

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年7月10日 (2014.7.10)

【公表番号】特表2011-524356(P2011-524356A)

【公表日】平成23年9月1日 (2011.9.1)

【年通号数】公開・登録公報2011-035

【出願番号】特願2011-513609(P2011-513609)

【国際特許分類】

C 0 7 H 19/11 (2006.01)

C 0 7 H 19/213 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/7072 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 19/11 C S P

C 0 7 H 19/213

A 6 1 P 31/14

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/7068

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年5月19日 (2014.5.19)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

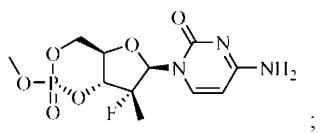
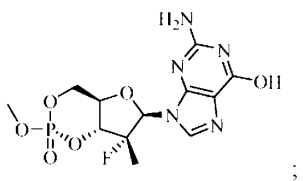
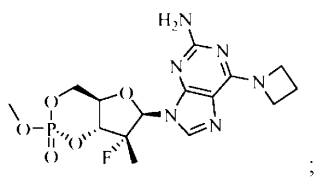
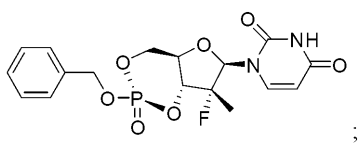
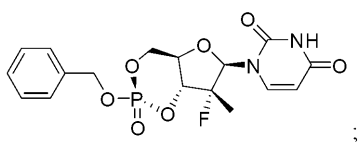
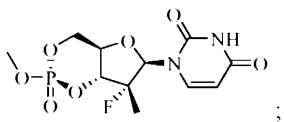
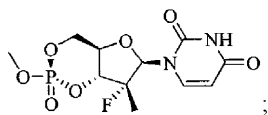
【訂正の内容】

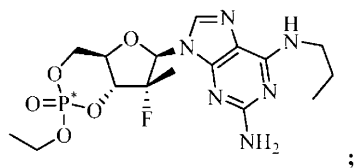
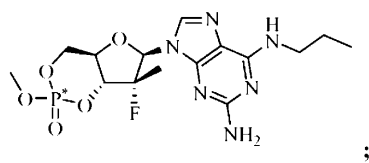
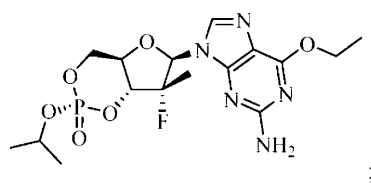
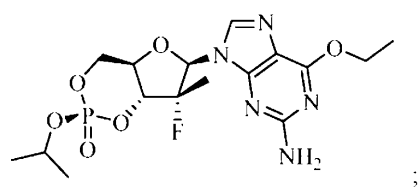
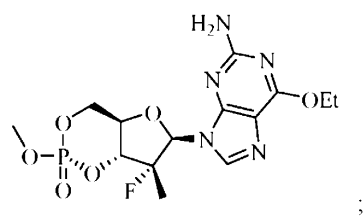
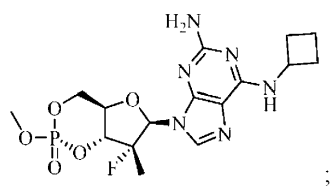
【特許請求の範囲】

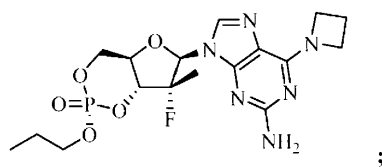
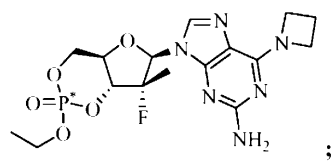
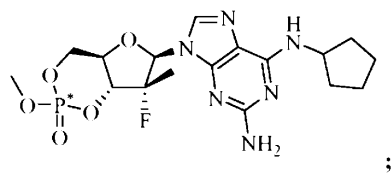
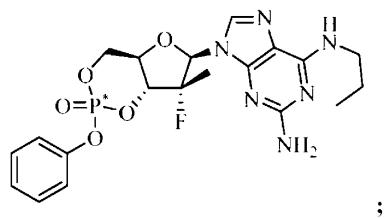
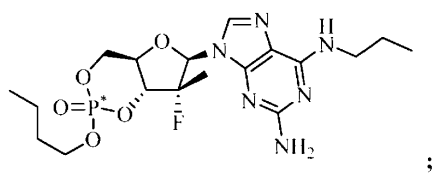
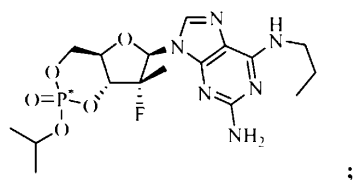
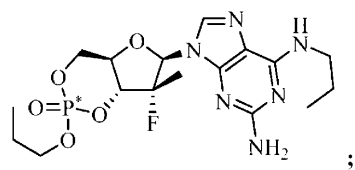
【請求項 1】

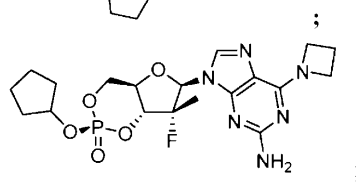
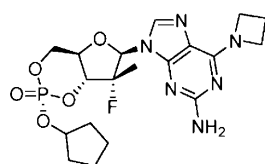
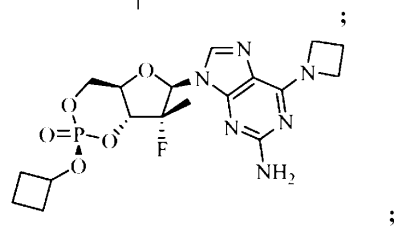
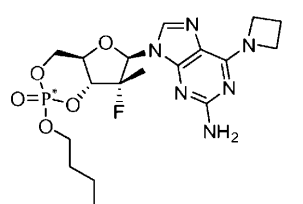
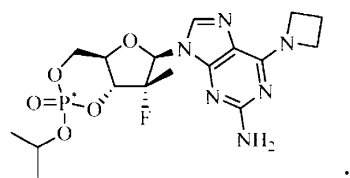
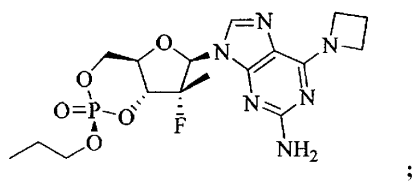
以下から選択された化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、または結晶の形態

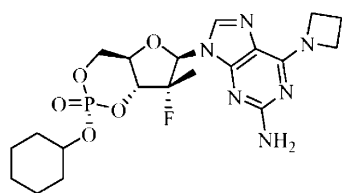
：



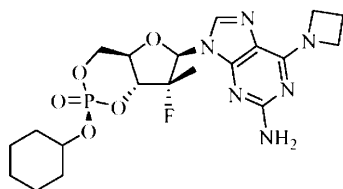




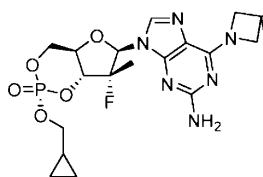




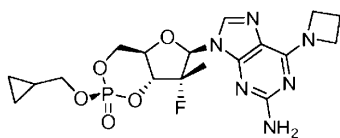
;



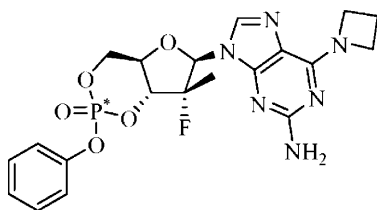
;



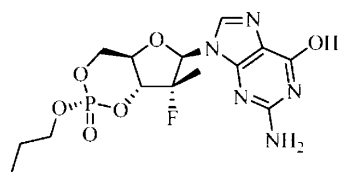
;



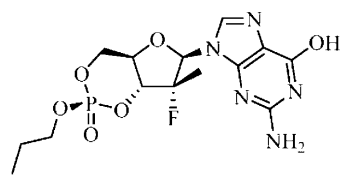
;



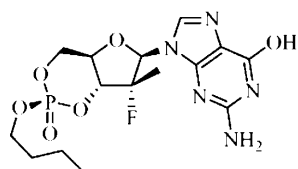
;



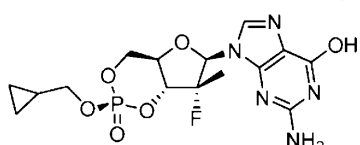
;



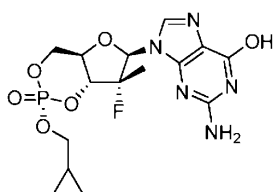
;



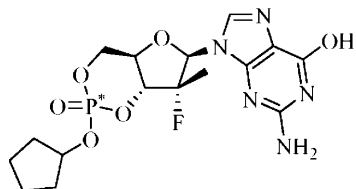
;



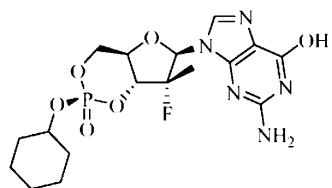
;



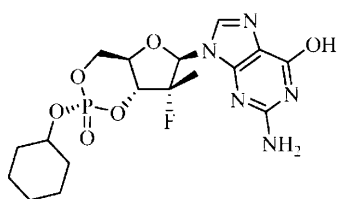
;



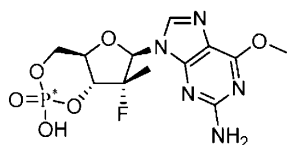
;



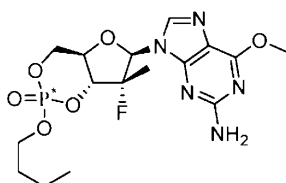
;



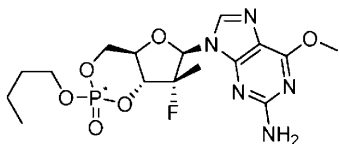
;



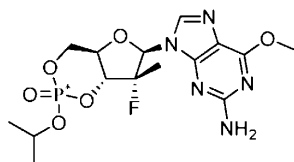
;



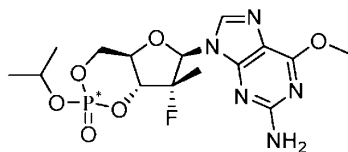
;



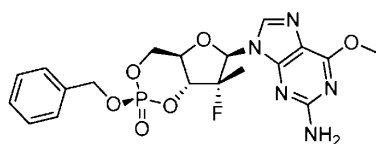
;



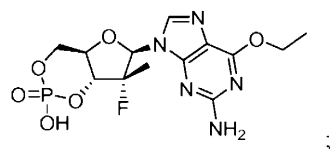
;



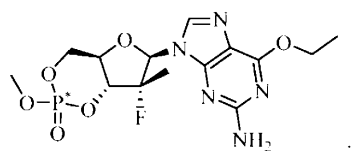
;



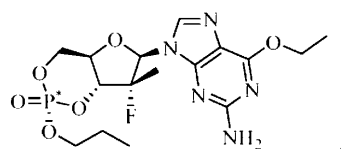
;



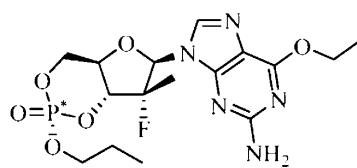
;



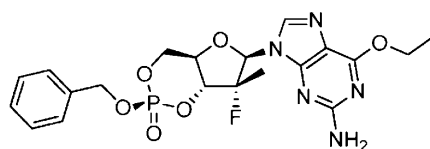
;



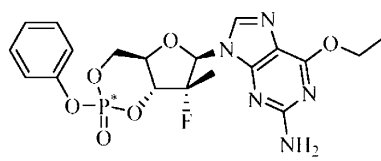
;



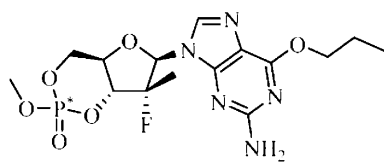
;



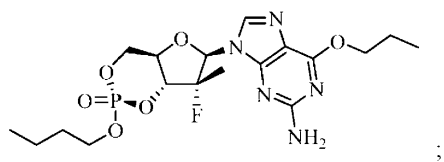
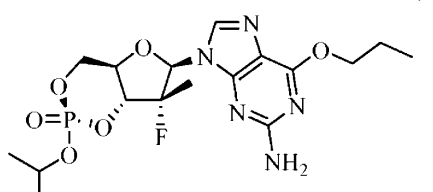
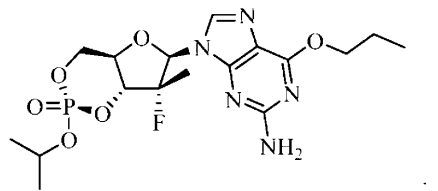
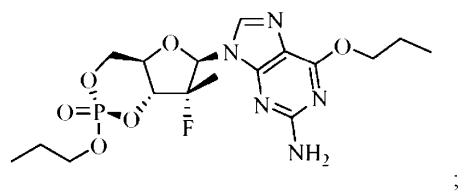
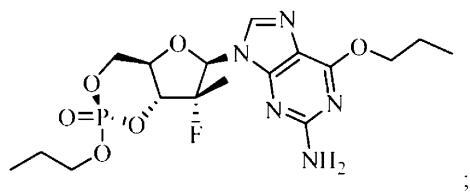
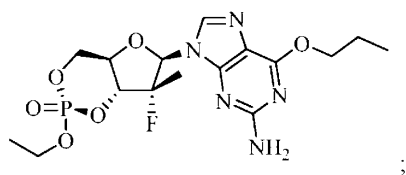
;

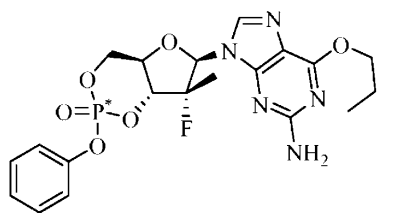


;

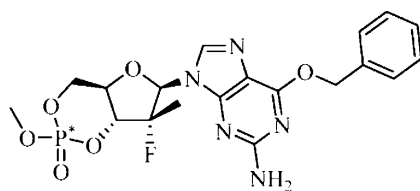


;

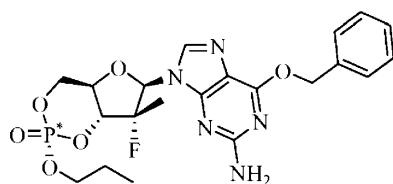




;



; 及び



;

。

【請求項 2】

賦形剤、担体、希釈剤及びこれと同等の媒体から選択された薬剂的に許容される媒体と請求項1の化合物とを含む組成物。

【請求項 3】

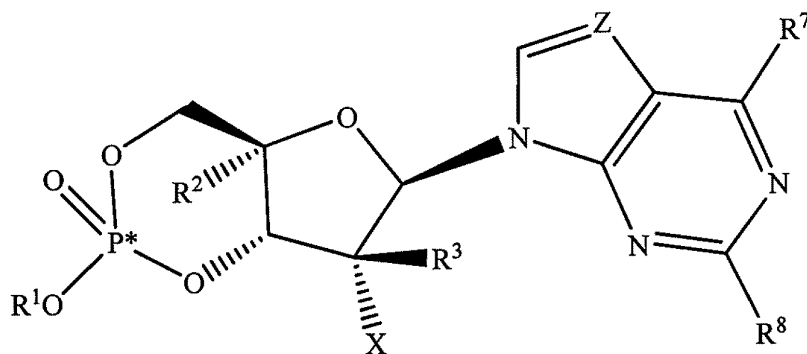
C 型肝炎ウイルス、西ナイル ウイルス、黄熱ウイルス、デング熱ウイルス、ライノウイルス、ポリオ ウイルス、A 型肝炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、日本脳炎ウイルスの感染により生じる症状を治療するための医薬の製造における請求項 1 の化合物の使用。

【請求項 4】

請求項 1 の化合物を含む、C 型肝炎ウイルス、西ナイル ウイルス、黄熱ウイルス、デング熱ウイルス、ライノウイルス、ポリオ ウイルス、A 型肝炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、日本脳炎ウイルスの感染により生じる症状を治療するための医薬。

【請求項 5】

式 1-3 によって表される化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形であって：



I-3

前記式 I において

R¹ は H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、フェニルまたはナフチルであり、

フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、ヘテロ環、C₁-C₆ のアルキル、C₂-C₆ のハロゲン化アルケニル、C₂-C₆ のアルキニル、C₂-C₆ のハロゲン化アルキニル、C₁-C₆ のアルコキシ、C₁-C₆ のハロゲン化アルコキシ、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、または CH=CHCO₂R' により置換されていてもよく、R' は任意置換 C₁-C₁₀ のアルキル、C₃-C₇ のシクロアルキル、C₂-C₁₀ のアルケニル、C₂-C₁₀ のアルキニル、または C₁-C₁₀ のアルコシアルキルであり；

R² は H、C₁-C₆ のアルキル、シアノ、ビニル、O-(C₁-C₆ のアルキル)、ヒドロキシル C₁-C₆ のアルキル、フルオロメチル、アジド、CH₂CN、CH₂N₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂N(CH₃)₂、F、Cl、Br、または I であり；

R³ は CH₃、CH₂F、CHF₂、または CF₃ であり；

X は F であり；

R⁷ および R⁸ はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH₂、NHR'、NR'₂、NHR'₂⁺、NR'₃⁺、ヘテロ環、C₁-C₆ のアルキル、C₁-C₆ のハロゲン化アルキル、C₂-C₆ のアルケニル、C₂-C₆ のハロゲン化アルケニル、C₂-C₆ のアルキニル、C₂-C₆ のハロゲン化アルキニル、C₁-C₆ のアルコキシ、C₁-C₆ のハロゲン化アルコキシ、CO₂H、CO₂R'、CONH₂、CONHR'、CONR'₂、CH=CHCO₂H、または CH=CHCO₂R' であり；

Z は、N または CR⁹ であり；

R⁹ は、H、F、OH、OR'、NH₂、NHR'、NR'₂、C₁-C₆ のアルキル、C₁-C₆ のハロゲン化アルキルであり；

ここで、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコシアルキルであり、

NR'₂ または NHR'₂⁺ の場合、それぞれの R' は互いに独立しているか、双方が結合して

少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成しており、

$\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は互いに独立しているか、少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成され；

前記置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アルキニル、置換アルケニル、置換アシル、または置換アルコキシアルキルは、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールから成る群から選択される一または複数の置換基により置換される

化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形。

【請求項 6】

$\text{R}^1$  は  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のアルキルアリール、フェニルまたはナフチルであり、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}'$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のアルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化アルコキシにより置換されていてもよく、 $\text{R}'$  は  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  任意置換アルキル、 $\text{C}_3\text{-7}$  シクロアルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  アルキニル、または  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  アルコキシアルキルであり；

$\text{R}^2$  は  $\text{H}$  であり；

$\text{R}^3$  は  $\text{CH}_3$  であり；

$\text{X}$  は  $\text{F}$  であり；

$\text{R}^7$  は、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、または  $\text{NR}'_3^+$  となり；

$\text{R}^8$  は  $\text{NH}_2$  となり；

$\text{Z}$  は、 $\text{N}$  であり；

ここで、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、又は任意置換アルコキシアルキルであり、

$\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は互いに独立しているか、双方が結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成しており、

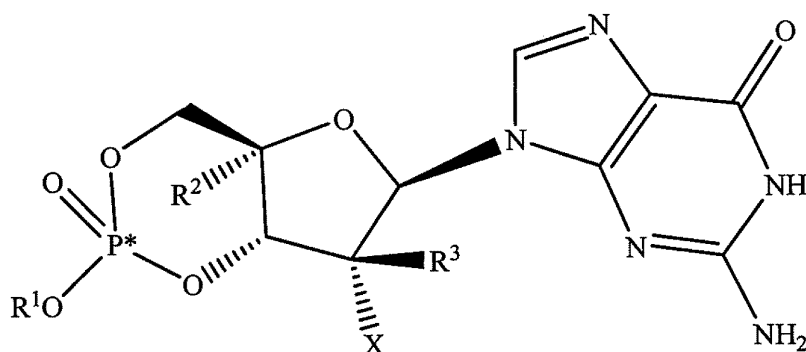
$\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は互いに独立しているか、少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成され；

前記置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アルキニル、置換アルケニル、置換アシル、または置換アルコキシアルキルは、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールから成る群から選択される一または複数の置換基により置換される

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 I-4 によって表される化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形であって：



I-4

前記式 I において

$\text{R}^1$  は  $\text{H}$ 、 $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、フェニルまたはナフチルであり、

フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のアルキニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup> は H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルキル、シアノ、ビニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルキル)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のヒドロキシルアルキル、フルオロメチル、アジド、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I であり；

R<sup>3</sup> は CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、または CF<sub>3</sub> であり；

X は F であり；

ここで、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルであり、

NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は互いに独立しているか、双方が結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成しており、

NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は互いに独立しているか、少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成され；

前記置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アルキニル、置換アルケニル、置換アシル、または置換アルコキシアルキルは、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールから成る群から選択される一または複数の置換基により置換される

化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形。

#### 【請求項 8】

R<sup>1</sup> は H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルキルアリール、フェニルまたはナフチルであり

フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のアルコキシ、または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化アルコキシにより置換されていてもよく、R' は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルであり；

R<sup>2</sup> は H であり；

R<sup>3</sup> は CH<sub>3</sub> であり；

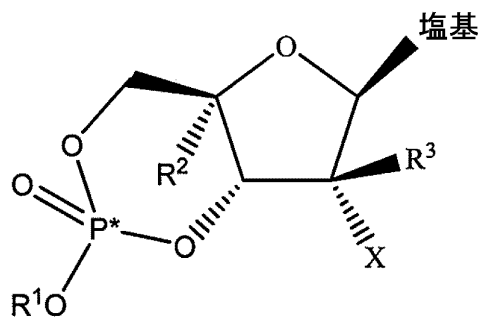
X は F であり；

ここで、前記置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アルキニル、置換アルケニル、置換アシル、または置換アルコキシアルキルは、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールから成る群から選択される一または複数の置換基により置換される

請求項 7 に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

化学式 I によって表される化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形であって；



I

前記化学式Iにおいて

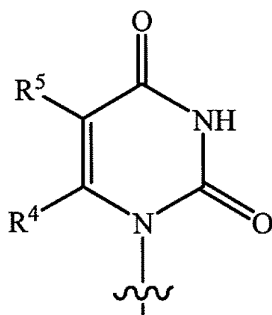
$R^1$  は  $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカール、フェニルまたはナフチルであり、フェニルまたはナフチルは、少なくとも1つのF、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、 $C_1$ - $C_6$ のアルキル、 $C_1$ - $C_6$ のハロゲン化アルキル、ハロゲン化 $C_2$ - $C_6$ のアルケニル、 $C_2$ - $C_6$ のアルキニル、 $C_2$ - $C_6$ のハロゲン化アルキニル、 $C_1$ - $C_6$ のアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ のハロゲン化アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、又は $CH=CHCO_2R'$ により置換されていてもよく；

$R^2$  は H、任意置換アルキル、シアノ、 $CH_3$ 、ビニル、O-アルキル、O- ( $C_1$ - $C_6$ のアルキル)、 $C_1$ - $C_6$ のヒドロキシルアルキル、フルオロメチル、アジド、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、任意置換エチニルアルキン、またはハロゲンであり；

$R^3$  は  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、F、またはCNであり；

X は F、 $OCH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ 、または $N_3$ であり；

塩基は式bであり；



b

前記構造において

$R^4$ 、および $R^5$ は独立的に H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、複素環、 $C_1$ - $C_6$ のアルキル、 $C_1$ - $C_6$ のハロゲン化アルキル、 $C_2$ - $C_6$ のアルケニル、 $C_2$ - $C_6$ のハロゲン化アルケニル、 $C_2$ - $C_6$ のアルキニル、 $C_2$ - $C_6$ のハロゲン化アルキニル、 $C_1$ - $C_6$ のアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ のハロゲン化アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または $CH=CHCO_2R'$ であり；

$R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、又は任意置換アルコキシアルキルであり、

$NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は互いに独立しているか、双方が結合して少なくとも2つの炭素原子を含む複素環を形成し、

$NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は互いに独立しているか、少なくとも2つの  $R'$  が結合することで、少なくとも2つの炭素原子を含む複素環を形成し；

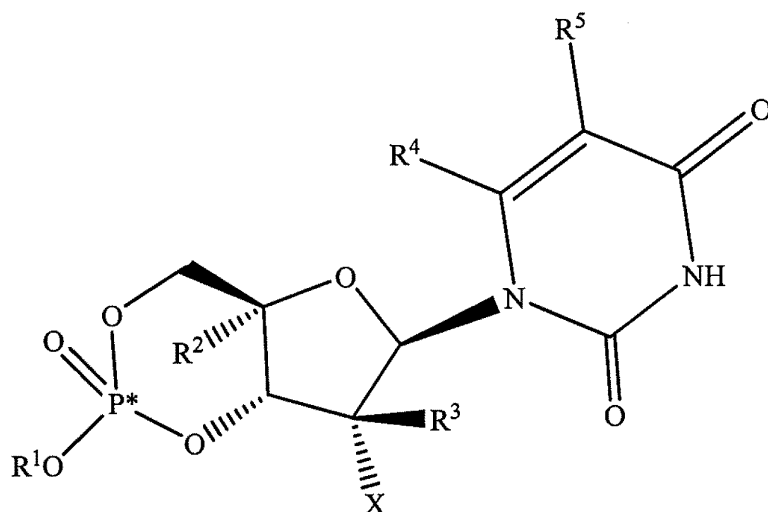
前記置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アルキニル、置換アルケニル、置換アシル

、または置換アルコキシアシルは、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールから成る群から選択される一または複数の置換基により置換される

化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形。

【請求項 10】

化学式 I-2によって表される請求項9に記載の化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形であって：



I-2

前記化学式I-2において

$R^1$  はn-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、フェニルまたはナフチルであり、フェニルまたはナフチルは、少なくとも1つのF、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、複素環、 $C_1$ - $C_6$ のアルキル、ハロゲン化 $C_2$ - $C_6$ のアルケニル、 $C_2$ - $C_6$ のアルキニル、 $C_2$ - $C_6$ のハロゲン化アルキニル、 $C_1$ - $C_6$ のアルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ のハロゲン化アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、又は $CH=CHCO_2R'$ により置換されていてもよく；

$R^2$  は H、 $C_1$ - $C_6$ のアルキル、シアノ、ビニル、O- ( $C_1$ - $C_6$ のアルキル)、 $C_1$ - $C_6$ のヒドロキシルアルキル、フルオロメチル、アジド、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、またはIであり；

$R^3$  は  $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、または $CF_3$ であり；

X は Fであり；

$R^4$ 、および $R^5$ は独立的に H、F、Cl、OH、 $OCH_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2X'$ 、 $CHX'_2$ 、 $CX'_3$ 、ビニル、 $CO_2H$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、または $CON(CH_3)_2$ であり、

X は F、Cl、Br、またはIであり；

R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアシルであり、

$NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの R' は互いに独立しているか、双方が結合して少なくとも2つの炭素原子を含む複素環を形成し、

$NR'_3^+$  の場合、それぞれの R' は互いに独立しているか、少なくとも2つの R' が結合することで、少なくとも2つの炭素原子を含む複素環を形成し；

前記置換アルキル、置換シクロアルキル、置換アルキニル、置換アルケニル、置換アシル、または置換アルコキシアシルは、アルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアリールから選択される一または複数の置換基により置換される化合物、その立体異性体、塩、水和物、溶媒和物、またはそれらの結晶形。

【請求項 11】

賦形剤、担体、希釈剤及びこれと同等の媒体から選択された薬剂的に許容される媒体と請求項9の化合物とを含む組成物。

【請求項12】

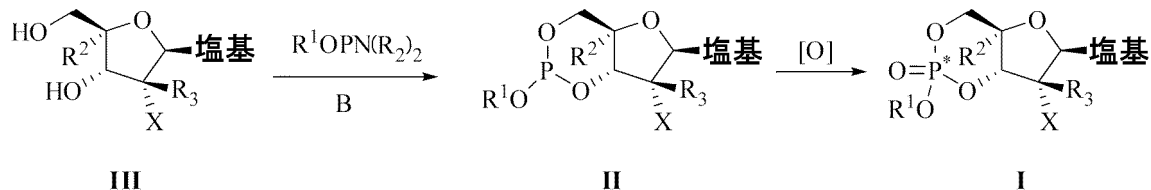
C型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、黄熱ウイルス、デング熱ウイルス、ライノウイルス、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、又は日本脳炎ウイルスの感染により生じる症状を治療するための医薬の製造における請求項9の化合物又はその塩の使用。

【請求項13】

請求項9の化合物又はその塩を含む、C型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、黄熱ウイルス、デング熱ウイルス、ライノウイルス、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、又は日本脳炎ウイルスの感染により生じる症状を治療するための医薬。

【請求項14】

請求項9の化合物を調製するプロセスであって、前記プロセスは、以下のスキームに従ってIを形成するために、IIIと $R^1OP(NR_2)_2$ とが反応して化合物IIを形成し、その後IIを酸化するステップを含むプロセスで



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、塩基は、請求項8で定義され；

$R^1OP(NR_2)_2$  はジアルキルアミノ- $R^1$ ホスファイト、B はブレンステッド塩基、[O] はm-クロロ過安息香酸、過酸化水素および $NO_2/N_2O_4$ から選択される酸化剤である、請求項9の化合物を調製するプロセス。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】ヌクレオシド環状リン酸エステル

【技術分野】

【0001】

本出願は PCT 国際特許出願として、アメリカ合衆国の国内企業「Pharmasset, Inc.」の名のもと提出されたものである。アメリカ合衆国を除くすべての国々における指定出願人は Jinfa Du および Dhanapalan Nagarathnam (両名ともアメリカ合衆国国民)、Ganapati Reddy Pamulapati (インド国民)、そしてアメリカ合衆国における指定出願人は、Bruce S. Ross および Michael Joseph Sofia (両名ともアメリカ合衆国国民) である。

