

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6938637号
(P6938637)

(45) 発行日 令和3年9月22日(2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月3日(2021.9.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C07F 9/6561 (2006.01)	C07F 9/6561 C S P Z
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 2 1
A61K 31/675 (2006.01)	A61K 31/675
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00

請求項の数 13 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-533490 (P2019-533490)
 (86) (22) 出願日 平成29年12月20日 (2017.12.20)
 (65) 公表番号 特表2020-504733 (P2020-504733A)
 (43) 公表日 令和2年2月13日 (2020.2.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2017/067470
 (87) 國際公開番号 WO2018/119013
 (87) 國際公開日 平成30年6月28日 (2018.6.28)
 審査請求日 令和2年12月14日 (2020.12.14)
 (31) 優先権主張番号 62/437,753
 (32) 優先日 平成28年12月22日 (2016.12.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
 (31) 優先権主張番号 62/574,493
 (32) 優先日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
7065-0907 ローウェイ、イース
ト・リンカーン・アベニュー・126
126 East Lincoln Av
enue, Rahway, New J
ersey 07065-0907 U. S.
A.

最終頁に続く

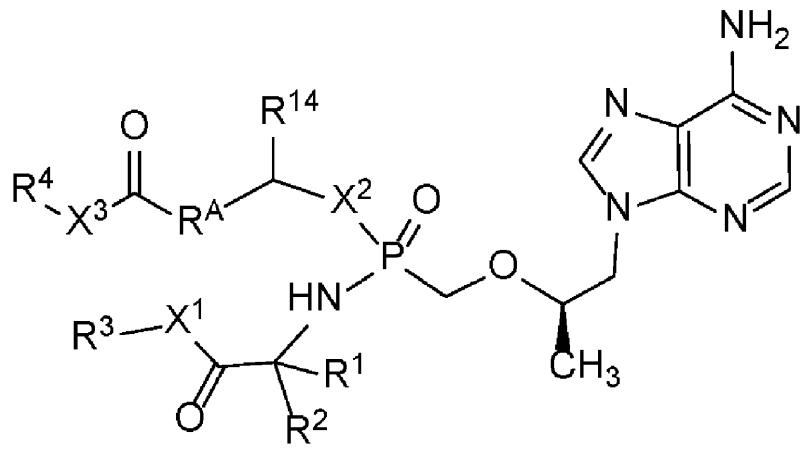
(54) 【発明の名称】テノホビルの抗ウイルス性脂肪族エステルプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【化 1】



[式中、

X¹ 及び X² の一方が - O - であり、他方は - O - 又は - S - であり；

20

X^3 は、 - O - 又は - S - であり；

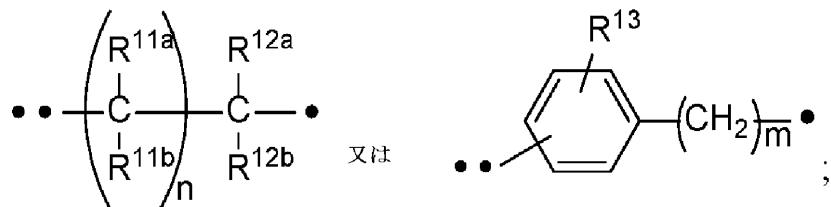
R^1 及び R^2 が両方とも同一のアルキル基であり、そして、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルから選択され；

R^3 は、 $C_1 - C_8$ アルキルであり；

R^4 は、 $C_1 - C_8$ アルキルであり；

R^A は、

【化 2】



10

であり、

ここで、「・」は - CH (R^{1-4}) への結合箇所であり、そして、「..」は - C (O) OR⁴ への結合箇所であり；

n は、0 又は 1 であり；

m は、0 又は 1 であり；

20

R^{1-1a} 及び R^{1-1b} は、それぞれ独立に、 - H 又は - $C_1 - C_3$ アルキルであり；

又は、 R^{1-1a} 及び R^{1-1b} が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ - $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；

R^{1-2a} 及び R^{1-2b} は、それぞれ独立に、 - H 又は - $C_1 - C_3$ アルキルであり；

又は、 R^{1-2a} 及び R^{1-2b} が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ - $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；

R^{1-3} は、H、 - $C_1 - C_3$ アルキル又はハロであり；そして

R^{1-4} は、H 又は - $C_1 - C_3$ アルキルである。】

【請求項 2】

R^1 及び R^2 が両方ともメチルである、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 3】

X^1 が - O - であり、そして、 X^2 が - O - 又は - S - である、請求項 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

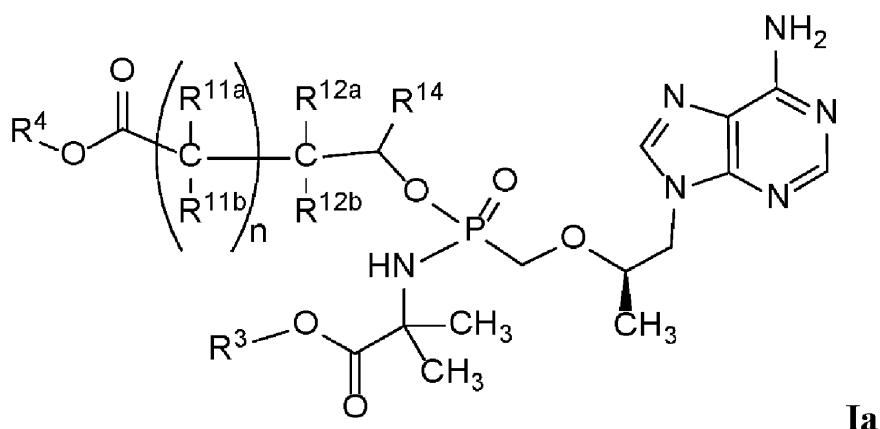
X^1 が - O - 又は - S - であり、そして、 X^2 が - O - である、請求項 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

下記構造式 I a を有する請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

40

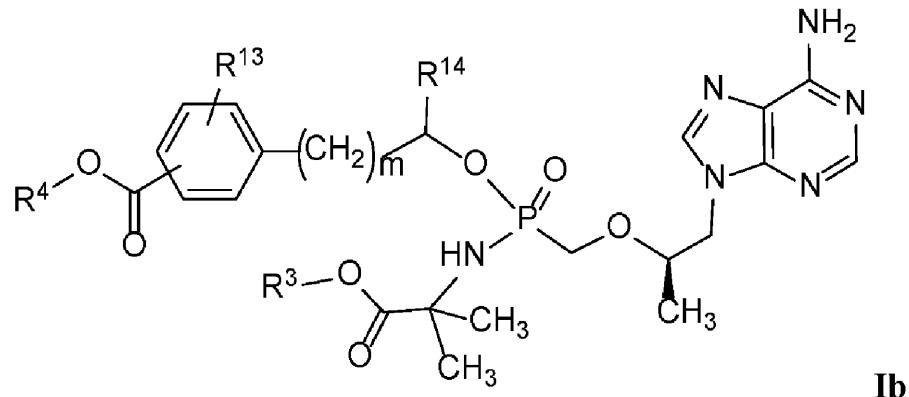
【化3】



【請求項 6】

下記構造式 I b を有する請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【化4】



【請求項 7】

プロピル 2 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ

) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート;

プロピル 2 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ

) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート;

イソプロピル 2 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポ

キシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート;

イソプロピル 2 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポ

キシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート;

イソプロピル 1 - ((((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - メチル -

1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) メチル) シクロプロパン

- 1 - カルボキシレート;

イソプロピル 1 - ((((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - メチル -

1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) メチル) シクロプロパン

- 1 - カルボキシレート;

エチル 1 - (2 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル

) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - エチル - 1

40

50

- オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) エチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート；

エチル 1 - (2 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) エチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート；

イソプロピル(5)-4-((((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート；

イソプロピル(S) - 4 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリ
ン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - メ
チル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) - 2 - メチルブタ
ノエート；

イソプロピル(5)-4-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート；

イソプロピル(S) - 4 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリ
ン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1
- プロポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) - 2 - メチルブタノエ
- ト ;

イソプロピル-2-(4-(R)-4-(R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)-5-フルオロベンゾエート；

イソプロピル2-(((((S))-((((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)-5-フルオロベンゾエート；

ペンチル 2 - (((S) - (((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパンオエート；

ペンチル 2 - (((R) - (((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパンオート；

イソプロピル 3 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンオエート；

イソプロピル 3 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((1 - イソプロポキシ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート;

イソプロピル(5)-3-((S)-((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリ
ン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メ
チル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)ブタノエート：

イソプロピル(5)-3-((((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリ
ン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メ
チル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)エスホリル)オキシ)ブタノエート・

イソプロピル 3 - (2 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン
- 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1 -
プロポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) エチル) ベンゾエート ;
イソプロピル 3 - (2 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン
- 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1 -
プロポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) エチル) ベンゾエート ;
プロピル 2 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル
) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロピル
) チオ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート ;
プロピル 2 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル
) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロピル
) チオ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート ;
イソプロピル 3 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 -
イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (プロ
ピルチオ) プロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) プロパノエート ;
イソプロピル 3 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 -
イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - (プロ
ピルチオ) プロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) プロパノエート ;
イソプロピル 3 - ((((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9
- イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - プロ
ポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) メチル) ベンゾエート ; 又は
イソプロピル 3 - ((((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9
- イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ - 1 - プロ
ポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) メチル) ベンゾエート
である請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

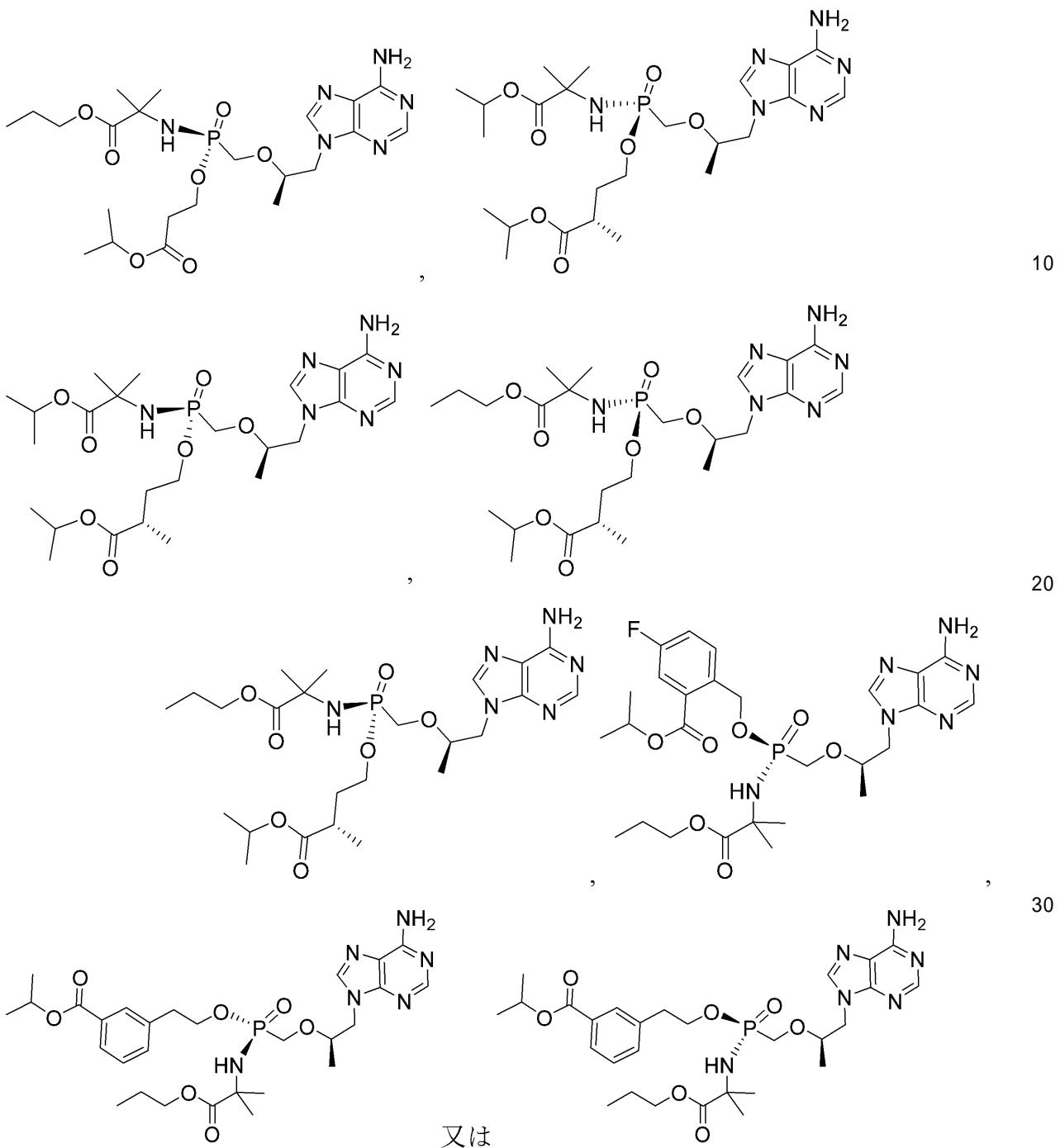
【請求項 8】

化合物が、

10

20

【化 5】

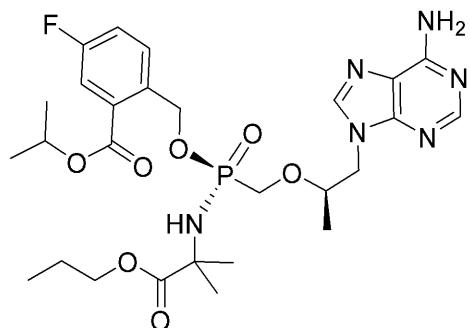


であるか、又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

40

【化6】



10

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

有効量の請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項11】

有効量のHIVプロテアーゼ阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、非ヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド系HIV逆転写酵素阻害剤、HIV融合阻害剤及びHIV侵入阻害剤から選択される1以上の追加のHIV抗ウイルス薬をさらに含む、請求項10に記載の医薬組成物。

20

【請求項12】

有効量のアバカビル、硫酸アバカビル、アバカビル+ラミブジン、アバカビル+ラミブジン+ジドブジン、アンプレナビル、アタザナビル、硫酸アタザナビル、AZT、カプラビリン、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、デラビルジン、メシル酸デラビルジン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エムビリン(emivirine)、エンフュービルタイド、エトラビリン、ホスアンプレナビル・カルシウム、インジナビル、硫酸インジナビル、ラミブジン、ラミブジン+ジドブジン、ロピナビル、ロピナビル+リトナビル、マラビロック、ネルフィナビル、メシル酸ネルフィナビル、ネビラピン、PPL-100、ラルテグラビル、リルピビリン、リトナビル、サクイナビル、メシル酸サクイナビル、スタブジン、チプラナビル又はビクリビロックから選択される1以上の追加のHIV抗ウイルス薬をさらに含む、請求項10に記載の医薬組成物。

30

【請求項13】

対象者においてHIV感染の予防若しくは治療に又はAIDSの予防、治療若しくは発症遅延に使用するための、請求項10に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)と称されるレトロウイルス、特にHIV1型(HIV-1)及び2型(HIV-2)として知られる株は、後天性免疫不全症候群(AIDS)として知られる免疫不全疾患に病原因的に関連付けられてきた。HIV血清要請個体は最初は無症候であるが、代表的にはAIDS関連症候群(ARC)、次にAIDSを発症する。罹患した個体は、重篤な免疫抑制を示し、それによって衰弱性で、最終的に致死的な日和見感染に対する感受性が高くなる。宿主細胞によるHIVの複製では、ウイルスゲノムの宿主細胞DNAへの組み込みが必要である。HIVはレトロウイルスであることから、HIV複製サイクルには、逆転写酵素(RT)として知られる酵素を介してのウイルスRNAゲノムのDNAへの転写が必要である。

40

【0002】

逆転写酵素は、三つの既知の酵素機能を有する。その酵素は、RNA依存性DNAポリ

50

メラーゼとして、リボヌクレアーゼとして、そしてDNA依存性DNAポリメラーゼとして作用する。RNA依存性DNAポリメラーゼとしてのその役割において、RTは、ウイルスRNAの一本鎖DNAコピーを転写する。リボヌクレアーゼとして、RTは元のウイルスRNAを破壊し、元のRNAから産生されたばかりのDNAを遊離させる。ウイルスRNA依存性重合プロセス中、DNA依存性重合を開始するため、RNAを除去し、ポリプリントラクトを保存状態とするのに、RTのリボヌクレアーゼ活性が必要である。DNA依存性DNAポリメラーゼとして、RTは第1のDNA鎖を鋳型として用いて第2の相補的DNA鎖を作る。その二つの鎖は二本鎖DNAを形成し、それはHIVインテグラーゼによって宿主細胞のゲノムに組み込まれる。

【0003】

10

HIV RTの酵素機能を阻害する化合物が感染細胞内でHIVの複製を阻害することが知られている。これらの化合物は、ヒトにおけるHIV感染の治療において有用である。RT阻害剤の分類には、非ヌクレオシド系活性部位競合RT阻害剤(NNRTIs)、例えば、エファビレンツ(EFV)、ネビラピン(NVP)、エトラビリン(ETR)及びリルピビリン(RPV)、並びに、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NsRTIs)及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NtRTIs)を包含する活性部位RT阻害剤(まとめて、NRTIと称される)を含む。NsRTIの例には、3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT)、2',3'-ジデオキシイノシン(ddi)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC)、2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン(ddT)、2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン(3TC)、アバカビル、エムトリシタビン及びヌクレオシド逆転写酵素転移阻害剤としても知られる4'-エチニル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン(EFdA)を含む。NtRTIの例には、テノホビル(TFV、「PMPA」としても知られている、9-(2-ホスホリル-メトキシプロピル)アデニン)、テノホビルジソプロキシルフマレート(VIREAD(登録商標))、US特許第5977089号、同5935946号)及びテノホビルアラフェナミドフマレート(US特許第7390791号、US特許第8,754,065号)を含む。

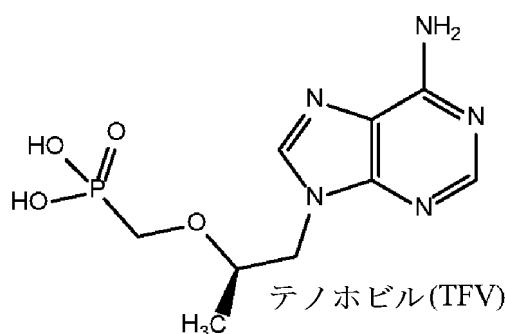
20

【0004】

30

TFVは、ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤(NRTIs)として知られているHIV抗レトロウイルス(ARV)薬のクラスに属する。テノホビルは、モノホスホネートである:

【化1】

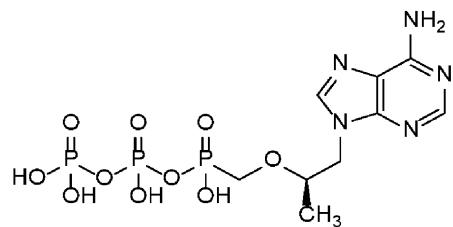
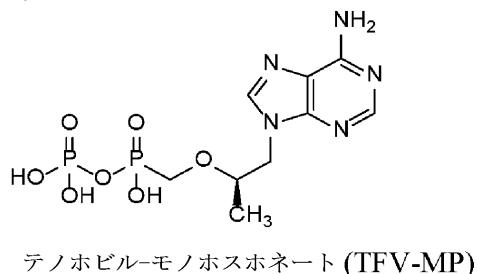


40

【0005】

TFVは、細胞によって取り込まれた後、最初に、アデノシンモノホスフェートキナーゼによってテノホビル-モノホスフェート(TFV-MP)に変換され、次いで、5'-ヌクレオシドジホスフェートキナーゼによって、抗ウイルス活性を有するテノホビル-ジホスフェート(TFV-DP)に変換される。

【化2】



10

【0006】

TFV-DPは、HIV逆転写酵素による相補的DNA鎖への取り込みに関して、天然の基質（デオキシアデノシントリホスフェート）と競合することによってHIV DNAの合成を阻害し；取り込まれた後、TFVは、次のヌクレオチドを付加するのに必要な3

-ヒドロキシル基を欠いていることにより、鎖終結因子として作用する。TFVは、細胞透過性に乏しく、従って、生物学的利用能が限られている。テノホビルジソプロキシルスマレート(TDF)は、HIV感染の治療に関して認可されており、そして、Gileadによって、商品名VIREAD(商標名)で販売されている。該ジソプロキシルプロドラッグでは、細胞透過性及び経口投与後の吸収が改善されており、そのプロ部分(promote)は吸収後速やかに開裂されて親TFVを生成させる。結果として、TFVの血中濃度は、TDFの血中濃度よりも極めて高い。テノホビルアラフェナミドスマレート(TAF)は、現在、医薬製品GENVOYA(登録商標)、ODEFSEY(登録商標)及びDESCOVY(登録商標)の中でHIV感染を治療するためのさらなるARVと組み合わされる活性成分として、USFDAによって認可されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第5977089号

30

【特許文献2】米国特許第5935946号

【特許文献3】米国特許第7390791号

【特許文献4】米国特許第8754065号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

前記薬剤は、それぞれ、HIV感染及びAIDSの治療において有効であるが、さらなるRT阻害剤を包含するさらなるHIV抗ウイルス薬を開発することが依然として求められている。特に問題なのは、既知阻害剤に対して抵抗性を示す突然変異HIV株の発生である。AIDSを治療するためにRT阻害剤を使用することによって、多くの場合、該阻害剤に対して感受性が低いウイルスがもたらされる。この抵抗性は、代表的には、pol遺伝子の逆転写酵素部分において生じる突然変異の結果である。HIV感染を予防するために抗ウイルス化合物を継続的に使用することは、必然的に、HIVの新たな抵抗性株の出現をもたらす。従って、突然変異HIV株に対して有効な新規RT阻害剤が特に求められている。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

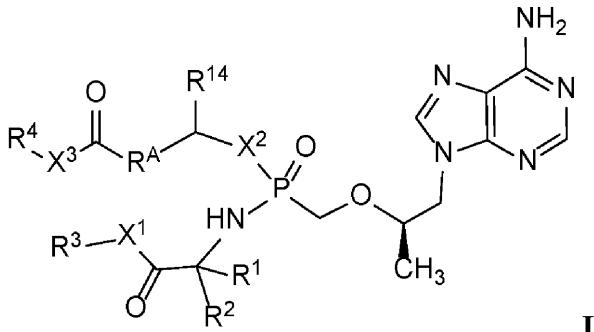
本開示は、テノホビルの脂肪族エステルプロドラッグ、及び、ヌクレオチド逆転写酵素の阻害におけるそれらの使用に関する。HIV逆転写酵素の阻害における該化合物の使用に加えて、本開示は、さらに、HIVによる感染の予防、HIVによる感染の治療、並びに、AIDS及び/又はARCの予防、治療及び/又はそれらの発症若しくは進行の遅延における該化合物の使用にも関する。

50

【発明を実施するための形態】

【0010】

本開示は、下記構造式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関し、
【化3】



I

【0011】

式中、

X¹ は、 - O - 又は - S - であり；

X² は、 - O - 又は - S - であり；

X³ は、 - O - 又は - S - であり；

R¹ は、 (a) - C_{1~4} アルキル、(b) - OH、- SH、- SCH₃、- NH₂、
- NH - C(=NH) - NH₂ で置換されている - C_{1~4} アルキル、(c) - CH₂ -
フェニル、(d) - CH₂ - フェノール、(e) - (CH₂)_{1~2} - COOH、(f)
- (CH₂)_{1~2} - CONH₂、(g) - CH₂ - 1H - インドール、(h) - CH₂
- イミダゾール、(i) アリール (例えばフェニル又はナフチル (これらに限定されるものではない))、又は、(j) ヘテロアリール (例えばピリジン (これに限定されるものではない)) であり；

