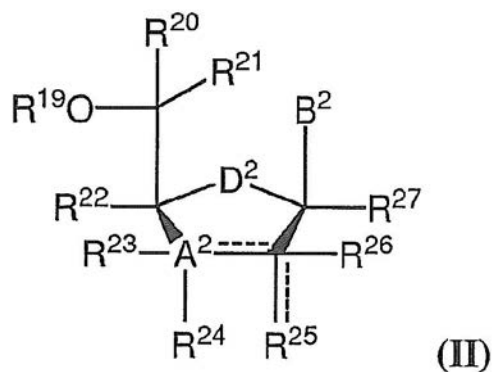


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 (I I) の化合物あるいはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグ：
【化 1】



10

式中、

それぞれの — — は独立して、二重結合または単結合である；

A² は、C（炭素）、O（酸素）および S（硫黄）からなる群より選択される；

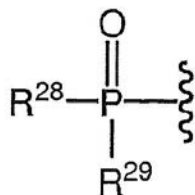
B² は、場合により置換された複素環式塩基またはその誘導体である；

D² は、C = CH₂、CH₂、O（酸素）、S（硫黄）、CHF および CF₂ からなる群より選択される；

20

R¹⁹ は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアラルキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル-C(=O)-、アリール-C(=O)-、アルコキシアルキル-C(=O)-、アリールオキシアルキル-C(=O)-、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、

【化 2】



30

、-O-連結アミノ酸、ジホスファート、トリホスファートまたはそれらの誘導体からなる群より選択される；

R²⁰ および R²¹ は独立して、水素、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニル、および、場合により置換された C₁ ~ 6 ハロアルキルからなる群より選択され、ただし、R²⁰ および R²¹ の少なくとも 1 つは水素ではない；あるいは、R²⁰ および R²¹ は一緒になって、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルケニル、C₃ ~ 6 アリールおよび C₃ ~ 6 ヘテロアリールの中から選択される基を形成する；

40

R²² および R²⁷ は独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-NHR^{a2}、NR^{a2}、R^{b2}、-OR^{a2}、-SR^{a2}、-CN、-NC、-N₃、-NO₂、-N(R^{c2})、-NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-OR^{a2}、-S-SR^{a2}、-C(=O)R^{a2}、-C(=O)OR^{a2}、-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-O-C(=O)OR^{a2}、-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-S(=O)R^{a2}、S(=O)₂R^{a2}、-O-S(=O)₂NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-S(=O)₂NR^{a2}R^{b2}、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換

50

された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；

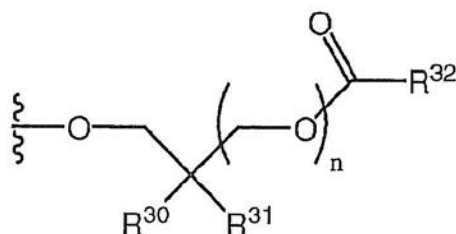
R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は独立して、非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a2}$ 、 $NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-OR^{a2}$ 、 $-S-SR^{a2}$ 、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-O-C(=O)R^{a2}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたアラルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；あるいは、 R^{24} および R^{25} は一緒になって $-O-C(=O)-O-$ を形成する；

R^{26} は非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a2}$ 、 $NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-OR^{a2}$ 、 $-S-SR^{a2}$ 、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択され、あるいは、 $— — —$ によって示される R^{25} に対する結合が二重結合であるときには、 R^{25} は $C_2 \sim 6$ アルキリデンであり、かつ、 R^{26} は非存在である；

R^{a2} 、 R^{b2} および R^{c2} はそれぞれが独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、および、場合により置換されたヘテロアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群より選択される；

R^{28} は、 O^- 、 $-OH$ 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリールー $O-$ 、

【化 3】



、アルキル- $C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル- $C(=O)-S-CH_2-CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；

R^{29} は、 O^- 、 $-OH$ 、アリールオキシまたはアリールー $O-$ 、

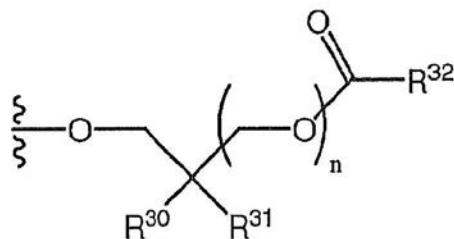
10

20

30

40

【化 4】



、アルキル-C(=O)-O-CH₂-O-、アルキル-C(=O)-S-CH₂CH₂-O-および-N-連結アミノ酸からなる群より選択される； 10

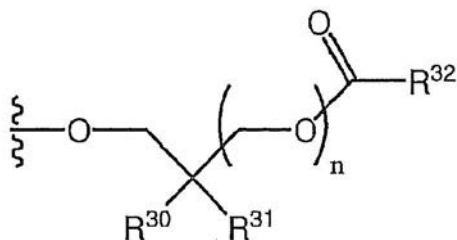
それぞれのR³⁰およびそれぞれのR³¹は独立して、-C≡Nであるか、または、C₁～8オルガニルカルボニル、C₁～8アルコキシカルボニルおよびC₁～8オルガニルアミノカルボニルからなる群より選択される、場合により置換された置換基である；

それぞれのR³²は水素または場合により置換されたC₁～6アルキルである；

それぞれのnは独立して、1または2である；かつ

R²⁸およびR²⁹の両方が

【化 5】



20

であるならば、それぞれのR³⁰、それぞれのR³¹、それぞれのR³²およびそれぞれのnは同じまたは異なることができる。

【請求項 2】

A²がC(炭素)であり、D²がO(酸素)であり、かつ、 によって示される両方の結合が単結合である、請求項1に記載の化合物。 30

【請求項 3】

R²²が、水素、ハロゲン、-OR^{a2}、-CN、-N₃、および、場合により置換されたC₁～6アルキルからなる群より選択される；

R²³が非存在であるか、または、水素、ハロゲン、-OR^{a2}、および、場合により置換されたC₁～6アルキルからなる群より選択される；

R²⁴が非存在であるか、または、水素、ハロゲン、-NH₂、-OR^{a2}、-N₃、場合により置換されたC₁～6アルキル、および、-O-連結アミノ酸からなる群より選択される；

R²⁵が、水素、ハロゲン、-OR^{a2}、-CN、-NC、場合により置換されたC₁～6アルキル、および、-O-連結アミノ酸からなる群より選択される；かつ 40

R²⁶が、水素、ハロゲン、場合により置換されたC₁～6アルキル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキルからなる群より選択される、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

R²⁵およびR²⁶の少なくとも1つがハロゲンである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R²⁵およびR²⁶の両方がハロゲンである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。 50

【請求項 6】

R^{27} が、水素、ハロゲン、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

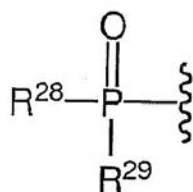
【請求項 7】

R^{19} が、水素、モノホスファート、ジホスファートおよびトリホスファートからなる群より選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{19} が

【化 6】



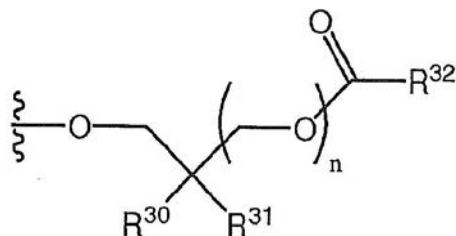
10

である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つが

【化 7】



20

である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

30

R^{30} が $-C \equiv N$ であり、かつ、 R^{31} が、場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニル、または、場合により置換された $C_1 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{30} および R^{31} の両方が、場合により置換された $C_1 \sim 8$ オルガニルカルボニル、または、場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

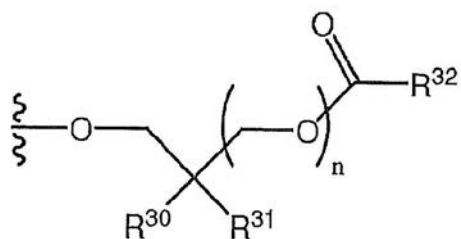
n が 2 であり、 R^{30} および R^{31} の両方が、場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルであり、かつ、 R^{32} が、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

40

【請求項 13】

下記の基：

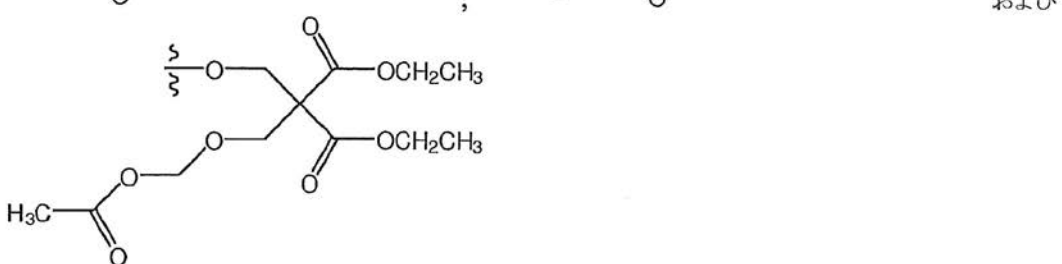
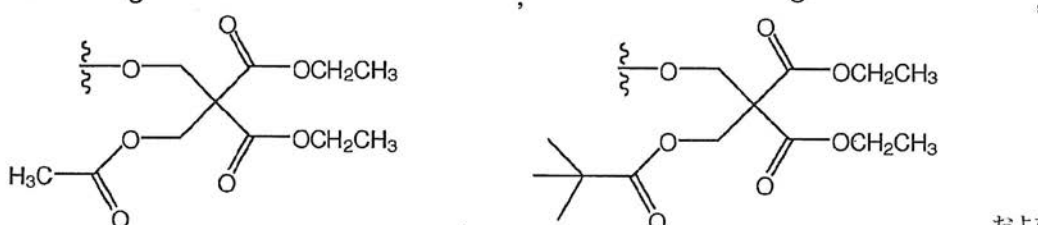
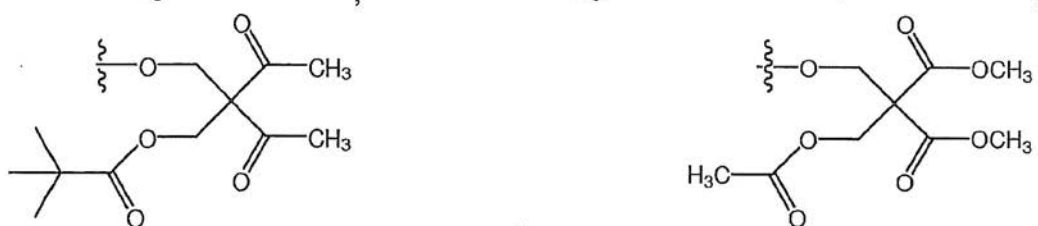
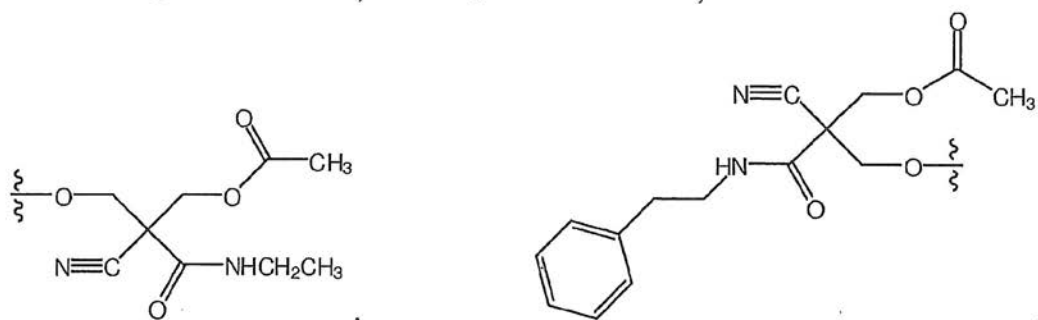
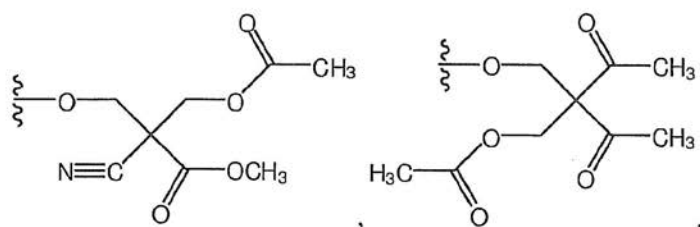
【化 8】



が、

10

【化 9】



20

30

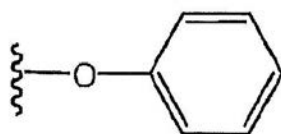
40

からなる群より選択される、請求項 9 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R²⁸ および R²⁹ の少なくとも 1 つが

【化 1 0】



である、請求項 8 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

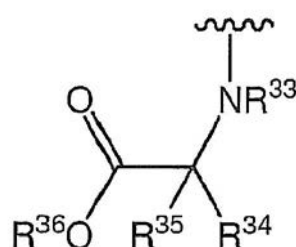
【請求項 1 5】

R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つが $-N-$ 連結アミノ酸である、請求項 8 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

前記 $-N-$ 連結アミノ酸が、下記の構造：

【化 1 1】



(式中、

R^{33} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルである；

R^{34} は、水素、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル)、および、場合により置換されたハロアルキルからなる群より選択される；

R^{35} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである；かつ

R^{36} は、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換された C_6 アリール、場合により置換された C_{10} アリール、および、場合により置換された $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルからなる群より選択される)

を有する、請求項 1 5 に記載の化合物。

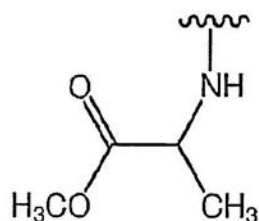
【請求項 1 7】

R^{33} が水素であり、かつ、 R^{36} が、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つが

【化 1 2】

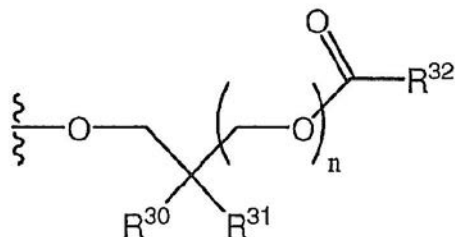


である、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^{28} および R^{29} の両方が

【化 1 3】



であり、かつ、それぞれの R^{30} 、それぞれの R^{31} 、それぞれの R^{32} およびそれぞれの n が同じまたは異なることができる、請求項 8 に記載の化合物。 10

【請求項 2 0】

R^{28} および R^{29} がともに O^- である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^{24} および R^{25} の少なくとも 1 つが $-OR^{a2}$ または $-O-$ 連結アミノ酸であり、かつ、 R^{a2} が水素である、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記 $-O-$ 連結アミノ酸が、アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンからなる群より選択される、請求項 21 に記載の化合物。 20

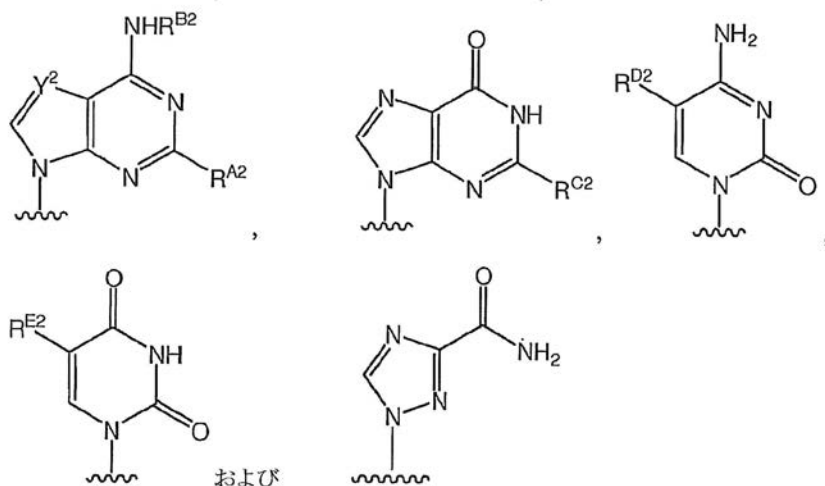
【請求項 2 3】

前記 $-O-$ 連結アミノ酸が、 $-O-$ 連結 α -アミノ酸、 $-O-$ 連結 β -アミノ酸、 $-O-$ 連結 γ -アミノ酸および $-O-$ 連結 δ -アミノ酸からなる群より選択される、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

B^2 が、

【化 1 4】



(式中、

R^{A2} は水素またはハロゲンである；

R^{B2} は、水素、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、または、場合により置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである；

R^{C2} は水素またはアミノである；

R^{D2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる 50

群より選択される；

$R^{E\ 2}$ は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択される；かつ

Y^2 は N または $CR^{F\ 2}$ であり、ただし、 $R^{F\ 2}$ は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択することができる)

からなる群より選択される、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

$R^{2\ 0}$ がメチルまたは CF_3 であり、かつ、 $R^{2\ 1}$ が水素である、請求項 1 ～ 2 4 のい

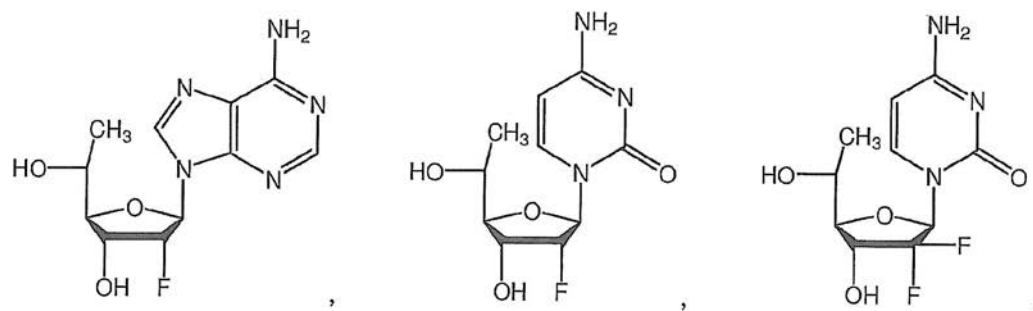
10

ずれか一項に記載の化合物。

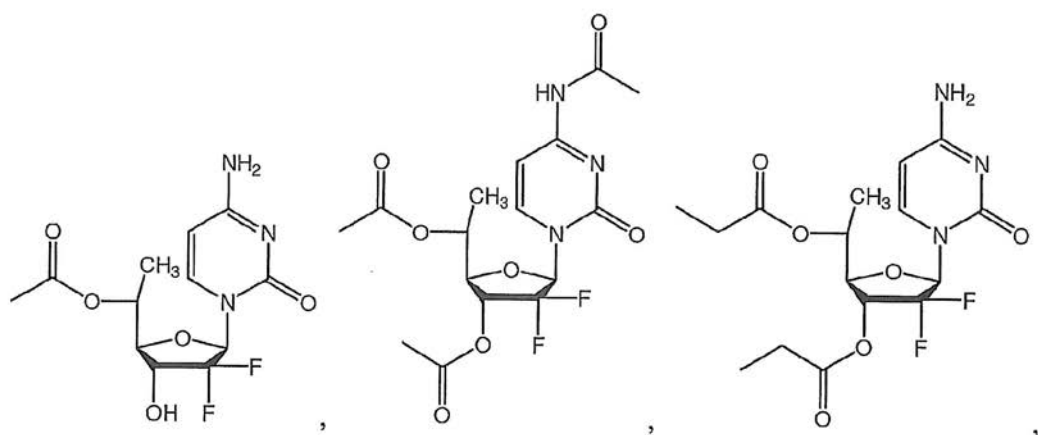
【請求項 2 6】

式 (I I) の化合物が、

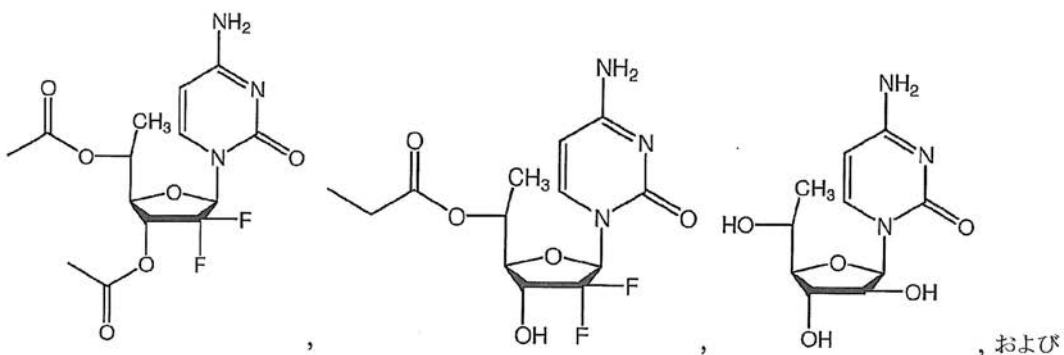
【化 1 5】



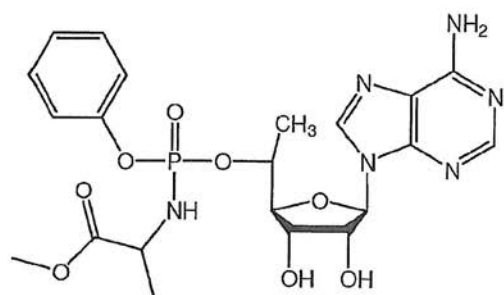
10



20



30



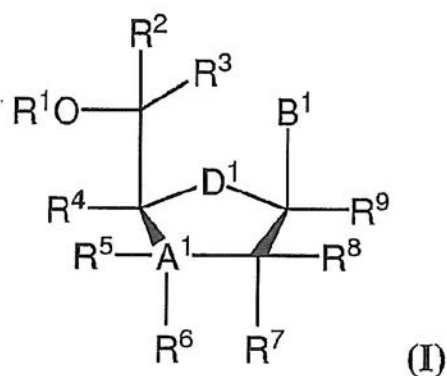
40

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

下記の式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグ：

【化 1 6】



10

式中、

A¹ は、C（炭素）、O（酸素）および S（硫黄）からなる群より選択される；

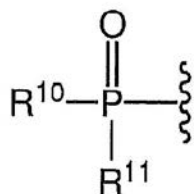
B¹ は、場合により置換された複素環式塩基またはその誘導体である；

D¹ は、C = CH₂、CH₂、O（酸素）、S（硫黄）、CHF および CF₂ からなる群より選択される；

R¹ は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアラルキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル-C(=O)-、アリール-C(=O)-、アルコキシアルキル-C(=O)-、アリールオキシアルキル-C(=O)-、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、

20

【化 1 7】



30

、-O-連結アミノ酸、ジホスファート、トリホスファートまたはそれらの誘導体からなる群より選択される；

R² および R³ はそれぞれが独立して、水素、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニル、および、場合により置換された C₁ ~ 6 ハロアルキルからなる群より選択され、ただし、R² および R³ の少なくとも 1 つは水素ではない；あるいは、R² および R³ は一緒になって、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルケニル、C₃ ~ 6 アリールおよび C₃ ~ 6 ヘテロアリールの中から選択される基を形成する；

40

R⁴、R⁷ および R⁹ は独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-NHR^{a1}、NR^{a1}R^{b1}、-OR^{a1}、-SR^{a1}、-CN、-NC、-N₃、-NO₂、-N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}、-N(R^{c1})-OR^{a1}、-S-SR^{a1}、-C(=O)R^{a1}、-C(=O)OR^{a1}、-C(=O)NR^{a1}R^{b1}、-O-(C=O)R^{a1}、-O-C(=O)OR^{a1}、-O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}、-N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}、-S(=O)₂R^{a1}、-O-S(=O)₂NR^{a1}R^{b1}、-N(R^{c1})-S(=O)₂NR^{a1}R^{b1}、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニル、場合により置換されたアラルキル、および、-O-連結アミノ酸からなる群

50

より選択される；

R^5 および R^6 は独立して、非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a1}$ 、 $NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c1})$ 、 $-NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-OR^{a1}$ 、 $-S-SR^{a1}$ 、 $-C(=O)R^{a1}$ 、 $-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-S(=O)R^{a1}$ 、 $S(=O)_2R^{a1}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；あるいは、 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-C(=O)-O-$ を形成する；

10

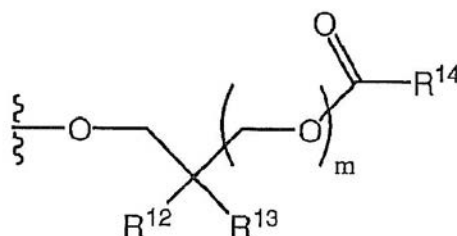
R^8 は、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである；

R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} はそれぞれが独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラールキル、および、場合により置換されたヘテロアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群より選択される；

R^{10} は、 O^- 、 $-OH$ 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリール- $O-$

20

【化 18】

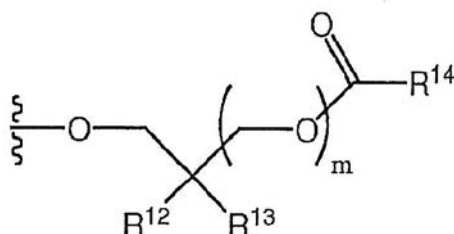


30

、アルキル- $C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；

R^{11} は、 O^- 、 $-OH$ 、アリールオキシまたはアリール- $O-$ 、

【化 19】



40

、アルキル- $C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；

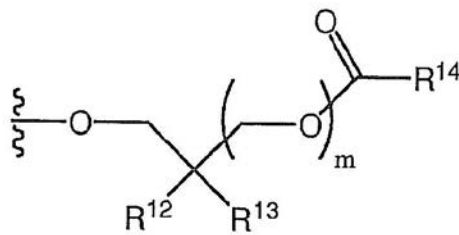
それぞれの R^{12} およびそれぞれの R^{13} は独立して、 $-C \equiv N$ であるか、または、 $C_1 \sim 8$ オルガニルカルボニル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルおよび $C_1 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルからなる群より選択される、場合により置換された置換基である；

それぞれの R^{14} は水素または場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである；

それぞれの m は独立して、1 または 2 である；

50

かつ、 R^{10} および R^{11} の両方が
【化 2 0】



10

であるならば、それぞれの R^{12} 、それぞれの R^{13} 、それぞれの R^{14} およびそれぞれの m は同じまたは異なることができる。

【請求項 2 8】

A^1 が C (炭素) であり、 D^1 が O (酸素) である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択される；

R^5 が非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択される；

R^6 が非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-N_3$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；

R^7 が、水素、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；かつ

R^9 が、水素、ハロゲン、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択される、請求項 2 7 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

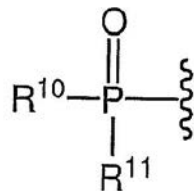
【請求項 3 0】

R^1 が、水素、モノホスファート、ジホスファートおよびトリホスファートからなる群より選択される、請求項 2 7 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^1 が

【化 2 1】

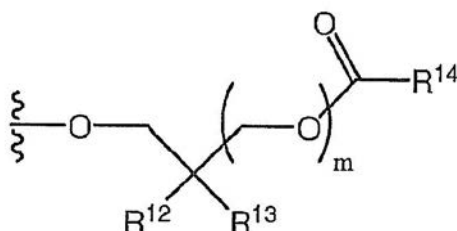


である、請求項 2 7 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つが

【化 2 2】



30

40

50

である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

R^{1 2} が -C≡N であり、かつ、R^{1 3} が、場合により置換された C₁ ~₈ アルコキシカルボニル、または、場合により置換された C₁ ~₈ オルガニルアミノカルボニルである、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^{1 2} および R^{1 3} の両方が、場合により置換された C₁ ~₈ オルガニルカルボニル、または、場合により置換された C₁ ~₈ アルコキシカルボニルである、請求項 3 2 に記載の化合物。

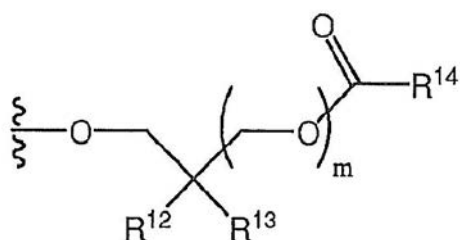
【請求項 35】

mが2であり、R^{1 2}およびR^{1 3}の両方が、場合により置換されたC₁～₈アルコキシカルボニルであり、かつ、R^{1 4}が、場合により置換されたC₁～₆アルキルである、請求項32に記載の化合物。

【請求項 36】

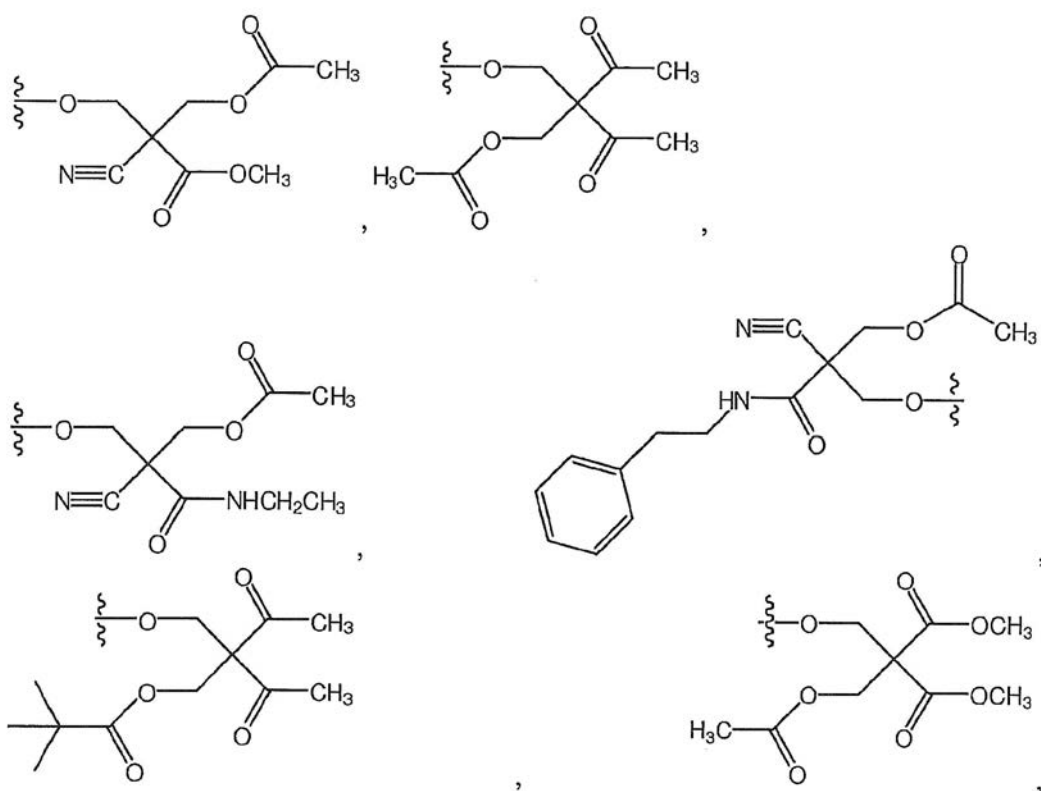
下記の基：

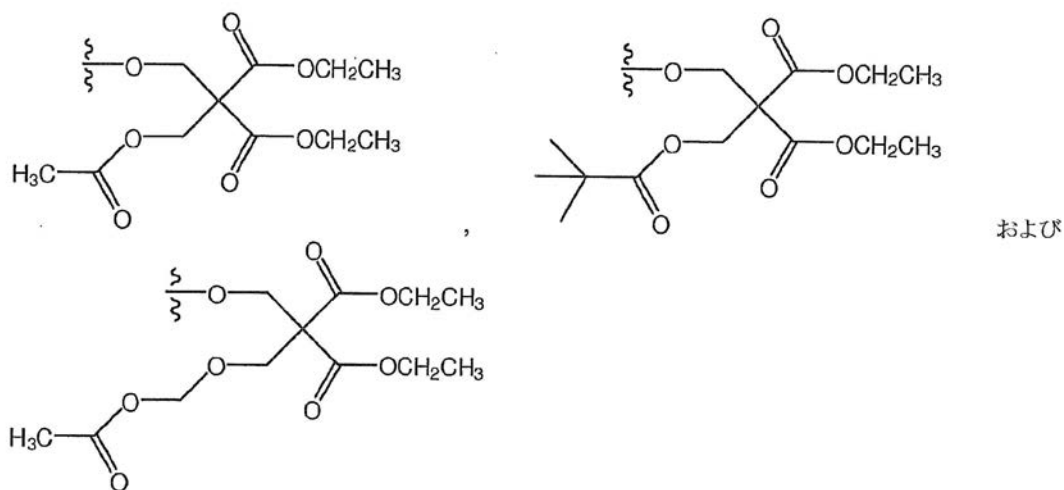
【化 2 3】



が、

【化 2 4】





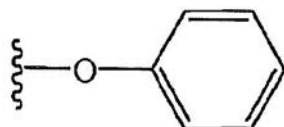
10

からなる群より選択される、請求項 3 2 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つが

【化 2 5】



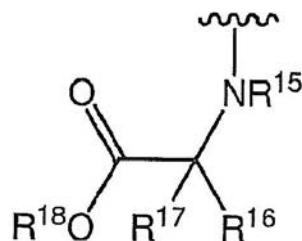
20

である、請求項 3 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

前記 -N- 連結アミノ酸が、下記の構造：

【化 2 6】



30

(式中、

R^{15} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルである；

R^{16} は、水素、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル)、および、場合により置換されたハロアルキルからなる群より選択される；

40

R^{17} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである；かつ

R^{18} は、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換された C_6 アリール、場合により置換された C_{10} アリール、および、場合により置換された $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルからなる群より選択される)

を有する、請求項 2 7 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

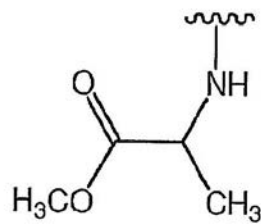
【請求項 3 9】

R^{15} が水素であり、かつ、 R^{18} が、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

50

R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つが
【化 27】

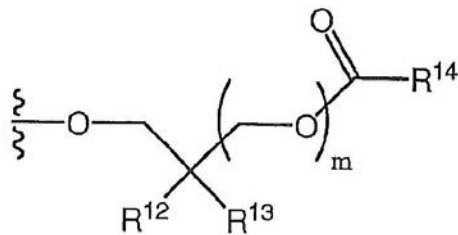


10

である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

R^{10} および R^{11} がともに
【化 28】



20

であり、かつ、それぞれの R^{12} 、それぞれの R^{13} 、それぞれの R^{14} およびそれぞれの m が同じまたは異なることができる、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 42】

R^{10} および R^{11} がともに O^- である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 43】

R^6 および R^7 の少なくとも 1 つが $-OR^{a1}$ または $-O-$ 連結アミノ酸であり、かつ、 R^{a1} が水素である、請求項 27～42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

前記 $-O-$ 連結アミノ酸が、アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンからなる群より選択される、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 45】

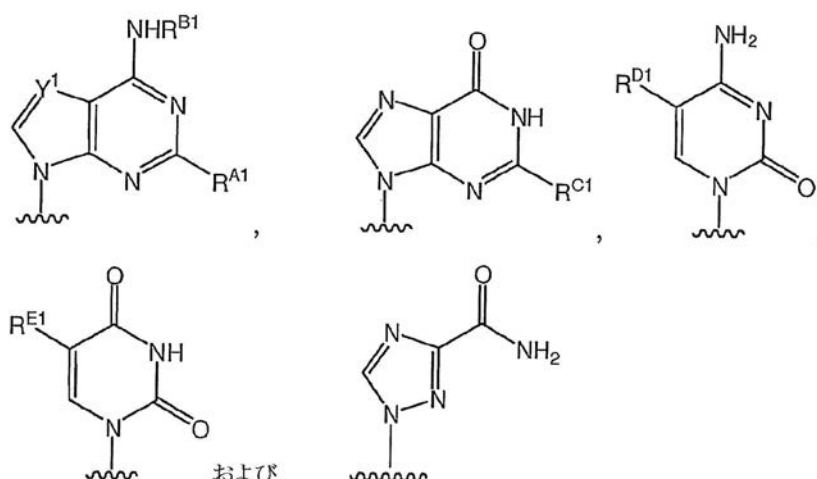
前記 $-O-$ 連結アミノ酸が、 $-O-$ 連結 α -アミノ酸、 $-O-$ 連結 β -アミノ酸、 $-O-$ 連結 γ -アミノ酸および $-O-$ 連結 δ -アミノ酸からなる群より選択される、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 46】

B^1 が、

40

【化 29】



10

(式中、

R^{A1} は水素またはハロゲンである；R^{B1} は、水素、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、または、場合により置換された C₃ ~ 8 シクロアルキルである；

20

R^{C1} は水素またはアミノである；R^{D1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニルからなる群より選択される；R^{E1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニルからなる群より選択される；かつY¹ は N または C R^{F1} であり、ただし、R^{F1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニルからなる群より選択することができる)

30

からなる群より選択される、請求項 27 ~ 45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

R² がメチルまたは CF₃ であり、かつ、R³ が水素である、請求項 27 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

R⁸ がメチルである、請求項 27 ~ 47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載される化合物と、医薬的に許容され得るキャリア、希釈剤、賦形剤またはそれらの組合せとを含む医薬組成物。

【請求項 50】

40

新生物疾患、ウイルス性疾患または寄生虫疾患を処置することにおける使用のための、請求項 1 ~ 48 のいずれか一項に記載される化合物または請求項 49 に記載される医薬組成物。

【請求項 51】

前記使用がガンの処置である、請求項 50 に記載の化合物または組成物。

【請求項 52】

前記使用が白血病の処置である、請求項 50 に記載の化合物または組成物。

【請求項 53】

前記使用が、ウイルス感染症を処置することである、請求項 50 に記載の化合物または組成物。

50

【請求項 5 4】

前記ウイルス感染症が、アデノウイルス、アルファウイルス科ウイルス、アルボウイルス属ウイルス、アストロウイルス属ウイルス、ブニヤウイルス科ウイルス、コロナウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、ヘパドナウイルス科ウイルス、ヘルペスウイルス科ウイルス、アルファヘルペスウイルス亜科ウイルス、ベータヘルペスウイルス亜科ウイルス、ガンマヘルペスウイルス亜科ウイルス、ノーウォークウイルス、アストロウイルス科ウイルス、カリシウイルス科ウイルス、オルトミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス属ウイルス、ルブラウイルス属ウイルス、麻疹ウイルス属ウイルス、パポバウイルス科ウイルス、パルボウイルス科ウイルス、ピコルナウイルス科ウイルス、アフトウイルス科ウイルス、カルジオウイルス科ウイルス、エンテロウイルス科ウイルス、コクサッキーウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス科ウイルス、フィコドナウイルス科 (Phycodnaviridae) ウイルス、ポックスウイルス科ウイルス、レオウイルス科ウイルス、ロタウイルス属ウイルス、レトロウイルス科ウイルス、A 型レトロウイルス属ウイルス、免疫不全ウイルス、白血病ウイルス、トリ肉腫ウイルス、ラブドウイルス属ウイルス、ルビウイルス科ウイルスおよびトガウイルス科ウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項 5 3 に記載の化合物または組成物。

10

【請求項 5 5】

前記使用が C 型肝炎ウイルス感染症または HIV ウイルス感染症の処置である、請求項 5 3 に記載の化合物または組成物。

20

【請求項 5 6】

前記使用が、寄生虫疾患を処置することである、請求項 5 0 に記載の化合物または組成物。

【請求項 5 7】

前記使用がシャーガス病の処置である、請求項 5 6 に記載の化合物または組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、化学、生化学および医学の分野に関連する。より具体的には、本明細書中には、保護されたホスファートを有するヌクレオチドアナログ、保護されたホスファートを有する 1 つまたは複数のヌクレオチドアナログを含む医薬組成物、および、保護されたホスファートを有するヌクレオチドアナログを合成する方法が開示される。本明細書中にはまた、疾患および／または状態を、保護されたホスファートを有する本発明のヌクレオチドアナログにより処置する方法が開示される。

30

【背景技術】

【0002】

ヌクレオシドアナログは、抗ウイルス活性および抗ガン活性をインビトロおよびインビボの両方で発揮することが示されている一群の化合物であり、したがって、今日まで、ウイルス感染症およびガンの処置のための広範囲に及ぶ研究の対象となっている。ヌクレオシドアナログは、ウイルスまたは細胞の増殖に関与するポリメラーゼを結果的には阻害するそれらのそれぞれの活性な代謝拮抗剤に宿主またはウイルスの酵素によって変換される治療不活性な化合物である。活性化が、様々な機構によって、例えば、1 つまたは複数のリン酸基の付加および他の代謝プロセスなどによって、あるいは、他の代謝プロセスとの組合せでの 1 つまたは複数のリン酸基の付加によって生じる。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本明細書中に開示される 1 つの実施形態は、式 (I) の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、プロドラッグまたはプロドラッグエステルに関連する。

【0004】

50

本明細書中に開示される別の実施形態は、式 (I I) の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、プロドラッグまたはプロドラッグエステルに関連する。

【0005】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、式 (I) の化合物を合成する方法に関連する。

【0006】

本明細書中に開示される他の実施形態は、式 (I I) の化合物を合成する方法に関連する。

【0007】

本明細書中に開示される1つの実施形態は、式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物、あるいは、医薬的に許容され得るキャリア、希釈剤、賦形剤またはそれらの組合せを含むことができる医薬組成物に関連する。式 (I) および式 (I I) の化合物の医薬組成物は、新生物疾患、ウイルス感染症または寄生虫疾患に罹患する個体を処置するための医薬品の製造において使用することができる。式 (I) および式 (I I) の化合物の医薬組成物は、新生物疾患、ウイルス感染症または寄生虫疾患を処置するため使用することができる。

10

【0008】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、新生物疾患に罹患する対象に式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、新生物疾患を改善または処置する方法に関連する。式 (I) および式 (I I) の化合物は、新生物疾患に罹患する個体を処置するための医薬品の製造において使用することができる。式 (I) および式 (I I) の化合物は、新生物疾患を処置するために使用することができる。

20

【0009】

本明細書中に開示される他の実施形態は、腫瘍を有する対象に式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、腫瘍の成長を阻害する方法に関連する。

【0010】

本明細書中に開示されるさらに他の実施形態は、ウイルス感染症に罹患する対象に式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、ウイルス感染症を改善または処置する方法に関連する。式 (I) および式 (I I) の化合物は、ウイルス感染症に罹患する個体を処置するための医薬品の製造において使用することができる。式 (I) および式 (I I) の化合物は、ウイルス感染症を処置するために使用することができる。

30

【0011】

本明細書中に開示されるそのうえさらに他の実施形態は、寄生虫疾患に罹患する対象に式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) および式 (I I) の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、寄生虫疾患を改善または処置する方法に関連する。式 (I) および式 (I I) の化合物は、寄生虫疾患に罹患する個体を処置するための医薬品の製造において使用することができる。式 (I) および式 (I I) の化合物は、寄生虫疾患を処置するために使用することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】塩基がウラシルまたはグアニンである2', 5'-ジメチルヌクレオシドおよび2', 5'-ジメチルヌクレオチドを合成するための1つの方法を示す。

【0013】

50

【図 2】塩基が、シトシン、ウラシル、アデニンまたはグアニンである 2', 5'-ジメチルヌクレオシドおよび 2', 5'-ジメチルヌクレオチドを合成するための 1 つの方法を示す。

【0014】

【図 3】2', 5'-ジメチルアデノシンホスホルアミダートを合成するための 1 つの方法を示す。

【発明を実施するための形態】

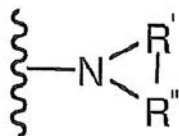
【0015】

別途定義される場合を除き、本明細書中で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中で参照されるすべての特許、特許出願、公開された特許出願および他の刊行物は、別途明記される場合を除き、それらの全体が参照によって組み込まれる。本明細書中の用語について複数の定義が存在する場合には、別途明記される場合を除き、本節における定義が優先する。

【0016】

本明細書中で使用される場合、どの「R」基も、例えば、限定されないが、 R^1 、 R^{1a} および R^{1b} などは、示された原子に結合することができる置換基を表す。R 基の限定されない列挙には、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリシクリル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、（ヘテロアリシクリル）アルキル基、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシル基、エステル基、メルカプト基、シアノ基、ハロゲン基、チオカルボニル基、O-カルバミル基、N-カルバミル基、O-チオカルバミル基、N-チオカルバミル基、C-アミド基、N-アミド基、S-スルホンアミド基、N-スルホンアミド基、C-カルボキシ基、保護された C-カルボキシ基、O-カルボキシ基、イソシアナト基、チオシアナト基、イソチオシアナト基、ニトロ基、シリル基、スルフェニル基、スルフィニル基、スルホニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、トリハロメタンスルホニル基、トリハロメタンスルホンアミド基およびアミノ基（モノ置換アミノ基および二置換アミノ基を含む）、ならびに、それらの保護された誘導体が含まれるが、これらに限定されない。R 基は置換または非置換であり得る。2 つの「R」基が、同じ原子または隣接する原子に共有結合により結合するならば、2 つの「R」基は、本明細書中で定義されるように「一緒になって」、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリシクリル基を形成することができる。例えば、限定されないが、 $NR'R''$ 基の R' および R'' が、「一緒になって」と示されるならば、 R' および R'' が、それらの末端原子において互いに共有結合により結合して、下記の、窒素を含む環：

【化 1】



を形成することを意味する。

【0017】

基が、「場合により置換された」として記載されるときは常に、その基は非置換であり得るか、あるいは、示された置換基の 1 つまたは複数により置換され得る。同様に、基が、「非置換または置換」であるとして記載されるときは、置換されるならば、置換基を、示された置換基の 1 つまたは複数から選択することができる。置換基が何ら示されないならば、示された「場合により置換された」基または「置換された」基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリシクリル基、アラルキル基、ヘテロアラ

ルキル基、(ヘテロアリシクリル)アルキル基、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシル基、エステル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、シアノ基、ハロゲン基、チオカルボニル基、O-カルバミル基、N-カルバミル基、O-チオカルバミル基、N-チオカルバミル基、C-アミド基、N-アミド基、S-スルホンアミド基、N-スルホンアミド基、C-カルボキシ基、保護されたC-カルボキシ基、O-カルボキシ基、イソシナト基、チオシアナト基、イソチオシアナト基、ニトロ基、シリル基、スルフェニル基、スルフィニル基、スルホニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、トリハロメタンスルホニル基、トリハロメタンスルホンアミド基およびアミノ基(モノ置換アミノ基および二置換アミノ基を含む)、ならびに、これらの保護された誘導体から個々に、かつ、独立して選択される1つまたは複数の基により置換され得ることを意味する。これらの置換基のそれぞれがさらに置換され得る。

10

【0018】

本明細書中で使用される場合、「a」および「b」が整数である「C_a~C_b」は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基における炭素原子の数、あるいは、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリシクリル基の環における炭素原子の数を示す。すなわち、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基の環、シクロアルケニル基の環、シクロアルキニル基の環、アリール基の環、ヘテロアリール基の環またはヘテロアリシクリル基の環は、「a」個~「b」個(「b」個を含む)の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁~C₄アルキル」基は、1個~4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-および(CH₃)₃C-を示す。「a」および「b」が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリシクリル基に関して示されないならば、これらの定義において記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

20

【0019】

本明細書中で使用される場合、「アルキル」は、(二重結合または三重結合を有しない)完全に飽和した炭化水素基を構成する直鎖または分岐の炭化水素鎖を示す。アルキル基は1個~20個の炭素原子を有することができる(アルキル基は本明細書中で現れるときは常に、数値範囲、例えば、「1~20」などは、与えられた範囲における各整数を示す;例えば、「1個~20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、20個までの炭素原子(20個の炭素原子を含む)からなり得ることを意味し、だが、本定義はまた、数値範囲が何ら指定されない用語「アルキル」の存在を包含する)。アルキル基はまた、1個~10個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1個~6個の炭素原子を有する低級アルキルとすることができる。化合物のアルキル基が、「C₁~C₆アルキル」または類似する呼称として呼ばれることがある。単に例としてであるが、「C₁~C₄アルキル」は、1個~4個の炭素原子がアルキル鎖に存在すること、すなわち、アルキル鎖が、メチル、エチル、プロピル、i s o-プロピル、n-ブチル、i s o-ブチル、s e c-ブチルおよびt-ブチルから選択されることを示す。単に例としてであるが、「C₁~C₆アルキル」は、1個~6個の炭素原子がアルキル鎖に存在することを示す。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチルおよびヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。アルキル基は置換または非置換であり得る。

30

40

【0020】

本明細書中で使用される場合、「アルケニル」は、1つまたは複数の二重結合を直鎖または分岐の炭化水素鎖において含有するアルキル基を示す。アルケニル基は非置換または置換であり得る。

【0021】

50

本明細書中で使用される場合、「アルキニル」は、1つまたは複数の三重結合を直鎖または分岐の炭化水素鎖において含有するアルキル基を示す。アルキニル基は非置換または置換であり得る。

【0022】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキル」は、(二重結合または三重結合を有しない)完全に飽和した単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。シクロアルキル基は3個~10個の原子を環に含有することができ、または、3個~8個の原子を環に含有することができる。シクロアルキル基は非置換または置換であり得る。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが含まれるが、これらに決して限定されない。

10

【0023】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルケニル」は、1つまたは複数の二重結合を少なくとも1つの環において含有する単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す；だが、2つ以上の二重結合が存在するならば、これらの二重結合は、すべての環の全域にわたる完全に非局在化した π 電子系を形成することができない(そうでない場合、その基は、本明細書中で定義されるように「アリール」であるかもしれない)。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式でつながることができる。シクロアルケニル基は非置換または置換であり得る。

【0024】

20

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキニル」は、1つまたは複数の三重結合を少なくとも1つの環において含有する単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す；2つ以上の三重結合が存在するならば、これらの三重結合は、すべての環の全域にわたる完全に非局在化した π 電子系を形成することができない。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。シクロアルキニル基は非置換または置換であり得る。

【0025】

本明細書中で使用される場合、「アリール」は、すべての環の全域にわたる完全に非局在化した π 電子系を有する炭素環式(すべてが炭素)の単環芳香族環系または多環芳香族環系(2つの炭素環式環が化学結合を共有する縮合環系を含む)を示す。アリール基における炭素原子の数は変わり得る。例えば、アリール基は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、または、 C_6 アリール基が可能である。アリール基の例には、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが含まれるが、これらに限定されない。アリール基は置換または非置換であり得る。

30

【0026】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1つまたは複数のヘテロ原子(すなわち、炭素以外の元素、これには、窒素、酸素および硫黄が含まれるが、これらに限定されない)を含有する単環芳香族環系または多環芳香族環系(完全に非局在化した π 電子系を有する環系)を示す。ヘテロアリール基の環における原子の数は変わり得る。例えば、ヘテロアリール基は4個~14個の原子を環に含有することができ、または、5個~10個の原子を環に含有することができ、または、5個~6個の原子を環に含有することができる。さらに、用語「ヘテロアリール」には、2つの環(例えば、少なくとも1つのアリール環および少なくとも1つのヘテロアリール環、または、少なくとも2つのヘテロアリール環など)が少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系が含まれる。ヘテロアリール環の例には、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、

40

50

ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンおよびトリアジンが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。

【0027】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロ脂環式」または「ヘテロアリシクリル」は、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員から、18員までの単環式環系、二環式環系および三環式環系で、1個～5個のヘテロ原子と一緒に炭素原子が前記環系を構成するものを示す。しかしながら、複素環は場合により、完全に非局在化した π 電子系がすべての環の全域にわたって存在しないような様式で置かれる1つまたは複数の不飽和結合を含有することができる。ヘテロ原子は独立して、酸素、硫黄および窒素から選択される。複素環はさらに、オキソ系およびチオ系（例えば、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミドおよび環状カルバマートなど）が定義によって包含させられるように、1つまたは複数のカルボニル官能性またはチオカルボニル官能性を含有することができる。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。加えて、ヘテロ脂環式基における窒素はどれも四級化することができる。ヘテロアリシクリル基またはヘテロ脂環式基は非置換または置換であり得る。そのような「ヘテロ脂環式」基または「ヘテロアリシクリル」基の例には、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,2-ジオキソラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキソラン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,3-オキサチオラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ペペリジンN-オキシド、ペペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホンおよびそれらのベンゾ縮合アナログ（例えば、ベンゾイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、3,4-メチレンジオキシフェニル）が含まれるが、これらに限定されない。

【0028】

「アラルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながるアリール基である。アラルキルの低級アルキレン基およびアリール基は置換または非置換であり得る。例には、ベンジル、置換されたベンジル、2-フェニルアルキル、3-フェニルアルキルおよびナフチルアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

【0029】

「ヘテロアラルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながるヘテロアリール基である。ヘテロアラルキルの低級アルキレン基およびヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。例には、2-チエニルアルキル、3-チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキルおよびイミダゾリルアルキル、ならびに、それらの置換されたアナログ、同様にまた、それらのベンゾ縮合アナログが含まれるが、これらに限定されない。

【0030】

「(ヘテロアリシクリル)アルキル」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながる複素環式基またはヘテロアリシクリル基である。(ヘテロアリシクリル)アルキルの低級アルキレン基および複素環式基またはヘテロシクリル基は置換または非置換であり得る。例には、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル、(ピペリジン-4-イル)エチル、(ピペリジン-4-イル)プロピル、(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチルおよび(1,3-チアジナン-4-イル)メチルが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0031】

「低級アルキレン基」は、その末端炭素原子を介して分子フラグメントをつなぐために結合を形成する直鎖の連結基である。例には、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) およびブチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) が含まれるが、これらに限定されない。低級アルキル基は置換または非置換であり得る。

【0032】

本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」は、式 $-\text{OR}$ (式中、R は、上記のように定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは (ヘテロアリシクリル) アルキルである) を示す。例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ (イソプロポキシ)、*n*-ブトキシ、*iso*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシおよびフェノキシなどが含まれる。アルコキシは置換または非置換であり得る。

10

【0033】

本明細書中で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基としてつながる水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールを示す。例には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルが含まれる。アシルは置換または非置換であり得る。

【0034】

本明細書中で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」は、水素原子の1つまたは複数がヒドロキシル基によって置換されるアルキル基を示す。ヒドロキシアルキル基の例には、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピルおよび2,2-ジヒドロキシエチルが含まれるが、これらに限定されない。ヒドロキシアルキルは置換または非置換であり得る。

20

【0035】

本明細書中で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子の1つまたは複数がハロゲンによって置換されるアルキル基 (例えば、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびトリハロアルキル) を示す。そのような基には、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1-クロロ-2-フルオロメチル、2-フルオロイソブチルが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルキルは置換または非置換であり得る。

30

【0036】

本明細書中で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子の1つまたは複数がハロゲンによって置換されるアルコキシ基 (例えば、モノハロアルコキシ、ジハロアルコキシおよびトリハロアルコキシ) を示す。そのような基には、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび1-クロロ-2-フルオロメトキシ、2-フルオロイソブトキシが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは置換または非置換であり得る。

【0037】

「スルフェニル」基は、「 $-\text{SR}$ 」基 (式中、R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは (ヘテロアリシクリル) アルキルが可能である) を示す。スルフェニルは置換または非置換であり得る。

40

【0038】

「スルフィニル」基は、「 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 」基 (式中、R は、スルフェニルに関して定義されるのと同じものが可能である) を示す。スルフィニルは置換または非置換であり得る。

【0039】

「スルホニル」基は、「 SO_2R 」基 (式中、R は、スルフェニルに関して定義される

50

のと同じものが可能である)を示す。スルホニルは置換または非置換であり得る。

【0040】

「O-カルボキシ」基は、「RC(=O)O-」基(式中、Rは、本明細書中で定義されるように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは(ヘテロアリシクリル)アルキルが可能である)を示す。O-カルボキシは置換または非置換であり得る。

【0041】

用語「エステル」および用語「C-カルボキシ」は、「-C(=O)OR」基(式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるのと同じものが可能である)を示す。エステルおよびC-カルボキシは置換または非置換であり得る。

10

【0042】

「チオカルボニル」基は、「-C(=S)R」基(式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるのと同じものが可能である)を示す。チオカルボニルは置換または非置換であり得る。

【0043】

「トリハロメタンスルホニル」基は「X₃CSO₂-」基(式中、Xはハロゲンである)を示す。

【0044】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は「X₃CS(O)₂RN-」基(式中、Xはハロゲンであり、Rは、O-カルボキシに関して定義される)を示す。

20

【0045】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用される場合、-NH₂基を示す。

【0046】

本明細書中で使用される場合、用語「ヒドロキシ」は-OH基を示す。

【0047】

「シアノ」基は「-CN」基を示す。

【0048】

用語「アジド」は、本明細書中で使用される場合、-N₃基を示す。

【0049】

「イソシアナト」基は「-NCO」基を示す。

30

【0050】

「チオシアナト」基は「-CNS」基を示す。

【0051】

「イソチオシアナト」基は「-NCS」基を示す。

【0052】

「メルカプト」基は「-SH」基を示す。

【0053】

「カルボニル」基はC=O基を示す。

【0054】

「S-スルホンアミド」基は「-SO₂NR_AR_B」基(式中、R_AおよびR_Bは、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である)を示す。S-スルホンアミドは置換または非置換であり得る。

40

【0055】

「N-スルホンアミド」基は「R_BSO₂N(R_A)-」基(式中、R_AおよびR_Bは、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である)を示す。N-スルホンアミドは置換または非置換であり得る。

【0056】

「O-カルバミル」基は「-OC(=O)NR_AR_B」基(式中、R_AおよびR_Bは、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である)を示す。O-カルバミル

50

は置換または非置換であり得る。

【0057】

「N-カルバミル」基は「 $R_B O C (=O) N R_A -$ 」基（式中、 R_A および R_B は、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である）を示す。N-カルバミルは置換または非置換であり得る。

【0058】

「O-チオカルバミル」基は「 $-O C (=S) -N R_A R_B$ 」基（式中、 R_A および R_B は、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である）を示す。O-チオカルバミルは置換または非置換であり得る。

【0059】

「N-チオカルバミル」基は「 $R_B O C (=S) N R_A -$ 」基（式中、 R_A および R_B は、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である）を示す。N-チオカルバミルは置換または非置換であり得る。

【0060】

「C-アミド」基は「 $-C (=O) N R_A R_B$ 」基（式中、 R_A および R_B は、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である）を示す。O-アミドは置換または非置換であり得る。

【0061】

「N-アミド」基は「 $R_B C (=O) N R_A -$ 」基（式中、 R_A および R_B は、O-カルボキシに関して定義されるRと同じものが可能である）を示す。N-アミドは置換または非置換であり得る。

【0062】

本明細書中で使用される場合、「オルガニルカルボニル」は、式 $-C (=O) R'$ の基（式中、 R' は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルが可能である）を示す。オルガニルカルボニルは置換または非置換であり得る。

【0063】

用語「アルコキシカルボニル」は、本明細書中で使用される場合、式 $-C (=O) O R'$ の基（式中、 R' は、オルガニルカルボニルに関して定義されるのと同じものが可能である）を示す。アルコキシカルボニルは置換または非置換であり得る。

【0064】

本明細書中で使用される場合、「オルガニルアミノカルボニル」は、式 $C (=O) N R' R''$ の基（式中、 R' および R'' はそれぞれが独立して、オルガニルカルボニルに関して定義されるのと同じ置換基から選択することができる）を示す。オルガニルアミノカルボニルは置換または非置換であり得る。

【0065】

本明細書中で使用される場合、用語「レプリノイル」は $-C (=O) C H_2 C H_2 C (=O) C H_3$ 基を示す。

【0066】

用語「ハロゲン原子」は、本明細書中で使用される場合、元素周期表の第7欄の放射線安定性原子のいずれか1つ、すなわち、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味し、フッ素および塩素が好ましい。

【0067】

置換基の数が指定されないとき（例えば、ハロアルキル）、1つまたは複数の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、同じハロゲンまたは異なるハロゲンの1個または複数を含むことができる。別の一例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個または3個の原子を含有する同じアルコキシ基または異なるアルコキシ基の1個または複数を含むことができる。

【0068】

本明細書中で使用される場合、用語「ヌクレオシド」は、複素環式塩基、その互変異性体または誘導体の特定の位置（例えば、プリン型塩基の9位、ピリミジン型塩基の1位、または、複素環式塩基誘導体の同等な位置など）に結合する任意のペントース成分または修飾されたペントース成分から構成される化合物を示す。例には、リボース成分を含むリボヌクレオシド、および、デオキシリボース成分を含むデオキシリボヌクレオシドが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、ヌクレオシドはヌクレオシド薬物アナログであり得る。

【0069】

本明細書中で使用される場合、用語「ヌクレオシド薬物アナログ」は、治療活性（例えば、抗ウイルス活性、抗新生物活性、抗寄生虫活性および／または抗菌活性など）を有する、ヌクレオシドから構成される化合物を示す。

【0070】

本明細書中で使用される場合、用語「ヌクレオチド」は、ヌクレオシド誘導体の5'位または同等な位置で置換されるホスファートエステルを有するヌクレオシドを示す。

【0071】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環式塩基」は、プリン型塩基、ピリミジン型塩基およびそれらの誘導体を示す。用語「プリン型塩基」は、置換されたプリン型塩基、その互変異性体およびそれらのアナログを示す。同様に、用語「ピリミジン型塩基」は、置換されたピリミジン型塩基、その互変異性体およびそれらのアナログを示す。プリン型塩基の例には、プリン、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、テオブロミン、カフェイン、尿酸およびイソグアニンが含まれるが、これらに限定されない。ピリミジン型塩基の例には、シトシン、チミン、ウラシルおよびそれらの誘導体が含まれるが、これらに限定されない。プリン型塩基のアナログの一例が1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。

【0072】

複素環式塩基の他の限定されない例には、ジアミノプリン、8-オキソー-N⁶-メチルアデニン、7-デアザキサンチン、7-デアザグアニン、N⁴, N⁴-エタノシトシン、N⁶, N⁶-エタノ-2, 6-ジアミノプリン、5-メチルシトシン、5-フルオロウラシル、5-プロモウラシル、プソイドイソシトシン、イソシトシン、イソグアニン、ならびに、米国特許第5, 432, 272号および同第7, 125, 855号（これらは、さらなる複素環式塩基を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる）に記載されている他の複素環式塩基が含まれる。

【0073】

用語「-O-連結アミノ酸」は、示された成分にその主鎖カルボキシル官能基を介して結合するアミノ酸を示す。アミノ酸が結合するとき、カルボキシル官能基の-OH部分の一部である水素は存在せず、アミノ酸がその残った酸素を介して結合する。-O-連結アミノ酸は、どのような窒素基であれ、アミノ酸に存在する窒素基において保護することができる。例えば、-O-連結アミノ酸はアミド基またはカルバマート基を含有することができる。好適なアミノ酸保護基には、カルボベンジルオキシ（Cbz）基、p-メトキシベンジルカルボニル（MozまたはMeOZ）基、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（FMOC）基、ベンジル（Bn）基、p-メトキシベンジル（PMB）基、3, 4-ジメトキシベンジル（DMPM）基およびトシル（Ts）基が含まれるが、これらに限定されない。用語「-N-連結アミノ酸」は、示された成分にその主鎖アミノ基または主鎖モノ置換アミノ基を介して結合するアミノ酸を示す。アミノ酸が-N-連結アミノ酸で結合するとき、主鎖アミノ基または主鎖モノ置換アミノ基の一部である水素の1つが存在せず、アミノ酸が窒素を介して結合する。-N-連結アミノ酸は、どのようなヒドロキシル基またはカルボキシル基であれ、アミノ酸に存在するヒドロキシル基またはカルボキシル基において保護することができる。例えば、-N-連結アミノ酸はエステル基またはエーテル基を含有することができる。好適なアミノ酸保護基には、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ベンジ

10

20

30

40

50

ルエステル、tert-ブチルエステル、シリルエステル、オルトエステルおよびオキサゾリンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、用語「アミノ酸」は、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸および δ -アミノ酸（これらに限定されない）を含めて、任意のアミノ酸（標準アミノ酸および非標準アミノ酸の両方）を示す。好適なアミノ酸の例には、アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0074】

用語「誘導体」、用語「変化体」または他の類似する用語は、他の化合物のアナログである化合物を示す。

10

【0075】

用語「保護基」（“protecting group”および“protecting groups”）は、本明細書中で使用される場合、どのような原子または原子団であれ、分子における既存の基が、望ましくない化学反応を受けることを防止するために分子に付加される原子または原子団を示す。保護基成分の様々な例が、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons（1999）に記載され、また、J. F. W. McOmie、Protective Groups in Organic Chemistry、Plenum Press（1973）に記載されている（これらはともに本明細書により、好適な保護基を開示するという限定された目的のために参照によって組み込まれる）。保護基成分は、保護基が特定の反応条件に対して安定であり、かつ、この技術分野から知られている方法論を使用して好都合な段階で容易に除かれるような様式で選ぶことができる。保護基の限定されない列挙には、ベンジル；置換されたベンジル；アルキルカルボニル（例えば、tert-ブトキシカルボニル（BOC））；アリールアルキルカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル）；置換されたメチルエーテル（例えば、メトキシメチルエーテル）；置換されたエチルエーテル；置換されたベンジルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリル）；エステル（例えば、ベンゾアートエステル）；カルボナート（例えば、メトキシメチルカルボナート）；スルホナート（例えば、トシラート、メシラート）；非環状ケタール（例えば、ジメチルアセタール）；環状ケタール（例えば、1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソラン系）；非環状アセタール；環状アセタール；非環状ヘミアセタール；環状ヘミアセタール；および環状ジチオケタール（例えば、1,3-ジチアンまたは1,3-ジチオラン）が含まれる。

20

30

【0076】

「脱離基」は、本明細書中で使用される場合、どのような原子または成分であれ、化学反応において別の原子または成分によって置き換えることができる原子または成分を示す。より具体的には、いくつかの実施形態において、「脱離基」は、求核置換反応において置き換えられる原子または成分を示す。いくつかの実施形態において、「脱離基」は、強酸の共役塩基である任意の原子または成分である。好適な脱離基の例には、トシラート系脱離基およびハロゲンが含まれるが、これらに限定されない。脱離基の限定されない特徴および例を、例えば、Organic Chemistry、第2版、Francis Carey（1992）、328頁～331頁；Introduction to Organic Chemistry、第2版、Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock（1981）、169頁～171頁；Organic Chemistry、第5版、John McMurry（2000）、398頁および408頁に見出すことができる（これらのすべてが、脱離基の特徴および例を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる）。

40

【0077】

50

本明細書中で使用される場合、どのような保護基、アミノ酸および他の化合物であれ、それらに対する略号は、別途示される場合を除き、それらの一般的な使用法、認められている略号、または、生化学命名法に関する I U P A C – I U B 委員会 (B i o c h e m . , 1972, 11: 942~944 を参照のこと) に従っている。

【0078】

「プロドラッグ」は、生体内で元の薬物に変換される薬剤を示す。プロドラッグは有用であることが多い。これは、いくつかの状況において、プロドラッグは元の薬物よりも容易に投与することができるからである。例えば、プロドラッグが経口投与によって生物学的に利用可能であるかもしれず、ところが、元の薬物は経口投与によって生物学的に利用できない。プロドラッグはまた、元の薬物を上回る、医薬組成物における改善された溶解性を有するかもしれない。プロドラッグの例には、1つまたは複数の生物学的に不安定な基が元の薬物（例えば、式 I の化合物および／または式 I I の化合物）に結合している化合物が含まれる。例えば、1つまたは複数の生物学的に不安定な基を元の薬物の官能基に結合することができる（例えば、1つまたは複数の生物学的に不安定な基をホスファート基に結合することによって）。2つ以上の生物学的に不安定な基を結合するとき、これらの生物学的に不安定な基は同じまたは異なることができる。生物学的に不安定な基を（例えば、共有結合による結合によって）酸素またはヘテロ原子に連結することができ、例えば、モノホスファート、ジホスファート、トリホスファート、および／または、炭素、窒素もしくは硫黄を含有する安定化されたホスファートアナログ（これらは、本段落において以降、「ホスファート」と呼ばれる）のリンなどに連結することができる。プロドラッグが、1つまたは複数の生物学的に不安定な基をホスファートに結合することによって形成される場合、その生物学的に不安定な基が宿主において除去されることにより、ホスファートがもたらされる。プロドラッグを形成する、生物学的に不安定な基の除去を様々な方法によって達成することができ、そのような方法には、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、デヒドロリシス (d e h y d r o l y s i s) 、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化、水和および／または脱水が含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグの限定されない一例が、水溶性が移動性には有害である細胞膜を超える輸送を容易にするためのエステル (プロドラッグ) として投与され、しかし、水溶性が有益である細胞の中に入ると、その後、カルボン酸 (活性な成分) に代謝により加水分解される化合物であると考えられる。プロドラッグのさらなる一例が、酸基に結合した短いペプチド (ポリアミノ酸) を含むかもしれない。この場合は、ペプチドが代謝または切断されて、活性な成分を現す。プロドラッグ成分のさらなる例には、下記のものが含まれる: R^* 、 $R^*C(=O)OCH_2-$ 、 $R^*C(=O)SCH_2CH_2-$ 、 $R^*C(=O)SCHR'NH-$ 、フェニル- $O-$ 、 $N-$ 連結アミノ酸、 $O-$ 連結アミノ酸、ペプチド、炭水化物および脂質、ただし、これらにおいて、それぞれの R^* は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アシル、スルホナート、エステル、脂質、 $-N-$ 連結アミノ酸、 $-O-$ 連結アミノ酸、ペプチドおよびコレステロールから選択することができる。プロドラッグはカルボナートが可能である。カルボナートは環状カルボナートが可能である。環状カルボナートはカルボニル基を2つのヒドロキシル基の間に含有することができ、その結果、5員環または6員環の形成をもたらす。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順が、例えば、Design of Prodrugs (編者: Bundgaard, Elsevier, 1985) に記載されている (これは本明細書により、好適なプロドラッグ誘導体の手順および調製を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる) 。

【0079】

用語「プロドラッグエステル」は、生理学的条件のもとで加水分解されるいくつかのエステル形成基のいずれかの付加によって形成される、本明細書中に開示される化合物の誘導体を示す。プロドラッグエステル基の例には、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニルおよびメトキシメチル、同様にまた、(5-R-2-オキ

10

20

30

40

50

ソー1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル基を含めて、この技術分野で知られている他のそのような基が含まれる。プロドラッグエステル基の他の例を、例えば、T. HiguchiおよびV. Stella、“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”、第14巻、A. C. S. シンポジウムシリーズ、American Chemical Society (1975)；および“Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application”、E. B. Roche編、Pergamon Press: New York、14~21 (1987)に見出すことができる(これらは、カルボキシル基を含有する化合物のためのプロドラッグとして有用なエステルの例を提供する)。上記で述べられた参考文献のそれぞれが、プロドラッグエステルを形成することができるエステル形成基を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる)。