【0002】

優先権の主張

本出願は、米国仮特許出願番号 61/060,683 (2008 年 6 月 11 日に提出)、米国仮特許出願番号 61/140,369 (2008 年 12 月 23 日に提出)、および米国非仮特許出願番号 12/479,075 (2009 年 6 月 5 日に提出) の優先権を主張するものである。上記の各出願の内容は、これを参照することにより全体的に組み込まれている。

【背景技術】

【0003】

本発明は、ヌクレオシド環状リン酸エステル、ならびにこれをウイルス性疾患を治療するための手段として用いることに関連したものである。これらの化合物は、RNA 依存性 RNA ウイルス複製の阻害剤となるほか、HCV NS5B ポリメラーゼおよび HCV 複製の阻害剤と

して、および哺乳類における C 型肝炎感染症の治療において有用である。本発明では、新規化合物について、ならび HCV 感染の治療における、これらの化合物の単独使用、または他の抗ウイルス剤との併用について説明する。

背景技術

【0004】

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症は、肝硬変や肝細胞癌などの慢性肝疾患を引き起こす深刻な健康障害であり、世界中で相当数の人々 (世界人口の 2 ~ 15%) が感染していると推測されている。米国疾病対策センター (CDC) によると、米国国内だけでも 450 万人もの人々が感染していると推計されている。また、世界保健機関 (WHO) によると、世界中で 2 億人以上の人々が感染しており、毎年少なくとも 300 ~ 400 万人が新たに感染している。感染者の 20% においてはウイルスが駆逐されるが、残りの感染者一生 HCV を体内に抱えることになる。慢性的に感染した人々の 10 ~ 20% はやがて肝硬変や癌を発症し、肝臓が破壊されることになる。このようなウイルス性疾患は、非経口 (感染した血液、血液製品、針などを介して) や性行為を介して感染するほか、感染した母親または保菌者の母親からその子に感染する。HCV の耐性は急激に増加するため、現在、HCV 感染症の治療は遺伝子組み換えインターフェロン 単独による免疫療法、またはこれとヌクレオシド類似体リバビリンを併用した免疫療法に限定されており、これがもたらす臨床的利点は限られている。また、HCV に対するワクチンはまだ確立していない。そのため、治療薬に改良を加え、慢性 HCV 感染症に効果的に対処できるようにすることが早急に求められている。

【0005】

HCV ビリオンは、単一のオリゴリボヌクレオチドから成る、エンベロープ型のプラス鎖 RNA ウィルスである。そのゲノム配列は約 9,600 個の塩基から構成されている (約 3,010 個のアミノ酸から成るポリタンパク質をコード化)。HCV 遺伝子のタンパク質産物は、構造タンパク質 C、E1、E2、そして非構造タンパク質 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B から構成されている。非構造 (NS) タンパク質はウィルス複製において、触媒機構としての役割を果たしていると考えられている。NS3 プロテアーゼは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼである NS5B をポリタンパク質の鎖から放出する。HCV NS5B ポリメラーゼは、(HCV の複製サイクルにおいてテンプレートとして機能する) 一本鎖ウィルス RNA を基に、二本鎖 RNA を合成するために必要である。そのため、NS5B ポリメラーゼは、HCV 複製複合体における不可欠要素であると考えられている (『K. Ishi, et al, Hepatology, 1999, 29:1227-1235』、『V. Lohmann, et al., Virology, 1998, 249:108-118』)。HCV NS5B ポリメラーゼの抑制によって二本鎖 HCV RNA の生成を防ぐというアプローチは、HCV 特有の抗ウイルス治療薬の開発において興味深いものである。

【0006】

HCV は、はるかに大規模なウィルスの科に属しており、これらと多くの共通点がある。

【0007】

フラビウィルス

フラビウイルス科には、少なくとも次の 3 つの独特な属に分類されている。まずは家畜の牛や豚の病気の原因となるペスチウイルス属、次にデング熱や黄熱などの病気の主な原因であるフラビウイルス、そして HCV 以外のいずれのウィルスも属していないヘパシウイルス属である。フラビウイルス属では 68 以上の種が、血清学的関連性に基づいて個々の集団に分類されている (『Calisher et al., J. Gen.Virol, 1993, 70, 37-43』)。これらのウィルスによって引き起こされる臨床症状はそれぞれ異なるが、熱、脳炎、出血熱などが含まれる (『Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959』)。フラビウイルスは、デング出血熱 (DHF) ウィルス、黄熱ウィルス、ショック症候群、日本脳炎ウィルスなど、ヒトが感染する病気と関連があるため、世界的に警戒されている (『Halstead, S. B., Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 251-264』、『Halstead, S. B., Science, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., New Eng.J.Med, 1988, 319, 64 1-64

3』)。

【0008】

ペスチウイルス属には、牛ウイルス性下痢 (BVDV) ウイルス、(過去の) 豚コレラウイルス (CSFV)、羊が感染するボーダー病ウイルス (BDV) が含まれる (『Moennig, V. et al. Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98』)。家畜 (牛、豚、羊) がひとたびペスチウイルスに感染すると、世界経済に深刻な影響を及ぼす。BVDV が原因による牛の粘膜疾患は、家畜業界に対して極めて大きな経済的影響を与える (『Meyers, G. and Thiel, H.J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118』、『Moennig V., et al, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98』)。ヒト ペスチウイルスについては、動物ペスチウイルスほど詳しく解明されていない。ただし、血清学的調査によると、ペスチウイルスはヒトの間にも広く浸透しているとされている。

【0009】

ペスチウイルス属とヘパシウイルス属は、フラビウイルス科の中でも近縁のウイルス属である。同科における他の近縁種として、GB ウイルス A、GB ウイルス A 様物質、GB ウイルス B、GB ウイルス C (G 型肝炎ウイルス (HGV) とも呼ばれている) が挙げられる。ヘパシウイルス属 (C 型肝炎ウイルス (HCV) が含まれる) には多数の近縁種が存在するが、ヒトに感染するウイルスは遺伝子型によって区別することが可能である。少なくとも HCV には 6 つの遺伝子型があり、さらに 50 種類の亜型が存在する。ペスチウイルスとヘパシウイルスに共通点が多いこと、そしてヘパシウイルスの効率的な細胞培養は難しいことから、通常は牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) が HCV ウイルスの研究において代用されている。

【0010】

ペスチウイルスとヘパシウイルスの遺伝子構成は非常に似通っている。プラス鎖 RNA ウイルスは単一のオープン リーディング フレーム (ORF) を持ち、これがウイルス複製に必要なあらゆるウイルス タンパク質をコードする。これらのタンパク質はポリタンパクとして発現し、細胞およびウイルスがコードしたプロテイナーゼによって翻訳時および翻訳後に処理されることで、ウイルス タンパク質が生成される。ウイルス ゲノム RNA に関連しているウイルス タンパク質は、カルボキシ末端の近くに配置されている。ORF の 3 分の 2 は、非構造 (NS) タンパク質と呼ばれている。ペスチウイルスとヘパシウイルスの ORF が持つ非構造タンパク質部分の遺伝子構成と、ポリタンパク質の処理方法は、非常に似ている。ペスチウイルスとヘパシウイルスの非構造 (NS) タンパク質は双方とも、(非構造タンパク質コーディング領域のアミノ末端から ORF のカルボキシ末端の順に) p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B から構成されている。

【0011】

ペスチウイルスとヘパシウイルスの NS タンパク質は、特有のタンパク質機能に特徴的なシーケン領域を共有している。たとえば、双方のウイルス属の NS3 タンパク質は、セリン プロテイナーゼおよびヘリカーゼのアミノ酸配列モチーフ特性を持っている (『Gorbalenya et al., Nature, 1988, 333, 22; Bazan and Fletterick Virology, 1989, 171, 637-639』、『Gorbalenya et al., Nucleic Acid Res., 1989, 17, 3889-3897』)。同様に、ペスチウイルスおよびヘパシウイルスの NS5B タンパク質は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのモチーフ特性を持っている (『Koonin, E.V. and Dolja, V.V., Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol. 1993, 28, 375-430』)。

【0012】

ウイルスのライフサイクルにおいて、ペスチウイルスおよびヘパシウイルスが持つ NS タンパク質の実際の役割と機能は直接的に類似している。双方とも、NS3 セリン プロテイナーゼが、ORF 所定位置の下流に存在するポリタンパク質前駆体のタンパク質分解処理に関連している (『Wiskerchen and Collett, Virology, 1991, 184, 341-350』、『Bartenschlager et al., J. Virol. 1993, 67, 3835-3844』、『Eckart et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1993, 192, 399-406』、『Grakoui et al., J. Virol. 1993, 67, 2832-2843』、『Grakoui et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10583-10587』、『Hiji

kata et al., J. Virol. 1993, 67, 4665-4675』、『Tome et al., J. Virol., 1993, 67, 4017-4026』)。NS4A タンパク質は双方の場合において、NS3 セリン プロテアーゼの共同因子として機能している(『Bartenschlager et al., J. Virol. 1994, 68, 5045-5055』、『Failla et al., J. Virol. 1994, 68, 3753-3760; Xu et al., J. Virol., 1997, 71:53 12-5322』)。双方のウイルスの NS3 タンパク質は、ヘリカーゼとしても機能している(『Kim et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1995, 215, 160-166』、『Jin and Peterson, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 323, 47-53』、『Warrener and Collett, J. Virol.1995, 69,1720-1726』)。最後に、ペスチウイルスとヘパシウイルスの NS5B タンパク質 では、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性が予測されている(『Behrens et al., EMBO, 1996, 15, 12-22』、『Lechmann et al., J. Virol., 1997, 71, 8416-8428』、『Yuan et al., Biochem. Biophys. Res. Comm.1997, 232, 231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033』、『Zhong et al, J. Virol., 1998, 72, 9365-9369』)。

#### 【 0 0 1 3 】

現在、C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の選択肢は限られている。現在承認されている治療法として、遺伝子組み換えインターフェロン- $\alpha$ のみを用いた免疫療法、またはこれをヌクレオシド類似体リバビリンと併用した免疫療法がある。この治療法の臨床効果は限定的であり、治療を受けた患者のうち反応を示したのはわずか 50% である。このように、HCV 感染に対する医療的ニーズが満たされない中、新しい効果的な治療法の開発が大いに求められている。

#### 【 0 0 1 4 】

HCV の治療薬として直接作用する抗ウイルス剤が開発されている中、NS2-NS3 オートプロテアーゼ、N3 プロテアーゼ、N3 ヘリカーゼ、NS5B ポリメラーゼが潜在的な分子標的とされているが、これらに限定されない。RNA 依存性 RNA ポリメラーゼは、一本鎖およびプラス鎖の RNA ゲノムの複製に絶対欠かせないものであるため、この酵素は医化学者の大きな関心を集めている。

#### 【 0 0 1 5 】

HCV 感染の治療法となり得る HCV NS5B 阻害剤に対してさまざまな研究が行われている：『Tan, S.-L., et al., Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881』、『Walker, M.P. et al., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280』、『Ni, Z.-J., et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459』、『Beaulieu, P. L., et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850』、『Wu, J., et al., Current Drug Targets-Infectious Disorders, 2003, 3, 207-219』、『Griffith, R.C., et al, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237』、『Carrol, S., et al., Infectious Disorders-Drug Targets, 2006, 6, 17-29』。HCV の中で耐性株が出現する可能性があること、そして幅広い遺伝子型に作用する薬剤を特定する必要があることから、HCV NS5B 阻害剤として機能する、新しくかつ効果的なヌクレオシドを発見するための継続的な取り組みが求められている。

#### 【 0 0 1 6 】

NS5B ポリメラーゼによるヌクレオシド阻害剤は、連鎖停止をもたらす非天然基質として機能するか、または同ポリメラーゼに結合するヌクレオチドと競合する競合的阻害剤として機能する。機能停止剤として機能するためには、ポリメラーゼ ヌクレオチド結合部位と競合するよう、ヌクレオシド類似体が細胞に吸収され、生体内で三リン酸エステルに変換されなくてはならない。三リン酸エステルへの返還は通常細胞キナーゼによって媒介されるが、そのためには潜在的ヌクレオシド ポリメラーゼ阻害剤に追加の構造が必要となる。そのため、残念ながらヌクレオシドを HCV 複製の阻害剤として直接評価できるのは、原位置でのリン酸化が可能な細胞ベース アッセイに限定される。

#### 【 0 0 1 7 】

ヌクレオシドから三リン酸エステル形態への変換に必要とされる 1 つまたは複数のキナーゼに対して基質の特性が良好でない場合は、ヌクレオシドの生物活性が阻害される。ヌクレオシド キナーゼによる一リン酸エステルの生成は通常、これらのリン酸化反応の律

速段階であると見なされている。ヌクレオシドから活性三リン酸エステル類似体への代謝において、初期のリン酸化段階を踏まなくても済むために導入された、安定リン酸エステルのプロドラッグの生成についての報告がある。ヌクレオシド環状リン酸エステル プロドラッグは、活性ヌクレオシド三リン酸エステルの前駆体であり、ウイルス感染した全細胞に投与すると、ウイルス複製を阻害することが示されている（『PCT Int. App.WO 2007/027248 A2』、『Bi-Organic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol 17, Page 2452-2455』、『Journal of American Chemical Society, 1990, Vol 112, Page 7475-7482』）。

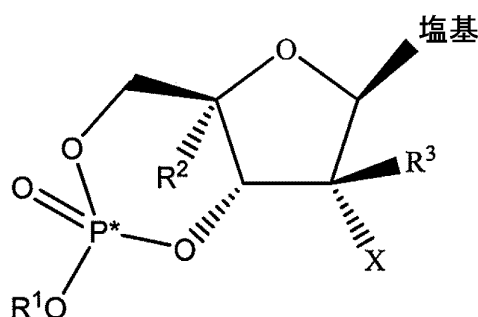
#### 【 0 0 1 8 】

また、ヌクレオシドが持つ治療薬としての可能性を妨げるものとして、物理化学特性および薬物動態特性が時に良好でないことが挙げられる。このような特性の低さにより、薬剤の腸内吸収が限定されることで、標的組織または細胞への吸収が限られてしまう。そこで、このような特性を向上させるため、ヌクレオシドのプロドラッグが導入された。

#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 1 9 】

本発明は、哺乳類におけるウイルス感染の治療薬として、ヌクレオシド誘導体の環状リン酸エステル プロドラッグを新しく生成することを目的としている。この化合物に含まれる立体異性体、塩（酸または塩基付加塩）、水和物、溶媒和物、重水素化類似体、結晶の形態を以下に示す：



I

ここでは

$R^1$  は、水素、 $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル（



など）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' により置換されていてもよい。

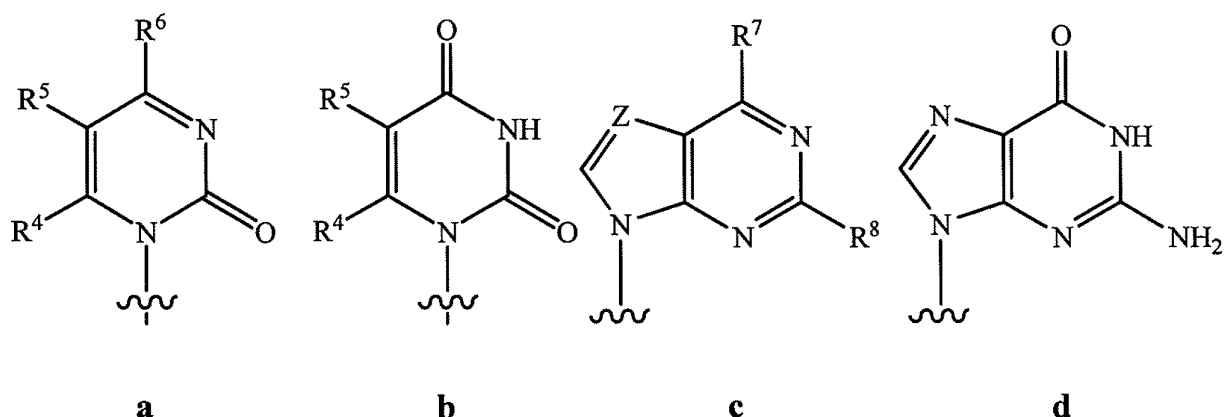
$R^2$  は、H、任意置換アルキル（低級アルキルを含む）、シアノ（CN）、CH<sub>3</sub>、ビニル、O-アルキル、O-（低級アルキル）（OCH<sub>3</sub> を含む）、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシルアルキル（すなわち -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OH、o は 1 ~ 10 となる）、ヒドロキシル低級アルキル（すなわち -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH、p は 1 ~ 6 となる）、ヒドロキシルメチル（CH<sub>2</sub>OH）を含む）、フルオロメチル（CH<sub>2</sub>F）、アジド（N<sub>3</sub>）、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、エチニルアルキン（任意置換）、またはハロゲン（F、Cl、Br、または I を含む）となる。

$R^3$  は H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、F、または CN となる。

X は、H、OH、F、OMe、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、または N<sub>3</sub> となる。

【 0 0 2 0 】

塩基は自然発生的または装飾プリンまたはピリミジンである。その構造を以下に示す：



ここでは

Z は N または CR<sup>9</sup> である。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR'（アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど）、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル（

**C≡CH**

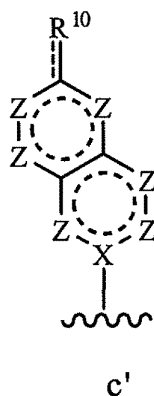
など）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

R<sup>9</sup> は、H、ハロゲン（F、Cl、Br、I を含む）、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、NO<sub>2</sub>、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

【 0 0 2 1 】

また、塩基は化学式 c' の基から選択され得る。



ここでは、構造 c' において

Z が 結合（二重結合）の一部となっている場合、Z は N または C-G からそれぞれ独立して選択される。あるいは、Z が 結合（二重結合）の一部となっていない場合、Z は O、S、Se、NR<sup>11</sup>、NOR<sup>11</sup>、NNR<sup>11</sup><sub>2</sub>、CO、CS、CNR<sup>11</sup>、SO、S(O)<sub>2</sub>、SeO、Se(O)<sub>2</sub>、または C(G)<sub>2</sub> からそれぞれ独立して選択される。

それぞれの G は、H、ハロゲン、OR<sup>11</sup>、SR<sup>11</sup>、NR<sup>11</sup><sub>2</sub>、NR<sup>11</sup>OR<sup>11</sup>、N<sub>3</sub>、COOR<sup>11</sup>、CN、CONR<sup>11</sup><sub>2</sub>、C(S)NR<sup>11</sup><sub>2</sub>、C(=NR<sup>11</sup>)NR<sup>11</sup><sub>2</sub>、R<sup>11</sup> から成る群からそれぞれ独立して選択される。ここでは、2 つの隣接する Z が双方とも O、S、Se 以外から選択されるか、または双方とも CO、CS、CNR<sup>11</sup>、SO、S(O)<sub>2</sub>、SeO、Se(O)<sub>2</sub> 以外から選択される。

ここでは、X が 結合（二重結合）の一部となっている場合、X は C となる。あるいは、X が 結合（二重結合）の一部となっていない場合、X は CR<sup>11</sup> または N となる。

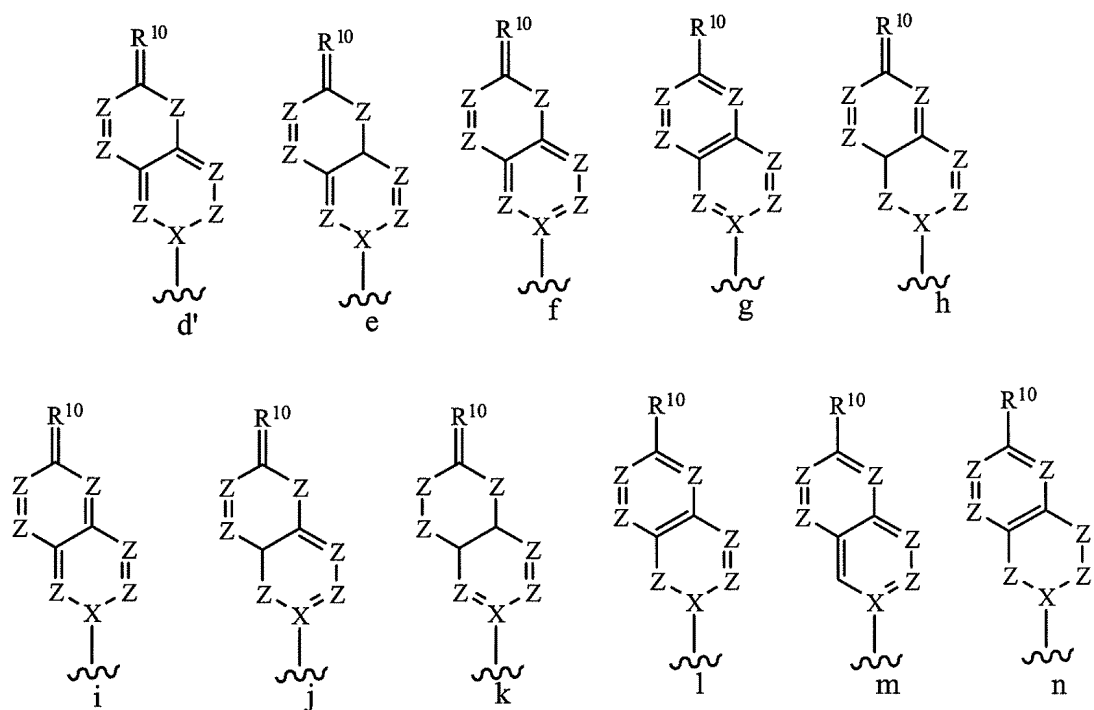
ここでは、R<sup>10</sup> が 結合（二重結合）の一部となっている場合、R<sup>10</sup> は O、S、Se、NR<sup>11</sup>、NOR<sup>11</sup>、または NNR<sup>11</sup><sub>2</sub> となる。あるいは、R<sup>10</sup> が 結合（二重結合）の一部となっていない場合、R<sup>10</sup> は OR<sup>11</sup>、SR<sup>11</sup>、F、Cl、R<sup>10</sup>、または SeR<sup>10</sup> となる。そして

破線（---）は、結合または二重結合となる可能性があることを示している。

それぞれの R は、H、CF<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任の置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換アリール、任意置換アシル、任意置換シクロアルキル、任意置換シクロアルケニル、任意置換ヘテロアリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリールアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。あるいは

【 0 0 2 2 】

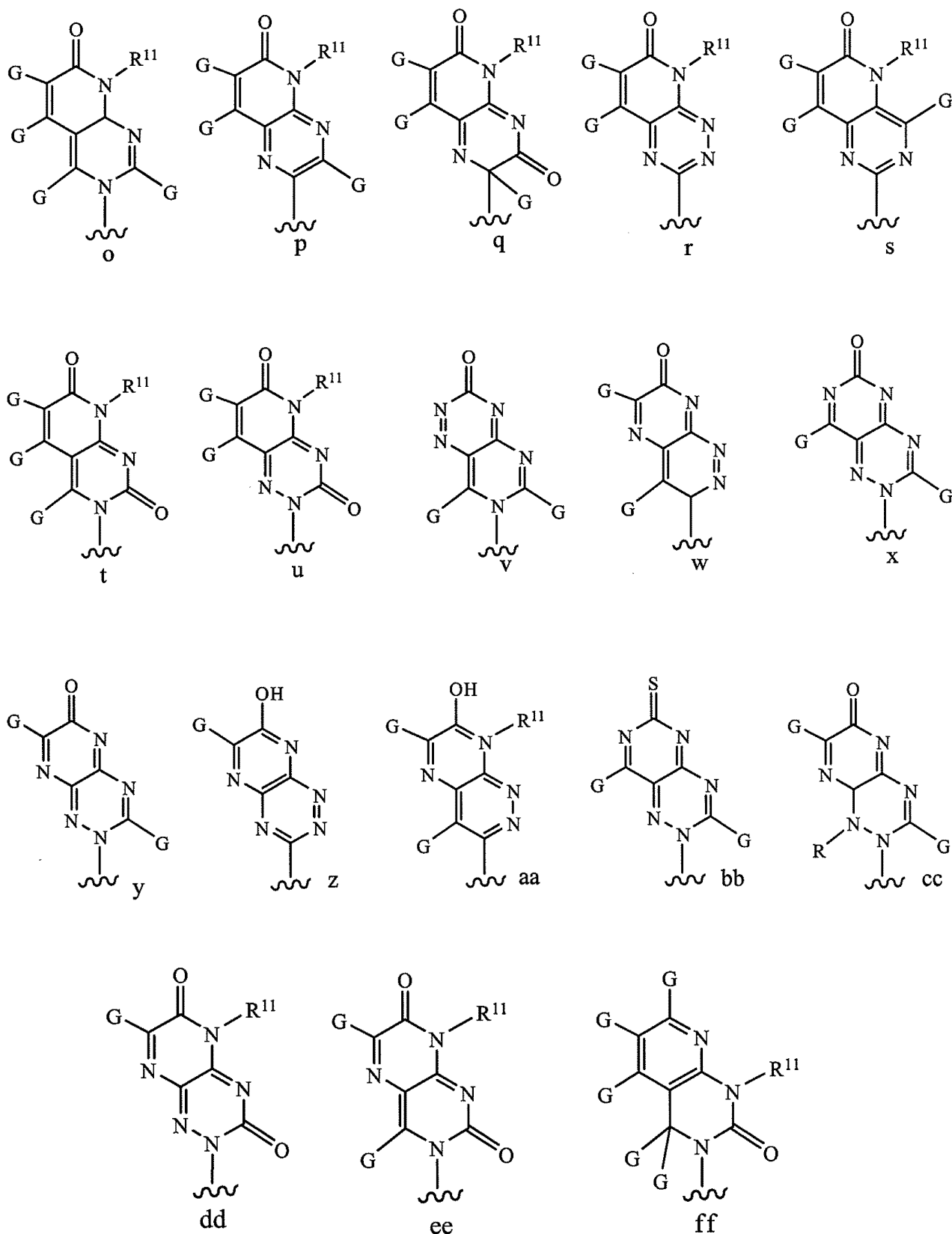
塩基の構造は、構造 d'-n を含む基から選択され得る。



ここでは、Z、X、 $R^{10}$  が構造 c' のように定義される。

【 0 0 2 3 】

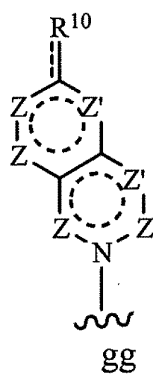
塩基の構造は、構造 o - ff を含む基から選択され得る。



ここでは、G および R は構造 c' のように定義される。

【 0 0 2 4 】

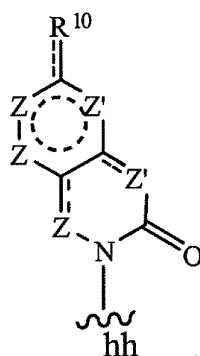
基質は、構造 gg となり得る。



ここでは、それぞれの  $Z'$  はそれぞれ独立して  $N$  (結合の一部となっている場合) となるか、または  $NR$  (結合の一部となっていない場合) および  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  となり、 $Z$  は構造  $c'$  のように定義される。

【0025】

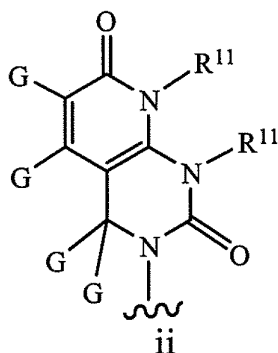
基質は、構造  $hh$  となり得る。



ここでは、それぞれの  $Z'$  はそれぞれ独立して  $N$  (結合の一部となっている場合) または  $NR^{11}$  (結合の一部となっていない場合) となり、それぞれの  $Z$  はそれぞれ独立して  $CG$  (結合の一部となっている場合) または  $>C(G)_2$  (結合の一部となっていない場合) となる。ここでは、 $R^{10}$  および  $G$  は構造  $c'$  のように定義される。

【0026】

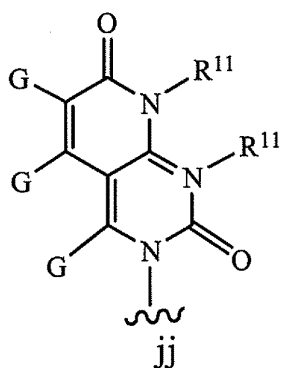
基質は、構造  $ii$  となり得る。



ここでは、 $R^{11}$  および  $G$  は、構造  $c'$  のように定義される。

【0027】

基質は、構造  $jj$  となり得る。

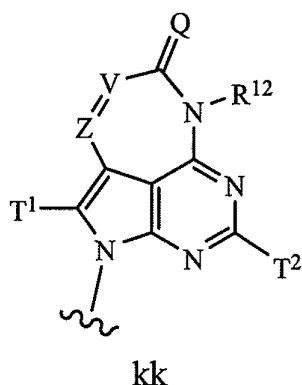


ここでは、R<sup>11</sup> および G は、構造 c' のように定義される。あるいは

【0028】

基質は、構造 kk となり得る。

【化10】



ここでは、構造 kk において：

R<sup>12</sup> は、水素および C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキルから成る群から選択される。

Q は欠損しているか、または O、S、NH から成る群から選択される。ただし、Q が欠損している場合、V および NH は双方とも CH<sub>2</sub> 基に結合していることが条件である。

V は、N および C-G から成る群から選択される。

Z は、N および C-G' から成る群から選択される。

G および G' は、水素、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、アルコキシアミノ、-SO<sub>3</sub>H、

-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、HR<sup>13</sup>NCHR<sup>14</sup>C(O)NH-、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミノ、ヒドラジノから成る群からそれぞれ独立して選択される。ここでは、R<sup>13</sup> は水素、R<sup>14</sup> はアミノの側鎖である。あるいは、R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> はそれぞれの基に窒素結合および炭素結合することでピロリジニル基を形成している。