R² は、(a) - C_{1~4} アルキル、(b) - OH、- SH、- SCH₃、- NH₂、
- NH - C(=NH) - NH₂ で置換されている - C_{1~4} アルキル、(c) - CH₂ -
フェニル、(d) - CH₂ - フェノール、(e) - (CH₂)_{1~2} - COOH、(f)
- (CH₂)_{1~2} - CONH₂、(g) - CH₂ - 1H - インドール、(h) - CH₂
- イミダゾール、(i) アリール (例えばフェニル又はナフチル (これらに限定されるものではない))、又は、(j) ヘテロアリール (例えばピリジン (これに限定されるものではない)) であり；

又は、R¹ 及び R² が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、- C_{3~6} シクロアルキル又は4~6員複素環を形成し；

R³ は、

(a) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている - C_{1~10} アルキル
[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- CN、- CF₃、- OR⁵^a、
- SH、- NR⁶ R⁷、- C_{3~6} シクロアルキル又はスピロ - C_{3~6} シクロアル
キルである。]、

(b) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている - CH₂ - フェニル
[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR⁸^a、- SH、- NR⁶
R⁷ 又は - C_{1~3} アルキルである。]、

(c) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている - C_{3~8} シクロアル
キル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR⁸^a、- SH、
- NR⁶ R⁷ 又は - C_{1~3} アルキルである。]、

(d) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されているアリール [ここで、各
置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR⁸^a、- SH、- NR⁶ R⁷ 又は
- C_{1~3} アルキルである。]、

(e) - C_{1~5} アルキル - X - C_{1~5} アルキル [ここで、Xは、O、S 又は NH

50

である。]、

(f) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されているヘテロアリール[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8a}、-SH、-NR⁶R⁷又は-C_{1~3}アルキルである。]、又は

(g) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている複素環[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8a}、-SH、-NR⁶R⁷又は-C_{1~3}アルキルである。]

であり；

R⁴は、

(a) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている-C_{1~10}アルキル[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-CN、-CF₃、-OR^{5b}、-SH、-NR⁹R¹⁰、-C_{3~6}シクロアルキル又はスピロ-C_{3~6}シクロアルキルである。]、

(b) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている-CH₂-フェニル[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8b}、-SH、-NR⁹R¹⁰又は-C_{1~3}アルキルである。]、

(c) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている-C_{3~8}シクロアルキル[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8b}、-SH、-NR⁹R¹⁰又は-C_{1~3}アルキルである。]、

(d) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されているアリール[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8b}、-SH、-NR⁹R¹⁰又は-C_{1~3}アルキルである。]、

(e) -C_{1~5}アルキル-X-C_{1~5}アルキル[ここで、Xは、O、S又はNHである。]、

(f) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されているヘテロアリール[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8b}、-SH、-NR⁹R¹⁰又は-C_{1~3}アルキルである。]、又は

(g) 置換されていないか1~3個の置換基で置換されている複素環[ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、プロモ、-OR^{8b}、-SH、-NR⁹R¹⁰又は-C_{1~3}アルキルである。]であり；

R^{5a}及びR^{5b}は、それぞれ独立に、-H又は-C_{3~6}シクロアルキルであり；

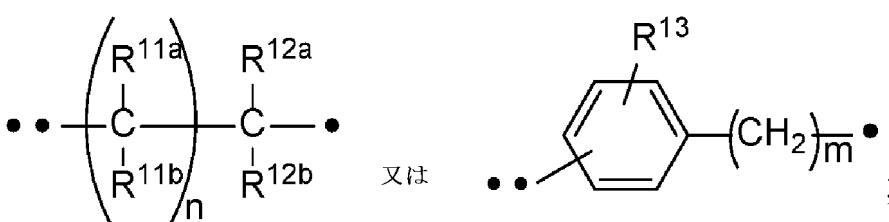
R⁶及びR⁷は、それぞれ独立に、-H、-C_{1~3}アルキル又は-C_{3~6}シクロアルキルであり；

R^{8a}及びR^{8b}は、それぞれ独立に、-H、-C_{1~3}アルキル又は-C_{3~6}シクロアルキルであり；

R⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立に、-H、-C_{1~3}アルキル又は-C_{3~6}シクロアルキルであり；

R^Aは、

【化4】



【0012】

であり、

10

20

30

40

50

ここで、「・」は $-CH(R^{1-4})$ への結合箇所であり、そして、「··」は $-C(O)X^3R^4$ への結合箇所であり；

n は、0(ゼロ)又は1(一)であり；

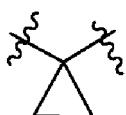
m は、0(ゼロ)又は1(一)であり；

R^{1-1}^a 及び R^{1-1}^b は、それぞれ独立に、-H又は $-C_{1-3}$ アルキル(例えば、 $-CH_3$)であり；

又は、 R^{1-1}^a 及び R^{1-1}^b が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- C_{3-6} シクロアルキル(例えば、

【化5】

10



【0013】

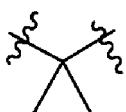
)を形成し；

R^{1-2}^a 及び R^{1-2}^b は、それぞれ独立に、-H又は $-C_{1-3}$ アルキル(例えば、 $-CH_3$)であり；

又は、 R^{1-2}^a 及び R^{1-2}^b が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- C_{3-6} シクロアルキル(例えば、

【化6】

20



【0014】

)を形成し；

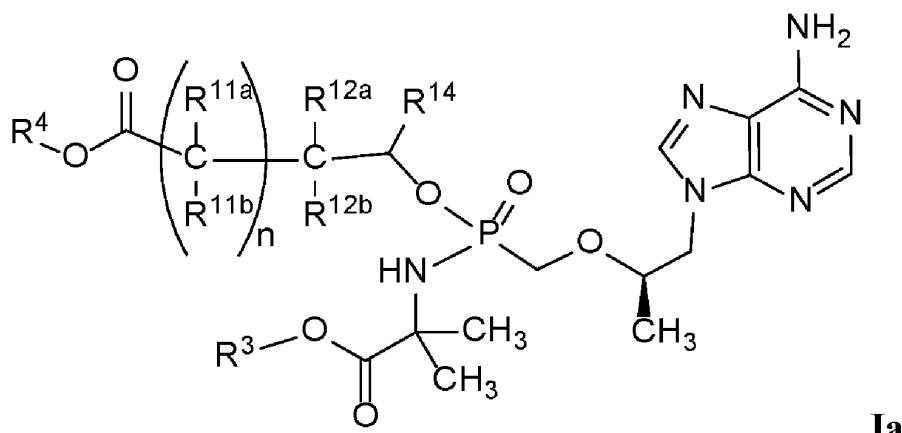
R^{1-3} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル又はハロ(例えば、F、Cl又はBr)であり；そして

R^{1-4} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル又はハロ(例えば、F、Cl又はBr)である。

【0015】

本開示の1実施形態は、下記式Iaの化合物又は薬学的に許容されるその塩であり、

【化7】



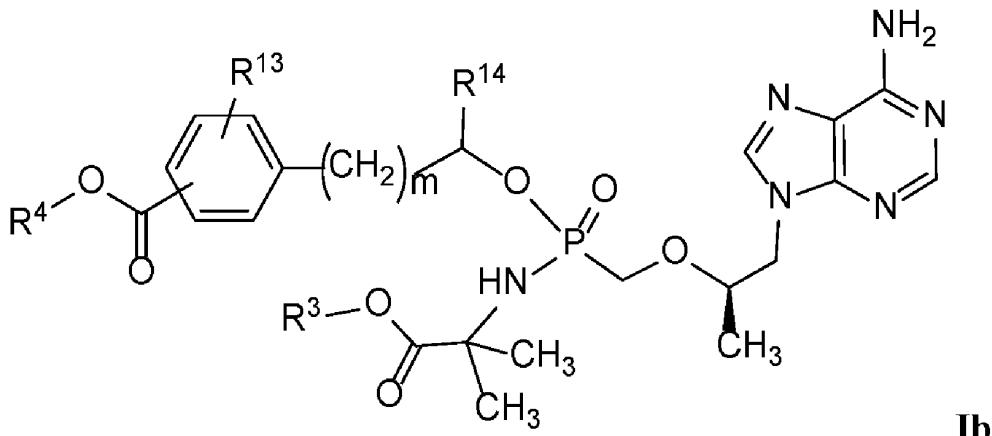
【0016】

50

式中、可変要素は式 I で定義の通りである。

【0017】

本開示の別の実施形態は、下記式 I b の化合物又は薬学的に許容されるその塩であり、
【化 8】



10

Ib

【0018】

式中、可変要素は式 I で定義の通りである。

20

【0019】

本開示の実施形態 1 は、R¹ 及び R² がそれぞれ独立に、-C₁-₄ アルキルから選択される、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩である。この実施形態の一つのクラスにおいて、R¹ 及び R² は、-C₁-₄ アルキルであり、両方とも同じ部分である。この実施形態の別のクラスにおいて、R¹ 及び R² は、両方ともメチル、エチル、プロピル又は i - プロピルである。この実施形態のさらに別のクラスにおいて、R¹ 及び R² は、両方ともメチルである。

【0020】

本開示の実施形態 2 は、R¹⁻⁴ が H、-C₁-₃ アルキル又はハロである、式 I、I a 若しくは I b の化合物、又は実施形態 1、又はこれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。実施形態 2 の一つのクラスにおいて、R¹⁻⁴ は、H、-C_H₃、又はハロ（例えば、F、Cl 又は Br）であり；又は R¹⁻⁴ は H 又は -C_H₃ であり；又は R¹⁻⁴ は H である。

30

【0021】

本開示の実施形態 3 は、n がゼロであり (C_R¹⁻¹^aR¹⁻¹^b が非存在であり、C_R¹⁻²^aR¹⁻²^b が式 I 中の C(O)X³R⁴ 又は式 I a 中の COOR⁴ に直接結合していることを意味する)、R¹⁻²^a 及び R¹⁻²^b が式 I で定義の通りである、式 I 若しくは I a の化合物、又は実施形態 1 若しくは 2、又はこれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0022】

40

本開示の実施形態 4 a は、

n が 1 であり；

R¹⁻¹^a 及び R¹⁻¹^b が、独立に -H 又は -C₁-₃ アルキル（例えば、-C_H₃）であり、

R¹⁻²^a 及び R¹⁻²^b が、独立に -H 又は -C₁-₃ アルキル（例えば、-C_H₃）であり、又は R¹⁻²^a 及び R¹⁻²^b が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ - C₃-₆ シクロアルキル（例えば、スピロ - シクロプロピル）を形成している、式 I 若しくは I a の化合物、又は実施形態 1 若しくは 2、又はこれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0023】

50

本開示の実施形態 4 b は、

n が 1 であり；

R^{1 1 a} 及び R^{1 1 b} が、独立に - H 又は - C_{1 - 3} アルキル（例えば、- CH₃）であり、又は R^{1 1 a} 及び R^{1 1 b} が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ - C_{3 - 6} シクロアルキル（例えば、スピロ - シクロプロピル）を形成しており、

R^{1 2 a} 及び R^{1 2 b} が、独立に - H 又は - C_{1 - 3} アルキル（例えば、- CH₃）である、式 I 若しくは I a の化合物、又は実施形態 1 若しくは 2、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0024】

10

本開示の実施形態 5 は、m がゼロである（即ち、(CH₂)_m が非存在であり、CH(R^{1 4}) がフェニル環に直接結合している）、式 I 若しくは I b の化合物、又は実施形態 1 若しくは 2、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0025】

本開示の実施形態 6 は、m が 1 である、式 I 若しくは I b の化合物、又は実施形態 1 若しくは 2、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0026】

本開示の実施形態 7 は、R^{1 3} が H、- C_{1 - 3} アルキル又はハロである、式 I 若しくは I b の化合物、又は実施形態 1、2、5 若しくは 6、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。実施形態 7 の一つのクラスにおいて、R^{1 3} は H、- CH₃ 又はハロ（例えば、F、Cl 又は Br）である。

20

【0027】

本開示の実施形態 8 は、

R³ が、

(a) - C_{1 - 8} アルキル、- CH₂CH₂OH、- CH₂CH₂CH₂OH、- CH₂CH₂SH、- CH₂CH₂CH₂SH、- CH₂CH₂NH₂、- CH₂CH₂CH₂NH₂、- CH₂CH₂CF₂CH₃ 又は - CH₂CH₂CF₃；

(b) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - CH₂- フェニル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8 a}、- SH、- NR⁶R⁷ 又は - C_{1 - 3} アルキルである。]、

30

(c) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - C_{3 - 6} シクロアルキル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8 a}、- SH、- NR⁶R⁷ 又は - C_{1 - 3} アルキルである。]、

(d) それぞれ置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、フェニル又はナフチル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8 a}、- SH、- NR⁶R⁷ 又は - C_{1 - 3} アルキルである。]、

(e) - CH₂CH₂OCH₃、- CH₂CH₂CH₂OCH₃、- CH₂CH₂SCH₃、- CH₂CH₂CH₂SC₃、- CH₂CH₂NHC₃、- CH₂CH₂CH₂NHCH₃、

40

(f) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されているピリジル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8 a}、- SH、- NR⁶R⁷ 又は - C_{1 - 3} アルキルである。]、又は

(g) それぞれ置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8 a}、- SH、- NR⁶R⁷ 又は - C_{1 - 3} アルキルである。]

である、式 I、I a 若しくは I b の化合物、又は実施形態 1、2、3、4、5、6 若しくは 7、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0028】

50

実施形態 8 の第 1 のクラスにおいて、 R^3 は、

(a) - C_{1-8} アルキル、- CH_2CH_2OH 、- $CH_2CH_2CH_2OH$ 、- CH_2CH_2SH 、- $CH_2CH_2CH_2SH$ 、- $CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2CF_2CH_3$ 又は - $CH_2CH_2CF_3$ ；

(b) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - CH_2 - フェニル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8a} 、- SH 、- NR^6R^7 又は - C_{1-3} アルキルである。]、又は

(c) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - C_{3-6} シクロアルキル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8a} 、- SH 、- NR^6R^7 又は - C_{1-3} アルキルである。]

である。

【0029】

実施形態 8 の第 2 のクラスにおいて、 R^3 は - C_{1-8} アルキルであり、その第 3 のクラスにおいて、 R^3 は - C_{2-6} アルキルである。

【0030】

本開示の実施形態 9 は、

R^4 が、

(a) - C_{1-8} アルキル、- CH_2CH_2OH 、- $CH_2CH_2CH_2OH$ 、- CH_2CH_2SH 、- $CH_2CH_2CH_2SH$ 、- $CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2CF_2CH_3$ 又は - $CH_2CH_2CF_3$ ；

(b) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - CH_2 - フェニル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8b} 、- SH 、- NR^9R^{10} 又は - C_{1-3} アルキルである。]、

(c) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - C_{3-6} シクロアルキル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8b} 、- SH 、- NR^9R^{10} 又は - C_{1-3} アルキルである。]、

(d) それぞれ置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、フェニル又はナフチル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8b} 、- SH 、- NR^9R^{10} 又は - C_{1-3} アルキルである。]、

(e) - $CH_2CH_2OCH_3$ 、- $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、- $CH_2CH_2SCH_3$ 、- $CH_2CH_2SCCH_3$ 、- $CH_2CH_2NHCCH_3$ 、- $CH_2CH_2CH_2NHCCH_3$ ；

(f) 置換されていないか独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されているピリジル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8b} 、- SH 、- NR^9R^{10} 又は - C_{1-3} アルキルである。]、又は

(g) それぞれ置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8b} 、- SH 、- NR^9R^{10} 又は - C_{1-3} アルキルである。]

である、式 I、Ia 若しくは Ib の化合物、又は実施形態 1、2、3、4、5、6、7 若しくは 8、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。

【0031】

実施形態 9 の第 1 のクラスにおいて、 R^4 は、

(a) - C_{1-8} アルキル、- CH_2CH_2OH 、- $CH_2CH_2CH_2OH$ 、- CH_2CH_2SH 、- $CH_2CH_2CH_2SH$ 、- $CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、- $CH_2CF_2CH_3$ 又は - $CH_2CH_2CF_3$ ；

(b) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - CH_2 - フェニル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、- OR^{8b} 、- SH 、- NR^9R^{10} 又は - C_{1-3} アルキルである。]、又は

(c) 置換されていないか 1 ~ 3 個の置換基で置換されている - C_{3-6} シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル [ここで、各置換基は、独立にフルオロ、クロロ、ブロモ、-OR^{8b}、-SH、-N
R⁹R¹⁰又は-C₁₋₃アルキルである。]
である。

【0032】

実施形態9の第2のクラスにおいて、R⁴は、-C₁₋₈アルキルであり、その第3のクラスにおいて、R⁴は-C₂₋₆アルキルである。

【0033】

本開示の実施形態10は、R³及びR⁴がそれぞれ独立に、-C₁₋₈アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル又は-CH₂-フェニルであり、R³及びR⁴のそれぞれが、置換されていないか、式Iで定義のように置換されている、式I、Ia若しくはIbの化合物、又は実施形態1、2、3、4、5、6若しくは7のいずれか一つ、又はそれらのいずれかのクラス、又は前記の薬学的に許容される塩である。そのクラス(A)において、R³は、-C₁₋₈アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル又は-CH₂-フェニルであり、R⁴は-C₁₋₈アルキル又は-C₃₋₆シクロアルキルである。そのクラス(B)において、R³及びR⁴は、それぞれ独立に、-C₂₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は-CH₂-フェニルから選択される。そのクラス(C)において、R³及びR⁴は、それぞれ独立に、-C₁₋₈アルキルから選択され、又は、その下位クラスにおいて、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、-C₂₋₆アルキルから選択される。

【0034】

本開示の実施形態11は、X¹及びX²の一方が-O-であり、他方が-O-又は-S-である、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩である。その一つのクラスにおいて、X¹及びX²は両方とも-O-である。その別のクラスにおいて、X¹及びX²は両方とも-S-である。

【0035】

本開示の実施形態12は、X³が-O-である、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【0036】

本開示の実施形態13は、

X¹及びX²の一方が-O-であり、他方が-O-又は-S-であり；

X³が、-O-又はSであり；

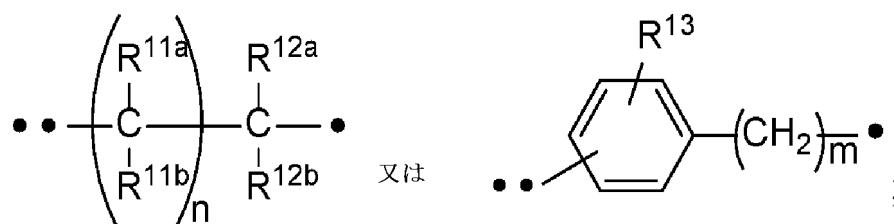
R¹及びR²が、両方とも同じアルキル基であり、そのアルキル基が、メチル、エチル、プロピル又はi-プロピルであり；

R³が、-C₁₋₈アルキルであり；

R⁴が、-C₁₋₈アルキルであり；

R^Aが、

【化9】



【0037】

であり、

ここで、「・」が-CH(R¹⁻⁴)への結合箇所であり、そして、「..」が-C(O)OR⁴への結合箇所であり；

nが、0又は1であり；

10

20

30

40

50

m が、0 又は 1 であり；

$R^{1\ 1\ a}$ 及び $R^{1\ 1\ b}$ が、それぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであるか、又は、 $R^{1\ 1\ a}$ 及び $R^{1\ 1\ b}$ が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- $C_{3\ \sim\ 6}$ シクロアルキルを形成し；

$R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ が、それぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであるか、又は、 $R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- $C_{3\ \sim\ 6}$ シクロアルキルを形成し；

$R^{1\ 3}$ が、H、- $C_{1\ \sim\ 3}$ アルキル又はハロであり；そして

$R^{1\ 4}$ が、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルである、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

10

【0038】

本開示の実施形態14は、

X^1 が- $O-$ であり、 X^2 が- $O-$ であり、 X^3 が- $O-$ であり；

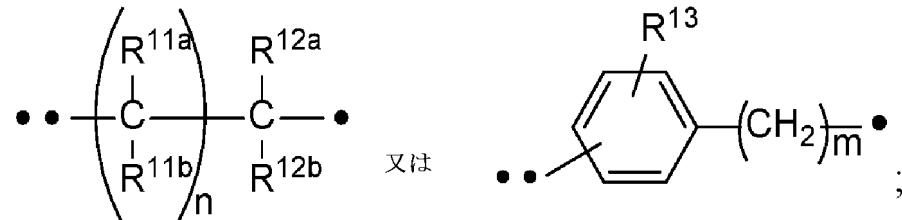
R^1 及び R^2 が、両方ともメチルであり；

R^3 が、- $C_{2\ \sim\ 6}$ アルキルであり；

R^4 が、- $C_{2\ \sim\ 6}$ アルキルであり；

R^A が、

【化10】



20

【0039】

であり、

ここで、「・」が- $CH(R^{1\ 4})$ への結合箇所であり、そして、「・・・」が- $C(O)OR^4$ への結合箇所であり；

30

n が0である場合、 $R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ は、それぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであるか、又は、 $R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- $C_{3\ \sim\ 6}$ シクロアルキル（例えば、スピロ-シクロプロピル）を形成し；

n が1である場合、

(a) $R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ は、それぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであるか、又は、 $R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- $C_{3\ \sim\ 6}$ シクロアルキル（例えば、スピロ-シクロプロピル）を形成し、そして、 $R^{1\ 1\ a}$ 及び $R^{1\ 1\ b}$ がそれぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであり；又は

(b) $R^{1\ 2\ a}$ 及び $R^{1\ 2\ b}$ が、それぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであり； $R^{1\ 1\ a}$ 及び $R^{1\ 1\ b}$ が、それぞれ独立に、-H 又は $-C_{1\ \sim\ 3}$ アルキルであるか、又は $R^{1\ 1\ a}$ 及び $R^{1\ 1\ b}$ が、それらが両方とも結合している炭素と一緒にになって、スピロ- $C_{3\ \sim\ 6}$ シクロアルキル（例えば、スピロ-シクロプロピル）を形成し；

m が、0 又は 1 であり；

$R^{1\ 3}$ が、H、- $C_{1\ \sim\ 3}$ アルキル、F、Cl 又は Br であり；そして

$R^{1\ 4}$ が、-H 又は $-CH_3$ である、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

40

【0040】

本明細書において式Iの化合物についての言及は、式I、Ia及びIbの化合物並びにそれらの全ての実施形態、クラス及び下位クラスを包含し、本明細書における実施例の化

50

合物を含む。

【0041】

式Iの化合物中のある部分が複数の置換基によって置換されていても良い場合、各置換基の定義は、各出現で独立に選択される。

【0042】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、指定範囲内で指定数の炭素原子を有する、分岐及び直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、「C₁ - 8アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、7又は8個の炭素原子を有する、全ての可能な異性体を含む直鎖若しくは分岐のアルキル基を意味し、オクチル、ヘプチル、ヘキシル及びペンチル異性体、並びにn-、イソ-、sec-及びtert-ブチル(ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、総称して「C₄アルキル」；Bu=ブチル)、n-及びi-プロピル(プロピル、i-プロピル、総称して「C₃アルキル」；Pr=プロピル)、エチル(Et)及びメチル(Me)のそれぞれを含む。「C₁ - 6アルキル」は、1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子を有し、7個若しくは8個の炭素原子を含むものを除くC₁ - 8アルキル内にアルキル基のそれぞれを含む。「C₁ - 4アルキル」は、1、2、3若しくは4個の炭素原子を有し、n-、i-、s-及びt-ブチル、n-及びi-プロピル、エチル及びメチルのそれぞれを含む。「C₁ - 3アルキル」は、1、2若しくは3個の炭素原子を有し、n-プロピル、i-プロピル、エチル及びメチルのそれぞれを含む。10

【0043】

「シクロアルキル」は、指定されている範囲内の示されている数の炭素原子を有する環化アルキルを意味する。従って、例えば、「C₃ - 8シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルの各々を含む。「C₃ - 6シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルの各々を含む。シクロアルキルが式Iの化合物におけるアルキル基上の置換基である場合、そのシクロアルキル置換基は、そのアルキル基における利用可能な任意の炭素原子に結合することができる。下記のものは、-C₃ - 6シクロアルキル置換基の例であり、ここで、該置換基は、太線でのシクロプロピルである。20