10

【0080】

用語「医薬的に許容され得る塩」は、化合物の塩であって、それが投与される生物に対する著しい刺激を引き起こさず、かつ、当該化合物の生物学的活性および性質を無効にしないものを示す。いくつかの実施形態において、そのような塩は化合物の酸付加塩である。医薬用の塩を、化合物を無機酸と反応することによって、例えば、ハロゲン化水素酸(例えば、塩酸または臭化水素酸)、硫酸、硝酸およびリン酸などと反応することによって得ることができる。医薬用の塩はまた、化合物を有機酸と反応することによって、例えば、脂肪族または芳香族のカルボン酸またはスルホン酸など、例えば、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸またはナフタレンスルホン酸と反応することによって得ることができる。医薬用の塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩を形成することによって、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩など)、有機塩基(例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、C₁~C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミンなど)の塩、および、アミノ酸(例えば、アルギニンおよびリシンなど)との塩などを形成することによって得ることができる。

20

30

【0081】

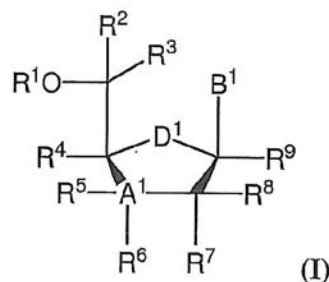
1つまたは複数のキラル中心を有する本明細書中に記載されるどの化合物においても、絶対的立体化学が明示的に示されないならば、それぞれの中心が独立して、R-立体配置またはS-立体配置またはそれらの混合であり得ることが理解される。したがって、本明細書中に提供される化合物はエナンチオマー的に純粋であり得るか、または、立体異性混合物であり得る。加えて、EまたはZとして定義され得る幾何異性体を生じさせる1つまたは複数の二重結合を有する本明細書中に記載されるどの化合物においても、それぞれの二重結合が独立して、EまたはZまたはそれらの混合であり得ることが理解される。同様に、すべての互変異性形態もまた包含されることが意図される。

【0082】

本明細書中に開示される1つの実施形態が、下記の式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグに関連する：

40

【化 2】



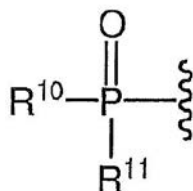
10

【0083】

上記式において、 A^1 は、C（炭素）、O（酸素）およびS（硫黄）から選択することができる； B^1 は、場合により置換された複素環式塩基またはその誘導体が可能である； D^1 は、 $C=CH_2$ 、 CH_2 、O（酸素）、S（硫黄）、CHFおよび CF_2 から選択することができる； R^1 は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアラルキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル-C(=O)-、アリール-C(=O)-、アルコキシアルキル-C(=O)-、アリールオキシアルキル-C(=O)-、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、

【化 3】

20



、-O-連結アミノ酸、ジホスファート、トリホスファートまたはそれらの誘導体が可能である； R^2 および R^3 はそれぞれが独立して、水素、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択することができ、ただし、 R^2 および R^3 の少なくとも1つは水素ではない；あるいは、 R^2 および R^3 は一緒になって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 6$ アリールおよび $C_3 \sim 6$ ヘテロアリーのの中から選択される基を形成する； R^4 、 R^7 および R^9 は独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a1}$ 、 $NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-OR^{a1}$ 、 $-S-SR^{a1}$ 、 $-C(=O)R^{a1}$ 、 $-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-O-C(=O)R^{a1}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-S(=O)R^{a1}$ 、 $S(=O)_2R^{a1}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたアラルキル、および、-O-連結アミノ酸から選択することができる； R^5 および R^6 は独立して、非存在が可能であり、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a1}$ 、 $NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-OR^{a1}$ 、 $-S-SR^{a1}$ 、 $-C(=O)R^{a1}$ 、 $-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a1}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-S(=O)R^{a1}$ 、 $S(=O)_2R^{a1}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-N(R^{c1})-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル

30

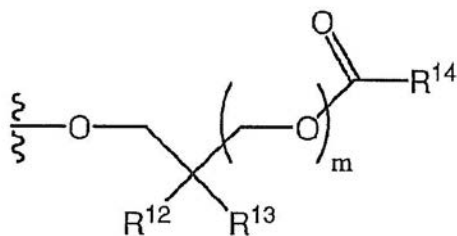
40

50

、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸から選択することができる；あるいは、 R^6 および R^7 は一緒になって $-O-C(=O)-O-$ を形成する； R^8 は、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルが可能である； R^{a1} 、 R^{b1} および R^{c1} はそれぞれが独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、および、場合により置換されたヘテロアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) から選択することができる； R^{10} は、 O^- 、 $-OH$ 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリール- $O-$ 、

10

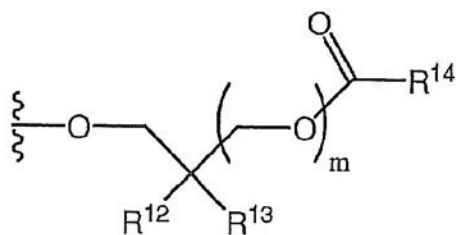
【化 4】



20

、アルキル- $C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル- $C(=O)-S-CH_2-CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸から選択することができる； R^{11} は、 O^- 、 $-OH$ 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリール- $O-$ 、

【化 5】



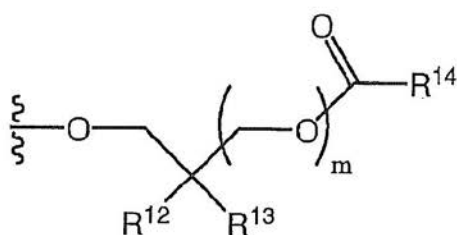
30

、アルキル- $C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル- $C(=O)-S-CH_2-CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸から選択することができる；それぞれの R^{12} およびそれぞれの R^{13} は独立して、 $-C \equiv N$ が可能であり、または、 $C_1 \sim 8$ オルガニルカルボニル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルおよび $C_1 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルから選択される、場合により置換された置換基が可能である；それぞれの R^{14} は水素または場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能である；

それぞれの m は独立して、1 または 2 が可能である；かつ、 R^{10} および R^{11} の両方が

【化 6】

40



であるならば、それぞれの R^{12} 、それぞれの R^{13} 、それぞれの R^{14} およびそれぞれの m は同じまたは異なることができる。

50

【0084】

1つの実施形態において、mは1が可能である。別の実施形態において、mは2が可能である。いくつかの実施形態において、A¹は炭素が可能である。いくつかの実施形態において、D¹は酸素が可能である。1つの実施形態において、A¹は炭素が可能であり、かつ、D¹は酸素が可能である。他の実施形態において、A¹は炭素が可能であり、D¹は酸素が可能であり、かつ、mは1が可能である。1つの実施形態において、A¹は炭素が可能であり、D¹は酸素が可能であり、かつ、mは2が可能である。

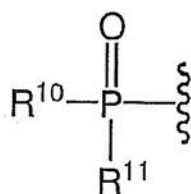
【0085】

いくつかの実施形態において、場合により置換されたC₁～₆アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i s o-ブチル、t e r t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択することができる。1つの実施形態において、場合により置換されたC₁～₆アルキルはメチルが可能である。1つの実施形態において、R²はメチルが可能であり、かつ、R³は水素が可能である。いくつかの実施形態において、R²およびR⁸はともにメチルが可能である。いくつかの実施形態において、場合により置換されたC₁～₆アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、i s o-ブトキシおよびt e r t-ブトキシから選択することができる。1つの実施形態において、場合により置換されたC₁～₆ハロアルキルはトリフルオロメチルが可能である。いくつかの実施形態において、R²はトリフルオロメチルが可能であり、かつ、R³は水素が可能である。いくつかの実施形態において、R²はトリフルオロメチルが可能であり、かつ、R⁸はメチルが可能である。

【0086】

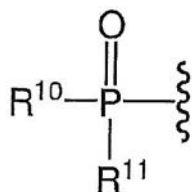
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はヌクレオシドまたはヌクレオシド誘導体であり得る。1つの実施形態において、R¹は水素が可能である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体であり得る。1つの実施形態において、R¹はモノホスファートが可能である。別の実施形態において、R¹はジホスファートが可能である。さらに別の実施形態において、R¹はトリホスファートが可能である。そのうえさらに別の実施形態において、R¹は

【化7】



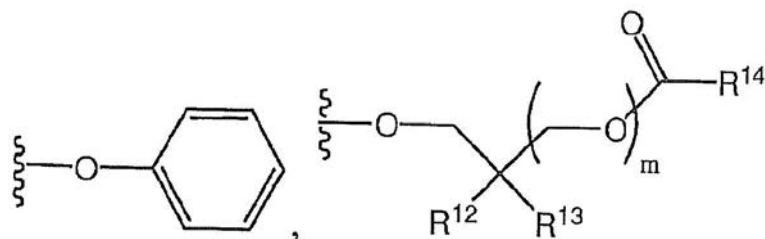
が可能である。R¹が

【化8】



であるとき、R¹⁰およびR¹¹はともにO⁻が可能である。いくつかの実施形態において、細胞内への進入を容易にするために、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体のホスファートにおける電荷を適切な成分で中和することができる。いくつかの実施形態において、成分は、

【化 9】



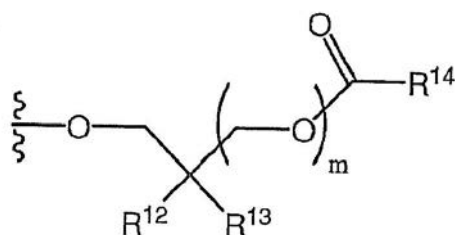
、 —O— ナフトールおよび／または —N— 連結アミノ酸（例えば、本明細書中に記載されるものなど）が可能である。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つは

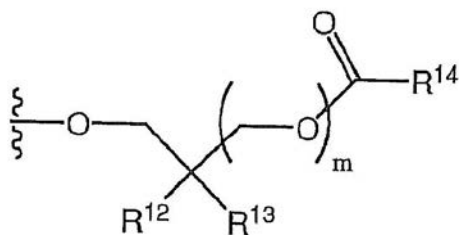
【化10】



20

が可能である。下記の基：

【化11】



30

における置換基は異なり得る。いくつかの実施形態において、 R^{12} は $\text{—C}\equiv\text{N}$ が可能であり、かつ、 R^{13} は、場合により置換された $C_1\sim 8$ アルコキシカルボニルが可能であり、例えば、 —C(=O)OCH_3 などが可能である。他の実施形態において、 R^{12} は $\text{—C}\equiv\text{N}$ が可能であり、かつ、 R^{13} は、場合により置換された $C_1\sim 8$ オルガニルアミノカルボニルが可能であり、例えば、 $\text{—C(=O)NHCH}_2\text{CH}_3$ および $\text{—C(=O)NHCH}_2\text{CH}_2$ フェニルが可能である。さらに他の実施形態において、 R^{12} および R^{13} の両方が、場合により置換された $C_1\sim 8$ オルガニルカルボニルであることが可能である。1つの実施形態において、 R^{12} および R^{13} の両方が —C(=O)CH_3 であることが可能である。そのうえさらに他の実施形態において、 R^{12} および R^{13} の両方が、場合により置換された $C_1\sim 8$ アルコキシカルボニルが可能である。1つの実施形態において、 R^{12} および R^{13} の両方が —C(=O)OCH_3 または $\text{—C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$ であることが可能である。1つの実施形態において、 R^{12} および R^{13} の両方が、場合により置換された $C_1\sim 8$ アルコキシカルボニルであることが可能であり、例えば、 $\text{—C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$ であることが可能であり、かつ、 m は2が可能である。本段落における実施形態を含めて、いくつかの実施形態において、 R^{14} は、場合により置換された $C_1\sim 6$ アルキルが可能である。本段落における実施形態を含めて、1つの実施形態において、 R^{14} はメチルまたは tert -ブチルが可能である。

40

【0088】

50

好適な

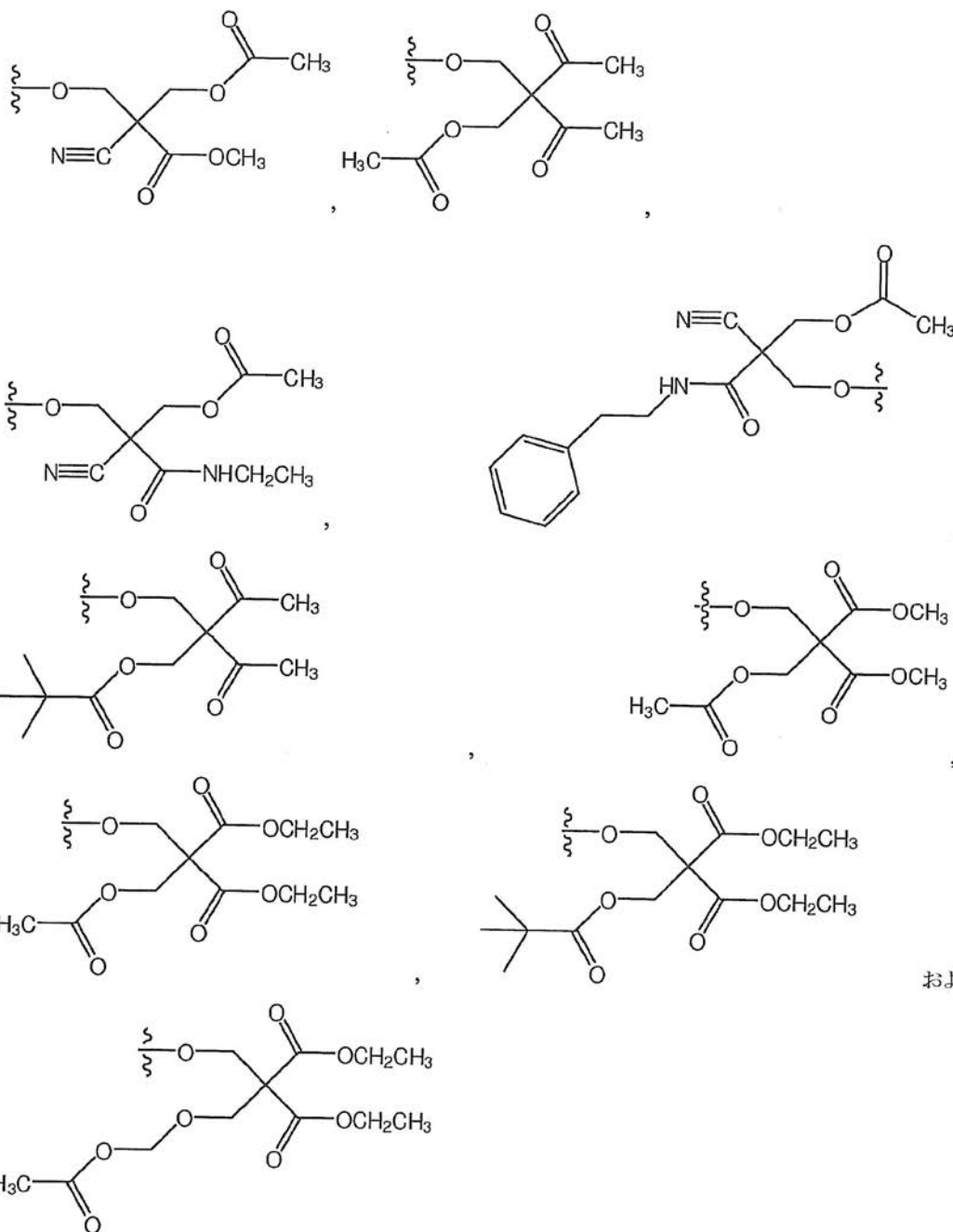
【化 1 2】



10

基の例には、下記の基が含まれるが、それらに限定されない：

【化 1 3】



20

30

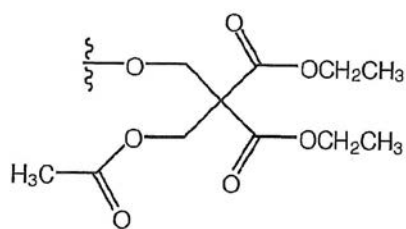
40

および

【 0 0 8 9 】

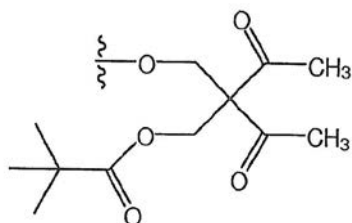
50

1つの実施形態において、 R^{10} および／または R^{11} は
【化14】

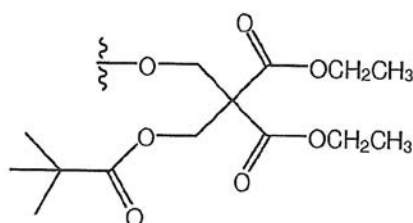


10

が可能である。別の実施形態において、 R^{10} および／または R^{11} は
【化15】

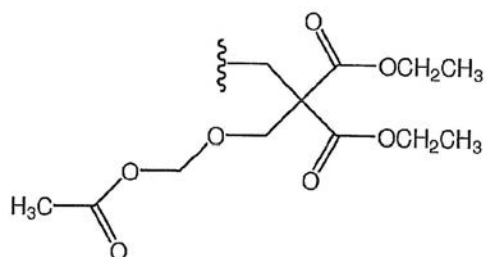


が可能である。さらに別の実施形態において、 R^{10} および／または R^{11} は
【化16】



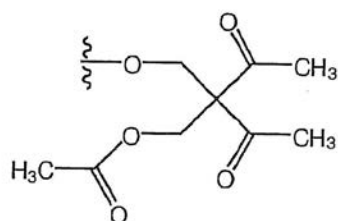
20

が可能である。そのうえさらに別の実施形態において、 R^{10} および／または R^{11} は
【化17】



30

が可能である。1つの実施形態において、 R^{10} および／または R^{11} は
【化18】



40

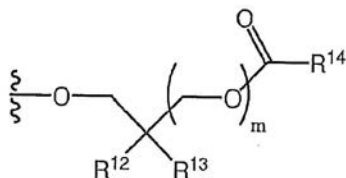
が可能である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の両方が

50

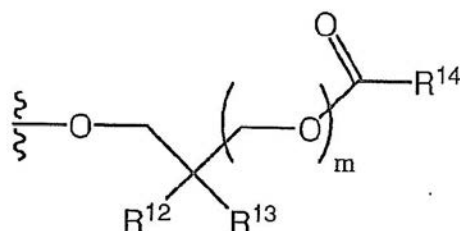
【化 1 9】



であることが可能であり、ただし、式において、それぞれの R^{12} 、それぞれの R^{13} 、それぞれの R^{14} およびそれぞれの m は同じまたは異なることができる。いくつかの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の両方が

10

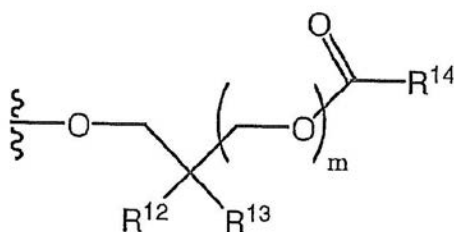
【化 2 0】



20

であるとき、 R^{10} および R^{11} は同じとすることができる。他の実施形態において、 R^{10} および R^{11} の両方が

【化 2 1】



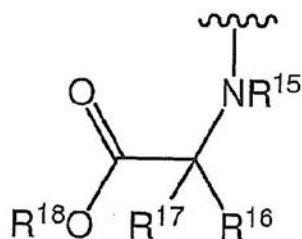
30

であるとき、 R^{10} および R^{11} は異なることができる。

【0091】

1つの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つは-N-連結アミノ酸が可能である。様々なアミノ酸を、 R^{10} および R^{11} のための置換基として利用することができる。いくつかの実施形態において、 R^{10} または R^{11} は、下記の構造：

【化 2 2】



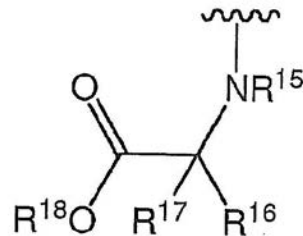
40

を有することができ、ただし、式において、 R^{15} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルが可能である； R^{16} は、水素、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) およびハロアルキルから選択することができる； R^{17} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルが可能である；かつ、 R^{18} は、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アル

50

キル、場合により置換された C_6 アリール、場合により置換された C_{10} アリール、および、場合により置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択することができる。1つの実施形態において、 R^{15} は水素が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{16} は、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能であり、例えば、メチルが可能である。1つの実施形態において、 R^{17} は、水素、または、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、メチルなど）が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{18} は、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能である。1つの実施形態において、 R^{18} はメチルが可能である。好適な

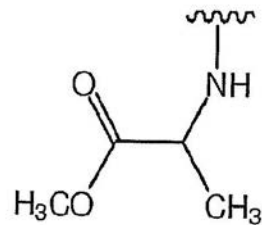
【化 2 3】



10

基の 1 つの例には、

【化 2 4】

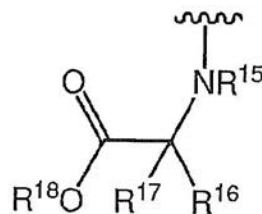


20

が含まれるが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、アミノ酸は L-立体配置であり得る。他の実施形態において、アミノ酸は D-立体配置であり得る。例えば、下記の基：

30

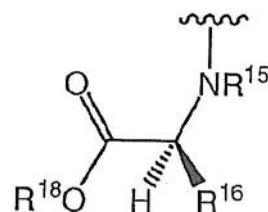
【化 2 5】



は

40

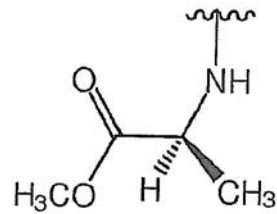
【化 2 6】



が可能であり、例えば、

50

【化 27】

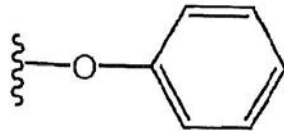


などが可能である。本明細書中に開示される実施形態において使用することができるさらなる好適なアミノ酸が、Cahard 他、Mini-Reviews in Medicinal Chemistry、2004、4:371~381、および、McGuigan 他、J. Med. Chem.、2008、51(18):5807~5812に記載されている（これらは本明細書により、さらなる好適なアミノ酸を記載するという限定された目的のために参照によって組み込まれる）。 10

【0092】

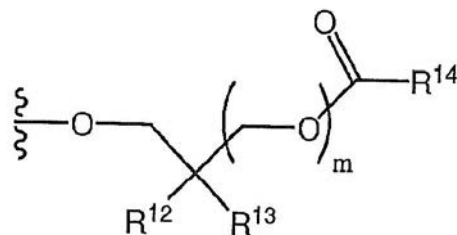
いくつかの実施形態において、 R^{10} および R^{11} のうちの少なくとも1つは-N-連結アミノ酸（例えば、本明細書中に記載されるものなど）が可能であり、かつ、 R^{10} および R^{11} のうちの少なくとも1つの他方は 20

【化 28】



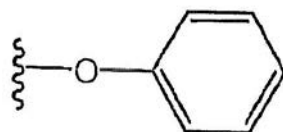
が可能である。他の実施形態において、 R^{10} および R^{11} のうちの少なくとも1つは-N-連結アミノ酸（例えば、本明細書中に記載されるものなど）が可能であり、かつ、 R^{10} および R^{11} のうちの少なくとも1つの他方は 30

【化 29】



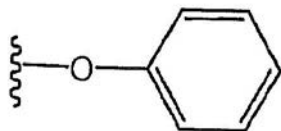
が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つは 40

【化 30】



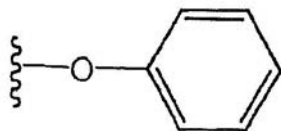
が可能である。1つの実施形態において、 R^{10} は

【化 3 1】



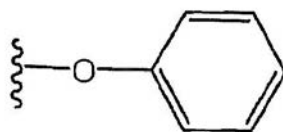
が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の少なくとも 1 つは -N- 連結アミノ酸が可能である。1 つの実施形態において、 R^{10} は

【化 3 2】



が可能であり、かつ、 R^{11} は -N- 連結アミノ酸が可能である。別の実施形態において、 R^{10} は、 R^{11} が -N- 連結アミノ酸であるときには、

【化 3 3】

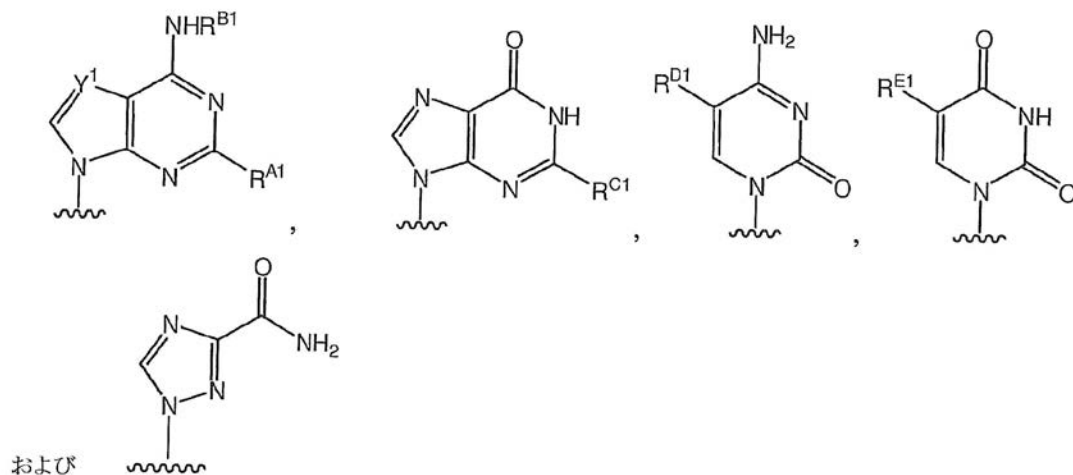


とすることができない。

【0093】

置換基 B^1 もまた異なり得る。いくつかの実施形態において、 B^1 は、

【化 3 4】



から選択することができ、ただし、上記式において、 R^{A1} は水素またはハロゲンが可能である； R^{B1} は、水素、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または、場合により置換された $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルが可能である； R^{C1} は水素またはアミノが可能である； R^{D1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換された $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、および、場合により置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキニルが可能である； R^{E1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換された $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、および、場合により置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキニルが可能である；かつ、 Y^1 は N（窒素）または CR^{F1} が可能であり、ただし、 R^{F1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換された $C_{2 \sim 6}$

10

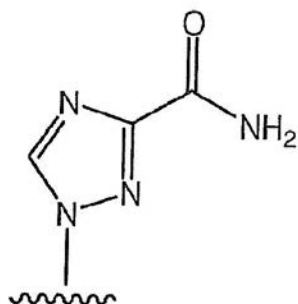
20

30

40

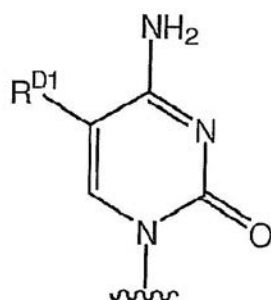
50

₆ アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ ₆ アルキニルから選択することができる。いくつかの実施形態において、B¹ は
【化 3 5】



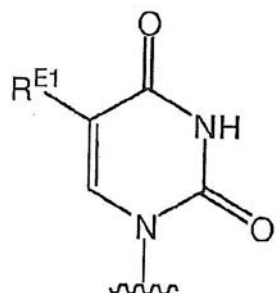
10

が可能である。他の実施形態において、B¹ は
【化 3 6】



20

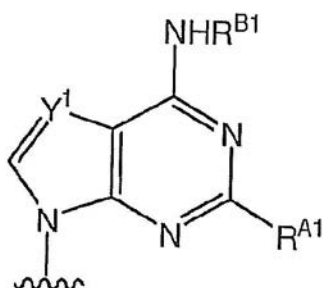
が可能である。そのうえ他の実施形態において、B¹ は
【化 3 7】



30

が可能である。1つの実施形態において、R^E は水素が可能である。そのうえさらに他の実施形態において、B¹ は
【化 3 8】

40



が可能である。1つの実施形態において、Y¹ は窒素が可能である；R^{A 1} は水素が可能

50

であり、かつ、 R^{B1} は水素が可能である。別の実施形態において、 Y^1 は CR^{F1} が可能であり、ただし、 R^{F1} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； R^{A1} は水素が可能であり、かつ、 R^{B1} は水素が可能である。 B^1 が、上記で示される上記成分のいずれかであるとき、いくつかの実施形態において、 A^1 は炭素が可能である。1つの実施形態において、 B^1 は、上記で示される上記成分のいずれかが可能であり、 A^1 は炭素が可能であり、かつ、 D^1 は酸素が可能である。

【0094】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^5 は非存在が可能であり、または、水素、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^6 は非存在が可能であり、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OR^{a1}$ 、 $-N_3$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸から選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^7 は非存在が可能であり、または、水素、ハロゲン、 $-OR^{a1}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸から選択することができる。1つの実施形態において、 R^6 は $-OR^{a1}$ が可能であり、ただし、 R^{a1} は水素である。別の実施形態において、 R^6 は $-O-$ 連結アミノ酸が可能である。いくつかの実施形態において、 R^7 は $-OR^{a1}$ が可能であり、ただし、 R^{a1} は水素である。他の実施形態において、 R^7 は $C_1 \sim 6$ アルコキシが可能であり、例えば、メトキシなどが可能である。さらに他の実施形態において、 R^7 は $-O-$ 連結アミノ酸が可能である。いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 の両方がヒドロキシ基であることが可能である。他の実施形態において、 R^7 はヒドロキシル基が可能であり、かつ、 R^6 は $-O-$ 連結アミノ酸が可能である。好適な $-O-$ 連結アミノ酸の限定されない列举には、下記のものが含まれるが、それらに限定されない：アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリン。1つの実施形態において、 $-O-$ 連結アミノ酸はバリンが可能である。いくつかの実施形態において、 $-O-$ 連結アミノ酸は、 $-O-$ 連結 α -アミノ酸、 $-O-$ 連結 β -アミノ酸、 $-O-$ 連結 γ -アミノ酸および $-O-$ 連結 δ -アミノ酸から選択することができる。1つの実施形態において、 $-O-$ 連結アミノ酸はL-立体配置であり得る。いくつかの実施形態において、 R^9 は、水素、ハロゲン、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる。

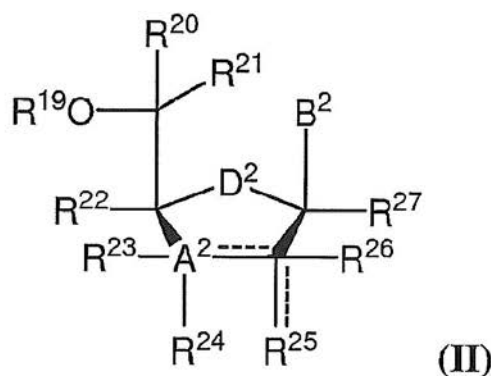
【0095】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は抗新生物剤であり得る。他の実施形態において、式(I)の化合物は抗ウイルス剤であり得る。さらに他の実施形態において、式(I)の化合物は抗寄生虫剤であり得る。

【0096】

本明細書中に開示される1つの実施形態が、下記の式(II)の化合物あるいはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグに関連する：

【化 3 9】

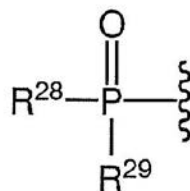


10

式中、それぞれの— — —は独立して、二重結合または単結合である； A^2 は、C（炭素）、O（酸素）およびS（硫黄）からなる群より選択される； B^2 は、場合により置換された複素環式塩基またはその誘導体である； D^2 は、 $C=CH_2$ 、 CH_2 、O（酸素）、S（硫黄）、 CHF および CF_2 からなる群より選択される； R^{1-9} は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアラルキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル—C(=O)—、アリール—C(=O)—、アルコキシアルキル—C(=O)—、アリールオキシアルキル—C(=O)—、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、

20

【化 4 0】



、—O—連結アミノ酸、ジホスファート、トリホスファートまたはそれらの誘導体からなる群より選択される； R^{20} および R^{21} は独立して、水素、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群より選択され、ただし、 R^{20} および R^{21} の少なくとも1つは水素ではない；あるいは、 R^{20} および R^{21} は一緒になって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 6$ アリールおよび $C_3 \sim 6$ ヘテロアリールの中から選択される基を形成する； R^{22} および R^{27} は独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a2}$ 、 $NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-OR^{a2}$ 、 $-S-SR^{a2}$ 、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-O-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、—O—連結アミノ酸からなる群より選択される； R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は独立して、非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a2}$ 、 $NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-OR^{a2}$ 、 $-S-SR^{a2}$ 、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-O-C(=O)R^{a2}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S($

30

40

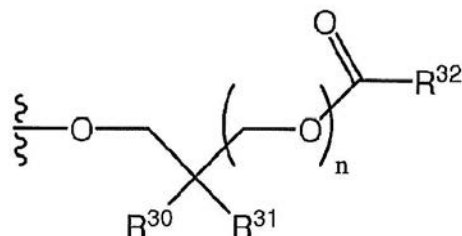
50

$=O) R^{a2}$ 、 $S(=O)_2 R^{a2}$ 、 $-O-S(=O)_2 NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-S(=O)_2 NR^{a2} R^{b2}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたアラルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；あるいは、 R^{24} および R^{25} は一緒になって $-O-C(=O)-O-$ を形成する； R^{26} は非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{a2}$ 、 $NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{c2})-NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-OR^{a2}$ 、 $-S-SR^{a2}$ 、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-O-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-O-C(=O)NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $S(=O)_2 R^{a2}$ 、 $-O-S(=O)_2 NR^{a2} R^{b2}$ 、 $-N(R^{c2})-S(=O)_2 NR^{a2} R^{b2}$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群より選択され、あるいは、 $-$ によって示される R^{25} に対する結合が二重結合であるときには、 R^{25} は $C_2 \sim 6$ アルキリデンであり、かつ、 R^{26} は非存在である； R^{a2} 、 R^{b2} および R^{c2} はそれぞれが独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、および、場合により置換されたヘテロアリール($C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群より選択される； R^{28} は、 O^- 、 $-OH$ 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリール $-O-$ 、

10

20

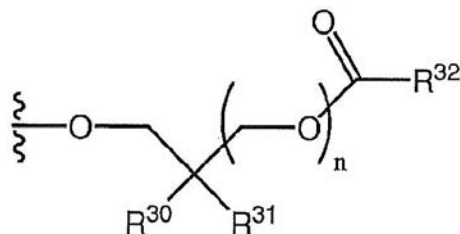
【化41】



30

アルキル $-C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル $-C(=O)-S-CH_2-CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される； R^{29} は、 O^- 、 $-OH$ 、アリールオキシまたはアリール $-O-$ 、

【化42】

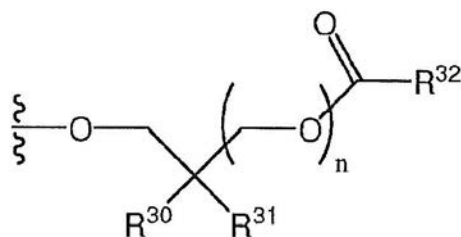


40

アルキル $-C(=O)-O-CH_2-O-$ 、アルキル $-C(=O)-S-CH_2-CH_2-O-$ および $-N-$ 連結アミノ酸からなる群より選択される；それぞれの R^{30} およびそれぞれの R^{31} は独立して、 $-C \equiv N$ であるか、または、 $C_1 \sim 8$ オルガニルカルボニル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルおよび $C_1 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルからなる群より選択される、場合により置換された置換基である；それぞれの R^{32} は水素または場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである；それぞれの n は独立して、1または2である；かつ R^{28} および R^{29} の両方が

50

【化 4 3】



であるならば、それぞれの R^{30} 、それぞれの R^{31} 、それぞれの R^{32} およびそれぞれの n は同じまたは異なることができる。 10

【0097】

1つの実施形態において、 n は1が可能である。別の実施形態において、 n は2が可能である。いくつかの実施形態において、 A^2 は炭素が可能である。いくつかの実施形態において、 D^2 は酸素が可能である。1つの実施形態において、それぞれの — — — は単結合であり得る。1つの実施形態において、 A^2 は炭素であり、 D^2 は酸素であり、 — — — は単結合であり得る。1つの実施形態において、 A^2 は炭素であり、 D^2 は酸素であり、 — — — は単結合であり、 n は2であり得る。

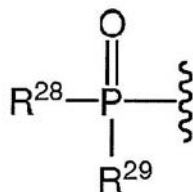
【0098】

いくつかの実施形態において、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 i so-ブチル、 t ert-ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択することができる。1つの実施形態において、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルはメチルが可能である。例えば、1つの実施形態において、 R^{20} はメチルが可能であり、かつ、 R^{21} は水素が可能である。いくつかの実施形態において、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシは、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 i so-ブトキシおよび t ert-ブトキシから選択することができる。いくつかの実施形態において、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルはトリフルオロメチルが可能である。1つの実施形態において、 R^{20} はトリフルオロメチルが可能であり、かつ、 R^{21} は水素が可能である。 20

【0099】

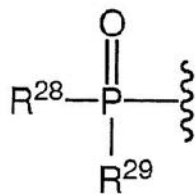
いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物はヌクレオシドまたはヌクレオシド誘導体であり得る。1つの実施形態において、 R^{19} は水素が可能である。いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物はヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体であり得る。1つの実施形態において、 R^{19} はモノホスファートが可能である。別の実施形態において、 R^{19} はジホスファートが可能である。そのうえ別の実施形態において、 R^{19} はトリホスファートが可能である。そのうえさらに別の実施形態において、 R^{19} は 30

【化 4 4】



が可能である。 R^{19} が 40

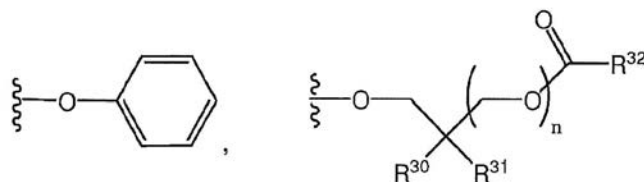
【化 4 5】



であるとき、 R^{28} および R^{29} はともに O^- が可能である。いくつかの実施形態において、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体のホスファート基における電荷を中和することは、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の細胞における進入を容易にすることができる。いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} は、互いに独立して、

10

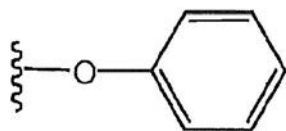
【化 4 6】



20

、 $-O-$ ナフトールおよび／または $-N-$ 連結アミノ酸が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは、

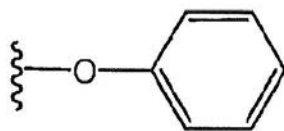
【化 4 7】



であり得る。1 つの実施形態において、 R^{28} は

30

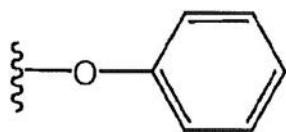
【化 4 8】



であり得る。いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは $-N-$ 連結アミノ酸であり得る。1 つの実施形態において、 R^{28} は

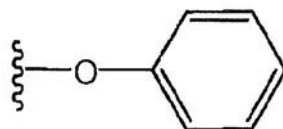
【化 4 9】

40



であり、 R^{29} は $-N-$ 連結アミノ酸であり、例えば、本明細書中に記載されるものなどが可能である。別の実施形態において、 R^{28} は

【化 5 0】



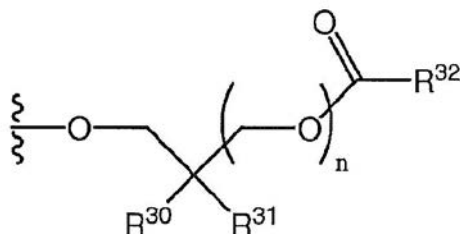
であり、 R^{29} は $-N-$ 連結アミノ酸であることはできない。

【0100】

いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは

10

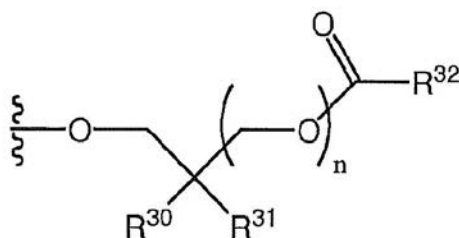
【化 5 1】



が可能である。下記の基：

20

【化 5 2】

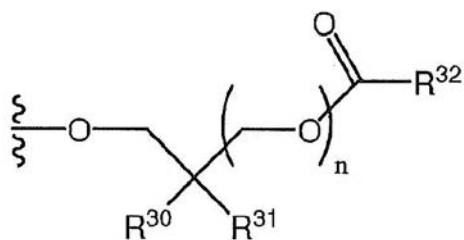


における置換基は異なり得る。いくつかの実施形態において、 R^{30} は $-C \equiv N$ が可能であり、かつ、 R^{31} は、場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルコシカルボニルが可能であり、例えば、 $-C(=O)OCH_3$ などが可能である。他の実施形態において、 R^{30} は $-C \equiv N$ が可能であり、かつ、 R^{31} は、場合により置換された $C_1 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルが可能であり、例えば、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ および $-C(=O)NHCH_2CH_2$ フェニルが可能である。さらに他の実施形態において、 R^{30} および R^{31} の両方が、場合により置換された $C_1 \sim 8$ オルガニルカルボニルであることが可能である。1つの実施形態において、 R^{30} および R^{31} の両方が $-C(=O)CH_3$ であることが可能である。そのうえさらに他の実施形態において、 R^{30} および R^{31} の両方が、場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルコシカルボニルが可能である。1つの実施形態において、 R^{30} および R^{31} の両方が $-C(=O)OCH_3$ または $-C(=O)OCH_2CH_3$ であることが可能である。1つの実施形態において、 R^{30} および R^{31} の両方が、場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルコシカルボニルであることが可能であり、例えば、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ であることが可能であり、かつ、 n は 2 が可能である。本段落における実施形態を含めて、いくつかの実施形態において、 R^{32} は、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能である。本段落における実施形態を含めて、1つの実施形態において、 R^{32} はメチルまたは *tert*-ブチルが可能である。

30

40

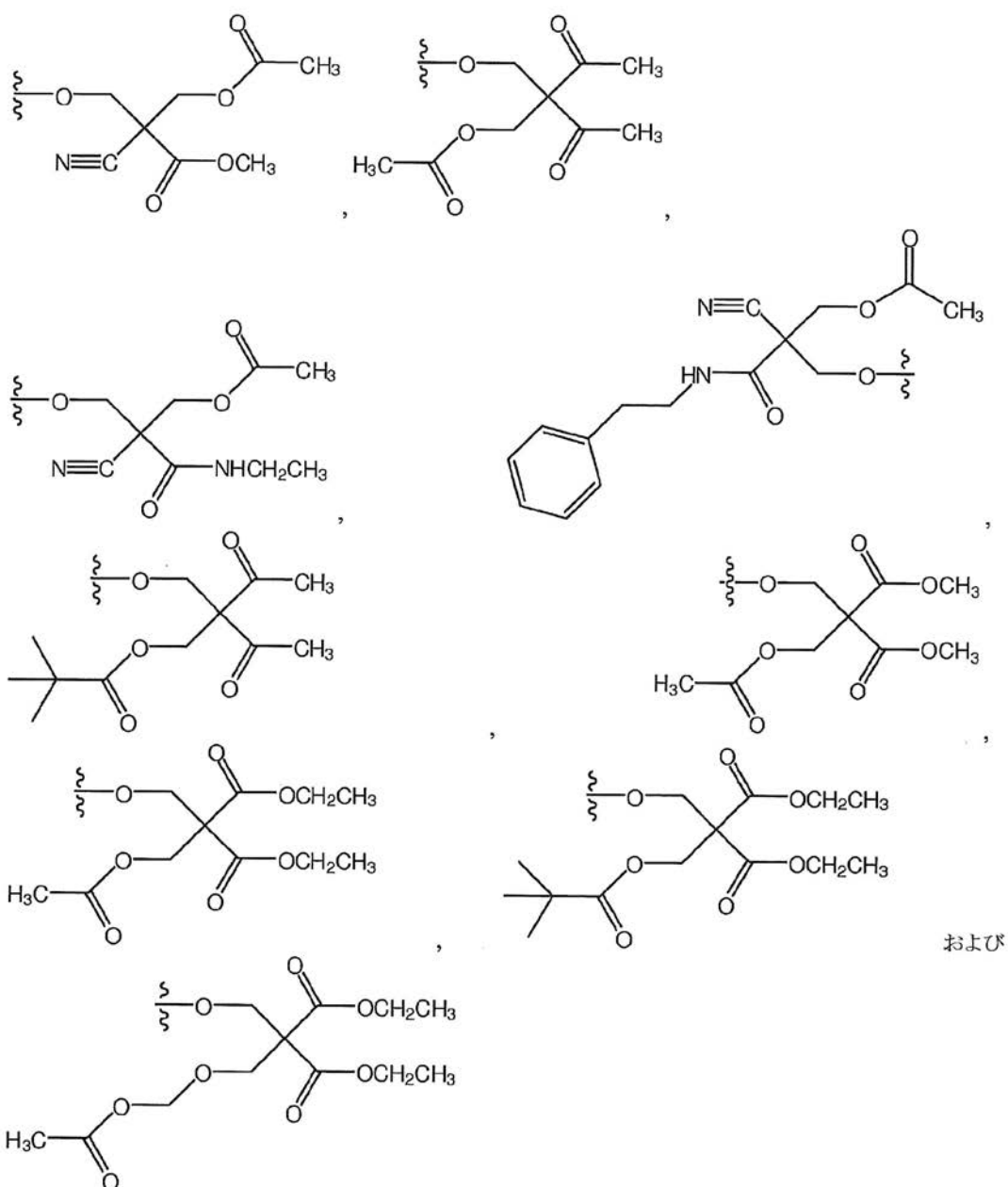
【化 5 3】



基の例には、下記の基が含まれるが、それらに限定されない：

10

【化 5 4】



20

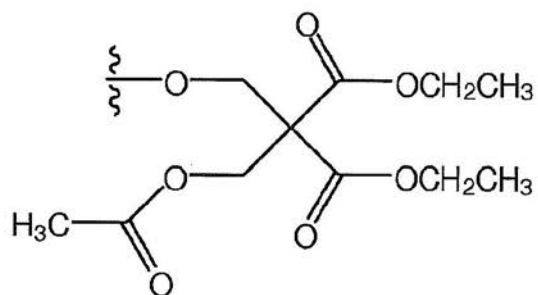
30

40

【0101】

1つの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも1つは

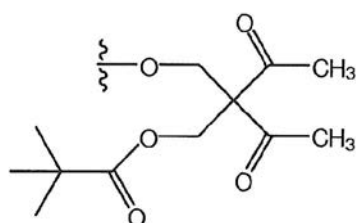
【化 5 5】



10

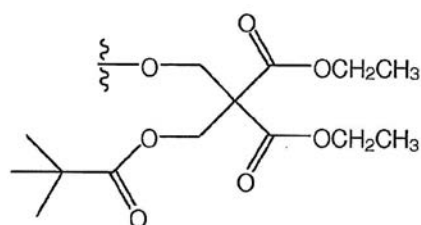
が可能である。別の実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは

【化 5 6】



が可能である。さらに別の実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは

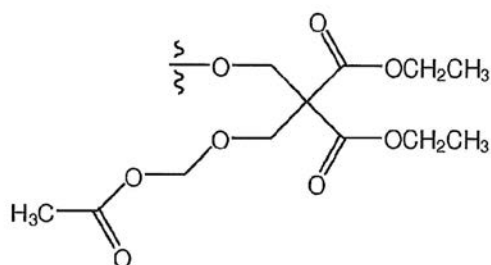
【化 5 7】



20

が可能である。そのうえさらに別の実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは

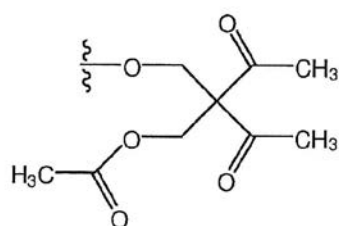
【化 5 8】



30

が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つは

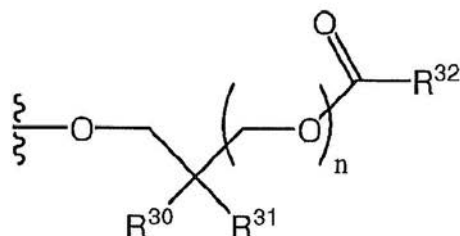
【化 5 9】



40

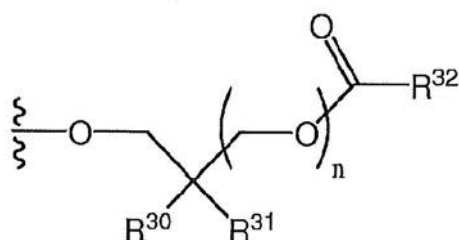
が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の両方は

【化 6 0】



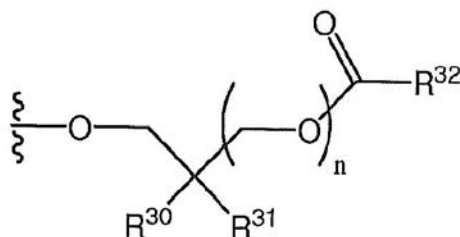
が可能であり、そのうちそれぞれの R^{30} 、それぞれの R^{31} 、それぞれの R^{32} 、およびそれぞれの n は同じであるか、または異なることができる。1つの実施形態において、 R^{28} および R^{29} は

【化 6 1】



であるとき、 R^{28} および R^{29} は同じであることができる。別の実施形態において、 R^{28} および R^{29} は

【化 6 2】

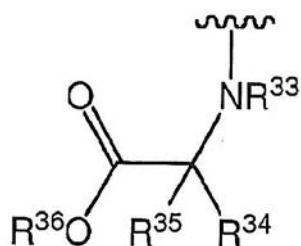


であるとき、 R^{28} および R^{29} は異なることができる。

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^{28} および R^{29} の少なくとも1つは—N—連結アミノ酸が可能である。好適なアミノ酸は本明細書中に記載されているものが含まれる。いくつかの実施形態において、—N—連結アミノ酸は、下記の構造：

【化 6 3】

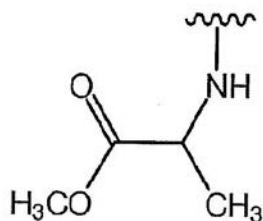


を有することができ、ただし、式において、 R^{33} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルが可能である； R^{34} は、水素、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル) およびハロアルキルから選択することができる； R^{35} は水素または場合により置換され

た $C_1 \sim 6$ アルキルが可能である；かつ、 R^{18} は、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された C_6 アリール、場合により置換された C_{10} アリール、および、場合により置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択することができる。1つの実施形態において、 R^{33} は水素が可能である。いくつかの実施形態において、 R^{34} は、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能であり、例えば、メチルが可能である。1つの実施形態において、 R^{35} は、水素、または、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能である。1つの実施形態において、 R^{35} はメチルが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{36} は、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルが可能である。好適な-N-連結アミノ酸の1つの例は、

【化64】

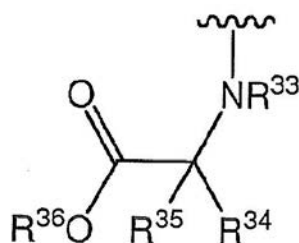
10



である。いくつかの実施形態において、アミノ酸はL-立体配置であり得る。他の実施形態において、アミノ酸はD-立体配置であり得る。例えば、下記の基：

【化65】

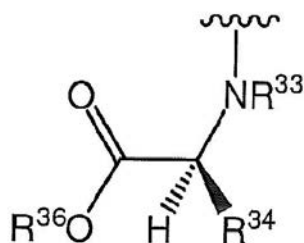
20



は

30

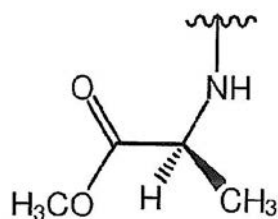
【化66】



が可能であり、例えば、

40

【化67】



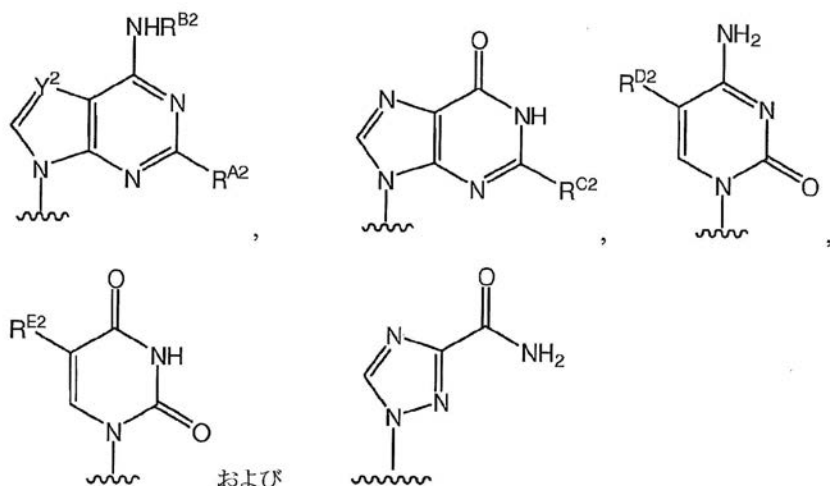
などが可能である。

50

【0103】

様々な場合により置換された複素環式塩基、および、場合により置換された複素環式塩基誘導体は式（I I）において存在し得る。場合により置換された複素環式塩基、および、場合により置換された複素環式塩基誘導体の例は下記に示される：

【化68】



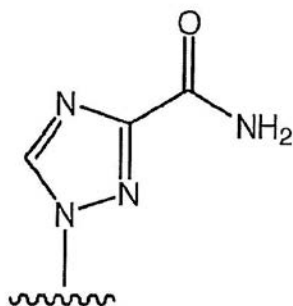
10

20

ただし、上記式において、 R^{A2} は水素またはハロゲンが可能である； R^{B2} は、水素、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、または、場合により置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルが可能である； R^{C2} は水素またはアミノが可能である； R^{D2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルが可能である； R^{E2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルが可能である；かつ、 Y^2 は N（窒素）または CR^{F2} が可能であり、ただし、 R^{F2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 B^2 は

30

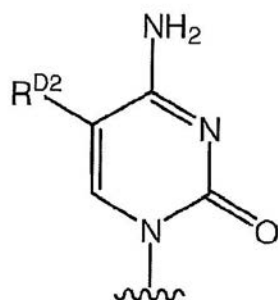
【化69】



40

が可能である。他の実施形態において、 B^2 は

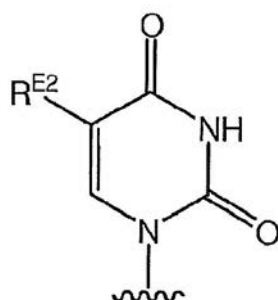
【化 7 0】



10

が可能である。そのうえ他の実施形態において、 B^2 は

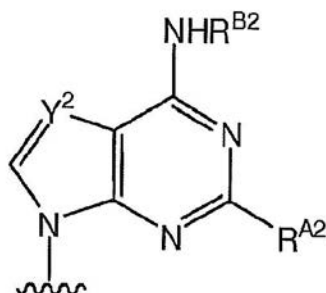
【化 7 1】



20

が可能である。そのうえさらに他の実施形態において、 B^2 は

【化 7 2】



30

が可能である。1つの実施形態において、 Y^2 は窒素が可能である； R^{A2} は水素が可能であり、かつ、 R^{B2} は水素が可能である。別の実施形態において、 Y^2 は CR^{F2} が可能であり、ただし、 R^{F2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； R^{A2} は水素が可能であり、かつ、 R^{B2} は水素が可能である。 B^2 が、上記で示される上記成分のいずれかであるとき、いくつかの実施形態において、 A^2 は炭素が可能である。1つの実施形態において、 B^2 は、上記で示される上記成分のいずれかが可能であり、 A^2 は炭素が可能であり、かつ、 D^2 は酸素が可能である。いくつかの実施形態において、 B^2 は、上記で示される上記成分のいずれかが可能であり、 A^2 は炭素が可能であり、 D^2 は酸素が可能であり、かつ、それぞれのそれぞれの — — — は単結合が可能である。

40

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^{22} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{23} は非存在が可能であり、または、水素、ハロゲン、 $-OR^{a2}$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{24} は非存在が可能であり、または、水素、ハロゲン、 $-N$

50

H₂、—OR^{a2}、—N₃、場合により置換されたC₁～₆アルキル、および、—O—連結アミノ酸から選択することができる。いくつかの実施形態において、R²⁴は—OR^{a2}が可能であり、ただし、R^{a2}は水素である。別の実施形態において、R²⁴は—O—連結アミノ酸が可能である。いくつかの実施形態において、R²⁵は、水素、ハロゲン、—OR^{a2}、—CN、—NC、場合により置換されたC₁～₆アルキル、および、—O—連結アミノ酸から選択することができる。いくつかの実施形態において、R²⁵は—OR^{a2}が可能であり、ただし、R^{a2}は水素である。他の実施形態において、R²⁵はC₁～₆アルコキシが可能であり、例えば、メトキシなどが可能である。さらに他の実施形態において、R²⁵は—O—連結アミノ酸が可能である。いくつかの実施形態において、R²⁴およびR²⁵の両方がヒドロキシ基であることが可能である。他の実施形態において、R²⁵はヒドロキシル基が可能であり、かつ、R²⁴は—O—連結アミノ酸が可能である。好適な—O—連結アミノ酸は本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、R²⁶は、水素、ハロゲン、場合により置換されたC₁～₆アルキル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキルから選択され、かつ、—によって示されるR²⁵に対する結合が二重結合であるときには、R²⁵はC₂～₆アルケニルであり、かつ、R²⁶は非存在である。いくつかの実施形態において、R²⁷は、水素、ハロゲン、および、場合により置換されたC₁～₆アルキルから選択することができる。

10

【0105】

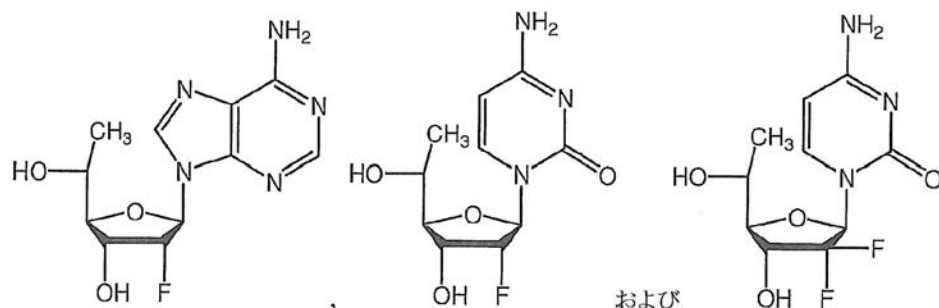
いくつかの実施形態において、R²⁵およびR²⁶の少なくとも1つはハロゲンであることができる。他の実施形態において、R²⁵およびR²⁶の両方がハロゲンであることができる。

20

【0106】

式(I I)の化合物の例が下記に示される：

【化73】



30

【0107】

いくつかの実施形態において、B¹およびB²は、場合により置換されたピリジニル基、場合により置換された三環複素環式基、場合により置換されたペリジニル基、場合により置換されたピロローピリミジノン、アミジンにより置換されるトリアゾール、場合により置換されたピリドーピリミジンとすることができない。いくつかの実施形態において、B¹およびB²は、米国特許出願公開番号2006-0229265（2006年3月30日出願）、同2005-0203044（2005年1月26日出願）および同2007-0258921（2007年4月30日出願）；米国特許第7,268,119号（2007年2月14日出願）、同第6,815,542号（2002年12月13日出願）、同第6,495,677号（2000年6月16日出願）、同第7,081,449号（2001年7月3日出願）、同第6,130,326号（1999年4月14日出願）、同第6,552,183号（2000年8月7日出願）、同第6,573,248号（2001年12月31日出願）、同第6,642,206号（2002年4月9日出願）、同第5,767,097号（1996年1月23日出願）；国際公開番号WO2004/106356（2004年5月27日出願）、同WO2004/080466（2004年5月27日出願）、同WO2004/080466（2004年5月27日出願）。

40

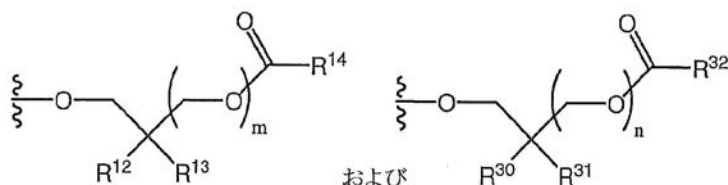
50

003年3月7日出願)、同W003/039523(2002年11月5日出願); ならびにカナダ国特許第02252144号(1998年10月26日出願)に開示される1'位に結合する成分のいずれにもすることができない。

【0108】

以前に述べられたように、いくつかの実施形態において、ホスファート基における電荷を中和することは、化合物をより親油性にすることによって、式(I)および式(II)の化合物による細胞膜の浸透を容易にすることができる。さらに、ホスファートに結合する2, 2-二置換アシル(オキシアルキル)基、例えば、

【化74】



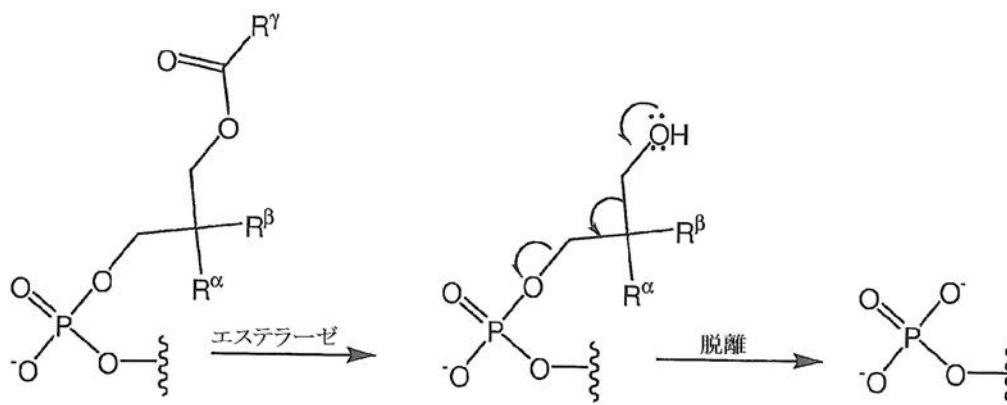
10

などは、化合物の分解を阻害することによって、増大した血漿中の安定性を式(I)および式(II)の化合物に与えると考えられる。細胞内に入ると、ホスファートに結合する2, 2-二置換アシル(オキシアルキル)基は、アシル基の酵素加水分解によりエステラーゼによって容易に除かれ得る。その後、ホスファートにおけるこの基の残った部分が脱離により除かれ得る。一般的な反応スキームが下記においてスキーム1aに示される。

20

スキーム1a

【化75】



30

【0109】

本明細書中に記載される2, 2-二置換アシル(オキシアルキル)基のさらなる利点がある。2, 2-二置換アシル(オキシアルキル)基の残った部分の脱離速度が変更可能であることである。2位炭素における置換基(これは、R^αおよびR^βとしてスキーム1aにおいて示される)の正体に依存して、脱離速度を数秒から数時間まで調節することができる。結果として、2, 2-二置換アシル(オキシアルキル)基の残った部分の除去を、細胞取り込みを高めるために、必要ならば、遅らせることができ、しかし、細胞内に入ると、容易に脱離させることができる。ホスファートの酸素原子における基が除かれると、生じるヌクレオチドアナログはモノホスファートを有する。したがって、最初の細胞内リン酸化が必要であることがもはや、生物学的に活性なリン酸化された形態を得るための前提条件とはならない。

40

合成

【0110】

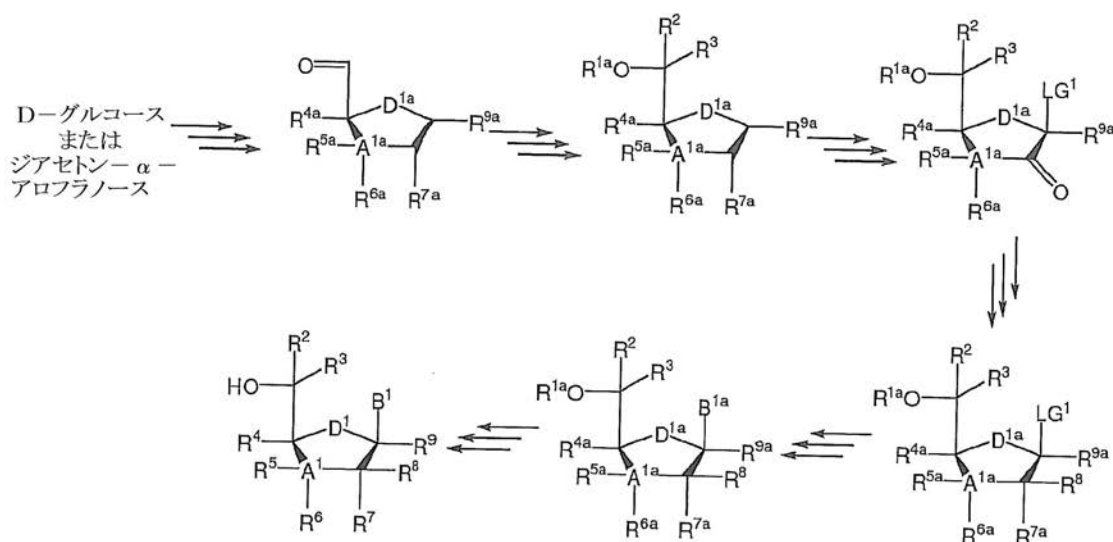
50

式 (I) および式 (I I) の化合物、ならびに、本明細書中に記載される化合物は、様々な方法で調製することができる。式 (I) および式 (I I) の化合物に至る一般的な合成経路、ならびに、式 (I) および式 (I I) の化合物を合成するために使用される出発物質が、スキーム 1～スキーム 3 および図 1～図 3 に示される。示される経路は単に例示にすぎず、全くどのような様式であれ、請求項の範囲を限定することが意図されず、また、示される経路は、全くどのような様式であれ、請求項の範囲を限定するために解釈されない。当業者は、開示された合成の様々な改変を認識することができ、また、代替経路を本明細書中の開示に基づいて考案することができる。したがって、すべてのそのような改変および代替経路が請求項の範囲内である。

スキーム 2

10

【化 76】



20

【0111】

式 (I) の化合物を形成するための 1 つの方法がスキーム 2 に示される。ただし、スキーム 2 において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 は、本明細書中に開示されるのと同じものが可能であり、かつ、 R^{1a} は水素または保護基が可能である。好適な保護基の例には、場合により置換されたベンゾイル、および、シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル (TMS)、tert-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、トリイソプロピルシリル (TIPS) および tert-ブチルジフェニルシリル (TBDS) など）が含まれるが、これらに限定されない。また、スキーム 2 において、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 A^{1a} 、 B^{1a} および D^{1a} は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 と同じものであることがそれぞれ可能であるか、または、それぞれが、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 の保護された形であることがそれぞれ可能である。「保護された形」によって、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 について本明細書中に列挙される置換基を、1 つまたは複数の保護基を含むために変化させることができる。例えば、ヒドロキシ基の水素を保護基に交換することができる；2 つのヒドロキシ基を環化して、アセタールまたはオルトエステルを形成することができる；NH 基における水素を保護基に交換することができる；および／あるいは、 $-NH_2$ 基における 1 つの水素または両方の水素を 1 つまたは複数の保護基に置換することができる。加えて、スキーム 2 において、 LG^1 は、好適な脱離基（例えば、本明細書中に開示される脱離基など）が可能である。

30

40

【0112】

5 員の複素環式環を D-グルコースからの付加／環化反応により形成することができる。いくつかの実施形態において、5 員の複素環式環は、場合により置換されたリボース糖

50

が可能である。他の実施形態において、5員環は、場合により置換されたデオキシリボース糖が可能である。代替では、ジアセトン- α -アロフラノース（市販の試薬）を使用することができる。

【0113】

5'-OH基を、当業者に知られている方法を使用してアルデヒドに酸化することができる。好適な酸化剤には、Dess-Martinペルヨージナン、TPAP/NMO（過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム/N-メチルモルホリン-N-オキシド）、Swern酸化試薬、PCC（クロクロム酸ピリジニウム）および/またはPDC（二クロム酸ピリジニウム）、過ヨウ素酸ナトリウム、Collin試薬、硝酸第二セリウムアンモニウムCAN、 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 水溶液、 Ag_2CO_3 担持セライト、グリム（glyme）水溶液における熱 HNO_3 、 O_2 -ピリジン CuCl 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -ピリジンならびにベンゾイルペルオキシド- NiBr_2 が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0114】

場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、または、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキルを、当業者に知られている方法を使用して5'-炭素に付加することができる。例えば、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、または、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキルを、当業者に知られているアルキル化方法を使用して、例えば、有機金属成分の使用などにより5'-炭素に付加することができる。好適な有機金属成分の限定されない列挙には、有機マグネシウム化合物、有機リチウム化合物、有機スズ化合物、有機銅（cuprate）化合物、有機亜鉛化合物および有機パラジウム化合物、金属カルボニル、メタロセン、カルビン錯体、ならびに、オルガノメタロイド（例えば、オルガノボランおよびオルガノシラン）が含まれる。いくつかの実施形態において、有機金属成分は有機マグネシウム化合物が可能である。1つの実施形態において、有機マグネシウム化合物は、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、または、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル-Mg-ハロが可能であり、例えば、 MeMgBr が可能である。

20

【0115】

既に存在しないならば、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルの2'位への付加もまた、当業者に知られている方法を使用して達成することができる。ヒドロキシ基が2'位に存在するとき、いくつかの実施形態において、このヒドロキシ基は、1つまたは複数の好適な方法を使用してケトンに酸化することができる。例えば、このヒドロキシ基を、1つまたは複数の酸化剤を使用してケトンに酸化することができる。好適な酸化剤には、酸/二クロム酸塩、 KMnO_4 、 Br_2 、 MnO_2 、四酸化ルテニウム、Jones試薬、Collin試薬、Corey試薬、二クロム酸ピリジニウム、Swern酸化試薬、DMSO/トリフルオロ酢酸無水物（TFAA）、および、本明細書中において前記で記載される酸化剤が含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、酸化剤は、Dess-Martinペルヨージナン、または、DMSO/TFAAが可能である。