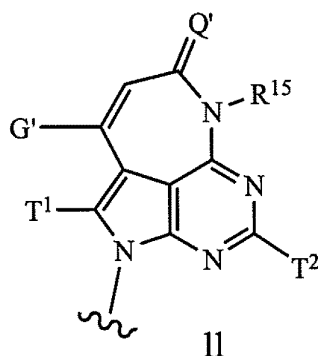
。

ただし、V および Z は同一ではなく、V が C-H で、Z が N であるということが条件である。

T<sup>1</sup> および T<sup>2</sup> は、水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、ハロから成る群からそれぞれ独立して選択される。そしてそれぞれの W、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup> は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、プロドラッグ基から成る群からそれぞれ独立して選択される。あるいは

【0029】

基質は、構造 II となり得る。



ここでは、構造 11 において：

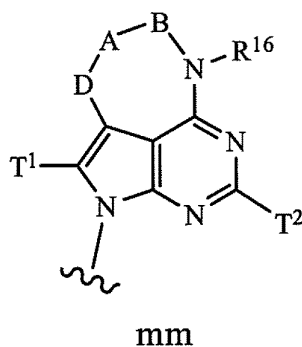
$R^{15}$  は、水素または  $C_1$ - $C_3$  アルキルである。

$Q'$  は、NH、O、S から成る群から選択される。

$G'$  は、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、アルコキシアミノ、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、 $HR^{13}NCHR^{14}C(O)NH-$ 、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミノ、ヒドラジノから成る群から選択される。ここでは、 $R^{13}$  は水素、 $R^{14}$  はアミノ酸の側鎖である。あるいは、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は共に、それぞれの基に窒素結合および炭素結合することでピロリジニル基を形成している。あるいは

【0030】

基質は、mm 構造となり得る。



ここでは、構造 mm において：

A および B は、 $C=Q$ 、NH、1 ~ 2 ハロ基により置換されていてもよいメチレンからそれぞれ独立して選択されるが、A および B は双方とも NH でないことが条件である。

D は NH、または  $-D-A-B-$  (共に  $-N=CH-NH-$ 、 $-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-$ 、 $-(C=Q)-NH-(C=Q)-$ 、 $-(CX')=(CX')-(C=Q)-$ 、 $-CH=CH-NH-$  基を形成。 $X'$  はハロ)となる。

それぞれの Q は、O、S、NH から成る群からそれぞれ独立して選択される。

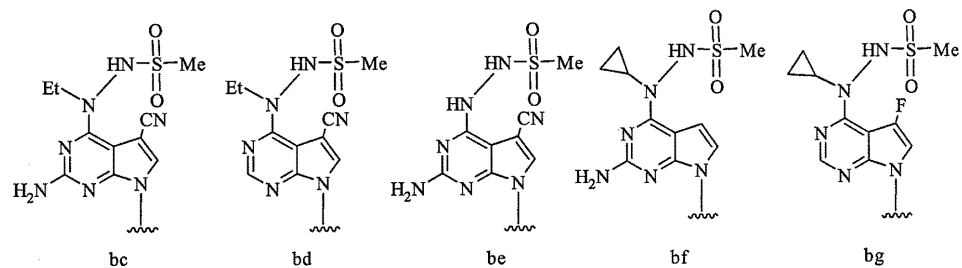
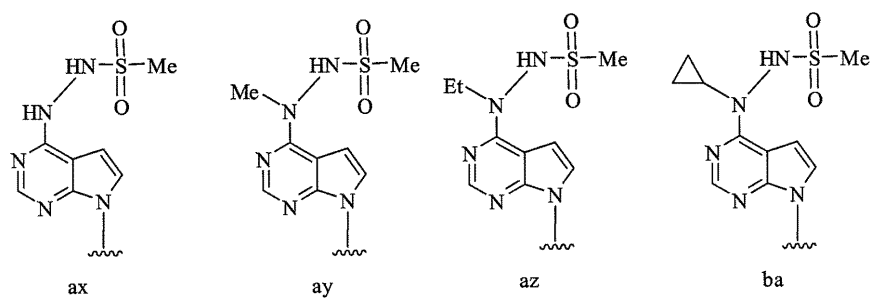
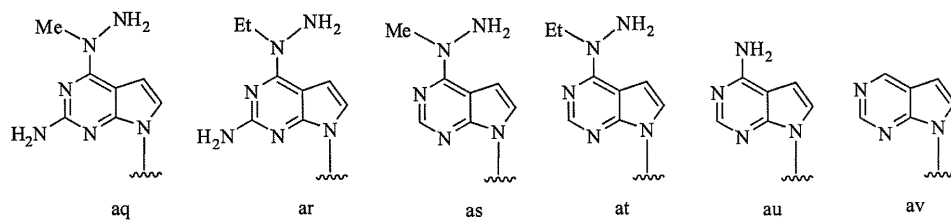
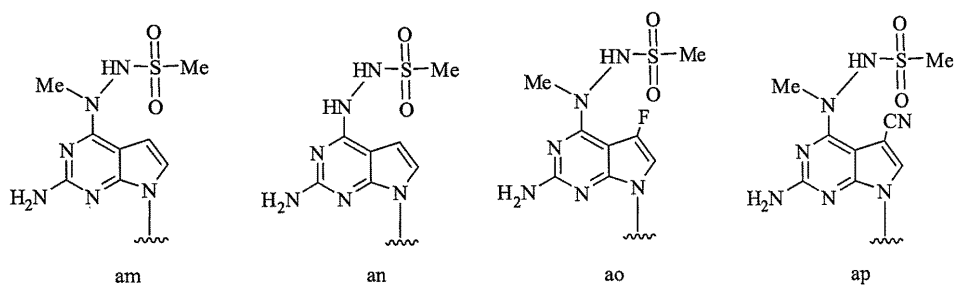
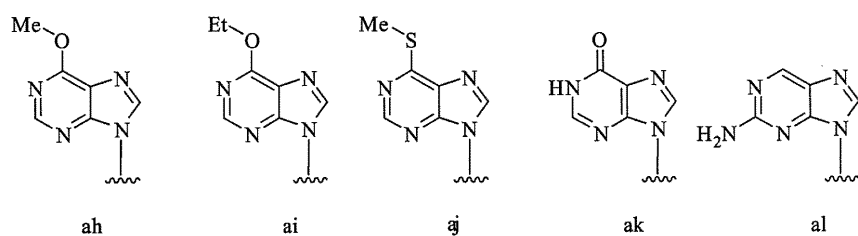
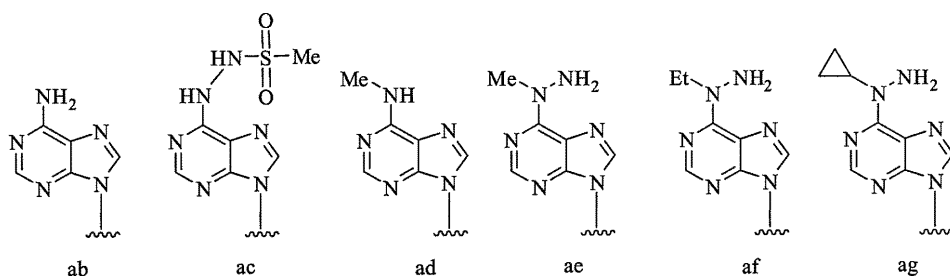
$R^{16}$  は、水素および  $C_1$ - $C_3$  アルキルから成る群から選択される。

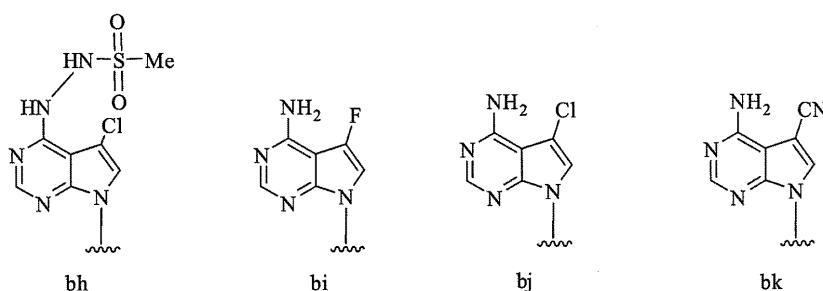
$T^1$  および  $T^2$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_4$ -アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ -チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、ハロから成る群からそれぞれ独立して選択される。そして

Y は結合、O、 $CH_2$  から成る群 (W、 $W^1$  も 1 つずつ含まれる) から選択される。

【0031】

また、基質は構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk から選択され得る。これらの構造を以下に示す。





## 【 0 0 3 2 】

## 定義

原文において物質の前に「a」または「an」の文字が付けられている場合、1 つまたは複数の該当物質を表している。たとえば、「a compound」という場合、1 つまたは複数の化合物、または少なくとも 1 つの化合物を表している。このように、「a」（または「an」）、「1 つまたは複数」、「少なくとも 1 つ」という用語は、ここではいずれの意味合いも含まれている。

## 【 0 0 3 3 】

ここで使用されている「任意」または「任意で」という用語は、説明されている後続の事象または状況が発生する可能性があるが、必ずしもそうはならないことを表している。また、説明の中には、これらの事象または状況がどこで発生するかについての事例、または発生しないかについての事例が含まれている。たとえば、「任意結合」という表現は、結合が存在する可能性、または存在しない可能性があることを表しており、結合の種類にも単結合、二重結合、三重結合が含まれる。さらに、「任意置換」という表現は、対象の置換基が置換されている、または置換されていないことを表している。特定の置換基により置換される場合、特に指定されていない場合を除き、この置換基には以下に定義したいずれかの置換基が含まれるものとする。たとえば、「任意置換アルキル」という表現は、アルキルによって置換されているか、置換されていないことを表している。（1 つまたは複数の置換基によって）アルキルが置換される場合、1 つまたは複数の置換基にはアルキル、ハロゲン化アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリールなどが含まれる。たとえばアルキルは、アルキル（メチル、エチル、プロピルなど）、シクロアルキル（c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシルなど）、アリール（フェニル、置換フェニル、置換ナフチルなど）によって置換される。

## 【 0 0 3 4 】

ここで使用されている「それぞれ独立して」という用語は、ある事例において、同一の化合物において、定義が同じまたは異なる可変物質が存在するか欠損しているかに関係なく、特定の可変物質が適用される状況を表している。そのため、R が 2 回登場する化合物において、「それぞれ独立して炭素または窒素」と定義されている場合、R' は双方とも炭素、または双方とも窒素、また一方の R' が炭素で他方が窒素となり得る。

## 【 0 0 3 5 】

「アルキル」という用語は、1 ~ 30 個の炭素原子を含む、非分岐鎖または分岐鎖の飽和した一価炭化水素残基を表している。「C<sub>1-M</sub> アルキル」という用語は、2 ~ N 個の炭素原子を含むアルキルを表している。ここでは、M は以下の値の整数となる：2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30。「C<sub>1-4</sub> アルキル」という用語は、1 ~ 4 個の炭素原子を含むアルキルを表している。「低級アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素残基を表している。ここで使用されている「C<sub>1-20</sub> アルキル」という用語は、1 ~ 20 個の炭素原子を含むアルキルを表している。ここで使用されている「C<sub>1-10</sub> アルキル」という用語は、1 ~ 10 個の炭素原子を含むアルキルを表している。アルキル基の例として、低級アルキル基（メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチルを含む）、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプ

チル、オクチルが含まれるが、これらに限定されない。アルキル（アラルキル）または（ヘテロアリール）アルキルという用語は、それぞれアリールまたはヘテロアリール基によって置換されていてもよいアルキル基を表している。

【0036】

ハロゲン化アルキル（または「ハロアルキル」）という用語は、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含む非分岐鎖または分岐鎖アルキルを表している。「 $C_{1-3}$  ハロアルキル」という用語は、1 ~ 3 個炭素原子、および少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含むハロアルキルを表している。「ハロゲン化低級アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子、および少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含むハロアルキルを表している。例として、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、1-フルオロエチル、1-クロロエチル、1-ブロモエチル、1-ヨードエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2-ジブロモメチル、2,2-ジヨードメチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、3-ブロモプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチルなどが挙げられるが、これに限定されない。

【0037】

「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 8 個の炭素原子を含む飽和炭素環を表している（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなど）。ここで使用されている「 $C_{3-7}$  シクロアルキル」という用語は、炭素環の中に 3 ~ 7 個の炭素が含まれるシクロアルキルを表している。

【0038】

「アルケニル」という用語は、（1 つまたは 2 つのオレフィン二重結合、望ましくは 1 つのオレフィン二重結合が含まれる）2 ~ 10 個の炭素原子を含む非置換炭化水素鎖ラジカルを表している。「 $C_{2-N}$  アルケニル」という用語は、2 ~ N 個の炭素原子を含むアルケニルを表している。ここでは、N は以下の値の整数となる：3、4、5、6、7、8、9、10。「 $C_{2-10}$  アルケニル」という用語は、2 ~ 10 個の炭素原子を含むアルケニルを表している。「 $C_{2-4}$  アルケニル」という用語は、2 ~ 4 個の炭素原子を含むアルケニルを表している。例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリール）、または 2-ブテニル（クロチル）が挙げられるが、これに限定されない。

【0039】

「ハロゲン化アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含むアルケニルを表している。

【0040】

「アルキニル」という用語は、2 ~ 10 個の炭素原子、望ましくは 2 ~ 5 個の炭素原子と、1 つの三重結合を含む、非分岐または分岐炭化水素鎖ラジカルを表している。「 $C_{2-N}$  アルキニル」という用語は、2 ~ N 個の炭素原子を含むアルキニルを表している。ここでは、N は以下の値の整数となる：3、4、5、6、7、8、9、10。「 $C_{2-4}$  アルキニル」という用語は、2 ~ 4 個の炭素原子を含むアルキニルを表している。「 $C_{2-10}$  アルキニル」という用語は、2 ~ 10 個の炭素原子を含むアルキニルを表している。例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、または 3-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

「ハロゲン化アルキニル」という用語は、2 ~ 10 個の炭素原子、望ましくは 2 ~ 5 個の炭素原子と、1 つの三重結合および少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含む、非分岐または分岐炭化水素鎖ラジカルを表している。

【0042】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基を表している。アルキルの定義は上記のとおりである。例として、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-

ブチルオキシ、i-ブチルオキシ、t-ブチルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。ここで使用されている「低級アルコキシ」という用語は、前述の「低級アルキル」基が含まれるアルコキシ基を表している。「C<sub>1-10</sub> アルコキシ」という用語は、-O-アルキルを表している。ここでは、アルキルは C<sub>1-10</sub> となる。

【0043】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルキル-O-アルキル基を表している。アルキルの定義は上記のとおりである。例として、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロピルオキシメチル、i-プロピルオキシメチル、n-ブチルオキシメチル、i-ブチルオキシメチル、t-ブチルオキシメチル、およびこれらと同類のもの、メトキシエチル、エトキシエチル、n-プロピルオキシエチル、i-プロピルオキシエチル、n-ブチルオキシエチル、i-ブチルオキシエチル、t-ブチルオキシエチル、およびこれらと同類のもの、メトキシプロピル、エトキシプロピル、n-プロピルオキシプロピル、i-プロピルオキシプロピル、n-ブチルオキシプロピル、i-ブチルオキシプロピル、t-ブチルオキシプロピル、およびこれらと同類のものなどが挙げられるが、これに限定されない。

【0044】

「ハロゲン化アルコキシ」という用語は、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含むアルキル基が含まれている、-O-アルキル基を表している。

【0045】

「ハロゲン化低級アルコキシ」という用語は、少なくとも 1 つの F、Cl、Br、I を含む低級アルキル基が含まれている、-O-(低級アルキル)基を表している。

【0046】

「アルキルアミノ」または「アリールアミノ」という用語は、それぞれ 1 つまたは 2 つのアルキルまたはアリール置換基を含むアミノ基を表している。

【0047】

ここで使用されている「保護」という用語は、特に指定のない限り、追加の反応を防ぐため、または他の目的のために、酸素、窒素、リン原子に付加された基を指している。当業者は有機合成において、さまざまな酸素および窒素の保護基について把握している。以下を例として挙げるが、これらに限定されない：C(O)-アルキル、C(O)Ph、C(O)アリール、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-アルキル、CH<sub>2</sub>-アルケニル、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-アリール、CH<sub>2</sub>O-アルキル、CH<sub>2</sub>O-アリール、SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリール、3級-ブチルジメチルシリル、3級-ブチルジフェニルシリル、1,3-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)。

【0048】

ここで使用されている「アリール」という用語は、特に指定のない限り、置換または非置換フェニル(Ph)、ピフェニル、ナフチルを表している。ただし、アリールという用語は、置換または非置換フェニルを表しているのが望ましい。『T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999』が記しているとおり、当業者は、必要に応じてアリール基を、保護または保護されていないヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、硫酸、ホスホン酸、リン酸、ホスホネートから選択した 1 つまたは複数の部分によって置換することができる。

【0049】

「アルカリール」または「アルキルアリール」という用語は、アリール置換基が含まれるアルキル基を表している。「アルカリール」または「アルキルアリール」のアリール置換基は、少なくとも 1 つのハロゲン(F、Cl、Br、または I)、-ヒドロキシル、低級アルコキシ(-OCH<sub>3</sub> など)、-アミノ、アルキルアミノ(-NHR や -NR<sub>2</sub> など。R は -NHCH<sub>3</sub> または -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> などの低級アルキル)により置換されていてもよいことが判明している。さらに、「低級アルキルアリール」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子から成り、置換または非置換アリール(ベンジルなど)によって置換された、直鎖または分岐鎖の炭化水素残基を表している。「アラールキル」または「アリールアルキル」という用語は、アルキル置換基を含むアリール基を表している。

## 【0050】

ここで使用されている「ハロ」 という用語には、クロロ、プロモ、ヨード、フルオロが含まれる。

## 【0051】

「アシル」 という用語は、カルボニル部分および非カルボニル部分を含む置換基を表している。カルボニル部分のカルボニル炭素とヘテロ原子の間には、二重結合が存在する。ヘテロ原子は O、N、S から選択される。ヘテロ原子が N の場合、N は低級アルキルによって置換される。非カルボニル部分は、直鎖 / 分岐鎖 / 環状アルキルの中から選択される。これには、直鎖 / 分岐鎖 / 環状の  $C_{1-20}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル、低級アルキル、アルコキシアルキル (メトキシメチルを含む)、アラキル (ベンジルを含む)、アリーロキシアルキル (フェノキシメチルを含む)、アリール (ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシにより置換されていてもよい) フェニルを含む)、スルホン酸エステル (アルキルまたはアラキルを含む)、スルホニル (メタンスルホニルを含む)、ーリン酸 / ニリン酸 / ミリン酸エステル、トリチル / モノメトキシトリチル、置換ベンジル、トリアルキルシリル (ジメチル-*t*-ブチルシリルなど)、ジフェニルメチルシリルから選択される。少なくとも 1 つのアリール基が非カルボニル部分に存在する場合、そのアリール基はフェニル基から成っていることが望ましい。

## 【0052】

「低級アシル」 という用語は、非カルボニル部分が低級アルキルとなっているアシル基を表している。

## 【0053】

「プリン」または「ピリミジン」塩基には、アデニン、 $N^6$ -アルキルプリン、 $N^6$ -アシルプリン (アシルは C(O) (アルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキルのいずれか)、 $N^6$ -ベンジルプリン、 $N^6$ -ハロプリン、 $N^6$ -ビニルプリン、 $N^6$ -アセチレンプリン、 $N^6$ -アシルプリン、 $N^6$ -ヒドロキシアルキルプリン、 $N^6$ -アリルアミノプリン、 $N^6$ -チオアリルプリン、 $N^2$ -アルキルプリン、 $N^2$ -アルキル-6-チオプリン、チミン、シトシン、5-フルオロシトシン5-メチルシトシン、6-アザピリミジン (6-アザシトシンを含む)、2-/4-メルカプトピリミジン、ウラシル、5-ハロウラシル (5-フルオロウラシルを含む)、 $C^5$ -アルキルピリミジン、 $C^5$ -ベンジルピリミジン、 $C^5$ -ハロピリミジン、 $C^5$ -ビニルピリミジン、 $C^5$ -アセチレンピリミジン、 $C^5$ -アシルピリミジン、 $C^5$ -ヒドロキシアルキルプリン、 $C^5$ -アミドピリミジン、 $C^5$ -シアノピリミジン、 $C^5$ -ヨードピリミジン、 $C^6$ -ヨードピリミジン、 $C^5$ -Br-ビニルピリミジン、 $C^6$ -Br-ビニルピリミジン、 $C^5$ -ニトロピリミジン、 $C^5$ -アミノピリミジン、 $N^2$ -アルキルプリン、 $N^2$ -アルキル-6-チオプリン、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニルが含まれるが、これらに限定されない。プリン塩基にはグアニン、アデニン、ヒポキサンチン、2,6-ジアミノプリン、6-クロロプリンが含まれるが、これらに限定されない。塩基上の官能基 (酸素および窒素) は、必要に応じて、または希望どおりに保護することができる。当業者によく知られている、保護基に適した物質には、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル / トリチル / アルキル基、そしてアセチル基 (アセチルなど)、プロピニル、メタンスルホニル、*p*-トルエンスルホニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0054】

ここで使用されている「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」 という用語は、炭素原子、および1 つ、2 つ、または 3 つの窒素、1 つの酸素および 1 つの窒素、そして 1 つの硫黄および 1 つの窒素から成る群からそれぞれ独立して選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子が含まれ、かついずれかの規定のヘテロシクリル環がベンゼン環に結合した二環式基が含まれる、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10-、11-員環 (飽和または非飽和) を表している。ここでは、窒素および硫黄のヘテロ原子は任意で酸化することができる。また、窒素のヘテロ原子は任意で四級化することができる。また、1 つまたは複数の炭素または窒素原子は、低級アルキルにより置換することができる。ここで開示される実施形態においては

、ヘテロ環にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、およびこれらと同類のものが挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態においては、「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」には以下が含まれるが、これらに限定されない：アゼパニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサゼピニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、シンノリニル、ジアゼパニル、ジアザピノニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロシクロペンタピリジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドリンドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジオキサニル、ジオキシドテトラヒドロチエニル、ジオキシドチオモルホリニル、フリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、インドラジニル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリル、イソインドリニル、イソキノリノン、イソキノリル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシベンゾイル、モルホリニル、ナフタピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキセタニル、オキソアゼピニル、オキサジアゾリル、オキシドチオモルホリニル、オキソジヒドロフタラジニル、オキソジヒドロインドリル、オキソイミダゾリジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソピリミジニル、オキソピロリル、オキソトリアゾリル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジノニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、キノリル、キノリノニル、キノオキサリニル、テトラヒドロシクロヘプタピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドルフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドリピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、およびこれらと同類のもの。

#### 【0055】

「互変異性」および「互変体」という用語は、文字どおりの一般的な意味で用いられている。

#### 【0056】

「重水素化類似体」という用語は、化学式 I の化合物に含まれる少なくとも 1 つの水素原子が、少なくとも 1 つの重水素原子に置き換えられている化合物を表している。

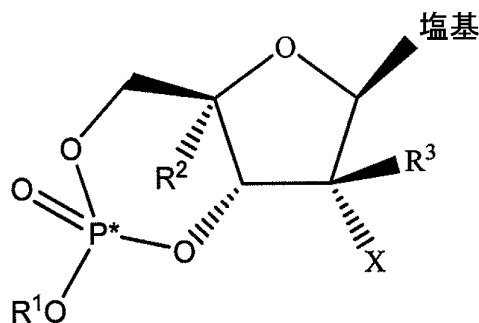
#### 【0057】

「P\*」という用語は、リン原子がキリルとなっており、「R」または「S」がカーン・インゴルド・プレローグ順位則に従って命名されていることを表している。

#### 【発明を実施するための形態】

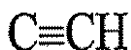
#### 【0058】

本発明における 1 つの側面では、化学式 I によって表される化合物、その立体異性体、塩（酸または塩基付加塩）、水和物、溶媒和物、重水素化類似体、結晶の形態、およびこれらと同類のものが対象となっている：



ここでは

(a)  $R^1$  は、水素、 $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、O  $R'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2$ - $C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1$ - $C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  により置換されていてもよい。

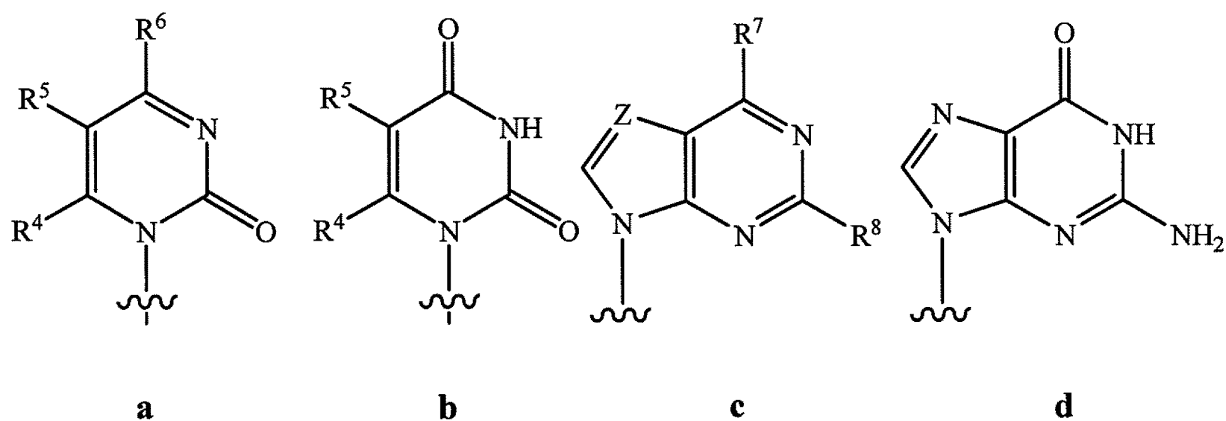
(b)  $R^2$  は、H、任意置換アルキル (低級アルキルを含む)、シアノ (CN)、 $CH_3$ 、ビニル、 $O$ -アルキル、 $O$ - (低級アルキル) ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシルアルキル (すなわち  $-(CH_2)_oOH$ 、 $o$  は 1 ~ 10 となる)、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-(CH_2)_pOH$ 、 $p$  は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、エチニルアルキン (任意置換)、またはハロゲン (F、Cl、Br、または I を含む) となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、F、CN となる。

(d) X は、H、OH、F、OMe、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $N_3$  となる。

【0059】

塩基は、自然発生または修飾プリンまたはピリミジン塩基となる。その構成を以下に示す。

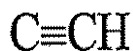


ここでは

Z は N または  $CR^9$  である。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$  (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br

、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



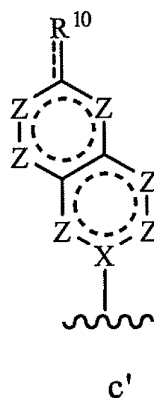
など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

$R^9$  は、H、ハロゲン (F、Cl、Br、I を含む)、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NH R'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、 $NO_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

【0060】

また、塩基は化学式  $c'$  の基から選択され得る。



ここでは、構造  $c'$  において

Z が 結合 (二重結合) の一部となっている場合、Z は N または C-G からそれぞれ独立して選択される。あるいは、Z が 結合 (二重結合) の一部となっていない場合、Z は O、S、Se、 $NR^{11}$ 、 $NOR^{11}$ 、 $NNR^{11}_2$ 、CO、CS、 $CNR^{11}$ 、SO、 $S(O)_2$ 、SeO、 $Se(O)_2$ 、または  $C(G)_2$  からそれぞれ独立して選択される。

それぞれの G は、H、ハロゲン、 $OR^{11}$ 、 $SR^{11}$ 、 $NR^{11}_2$ 、 $NR^{11}OR^{11}$ 、 $N_3$ 、 $COOR^{11}$ 、CN、 $CONR^{11}_2$ 、 $C(S)NR^{11}_2$ 、 $C(=NR^{11})NR^{11}_2$ 、 $R^{11}$  から成る群からそれぞれ独立して選択される。ここでは、2 つの隣接する Z が双方とも O、S、Se 以外から選択されるか、または双方とも CO、CS、 $CNNR^{11}$ 、SO、 $S(O)_2$ 、SeO、 $Se(O)_2$  以外から選択される。

ここでは、X が 結合 (二重結合) の一部となっている場合、X は C となる。あるいは、X が 結合 (二重結合) の一部となっていない場合、X は  $CR^{11}$  または N となる。

ここでは、 $R^{10}$  が 結合 (二重結合) の一部となっている場合、 $R^{10}$  は O、S、Se、 $NR^{11}$ 、 $NOR^{11}$ 、または  $NNR^{11}_2$  となる。あるいは、 $R^{10}$  が 結合 (二重結合) の一部となっていない場合、 $R^{10}$  は  $OR^{11}$ 、 $SR^{11}$ 、F、Cl、 $R^{10}$ 、または  $SeR^{10}$  となる。そして