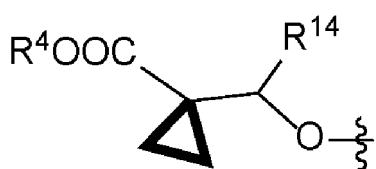
【化11】



【0044】

「スピロ-C₃ - 6シクロアルキル」は、非末端炭素原子に結合しているシクロアルキル環を意味し、ここで、該非末端炭素原子は、シクロアルキル基と共有されている。スピロ-C₃ - 6シクロアルキルには、スピロ-シクロプロピル、スピロ-シクロブチル、スピロ-シクロペンチル及びスピロ-シクロヘキシルの各々を含む。下記は、スピロ-C₃ - 6シクロアルキル置換基の例であり、ここで、該置換基は、太線でのスピロ-シクロブロピルである。40

【化12】



【0045】

10

20

30

40

50

- C₁ - 5 アルキル - X - C₁ - 5 アルキル基の例には、 - C H₂ C H₂ O C H₃、 - C H₂ C H₂ O C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ C H₂ O C H₃、 - C H₂ C H₂ C H₂ O C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ S C H₃、 - C H₂ C H₂ S C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ S C H₃、 - C H₂ C H₂ N H C H₃、 - C H₂ C H₂ N H C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ N H C H₃、 又は - C H₂ C H₂ N H C H₂ C H₃ を含むが、これらに限定されるものではない。

【0046】

「アリール」は、(i) フェニル、(ii) 少なくとも一つの環が芳香族である 9 員又は 10 員の二環式縮合炭素環式環系及び(iii) 少なくとも一つの環が芳香族である 11 ~ 14 員の三環式縮合炭素環式環系を意味する。適切なアリールとしては、例えば、置換されているフェニル及び置換されていないフェニル並びに置換されているナフチル及び置換されていないナフチルを含む。特に興味深いアリールは、置換されていないか又は置換されているフェニルである。

【0047】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードを指し；クロロ、フルオロ及びプロモは、興味深いハロゲン類であり、特にはクロロ及びフルオロである。

【0048】

「ヘテロアリール」は、(i) N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子（ここで、各 N は、オキシドの形態であってもよい）を含む 5 員又は 6 員のヘテロ芳香環、及び、(ii) 9 員又は 10 員の二環式縮合環系（ここで、(ii) の縮合環系は、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含んでおり、該縮合環系内の各環は、0 個、1 個又は 2 個以上のヘテロ原子を含んでおり、少なくとも一つの環は、芳香族であり、各 N は、オキシドの形態であっても良く、芳香族ではない環における各 S は、S(O) 又は S(O)₂ であってもよい。）を意味する。5 員ヘテロ芳香環の例には、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル（即ち、1, 2, 3 - トリアゾリル、又は、1, 2, 4 - トリアゾリル）、トリアゾリノン（例えば、2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン）、イミダゾリル、テトラゾリル、フラニル、フラノニル（例えば、フラン - 2(5H) - オン）、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（即ち、1, 2, 3 - 、1, 2, 4 - 、1, 2, 5 - (フラザニル)、又は、1, 3, 4 - オキサジアゾリル異性体）、オキサトリアゾリル、及びチアジアゾリルを含むが、これらに限定されるものではない。6 員ヘテロ芳香環の例には、ピリジル（ピリジニルとも称される）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル及びトリアジニルを含むが、これらに限定されるものではない。9 員及び 10 員のヘテロ芳香族二環式縮合環系の例には、ベンゾフラニル、インドリル、インダゾリル、ナフチリジニル、イソベンゾフラニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロメニル、キノリニル、イソキノリニル、イソインドリル、ベンゾピペリジニル、ベンゾフラニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリニル及びイソインドリニルを含む。ヘテロアリールの一つのクラスには、置換されていないか置換されている(1)チエニル、フリル、チアゾリル及びオキサゾリル、並びに(2)炭素原子及び 1 個若しくは 2 個の N ヘテロ原子からなる 6 員ヘテロアリール、例えばピリミジニル、ピラジニル若しくはピリダジニルを含む。

【0049】

「複素環」という用語は、炭素原子と O、N 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子で構成されている(i) 4 ~ 7 員の飽和環及び(ii) 4 ~ 7 員の不飽和非芳香環を意味する。本開示の範囲内にある複素環には、例えば、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル、チアゼパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル及びジオキサンニルを含む。本開示の範囲内にある 4 ~ 7 員の不飽

10

20

30

40

50

和非芳香族複素環の例には、先行する文章に記載されている飽和複素環において単結合が二重結合で置き換えられている（例えば、炭素 - 炭素単結合が炭素 - 炭素二重結合で置き換えられている）前記飽和複素環に相当するモノ不飽和複素環を含む。

【0050】

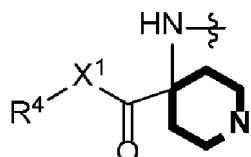
複素環の一つのクラスは、炭素原子と1個又は2個のヘテロ原子で構成される4～6員の飽和单環式環であり、ここで、該ヘテロ原子は、N、O及びSから選択される。4～6員の複素環の例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロチオピラニルを含み、その1サブクラスは、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0051】

下記のものは、一緒になって複素環を形成しているR¹及びR²の一例である。

【化13】



20

【0052】

本開示において使用するのに適している特定の環及び環系は、先行する段落に記載されている環及び環系に限定されないということは理解される。これらの環及び環系は、単に代表的なものである。

【0053】

当業者には理解されるように、本開示の特定の化合物は、互変異性体として存在し得る。これらの化合物の全ての互変異性体形態は、個別に分離されているか、又は、混合物で、本開示の範囲内にある。例えば、-OH置換基がヘテロ芳香環上に許容され、且つケト-エノール互変異性が可能である場合、該置換基が、実際に、全体として又は部分的にオキソ(=O)形態で存在し得るということは理解される。

30

【0054】

「安定な」化合物は、製造及び単離が可能であり、且つ、当該化合物を本明細書中に記載されている目的（例えば、対象者への治療投与又は予防投与）のために使用することを可能とするだけの期間にわたってその構造及び特性が本質的に変化しないでいるか又は本質的に変化しない状態におくことが可能な化合物である。本開示の化合物は、式I及びその実施形態によって包含される安定な化合物に限定される。例えば、式Iで定義される、ある部分は、置換されていないか置換されていても良く、置換されていても良い場合は、該部分に関して化学的に可能であり且つ安定な化合物を生じる置換パターン（即ち、置換基の数及び種類）を包含することを意図する。

【0055】

40

式Iの各化合物は、式Iで示されているように核酸塩基をリンに結合させるアルキル-エーテル連結基中に確定された(R)キラル中心を有するホスホンアミドからなり、置換基の選択に応じて、1以上の別のキラル中心を有し得る。例えば、本明細書中の実施例1～14の化合物はそれぞれ、不斉のリン中心を有している。従って、式Iの化合物は、複数のキラル中心（不斉中心又は立体中心とも称される）を有し得る。本開示は、リン不斉中心及び式Iの化合物に存在し得る任意の別の不斉中心で(R)立体配置又は(S)立体配置を有する式Iの化合物、並びに、それらの立体異性体混合物を包含する。

【0056】

本開示は、個々のジアステレオマー、特に、エピマー（即ち、同じ化学式で表されるが单一の原子の周囲の空間配置が異なっている化合物）を包含する。本開示は、全ての比率

50

でのジアステレオマーの混合物、特に、エピマーの混合物も含む。本開示の実施形態は、51%以上のエピマーのうちの1種類（これは、60%以上、70%以上、80%以上又は90%以上の1種類のエピマーを包含する）で富化されたエピマーの混合物も包含する。単一のエピマーが好ましい。個々の又は単一のエピマーは、キラル合成で得られた及び／又は一般に知られている分離及び精製技術を用いて得られたエピマーであって、1種類のエピマーが100%であり得るか、少量（例えば、10%以下）の反対のエピマーを含んでいてもよいエピマーを意味する。従って、個々のジアステレオマーは、純粹な形態（左旋性及び右旋性の両方の鏡像異性体として）での、ラセミ体形態での、そしてあらゆる比率での2種類のジアステレオマーの混合物の形態で、本開示の対象である。シス／トランス異性の場合、本開示は、シス型及びトランス型の両方並びに全ての比率でのこれら形態の混合物を包含する。

【0057】

個々のジアステレオマーの製造は、所望に応じて、慣習的な方法（例えば、クロマトグラフィー又は結晶化）で混合物を分離させることによって、合成に際して立体化学的に均一な原料を使用することによって、又は、立体選択的合成によって、実施することができる。任意に、立体異性体の分離に先立って誘導体化を実施しても良い。立体異性体の混合物の分離は、式Iの化合物の合成時に中間段階で実施することができるか、最終ラセミ生成物に対して実施することができる。絶対立体化学は、結晶生成物又は結晶中間体（これらは、必要に応じて、立体配置が既知である立体中心を含む試薬を用いて誘導体化されている）をX線結晶学によって確認することができる。あるいは、絶対立体化学は、振動円二色性（VCD）分光法分析によって確認することもできる。本開示は、そのような全ての異性体、並びに、そのようなラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及び互変異性体の塩、溶媒和物（水和物を含む）及び溶媒和塩、並びに、それらの混合物を包含する。

【0058】

式Iの化合物における原子は、それらの天然の同位体豊富度を示していてもよく、又は、1個以上の原子が同じ原子数を有するが原子質量若しくは質量数が自然界において支配的に見られる原子質量若しくは質量数とは異なっている特定の同位体に人為的に濃縮されてもよい。本開示は、式Iの化合物の全ての適切な同位体型を包含する。例えば、水素（H）の種々の同位体型としては、プロチウム（¹H）及び重水素（²H）を含む。プロチウムは、自然界で見られる水素の支配的な同位体である。重水素を濃縮することは、特定の治療上の利点、例えば、イン・ビボ半減期の増大若しくは必要とされる投与量の低減をもたらす場合があり、又は、生体サンプルの特性決定のための標準として有用な化合物を提供し得る。式の同位体濃縮された化合物は、当業者に知られている慣習的な方法によって、又は、適切な同位体濃縮された試薬及び／若しくは中間体を用いて、本明細書における図式及び実施例に記載の方法と同様の方法によって、過度の実験を行うことなく製造することができる。

【0059】

当該化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的にも他の場合でも望ましくないものではない（例えば、その被投与者にとって毒性もなく、それ以外の有害性もない）塩を指す。式Iの化合物は、定義により少なくとも一つの塩基性基を含み、本開示は、その対応する薬学的に許容される塩を包含する。式Iの化合物が1以上の酸性基を含む場合、本開示は、その対応する薬学的に許容される塩も包含する。従って、酸性基（例えば、-COOH）を含んでいる式Iの化合物は、本開示に従って、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩（これらに限定されるものではない）として使用することができる。そのような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又は、アンモニア若しくは有機アミン（例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン又はアミノ酸）との塩を含むが、これらに限定されるものではない。1以上の塩基性基（即ち、プロトン化され得る基）を含む式Iの化合物は、本開示に従って、無

10

20

30

40

50

機酸又は有機酸とのそれらの酸付加塩の形態で、例えば、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリシン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸（これらに限定されるものではない）などとの塩の形態で使用することができる。式Iの化合物がその分子内に酸性基と塩基性基を同時に含む場合、本開示は、上記塩形態に加え、分子内塩又はベタイン（両性イオン）も包含する。塩は、当業者に既知の慣習的な方法によって、例えば、溶媒若しくは分散剤中で有機若しくは無機の酸若しくは塩基と組み合わせることによって、又は、別の塩からアニオン交換若しくはカチオン交換によって、式Iの化合物から得ることができる。本開示は、さらにまた、生理的適合性が低いために医薬における使用に直接的には適していないが、例えば、化学反応のための中間体として又は薬学的に許容される塩を製造するための中間体として使用することができる式Iの化合物の全ての塩も包含する。
。

【0060】

本開示は、式Iの化合物又はその塩である化合物からなる任意の組成物（これは、例えば、限定するものではないが、「共結晶」と称することができる1以上の別の分子及び／又はイオン成分と会合している当該化合物からなる組成物を包含する）を包含する。「共結晶」という用語は、本明細書中で使用される場合、2種類以上の異なる分子及び／又はイオン成分（一般に、化学量論比で）が非イオン性相互作用（例えば、限定するものではないが、水素結合、双極子-双極子相互作用、双極子-四極子相互作用、又は、分散力（ファンデルワールス））によって一緒に保持されている固相（これは、結晶質であっても、又は、なくてもよい）を意味する。この異なる成分の間ではプロトンの移動はなく、固相は、単塩でも溶媒和物でもない。共結晶に関する議論は、例えば、S. Aitipamula et al., Crystal Growth and Design, 2012, 12 (5), pp. 2147-2152にある。

【0061】

より具体的には、本開示に関連して、共結晶は、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩と生理的にもそれ以外でも有害ではない（例えば、被投与者に毒性がなく、それ以外の有害性もない）1以上の薬学的に不活性な成分からなる。共結晶は、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩から、化学の技術分野において公知の慣習的な方法によって得ることができる。例えば、本開示の化合物からなる共結晶は、その化合物に望ましい化学量論量の酸又は中性分子を添加し、適切な溶媒を添加して溶解させ、その溶液を、例えば、沈澱させ、凍結乾燥させ又は濃縮して、固体組成物を得ることによって製造することができる。その共結晶は、限定するものではないが、その組成物が式の中性化合物（即ち、塩形態ではない）と1以上の薬学的に不活性な成分からなる実施形態であることができ；さらに別の実施形態では、該共結晶組成物は結晶性である。結晶性組成物は、例えば、式Iの化合物に望ましい化学量論量の酸又は中性分子を添加し、適切な溶媒を添加し、加熱して完全に溶解させ、次いで、その溶液を冷却して結晶を成長させることによって製造することができる。本開示は、さらにまた、生理的適合性が低いために医薬における使用に直接的には適していないが、例えば、化学反応のための中間体として又は薬学的に許容される共結晶又は塩を製造するための中間体として使用することが可能な、本開示の化合物のすべての共結晶も含む。

【0062】

さらに、本開示の化合物は、非晶質型及び／又は1以上の結晶型で存在することができ、式Iの化合物及びその塩のそのようなすべての非晶質型及び結晶質型並びにこれらの混合物は、本開示の範囲に含まれる。さらに、本開示の化合物の一部は、水との溶媒和物（即ち、水和物）又は通常の有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。本開示の化合物のそのような溶媒和物及び水和物、特に、薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は、同様に、

10

20

30

40

50

該化合物の溶媒和されていない無水形態とともに、式Iによって定義される化合物及び薬学的に許容されるその塩の範囲に包含される。

【0063】

従って、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含むそれの塩、その実施形態及び本明細書中で記載及び特許請求されている具体的な化合物は、立体異性体、互変異体、物理的形態(例えば、非晶質型及び結晶質型)、共結晶型、溶媒和物型及び水和物型、並びに、上記形態が可能である場合には、そのような形態の任意の組合せを包含する。

【0064】

本明細書に記載の式Iの化合物は、プロドラッグである。プロドラッグに関する議論は、以下のものに記載されている:(a) Stella, V. J.; Borchar dt, R. T.; Hageman, M. J.; Oliyai, R.; Maag, H. et al. *Prodrugs: Challenges and Rewards Part 1 and Part 2*; Springer, p. 7 10
26: New York, NY, USA, 2007; (b) Rautio, J. ; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D. et al. *Prodrugs: design and clinical applications*. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 255; (c) T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series; 及び、(d) Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press。より具体的には、式Iの化合物、薬学的に許容されるその塩(又は、その任意の実施形態)は、テノホビル(これは、モノホスフェートである)のプロドラッグ修飾物である。本明細書に記載の化合物は、細胞内で(イン・ビオ、又は、イン・ビトロ)テノホビルの相当するモノホスホネート又はジホスフェートに変換され得る。その変換は、1以上の機序、例えば、酵素が触媒する化学反応、代謝的化学反応、及び/又は、自然の化学反応(例えば、加溶媒分解)によって、例えば、血中の加水分解によって生じ得る。特定の理論に拘束されるものではないが、テノホビルジホスフェートは、一般に、HIV RT酵素の阻害に関与し、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を対象者に投与した後に得られる抗ウイルス活性に関与するものと理解される。
30

【0065】

本開示の別の実施形態は、式Iの化合物であって、当該化合物又はその塩が実質的に純粋な形態である化合物である。本明細書で使用される場合、「実質的に純粋な」は、式Iの化合物又はその塩を含む生成物(例えば、該化合物又は塩を与える反応混合物から単離された生成物)の、好適には少なくとも約60重量%、代表的には少なくとも約70重量%、好ましくは少なくとも約80重量%、さらに好ましくは少なくとも約90重量%(例えば、約90重量%~約99重量%)、さらに一層好ましくは少なくとも約95重量%(例えば、約95重量%~約99重量%、又は、約98重量%~100重量%)及び最も好ましくは少なくとも約99重量%(例えば、100重量%)が、当該化合物又は塩からなることを意味する。該化合物及び塩の純度のレベルは、高速液体クロマトグラフィー及び/又は質量分析又はNMR技術のような標準的な分析方法を使用して測定することができる。2種類以上の分析方法を使用して、それらの方法が測定された純度のレベルにおいて実験的に有意な差をもたらす場合は、純度の最も高いレベルを与える方法を優先する。純度100%の化合物又は塩は、標準的な分析法によって測定したときに検出可能な不純物を含まない化合物又は塩である。2つ以上の不斉中心を有し立体異性体の混合物として存在し得る本開示の化合物に關し、実質的に純粋な化合物は、実質的に純粋な立体異性体混合物であり得るか又は実質的に純粋な個々の立体異性体であり得る。
40

【0066】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩は、HIV逆転写酵素を阻害するのに有用であり、イン・ビトロ及びイン・ビボにおいてHIVの複製を阻害するのに有用である。詳細には、式Iの化合物は、HIV-1逆転写酵素のポリメラーゼ機能を阻害するのに有用である。下記の実施例15に記載されているVikingアッセイにおける本開示の実施例の化合物の試験は、HIV-1逆転写酵素のRNA依存性DNAポリメラーゼの活性を阻害する本開示の化合物の能力を例証している。式Iの化合物は、さらにまた、HIV-2に対する有用な薬剤でもあり得る。本開示の実施例1~14は、HIVの薬物抵抗性型（例えば、NNRTI-関連突然変異株K103N及び/又はY181C；NRTI-関連突然変異株M184V及びM184I突然変異）に対しても活性を示すことができる。

10

【0067】

本開示は、さらにまた、処置を必要とする対象者において、HIVによる感染を治療若しくは予防する、又は、HIV逆転写酵素を阻害する、又は、AIDSを治療、予防若しくはその発症を遅延させる方法であって、有効量の本開示の化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法も包含する。

【0068】

本開示は、さらに、処置を必要とする対象者において、HIVによる感染を治療若しくは予防する、又は、HIV逆転写酵素を阻害する、又は、AIDSを治療、予防若しくはその発症を遅延させる方法であって、有効量の本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HIV抗ウイルス薬、免疫調節薬及び抗感染薬からなる群から選択される有効量の1以上の追加の抗HIV薬と組み合わせて前記対象者に投与することを含む方法を包含する。この実施形態の範囲内において、当該抗HIV薬は、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV侵入阻害剤及びHIV成熟阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス薬である。

20

【0069】

本開示は、有効量の本開示の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。本開示は、さらにまた、有効量の本開示の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体を含み、さらに、HIV抗ウイルス薬、免疫調節薬及び抗感染薬からなる群から選択される有効量の1以上の追加の抗HIV薬も含む医薬組成物も包含する。この実施形態の範囲内において、当該抗HIV薬は、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV侵入阻害剤及びHIV成熟阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス薬である。

30

【0070】

本開示の化合物は、さらにまた、HBV逆転写酵素を阻害するのにも有用であり得る。従って、本開示は、B型慢性肝炎を治療する方法であって、有効量の本開示の化合物又は薬学的に許容されるその塩を当該対象者に投与することを含む方法も包含する。

【0071】

本開示は、さらに、処置を必要とする被験体において、HIVによる感染を治療若しくは予防するための、又は、HIV逆転写酵素を阻害するための、又は、AIDSを治療、予防若しくはその発症を遅延させるための医薬の製造で使用するための、本開示の化合物又は薬学的に許容されるその塩も包含する。

40

【0072】

本開示の他の実施形態は、以下のもの（式Iに言及する場合、それは、式I、Ia若しくはIbの化合物、及びその実施形態、クラス及び下位クラスのそれぞれ、及び本明細書における実施例の化合物のそれぞれを包含する。）を包含する。

【0073】

(a) 有効量の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物；

(b) 有効量の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩と薬学的に許容される担体

50

を組み合わせる（例えば、混合する）ことによって製造した生成物を含む医薬組成物；
 (c) H I V 抗ウイルス薬、免疫調節薬及び抗感染薬からなる群から選択される有効量の 1 以上の抗 H I V 薬をさらに含む、(a) 又は (b) の医薬組成物；

(d) 前記抗 H I V 薬が、H I V プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 侵入阻害剤及び H I V 成熟阻害剤からなる群から選択される 1 以上の抗ウイルス薬から選択される、(c) の医薬組成物；

(e) (i) 式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び、(ii) H I V 抗ウイルス薬、免疫調節薬及び抗感染薬からなる群から選択される抗 H I V 薬である、組合せ；ここで、該化合物及び該抗 H I V 薬は、それぞれ、当該組合せを、H I V 逆転写酵素を阻害し、H I V による感染を治療若しくは予防し、又は、AIDS を治療若しくは予防し、若しくはその発症若しくは進行を遅延する上で有効なものとする量で用いられる；

(f) 前記抗 H I V 薬が、H I V プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 侵入阻害剤及び H I V 成熟阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス薬である、(e) の組合せ；

(g) 処置を必要とする対象者において H I V (例えば、H I V - 1) による感染を予防又は治療する方法であって、有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を当該対象者に投与することを含む方法；

(h) 処置を必要とする対象者において H I V (例えば、H I V - 1) による感染を予防又は治療する方法であって、有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を当該対象者に投与することを含む方法；

(i) 式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、非ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 侵入阻害剤及び H I V 成熟阻害剤からなる群から選択される有効量の少なくとも 1 種類の追加の H I V 抗ウイルス薬と組み合わせて投与する、(h) の方法；

(j) 処置を必要とする対象者において AIDS を予防する又は治療する又はその発症若しくは進行を遅延させる方法であって、有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該被験体に投与することを含む方法；

(k) 前記化合物を、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、非ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド系 H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 侵入阻害剤及び H I V 成熟阻害剤からなる群から選択される有効量の少なくとも 1 種類の追加の H I V 抗ウイルス薬と組み合わせて投与する、(j) の方法；

(l) 処置を必要とする対象者において H I V 逆転写酵素を阻害する方法であって、(a)、(b)、(c) 若しくは (d) の医薬組成物又は (e) 若しくは (f) の組合せを、当該対象者に投与することを含む方法；

(m) 処置を必要とする対象者において H I V (例えば、H I V - 1) による感染を予防又は治療する方法であって、(a)、(b)、(c) 若しくは (d) の医薬組成物又は (e) 若しくは (f) の組合せを、当該対象者に投与することを含む方法；

(n) 処置を必要とする対象者において AIDS を予防する又は治療する又はその発症若しくは進行を遅延させる方法であって、(a)、(b)、(c) 若しくは (d) の医薬組成物又は (e) 若しくは (f) の組合せを、当該対象者に投与することを含む方法。

【0074】

本開示は、さらにまた、(a) 治療法 (例えば、人体の治療)、(b) 内科的治療、(c) H I V 逆転写酵素の阻害、(d) H I V による感染の治療又は予防、又は、(e) AIDS の治療、予防又はそれの発症若しくは進行の遅延において、(i) その使用のための、(ii) 医薬として使用のための、又は、(iii) 医薬の調製において使用のための、式 I、I a 若しくは I b の化合物、並びに、その実施形態、クラス及び下位クラスのそれぞれ、及び本明細書における実施例の化合物のそれぞれ、又はそれらの薬学的に許