30

【0116】

場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルを、当業者に知られている方法を使用して2'-炭素に付加することができる。いくつかの実施形態において、2'-炭素を、好適な有機金属成分を使用して、例えば、本明細書中に記載される有機金属成分などを使用してアルキル化することができる。1つの実施形態において、有機金属成分は MeMgBr が可能である。

40

【0117】

1'位における置換基を、当業者に知られている方法を使用して、適切な脱離基（例えば、ヌクレオフェージ（nucleofuge））に変換することができる。例えば、1'位を、加水分解反応、それに続く、好適な試薬（例えば、無水酢酸など）を使用するアセチル化により、適切な脱離基に変換することができる。別の一例として、1'位を、アセタールを酸条件のもとでヘミアセタールに転換し、続いて、適切な試薬（例えば、無水

50

酢酸)によるアセチル化を行うことによって、適切な脱離基に変換することができる。

【0118】

場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を、触媒を使用して1'位に付加することができる。好適な触媒がこの技術分野では知られている。1つの実施形態において、触媒はトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルが可能である。反応を容易にするために、いくつかの実施形態において、場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の付加を塩基の存在下で行うことができる。好適な塩基の例には、アミン型塩基、例えば、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)および1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)などが含まれる。場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を付加した後、 R^1 がHである式(I)の化合物を、存在し得る何らかの保護基を除いた後で得ることができる。

10

【0119】

必要および/または所望されるならば、2'位、3'および4'位に存在するヒドロキシ基はどれも、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。これらのヒドロキシ基は個々の保護基により保護することができる。代替では、2つの隣り合うヒドロキシ基を環化して、アセタールまたはオルトエステルを形成することができる。いくつかの実施形態において、これらのヒドロキシ基のいくつかを個々の保護基により保護することができ、他のヒドロキシ基をアセタールまたはオルトエステルの形成により保護することができる。

20

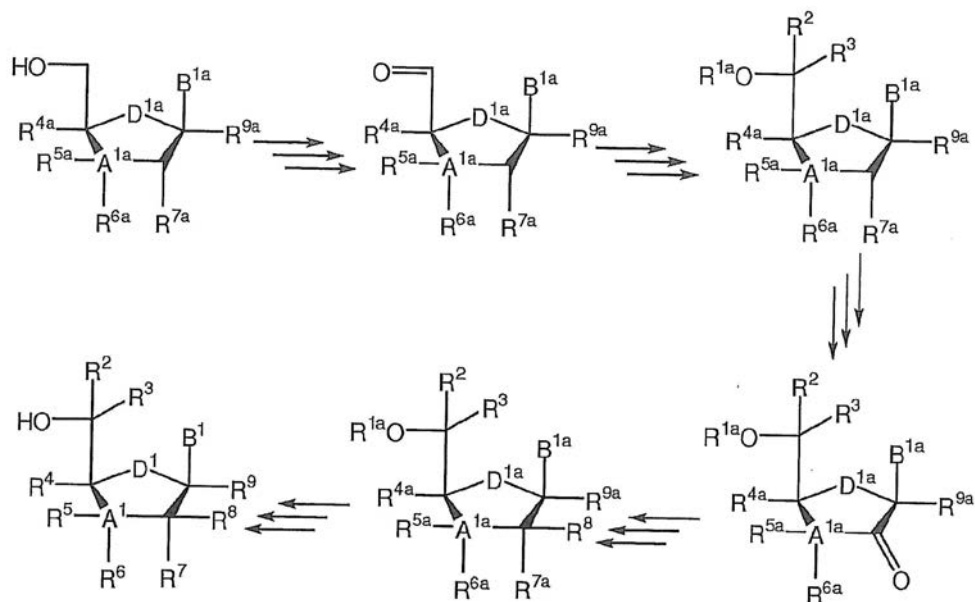
【0120】

代替では、場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体が5員の複素環式環に既に存在するならば、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、または、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキル(例えば、 CF_3)を、下記においてスキーム3に示されるように5'位に付加することができる。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 の各置換基は、本明細書中に開示されるのと同じものが可能であり、かつ、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 A^{1a} 、 B^{1a} および D^{1a} は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 と同じものであることがそれぞれ可能であるか、または、それぞれが、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 の保護形であることがそれぞれ可能である。 R^{1a} は水素または保護基(本明細書中に記載される保護基を含む)であることが可能である。

30

スキーム3

【化 77】



10

【0121】

20

本明細書中に記載されるように、5'位におけるヒドロキシ基を、好適な酸化剤を使用して、例えば、本明細書中に記載される酸化剤などを使用してアルデヒドに酸化することができる。場合により置換されたC₁～C₆アルキル、または、場合により置換されたC₁～C₆ハロアルキルを、適切なアルキル化方法を使用して5'位に付加することができる。適切なアルキル化方法が本明細書中に記載される。1つの実施形態において、5'位を、有機金属試薬を使用して、例えば、有機マグネシウム化合物を使用してアルキル化することができる。

【0122】

30

場合により置換されたC₁～C₆アルキルが2'位に既に存在しないならば、場合により置換されたC₁～C₆アルキルを、当業者に知られている方法を使用して付加することができる。例えば、ヒドロキシ基が2'位に存在するとき、いくつかの実施形態において、このヒドロキシ基を、1つまたは複数の好適な方法を使用してケトンに酸化することができる。1つの実施形態において、このヒドロキシ基を、本明細書中に開示される1つまたは複数の酸化剤を使用してケトンに酸化することができる。その後、場合により置換されたC₁～C₆アルキルを、当業者に知られている方法を使用して2'-炭素に付加することができる。いくつかの実施形態において、2'-炭素を、好適な有機金属成分を使用して、例えば、本明細書中に記載される有機金属成分などを使用してアルキル化することができる。1つの実施形態において、有機金属成分はMeMgBrが可能である。

【0123】

40

必要および/または所望されるならば、場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を、式(I)の化合物の形成の期間中に1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。例えば、場合により置換された複素環式塩基、および/または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の環に結合する1つまたは複数のアミノ基、ならびに/あるいは、場合により置換された複素環式塩基、および/または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の環に存在するいずれかの-NH基を1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。1つの実施形態において、場合により置換された複素環式塩基、および/または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を1つまたは複数のトリアリールメチル型保護基により保護することができる。トリアリールメチル型保護基の限定されない列挙には、トリチル、モノメトキシトリチル(MMTTr)、4,4'-ジメトキシトリチル(DMTTr)、4,4',4''-

50

トリメトキシトリチル (TMT r)、4, 4', 4''-トリスー (ベンゾイルオキシ) トリチル (TBT r)、4, 4', 4''-トリス (4, 5-ジクロロフタルイミド) トリチル (CPT r)、4, 4', 4''-トリス (レプリニルオキシ) トリチル (TLT r)、p-アニシル-1-ナフチルフェニルメチル、ジ-*o*-アニシル-1-ナフチルメチル、p-トリルジフェニルメチル、3-(イミダゾリルメチル)-4, 4'-ジメトキシトリチル、9-フェニルキサンテン-9-イル (Pixyl)、9-(p-メトキシフェニル) キサンテン-9-イル (Mox)、4-デシルオキシトリチル、4-ヘキサデシルオキシトリチル、4, 4'-ジオクタデシルトリチル、9-(4-オクタデシルオキシフェニル) キサンテン-9-イル、1, 1'-ビス-(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、4, 4', 4''-トリスー (tert-ブチルフェニル) メチル (TTT r) および 4, 4'-ジ-3, 5-ヘキサジェノキシトリチルがある。5員複素環式環における保護基はどれもまた、本明細書中に記載される保護基を含めて、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。

10

【0124】

保護基の除去および他の保護基の付加を、スキーム 2 およびスキーム 3 に示される一般的な反応スキームの期間中の種々の時点で行うことができ、例えば、5' 位でのアルデヒドの形成の前、5' 位のアルキル化の後、2' 位の酸化の前、2' 位のアルキル化の後、場合により置換された複素環式塩基または場合により置換された複素環式塩基誘導体の付加の前、および／あるいは、場合により置換された複素環式塩基または場合により置換された複素環式塩基誘導体の付加の後で行うことができる。保護基の除去および置換は、反応条件のために有用であり得る。保護基は、望まれない副反応を防止することを助けることができ、および／または、所望される生成物の分離をより簡便にすることができる。

20

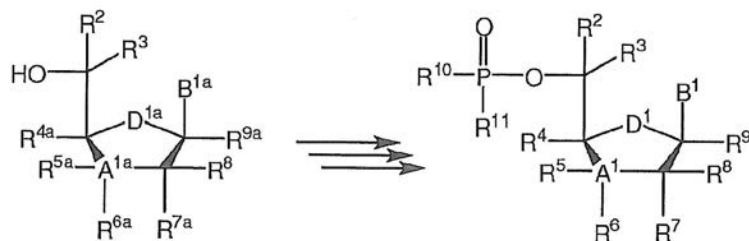
【0125】

ホスファート基を、スキーム 4 に示されるように 5' 位に付加することができる。R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、A¹、B¹ および D¹ の各置換基は、本明細書中に開示されるのと同じものが可能であり、かつ、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、R^{7a}、R^{9a}、A^{1a}、B^{1a} および D^{1a} は、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、A¹、B¹ および D¹ と同じものであることがそれぞれ可能であるか、または、それぞれが、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、A¹、B¹ および D¹ の保護形であることがそれぞれ可能である。

30

スキーム 4

【化 78】



40

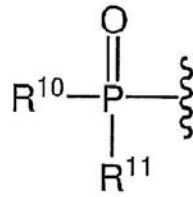
【0126】

様々な方法を、ホスファート基を 5' 位に付加するために使用することができる。好適な方法が、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry に記載されている (Donald E. Bergstrom、ヌクレオシドのリン酸化および関連した修飾、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry、第 1 章、(2008)、John Wiley & Sons, Inc.)。例えば、5' 位におけるホスファートをホスホルアミダイト法および酸化法により形成することができる。

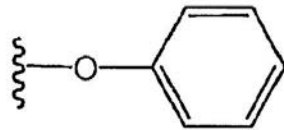
【0127】

50

下記の基：
【化 7 9】

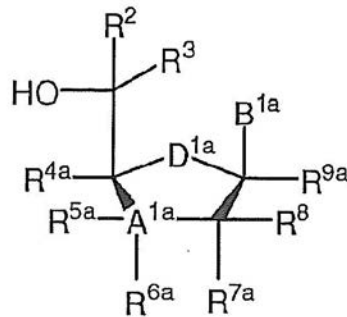


(式中、 R^{10} および R^{11} の一方が
【化 8 0】



であり、 R^{10} および R^{11} の他方が $-N-$ 連結アミノ酸である)
を付加するために、(O - フェニル - N - 連結アミノ酸) ホスホルアミドハリドを、例え
ば、

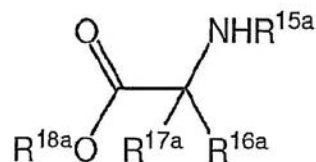
【化 8 1】



(式中、 R^2 、 R^3 および R^8 は、本明細書中において前記で定義されるのと同じものが
可能であり、かつ、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 A^{1a} 、 B^{1a} および D^{1a} は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 と同じものであることが
それぞれ可能であるか、または、それぞれが、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 の保護形であることがそれぞれ可能である)

などのヌクレオシドまたはヌクレオシド誘導体の 5' 位と反応させることができる。様々
なアミノ酸を、 $-N-$ 連結アミノ酸を形成するために使用することができる。いくつかの
実施形態において、アミノ酸は、下記の構造：

【化 8 2】



(式中、 R^{15a} 、 R^{16a} 、 R^{17a} および R^{18a} は、式 (I) に関して本明細書中

10

20

30

40

50

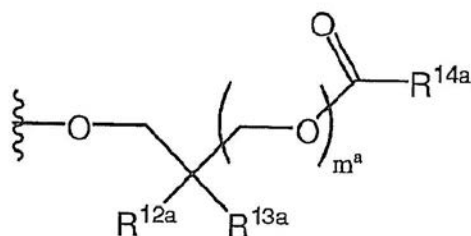
に記載されるように、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} および R^{18} と同じものが可能である)を有することができる。必要および／または所望されるならば、5員複素環式環に存在するヒドロキシ基はどれも、1つまたは複数の保護基により、例えば、本明細書中に記載される保護基などにより保護することができる。いくつかの実施形態において、2'位および3'位におけるヒドロキシ基はどれも、1つまたは複数の保護基により保護することができる。例えば、5員複素環式環がヒドロキシ基を2'位および3'位に有するとき、その酸素を、アセタールまたはオルトエステルを形成することによって保護することができる。

【0128】

2, 2-二置換アシル (オキシアルキル) 基の下記のヒドロキシ前駆体：

10

【化83】



(式中、 R^{12a} 、 R^{13a} 、 R^{14a} および m^a は、本明細書中に記載されるように、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および m とそれぞれ同じものである)

20

を、下記の論文に記載されている様式と類似する様式に従って合成することができる。Ora 他、J. Chem. Soc. Perkin Trans.、2、2001、6：881～5；Poijarvi, P. 他、Helv. Chim. Acta、2002、85：1859～76；Poijarvi, P. 他、Lett. Org. Chem.、2004、1：183～88；および、Poijarvi, P. 他、Bioconjugate Chem.、2005、16(6)：1564～71、これらのすべてが本明細書により、それらの全体において参照によって組み込まれる。

【0129】

ヒドロキシ前駆体の例には、下記のものが含まれ得る：

30

Chemical structures of the monomers used in the synthesis of the polyurethanes are shown below:

The monomers are:

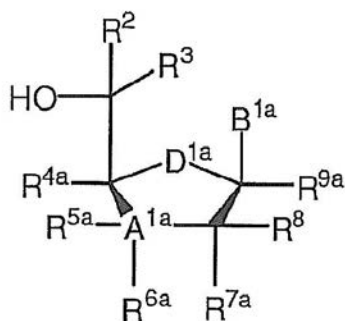
- 2-cyano-2-methoxy-1,3-bis(methoxycarbonylmethyl)ethanol
- 2-cyano-2-methoxy-1,3-bis(methoxycarbonylmethyl)ethanol
- 2-cyano-2-methoxy-1,3-bis(methoxycarbonylmethyl)ethanol
- 2-cyano-2-methoxy-1,3-bis(methoxycarbonylmethyl)ethanol
- 2-cyano-2-methoxy-1,3-bis(methoxycarbonylmethyl)ethanol

CC(=O)OCC(COC(=O)C)C(=O)OC, CC(=O)OCC(COC(=O)CC)C(=O)OCC, CC(C)(C)C(=O)OCC(COC(=O)CC)C(=O)OCC,
CC(=O)OCC(COC(=O)CC)C(=O)OCC

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{10}-\text{P}-\text{---} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$$
$$\text{---O---CH}_2\text{---C(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)---(CH}_2\text{O)}_m\text{---C(=O)R}^{14}$$

50

を付加するために、ジフェニルホスフィトを、本明細書中に記載されるヒドロキシ前駆体の1つまたは複数、ヌクレオシドまたはヌクレオシド誘導体（例えば、
【化87】



10

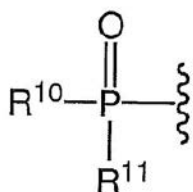
式中、 R^2 、 R^3 および R^8 は、本明細書中において前記で定義されるのと同じものが可能であり、かつ、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 A^{1a} 、 B^{1a} および D^{1a} は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 と同じものであることがそれぞれ可能であるか、または、それぞれが、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 の保護形であることがそれぞれ可能である）、アミノ酸および好適な酸化剤と反応させて、式(I)の化合物を形成することができる。前記で議論されたように、本明細書中に記載されるアミノ酸を含めて、様々なアミノ酸を使用することができる。同様に、好適な酸化剤はどれも使用することができる。1つの実施形態において、酸化剤は四塩化炭素(CCl_4)が可能である。いくつかの実施形態において、酸化剤（例えば、 CCl_4 など）はリンを(III)から(V)に酸化する。

20

【0131】

様々な方法がまた、下記の基：

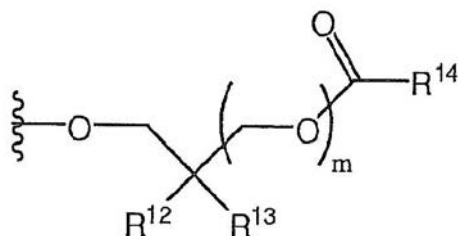
【化88】



30

(式中、 R^{10} および R^{11} は

【化89】

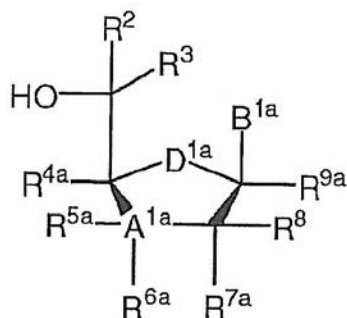


40

である)

を付加するために使用することができる。いくつかの実施形態において、ジフェニルホスフィトを、本明細書中に記載されるヒドロキシ前駆体の1つまたは複数、ヌクレオシドまたはヌクレオシド誘導体（例えば、

【化 9 0】



10

式中、 R^2 、 R^3 および R^8 は、本明細書中において前記で定義されるのと同じものが可能であり、かつ、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{9a} 、 A^{1a} 、 B^{1a} および D^{1a} は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 と同じものであることがそれぞれ可能であるか、または、それぞれが、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 A^1 、 B^1 および D^1 の保護形であることがそれぞれ可能である）および好適な酸化剤と反応させることができる。

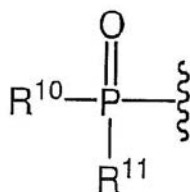
【0132】

必要および／または所望されるならば、本明細書中に記載される保護基を含めて、1つまたは複数の好適な保護基を、場合により置換された複素環式塩基、場合により置換された複素環式塩基誘導体、および／または、5員複素環式環において示されるいずれかのヒドロキシ基を保護するために使用することができる。例えば、ヒドロキシ基はどれも、アセタールとして、および／または、オルトエステルとして、個々の保護基により保護することができる。同様に、場合により置換された複素環式塩基、および／または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の環に結合する1つまたは複数のアミノ基、ならびに／あるいは、場合により置換された複素環式塩基、および／または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の環に存在するいずれかの-NH基を、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができ、例えば、1つまたは複数のトリアリールメチル型保護基により保護することができる。本明細書中で議論されるように、保護基は、式(I)の化合物の形成の期間中の種々の時点で除くことができ、置換することができ、また、交換することができる。例えば、様々な保護基を、下記の成分：

20

30

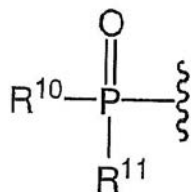
【化 9 1】



が5'位に付加されるとき、場合により置換された複素環式塩基、および／または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を保護するために使用することができる。本明細書中に記載される保護基を含めて、好適な保護基が当業者には知られている。場合により置換された複素環式塩基、および／または、場合により置換された複素環式塩基誘導体中存在する保護基は、ホスファート基の付加の期間中の種々の時点で除くことができ、また、他の保護基をホスファート基の付加の期間中の種々の時点で付加することができる。同様に、場合により置換された5員複素環式の環に存在する保護基はどれも、下記の成分：

40

【化 9 2】



を付加する期間中の種々の時点で除去および／または交換することができる。いくつかの場合において、保護基の除去および置換は反応条件のために有用であり得る。保護基はまた、望まれない副反応を防止することを助けることができ、および／または、所望される生成物の分離をより簡便にすることができる。

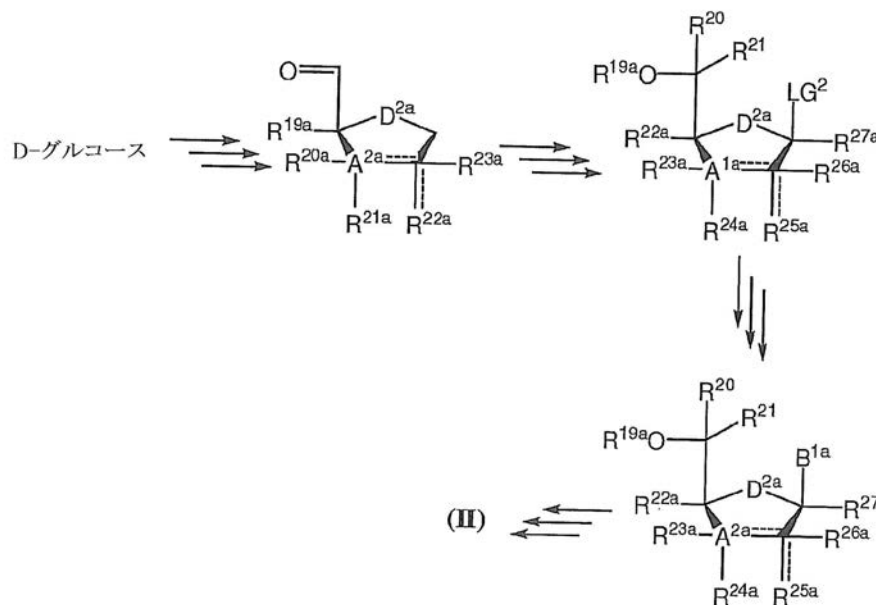
10

【0133】

場合により置換された複素環式環が既に、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルを 2' 位に有する状況では、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルを 2' 位において付加するために必要とされる工程を省略することができる。

スキーム 5

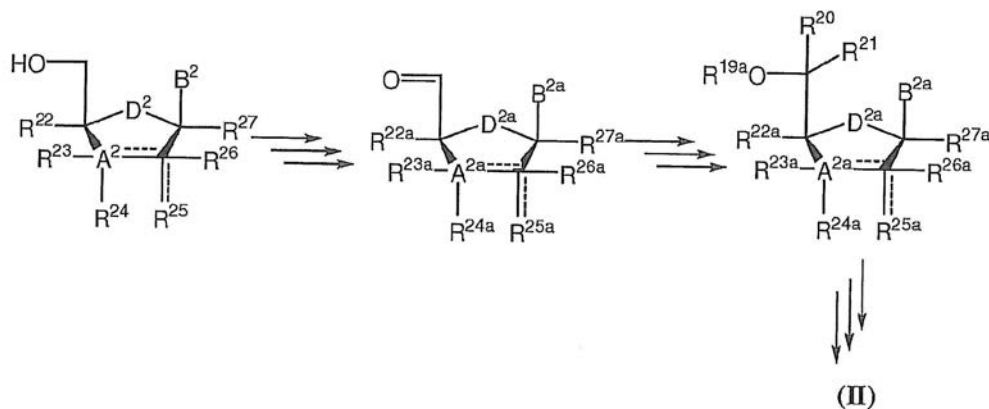
【化 9 3】



20

(II)

30



40

(II)

【0134】

式 (I I) の化合物を、式 (I) の化合物の調製に関して本明細書中に記載されるような方法と類似する方法を使用して形成することができる。上記においてスキーム 5 に示されるように、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ ア

50

ルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、または、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルを、5' 位が、1つまたは複数の好適な試薬を使用してアルデヒドに酸化された後で5' 位に付加することができる。 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 A^2 、 B^2 および D^2 は、本明細書中に開示されるのと同じものが可能であり、かつ、 R^{22a} 、 R^{23a} 、 R^{24a} 、 R^{25a} 、 R^{26a} 、 R^{27a} 、 A^{2a} 、 B^{2a} および D^{2a} は、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 A^2 、 B^2 および D^2 と同じものであることがそれぞれ可能であるか、または、それぞれが、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 A^2 、 B^2 および D^2 の保護形であることがそれぞれ可能である。置換基 R^{19a} は水素または保護基が可能であり、 LG^2 は好適な保護基が可能である。好適な保護基の例には、場合により置換されたベンゾイル、および、シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、トリイソプロピルシリル（TIPS）およびtert-ブチルジフェニルシリル（TB DPS）など）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0135】

場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体が、5員複素環式環に既に存在しないならば、場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を、当業者に知られている方法を使用して付加することができる。例えば、1' 位における置換基を、当業者に知られている方法を使用して、適切な脱離基（例えば、ヌクレオフェージ）に変換することができる。一例として、1' 位を、加水分解反応、それに続く、好適な試薬（例えば、無水酢酸など）を使用するアセチル化により、適切な脱離基に変換することができる。別の一例として、1' 位を、アセタールを酸条件のもとでヘミアセタールに転換し、続いて、適切な試薬（例えば、無水酢酸）によるアセチル化を行うことによって、適切な脱離基に変換することができる。

20

【0136】

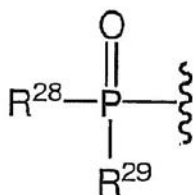
場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を、触媒を使用して1' 位に付加することができる。好適な触媒がこの技術分野では知られている。1つの実施形態において、触媒はトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルが可能である。反応を容易にするために、いくつかの実施形態において、場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の付加を塩基の存在下で行うことができる。好適な塩基の例には、アミン型塩基、例えば、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン（DBU）および1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン（DBN）などが含まれる。場合により置換された複素環式塩基、または、場合により置換された複素環式塩基誘導体を付加した後、 R^{19} がHである式（II）の化合物を、存在し得る何らかの保護基を除いた後で得ることができる。

30

【0137】

下記の成分：

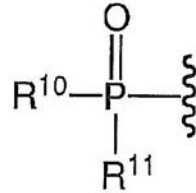
【化94】



40

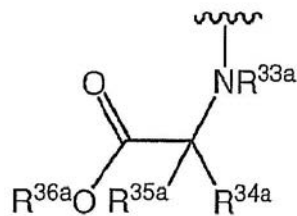
を、本明細書中に記載される下記の成分：

【化 9 5】



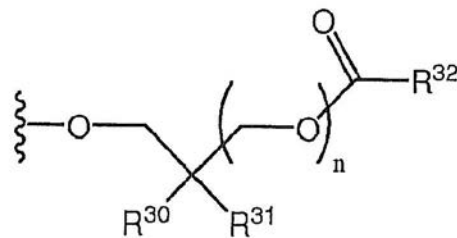
を付加するための同じ方法または類似する方法を使用して 5' 位に付加することができる。R²⁸ および R²⁹ の一方が -N- 連結アミノ酸であるとき、いくつかの実施形態において、アミノ酸は、下記の構造：

【化 9 6】



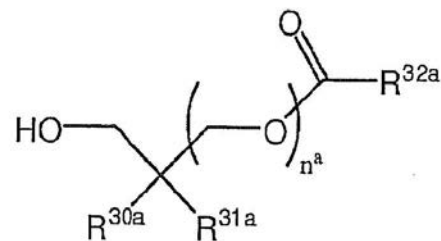
(式中、R^{33a}、R^{34a}、R^{35a} および R^{36a} は、式 (I I) に関して本明細書中に記載されるように、R³³、R³⁴、R³⁵ および R³⁶ と同じものが可能である) を有することができる。1つの実施形態において、R²⁸ および R²⁹ の一方が

【化 9 7】



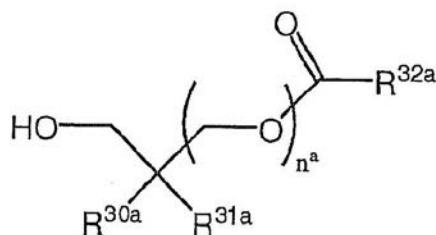
であるとき、ヒドロキシ前駆体は、下記の構造：

【化 9 8】



(式中、R^{30a}、R^{31a}、R^{32a} および n^a は、本明細書中に記載されるように、R³⁰、R³¹、R³² および n と同じものである) を有することができる。下記の構造：

【化 9 9】



を有する好適なヒドロキシ前駆体の例、および、そのようなヒドロキシ前駆体を得る方法が、前記において本明細書中に記載される。

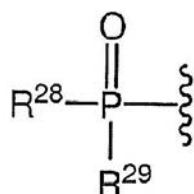
10

【0138】

必要および／または所望されるならば、本明細書中に記載される保護基を含めて、1つまたは複数の好適な保護基を、式(I I)の化合物の合成の期間中において、場合により置換された複素環式塩基、場合により置換された複素環式塩基誘導体、および／または、5員複素環式環において示されるいずれかのヒドロキシ基を保護するために使用することができる。例えば、ヒドロキシ基はどれも、アセタールとして、および／または、オルトエステルとして、個々の保護基により保護することができる。同様に、場合により置換された複素環式塩基、および／または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の環に結合する1つまたは複数のアミノ基、ならびに／あるいは、場合により置換された複素環式塩基、および／または、場合により置換された複素環式塩基誘導体の環に存在するいずれかの-NH基を、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができ、例えば、1つまたは複数のトリアリールメチル型保護基により保護することができる。本明細書中で議論されるように、保護基は、式(I I)の化合物の形成の期間中において、例えば、下記の基：

20

【化100】



30

を付加する期間中において種々の時点で除くことができ、置換することができ、また、交換することができる。

【0139】

医薬組成物

本明細書中に記載される1つの実施形態は、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式(I)の化合物および／または式(I I)の化合物）の治療効果的な量と、医薬的に許容され得るキャリア、希釈剤、賦形剤またはそれらの組合せとを含むことができる医薬組成物に関連する。

40

【0140】

用語「医薬組成物」は、本明細書中に開示される化合物と、他の化学的成分（例えば、希釈剤またはキャリアなど）との混合物を示す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。化合物を投与する多数の技術がこの技術分野において存在しており、これらには、経口投与、筋肉内投与、眼内投与、鼻腔内投与、静脈内投与、注射投与、エアロゾル投与、腸管外投与および局所投与が含まれるが、これらに限定されない。医薬組成物はまた、化合物を無機酸または有機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびサリチル酸など）と反応することによって得ることができる。医薬組成物は一般に、特定の意図された投与

50

経路に合ったものにされる。

【0141】

用語「医薬的に許容され得る」は、化合物の生物学的活性および性質を無効にしないキャリア、希釈剤または賦形剤を規定する。

【0142】

本明細書中で使用される場合、用語「キャリア」は、化合物を細胞または組織の中に取り込むことを容易にする化合物を示す。例えば、限定されないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）が、対象個体の細胞または組織の中への多くの有機化合物の取り込みを容易にする一般に利用されるキャリアである。

【0143】

本明細書中で使用される場合、「希釈剤」は、薬理学的活性を有していないが、薬学的に必要であることがあるか、または、薬学的に望ましいことがある、医薬組成物における成分を示す。例えば、希釈剤を、その量が製造または投与のためには小さすぎる強力な薬物の嵩を大きくするために使用することができる。希釈剤はまた、注射、経口摂取または吸入によって投与されるための薬物を溶解するための液体であり得る。この技術分野における希釈剤の一般的な形態の1つが、緩衝化された水溶液であり、例えば、限定されないが、ヒト血液の組成を模倣するリン酸塩緩衝化生理的食塩水などである。

【0144】

本明細書中で使用される場合、「賦形剤」は、医薬組成物に加えられて、嵩、一貫性、安定性、結合能、潤滑、崩壊能など（これらに限定されない）を組成物に提供する不活性な物質を示す。「希釈剤」は一種の賦形剤である。

【0145】

本明細書中に開示される医薬組成物は、それ自体で、あるいは、医薬組成物が、混合治療の場合のように他の有効成分、または、キャリア、希釈剤、賦形剤もしくはそれらの組合せと混合される医薬組成物においてヒト患者に投与することができる。適正な配合は、選ばれる投与経路に依存する。本明細書中に記載される化合物の配合および投与のための様々な技術が当業者には知られている。

【0146】

本明細書中に開示される医薬組成物は、それ自体は知られている様式で製造することができ、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、包括化または成形の従来プロセスによって製造することができる。加えて、有効成分が、その意図された目的を達成するために効果的な量で含有される。本明細書中に開示される薬学的組合せにおいて使用される化合物の多くが、医薬的に適合し得る対イオンとの塩として提供され得る。

【0147】

好適な投与経路には、例えば、下記のものが含まれ得る：経口投与、直腸投与、局所投与、経粘膜投与または腸管投与；腸管外送達、これには、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄内注射、同様にまた、クモ膜下注射、直接的な脳室内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射、眼内注射が含まれ、または、エアロゾル吸入剤としての送達が含まれる。

【0148】

化合物はまた、例えば、化合物を多くの場合にはデボー剤または持続放出配合物で感染領域に直接に注入することにより、全身的様式ではなく、むしろ、局所的様式で投与することができる。そのうえ、化合物は、標的化された薬異物送達システムで投与することができ、例えば、組織特異的な抗体により被覆されるリボソームで投与することができる。そのようなリボソームは器官に対して標的化され、器官によって選択的に取り込まれる。

【0149】

組成物は、所望されるならば、有効成分を含有する1つまたは複数の単位投薬形態物を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイスにおいて提供することができる。パックは、例えば、金属ホイルまたはプラスチックホイルを含むことができる（例えば、ブリストアパックなど）。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書が伴

10

20

30

40

50

うことがある。パックまたはディスペンサーデバイスにはまた、容器に付随する通知が、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府当局によって定められる形式で伴うことがあり、この場合、そのような通知は、ヒト投与または動物投与のための薬物の形態の当局による承認を反映する。そのような通知は、例えば、処方薬物についての米国食品医薬品局によって承認されるラベル表示、または、承認された製造物添付文書であり得る。適し得る医薬用キャリアに配合される本明細書中に開示される化合物を含む組成物もまた、適応状態の処置のために調製し、適切な容器に入れ、ラベル表示することができる。

【0150】

使用方法

本明細書中に開示される1つの実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式（I）の化合物および／または式（II）の化合物など）の治療効果な量、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含むことができる、疾患または状態を処置および／または改善する方法に関連する。

【0151】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式（I）の化合物および／または式（II）の化合物）の治療効果な量、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を、新生物疾患に罹患する対象に投与することを含むことができる、新生物疾患を改善または処置する方法に関連する。1つの実施形態において、新生物疾患はガンであり得る。いくつかの実施形態において、新生物疾患は、腫瘍、例えば、固形腫瘍などであり得る。1つの実施形態において、新生物疾患は白血病であり得る。白血病の例には、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および若年性骨髄単球性白血病（JMML）が含まれるが、これらに限定されない。

【0152】

本明細書中に開示される1つの実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物の治療効果な量、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を、腫瘍を有する対象に投与することを含むことができる、腫瘍の成長を阻害する方法に関連する。

【0153】

本明細書中に開示される他の実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物の治療効果な量、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を、ウイルス感染症に罹患する対象に投与することを含むことができる、ウイルス感染症を改善または処置する方法に関連する。1つの実施形態において、ウイルス感染症が、アデノウイルス、アルファウイルス科ウイルス、アルボウイルス属ウイルス、アストロウイルス属ウイルス、ブニヤウイルス科ウイルス、コロナウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、ヘパドナウイルス科ウイルス、ヘルペスウイルス科ウイルス、アルファヘルペスウイルス亜科ウイルス、ベータヘルペスウイルス亜科ウイルス、ガンマヘルペスウイルス亜科ウイルス、ノーウォークウイルス、アストロウイルス科ウイルス、カリシウイルス科ウイルス、オルトミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス属ウイルス、ルブラウイルス属ウイルス、麻疹ウイルス属ウイルス、パポバウイルス科ウイルス、パルボウイルス科ウイルス、ピコルナウイルス科ウイルス、アフトウイルス科ウイルス、カルジオウイルス科ウイルス、エンテロウイルス科ウイルス、コクサッキーウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス科ウイルス、フィコドナウイルス科（Phycodnaviridae）ウイルス、ポックスウイルス科ウイルス、レオウイルス科ウイルス、ロタウイルス属ウイルス、レトロウイルス科ウイルス、A型レトロウイルス属ウイルス、免疫不全ウイルス、白血病ウイルス、トリ肉腫ウイルス、ラブドウイルス属ウイルス、ルビウイルス科ウイルスおよび／またはトガウイルス科ウイルスから選択されるウイルスによって引き起こされ得る。1つの実施形態において、ウイルス感染症はC型肝炎ウイルス感染症である。別の実施形態において、ウイルス感染症はHIV感染症である。

【0154】

本明細書中に開示される1つの実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物の治療効果な量、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を、寄生虫疾患に罹患する対象に投与することを含むことができる、寄生虫疾患を改善または処置する方法に関連する。1つの実施形態において、寄生虫疾患はシャーガス病である。

【0155】

本明細書中で使用される場合、「対象」は、処置、観察または実験の対象物である動物を示す。「動物」には、冷血および温血の脊椎動物ならびに無脊椎動物、例えば、魚類、甲殻類、爬虫類、および、特に哺乳動物が含まれる。「哺乳動物」には、限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類（例えば、サル、チンパンジーおよび類人猿など）、および、特にヒトが含まれる。

10

【0156】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」、用語「処置」、用語「治療（的）」または用語「治療」は、疾患または状態の完全な治癒または消滅を必ずしも意味しない。疾患または状態の何らかの望まれていない徴候または症状の何らかの緩和は、どのような程度に至るものであれ、処置および／または治療と見なすことができる。そのうえ、処置は、安寧または外観の、患者の全体的な感じを悪くするかもしれない行為を含む場合がある。

【0157】

用語「治療効果的な量」は、示される生物学的応答または医学的応答を惹起する、活性な化合物または医薬用薬剤の量を示すために使用される。例えば、化合物の治療効果的な量は、処置されている対象の疾患の症状を防止または緩和または改善するために、あるいは、処置されている対象の生存を延ばすために必要とされる量であり得る。この応答を、組織、器官系、動物またはヒトにおいて生じさせることができ、この応答には、処置されている疾患の症状の緩和が含まれる。治療効果的な量の決定は、とりわけ、本明細書中に提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。服用量として要求される本明細書中に開示される化合物の治療効果的な量は、投与経路、処置されている動物（ヒトを含む）のタイプ、および、検討中の特定の動物の身体的特徴に依存する。服用量は、所望される効果を達成するために合わせることができ、しかし、体重、食事、併用投薬のような要因、および、医療分野の当業者が認識する他の要因に依存する。

20

30

【0158】

当業者には容易に明らかであるように、投与されるべき有用なインビボ投薬量および具体的投与様式は、年齢、体重、病気の重篤度、および、処置される哺乳動物種、用いられる具体的化合物、ならびに、これらの化合物が用いられる特定の使用法に依存して変化する（例えば、Fingl他、1975、“The Pharmacological Basis of Therapeutics”（これは本明細書により、その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）を参照のこと。第1章、1頁を特に参照のこと）。効果的な投薬量レベルの決定、すなわち、所望される結果を達成するために必要な投薬量レベルの決定を、常法的な薬理学的方法を使用して当業者によって達成することができる。典型的には、製造物のヒト臨床適用がより低い投薬量レベルで開始され、その後、投薬量レベルが、所望される効果が達成されるまで増やされる。代替では、受け入れられ得るインビトロ研究を使用して、確立された薬理学的方法を使用して本発明の方法によって特定される組成物の有用な服用量および投与経路を確立することができる。

40

【0159】

正確な投薬量は薬物毎に決定されるが、ほとんどの場合、投薬量に関するいくつかの一般化を行うことができる。成人患者についての1日投薬療法は、例えば、それぞれの有効成分が0.01mg～3000mgの間である経口用量、好ましくは1mg～700mgの間（例えば、5mg～200mgの間）の経口用量であり得る。投薬は、患者によって必要とされるように、1日またはそれ以上の過程で与えられる単回投薬または連続する2

50

回以上であり得る。いくつかの実施形態において、化合物は、連続治療の期間にわたって、例えば、1週間またはそれ以上にわたって、あるいは、数ヶ月間または数年間にわたって投与される。

【0160】

化合物に対するヒト投薬量が、少なくとも何らかの状態のために確立されている場合には、その同じ投薬量、または、確立されたヒト投薬量の約0.1%~500%の間である投薬量、より好ましくは、確立されたヒト投薬量の約25%~250%の間である投薬量を使用される。ヒト投薬量は何ら確立されていない場合には、新しく発見された医薬組成物については当てはまるように、好適なヒト投薬量をED₅₀またはID₅₀の値から、あるいは、インビトロ研究またはインビボ研究から導かれる他の適切な値から推測することができる。

10

【0161】

医薬的に許容され得る塩が投与される場合、投薬量が、フリーの主剤として計算され得る。当業者によって理解されるように、特定の状況では、本明細書中に開示される化合物を、特に侵攻性の疾患または感染症を効果的かつ積極的に処置するために、上記で述べられた好ましい投薬量範囲を超える量で、または、そのような投薬量範囲をはるかに超えることさえある量で投与することが必要である場合がある。

【0162】

投薬量および投薬間隔は、調節効果、すなわち、最小有効濃度(MEC)を維持するために十分である活性な成分の血漿中レベルを提供するために個々に調節することができる。MECはそれぞれの化合物について異なり、しかし、インビトロでのデータから推定することができる。MECを達成するために必要な投薬量は個体の特徴および投与経路に依存する。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを使用して、血漿中濃度を求めることができる。

20

【0163】

投薬間隔もまた、MEC値を使用して求めることができる。組成物は、MECを超える血漿中レベルを期間の10%~90%について、好ましくは30%~90%の間で、最も好ましくは50%~90%の間で維持する療法を使用して投与されなければならない。局所投与または選択的取り込みの場合には、薬物の効果的な局所的濃度が血漿中濃度と関連しないことがある。

30

【0164】

主治医は、毒性または器官の機能不全のために、投与をどのように終了、中断または調節するか、および、投与をいつ終了、中断または調節するかを理解しているであろうことに留意しなければならない。逆に、主治医はまた、臨床応答が(毒性を除外して)十分でなかったならば、処置をより高いレベルに調節することも理解しているであろう。目的とする障害の管理における投与用量の大きさは、処置されるべき状態の重篤度、および、投与経路とともに変化する。状態の重篤度は、例えば、部分的には標準的な予後評価方法によって評価することができる。さらに、服用量、および、おそらくは服用頻度もまた、個々の患者の年齢、体重および応答に従って変化する。上記で議論されたプログラムと同程度のプログラムを動物医療において使用することができる。

40

【0165】

ヒト以外の動物の研究では、可能性のある製造物の適用がより大きい投薬量レベルで開始され、その後、投薬量が、所望される効果がもはや達成されなくなるまで、または、有害な副作用が消失するまで下げられる。投薬量は、所望される効果および治療適応症に依存して広範囲に及ぶことができる。代替では、当業者によって理解されているように、投薬量は、患者の表面積に基づくことができ、また、患者の表面積に基づいて計算することができる。

【0166】

本明細書中に開示される化合物は、知られている方法を使用して効力および毒性について評価することができる。例えば、具体的化合物の毒性学、または、特定の化学的成分を

50

互いに有する一群の化合物の毒性学を、細胞株（例えば、哺乳動物の細胞株など、好ましくはヒトの細胞株）に対するインビトロ毒性を求めることによって明らかにすることができる。そのような研究の結果は多くの場合、毒性を動物（例えば、哺乳動物など）において、または、より具体的にはヒトにおいて予測し得るものである。代替では、動物モデル（例えば、マウス、ラット、ウサギまたはサルなど）における具体的化合物の毒性を、様々な知られている方法を使用して求めることができる。具体的化合物の効力を、いくつかの認められている方法を使用して、例えば、インビトロ方法、動物モデルまたはヒト臨床試験などを使用して明らかにすることができる。認められているインビトロモデルが、ガン、心臓血管疾患および様々な免疫機能不全（これらに限定されない）を含めて、ほぼどの種類の状態について存在する。同様に、受け入れられ得る動物モデルを、そのような状態を処置するための化学物質の効力を明らかにするために使用することができる。効力を求めるためのモデルを選択するとき、当業者は、適切なモデル、用量および投与経路ならびに療法を選ぶための最新技術による指針を有し得る。当然のことではあるが、ヒト臨床試験もまた、ヒトにおける化合物の効力を求めるために使用することができる。

10

【実施例】

【0167】

さらなる実施形態が下記の実施例においてさらに詳しく開示され、しかし、下記の実施例は、請求項の範囲を限定することが決して意図されない。

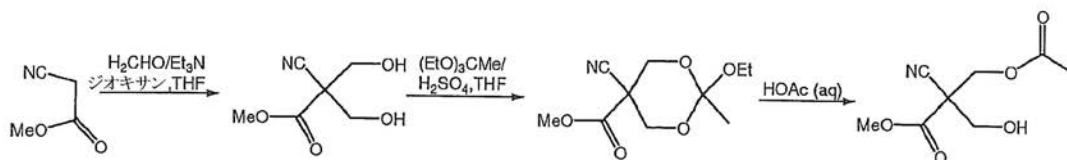
【0168】

実施例 1

3-アセトキシ-2-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン酸1-メチル(1)

20

【化101】



2-シアノ-3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロパン酸メチル。ホルムアルデヒド(66.7 mmol、2.0 g)を氷浴における1,4-ジオキサン(30 mL)に20%水溶液(10 g)として加えた。シアノ酢酸メチル(30.3 mmol、2.12 mL)およびEt₃N(0.61 mmol、THFにおける1 mol L⁻¹溶液の0.61 mL)を加え、混合物を20分間攪拌した。さらにEt₃N(0.61 mmol)を加え、氷浴を除いた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後、混合物を水(200 mL)により希釈し、ベンゼンにより(50 mLで3回)抽出して、副生成物を除いた。水相を減圧下において30℃でエバポレーションして、元の体積の1/4にし、酢酸エチルにより5回抽出した。一緒にした抽出液をNa₂SO₄で乾燥し、エバポレーションして透明なオイルにした。収率が72%(4.82 g)であった。この化合物を、次の工程に対する特徴づけを行うことなく使用した。

30

【0169】

5-シアノ-2-エトキシ-2-メチル-1,3-ジオキサン-5-カルボン酸メチル。2-シアノ-3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロパン酸メチル(23.3 mmol、3.7 g)を乾燥THF(8 mL)に溶解し、オルト酢酸トリエチル(34.9 mmol、6.55 mL)を加えた。触媒量の濃硫酸(0.70 mmol、37 μL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、攪拌された水冷NaHCO₃水溶液(5%、50 mL)に注いだ。生成物をEt₂Oに抽出し(50 mLで2回)、抽出液を飽和NaCl水溶液により洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒をエバポレーションし、ジクロロメタンにおける5%の酢酸エチルから、純粋な酢酸エチルへの段階的グラジエントを適用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、結晶化し始めた透明なオイルとして42%の収率(5.33 g)で得た。主たるジアステレオマーについて

40

50

の ^1H NMR (CDCl_3) 4.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.55 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.25 (t, $J = 7.2$, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR 主たるジアステレオマーについて (CDCl_3) 164.8 (C=O), 117.0 (CN), 111.4 (C2), 62.3 (C4 および C6), 59.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 53.9 ($-\text{OCH}_3$), 42.4 (C5), 22.3 ($2-\text{CH}_3$), 15.0 (CH_2CH_3).

【0170】

3-アセチルオキシ-2-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン酸メチル。5-シアノ-2-エトキシ-2-メチル-1,3-ジオキサン-5-カルボン酸メチル (2.18 mmol, 0.50 g) を酢酸および水の混合物 (4:1 (v/v), 20 mL) において溶解し、混合物を室温で2時間攪拌し、その後、混合物をエバポレーションして乾固し、残渣を水との3回の共エバポレーションに供した。生成物を、5%のMeOHを含むジクロロメタンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率が52% (0.23 g) であった。

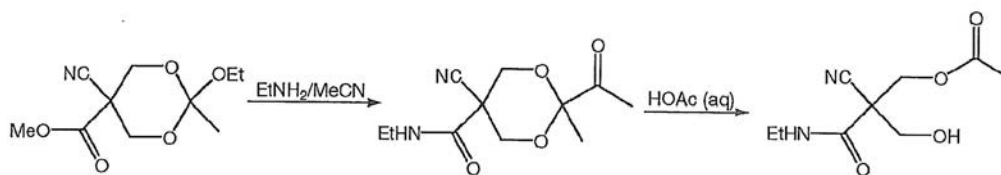
^1H NMR (CDCl_3) 4.53 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 4.50 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 4.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.91 (s, 3H, $-\text{OMe}$), 2.90 (t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{OH}$), 2.16 (s, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (CDCl_3) 170.4 (C=O), 166.0 (C=O), 116.0 (CN), 63.1 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 62.3 ($-\text{CH}_2\text{OAc}$), 54.1 ($-\text{OMe}$), 51.0 (C2), 20.6 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

【0171】

実施例2

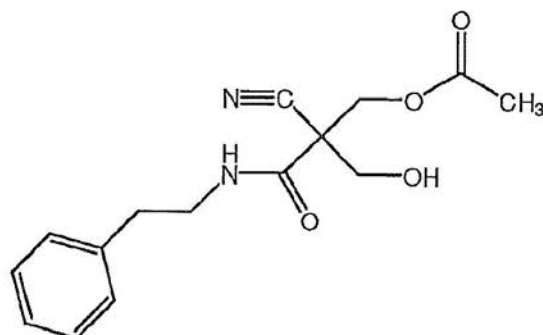
酢酸2-シアノ-3-(エチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル(2)

【化102】



酢酸2-シアノ-3-(2-フェニルエチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル(2b)

【化103】



酢酸2-シアノ-3-(2-フェニルエチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)-3

ーオキソプロピルを、Poijarvi, P.、Maki, E.、Tomperi, J.、Ora, M.、Oivanen, M.、Lonnberg, H.、Helve. Chim. Acta、2002、85:1869~1876に記載されている手順に従って調製した（これは本明細書により、酢酸2-シアノ-3-(2-フェニルエチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピルを合成および精製する方法を記載するという限定された目的のために組み込まれる）。

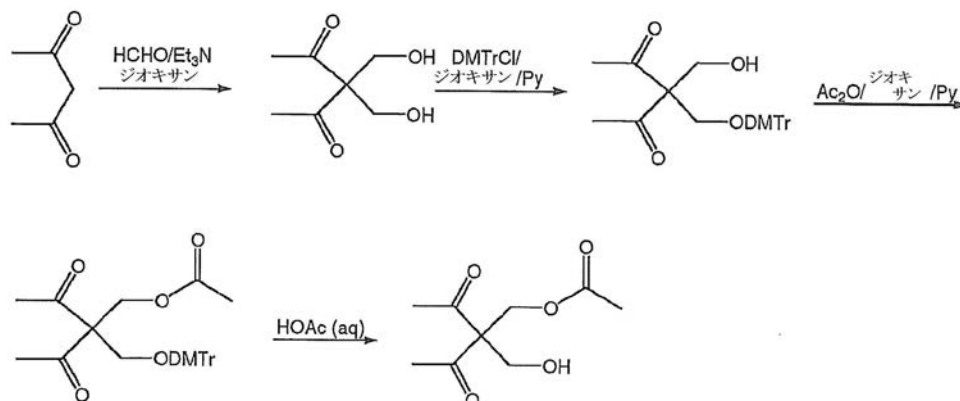
【0172】

実施例3

酢酸2-アセチル-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソブチル(3)

【化104】

10



20

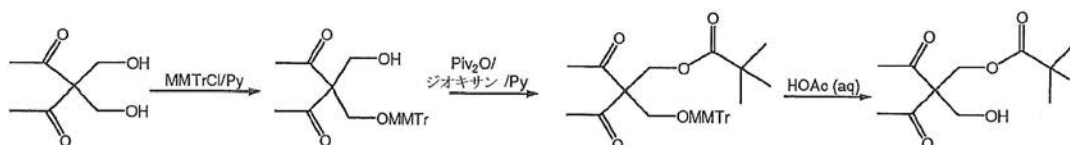
【0173】

実施例4

ピバル酸2-アセチル-2-(ヒドロキシメチル)-3-オキソブチル(4)

【化105】

30



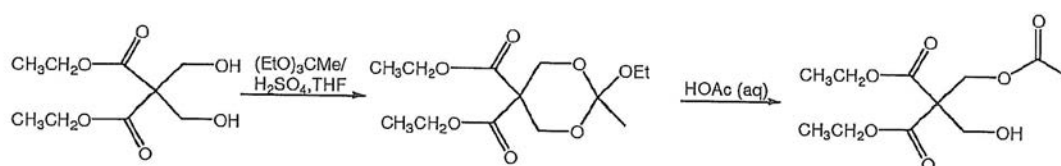
【0174】

実施例5

酢酸2-アセチル-2-ヒドロキシメチル-3-オキソブチル(5)

【化106】

40



2-エトキシ-2-メチル-1,3-ジオキサン-5,5-ジカルボン酸ジエチル。濃 H_2SO_4 (1.3 mmol; 71 μL) を、2,2-ビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジエチル (43.5 mmol、9.6 g) およびオルト酢酸トリエチル (65.2 mmol; 11.9 mL) の乾燥 THF (15 mL) における混合物に加えた。反応を一晩進行させ、混合物を 5% NaHCO_3 の氷冷液 (50 mL) に注いだ。生成物をジエチルエーテルにより抽出し (50 mL で 2 回)、飽和 NaCl 水溶液により洗浄し (50 mL で

50

2回)、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒をエバポレーションし、粗生成物を、ジクロロメタンおよびメタノールの混合物(95:5、v/v)により溶出するシリカゲルカラムで精製した。生成物を89%の収率(11.3g)で透明なオイルとして得た。

^1H NMR δ_{H} (500 MHz, CDCl_3): 4.30–4.36 (m, 6H, 4- CH_2 , 6- CH_2 および 5- COOCH_2Me), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 5- COOCH_2Me), 3.54 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H, 2- OCH_2Me), 1.46 (s, 3H, 2- CH_3), 1.32 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H, 2- OCH_2Me), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5- COOCH_2Me), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5- COOCH_2Me). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.0$ および 167.0 (5- COOEt), 111.1 (C2), 62.0 および 61.9 (5- COOCH_2Me), 61.6 (C4 および C6), 58.7 (2- OCH_2Me), 52.3 (C5), 22.5 (2-Me), 15.1 (2- OCH_2CH_3), 14.0 および 13.9 (5- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

10

【0175】

2-(アセチルオキシメチル)-2-(ヒドロキシメチル)マロン酸ジエチル。2-エトキシ-2-メチル-1,3-ジオキサ-5,5-ジカルボン酸ジエチル(17.9mmol; 5.2g)を80%酢酸水溶液(30mL)に溶解し、室温で2時間放置した。溶液をエバポレーションして乾固し、残渣を水との3回の共エバポレーションに供した。生成物を、酢酸エチル/ジクロロメタン(8:92、v/v)により溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を75%の収率(3.6g)で黄色がかったオイルとして得た。

20

^1H NMR δ_{H} (500 MHz, CDCl_3): 4.76 (s, 2H, CH_2OAc), 4.26 (q, $J = 7.10$ Hz, 4H, OCH_2Me), 4.05 (d, $J = 7.10$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.27 (t, $J = 7.10$ Hz, 6H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (C=O Ac), 168.1 ($2 \times \text{C=O}$ マロナート), 62.3 および 62.2 (CH_2OH および CH_2OAc), 61.9 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 59.6 (スピロ C), 20.7 (CH_3 Ac), 14.0 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$).

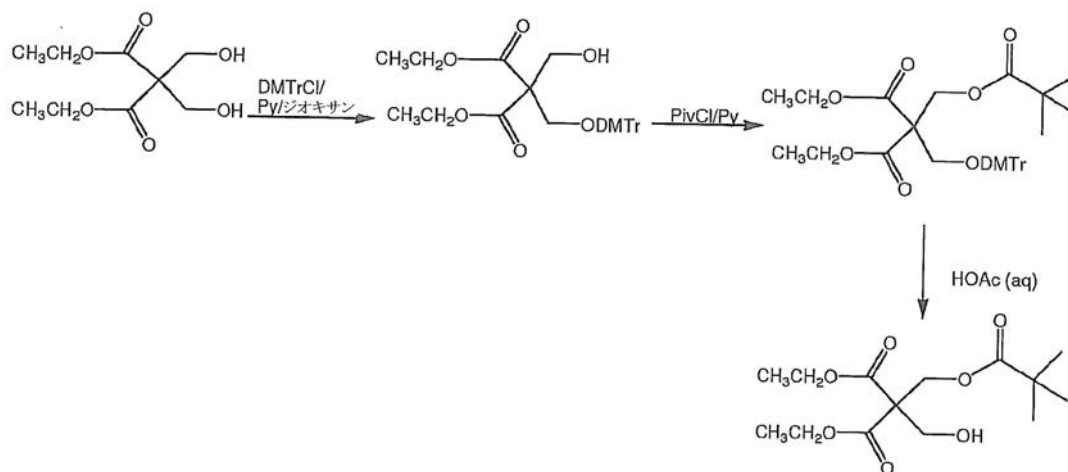
30

【0176】

実施例 6

ピバル酸 2, 2-ビス(エトキシカルボニル)-3-ヒドロキシプロピル(6)

【化 107】



10

20

30

40

ピバル酸 2, 2-ビス(エトキシカルボニル)-3-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシ)プロピル。2, 2-ビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジエチルを、1 当量のピリジンを含有する 1, 4-ジオキサンにおいて 1 当量の 4, 4'-ジメトキシトリチルクロリドと反応させた。2-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)-2-(ヒドロキシメチル)マロン酸ジエチル (2.35 g、4.50 mmol) を、3 当量のピリジン (1.09 mL、13.5 mmol) を含有する乾燥 MeCN (10 mL) においてピバロイルクロリド (0.83 mL、6.75 mmol) によりアシル化した。室温で 3 日後、反応を MeOH (20 mL) により停止させ、従来の CH₂Cl₂/水性 HCO₃⁻ 後処理を行った。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、1:1、v/v) により、2.47 g (90%) の所望される生成物を黄色がかったシロップとして得た。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.13-7.39 [m, 9H, (MeO)₂ Tr]; 6.81 (d, 4H, [MeO]₂ Tr); 4.71 (s, 2H, CH₂OPiv); 4.15 (q, J = 7.1, 4H, OCH₂CH₃); 3.78 [s, 6H, (CH₃O)₂ Tr]; 3.67 (s, 2H, CH₂ODMTTr); 1.27 (t, J = 7.1, 6H, OCH₂CH₃); 1.02 [s, 9H, COC(CH₃)₃]

【0177】

ピバル酸 2, 2-ビス(エトキシカルボニル)-3-ヒドロキシプロピル。CH₂Cl₂ および MeOH の 4:1 混合物 (20 mL) におけるピバル酸 2, 2-ビス(エトキシカルボニル)-3-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシ)プロピル (2.47 g、4.07 mmol) を TFA (2.00 mL、26.0 mmol) により室温で 4 時間処理して、ジメトキシトリチル基を除いた。混合物をピリジン (2.30 mL、28.6 mmol) で中和し、CH₂Cl₂/水性後処理に供し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、3:7、v/v) によって精製して、1.15 g (93%) の所望される生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): 4.59 (s, 2H, CH₂OPiv); 4.25 (q, J = 7.1, 4H, OCH₂CH₃); 4.01 (s, 2H, CH₂OH); 1.28 (t, J = 7.1, 6H, OCH₂CH₃); 1.18 [s, 9H, COC(CH₃)₃]. ESI-MS⁺: m/z 305.4 ([MH]⁺), 322.6 ([MNH₄]⁺), 327.6 ([MNa]⁺), 343.5 ([MK]⁺).

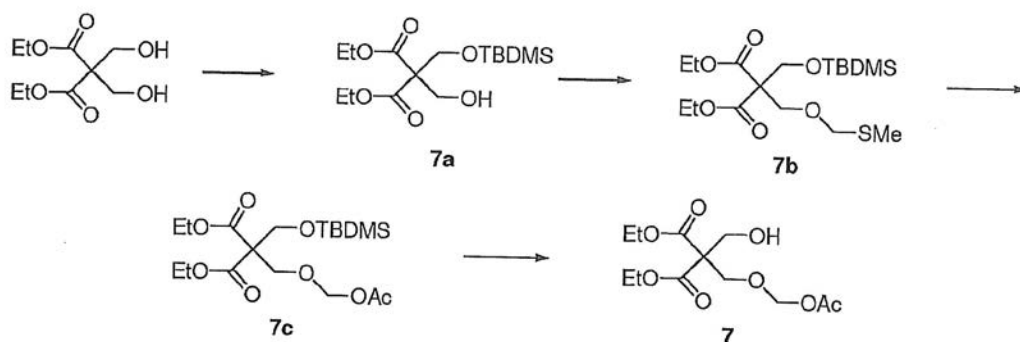
【0178】

実施例 7

2-アセチルオキシメチル-2-ヒドロキシメチルマロン酸ジエチル (7)

50

【化 108】



10

2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2-ヒドロキシメチルマロン酸ジエチル(7a)。2,2-ビス(ヒドロキシメチル)マロン酸ジエチル(28.3 mmol; 6.23 g)を乾燥ピリジンからの2回の共エバポレーションに供し、同じ溶媒(20 mL)に溶解した。乾燥ピリジン(10 mL)におけるtert-ブチルジメチルシリルクロリド(25.5 mmol; 3.85 g)を少量ずつ加えた。反応を4日間進行させた。混合物をエバポレーションして固体フォームにし、その後、この固体フォームを、水(200 mL)と、DCM(100 mL、4回)との間で平衡化させた。有機相をNa₂SO₄で乾燥した。生成物を、DCMにおける10%の酢酸エチルにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率が78%であった。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.18-4.25 (m, 4H, OCH₂Me), 4.10 (s, 2H, CH₂OSi), 4.06 (s, 2H, CH₂OH), 2.63 (br s, 1H, OH), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 0.85 (s, 9H, Si-SMe₃), 0.05 (s, 6H, Me-Si). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.2 (C=O), 63.3 (CH₂OH), 62.8 (CH₂OSi), 61.6 (スピロ C), 61.4 (OCH₂Me), 25.6 [C(CH₃)₃], 18.0 (Si-CMe₃), 14.0 (OCH₂CH₃), -3.6 (Si-CH₃). MS [M + H]⁺ 実測値. 335.7, 計算値. 335.2; [M + Na]⁺ 実測値. 357.6, 計算値. 357.2.

20

30

【0179】

2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2-メチルチオメチルマロン酸ジエチル(7b)。化合物7a(19.7 mmol; 6.59 g)を、無水酢酸(40 mL)、酢酸(12.5 mL)およびDMSO(61 mL)の混合物において溶解し、混合物を一晩攪拌した。反応を冷Na₂CO₃水溶液(290 mLの10%水溶液)による希釈によって停止させ、生成物をジエチルエーテルに抽出した(120 mLで4回)。一緒にした有機相をNa₂SO₄で乾燥した。生成物を、DCMを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率が91%であった。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.61 (s, 2H, OCH₂S), 4.14-4.19 (m, 4H, OCH₂Me), 4.06 (s, 2H, CH₂OSi), 4.00 (s, 2H, CH₂OCH₂SMe), 2.06 (SCH₃), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 0.83 (s, 9H, Si-SMe₃), 0.02 (s, 6H, Me-Si). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.3 (C=O), 75.6 (CH₂S), 65.7 (CH₂OCH₂SMe), 61.4 (CH₂OSi), 61.2 (スピロ C), 60.9 (OCH₂Me), 25.6 [C(CH₃)₃], 18.0 (Si-CMe₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 13.7 (SCH₃), -3.6 (Si-CH₃). MS [M + H]⁺ 実測値. 395.4, 計算値. 395.2; [M + Na]⁺ 実測値. 417.6, 計

40

50

算値. 417.2.

【0180】

2-アセチルオキシメチル-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)マロン酸ジエチル(7c)。化合物7b(17.9mmol; 7.08g)を窒素下で乾燥DCM(96mL)に溶解した。スルフルクロリド(21.5mmol; DCMにおける1.0mol L⁻¹溶液の1.74mL)を3回に分けて加え、混合物を窒素下で70分間攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣を乾燥DCM(53mL)に溶解した。DCM(50mL)における酢酸カリウム(30.9mmol; 3.03g)およびジベンゾ-18-クラウン-6(13.5mmol; 4.85g)を加え、混合物を1時間半攪拌した。酢酸エチル(140mL)を加え、有機相を水により洗浄し(190mLで2回)、Na₂SO₄で乾燥した。生成物を、DCMを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率が71%であった。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.24 (s, 2H, OCH₂O), 4.15-4.22 (m, 4H, OCH₂Me), 4.13 (s, 2H, CH₂OSi), 4.08 (s, 2H, CH₂OAc), 2.08 (Ac), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 0.85 (s, 9H, Si-SMe₃), 0.04 (s, 6H, Me-Si). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.2 (Ac), 168.0 (C=O), 89.3 (OCH₂O), 67.5 (CH₂OAc), 61.4 (OCH₂Me), 61.1 (CH₂OSi), 60.2 (スピロ C), 25.6 [C(CH₃)₃], 21.0 (Ac), 18.1 (Si-CMe₃), 14.0 (OCH₂CH₃), -5.7 (Si-CH₃). MS [M + Na]⁺ 実測値. 429.6, 計算値. 429.2.

10

20

【0181】

2-アセチルオキシメチル-2-ヒドロキシメチルマロン酸ジエチル(7)。化合物7c(7.2mmol; 2.93g)を乾燥THF(23mL)に溶解し、トリエチルアミン三フッ化水素(8.64mmol; 1.42mL)を加えた。混合物を1週間攪拌した。酢酸トリエチルアンモニウム水溶液(2.0mol L⁻¹溶液の13mL)を加えた。混合物をエバポレーションして乾固し、残渣を、2.5%のMeOHを含有するDCMを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率が74%であった。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.25 (s, 2H, OCH₂O), 4.16-4.29 (m, 6H, OCH₂Me および CH₂OAc), 4.13 (s, 2H, CH₂OH), 2.10 (Ac), 1.81 (br s, 1H, OH), 1.26 (t, J = 9.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃). MS [M + Na]⁺ 実測値. 315.3, 計算値. 315.1.

30

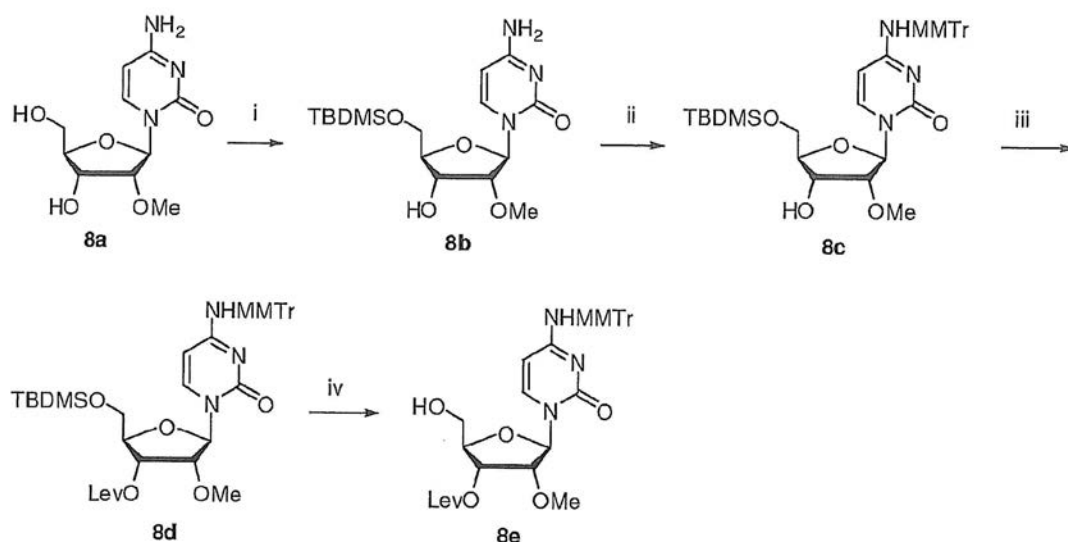
【0182】

実施例8

3'-O-レブリノイル-N⁴-(4-メトキシトリチル)-2'-O-メチルシチジン(8e)

40

【化 109】



10

5'-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2'-O-メチルシチジン(8b)。2'-O-メチルシチジン(8a; 18.4 mmol; 4.74 g)を乾燥ピリジンからの2回の共エバポレーションに供し、P₂O₅で乾燥し(24時間)、乾燥ピリジン(20 mL)に溶解した。tert-ブチルジメチルシリルクロリド(TBDMSCl; 20.2 mmol; 3.05 g)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。未反応のTBDMSClをMeOHにより失活させ、混合物をエバポレーションして乾固し、残渣をクロロホルム/NaHCO₃水溶液の後処理に供した。Na₂SO₄で乾燥した粗生成物の収率はほぼ定量的であった。これを、さらなる精製を行うことなく、アミノ基の4-メトキシトリチル化のために使用した。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H6), 6.00 (d, J = 1.1 Hz; 1H, H1'), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H5), 4.22 (dd, J = 8.0 および 5.1 Hz, 1H, H3'), 4.09 (dd, J = 11.8 および 1.8 Hz, 1H, H5'), 3.97 (m, 1H, H4'), 3.87 (dd, J = 11.8 および 1.6, 1H, H5''), 3.73 (dd, J = 5.1 および 1.0 Hz, 1H, H2'), 3.67 (s, 3H, 2'-OMe), 0.94 (s, 9H, Me₃C-Si), 0.13 (s, 3H, Me-Si), 0.13 (s, 3H, Me-Si).

20

30

【0183】

5'-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-N⁴-(4-メトキシトリチル)-2'-O-メチルシチジン(8c)。化合物8b(18.4 mmol; 6.84 g)を乾燥ピリジンからの2回の共エバポレーションに供し、同じ溶媒(20 mL)に溶解した。4-メトキシトリチルクロリド(18.4 mmol; 5.69 g)を加え、混合物を45℃で24時間攪拌した。MeOH(20 mL)を加え、混合物をエバポレーションして乾固し、残渣をクロロホルム/NaHCO₃水溶液の後処理に供した。2%~5%のMeOHを含有するDCMによるシリカゲルクロマトグラフィーにより、化合物8cを、2'-O-メチルシチジンから出発して46%の総収率で固体フォームとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.26-7.33 (m, 6H, MMTr), 7.21-7.23 (m, 4H, MMTr), 7.13-7.15 (m, 2H, MMTr), 6.82-6.85 (m, 2H, MMTr), 6.77 (br. s, 1H, NH), 5.99 (s, 1H, H1'), 5.00 (d, J = 7.7

40

50

Hz, 1H, H5), 4.12 (m, 1H, H3'), 4.02 (dd, J = 11.9 および 1.2 Hz, 1H, H5'), 3.86-3.88 (m, 1H, H4'), 3.81 (dd, J = 11.9 および 1.2 Hz, 1H, H5"), 3.81 (s, 3H, MeO-MMT r), 3.72-3.74 (m, 4H, H2' および 2'-OMe), 2.63 (br s, 1H, 3'-OH), 0.75 (s, 9H, Me₃C-Si), -0.03 (s, 3H, Me-Si), -0.05 (s, 3H, Me-Si). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.6 (C4), 158.7 (MMT r), 155.1 (C2), 144.4 (MMT r), 144, 3 (MMT r), 140.9 (C6), 136.0 (MMT r), 130.0 (MMT r), 128.6 (MMT r), 128.3 (MMT r), 127.5 (MMT r), 113.6 (MMT r), 94.2 (C5), 87.6 (C1'), 83.9 (C2'), 83, 7 (C4'), 70.5 (MMT r), 66.8 (C3'), 60.5 (C5'), 58.8 (2'-OMe), 55.2 (MMT r), 25.8 (TBDMS), 18.3 (TBDMS), -5.6 (TBDMS), -5.7 (TBDMS).