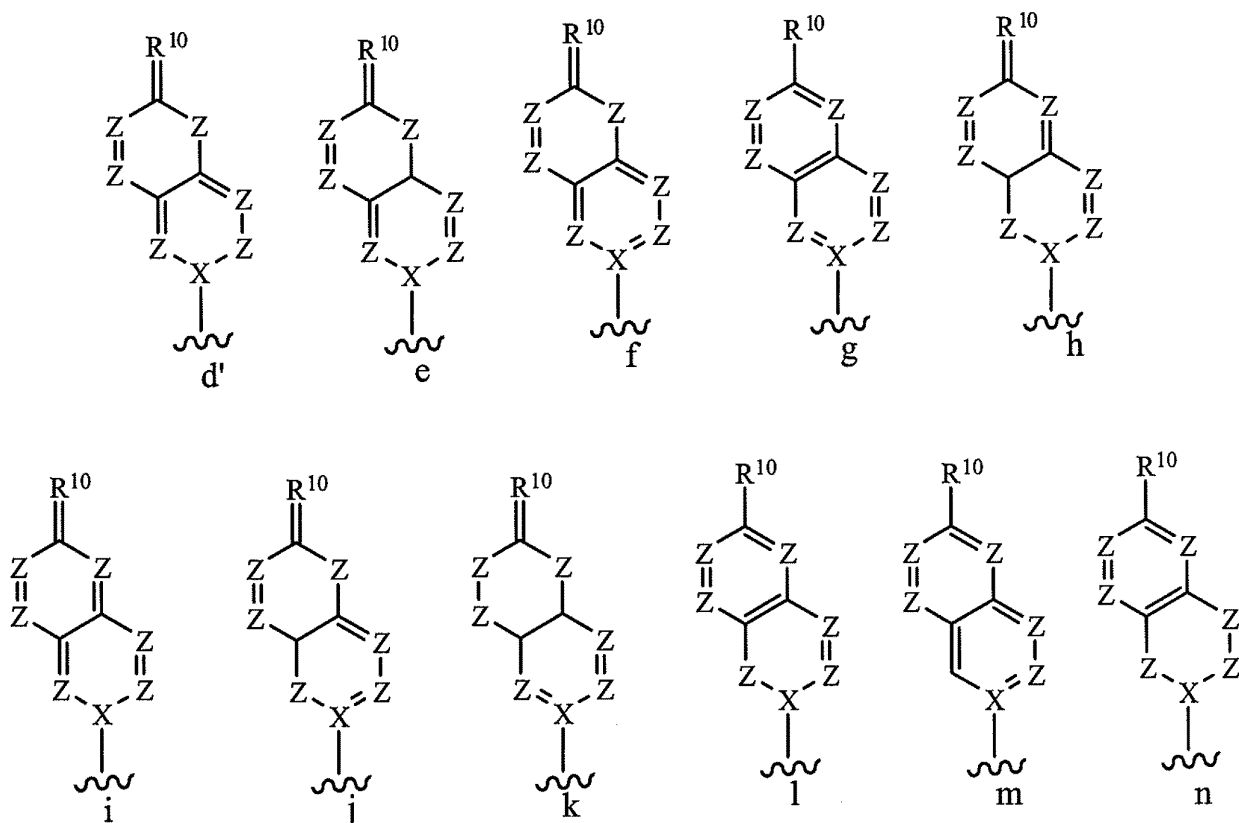
破線 (---) は、結合または二重結合となる可能性があることを示している。

それぞれの R は、H、 $CF_3$ 、任意置換アルキル、任の置換アルケニル、任意置換アルキニ

ル、任意置換アリール、任意置換アシル、任意置換シクロアルキル、任意置換シクロアルケニル、任意置換ヘテロアリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリールアルキルから成る群からそれぞれ独立して選択される。あるいは

【0061】

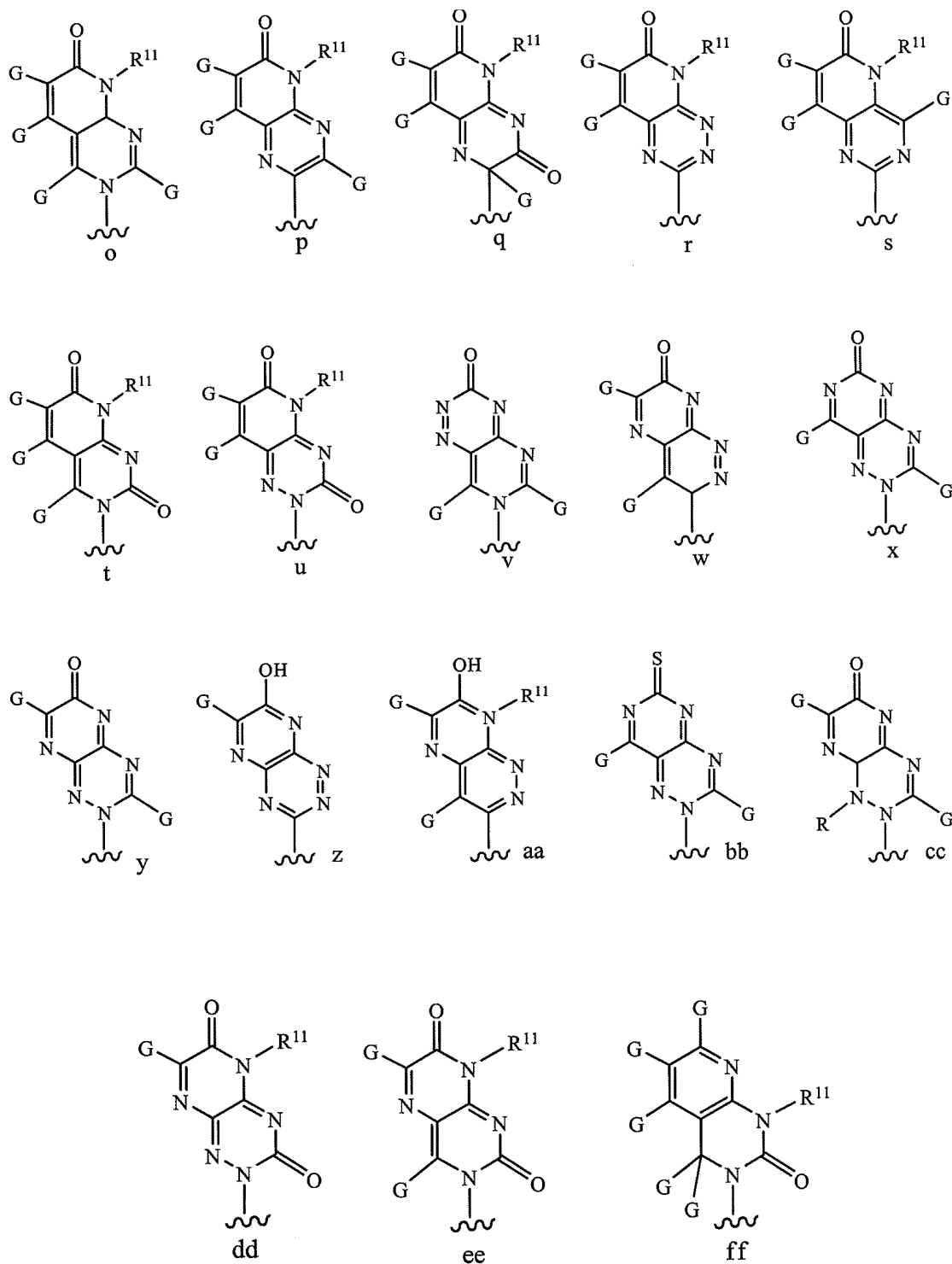
塩基の構造は、構造 d'-n を含む基から選択され得る。



ここでは、Z、X、 $R^{10}$  が構造 c' のように定義される。

【0062】

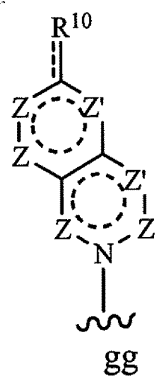
塩基の構造は、構造 o - ff を含む基から選択され得る。



ここでは、G および R は構造 c' のように定義される。

【 0 0 6 3 】

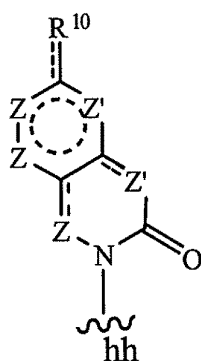
基質は、構造 gg となり得る。



ここでは、それぞれの  $Z'$  はそれぞれ独立して  $N$  (結合の一部となっている場合) となるか、または  $NR$  (結合の一部となっていない場合) および  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  となり、 $Z$  は構造  $c'$  のように定義される。

【0064】

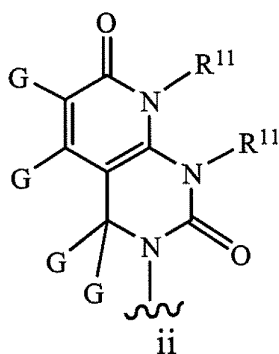
基質は、構造  $hh$  となり得る。



ここでは、それぞれの  $Z'$  はそれぞれ独立して  $N$  (結合の一部となっている場合) または  $NR^{11}$  (結合の一部となっていない場合) となり、それぞれの  $Z$  はそれぞれ独立して  $CG$  (結合の一部となっている場合) または  $>C(G)_2$  (結合の一部となっていない場合) となる。ここでは、 $R^{10}$  および  $G$  は構造  $c'$  のように定義される。

【0065】

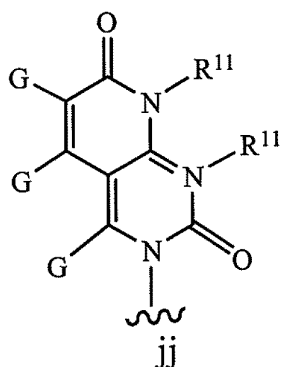
基質は、構造  $ii$  となり得る。



ここでは、 $R^{11}$  および  $G$  は、構造  $c'$  のように定義される。

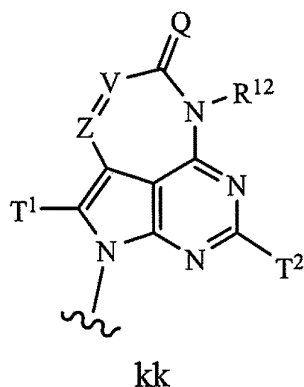
【0066】

基質は、構造  $jj$  となり得る。



ここでは、 $R^{11}$  および  $G$  は、構造  $c'$  のように定義される。あるいは  
【0067】

基質は、構造  $kk$  となり得る。



ここでは、構造  $kk$  において：

$R^{12}$  は、水素および  $C_1$ - $C_3$  アルキルから成る群から選択される。

$Q$  は欠損しているか、または  $O$ 、 $S$ 、 $NH$  から成る群から選択される。ただし、 $Q$  が欠損している場合、 $V$  および  $NH$  は双方とも  $CH_2$  基に結合していることが条件である。

$V$  は、 $N$  および  $C-G$  から成る群から選択される。

$Z$  は、 $N$  および  $C-G'$  から成る群から選択される。

$G$  および  $G'$  は、水素、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、アルコキシアミノ、 $-SO_3H$ 、

$-SO_2NH_2$ 、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、 $HR^{13}NCHR^{14}C(O)NH-$ 、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミノ、ヒドラジノから成る群からそれぞれ独立して選択される。ここでは、 $R^{13}$  は水素、 $R^{14}$  はアミノの側鎖である。あるいは、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  はそれぞれの基に窒素結合および炭素結合することでピロリジニル基を形成している。

。

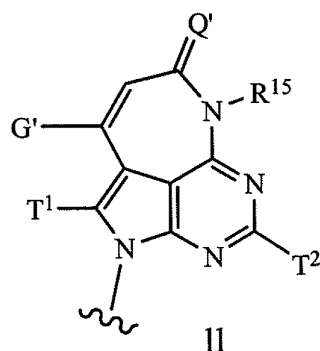
ただし、 $V$  および  $Z$  は同一ではなく、 $V$  が  $C-H$  で、 $Z$  が  $N$  であるということが条件である。

$T^1$  および  $T^2$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_4$ -アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ -チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、ハロから成る群からそれぞれ独立して選択される。そして

それぞれの  $W$ 、 $W^1$ 、 $W^2$  は、水素、 $C_1$ - $C_4$  アルキル、プロドラッグ基から成る群からそれぞれ独立して選択される。あるいは

【0068】

基質は、構造  $ll$  となり得る。



ここでは、構造 II において：

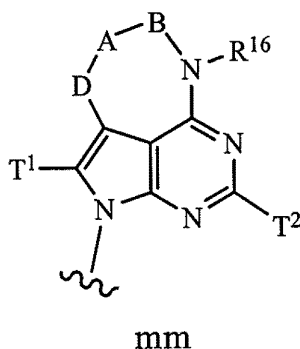
$R^{15}$  は、水素または  $C_1$ - $C_3$  アルキルである。

$Q'$  は、NH、O、S から成る群から選択される。

$G'$  は、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、アルコキシアミノ、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、 $HR^{13}NCHR^{14}C(O)NH-$ 、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミノ、ヒドラジノから成る群から選択される。ここでは、 $R^{13}$  は水素、 $R^{14}$  はアミノ酸の側鎖である。あるいは、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は共に、それぞれの基に窒素結合および炭素結合することでピロリジニル基を形成している。あるいは

【0069】

基質は、mm 構造となり得る。



ここでは、構造 mm において：

A および B は、 $C=Q$ 、NH、1 ~ 2 ハロ基により置換されていてもよいメチレンからそれぞれ独立して選択されるが、A および B は双方とも NH でないことが条件である。

D は NH、または  $-D-A-B-$  (共に  $-N=CH-NH-$ 、 $-(C=Q)-CH_2-(C=Q)-$ 、 $-(C=Q)-NH-(C=Q)-$ 、 $-(CX')=(CX')-(C=Q)-$ 、 $-CH=CH-NH-$  基を形成。 $X'$  はハロ) となる。

それぞれの Q は、O、S、NH から成る群からそれぞれ独立して選択される。

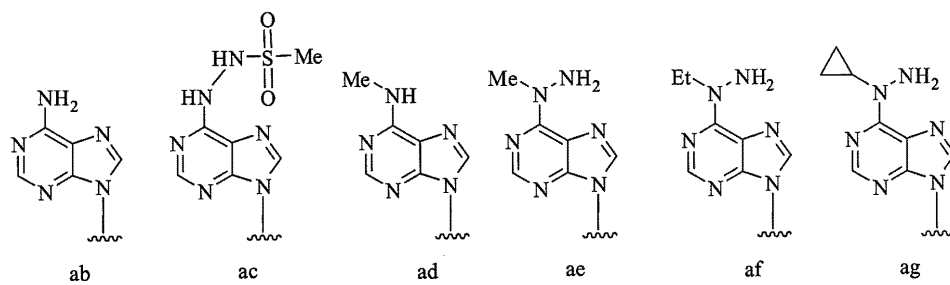
$R^{16}$  は、水素および  $C_1$ - $C_3$  アルキルから成る群から選択される。

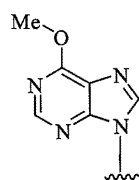
$T^1$  および  $T^2$  は、水素、ヒドロキシル、 $C_1$ - $C_4$ -アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ -チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、ハロから成る群からそれぞれ独立して選択される。そして

Y は結合、O、 $CH_2$  から成る群 ( $W$ 、 $W^1$  も 1 つずつ含まれる) から選択される。

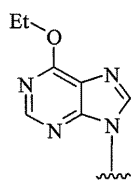
【0070】

また、基質は構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk から選択され得る。これらの構造を以下に示す。

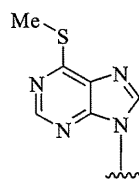




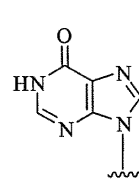
ah



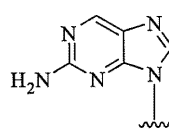
ai



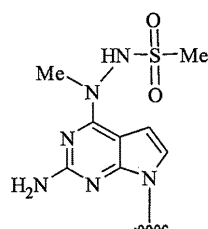
aj



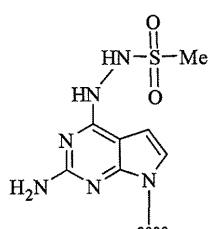
ak



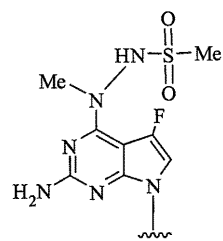
al



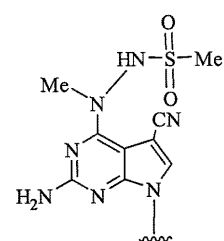
am



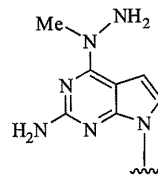
an



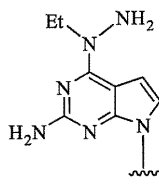
ao



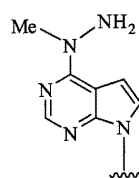
ap



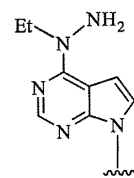
aq



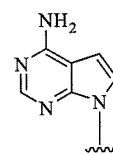
ar



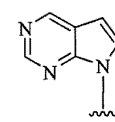
as



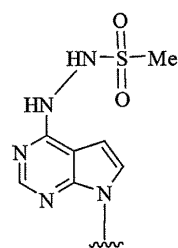
at



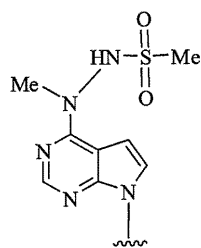
au



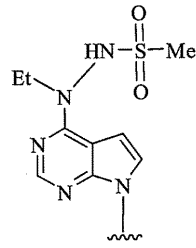
av



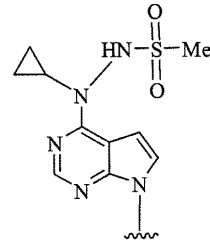
ax



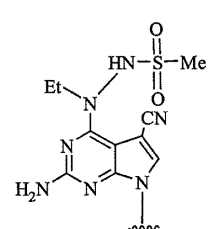
ay



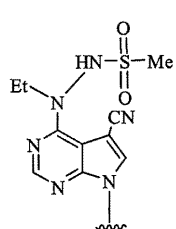
az



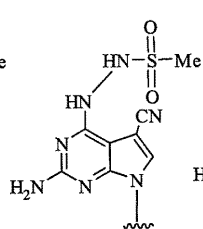
ba



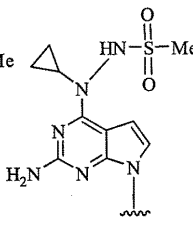
bc



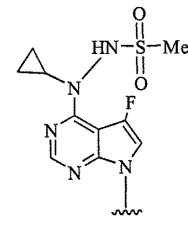
bd



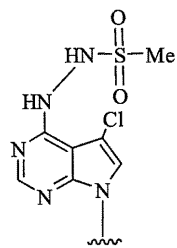
be



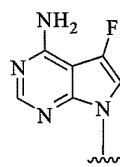
bf



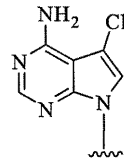
bg



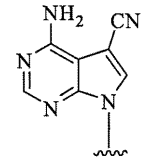
bh



bi



bj

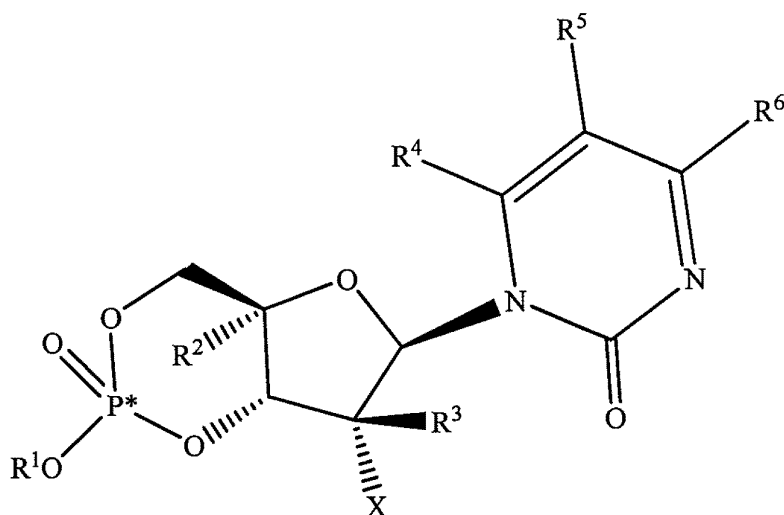


bk

上記の化学式 I の構造で示されているとおり、本発明におけるそれぞれの実施形態、およびそれぞれの実施形態の側面は無限の方法で表現することができる。下記のとおり、発明者は複数の実施形態を開示した。それぞれの実施形態には、装飾プリン塩基または装飾ピリミジン塩基の同一性に基づいて、複数の側面が含まれている。これは、これらの実施形態がそれぞれ独立していたり異なっていたりすることを明示的または黙示的に表すことを意図するものではなく、このように解釈されることもない。むしろ、本発明の全範囲を適切に伝えることを意図している。さらに、I の構造が列挙されていることでも示されているが、以下に挙げる実施形態、ならびにその側面によって、本発明の全範囲が制限されることを意味するものではない。

【0072】

本発明における第 1 の実施形態は、化学式 I-1 によって表される化合物を対象としている：



I-1

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリーールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、CH<sub>3</sub>、ビニル、低級アルコキシ (OCH<sub>3</sub> を含む)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル (CH<sub>2</sub>OH) を含む)、フルオロメチル (CH<sub>2</sub>F)、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、エチニルアルキン (任意置換)、またはハロゲン (F、Cl、Br、または I を含む) となる。

(c)  $R^3$  は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、F、CN となる。

(d) X は、H、OH、F、OMe、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub> となる。そして

(e)  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR' (アルコキシ、アリーールオキシ、ベンジルオキシ、代替アリーールオキシ、代替ベンジルオキシなど)、SH、SR'

、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルケニル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$  となる。

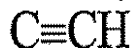
ここでは、 $\text{R}'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

#### 【0073】

第 1 の実施形態における第 1 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル（



など）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、低級アルキル、シアノ（CN）、ビニル、O-（低級アルキル（ $\text{OCH}_3$  を含む）、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル（すなわち  $-\text{CH}_2$ ） $_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル（ $\text{CH}_2\text{OH}$ ）を含む）、フルオロメチル（ $\text{CH}_2\text{F}$ ）、アジド（ $\text{N}_3$ ）、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、または F となる。

(d) X は、H、OH、F、OMe、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}_3$  となる。そして

(e)  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ （アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、代替アリールオキシ、代替ベンジルオキシなど）、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルケニル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$  となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

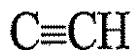
#### 【0074】

第 1 の実施形態における第 2 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、

SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル（



など）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b) R<sup>2</sup> は、H、低級アルキル、シアノ（CN）、ビニル、O-（低級アルキル（OCH<sub>3</sub> を含む）、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル（すなわち -CH<sub>2</sub>）<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル（CH<sub>2</sub>OH）を含む）、フルオロメチル（CH<sub>2</sub>F）、アジド（N<sub>3</sub>）、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、または F となる。

(d) X は H、OH、F、OMe、NH<sub>2</sub>、または N<sub>3</sub> となる。

(e) R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して H、F、Cl、OH、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub>（ここでは、X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる）、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、または CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> となる。そして

(f) R<sup>6</sup> は、OH、OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、OC(O)(C<sub>1-20</sub>アルキル)（例として、OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub> が挙げられるが、これに限定されない）、NHC(O)(C<sub>1-20</sub>アルキル)（例として、NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub> が挙げられるが、これに限定されない）、N(C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>（例として、N(C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> が挙げられるが、これに限定されない）の中から選択される。ここでは、s は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 の値の整数となる）

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

#### 【0075】

第 1 の実施形態における第 3 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a) R<sup>1</sup> は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル（



など）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b) R<sup>2</sup> は、H、低級アルキル、シアノ（CN）、ビニル、O-（低級アルキル（OCH<sub>3</sub> を含む）、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル（すなわち -CH<sub>2</sub>）<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル（CH<sub>2</sub>OH）を含む）、フルオロメチル（CH<sub>2</sub>F）、アジド（N<sub>3</sub>）、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> となる。

(d) X は H、OH、F、OMe、NH<sub>2</sub>、または N<sub>3</sub> となる。

(e) R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して H、F、Cl、OH、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub> (ここでは、X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる)、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、または CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> となる。そして

(f) R<sup>6</sup> は、OH、OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、OC(O)(C1-20 アルキル) (例として、OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub> が挙げられるが、これに限定されない)、NHC(O)(C1-20 アルキル) (例として、NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub> が挙げられるが、これに限定されない)、N(C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (例として、N(C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> が挙げられるが、これに限定されない)の中から選択される。ここでは、s は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 の値の整数となる。

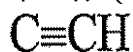
ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0076】

第 1 の実施形態における第 4 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a) R<sup>1</sup> は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b) R<sup>2</sup> は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル (OCH<sub>3</sub> を含む)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち -CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル (CH<sub>2</sub>OH) を含む)、フルオロメチル (CH<sub>2</sub>F)、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> となる。

(d) X は、F となる。

(e) R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して H、F、Cl、OH、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub> (ここでは、X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる)、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、または CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> となる。そして

(f) R<sup>6</sup> は、OH、OCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NR'<sub>2</sub>、OC(O)(C1-20 アルキル) (例として、OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub> が挙げられるが、これに限定されない)、NHC(O)(C1-20 アルキル) (例として、NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub> が挙げられるが、これに限定されない)、N(C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (例として、N(C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> が挙げられるが、これに限定されない)の中から選択される。ここでは、s は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 の値の整数となる。

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子

を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

【0077】

第 1 の実施形態における第 5 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル（



など）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は H、 $-\text{CH}_3$ 、シアノ（CN）、ビニル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、アジド（ $\text{N}_3$ ）、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$  となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して H、F、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{-}_q\text{F}_q$ （q は 1 ~ 3 となる）、ビニル、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 、または  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  となる。そして

(f)  $\text{R}^6$  は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)_2$  の中から選択される。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

【0078】

第 1 の実施形態における第 6 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、低級アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、 $-\text{CH}_3$ 、シアノ（CN）、ビニル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、アジド（ $\text{N}_3$ ）、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$  となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して H、F、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{-}_q\text{F}_q$ （q は 1 ~ 3 となる）、ビニル、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 、または  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  となる。そして

(f)  $\text{R}^6$  は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、-

$\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{C(O)CH}_3)_2$  の中から選択される。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

【0079】

第 1 の実施形態における第 7 の側面は、化学式 1-1 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b)  $\text{R}^2$  は、H となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$  となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は、それぞれ独立して H、F、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{-}_q\text{F}_q$ （ $q$  は 1 ~ 3 となる）、ビニル、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 、または  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  となる。そして

(f)  $\text{R}^6$  は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、 $-\text{OC(O)CH}_3$ 、 $\text{NHC(O)CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{C(O)CH}_3)_2$  の中から選択される。

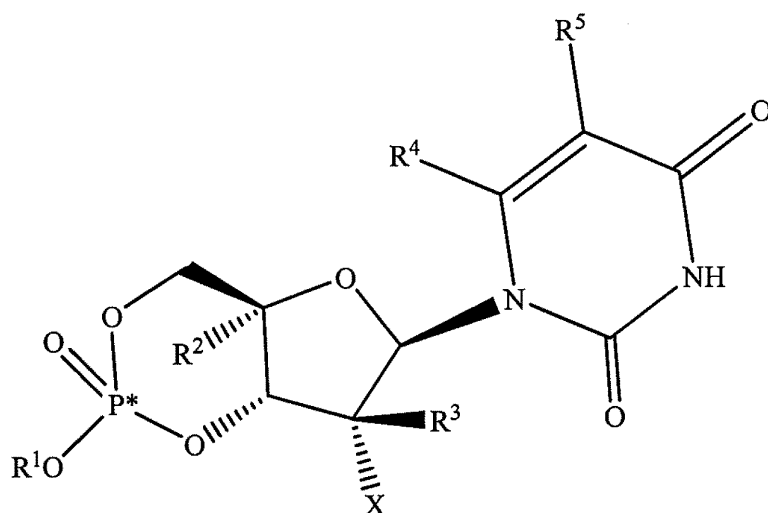
ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

【0080】

本発明における 2 つめの実施形態は、化学式 1 によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 b によって表されている。ここでの、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X、Y、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  は、上記の「発明の概要」で定義されている。

【0081】

第 2 の実施形態における第 1 の側面は、化学式 1-2 によって表される化合物を対象としている。



I-2

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-CH_2)_pOH$ 、 $p$  は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。

(d) X は、H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、 $N_3$  となる。そして

(e)  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

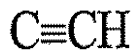
【0082】

第 2 の実施形態における第 2 の側面は、化学式 I-2 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリ

ールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b) R<sup>2</sup> は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル (OCH<sub>3</sub> を含む)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち -CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル (CH<sub>2</sub>OH) を含む)、フルオロメチル (CH<sub>2</sub>F)、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、または F となる。

(d) X は、H、OH、F、OMe、NH<sub>2</sub>、または N<sub>3</sub> となる。そして

(e) R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して、H、F、Cl、OH、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub> (X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる)、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、または CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> となる。

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

#### 【0083】

第 2 の実施形態における第 3 の側面は、化学式 1-2 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a) R<sup>1</sup> は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b) R<sup>2</sup> は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル (OCH<sub>3</sub> を含む)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち -CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル (CH<sub>2</sub>OH) を含む)、フルオロメチル (CH<sub>2</sub>F)、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> となる。

(d) X は、H、OH、F、OMe、NH<sub>2</sub>、または N<sub>3</sub> となる。そして

(e) R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して、H、F、Cl、OH、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub> (X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる)、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、または CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

#### 【0084】

第 2 の実施形態における第 4 の側面は、化学式 1-2 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル（



など）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ（CN）、ビニル、O-（低級アルキル（OCH<sub>3</sub>）を含む）、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル（すなわち -CH<sub>2</sub>）<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル（CH<sub>2</sub>OH）を含む）、フルオロメチル（CH<sub>2</sub>F）、アジド（N<sub>3</sub>）、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> となる。

(d) X は、F となる。そして

(e)  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、OH、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub>（X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる）、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、または CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

#### 【0085】

第 2 の実施形態における第 5 の側面は、化学式 1-2 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル（



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、 $-CH_3$ 、シアノ (CN)、ビニル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。