10

20

30

40

50

容される塩も包含する。これらの使用において、本開示の化合物は、HIV抗ウイルス薬、抗感染薬及び免疫調節薬から選択される1以上の抗HIV薬と組み合わせて使用しても良い。

【0075】

本開示の追加の実施形態は、式Iの化合物のそれぞれ、並びに上記段落で記載の医薬組成物、組み合わせ及び方法及び使用であって、そこで用いられる化合物又はその塩が実質的に純粋であるものを含む。式Iの化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体及び任意に1以上の賦形剤を含む医薬組成物に関して、「実質的に純粋な」という用語は、式Iの化合物又はその塩自体に関することは理解される。

【0076】

本開示の更に追加の実施形態は、上記(a)～(n)に記載されている医薬組成物、組合せ及び方法、並びに、上記に記載されている使用(i)(a)～(iii)(a)～(e)を包含し、興味深いHIVはHIV-1である。従って、例えば、医薬組成物(d)において、式Iの化合物は、HIV-1に対して有効な量で使用され、前記抗HIV薬は、HIV-1プロテアーゼ阻害剤、HIV-1逆転写酵素阻害剤、HIV-1インテグラーゼ阻害剤、HIV-1融合阻害剤、HIV-1侵入阻害剤薬及びHIV-1成熟阻害剤からなる群から選択されるHIV-1抗ウイルス薬である。

【0077】

本明細書における実施形態等の全てにおいて、当該化合物は、薬学的に許容される塩の形態で使用しても良い。

【0078】

式Iの化合物について、「投与」という用語及びその変形型（例えば、化合物を「投与すること」）は、治療又は予防を必要とする個体に当該化合物を提供することを意味し、そして、自己投与及び別人物による患者への投与の両方を包含する。化合物が1以上の追加の活性薬剤（例えば、HIV感染又はAIDSの治療又は予防に有用な抗ウイルス薬）と組み合わせて提供される場合、「投与」及びその変形型は、それぞれ、該化合物と追加の活性薬剤を同時に又は異なった時間に提供することを包含するものと理解される。組合せの薬剤を同時に投与する場合、それらは、単一の組成物で一緒に投与することができるか、別々に投与することができる。

【0079】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、指定された成分を含む生成物、及び、指定された成分を組み合わせることによって得られる任意の生成物を包含することを意図する。医薬組成物に含まれるのに適している成分は、薬学的に許容される成分であり、これは、それらの成分が互いに適合すべきであり、及び、その受容者に対して有害であってはならないということを意味する。

【0080】

本明細書で使用される場合の「対象者」又は「患者」という用語は、治療、観察又は実験の対象となった動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【0081】

本明細書で使用される場合の「有効量」という用語は、投与後に、HIV逆転写酵素を阻害し、HIV複製を阻害し、予防効果を発揮し、及び/又は、治療効果を発揮するのに十分な量を意味する。「有効量」の1実施形態は、HIVに感染した患者において、HIV逆転写酵素を阻害し、HIV複製を阻害し（これらはいずれも、本明細書においては「阻害有効量」とも称され得る）、HIV感染を治療し、AIDSを治療し、AIDSの発症を遅延させ、及び/又は、ARC若しくはAIDSの進行を遅延させるのに有効な化合物の量である「治療有効量」である。「有効量」の追加の実施形態は、HIVに感染していない対象者においてHIV感染を予防し、又は、HIVに感染している患者においてARC若しくはAIDSを予防するのに有効な化合物の量である「予防有効量」である。有効量が、同時に、治療有効量（例えば、HIV感染を治療するための治療有効量）及び予防有効量（例えば、HIVに感染した対象者で、AIDSを予防し、又は、AIDSの発

10

20

30

40

50

症リスクを低下させるための予防有効量)の両方であり得るということは理解される。「予防する」という用語は、HIVウイルス感染又はAIDSに関連して本明細書中で使用される場合、HIV感染又はAIDSの可能性又は重度を低下させることを意味する。式Iの化合物を塩として投与する場合、ミリグラム又はグラム単位での化合物の量への言及は、当該化合物の遊離型(即ち、非塩型)基準である。本開示の組合せ療法において、有効量は、個々の各薬剤又は全体としての該組合せを示すことができ、ここで、組み合わせて投与される全ての薬剤の量は、一緒になって有効であるが、該組合せの成分の薬剤が、個々に、もし単独で投与された場合にその成分の薬剤について有効であると考えられるものを基準として有効な量で存在していても良く、又は存在していないても良い。

【0082】

10

本開示の方法(即ち、HIV逆転写酵素を阻害すること、HIV感染を治療若しくは予防すること、HIV複製を阻害すること、AIDSを治療若しくは予防すること、AIDS発症を遅延させること、又は、AIDSの進行を遅延若しくは減速させること)においては、本開示の化合物(これは、塩の形態であってもよい)は、活性薬剤をその薬剤の作用部位に接触させる手段で投与することができる。それらは、個々の治療薬としての医薬品又は治療薬が組合せられている医薬品とともに使用するのに利用可能な従来の手段によって投与することができる。それらは単独で投与することが可能であるが、代表的には、選択した投与経路及び標準的な医薬実務に基づいて選択される製薬用担体と一緒に投与する。本開示の化合物は、例えば、有効量の該化合物並びに従来の無毒性の薬学的に許容される担体、補助剤及びビヒクルを含む医薬組成物の単位投与量の形態で、例えば、経口投与(例えば、錠剤又はカプセル剤によって)、非経口投与(皮下注射、及び、静脈注射、筋肉注射若しくは胸骨内注射、又は、注入技術など)、吸入噴霧剤による投与、又は、直腸投与することができる。その化合物は、有効量の該化合物又は該化合物を含む医薬組成物を長期間にわたって、例えば1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月又は1年(これらに限定されるものではない)かけて提供するように作られた埋め込み型薬物送達システムによって投与することも可能である。

【0083】

20

経口投与に適した固体製剤(例えば、粉剤、丸薬、カプセル剤及び錠剤)は、当技術分野で既知の技術に従って調製することが可能であり、デンプン類、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤などの固体賦形剤を用いることができる。経口投与に適した液体製剤(例えば、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤)は、当技術分野で既知の技術に従って調製することが可能であり、通常の媒体、例えば、水、グリコール類、オイル類及びアルコール類の何れかを用いることができる。非経口組成物は、当技術分野で既知の技術に従って調製することができる、代表的には、担体として滅菌水を使用し、任意に、他の成分、例えば、溶解補助剤などを使用してもよい。注射用液は、当技術分野で既知の方法に従って調製することが可能であり、その場合に、担体は、生理食塩水溶液、グルコース溶液又は生理食塩水とグルコースの混合物を含む溶液を含む。移植可能な組成物は、当技術分野で既知の方法に従って調製することができる、その際、担体は、適切な賦形剤としてポリマーと一緒に活性化学成分を含み、又は、薬物を送達するための移植可能な装置を使用する。本開示で使用される医薬組成物の調製において使用するのに適している方法に関するさらなる記載及びそのような組成物で使用するのに適した成分に関するさらなる記載は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990及びRemington - The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, published by Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences, 2012, ISBN 978 0 85711 - 062 - 6 and prior editionsにある。

30

40

50

【0084】

薬物の過飽和及び／又は急速な溶解を生じる式Iによって記載される化合物の製剤を使用して、経口薬剤吸収を促進することができる。薬剤の過飽和及び／又は急速な溶解をもたらすための製剤のアプローチには、ナノ粒子系、非晶質系、固溶体、固体分散体及び脂質系を含むが、これらに限定されるものではない。そのような製剤のアプローチ及びそれらを調製するための技術は、当技術分野においては公知である。例えば、固体分散体は、総説（例えば、A.T.M. Serajuddin, J Pharm Sci, 88: 10, pp. 1058-1066 (1999)）に記載されている賦形剤及び方法を用いて調製することができる。摩擦及び直接的な合成の両方に基づくナノ粒子系も、Wu et al (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59: 7 pp. 631-644 (2007))などの総説に記載されている。10

【0085】

式Iの化合物は、単一用量又は分割用量で、1日当たり、又は、適切な場合には連続しない日にそれより長い時間間隔で、哺乳動物（例えば、ヒト）の体重1kg当たり0.001～1000mgの用量範囲で投与することができる。用量範囲の1例は、単一用量又は分割用量で、経口又は別の投与経路による投与で、1日当たり、又は、適切な場合には別の時間間隔で、0.01～500mg/kgである。用量範囲の別の例は、単一用量又は分割用量で、経口又は別の投与経路による投与で、1日当たり、又は、適切な場合には別の時間間隔で、0.1～100mg/kgである。用量範囲の別の例は、単一用量又は分割用量で、1日当たり50mg～1gである。20

【0086】

1日1回投与若しくは週1回投与、又は非連続日でのそれより長い時間間隔でのより頻度の低い投与レジメ（下記で議論）は、任意の好適な投与経路、例えば経口若しくは非経口によることができる。1日1回投与又は週1回投与は、好ましくは経口投与による。1日1回又は週1回投与レジメの場合、各薬剤投与日（カレンダー日又は24時間の期間）（「投与日」）に、所望の投与量を、投与日に1回、又はその投与日中の2以上のずれた時間に（例えば、投与日中で、最初の投与から約12時間後に第2の投与を行う）（「投与時点」）投与することができる。投与日の1以上の投与時点のそれぞれにおける所望の投与量は、適宜に、錠剤のような1経口用量単位によって、又は複数の経口用量単位によって投与することができる。好ましくは、その投与は、単一経口用量単位、例えば錠剤により、投与日当たり1回行う。30

【0087】

連続しない日でのより長い時間をかけての週1回以下の頻度での投与レジメの場合、非経口投与経路を用いることができる。連続しない日でのより長い時間をかけての投与レジメの例には、週1回の投与（正確な投与日に関しては自由裁量で、第7日ごとに）、2週に1回の投与（正確な投与日に関しては自由裁量で、隔週に1回）、月1回の投与（例えば、30日毎に1回、又は、正確な投与日に関しては自由裁量で、各月の同じカレンダー日）、2ヶ月に1回の投与（例えば、60日に1回、又は、正確な投与日に関しては自由裁量で、隔月の同じカレンダー日）、3ヶ月に1回の投与（例えば、90日に1回、又は、正確な投与日に関しては自由裁量で、3ヶ月毎の同じカレンダー日）、6ヶ月に1回の投与（例えば、180日に1回、又は、正確な投与日に関しては自由裁量で、6ヶ月毎の同じカレンダー日）、又は、年1回の投与（例えば、年1回の正確な投与日に関しては自由裁量で、12ヶ月に1回）を含むが、これらに限定されるものではない。「自由裁量」は、本明細書に記載の投与レジメが、患者が間隔を常に厳密に守るとは限らない場合を含めて、投与日間の時間間隔を患者がほぼ守る投与レジメ、例えば、1又はそれ以上の週にわたり前の投与日から第7日の前日又は第7日後の日に患者が医薬品を服用することが可能な週1回投与レジメをも包含することを意味することが意図される。自由裁量時間は、投与レジメ間隔が大きくなると増える可能性がある。40

【0088】

経口（例えば、錠剤又はカプセル剤）又は別の投与経路については、その投与単位は、治療を受ける患者に対する投与量を症状に応じて調節するために、有効成分 1.0 mg ~ 1000 mg、例えば、有効成分 1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900 又は 1000 ミリグラム（これらに限定されるものではない）を含むことができる。さらに、当該化合物は、即時放出又は調節放出（例えば、持続放出又は徐放）用の経口製剤に製剤することができる。

【0089】

本開示の被験化合物の有利な薬物動態プロファイルは、該化合物をより頻度の少ない投与に適したものとすることもできる。従って、本開示の化合物は、週 1 回経口で、又は、上記で記載のより長い時間間隔で非経口で投与することができる。非経口投与の場合、該組成物は、例えば、注射によって静脈に（IV）若しくは筋肉に（IM）、又は、別の注入技術を用いて投与することができる。そのような注射又は注入の 1 以上は、適切な量の活性薬剤を送達するのに必要な各投与時間間隔で投与することができる。当該化合物は、移植可能な装置を用いて皮下に投与することも可能である。より長い持続時間投与間隔（例えば、月 1 回、3 ヶ月に 1 回、6 ヶ月に 1 回、年 1 回、又は、それより長い間隔）を利用する移植可能な装置を含む非経口投与の場合、その投与量は、各用量の投与間の時間間隔中に有効な治療を提供するのに必要とされるように高く調節することができる。

10

【0090】

任意の特定の患者に対する特定の用量レベル及び投与回数は変えることができ、そして、それは、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与形態及び投与時間、排泄速度、併用薬剤、特定の状態の重度並びに治療を受ける宿主などの各種要因によって決まる。場合によつては、該化合物の効力又は個々の応答に応じて、所与の用量から上方又は下方に逸脱することが必要なことがあり得る。投与の量及び回数は、上記要素を考慮して、担当医の判断によって調節される。

20

【0091】

上記で記載したように、本開示は、式 I の化合物を 1 以上の抗 HIV 薬とともに使用することにも関する。「抗 HIV 薬」は、HIV の阻害、HIV 感染の治療若しくは予防、及び / 又は、AIDS の治療、予防又はその発症若しくは進行の遅延において、直接的に又は間接的に有効である薬剤である。抗 HIV 薬が、HIV 感染又は AIDS 及び / 又はそれから生じるか若しくはそれらに関連する疾患若しくは症状を治療すること、予防すること又はそれらの発症若しくは進行を遅延させることに有効であるということは理解される。例えば、本開示の化合物は、HIV 感染又は AIDS を治療するのに有用な、HIV 抗ウイルス薬、免疫調節薬、抗感染薬又はワクチンから選択される有効量の 1 以上の抗 HIV 薬と組み合わせて、HIVへの曝露前及び / 又は曝露後の期間を問わず、効果的に投与することができる。本開示の化合物と組み合わせて使用するのに適している HIV 抗ウイルス薬としては、例えば、以下のように表 A に挙げられているものを含む。

30

【0092】

表 A : HIV 感染又は AIDS 治療のための抗ウイルス剤

40

【表 1】

名称	種類	
アバカビル、硫酸アバカビル、ABC、Ziagen(登録商標)	nRTI	
アバカビル+ラミブジン、Epzicom(登録商標)	nRTI	
アバカビル+ラミブジン+ジドブジン、Trizivir(登録商標)	nRTI	
アンプレナビル、Agenerase(登録商標)	PI	
アタザナビル、硫酸アタザナビル、Reyataz(登録商標)	PI	
AZT、ジドブジン、アジドチミジン、Retrovir(登録商標)	nRTI	
カプラビリン	nnRTI	10
ダルナビル、Prezista(登録商標)	PI	
ddC、ザルシタビン、ジデオキシチジン、Hivid(登録商標)	nRTI	
ddI、ジダノシン、ジデオキシイノシン、Videx(登録商標)	nRTI	
ddI(腸溶コート)、Videx EC(登録商標)	nRTI	
デラビルジン、メシル酸デラビルジン、DLV、Rescriptor(登録商標)	nnRTI	
ドルテグラビル、Tivicay(登録商標)	InI	
ドラビリン、MK-1439	nnRTI	
エファビレンツ、EFV、Sustiva(登録商標)、Stocrin(登録商標)	nnRTI	
EFdA(4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン)	nRTI	20
エルビテグラビル	InI	
エムトリシタビン、FTC、Emtriva(登録商標)	nRTI	
エムビリン(emvirine)、Coactinon(登録商標)	nnRTI	
エンフュービルタイド、Fuzeon(登録商標)	FI	
腸溶コーティングジダノシン、Videx EC(登録商標)	nRTI	
エトラビリン、TMC-125	nnRTI	
ホスアンプレナビル・カルシウム、Lexiva(登録商標)	PI	
インジナビル、硫酸インジナビル、Crixivan(登録商標)	PI	
ラミブジン、3TC、Epivir(登録商標)	nRTI	30
ラミブジン+ジドブジン、Combivir(登録商標)	nRTI	
ロピナビル	PI	
ロピナビル+リトナビル、Kaletra(登録商標)	PI	
マラビロック、Selzentry(登録商標)	EI	
ネルフィナビル、メシル酸ネルフィナビル、Viracept(登録商標)	PI	
ネビラピン、NVP、Viramune(登録商標)	nnRTI	
PPL-100(PL-462とも称される)(アンブリリア)	PI	
ラルテグラビル、MK-0518、アイセントレス(商標名)	InI	
リルピビリン	nnRTI	40
リトナビル、Norvir(登録商標)	PI	
サクイナビル、メシル酸サクイナビル、Invirase(登録商標)、Forte vase(登録商標)	PI	
スタブジン、d4T、ジデヒドロデオキシチミジン、Zerit(登録商標)	nRTI	

チプラナビル、Aptivus(登録商標) ビクリビロック	PI EI
---------------------------------	----------

EI=侵入阻害薬;FI=融合阻害薬;InI=インテグラーゼ阻害薬;PI=プロテアーゼ阻害薬;nRTI=ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤;nnRTI=非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。表に記載の薬剤の一部は塩形態で使用され;例えば硫酸アバカビル、メシル酸デラベルジン、硫酸インジナビル、硫酸アタザナビル、メシル酸ネルフィナビル、メシル酸サクイナビルである。

10

【0093】

本開示の化合物と抗HIV薬の組み合わせの範囲は、表Aの中に挙げられているHIV抗ウイルス薬に限定されず、基本的に、 AIDSの治療又は予防に有用な任意の医薬組成物との全ての組み合わせを包含することは理解される。上記HIV抗ウイルス薬及び他の薬剤は、代表的には、これらの組合せにおいて、当技術分野で報告されているそれらの従来の用量範囲及び投与レジメで、例えば、現在のPhysicians Desk Reference, Thomson PDR, 70th edition (2016), Montvale, NJ: PDR Network、又はそれらの以前の版に記載されている用量で使用される。これらの組合せにおける本開示の化合物についての用量範囲は、上記で記載したものと同じである。

20

【0094】

本開示の化合物は、さらにまた、抗ウイルス性化合物に関するスクリーニングアッセイの調製及び実施においても有用である。例えば、本開示の化合物は、より強力な抗ウイルス性化合物に関する優れたスクリーニングツールである酵素突然変異体を単離するのに有用であり得る。さらに、本開示の化合物は、例えば競合的阻害によって、HIV逆転写酵素に対する他の抗ウイルス薬の結合部位を確認又は決定する上でも有用であり得る。

【0095】

本明細書で使用される略称および頭字語には、下記のものを含む。

【表2】

Ac	アセチル	mg	ミリグラム	
aq	水系	MHz	メガヘルツ	
AUC	曲線下面積	min	分	
Bu	ブチル	μL	ミクロリットル	
Bz	ベンゾイル	mL	ミリリットル	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	mmol	ミリモル	
DCM	ジクロロメタン	MS	質量分析	
DHP	3,4-ジヒドロ-2H-ピラン	NHS	正常ヒト血清	
DIEA、 DIPEA 又はヒ ューニ シヒ塩 基	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	NMR	核磁気共鳴分光学	10
DMF	ジメチルホルムアミド	PBMC	末梢血单核球	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン			
DMSO	ジメチルスルホキシド	Ph	フェニル	
EDCI 又 は EDC	N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩	P. O.	経口	
		PE	石油エーテル	20
Et	エチル	PTSA	パラ-トルエンスルホン酸	
EtOH	エタノール	Pr	プロピル	
EtOAc	酢酸エチル	RT 又は rt	室温(環境温度、約 25°C)	
e. g.	例えば	sat 又は sat'd	飽和	
g	グラム			
GI	消化管	ACN	アセトニトリル	
h	時間	SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
HIV	ヒト免疫不全ウィルス	tBu	tert-ブチル	
HPBCD	ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン	TEA	トリエチルアミン (Et ₃ N)	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	TEMED	テトラメチルエチレンジアミン	
Hz	ヘルツ	TFA	トリフルオロ酢酸	
IPA	イソプロパノール	TFV	テノホビル	
IV	静脈	TFV-MP	モノリン酸テノホビル	
iPr	イソプロピル	TFV-DP	二リン酸テノホビル	
L	リットル	THF	テトラヒドロフラン	
LC	液体クロマトグラフィー	TMS	テトラメチルシラン	
LC/MS	液体クロマトグラフィー・質量分析	UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
Me	メチル	UV	紫外線	
MeOH	メタノール	UV/VIS	紫外線/可視光	

40

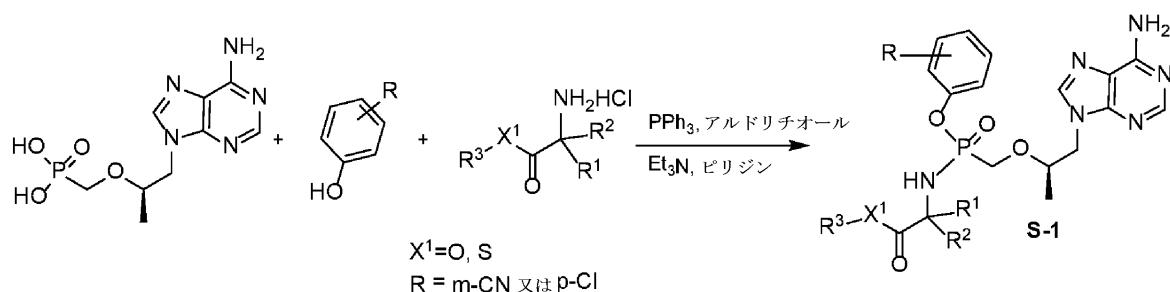
【0096】

本開示の化合物のいくつかの製造方法を、下記の図式及び実施例に記載する。原料及び中間体は、一般的なカタログソースから商業的に購入したか、既知の手順を用いて又は他の形で説明した方法に従って製造した。式Iの化合物を得るためのいくつかの多用される経路を、下記の図式で説明する。場合により、図式における反応段階の実施順序を変えることで、反応を行いやすくしたり望ましくない反応生成物を回避しても良い。

【0097】

図式1

【化14】



【0098】

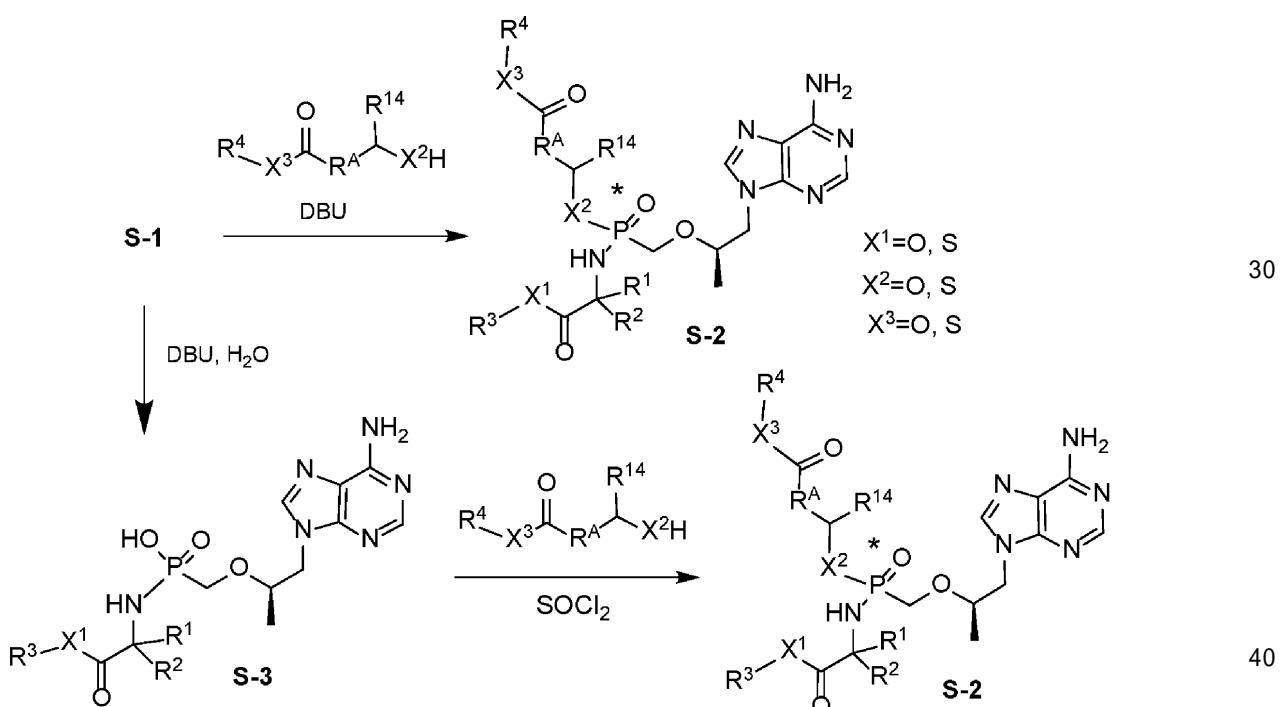
式S-1の中間体化合物は、2,2'-ジピリジルジスルフィド（アルドリチオール）、トリフェニルホスフィン及び塩基を用いる1段階ワンポット縮合反応で、多様に置換されたフェノール（例えば、メタ-CN又はパラ-C1）により、(R)-(1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ホスホン酸（本明細書においてTFVと称される）から製造され、p-クロロフェノール及びm-シアノフェノールが好ましい。市販されていないアミノエステルは、塩化チオニルを用いる相当するアミノ酸とアルコールの間の縮合によって容易に製造できる。