10

【0184】

5'-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-3'-O-レブリノイル-N⁴-(4-メトキシトリチル)-2'-O-メチルシチジン(8d)。レブリン酸(21.6 mmol; 2.51 g)を乾燥ジオキサンに溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド(11.1 mmol; 2.28 g)を0℃で1時間の期間中に少量ずつ加えた。混合物を加熱して、その粘度を低下させ、その後、混合物をろ過して、化合物8c(8.46 mmol; 5.45 g)のピリジン(18 mL)における溶液に加えた。混合物を一晩攪拌し、エバポレーションして乾固し、残渣をDCM/NaHCO₃の後処理に供した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、エバポレーションして乾固し、残渣を、1%のMeOHを含有するDCMを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。収率: 86%。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.27-7.34 (m, 6H, MMT r), 7.22-7.23 (m, 4, MMT r), 7.14-7.15 (m, 2H, MMT r), 6.84-6.86 (m, 2H, MMT r), 6.80 (br. s, 1H, NH), 6.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H1'), 4.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H5), 4.97 (dd, J = 7.9 および 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.21 (m, 1H, H2'), 3.99-4.01 (m, 2H, H4' および H5'), 3.81 (s, 3H, MeO-MMT r), 3.70 (dd, J = 12.0 および 1.3 Hz, 1H, H5"), 3.57 (s, 3H, 2'-OMe), 2.63-2.83 (m, 4H, Lev), 2.21 (s, 3H, Lev), 0.74 (s, 9H, Me₃C-Si), -0.05 (s, 3H, Me-Si), -0.07 (s, 3H, Me-Si).

20

30

¹³C NMR (CDCl₃) δ 206.1 (Lev), 172.0 (Lev), 165.5 (C4), 158.7 (MMT r), 155.1 (C2), 144.4 (MMT r), 144, 3 (MMT r), 140.7 (C6), 136.0 (MMT r), 130.0 (MMT r), 128.6 (MMT r), 128.3 (MMT r), 127.5 (MMT r), 113.6 (MMT r), 94.4 (C5), 88.4 (C1'), 82.5 (C2'), 81, 3 (C4'), 70.6 (MMT r), 69.1 (C3'), 60.8 (C5'), 58.9 (2'-OMe), 55.2 (MMT r), 37.8 (Lev), 29.8 (Lev), 27.8 (Lev), 25.7 (TBDMS), 18.2 (TBDMS), -5.7 (TBDMS), -5.8 (TBDMS).

40

50

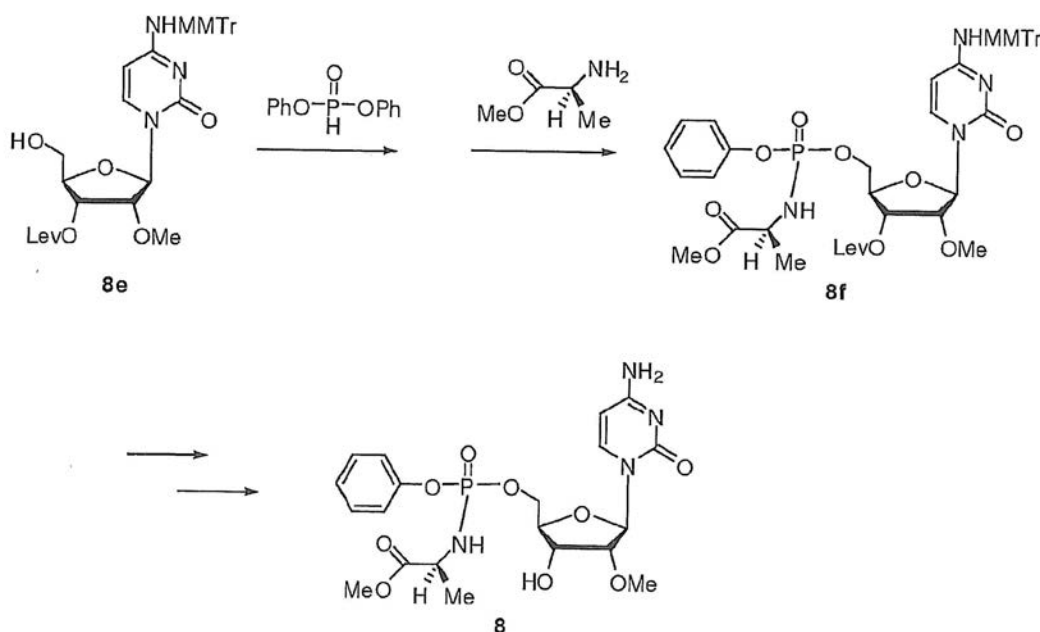
【0185】

3'-O-レブリンイル-N⁴-(4-メトキシトリチル)-2'-O-メチルシチジン(8e)。化合物8d(3.40mmol; 2.52g)を、フッ化テトラブチルアンモニウム(6.85mmol; 1.79g)を含有するTHF(48mL)およびAcOH(9mL)の混合物において溶解した。混合物を2日間攪拌し、その後、エバポレーションして乾固した。残渣をEtOAc(50mL)に溶解し、水、NaHCO₃水溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。化合物8eを、事実上定量的な収率で白色のフォームとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22-7.34 (m, 1H, H6 および MMTTr), 7.12-7.15 (m, 2H, MMTTr), 6.89 (br. s, 1H, NH), 6.83-6.85 (m, 2H, MMTTr), 5.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H1'), 5.31 (dd, J = 4.6 および 4.7, 1H, H4'), 5.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 4.58 (dd, J = 5.0 および 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.18 (m, 1H, H2'), 3.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H5'), 3.81 (s, 3H, MeO-MMTTr), 3.71 (dd, J = 12.7 および 4.7 Hz, 1H, H5''), 3.45 (s, 3H, 2'-OMe), 2.75-2.80 (m, 2H, Lev), 2.63-2.66 (m, 2H, Lev), 2.20 (s, 3H, Lev).

【0186】

2'-O-メチルシチジン5'-[O-フェニル-N-(S-2-メトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)]ホスホルアミダート(8)

【化110】



3'-O-レブリンイル-N⁴-(4-メトキシトリチル)-2'-O-メチルシチジン5'-[O-フェニル-N-(S-2-メトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)]ホスホルアミダート(8f)。P₂O₅で2日間乾燥した化合物8e(2.58mmol; 1.62g)を乾燥ピリジン(5mL)に溶解し、ジフェニルホスフィト(3.09mmol; 595μL)を窒素下に加えた。半時間後、乾燥ピリジン(1mL)およびMeCN(6mL)の混合物における注意深く乾燥したL-アラニンメチルエステル(3.94mmol; 0.55g)を加えた。CCl₄(15mL)およびトリエチルアミン(18.1mmol; 2.54mL)を加え、反応を70分間進行させた。揮発物を減圧下で

除き、残渣を、DCM中のMeOH含有量を段階的様式で1%から10%に増大するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。化合物8fを70%の収率で白色のフォームとして得た。¹H-NMR (CDCl₃)、RpジアステレオマーおよびSpジアステレオマーの混合物 δ 7.02–7.35 (m, 17H, MMT r および Ph), 6.80–6.85 (m, 3H, MMT r および N⁴H), 5.99 および 6.02 (2×d, J = 3.2 Hz, 1H, H1'), 4.90–5.00 (m, 2H, H3' および H4), 3.88–4.43 (m, 4H, H5, H2', H5', H5"), 3.80 (s, 3H, MMT r), 3.68–3.75 (m, 1H, H^a-Ala, 3.63 および 3.64 (2×s, 3H, MeO-Ala), 3.46 および 3.52 (2×s, 3H, 2'-OMe), 2.74–2.81 (m, 2H, Lev), 2.59–2.64 (m, 2H, Lev), 2.19 および 2.20 (2×s, 3H, Lev), 1.88 (br s, 1H, NH-P), 1.27 および 1.31 (2×d, J = 7.1 Hz, Me Ala)

【0187】

2'-O-メチルシチジン5'-[O-フェニル-N-(S-2-メトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)]ホスホルアミダート(8)。化合物8f(1.81mmol; 1.57g)を、ヒドラジン水和物(7.2mmol; 350μL)、ピリジン(11.5mL)およびAcOH(2.88mL)の混合物において溶解し、反応を5時間進行させた。揮発物を減圧下で除き、残渣をDCM(50mL)に溶解し、水、NaHCO₃水溶液およびブラインにより洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、エバポレーションして乾固し、残渣を、4%~6%のMeOHを含有するDCMを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

【0188】

精製された生成物を80%AcOH水溶液(8mL)に溶解し、混合物を55℃で2時間進行させ、さらに65℃で4.5時間進行させた。混合物をエバポレーションして乾固し、残渣を水からの2回の共エバポレーションに供し、その後、DCMにおける7%から20%のMeOHのグラジエント溶出を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。8からの総収率が50%であった。¹H NMR (CDCl₃) 2つのジアステレオマーの混合物 δ 7.64 および 7.68 (2×d, J = 7.4, 1H, H6), 7.26–7.33 (m, 2H, Ph), 7.20–7.24 (m, 2H, Ph), 7.13–7.16 (m, 1H, Ph), 6.32 (br s, 2H, NH₂), 5.90 および 5.94 (2×s, 1H, H1'), 5.69 および 5.82 (2×d, J = 7.4, 1H, H5), 4.35–4.55 (m, 2H, H5' および H5"), 4.12–4.18 (m, 2H, H3' および H4'), 3.98–4.08 (m, 2H, α-H-Ala および 3'-OH), 3.72–3.76 (m, 1H, 2'-OMe), 3.67 および 3.68 (2×s, 3H, MeO-Ala), 3.58 および 3.60 (2×s, 3H, 2'-OMe), 2.45 (br s, 1H, NH-P), 1.37 および 1.39 (2×d, J = 7.2 Hz, 3H, Me-Ala). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 174.2 (C=O Ala), 166.0 (C4), 155.9 (C2), 150.5 (Ph), 140.6 (C6), 129.8 (Ph), 125.1 (Ph), 120 (Ph), 95.1 (C5), 88.4 (C1'), 83.4 (C2'), 81.4 (C4'), 68.1 (C3'), 65.1 (C5'), 58.6 (2'-OMe), 52.5 (MeO-Ala), 50.3 (C^a-Ala), 20.7 (Me-Ala). ³¹P NMR δ 3.1 および 3.3. HRMS [M+H]⁺ 実測値. 499.1590, 計算値. 499.1583; [M+Na]⁺ 実

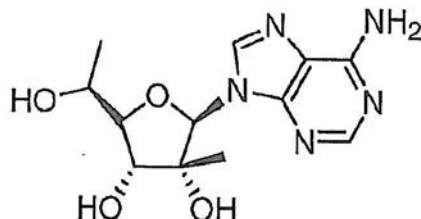
測値. 521.1438, 計算値. 521.1408, $[M+K]^+$ 実測値.
537.1149, 537.1147.

【0189】

実施例9

2', 5'-C-ジメチルアデノシン(9)の調製

【化111】



10

工程1. 5-O-ベンゾイル-1, 2-O-イソプロピリデン-5-C-メチル-3-O-ナフタレニル-D-リボフラノースの調製

【化112】



20

乾燥した1, 2; 5, 6-O-ジ(イソプロピリデン)- α -D-アロフラノース(23.83g、91.55mmol)の無水THF(62mL)における溶液に、粉末化KOH(36g、642.86mmol)を加え、室温で30分間~40分間攪拌し、その後、2-(プロモメチル)ナフタレン(21g)を加え、窒素雰囲気下で4時間~6時間攪拌した。その後、反応混合物を水により反応停止させ、酢酸エチルにより抽出した(60mLで3回)。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、濃縮して粗残渣(43.38g)にし、この粗残渣を酢酸(187mL)および水(84mL)の混合物により室温で14時間処理した。反応混合物を、十分な真空のもと、35℃未満で濃縮して、粗残渣を得た。この粗残渣を、ヘキサン(hexanes)-酢酸エチル(4:1)およびジクロロメタン-メタノール(10:1)により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、純粋な3-O-ナフタレニル-1, 2; 5, 6-O-ジ(イソプロピリデン)- α -D-アロフラノースをシロップとして得た(36.57g、100%)。

30

【0190】

乾燥した3-O-ナフタレニル-1, 2; 5, 6-O-ジ(イソプロピリデン)- α -D-アロフラノース(36.57g、101.3mmol)の、氷浴により冷却される1, 4-ジオキサン(214mL)および水(534mL)の混合物における冷溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO_4)(32g、149.61mmol)を加え、同じ温度で50分間攪拌した。その後、反応混合物を酢酸エチルにより抽出し(50mLで4回)、一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を十分な真空のもとで数時間乾燥し、さらなる精製を行うことなく、次の反応において使用した。上記の乾燥した粗残渣(33.38g、101mmol)の、ドライアイス-アセトンにより-78℃に冷却される無水エーテル(80mL)における冷溶液に、臭化メチルマグネシウム(100mL)(エーテルにおける3M溶液)を少量ずつゆっくり加え、-78℃~室温で窒素下において一晚攪拌した。その後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液によりゆっくり反応停止させ、酢酸エチルにより抽出した(60mLで4回)。一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、ろ液を濃縮して、1, 2

40

50

ーOーイソプロピリデンー5ーCーメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノースの粗残渣にした(28.55 g、83.21 mmol、82.1%)。この粗残渣を十分な真空のもとで2時間～3時間乾燥し、無水ピリジン(80 mL～100 mL)においてDMA P(1.01 g、8.32 mmol)の存在下、室温で一晩、ベンゾイルクロリド(12.87 g、91.53 mmol)により処理した。反応混合物をメタノールにより反応停止させ、濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を10%重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにより抽出した(50 mLで4回)。一緒にした有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーション(50 mLで3回)に供して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン(hexanes)ー酢酸エチル(100:1、10:1および4:1)により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、純粋な5ーOーベンゾイルー1, 2ーOーイソプロピリデンー5ーCーメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノースを得た(22.58 g、50.50 mmol、61%)。

10

【0191】

工程2。5ーOーベンゾイルー2ーC, 2ーOージデヒドロー1ーO, 5ーCージメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノースの調製

【化113】



20

乾燥した5ーOーベンゾイルー1, 2ーOーイソプロピリデンー5ーCーメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノース(13.58 g、30.37 mmol)の無水メタノール(100 mL)における溶液に、1, 4ージオキサンにおける4 NのHCl(4.9 mL)を加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物を、pH=7.0にトリエチルアミンで中和し、濃縮して粗残渣にし、10%重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンにより抽出した(20 mLで4回)。一緒にした有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに供して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン(hexanes)ー酢酸エチル(4:1)により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、純粋な5ーOーベンゾイルー1ーO, 5ーCージメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノースを得た(12.60 g、29.93 mmol、98.5%)。DMSO(12.72 mL、178.32 mmol)の、ドライアイスーアセトンによりー75℃に冷却される無水ジクロロメタン(50 mL)における冷溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(TFAA)(7.6 mL、53.87 mmol)を加え、同じ温度で30分間撹拌した。無水ジクロロメタン(10 mL)における5ーOーベンゾイルー1ーO, 5ーCージメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノース(12.60 g、29.93 mmol)を一度に加え、その後、ー20℃からー15℃に加温し、同じ温度で2時間撹拌し、続いて、トリエチルアミン(20 mL)を加え、RTに加温し、室温で1時間撹拌した。その後、反応混合物を水により反応停止させ、ジクロロメタンにより抽出した(50 mLで3回)。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、ろ液を濃縮して粗残渣した。この粗残渣を、ヘキサン(hexanes)ー酢酸エチル(20:1および1:1)により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、純粋な5ーOーベンゾイルー2ーC, 2ーOージデヒドロー1ーO, 5ーCージメチルー3ーOーナフタレニルーDーリボフラノースを非晶質固体として得た(10.03 g、23.90 mmol、80%)。

30

40

【0192】

工程3。2, 3, 5ーOートリベンゾイルー1ーO, 2, 5ーCートリメチルーDーリボフラノースの調製

【化 1 1 4】



乾燥した 5-O-ベンゾイル-2-C, 2-O-ジデヒドロ-1-O, 5-C-ジメチル-3-O-ナフタレニル-D-リボフラノース (7.76 g、18.52 mmol) の、ドライアイス-アセトンにより -30℃~-15℃ に冷却される無水テトラヒドロフラン (THF) (50 mL) および無水エーテル (30 mL) の混合物における冷溶液に、臭化メチルマグネシウム (CH_3MgBr) (35 mL) (エーテルにおける 3.0 M) をゆっくり加え、窒素雰囲気下において同じ温度で 6 時間攪拌し、その後、-15℃~室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液により注意深く反応停止させ、酢酸エチルにより抽出した (60 mL で 4 回)。一緒にした有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーション (20 mL で 3 回) に供して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン (hexanes) -酢酸エチル (20:1) ジクロロメタン-メタノール (10:1) により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、純粋な 5-O-ベンゾイル-3-O-ナフタレニル-1-O, 2, 5-C-トリメチル-D-リボフラノースをシロップとして得た (5.32 g、16.12 mmol、87%)。

【0193】

乾燥した 5-O-ベンゾイル-2-C, 2-O-ジデヒドロ-3-O-ナフタレニル-1-O, 2, 5-C-トリメチル-D-リボフラノース (10.03 g、30.39 mmol) および DMA P (1 g、8.20 mmol) の無水ピリジン (28 mL) における溶液に、ベンゾイルクロリド (11.65 g、9.62 mL、82.88 mmol) を加え、窒素下において室温で一晩攪拌した。その後、反応混合物をメタノールにより反応停止させ、濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を 10% 重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにより抽出した (20 mL で 3 回)。一緒にした有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに供して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン (hexanes) -酢酸エチル (50:1 および 10:1) により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、純粋な 2, 5-O-ジベンゾイル-3-O-ナフタレニル-1-O, 2, 5-C-トリメチル-D-リボフラノースを非晶質固体として得た (9.17 g、65%)。

【0194】

2, 5-O-ジベンゾイル-3-O-ナフタレニル-1-O, 2, 5-C-トリメチル-D-リボフラノース (9.17 g、17.04 mmol) の、ジクロロメタン (20 mL) および水 (1 mL) の混合物における溶液に、DDQ (4.45 g、19.60 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (100 mL) により希釈し、10% 重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、有機相を分離し、水相をジクロロメタンにより抽出した (50 mL で 3 回)。一緒にした有機相を、DDQ のすべてが除かれるまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄した。有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに供して粗残渣にした。この粗残渣をさらに、無水ピリジン (20 mL) において DMA P (650 mg) の存在下、室温で一晩、BzCl (4.88 g、34.69 mmol) により処理した。その後、反応混合物をメタノールにより反応停止させ、濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルにより抽出した (50 mL で 4 回)。一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ液を濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン (hexanes) -酢酸エチル (30:1 および 10:1) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な 2, 3, 5-O-トリベンゾイル-1-O, 2, 5-C-トリメチル-D-リボフラノースを非晶質固体として得た (4.21 g、8.38 mmol、49.20%)。

【0195】

工程 4。2, 3, 5-*O*-トリベンゾイル-1-*O*, 2, 5-*C*-トリメチル-D-リボフラノースの調製

【化 1 1 5】

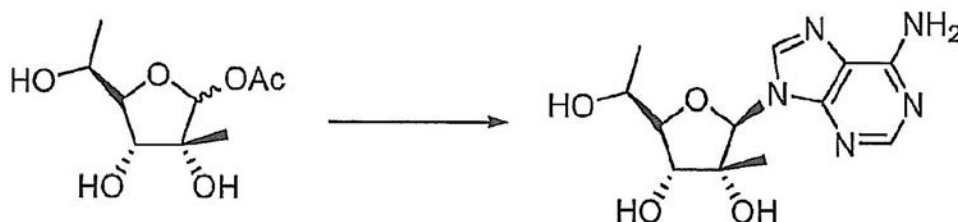


乾燥した 2, 3, 5-*O*-トリベンゾイル-1-*O*, 2, 5-*C*-トリメチル-D-リボフラノース (2.43 g、4.84 mmol) の、氷浴により冷却される無水酢酸 (10 mL) における冷溶液に、無水酢酸 (10 mL) および濃硫酸 (H_2SO_4) (95% ~ 98%) (243 μL) の冷混合物を加え、同じ温度で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、混合物の pH が 7 になるまで攪拌し、酢酸エチルにより抽出した (30 mL で 3 回)。一緒にした有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーション (15 mL で 3 回) に供して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン (hexanes) - 酢酸エチル (20 : 1 および 10 : 1) により溶出されるシリカゲルのカラムに加えて、1-*O*-アセチル-2, 5-*C*-ジメチル-2, 3, 5-*O*-トリベンゾイル-D-リボフラノースを得た (1.6 g、3.02 mmol、62%)。

【0 1 9 6】

工程 5。2', 5'-*C*-ジメチルアデノシンの調製

【化 1 1 6】



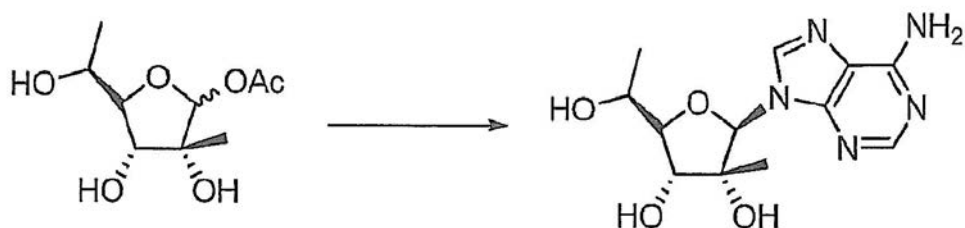
N^6 -ベンゾイルアデニン (99 mg、0.415 mmol) および 1-*O*-アセチル-2, 5-*C*-ジメチル-2, 3, 5-*O*-トリベンゾイル-D-リボフラノース (220 mg、0.415 mmol) の、氷浴により冷却される無水 ACN (5 mL) における冷溶液に、 TMSOTf (165 μL) を加え、同じ温度で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物をトリエチルアミンで中和し、濃縮して粗残渣にした。この粗残渣をさらに、室温で 4 日間、メタノール-アンモニア (7N) により処理した。その後、反応混合物を濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに供して粗残渣にした。この粗残渣を、ジクロロメタン-メタノール (10 : 1 および 6 : 1) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な 2', 5'-*C*-ジメチルアデノシンを非晶質固体として得た。

【0 1 9 7】

実施例 10

2', 5'-*C*-ジメチルシチジン (10) の調製

【化 1 1 7】



N⁴-アセチルシチシン (576 mg、3.76 mmol) および (NH₄)₂SO₄ (20 mg) の、新たに蒸留された 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン (30 mL) における攪拌された懸濁物を、一晩、窒素雰囲気下で加熱還流した。透明な溶液を真空下でエバポレーションし、無水トルエン (20 mL) を加え、続いて、留去した。得られた粗ビス (トリメチルシリル) 誘導体を無水アセトニトリル (30 mL) に溶解し、1-O-アセチル-2, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (1.0 g、1.88 mmol) を加えた。混合物を窒素雰囲気下において氷水浴で冷やし、その後、TMSOTf (0.5 mL) を、激しい攪拌を行いながら滴下して加えた。得られた均質な淡黄色溶液を一晩攪拌した。TLC は、依然として多量の物質が存在したことを示した。混合物を氷水浴で冷却し、さらなる回分量の TMSOTf (0.5 mL) を滴下して加えた。得られた混合物をさらに一晩攪拌した。反応を 10% NaHCO₃ (20 mL) の添加によって注意深く停止させ、反応液をさらに 15 分間攪拌した。析出物をろ過し、ろ液を DCM により抽出した (60 mL で 2 回)。一緒にした有機相をブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒をエバポレーションした後、残渣を、PE : EA = 2 : 1 により溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N⁴-アセチル-2, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイルシチジン (660 mg、56.1%) をフォーム状固体として得た。

【0198】

N⁴-アセチル-2, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイルシチジン (660 mg、1.05 mmol) を、NH₃ によって飽和させられた無水 MeOH に溶解した。混合物を、密閉されたチューブにおいて絶えず攪拌しながら、2 日間、60℃~70℃ に加熱した。溶媒を真空下で除き、残渣を調製用 HPLC によって精製して、2, 5-C-ジメチルシチジンを得た (120 mg、41.93%、および、22 mg、7.7%)。2, 5-C-ジメチルシチジン (ジアステレオマー 1) の ¹H-NMR: (MeOD): δ 7.73-7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.64-5.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.07 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.23-1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 及 1.16 (s, 3H)。

【0199】

実施例 11

2', 5'-C-ジメチルウリジン (11) の調製

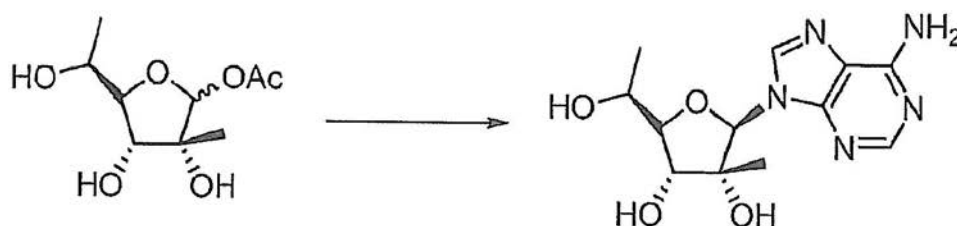
10

20

30

40

【化 1 1 8】



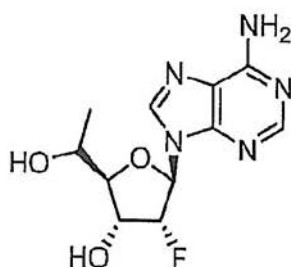
実施例 10 に記載されるような類似する手順によって、2, 5-C-ジメチルウリジン
を調製した。2, 5-C-ジメチルウリジン (ジアステレオマー 2) の $^1\text{H-NMR}$:
(MeOD) : δ 7.73-7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
6.01 (s, 1H), 5.63-5.65 (d, $J = 8.0$ Hz,
1H), 4.08-4.10 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 1.21-1.22 (d, $J = 6.4$ Hz,
3H) $\pm$ 1.18 (s, 3H).

【0200】

実施例 12

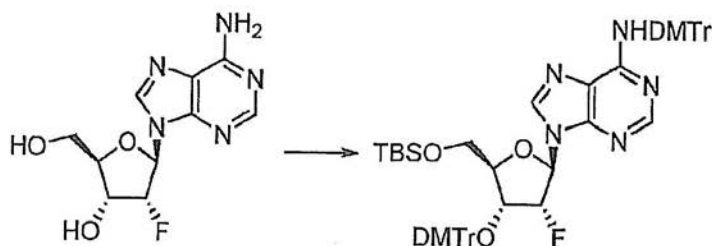
2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-C-メチルアデノシン (12) の調製

【化 1 1 9】



工程 1。3', N⁶-ビス (4, 4'-ジメトキシトリチル) -5'-O- (t-ブチルジメチルシリル) -2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシンの調製。

【化 1 2 0】



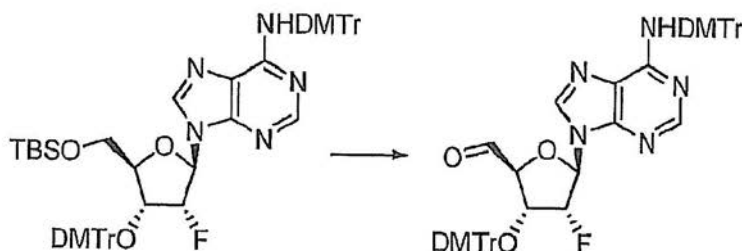
0.27 mg (1.0 mmol) の 2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシン、DMAP (244 mg、2.0 mmol) および TBDMSCl (1.1 mmol、181 mg) の無水ピリジン (15 mL) における混合物を室温で一晩攪拌し、その後、30℃で8時間攪拌した。DMTr-Cl (1.0 g、3 mmol) を加え、混合物を56℃で3日間攪拌し、0℃に冷却し、水 (1.5 mL) により反応停止させた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ヘキサンにおける20%~35%の酢酸エチルを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより、746 mg の 3', N⁶-ビス (4, 4'-ジメトキシトリチル) -5'-O- (t-ブチルジメチルシリル) -2'-デオキシ-2'-フルオロ

アデノシンを白色のフォームとして得た。

【0201】

工程2。3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-5'-デヒドロ-2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシンの調製。

【化121】



10

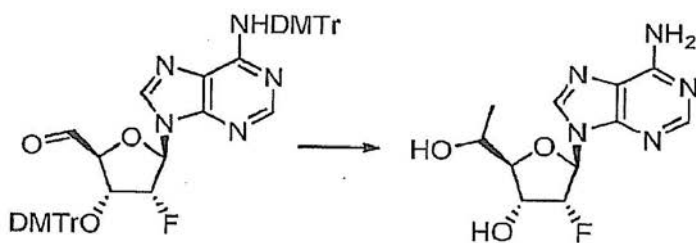
3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシン(0.73g、0.74mmol)およびTBAF(THFにおける1.0M、1.5mL)のTHF(6mL)における溶液を室温で一晩放置し、その後、室温で濃縮した。アセトン-ヘキサン(2:3)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、5'-ヒドロキシ生成物を白色の固体として得た。この生成物を無水DCM(12mL)に溶解した。ピリジン(0.9mL)およびDesse-Martinペルヨージナン(0.39g)を加えた。アルゴン下の反応混合物を25℃で2時間攪拌し、DCMにより希釈し、10%Na₂S₂O₃により2回洗浄し、ブラインにより1回洗浄した。アセトン-ヘキサン(hexanes)(1:3から2:3に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、606mgの3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-5'-デヒドロ-2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシンを得た。

20

【0202】

工程3。2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(RおよびS)-C-メチルアデノシンの合成。

【化122】



30

3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-5'-デヒドロ-2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシン(600mg、0.686mmol)の、アルゴン下の0℃でのTHF(7mL)における溶液に、MeMgBr(THFにおける1.4M、2mL)を加えた。反応混合物をアルゴン下において0℃で一晩攪拌した。さらなるMeMgBr(1.4mL)を加え、反応混合物を0℃で2時間攪拌し、その後、室温で30分間攪拌した。0℃に冷却した後、反応混合物を10%硫酸アンモニウムにより非常にゆっくり反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、10%硫酸アンモニウムにより2回洗浄し、10%重炭酸ナトリウムにより1回洗浄した。アセトン-ヘキサン(1:3から2:3に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、315mgの3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(RおよびS)-C-メチルアデノシンを得た(TLCでの上側異性体の216mg、および、2つの

40

50

異性体の混合物の 99 mg、ともに白色の固体として）。

【0203】

3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (RまたはS)-C-メチルアデノシン (TLCでの上側異性体、215 mg) を、5 mL の THF、8 mL の AcOH および 5 mL の水において溶解した。溶液を 30 °C で 15 時間攪拌し、濃縮乾固し、トルエンとの共エバポレーションに 3 回供した。DCM における 10%~12% の MeOH を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより、55 mg の 2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (RまたはS)-C-メチルアデノシンを白色の固体として得た；¹H NMR (DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H, H4' および H5'), 4.45 (ddd, J_{H,H} = 6.4 および 3.2 Hz, J_{H,F} = 16.4 Hz, 1H, H3'), 5.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.40 (ddd, J_{H,H} = 4.0 および 3.2 Hz, J_{H,F} = 53.2 Hz, 1H, H2'), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 6.23 (dd, J_{H,H} = 3.2 Hz, J_{H,F} = 15.6 Hz, 1H, H1'), 7.38 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, H8), 8.41 (s, 1H, H2)。

10

【0204】

3', N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (RおよびS)-C-メチルアデノシン (主成分としての上側異性体および副成分としての下側異性体、99 mg) を、3 mL の THF、3 mL の AcOH および 3 mL の水において溶解し、室温で一晩攪拌した。THF をロータリーエバポレーターで除き、残留する溶液を 45 °C で 45 分間加熱し、濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに 3 回供した。DCM における 10%~12% の MeOH を用いるシリカでのクロマトグラフィーにより、22 mg の 2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (RおよびS)-C-メチルアデノシンを得た。

20

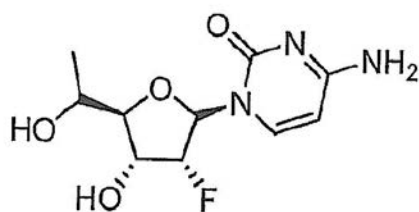
【0205】

実施例 13

2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-C-メチルシチジン (13) の調製

30

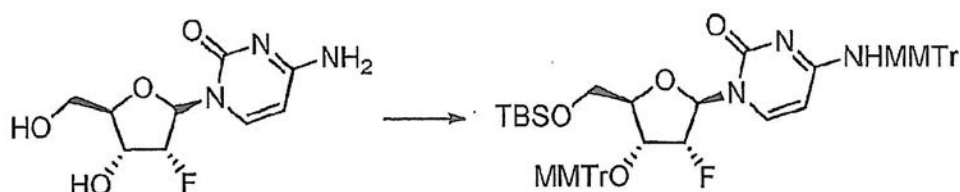
【化123】



工程 1。3'-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンの調製。

40

【化124】



50

2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン (20.0 g、81.6 mmol) および TBDMSCl (14.8 g、97.9 mmol) の無水ピリジン (200 mL) における溶液を室温で一晩攪拌し、その後、濃縮した。残渣を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、24 g (82%) の 5'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンを白色の固体として得た。

【0206】

硝酸銀 (7 g、41.7 mmol) を、MMTr-Cl (13 g、41.7 mmol)、5'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン (5 g、13.9 mmol) および コリジン (19 g、153 mmol) の無水 DCM (50 mL) における溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、ろ過し、飽和 NaHCO_3 およびブラインにより洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル-石油エーテル (1:2 から 1:1 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、11 g (87%) の 3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)-5'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンを得た。

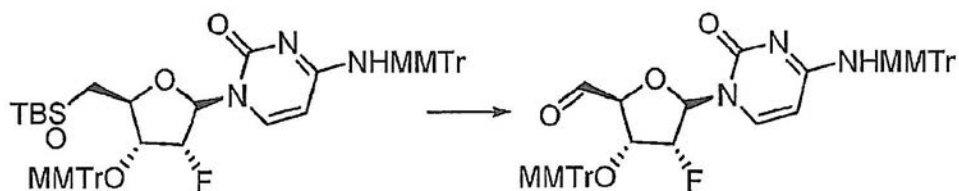
10

【0207】

工程 2。3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンの調製。

【化125】

20



TBAF (24 mL、THF における 1.0 M) を、3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)-5'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン (11 g、12 mmol) の、0℃での無水 THF (100 mL) における溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、その後、溶媒を室温において真空下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。アセトン/石油エーテル (1:3) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、9 g (93%) の 3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンを得た。ピリジン (6 mL、15 当量) および Dess-Martin ペルヨージナン (2.6 g、6 mmol) を、3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン (4 g、5 mmol) の、 N_2 下の 0℃での無水 DCM (30 mL) における溶液に加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ により 2 回洗浄し、次いで、ブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。アセトン-石油エーテル (1:3 から 2:3 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3.5 g (87%) の 3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン (13) を得た。

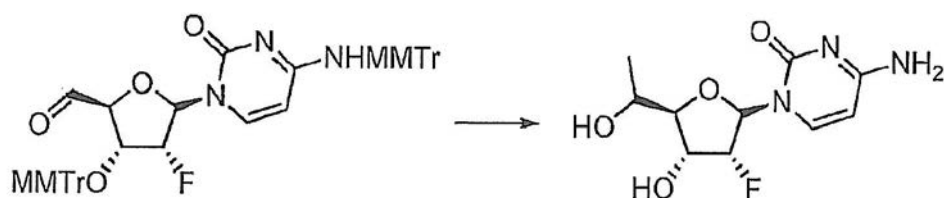
30

40

【0208】

工程 3。2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(R および S)-C-メチルシチジンの調製。

【化 1 2 6】



MeMgBr (エーテルにおける 3.0 M、15.2 mmol) を、N₂ 下において、3-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン (3 g、3.8 mmol) の、氷-EtOH 浴での無水 THF (50 mL) における溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。アセトン-石油エーテル (1:3 から 2:3 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、1.8 g (58%) の純粋な 3-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (R または S)-C-メチルシチジンを得た。

【0209】

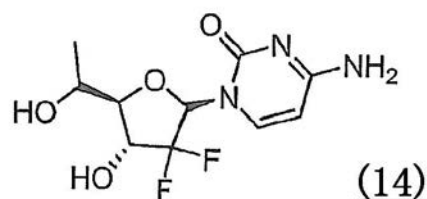
3-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (R または S)-C-メチルシチジン (600 mg、0.75 mmol) の AcOH/H₂O (v/v、4:1、20 mL) における溶液を 50 °C で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、水により希釈し、酢酸エチルにより 2 回抽出し、濃縮乾固した。逆相 HPLC でのクロマトグラフィー、その後、キラル HPLC でのクロマトグラフィーにより、2'-デオキシ-2'-フルオロ-5' (R または S)-C-メチルシチジンを得た (30 mg、16%) ; ¹H NMR (CD₃OD) : δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 5.99 (dd, J = 17.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H1'), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 5.06-4.92 (m, 1H, H2'), 4.28 (ddd, J_{H,H} = 8.4, 4.4 Hz, J_{H,F} = 21.6 Hz, 1H, H3'), 4.02 (dq, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H, H5'), 3.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H4'), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H, Me) .

【0210】

実施例 14

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (14) の調製

【化 1 2 7】



(14)

工程 1。3-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-O-(tert-butyl)ジメチルシリル)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジンの調製。

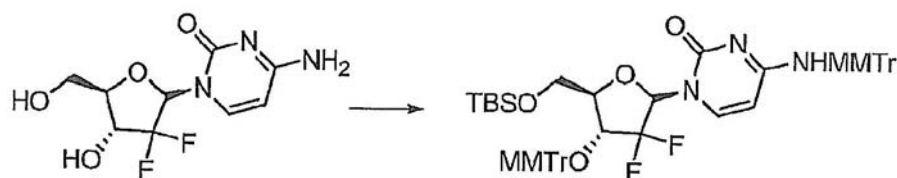
10

20

30

40

【化 1 2 8】



TBDMS-Cl (10.5 g、69.3 mmol) を、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン塩酸塩 (17.0 g、57.7 mmol) の、N₂ 下の 0℃ での無水ピリジン (100 mL) における溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、5'-O-(tert-butyl dimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (21 g、96%) を白色の固体として得た。

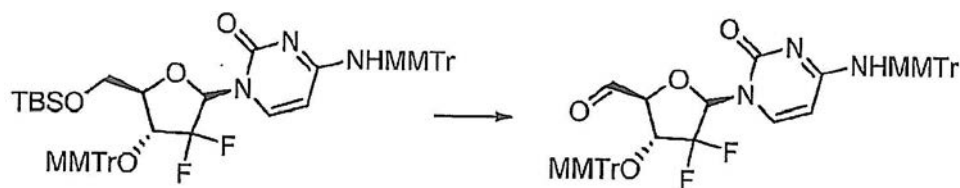
【0 2 1 1】

MMTr-Cl (13 g、41 mmol、3 当量) を無水 DCM (50 mL) における 5'-O-(tert-butyl dimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (5 g、13.5 mmol) の溶液に加え、続いて、AgNO₃ (7 g、41 mmol) およびコリジン (19 g、153 mmol) を加えた。反応混合物を N₂ 下において室温で一晩攪拌し、ろ過し、飽和 NaHCO₃ により洗浄し、次いで、ブラインにより洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル-石油エーテル (1:3 から 1:2 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3'-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル)-5'-O-(tert-butyl dimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジンを得た (11 g、83%)。

【0 2 1 2】

工程 2。3'-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル)-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジンの調製。

【化 1 2 9】



TBAF (THF における 1M、21.6 mL) を、3'-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル)-5'-O-(tert-butyl dimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (10.0 g、10.8 mmol) の、0℃ での無水 THF (40 mL) における溶液に滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル-DCM (1:10 から 1:5 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3'-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジンを得た (4.4 g、50%)。

【0 2 1 3】

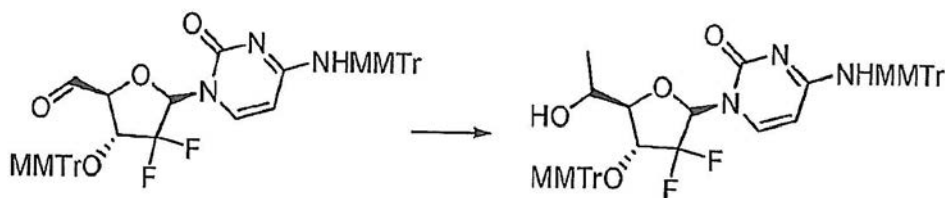
TFA (460 μL、6 mmol) を、冷水により冷却される無水 DMSO (10 mL) における無水ピリジン (960 μL、12 mmol) の攪拌溶液に N₂ 下に加えた。添加後、この TFA/ピリジン溶液を R. T. に加温し、3'-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (8.1 g、10 m

mol) および DCC (6.2 g、30 mmol) の、冷水により冷却される無水 DMSO (30 mL) における攪拌溶液に N₂ 下で加えた。反応混合物を R. T. で一晩攪拌し、冷水により冷却し、水 (20 mL) により反応停止させ、R. T. で 1 時間攪拌し、EA により希釈した。沈殿物をろ過し、EA により洗浄した。一緒にした EA 溶液をブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 1/1 から 1/3 に)、3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (6.2 g、76%) を得た。

【0214】

工程 3。3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -5'-デヒドロ-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジンの調製。

【化130】



MeMgBr (エーテルにおける 3.0 M、10 mL、30 mmol) を、N₂ 下において、粗 3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -5'-デヒドロ-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (6.0 g、7.4 mmol) の、氷-EtOH 浴での無水 THF (30 mL) における溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NH₄Cl により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル-石油エーテル (1:3 から 1:1 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3.6 g の 3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-C-メチルシチジンを得た (59%)。

【0215】

工程 4。2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) -C-メチルシチジンの調製

【化131】



3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R および S) -C-メチルシチジン (3 g、3.65 mmol) の AcOH/H₂O (20 mL、4:1 (v/v)) における溶液を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を除いた後、残渣を水により希釈し、酢酸エチルにより 2 回抽出し、濃縮した。逆相 HPLC でのクロマトグラフィーにより、0.3 g (30%) の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) -C-メチルシチジンを白色の固体として得た；¹H NMR (CD₃OD) δ 7.93 (d, J = 7.6 MHz, 1H, H6), 6.24 (t, J_{H, F} = 8.0 Hz, 1H, H1'), 5.95 (d, J = 7.6 MHz, 1H, H5), 4.26 (dt, J_{H, H}

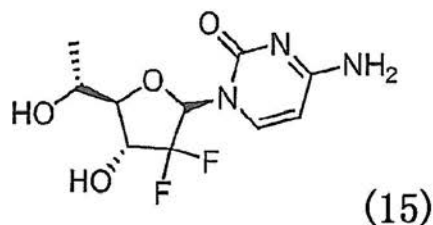
= 8.4 Hz, $J_{H, F} = 12.4$ Hz, 1H, H3'), 4.03 (dq, $J = 4.0, 2.7$ Hz, 1H, H5'), 3.74 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H, H4'), 1.37 (d, $J = 6.4$ MHz, 3H).

【0216】

実施例 15

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R)-C-メチルシチジン (15)

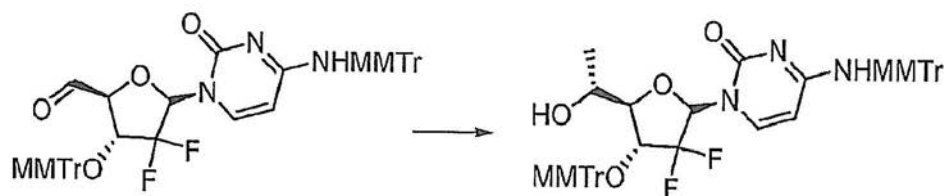
【化132】



10

工程 1。3-O, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R)-C-メチルシチジンの調製。

【化133】



20

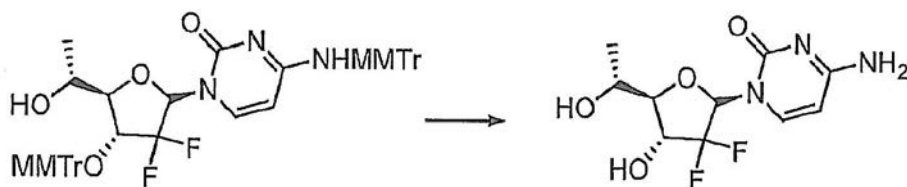
MeMgBr (THFにおける1.4M、2.6mL、3.6mmol)を、粗3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -5'-デヒドロ-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (580mg、0.72mmol)の、アルゴン下の0℃での無水THF (8mL)における溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、氷により冷却し、(NH₄)₂SO₄水溶液により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、(NH₄)₂SO₄水溶液により4回洗浄し、次いで、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン (hexanes) (55:45から70:30に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、317mgの3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジンおよび44mgの3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R)-C-メチルシチジンを得た。

30

【0217】

工程 2。2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R)-C-メチルシチジンの調製。

【化134】



40

3-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) -2'-デオキシ-2', 2'-ジフ

50

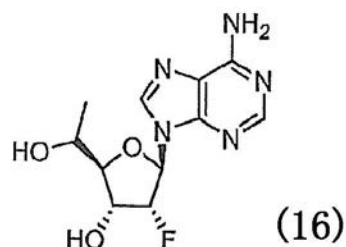
ルオロ-5'-(R)-C-メチルシチジン(44mg、0.53mmol)のAcOH/H₂O(3mL、4:1(v/v))における溶液を40℃で一晩攪拌した。溶媒を除いた後、残渣をトルエンとの共エバポレーションに2回供した。DCMにおける10%~15%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、9mgの2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-(R)-C-メチルシチジンを白色の固体として得た。

【0218】

実施例16

2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(S)-C-メチルアデノシン(16)の調製
【化135】

10



工程1。5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3'-O, N⁶-ビス(4,4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロアデノシンの調製。

20

【化136】



30

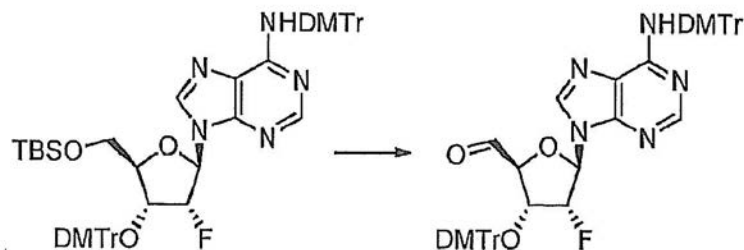
0.27mg(1.0mmol)の2'-デオキシ-2'-フルオロアデノシン、DMAP(244mg、2.0mmol)およびTBDMS-Cl(1.1mmol、181mg)の無水ピリジン(15mL)における混合物をRTで一晩攪拌し、その後、30℃で8時間攪拌した。DMTr-Cl(1.0g、3mmol)を加え、混合物を56℃で3日間攪拌し、0℃に冷却し、水(1.5mL)により反応停止させた。得られた混合物をRTで2時間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ヘキサンにおける20%~35%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、746mgの5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3'-O, N⁶-ビス(4,4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロアデノシンを得た。

40

【0219】

工程2。2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O, N⁶-ビス(4,4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロアデノシンの調製

【化 1 3 7】

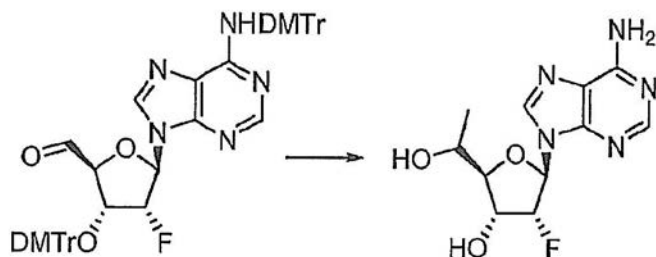


5'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3', N⁶-ジ(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロアデノシン(0.73 g、0.74 mmol)およびTBAF(THFにおける1.0 M、1.5 mL)のTHF(6 mL)における溶液をRTで一晩放置し、その後、RTで濃縮した。アセトン-ヘキサン(2:3)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、5'-ヒドロキシ生成物を白色の固体として得た。この生成物を無水DCM(12 mL)に溶解した。ピリジン(0.9 mL)およびDes-Martinペルヨージナン(0.39 g)を加えた。アルゴン下の反応混合物を25℃で2時間攪拌し、DCMにより希釈し、10%Na₂S₂O₃により2回、ブラインにより1回洗浄した。アセトン-ヘキサン(hexanes)(1:3から2:3に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、606 mgの2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O, N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロアデノシンを白色のフォームとして得た。

【0 2 2 0】

工程3。2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(RおよびS)-C-メチルアデノシンの調製

【化 1 3 8】



2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O, N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロアデノシン(600 mg、0.686 mmol)の、アルゴン下の0℃でのTHF(7 mL)における溶液に、MeMgBr(THFにおける1.4 M、2 mL)を加えた。反応混合物をアルゴン下において0℃で一晩攪拌した。さらにMeMgBr(1.4 mL)を加え、反応混合物を0℃で2時間攪拌し、その後、RTで30分間攪拌した。0℃に冷却した後、反応混合物を10%硫酸アンモニウムにより非常にゆっくり反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、10%硫酸アンモニウムにより2回洗浄し、10%重炭酸ナトリウムにより1回洗浄した。アセトン-ヘキサン(1:3から2:3に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、315 mgの3'-O-, N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(RおよびS)-C-メチルアデノシンを得た(216 mgの5'-(S)-異性体、ならびに、99 mgの、5'-(S)-異性体および5'-(R)-異性体の混合物、ともに白色のフォームとして)。

【0 2 2 1】

3'-O-, N⁶-ビス(4, 4'-ジメトキシトリチル)-2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(S)-C-メチルアデノシン(TLCでの上側スポット、215 mg)

を、5 mLのTHF、8 mLのAcOHおよび5 mLの水において溶解した。溶液を30℃で15時間攪拌し、濃縮乾固し、トルエンとの共エバポレーションに3回供した。DCMにおける10%~12%のMeOHを用いるシリカでのクロマトグラフィーにより、55 mgの2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(S)-C-メチルアデノシンを白色の固体として得た；¹H NMR (DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H, H4' および H5'), 4.45 (ddd, J_{H,H} = 6.4 および 3.2 Hz, J_{H,F} = 16.4 Hz, 1H, H3'), 5.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.40 (ddd, J_{H,H} = 4.0 および 3.2 Hz, J_{H,F} = 53.2 Hz, 1H, H2'), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 6.23 (dd, J_{H,H} = 3.2 Hz, J_{H,F} = 15.6 Hz, 1H, H1'), 7.38 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, H8), 8.41 (s, 1H, H2)。

10

【0222】

2'-デオキシ-3', N⁶-ジ(4,4'-ジメトキシトリチル)-2'-フルオロ-5'-(RおよびS)-C-メチルアデノシン(主成分としての上側異性体および副成分としての下側異性体、99 mg)を、3 mLのTHF、3 mLのAcOHおよび3 mLの水において溶解し、RTで一晩攪拌した。THFをロータリーエバポレーターで除き、残留する溶液を45℃で45分間加熱し、濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに3回供した。DCMにおける10%~12%のMeOHを用いるシリカでのクロマトグラフィーにより、22 mgの2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(RおよびS)-C-メチルアデノシンを白色の固体として得た。

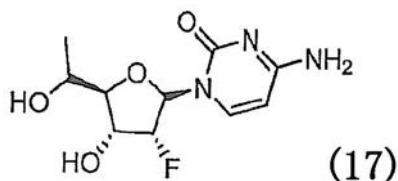
20

【0223】

実施例17

2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-C-メチルシチジン(17)の調製

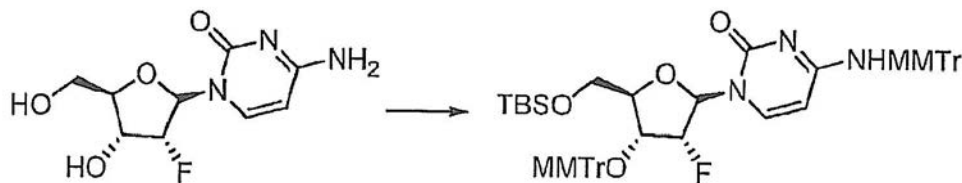
【化139】



30

工程1。5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3-O, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロシチジンの調製

【化140】



40

2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン(20.0 g、81.6 mmol)およびTBDMSCl(14.8 g、98.2 mmol)の無水ピリジン(200 mL)における溶液をRTで一晩攪拌し、その後、濃縮した。残渣を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、24 g(82%)の5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジンを白色の固体として得た。

50

【0224】

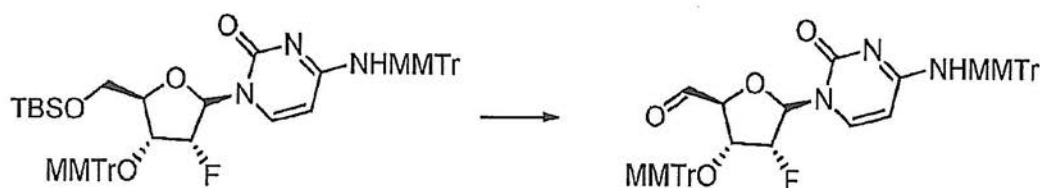
硝酸銀（7 g、41.2 mmol）を、MMTr-Cl（13 g、42.2 mmol）、5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン（5 g、13.9 mmol）およびコリジン（19 g、157 mmol）の無水DCM（50 mL）における溶液に加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌し、ろ過し、飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。酢酸エチル-石油エーテル（1：2から1：1に）を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、11.5 g（91%）の5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3'-O-, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロシチジンを得た。

10

【0225】

工程2。2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O-, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロシチジンの調製

【化141】



20

TBAF（24.4 mL、THFにおける1.0 M）を、5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3'-O-, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロシチジン（11 g、12.2 mmol）の、0℃での無水THF（100 mL）における溶液に加えた。溶液をRTで一晩攪拌し、その後、溶媒をRTにおいて真空中で除いた。残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。アセトン/石油エーテル（1：3）を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、9 g（93%）の2'-デオキシ-3'-O-, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロシチジンを得た。

30

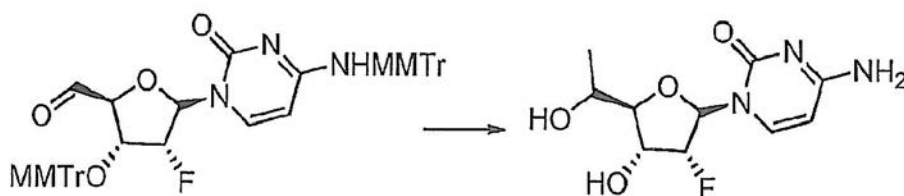
ピリジン（6 mL）およびDesse-Martinペルヨージナン（2.6 g、6 mmol）を、2'-デオキシ-3'-O-, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロシチジン（4 g、5.0 mmol）の、N₂下の0℃での無水DCM（30 mL）における溶液に加えた。反応混合物をRTで2時間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、10% Na₂S₂O₃により2回洗浄し、次いで、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。アセトン-石油エーテル（1：3から2：3に）を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3.5 g（87%）の2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O-, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロシチジンを得た。

【0226】

40

工程3。2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'（RおよびS）-C-メチルシチジンの調製

【化142】



50

MeMgBr (エーテルにおける 3.0 M、5.1 mL) を、N₂ 下において、2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-3-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロシチジン (3 g、3.8 mmol) の、氷-EtOH 浴での無水 THF (50 mL) における溶液に滴下して加えた。反応混合物を RT で 5 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た (1 つの異性体が優勢であった)。アセトン-石油エーテル (1:3 から 2:3 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、1.8 g (58%) の 2'-デオキシ-3-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロ-5'-C-メチルシチジンを得た。

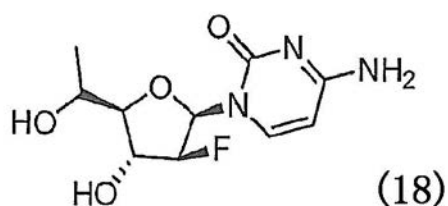
【0227】

2'-デオキシ-3-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロ-5'-C-メチルシチジン (600 mg、0.75 mmol) の AcOH/H₂O (v/v、4:1、20 mL) における溶液を 50 °C で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、水により希釈し、酢酸エチルにより 2 回抽出し、濃縮乾固した。逆相 HPLC でのクロマトグラフィー、その後、SFC 分離によるクロマトグラフィーにより、30 mg (16%) の 2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-(S)-C-メチルシチジンを白色の固体として得た；¹H NMR (CD₃OD): δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 5.99 (dd, J = 17.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H1'), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 5.06-4.92 (m, 1H, H2'), 4.28 (ddd, J_{H,H} = 8.4, 4.4 Hz, J_{H,F} = 21.6 Hz, 1H, H3'), 4.02 (dq, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H, H5'), 3.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H4'), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H, Me)。

【0228】

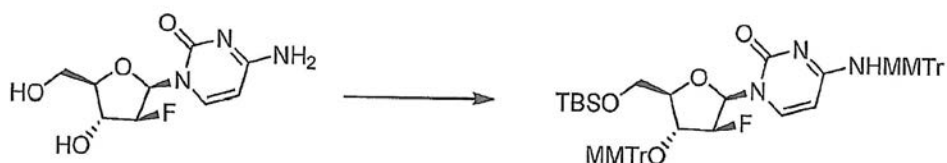
実施例 18

2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-C-メチルアラビノシチジン (18) の調製
【化 143】



工程 1。5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロアラビノシチジンの調製

【化 144】



TBSCl (738 mg、4.9 mmol) を、2'-デオキシ-2'-フルオロアラビノシチジン (1.0 g、4.08 mmol) の、N₂ 下の 0 °C での無水ピリジン (10 mL) における溶液に加え、RT で一晩攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。その後、ピリジンを減圧下でエバポレーションした。残渣を EA により希釈し、水により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2'-フルオロアラ

ピノシチジン（1.3 g、89%）を白色の固体として得た。

【0229】

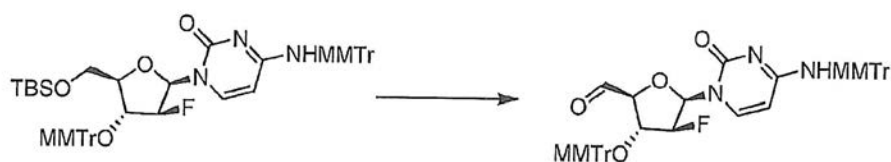
MMTrCl（3.38 g、10.8 mmol）を、5'-O-（*t*-ブチルジメチルシリル）-2'-デオキシ-2'-フルオロアラビノシチジン（1.3 g、3.6 mmol）の無水DCM（15 mL）における溶液に加え、AgNO₃（1.82 g、10.8 mmol）およびコリジン（5.4 mL、39.6 mmol）をそれに加えた。反応混合物をN₂下においてRTで一晩攪拌した。TLCは、反応が十分であったことを示した。その後、反応混合物をろ過し、飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルによって精製して（ヘキサン/E A = 2/1 から 1/1 に）、5'-O-（*t*-ブチルジメチルシリル）-2'-デオキシ-3'-O, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロアラビノシチジンを得た（2.3 g、71%）。

10

【0230】

工程2。2'-デオキシ-5-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロアラビノシチジンの調製

【化145】



20

TBAF（5.08 mL、THFにおける1 M、5.08 mmol）を、5'-O-（*t*-ブチルジメチルシリル）-2'-デオキシ-3'-O, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロアラビノシチジン（2.3 g、2.54 mmol）の、0℃での無水THF（20 mL）における溶液に滴下して加え、RTで一晩攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。その後、溶媒をRTにおいて真空下で除いた。E Aを残渣に加え、水により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルによって精製して（ヘキサン/E A = 1:3）、2'-デオキシ-3'-O, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロアラビノシチジンを得た（1.7 g、85%）。

30

【0231】

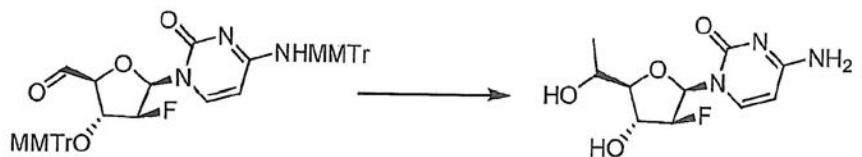
ピリジン（2.55 mL、32.3 mmol）およびDesse-Martin（1.1 g、1.2 当量）を、2'-デオキシ-3'-O, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロアラビノシチジン（1.7 g、2.15 mmol）の、N₂下の0℃での無水CH₂Cl₂（15 mL）における溶液に加えた。反応混合物をRTで2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。その後、反応混合物をE Aにより希釈した。有機層を10% Na₂S₂O₃により2回洗浄し、続いて、水およびブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルによって精製して（ヘキサン/E A = 1:3）、2'-デオキシ-5-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O, N⁴-ジ（4-メトキシトリチル）-2'-フルオロアラビノシチジンを得た（1.15 g、68%）。

40

【0232】

工程3。2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-C-メチルアラビノシチジンの調製

【化 1 4 6】



MeMgBr (4.17 mL、5.84 mmol) を、N₂ 下において、2'-デオキシ-5-C, 5'-O-ジデヒドロ-3'-O, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロアラビノシチジン (1.15 g、1.46 mmol、1 当量) の、氷-EtOH 浴によって冷却された無水 THF (25 mL) における溶液に滴下して加えた。反応混合物を RT で 5 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。その後、反応混合物を飽和 NH₄Cl により反応停止させた。EA を抽出のために混合物に加えた。有機層を水により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルによって精製して (ヘキサン (hexanes) / EA = 1 / 1 から 1 / 3 に)、2'-デオキシ-3'-O, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロ-5'-C-メチルアラビノシチジンを得た (1.0 g、85%)。

【0 2 3 3】

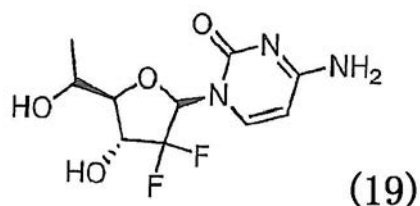
2'-デオキシ-3'-O, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-2'-フルオロ-5'-C-メチルアラビノシチジン (200 mg、0.24 mmol) の AcOH / H₂O (v / v = 4 : 1、10 mL) における溶液を 50 °C で一晩攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。その後、溶媒を真空下でエバポレーションし、残渣を水により希釈し、EA により 2 回抽出して、かなりの不純物を除いた。水層を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、DCM における 5% ~ 12% の MeOH を用いるシリカでのクロマトグラフィーによって精製して、2'-デオキシ-2'-フルオロ-5'-C-メチルアラビノシチジンを得た (61 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.14 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.74 (br s, 1H), 4.11-4.35 (m, 1H), 4.79-5.00 (m, 2H), 5.71-5.82 (m, 2H), 6.01, 6.07 (それぞれ d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57 & 7.74 (それぞれ dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H)。

【0 2 3 4】

実施例 19

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) -C-メチルシチジン (19) の調製

【化 1 4 7】



工程 1。5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)シチジンの調製

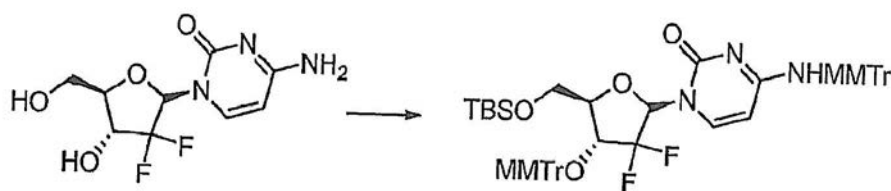
10

20

30

40

【化 1 4 8】



2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (51.0 g、170.7 mmol) の無水ピリジン (500 mL) における氷冷溶液に、TBS-Cl (32 g、208 mmol) を N_2 下で少量ずつ加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を EA (1000 mL) により希釈し、水およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、粗 5'-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (63 g、96%) を白色の固体として得た。これを、さらなる精製を行うことなく使用した。

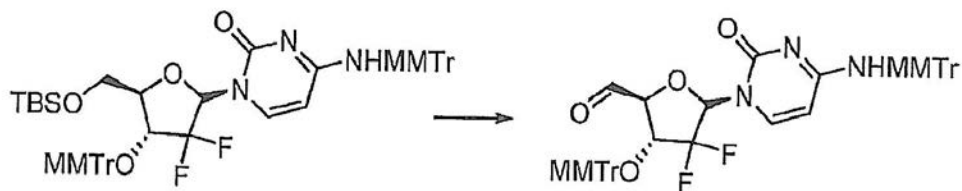
【0 2 3 5】

5'-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (60 g、160 mmol)、 $AgNO_3$ (77.8 g、510 mmol) およびコリジン (159.8 g、1.32 mol) の無水 DCM (800 mL) における混合物に、MMTr-Cl (156.8 g、510 mmol) を N_2 下で少量ずつ加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。反応混合物を Buchner ロートでろ過し、ろ液を飽和 $NaHCO_3$ 溶液により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 3/1 から 2/1 に)、粗 5'-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N^4 -ジ(4-メトキシトリチル)シチジンを得た (200 g)。

【0 2 3 6】

工程 2。2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N^4 -ビス(4-メトキシトリチル)シチジンの調製

【化 1 4 9】



5'-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N^4 -ジ(4-メトキシトリチル)シチジン (200 g、210 mmol) の無水 THF (322 mL) における氷冷溶液に、TBAF (THF における 1 M 溶液、330 mmol) を N_2 下で滴下して加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣を EA (800 mL) に溶解した。溶液を水およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (CH_2Cl_2 /EA = 10/1 から 5/1 に)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N^4 -ジ(4-メトキシトリチル)シチジンを得た (128 g、73%) ; ^1H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) : δ 7.45-7.39 (m, 4H), 7.35-6.91 (m, 29H), 6.76 (dd, J = 8.8 Hz, 2.

4 Hz, 4H), 6.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 15.2$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 3.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H).

【0237】

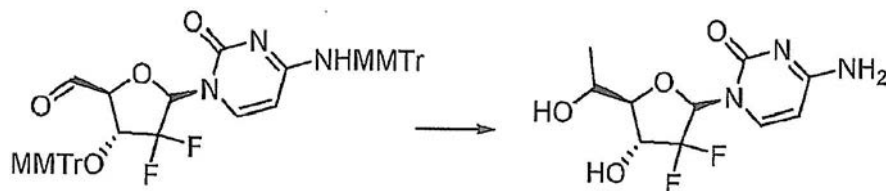
ピリジン (2.85 g、36 mmol) の、10℃での無水DMSO (30 mL) における溶液に、TFA (2.05 g、18 mmol) を滴下して加えた。混合物を、透明な溶液が形成されるまでRTで攪拌した。この溶液を、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル) シチジン (24.2 g、30 mmol) およびDCC (18.6 g、90 mmol) の、10℃での無水DMSOにおける溶液に滴下して加えた。混合物を、TLCによってチェックしながら、R.T. で12時間攪拌した。混合物を水 (200 mL) により反応停止させ、10℃で1時間攪拌した。沈殿物をろ過によって除き、ろ液をEtOAc (1000 mL) により抽出した。一緒にした有機層をブライン (200 mL) によって洗浄し、無水Na₂SO₄によって乾燥した。溶液を濃縮し、残渣をカラムによって精製して (シリカゲル、EtOAc/石油エーテル=1/1から2/1に)、2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ビス (4-メトキシトリチル) シチジンを得た (21 g、88%)。これを、さらなる精製を何ら行うことなく、次の工程で使用した。

10

20

【0238】

工程3. 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-C-メチルシチジンの調製
【化150】



30

2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル) シチジン (21 g、26.08 mmol) の、無水THF (200 mL) における、氷-EtOH浴の冷溶液に、MeMgBr (エーテルにおける3M溶液、31.3 mL、78.23 mmol) をN₂下で滴下して加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌した。混合物を飽和NH₄Clにより反応停止させ、EAにより抽出した (500 mLで3回)。一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムによって精製して (EA/PE=10/1から3/2に)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル) -5'-C-メチルシチジンを得た (13 g、61%、主成分：副成分=93:7); ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃): δ 7.41-7.05 (m, 27H), 6.77-6.74 (m, 4H), 6.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 6H), 3.03-3.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

40

【0239】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル) -5'-C-メチルシチジン (4.1 g、5 mmol) を50 mLのAcOH/H₂O (v/v=4:1) に溶解した。混合物を50℃で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (30 mL) により希釈し、EAにより (20 mLで2回) 抽出して、かな

50

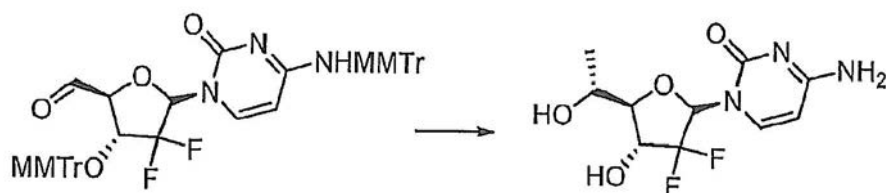
りの不純物を除いた。2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (1.2 g、87%) をカラム分離の後で得た。¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0240】

実施例 20

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R)-C-メチルシチジン (20) の調製 10

【化151】



2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)シチジン (6.0 g、7.4 mmol) の、無水 THF (30 mL) における、氷-EtOH 浴の冷溶液に、MeMgBr (エーテルにおける 3 M 溶液) (10 mL、30 mmol) を N₂ 下で滴下して加えた。添加後、反応混合物を RT で一晩攪拌した。その後、反応を飽和 NH₄Cl によって停止させた。混合物を EA により抽出した (100 mL で 2 回)。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 3/1 から 1/1 に)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-5' (R および S)-C-メチルシチジンを得た (3.6 g、58.8%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.08 (m, 26H), 6.80-6.84 (m, 4H), 6.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 7H), 3.77 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

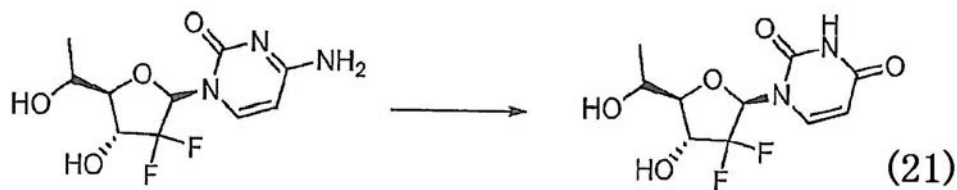
【0241】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-5' (R および S)-C-メチルシチジン (3 g、3.65 mmol) を 20 mL の AcOH/H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (10 mL) により希釈し、EA により洗浄した (10 mL で 2 回)。水層を凍結乾燥し、残渣を調製用 SFC によって精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (300 mg、29.7%) および 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R)-C-メチルシチジン (80 mg、7.9%) をともに白色の固体として得た。5' (R)-異性体: ¹H NMR (400 Hz, CD₃OD): δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 3.97-3.99 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES I-MS: m/z 555 [2M + H]⁺, 278 [M + H]⁺.