(d) X は、F となる。そして

(e)  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、H、F、 $CH_3$ 、 $CH_3-qF_q$  ( $q$  は 1 ~ 3 となる)、ビニル、 $CO_2CH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、または  $CON(CH_3)_2$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0086】

第 2 の実施形態における第 6 の側面は、化学式 1-2 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b)  $R^2$  は、H、 $-CH_3$ 、シアノ (CN)、ビニル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。

(d) X は、F となる。そして

(e)  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、H、F、 $CH_3$ 、 $CH_3-qF_q$  ( $q$  は 1 ~ 3 となる)、ビニル、 $CO_2CH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、または  $CON(CH_3)_2$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0087】

第 2 の実施形態における第 7 の側面は、化学式 1-2 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b)  $R^2$  は、H となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。

(d) X は、F となる。そして

(e)  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、H、F、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{-}_q\text{F}_q$  ( $q$  は 1 ~ 3 となる)、ビニル、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 、または  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  となる。

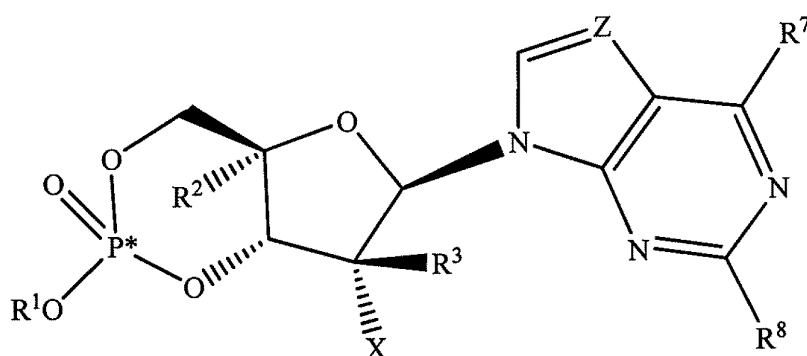
ここでは、 $R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

#### 【0088】

本発明における第 3 の実施形態は、化学式 1 によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の化学式 c によって表されている。

#### 【0089】

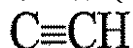
第 3 の実施形態における第 1 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：



I-3

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、 $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル (



など)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$  となる。

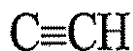
(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $\text{OCH}_3$  を含む)、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、または F となる。

(d) X は H、OH、F、OMe、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{N}_3$  となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR' (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、SR'、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、

1) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(f) Z は、N または  $CR^9$  となる。そして

(g)  $R^9$  は、H、ハロゲン (F、Cl、Br、I を含む)、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NO_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

【0090】

第 3 の実施形態における第 2 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。

(d) X は H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$  (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(f) Z は、N または  $CR^9$  となる。そして

(g)  $R^9$  は、H、F、OH、 $OR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキルとなる。

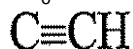
ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

【0091】

第 3 の実施形態における第 3 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(1)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$  となる。

(d) X は H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$  (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(f) Z は、N または  $CR^9$  となる。そして

(g)  $R^9$  は、H、F、OH、 $OR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキルとなる。

ここでは、 $R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

## 【 0 0 9 2 】

第 3 の実施形態における第 4 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' により置換されていてもよい。R' は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキルとなる。これには、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-10</sub> アルケニル、C<sub>2-10</sub> アルキニル、または C<sub>1-10</sub> アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル (OCH<sub>3</sub> を含む)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち -CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル (CH<sub>2</sub>OH) を含む)、フルオロメチル (CH<sub>2</sub>F)、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR' (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(f) Z は、N または CR<sup>9</sup> となる。そして

(g)  $R^9$  は、H、F、OH、OR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキルとなる。

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

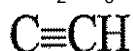
## 【 0 0 9 3 】

第 3 の実施形態における第 5 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $R^1$  は、水素、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、O

$R'$ 、 $SH$ 、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ )、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  により置換されていてもよい。 $R'$  は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキルとなる。これには、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、または  $C_{1-10}$  アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、 $H$ 、 $-CH_3$ 、シアノ ( $CN$ )、ビニル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。

(d)  $X$  は、 $F$  となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OR'$  (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、 $SH$ 、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(f)  $Z$  は、 $N$  または  $CR^9$  となる。そして

(g)  $R^9$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $OH$ 、 $OR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルキルとなる。

ここでは、 $R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な  $C$  原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な  $C$  原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの  $C$  原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

【0094】

第 3 の実施形態における第 6 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

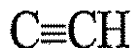
(a)  $R^1$  は、 $H$ 、ヘテロ環、低級アルキル、低級アルキルアリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの  $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OH$ 、 $OR'$ 、 $SH$ 、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ ) 低級アルコキシによって置換されていてもよい。ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルとなる。これには、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、または  $C_{1-10}$  アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、 $H$ 、 $-CH_3$ 、シアノ ( $CN$ )、ビニル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。

(d)  $X$  は、 $F$  となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR' (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(f) Z は、N または  $CR^9$  となる。そして

(g)  $R^9$  は、H、F、OH、OR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキルとなる。

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

【0095】

第 3 の実施形態における第 7 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシによって置換されていてもよい。ここでは、R' は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルとなる。これには、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、または  $C_{1-10}$  アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、H となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、OR' (アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど)、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキル、 $C_2-C_6$  の低級アルケニル、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(f) Z は、N または  $CR^9$  となる。そして

(g)  $R^9$  は、H、F、OH、OR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキルとなる。

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR

'<sub>2</sub> または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

【0096】

第 3 の実施形態における第 8 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシによって置換されていてもよい。ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルとなる。これには、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{2-10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$  アルキニル、または  $\text{C}_{1-10}$  アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $\text{R}^2$  は、H となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$  となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $\text{R}^7$  は OR'（アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど）となり、 $\text{R}^8$  は  $\text{NH}_2$  となる。

(f) Z は、N となる。そして

ここでは、 $\text{R}'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

【0097】

第 3 の実施形態における第 9 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H または低級アルキルとなる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$  となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $\text{R}^7$  は OR'（アルコキシ、アリールオキシ、ベンジルオキシ、置換アリールオキシ、置換ベンジルオキシなど）となり、 $\text{R}^8$  は  $\text{NH}_2$  となる。

(f) Z は、N となる。そして

ここでは、 $\text{R}'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される）。

【0098】

第 3 の実施形態における第 10 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象と

している：

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、N R'<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシによって置換されていてもよい。ここでは、R' は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルとなる。これには、C<sub>1-10</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-10</sub> アルケニル、C<sub>2-10</sub> アルキニル、または C<sub>1-10</sub> アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、H となる。

(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。

(d) X は、F となる。

(e)  $R^7$  は、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、または NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> となり、 $R^8$  は NH<sub>2</sub> となる。

(f) Z は、N となる。そして

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

#### 【0099】

第 3 の実施形態における第 11 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、CH<sub>3</sub> または <sup>i</sup>Pr となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、H、F、OH、OCH<sub>3</sub>、SH、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NR'<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3-q</sub>X<sub>q</sub> (X は F、Cl、Br、I のいずれかで、q は 1 ~ 3 となる)、ビニル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>、CON(C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 又は OR' (OMe、OEt、OBn など) となる。そして (f) Z は、N となる。ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0100】

第 3 の実施形態における第 12 の側面は、化学式 1-3 によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、CH<sub>3</sub> または <sup>i</sup>Pr となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  は -N(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)(アゼチジン-1-イル) となる。 $R^8$  は、NH<sub>2</sub> となる。そして (f) Z は、N となる。

#### 【0101】

第 3 の実施形態における第 13 の側面は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、CH<sub>3</sub> または <sup>i</sup>Pr となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  は OEt となり、 $R^8$  は NH<sub>2</sub> となる。そして (f) Z は、N となる。

#### 【0102】

第 3 の実施形態における第 14 の側面は、1-3 によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、CH<sub>3</sub> または <sup>i</sup>Pr となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  は OEt となり、 $R^8$  は NH<sub>2</sub> となる。そして (f)

) Z は、N となる。

【0103】

第 3 の実施形態における第 15 の側面は、1-3 によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、 $CH_3$  となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  は、 $-N(-CH_2CH_2CH_2-)$ (アゼチジン-1-イル) となる。 $R^8$  は、 $NH_2$  となる。そして(f) Z は、N となる。

【0104】

第 3 の実施形態における第 16 の側面は、1-3 によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、 $CH_3$  となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  は OEt となり、 $R^8$  は  $NH_2$  となる。そして(f) Z は、N となる。

【0105】

第 3 の実施形態における第 17 の側面は、1-3 によって表される化合物を対象としている。ここでは、(a)  $R^1$  は、 $^iPr$  となる。(b)  $R^2$  は、H となる。(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。(d) X は、F となる。(e)  $R^7$  は OEt となり、 $R^8$  は  $NH_2$  となる。そして (f) Z は、N となる。

【0106】

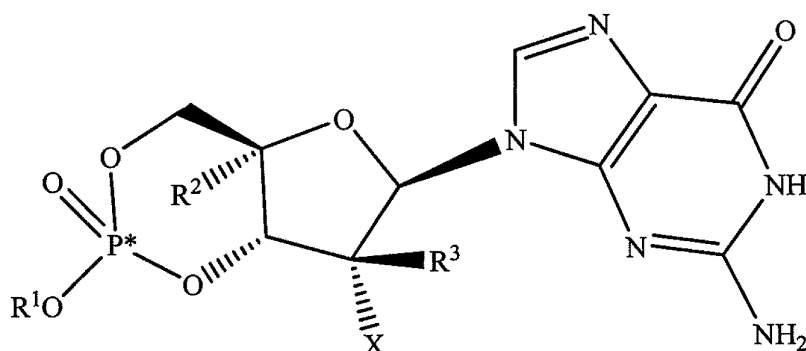
第 3 の実施形態における第 N の側面は、以下に例示する化合物を対象としている：

【0107】

本発明における第 4 の実施形態は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 d によって表されている。ここでの、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y は、上記の「発明の概要」で定義されている。

【0108】

第 4 の実施形態における第 1 の側面は、化学式 I-4 によって表される化合物を対象としている：



I-4

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。そして

(d) X は H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

【0109】

第 4 の実施形態における第 2 の側面は、化学式 1-4 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。そして

(d) X は H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

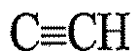
【0110】

第 4 の実施形態における第 3 の側面は、化学式 1-4 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アル

キニル (



など)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $\text{OCH}_3$  を含む)、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  となる。そして

(d) X は H、OH、F、OMe、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{N}_3$  となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

【0111】

第 4 の実施形態における第 4 の側面は、化学式 1-4 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル (



など)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $\text{OCH}_3$  を含む)、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

【0112】

第 4 の実施形態における第 5 の側面は、化学式 1-4 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、 $-CH_3$ 、シアノ (CN)、ビニル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0113】

第 4 の実施形態における第 6 の側面は、化学式 1-4 によって表される化合物を対象としている：

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシによって置換されていてもよい。ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルとなる。これには、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、または  $C_{1-10}$  アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、H、 $-CH_3$ 、シアノ (CN)、ビニル、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0114】

第 4 の実施形態における第 7 の側面は、化学式 1-4 によって表される化合物を対象としている。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、 $C_1$ - $C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシによって置換されている。ここでは、R' は任意置換アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシアルキルとなる。これには、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、または  $C_{1-10}$  アルコキシアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

(b)  $R^2$  は、H となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、R' は任意の置換アルキル、任意の置換シクロアルキル、任意の置換アルキニル、任意の置換アルケニル、任意の置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに無関係な C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含む複素環が形成される)。

#### 【0115】

本発明における第 5 の実施形態は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm の中から選択されたものとなる。ここでは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y は上記の「発明の概要」で定義されている。

#### 【0116】

第 5 の実施形態における第 1 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm の中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、NHR'、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2$ - $C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1$ - $C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。そして

(d) X は、H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、

互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

【0117】

第 5 の実施形態における第 2 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm の中から選択される。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル（



など）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、低級アルキル、シアノ（CN）、ビニル、O-（低級アルキル）（ $\text{OCH}_3$  を含む、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル（すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル（ $\text{CH}_2\text{OH}$ ）を含む）、フルオロメチル（ $\text{CH}_2\text{F}$ ）、アジド（ $\text{N}_3$ ）、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、または F となる。そして

(d) X は、H、OH、F、OMe、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{N}_3$  となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む（少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される）。

【0118】

第 5 の実施形態における第 3 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm の中から選択される。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化（F、Cl、Br、I）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル（



など）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、

$\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル) ( $\text{OCH}_3$  を含む)、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  となる。そして

(d) X は H、OH、F、OMe、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{N}_3$  となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0119】

第 5 の実施形態における第 4 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm の中から選択される。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{OR}'$ 、SH、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  の低級アルキニル (



など)、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $\text{OCH}_3$  を含む))、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

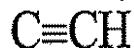
ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0120】

第 5 の実施形態における第 5 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm の中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリーールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b)  $R^2$  は、H、-CH<sub>3</sub>、シアノ (CN)、ビニル、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0121】

第 5 の実施形態における第 6 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mmの中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリーール、アリーールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b)  $R^2$  は、H、-CH<sub>3</sub>、シアノ (CN)、ビニル、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I となる。

(c)  $R^3$  は、CH<sub>3</sub> となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0122】

第 5 の実施形態における第 7 の側面は、I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mmの中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、 $C_1$ - $C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b)  $R^2$  は、H となる。

(c)  $R^3$  は、 $CH_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0123】

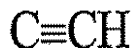
本発明における第 6 の実施形態は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bkの中から選択される。ここでは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y は上記の「発明の概要」で定義されている。

#### 【0124】

第 6 の実施形態における第 1 の側面は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bkの中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2$ - $C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1$ - $C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。そして

(d) X は H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで

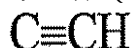
、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

【0125】

第 6 の実施形態における第 2 の側面は、化学式 1 によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $-CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシルメチル ( $CH_2OH$ ) を含む)、フルオロメチル ( $CH_2F$ )、アジド ( $N_3$ )、 $CH_2CN$ 、 $CH_2N_3$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2NHCH_3$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、または I となる。

(c)  $R^3$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または F となる。そして

(d) X は、H、OH、F、OMe、 $NH_2$ 、または  $N_3$  となる。

ここでは、 $R'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $NR'_2$  または  $NHR'_2^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $NR'_3^+$  の場合、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $R'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $R'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

【0126】

第 6 の実施形態における第 3 の側面は、化学式 1 によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される。

ここでは

(a)  $R^1$  は、H、n-アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、 $OR'$ 、SH、 $SR'$ 、 $NH_2$ 、 $NHR'$ 、 $NR'_2$ 、 $NHR'_2^+$ 、 $NR'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、 $C_2-C_6$  の低級アルキニル (



など)、 $C_2-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、 $C_1-C_6$  の低級アルコキシ、 $C_1-C_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2R'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'_2$ 、 $CH=CHCO_2H$ 、または  $CH=CHCO_2R'$  となる。

(b)  $R^2$  は、H、低級アルキル、シアノ (CN)、ビニル、O- (低級アルキル ( $OCH_3$  を含む)、 $OCH_2CH_3$ 、ヒドロキシル低級アルキル (すなわち  $CH_2)_pOH$ 。p は 1 ~ 6 となる。ヒ

ドロキシシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、または  $\text{I}$  となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  となる。そして

(d)  $\text{X}$  は  $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{OMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、または  $\text{N}_3$  となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した  $\text{C}$  原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した  $\text{C}$  原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの  $\text{C}$  原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0127】

第 6 の実施形態における第 4 の側面は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、 $\text{H}$ 、 $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}'$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{SR}'$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}'$ 、 $\text{NR}'_2$ 、 $\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 ( $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ )、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  のハロゲン化 ( $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ ) 低級アルケニル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  の低級アルキニル (



など)、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  のハロゲン化 ( $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ ) 低級アルキニル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  のハロゲン化 ( $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ ) 低級アルコキシ、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHR}'$ 、 $\text{CONR}'_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、または  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$  となる。

(b)  $\text{R}^2$  は、 $\text{H}$ 、低級アルキル、シアノ ( $\text{CN}$ )、ビニル、 $\text{O}-$  (低級アルキル ( $\text{OCH}_3$  を含む)、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、ヒドロキシ低級アルキル (すなわち  $-\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 。  $p$  は 1 ~ 6 となる。ヒドロキシシルメチル ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) を含む)、フルオロメチル ( $\text{CH}_2\text{F}$ )、アジド ( $\text{N}_3$ )、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、または  $\text{I}$  となる。

(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  となる。そして

(d)  $\text{X}$  は、 $\text{F}$  となる。

ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した  $\text{C}$  原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した  $\text{C}$  原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの  $\text{C}$  原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

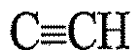
#### 【0128】

第 6 の実施形態における第 5 の側面は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される。

ここでは

(a)  $\text{R}^1$  は、 $\text{H}$ 、 $n$ -アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アルカリール、またはアリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}'$ 、

SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、低級アルキル、ハロゲン化 (F、Cl、Br、I)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルキニル (



など)、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシ、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R'、CONH<sub>2</sub>、CONHR'、CONR'<sub>2</sub>、CH=CHCO<sub>2</sub>H、または CH=CHCO<sub>2</sub>R' となる。

(b) R<sup>2</sup> は、H、-CH<sub>3</sub>、シアノ (CN)、ビニル、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、CH<sub>3</sub> となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

【0129】

第 6 の実施形態における第 6 の側面は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される。

ここでは

(a) R<sup>1</sup> は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup>、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>、ヘテロ環、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> の低級アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシにより置換されていてもよい。

(b) R<sup>2</sup> は H、-CH<sub>3</sub>、シアノ (CN)、ビニル、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>F、アジド (N<sub>3</sub>)、CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I となる。

(c) R<sup>3</sup> は、CH<sub>3</sub> となる。そして

(d) X は、F となる。

ここでは、R' は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。NR'<sub>2</sub> または NHR'<sub>2</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、NR'<sub>3</sub><sup>+</sup> の場合、それぞれの R' は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの R' は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの R' が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

【0130】

第 6 の実施形態における第 7 の側面は、化学式 I によって表される化合物を対象としている。塩基の構造は、上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される。

ここでは

(a) R<sup>1</sup> は、H、低級アルキル、低級アルキルアリール、アリールとなる。これには、フェニルまたはナフチルが含まれるが、これらに限定されない。ここでは、フェニルまたはナフチルは、少なくとも 1 つの H、F、Cl、Br、I、OH、OR'、SH、SR'、NH<sub>2</sub>、NHR'、NR'<sub>2</sub>、

$\text{NHR}'_2^+$ 、 $\text{NR}'_3^+$ 、ヘテロ環、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  の低級アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  のハロゲン化 (F、Cl、Br、I) 低級アルコキシにより置換されている。

(b)  $\text{R}^2$  は、H となる。

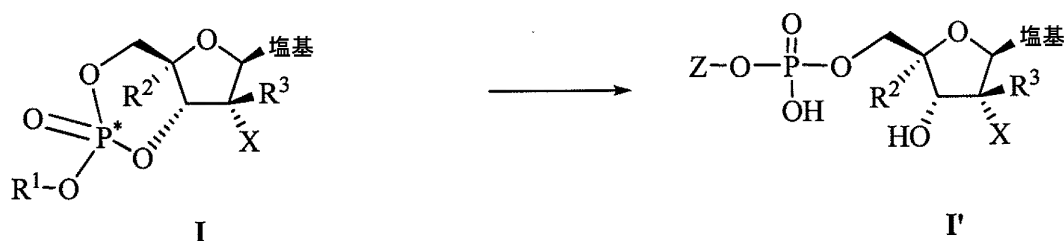
(c)  $\text{R}^3$  は、 $\text{CH}_3$  となる。そして

(d) X は、F となる。

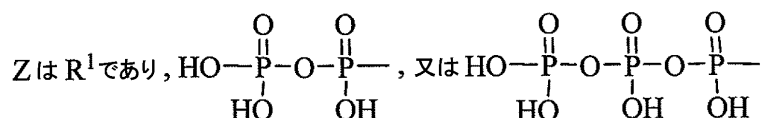
ここでは、 $\text{R}'$  は任意置換アルキル、任意置換シクロアルキル、任意置換アルキニル、任意置換アルケニル、任意置換アシル、任意置換アルコキシアルキルとなる。 $\text{NR}'_2$  または  $\text{NHR}'_2^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、互いに結合して少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環を形成している。また、 $\text{NR}'_3^+$  の場合、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの互いに独立した C 原子を含むか、それぞれの  $\text{R}'$  は少なくとも 1 つの C 原子を含む (少なくとも 2 つの  $\text{R}'$  が結合することで、少なくとも 2 つの炭素原子を含むヘテロ環が形成される)。

#### 【0131】

本発明における第 7 の実施形態は、化学式 I' によって表される化合物、化学式 I によって表される化合物の加水分解によって取得される立体異性体、塩、薬剤的に許容される塩、水和物、溶媒和物、結晶、または代謝の形態、そして化学式 I' によって表される化合物の終局加水分解生産物の後続リン酸化を対象としている：



ここでは



$\text{R}^7$  は、上記の定義のとおりである。

#### 【0132】

用量、投与、使用について

本発明の第 8 の実施形態は、ここに開示されているウイルス物質の治療に使用できる組成物を対象としている。この組成物は、賦形剤、担体、希釈剤、またはこれと同等の媒体および化合物から選択された、薬剤的に許容される媒体を含む。また、同組成物は、塩 (酸または塩基付加塩)、水和物、溶媒和物が含まれることを意図しており、結晶の形態をとることもできる (化学式 I によって表されている)。

#### 【0133】

第 8 の実施形態の剤形には、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 の実施形態のあらゆる側面で意図しているあらゆる化合物を単独で、または本発明における他の化合物と併せて含めることができることを意図している。

#### 【0134】

本発明における化合物は、口投与におけるさまざまな投薬形態や担体を考慮して製剤することができる。口投与の形態については、錠剤、被膜錠剤、硬/軟ゼラチンカプセル、溶剤、乳剤、シロップ、懸濁剤が可能である。本発明における化合物は、さまざまな投薬経路の中でも、とりわけ座薬による投与が効果的である。一般的には、簡易な日用投与計画に基づいた経口投与がもっとも簡単な方法である。これは、疾患の度合いや患者の抗ウイルス薬への反応に応じて用量を調整できるからである。

#### 【0135】

本発明における単一または複数の化合物、ならびに薬剂的に許容される塩は、より標準的な 1 つまたは複数の賦形剤、担体、希釈剤と併せて、医薬組成物および単位用量の形態に組み込むことができる。医薬組成物および単位用量の形態は、追加的な活性化合物の有無にかかわらず、標準的な比率の標準的な成分によって構成され得る。また、同単位用量には、投与される日用投薬用量範囲に相応した活性成分の有効量が適宜含まれ得る。医薬組成物の投与方法として、錠剤やカプセル、半固形物、粉末、徐放性製剤などの固形物、または懸濁剤、乳液、口径用カプセルなどの液体、または直腸投与や腔内投与が可能である。典型的な製剤には、約 5% ~ 約 95% の活性化合物（複数も可）が含まれる（w/w）。「製剤」または「剤形」という用語には、活性化合物の固形剤および液剤の双方が含まれる。当業者は、活性成分は、希望する用量や薬物動態パラメーターに応じて、さまざまな製剤に存在し得ることを認識している。

#### 【0136】

ここで使用されている「賦形剤」という用語は、医薬組成物を調製するために用いられる化合物を表しており、一般的に安全かつ非毒性であり、生物学的または他の観点から望ましくないということはない。また、動物への使用や、ヒトへの薬剂的な使用も認められている賦形剤も含まれる。本発明における化合物は単独でも投与できるが、一般的には、対象とする投与経路および標準的な薬務の観点で選択される、1 つまたは複数の適切な医薬品賦形剤、希釈剤、担体と混合して投与される。

#### 【0137】

また、活性成分の「薬剂的に許容される塩」形態は、初期において活性成分に対して、非塩形状では欠けていた望ましい薬物動態特性を及ぼす可能性もある。さらに、その身体における治療活性に関しては、活性成分の薬力学にプラスの影響を及ぼす可能性すらある。ここで使用されている化合物の「薬剂的に許容される塩」という表現は、薬剂的に許容されており、親化合物の望ましい薬理活性を有する塩を意味している。このような塩の例として、以下が含まれる：(1) 酸付加塩（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸によって形成されたもの、またはグリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、3-（4-ヒドロキシルベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、サリチル酸、ムコン酸などの有機酸によって形成されたもの）、または (2) 塩基付加塩（上記のいずれかの無機酸の共役塩基によって形成されたもの。共役塩基は、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{R}^{4-g+}$ （which  $\text{R}$  は  $\text{C}_{1-3}$  アルキルで、 $g$  は 0、1、2、3、4 のいずれかの数字）の中から選択されるカチオン成分を含む。薬剂的に許容される塩として参照されるものにはすべて、ここで定義されている、同一の付加塩の溶媒付加形態（溶媒和物）または水晶形態（多形体）が含まれると理解すべきである。

#### 【0138】

固形製剤の例として、粉末、錠剤、丸薬、カプセル、座薬、分散性顆粒が挙げられる。固形担体には、希釈剤、風味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、封入剤としても作用し得る、1 つまたは複数の物質となり得る。粉末の場合、担体は一般的には、微細活性成分と混合した微細固形物となる。錠剤の場合、活性成分は一般的には、必要とされる結合能力を持った担体と、適切な比率および希望の形状/サイズで混合される。適切な担体として、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、グラニュー糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、でんぷん、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられるが、これらに限定されない。固形製剤には、活性成分のほかにも、着色剤、香味料、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などが含まれ得る。固形製剤の例は、EP 0524579、US 6,635,278、US 2007/0099902、US 7,060,294、US 2006/0188570、US 2007/0077295、US 2004/0224917、US 7,462,608、US 200

6/0057196、US 6,267,985、US 6,294,192、US 6,569,463、US 6,923,988、US 2006/0034937、US 6,383,471、US 6,395,300、US 6,645,528、US 6,932,983、US 2002/0142050、US 2005/0048116、US 2005/0058710、US 2007/0026073、US 2007/0059360、US 2008/0014228（それぞれ参照することで組み込まれている）に示されている。

【0139】

乳剤、シロップ、エリキシル剤、水性懸濁液などの形態で存在する液体製剤また、経口投与に適している。これらの中には、使用の直前に液体製剤へと変換させることを意図した固形製剤も含まれる。液体製剤の例は、米国特許番号3,994,974、5,695,784、6,977,257で示されている。乳剤は、含水プロピレングリコールなどの溶液に入れて調製され得る。また、乳剤には、レシチン、ソルビタン、モノオレエート、アカシアなどの乳化剤が含まれ得る。水性懸濁液は、水の中で微粉活性成分を、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および他のよく知られた懸濁化剤などの粘着性物質で分散させることで調製できる。

【0140】

本発明における化合物は、座薬として調製できる。低融点ワックス（脂肪酸グリセリドやココアバターなどの混合物）は最初に溶解するため、かくはんなどによって活性成分が均一的に分散される。次に、溶融均一混合物を適切なサイズの型にそそぎ、冷却および凝固させる。

【0141】

本発明における化合物は、膣内投与用に調製できる。当業者は、活性成分のほかに、このような担体が含まれるペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、スプレーなどが適切であることを理解している。

【0142】

医薬品担体、希釈剤、賦形剤を伴った適切な製剤については、『Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania』で説明されている。これは、ここで参照することで組み込まれている。技術に長けた製剤学者であれば、詳細において指示されている範囲内で製剤方法を改良し、本発明における組成物の治療活性を不安定化または劣化させることなく、特定の投与経路に合った多数の製剤を調製することができる。

【0143】

本化合物は、当業者が十分に対応できる範囲であるわずかな改良（塩の生成など）によって、水などの媒体に溶けやすくさせるなどの改良を容易に加えることができる。また、同じように当業者が十分に対応できる範囲において、本化合物の薬物動態を管理して、患者に対して最大の効果を発揮できるよう、投薬経路および投薬計画を変更することもできる。

【0144】

また、化学式 I の化合物は、リポゾームおよびミセルと併せてそれぞれ独立して調製され得る。リポゾームに関しては、精製化合物は米国特許番号5,013,556、U.S. 5,213,804、5,225,212、5,891,468、6,224,903、6,180,134、5,192,549、5,316,771、4,797,285、5,376,380、6,060,080、6,132,763、6,653,455、6,680,068、7,060,689、7,070,801、5,077,057、5,277,914、5,549,910、5,567,434、5,077,056、5,154,930、5,736,155、5,827,533、5,882,679、6,143,321、6,200,598、6,296,870、6,726,925、6,214,375（それぞれ参照することで組み込まれている）で開示されている方法で調製できることを意図している。ミセルに関しては、精製化合物は米国特許番号5,145,684 および 5,091,188（双方とも参照することで組み込まれている）で開示されている方法で調製できることを意図している。

【0145】

本発明における第 9 の実施形態は、化学式 I によって表される、以下のいずれかのウイルス性因子の感染により生じる症状を治療するための薬剤の製造における化合物の使用を対象としている：C 型肝炎ウイルス、西ナイル ウイルス、黄熱ウイルス、デング熱ウイ

ルス、ライノウイルス、ポリオ ウイルス、A 型肝炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、日本脳炎ウイルス。

【0146】

「薬剤」という用語は、治療法および／または予防法として、これが必要な被験体に用いられる物質を表している。物質には、化学式 I に表される化合物を構成する組成物、製剤設計、剤形などが含まれるが、これらに限定されない。第 9 の実施形態で開示されているウイルス疾患を治療するための薬剤の製造において、化学式 I に表される化合物の使用は、特に具体的に例示されている使用について、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 の実施形態で対象となっているいずれかの化合物の単独での使用、または本発明における他の化合物と組み合わせての使用となり得る。薬剤の例として、本発明における第 8 の実施形態が対象としているいずれかの組成物が挙げられるが、これに限定されない。