【0099】

20

図式2

【化15】



【0100】

次に、DBU塩基存在下で、引き続きS-1と相当するヒドロキシエステル又はメルカプトエステルとの反応によって、本開示の式S-2の生成物を得る。本開示の式S-2の生成物は、2段階手順で得ることもできる。最初に、式S-3の中間体化合物を、DBU及びH₂Oの存在下に式S-1の中間体化合物から製造する。次に、SOCl₂の存在下に、引き続きS-3を相当するヒドロキシエステル又はメルカプトエステルと反応させることで、本開示の式S-2の生成物を得る。

【0101】

50

水分又は空気に感受性の反応は、無水溶媒及び無水試薬を用いて、窒素又はアルゴン雰囲気下に実施した。反応の進行は、分析的薄層クロマトグラフィー（TLC）（これは、通常、E. Merck プレコート TLC プレート、シリカゲル 60 F - 254、層厚さ 0.25 mm を用いて実施した。）又は液体クロマトグラフィー・質量分析（LC-MS）のいずれかによって確認した。

【0102】

代表的には、使用した分析的 LC-MS システムは、オートサンプラーが付いている Agilent 1100 シリーズ HPLC を用いる陽イオン検出モードのエレクトロスプレーイオン化での Waters ZQTM プラットホームからなった。カラムは、一般に、Waters Xterra MS C18、3.0 × 50 mm、5 μm、又は Waters Acuity UPLC（登録商標）BEH C18 1.0 × 50 mm、1.7 μm であった。流量は 1 mL / 分であり、注入体積は 10 μL であった。UV 検出は、210 ~ 400 nm の範囲内であった。移動相は、溶媒 A（水 + 0.05% TFA）及び溶媒 B（MeCN + 0.05% TFA）からなり、勾配は次の通りとした：100% 溶媒 A 0.7 分；3.75 分かけて、100% 溶媒 B に変える；1.1 分、維持；次いで、0.2 分かけて 100% 溶媒 A に戻す。

【0103】

分取 HPLC 精製は、通常、質量分析システム又は非質量誘導システム（non-mass guided system）のいずれかを用いて実施した。通常、それらは、LC-MS System [Waters ZQTM single quad MS system（エレクトロスプレーイオン化）、Waters 2525 Gradient Pump、Waters 2767 Injector/Collector、Waters 996 PDA Detector；MS 条件：150 - 750 amu、Positive Electrospray、Collection Triggered by MS、及び Waters SUNFIRE（登録商標）C-18 5ミクロン、30 mm（内径）× 100 mm カラムからなる] で構成されている Waters Chromatography Workstation で実施した。移動相は、0.1% TFA 含有水中のアセトニトリル（10 - 100%）の混合物からなった。流量は 50 mL / 分で維持し、注入体積は 1800 μL であり、UV 検出範囲は 210 - 400 nm であった。使用した別の分取 HPLC システムは、Gilson Workstation [Gilson GX-281 Injector/Collector、Gilson UV/VIS-155 Detector、Gilson 333 and 334 Pumps、及び Phenomenex Gemini-NX C-18 5ミクロン、50 mm（内径）× 250 mm カラム、又は、Waters Xbridge（商標名）C-18 5ミクロン OBDTM、30 mm（内径）× 250 mm カラムからなる] であった。移動相は、5 mmol (NH₄)HCO₃ 含有水中のアセトニトリル（0 - 75%）の混合物からなった。流量は、Waters Xbridge（商標名）カラムの場合には、50 mL / 分で維持し、Phenomenex Gemini カラムの場合には、90 mL / 分で維持した。注入体積は、1000 - 8000 μL の範囲内であり、UV 検出範囲は、210 - 400 nm であった。移動相の勾配は、個々の化合物に対して最適化した。マイクロ波照射を用いて実施する反応は、通常、Emrys Optimizer（Personal Chemistry 製）又は Initiator（Biotope 製）を用いて実施した。溶液の濃縮は、減圧下、ロータリー-エバポレーターで行った。フラッシュクロマトグラフィーは、通常、記載サイズのプレパックカートリッジ内のシリカゲル（32 - 63 μM、孔径 60 ）において、以下のもののいずれかを用いて実施した：Biotope（登録商標）Flash Chromatography apparatus（Dyax Corp.）、ISCO CombiFlash（登録商標）Rf apparatus、又は、ISCO CombiFlash（登録商標）Companion XL。¹H NMR スペクトルは、別段の断りがない限り、CDCl₃ 溶液中、500 MHz スペクトル装置で得た。化学シフトは、百万分率（ppm）で報告さ

10

20

30

40

50

れている。テトラメチルシラン（TMS）をCD₃C1溶液における内部基準として使用し、残存CH₃OHピーク又はTMSをCD₃OD溶液における内部基準として使用した。結合定数（J）は、ヘルツ（Hz）で報告している。キラル分析クロマトグラフィーは、最も一般的には、CHIRALPAK（登録商標）ASカラム（250×4.6mm）、CHIRALPAK（登録商標）ADカラム（250×4.6mm）、CHIRALCEL（登録商標）IAカラム（250×4.6mm）又はCHIRALCEL（登録商標）OJカラム（250×4.6mm）（Daicel Chemical Industries, Ltd.）のうちの一つで、記載の割合（%）のヘキサン中のエタノール（%Et/Hex）又はヘプタン中のイソプロパノール（%IPA/Hep）のいずれかを定組成溶媒系として用いて実施した。キラル分取クロマトグラフィーは、CHIRALPAK ASカラム（20×250mm）、CHIRALPAK ADカラム（20×250mm）、CHIRALCEL（登録商標）IAカラム（20×250mm）、CHIRALCEL（登録商標）OJカラム（20×250mm）（Daicel Chemical Industries, Ltd.）のうちの一つで、キラル分析クロマトグラフィーで確認されている所望の定組成溶媒系で、又は、超臨界流体（SFC）条件によって実施した。

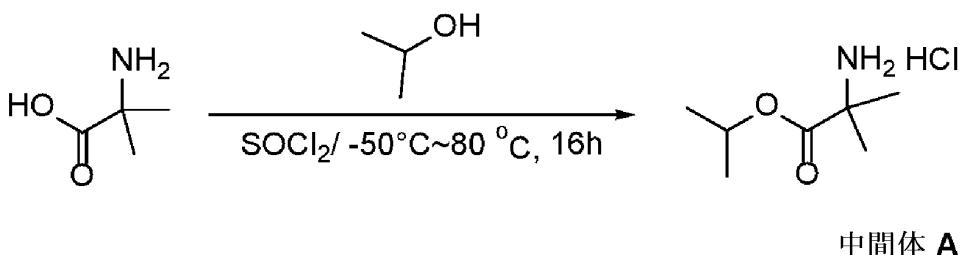
【0104】

化合物におけるキラル中心は、「S」又は「R」立体配置で存在するか、両方の混合物として存在し得ることは理解される。ある分子内で、キラル中心から直線として描かれた各結合は、(R)立体異性体及び(S)立体異性体の両方並びにそれらの混合物を含む。実施例1～14の化合物を含む本明細書の開示の化合物は、リンキラル中心を含む。実施例1～14のそれぞれにおける異性体混合物は分離され、その実施例で行った分離の結果として観察された溶出順序に基づいて、異性体#A、例えば、異性体1A（先に溶出する異性体）及び異性体#B、例えば、異性体1B（後で溶出する異性体）が得られた。本明細書で採用した条件と異なる条件下で行った場合、分離される異性体の溶出時間及び/又は溶出順序は異なる可能性がある。実施例1～14での「A」と「B」分離立体異性体のそれぞれにおけるリンキラル中心の絶対立体化学（R又はS）は決定しておらず、「A」と「B」は溶出順序を指すに過ぎない。実施例7における「A」と「B」分離異性体のそれぞれについては、リンキラル中心の絶対立体化学（R又はS）を決定した。実施例化合物の関連する化学構造の描画で星印（*）を用いて、リンキラル中心を示すことができる。

【0105】

中間体A

【化16】



【0106】

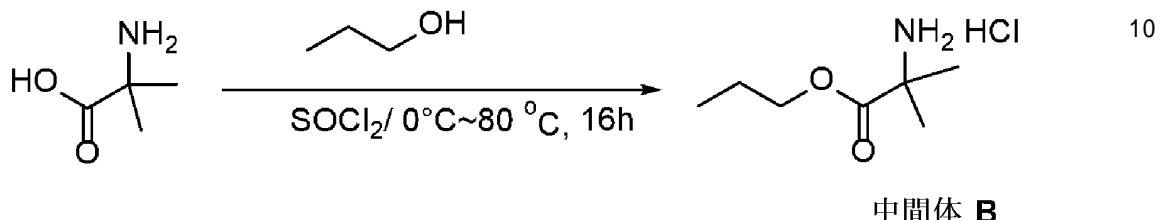
イソプロピル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩：2-アミノ-2-メチルプロパン酸（20g、194mmol）のプロパン-2-オール（200mL）中溶液に、-50℃で塩化チオニル（98g、833mmol）を滴下した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮して残留物

を得て、それをジエチルエーテルで磨碎して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (br s, 3H)、4.98 (7重線, J = 6.25 Hz, 1H)、1.45 (s, 6H)、1.44 (s, 1H)、1.24 (d, J = 6.25 Hz, 6H)。

【0107】

中間体B

【化17】



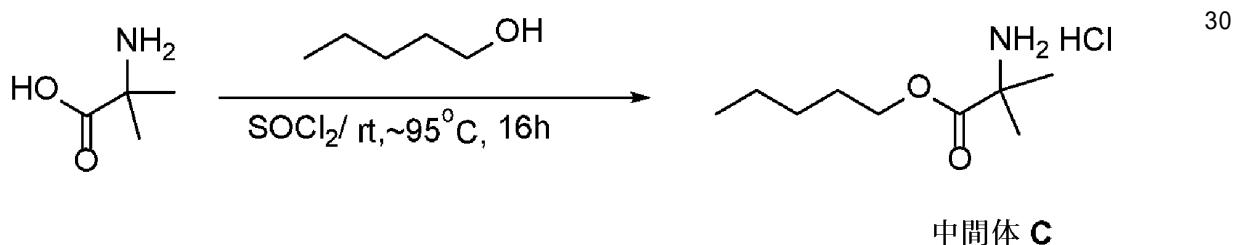
【0108】

プロピル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩：2-アミノ-2-メチルプロパン酸(5g、48.5 mmol)のプロパン-1-オール(150mL)中溶液に0で、塩化チオニル(11.54g、97mmol)を滴下した。反応混合物を80で終夜加熱した。得られた反応混合物を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをジエチルエーテルで磨碎して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (br s, 3H)、4.13 (t, J = 6.40 Hz, 2H)、1.68 - 1.59 (m, 2H)、1.48 (s, 6H)、0.91 (t, J = 7.43 Hz, 3H)。

【0109】

中間体C

【化18】



【0110】

ペンチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩：2-アミノ-2-メチルプロパン酸(6g、58.2 mmol)のペンタン-1-オール(100mL)中溶液に、室温で塩化チオニル(17.31g、145mmol)を滴下した。混合物を95で終夜加熱した。得られた反応混合物を減圧下に濃縮して残留物を得て、それをジエチルエーテルで磨碎して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (br s, 3H)、4.15 (t, J = 6.50 Hz, 2H)、1.65 - 1.58 (m, 2H)、1.48 (s, 6H)、1.33 - 1.29 (m, 4H)、0.88 (t, J = 7.12 Hz, 3H)。

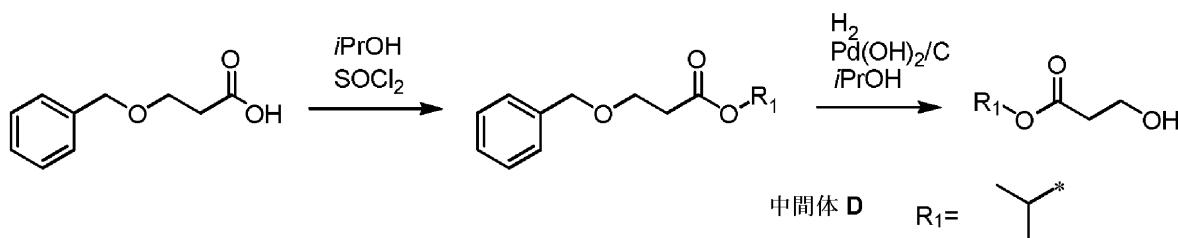
【0111】

中間体D

方法1：

40

【化19】



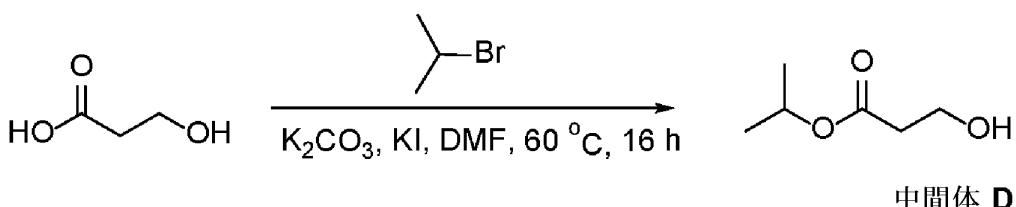
【0112】

イソプロピル3-ヒドロキシプロパノエート：段階1：3-(ベンジルオキシ)プロパン酸(10.0 g、55.5 mmol)のプロパン-2-オール(84 mL)中溶液に、室温で塩化チオニル(4.46 mL、61 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、それ以上精製せずに次の段階で直接用いた。段階2：イソプロピル3-(ベンジルオキシ)プロパノエート(11.99 g、53.9 mmol)のプロパン-2-オール(130 mL)中溶液に、水酸化パラジウム/炭素(1.8 g、16.91 mmol)を加えた。真空/窒素を3回行った後、反応混合物を水素下に室温で終夜攪拌した。得られた混合物をCELITE(登録商標)(珪藻土)層で濾過し、濾液を減圧下に部分濃縮し、次に、水酸化パラジウム/炭素(1.8 g、16.91 mmol)を加えた。反応混合物を、水素下に室温で4日間攪拌した。得られた混合物をCELITE(登録商標)層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮して標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 4.89(7重線、J = 6.27 Hz、1H)、4.64(br s、1H)、3.62(t、J = 6.19 Hz、2H)、2.38(t、J = 6.19 Hz、2H)、1.18(d、J = 6.27 Hz、6H)。

【0113】

方法2：

【化20】



【0114】

3-ヒドロキシプロパン酸(15 g、167 mmol)のDMF(100 mL)中溶液に、室温で2-ブロモプロパン(27 g、216 mmol)、炭酸カリウム(58 g、416 mmol)及びヨウ化カリウム(1 g、8 mmol)を加えた。反応混合物を60で16時間攪拌した。冷却して室温とした後、反応混合物を濾過し、濾液を水(200 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(400 mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し(100 mLで3回)、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc:10%から20%)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) δ 5.07-4.99(m、1H)、3.83(t、J = 5.7 Hz、2H)、2.51(t、J = 5.7 Hz、2H)、1.23(d、J = 6.3 Hz、6H)。

【0115】

中間体 E

10

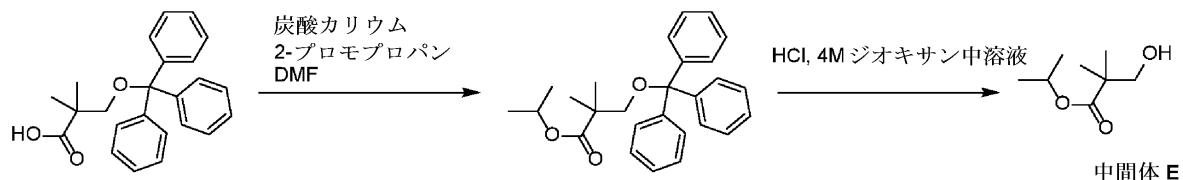
20

30

40

50

【化21】



【0116】

10
イソプロピル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノエート：段階1：2,2-ジメチル-3-(トリチルオキシ)プロパン酸(10g、27.7mmol)及び炭酸カリウム(4.60g、33.3mmol)のDMF(100mL)中溶液に、窒素下に0で、2-ブロモプロパン(3.13mL、33.3mmol)を加えた。反応混合物を60で24時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。粗残留物を水及び酢酸エチルに溶かした。水層を酢酸エチルで3回洗浄し、合わせた有機層を脱水し、減圧下に濃縮して、予想の化合物を得た。段階2：イソプロピル2,2-ジメチル-3-(トリチルオキシ)プロパノエート(11g、27.3mmol)のジオキサン(10mL)中溶液に、塩酸の4Mジオキサン中溶液(13.66mL、54.7mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) 4.85(7重線、J=6.29Hz、1H)、4.74(brs、1H)、3.38(s、2H)、1.16(d、J=6.29Hz、6H)、1.04(s、6H)。

【0117】

中間体 F

【化22】



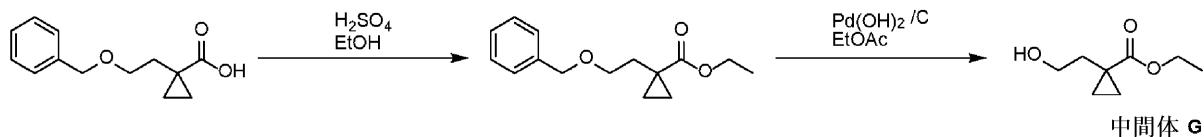
【0118】

30
イソプロピル1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート：1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸から出発して、中間体Eの合成について記載の方法の段階1に従って中間体Fを合成して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 4.85(7重線、J=6.24Hz、1H)、4.56(t、J=5.76Hz、1H)、3.54(d、J=5.76Hz、2H)、1.15(d、J=6.24Hz、6H)、0.99-0.96(m、2H)、0.85-0.83(m、2H)。

【0119】

中間体 G

【化23】



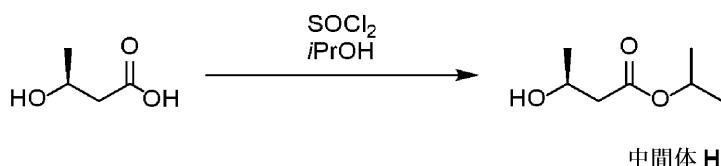
【0120】

エチル1-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート：段階1
1 - (2-(ベンジルオキシ)エチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(5g、22.70mmol)のEtOH(113mL、22.70mmol)中懸濁液に、硫酸(4.84mL、91mmol)を滴下した。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、予想の中間体を得た。段階2：エチル1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート(5.54g、22.31mmol)のEtOAc(80mL)中溶液に、水酸化パラジウム/炭素(1.567g、2.23mmol)を加えた。反応混合物を室温で水素圧下に2時間にわたり攪拌した。得られた反応混合物をCELITE(登録商標)層で濾過し、EtOAcで洗浄した。得られた溶液を減圧下に室温で濃縮して、標題化合物を得た。
¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 4.11(q、J=7.14Hz、2H)、3.78(t、J=6.12Hz、2H)、1.82(t、J=6.12Hz、2H)、1.28-1.24(m、2H)、1.23(d、J=7.14Hz、3H)、0.78-0.75(m、2H)。

【0121】

中間体 H

【化24】



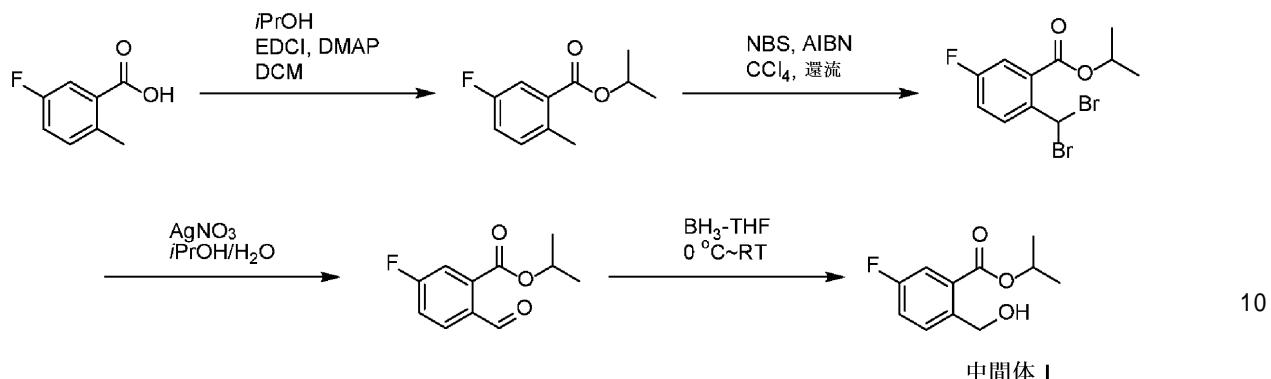
【0122】

イソプロピル(S)-3-ヒドロキシブタノエート：(S)-3-ヒドロキシブタノ酸(0.565g、5.43mmol)のプロパン-2-オール(5.52mL)中溶液に、塩化チオニル(0.79mL、10.85mmol)を滴下した。反応混合物を80℃で終夜攪拌し、次に、減圧下に濃縮した。粗残留物をEtOAcで希釈し、飽和NaHC₃O₃水溶液で洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 5.06(7重線、J=6.26Hz、1H)、4.22-4.14(m、1H)、2.47(dd、J=16.40Hz、3.44Hz、1H)、2.38(dd、J=16.40Hz、8.68Hz、1H)、1.25(d、J=6.26Hz、6H)、1.22(d、J=6.33Hz、3H)。