【0242】

実施例 2 1

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルウリジン (21) の調製
【化 1 5 2】



10

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (1 g、3.6 mmol)、無水酢酸 (2.2 g、21.6 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P、12 mg、0.1 mmol) およびピリジン (20 mL) の溶液を出発物質の消失まで攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により反応停止させた。水層を EA により抽出し、有機層をブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.35 g の 2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジンを 93% の収率で得た。

20

【0 2 4 3】

2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (1 g、2.48 mmol) の、DME (30 mL) および H₂O (20 mL) における溶液を、125℃で9時間、密封されたフラスコにおいて加熱した。揮発物をエバポレーションし、残渣のクロマトグラフィーにより、600 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルウリジン (67%) を無色の固体として得た。これを 20 mL の飽和 NH₃/MeOH 溶液に溶解した。混合物を 0℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、440 mg (95%) の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルウリジンを得た；¹H NMR (400 Hz) (DMSO-d₆): δ 11.55 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30

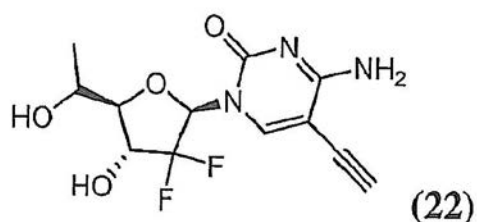
【0 2 4 4】

実施例 2 2

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-エチニル-5' (S)-C-メチルシチジン (22) の調製

40

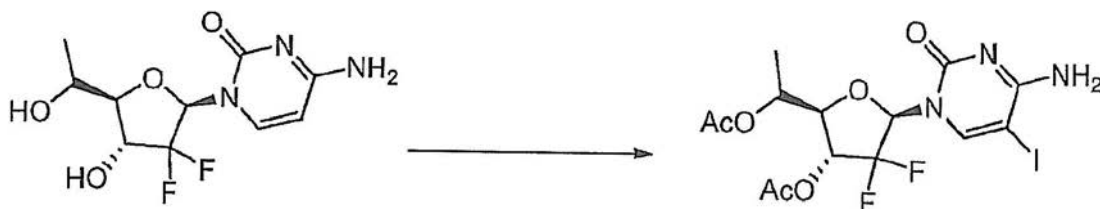
【化 1 5 3】



工程 1。2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5'-ヨード-5' (S)-C-メチルシチジンの調製

50

【化 1 5 4】



2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (1 g、3.6 mmol)、無水酢酸 (2.2 g、21.6 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P、12 mg、0.1 mmol) およびピリジン (20 mL) の溶液を出発物質の消失まで攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により反応停止させた。水層をジエチルエーテルにより抽出し、有機層を水により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.35 g の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-3', 5'-O, N⁴-トリアセチルシチジンを 93% の収率で得た。

10

【0 2 4 5】

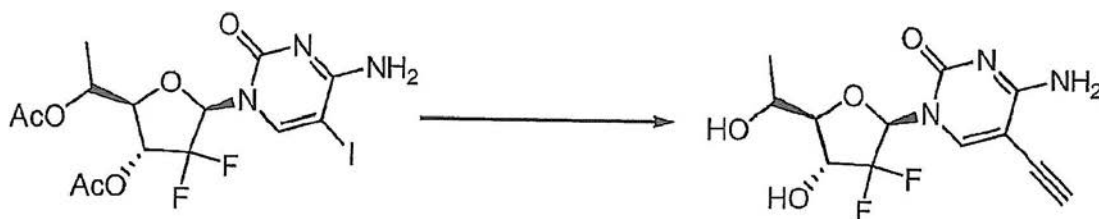
2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-3', 5'-O, N⁴-トリアセチルシチジン (1.5 g、3.7 mmol) を I₂ (3 g、11.8 mmol) のメタノール (300 mL) における溶液に溶解した。反応液を還流し、TLC によってモニターした。完了したとき、少量のチオ硫酸ナトリウムを加えて、反応を停止させた。溶媒を除き、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、500 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5'-ヨード-5' (S)-C-メチルシチジンを 27% の収率で得た。

20

【0 2 4 6】

工程 2。2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-エチニル-5'-C-メチルシチジンの調製

【化 1 5 5】



30

2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5'-ヨード-5' (S)-C-メチルシチジン (500 mg、1.03 mmol)、無水酢酸 (648 mg、6.1 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P、12 mg、0.1 mmol) およびピリジン (20 mL) の溶液を出発物質の消失まで攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により反応停止させた。水層をジエチルエーテルにより抽出し、有機層を水により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、500 mg の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-ヨード-5' (S)-C-メチル-3', 5'-O-, N⁴-トリアセチルシチジンを 92% の収率で得た。

40

【0 2 4 7】

トリエチルアミン (303 mg、3 当量) の CH₃CN (30 mL) における窒素脱気された溶液に、エチニルトリメチルシラン (196 mg、2 当量)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-ヨード-5' (S)-C-メチル-3', 5'-O-, N⁴-トリアセチルシチジン (500 mg、1 当量)、Pd(PPh₃)₂

50

C l₂ (8.4 mg、0.012 当量) および C u I (2.3 mg、0.012 当量) を加え、混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。溶媒を除いた後、残渣をろ過し、濃縮し、P E : E t O A c (2 : 1) により溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、200 mg (42%) の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-(S)-C-メチル-3', 5'-O-, N⁴-トリアセチル-5-(トリメチルシリルエチニル)シチジンを白色の固体として得た。これを 20 mL の飽和 N H₃ / M e O H 溶液に溶解した。混合物を R T で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、110 mg (91%) の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-エチニル-5'-C-メチルシチジンを得た; ¹H NMR (400 Hz) (M e O D - d 4): δ 8.34 (s, 1H), 6.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

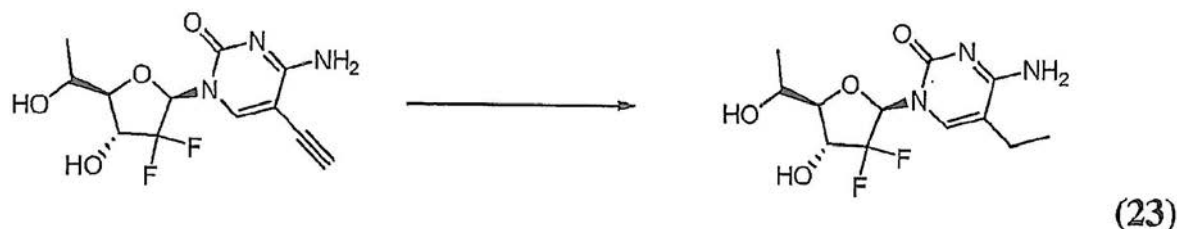
【0248】

実施例 23

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-エチル-5'-(S)-C-メチルシチジン (23) の調製

【化156】

20



2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-エチニル-5'-(S)-C-メチルシチジン (50 mg) の E A (50 mL) における溶液に、P d / C (50 mg) を 25℃で加えた。その後、混合物を 1 a t m での H₂ 雰囲気のもとで 4 時間攪拌した。溶媒を真空下で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、40 mg の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-エチル-5'-C-メチルシチジンを得た (79%); ¹H NMR (400 Hz) (M e O D - d 4): δ 7.80 (s, 1H), 6.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.35 (q, 2H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

30

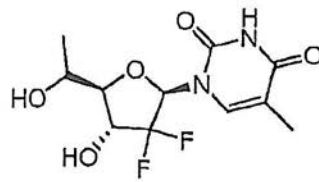
【0249】

実施例 24

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-(S)-C-メチルチミジン (24) の調製

40

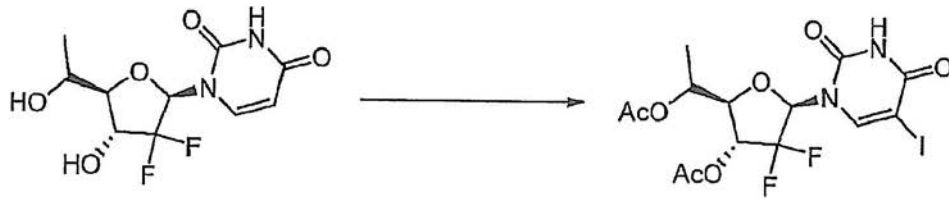
【化 1 5 7】



(24)

工程 1。2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-ヨード-5'-C-メチルウリジンの調製 10

【化 1 5 8】



20

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルウリジン (200 mg、0.72 mmol)、無水酢酸 (466 mg、4.3 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP、12 mg、0.1 mmol) およびピリジン (20 mL) の溶液を出発物質の消失まで攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により反応停止させた。水層をジエチルエーテルにより抽出し、有機層を水により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、236 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルウリジンを 91% の収率で得た。

【0 2 5 0】

230 mg (0.64 mmol) の 2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルウリジン、210 mg (0.83 mmol) の I₂ および 766 mg の CAN の、25 mL の MeCN における混合物を周囲温度で攪拌した。ヨウ素化が (TLC によってモニターされたように) 完了したとき、溶媒を減圧下でエバポレーションした。得られた残渣を、酢酸エチル (15 mL)、5% NaHSO₃/H₂O (5 mL) および飽和 NaCl/H₂O (5 mL) の冷混合物により処理した。有機層を分離し、水層を EtOAc により抽出した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、245 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-ヨード-5' (S)-C-メチルウリジンを 80% の収率で得た。

30

【0 2 5 1】

工程 2。2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルチミジンの調製

【化 1 5 9】



40

2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-ヨード-5' 50

(S)-C-メチルウリジン (245 mg、0.5 mmol) および Pd (PPh₃) Cl₂ (40 mg) の無水 THF (30 mL) における混合物を Ar 雰囲気下で 10 分間還流した。その後、AlMe₃ を、セプタムを介してシリンジによって滴下して加え、溶液を一晩還流した。RT に冷却した後、水 (20 mL) を反応液に加え、混合物を DCM により抽出した。抽出液を乾燥し、減圧下でエバポレーションした。残渣を調製用 TLC によって精製して、2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5 (S)-C-メチルチミジン (50 mg) を 26% の収率で得た。

【0252】

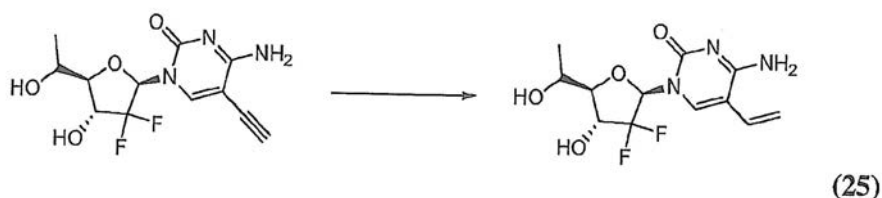
2'-デオキシ-3', 5'-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5 (S)-C-メチルチミジン (50 mg、mmol) を 20 mL の飽和 NH₃/MeOH 溶液に溶解した。混合物を 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、30 mg の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5 (S)-C-メチルチミジンを得た (77%) ; ¹H NMR (400 Hz) (DMSO-d₆) : δ 7.57 (s, 1H), 6.11 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H) .

【0253】

実施例 25

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5-ビニル-5 (S)-C-メチルシチジン (25) の調製

【化160】



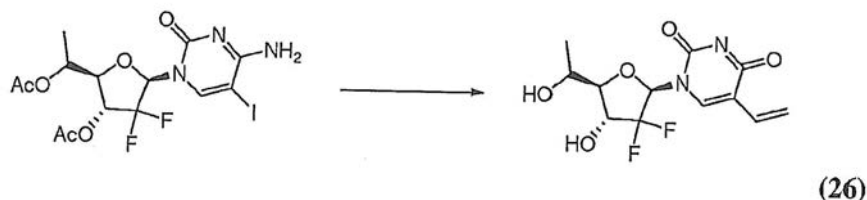
2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5-エチニル-5 (S)-C-メチルシチジン (30 mg、1 当量) の EA (50 mL) における溶液に、Lindlar Pd (30 mg) を 25 °C で加えた。その後、混合物を 1 atm の H₂ 雰囲気のもとで 4 時間攪拌した。溶媒を真空下で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、22 mg の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5-ビニル-5 (S)-C-メチルシチジンを得た (73%) ; ¹H NMR (400 Hz) (MeOD-d₄) : δ 8.24 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.21 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H) .

【0254】

実施例 26

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5 (S)-C-メチル-5-ビニルウリジン (26) の調製

【化 1 6 1】



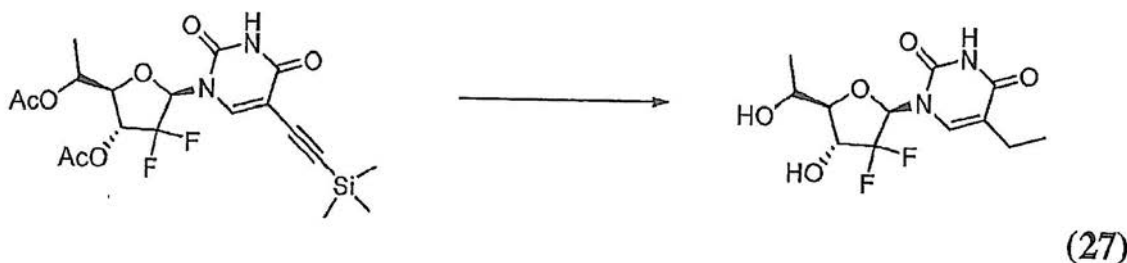
PdCl₂(PPh₃)₂ (15.8 mg、0.022 mmol) のアセトニトリル (10 mL) における溶液に、2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-ヨード-5' (S)-C-メチルウリジン (110 mg、0.23 mmol) およびエテニルトリブチルスタンナン (143 mg、0.45 mmol) を加えた。混合物を加熱して還流させ、一晩攪拌し、セライトでろ過し、減圧下でエバポレーションして、溶媒を除いた。油状残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、50 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-ビニル-5' (S)-C-メチルウリジンを 50 % の収率で得た。これを 20 mL の飽和 NH₃/MeOH 溶液に溶解した。混合物を 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、20 mg の生成物を得た。この生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、7 mg の 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-5-ビニルウリジンを得た (18 %) ; ¹H NMR (400 Hz) (DMSO-d₆) : δ 8.17 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H) .

【0 2 5 5】

実施例 27

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5-エチル-5' (S)-C-メチルウリジン (27) の調製

【化 1 6 2】



2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-(トリメチルシリルエチニル)-5' (S)-C-メチルウリジン (79 mg、0.18 mmol) を飽和 NH₃/MeOH (20 mL) に溶解した。混合物を 25 °C で 20 時間攪拌した。溶媒を除き、粗製物を MeOH (10 mL) に溶解した。Pd/C (5 %、10 mg) を加え、混合物を H₂ (1 atm) 下において 25 °C で 30 時間攪拌した。その後、触媒をろ過によって除き、ろ液をエバポレーションして乾固した。残渣をシリカゲルでのカラムによって精製して (DCM/MeOH = 1 : 10)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5-エチル-5' (S)-C-メチルウリジンを得た (19 mg、2 工程で

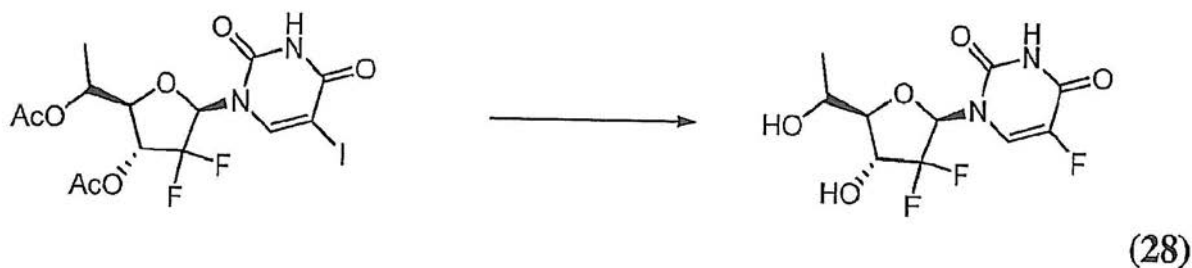
36%) ; ^1H NMR (400 Hz, D_2O) : δ 7.41 (s, 1H), 6.02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.15–4.23 (m, 1H), 3.93 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 2.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ; LCMS (ESI) : 307 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0256】

実施例28

2'-デオキシ-5'-(S)-C-メチル-2', 2', 5-トリフルオロウリジン (28) の調製 10

【化163】



20

2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-ヨード-5'-(S)-C-メチルウリジン (320 mg、0.66 mmol)、ヘキサメチルニズ (429 mg、1.32 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド (46 mg、0.066 mmol) および 1,4-ジオキサン (20 mL) を 80 °C で 2 時間攪拌した。完了したとき、溶媒を減圧下において 45 °C で除き、残渣を調製用 TLC で精製して、245 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-(トリメチルスタンニル)-5'-(S)-C-メチルウリジンを 71 % の収率で得た。

【0257】

30

乾燥した丸底フラスコ (25 mL) に、2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5-(トリメチルスタンニル)-5'-(S)-C-メチルウリジン (245 mg、0.47 mmol)、MeCN (15 mL) および Selectfluor (177 mg、0.51 mmol) を加えた。混合物を 55 °C で 10 時間攪拌し、その期間中、反応の進行を TLC によって追跡した。これを、出発物質が完全に消費されるまで行った (約 10 時間)。溶媒を除き、粗混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、50 mg の 2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-5'-(S)-C-メチル-2', 2', 5-トリフルオロウリジンを得た (30%)。

【0258】

40

2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-5'-(S)-C-メチル-2', 2', 5-トリフルオロウリジン (50 mg、mmol) を 20 mL の飽和 NH_3/MeOH 溶液に溶解した。混合物を 0 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除いた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、30 mg の 2'-デオキシ-5'-(S)-C-メチル-2', 2', 5-トリフルオロウリジンを得た (77%) ; ^1H NMR (400 Hz) (MeOD- d_4) : δ 8.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.31–4.22 (m, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ; ^{19}F NMR (400 Hz) (MeOD- d_4) : δ -121.15 (t, $J = 44.7$ Hz, 2F), δ -169.8 50

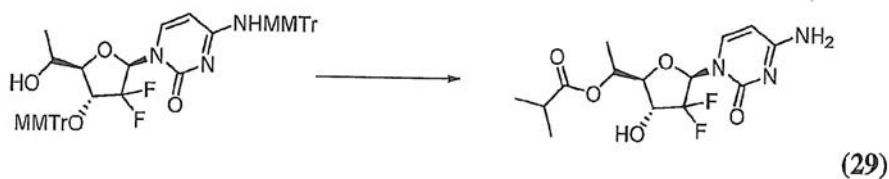
9 (s, 1F).

【0259】

実施例 29

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-O-イソブチリル-5' (S)-C-メチルシチジン (29) の調製

【化164】



2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O, N⁴-ジ(4'-メトキシトリチル)-5' (S)-C-メチルシチジン (1.64 g, 2 mmol)、イソ酪酸 (211 mg, 2.4 mmol) および DMAP (0.12 g, 1 mmol) の DCM (20 mL) における混合物に、EDCI (1.15 g, 6 mmol) を加えた。混合物を、TLC によってチェックしながら、N₂ 下において RT で 16 時間攪拌した。その後、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。溶媒を除き、残渣をカラムによって精製して (PE: E 20
A = 1:1)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O, N⁴-ジ(4'-メトキシトリチル)-5'-O-イソブチリル-5' (S)-C-メチルシチジンを得た (1.2 g, 67%)。

【0260】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O, N⁴-ジ(4'-メトキシトリチル)-5'-O-イソブチリル-5' (S)-C-メチルシチジン (900 mg) を 80% HOAc (20 mL) に溶解した。混合物を、TLC によってチェックしながら、60℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣を調製用 HPLC (HCOOH 系) によって精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-O-イソブチリル-5' (S)-C-メチルシチジンを白色の固体として得た (120 mg, 35%) ; 1H 30
NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (dt, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 1H), 4.31 (dt, J₁ = 8 Hz, J₂ = 12.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 2.67-2.74 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.21 (m, 6H); ESI-LCMS: m/z 348 [M + H]⁺, 370 [M + Na]⁺, 717 [2M + Na]⁺.

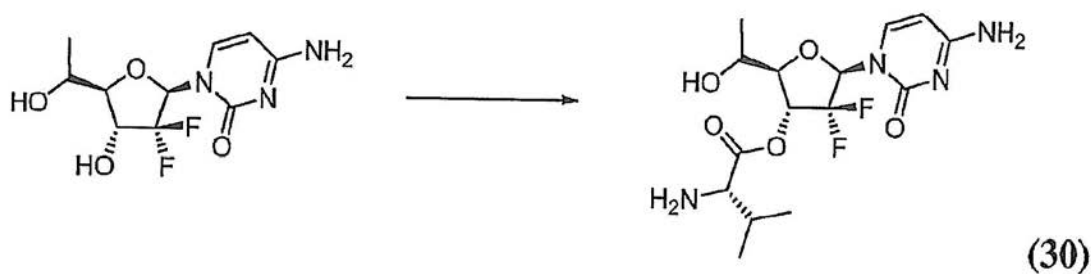
【0261】

実施例 30

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-3'-O-(L-バロニル)シチジン (30) の調製

40

【化 1 6 5】



10

(N-tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン (0.78 g、3.6 mmol) および CDI (0.58 g、3.6 mmol) を無水 THF (15 mL) に懸濁した。混合物を RT で 1 時間攪拌し、その後、50 °C に加温した。攪拌を 30 分間続けた。その後、混合物を RT に冷却し、この溶液を、RT において、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (0.90 g、3.25 mmol)、DMA P (37 mg、0.3 mmol) および TEA (10 mL) の無水 DMF (20 mL) における溶液に滴下して加えた。添加後、混合物を RT で 20 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮して、THF および TEA を除いた。その後、溶液を EA で希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をカラムによって精製して (純 EA)、3'-O-(N-tert-ブトキシカルボニル)-L-バリニル)-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジンを白色のフォームとして得た (1.04 g、67%)。これを HCl の EA における溶液 (4 N、150 mL) に溶解した。混合物を RT で 10 時間攪拌した。溶媒を除いて、粗生成物を得た。この粗生成物を中性の調製用 HPLC によってさらに精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-3'-O-(L-バリニル)シチジンを白色の固体として得た (410 mg、50%) ; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49-5.56 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 6H) ; ESI-MS : 753 [2M + H]⁺, 377 [M + H]⁺.

20

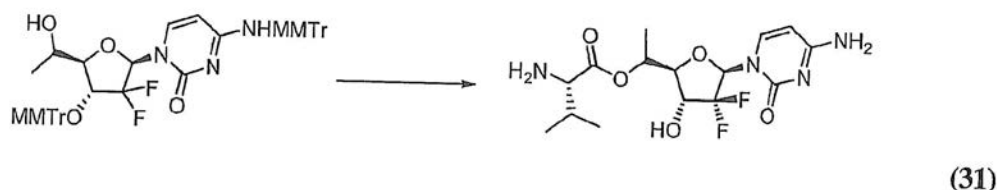
30

【0 2 6 2】

実施例 3 1

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-5'-O-(L-バリニル)シチジン (31) の調製

【化 1 6 6】



40

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-5' (S)-C-メチルシチジン (2.0 g、2.43 mmol)、EDC I (933 mg、4.86 mmol) および DMA P (179 mg、1.46 mmol) の無水 DCM (20 mL) における混合物に、N-Boc-L-Val (529 mg、2.43 mmol) を N₂ 下で加えた。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N

50

a H C O₃ 溶液により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (P E / E A = 3 / 1 から 2 / 1 に)、5' - O - (N - (t - ブトキシカルボニル) - L - バリニル) - 2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - 3' - O, N⁴ - ジ (4 - メトキシトリチル) - 5' (S) - C - メチルシチジンを得た (1.4 g、56%)。

【0263】

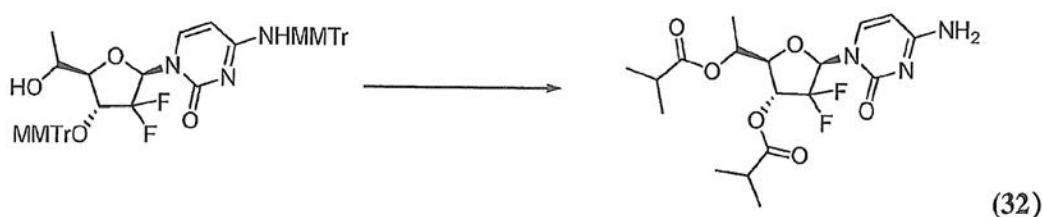
5' - O - (N - (t - ブトキシカルボニル) - L - バリニル) - 2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - 3' - O, N⁴ - ジ (4 - メトキシトリチル) - 5' (S) - C - メチルシチジン (1.1 g、1.08 mmol) の E A (5 mL) における溶液に、4 N の H C l / E A (15 mL) を加えた。反応混合物を R T で一晩攪拌し、濃縮して残渣にした。この残渣を調製用 H P L C (H C O O H 系) によって精製して、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - 5' (S) - C - メチル - 5' - O - (L - バリニル) シチジン (55 mg、13.6%) を白色の固体として得た；¹H N M R (400 H z) (D₂O) : δ 8.29 (s, 0.8 H), 7.47 (d, J = 7.6 H z, 1 H), 5.99 (t, J = 8.0 H z, 1 H), 5.92 (d, J = 7.6 H z, 1 H), 5.32 - 5.25 (m, 1 H), 4.25 - 4.17 (m, 1 H), 3.98 - 3.93 (m, 2 H), 2.25 - 2.17 (m, 1 H), 1.29 (t, J = 6.4 H z, 3 H), 0.88 (d, J = 6.8 H z, 1 H), 0.85 (d, J = 6.8 H z, 1 H)。

【0264】

実施例 3 2

2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - 3', 5' - O - ジ (イソブチリル) - 5' (S) - C - メチルシチジン (32) の調製

【化 167】



2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - 3' - O - , N⁴ - ジ (4 - メトキシトリチル) - 5' (S) - C - メチルシチジン (5 g、6.08 mmol) を 30 mL の A c O H / H₂O (v / v = 4 : 1) に溶解した。混合物を R T で 5 時間攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣をシリカゲルカラムによって精製して (P E / E A = 1 / 1 から 1 / 5 に)、2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - N⁴ - (4 - メトキシトリチル) - 5' (S) - C - メチルシチジンを得た (2.1 g、60%)。¹H N M R (400 H z) (D M S O) : δ 8.56 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.0 H z, 1 H), 7.26 - 7.09 (m, 13 H), 6.80 (d, J = 8.8 H z, 1 H), 6.25 (d, J = 7.6 H z, 1 H), 6.13 (d, J = 6.8 H z, 1 H), 5.91 (t, J = 8.4 H z, 1 H), 5.05 - 5.03 (m, 1 H), 4.08 - 4.04 (m, 1 H), 3.77 - 3.75 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.51 (dd, J = 8.0, 2.8 H z, 1 H), 1.12 (d, J = 6.8 H z, 1 H)。

【0265】

2' - デオキシ - 2', 2' - ジフルオロ - N⁴ - (4 - メトキシトリチル) - 5' (S) - C - メチルシチジン (2.0 g、3.64 mmol)、E D C l (1.4 g、7.

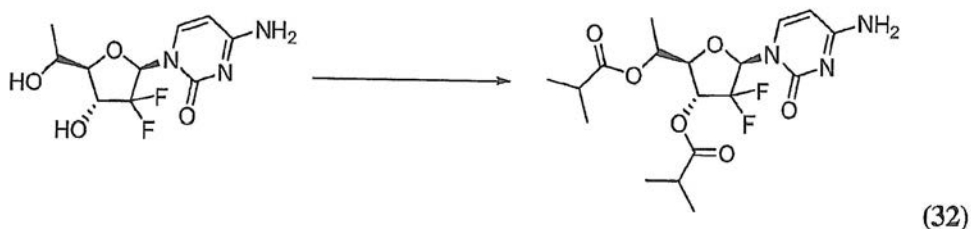
28 mmol) および DMAP (270 mg、2.18 mmol) の無水 DCM (20 mL) における混合物に、イソ酪酸 (961 mg、10.92 mmol) を N_2 下で加えた。反応混合物を RT で 3 時間撹拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE:EA = 3/1 から 2/1 に)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジ (イソブチリル) - N^4 - (4-メトキシトリチル) -5' (S) -C-メチルシチジンを得た (1.8 g、71.7%)。これを 20 mL の AcOH/ H_2O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50 °C で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を調製用 HPLC によって精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジ (イソブチリル) -5' (S) -C-メチルシチジンを得た (480 mg、48%)。

^1H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.21-1.15 (m, 12H)。

【0266】

代替法

【化168】



2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) -C-メチルシチジン (0.8 g、2.89 mmol) を 20 mL の DMF-DMA に溶解した。混合物を RT で 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除いて、粗 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ- N^4 - (N, N-ジメチルアミノメチレン) -5' -C-メチルシチジンを得た (998 mg)。これを、さらなる精製を何ら行うことなく、次の工程のために使用した。

【0267】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ- N^4 - (N, N-ジメチルアミノメチレン) -5' -C-メチルシチジン (950 mg、2.86 mmol)、EDCl (1.1 g、5.72 mmol) および DMAP (210 mg、1.72 mmol) の無水 DMF (10 mL) における混合物に、イソ酪酸 (756 mg、8.58 mmol) を N_2 下で加えた。反応混合物を RT で 5 時間撹拌した。反応が複雑であった。その後、EDCl (1.1 g、5.72 mmol)、DMAP (210 mg、1.72 mmol) およびイソ酪酸 (756 mg、8.58 mmol) を溶液に加え、RT で一晩撹拌した。反応混合物を EA により希釈し、水およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、粗 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジ (イソブチリル) - N^4 - (N, N-ジメチルアミノメチレン) -5' (S) -C-メチルシチジンを得た (750 mg)。これを、さらなる精製を何ら行うことなく、次の工程のために使用した。

【0268】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジ (イソブチリル) - N^4 -

⁴ - (N, N-ジメチルアミノメチレン) - 5' (S) - C-メチルシチジン (700 mg、1.48 mmol) を 10 mL の AcOH/H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を調製用 HPLC によって精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジ(イソブチリル) - 5' (S) - C-メチルシチジンを得た (220 mg、35.6%)。¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.22-1.17 (m, 12H).

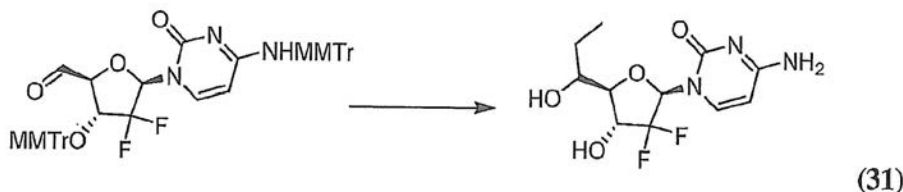
10

【0269】

実施例 33

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) - C-エチルシチジン (33) の調製

【化169】



20

2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)シチジン (3 g、3.72 mmol) の、無水 THF (10 mL) における、氷-EtOH 浴の冷溶液に、EtMgBr (エーテルにおける 3 M 溶液) (5 mL、15 mmol) を N₂ 下で滴下して加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl によって反応停止させた。生成物を EA により抽出した (50 mL で 2 回)。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 3/1 から 1/1 に)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル) - 5' (S) - C-エチルシチジンを得た (1.7 g、54.6%)。

30

【0270】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル) - 5' (S) - C-エチルシチジン (1.3 g、1.56 mmol) を 15 mL の AcOH/H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (3 mL) により希釈し、EA により (2 mL で 2 回) 抽出して、かなりの不純物を除いた。水層を調製用 HPLC 分離に供して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) - C-エチルシチジンを得た (42 mg、5%)。¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

【0271】

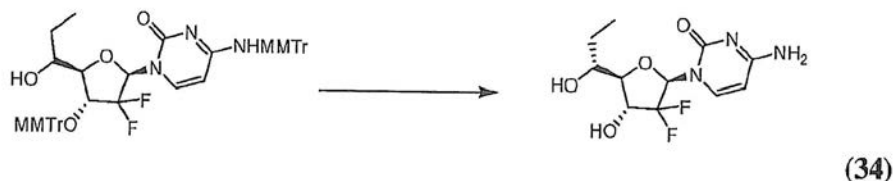
実施例 34

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R) - C-エチルシチジン (34)

50

の調製

【化 170】



10

CrO₃ (478 mg、4.79 mmol) の無水DCM (15 mL) における氷冷懸濁物に、無水ピリジン (0.77 mL、9.57 mmol) およびAc₂O (0.45 mL、4.79 mmol) をN₂下で加えた。混合物を、混合物が均一になるまで、RTで約10分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)-5'-C-エチルシチジン (1.0 g、1.2 mmol) の無水DCM (5 mL) における溶液を加えた。得られた混合物をRTで一晩攪拌した。反応は、HPLCによって、完了していることが検出された。反応混合物をEA (100 mL) により希釈し、NaHCO₃ 溶液により2回洗浄し、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (EA / PE = 1 / 2)、所望される2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-C-エチルシチジンを得た (505 mg、50.6%)。

20

【0272】

2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-C-エチルシチジン (505 mg、0.605 mmol) の95% EtOH (10 mL) における冷溶液に、NaBH₄ (46 mg、1.21 mmol) をN₂下で加えた。反応混合物をRTで7時間攪拌した。溶媒をエバポレーションした。残渣をEA (30 mL) により希釈し、飽和NaHCO₃ およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。この残渣を調製用TLCによって精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-C-エチルシチジンを得た (320 mg、63.1%)。これを10 mLのAcOH/H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を50℃で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (3 mL) により希釈し、EAにより (2 mLで2回) 抽出して、かなりの不純物を除いた。濃縮して残渣にし、この残渣を、DCM/MeOH = 10:1により溶出するシリカゲルカラムによって精製して、生成物を得た (80 mg、S:R = 3:7)。60 mgをSFC分離に供して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-(R)-C-エチルシチジンを得た (17 mg、S:R = 7:93)。¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 0.07 H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.20 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.33-4.25 (m, 1 H), 3.84-3.79 (m, 2 H), 1.66-1.51 (m, 2 H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

30

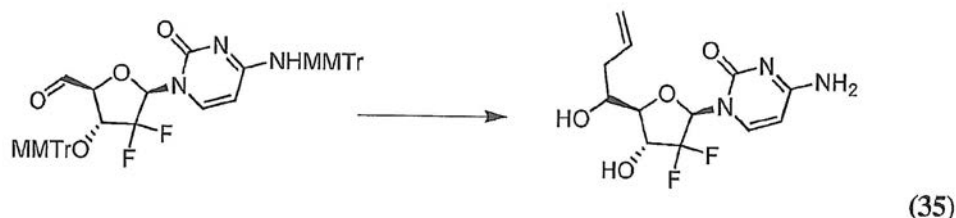
40

【0273】

実施例 35

5'-(S)-C-アシル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (35) の調製

【化 1 7 1】



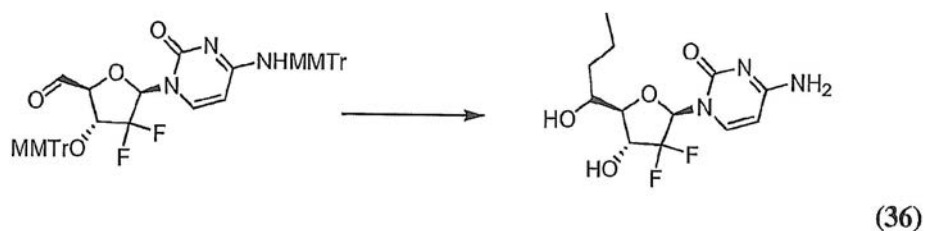
2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)シチジン (3 g、3.72 mmol) の、無水 THF (10 mL) における、氷-EtOH 浴の冷溶液に、アリルMgBr (THF における 1 M 溶液) (15 mL、15 mmol) を N₂ 下で滴下して加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl によって反応停止させた。生成物を EA により抽出した (50 mL で 2 回)。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 3/1 から 1/1 に)、5'-(S)-C-アリル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)シチジンを得た (1.1 g、34.9%)。これを 15 mL の AcOH/H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50 °C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (3 mL) により希釈し、EA により (2 mL で 2 回) 抽出して、かなりの不純物を除いた。水層を SFC 分離に供して、5'-(S)-C-アリル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (5 mg、1.3%) を得た；¹H NMR (400 Hz) (D₂O) : δ 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70-5.59 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H) そして、3'-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル)-5'-(R)-C-アリル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジン (5 mg、1.3%)。

【0 2 7 4】

実施例 3 6

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5'-(S)-C-プロピルシチジン (36) の調製

【化 1 7 2】



2'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル)シチジン (3 g、3.72 mmol) の、無水 THF (10 mL) における、氷-EtOH 浴の冷溶液に、PrMgBr (THF における 2 M 溶液) (8 mL、16 mmol) を N₂ 下で滴下して加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl によって反応停止させた。生成物を EA により抽出した (50 mL で 2 回)。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 3/1 から 1/1 に)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メト

キシトリチル) - 5' - プロピルシチジン (1.3 g、41.1%) を混合物として得た。

【0275】

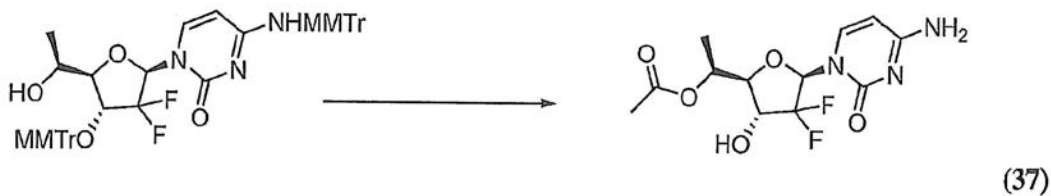
2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル) - 5' - プロピルシチジン (1.3 g、1.53 mmol) を 15 mL の AcOH / H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50℃ で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (3 mL) により希釈し、EA により (2 mL で 2 回) 抽出して、かなりの不純物を除いた。水層を SFC 分離に供した。2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) - プロピルシチジン (30 mg、6%) を HPLC 分離の後で得た。¹H NMR (400 MHz) (MeOD) : δ 7.58 (dd, J = 7.6 Hz, 3.6 Hz, 1H)、6.04 ~ 5.99 (m, 1H)、5.89 (dd, J = 7.6 Hz, 3.6 Hz, 1H)、4.23 ~ 4.15 (m, 1H)、3.75 ~ 3.73 (m, 2H)、1.47 ~ 1.21 (m, 6H)、0.78 ~ 0.74 (m, 3H)、そして、3'-O-, N⁴-ビス(4-メトキシトリチル) - 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (R) - プロピルシチジン (5 mg、1%)。

【0276】

実施例 37

5'-O-アセチル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) - C-メチルシチジン (37) の調製

【化173】



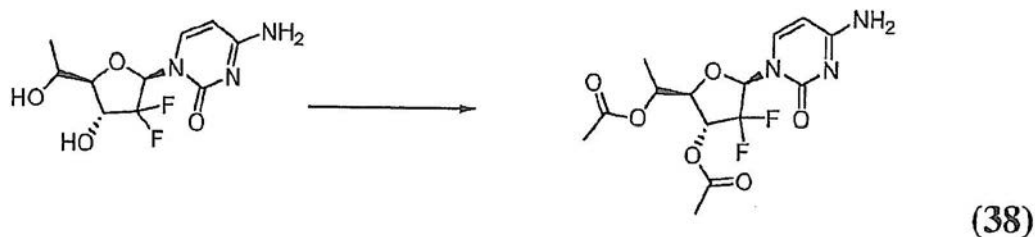
DCM (100 mL) における 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル) - 5' (S) - C-エチルシチジン (1 g、1.2 mmol)、EDCl (1 g、5.2 mmol) および DMAP (1 g、8.2 mmol) に、酢酸 (0.5 g、8.3 mmol) を氷水のもと、0℃ で少量ずつ加え、その後、室温、約 10℃ で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を水 (100 mL) により洗浄し、DCM (50 mL) により 2 回抽出した。有機層を濃縮して、粗製の所望される 5'-O-アセチル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル) - 5' (S) - C-メチルシチジンを得た。これを、精製を行うことなく、次の工程のために使用した。5'-O-アセチル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ(4-メトキシトリチル) - 5' (S) - C-メチルシチジンを AcOH : H₂O (50 mL、80%) に溶解した。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌した。濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、5'-O-アセチル-2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S) - C-メチルシチジン (210 mg) を白色の固体として得た；¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm : 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H)、5.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、5.22 (m, 1H)、4.09 (m, 1H)、3.90 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H)、2.08 (s, 3H)、1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI-LCMS : m/z 320 [M + H]⁺, 639 [2M + H]⁺。

【0277】

実施例 38

2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)

－C－メチルシチジン（38）の調製
【化174】



10

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (1 g、3.6 mmol) の DMF (10 mL) における攪拌溶液に、DMF-DMA (10 mL) を加えた。混合物を、LCMS によりチェックしながら、60℃で2時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除いて、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-5' (S)-C-メチルシチジンを得た (1.1 g)。

【0278】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-5' (S)-C-メチルシチジン (0.5 g の粗製物) のピリジン (20 mL) における攪拌溶液に、DMAP (122 mg、1 mmol) およびアセチルアンヒドリド (acetyl anhydride) (1.02 g、10 mmol) を加えた。混合物を、LCMS によりチェックしながら、RTで4時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除いて、2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-5' (S)-C-メチルシチジンを得た (1.8 g)。これを 50 mL の 80% HOAc に溶解し、LCMS によりチェックしながら、50℃で4時間攪拌した。溶媒を除き、残渣を調製用 HPLC (HCOOH系) によって精製して、2'-デオキシ-3', 5'-O-ジアセチル-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジンを白色の固体として得た (280 mg、3工程について43%)；¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁ = 4 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；ESI-LCMS: m/z 362 [M + H]⁺, 723 [2M + H]⁺。

20

30

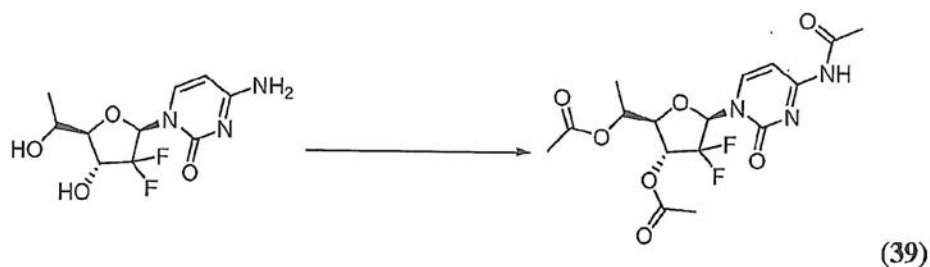
【0279】

実施例39

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-3', 5'-O-
N⁴-トリアセチルシチジン (39) の調製

40

【化175】



50

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (100 mg、0.36 mmol) のピリジン (5 mL) における攪拌溶液に、Ac₂O (153 mg、1.44 mmol) およびDMA P (15 mg、0.12 mmol) を加えた。混合物を、LCMSによりチェックしながら、RTで3時間攪拌した。その後、混合物をEAにより希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を調製用TLCによって精製して (PE:EA=2:1)、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-3', 5'-O, N⁴-トリアセチルシチジンを白色の固体として得た (80 mg、55%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.41 (br s, 1H), 7.90 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 1H), 5.17-5.24 (m, 2H), 4.14 (dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 5.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 404 [M + H]⁺, 807 [2M + H]⁺.

10

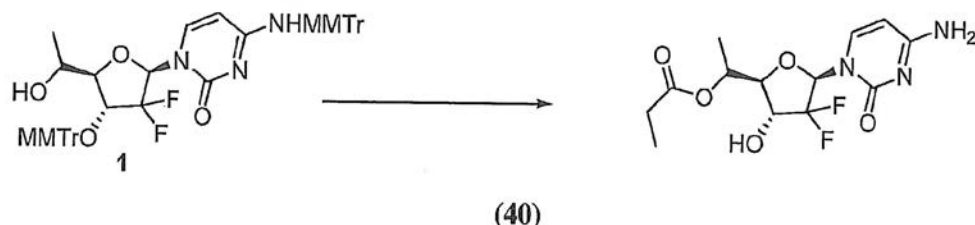
【0280】

実施例40

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-5'-O-プロピオニルシチジン (40) の調製

20

【化176】



30

DCM (100 mL) における 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル)-5' (S)-C-メチルシチジン (1 g、1.2 mmol)、EDCl (1 g、5.2 mmol) およびDMA P (1 g、8.2 mmol) に、プロピオン酸 (0.5 g、6.8 mmol) を 0℃ で少量ずつ加え、その後、室温 (約 10℃) で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を水 (100 mL) により洗浄し、DCM (50 mL) により 2 回抽出した。有機層を濃縮して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル)-5' (S)-C-メチル-5'-O-プロピオニルシチジンを得た。これを、精製を行うことなく、次の工程のために使用した。

【0281】

40

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3'-O-, N⁴-ジ (4-メトキシトリチル)-5' (S)-C-メチル-5'-O-プロピオニルシチジンを AcOH:H₂O (50 mL、80%) に溶解した。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌した。その後、濃縮し、調製用HPLCによって精製して、所望される 2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチル-5'-O-プロピオニルシチジン (180 mg) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm: 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 3.91 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 2.39

50

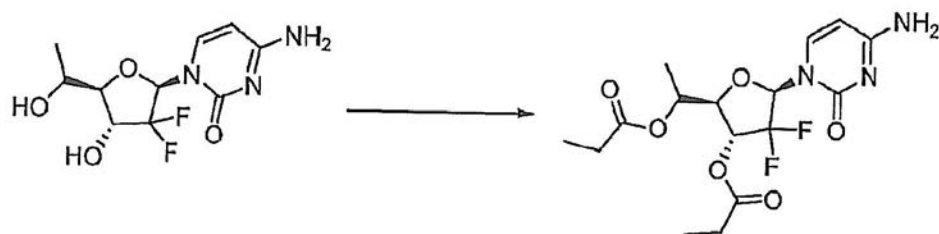
(q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.13 (m, $J = 7.6$ Hz, 3H). ESI-LCMS: m/z 334 $[M + H]^+$, 667 $[2M + H]^+$.

【0282】

実施例 41

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジプロピオニル-5' (S)-C-メチルシチジン (41) の調製

【化177】



(41)

10

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-C-メチルシチジン (1 g、3.6 mmol) の DMF (10 mL) における攪拌溶液に、DMF-DMA (10 mL) を加えた。混合物を、LCMS によりチェックしながら、60℃で2時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除いて、粗2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-5' (S)-C-メチルシチジンを得た (1.1 g)。

20

【0283】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-5' (S)-C-メチルシチジン (0.5 g の粗製物) のピリジン (20 mL) における攪拌溶液に、DMAP (12 mg、0.1 mmol) およびプロピオニルアンヒドリド (propionyl anhydride) (1.3 g、10 mmol) を加えた。混合物を、LCMS によりチェックしながら、RTで4時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除いて、粗2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-3', 5'-O-ジプロピオニル-5' (S)-C-メチルシチジンを得た (1.9 g)。

30

【0284】

粗2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-N⁴-(N, N-ジメチルアミノメチレン)-3', 5'-O-ジプロピオニル-5' (S)-C-メチルシチジン (1.9 g) を 50 mL の 80% HOAc に溶解し、50℃で4時間攪拌した。溶媒を除き、残渣を調製用 HPLC (HCOOH系) によって精製して、2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-3', 5'-O-ジプロピオニル-5' (S)-C-メチルシチジンを白色の固体として得た (205 mg、3工程について29%)；¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 5.19-5.24 (m, 1H), 4.23 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 2.48 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.40 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)；ESI-LCMS: m/z 390 $[M + H]^+$, 412 $[M + Na]^+$, 779 $[2M + H]^+$ 。

40

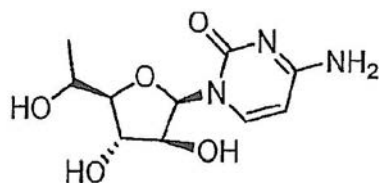
50

【0285】

実施例 4 2

5'-(S)-C-メチルアラビノシチジン(42)の調製

【化178】



(42)

10

工程 1。2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンの調製

【化179】



20

アラビノシチジン(20.0 g、82.2 mmol)の無水ピリジン(200 mL)における氷冷溶液に、TBSCl(14.9 g、98.7 mmol)をN₂下で少量ずつ加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣をEA(300 mL)により希釈し、水およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)アラビノシチジン(25.1 g、85.4%)を白色の固体として得た。これを、さらなる精製を行うことなく使用した。

【0286】

5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)アラビノシチジン(15.0 g、41.96 mmol)、AgNO₃(43.5 g、252 mmol)およびコリジン(61 g、503.5 mmol)の無水DCM(300 mL)における混合物に、MMTrCl(77.7 g、252 mmol)をN₂下で少量ずつ加えた。反応混合物をN₂下においてRTで2日間攪拌した。反応混合物をBuchnerロートでろ過した。ろ液を飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、続いて、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して(PE/EA=2/1)、2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンを得た(33.5 g、67.9%)。

30

【0287】

5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン(12.0 g、10.2 mmol)の無水THF(80 mL)における氷冷溶液に、TBAF(THFにおける1 M溶液)(20.5 mL、20.5 mmol)をN₂下で滴下して加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌した。溶媒を除いて、残渣を得た。残渣をEA(200 mL)に溶解し、水およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して(PE/EA=6/1から2/1に)、2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンを得た(9.8 g、90.5%)。

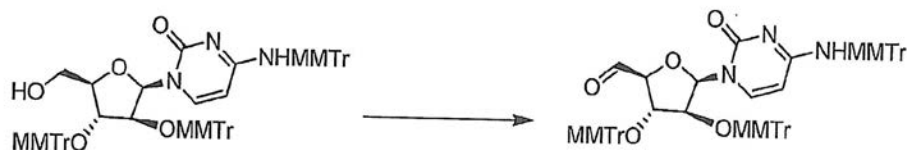
40

【0288】

50

工程 2。5'-デヒドロ-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンの調製

【化180】



10

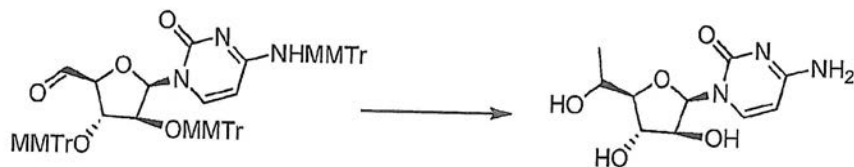
無水ピリジン (2.0 mL) および Dess-Martin (3.2 g、7.55 mmol) の無水 DCM (20 mL) における氷冷混合物に、2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン (4.0 g、3.77 mmol) の、10 mL の無水 DCM における溶液を N₂ 下で加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。反応混合物を EA (100 mL) により希釈し、10% Na₂S₂O₃ 溶液により 2 回洗浄し、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンを得た (3.8 g、95%)。これを、さらなる精製を行うことなく使用した。

【0289】

20

工程 3。5'-C-メチルアラビノシチジンの調製

【化181】



30

5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン (2.0 g、1.89 mmol) の、無水 THF (10 mL) における、氷-EtOH での冷溶液に、MeMgBr (エーテルにおける 3 M 溶液) (3.2 mL、9.43 mmol) を N₂ 下で滴下して加えた。反応混合物を RT で 5 時間攪拌した。反応は、HPLC によって、完了していることが検出された。混合物を 0℃ に冷却し、飽和 NH₄Cl によって反応停止させた。生成物を EA により抽出した (100 mL で 2 回)。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗 5'-(S)-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンを得た (1.4 g、68.9%)。

【0290】

40

5'-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン (700 mg、0.65 mmol) を 10 mL の AcOH/H₂O (v/v = 4:1) に溶解した。混合物を 50℃ で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水 (3 mL) により希釈し、EA により (2 mL で 2 回) 抽出して、かなりの不純物を除いた。水層を調製用 HPLC 分離に供した。5'-(S)-C-メチルアラビノシチジン (40 mg、23.5%) を HPLC 分離の後で得た。¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 4.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 1

50

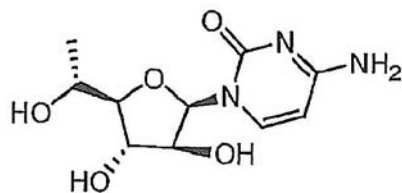
. 3 3 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0291】

実施例 43

5'-(R)-C-メチルアラビノシチジン(43)の調製

【化182】

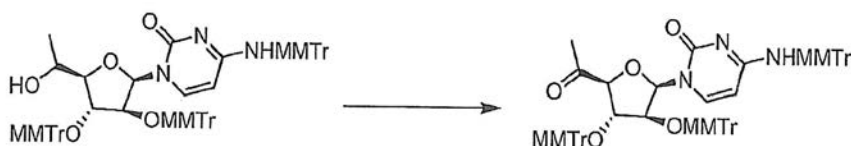


(43)

10

工程 1。5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-5'-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンの調製

【化183】



20

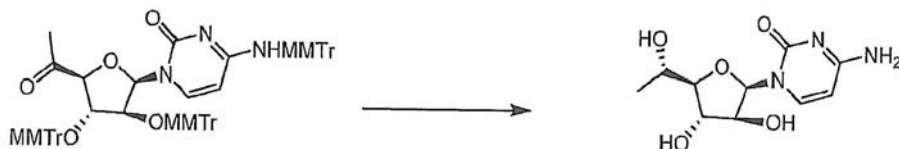
CrO₃ (279 mg、2.79 mmol) の無水 DCM (5 mL) における氷冷懸濁物に、無水ピリジン (0.45 mL、5.59 mmol) および Ac₂O (0.28 mL、2.79 mmol) を N₂ 下で加えた。混合物を、混合物が均一になるまで、RT で約 10 分間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、5'-(S)-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン (1.0 g、0.93 mmol) の無水 DCM (5 mL) における溶液を加えた。得られた混合物を RT で一晩攪拌した。反応は、HPLC によって検出されたように完了していた。反応混合物を EA (100 mL) により希釈し、NaHCO₃ 溶液により 2 回洗浄し、ブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して (アセトン/PE = 1/2)、5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-5'-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジンを得た (548 mg、55%)。

30

【0292】

工程 2。5'-デヒドロ-5'-(R)-C-メチルアラビノシチジンの調製

【化184】



40

5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-5'-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン (540 mg、0.505 mmol) の 95% EtOH (10 mL) における氷冷溶液に、NaBH₄ (39 mg、1.01 mmol) を N₂ 下で加えた。反応混合物を RT で 7 時間攪拌した。反応は、HPLC によって検出されたように完了していた。溶媒をエバポレーションした。残渣を EA (30 mL) により希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗 5'-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-

50

メトキシトリチル) アラビノシチジンを得た (480 mg、88%)。

【0293】

5'-C-メチル-2', 3'-O, N⁴-トリ(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン(480 mg、0.45 mmol)を10 mLのAcOH/H₂O (v/v = 4:1)に溶解した。混合物を50℃で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除き、残渣を水(3 mL)により希釈し、EAにより(2 mLで2回)抽出して、かなりの不純物を除いた。水層を調製用HPLC分離に送った。5'-(R)-C-メチルアラビノシチジン(30 mg、26%)をHPLC分離の後で得た。¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 3.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 5.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

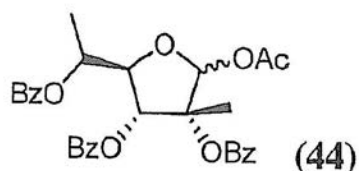
【0294】

実施例44

1-O-アセチル-2, 5(S)-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース(44)の調製

【化185】

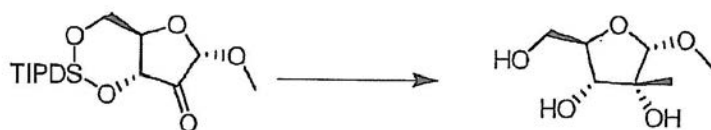
20



工程1。1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノースの調製

【化186】

30



2-C, 2-O-ジデヒドロ-1(α)-O-メチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフランソン(これは、発表された手順に従って調製された; 46.0 g、113.9 mmol)の、ドライアイスにより冷却されるTHF(300 mL)における溶液に、エーテルにおけるCH₃MgBr(3.0 M、113.9 mL、341.6 mmol)をN₂下で滴下して加えた。混合物をRTに加温し、2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Clによって反応停止させた。生成物をEAにより抽出した(200×2)。一緒にした有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、1(α)-O, 5-C-ジメチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフランソンをシロップとして得た(42.1 g、88.0%)。これを、さらなる精製を行うことなく使用した。

40

【0295】

1(α)-O, 2-C-ジメチル-3, 5-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピル-1, 3-ジシロキサンジイル)-D-リボフランソン(42.1 g、100.2 mmol)の無水THF(200 mL)における溶液に、TBAF(52.6 g、200.5

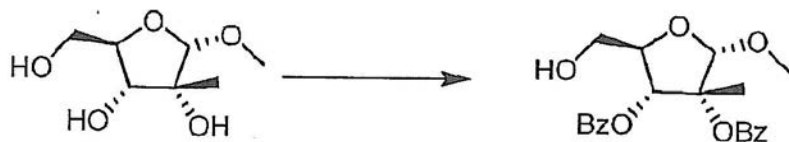
50

mmol) を少量ずつ加えた。混合物をRTで一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムによって精製して(EA/MeOH=100/1)、1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフランソンをシロップとして得た(16.5g、92.4%)；¹H NMR (400MHz) (MeOD)：δ 4.56 (s, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz), 3.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

【0296】

工程2。2, 3-O-ジベンゾイル-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノースの調製

【化187】



1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフランソン(11.0g、61.8mmol)の無水ピリジン(100mL)における氷冷溶液に、TBSCl(11.2g、74.2mmol)をN₂下で少量ずつ加えた。反応混合物をRTで4時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、BzCl(17.4g、124mmol)を加えた。混合物をRTで一晩攪拌した。溶媒をEA(300mL)により希釈し、飽和NaHCO₃により洗浄し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、粗シロップを得た。この粗シロップをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(PE/EA=20/1から10/1に)、3-O-ベンゾイル-5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフランソンを得た(21.4g、87.2%)；¹H NMR (400MHz) (CDCl₃)：δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。

【0297】

TEA(54.6g、540mmol)およびDMAP(6.6g、54.0mmol)の無水DCM(200mL)における氷冷混合物に、BzCl(15.2g、108.0mmol)を加え、続いて、3-O-ベンゾイル-5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフランソン(21.4g、54.0mmol)を加えた。反応混合物をRTで2日間攪拌した。混合物をDCM(200mL)により希釈し、その後、水および飽和NaHCO₃により洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、粗シロップを得た。この粗シロップをフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(PE/EA=50/1から20/1に)、5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2, 3-O-ジベンゾイル-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフランソンをシロップとして得た(24.5g、90.7%)；¹H NMR (400MHz) (CDCl₃)：δ 8.11 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 1H), 5.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 3.4

10

20

30

40

50

0 (s, 1H), 1.77 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H).

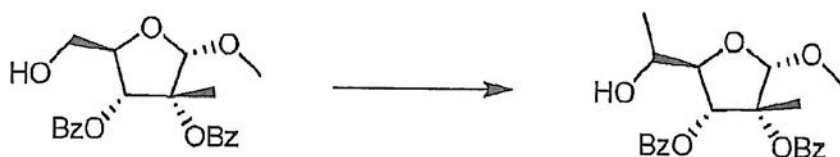
【0298】

5-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-2,3-O-ジベンゾイル-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフランソン(24.5g、49.0mmol)のTHF(200mL)における氷冷溶液に、THFにおけるTBAFの1M溶液(58.8mL、58.8mmol)を滴下して加えた。混合物をこの温度で2時間攪拌した。HOAcをこの混合物に加えて、溶液を中和して微酸性にした。その後、溶媒を除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(PE/EA=20/1から8/1に)、2,3-O-ジベンゾイル-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノースをシロップとして得た(15.2g、80.4%)；¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) : δ 8.11-8.13 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 2H), 7.79-7.82 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 7.57-7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.17-7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.29 (w, 1H), 1.79 (s, 3H).

【0299】

工程3。2,3-O-ジベンゾイル-5-C-メチル-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノースの調製

【化188】



Dess-Martin試薬(15.7g、37.0mmol)の、氷浴により冷却される無水DCM(200mL)における懸濁物に、2,3-O-ジベンゾイル-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノース(11.0g、28.5mmol)の無水DCM(50mL)における溶液をN₂下で加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌した。混合物をエーテル(500mL)により希釈し、飽和Na₂S₂O₃(22.51g、142.3mmol)により洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を30℃未満の温度において真空下で濃縮して、2,3-O-ジベンゾイル-5-C, 5-O-ジデヒドロ-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノースを白色のフォームとして得た(9.5g、96.4%)。

【0300】

TiCl₄(10.85mL、18.75g、98.86mmol)を、-78℃に冷却された無水エーテル(310mL)に滴下して加えた。得られた黄色エーテラートに、エーテルにおける3.0MのCH₃MgBr(33.0mL、32.9mmol)をゆっくり加え、その後、反応混合物を-30℃に加温し、-30℃になったとき、2,3-O-ジベンゾイル-5-C, 5-O-ジデヒドロ-1(α)-O, 2-C-ジメチル-D-リボフラノース(9.5g、24.7mmol)の、30mLのエーテルにおける溶液を滴下して加えた。-30℃~-10℃で4時間の後、TLC分析は完全な変換を示した。反応液を分離し、水相を150mLのエーテルにより3回抽出した。一緒にした有機層を水により洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮してシロップにした。このシロップをシリカゲルカラムによって精製して(PE/EA=20/1から10/1に)、2

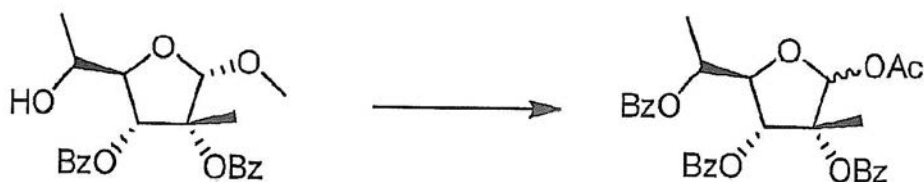
， 3-*O*-ジベンゾイル-1 (α)-*O*， 2， 5-*C*-トリメチル-*D*-リボフラノースをフォーム状固体として得た (7.1 g、71.7%)；¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃)： δ 8.13 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.36–7.47 (m, 5H), 7.11 (t, J = 1.6 Hz), 5.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10–4.15 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.36 (w, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.27 (d, J = 8.4 Hz, 3H)。

【0301】

10

工程4。1-*O*-アセチル-2， 3， 5-*O*-トリベンゾイル-2， 5-*C*-ジメチル-*D*-リボフラノースの調製

【化189】



20

2， 3-*O*-ジベンゾイル-1 (α)-*O*， 2， 5-*C*-トリメチル-*D*-リボフラノース (2.0 g、5.0 mmol) の無水ピリジン (20 mL) における氷冷溶液に、BzCl (1.05 g、7.5 mmol) を N₂ 下で加えた。混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムによって精製した (PE/EA = 50/1 から 30/1 に)。2， 3， 5-*O*-トリベンゾイル-1 (α)-*O*， 2， 5-*C*-トリメチル-*D*-リボフラノースを白色のフォーム状固体として得た (1.5 g、60%)；¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃)： δ 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36–7.71 (m, 9H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

30

【0302】

2， 3， 5-*O*-トリベンゾイル-1 (α)-*O*， 2， 5-*C*-トリメチル-*D*-リボフラノース (1.5 g、3.0 mmol) の、水浴により冷却される HOAc (10 mL) および Ac₂O (1 mL) における溶液に、0.5 mL の濃 H₂SO₄ を滴下して加えた。混合物を RT で 3 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、沈殿物をろ過によって集めた。固体ケーキを EA (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ により洗浄した (30 mL で 2 回)。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、1-*O*-アセチル-2， 5 (S)-*C*-ジメチル-2， 3， 5-*O*-トリベンゾイル-*D*-リボフラノースを白色のフォーム状固体として得た (1.4 g、88.6%)；¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃)： δ 7.87–8.02 (m, 5H), 7.06–7.63 (m, 10H), 6.73+6.55 (s, 1H), 5.84 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 5.64 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 5.30–5.51 (m, 1H), 4.41–4.50 (m, 1H), 1.94+1.86 (s, 3H), 1.76+1.71 (s, 3H), 1.41+1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

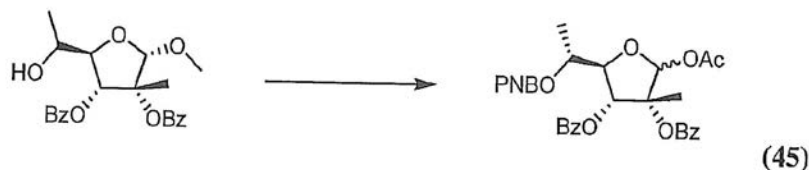
40

【0303】

実施例 45

50

1-O-アセチル-2, 5 (R)-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (45) の調製
【化190】



2, 3-O-ジベンゾイル-1 (α)-O, 2, 5-C-トリメチル-D-リボフラノース (2.0 g、5.0 mmol)、PNBA (3.3 g、19.9 mmol) および Ph_3P (5.2 g、19.9 mmol) の無水 THF (50 mL) における氷冷溶液に、DEAD (3.48 g、19.9 mmol) を N_2 下で滴下して加えた。得られた混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムによって精製した (PE/EA = 30/1 から 20/1 に)。2, 3-O-ジベンゾイル-1 (α)-O, 2, 5-C-トリメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースを白色のフォーム状固体として得た (1.4 g、51.0%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) : δ 8.13–8.21 (m, 4H), 8.11–8.13 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 7.70–7.73 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38–7.45 (m, 3H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.59 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.51–1.56 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 3H).