【0147】

本発明における第 10 の実施形態は、被験体が必要としている治療法および／または予防法を対象としている。これには、I に表される化合物を、治療有効量だけ同被験体に投与することも含まれる。

【0148】

第 10 の実施形態における第 1 の側面は、被験体が必要としている治療法および／または予防法を対象としている。これには、I に表される、治療効果のある化合物の範囲内において、少なくとも 2 つの化合物を同被験体に投与することも含まれる。

【0149】

第 10 の実施形態における第 2 の側面は、被験者が必要としている治療法および／または予防法を対象としている。これには、I に表される、治療効果のある化合物の範囲内において、少なくとも 2 つの化合物を二者択一的にまたは同時に同被験体に投与することも含まれる。

【0150】

上記が必要な被験体とは、ここに開示されているいずれかのウイルス性因子への感染によって生じたあらゆる症状を持っている対象を表している。ウイルス性因子の例として、C 型肝炎ウイルス、西ナイル ウイルス、黄熱ウイルス、デング熱ウイルス、ライノウイルス、ポリオ ウイルス、A 型肝炎ウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、日本脳炎ウイルス、フラビウイルス、ペスチウイルス、ヘパシウイルス、ならびに上記のウイルスと似たような、またはこれらに匹敵する症状を引き起こすウイルス性因子が挙げられるが、これらに限定されない。

【0151】

「被験体」という用語には、牛、豚、羊、鶏、七面鳥、バッファロー、ラマ、ダチョウ、犬、猫、ヒトなどの哺乳類が含まれるが、これらに限定されない。可能であれば、ヒトの被験体が望ましい。第 10 の実施形態における上記被験体の治療法は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 の実施形態におけるあらゆる側面で対象となっている、または上記の表で具体的に記されている、あらゆる化合物を単独で、または本発明における他の化合物と組み合わせて使用するものであることを意図している。

【0152】

ここで使用されている「治療有効量」という用語は、個々が抱えている疾患の症状を軽減するために必要な分量を表している。用量は、個々の要件に合わせて症例ごとに調整される。この用量は、治療が必要な疾患の度合い、患者の年齢や一般健康状態、患者が使用している他の薬剤、投与経路および投与形態、治療に携わっている医療従事者の好みや経験などの、さまざまな要因によって大きく異なる。口投与の場合、単剤療法および併用療法で毎日約 0.001 ~ 約 10 g (0.001、0.0025、0.005、0.0075、0.01、0.025、0.050、0.075、0.1、0.125、0.150、0.175、0.2、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5 の値を含む) の用量が適切であるとされている。特定の場合において、1 日投与量は約 0.01 ~ 約 1 g (0.01 g (10 mg) 単位で

増加)であるが、好ましい 1 日投与量は約 0.01 ~ 約 0.8 g、さらに好ましい 1 日投与量は約 0.01 ~ 約 0.6 g、もっとも好ましい 1 日投与量は約 0.01 ~ 約 0.25 g (いずれも 0.01 g 単位で増加)となっている。一般的には、最初に高い「負荷投与量」を投与することから始まる。これにより、ウイルスが迅速に減少または排除される。その後、用量を感染の再発を防ぐのに十分なレベルまで下げる。ここに記されている疾患の治療において、過度の実験を行うことなく、そして個人的な知識、実験、および本出願の開示内容に依存するなく、当業者は特定の疾患および患者に対して本発明における化合物の治療有効量を解明することができる。

#### 【0153】

治療効果は、肝臓機能の試験を実施することで解明できる。これには、血清タンパク質(アルブミン、凝固因子、アルカリ性ホスファターゼ、アミノトランスフェラーゼ(アラニン トランスアミナーゼやアスパラギン酸トランスアミナーゼなど)、5'-ヌクレオシダーゼ( -グルタミルトランスぺプチダーゼなど)などのタンパク質レベル、ビリルビンの合成、コレステロールの合成、胆汁酸の合成、肝臓の代謝機能(炭水化物、アミノ酸、アンモニアの代謝が含まれるが、これらに限定されない)が含まれるが、これらに限定されない。また、治療効果は HCV-RNA を測定することでも監視できる。これらの試験の結果に基づいて、最適な用量を特定できる。

#### 【0154】

第 10 の実施形態における第 3 の側面は、被験体が必要としている治療法および/または予防法には、I に表される治療効果のある化合物、および他の抗ウイルス剤を治療有効量だけ同被験体に投与することも含まれる(同時投与または単剤投与)。単剤投与の時間間隔は 1 ~ 24 時間であり、これがさらに 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 時間などに内訳されている。「他の抗ウイルス剤」の例として以下が挙げられるが、これらに限定されない: HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤(WO 2008010921、WO 2008010921、EP 1881001、WO 2007015824、WO 2007014925、WO 2007014926、WO 2007014921、WO 2007014920、WO 2007014922、US 2005267018、WO 2005095403、WO 2005037214、WO 2004094452、US 2003187018、WO 200364456、WO 2005028502、WO 2003006490 を参照)。HCV NS5B 阻害剤(US 2007275947、US20072759300、WO2007095269、WO 2007092000、WO 2007076034、WO 200702602、US 2005-98125、WO 2006093801、US 2006166964、WO 2006065590、WO 2006065335、US 2006040927、US 2006040890、WO 2006020082、WO 2006012078、WO 2005123087、US 2005154056、US 2004229840、WO 2004065367、WO 2004003138、WO 2004002977、WO 2004002944、WO 2004002940、WO 2004000858、WO 2003105770、WO 2003010141、WO 2002057425、WO 2002057287、WO 2005021568、WO 2004041201、US 20060293306、US 20060194749、US 20060241064、US 6784166、WO 2007088148、WO 2007039142、WO 2005103045、WO 2007039145、WO 2004096210、WO 2003037895 を参照)。HCV NS4 阻害剤(WO 2007070556 および WO 2005067900 を参照)。HCV NS5a 阻害剤(US 2006276511、WO 2006120252、WO 2006120251、WO 2006100310、WO 2006035061 を参照)。ツール様受容体アゴニスト(WO 2007093901 を参照)。その他の阻害剤(WO 2004035571、WO 2004014852、WO 2004014313、WO 2004009020、WO 2003101993、WO 200006529 を参照)。

#### 【0155】

第 10 の実施形態における第 4 の側面は、被験体が必要としている治療法および/または予防法には、化学式 I に表される治療効果のある化合物、および他の抗ウイルス剤を同被験体に投与することも含まれる(同時投与または単剤投与)。単剤投与の時間間隔は 1 ~ 24 時間であり、これがさらに 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 時間などに内訳されている。

#### 【0156】

他の抗ウイルス剤の例として、インターフェロン-a、インターフェロン-b、ペグインターフェロン-a、リバビリン、レボピリン、ピラミジン、他のヌクレオシド HCV ポリメラーゼ阻害剤、HCV 非ヌクレオシド ポリメラーゼ阻害剤、HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ヘ

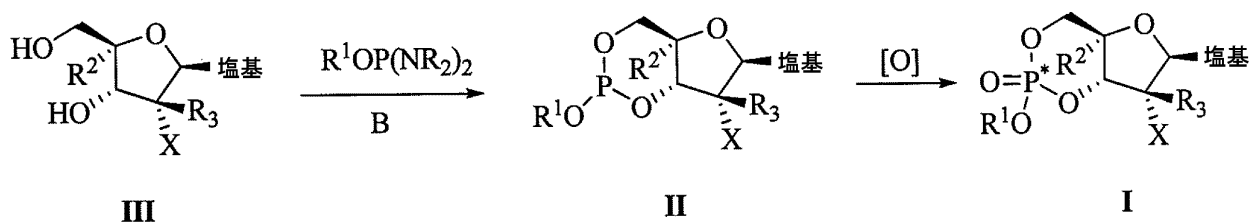
リカーゼ阻害剤、HCV 融合阻害剤などが含まれる。活性化合物またはその誘導体や塩を、他の抗ウイルス剤と組み合わせて投与すれば、その活性は親化合物よりも高まる可能性がある。併用療法の場合、ヌクレオシド誘導体については同時または連続で投与され得る。ここで使用されている「同時投与」という用語は、物質の同じ時間または異なった時間の投与が含まれる。単一の製剤に 2 つ以上の活性成分が含まれていれば、または 2 つ以上の投薬形態を持つ単一の活性薬剤を同時に投与すれば、2 つ以上の薬剤を同時に投与できる。

#### 【0157】

ここで治療に関して参照されているものには、予防法、および既存の症状に対する治療も含まれるものとする。さらに、ここで使用されている HCV 感染の「治療」という用語には、HCV 感染に関連した、またはこれによって媒介される疾患または症状、あるいはこれによって引き起こされる臨床症状に対する治療法または予防法も含まれる。

#### 【0158】

本発明における第 11 の実施形態は、化学式 I に表される化合物の調製プロセスを対象としている。その手順は、以下の計画に従って、III を  $R^1OP(NR_2)_2$  と反応させてから、II を酸化させることで、I を形成することである。

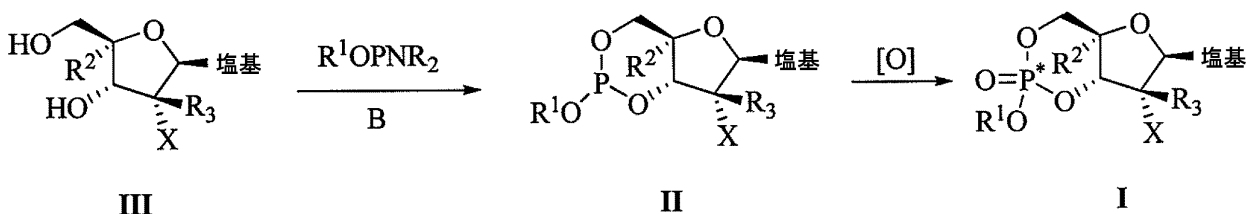


ここでは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、塩基は、上記で定義されているとおりである。

ここでは、 $R^1OP(NR_2)_2$  はジアルキルアミノ- $R^1$ ホスファイト、B はブレンステッド塩基、[O] は m-クロロ過安息香酸 (MCPBA)、過酸化水素、 $NO_2/N_2O_4$  などの酸化剤となる。

#### 【0159】

本発明における第 12 の実施形態は、化学式 I に表される化合物の調製プロセスを対象としている。その手順は、以下の計画に従って、III を  $R^1OPNR_2$  と反応させてから、II を酸化させることである。



ここでは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、塩基は、上記で定義されているとおりである。

ここでは、 $R^1OP(NR_2)_2$  は、ジアルキルアミノ-アルキルホスファイト、B はブレンステッド塩基、[O] は m-クロロ過安息香酸 (MCPBA)、過酸化水素、 $NO_2/N_2O_4$  などの酸化剤となる。

#### 【0160】

化合物および調製

ヌクレオシド類似体は、以下のいずれかにおいて開示されている従来の手法によって調製される：米国公開出願番号：2005/0009737、2006/0199783、2006/0122146、2007/0197463（それぞれ参照することで完全に組み込まれる）。構造 c'、d'、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w、x、y、z、aa、bb、cc、dd、ee、ff、gg、hh、ii、jj、kk、ll、mm によって表される塩基は、WO 2006/094347、WO 2005/021568、US 2006/0252715、US 2006/0194749（それぞれ参照することで完全に組み込まれる）において開

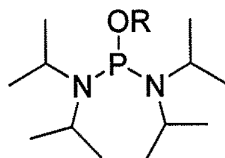
示されている手法などを用いることで調製され、特定のグラニュー糖と結合される。化学式 1 によって表される塩基の構造（上記の構造 ab、ac、ad、ae、af、ag、ah、ai、aj、ak、al、am、an、ao、ap、aq、ar、as、at、av、au、ax、ay、az、ba、bc、bd、be、bf、bg、bh、bi、bj、bk の中から選択される）は、WO 2007/027248（参照することで完全に組み込まれる）において開示されている手法などを用いることで調製され、特定のグラニュー糖と結合される。

#### 【0161】

公開されている  $^1\text{H-NMR}$  値は、Varian AS-400 装置に記録されたものである。質量スペクトル データは、Micromass-Quattro Micro API または Waters Acquity のいずれかを用いて入手した。

#### 【0162】

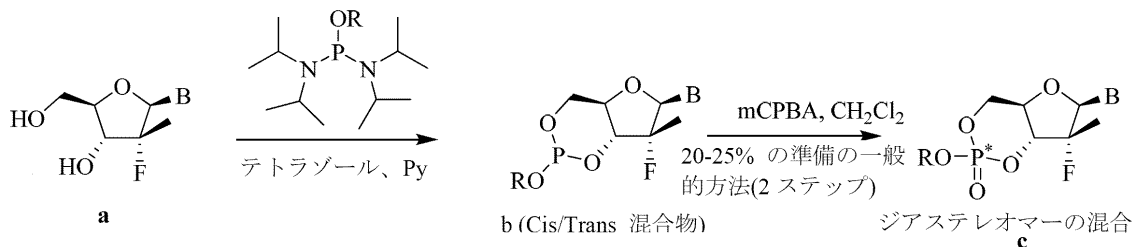
ビス(N,N'-ジイソプロピルアミノ)アルキルホスファイトの調製における一版実験手順：



三塩化リン（1.0 と同等）をかくはんしながら、これにアルコール（1.0 と同等）を非常にゆっくりとたらし加えた。反応フラスコの内部温度は 20 ~ 30°C に維持され、生成された塩酸は、含水重炭酸ナトリウムを含むガス収集置に吸収されるようにした。減圧環境のもとで残留物を蒸留することで、純アルコキシジクロロホスフィンが生成された。この化合物は、乾燥エーテル（5mL/mmol）液滴のN,N'-ジイソプロピルアミンのかくはん溶液（6.0 に同等）に0°Cで非常にゆっくりと追加された。液滴後、朝までかくはんし続けた温度で室内温度を暖めることができた。ろ過によってアンモニウム塩を取り除いた後、ろ液を濃縮した。残留物は減圧下蒸留され無色液体（10 ~ 40 %）としてbis(N,N'-ジイソプロピルアミン)亜燐酸アルキルを得た。（『N. L. H. L. Breeders et. al. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1415-1482）。

#### 【0163】

3',5'-環状リン酸塩の一般的調製法



#### 【0164】

一般実験手順：乾燥ピリジン（5 mL/mmol）中の 3',5'-ジヒドロキシヌクレオシドのかくはん溶液 a（1.0 に相当）を、室温においてアセトニトリル（2.5 に相当）中の 0.45M のテトラゾール溶液に、続いてビス(N,N'-ジイソプロピルアミノ)アルキルホスファイト（1.0 に相当）に加えた。混合物を 2 時間室温でかくはんした後、出発物質 A の消滅、そして 2 種類の非極性生成物の生成が TLC によって示された。反応混合物を減圧環境および室温において濃縮した後、残留物を EtOAc（10 mL/mmol）で粉砕した。沈殿テトラゾール塩をろ過により取り除いた後、ろ過物は減圧下濃縮された。残留物をクロマトグラフにかけ、約 1:1 の割合でシスおよびトランス環状ホスファイト b が生成された。

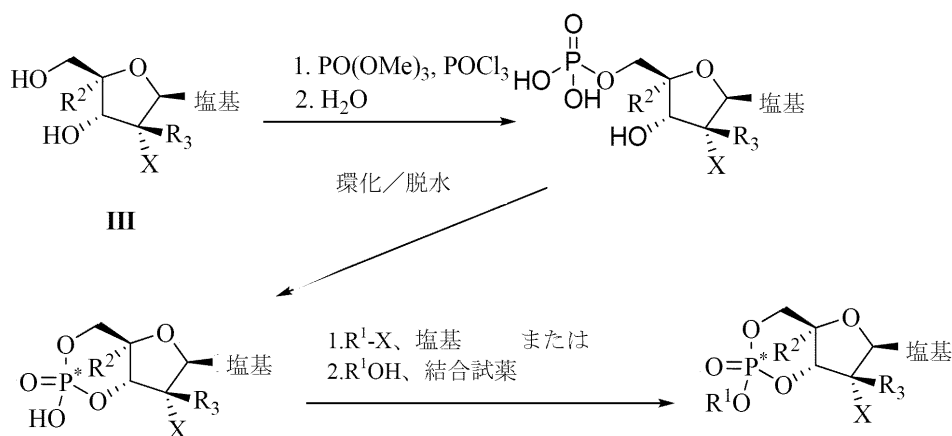
#### 【0165】

ジクロロメタン（10 mL/mmol）中のリン酸エステルのかくはん溶液 b（1 に相当）に、室温において 77% m-CPBA（1.2 に相当）を加えた。5 分後、反応が完了したことが TLC に

によって示された。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲルショートカラムを用いたクロマトグラフにかけ、白い固形状の純生成物が生成された（全収率は 20 ~ 25 %、2 段階）。<sup>1</sup>H NMR とは、製品 c が 2 つのジアステレオマーの混合物を示す。

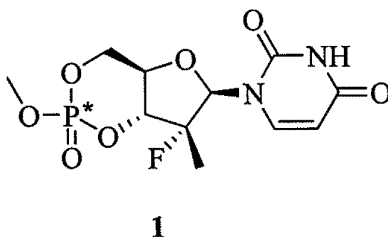
#### 【 0 1 6 6 】

これらの環状リン酸エステルは、下記の代替経路によっても調製できる。ヌクレオシド I II は  $\text{POCl}_3$  と反応させることで、ヌクレオシドリン酸を生成することができる。これを環化および脱水させれば、環状リン酸エステルが生成される。そのため、TEA などの塩基や、溶媒（DMF や アセトニトリルなど）中の DIEA などが存在する場合、または DCC、EDC、MSNT などの試薬が存在した環境でアルコールと結合できる場合、適切なアルキルハロゲン化物をアルキル化させれば、例えば以下に開示された手順を用いて、希望の生成物を作り出すことができる（『Beres et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 1243-1249』および WO 2007/027248（双方とも参照することで組み込まれる）、および下記の計画の手順を参照）。



#### 【 0 1 6 7 】

1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2-<sup>5</sup>-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(1)の調製



#### 【 0 1 6 8 】

乾燥ピリジン（15 mL）中の 1-((2R,3R,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのかはん溶液（730 mg、2.8 mmol）に、室温においてアセトニトリル（15 mL）中の 0.45M のテトラゾール溶液を、続いてビス(N,N-ジイソプロピルアミノ)メチルホスファイト（0.971 mL、3.3 mmol）を加えた。2 時間後、出発物質および 2 種類の非極性生成物の消滅が TLC によって示された。反応混合物を減圧環境および室温のもとで濃縮し、残留物を EtOAc（30 mL）で粉砕した。沈殿したテトラゾール塩をろ過し、減圧環境のもとでろ液を濃縮した。0 ~ 40 % EtOAc/ヘキサン勾配を用いて残留物をクロマトグラフにかけ、純生成物 2（92 mg）、ならびに生成物 1&2（102 mg）の混合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR により、生成物 2 は必須化合物の単一異性体であることが示された。その立体化学は特定されていない。

#### 【 0 1 6 9 】

ジクロロメタン（1 mL）中のホスファイトのかはん溶液（30 g、0.09 mmol）に、室温

において 77% m-CPBA (26 mg、0.113 mmol) を加えた。5 分後、反応が完了したことが TLC によって示された。溶媒が蒸発した後、シリカゲル (2 g) ショートカラムおよび 70 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサン勾配を用いて残留物をクロマトグラフにかけることで、白い固形状の純生成物が作り出された (21 mg)。<sup>1</sup>H NMR により、この生成物 (1) は、1a および 1b に表される異性体の混合物であることが示された。

【 0 1 7 0 】

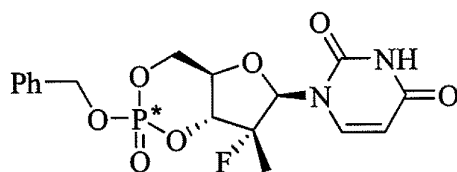
1aのデータ:<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -1.54 (副生したジアステレオマー)、-2.30 (主ジアステレオマー).; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60-7.58 (m, 1H), 6.36 (d, J=20.8Hz, 1H), 5.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.787-4.484 (m, 4H), 3.85 (d, J=12Hz, 3H), 1.44 (d, J=22.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 1 7 1 】

1bのデータ:<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO): -3.82 (副), -4.54 (主); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO): 11.41 および 11.25 (2 s, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.38 (d, J=21.2Hz, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.45-5.20 (, 1H), 4.64-4.01 (m, 4H), 1.59 および 1.45 (2 d, J= 22.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 1 7 2 】

1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-ベンジルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2<sup>5</sup>-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (2) の調製



2

【 0 1 7 3 】

乾燥ピリジン (22 mL) 中の1-((2R,3R,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルをテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのかくはん溶液 (1.04 g、4 mmol、1.0 に相当) に、室温において、アセトニトリル (22.2 mL、10 mmol、2.5 に相当) 中の 0.45M のテトラゾール溶液、続いてビス(N,N-ジイソプロピルアミノ)ベンジルホスファイト (1.35 mL、4.6 mmol、1.0 に相当) を加えた。混合物を 2 時間室温でかくはんした後、出発物質および 1 種類の非極性生成物の消滅が TLC によって示された。減圧環境および室温のもとで反応混合物を濃縮した後、残留物にクロマトグラフ (Analogix、SF25-40g、35 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン勾配、1 時間) をかけることで、白い粉末状の純生成物が作り出された (640 mg、40.4 % の収率)。

【 0 1 7 4 】

ジクロロメタン (5 mL) 中のホスファイトのかくはん溶液 (640 g、1.6 mmol) に、室温において 77% m-CPBA (430 mg、1.92 mmol、1.2 に相当) を加えた。5 分後、反応の完了、および十分に分離した 2 つの極性生産物の存在が TLC によって示された。溶媒が蒸発した後、残量物をクロマトグラフ (Analogix、30 ~ 85 % EtOAc / ヘキサン勾配、60 分) にかけることで、白い固形状の純生成物 1 (340 mg、51.1 % の収率) および純生成物 2 (194 mg、29.1 % の収率) が作り出された。<sup>1</sup>H-NMR により、生成物が文献に基づいてトランス異性体として特定した必須化合物 (2a) の単一のジアステレオマー異性体であると示された。シス産物 (2a) はジアステレオマーの混合物である。

【 0 1 7 5 】

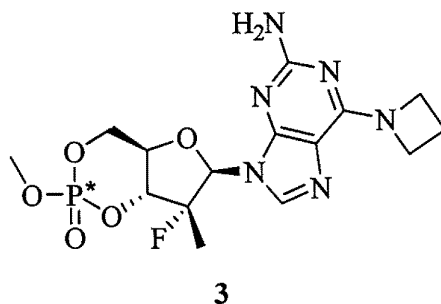
2aのデータ:<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -2.79; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.34 (bs, 1H), 7.39 (s, 5H), 7.33 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.38 (d, J=19.2Hz, 1H), 5.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.24-5.15 (m, 2H), 4.60 (bs, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 1.46 (d, J=22 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 1 7 6 】

2bのデータ:<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.76 (副), -5.64 (主); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.64 (bs, 1H), 7.45-7.39 (m, 5H), 7.17 および 6.90 (2 bs, 1H), 6.29 (d, J=18.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.20-5.14 (m, 3H), 4.54-4.48 (m, 1H) 4.27 (bs, 2H), 3.53 (bd, J=12.0Hz, 1H), 1.37 および 1.16 (2 d, J=20.8Hz, 3H); MS (ESI) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 1 7 7 】

6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2<sup>5</sup>-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサフォスフィン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン (3) の調製



## 【 0 1 7 8 】

乾燥ピリジン (1.5 mL) 中の (2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-(アゼチジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-オルのかくはん溶液 (100 mg、0.3 mmol) に、室温において、アセトニトリル (1.64 mL、0.74 mmol) 中の 0.45M のテトラゾール溶液、続いてビスN,N-ジイソプロピルアミノ)メチルホスホラミダイト (101 μL、0.35 mmol) を加えた。室温において混合物を 2 時間かくはんした後、出発物質の消滅が TLC によって示された。反応混合物を減圧環境および室温のもとで濃縮し、残留物を EtOAc (30 mL) で粉碎した。沈殿したテトラゾール塩をろ過し、減圧環境のもとでろ液を濃縮した。粗化合物 (120 mg) は精製せず、次の手順で使用した。

## 【 0 1 7 9 】

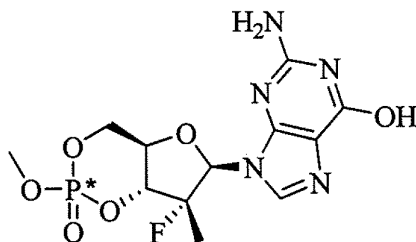
ジクロロメタン (3 mL) 中の環状ホスファイトのかくはん溶液 (119 mg、前手順の粗生成物、0.3 mmol) に、室温において 77% m-CPBA (78 mg、0.35 mmol) を加えた。5分後溶媒が蒸発した後、0~2.5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 勾配を使用して残留物をクロマトグラフ (アナログジックス、SF10-8g コラム) にかけることで、白い固形状の純生成物が作り出された (23 mg、18.6% 2段階)。

## 【 0 1 8 0 】

3のデータ:<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -1.26, -3.58; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45 および 7.44 (2段階、1H), 5.45 (d, J=20Hz, 1H), 4.89-4.41 (m, 10H), 3.93 (app. t, J=13.0Hz, 3H), 2.49 (bs, 2H), 1.39 (重複 d, J=22.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 415 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 1 8 1 】

2-アミノ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2<sup>5</sup>-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサフォスフィン-6-イル)-9H-プリン-6-オル (4) の調製



4

## 【0182】

乾燥ピリジン (1.65 mL) 中の 2-アミノ-9-((2R,3R,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-オル (116 mg, 0.33 mmol, 1.0 に相当) かくはん溶液に、室温において、アセトニトリル (1.8 mL, 0.85 mmol, 2.5 に相当) 中の 0.45M のテトラゾール溶液、続いてビスN,N-ジイソプロピルアミノ)メチルホスホラミダイト (114  $\mu$ L, 0.396 mmol, 1.2 に相当) を加えた。混合物を 2 時間室温でかくはんした後、出発物質の消滅、そして非極性生成物の生成が TLC によって示された。減圧環境および室温のもとで反応混合物を濃縮した後、残留物は EtOAc (5 mL) で粉砕された。沈殿したテトラゾール塩をろ過し、減圧環境のもとでろ液を濃縮した。

## 【0183】

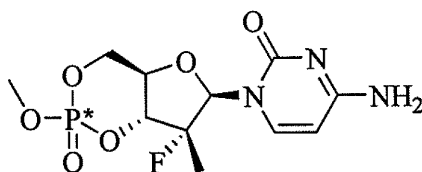
上記の残留物をジクロロメタン (3 mL) 中のジクロロメタンによって再溶解し、室温において 77% m-CPBA (21 mg, 0.395 mmol, 1.2 に相当) を加えた。5 分後、反応が完了したことが TLC によって示された。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル ショート カラムを用いたクロマトグラフにかけることで、白い固形状の純生成物が作り出された (3.4 mg, 9% の全収率、2 段階)。

## 【0184】

4 のデータ:  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): -3.33.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.03 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.17 (d,  $J=20.4\text{Hz}$ , 1H), 4.66 (dd,  $J=9.3, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.29 ~ 4.23 (m, 1H), 3.82 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 3H), 3.37 (クインテット,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.22 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$  376 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

## 【0185】

4-アミノ-1-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2 $^5$ -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-1H-ピリミジン-2-オン (5) の調製



5

## 【0186】

乾燥ピリジン (21 mL) 中の 4-アミノ-1-((2R,3R,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オンのかくはん溶液 (1.0 g, 3.86 mmol, 1.0 に相当) に、室温において、アセトニトリル (21 mL, 9.5 mmol, 2.5 に相当) 中の 0.45 M のテトラゾール溶液を、続いてビス (N,N-ジイソプロピルアミノ)メチルホスファイト (1.3 mL, 4.6 mmol, 1.2 に相当) を加えた。混合物を 2 時間室温でかくはんした後、出発物質および 1 種類の非極性生成物が消滅していることが TLC によって示された。反応混合物を減圧環境および室温のもとで濃縮し、

残留物を EtOAc (25 mL) で粉砕した。沈殿したテトラゾール塩をろ過し、減圧環境のもとでる液を濃縮した。粗化合物にカラム クロマトグラフィー (SF25-40g, Analogix 0 ~ 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 勾配、1h) をかけることで、白い粉末状の純生成物が作り出された (34 mg、27 % の収率)。

【 0 1 8 7 】

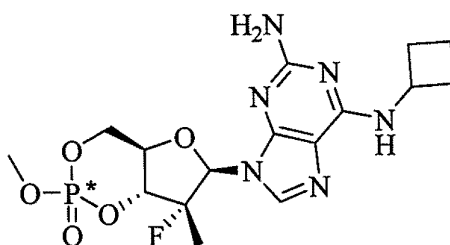
ジクロロメタン (3 mL) 中の ホスファイト のかはん溶液 (334 mg、1.05 mmol) に、室温において 77% m-CPBA (309 mg、1.26 mmol、1.2 に相当) を加えた。5 分後、反応が完了したことが TLC によって示された。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル ショート カラムを用いたクロマトグラフにかけることで、白い固形状の純生成物が作り出された (80 mg、23% の収率)。<sup>1</sup>H NMR により、この生成物はシスおよびトランス異性体、ならびにこれらのジアステレオマーであることが示された。

【 0 1 8 8 】

5 のデータ : <sup>31</sup>P NMR (162 MHz、CD<sub>3</sub>OD) : -0.70、-2.22、-2.77 (マイナー)、-3.46 (メジャー)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) : 7.62 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.41 (d、J=21.2Hz、1H)、5.97 (d、J=7.2Hz、1H)、4.77 ~ 4.57 (m、2H)、4.48 ~ 4.18 (m、4H)、3.88 (d、J=11.2Hz) および 3.87 (d、J=12.0Hz、合計 3H)、1.55 および 1.39 (2 の d、J=22.4Hz、3H)。MS (ESI) m/z 336 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 1 8 9 】