【0123】

中間体 I

【化25】



【0124】

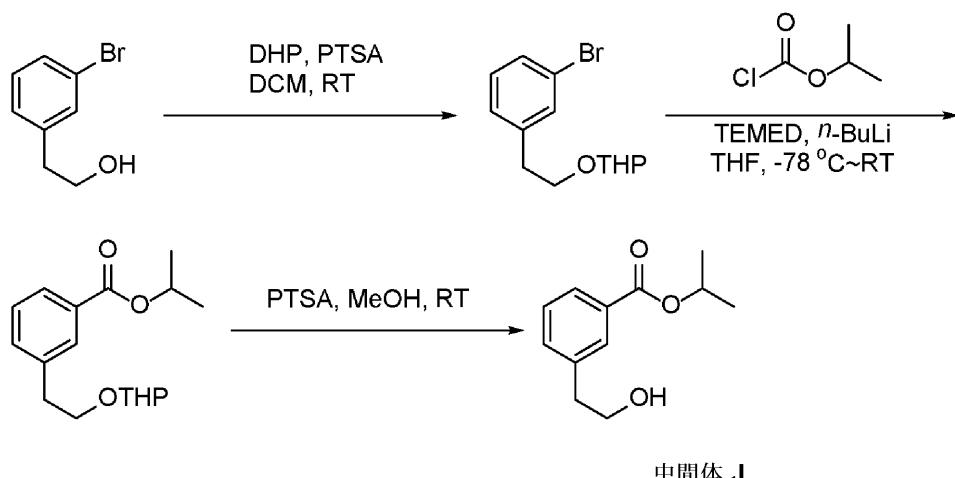
イソプロピル5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート：段階1：5-フルオロ-2-メチル安息香酸(20g、130mmol)のDCM(200mL)中溶液に、室温でN-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(36g、188mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(45g、368mmol)及びプロパン-2-オール(23g、390mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:2%から5%)によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.59-7.56(m、1H)、7.20-7.17(m、1H)、7.10-7.06(m、1H)、5.26-5.20(m、1H)、2.55(s、3H)、1.37(d、J=6.4Hz、6H)。段階2：イソプロピル5-フルオロ-2-メチルベンゾエート(5.0g、25.5mmol)の四塩化炭素(100mL)中溶液に、N-ブロモコハク酸イミド(13.6g、76.4mmol)及びアゾジイソブチロニトリル(1.3g、7.7mmol)を加えた。反応混合物を16時間還流した。冷却して室温とした後、得られた反応混合物を減圧下に濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:2%から3%)によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.18-8.14(m、1H)、7.99(s、1H)、7.56-7.53(m、1H)、7.33-7.29(m、1H)、5.31-5.25(m、1H)、1.41(d、J=6.4Hz、6H)。段階3：イソプロピル2-(ジブロモメチル)-5-フルオロベンゾエート(2.0g、6.0mmol)のイソプロパノール(60mL)及び水(15mL)中溶液を、室温で硝酸銀(3.0g、18.0mmol)で30分間処理した。得られた反応混合物をDCM(200mL)で希釈し、濾過を行った。濾液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:1%から5%)によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 10.56(s、1H)、8.00-7.97(m、1H)、7.63-7.60(m、1H)、7.33-7.28(m、1H)、5.34-5.28(m、1H)、1.40(d、J=6.4Hz、6H)。段階4：イソプロピル5-フルオロ-2-ホルミルベンゾエート(1.10g、5.24mmol)のTHF(20mL)中溶液に、0で1MボランのTHF中溶液(7.86mL、7.86mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に水(50mL)で反応停止し、DCMで抽出した(30mLで3回)。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:1%から10%)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.71-7.68(m、1H)、7.47-7.43(m、1H)、7.26-7.21(m、1H)、5.32-5.26(m、1H)、4.77(s、2H)、1.42(d、J=6.4Hz、6H)。

20
30
40
50

【0125】

中間体 J

【化26】



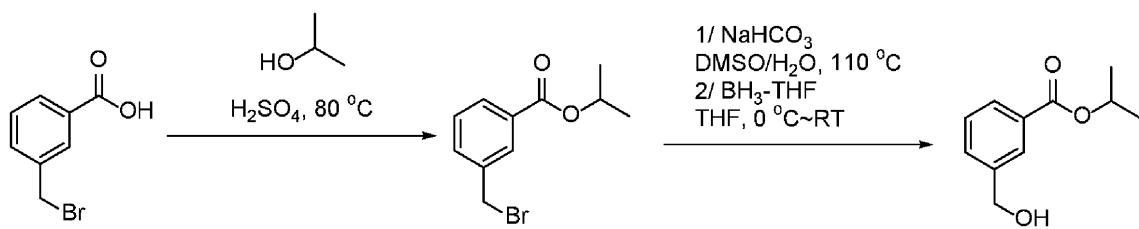
【0126】

イソプロピル3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾエート：段階1：2-(3-ブロモフェニル)エタノール(5.0 g、25.0 mmol)のDCM(50 mL)中溶液に、室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(12.5 g、62.0 mmol)及び4-メチルベンゼンスルホン酸(0.3 g、0.10 mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次に、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:2%から4%)によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.47-7.31(m、2H)、7.26-7.13(m、2H)、4.61(m、1H)、4.07-3.43(m、4H)、2.91(m、2H)、1.97-1.46(m、6H)。段階2：2-(3-ブロモフェネトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.30 g、4.56 mmol)のTHF(15 mL)中溶液に、室温でテトラメチルエチレンジアミン(1.06 g、9.12 mmol)を加えた。得られた溶液を冷却して-78として、次にn-ブチルリチウム(2.0 mL、5.0 mmol、2.5 Mヘキサン中溶液)を加えた。-78でさらに2時間攪拌後、イソプロピルカルボノクロリデート(0.56 g、4.56 mmol)を加えた。自然に昇温させて室温とし、室温でさらに3時間攪拌した後、得られた反応混合物を減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:1%から5%)によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.93-7.87(m、2H)、7.44-7.33(m、2H)、5.30-5.22(m、1H)、4.61-4.59(m、1H)、3.97-3.93(m、1H)、3.74-3.60(m、2H)、3.46-3.43(m、1H)、2.98-2.94(m、2H)、1.82-1.43(m、6H)、1.37(d、J=6.4 Hz、6H)。段階3：イソプロピル3-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)ベンゾエート(0.80 g、2.74 mmol)のメタノール(10 mL)中溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(0.10 g、0.58 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を減圧下に濃縮した。粗残留物を、(PE/EtOAc:5%から50%)で溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.96-7.93(m、2H)、7.49-7.36(m、2H)、5.33-5.25(m、1H)、3.93(d、J=6.4 Hz、2H)、2.96(t、J=6.4 Hz、2H)、1.40(d、J=6.4 Hz、6H)。

20
30
40

【0127】

中間体 K
【化 2 7】



中間体 K

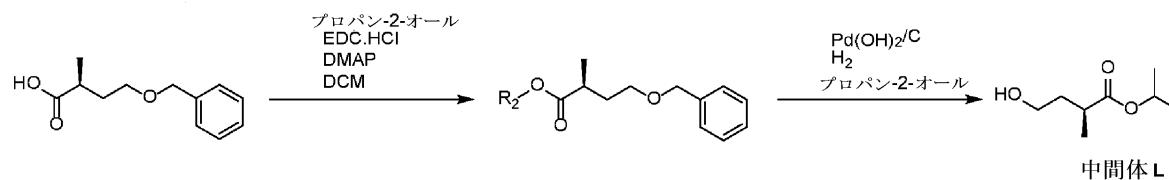
10

【0128】

イソプロピル3-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート：段階1：3-(ブロモメチル)安息香酸(3.01g、14.00mmol)のプロパン-2-オール(42.10g)中溶液に、濃硫酸(1.36g、13.95mmol)を加えた。反応混合物を80で16時間攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:1%から2%)によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.05-7.97(m、2H)、7.60-7.54(m、1H)、7.44-7.39(m、1H)、5.29-5.24(m、1H)、4.52(s、2H)、1.37(d、J=6.4Hz、6H)。段階2：イソプロピル3-(ブロモメチル)ベンゾエート(1.0g、3.89mmol)のDMSO(20mL)中溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム(0.98g、11.67mmol)及び水(1mL)を加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下に110で16時間攪拌した。完了後、得られた反応混合物を冷却して室温とし、水(100mL)で希釈した。反応混合物をEtOAcで抽出し(100mLで2回)、有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をTHF(30mL)に溶かし、次に0で1MボランのTHF中溶液(3.89mL、3.89mmol)を加えた。室温で30分間攪拌後、水(1mL)で反応停止し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc:5%から10%)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.03-8.02(m、1H)、7.98-7.93(m、1H)、7.58-7.54(m、1H)、7.45-7.41(m、1H)、5.30-5.23(m、1H)、4.76(s、2H)、1.38(d、J=6.4Hz、6H)。

【0129】

中間体 L
【化 2 8】



中間体 L

40

【0130】

イソプロピル(S)-4-ヒドロキシ-2-メチルブタノエート：段階1：(S)-4-(ベンジルオキシ)-2-メチルブタン酸(12g、57.6mmol)のDCM(222mL)中溶液に、プロパン-2-オール(22.06mL、288mmol)、EDC(13.26g、69.1mmol)及びDMAP(0.704g、5.76mmol)を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。得られた混合物を水、10%クエン酸溶液及びブラインで洗浄した。有機層を脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物

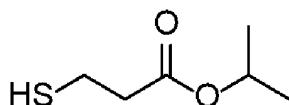
50

を、それ以上精製せずに次の段階で直接用いた。段階2：イソプロピル(5)-4-(ベンジルオキシ)-2-メチルブタノエート(12.26g、49.0mmol)のプロパン-2-オール(240mL)中溶液に、水酸化パラジウム/炭素(5.16g、7.35mmol)を加えた。反応混合物を真空及び窒素で3回流し、次に、水素下に22時間攪拌した。反応混合物をCELITE(登録商標)層で濾過し、濾液を減圧下に($T < 40$)濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 5.01(7重線、J=6.28Hz、1H)、3.73-3.64(m、2H)、2.63-2.54(m、1H)、1.96-1.88(m、1H)、1.73-1.65(m、1H)、1.24(d、J=6.28Hz、3H)、1.23(d、J=6.28Hz、3H)、1.18(d、J=7.09Hz、3H)。

【0131】

中間体M

【化29】



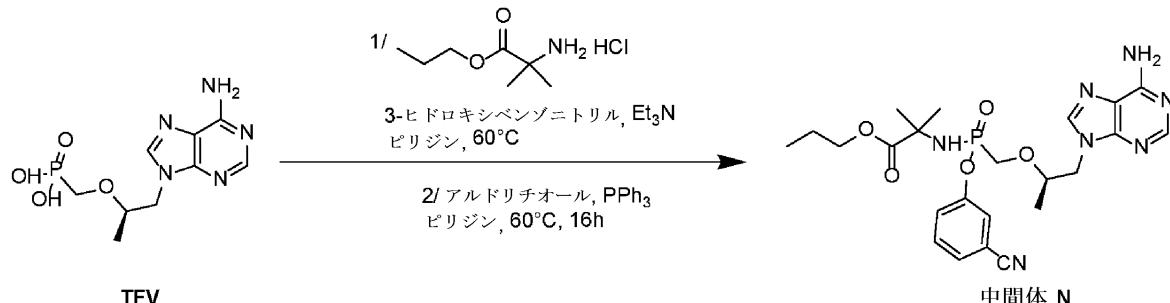
【0132】

イソプロピル3-メルカプトプロパノエート：中間体Mは市販されており、TCAから購入した。

【0133】

中間体N

【化30】



【0134】

プロピル2-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル(3-シアノフェノキシ)ホスホリル)-アミノ)-2-メチルブタノエート：プロピル2-アミノ-2-メチルブタノエート塩酸塩(15g、83mmol)、3-ヒドロキシベンゾニトリル(12g、99mmol)、(R)-((1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ホスホン酸(TFPVと称される、24g、83mmol)及びトリエチルアミン(67g、661mmol)のピリジン(700mL)中混合物に、室温でトリフェニルホスフィン(87g、330mmol)及び1,2-ジ(ピリジン-2-イル)ジスルファン(73g、330mmol)を加えた。反応混合物を窒素下に60°で16時間攪拌した。冷却して室温とした後、得られた混合物を減圧下に濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH:2%から10%)によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.18-8.15(m、2H)、7.55-7.40(m、3H)、7.33-7.32(m、1H)、4.41

10

20

30

40

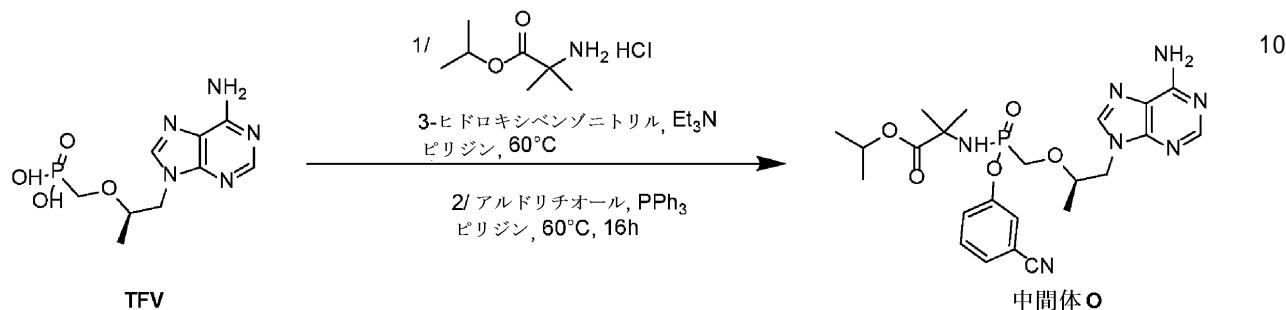
50

- 4 . 3 6 (m、 1 H)、 4 . 2 7 - 4 . 2 2 (m、 1 H)、 4 . 0 9 - 3 . 9 9 (m、 4 H)、 3 . 8 8 - 3 . 8 0 (m、 1 H)、 1 . 6 5 - 1 . 5 7 (m、 2 H)、 1 . 4 3 - 1 . 3 8 (m、 6 H)、 1 . 2 8 - 1 . 2 4 (m、 3 H)、 0 . 9 6 - 0 . 8 9 (m、 3 H) ; ^{31}P NMR (1 6 2 MHz, CD₃OD) : 2 5 . 4 1, 2 5 . 3 0 ; LC / MS : [(M + 1)]⁺ = 5 1 6 . 2 。

【0135】

中間体O

【化31】



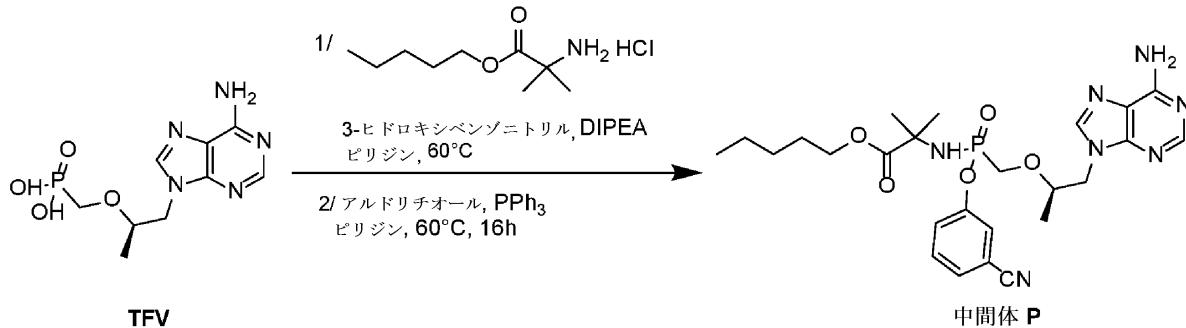
【0136】

イソプロピル 2 - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) ブロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - シアノフェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート : イソプロピル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノエート塩酸塩 (1 5 g、 8 3 mmol)、 3 - ヒドロキシベンゾニトリル (1 0 g、 8 7 mmol)、 T F V (2 4 g、 8 3 mmol) 及びトリエチルアミン (6 7 g、 6 6 1 mmol) のピリジン (1 リットル) 中混合物に、 室温でトリフェニルホスフィン (8 7 g、 3 3 0 mmol) 及び 1 , 2 - ジ (ピリジン - 2 - イル) ジスルファン (7 3 g、 3 3 0 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に 6 0 度で 1 6 時間攪拌した。冷却して室温とした後、得られた混合物を減圧下に濃縮し、 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 2 % から 1 0 %) によって精製して、 標題化合物を得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, CDCl₃) 8 . 3 1 (d、 J = 4 . 0 Hz、 1 H)、 7 . 9 7 (d、 J = 4 . 4 Hz、 1 H)、 7 . 5 3 - 7 . 2 0 (m、 3 H)、 7 . 1 5 - 7 . 0 3 (m、 1 H)、 5 . 9 9 (br s、 2 H)、 5 . 1 1 - 4 . 9 2 (m、 1 H)、 4 . 4 1 - 4 . 3 9 (m、 1 H)、 4 . 2 0 - 4 . 0 7 (m、 1 H)、 4 . 0 5 - 3 . 8 5 (m、 3 H)、 3 . 8 1 - 3 . 5 7 (m、 1 H)、 1 . 5 1 - 1 . 2 8 (m、 1 5 H) ; ^{31}P NMR (1 6 2 MHz, CDCl₃) : 2 2 . 8 2, 2 2 . 7 6 ; LC / MS : [(M + 1)]⁺ = 5 1 6 . 0 。

【0137】

中間体P

【化32】



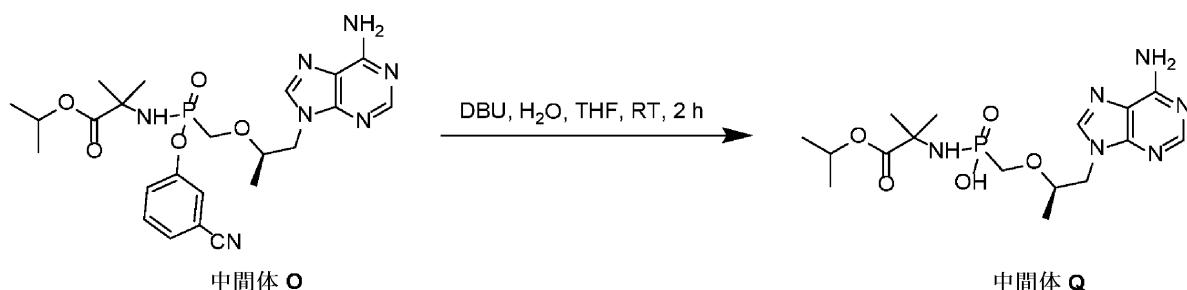
【0138】

ペンチル 2 - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - シアノフェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート : ペンチル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノエート 塩酸塩 (1 . 9 2 g、9 . 14 mmol) 、3 - ヒドロキシベンゾニトリル (1 . 09 g、9 . 14 mmol) 、T F V (2 . 5 g、8 . 70 mmol) 及び D I P E A (13 . 50 g、104 mmol) のピリジン (25 mL) 中混合物を 60 °C で攪拌及び加熱し、それにトリフェニルホスフィン (15 . 98 g、60 . 9 mmol) 及び 1 , 2 - ジ (ピリジン - 2 - イル) ジスルファン (13 . 42 g、60 . 9 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に 60 °C で終夜攪拌した。冷却して室温とした後、得られた混合物を減圧下に濃縮した。粗残留物を EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。有機層をブラインで 2 回洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 0 % から 10 %) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS : [(M + 1)]⁺ = 544 . 7 。

【0139】

中間体 Q

【化33】



10

20

【0140】

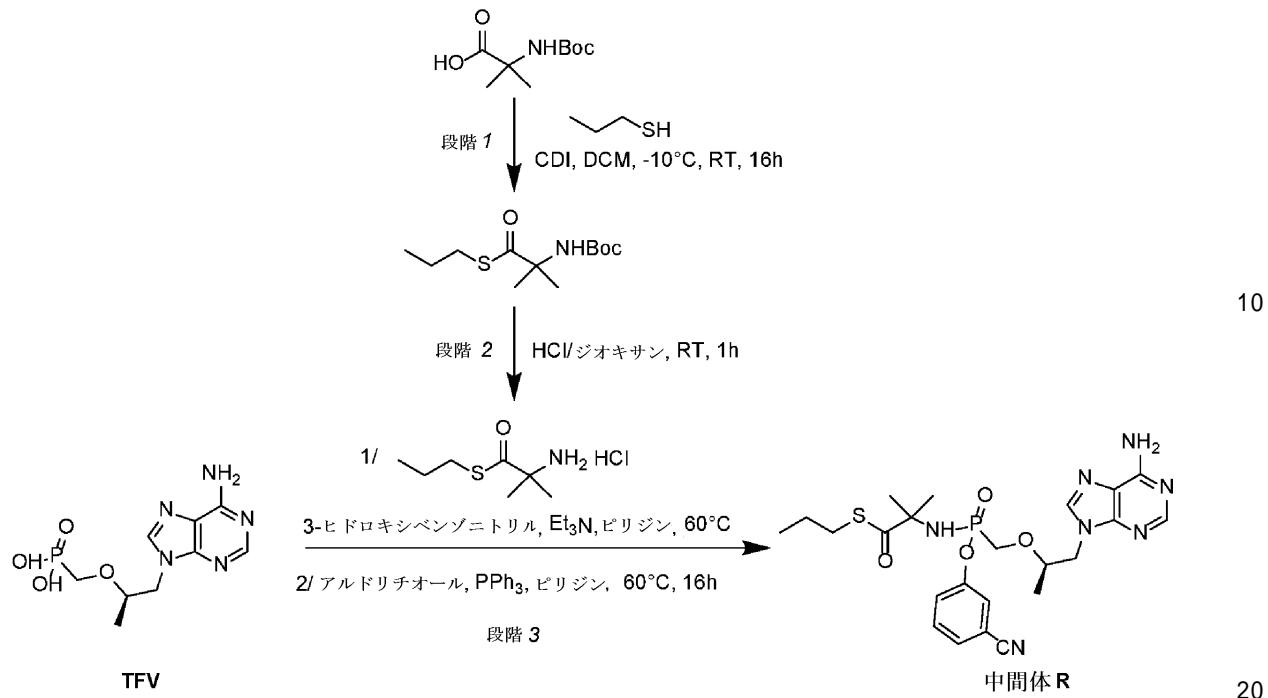
P - (((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - N - (1 - イソプロポキシ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ホスホンアミド酸 : イソプロピル 2 - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - シアノフェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート (2 . 5 g、4 . 85 mmol) の THF (13 . 86 mL) 中溶液に、H₂O (1 . 747 mL、97 mmol) 及び DBU (1 . 096 mL、7 . 27 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。粗残留物を水に溶かし、DCM で数回抽出した。水層を凍結乾燥して、標題化合物を得た。LC / MS : [(M + 1)]⁺ = 415 . 7 。

30

【0141】

中間体 R

【化 3 4】



【 0 1 4 2 】

S - プロピル 2 - (((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プ
ロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - シアノフェノキシ) ホスホリル) アミノ) -
2 - メチルプロパンチオエート :

段階 1 : S - プロピル 2 - ((tert - プトキシカルボニル)アミノ) - 2 - メチルプロパンチオエート : 2 - ((tert - プトキシカルボニル)アミノ) - 2 - メチルプロパン酸 (2.67 g, 13.13 mmol) の DCM (30 mL) 中溶液に、-10 で CDI (2.13 g, 13.13 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に、0 で 5 分でプロパン - 1 - チオール (1.01 g, 13.13 mmol) を加えた。室温で 16 時間攪拌後、得られた反応混合物を減圧下に濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc : 9 / 1) によって精製して、予想の中間体を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.02 - 4.97 (br s, 1H)、2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、1.66 - 1.57 (m, 2H)、1.49 (s, 6H)、1.45 (s, 9H)、0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；LC/MS : [(M + 1)]⁺ = 262.2。

【 0 1 4 3 】

段階2：S-プロピル2-アミノ-2-メチルプロパンチオエート塩酸塩：S-プロピル2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパンチオエート(1.8g、6.9mmol)を、室温で1時間にわたり4M HCl(气体)/1,4-ジオキサン(20mL)で処理した。揮発分を減圧下に留去して、予想の中間体を得た。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.8(br s, 3H)、2.97(t, J=7.2Hz, 2H)、1.81(s, 6H)、1.70-1.60(m, 2H)、0.99(t, J=7.2Hz, 3H)。LC/MS: [(M+1)]⁺=162.1。

[0 1 4 4]