【0304】

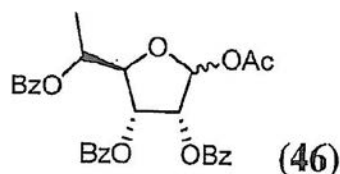
2, 3-O-ジベンゾイル-1 (α)-O, 2, 5-C-トリメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース (1.4 g、2.5 mmol) の、HOAc (10 mL) および Ac_2O (1 mL) における氷冷溶液に、0.5 mL の濃 H_2SO_4 を滴下して加えた。混合物を RT で 3 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、沈殿物をろ過によって集めた。固体ケーキを EA (50 mL) に再溶解し、飽和 NaHCO_3 により洗浄した (30 mL で 2 回)。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、1-O-アセチル-2, 3-O-ジベンゾイル-2, 5 (R)-C-ジメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースを白色のフォーム状固体として得た (1.3 g、89.6%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) : δ 7.91–8.20 (m, 7H), 7.12–7.67 (m, 7H), 6.75+6.56 (s, 1H), 5.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 5.57 (m, 0.5H), 5.37 (m, 1H), 4.43–4.50 (m, 1H), 2.16+1.97 (s, 3H), 1.78+1.73 (s, 3H), 1.48+1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0305】

実施例 46

1-O-アセチル-5-C-メチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (46) の調製

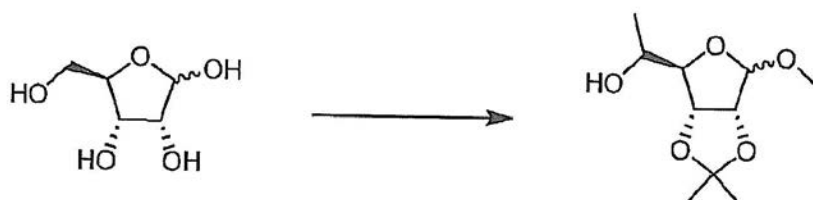
【化 1 9 1】



工程 1。1-O, 5-C-ジメチル-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノースの調製

10

【化 1 9 2】



アセトン (760 mL) および MeOH (760 mL) における D-リボース (200 g、1.33 mol) に、濃 HCl (20 mL) を加え、溶液を 18 時間還流させた。反応液を冷却し、ピリジンで中和し、H₂O (2 L) に注ぎ、Et₂O により抽出した (400 mL で 3 回)。一緒にした有機層を飽和 CuSO₄ 水溶液 (300 mL) により洗浄し、MgSO₄ により乾燥し、その後、エバポレーションした。残渣を蒸留して、2, 3-O-イソプロピリデン-1-O-メチル-D-リボフラノースを無色のオイルとして得た (180.5 g、56.5%)。

20

【0306】

Desse-Martin ペルヨージナン (487.3 g、1.15 mol) の無水 DCM (800 L) における氷冷懸濁物に、2, 3-O-イソプロピリデン-1-O-メチル-D-リボフラノース (180.5 g、883.85 mmol) の無水 DCM (200 mL) における溶液を N₂ 下で滴下して加えた。得られた混合物を RT で一晩攪拌し、その後、Et₂O (2 L) により希釈した。混合物を飽和 Na₂SO₃ 水溶液により洗浄した (600 mL で 3 回)。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、5-C, 5-O-ジデヒドロ-2, 3-O-イソプロピリデン-1-O-メチル-D-リボフラノースを、さらなる精製を行うことなく、次の工程のために使用されたシロップとして得た (161.7 g、90.48%)。

30

【0307】

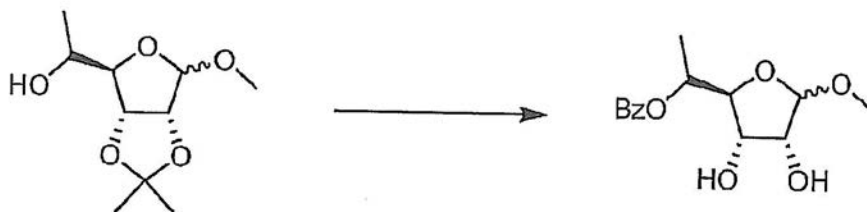
5-C, 5-O-ジデヒドロ-2, 3-O-イソプロピリデン-1-O-メチル-D-リボフラノース (161.7 g、799.70 mmol) の無水 THF (3.0 L) における溶液に、エーテルにおける MeMgBr の 3 M 溶液 (800 mL、2.40 mol) を N₂ 下において 50 °C で加えた。添加後、反応混合物を 4 時間の期間中、0 °C に加温した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液により反応停止させ、生成物を EA により抽出した (2.0 L で 2 回)。一緒にした有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、シロップを得た。このシロップをシリカゲルカラムによって精製して (PE/EA = 30/1 から 10/1 に)、1-O, 5-C-ジメチル-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノースを無色のシロップとして得た (120.3 g、69.4%)。

40

【0308】

工程 2。5-O-ベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-D-リボフラノースの調製

【化 1 9 3】



1-O, 5-C-ジメチル-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース (20.0 g、92.06 mmol) および DMAP (1.12 g、9.21 mmol) の無水ピリジン (150 mL) における氷冷溶液に、BzCl (19.41 g、138.1 mmol) を N_2 下で滴下して加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した。EA (300 mL) を混合物に加え、その後、水 (200 mL) および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) により洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムによって精製して (PE/EA = 30/1 から 10/1 に)、5-O-ベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノースをシロップとして得た (20.7 g、69.7%)。

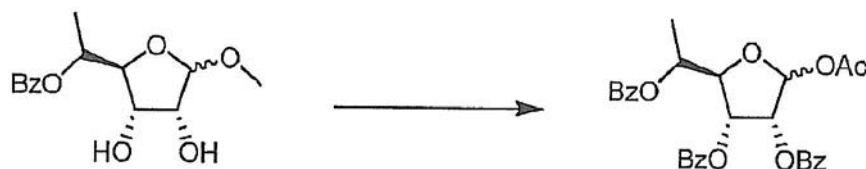
【0309】

5-O-ベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース (20.7 g、67.14 mmol) を、TFA (180 mL) および H_2O (20 mL) の溶液に $0^\circ C$ で加えた。得られた混合物を $0^\circ C$ で 3 時間攪拌した。TLC は、出発物質が全く残っていないことを示した。溶媒を真空下において $0^\circ C$ で除いた。残渣を DCM (200 mL) に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により洗浄した (150 mL で 2 回)。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、さらなる精製を行うことなく使用されたシロップ状の 5-O-ベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-D-リボフラノースを得た (12.0 g)。

【0310】

工程 3。1-O-アセチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-5-C-メチル-D-リボフラノースの調製

【化 1 9 4】



粗 5-O-ベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-D-リボフラノース (12.0 g、42.51 mmol) を無水ピリジンに溶解し、氷浴により冷却した。DMAP (0.52 g、4.25 mmol) および BzCl (14.9 g、106.27 mmol) を混合物に加え、その後、RT で一晩攪拌した。EA (300 mL) を混合物に加え、その後、水 (200 mL) および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) により洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムによって精製して (PE/EA = 30/1 から 10/1 に)、1-O, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノースをシロップとして得た (15.5 g、74.34%)。

【0311】

1-O, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (15.5 g、31.6 mmol) の、HOAc (50 mL) および Ac₂O (5 mL) における水冷 (10 °C) 混合物に、濃 H₂SO₄ (2.5 mL) を滴下して加えた。得られた混合物を RT で 5 時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。沈殿物をろ過によって集めた。集めた固体を EA (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) により洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムによって精製して (PE/EA = 30/1 から 20/1 に)、1-O-アセチル-5-C-メチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノースをフォーム状固体として得た (10.5 g、64.0%)。

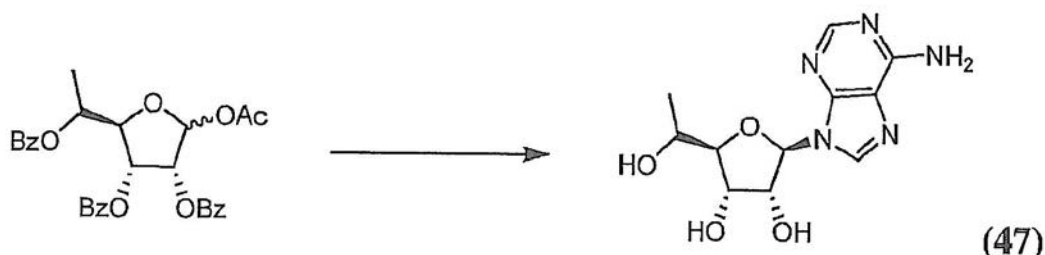
【0312】

10

実施例 47

5'-(S)-C-メチルアデノシン (47) の調製

【化195】



20

1-O-アセチル-5-(S)-C-メチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (8.0 g、15.43 mmol) および アデニン (3.13 g、23.14 mmol) の無水 MeCN (100 mL) における水冷溶液に、SnCl₄ の無水 MeCN における 1 M 溶液 (38.6 mL、38.6 mmol) を N₂ 下で滴下して加えた。混合物を RT で一晩攪拌し、その後、NaHCO₃ 水溶液によって反応停止させた。生成物を EA によって抽出した (100 mL で 2 回)。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムによって精製して、8.0 g の 2', 3', 5'-O-トリベンゾイル-5'-C-メチルアデノシンを得た。これをメタノール (100 mL) に溶解し、NH₃ により 0 °C で 1 時間飽和させ、その後、RT で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣を 400 mL の飽和 NH₃ 水に再溶解した。混合物を RT で一晩攪拌し、溶媒を除いた。残渣を調製用 HPLC によって精製して、5'-(S)-C-メチルアデノシンを得た (1.5 g、34.5%)。

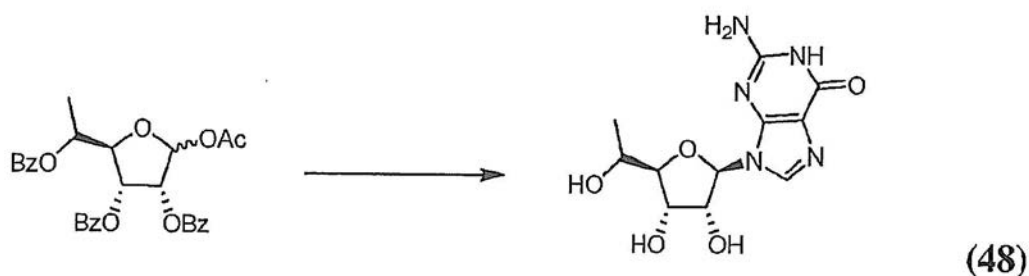
30

【0313】

実施例 48

5'-(S)-C-メチルグアノシン (48) の調製

【化196】



40

アルゴン雰囲気下において、N²-アセチルグアニン (10.65 g、81.00 mmol)、乾燥ピリジン (50 mL) および HMD S (300 mL) の混合物を 2 時間、加

50

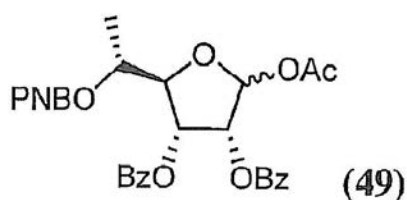
熱還流して、透明な溶液を得た。溶媒を真空下で注意深く除き、残渣を高真空下で1時間乾燥した。完全シリル化されたN²-アセチルグアニンを含むフラスコに、無水トルエン(100 mL)および1-O-アセチル-5(S)-C-メチル-2,3,5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース(10.5 g、20.25 mmol)を加えた。得られた混合物に、TMSOTf(18.0 g、81.00 mmol)を室温で、激しい攪拌とともに、ゆっくり加えた。アルゴン雰囲気下における還流下での攪拌を6時間行った後、反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液により反応停止させた。有機層を分離し、水層をDCMにより抽出した(150 mLで2回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。MgSO₄をろ過して除き、溶媒を真空下でのエバポレーションによって除いて、明黄色のフォームを得た(13.1 g)。8.0 gのフォーム状固体を調製用HPLCによって精製して、4.4 g(95%の純度)のN²-アセチル-5'(S)-C-メチル-2,3,5-O-トリベンゾイルグアニシンを得た。これを、NH₃を飽和させたメタノール(100 mL)に溶解し、RTで一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣を400 mLの飽和NH₃水に再溶解した。混合物をRTで一晩攪拌し、溶媒を濃縮して約150 mLにした。沈殿物をろ過によって集め、真空下で乾燥して、5'(S)-C-メチルグアニシンを白色の固体として得た(550 mg、30.7%)；¹H NMR (400 MHz) (MeOD)： δ 7.88 (s, 1H), 5.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0314】

実施例49

1-O-アセチル-2,3-O-ジベンゾイル-5(R)-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(49)の調製

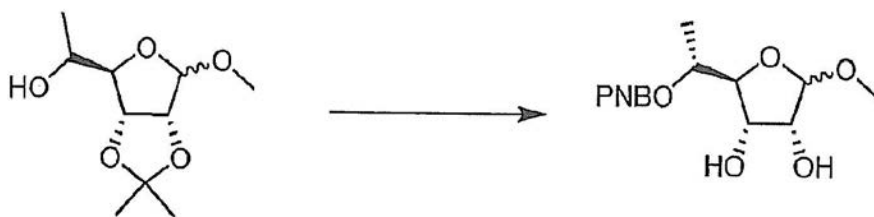
【化197】



30

工程1。1-O, 5-C-ジメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースの調製

【化198】



40

1-O, 5-C-ジメチル-2,3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース(25.0 g、114.55 mmol)、PNBA(76.57 g、458.19 mmol)およびPh₃P(120.18 g、458.19 mmol)の無水THF(600 mL)における氷冷溶液に、DEAD(79.79 g、458.19 mmol)をN₂下で滴下して加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムによって精製して(PE/EA=50/1から20/1に)、1-O, 5-C-ジメチル-

50

2, 3-O-イソプロピリデン-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースを明黄色のシロップとして得た(21.3 g、50.62%)。

【0315】

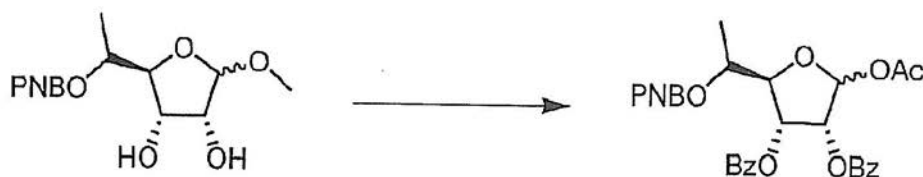
1-O, 5-C-ジメチル-2, 3-O-イソプロピリデン-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(16.3 g、44.37 mmol)を、TFA(90 mL)およびH₂O(10 mL)の溶液に0℃で加えた。得られた混合物を0℃で3時間攪拌した。TLCは、出発物質が全く残っていないことを示した。溶媒を真空下において0℃で除いた。残渣をDCM(150 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液により洗浄した(150 mLで2回)。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、シロップを得た。このシロップをシリカゲルカラムによって精製した(PE/EA=15/1から5/1に)。1-O, 5-C-ジメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースをシロップとして得た(7.0 g、48.2%)。

10

【0316】

工程2。1-O-アセチル-2, 3-O-ジベンゾイル-5-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースの調製

【化199】



20

1-O, 5-C-ジメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(7.0 g、21.39 mmol)を無水ピリジン(50 mL)に溶解し、氷浴により冷却した。DMAP(0.26、2.14 mmol)およびBzCl(7.52 g、53.47 mmol)を混合物に加え、その後、RTで一晩攪拌した。EA(200 mL)を混合物に加え、その後、水(100 mL)および飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)により洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムによって精製して(PE/EA=30/1から10/1に)、2, 3-O-ジベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースをシロップとして得た(9.2 g、80.33%)。

30

【0317】

2, 3-O-ジベンゾイル-1-O, 5-C-ジメチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(9.2 g、17.18 mmol)の、氷浴により冷却されるHOAc(30 mL)およびAc₂O(3 mL)における溶液に、1.5 mLの濃H₂SO₄を滴下して加えた。混合物をRTで3時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、沈殿物をろ過によって集めた。固体ケーキをEA(50 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液により洗浄した(30 mLで2回)。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、1-O-アセチル-2, 3-O-ジベンゾイル-5-(R)-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノースを白色のフォーム状固体として得た(8.1 g、83.7%)。

40

¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃): δ 8.83-8.18 (m, 4H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.4 Hz, 0.3H), 6.42 (s, 0.7H), 5.86-5.83 (m, 0

50

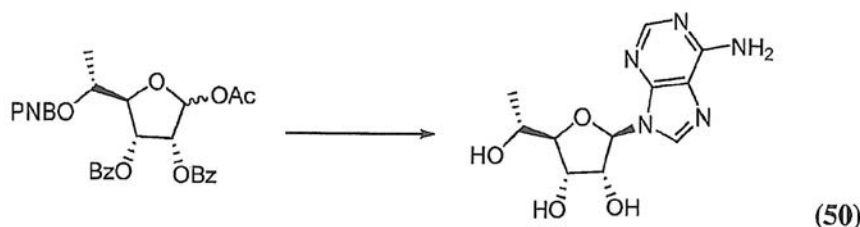
. 7 H), 5.74–7.0 (m, 1 H), 5.54–4.92 (m, 1.3 H), 4.64–4.61 (m, 1 H), 2.20 (s, 2 H), 2.16 (s, 1 H), 1.54 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 1.49 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H).

【0318】

実施例 50

5'-(R)-C-メチルアデノシン(50)の調製

【化200】



10

N⁶-ベンゾイルアデノシン(2.39 g、20 mmol)およびN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(9.78 mL、40 mmol)の、アルゴン下の無水アセトニトリル(50 mL)における溶液を還流下で1時間加熱し、rtに冷却した。1-O-アセチル-2,3-O-ジベンゾイル-5'-(R)-C-メチル-5'-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(1.5 g、2.89 mmol)の無水アセトニトリル(50 mL)における溶液を加え、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(1.36 g、7.5 mmol)を加えた。得られた混合物を還流下で一晩加熱し、氷により冷却し、酢酸エチルにより希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。DCMにおける10%~15%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3.62 gの2',3'-O-ジベンゾイル-5'-(R)-C-メチル-5'-O-(4-ニトロベンゾイル)アデノシンを得た。

20

【0319】

メタノール(300 mL)および28%アンモニア水(30 mL)における2',3'-O-ジベンゾイル-5'-(R)-C-メチル-5'-O-(4-ニトロベンゾイル)アデノシン(3.62 g)をRTで一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣を28%NH₃水(250 mL)に再溶解した。混合物をrtで2日間攪拌し、溶媒を除いた。MeOH/DCMからの沈殿化により、0.59 gの5'-(R)-C-メチルアデノシンを白色の固体として得た。ろ液を濃縮し、DCMにおける10%~14%のMeOHによるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、0.68 gの5'-(R)-C-メチルアデノシンを白色の固体として得た。総収量が1.27 gであった。¹H NMR (CD₃OD): δ 8.31 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 5.95 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.73 (q, $J_1 = 5.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 4.27 (dd, $J_1 = 2.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.01 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.97–3.91 (m, 1 H), 1.25 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H).

30

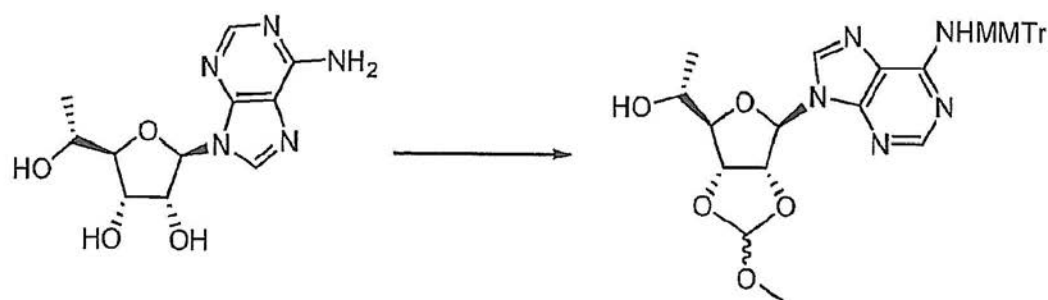
40

【0320】

実施例 51

2',3'-メトキシメチリデン-5'-O, N⁶-(4'-メトキシトリチル)-5'-(R)-メチルアデノシン(51)の調製

【化 2 0 1】



(51)

10

5'-(R)-C-メチルアデノシン (890 mg、3.17 mmol)、オルトギ酸トリメチル (9 mL) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (904 mg、4.75 mmol) の 1, 4-ジオキサン (11.2 mL) における混合物を rt で 24 時間攪拌し、氷により冷却し、トリエチルアミン (1 mL) を加えることによって反応停止させ、濃縮した。DCM における 5%~6% の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、716 mg の 2', 3'-O-メトキシメチリデン-5'-(R)-C-メチルアデノシンを得た。

【0321】

20

2', 3'-O-メトキシメチリデン-5'-(R)-C-メチルアデノシン (715 mg、2.21 mmol) および 4-メトキシトリチルクロリド (1.03 g、3.32 mmol) のピリジン (14 mL) における溶液を 50 °C で 20 時間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。溶媒をエバポレーションし、残渣を、ヘキサン (hexanes) における 25%~55% の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、352 mg の 5'-O, N⁶-ジ(4'-メトキシトリチル)-2', 3'-メトキシメチリデン-5'-(R)-メチルアデノシンおよび 634 mg の 2', 3'-メトキシメチリデン-5'-O, N⁶-(4'-メトキシトリチル)-5'-(R)-メチルアデノシンをフォーム状固体として得た。

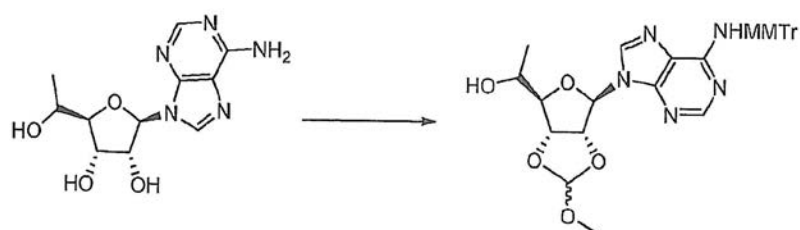
【0322】

30

実施例 52

2', 3'-メトキシメチリデン-5'-O, N⁶-(4'-メトキシトリチル)-5'-(S)-メチルアデノシン (52) の調製

【化 2 0 2】



(52)

40

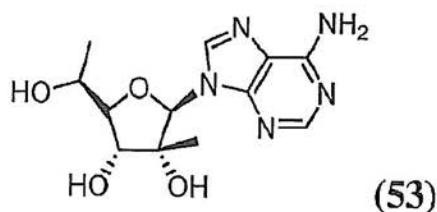
実施例 48-2 について記載されるのと同様な手順によって、フォーム状固体としての 377 mg の 5'-O, N⁶-ジ(4'-メトキシトリチル)-2', 3'-メトキシメチリデン-5'-(S)-メチルアデノシンおよび 750 mg の 2', 3'-メトキシメチリデン-5'-O, N⁶-(4'-メトキシトリチル)-5'-(S)-メチルアデノシンを 5'-(S)-メチルアデノシンから調製した。

【0323】

実施例 53

50

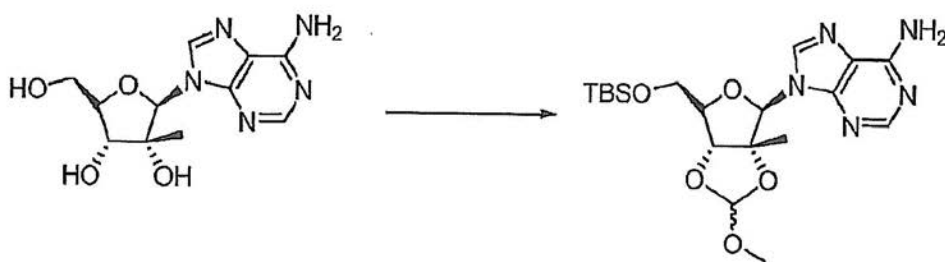
2', 5' (RおよびS) - C-ジメチルアデノシン (53) の調製
【化203】



10

工程1。5'-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2', 3'-O-(メトキシメチレン)-2'-C-メチルアデノシンの調製

【化204】



20

乾燥した2'-C-メチルアデノシン (720 mg、2.56 mmol) およびオルトギ酸トリメチル (7.22 mL) の無水1, 4-ジオキサン (9 mL) における溶液に、p-トルエンスルホン酸 (374 mg) を加え、窒素雰囲気下において室温で一晩撹拌した。反応混合物をメタノール-アンモニア (7 N) で中和して5~6のpHにし、濃縮して粗残渣にした。粗残渣をメタノール-ジクロロメタン (2:1、10 mL) により再溶解し、室温で一晩撹拌した。その後、上記反応混合物を濃縮して粗残渣にし、この粗残渣を、ジクロロメタン-メタノール (10:1) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な化合物2', 3'-O-(メトキシメチレン)-2'-C-メチルアデノシンを非晶質固体として得た (720 mg、87%)。2つの異性体：¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 8.36 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.31 (s, 2 H, NH₂), 6.41 (s, 1 H), 6.22 (s, 0.3 H), 6.15 (s, 0.3 H), 5.40-5.37 (m, 1.05 H, H-1'), 4.64 (d, 0.3 H), 4.59 (d, 0.93 H, J = 4.10 Hz), 4.28 (dd, 0.93 H), 4.20 (dd, 0.3 H), 3.80-3.76 (dt, 1.1 H), 3.72-3.67 (dt, 1.08 H), 3.39 (s, 2.7 H, OCH₃), 3.23 (s, 0.6 H), 1.14 (s, 0.4 H, 2'-CH₃), 1.03 (s, 2.84 H, 2'-CH₃)。 30

【0324】

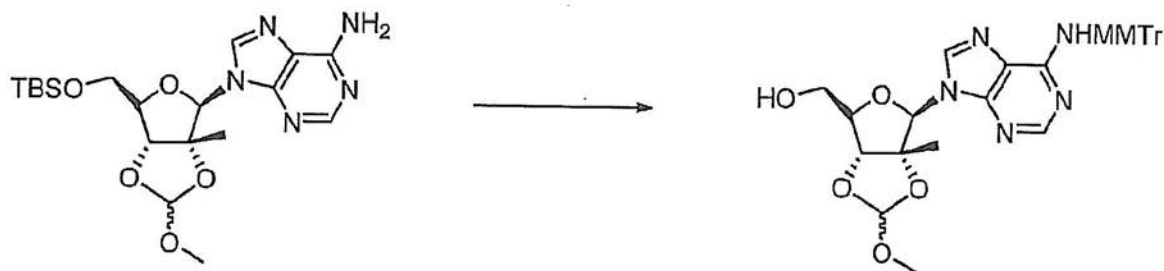
乾燥した2', 3'-O-(メトキシメチレン)-2'-C-メチルアデノシン (720 mg、2.22 mmol) およびイミダゾール (348 mg、5.12 mmol) の無水DMF (5 mL) における溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (579 mg、3.84 mmol) を加え、窒素雰囲気下において室温で一晩撹拌した。その後、反応混合物を濃縮して粗残渣にし、トルエンとの共エバポレーションに供した。上記粗残渣を、ジクロロメタン-メタノール (10:1) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な5'-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-2', 3'-O-(メトキシメチレン)-2'-C-メチルアデノシンを非晶質固体として得た (1.09 g、1 40 50

00%)。

【0325】

工程2. 2', 3'-O-(メトキシメチレン)-N⁶-(4-メトキシトリチル)-2'-C-メチルアデノシンの調製

【化205】



10

乾燥した5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2', 3'-O-(メトキシメチレン)-2'-C-メチルアデノシン(1.09g、2.49mmol)、トリエチルアミン(703μL)およびDMAP(290mg)の無水ジクロロメタン(5mL)における溶液に、MMTrCl(1.15g、3.74mmol)を加え、窒素雰囲気下において45℃~50℃で一晩撹拌した。さらなるMMTrCl(1.15g)を撹拌後に45℃~50℃で16時間加え、合計で48時間、同じ温度で撹拌し続けた。その後、反応混合物を濃縮して粗残渣にし、トルエンとの共エバポレーションに供した。上記粗残渣を、ヘキサン(hexanes)-酢酸エチル(4:1)により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2', 3'-O-(メトキシメチレン)-N⁶-(4-メトキシトリチル)-2'-C-メチルアデノシンを非晶質固体として得た(1.10g、62%)。

20

【0326】

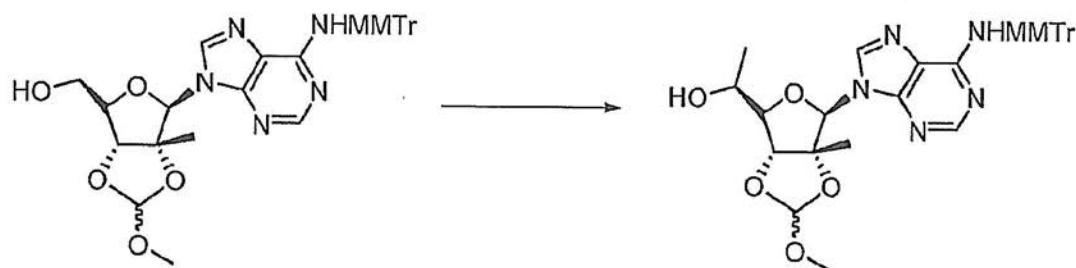
乾燥した5'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-2', 3'-O-(メトキシメチレン)-N⁶-(4-メトキシトリチル)-2'-C-メチルアデノシン(1.1g、1.55mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(6mL)における溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物(349mg)を加え、窒素雰囲気下において室温で一晩撹拌した。その後、反応混合物を濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を、ジクロロメタン-メタノール(10:1)により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な2', 3'-O-(メトキシメチレン)-N⁶-(4-メトキシトリチル)-2'-C-メチルアデノシンを非晶質固体として得た(610mg、66%)。

30

【0327】

工程3. 2', 5'-C-ジメチル-2', 3'-O-(メトキシメチレン)-N⁶-(4-メトキシトリチル)アデノシンの調製

【化206】



40

乾燥した2', 3'-O-(メトキシメチレン)-N⁶-(4-メトキシトリチル)-2'-C-メチルアデノシン(610mg、1.02mmol)の、無水ジクロロメタン

50

(15 mL) および無水ピリジン (1.02 mL) の混合物における溶液に、Desse-Martin ペルヨージナン (647 mg、1.53 mmol) を加え、窒素雰囲気下において室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液の混合物により反応停止させた。有機相を分離し、水相をジクロロメタンにより抽出した (20 mL で3回)。一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣にした。この粗残渣を、ヘキサン (hexanes) - 酢酸エチル (1:1 および 1:2)、次いで、ジクロロメタン-メタノール (10:1) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な 5'-C, 5'-O-ジデヒソロ (didehyso) - 2', 3'-O- (メトキシメチレン) - N^6 - (4-メトキシトリチル) - 2'-C-メチルアデノシンを非晶質固体として得た (200 mg、33%)。2

つの異性体：
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9.5 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{O}$), 9.49 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{O}$), 3.79 (s, 2 OCH_3), 3.39 (s, 2.7 H, OCH_3), 1.14 (s, 0.4 H, 2'- CH_3), 1.03 (s, 2.84 H, 2'- CH_3)。

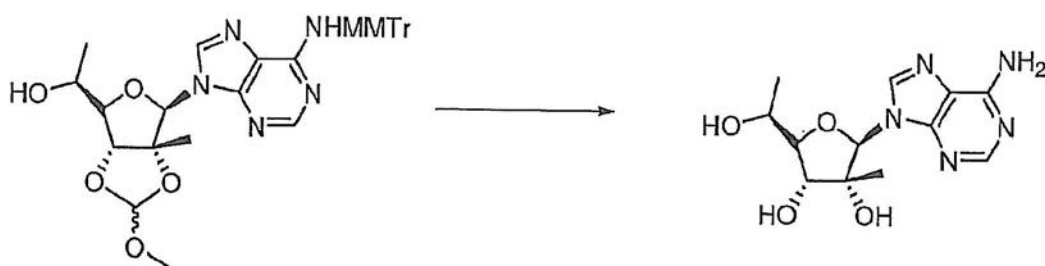
【0328】

乾燥した 5'-C, 5'-O-ジデヒソロ-2', 3'-O- (メトキシメチレン) - N^6 - (4-メトキシトリチル) - 2'-C-メチルアデノシン (350 mg、0.59 mmol) の、氷-塩化ナトリウム浴により-20°Cに冷却される無水テトラヒドロフラン (3 mL ~ 5 mL) における冷溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.80 mL、エーテルにおける3.0 M) を加え、窒素下において-20°C ~ RTで一晩攪拌した。その後、反応混合物を飽和塩化アンモニウムにより反応停止させ、濃縮して、テトラヒドロフランを除き、酢酸エチルにより抽出した (20 mL で3回)。一緒にした有機相を濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに供して粗残渣にした。上記粗残渣を、ヘキサン (hexanes) - 酢酸エチル (1:2) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な 2', 5'-C-ジメチル-2', 3'-O- (メトキシメチレン) - N^6 - (4-メトキシトリチル) アデノシンを非晶質固体として得た (170 mg、47%)。

【0329】

工程4。2', 5'-C-ジメチルアデノシンの調製

【化207】



2', 5'-C-ジメチル-2', 3'-O- (メトキシメチレン) - N^6 - (4-メトキシトリチル) アデノシン (110 mg、0.181 mmol) の、メタノール (6 mL)、酢酸 (3 mL) および水 (1 mL) の混合物における溶液を50°Cで16時間攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、トルエンとの共エバポレーションに供して粗残渣にした。この粗残渣を、ジクロロメタン-メタノール (10:1 および 6:1) により溶出されるシリカゲルの短いカラムに加えて、純粋な 2', 5'-C-ジメチルアデノシン (40 mg、75%) を非晶質固体として得た。2つの異性体 (A および B)、A 対 B の比率は1.77である。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 8.57 (s, 1 H, 異性体 A), 8.55 (s, 1 H, 異性体 B), 8.20 (s, 1 H, 異性体 A), 8.19 (s, 1 H, 異性体 B), 6.09 (s, 1 H, $\text{H}'-1$, 異性体 A), 6.07 (s, 1 H,

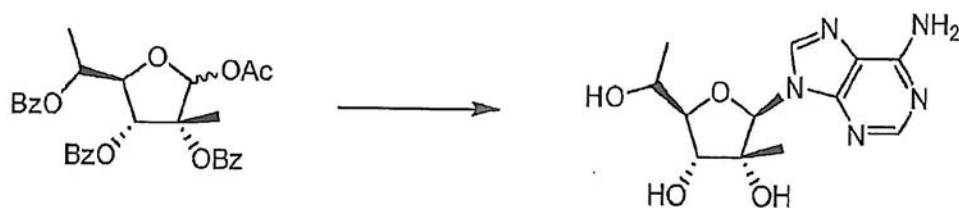
H' - 1, 異性体 B), 4.58 (s, 0.8 H), 4.30 - 4.28 (m, 4 H), 4.19 (d, 1 H), 4.08 - 4.07 (dq, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 1.36 (d, 3 H, 5' - CH₃, 異性体 A, J = 6.6 Hz), 1.33 (d, 3 H, 5' - CH₃, 異性体 B, J = 6.9 Hz), 0.90 (s, 3 H, 2' - CH₃, 異性体 A), 0.89 (s, 3 H, 2' - CH₃, 異性体 B). ESI-MS (正モード): 295 [M], 318 [M + Na].

【0330】

実施例 5 4

2', 5' (S) - C - ジメチルアデノシン (54) の調製

【化208】



N⁶ - ベンゾイルアデノシン (1.46 g、6.12 mmol) および N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (2.95 mL、12.24 mmol) の、アルゴン下の無水アセトニトリル (15 mL) における混合物を還流下で 45 分間加熱し、rt に冷却した。1-O-アセチル-5 (S) - C - メチル-5-O- (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (1.63 g、3.06 mmol) の無水アセトニトリル (15 mL) における溶液を加え、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.86 mL、4.59 mmol) を加えた。得られた混合物を還流下で一晩加熱し、氷により冷却し、酢酸エチルにより希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。DCM における 10% ~ 15% の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、1.60 g の 5' (S) - C - メチル-2', 3', 5'-O-トリベンゾイルアデノシンを得た。

【0331】

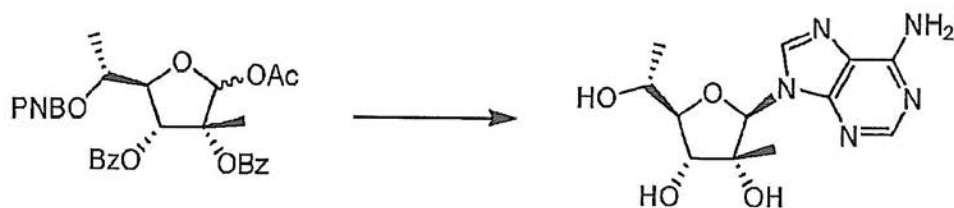
メタノール (150 mL) および 28% アンモニア水 (50 mL) における 5' (S) - C - メチル-2', 3', 5'-O-トリベンゾイルアデノシン (1.58 g) を RT で一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣を 28% NH₃ 水溶液 (130 mL) に再溶解した。混合物を rt で 3 日間攪拌し、溶媒を除いた。DCM における 12% ~ 14% の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、619 mg の 2', 5' (S) - C - ジメチルアデノシンを白色の固体として得た; ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.97 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H).

【0332】

実施例 5 5

2', 5' (R) - C - ジメチルアデノシン (55) の調製

【化 2 0 9】



10

N⁶-ベンゾイルアデノシン (1.75 g、7.3 mmol) および N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (3.6 mL、14.6 mmol) の、アルゴン下の無水アセトニトリル (18 mL) における混合物を還流下で 45 分間加熱し、rt に冷却した。1-O-アセチル-5 (S)-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース (2.11 g、3.65 mmol) の無水アセトニトリル (18 mL) における溶液を加え、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (1.02 mL、5.48 mmol) を加えた。得られた混合物を還流下で一晩加熱し、氷により冷却し、酢酸エチルにより希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。DCM における 10%~15% の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、1.81 g の 5' (R)-C-メチル-5'-O-(4-ニトロベンゾイル)-2', 3', 5'-O-トリ

20

【0333】

メタノール (200 mL) および 28% アンモニア水 (65 mL) における 5' (R)-C-メチル-5'-O-(4-ニトロベンゾイル)-2', 3', 5'-O-トリベンゾイルアデノシン (2.04 g) を RT で一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣を 28% NH₃ 水 (240 mL) に再溶解した。混合物を rt で 2 日間攪拌し、溶媒を除いた。沈殿物を DCM における 20% の MeOH により洗浄し、次いで、MeOH により洗浄して、402 mg の 2', 5' (R)-C-ジメチルアデノシンを白色の固体として得た。DCM における 10%~14% の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、397 mg の 2', 5' (R)-C-ジメチルアデノシンを白色の固体として得た。総収量が 779 mg であった。¹H NMR (CD₃OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (dq, 1H), 3.88 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H).

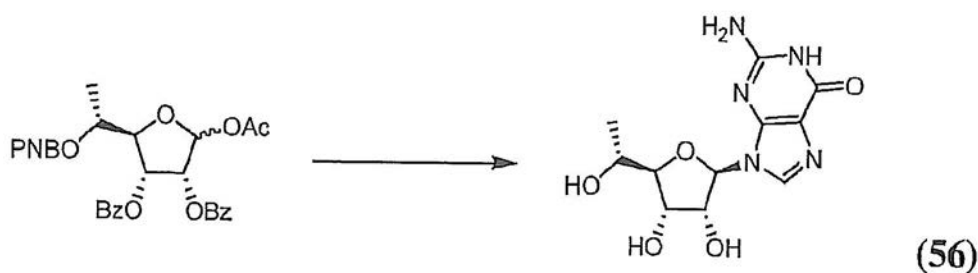
30

【0334】

実施例 56

5' (R)-C-メチルグアノシン (56) の調製

【化 2 1 0】



40

50

1-O-アセチル-2,3-O-ジベンゾイル-5(R)-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(969mg、1.72mmol)、2-アミノ-6-クロロプリン(0.32g、1.87mmol)およびDBU(0.77mL、5.10mmol)の無水アセトニトリル(20mL)における溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(1.25mL、6.88mmol)を滴下して加えた。得られた反応混合物を65℃で一晩攪拌し、冷却し、酢酸エチルにより希釈し、10%重炭酸ナトリウムにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。DCMにおける10%~15%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0.62gの1-(2-アミノ-6-クロロプリン-N⁹-イル)-2,3-O-ジベンゾイル-5(R)-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-β-D-リボフラノースを白色の固体として得た。これをMeOHにおける7MのNH₃に溶解し、RTで一晩放置し、濃縮した。DCMにおける10%~15%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、260mgの1-(2-アミノ-6-クロロプリン-N⁹-イル)-5(R)-C-メチル-β-D-リボフラノースを白色の固体として得た。

10

【0335】

1-(2-アミノ-6-クロロプリン-N⁹-イル)-5(R)-C-メチル-β-D-リボフラノース(253mg、0.8mmol)およびメルカプトエタノール(2.28mL、4.0mmol)のMeOH(5mL)における混合物に、MeOHにおける0.5MのNaOMe(8mL、4.0mmol)を加えた。得られた混合物を一晩還流し、冷却し、AcOHで中和した。アセトニトリル/水を用いる逆相HPLCにより、5'-(R)-C-メチルグアノシンを白色の固体として得た(167mg)；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.7 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 1H), 5.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.47 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H)。

20

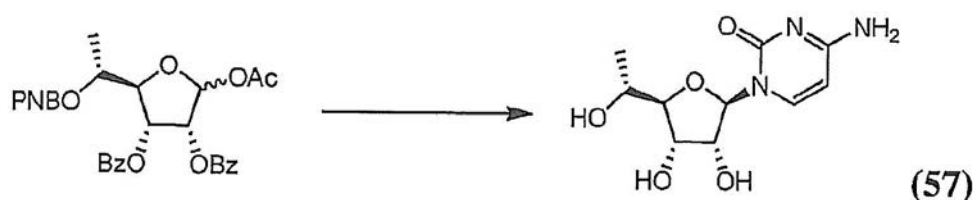
【0336】

実施例 57

5'-(R)-C-メチルシチジン(57)の調製

30

【化211】



(57)

40

無水アセトニトリル(2mL)におけるN⁴-ベンゾイルシトシン(215mg、1.0mmol)およびN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトニトリル(0.49mL、2.0mmol)を30分間還流し、冷却した。1-O-アセチル-2,3-O-ジベンゾイル-5(R)-C-メチル-5-O-(4-ニトロベンゾイル)-D-リボフラノース(289mg、0.5mmol)のアセトニトリル(2mL)における溶液を加え、続いて、四塩化スズ(0.24mL、2.0mmol)を加えた。得られた反応混合物を一晩還流し、冷却し、酢酸エチルにより希釈し、10%重炭酸ナトリウムにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。DCMにおける10%~20%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、2',3'-O, N⁴-トリベンゾイル-5'(R)

50

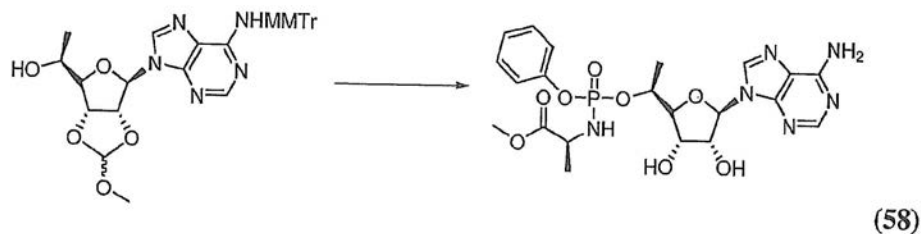
－C－メチル－5'－O－（4－ニトロベンゾイル）シチジンを得た。これを7.0 MのNH₃/MeOHに溶解し、RTで3日間放置した。溶液を濃縮し、残渣を29%アンモニア水に溶解し、RTで3日間放置した。揮発物をエバポレーションし、残渣を逆相HPLC精製に供して、122 mgの5'（R）－C－メチルシチジンを得た。

【0337】

実施例58

5'（S）－C－メチルアデノシン5'－[フェニル（メトキシ－L－アラニル）]ホスファート（58）の調製

【化212】



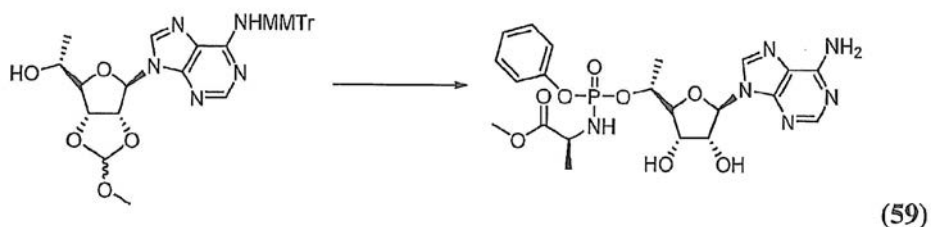
2', 3'－O－メトキシメチレン－N⁶－（4－メトキシトリチル）－5'（S）－C－メチルアデノシン（60 mg、0.1 mmol）のアルゴン下のTHF（1 mL）における溶液に、THFにおける1.0 Mのt-BuMgBr（0.25 mL、0.25 mmol）を加えた。得られた溶液をRTで30分間攪拌し、フェニル（メトキシ－L－アラニル）ホスホクロリダート（85 mg、0.3 mmol）。反応混合物をRTで3日間攪拌し、氷により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより3回洗浄した。酢酸エチル／ヘキサン（hexanes）（1：1から2：1に）を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4つの異性体の混合物を白色の固体として得た。生成物を80%ギ酸（5 mL）に溶解し、RTで一晩放置した。溶媒をRTでエバポレーションし、MeOH／トルエンとの共エバポレーションに3回供した。DCMにおける10%～15%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー、それに続く、アセトニトリル／水を用いる逆相HPLCによる再精製により、9.5 mgの5'（S）－C－メチルアデノシン5'－[フェニル（メトキシ－L－アラニル）]ホスファートを白色の固体として得た；¹H NMR（CD₃OD）δ 1.28（d, J = 6.8 Hz, 3H）, 1.44（d, J = 6.4 Hz, 3H）, 3.65（s, 3H）, 3.89–3.93（m, 1H）, 4.01–4.04（m, 1H）, 4.45–4.47（m, 1H）, 4.70（t, J = 6.0 Hz, 1H）, 4.58–5.98（d, J = 6.8 Hz, 1H）, 7.12–7.33（m, 6H）, 8.19（s, 1H）, 8.31（s, 1H）；³¹P NMR（CD₃OD）δ 3.39.

【0338】

実施例59

5'（R）－C－メチルアデノシン5'－[フェニル（メトキシ－L－アラニル）]ホスファート（59）の調製

【化213】



10

20

30

40

50

2', 3'-O-メトキシメチレン-N⁶-(4-メトキシトリチル)-5'-(R)-C-メチルアデノシン (60 mg、0.1 mmol) のアルゴン下の THF (1 mL) における溶液に、THF における 1.0 M の t-BuMgBr (0.25 mL、0.25 mmol) を加えた。得られた溶液を RT で 30 分間攪拌し、フェニル (メトキシ-L-アラニル) ホスホクロリダート (85 mg、0.3 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 3 日間攪拌し、氷により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。酢酸エチル/ヘキサン (hexanes) (1:1 から 2:1 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4 つの異性体の混合物を白色の固体として得た。生成物を 80% ギ酸 (5 mL) に溶解し、RT で一晩放置した。溶媒を RT でエバポレーションし、MeOH/トルエンとの共エバポレーションに 3 回供した。DCM における 10%~15% の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー、それに続く、アセトニトリル/水を用いる逆相 HPLC による再精製により、12 mg の 5'-(R)-C-メチルアデノシン 5'-[フェニル (メトキシ-L-アラニル)] ホスファートを白色の固体として得た；¹H NMR (CD₃OD) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.35 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 6H), 8.2 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)；³¹P NMR (CD₃OD) δ 3.72.

10

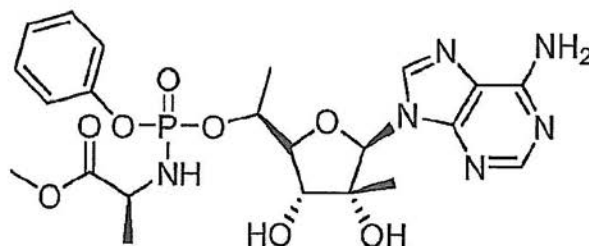
20

【0339】

実施例 60

2', 5'-(S)-C-ジメチルアデノシン 5'-[フェニル (メトキシ-L-アラニル)] ホスファート (60) の調製

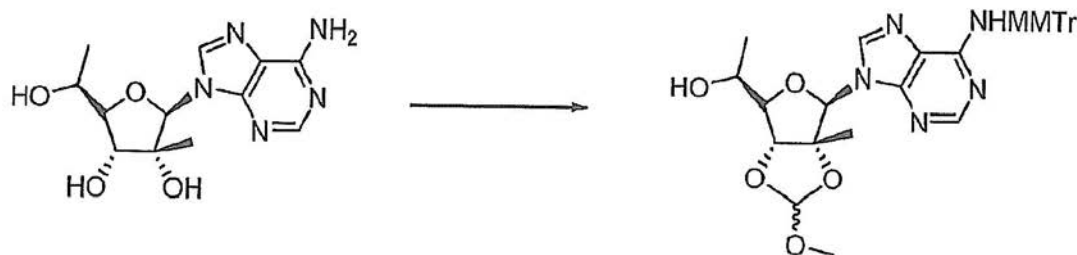
【化 214】



30

工程 1。2', 3'-O-メトキシメチリデン-N⁶-(4'-メトキシトリチル)-5'-(S)-メチルアデノシンの調製

【化 215】



40

2, 5'-(S)-C-ジメチルアデノシン (585 mg、1.98 mmol)、オルトギ酸トリメチル (5.6 mL) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (565 mg、2

50

． 97 mmol) の 1, 4-ジオキサン (7 mL) における混合物を 30 °C で 24 時間攪拌し、氷により冷却し、トリエチルアミン (1 mL) を加えることによって反応停止させ、濃縮した。DCM における 5 % ~ 7 % の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、716 mg の 2', 3'-O-メトキシメチリデン-2, 5'-(S)-C-ジメチルアデノシンを得た。

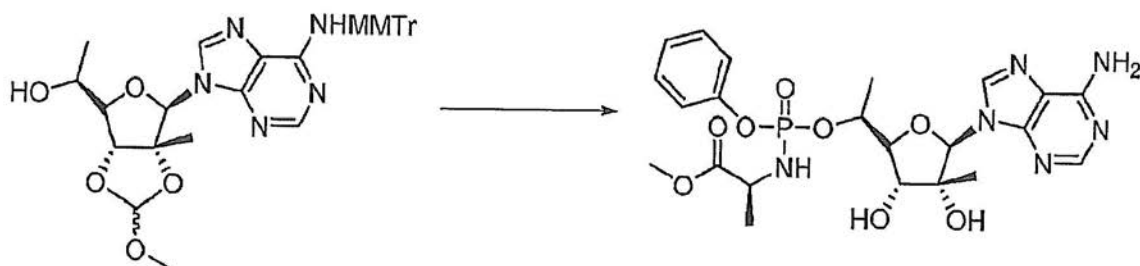
【0340】

2', 3'-O-メトキシメチリデン-2, 5'-(S)-C-ジメチルアデノシン (575 mg、1.71 mmol) および 4-メトキシトリチルクロリド (714 mg、2.32 mmol) のピリジン (16 mL) における溶液を rt で 3 日間攪拌した。さらなる 4-メトキシトリチルクロリド (72 mg) を加え、混合物を 40 °C で 24 時間加熱した。さらに 144 mg の 4-メトキシトリチルを加え、混合物を 50 °C で 24 時間加熱し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。溶媒をエバポレーションし、残渣をヘキサン (hexanes) における 25 % ~ 60 % の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、151 mg の 5'-O, N⁶-ジ(4'-メトキシトリチル)-2', 3'-O-メトキシメチリデン-5'-(S)-メチルアデノシンおよび 489 mg の 2', 3'-O-メトキシメチリデン-N⁶-(4'-メトキシトリチル)-5'-(S)-メチルアデノシンを非晶質固体として得た。

【0341】

工程 2。2', 5'-(S)-C-ジメチルアデノシン 5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファートの調製

【化 216】



2', 5'-(S)-C-ジメチル-2', 3'-O-メトキシメチリデン-N⁶-(4'-メトキシトリチル)アデノシン (60 mg、0.1 mmol) のアルゴン下の THF (1 mL) における溶液に、THF における 1.0 M の t-BuMgBr (0.25 mL、0.25 mmol) を加えた。得られた溶液を RT で 30 分間攪拌し、フェニル(メトキシ-L-アラニル)ホスホクロリダー (85 mg、0.3 mmol)。反応混合物を RT で 3 日間攪拌し、氷により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。酢酸エチル/ヘキサン (hexanes) (1:1 から 2:1 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4 つの異性体の混合物を白色の固体として得た。生成物を 80 % ギ酸 (5 mL) に溶解し、RT で一晩放置した。溶媒を RT でエバポレーションし、MeOH/トルエンとの共エバポレーションに 3 回供した。DCM における 10 % ~ 15 % の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィー、それに続く、アセトニトリル/水を用いる逆相 HPLC による再精製により、6.8 mg の 2', 5'-(S)-C-ジメチルアデノシン 5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファートを白色の固体として得た；¹H NMR (CD₃OD) δ 0.95 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.21 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.82-3.99 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.27 & 4.36 (それぞれ d, J = 8.8, 8.4 Hz, 1H)

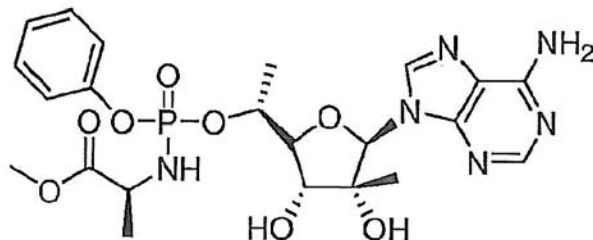
, 4.99–5.05 (m, 1H), 6.10 & 6.13 (2 x s, 1H), 7.1–7.39 (m, 7H), 8.18 & 8.19 (2 x s, 1H), 8.29 & 8.31 (2 x s, 1H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 3.59, 3.74.

【0342】

実施例 61

2', 5' (R) - C-ジメチルアデノシン 5' - [フェニル (メトキシ-L-アラニル)] ホスファート (61) の調製

【化217】

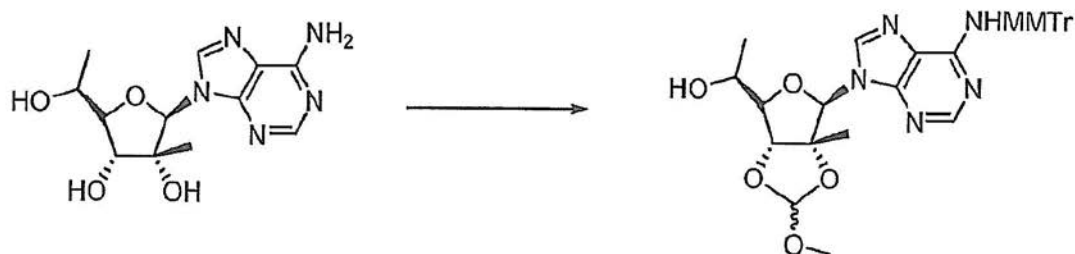


10

工程 1。2', 3' - O-メトキシメチリデン-N⁶ - (4' - メトキシトリチル) - 5' (R) - メチルアデノシンの調製

20

【化218】



30

2, 5' (R) - C-ジメチルアデノシン (395 mg、1.34 mmol)、オルトギ酸トリメチル (3.8 mL) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (382 mg、2.01 mmol) の 1, 4-ジオキサン (4.8 mL) における混合物を 30℃で 24 時間攪拌し、氷により冷却し、トリエチルアミン (1 mL) を加えることによって反応停止させ、濃縮した。DCM における 5%~7% の MeOH によるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、360 mg の 2', 3' - O-メトキシメチリデン-2, 5' (R) - C-ジメチルアデノシンを得た。

【0343】

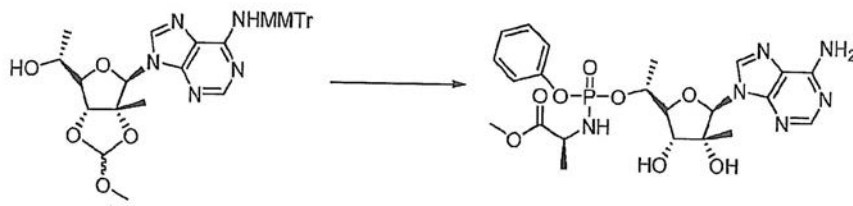
2', 3' - O-メトキシメチリデン-2, 5' (R) - C-ジメチルアデノシン (357 mg、1.06 mmol) および 4-メトキシトリチルクロリド (444 mg、1.44 mmol) のピリジン (10 mL) における溶液を rt で 3 日間攪拌した。さらに 222 mg の 4-メトキシトリチルを加え、混合物を 50℃で 24 時間加熱し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。溶媒をエバポレーションし、残渣を、ヘキサン (hexanes) における 25%~60% の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、142 mg の 5' - O, N⁶ - ジ (4' - メトキシトリチル) - 2', 3' - O-メトキシメチリデン-5' (R) - メチルアデノシンおよび 301 mg の 2', 3' - O-メトキシメチリデン-N⁶ - (4' - メトキシトリチル) - 5' (R) - メチルアデノシンを非晶質固体として得た。

40

【0344】

50

工程 2。2', 5' (R) - C-ジメチルアデノシン 5' - [フェニル (メトキシ - L - アラニル)] ホスファートの調製
【化 2 1 9】



10

2', 5' (R) - C-ジメチル-2', 3'-O-メトキシメチリデン-N⁶-(4-メトキシトリチル)アデノシン (61 mg, 0.1 mmol) のアルゴン下の THF (1 mL) における溶液に、THF における 1.0 M の t-BuMgBr (0.25 mL, 0.25 mmol) を加えた。得られた溶液を RT で 30 分間攪拌し、フェニル (メトキシ - L - アラニル) ホスホクロリダー (85 mg, 0.3 mmol)。反応混合物を RT で 3 日間攪拌し、氷により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。酢酸エチル/ヘキサン (hexanes) (1:1 から 2:1 に) を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4 つの異性体の混合物を白色の固体として得た。生成物を 80% ギ酸 (5 mL) に溶解し、RT で一晩放置した。溶媒を RT でエバポレーションし、MeOH/トルエンとの共エバポレーションに 3 回供した。アセトニトリル/水を用いる逆相 HPLC により、16.1 mg の 2', 5' (R) - C-ジメチルアデノシン 5' - [フェニル (メトキシ - L - アラニル)] ホスファートを白色の固体として得た。異性体 A: ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.89 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.4, 3H), 2.32 (s, 2H), 3.96 - 4.02 (m, 2H), 4.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 - 5.00 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.94 - 4.02 (m, 2H), 4.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 7.09 - 7.32 (m, 7H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 3.73; 異性体 B: ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.94 & 0.98 (それぞれ s, 3H), 1.25 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.8, 3H), 2.32 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.92 - 4.01 (m, 2H), 4.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.08 - 7.36 (m, 7H), 8.21 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 3.61, 3.70.

20

30

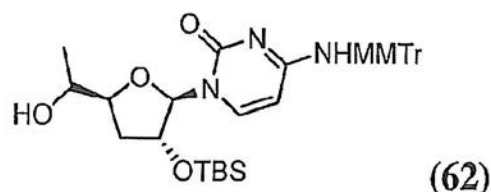
【0345】

実施例 62

40

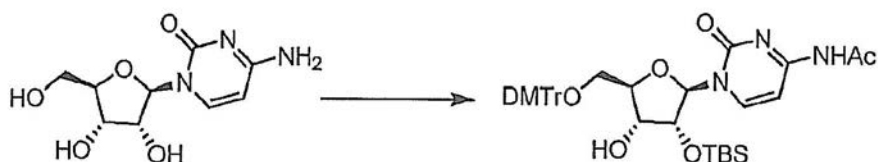
2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5' (R, S) - O-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジン (62) の調製

【化 2 2 0】



工程 1。N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-5'-O-(4, 4'-ジメトキシトリチル) シチジンの調製 10

【化 2 2 1】



シチジン (100.0 g、0.41 mol) を DMF (500 ml) に溶解し、無水酢酸 (42.5 ml、45.9 g、0.45 mol) を加え、全体を 24 時間放置した。溶媒をエバポレーションし、残渣をメタノール (40 ml) とともに煮沸し、冷却した。結晶をろ過し、乾燥して、N⁴-アセチルシチジンを得た (102 g、87.0%)。

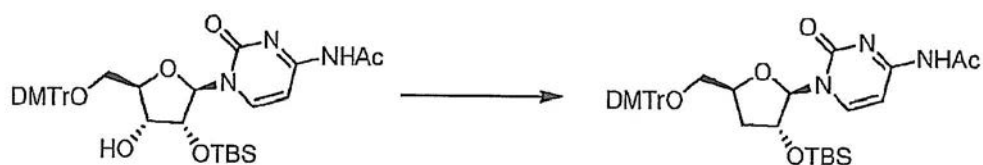
【0 3 4 6】

N⁴-アセチルシチジン (65.0 g、0.228 mol) の、氷浴で冷却される無水ピリジン (600 mL) における溶液に、DMTrCl (84.7 g、0.251 mol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。氷浴により冷却される反応混合物に、THF (600 ml) および AgNO₃ (58.1 g、0.342 mol) を加えた。その後、TBSCl (51.5 g、0.342 mol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を真空下で除いて、残渣を得た。この残渣を EtOAc (500 mL) により希釈し、水 (200 ml) およびブライン (200 ml) により洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ液を濃縮してシロップにした。このシロップを、(PE:EA=5:1 から 3:1 にすることにより溶出される) シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-5'-O-(4, 4'-ジメトキシトリチル) シチジンを黄色の固体として得た (80 g、50%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 6H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 4H), 5.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.20 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 4.00 - 4.02 (m, 1H), 3.74 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 2.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)。

【0 3 4 7】

工程 2。N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4, 4'-ジメトキシトリチル) シチジンの調製 50

【化 2 2 2】



N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)シチジン (50.0 g、71.3 mmol) および DMA P (26.1 g、213.9 mmol) を ACN (2000 ml) に溶解し、PTCCl (18.5 g、106.9 mmol) を窒素雰囲気下において室温で滴下して加え、その後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、溶媒を真空下で除いて、残渣を得た。この残渣を EtOAc (500 ml) により希釈し、水 (200 ml) およびブライン (200 ml) により洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ液を濃縮してシロップにした。このシロップを、(PE:EA=5:1 から 3:1 にすることにより溶出される) シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-3'-O-(フェノキシチオノ)シチジンを黄色の固体として得た (27.0 g、45.2%)

10

20

【0348】

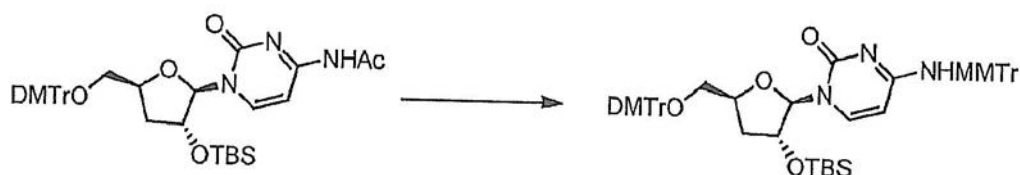
N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-3'-O-(フェノキシチオノ)シチジン (24.0 g、28.7 mmol) および AIBN (5.1 g、31.6 mmol) の無水トルエン (1000 ml) における溶液に、(Bu)₃SnH (16.7 g、57.3 mmol) を窒素雰囲気下において室温で滴下して加え、その後、反応混合物を 120℃ で 10 時間還流した。溶媒を真空下で除いて、残渣を得た。この残渣を EtOAc (500 ml) により希釈し、水 (200 ml) およびブライン (200 ml) により洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ液を濃縮してシロップにした。このシロップを、(PE:EA=8:1 から 5:1 にすることにより溶出される) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)シチジンを黄色の固体として得た (16.0 g、81.6%)

30

【0349】

工程 3. 2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンの調製

【化 2 2 3】



40

N⁴-アセチル-2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)シチジン (11.0 g、16.0 mmol) の NH₃/MeOH (300 ml) における溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除いて、残渣を得た。この残渣を、(PE:EA=1:1 から 1:3 にすることにより溶出される) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2'-O-(*t*-ブチルジメチル

50

ルシリル) - 3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)シチジンを黄色の固体として得た(6.0 g、58.2%)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 7H), 6.77 (dd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 4H), 5.70 (s, 1H), 5.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.51 (m, 1H), 4.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.55 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 10.8 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.63 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 12.4 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

10

【0350】

2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)シチジン(6.0 g、9.3 mmol)、AgNO₃(4.7 g、28.0 mmol)およびMMTrCl(8.6 g、28.0 mmol)の無水DCM(150 ml)における溶液に、コリジン(16.9 g、139.5 mmol)を窒素雰囲気下において室温で滴下して加えた。その後、反応混合物を50℃で12時間還流した。反応混合物をろ過し、溶媒を真空下で除いて、残渣を得た。この残渣を、(PE:EA = 5:1から3:1にすることにより溶出される)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンを黄色の固体として得た(8.0 g、93.7%)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.84 (dd, J = 2.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.62 - 7.20 (m, 27H), 5.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 9H), 3.41 - 3.45 (m, 1H), 3.23 (dddd, J = 3.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.91 (m, 1H), 1.55 - 1.61 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

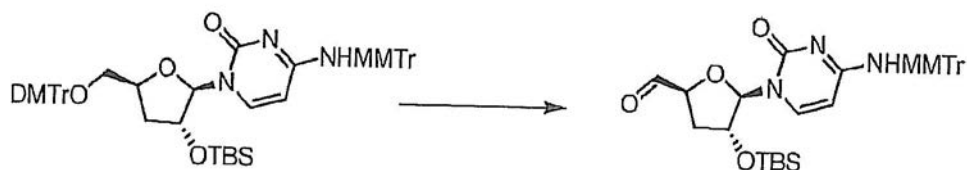
20

30

【0351】

工程4。2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンの調製

【化224】



40

2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-O-(4,4'-ジメトキシトリチル)-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジン(6.0 g、6.6 mmol)の80% AcOH(200 mL)における溶液を室温で7時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃で中和してpH=7にし、その後、EtOAc(100 mL)により希釈し、水(100 mL)およびブライン(100 mL)により洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ液を濃縮してシロップにした。このシロップを、(P

50

E : EA = 3 : 1 から 2 : 1 にすることにより溶出される) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンを得た(2.9 g、72.5%) ; ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 10H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.62 (m, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 2.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 3.2 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.00 - 2.03 (m, 1H), 1.70 - 1.76 (m, 1H), 0.78 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

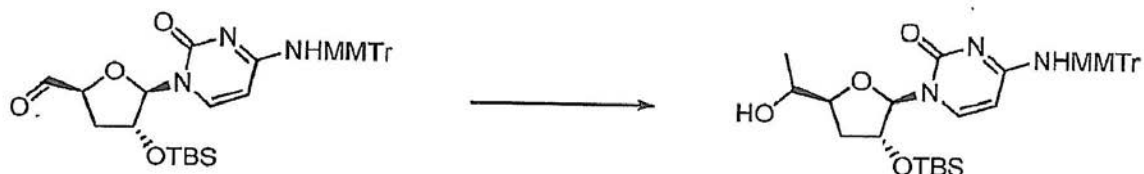
【0352】

2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジン(2.9 g、4.7 mmol)、ピリジン(1.9 g、23.8 mmol)および無水DCM(20 ml)の混合物に、氷浴において、窒素雰囲気下、Desse-Martin試薬(3.0 g、7.2 mmol)の無水DCM(20 ml)における溶液を滴下して加えた。その後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を飽和Na₂S₂O₃溶液(20 ml)により洗浄した。有機層を水ブライン(20 ml)により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ液を濃縮してシロップにした。このシロップを、(PE : EA = 3 : 1、その後、PE : EA = 1 : 1により溶出される)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンを黄色の固体として得た(1.5 g、51.9%) ; ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.23 (m, 11H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.57 (s, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 6.4 Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 2.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

【0353】

工程5。2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-C-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンの調製

【化225】



2'-O-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-C, 5'-O-ジデヒドロ-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジン(0.85 g、4.66 mmol)の無水THF(10 ml)における溶液に、MeMgBr(2.8 ml、8.50 mmol)を窒素雰囲気下において-20℃で滴下して加え、その後、これを室温にまで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液によりゆっくり反応停止させ、その後、EAにより抽出した(20 mLで3回)。一緒にした有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し

ろ液を濃縮してシロップにした。このシロップを、(PE:EA=5:1、その後、PE:EA=3:1により溶出される)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-C-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンを黄色の固体として得た(0.31g、35.6%)。これをSFC分離に供して、2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-(S)-C-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンおよび2'-O-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-(R)-C-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジンを得た。より短い保持時間をSFCにおいて有する異性体が5'-(S)-異性体と呼ばれた；¹H NMR (400MHz) (CDCl₃)

δ 7.18 – 7.28 (m, 10H), 7.11 (d, J₁ = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.79 (m, 1H), 4.17 – 4.20 (m, 1H), 4.05 – 4.07 (m, 1H), 3.88 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.18 – 2.25 (m, 1H), 1.72 – 1.78 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

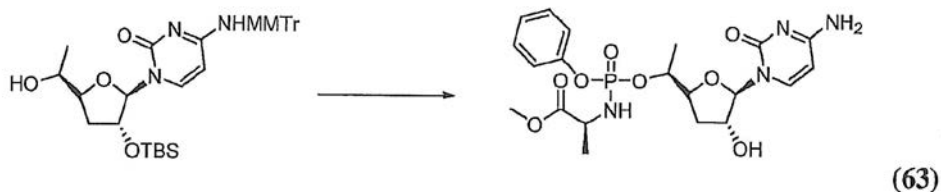
より長い保持時間をSFCにおいて有する異性体が5'-(R)-異性体と呼ばれた；¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 7.15 – 7.26 (m, 10H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.59 (m, 1H), 4.11 – 4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 – 3.66 (m, 1H), 1.78 – 1.85 (m, 1H), 1.70 – 1.75 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

【0354】

実施例63

3'-デオキシ-5'-(R)-C-メチルシチジン5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファート(63)の調製

【化226】



2'-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-(R)-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジン(63mg、0.1mmol)の、アルゴン下のTHF(1mL)における溶液に、THFにおける1.0Mの*t*-BuMgBr(0.25mL)を加えた。得られた溶液をRTで30分間攪拌し、フェニル(メトキシ-L-アラニル)ホスホクロリダート(0.34g、1.2mmol)を加えた。反応混合物をRTで一晩攪拌し、氷により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより3回洗浄した。酢酸エチル/ヘキサン(hexanes)(1:1から2:1に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4つの異性体の混合物を白色の固体として得た。生成物を80%ギ酸(5mL)に溶解し、RTで一晩放置した。溶媒をRTでエバポレーションし、MeOH/トルエンとの共エバポレーションに3回供した。

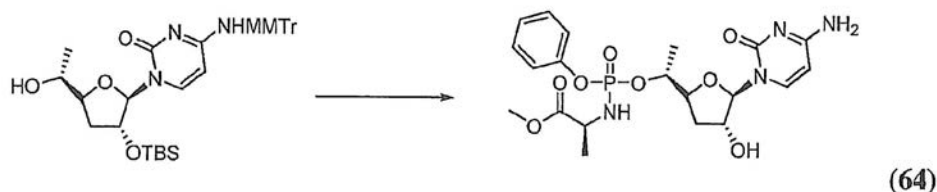
アセトニトリル／水における 1 % ギ酸を用いる逆相 HPLC 精製、それに続く、DCM における 10 % ~ 15 % の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、13 mg の 3'-デオキシ-5'-(R)-C-メチルシチジン 5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファートを白色の固体として得た；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17-1.39 (m, 7H), 1.72-1.94 (m, 3H), 2.29 (s, 1H), 3.54, 3.59 (それぞれ s, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.54-4.59 (m, 1H), 5.57-5.76 (m, s, 1H 4H), 5.97-6.04 (m, 1H), 7.14-7.46 (m, 10H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H)；³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 3.9, 4.08.

【0355】

実施例 64

3'-デオキシ-5'-(S)-C-メチルシチジン 5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファート(64)の調製

【化227】



2'-(t-ブチルジメチルシリル)-3'-デオキシ-5'-(S)-メチル-N⁴-(4-メトキシトリチル)シチジン(94 mmg、0.1 mmol)の、アルゴン下の THF (1 mL) における溶液に、THF における 1.0 M の t-BuMgBr (0.38 mL) を加えた。得られた溶液を RT で 30 分間攪拌し、フェニル(メトキシ-L-アラニル)ホスホクロリダート (0.51 g、1.8 mmol)。反応混合物を RT で一晩攪拌し、氷により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。酢酸エチル／ヘキサン(hexanes)(1:1 から 2:1 に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4 つの異性体の混合物を白色の固体として得た。生成物を 80 % ギ酸 (5 mL) に溶解し、RT で一晩放置した。溶媒を RT でエバポレーションし、MeOH／トルエンとの共エバポレーションに 3 回供した。アセトニトリル／水における 1 % ギ酸を用いる逆相 HPLC 精製、それに続く、DCM における 10 % ~ 15 % の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、12 mg の 3'-デオキシ-5'-(S)-C-メチルシチジン 5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファートを白色の固体として得た；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.64-4.67 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.62-5.76 (m, 3H), 6.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.12-7.39 (m, 12H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H)；³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 3.32, 3.65.