N<sup>6</sup>-シクロブチル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2<sup>5</sup>-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2,6-ジアミン (6)



6

【 0 1 9 0 】

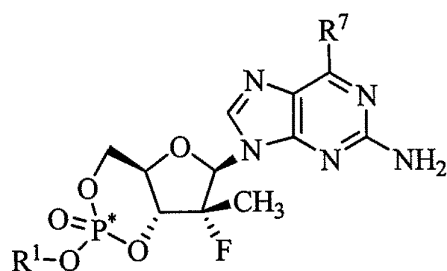
化合物6 は、化合物 4 の調製で述べられているものと類似した手順によって調整した。ただし、6-ヒドロキシ-プリン誘導体の代わりに、N<sup>6</sup>-シクロブチル-アミノ-プリン誘導体 が用いられた。

【 0 1 9 1 】

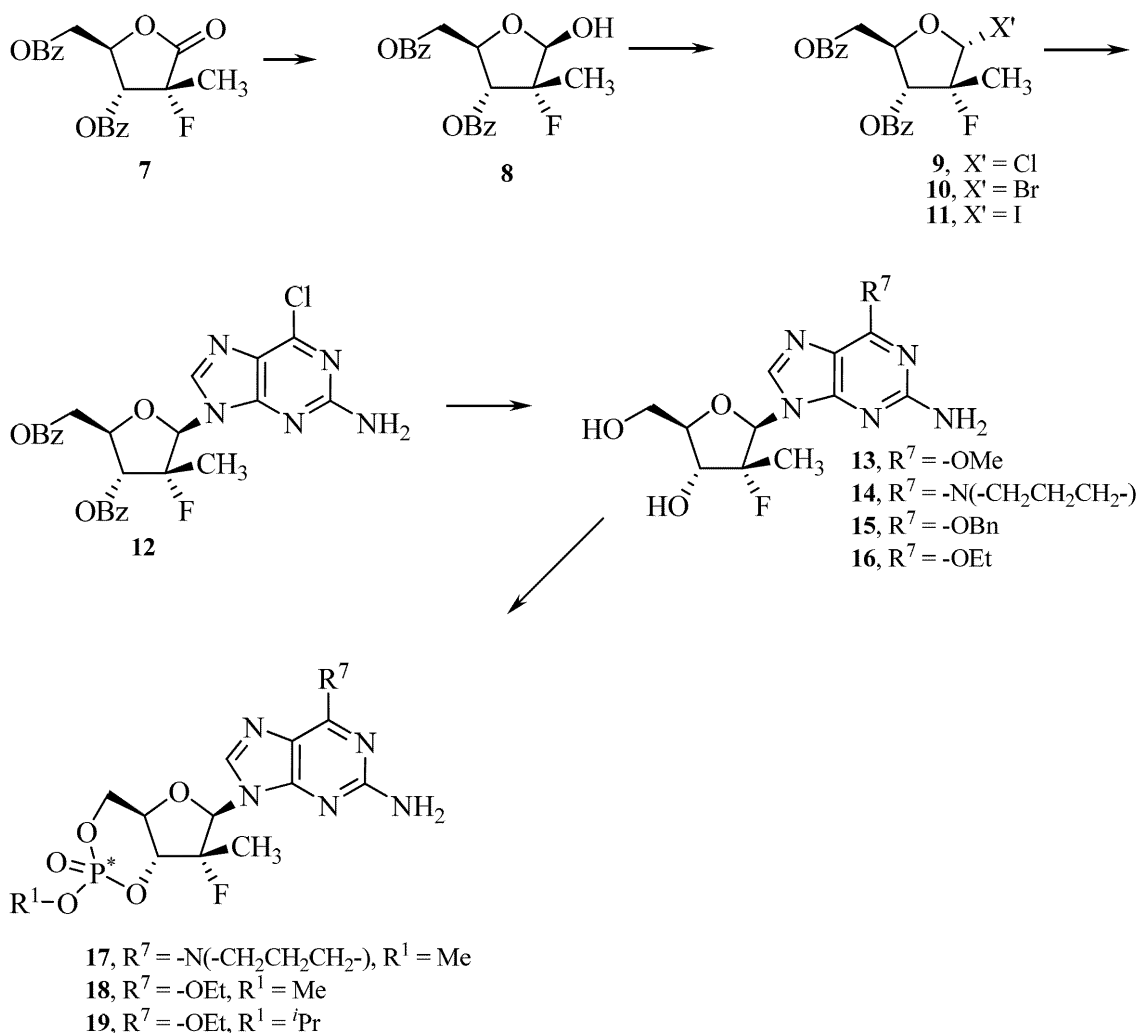
6 のデータ : <sup>31</sup>P NMR (162 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : -1.26、-3.64。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.49 および 7.48 (2 の s、1H)、6.02 (bs、2H)、5.97 (d、J=19.2Hz、1H)、4.88 (bs、1H)、4.73 (bs、1H)、4.65 ~ 4.58 (m、2H)、4.53 ~ 4.37 (m、2H) 3.95 および 3.91 (2 の d、J=11.6Hz、3H-)、2.42 (bs、2H)、2.00 ~ 1.95 (m、2H)、1.79 ~ 1.73 (m、2H)、1.38 (重複 d、J=22.4Hz、3H)。MS (ESI) m/z 429 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 1 9 2 】

同じ構造を持つ化合物の調製法



を以下に示す。下記の図においては、化合物 17 および 3 は同一であることが示されている。



#### 【 0 1 9 3 】

化合物 (7) は、米国公開出願番号 2008/0139802 (WO 2008/045419 に相当) のページ 5、WO 2006/012440 のページ 11 ~ 13、および WO 2006/031725 のページの 20 ~ 22 および 30 ~ 31 (それぞれ参照することで組み込まれている) に開示されているプロセスによって調製できる。

#### 【 0 1 9 4 】

収束グリコシル化経路を用いた 2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルプリンヌクレオシド、および該当するヌクレオチドホスホロアミダートの調製法は、3,5-ジ-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルリボノラクトンの合成技術の発展により確立された (Chun, K.、Wang, P.、国際特許出願WO 2006/031725)。

## 【0195】

Vorbrueggen タイプのルイス酸触媒カップルおよび 3,5-ジ-0-ベンゾイル-2-デオキシ-2-フルオロ-2-C-メチルリボノラクトンのリボノラクトル 1-0-アセテートの使用を数回試行したところ、カップリングの収率は非常に低いことが判明したほか、好ましくない  $\alpha$ -アノマーが主な生成物であった。リボノラクトル(8)を用いた Mitsunobu カップリングによって、望ましい生成物が作り出されたが、立体選択性を得ることはできなかった。また、クロマトグラフ分離が非常に難しいことから、この手順単独においても収率が 6 ~ 10 % と好ましくなかったほか、同手順を測定することはできなかった。

## 【0196】

そのため、プリン塩基のハロ糖および塩を用いた  $S_N2$  タイプの反応が好ましいアプローチとなった。ここでも、どのようにすれば高収率で  $\beta$ -ハロ糖を立体選択的に得て、 $S_N2$  タイプの反応において予期される構成の反転を活用できるかが課題となった。一般的な方法では、砂糖の 1-0-アセテートのアノマー混合物を HCl または酢酸中の HBr で処理することになる。ただし、この方法では好ましくないアノマー混合物が生じてしまう。(Li AlH(*t*-BuO)<sub>3</sub> または Red-Al などによって)ラクトンを減らすことで、最初は  $\beta$  /  $\alpha$  アノマーの生成割合を 2:1 にすることができるが、初期の精製以降は、シリカゲルカラムによる過によって、油がゆっくりアノマー化することで、ラクトールの純粋結晶の  $\beta$ -アノマーが生成される(8)。このプロセスは、 $\beta$ -結晶を加えれば、大気温度においては数日、50°C においては 5 ~ 17 時間促進することができる。大気温度において、ラクトールをジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒に入れると、ゆっくりとアノマー化して 2:1 の均衡に戻ることが観察された。このプロセスは、溶液を冷やすことで(-20°C など)で、大幅に遅らせることができる。

## 【0197】

N-クロロスクシンイミド(NCS)による  $S_N2$  機構を介して塩素化を行うことで、 $\beta$ -クロロ糖(9)が立体特異的に、そしてほぼ定量的収率で生成された。

## 【0198】

$\beta$ -ブロモ糖分(10)を生成するため、N-ブロモスクシンイミド(NBS)や酢酸中の HBr など、数々の臭素化条件で実験を試みた。とりわけ、トリフェニルホスフィン(PPh<sub>3</sub>)や四臭化炭素(CBr<sub>4</sub>)を組み合わせ、一般的な臭素化反応を行ってみた(『Hooz et al, Can. J. Chem., 1968, 46, 86-87』など)。低温(-10 ~ -20°C)を維持した状態で塩化メチレンを溶媒として用いた場合に、 $\beta$  /  $\alpha$  異性体の割合は 10:1 よりも高くなるという(80%を超える収率)好ましい結果を得ることができた。出願者は、このような反応タイプにおいて、これほどまでに高いレベルの立体選択性を達成できたケースはこれまでの文献には記されていないと考えている。その他の所見として、大気温度よりも低い温度(望ましくは約 -20°C)で臭素化を実施し、反応が完了してから可能な限り早く、冷えた反応液を同環境にさらせば、ブロモ糖のアノマー化を最小限に抑えることができることが観察された。ブロモ糖は、シリカゲルカラムを用いた過によって精製できる。ブロモ糖をシリカゲルで処理すれば、温度が上がっても事実上安定する。

## 【0199】

ヨード糖(11)は同様の方法で調製した。これは、プリンと結合させることで、主要な中間体(12)を生成することができる。

## 【0200】

Bauta et al(国際特許出願WO 2003/011877)に記されている一般的なプリン結合方法を用いることで、 $\beta$ -ブロモ糖(10)をアセトニトリル内の *t*-ブタノールにおいて 6-クロロ-2-アミノ-プリンのカリウム塩と結合させた。反応には、大気温度において 1 週間以上かかった。この反応は最適化され、50°C において 24 時間で完了した。シリカゲルカラムによる過によって部分精製した後、アノマー混合物を分離した(63%の収率、 $\beta$  /  $\alpha$  の割合は 14:1)。 $\beta$ -アノマー(12)はメタノール溶液の中で選択的に結晶化することができた。これにより、ブロモ糖(10)から望ましい純  $\beta$ -アノマー(6)が生成された(55%の収率)。

## 【0201】

主要中間体 12 を手元に用意することで、非保護 2-アミノ-6-置換プリン (13-16 など) への変換を実現できた。環状リン酸エステル誘導体 (17-19 など) は、『Can J. Chem., 1993, 71, 855』または米国仮特許出願番号 61/060、683 (2008 年 6 月 11 日に提出) のページ79-89)。

## 【0202】

((2R,3R,4R,5R)-3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル安息香酸エステル (8) の合成

機械的かくはん器、増設漏斗、温度計が備わった 5 L の乾燥 3 口丸底フラスコに、ラクトン ((2R,3R,4R)-3-(ベンゾイルオキシ)-4-フルオロ-4-メチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)メチル安息香酸エステル (7、379 g、1.018 mol) を加えた。固体を無水 THF (1.75 L) 内で溶解した後、窒素雰囲気のもとで -30 °C にまで冷却した。-30 °C の温度を維持したまま、水素化リチウムトリ-3級-ブトキシアルミニウム (THF 内で 1.0 M、1.527 L) の溶液を、かくはんしながら 1 時間かけてラクトン溶液に加えた。すべて加えた後、温度をゆっくりと上げ、TLC (ラクトール  $R_f$  0.4、30% の EtOAc / ヘキサン勾配) による反応を起こした。反応は 1 時間 15 分後に完了した (温度は -10 °C に達した)。増設漏斗でエチルアセテート (900 mL) を加えることで、反応を抑えた。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL) を 0 °C で加えた。にじんだ混合物を 10 L の丸底フラスコに注いだ。固形の残留物をろ過し、エチルアセテート (2 x 200 mL) で洗った。ろ液をフラスコに注いだ溶液と組み合わせ、この組み合わせた溶液を減圧環境のもとで濃縮した。油のような残留物をエチルアセテート (2 L) で溶かし、3 N HCl (600 mL) で洗った。エチルアセテート (3 x 400 mL) で水層を逆抽出した。組み合わせた有機層を水 (3 x 800 mL)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (400 mL)、塩水 (400 mL) で洗った。有機溶液を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過した後、減圧環境のもとで濃縮することで、薄茶色の油のような残留物が生成された。この残留物をプラグ カラム (2.2 kg の 40 ~ 63 ミクロン シリカゲル、6 L 焼結ガラス漏斗に収納、シリカゲルは長さ 22 cm、直径 15 cm) で精製した。この際、吸引しながら、5%、10%、20%、30% のエチルアセテート / ヘキサンで段階的勾配を使用した (それぞれ約 5 L)。留分を含む生成物を組み合わせ、減圧環境のもとで濃縮したところ、非常に厚い無色の液体が生成された (310.4 g)。

## 【0203】

50 °C 真空 (0.2 mmHg) 下、結晶ベータ生成物をシードとして加えたところ (約 100 mg を広範囲に加えた)、液体はゆっくりと固形化された。この固形化プロセスは、真空環境の有無にかかわらず、50 °C において 20 時間で完了した。収集した白い個体 (293.8 g、77%) の融点は 79 ~ 80 °C であり、NMR が示した / の比率は 20:1 である。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) -異性体、 = 5.20 (dd、1 H、OH)。 -異性体、 = 5.40 (dd、1 H、OH)。( -ラクトール)。(  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 7.99 (m、2 H、芳香族)、7.93 (m、2 H、芳香族)、7.70 (m、1 H、芳香族)、7.61 (m、1 H、芳香族)、7.55 (m、2 H、芳香族)、7.42 (m、2 H、芳香族)、7.32 (dd、1 H、C1-H)、5.54 (dd、1 H、3-H)、5.20 (dd、1 H、OH)、4.55 ~ 4.50 (m、1 H、C5-Ha)、4.46 ~ 4.40 (m、2H、C5-Hb および C4-H)、1.42 (d、3 H、 $\text{CH}_3$ )。

## 【0204】

((2R,3R,4R,5R)-3-(ベンゾイルオキシ)-5-クロロ-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル安息香酸エステル (9) の合成

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 中の化合物 8 (1.0 g、2.67 mmol) と  $\text{PPh}_3$  (1.4 g、5.34 mmol) の混合物に、0 °C において NCS (1.07 g、8.01 mmol) を小分けにして加えた。次に、生成された混合物を室温において 1 時間かくはんしてから、シリカゲルカラムに注ぎ、圧力をかけながら EtOAc / ヘキサン (1:4) で溶出した。適宜に収集した留分を組み合わせ、濃縮した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で複数回同時蒸発させた (1.0 g、95%)。この生成物は、次の手順で使用する。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) = 8.13 ~ 8.02 (m、4H、芳香族)、7.78 ~ 7.50 (m、芳香族、2H)

、7.53 ~ 7.43 (m, 4H, 芳香族)、6.01 (s, 1H, H-1)、5.28 (dd, 1H, J = 3.2、5.6 Hz, H-3)、4.88 (m, 1H, H-H-4)、4.77 (dd, 1H, J = 3.2、12.4 Hz, H-5)、4.61 (dd, 1H, J = 4.0、12.4 Hz, H-5')、1.73 (d, 3H, J = 21.6 Hz, CH<sub>3</sub>)。

【0205】

((2R,3R,4R,5R)-3-(ベンゾイルオキシ)-5-ブromo-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル安息香酸エステル(10)の合成

無水ジクロロメタン(5.6 L)を反応器に入れ、

-22 °C 以下まで冷却した。トリフェニルホスフィン(205.4 g、0.783 mol)を冷却した溶媒に加え、懸濁液をかくはんして溶液を生成した。固体状のラクツール(8、209.4 g、0.559 mol)を冷却した溶液に加え、15 分間かくはんした。窒素ガスを流すことで溶液の温度を -22 °C ~ -20 °C に維持しながら、四臭化炭素(278.2 g、0.839 mol)を小分けにして加えた(約30 分)。CBr<sub>4</sub> をすべて加えてから、温度を 20 分かけてゆっくりと -17 °C まで上げた。TLC によると、反応は >95% 完了したと判断される(R<sub>f</sub>s 0.61 ( ), 0.72 ( ), 0.36 ラクツール。20% EtOAc / ヘキサン)。反応溶液は、230 g のフラッシュ クロマトグラフ グレードのシリカゲル(40 ~ 63 ミクロン)が入った容器に即座に移された。かくはんした混合物を、2.5 L の焼結ガラス漏斗に入ったシリカゲル(680 g)のパッドに即座に流した。ろ液は減圧環境のもとで 800 mL にまで濃縮した。<sup>1</sup>H-NMR が示した粗生成物の / 異性体の比率は 10:1 であった。(CDCl<sub>3</sub>) = 6.35、(s、C1-H) 6.43、(d、C1-H)。残留物を、(6 L の焼結ガラス プフナー漏斗に入った 2.1 kg のシリカゲルを用いた)プラグカラムクロマトグラフィーにかけることで精製し、吸引しながら、1%、5%、8%、12% の EtOAc / ヘキサンの段階的勾配(それぞれ約 4 L)で溶出して、非極性不純物を取り除いた。続いて、12%、25% の EtOAc / ヘキサン(合計 6 L)の段階的勾配を使用して、生成物を溶出した。留分を含む生成物は 2 種類の留分に分けて組み合わせ、減圧環境のもとで濃縮した後、真空環境(0.1 mmHg、大気温度、20 時間)で乾燥させることで、無色の油が生成された。主要留分(197 g、89% / = 20:1)。少量の油から結晶化したアルファ異性体を0 °Cで数週間放置し、大きく、薄い板金を得た、融点59-61 °C。以前のより分離度の低い種類のアルファおよびベータ生成物油の混合物から結晶化された純ベータ異性体よりニードルを得た融点 77-79 °C。

<sup>1</sup>H-NMR ( -臭化物)(CDCl<sub>3</sub>): = 8.08 (m, 2 H, 芳香族.), 8.04 (m, 2 H, 芳香族.), 7.62 (m, 1 H, 芳香族.), 7.54-7.45 (m, 3 H, 芳香族.), 7.35 (m, 2 H, 芳香族.), 6.43 (d, 1 H, C1-H), 6.04 (dd, 1 H, C3-H), 4.78-4.73 (m, 2 H, C4-H 及び C5-Ha), 4.63-4.58 (m, 1 H, C5-Hb), 1.76 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>). -臭化物, / = 20:1) (CDCl<sub>3</sub>): 8.13 (m, 2 H, 芳香族.), 8.02 (m, 2 H, 芳香族.), 7.63-7.56 (m, 2 H, 芳香族.), 7.50-7.42 (m, 4 H, 芳香族.), 6.34 (s, 1 H, C1-H), 5.29 (dd, 1 H, C3-H), 4.88 (m, 1 H, C4-H), 4.78 (dd, 1 H, C5-Ha), 4.63 (dd, 1 H, C5-Hb), 1.72 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

【0206】

((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoyloxy)-4-fluoro-5-iodo -4-methyltetrahydrofuran-2-yl)安息香酸メチル (11)の合成

化合物 8 (1 g, 2.67 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(700 mg, 2.67 mmol)、および無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) ヨード(680 mg, 2.68 mmol)のイミダゾール(180 mg, 2.67 mmol)を追加した。得られた混合物を30分攪拌し、シリカゲル カラムに注入し、EtOAc-ヘキサン(1:4)で溶出すると、シロップ状の生成物(1.3g、定量的)が得られ、それをさらにキャラクタリゼーションせずに次の反応で使用した。

【0207】

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロ-フラン-3-イルベンゾエート(12)の合成

12 L三口丸底フラスコに6-クロロ-2-アミノプリン (225.4 g, 1.329 mol)を注入した。無水3級-ブタノール(4.5 L)を追加し、溶液を常温で機械的攪拌機により攪拌した。カリウム3級-ブタノール(固形、151.6 g, 1.35 mol)を攪拌しながら、窒素ガスを流した状態で少しずつ追加した。混合物をさらに30分間室温で攪拌した。5L丸底フラスコに -

臭化物 (10, 197 g, 0.451 mol) と 3L の無水アセトニトリルを常温で追加した。懸濁液臭化物溶液をプリン塩基懸濁液に常温で1分間追加した。5L フラスコをアセトンニトリル (2 x 1L) で洗浄し臭化物を完全に反応混合物に移した。混合物は加熱マントルとコントローラで2時間かけて徐々に 50 °C に加熱し、20時間攪拌された。反応はTLCベータ ( $R_f$  0.28, ヘキサン中30% EtOAc) で示すようにほとんど完了した。反応はsatの追加により急冷された。懸濁液を形成するNH<sub>4</sub>Cl (200 mL) 懸濁された固形物は、2.5L磁器ブフナー漏斗の3cm セライトパッドを通して濾過し、除去した。固形物をトルエン (3x100 mL) で洗浄した。混合されたる液はpH7 (約220 mL) まで 6 N HCl 溶液を追加して中和した。混合物は減圧下で濃縮した。混合物の容量を約3分の1まで減らすとき、追加の誘発固形物も同様に、濾過により除去された。ろ液を約800 mLまでさらに濃縮した。残存物をプラグカラムに入れ (6L焼結ガラスブフナー漏斗に1.6 kg フラッシュグレードシリカゲル)、ヘキサン中10%勾配の酢酸エチル (6L) で溶出 (吸引で) して非分極性不純物を除去し、ヘキサン中30%勾配の酢酸エチルで少量のラクトール (6L) を得た後、ヘキサン中40% ~ 45%勾配の酢酸エチル (4L) で生成物の主要量を溶出した。留分を含む生成物を減圧下で混合、濃縮し、真空化で乾燥し (0.2mmHg、24時間、常温)。白い泡状の固形物を得た (150.7 g, / = 14:1 / NMR.)

<sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>) : = 1.33 (d, 22.4 Hz, 2'-C-CH<sub>3</sub>), :1.55 (d, 22 Hz, 2'-C-CH<sub>3</sub>).

#### 【0208】

生成された混合物の発泡体を常温でメタノール (700 mL) に溶解した。放置中、2時間かけて固形物がゆっくりと形成された。懸濁液を冷凍庫で17時間-5 °C に冷却した。得られた白い固形物を濾過により収集し、冷たいMeOH (-5 °C, 3x60 mL) およびエチルエーテル (3x100 mL) で洗浄した。固形物を真空下 (0.2mmHg、24時間、常温) で乾燥し、110.5 g の生成物を優れたDE(HPLCにより / 99.8:1) で得た。ろ液を部分的に濃縮 (約400 mL) し、60 °C に加熱しながら、さらにMeOH (400 mL) で希釈した。溶液を常温に冷却し、シードして-5 °C に冷却した。2番目の生成物を同様に収集し、洗浄して乾燥させ、同様のジアステレオマー純度を有する白い固形物 (12.26 g) をさらに得た。母液を減圧下で乾燥するまで濃縮した (ca.25 g). 残存物は と 異性体の混合物であった。これに対し自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Analogix, 240 g カートリッジ, ヘキサン中40% ~ 50%酢酸エチル) を実施し、MeOHから再結晶された14.52 g の泡状生成物を得て、それを同様の方法で洗浄、乾燥し、高純度の生成物8.46 g をさらに得た。

#### 【0209】

3つの固形物は同様の純度と判断され、それらを混合して131.2 g の白色結晶物12 (55%はプロモ糖由来、49% はラクトール由来) を得た。Mp 160.5-162.0 °C. HPLC 純度 99.5% (0.20 % アルファを含む)

<sup>1</sup>H-NMR (純 - アノマー, CDCl<sub>3</sub>): = 8.03 (m, 2 H, 芳香族.), 7.93 (m, 2 H, 芳香族.), 7.88 (s, 1 H, C8-H), 7.60 (m, 1 H, 芳香族.), 7.50 (m, 1 H, 芳香族.), 7.44 (m, 2 H, 芳香族.), 7.33 (m, 2 H, 芳香族.), 6.44 (dd, 1 H, C1'-H), 6.12 (d, 1 H, C3'-H), 5.35 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 5.00 (dd, 1 H, C5'-Ha), 4.76 (m, 1 H, C4'-H), 4.59 (dd, 1 H, C5'-Hb), 1.33 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR ( - 異性体, CDCl<sub>3</sub>): = 8.11-8.09 (m, 3 H, 芳香族. and C8-H), 8.01 (m, 2 H, 芳香族.), 7.63 (m, 1 H, 芳香族.), 7.55 (m, 1 H, 芳香族.), 7.48 (m, 2 H, 芳香族.), 7.39 (m, 2 H, 芳香族.), 6.35 (d, 1 H, C1'-H), 5.76 (dd, 1 H, C3'-H), 5.18 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.93-4.89 (m, 1 H, C4'-H), 4.75-4.71 (m, 1 H, C5'-Ha), 4.58-4.54 (m, 1 H, C5'-Hb), 1.55 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>).

#### 【0210】

化合物9からの(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル ベンゾエート (12) の合成

クロロベンゼン (1.5 mL) の化合物9 (450 mg, 2.68 mmol) の溶液に、t-ブタノール (5mL) 主

成分のカリウム塩 (1.37 g, 8.05 mmol)、さらに無水アセトニトリル (5 mL) を室温で追加した。得られた混合物を密閉したチューブで7日間80-140 °Cで攪拌し、HCLで中和した後真空で濃縮した。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc = 2:1) で精製し、白い泡状の化合物12 (90 mg, 15%)を得た。

#### 【0211】

化合物11 から (2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル ベンゾエート (12) を合成

t-ブタノール中 (10 mL) の化合物 11 (1.3 g, 2.68 mmol) に、DMF (10 mL) 中の主成分ナトリウム塩 (1.37 g, 8.05 mmol) を常温で追加した。得られた混合物を15時間攪拌し、真空下で濃縮した。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc = 2:1) で精製し、白い泡状の化合物12 (220 mg, 16%)を得た。

#### 【0212】

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-メトキシ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-オル (13) の合成

250 mL 乾燥丸底フラスコに (2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル ベンゾエート (12, 7.50 g, 14.26 mmol) を注入した。無水メタノール (30 mL) を追加すると、白い懸濁液が形成された。50 °C で、メタノール中ナトリウム・メトキシド溶液 (25%, 19.7 mL, 64.17 mmol) を窒素大気下で乾燥シリンジを使って追加した。白く混濁した反応混合物が形成された。50 °C で3.5時間おいた後、反応は完了し、TLC試験で示されたような出発物質は残存しなかった。混合物を室温に冷却し、氷酢酸 (3 mL) を追加して中和した。白い固形物が濾過され、それをメタノールで洗浄した (3x5 mL)。ろ液を20 g のシリカゲルと混合し、乾燥するまで濃縮した。混合物をシリカゲルカートリッジに合わせて注入し、ジクロロメタン中のメタノール勾配0~15% MeOH を使って、カラムクロマトグラフィーにより分離した。生成物をジクロロメタン中の12%メタノールで溶出した。留分を含む生成物を減圧下で混合、濃縮し、真空化で乾燥し (0.2 mmHg、50 °C、24時間)、白い粉状の固形物 (4.45 g, 98% の収率) を得た、mp 199-202 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): = 8.18 (1 H, s, C8-H), 6.61 (2 H, s, NH<sub>2</sub>), 6.05 (1 H, d, C1'-H), 5.68 (1 H, d, 3'-OH), 5.26 (1 H, m, 5'-OH), 4.23-4.13 (1 H, m, C3'-H), 3.96 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.92-3.83 (2 H, m, C4'-H and C5'-H<sub>a</sub>), 3.70-3.67 (1 H, m, C5'-H<sub>b</sub>), 1.06 (3 H, d, C2'-CH<sub>3</sub>).

#### 【0213】

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-(アゼチジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-オル (14) の合成

350 mL の乾燥密閉圧力フラスコ (ケムグラス) に、(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル ベンゾエート (12, 3.6 g, 6.85 mmol) と150 mL の無水エタノールを追加した。アゼチジン塩酸塩 (2.56 g, 27.4 mmol)、続いてトリエチルアミン (4.16 g, 41.1 mmol) を追加した。5時間密閉した状態で、懸濁液を攪拌し、70 °C に加熱した。出発物質はすべて消費されたが、TLCで示すように、ベンゾイル基は残存した。ナトリウム・メトキシド (7.8 mL、34.3 mmol、メタノール中25%溶液) を混合物に追加し、50 °C で加熱した。反応は3.5時間後に完了した。反応混合物を室温に冷却し、氷酢酸 (0.41 g, 6.85 mmol) を追加して中和した。混合物を減圧下で濃縮し、その後残存物を酢酸エチルで粉砕した。得られた固形物を濾過して除去し、その固形物をEtOAc (2x 15 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残存物をカラムクロマトグラフィー (Analogix, 120 g カートリッジ、DCMで勾配0~5% MeOH) で精製した。留分を含む純生成物を減圧下で混合、濃縮し、明るいピンク色の泡状固形物 (2.15 g, 6.35 mmol, 93%) になるまで乾燥 (50 °C, 0.2 mmHg, 17 時間) した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.00 (s, 1 H, C8-H), 6.03 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.00 (d, 1 H, C

1'-H), 5.64 (d, 1 H, 3'-OH), 5.24 (t, 1 H, 5'-OH), 4.24-4.10 (m, 5 H, N-CH<sub>2</sub> of アゼチジン, C3'-H), 3.90-3.81 (m, 2 H, C4'-H and C5'-H<sub>a</sub>), 3.69-3.64 (m, 1 H, C5'-H<sub>b</sub>), 2.37 (ペンタ, 2 H, アゼチジンの中央 CH<sub>2</sub>), 1.05 (d, 3 H, C2'-CH<sub>3</sub>).