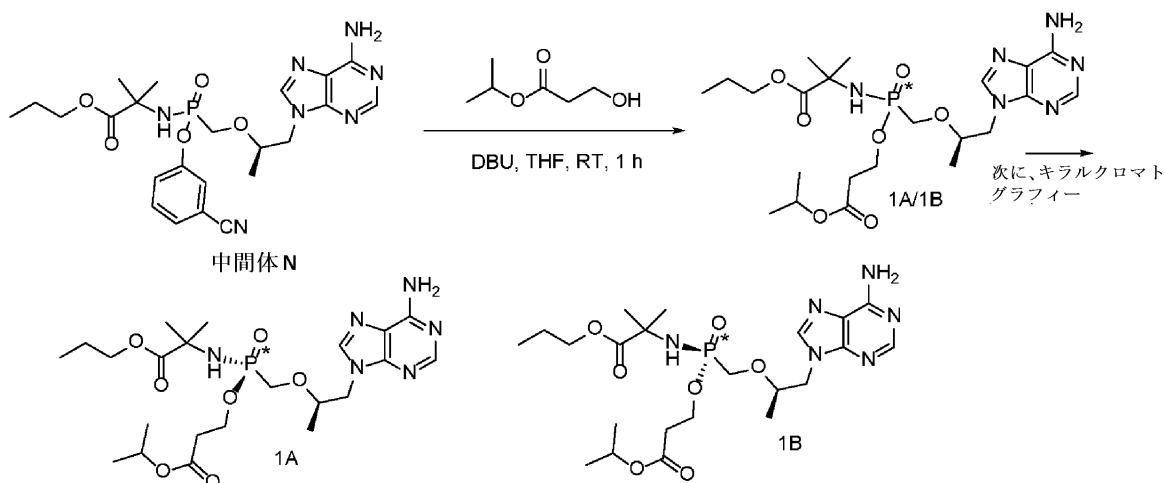
段階 3 : S - プロピル 2 - (((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - シアノフェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパンチオエート : T F V (1 . 4 5 g , 5 . 0 6 m m o l) , S - プロピル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンチオエート塩酸塩 (1 . 0 1 g , 5 . 0 6 m

m o l) 、 3 - ヒドロキシベンゾニトリル (0 . 9 1 g 、 7 . 5 9 m m o l) 及びトリエチルアミン (4 . 0 9 g 、 4 0 . 5 1 m m o l) のピリジン (5 0 mL) 中混合物に、室温でトリフェニルホスフィン (5 . 3 1 g 、 2 0 . 2 3 m m o l) 及びアルドリチオール (4 . 4 6 g 、 2 0 . 2 3 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に 6 0 で 16 時間攪拌した。冷却して室温とした後、得られた反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H : 2 % から 1 0 %) によって精製して、標題化合物を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z, C D C l₃) 8 . 3 1 (s, 1 H) 、 7 . 9 8 (s, 1 H) 、 7 . 5 5 - 7 . 0 9 (m, 4 H) 、 5 . 8 9 (b r s, 2 H) 、 4 . 4 8 - 4 . 3 8 (m, 1 H) 、 4 . 1 8 - 4 . 1 1 (m, 1 H) 、 4 . 0 9 - 3 . 9 5 (m, 3 H) 、 3 . 7 3 - 3 . 6 3 (m, 1 H) 、 2 . 8 8 - 2 . 7 5 (m, 2 H) 、 1 . 6 9 - 1 . 5 1 (m, 9 H) 、 1 . 2 7 - 1 . 2 2 (m, 2 H) 、 0 . 9 9 - 0 . 9 2 (m, 3 H) ; ³ P N M R (1 2 1 M H z, C D C l₃) : 2 2 . 5 1, 2 2 . 3 2 ; L C / M S : [(M + 1)]⁺ = 5 3 2 . 2 。

【 0 1 4 5 】

実施例 1

【 化 3 5 】



【 0 1 4 6 】

段階 1 : プロピル 2 - (((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート

中間体 N (1 7 . 5 g 、 3 3 . 9 m m o l) の D C M (2 5 mL) 中の攪拌溶液に、中間体 D (6 . 7 g 、 5 0 . 9 m m o l) 及び D B U (5 . 2 g 、 3 3 . 9 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 mL) を加えることで反応停止し、E t O A c で抽出した (1 5 0 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1 0 0 mL で 3 回)、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H : 5 % から 1 0 %) によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。

【 0 1 4 7 】

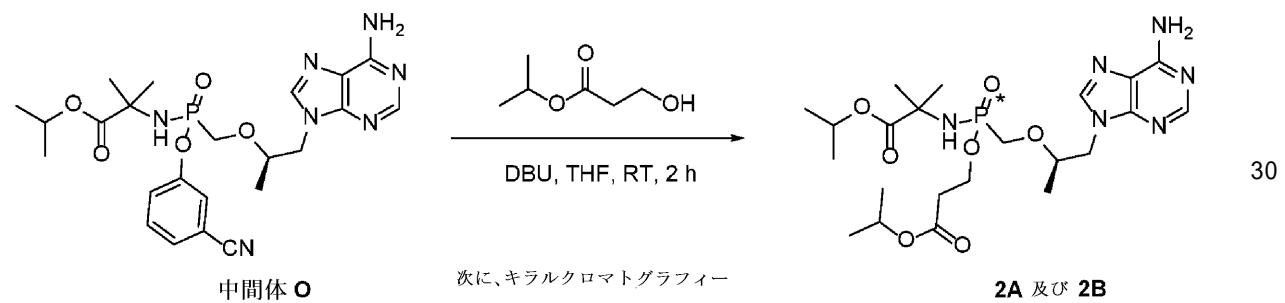
段階 2 : プロピル 2 - (((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート及びプロピル 2 - (((S) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) (3 - イソプロポキシ - 3 - オキソプロポキシ) ホスホリル) アミノ) - 2 - メチルプロパノエート :

二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：CHIRALPAK-AD、 20×2 50 mm；移動相A：CO₂；移動相B：MeOH；勾配：10分で20%B、流量：40 mL/分；検出器：UV 254 nmでの分取キラルSFCによって分離して、異性体1A（先に溶出、R_t = 3.63分）：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.18 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、4.99 - 4.95 (m, 1H)、4.35 (dd, J = 14.7, 3.3 Hz, 1H)、4.25 - 4.11 (m, 3H)、4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.92 - 3.86 (m, 1H)、3.80 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H)、2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.65 - 1.58 (m, 2H)、1.44 (s, 3H)、1.39 (s, 3H)、1.21 - 1.16 (m, 9H)、0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) 26.24；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 529.1；及び異性体1B（後で溶出、R_t = 4.26分）：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.18 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、4.96 - 4.93 (m, 1H)、4.34 (dd, J = 14.7, 3.3 Hz, 1H)、4.23 - 4.11 (m, 3H)、4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、3.94 - 3.89 (m, 1H)、3.80 (dd, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H)、3.60 (dd, J = 13.5, 9.3 Hz, 1H)、2.59 - 2.54 (m, 2H)、1.68 - 1.60 (m, 2H)、1.45 (d, J = 5.4 Hz, 6H)、1.20 - 1.16 (m, 9H)、0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) 26.23；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 529.0を得た。

【0148】

実施例2

【化36】



【0149】

段階1：イソプロピル2-((((((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(3-イソプロポキシ-3-オキソプロポキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート

中間体O (18.0 g, 34.9 mmol) のDCM (30 mL) 中の攪拌溶液に、中間体D (6.9 g, 52.4 mmol) 及びDBU (5.3 g, 34.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 2%から10%) によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。

【0150】

段階2：イソプロピル2-(((((R)-(((((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(3-イソプロポキシ-3-オキソプロポキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート及びイソプロピル2-((((S)-(((((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(3-イソプロポキシ-3-オキソプロポキシ)ホスホリル)

10

20

30

40

50

アミノ) - 2 - メチルプロパノエート：

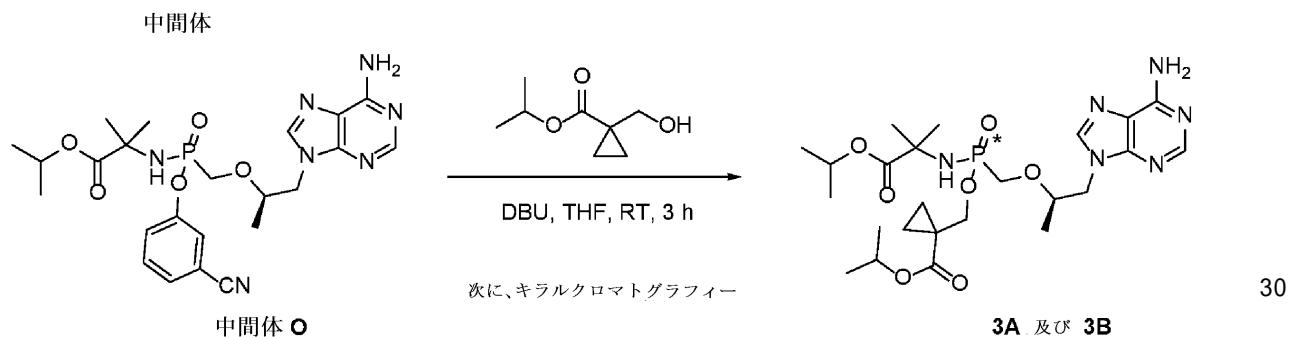
二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：CHIRALPAK - IC、 5×25 cm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：CO₂；移動相B：IPA(0.2%DEA)；流量：180 mL/分；勾配：8分で50%B、検出器：UV 254 nmを用いる分取キラルSFCによって分離して、異性体2A(先に溶出、R_t = 4.75分)：¹H NMR(300 MHz、CD₃OD) 8.18(s, 1H)、8.15(s, 1H)、4.99-4.91(m, 2H)、4.32(dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H)、4.22-4.13(m, 3H)、3.97-3.89(m, 1H)、3.77(dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H)、2.59-2.54(m, 2H)、1.43(d, J = 4.8 Hz, 6H)、1.23-1.16(m, 1.5 H)；³¹P NMR(121 MHz、CD₃OD) 26.14；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 529.0；及び異性体2B(後で溶出、R_t = 6.53分)：¹H NMR(300 MHz、CD₃OD) 8.18(s, 1H)、8.15(s, 1H)、4.98-4.90(m, 2H)、4.32(dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H)、4.28-4.09(m, 3H)、3.93-3.87(m, 1H)、3.81(dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H)、3.57(dd, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H)、2.58-2.54(m, 2H)、1.42(s, 3H)、1.39(s, 3H)、1.17-1.13(m, 1.5 H)；³¹P NMR(121 MHz、CD₃OD) 26.13；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 529.1を得た。

【0151】

10

実施例3

【化37】



【0152】

段階1：イソプロピル1-((((((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

中間体O(10.0 g、19.4 mmol)のTHF(40 mL)中溶液に、中間体F(4.6 g、29.1 mmol)及びDBU(2.9 g、19.4 mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に、得られた溶液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 2%から10%)によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。

40

【0153】

段階2：イソプロピル1-(((((R)-(((((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート及びイソプロピル1-(((((S)-(((((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル

50

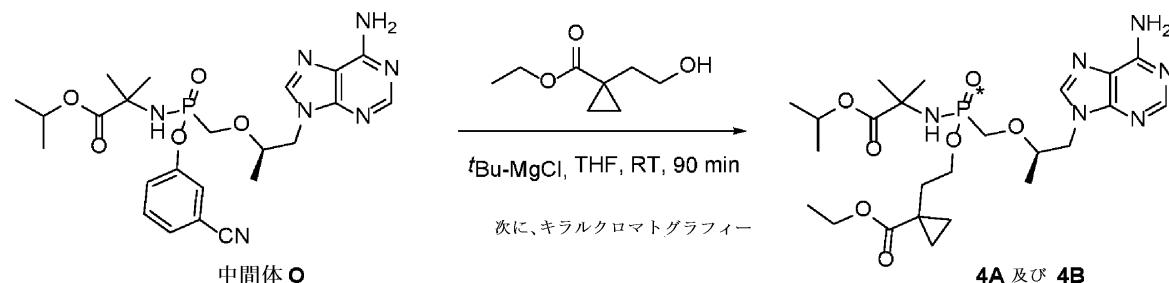
) オキシ) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート :

二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：CHIRALPAK IA、 5×25 cm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：CO₂；移動相B：EtOH；勾配：7分で30% B、流量： $150\text{ mL}/\text{分}$ ；検出器：UV 254 nmを用いる分取キラルSFCによって分離して、異性体3A（先に溶出、R_t = 4.27分）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.20 (brs, 2H)、4.91 - 4.76 (m, 3H)、4.29 - 4.06 (m, 3H)、3.99 - 3.90 (m, 2H)、3.72 - 3.56 (m, 2H)、1.34 (d, J = 8.1 Hz, 6H)、1.18 - 1.14 (m, 12H)、1.14 - 1.07 (m, 5H)、1.05 - 0.95 (m, 2H)；³¹P NMR (121 MHz, DMSO-d₆) 24.09；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 555.2；及び異性体3B（後で溶出、R_t = 4.88分）：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.13 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.18 (brs, 2H)、4.90 - 4.81 (m, 3H)、4.27 - 4.12 (m, 2H)、4.07 - 3.92 (m, 3H)、3.70 - 3.65 (m, 2H)、1.35 (s, 6H)、1.23 - 1.15 (m, 12H)、1.13 - 1.11 (m, 2H)、1.08 - 1.05 (m, 3H)、0.98 - 0.95 (m, 2H)；³¹P NMR (121 MHz, DMSO-d₆) 24.08；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 555.1を得た。

【0154】

実施例4

【化38】



20

30

【0155】

段階1：エチル1-(2-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)エチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

中間体O (2 g、3.88 mmol) 及び中間体G (1.228 g、7.76 mmol) のTHF (25.9 mL) 中の攪拌溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライド (8.54 mL、8.54 mmol) を加えた。反応を密閉バイアル中で行った。反応混合物を室温で90分間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0%から10%) によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。

【0156】

段階2：エチル1-(2-(((R)-1-((S)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)エチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート及びエチル1-(2-(((R)-1-((S)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)エチル)シクロプロパン-1-カルボキシレート：

40

50

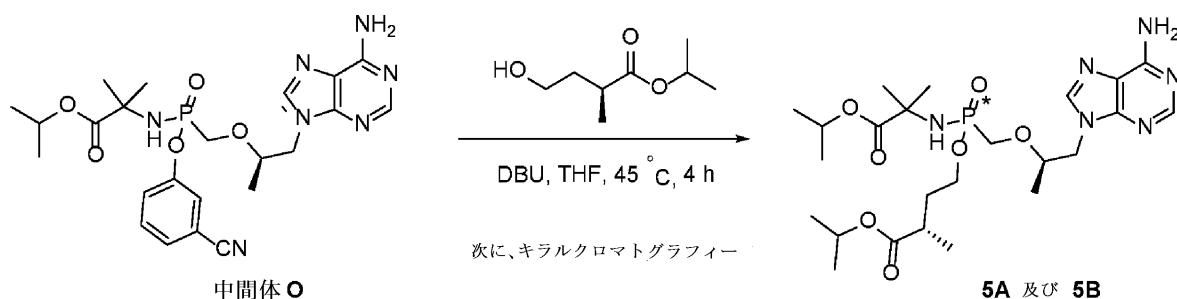
二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：CHIRALPAK ID、 2×25 cm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A： CO_2 ；移動相B：IPA(0.1%DEA)；流量：60g/分；勾配：6分で40%B、検出器：UV 254 nmを用いる分取キラルSFCによって分離して、異性体4A(先に溶出、 $R_t = 3.89$ 分)： ^1H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.13(s, 1H)、8.10(s, 1H)、7.17(s, 2H)、4.84(7重線、J=6.5 Hz, 1H)、4.74-4.72(m, 1H)、4.27-4.24(m, 1H)、4.17-4.13(m, 1H)、4.05-3.89(m, 5H)、3.70-3.54(m, 2H)、1.81-1.78(m, 2H)、1.35(s, 3H)、1.31(s, 3H)、1.18-1.07(m, 14H)、0.83-0.82(m, 2H)； ^{31}P NMR(243 MHz、DMSO-d₆) 23.84；LC/MS: [(M+1)]⁺ = 555.4；及び異性体4B(後で溶出、 $R_t = 4.33$ 分)： ^1H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.13(s, 1H)、8.10(s, 1H)、7.16(s, 2H)、4.85(7重線、J=6.0 Hz, 1H)、4.76-4.74(m, 1H)、4.26-4.22(m, 1H)、4.18-4.13(m, 1H)、4.05-3.92(m, 5H)、3.65-3.63(m, 2H)、1.78-1.75(m, 2H)、1.36-1.34(m, 6H)、1.18-1.05(m, 14H)、-0.78(m, 2H)； ^{31}P NMR(243 MHz、DMSO-d₆) 23.91；LC/MS: [(M+1)]⁺ = 555.3を得た。

【0157】

20

実施例5

【化39】



30

【0158】

段階1：イソプロピル(S)-4-(((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート

中間体O(6.0 g、12.0 mmol)のTHF(100 mL)中溶液に、室温で中間体L(3.8 g、24.0 mmol)及びDBU(2.7 g、18.9 mmol)を加えた。反応混合物を45℃で4時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 5%から10%)によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。

40

【0159】

段階2：イソプロピル(S)-4-(((R)-((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート及びイソプロピル(S)-4-(((S)-((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート：

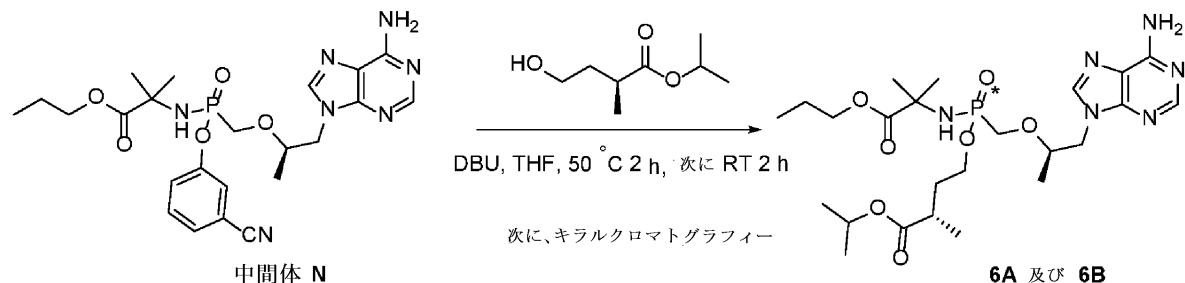
50

二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：CHIRALPAK IC、 2×25 cm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：CO₂；移動相B：IPA(+0.5% (2M NH₃/MeOH)、体積比)；勾配：10分で40% B、流量：150 mL/分；検出器：254 nmを用いる分取キラルSFCによって分離して、異性体5A(先に溶出、R_t = 6.27分)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.17 (br s, 2H)、4.86 - 4.80 (m, 3H)、4.22 - 4.15 (m, 2H)、3.85 - 3.82 (m, 3H)、3.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、2.49 - 2.45 (m, 1H)、1.88 - 1.81 (m, 1H)、1.58 - 1.51 (m, 1H)、1.32 (d, J = 4.4 Hz, 6H)、1.16 - 1.13 (m, 12H)、1.06 - 1.03 (m, 6H)；³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) 24.15；LC/MS: [(M+1)]⁺ = 557.3；及び異性体5B(後で溶出、R_t = 7.95分)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.17 (br s, 2H)、4.87 - 4.73 (m, 3H)、4.25 - 4.10 (m, 2H)、3.90 - 3.83 (m, 3H)、3.66 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H)、3.55 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 1H)、2.49 - 2.45 (m, 1H)、1.89 - 1.84 (m, 1H)、1.58 - 1.53 (m, 1H)、1.33 (s, 3H)、1.29 (s, 3H)、1.15 - 1.13 (m, 12H)、1.06 - 1.04 (m, 6H)；³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) 24.12；LC/MS: [(M+1)]⁺ = 557.3を得た。 20

【0160】

実施例6

【化40】



【0161】

段階1：イソプロピル(S)-4-(((R)-1-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート

中間体N (6.34 g, 12.67 mmol)のTHF (100 mL)中溶液に、室温で中間体L (4.06 g, 25.30 mmol)及びDBU (2.88 g, 19.00 mol)を加えた。反応混合物を45℃で4時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 5%から10%)によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。 40

【0162】

段階2：イソプロピル(S)-4-((((R)-1-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2-メチルブタノエート及び

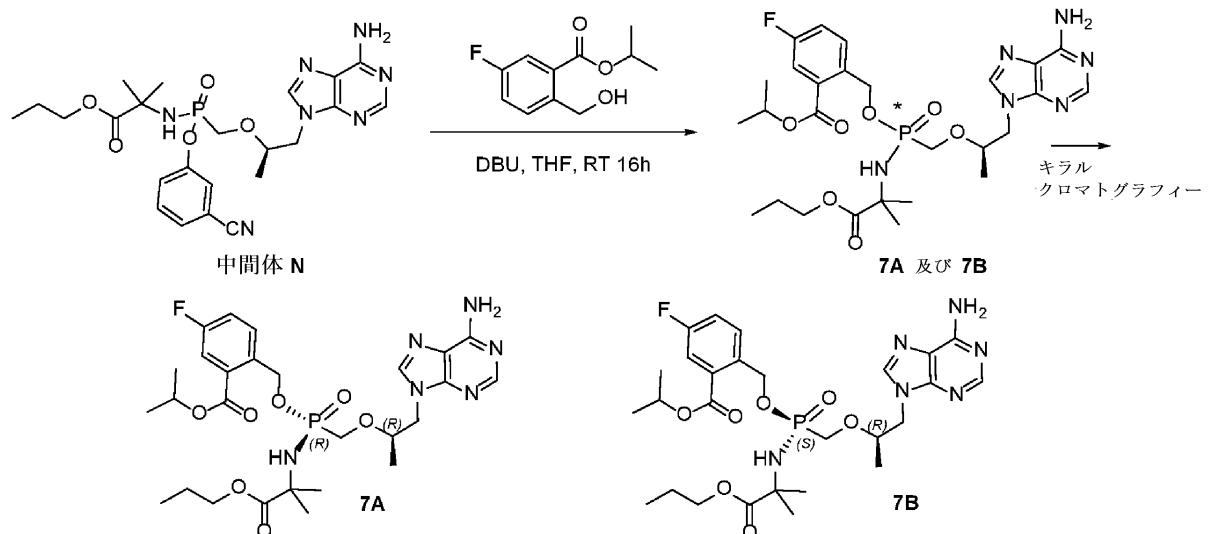
イソプロピル(S)-4-((((S)-1-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-

- プロポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) - 2 - メチルブタノエート:

二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：Chiralpak IF、 2×25 cm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：CO₂；移動相B：IPA；勾配：10分で30% B、流量： 4.0 mL/min ；検出器：UV 254 nmを用いる分取キラルSFCによって分離して、異性体6A（先に溶出、R_t = 5.57分）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.13 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.17 (br s, 2H)、4.90 - 4.78 (m, 2H)、4.24 (dd, J = 14.8, 3.6 Hz, 1H)、3.97 - 3.85 (m, 5H)、3.68 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H)、3.57 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)、2.50 - 2.47 (m, 1H)、1.92 - 1.84 (m, 1H)、1.62 - 1.53 (m, 3H)、1.35 (d, J = 8.4 Hz, 6H)、1.14 - 1.12 (m, 6H)、1.09 - 1.07 (m, 6H)、0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) 24.15；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 557.3；及び異性体6B（後で溶出、R_t = 6.72分）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.13 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.17 (br s, 2H)、4.90 - 4.84 (m, 2H)、4.25 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H)、4.15 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H)、3.98 - 3.92 (m, 3H)、3.87 - 3.81 (m, 2H)、3.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、2.50 - 2.45 (m, 1H)、1.88 - 1.83 (m, 1H)、1.60 - 1.53 (m, 3H)、1.36 (d, J = 4.0 Hz, 6H)、1.17 - 1.13 (m, 6H)、1.09 - 1.07 (m, 6H)、0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) 24.17；LC/MS：[(M+1)]⁺ = 557.3を得た。

【0163】

実施例7
【化41】



【0164】

段階1：

イソプロピル2-((((((R)-1-(6-アミノ-9H-ブリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)-5-フルオロベンゾエート 中間体N (331 mg, 0.64 mmol) のTHF (4 mL) 中溶液に、室温で中間体I (407 mg, 1.92 mmol) 及びDBU (97.4 mg, 0.64 mmol)