【0356】

実施例 65

5'-(S)-C-メチルアラビノシチジン 5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファート(65)の調製

10

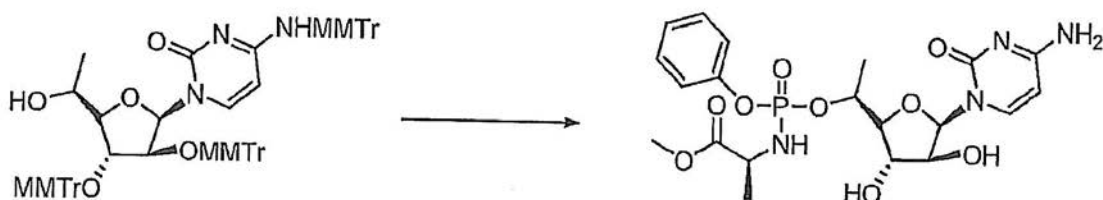
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

5'-(S)-メチル-2',3'-O, N⁴-トリス(4-メトキシトリチル)アラビノシチジン(212 mg、0.2 mmol)の、アルゴン下のTHF(2 mL)における溶液に、THFにおける1.0 Mのt-BuMgBr(0.45 mL)を加えた。得られた溶液をRTで15分間攪拌し、フェニル(メトキシ-L-アラニル)ホスホクロリダート(0.17 g、0.6 mmol)を加えた。反応混合物をRTで4日間攪拌し、水により冷却し、水により反応停止させ、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより3回洗浄した。酢酸エチル/ヘキサン(hexanes)(1:1から3:1に)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、4つの異性体の混合物を白色の固体として得た(132 mg)。生成物を80%ギ酸(5 mL)に溶解し、40℃~50℃で4時間放置した。溶媒をRTでエバポレーションし、MeOH/トルエンとの共エバポレーションに3回供した。アセトニトリル/水を用いる逆相HPLC精製、それに続く、DCMにおける15%~30%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、31 mgの5'-(S)-C-メチルアラビノシチジン5'-[フェニル(メトキシ-L-アラニル)]ホスファートを白色の固体として得た。異性体A: ¹H NMR (CD₃OD) δ

20

1.29-1.33 (m, 5H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.8-3.82 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 5.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 6H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 3.3; 異性体B: ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.32-1.33 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.16-4.17 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 5.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14-7.39 (m, 6H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 4.07.

30

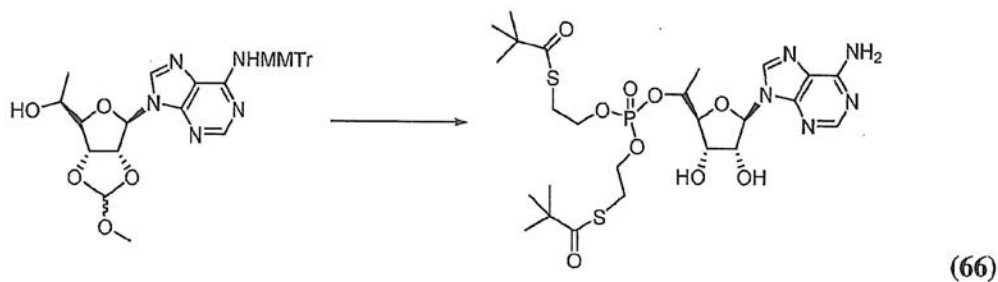
【0357】

実施例66

40

5'-(S)-C-メチルアデノシン-5'-イルビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)ホスファート(66)の調製

【化 2 2 9】



10

2', 3'-O-メチオ (methyo) メチレン-5' (S)-メチル-N⁶-(4-メトキシトリチル) アデノシン (120 mg、0.2 mmol) の、アルゴン下のアセトニトリル (0.4 mL) における溶液に、ビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) N, N-ジイソプロピルホスホルアミダイト (136 mg、0.3 mmol)、0.25 mmol を加え、続いて、アセトニトリルにおける 0.45 M のテトラゾール (1.5 mL、0.66 mmol) を加えた。得られた溶液を RT で 1.5 時間攪拌し、-40 °C に冷却し、mCPBA (69 mg、0.4 mmol) の DCM (0.75 mL) における溶液を加えた。混合物を RT にまで加温し、10 分間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、10% Na₂S₂O₃ により 2 回洗浄し、ブラインにより洗浄した。DCM における 15% ~ 25% の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、140 mg の精製された生成物を得た。この精製された生成物を 80% AcOH (8 mL) に溶解し、溶液を 50 °C で 24 時間加熱した。溶媒をエバポレーションし、残渣を、DCM における 7% ~ 10% の MeOH を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、5' (S)-C-メチルアデノシン-5'-イルビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) ホスファート (61 mg) を白色の固体として得た；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (s, 18H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.02-3.11 (m, 4H), 3.94-4.07 (m, 4H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.58-4.75 (m, 3H), 5.91 (br s, 2H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.05-6.15 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

20

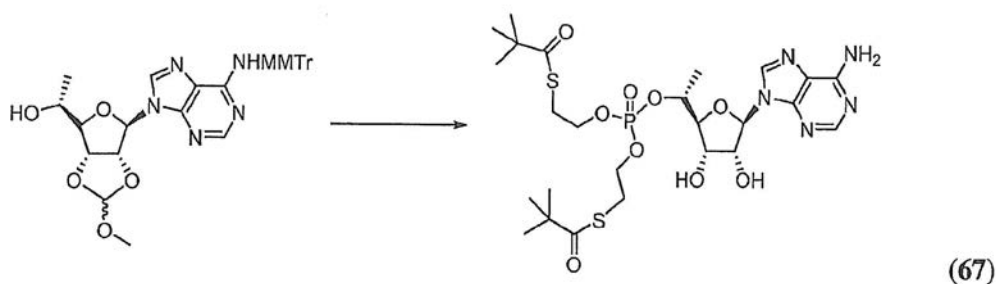
30

【0358】

実施例 67

5' (R)-C-メチルアデノシン-5'-イルビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) ホスファート (67) の調製

【化 2 3 0】



40

2', 3'-O-メチオメチレン-5' (R)-メチル-N⁶-(4-メトキシトリチル) アデノシン (238 mg、0.4 mmol) の、アルゴン下のアセトニトリル (0.8 mL) における溶液に、ビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) N, N-ジイソプロピルホスホルアミダイト (272 mg、0.6 mmol) を加え、続いて、アセトニトリルにおける 0.45 M のテトラゾール (3.0 mL、1.32 mmol) を加えた。得ら

50

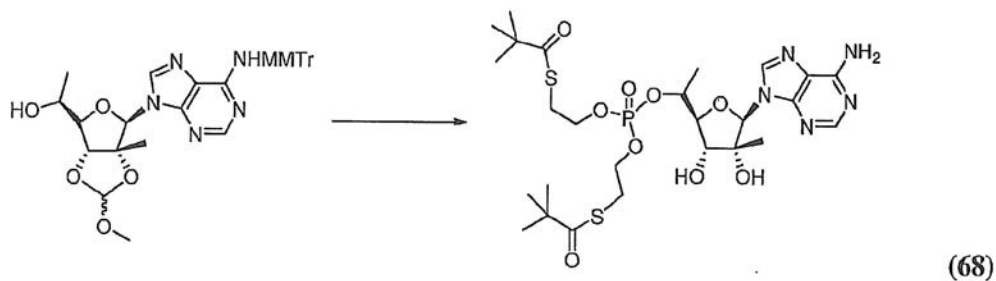
れた溶液をRTで3時間攪拌し、 -40°C に冷却し、mCPBA (172 mg、1.0 mmol) のDCM (2 mL) における溶液を加えた。混合物をRTにまで加温し、10分間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ により2回洗浄し、ブラインにより洗浄した。DCMにおける25%~35%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、326 mgの精製された生成物を得た。207 mgの精製された生成物を80% AcOH (12 mL) に溶解し、溶液を 50°C で24時間加熱した。溶媒をエバポレーションし、残渣を、DCMにおける5%~7%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、5' (R)-C-メチルアデノシン-5'-イルビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) ホスファート (105 mg) を白色の固体として得た； ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.04-3.13 (m, 4H), 4.02-4.10 (m, 4H), 4.21-4.22 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 6.00 (br s, 2H), 6.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

【0359】

実施例68

2', 5' (S)-C-ジメチルアデノシン-5'-イルビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) ホスファート (68) の調製

【化231】



2', 3'-O-メチオメチレン-2', 5' (S)-ジメチル-N⁶-(4-メトキシトリチル) アデノシン (122 mg、0.2 mmol) の、アルゴン下のアセトニトリル (0.4 mL) における溶液に、ビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) N, N-ジイソプロピルホスホルアミダイト (136 mg、0.3 mmol) を加え、続いて、アセトニトリルにおける0.45 Mのテトラゾール (1.5 mL、0.66 mmol) を加えた。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、 -40°C に冷却し、mCPBA (86 mg、0.5 mmol) のDCM (1 mL) における溶液を加えた。混合物をRTにまで加温し、10分間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ により2回洗浄し、ブラインにより洗浄した。DCMにおける25%~35%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、精製された生成物を得た。この精製された生成物を80% AcOH (10 mL) に溶解し、溶液を 50°C で24時間加熱した。溶媒をエバポレーションし、残渣を、DCMにおける4%~7%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、2', 5' (S)-C-ジメチルアデノシン-5'-イルビス (S-ピバロイル-2-チオエチル) ホスファート (68 mg) を白色の固体として得た； ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (s, 3H), 1.22, 1.24 (2 x s, それぞれ 9H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.14-3.20 (m, 4H), 4.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 5H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.95 (

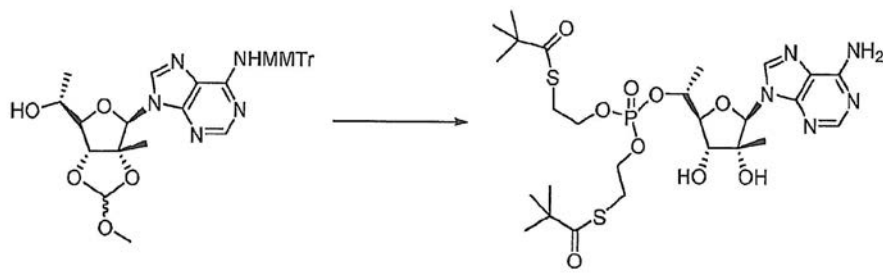
s, 1H), 8.33 (s, 1H).

【0360】

実施例69

2', 5' (R)-C-ジメチルアデノシン-5'-イルビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)ホスファート(69)の調製

【化232】



(69)

10

20

30

40

50

2', 3'-O-メチオメチレン-2', 5' (R)-ジメチル-N⁶-(4-メトキシトリチル)アデノシン(183mg、0.3mmol)の、アルゴン下のアセトニトリル(0.6mL)における溶液に、ビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)N,N-ジイソプロピルホスホルアミダイト(204mg、0.45mmol)を加え、続いて、アセトニトリルにおける0.45Mのテトラゾール(2.2mL、0.99mmol)を加えた。得られた溶液をRTで3時間攪拌し、-40℃に冷却し、mCPBA(129mg、0.75mmol)のDCM(1.5mL)における溶液を加えた。混合物をRTにまで加温し、10分間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、10%Na₂SO₃により2回洗浄し、ブラインにより洗浄した。DCMにおける25%~35%の酢酸エチルを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、精製された生成物を得た。この精製された生成物を80%AcOH(10mL)に溶解し、溶液を50℃で24時間加熱した。溶媒をエバポレーションし、残渣を、DCMにおける4%~7%のMeOHを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーに供して、2', 5' (R)-C-ジメチルアデノシン-5'-イルビス(S-ピバロイル-2-チオエチル)ホスファート(85mg)を白色の固体として得た；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (s, 3H), 1.20, 1.24 (2 x s, それぞれ 9H), 1.56 (d, = 6.8 Hz, 3H), 3.14-3.19 (m, 4H), 4.01-4.19 (m, 7H), 4.36 (s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.7 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

【0361】

実施例70

5'-アルキル化ヌクレオシド5'-トリホスファートの合成のための一般的手順

1, 2, 3-トリアゾール(41mg、0.6mmol)を1.5mlの遠心分離チューブにおいて1mlの乾燥CH₃CNおよび88ulの乾燥トリエチルアミンの混合物に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、POCl₃(19ul、0.2mmol)を加えた。混合物をボルテックス攪拌し、5℃で20分間放置した。白色の沈殿物を遠心分離し、上清を10mlのフラスコにおいて0.1mmolの乾燥ヌクレオシドに加えた。反応混合物を+5℃で2時間保ち、その後、ピロリン酸トリス(テトラブチルアンモニウム)を加えた(360mg、0.4mmol)。反応液を室温で2時間以上放置し、溶媒をエバポレーションした。残渣を80%HCOOHに溶解し、周囲温度で2時間以上放置した。ギ酸をエバポレーションし、残渣を、6mlの水と、3mlのDCMとの間で分配した。有機画分を分離し、水性画分をDCMにより抽出した(3mlで2回)。目的とするNTPを含有する水性画分をイオン交換カラム(HiLoad 16/10 Q Sepharose High Performance)に負荷した。目的とするNTPを、50

mmolのTRIS緩衝液(pH8)における0Mから1MまでのNaClのグラジエントによって溶出した。対応する画分を集め、TEAB緩衝液(pH8.5)におけるメタノールが0%から40%までである直線グラジエントにおいて、Synergi 4u Hydro-RP80A(100X21)でのRPクロマトグラフィーによって脱塩した。目的とするNTPを含有する画分を水から凍結乾燥した(5ml、3回)。

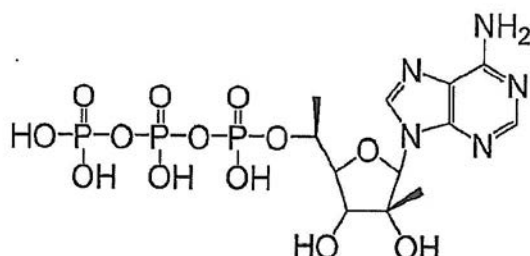
【0362】

この一般的手順を、下記のヌクレオシド5'-トリホスファートを合成するために使用した。

2', 5' (S)-C-ジメチルアデノシン5'-トリホスファート

【化233】

10



MS: 534.1 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 0.83 (s, 3H, メチル); 1.13 (t, 34H, Et_3N 塩); 1.36-1.37 (d, 3H, メチル); 3.02-3.08 (dd, 22H, Et_3N 塩); 3.96-3.99 (m, 1H, 4'-H), 4.20-4.22 (d, 1H, 5'-H); 4.60-4.63 (m, 1H, H-3'); 6.10 (s, 1H, H-1'); 8.10 および 8.31 (s, 1H, アデニン). ^{31}P NMR (D_2O): -8.75 (d, 1P); -11.45 (d, 1P), -22.48 (t, 1P).

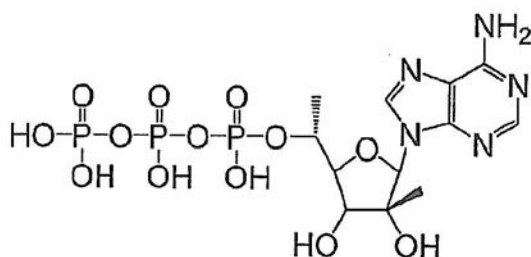
20

【0363】

2', 5' (R)-C-ジメチルアデノシン5'-トリホスファート

【化234】

30



MS: 534.4 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 0.85 (s, 3H, メチル); 1.15 (t, 29H, Et_3N 塩); 1.39-1.40 (s, 3H, メチル); 3.04-3.10 (dd, 18H, Et_3N 塩); 3.92-3.94 (m, 1H, 4'-H), 4.29-4.27 (d, 1H, 5'-H, $J = 9.2 \text{ Hz}$); 6.04 (s, 1H, H-1'); 8.12 および 8.46 (s, 1H, アデニン). ^{31}P NMR (D_2O): -8.58 (bs, 1P); -11.09 (d, 1P), -22.15 (t, 1P).

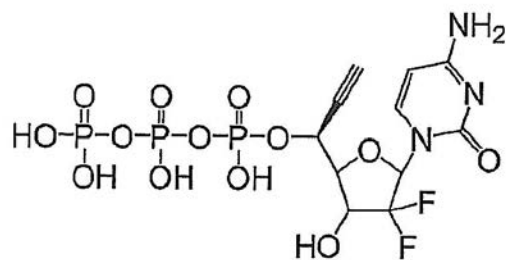
40

【0364】

2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロ-5' (S)-エチニルシチジン5'-トリホスファート

50

【化 2 3 5】



10

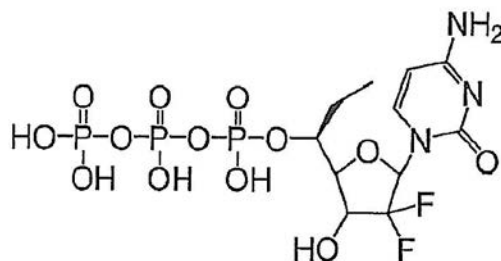
MS: 526.2 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.15 (t, 16H, Et_3N salt); 2.89-3.05 (dd, 10H, Et_3N salt); 4.10-4.12 (d, 1H, 4'-H), 4.68-4.90 (m, 1H, 5'-H, $J = 9.2 \text{ Hz}$); 5.14-5.16 (d, 1H, H-3'); 6.03-6.05 (d, 1H, H-5); 6.16-6.20 (t, 1H, H-1'); 7.74-7.76 (d, 1H, H-6). ^{31}P NMR (D_2O): -9.58 (bs, 1P); -11.65 (d, 1P), -21.92 (bs, 1P)

【0365】

2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロ-5'-(S)-エチルシチジン5'-トリホスファート

20

【化 2 3 6】



30

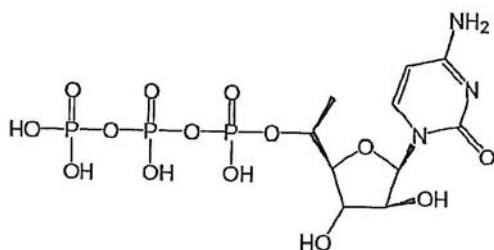
MS: 529.9 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 0.84-0.88 (t, 3H, CH_2CH_3); 1.14 (t, 16H, Et_3N salt); 1.71-1.84 (m, 2H, CH_2CH_3); 3.03-3.09 (dd, 12H, Et_3N salt); 3.97-4.00 (d, 1H, 4'-H), 4.30-4.36 (m, 1H, 5'-H); 4.45-4.50 (m, 1H, H-3'); 6.05-6.07 (d, 1H, H-5); 6.10-6.14 (m, 1H, H-1'); 7.81-7.83 (d, 1H, H-6). ^{31}P NMR (D_2O): -10.15 (d, 1P); -11.20 (d, 1P), -22.45 (t, 1P).

40

【0366】

5'-(S)-メチルアラビノシチジン5'-トリホスファート

【化 2 3 7】

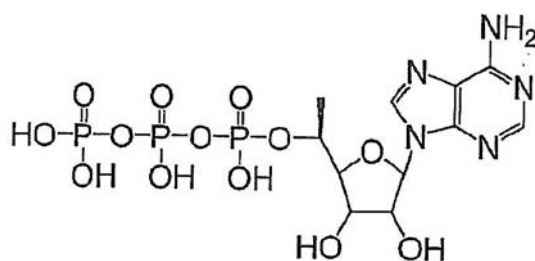


MS: 496.0 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.14 (t, 15H, Et_3N 塩); 1.33 (d, 1H, メチル), 3.04-3.10 (dd, 12H, Et_3N 塩); 3.67-3.70 (m, 1H, 4'-H), 4.12-4.16 (m, 1H, 5'-H); 4.29-4.32 (m, 1H, H-3'); 4.50-4.60 (m, 1H, H-2'); 6.03-6.05 (d, 1H, H-5); 6.10-6.11 (d, 1H, H-1'); 7.90-7.92 (d, 1H, H-6). ^{31}P NMR (D_2O): -10.15 (d, 1P); -11.30 (d, 1P), -22.54 (t, 1P).

【0367】

5'-(S)-メチルアデノシン5'-トリホスファート

【化 2 3 8】

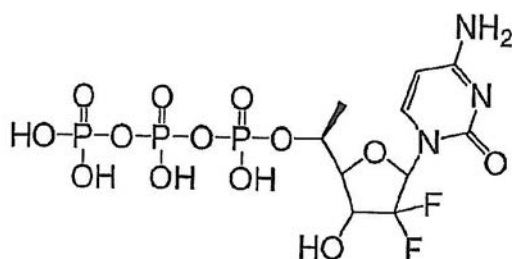


MS: 520.1 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.23-1.24 (s, 3H, メチル); 1.11 (t, 30H, Et_3N 塩); 3.01-3.07 (dd, 18H, Et_3N 塩); 4.06 (bs, 1H, 4'-H), 4.45-4.53 (m, 2H); 6.00 (d, 1H, H-1'); 8.09 および 8.45 (s, 1H, アデニン). ^{31}P NMR (D_2O): -9.75 (d, 1P); -11.41 (d, 1P), -22.54 (t, 1P).

【0368】

2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロ-5'-(S)-メチルシチジン5'-トリホスファート

【化 2 3 9】



MS: 516.0 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.15 (t, 25H, Et_3N 塩); 1.36-1.37 (d, 3H, CH_3); 3.

0.4–3.10 (dd, 16H, Et₃N 塩); 3.83–3.85 (d, 1H, 4'-H), 4.35–4.58 (m, 2H), 6.02–6.04 (d, 1H, H-5); 6.11–6.14 (m, 1H, H-1'); 7.81–7.83 (d, 1H, H-6). ³¹P NMR (D₂O): -9.50 (bs, 1P); -11.30 (d, 1P), -22.33 (t, 1P).

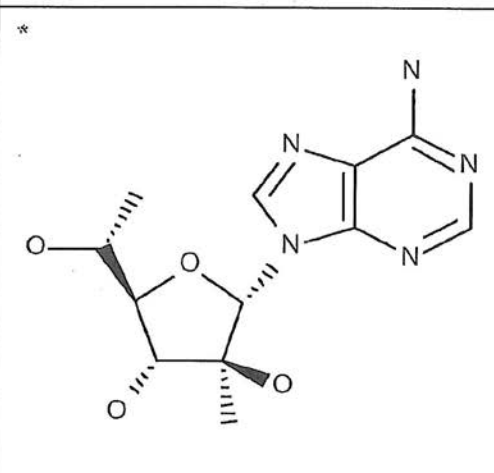
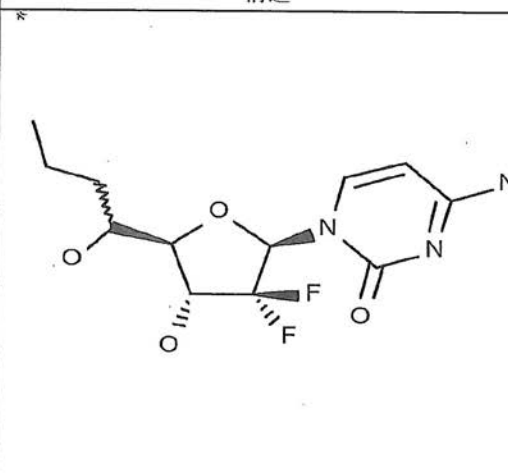
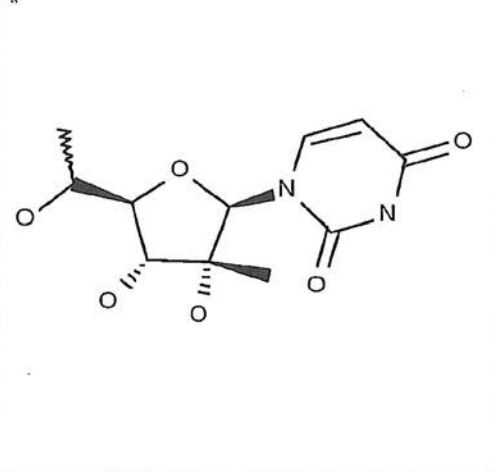
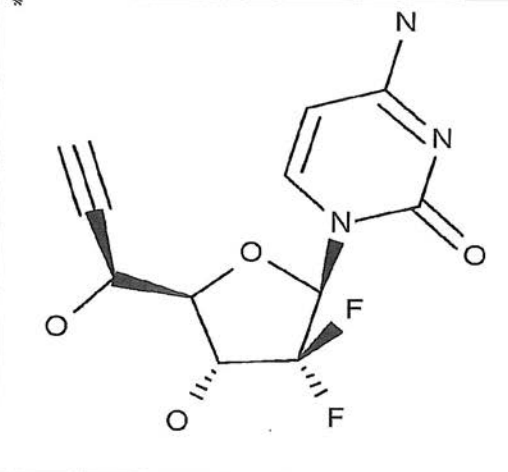
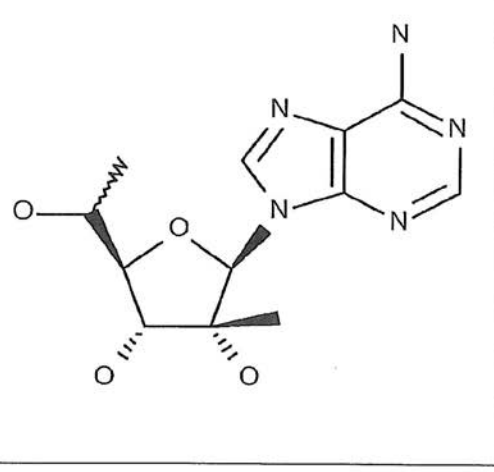
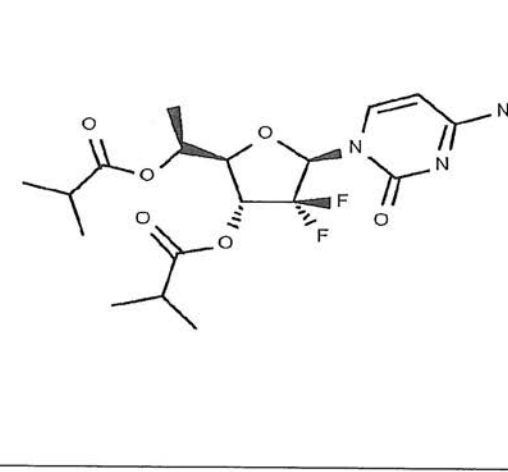
【0369】

さらなる例示的化合物

前記の実施例と類似するプロトコルおよび手順によって調製される化合物には、例えば、表1に示される化合物が含まれる。表1に示される化合物は単に例示にすぎず、全くどのような様式であれ、請求項の範囲を限定することが意図されず、また、表1に示される化合物は、全くどのような様式であれ、請求項の範囲を限定するために解釈してはならない。

【表 1】

例示の化合物

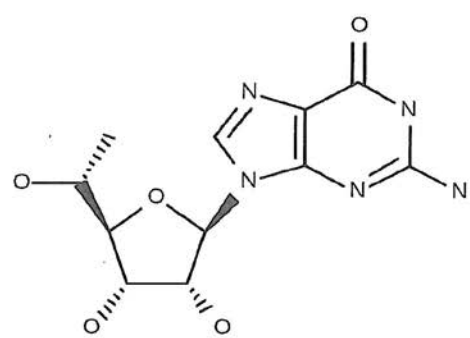
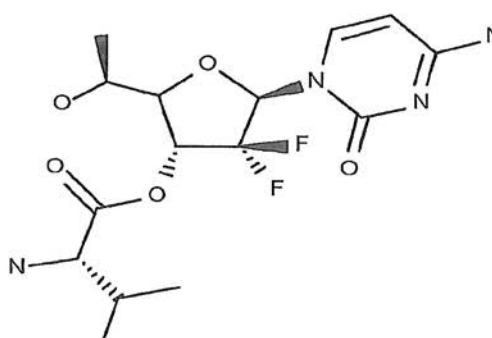
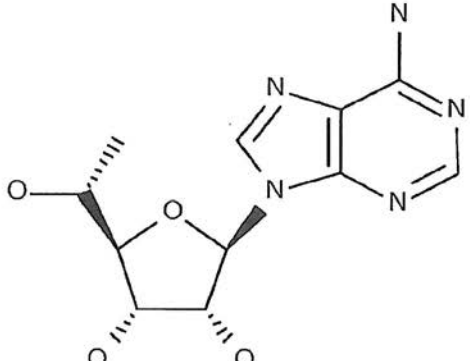
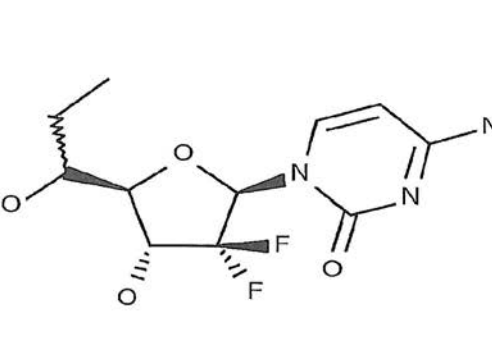
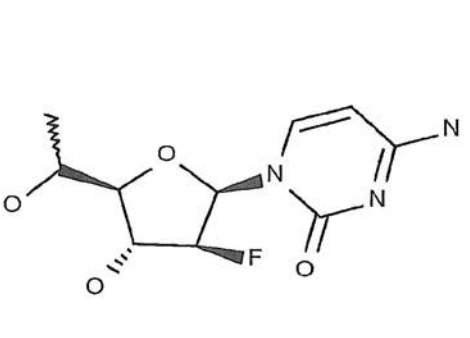
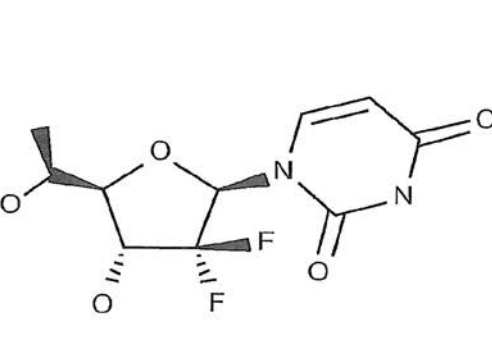
構造	構造
	
	
	

10

20

30

40

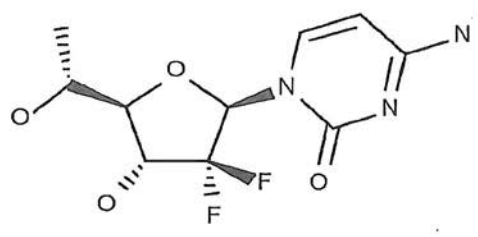
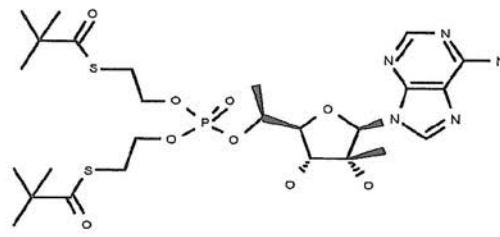
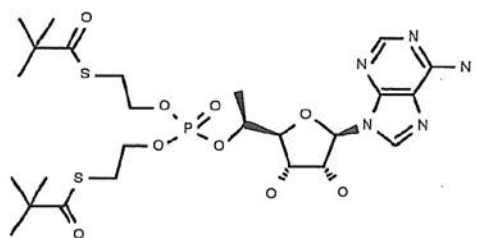
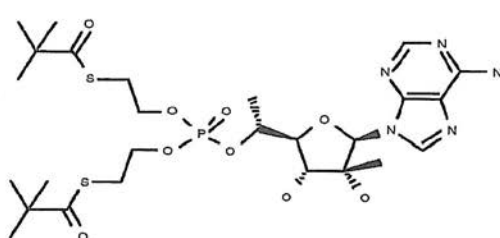
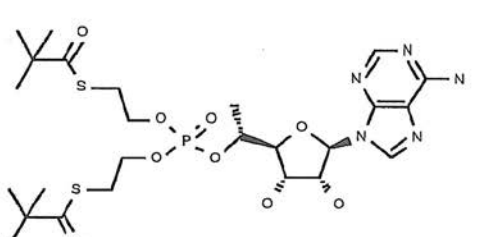
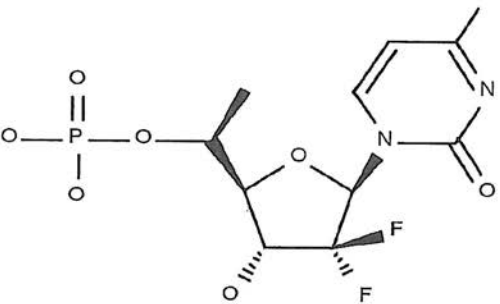
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

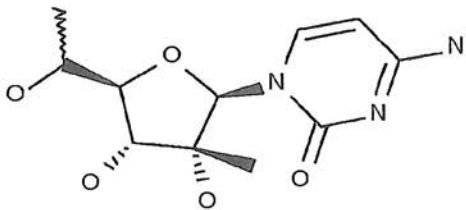
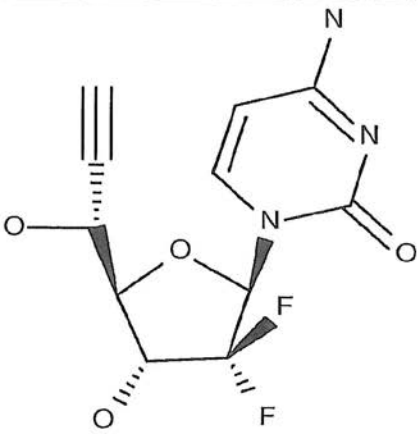
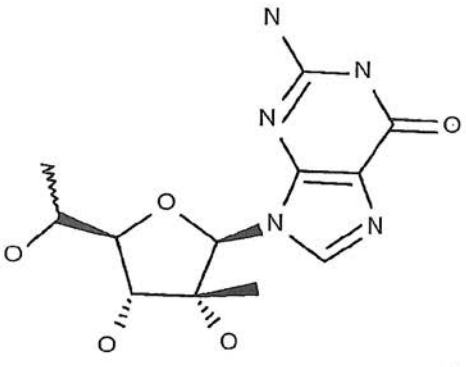
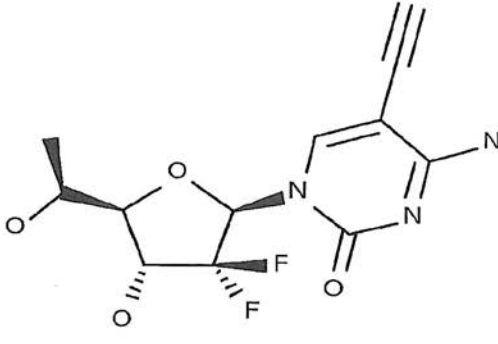
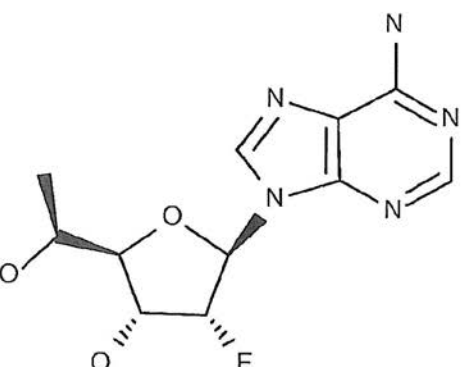
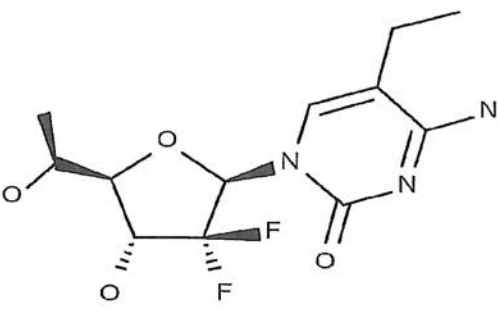
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

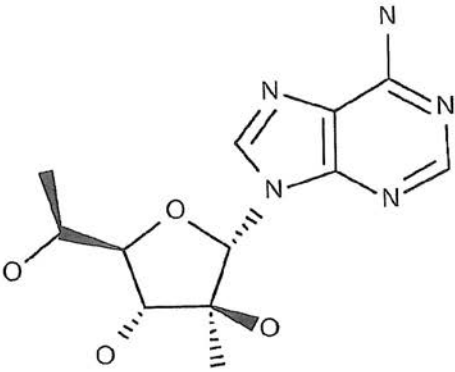
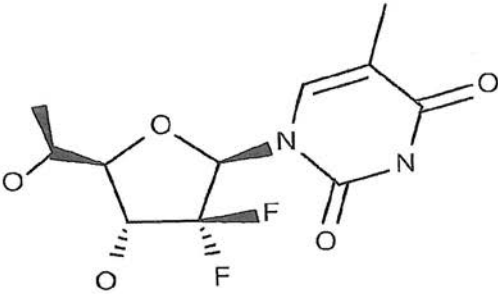
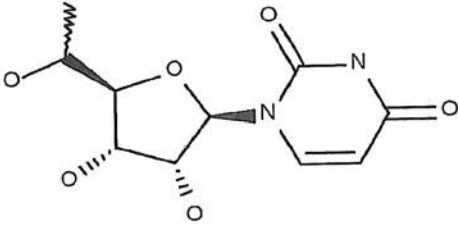
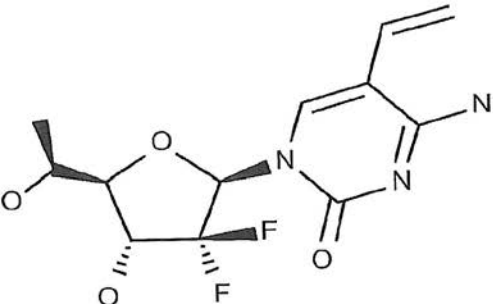
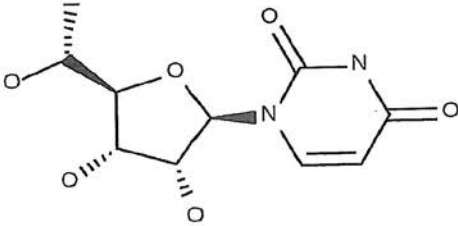
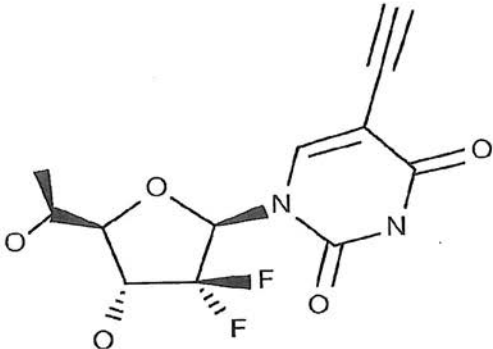
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

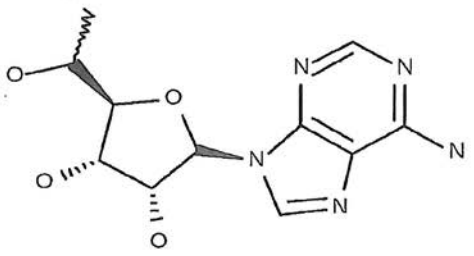
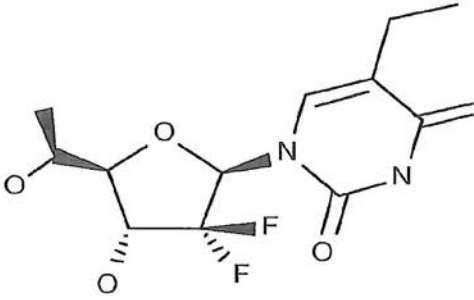
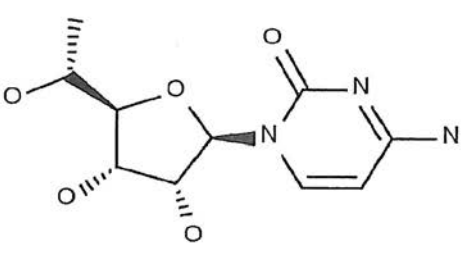
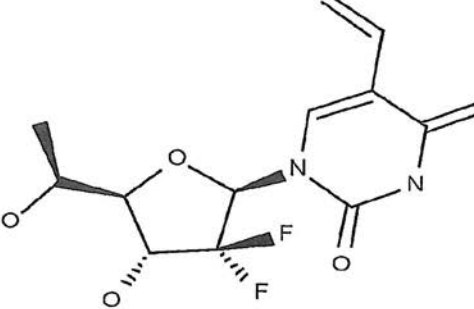
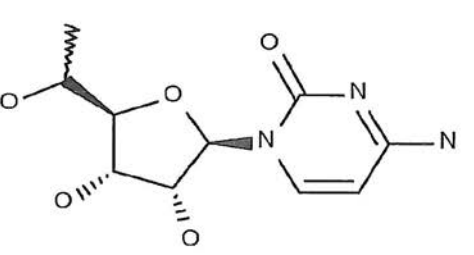
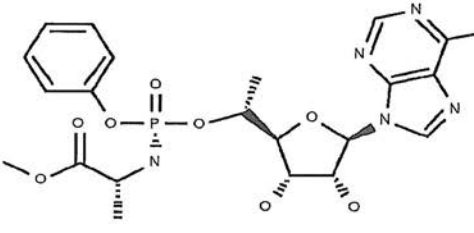
構造	構造
	
	
	

10

20

30

40

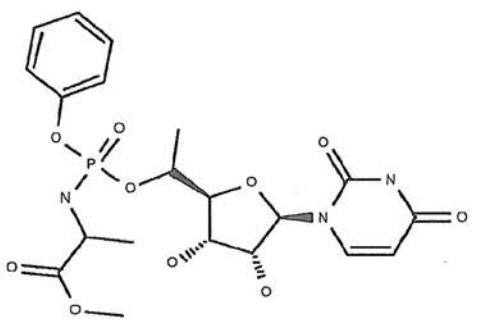
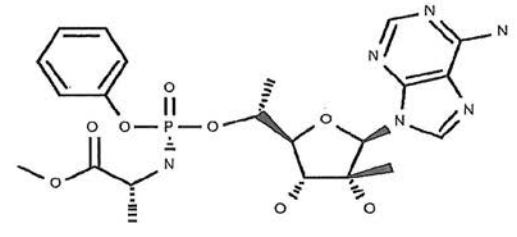
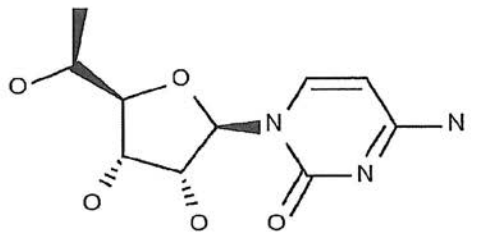
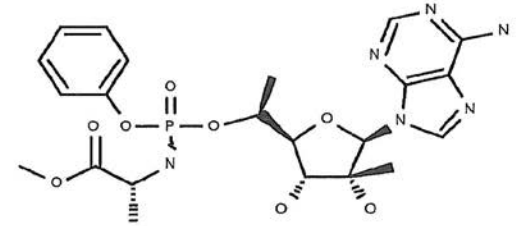
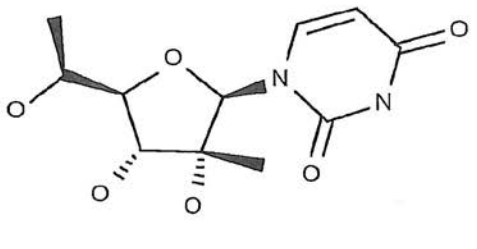
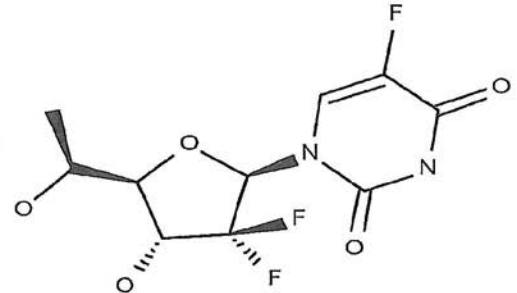
構造	構造
 Chemical structure of a nucleoside derivative. It features a purine base (adenine) attached to a ribose sugar. The sugar has a wavy bond at the 2' position and a dashed bond at the 3' position.	 Chemical structure of a nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (uracil) attached to a ribose sugar. The sugar has a wavy bond at the 2' position and two fluorine atoms at the 3' position.
 Chemical structure of a nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (cytosine) attached to a ribose sugar. The sugar has a wavy bond at the 2' position and a dashed bond at the 3' position.	 Chemical structure of a nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (uracil) attached to a ribose sugar. The sugar has a wavy bond at the 2' position and two fluorine atoms at the 3' position.
 Chemical structure of a nucleoside derivative. It features a pyrimidine base (uracil) attached to a ribose sugar. The sugar has a wavy bond at the 2' position and a dashed bond at the 3' position.	 Chemical structure of a nucleoside derivative. It features a purine base (adenine) attached to a ribose sugar. The sugar has a wavy bond at the 2' position and a dashed bond at the 3' position. A phosphate group is attached to the 5' position of the sugar.

10

20

30

40

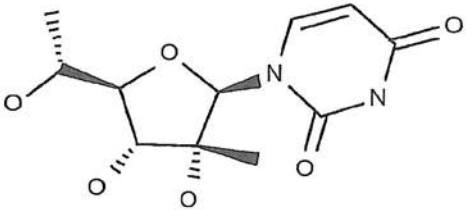
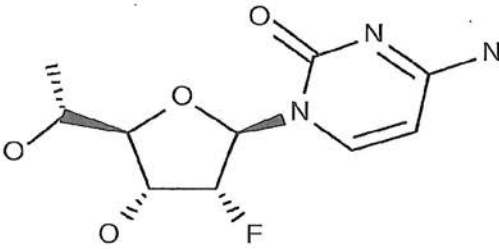
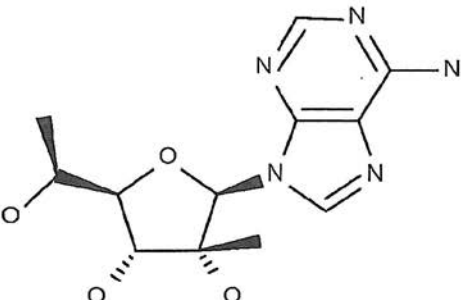
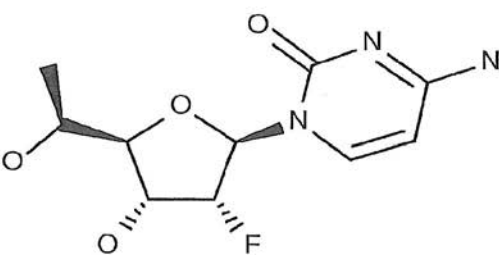
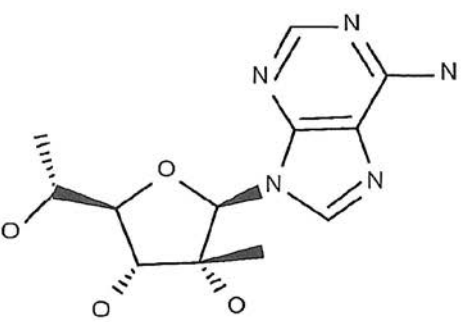
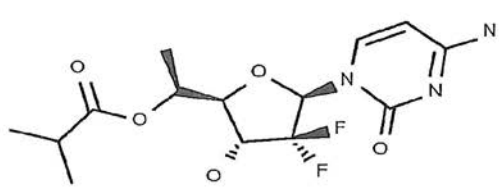
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

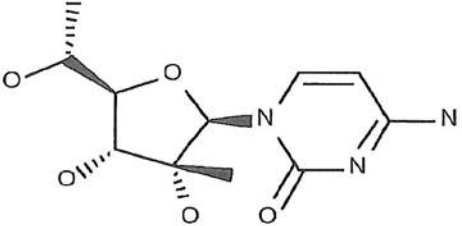
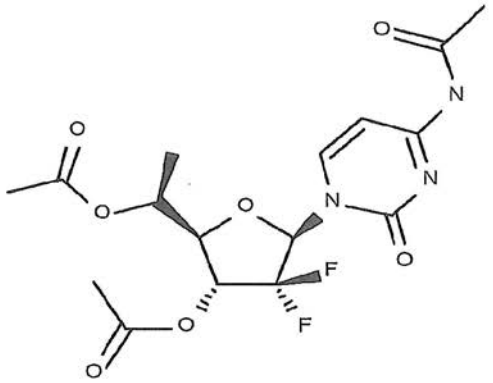
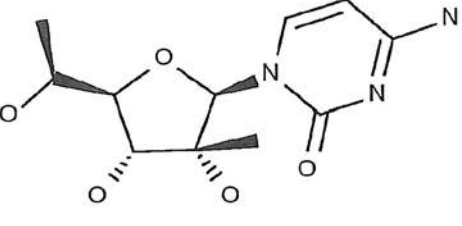
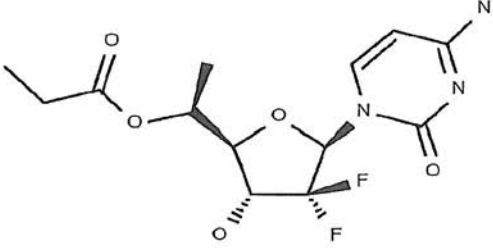
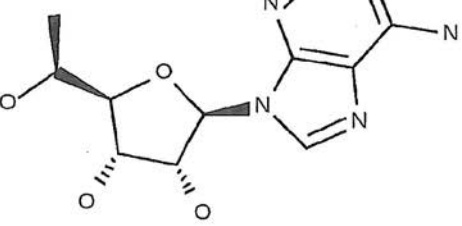
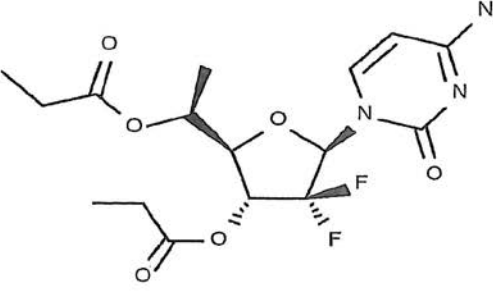
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

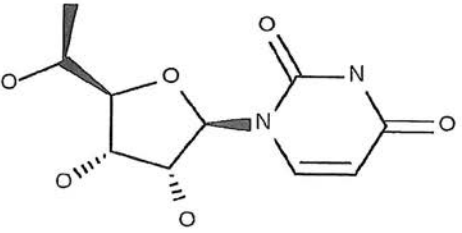
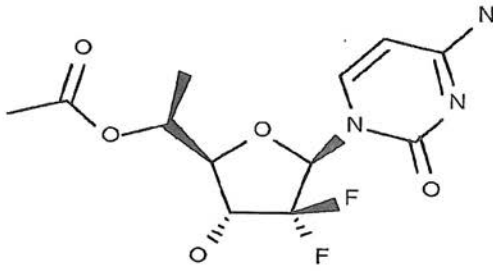
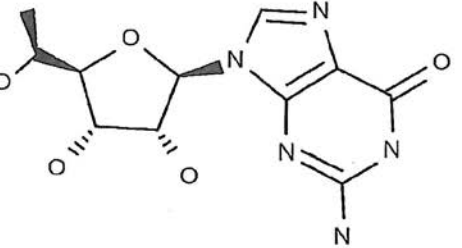
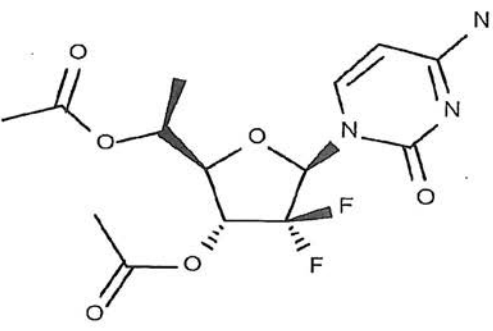
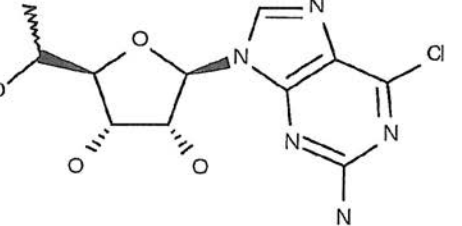
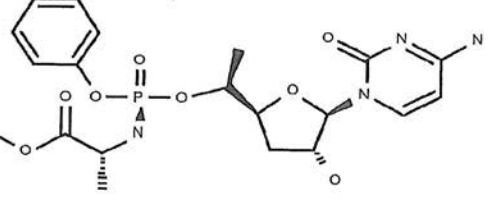
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

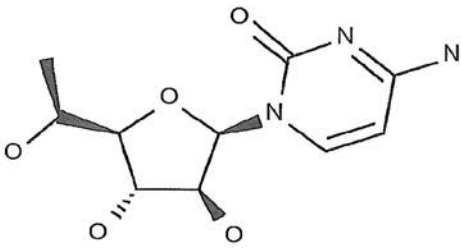
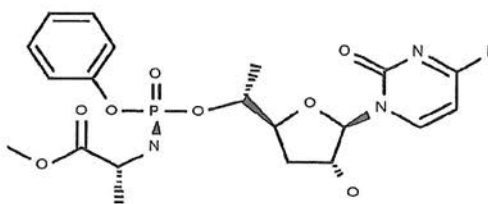
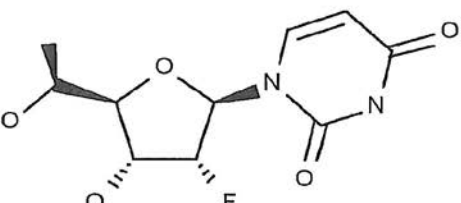
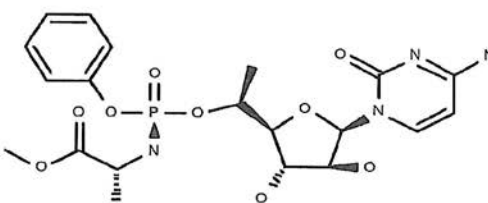
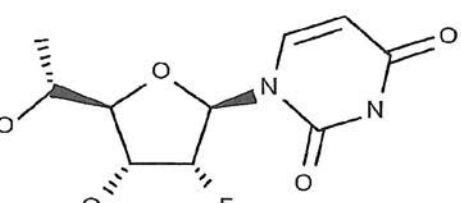
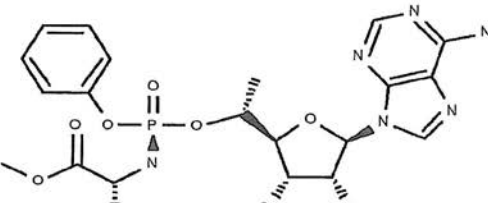
構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

構造	構造
* 	* 
* 	* 
* 	* 

10

20

30

40

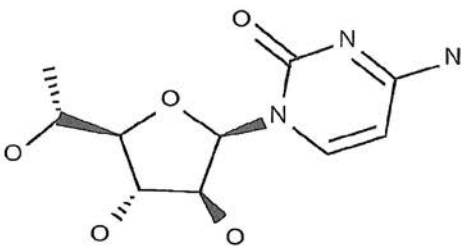
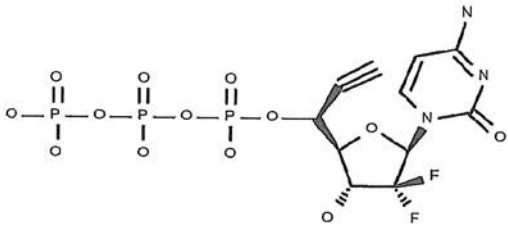
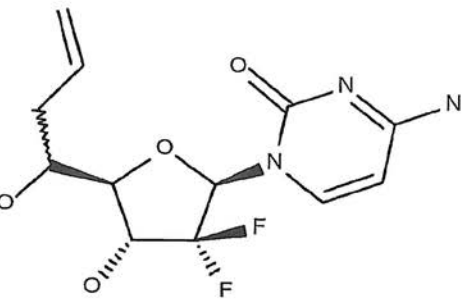
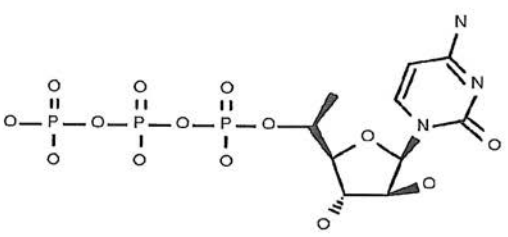
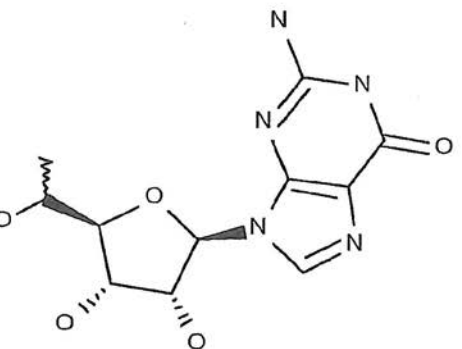
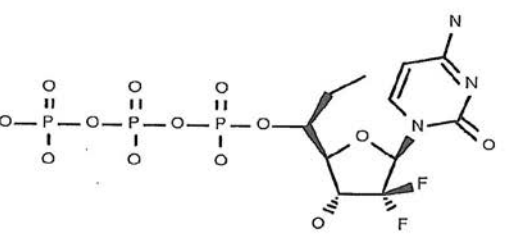
構造	構造
※	※
※	※
※	※

10

20

30

40

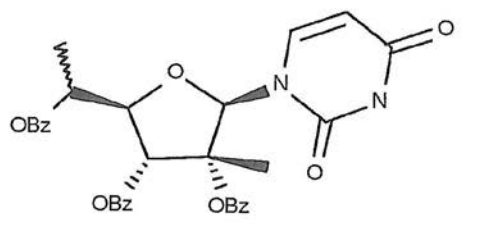
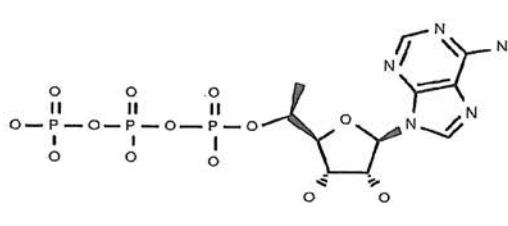
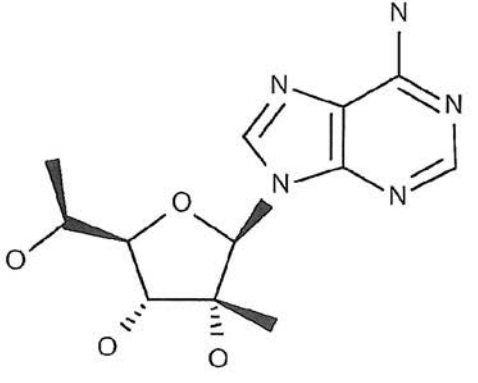
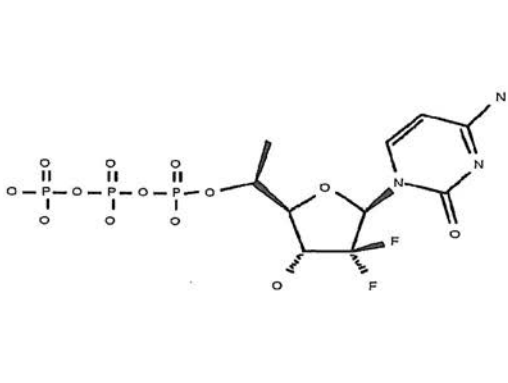
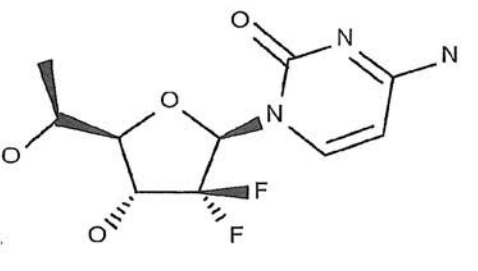
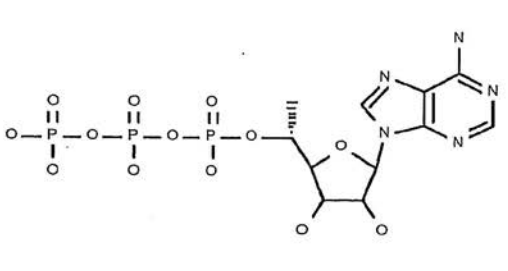
構造	構造
	
	
	

10

20

30

40

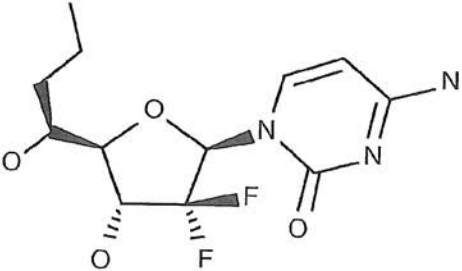
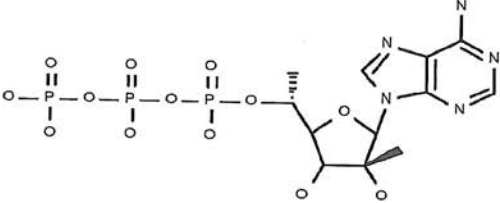
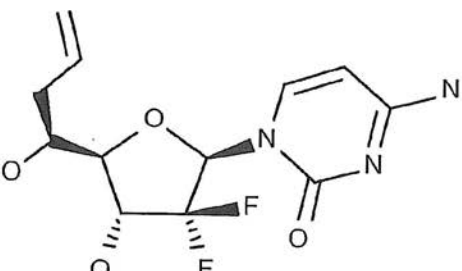
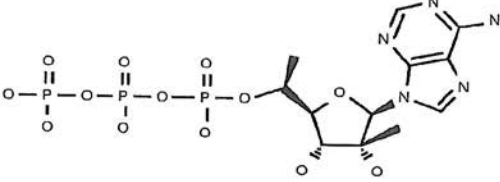
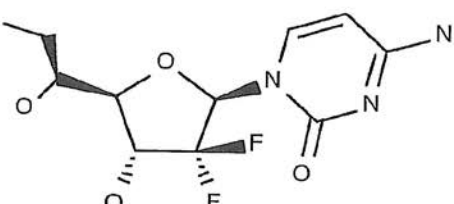
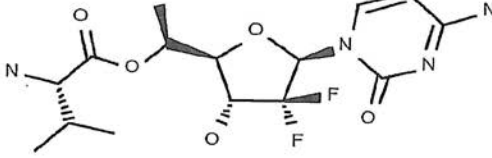
構造	構造
※ 	※ 
※ 	※ 
※ 	※ 

10

20

30

40

構造	構造
	
	
	

10

20

30

40

【0370】

実施例 71

HCVレプリコンアッセイ

試験化合物の抗ウイルス活性を、HCV RNAを安定的に複製する細胞株AVA5（遺伝子型1b、サブゲノムレプリコン、Bright他、Sci.、2000、290：1972）において評価した（Okuse他、Antivir. Res.、2005、65：23）。化合物を、3日間にわたって毎日、分裂している培養物に加えた。培養物は一般に、アッセイを30%～50%のコンフルエンスで開始し、処理の最終日の期間中にコンフルエンスに達する。細胞内のHCV RNAレベルおよび細胞毒性を処理後72時

50

間で評価した。

【0371】

HCV RNAレベルおよび細胞毒性のための（96ウェルプレートでの）四連の培養物を使用した。合計で12の非処理のコントロール培養物、ならびに、 α -インターフェロン（10 IU/mL、3.3 IU/mL、1.1 IU/mLおよび0.37 IU/mLの濃度）および2'-C-Me-C（30 μ M、10 μ M、3.3 μ Mおよび1.1 μ Mの濃度）により処理される三連の培養物がアッセイコントロールとして役立った。

【0372】

細胞内のHCV RNAレベルを、従来のプロットハイブリダイゼーション法を使用して測定した。この場合、HCV RNAレベルが、それぞれの個々の培養物における β -アクチンのRNAのレベルに対して正規化される（Okuse他、Antivir. Res.、2005、65：23）。細胞毒性を、確立されたニュートラルレッド色素取り込みアッセイを使用して測定した（KorbaおよびGerin、Antivir. Res.、1992、19：55；Okuse他、Antivir. Res.、2005、65：23）。処理された培養物におけるHCV RNAレベルが、非処理の培養物において検出されるRNAの平均レベルの百分率として表される。内在化された色素の510 nmでの吸光度（ A_{510} ）を定量的分析のために使用した。

【0373】

化合物を10 mMで100%の組織培養規格DMSO（Sigma, Inc.）に溶解した。1回の毎日の処理のために十分な試験化合物のアリコートを保つのチューブで作製し、すべての材料を-20℃で貯蔵した。試験のために、化合物を室温で培養培地に懸濁し、直ちに細胞培養物に加えた。化合物を、別個のアッセイコントロールを用いる2つの群で別々に試験した。試験化合物の濃度を、10 μ M、3.3 μ M、1.1 μ Mおよび0.37 μ Mの濃度で実施した。CC₅₀、EC₅₀およびEC₉₀を、濃度応答曲線を使用して求めた。

【0374】

結果は、化合物8aおよび化合物9が活性であり、EC₅₀（ μ M）を1.0～10の間に有することを明らかにする。さらなる例示的化合物の抗ウイルス活性が表2に示される。表2において、「A」は5 μ M未満のEC₅₀を表し、「B」は30 μ M未満のEC₅₀を表し、「C」は200 μ M未満のEC₅₀を表す。

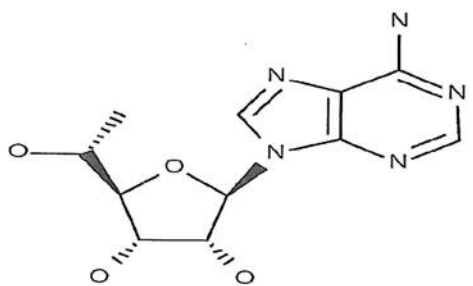
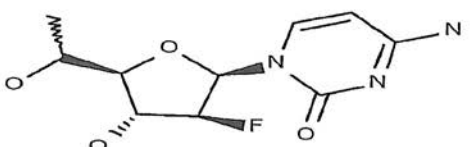
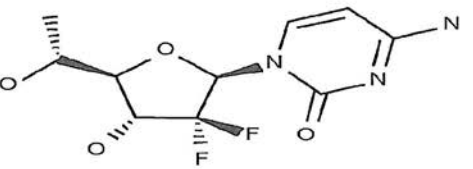
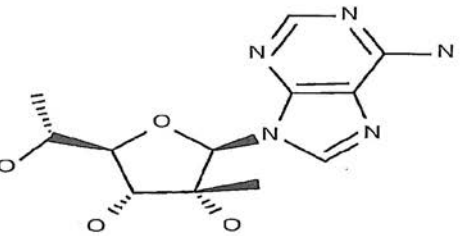
10

20

30

【表 2】

例示的化合物の活性 (C < 200 μ M、B < 30 μ M、A < 5 μ M)

構造	活性
	B
	B
	A
	B

10

20

30

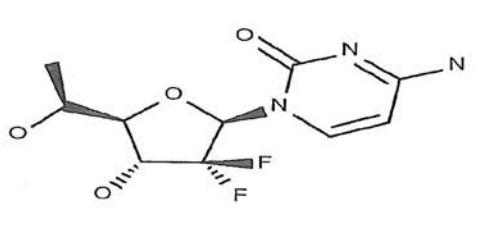
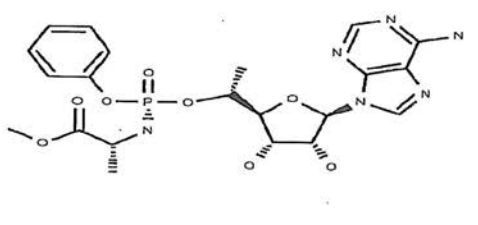
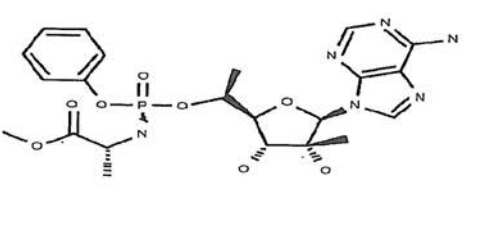
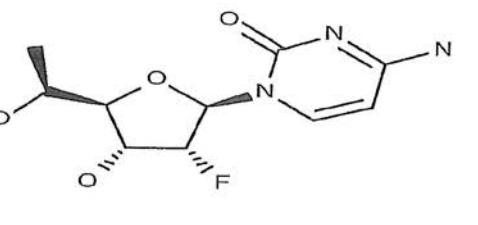
40

構造	活性
	C
	C
	C
	B

10

20

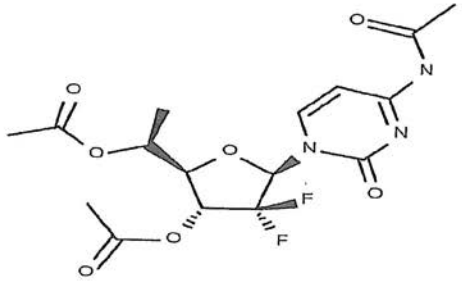
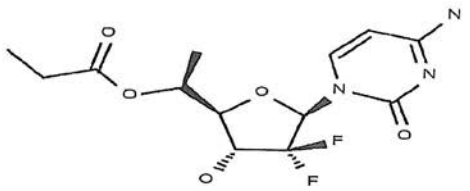
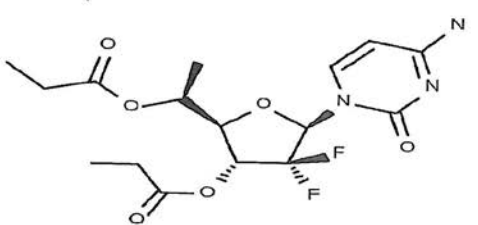
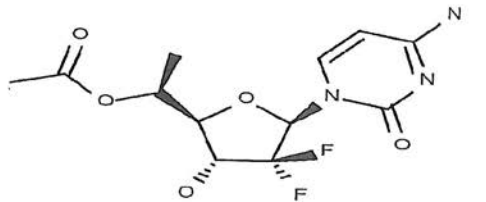
30