を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次に、減圧下に濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H : 2 % から 1 0 %) 、続いて R P - 1 8 クロマトグラフィー (H₂O + N H₄ H C O₃) / A C N によって精製して、二つのジアステレオマーの混合物を得た。

【 0 1 6 5 】

段階 2 : イソプロピル 2 - ((((R) - ((((R) - 1 - (6 - アミノ - 9 H - プ
リン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 - メチル - 1 - オキソ -
1 - プロポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ) メチル) - 5 - フル
オロベンゾエート (7 A) ; 及びイソプロピル 2 - ((((S) - ((((R) - 1 - (10
6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ((2 -
メチル - 1 - オキソ - 1 - プロポキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ホスホリル) オキシ
) メチル) - 5 - フルオロベンゾエート (7 B) :

二つのジアステレオマーを、次の条件：カラム：C h i r a l p a k I F 、 2 × 2 5 c m 、 5 μm ; 移動相 A : ヘキサン ; 移動相 B : I P A ; 勾配 : 3 1 分で 5 0 % B 、 流量 : 1 3 mL / 分 ; 検出器 : U V 2 5 4 n m を用いる分取キラル H P L C によって分離して、異性体 7 A (先に溶出、R_t = 1 9 . 9 6 分) : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 8 . 1 3 (s 、 1 H) 、 8 . 1 1 (s 、 1 H) 、 7 . 6 5 - 7 . 6 0 (m 、 2 H) 、 7 . 5 0 - 7 . 4 6 (m 、 1 H) 、 7 . 2 0 (b r s 、 2 H) 、 5 . 2 7 (d 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 5 . 1 2 - 5 . 0 5 (m 、 2 H) 、 4 . 2 7 - 4 . 2 3 (m 、 1 H) 、 4 . 1 8 - 4 . 1 3 (m 、 1 H) 、 3 . 9 6 - 3 . 9 2 (m 、 3 H) 、 3 . 7 7 (d d 、 J = 1 3 . 2 、 8 . 8 H z 、 1 H) 、 3 . 6 8 (d d 、 J = 1 3 . 2 、 8 . 8 H z 、 1 H) 、 1 . 5 5 - 1 . 4 9 (m 、 2 H) 、 1 . 3 8 - 1 . 3 0 (m 、 1 2 H) 、 1 . 0 6 (d 、 J = 6 . 0 H z 、 3 H) 、 0 . 8 2 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 3 H) ; ³ ¹ P N M R (1 6 2 M H z 、 D M S O - d₆) 2 4 . 8 9 ; L C / M S : [(M + 1)]⁺ = 6 0 9 . 3 ; 及び異性体 7 B (後で溶出、R_t = 2 5 . 2 9 分) : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 8 . 1 3 (s 、 1 H) 、 8 . 1 1 (s 、 1 H) 、 7 . 6 5 - 7 . 6 0 (m 、 2 H) 、 7 . 5 0 - 7 . 4 5 (m 、 1 H) 、 7 . 1 9 (b r s 、 2 H) 、 5 . 2 9 - 5 . 2 7 (m 、 2 H) 、 5 . 1 4 - 5 . 0 7 (m 、 2 H) 、 4 . 2 7 - 4 . 1 4 (m 、 2 H) 、 3 . 9 8 - 3 . 9 4 (m 、 3 H) 、 3 . 7 6 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H) 、 1 . 5 6 - 1 . 4 9 (m 、 2 H) 、 1 . 3 8 - 1 . 3 0 (m 、 1 2 H) 、 1 . 0 4 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 3 H) 、 0 . 8 3 (t 、 J = 7 . 6 H z 、 3 H) ; ³ ¹ P N M R (1 6 2 M H z 、 D M S O - d₆) 2 4 . 8 8 ; L C / M S : [(M + 1)]⁺ = 6 0 9 . 3 を得た。

【 0 1 6 6 】

上記実施例 1 ~ 7 について記載の方法 (すなわち、段階 1 は、ジアステレオマーの混合物としての化合物の製造を説明しており、段階 2 はジアステレオマーの分離を説明している。) と同様にして、実施例 8 ~ 1 4 における化合物を製造した。実施例 8 ~ 1 4 において記述されている「中間体」は、各実施例の段階 1 で用いた二つの中間体のそれぞれを表す中間体例の文字を指す。異性体は、分取 H P L C 、分取キラル H P L C 又は分取キラル S F C のいずれかによって分離した。記載されている「異性体分離 / 精製条件」は、各ジアステレオマーを得るのに用いた分離条件を提供する。

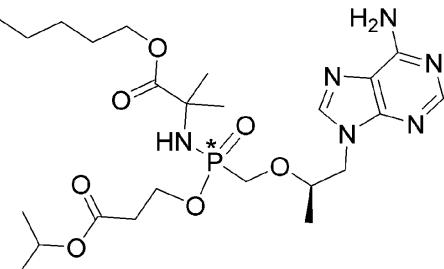
10

20

30

40

【表 3】

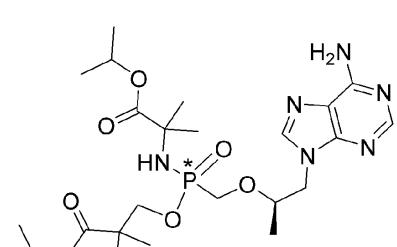
実施例 8	
	ペンチル2-(((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(3-イソプロポキシ-3-オキソプロポキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート; 及び ペンチル2-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)(3-イソプロポキシ-3-オキソプロポキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート

10

中間体: P 及び D.

異性体分離/精製条件: キラル分取 SFC - CHIRALPAK IC $2 \times 25\text{cm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$; 移動相 A: CO_2 : 60%, 移動相 B: IPA: 40% (12 分); 流量: 60 mL/分; 検出器 254 nm

異性体	NMR ^{31}P (ppm)	LC/MS ($M+1$) $^+$	溶出順序
8A	CDCl_3 , 162MHz: 24.11	557.2	先に溶出
8B	CDCl_3 , 162MHz: 23.97	557.2	後で溶出

実施例 9	
	イソプロピル 3-(((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパノエート; 及び イソプロピル 3-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパノエート

20

中間体: O 及び E

異性体分離/精製条件: キラル分取 HPLC - Chiraldak AD-H $2 \times 25\text{cm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$; 移動相: 20 分でヘプタン/EtOH (85/15); 流量: 50 g/分; 検出器: 254 nm

異性体	NMR ^{31}P (ppm)	LC/MS ($M+1$) $^+$	溶出順序
9A	DMSO-d_6 , 243MHz: 23.97	557.4	先に溶出
9B	DMSO-d_6 , 243MHz: 23.98	557.4	後で溶出

30

実施例 10

	<p>イソプロピル (S)-3-(((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)ブタノエート; 及び イソプロピル (S)-3-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((1-イソプロポキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)ブタノエート</p>
--	--

10

中間体: Q 及び H

異性体分離/精製条件: 分取 SFC: Chiralpak AD-H, 2×25cm, 5 um; 移動相 A: CO₂; 移動相 B: MeOH; 勾配: 8 分で 30% B; 流量: 40 mL/分; 検出器: UV 254 nm;
次に: 分取 SFC: Chiralpak IC, 2×25 cm, 5 um; 移動相 A: CO₂; 移動相 B: MeOH; 勾配: 10 分で 30% B; 流量: 40 mL/分; 検出器: UV 254 nm

異性体	NMR ³¹ P (ppm)	LC/MS (M+1) ⁺	溶出順序
10A	DMSO-d ₆ , 162MHz: 23.57	543.2	先に溶出
10B	DMSO-d ₆ , 162MHz: 23.38	543.2	後で溶出

20

実施例 11

	<p>イソプロピル 3-(2-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)エチル)ベンゾエート, 及びイソプロピル 3-(2-((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)エチル)ベンゾエート</p>
--	--

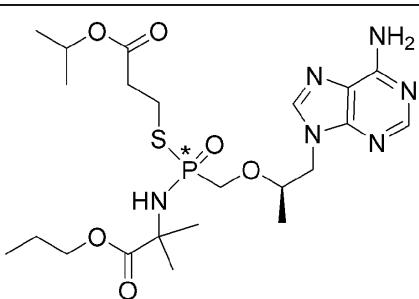
30

中間体: N 及び J

異性体分離/精製条件: 分取キラル HPLC: CHIRALPAK-AD-H, 20×250 mm; 移動相 A: ヘキサン; 移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 35 分で 30% B; 検出器: UV 254 nm

異性体	NMR ³¹ P (ppm)	LC/MS (M+1) ⁺	溶出順序
11A	DMSO-d ₆ , 162MHz: 24.24	605.3	先に溶出
11B	DMSO-d ₆ , 162MHz: 24.18	605.3	後で溶出

実施例 12



プロピル 2-(((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((3-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)チオ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート; 及び
プロピル 2-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((3-イソプロポキシ-3-オキソプロピル)チオ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート

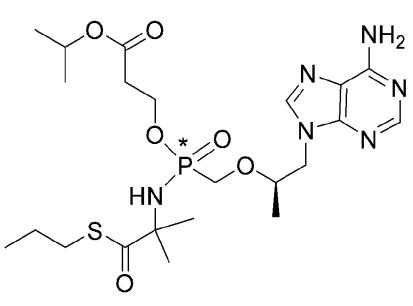
中間体: N 及び M

異性体分離/精製条件: 分取キラル HPLC: CHIRALPAK-IC, 5×25cm, 5 um; 移動相 A: ヘキサン; 移動相 B: EtOH; 流量: 16 mL/分; 勾配: 16 分で 50% B; 検出器: UV 254 nm

異性体	NMR ^{31}P (ppm)	LC/MS ($\text{M}+1$) $^+$	溶出順序
12A	DMSO-d ₆ , 162MHz: 39.14	545.2	先に溶出
12B	DMSO-d ₆ , 162MHz: 39.39	545.2	後で溶出

10

実施例 13



イソプロピル 3-(((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-(プロピルチオ)プロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)プロパノエート; 及びイソプロピル 3-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-(プロピルチオ)プロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)プロパノエート

中間体: R 及び D

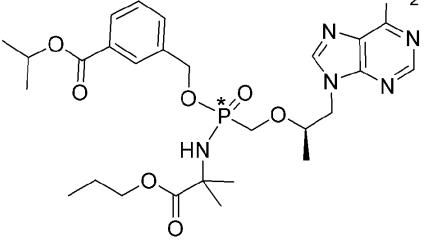
異性体分離/精製条件: 分取キラル HPLC: Chiralpak IC, 2×25cm, 5 um; 移動相 A: ヘキサン; 移動相 B: EtOH; 勾配: 24 分で 30% B; 流量: 20 mL/分; 検出器 254 nm

異性体	NMR ^{31}P (ppm)	LC/MS ($\text{M}+1$) $^+$	溶出順序
13A	DMSO-d ₆ , 162MHz: 23.64	545.1	先に溶出
13B	DMSO-d ₆ , 162MHz: 23.53	545.1	後で溶出

20

30

実施例 14

	イソプロピル 3-(((R)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)ベンゾエート; 及びイソプロピル 3-(((S)-(((R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)((2-メチル-1-オキソ-1-プロポキシプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)メチル)ベンゾエート		
中間体: N 及び K			
異性体分離/精製条件: 分取キラル HPLC: CHIRALPAK-AD-H, 20×250 mm; 移動相 A: ヘキサン; 移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 32 分で 50% B; 検出器: UV 254 nm	10		
異性体	NMR ³¹ P (ppm)	LC/MS (M+1) ⁺	溶出順序
14A	CD ₃ OD, 162MHz: 26.64	591.3	先に溶出
14B	CD ₃ OD, 162MHz: 26.63	591.3	後で溶出

20

【0167】

実施例 15

複数ラウンド HIV - 1 感染アッセイにおける抗ウイルス効力の評価 (Viking アッセイ)

本明細書中の実施例のテノホビルプロドラッグの抗ウイルス活性について、Viking アッセイ (Viral Kinetics in Green cells) と称される細胞培地での HIV の複製速度を測定するアッセイにおいて評価し、以下のように実施した。MT4-gag-GFP クローン D3 (以下、MT4-GFP と称される) (これは、その発現が HIV-1 発現タンパク質 tat 及び rev に依存する GFP レポーター遺伝子を有するように改変された MT-4 細胞である) を使用して、HIV-1 複製をモニタリングした。MT4-GFP 細胞の HIV-1 による増殖性感染によって、感染の約 24 時間後に GFP 発現が生じる。10% ウシ胎児血清、100U/mL ペニシリン / ストレプトマイシン及び 400 μg/mL G418 を補充した RPMI1640 中、MT4-GFP 細胞を 37 / 5% CO₂ / 相対湿度 90% に維持することで、レポーター遺伝子を維持した。感染のために、G418 を欠く同じ培地に MT4-GFP 細胞を置き、同じインキュベーション条件下で、HIV-1 (H9/IIIB 株) ウィルスで約 0.01 の感染多重度で一晩感染させた。次に、細胞を洗浄し、10% 又は 50% の正常ヒト血清 (NHS) を補充した RPMI1640 に、1.6 × 10⁵ 細胞 / mL で再懸濁させた (それぞれ、10% NHS 又は 50% NHS)。DMSO に溶かした化合物を、ECHO アコースティックディスペンサーを使用して、384 ウェルポリ-D-リシンコーティングプレートのウェルに分配 (0.2 μL / ウェル) することによって、化合物プレートを準備した。10 点連続 3 倍希釈 (代表的な最終濃度: 8.4 μM ~ 0.42 nM) で、各化合物の試験を行った。対照には、阻害剤なし (DMSO のみ)、及び 3 種類の抗ウイルス剤 (それぞれ最終濃度 4 μM の、エファビレンツ、インジナビル及び社内のインテグラーゼ鎖転移阻害剤) の組み合わせを含ませた。細胞を化合物プレートに添加し (50 μL / ウェル)、感染細胞を 37 / 5% CO₂ / 相対湿度 90% に維持した。

30

【0168】

2つの時点、即ち感染約 48 時間後及び約 72 時間後に、Accumen eX3 スキャナーを使用して、各ウェルにおける緑色細胞の数をカウントすることによって、感染した細胞を定量した。約 24 時間にわたる緑色細胞数の増加から、増殖比 R₀ (代表的には 5

40

50

~15である)が得られ、それは対数期にあることが実験的に示された(データは不図示)。各ウェルについて R_0 の阻害を計算し、非線形4パラメータ曲線適合によって、 IC_{50} を求めた。アッセイ IC_{50} の結果を表1に示している。

【0169】

実施例16

生体関連培地におけるプロドラッグ安定性アッセイ

以下のアッセイを使用して、模擬消化管条件でのプロドラッグの安定性を評価した。Phares SIF Powderを用いた絶食状態の模擬腸液(FassiF)の調製を、Phare Drug Delivery AG(Basel Land, Switzerland)のプロトコルに従って実施した。サンプル調製のために、プロドラッグ物質のDMSO中原液(10 mM)10 μLを、FassiF中の0.5 mg/mLのパンクレアチン溶液(Fisher CAS# 8049-47-6)990 μLに添加した。各化合物について、二つのサンプルを調製した。サンプルが透明液である場合、それはHPLCによって直接分析した。サンプルが透明でない場合、サンプルを100% MeCNで希釈し、37℃に維持し、5時間後に観察した。サンプルが透明である場合、HPLC分析を直接行った。サンプルがまだ透明でない場合、サンプルを100% ACNで希釈し、HPLCによるアッセイを行った。全てのサンプルを3分間渦攪拌し、観察してから注入を行った。希釈サンプルについて、データ解析を行う際には、面積に希釈係数を掛ける。分析は、オートサンプラーダー搭載のAgilent 1100シリーズHPLCを用いて実施した。カラムは、Poroshell 120 EC-C18、4.6 × 50 mm、2.7 μmであった。流量は1.8 mL/分であり、注入体積は5 μL又は10 μLであった。UV検出は、210 ~ 400 nmの範囲とした。移動相は、溶媒A(水+10 mM臭化テトラブチルアンモニウム)及び溶媒B(アセトニトリル)からなるものとし、勾配は、次の通りとした: 0分で90%溶媒A; 6分かけて、95%溶媒Bに変え; 1.5分にわたり維持; 次いで1.6分かけて90%溶媒Aに戻す。5時間の時点でのプロドラッグのHPLCピーク面積を、0時間の時点でのプロドラッグのHPLC面積によって割って、%公称親比を得て、それを消化管(GI)安定性に関して表1にまとめている。

【0170】

実施例17

イヌでの薬物動態試験 - イン・ビボイヌPK

プロドラッグを、ビーグル犬に、非交差様式で、静脈(IV)及び経口(P.O.)投与した。IV投与液は、20%ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン(HPBCD)中で調製し、橈側皮静脈又は伏在静脈を介して投与した。P.O.投与液は、10%ポリソルベート80(Tween 80)中で調製し、強制経口投与した。

【0171】

投与液の投与後、最大で48時間まで連続的に採血を行い、遠心分離によって血漿を分離させた。タンパク質沈澱段階及び適切な内部標準(ラベタロール、イミプラミン、又はジクロフェナク)を添加した後、イヌ血漿中のプロドラッグ濃度をLC-MS/MSアッセイによって求めた。内部標準に対するプロドラッグ及びテノホビルのピーク面積比を測定することによって、定量を実施した。投与液の投与後、最大で24時間まで、追加の採血を行った。末梢血単核細胞(PBMCs)を、遠心に指定の管及び試薬を用いて、遠心分離によって分離した。タンパク質沈澱段階及び適切な内部標準(ラベタロール、イミプラミン、又はジクロフェナク)を添加した後、PBMC中のテノホビル及び/又はそのリン酸複合体の濃度を、LC-MS/MSアッセイによって求めた。内部標準に対するテノホビル及び/又はそのリン酸複合体のピーク面積比を測定することによって、定量を実施した。

【0172】

薬物動態パラメータは、非コンパートメント法(Watson(登録商標))を用いて得た。最初の時点(0分)から最長で最後の時点までの測定可能な薬物濃度を使用し、線形台形公式又は線形/対数線形台形公式を用いて、血漿濃度-時間曲線下の面積(AUC)

10

20

30

40

50

AUC_{0-t} を計算した。用量を $AUC_{0-\infty}$ で割ることによって、IV 血漿クリアランスを計算した。対数変換データを重み無し線形回帰分析することによって、消失の終末相半減期を求めた。半減期測定の時点は、データの目視検査によって選択した。定常状態での分布の体積 (Vd_{ss}) を、血漿クリアランス及び平均滞留時間（最初の時点の曲線下の面積を曲線下面積によって割ることで求める）の積から得た。最大血漿濃度 (C_{max}) 及び最大濃度となる時点 (T_{max}) は、血漿濃度 - 時間データを調べることによって得た。絶対経口バイオアベイラビリティー (%F) は、プロドラッグの用量調節 IV 及び P.O. の AUC 比から求めた。表 1 は、イン・ビボ イヌ PK データを、示されたプロドラッグの 10 mg / kg P.O. 用量投与後、24 時間目でのイヌ PBMCs 中の TFV-DP 濃度 (μM) の形態で示している。

10

【0173】

表 1

【表 4】

実施例	Viking, IC ₅₀ (10% NHS) (nM)	Viking, IC ₅₀ (50% NHS) (nM)	消化管安定性 (%)	イン・ビボイヌ PK (μM)
1A	23.19	102.50		
1B	5.09	13.75	99.35	29.96
2A	22.45	69.78	100.30	23.29
2B	601.30	622.40		
3A	88.67	521.30		
3B	16.77	70.88		12.46
4A	252.40	756.40		
4B	7.84	22.67	99.72	
5A	7.52	33.64		15.27
5B	540.20	2224.00		
6A	5.54	15.46		45.66
6B	73.10	246.00		
7A	107.30	654.40		
7B	1.08	5.55	95.0	59.5
8A	0.92	11.35	92.12	4.67
8B	7.59	49.76	99.59	9.55
9A	173.30	562.00		
9B	8.34	26.37	98.18	5.57
10A	11.38	71.71	99.75	
10B	283.70	1071.00		
11A	2.18	6.39	88.58	
11B	45.77	301.60		
12A	75.44	321.80	96.69	
12B	13.00	38.60	54.83	
13A	5.08	21.85	76.99	55.4
13B	99.61	248.00		
14A	1.71	7.58	96.71	
14B	16.74	114.40		

20

30

40

【0174】

表 2 中の化合物 15、16 及び 17 の立体異性体のデータは、それぞれ化合物 1、6 及

50

び7の立体異性体について提供のデータとの比較のためのものである。

【0175】

表2

【表5】

L-Ala 化合物番号/構造	異性 体	Viking, IC ₅₀ (10% NHS) (nM)	Viking, IC ₅₀ (50% NHS) (nM)	消化管安 定性 (%)	イン・ビ ボイヌ PK (μM)
15 	15A	101		60.1	1.9
	15B	340	1220		
16 	16A	213		51.3	1.5
	16B	730	1830		
17 	17A	35		20.3	2.6
	17B	570	2230		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 K 31/7072 (2006.01)	A 61 K 31/7072
A 61 K 31/52 (2006.01)	A 61 K 31/52
A 61 K 31/513 (2006.01)	A 61 K 31/513
A 61 K 31/635 (2006.01)	A 61 K 31/635
A 61 K 31/4418 (2006.01)	A 61 K 31/4418
A 61 K 31/4439 (2006.01)	A 61 K 31/4439
A 61 K 31/522 (2006.01)	A 61 K 31/522
A 61 K 31/496 (2006.01)	A 61 K 31/496

(73)特許権者 516154093

アイデニクス・ファーマシューティカルズ・エルエルシー
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02141、ケンブリッジ、ベント・ストリート・320、
 フロア・4

(74)代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74)代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74)代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(74)代理人	100129713 弁理士 重森 一輝
(74)代理人	100137213 弁理士 安藤 健司
(74)代理人	100143823 弁理士 市川 英彦
(74)代理人	100151448 弁理士 青木 孝博
(74)代理人	100183519 弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人	100196483 弁理士 川崎 洋祐
(74)代理人	100203035 弁理士 五味渕 琢也
(74)代理人	100185959 弁理士 今藤 敏和
(74)代理人	100160749 弁理士 飯野 陽一
(74)代理人	100160255 弁理士 市川 祐輔
(74)代理人	100202267 弁理士 森山 正浩
(74)代理人	100146318 弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人	100127812 弁理士 城山 康文
(72)発明者	ラヒーム, イザット アメリカ合衆国、19486・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・

770

- (72)発明者 パパラン , ジャン - ローラン
フランス国、34230・ヴォンデミアン、リュ・ドゥ・パン、3
- (72)発明者 ラハリ , フシーヌ
フランス国、30126・サン・ローラン・デ・ザルブル、アンパッス・デュ・カバノン、17
- (72)発明者 ダ・コスタ , ダニエル
フランス国、34570・モンタルノー、リュ・デュ・ピック・サン・ルー、299
- (72)発明者 ドゥハーン , デイビッド
フランス国、34000・モンペリエ、リュ・ルヴァ、10

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表2015-531771(JP,A)

国際公開第2015/197006(WO,A1)

国際公開第2016/192560(WO,A1)

中国特許出願公開第103435672(CN,A)

米国特許出願公開第2013/0210757(US,A1)

中国特許出願公開第106167504(CN,A)

国際公開第2018/039157(WO,A1)

Derudas, Marco et al, "The Application of Phosphoramidate Protide Technology to Acyclovir Confers Anti-HIV Inhibition", Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, Vol.52(17), p.5520-5530

Egron, David et al, "S-Acyl-2-thioethyl Phosphoramidate Diester Derivatives as Mononucleotide Prodrugs", Journal of Medicinal Chemistry, 2003年, Vol.46(21), p.4564-4571

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/6561

A61P 31/18

A61P 43/00

A61K 31/675

A61K 45/00

A61K 31/7072

A61K 31/52

A61K 31/513

A61K 31/635

A61K 31/4418

A61K 31/4439

A61K 31/522

A61K 31/496

Caplus/REGISTRY(STN)