構造	活性
	A
	A
	C
	B

10

20

30

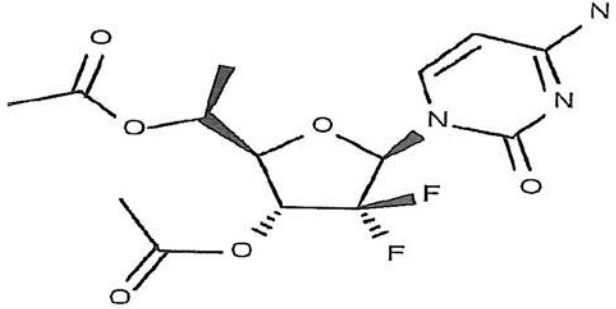
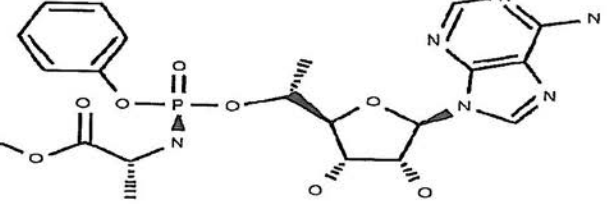
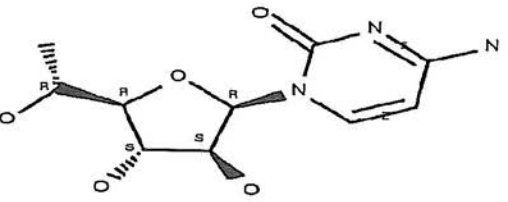
構造	活性
 <chem>CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](C2=CN(C(=O)N2C)C)[C@H](F)[C@@H](F)[C@H]1O</chem>	A
 <chem>CCOC(=O)[C@H]1O[C@@H](C2=CN(C(=O)N2C)C)[C@H](F)[C@@H](F)[C@H]1O</chem>	A
 <chem>CCOC(=O)[C@H]1O[C@@H](C2=CN(C(=O)N2C)C)[C@H](F)[C@@H](F)[C@H]1OC(=O)CC</chem>	A
 <chem>CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](C2=CN(C(=O)N2C)C)[C@H](F)[C@@H](F)[C@H]1OC(=O)CC</chem>	A

10

20

30

40

構造	活性
	A
	A
	A

10

20

30

40

50

【0375】

実施例72

安定性研究

細胞抽出物の調製。10×10⁶個のヒト前立腺ガン細胞（PC3）を、0℃で10分間、10mLのRIPA緩衝液〔15mM Tris-HCl（pH7.5）、120mM NaCl、25mM KCl、2mM EDTA、2mM EGTA、0.1%デオキシコール酸、0.5%Triton X-100、0.5%PMSF、これには、完全

プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche Diagnostics GmbH、ドイツ) が補充される] により処理する。細胞のほとんどがこの低浸透圧処理によって破壊され、残る細胞が機械的に破壊される。得られる細胞抽出物を遠心分離し (900 rpm、10分)、ペレットを捨てる。抽出物は -20℃で貯蔵される。

【0376】

細胞抽出物におけるヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログの安定性。細胞抽出物を上記のように調製し (1 mL)、9倍体積のHEPES緩衝液 (0.02 mol L^{-1} 、pH 7.5、 $I = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$ (NaClによる)) により希釈する。ヌクレオシドアナログまたはヌクレオチドアナログ (0.1 mg) を3 mLのHEPES緩衝化細胞抽出物に加え、混合物を $22 \pm 1^\circ\text{C}$ で保つ。150 μL のアリコート適切な間隔で抜き取り、SPARTAN13A (0.2 μm) によりろ過し、氷浴で冷却する。アリコートをHPLC-ESI質量分析 (Hypersil RP18、 $4.6 \times 20 \text{ cm}$ 、5 μm) によって直ちに分析する。最初の10分については、4%のMeCNを含有する0.1%ギ酸水溶液が溶出のために使用され、その後、MeCN含有量が40分間の直線グラジエントによって50%に上げられる。

【0377】

ブタ肝臓エステラーゼに対するヌクレオシドアナログおよびヌクレオチドアナログの安定性。ヌクレオシドアナログまたはヌクレオチドアナログ (1 mg) および3 mg (48ユニット) のSigmaブタ肝臓エステラーゼ (66H7075) を3 mLのHEPES緩衝液 (0.02 mol L^{-1} 、pH 7.5、 $I = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$ (NaClによる)) に溶解する。安定性試験が、細胞抽出物について上記で記載されるように行われる。

【0378】

ヒト血清における安定性試験。ヒト血清における安定性試験が、全細胞抽出物について記載されるように行われる。測定が、HEPES緩衝液 (0.02 mol L^{-1} 、pH 7.5、 $I = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$ (NaClによる)) により1:1で希釈された血清において行われる。

【0379】

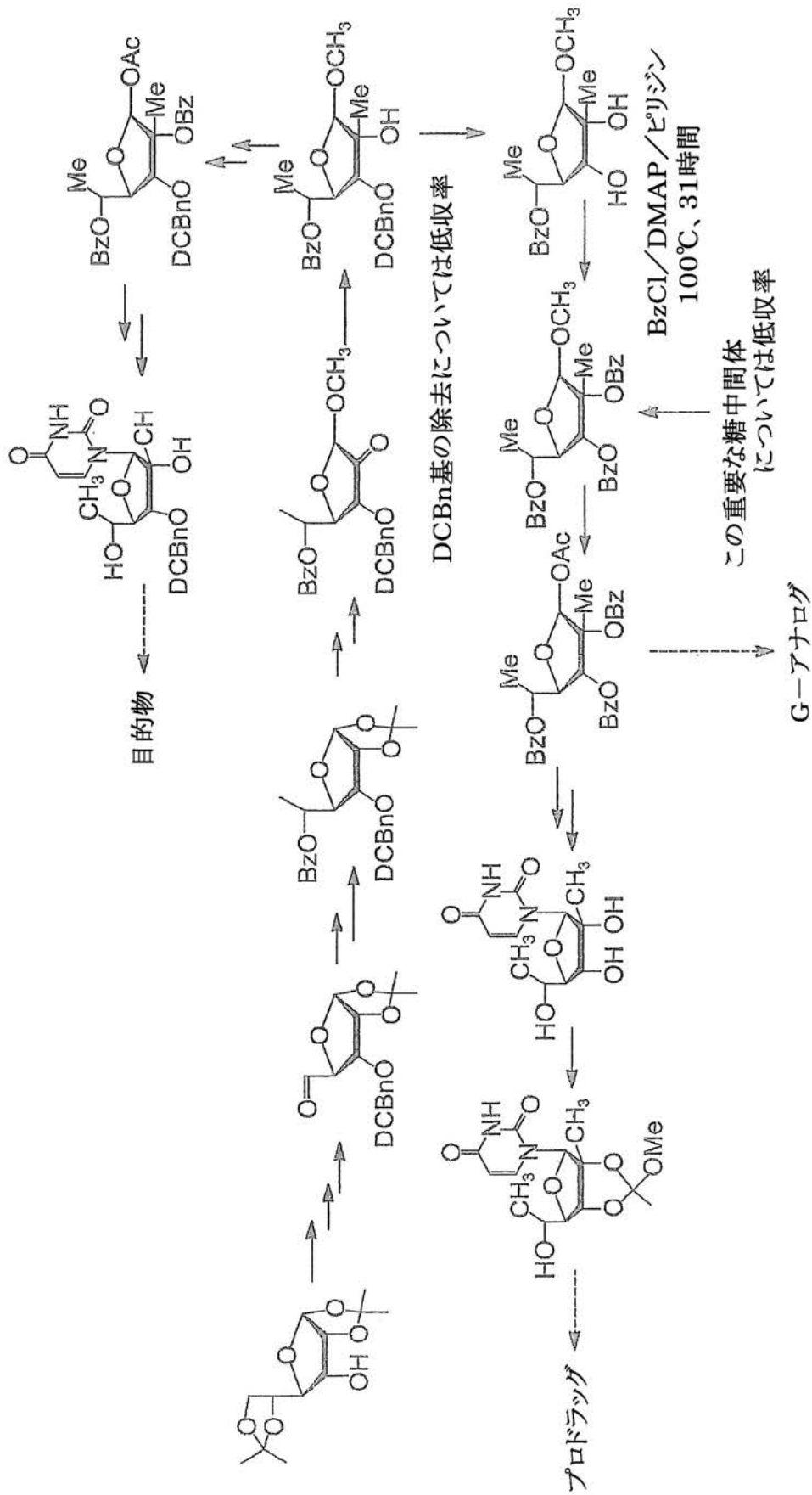
数多くの、また、様々な改変が、本開示の精神から逸脱することなく行われ得ることが当業者によって理解される。したがって、明らかなことではあるが、本明細書中に開示される形態は単に例示にすぎず、本開示の範囲を限定することが意図されないことを理解しなければならない。

10

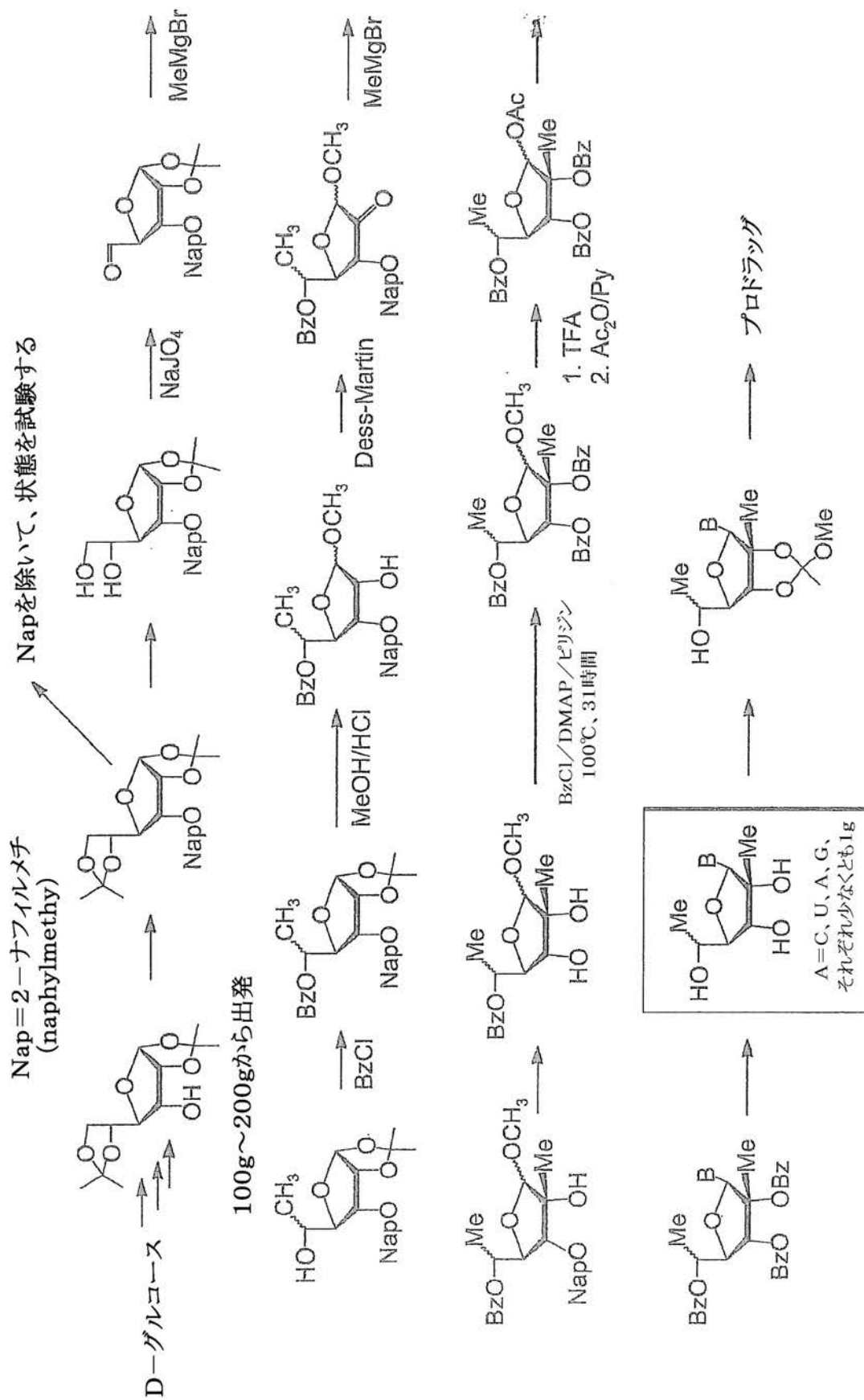
20

30

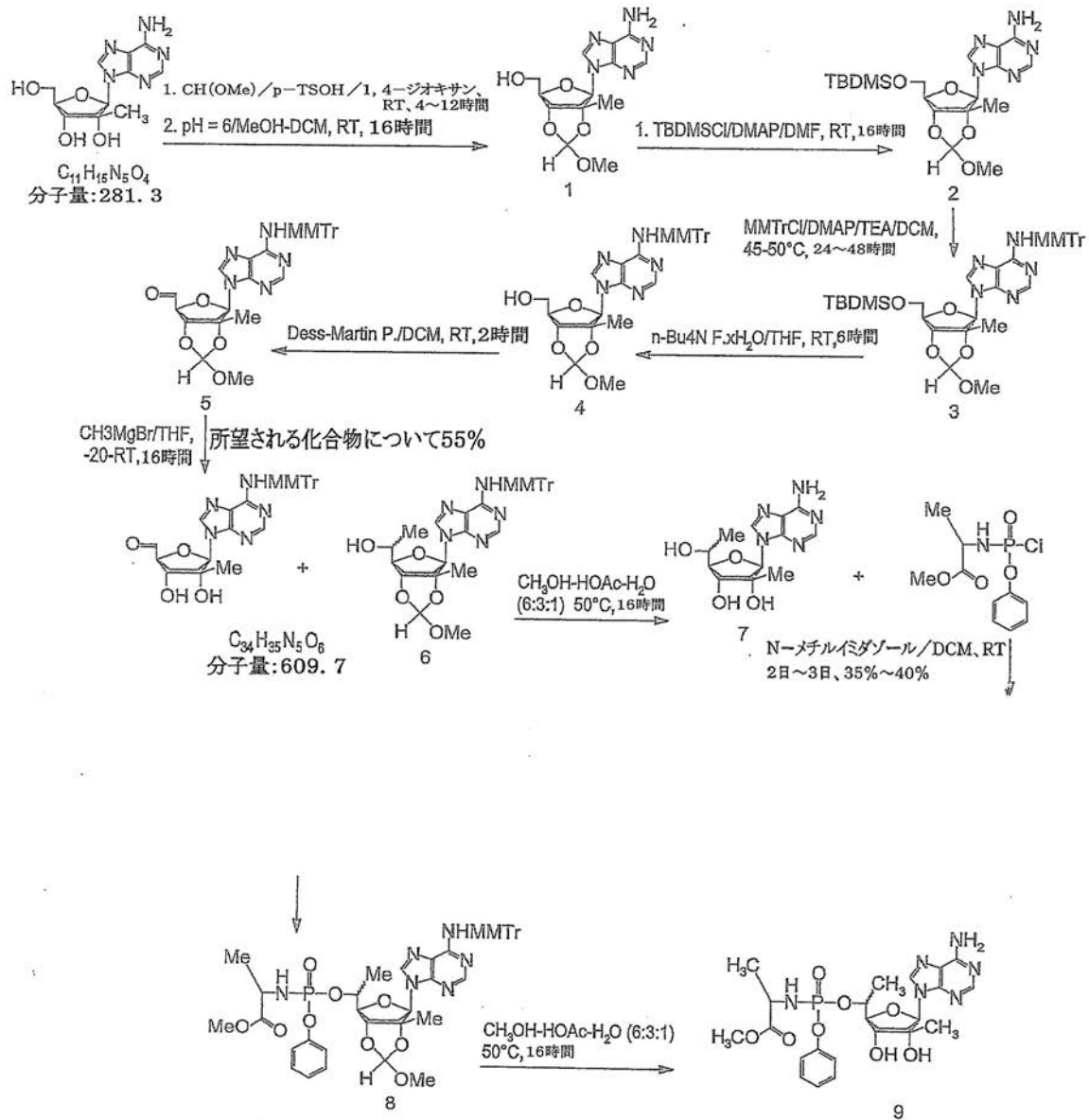
【図 1】



【図2】



【図 3】



備考: 化合物6を作製するための総収率が、2'-C-Me-Aから出発することに基づいて7%である
 (720mgの2'-C-Me-Aから開始して、110mgの化合物6に終わる)

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月12日(2012.4.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

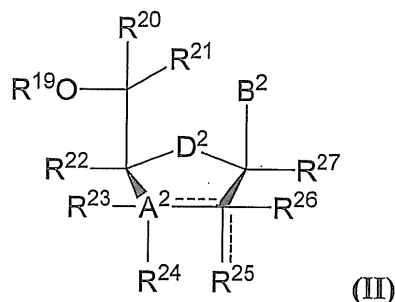
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ウイルス性疾患を処置するための、下記の構造を有する式(I I)の化合物あるいはその医薬的に許容され得る塩またはプロドラッグ:

【化 1】



式中、

それぞれの — — は独立して、二重結合または単結合である；

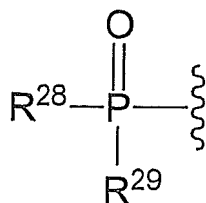
A² は、C（炭素）、O（酸素）および S（硫黄）からなる群から選択される；

B² は、場合により置換された複素環式塩基またはその誘導体である；

D² は、C = CH₂、CH₂、O（酸素）、S（硫黄）、CHF および CF₂ からなる群から選択される；

R¹⁹ は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアラルキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル-C(=O)-、アリール-C(=O)-、アルコキシアルキル-C(=O)-、アリールオキシアルキル-C(=O)-、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、

【化 2】



、-O- 連結アミノ酸、ジホスファート、トリホスファートまたはそれらの誘導体からなる群から選択される；

R²⁰ および R²¹ は独立して、水素、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニル、および、場合により置換された C₁ ~ 6 ハロアルキルからなる群から選択され、ただし、R²⁰ および R²¹ の少なくとも 1 つは水素ではない；あるいは、R²⁰ および R²¹ は一緒になって、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₃ ~ 6 シクロアルケニル、C₃ ~ 6 アリールおよび C₃ ~ 6 ヘテロアリールの中から選択される基を形成する；

R²² および R²⁷ は独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-NHR^{a2}、NR^{a2}R^{b2}、-OR^{a2}、-SR^{a2}、-CN、-NC、-N₃、-NO₂、-N(R^{c2})、-NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-OR^{a2}、-S-SR^{a2}、-C(=O)R^{a2}、-C(=O)OR^{a2}、-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-O-C(=O)OR^{a2}、-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-S(=O)₂R^{a2}、S(=O)₂R^{a2}、-O-S(=O)₂NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-S(=O)₂NR^{a2}R^{b2}、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニル、および、-O- 連結アミノ酸からなる群から選択される；

R²³、R²⁴ および R²⁵ は独立して、非存在であるか、または、水素、ハロゲン、-NH₂、-NHR^{a2}、NR^{a2}R^{b2}、-OR^{a2}、-SR^{a2}、-CN、-NC、-N₃、-NO₂、-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}、-N(R^{c2})-OR^{a2}、-S-SR^{a2}、-C(=O)R^{a2}、-C(=O)OR^{a2}、-C(=O)NR^{a2}R^{b2}

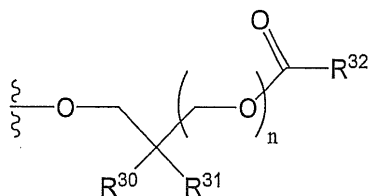
、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}2})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}2})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたアラルキル、および、 $-\text{O}-$ 連結アミノ酸からなる群から選択される；あるいは、 R^{24} および R^{25} は一緒になって $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ を形成する；

R^{26} は非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}2})-\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}2})-\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{S}-\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}2})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c}2})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、場合により置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキル、および、 $-\text{O}-$ 連結アミノ酸からなる群から選択され、あるいは、 によって示される R^{25} に対する結合が二重結合であるときには、 R^{25} は $\text{C}_2 \sim 6$ アルキリデンであり、かつ、 R^{26} は非存在である；

$\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ および $\text{R}^{\text{c}2}$ はそれぞれが独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、および、場合により置換されたヘテロアリール($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)からなる群から選択される；

R^{28} は、 O^- 、 $-\text{OH}$ 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリール $-\text{O}-$ 、

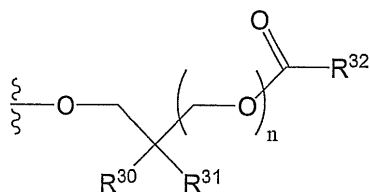
【化3】



、アルキル $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、アルキル $-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ および $-\text{N}-$ 連結アミノ酸からなる群から選択される；

R^{29} は、 O^- 、 $-\text{OH}$ 、アリールオキシまたはアリール $-\text{O}-$ 、

【化4】



、アルキル $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、アルキル $-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ および $-\text{N}-$ 連結アミノ酸からなる群から選択される；

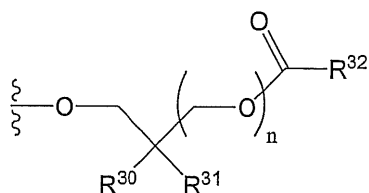
それぞれの R^{30} およびそれぞれの R^{31} は独立して、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ であるか、または、 $\text{C}_1 \sim 8$ オルガニルカルボニル、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシカルボニルおよび $\text{C}_1 \sim 8$ オルガニルアミノカルボニルからなる群から選択される、場合により置換された置換基である；

それぞれの R^{32} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである；

それぞれの n は独立して、1 または 2 である；かつ

R^{28} および R^{29} の両方が

【化 5】



であるならば、それぞれの R^{30} 、それぞれの R^{31} 、それぞれの R^{32} およびそれぞれの n は同じまたは異なることができる。

【請求項 2】

前記ウイルス感染症が、アデノウイルス、アルファウイルス科ウイルス、アルボウイルス属ウイルス、アストロウイルス属ウイルス、ブニヤウイルス科ウイルス、コロナウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、ヘパドナウイルス科ウイルス、ヘルペスウイルス科ウイルス、アルファヘルペスウイルス亜科ウイルス、ベータヘルペスウイルス亜科ウイルス、ガンマヘルペスウイルス亜科ウイルス、ノーウォークウイルス、アストロウイルス科ウイルス、カリシウイルス科ウイルス、オルトミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス属ウイルス、ルブラウイルス属ウイルス、麻疹ウイルス属ウイルス、パポバウイルス科ウイルス、パルボウイルス科ウイルス、ピコルナウイルス科ウイルス、アフトウイルス科ウイルス、カルジオウイルス科ウイルス、エンテロウイルス科ウイルス、コクサッキーウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス科ウイルス、フィコドナウイルス科 (Phycodnaviridae) ウイルス、ポックスウイルス科ウイルス、レオウイルス科ウイルス、ロタウイルス属ウイルス、レトロウイルス科ウイルス、A 型レトロウイルス属ウイルス、免疫不全ウイルス、白血病ウイルス、トリ肉腫ウイルス、ラブドウイルス属ウイルス、ルビウイルス科ウイルスおよびトガウイルス科ウイルスからなる群から選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ウイルス感染症が C 型肝炎ウイルス感染症である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{19} が、トリホスファート、ジホスファートおよびモノホスファートからなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{19} が水素である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{19} がアルキル-C(=O)-または-O-連結アミノ酸である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{20} が、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルであり、かつ、 R^{21} が水素である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{20} がメチルまたは CF_3 であり、かつ、 R^{21} が水素である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

A^2 が C (炭素) であり、 D^2 が O (酸素) であり、かつ、 によって示される両方の結合が単結合である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{22} が、水素、ハロゲン、 $-OR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{23} が非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-OR^{a2}$ 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{24} が非存在であるか、または、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-N_3$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群から選択される；

R^{25} が、水素、ハロゲン、 $-OR^{a2}$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-O-$ 連結アミノ酸からなる群から選択される；かつ

R^{26} が、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキルからなる群から選択される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{25} および R^{26} の少なくとも 1 つがハロゲンである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{24} が $-OR^{2a}$ であり、ただし、 R^{2a} が水素である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{24} が $-O-$ 連結アミノ酸である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{25} が $-OR^{2a}$ であり、ただし、 R^{2a} が水素である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{25} が $-O-$ 連結アミノ酸である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{25} および R^{26} の両方がハロゲンである、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物。

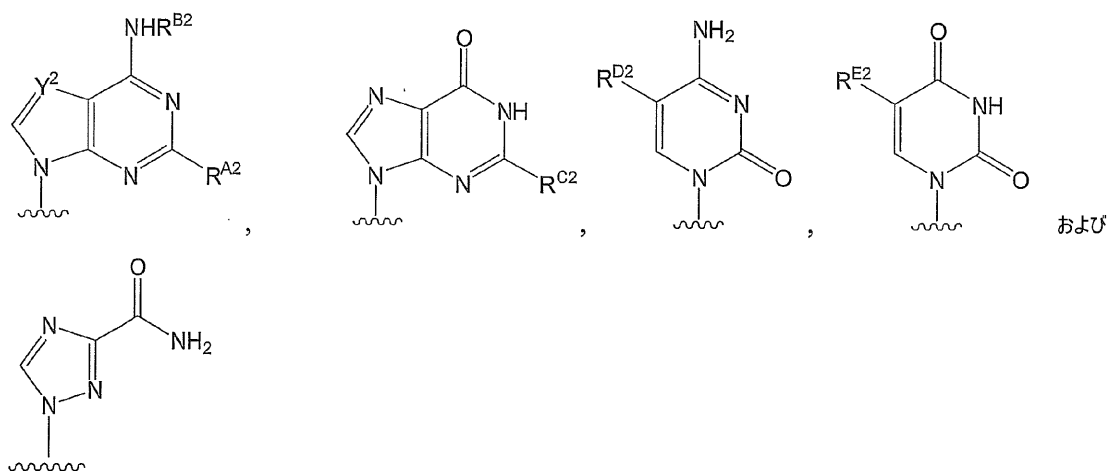
【請求項 17】

R^{27} が、水素、ハロゲン、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

B^2 が、

【化 6】



(式中、

R^{A2} は水素またはハロゲンである；

R^{B2} は、水素、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、または、場合により置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである；

R^{C2} は水素またはアミノである；

R^{D2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択される；

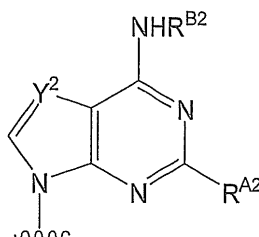
R^{E2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択される；かつ

Y^2 はNまたは CR^{F2} であり、ただし、 R^{F2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から選択することができる）
からなる群から選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

B^2 が

【化 7】

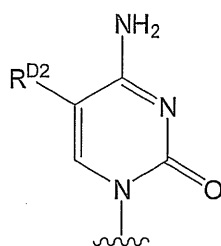


(式中、 Y^2 はNであり、 R^{B2} および R^{A2} はともに水素である)
である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

B^2 が

【化 8】

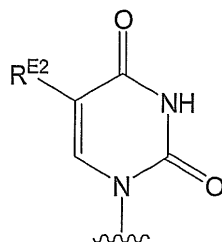


である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

B^2 が

【化 9】

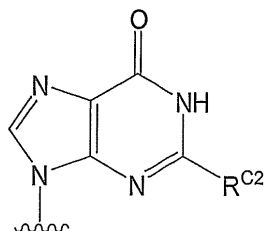


である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 22】

B^2 が

【化 1 0】

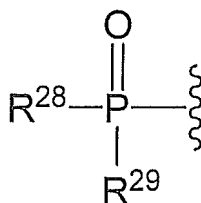


である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 23】

R¹⁹ が

【化 11】



である、請求項 1～3 および 7～22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R²⁸ および R²⁹ が O⁻ または OH である、請求項 23 に記載の化合物。

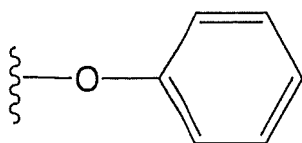
【請求項 25】

R²⁸ および R²⁹ の少なくとも 1 つが、場合により置換されたアリールオキシである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

R²⁸ および R²⁹ の少なくとも 1 つが

【化 12】



である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 27】

R²⁸ および R²⁹ の少なくとも 1 つが -N- 連結アミノ酸である、請求項 23 および 25～26 のいずれか一項に記載の化合物。

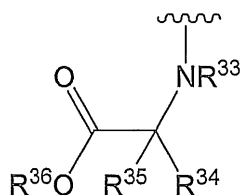
【請求項 28】

前記 -N- 連結アミノ酸がエステル基を含有する、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

前記 -N- 連結アミノ酸が、下記の構造：

【化 13】



(式中、

R^{33} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルである；

R^{34} は、水素、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリール ($C_{1 \sim 6}$ アルキル)、および、場合により置換されたハロアルキルからなる群から選択される；

R^{35} は水素または場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである；かつ

R^{36} は、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、場合により置換された C_6 アリール、場合により置換された C_{10} アリール、および、場合により置換された $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルからなる群から選択される)

を有する、請求項 27～28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R^{33} が水素である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^{34} が、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 29～30 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^{35} が水素または場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 29～31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R^{36} が、場合により置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 29～32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R^{36} が、場合により置換された $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルである、請求項 29～32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{28} および R^{29} がアルキル- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 36】

5'-炭素が R-立体配置である、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の化合物。

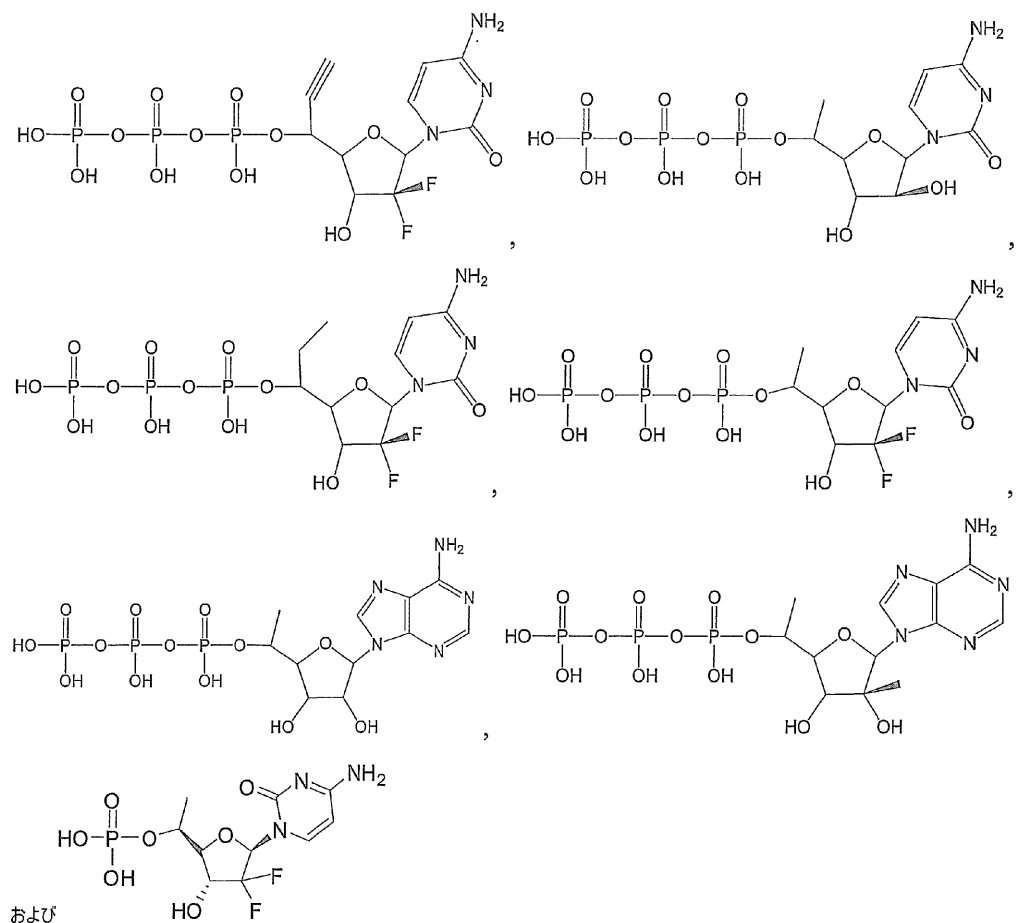
【請求項 37】

5'-炭素が S-立体配置である、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

式 (II) の化合物またはその医薬的に許容され得る塩が、

【化 1 4】

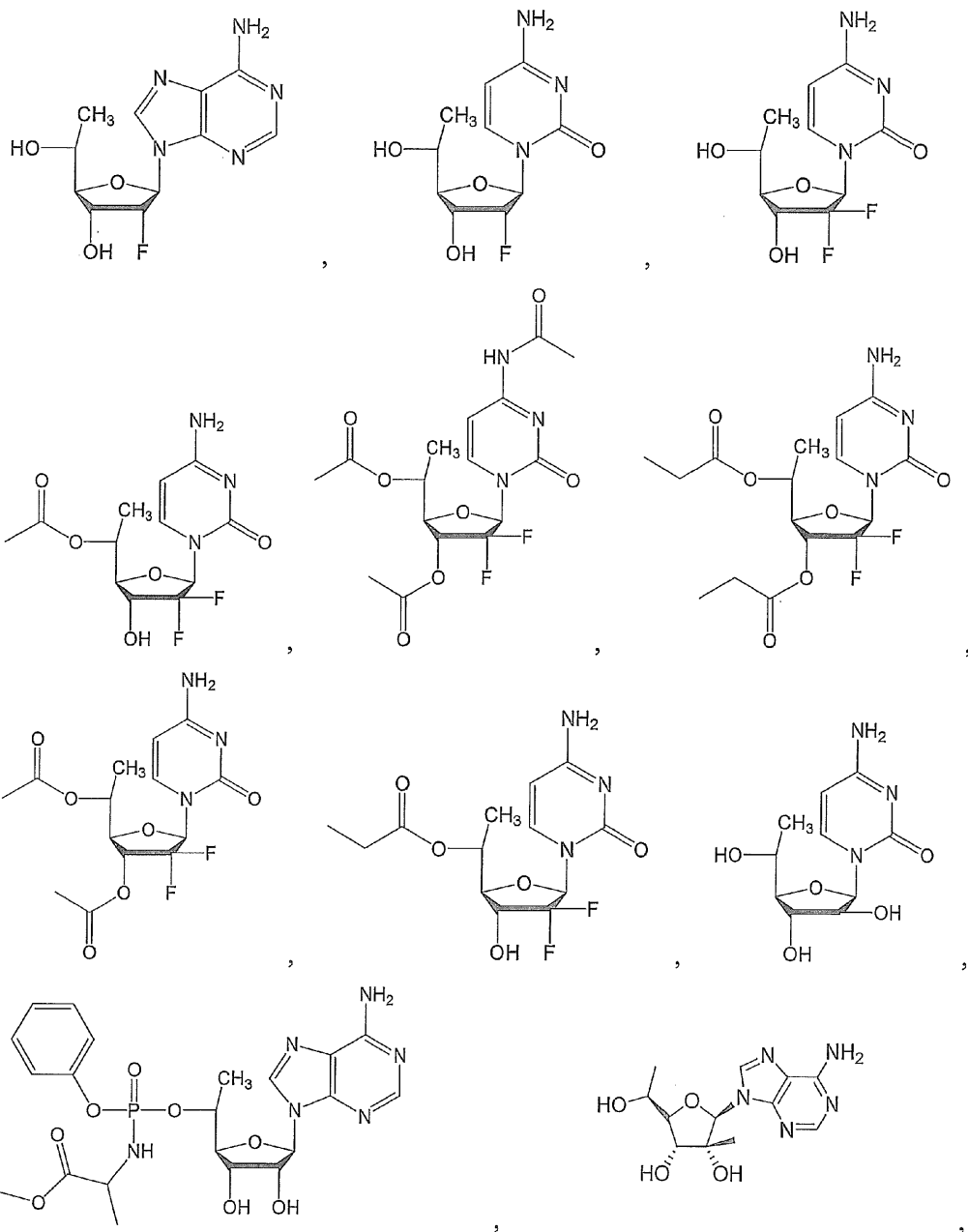


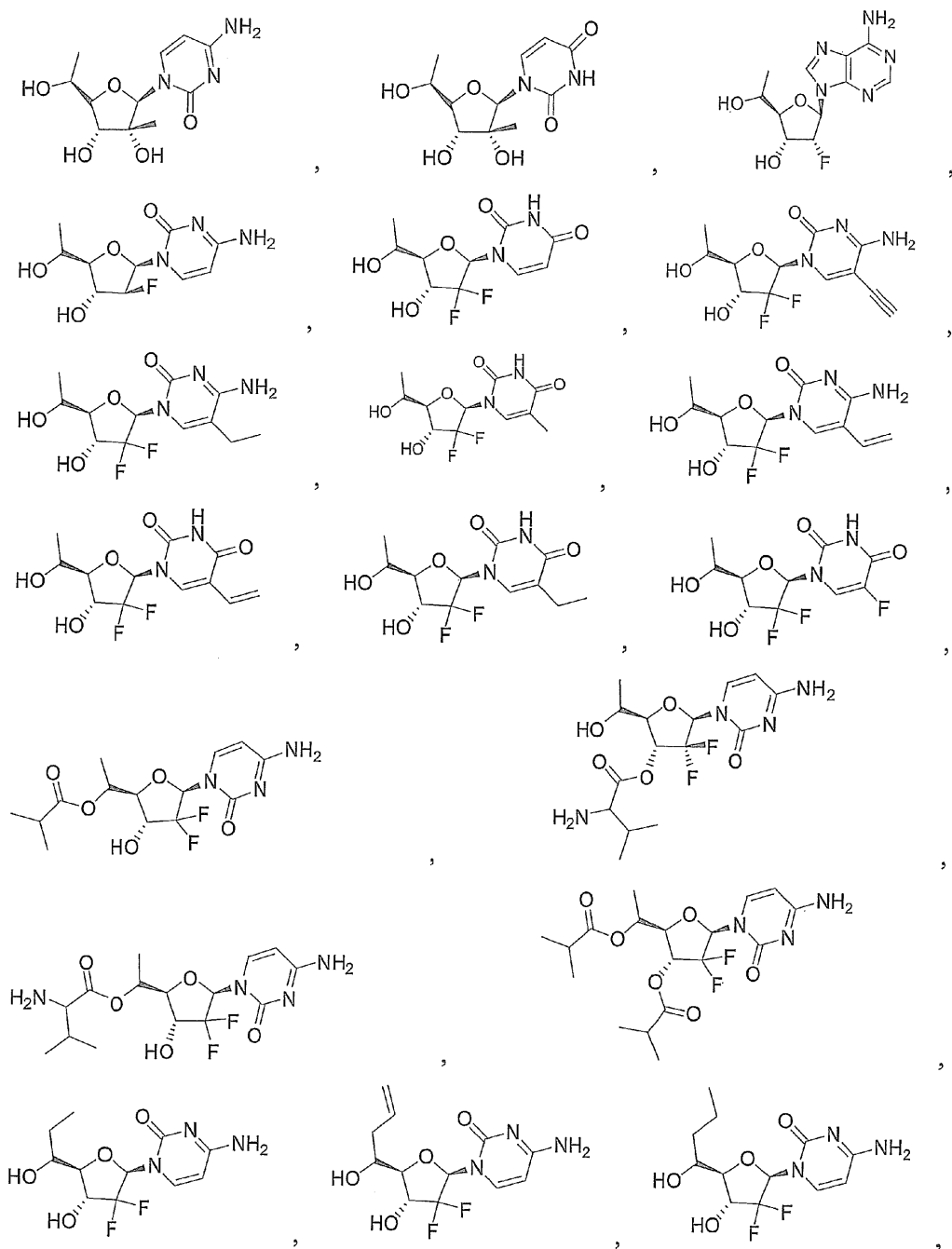
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

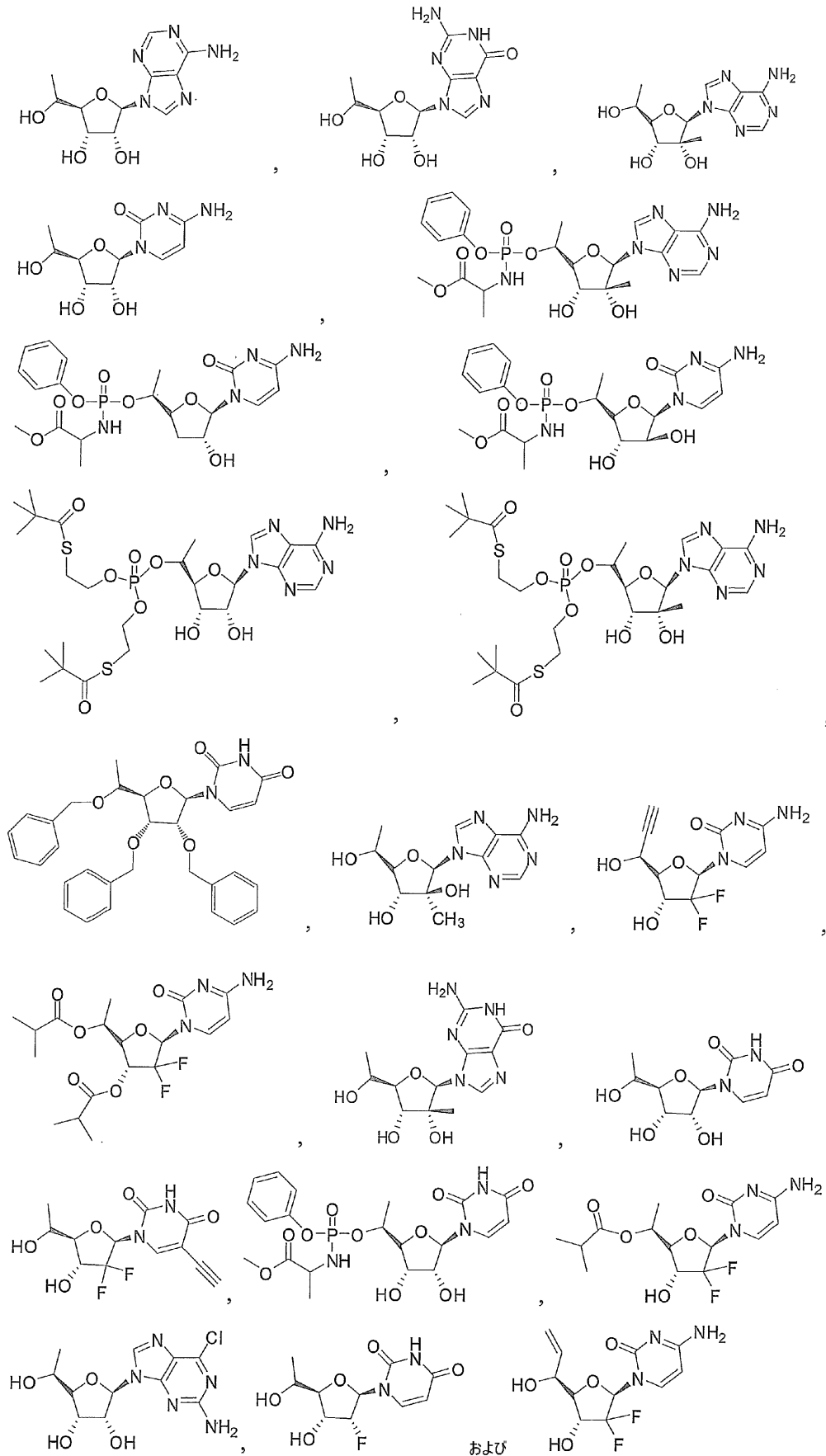
【請求項 3 9】

式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容され得る塩が、

【化 1 5】





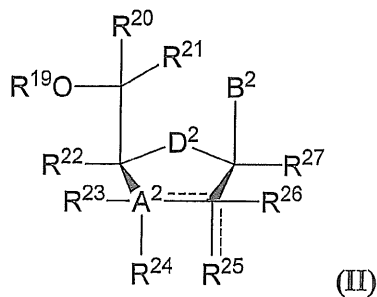


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 40】

下記の構造を有する式 (I I) の化合物またはその医薬的に許容され得る塩：

【化 1 6】



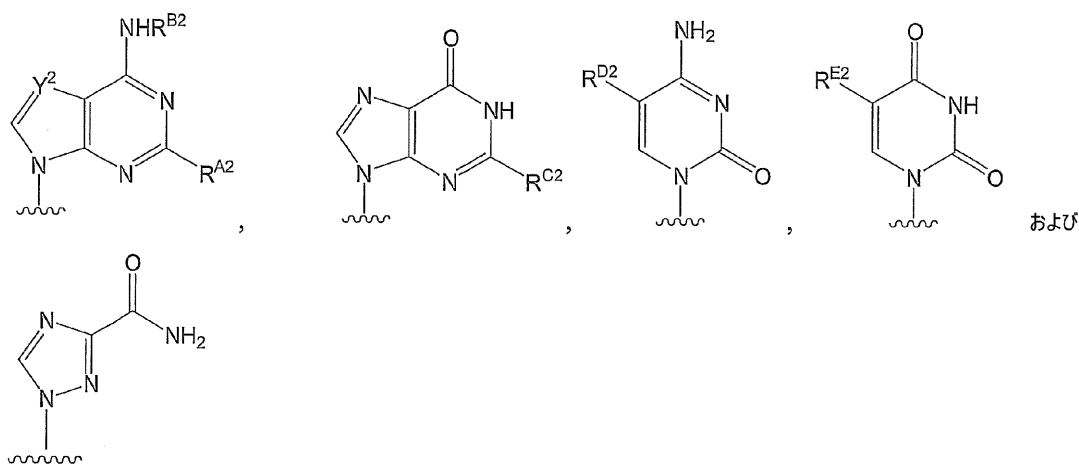
式中、

それぞれの — — — は単結合である；

A² は C（炭素）である；

B² は、

【化 1 7】



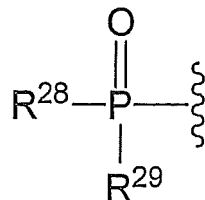
（式中、R^{A 2} はハロゲンである；R^{B 2} は、水素、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、または、場合により置換された C₃ ~ 8 シクロアルキルである；R^{C 2} は水素またはアミノである；R^{D 2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニルからなる群から選択される；R^{E 2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニルからなる群から選択される；かつ、Y² は N または C R^{F 2} であり、ただし、R^{F 2} は、水素、ハロゲン、場合により置換された C₁ ~ 6 アルキル、場合により置換された C₂ ~ 6 アルケニル、および、場合により置換された C₂ ~ 6 アルキニルからなる群から選択することができる）

からなる群から選択される；

D² は O（酸素）である；

R^{1 9} は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアラルキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル—C（=O）—、アリール—C（=O）—、アルコキシアルキル—C（=O）—、アリールオキシアルキル—C（=O）—、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、

【化 1 8】



、－Ｏ－連結アミノ酸、ジホスファート、トリホスファートまたはそれらの誘導体からなる群から選択される；

R^{20} および R^{21} は独立して、水素、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル、場合により置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から選択され、ただし、 R^{20} および R^{21} の少なくとも１つは水素ではない；あるいは、 R^{20} および R^{21} は一緒になって、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 6$ アリールおよび $C_3 \sim 6$ ヘテロアリールの中から選択される基を形成する；

R^{22} は、水素、ハロゲン、－ OR^{a2} 、－ CN 、－ N_3 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{23} は、水素、ハロゲン、－ OR^{a2} 、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{24} は、水素、ハロゲン、－ NH_2 、－ OR^{a2} 、－ $O-(C=O)R^{a2}$ 、－ N_3 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、－ O －連結アミノ酸からなる群から選択される；

R^{25} は、水素、ハロゲン、－ OR^{a2} 、－ CN 、－ NC 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、および、－ O －連結アミノ酸からなる群から選択される；

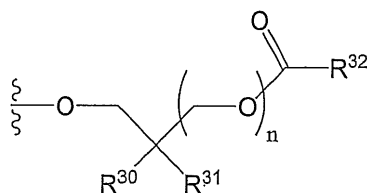
R^{26} は、水素、ハロゲン、－ OR^{a2} 、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、場合により置換されたハロアルキル、場合により置換されたヒドロキシアルキルからなる群から選択される；

R^{27} は、水素、ハロゲン、および、場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される；

R^{a2} は、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアラルキル、および、場合により置換されたヘテロアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）からなる群から選択される；

R^{28} は、 O^- 、－ OH 、場合により置換されたアリールオキシまたはアリール－ O －、

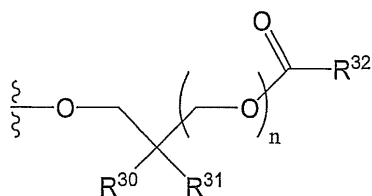
【化 1 9】



、アルキル－ $C(=O)-O-CH_2-O$ －、アルキル－ $C(=O)-S-CH_2-CH_2-O$ －および－ N －連結アミノ酸からなる群から選択される；

R^{29} は、 O^- 、－ OH 、アリールオキシまたはアリール－ O －、

【化 20】



、アルキル-C(=O)-O-CH₂-O-、アルキル-C(=O)-S-CH₂CH₂-O-および-N-連結アミノ酸からなる群から選択される；

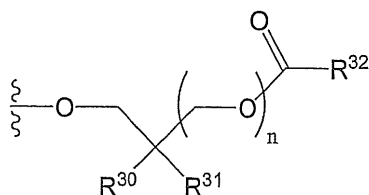
それぞれのR³⁰およびそれぞれのR³¹は独立して、-C≡Nであるか、または、C₁～8オルガニルカルボニル、C₁～8アルコキシカルボニルおよびC₁～8オルガニルアミノカルボニルからなる群から選択される、場合により置換された置換基である；

それぞれのR³²は水素または場合により置換されたC₁～6アルキルである；

それぞれのnは独立して、1または2である；かつ

R²⁸およびR²⁹の両方が

【化 21】



であるならば、それぞれのR³⁰、それぞれのR³¹、それぞれのR³²およびそれぞれのnは同じまたは異なることができる。

【請求項 41】

R²⁶がメチルである、請求項40に記載の化合物。

【請求項 42】

R²⁵およびR²⁶の少なくとも1つがハロゲンである、請求項40～41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

R²⁴が-OR^{2a}であり、ただし、R^{2a}が水素である、請求項40～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

R²⁵が-OR^{2a}であり、ただし、R^{2a}が水素である、請求項40～43のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R²⁵およびR²⁶の両方がハロゲンである、請求項40～42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

R¹⁹が、水素、モノホスファート、ジホスファートおよびトリホスファートからなる群から選択される、請求項40～45のいずれか一項に記載の化合物。

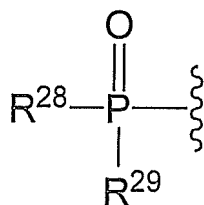
【請求項 47】

R¹⁹がアルキル-C(=O)-または-O-連結アミノ酸である、請求項40～45のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

R¹⁹が

【化 2 2】

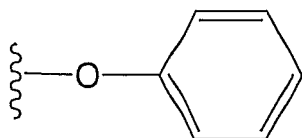


である、請求項 40～45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

$R^{2\ 8}$ および $R^{2\ 9}$ の少なくとも 1 つが

【化 2 3】

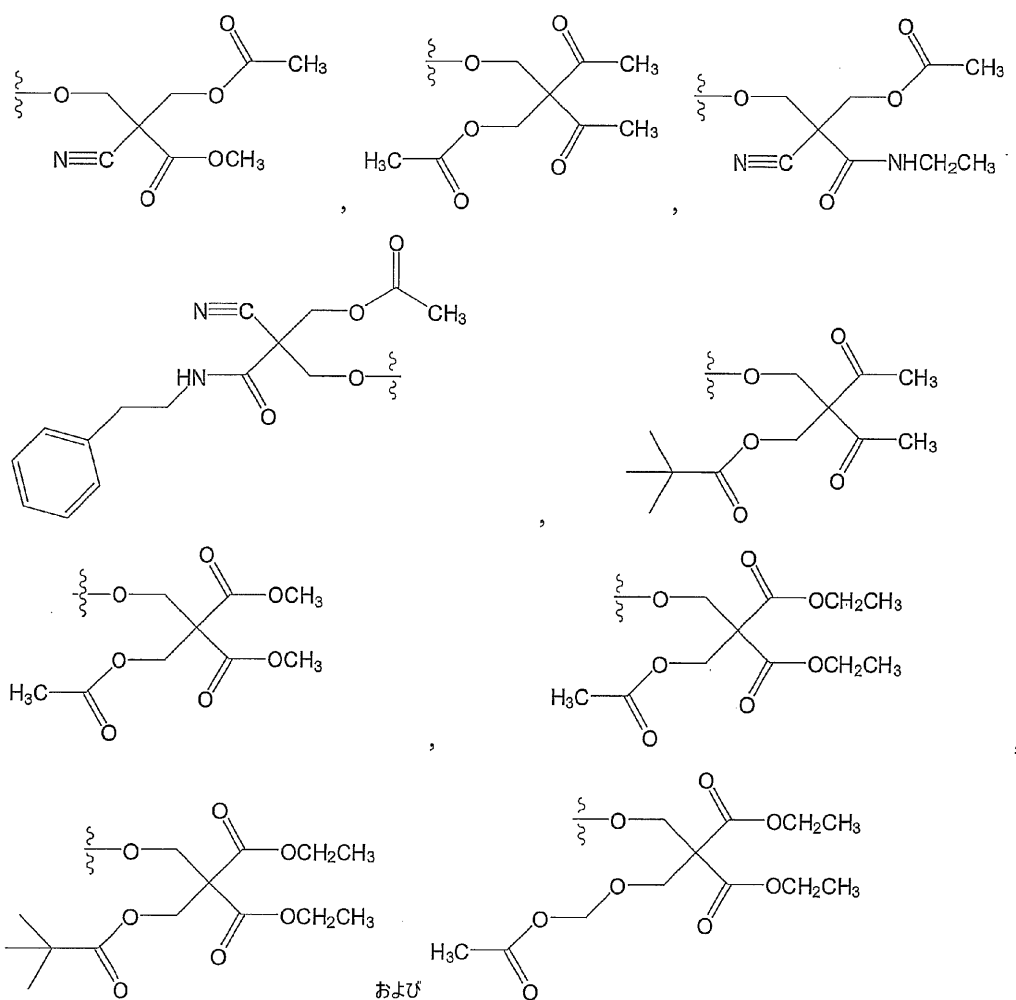


である、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つが、

【化 2 4】



からなる群から選択される、請求項 48～49 のいずれか一項に記載の化合物。

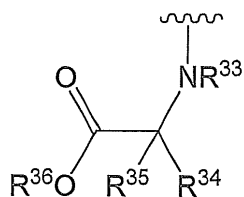
【請求項 5 1】

R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つが $-N-$ 連結アミノ酸である、請求項 48～49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

前記 $-N-$ 連結アミノ酸が、下記の構造：

【化 25】



(式中、

R^{33} は水素または場合により置換された $C_{1\sim4}$ アルキルである；

R^{34} は、水素、場合により置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリール ($C_{1\sim6}$ アルキル)、および、場合により置換されたハロアルキルからなる群から選択される；

R^{35} は水素または場合により置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである；かつ

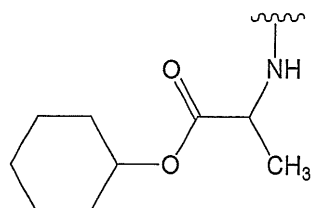
R^{36} は、場合により置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、場合により置換された C_6 アリール、場合により置換された C_{10} アリール、および、場合により置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキルからなる群から選択される)

を有する、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

R^{28} および R^{29} の少なくとも 1 つが

【化 26】



である、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

R^{28} および R^{29} がアルキル- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ である、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 55】

R^{28} および R^{29} がともに O^- である、請求項 48 に記載の化合物。

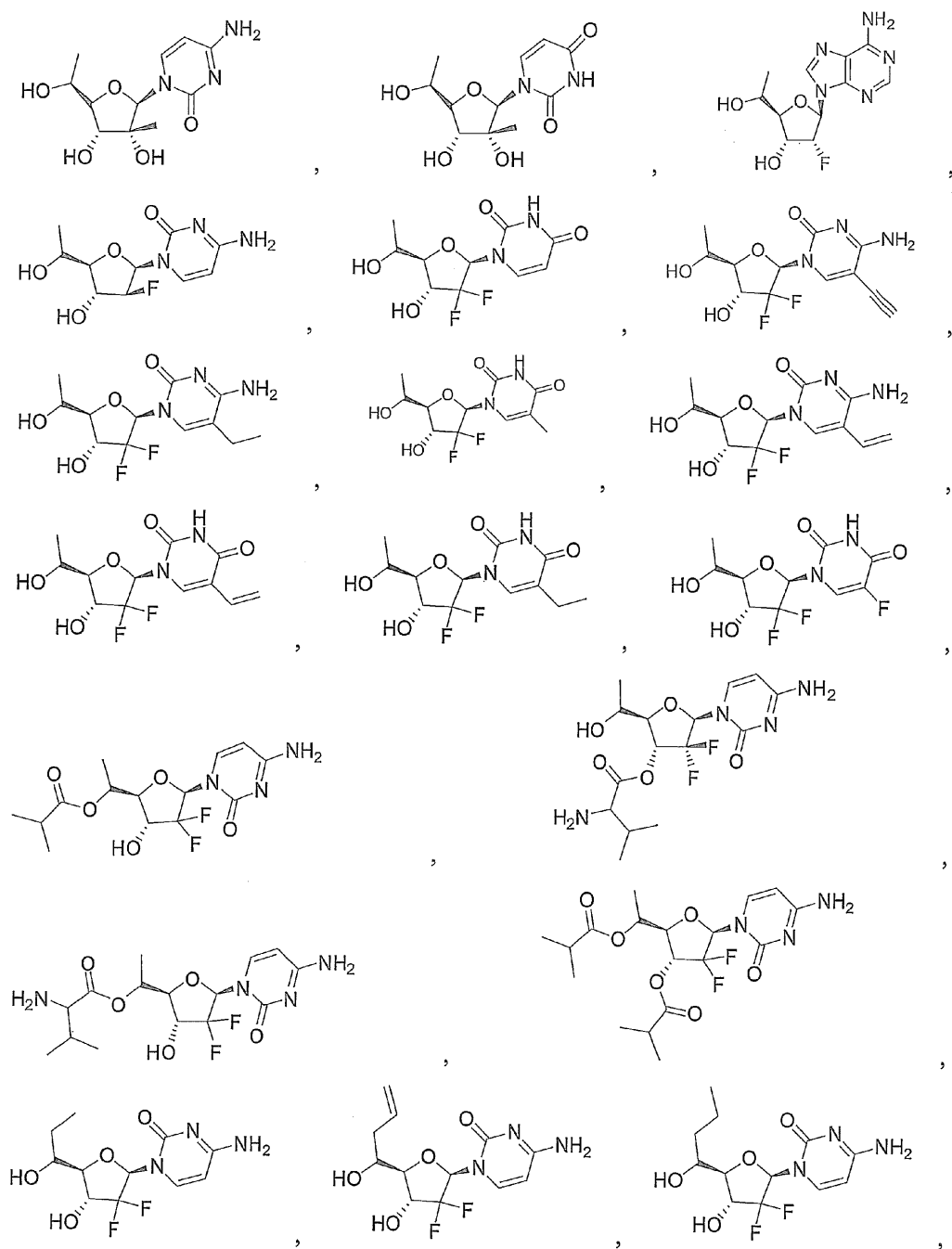
【請求項 56】

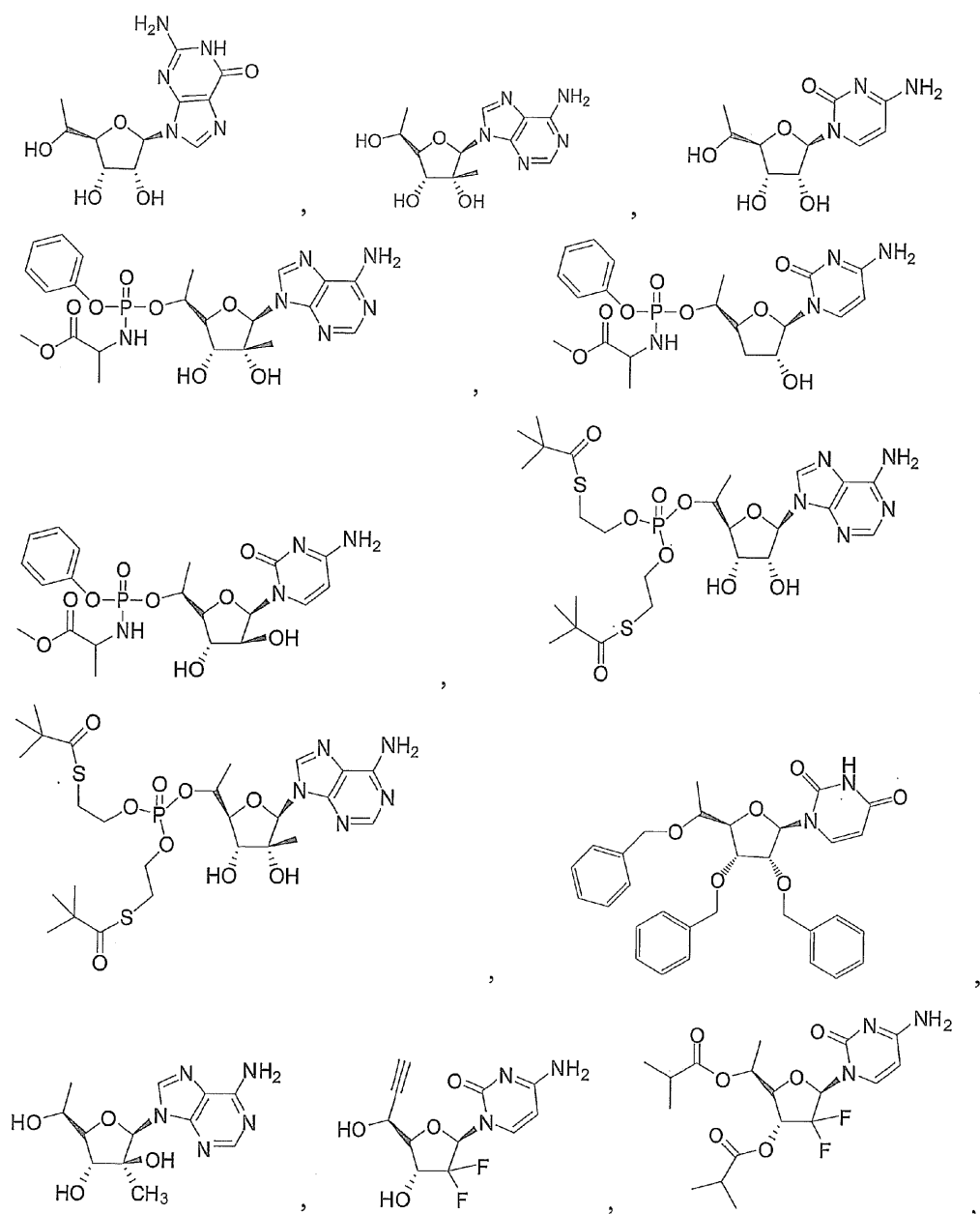
R^{20} がメチルまたは CF_3 であり、かつ、 R^{21} が水素である、請求項 40～55 のいずれか一項に記載の化合物。

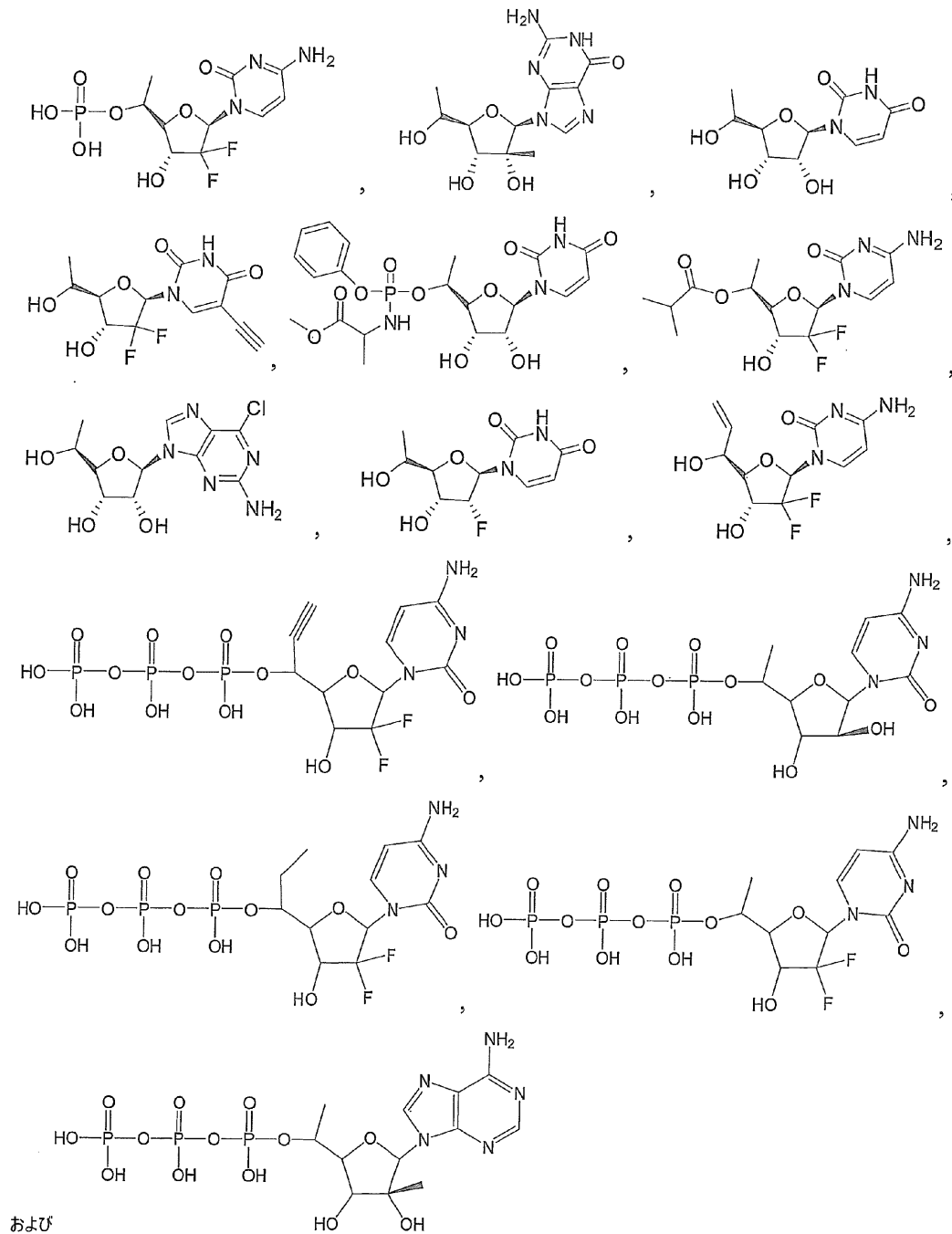
【請求項 57】

下記の化合物：

[illegible]







からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0197

【補正方法】変更

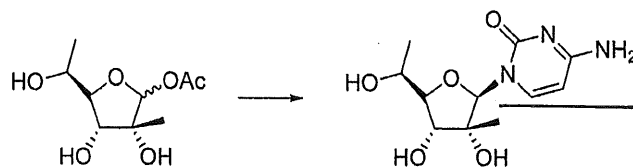
【補正の内容】

【0197】

実施例 10

2', 5'-C-ジメチルシチジン(10)の調製

【化 1 1 7】



N⁴-アセチルシトシン（576 mg、3.76 mmol）および（NH₄）₂SO₄（20 mg）の、新たに蒸留された1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン（30 mL）における攪拌された懸濁物を、一晚、窒素雰囲気下で加熱還流した。透明な溶液を真空下でエバポレーションし、無水トルエン（20 mL）を加え、続いて、留去した。得られた粗ビス（トリメチルシリル）誘導体を無水アセトニトリル（30 mL）に溶解し、1-O-アセチル-2, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイル-D-リボフラノース（1.0 g、1.88 mmol）を加えた。混合物を窒素雰囲気下において氷水浴で冷やし、その後、TMSOTf（0.5 mL）を、激しい攪拌を行いながら滴下して加えた。得られた均質な淡黄色溶液を一晚攪拌した。TLCは、依然として多量の物質が存在したことを示した。混合物を氷水浴で冷却し、さらなる回分量のTMSOTf（0.5 mL）を滴下して加えた。得られた混合物をさらに一晚攪拌した。反応を10% NaHCO₃（20 mL）の添加によって注意深く停止させ、反応液をさらに15分間攪拌した。析出物をろ過し、ろ液をDCMにより抽出した（60 mLで2回）。一緒にした有機相をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒をエバポレーションした後、残渣を、PE：EA＝2：1により溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N⁴-アセチル-2, 5-C-ジメチル-2, 3, 5-O-トリベンゾイルシチジン（660 mg、56.1%）をフォーム状固体として得た。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

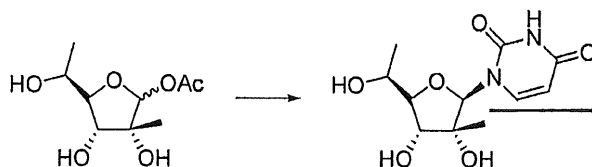
【補正の内容】

【0199】

実施例11

2', 5'-C-ジメチルウリジン（11）の調製

【化 1 1 8】



実施例10に記載されるような類似する手順によって、2, 5-C-ジメチルウリジン（11）を調製した。2, 5-C-ジメチルウリジン（ジアステレオマー2）の¹H-NMR：（MeOD）： δ 7.73-7.75（d, J＝8.0 Hz, 1H）, 6.01（s, 1H）, 5.63-5.65（d, J＝8.0 Hz, 1H）, 4.08-4.10（dd, J₁＝2.0 Hz, J₂＝5.6 Hz, 1H）, 4.06（d, J＝2.0 Hz, 1H）, 3.96-4.00（m, 1H）, 1.21-1.22（d, J＝6.4 Hz, 3H）, 1.18（s, 3H）。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/28046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/90 (2010.01) USPC - 514/262.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/262.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/262.1, 263.1; 544/265, 276, 277 (text search) Find search terms below. Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB), Google Scholar nucleotide analog, derivative, modified nucleotide, protected phosphate, 5'-phosphate, antiviral, anticancer, viral infection, cancer, treat\$, antiparasitic		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0170891 A1 (MCSWIGGEN) 11 September 2003 (11.09.2003) para [0031]-[0032], [0216]	1-3, 26-29
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 April 2010 (17.04.2010)		Date of mailing of the international search report 26 APR 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/28046

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 4-25 and 30-57
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

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

(72)発明者 ワン、グアンジー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92008、カールスバッド、5066 ミレイ コート
 Fターム(参考) 4C057 BB02 BB05 CC02 DD01 DD03 LL17 LL18 LL21 LL22 LL29
 LL44 LL45
 4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 EA18 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA75
 ZB26 ZB27 ZB33 ZB37 ZC55