#### 【0214】

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-(ベンジルオキシ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-オル (15)の合成

500 mL乾燥丸底フラスコに、(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ベンゾイルオキシメチル)-4-フルオロ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル ベンゾエート(12, 8.0 g, 15.2 mmol)と無水ベンジルアルコール(128 mL)を追加した。別の250 mL乾燥丸底フラスコに、NaH(鉱油中60%、2.44 g, 60.8 mmol)と無水DMF(40 mL)を追加した。懸濁液を冷水浴中で0°Cで攪拌した。ベンジルアルコール(27 mL)をシリンジを使って1滴ずつ追加した。溶液がゆっくりと生成され、室温の窒素大気下で即座にヌクレオシド懸濁液に移行した。混合物を50°Cに加熱して攪拌した。反応は3時間後に完了し、その後常温に冷却した。4 N HCl to ca. pH=7 (12 mL)を追加して中和した。溶液を減圧下(4 mbar, 90°C 水浴)で濃縮した。白濁した残存物をジクロロメタン(100 mL)で希釈し、水(3x 30 mL)、塩水(30 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。懸濁液を濾過し、ろ液を油性残留物になるまで減圧下で濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー(Analogix, 120 gカートリッジ、DCMで勾配0~8% MeOH)で精製した。生成物をDCM中の4%MeOHで溶出した。留分を含む生成物を減圧下で混合、濃縮し、白色の泡状固形物(4.57 g, 11.7 mmol, 77.2%)になるまで乾燥(50°C, 0.2 mmHg, 17 時間)した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.18 (s, 1 H, 8-H), 7.53-7.51 (m, 2 H, 芳香族-H), 7.43-7.34 (m, 3 H, 芳香族-H), 6.66 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.05 (d, 1 H, C1'-H), 5.67 (d, 1 H, 3'-OH), 5.48 (dd, 2 H, ベンジルのCH<sub>2</sub>), 5.25 (t, 1 H, 5'-OH), 4.18 (dt, 1 H, C3'-H), 3.92-3.82 (m, 2 H, C4'-HおよびC5'-H<sub>a</sub>), 3.71-3.66 (m, 1 H, C5'-H<sub>b</sub>), 1.07 (d, 3 H, C2'-CH<sub>3</sub>).

#### 【0215】

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-エトキシ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-オル (16)の合成

500 mL乾燥丸底フラスコに注入した(12, 11 g, 20.92 mmol)。無水エタノール(210 mL)、続いて無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(28.91 g, 209.2 mmol)を追加した。懸濁液を攪拌し、窒素下で5.5時間、75°Cに加熱した。その時点でTLC試験により出発物質はすべて消費された。混合物を室温に冷却し、固形物を濾過した。ろ液に氷酢酸(2.52 g)を加えてpH~7に中和し、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール内で溶解し、シリカゲル(15 g)と混合した。粗生成物の乾燥混合物およびシリカゲルを空のカートリッジに移してから、カラムクロマトグラフィー(Analogix 220 g、DCM中の0~15% MeOH勾配)によって分離させることで、白いフォーム固体状の生成物(5% MeOH / DCM)が生成された(3.73 g, 54.5%)。2つめの白い個体もカラムから分離した(10% MeOH / DCM、1.44 g)。これは、ヌクレオシドの2種類のダイマーの混合物である。より極性の高い、3つめの白い個体もカラムから収集された(15% MeOH / DCM、0.47 g)。これは、ヌクレオシドのトリマーの混合物である。生成物のHPLC純度は99.94%である。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.16 (s, 1 H, 8-H), 6.55 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.04 (d, 1 H, C1'-H), 5.66 (d, 1 H, 3'-OH), 5.24 (m, 1 H, 5'-OH), 4.44 (q, 2 H, 6-OCH<sub>2</sub>), 4.23 ~ 4.08 (m, 1 H, C3'-H), 3.91 ~ 3.82 (m, 2 H, C4'-H および C5'-H<sub>a</sub>), 3.71 ~ 3.66 (m, 1 H, C5'-H<sub>b</sub>), 1.36 (t, 3 H, エチルのCH<sub>3</sub>), 1.06 (d, 3 H, C2'-CH<sub>3</sub>)。

#### 【0216】

17の前駆体である6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-テトラヒドロ-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン ホスファイトの合成

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-アゼチジン-1-イル-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-ヒドロ

キシルメチル-4-メチル-テトラヒドロ-フラン-3-オル (14、340 mg、1.0 mmol) を大気温度において無水ピリジン (6 ml) で溶解した。アセトニトリル (5.5 mL、2.5 mmol) 中の 0.45 M の 1H-テトラゾール溶液、続いてビス(N,N-ジイソプロピルアミノ)メチル ホスホラミダイト (317  $\mu$ L、1.1 mmol) を加えた。この混合物を、大気温度において 17 時間かくはんした。減圧環境のもとで溶媒を濃縮し、残留物をエチルアセテート (20 mL) で破碎した。これによって生じた塩の沈殿物をろ過によって取り除き、ろ液を減圧環境で濃縮した。この残留物を、エチルアセテート / ヘキサン勾配 (40 ~ 80 %) を用いたシリカゲル カラム クロマトグラフィーにかけて精製した。留分を含む生成物を組み合わせ、濃縮することで、白い固体が生成された (47 mg、12% の収率)。

【0217】

6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロフロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン (17、cf. 3) の合成

ジクロロメタン (2 mL) 中の環状ホスファイトのかくはん溶液 (47 mg、0.12 mmol) に、大気温度において 77% mCPBA (32mg、0.14 mmol) を加えた。5 分後、溶液を減圧環境のもとで濃縮した後、残留物をエチルアセテート / ヘキサン勾配 (80 ~ 100 %) を用いたシリカゲル カラム クロマトグラフィー (4 g) にかけて精製した。純生成物の留分を組み合わせ、減圧環境のもとで濃縮することで、白い固体が生成された (21 mg、43%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.45 および 7.44 (2 の s、1H)、5.45 (d、J=20Hz、1H)、4.89 ~ 4.41 (m、10H)、3.93 (app. t、J=13.0Hz、3H)、2.49 (bs、2H)、1.39 (重複 d、J=22.4Hz、3H)。MS (ESI) m/z 415 (M+H)<sup>+</sup>。

$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = -1.26、-3.58。

【0218】

6-エトキシ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2,5-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン (18) の合成

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-エトキシ-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-ヒドロキシルメチル-4-メチル-テトラヒドロ-フラン-3-オル (16、150 mg、0.46 mmol) を、0 °C において無水ピリジン (2 ml) で溶解した。次に、アセトニトリル (2.55 mL) 中の 0.45 M の 1H-テトラゾール溶液、続いてビス(N,N-ジイソプロピルアミノ)メチルホスホラミダイト (0.16 mL、0.55 mmol) を加えた。この混合物を 5 時間かけて、ゆっくりと大気温度にまで温めた。TLC によって反応が完了したことが示された。水 (0.1 mL) を加えて反応を抑えた。減圧環境のもとで反応溶液を濃縮し、残留物をエチルアセテート (5 mL) で破碎した。これによって生じた白い沈殿物をろ過によって取り除き、ろ液を減圧環境のもとで濃縮した。これによって生成された中間体環状ホスファイトをアセトニトリル (2 mL) で溶かしてから、大気温度において t-ブチルヒドロペルオキシド (水分中 70%、0.25 mL) で 17 時間処理した。TLC によって反応が完了したことが示された。反応溶液を減圧環境のもとで濃縮した後、残留物をカラム クロマトグラフィー (Analogix、0 ~ 10% の IPA / DCM 勾配を使用) で精製した。留分を含む生成物を組み合わせ、減圧環境のもとで濃縮することで、2 種類のジアステレオマーの混合物 (約 2:1 の割合) である白い固体が生成された (80 mg、34% の収率)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  = 8.16 (s、1.5H)、6.65 (s、2H)、6.55 (bs、1H)、6.28 (d、J = 20.8 Hz、1.5H)、4.78 ~ 4.60 (m、4.5H)、4.45 (q、J = 6.8 Hz、1H)、4.44 (q、J = 6.8 Hz、2H)、4.28 ~ 4.22 (m、1.5H)、3.83 (d、J = 11.6 Hz、1.5H)、3.76 (d、J = 11.6 Hz、3H)、1.36 (t、J = 7.2 Hz、1.5H)、1.36 (t、J = 7.2 Hz、3H)、2.46 (d、J = 22.4 Hz、1.5H)、2.44 (d、J = 22.8 Hz、3H)。

$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  = -3.25、-4.16。

LRMS (ESI) : [M + H]<sup>+</sup> を  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_6\text{P}$  404.3 に対して算出した結果、404.3 となった。

【0219】

6-エトキシ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-イソプロポキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2,5-フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イルアミン(19)の合成

(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-エトキシ-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-ヒドロキシルメチル-4-メチル-テトラヒドロ-フラン-3-オル(16、150 mg、0.46 mmol)を、0 °Cにおいて無水ピリジン(2 ml)で溶解した。次に、アセトニトリル(2.55 mL)中の0.45 Mの1H-テトラゾール溶液、続いてビス(N,N-ジイソプロピルアミノ)イソプロピルホスホラミダイト(0.16 mL、0.55 mmol、1.2に相当)を加えた。この混合物を3時間かけて、ゆっくりと大気温度にまで温めた。TLCによって反応が完了したことが示された。水(0.1 mL)を加えて反応を抑えた。減圧環境のもとで反応溶液を濃縮し、残留物をエチルアセテート(5 mL)で破碎した。これによって生じた白い沈殿物をろ過によって取り除き、ろ液を減圧環境のもとで濃縮した。これによって生成された中間体環状ホスファイトをアセトニトリル(2 mL)で溶かしてから、大気温度においてt-ブチルヒドロペルオキシド(水分中70%、0.19 mL)で5時間処理した。TLCによって反応が完了したことが示された。反応溶液を減圧環境のもとで濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィー(Analox、0 ~ 5%のIPA/DCM勾配を使用)で精製した。2種類のジアステレオマー(19aおよび19b)は分離することができた。それぞれのジアステレオマーを含む留分を別々に組み合わせた後、減圧環境のもとで濃縮したところ、それぞれのジアステレオマー20 gを含む白い固体が生成された(合計収率は20%)。

19a

$^{31}\text{P}$ -NMR(162 MHz、DMSO) : -6.49。

$^1\text{H}$ -NMR(400 MHz、DMSO) :  $\delta$  = 8.17 (s、1H)、6.47 (bs、2H)、6.27 (d、J = 21.2 Hz、1H)、4.73 ~ 4.62 (m、4H)、4.45 (q、J = 7.0 Hz、2H)、4.27 ~ 4.21 (m、1H)、1.39 ~ 1.34 (m、9H)、1.20 (d、J = 22.8 Hz、3H)。

MS (ESI) : m/z 432.4 [M + H] $^{+}$ 。

19b

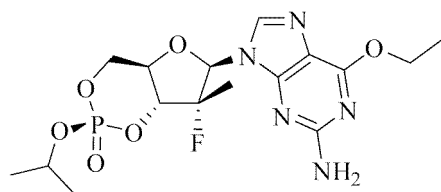
$^{31}\text{P}$ -NMR(162 MHz、DMSO) :  $\delta$  = -4.68。

$^1\text{H}$ -NMR(400 MHz、DMSO) :  $\delta$  = 8.15 (s、1H)、6.63 (s、2H)、6.27 (d、J = 21.2 Hz、1H)、4.74 ~ 4.58 (m、4H)、4.45 (q、J = 6.4 Hz、2H)、4.42 ~ 4.37 (m、1H)、1.36 (t、J = 7.2 Hz、3H)、1.32 (d、J = 3.6 Hz、3H)、1.30 (d、J = 3.6 Hz、3H)、1.22 (d、J = 22.8 Hz、3H)。

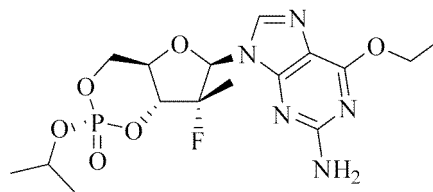
MS (ESI) : m/z 432.4 [M + H] $^{+}$ 。

【0220】

19a および 19b の構造を以下に記す。



19a



19b

【0221】

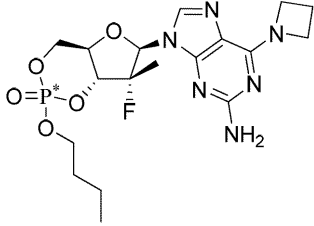
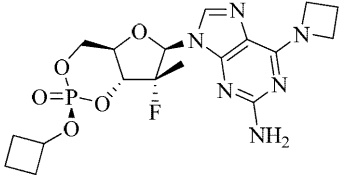
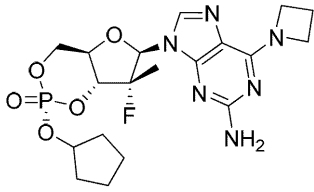
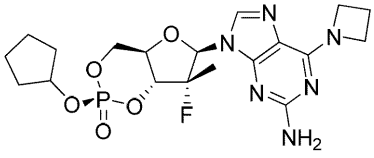
以下の化合物は、ここに記されている手順に基づいて調製された。例41は例44の接触水素化によって調製された。また、例45は類似した方法で例48から調製された。一部の化合物のジアステレオマーについては特定できたが、絶対立体化学が不明な場合には同じ構造を示す。

【0222】

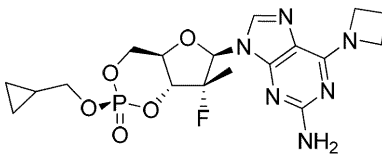
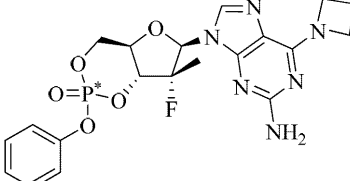
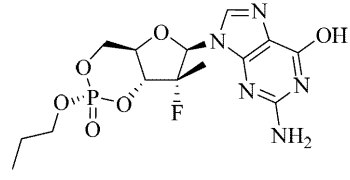
【表 1】

例番号	構造	化学名	解析データ
20		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フル オロ-2-メトキシ-7-メチル- 2-オキシ-テトラヒドロ- 2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオ キサホスフィニン-6-イル)- N <sup>6</sup> -プロピル-9H-プリン- 2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -1.22、 - 3.64。 MS (ESI) m/z 417 (M+H) <sup>+</sup> 。
21		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-エト キシ-7-フルオロ-7-メチル- 2-オキシ-テトラヒドロ- 2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオ キサホスフィニン-6-イル)- N <sup>6</sup> -プロピル-9H-プリン- 2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.78。 MS (ESI) m/z 431.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
22		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フル オロ-7-メチル-2-オキシ-2- プロポキシ-テトラヒドロ- 2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオ キサホスフィニン-6-イル)- N <sup>6</sup> -プロピル-9H-プリン- 2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.75。 MS (ESI) m/z 445.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
23		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フル オロ-2-イソプロポキシ-7- メチル-2-オキシ-テトラヒ ドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2] ジオキサホスフィニン-6- イル)-N <sup>6</sup> -プロピル-9H-プ リン-2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -5.77。 MS (ESI) m/z 445.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
24		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-ブト キシ-7-フルオロ-7-メチル- 2-オキシ-テトラヒドロ- 2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオ キサホスフィニン-6-イル)- N <sup>6</sup> -プロピル-9H-プリン- 2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.74。 MS (ESI) m/z 459.4 (M+H) <sup>+</sup> 。

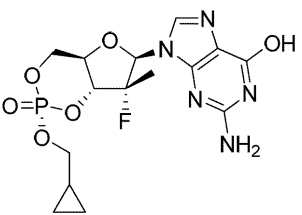
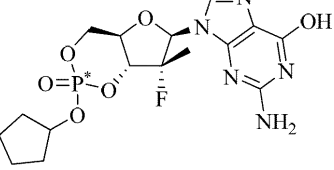
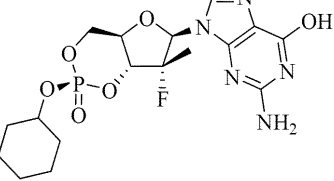
例番号	構造	化学名	解析データ
25		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-フェノキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-N <sup>6</sup> -プロピル-9H-プリン-2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -10.84。 MS (ESI) m/z 479.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
26		N <sup>6</sup> -シクロペンチル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2,6-ジアミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -1.20、-3.64。 MS (ESI) m/z 443 (M+H) <sup>+</sup> 。
27		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.78。 MS (ESI) m/z 429.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
28a		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロポキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7.95 (s, 1H)、6.22 (d, J = 20.8Hz, 1H)、6.07 (s, 2H)、4.65 ~ 4.75 (m, 1H)、4.50 ~ 4.65 (m, 1H)、4.15 ~ 4.45 (m, 5H)、3.95 ~ 4.10 (m, 3H)、2.30 ~ 2.40 (m, 2H)、1.60 ~ 1.70 (m, 2H)、1.20 (d, J = 22.8Hz, 3H)、0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H)。 MS (ESI) m/z 443.14 (M+1) <sup>+</sup> 。
28b		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロポキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.75。 MS (ESI) m/z 443.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
29		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-イソプロポキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イ	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -5.77。 MS (ESI) m/z 443.3 (M+H) <sup>+</sup> 。

例番号	構造	化学名	解析データ
		ル)-9H-プリン-2-イラミン	
30		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ブトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO):</b> δ 7.91 (s, 1H), 6.21 (d, J = 20.8Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.50-4.75 (m, 3H), 3.90-4.40 (m, 7H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.15 (d, J = 22.8Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2Hz, 3H). <b>MS(ESI), m/z</b> 457.17(M+1) <sup>+</sup> .
31		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロブトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) :</b> δ 7.95 (s, 1H) 、 6.25 (d, J = 22.2Hz, 1H) 、 5.99 (s, 2H) 、 4.74 ~ 4.83 (m, 1H) 、 4.60 ~ 4.69 (m, 2H) 、 4.19 ~ 4.31 (m, 6H) 、 2.30 ~ 2.39 (m, 2H) 、 2.22 ~ 2.27 (m, 4H) 、 1.67 ~ 1.75 (m, 1H) 、 1.46 ~ 1.58 (m, 1H) 、 1.19 (d, J = 22.4Hz, 3H) 、 <b>MS (ESI) 、 m/z</b> 455.2 (M+1) <sup>+</sup> .
32a		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロペンチルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) :</b> δ 7.96 (s, 1H) 、 6.21 (d, J = 21.2Hz, 1H) 、 6.07 (s, 2H) 、 4.85 ~ 4.95 (m, 1H) 、 4.55 ~ 4.70 (m, 2H) 、 4.00 ~ 4.45 (m, 6H) 、 2.30 ~ 2.40 (m, 2H) 、 1.75 ~ 1.85 (m, 3H) 、 1.50 ~ 1.70 (m, 5H) 、 1.20 (d, J = 22.4Hz, 6H) 。 <b>MS (ESI) 、 m/z</b> 469.11 (M+1) <sup>+</sup> .
32b		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロペンチルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) :</b> δ 7.94 (s, 1H) 、 6.24 (d, J = 20.8Hz, 1H) 、 5.85 (s, 2H) 、 4.85 ~ 4.95 (m, 1H) 、 4.60 ~ 4.75 (m, 2H) 、 4.00 ~ 4.60 (m, 6H) 、 2.30 ~

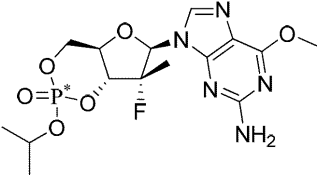
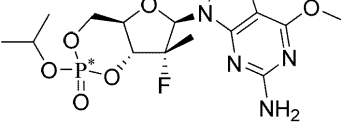
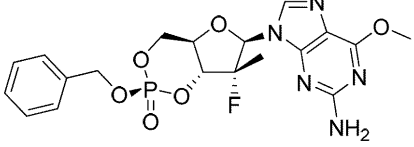
例番号	構造	化学名	解析データ
			2.40 (m, 2H) 、 1.80 ~ 1.90 (m, 3H) 、 1.70 ~ 1.80 (m, 3H) 、 1.50 ~ 1.60 (m, 2H) 、 1.14 (d, J = 22.4Hz, 6H) 。 <b>MS (ESI)</b> 、 m/z 469.10 (M+1) <sup>+</sup> 。
33a		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロヘキシルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)</b> : δ 7.94 (s, 1H) 、 6.23 (d, J = 21.2Hz, 1H) 、 5.80 (s, 2H) 、 4.55 ~ 4.75 (m, 2H) 、 4.35 ~ 4.45 (m, 2H) 、 4.00 ~ 4.35 (m, 5H) 、 2.30 ~ 2.40 (m, 2H) 、 1.85 ~ 2.00 (m, 2H) 、 1.65 ~ 1.80 (m, 2H) 、 1.50 ~ 1.65 (m, 2H) 、 1.40 ~ 1.50 (m, 1H) 、 1.10 ~ 1.40 (m, 6H) 。 <b>MS (ESI)</b> 、 m/z 483.13 (M+1) <sup>+</sup> 。
33b		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロヘキシルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)</b> : δ 7.97 (s, 1H) 、 6.20 (d, J = 21.6Hz, 1H) 、 6.05 (s, 2H) 、 4.65 ~ 4.75 (m, 1H) 、 4.50 ~ 4.65 (m, 1H) 、 4.30 ~ 4.45 (m, 3H) 、 4.10 ~ 4.30 (m, 4H) 、 2.30 ~ 2.40 (m, 2H) 、 1.80 ~ 1.90 (m, 2H) 、 1.60 ~ 1.70 (m, 2H) 、 1.40 ~ 1.60 (m, 3H) 、 1.15 ~ 1.40 (m, 6H) 。 <b>MS (ESI)</b> 、 m/z 483.13 (M+1) <sup>+</sup> 。
34a		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロプロピルメトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)</b> : δ 8.03 (s, 1H) 、 6.29 (d, J = 21.6Hz, 1H) 、 6.16 (s, 2H) 、 5.10 ~ 5.25 (m, 1H) 、 4.60 ~ 4.85 (m, 2H) 、 4.15 ~ 4.50 (m, 5H) 、 2.30 ~ 2.45 (m, 4H) 、 2.10 ~ 2.25 (m, 2H) 、 1.70 ~ 1.80 (m, 1H) 、 1.50 ~

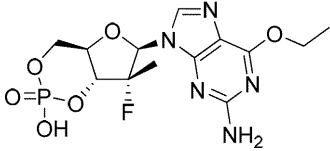
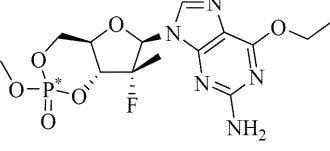
例番号	構造	化学名	解析データ
			1.60 (m, 1H)、1.28 (d, J = 22.8Hz, 3H)。 <b>MS (ESI)</b> 、m/z 455.13 (M+1) <sup>+</sup> 。
34b		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロプロピルメトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)</b> : δ = 7.95 (s, 1H)、6.23 (d, J = 20.8Hz, 1H)、5.85 (s, 2H)、4.60 ~ 4.80 (m, 3H)、4.10 ~ 4.40 (m, 6H)、2.30 ~ 2.40 (m, 2H)、2.20 ~ 2.30 (m, 4H)、1.60 ~ 1.75 (m, 1H)、1.45 ~ 1.55 (m, 1H)、1.18 (d, J = 22.8Hz, 3H)。 <b>MS (ESI)</b> 、m/z 455.13 (M+1) <sup>+</sup> 。
35		6-アゼチジン-1-イル-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-フェノキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b> : δ -10.84。 <b>MS (ESI)</b> m/z 477.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
36a		2-アミノ-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロポキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィン-6-イル)-9H-プリン-6-オル	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ 10.80 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.34 (s, 1H)、6.65 (s, 2H)、6.18 (d, J = 20.8 Hz, 1H)、4.78 ~ 4.57 (m, 2H)、4.41 (m, 1H)、4.03 (q, J = 8.0 Hz, 2H)、1.65 (セクステット, J = 7.2 Hz, 2H)、1.24 (d, J = 22.8 Hz, 3H)、0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 <b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ -4.05。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 404.3 に対して算出した結果、404.3 となった。

例番号	構造	化学名	解析データ
36b		2-アミノ-9- ((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-フル オロ-7-メチル-2-オキソ-2- プロポキシ-テトラヒドロ- 2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオ キサホスフィニン-6-イル)- 9H-プリン-6-オル	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ 10.77 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.34 (s, 1H)、6.53 (bs, 2H)、6.19 (d, J = 20.8 Hz, 1H)、4.74 ~ 4.61 (m, 2H)、4.24 (m, 1H)、4.08 (q, J = 8.4 Hz, 2H)、1.72 (セクステット, J = 7.2 Hz, 2H)、1.22 (d, J = 22.8 Hz, 3H)、0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 <b><sup>31</sup>P NMR</b> (162 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -5.36。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P [(M + H) <sup>+</sup> ] 404.3 に対して算出した結果、404.3 となった。
37		2-アミノ-9- ((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-ブト キシ-7-フルオロ-7-メチル- 2-オキソ-テトラヒドロ- 2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオ キサホスフィニン-6-イル)- 9H-プリン-6-オル	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)</b> : δ 10.76 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、6.51 (s, 2H)、6.17 (d, J=21.6Hz, 1H)、4.55 ~ 4.71 (m, 3H)、4.05 ~ 4.25 (m, 3H)、1.60 ~ 1.70 (m, 2H)、1.30 ~ 1.40 (m, 2H)、1.19 (d, J=22.8Hz, 3H)、0.88 (t, J=7.2Hz, 3H)。 <b>MS (ESI)</b> m/z 418.09 (M+1) <sup>+</sup> 。
38a		2-アミノ-9- ((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロ プロピルメトキシ-7-フル オロ-7-メチル-2-オキソ-テ トラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2- d][1,3,2]ジオキサホスフィ ニン-6-イル)-9H-プリン-6- オル	<b><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)</b> : δ 10.76 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、6.48 (s, 2H)、6.16 (d, J = 21.2Hz, 1H)、4.55 ~ 4.80 (m, 3H)、3.95 ~ 4.20 (m, 2H)、2.15 ~ 2.35 (m, 4H)、1.60 ~ 1.70 (m, 1H)、1.40 ~ 1.50 (m, 1H)、1.18 (d, J = 22.8Hz, 3H)。 <b>MS (ESI)</b> 、m/z 416.05 (M+1) <sup>+</sup> 。

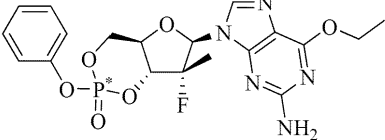
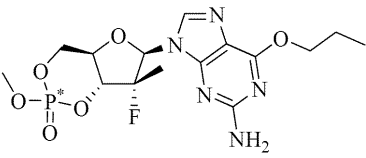
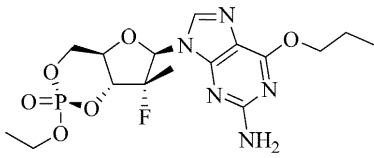
例番号	構造	化学名	解析データ
38b		2-アミノ-9- ((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロ プロピルメトキシ-7-フル オロ-7-メチル-2-オキソ-テ トラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2- d][1,3,2]ジオキサホスフィ ニン-6-イル)-9H-プリン-6- オル	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) : δ 10.76 (s, 1H) 、 7.91 (s, 1H) 、 6.65 (s, 2H) 、 6.12 (d, J=21.6Hz, 1H) 、 4.50 ~ 4.75 (m, 3H) 、 3.90 ~ 4.40 (m, 2H) 、 2.15 ~ 2.30 (m, 2H) 、 2.00 ~ 2.15 (m, 2H) 、 1.60 ~ 1.70 (m, 1H) 、 1.35 ~ 1.45 (m, 1H) 、 1.18 (d, J=22.8Hz, 3H) 。 MS (ESI) 、 m/z 416.07 (M+1) <sup>+</sup> 。
39		2-アミノ-9- ((4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロ ペンチルオキシ-7-フルオ ロ-7-メチル-2-オキソ-テ トラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2- d][1,3,2]ジオキサホスフィ ニン-6-イル)-9H-プリン-6- オル	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) : δ 10.79 (s, 1H) 、 8.01 (s, 1H) 、 6.50 (s, 2H) 、 6.19 (d, J= 20.8Hz, 1H) 、 4.88 ~ 4.90 (m, 1H) 、 4.50 ~ 4.70 (m, 3H) 、 4.20 ~ 4.30 (m, 1H) 、 1.80 ~ 2.00 (m, 4H) 、 1.65 ~ 1.80 (m, 2H) 、 1.50 ~ 1.60 (m, 2H) 、 1.19 (d, J=22.4Hz, 6H) 。 MS (ESI) 、 m/z 430.03 (M+1) <sup>+</sup> 。
40a		2-アミノ-9- ((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-シク ロヘキシルオキシ-7-フル オロ-7-メチル-2-オキソ-テ トラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2- d][1,3,2]ジオキサホスフィ ニン-6-イル)-9H-プリン-6- オル	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) : δ 10.75 (s, 1H) 、 7.99 (s, 1H) 、 6.46 (s, 2H) 、 6.17 (d, J=21.2Hz, 1H) 、 4.50 ~ 4.90 (m, 3H) 、 4.30 ~ 4.40 (m, 1H) 、 4.15 ~ 4.25 (m, 1H) 、 1.80 ~ 2.00 (m, 2H) 、 1.60 ~ 1.75 (m, 2H) 、 1.40 ~ 1.60 (m, 3H) 、 1.10 ~ 1.35 (m, 6H) 。 MS (ESI) 、 m/z 444.08 (M+1) <sup>+</sup> 。

例番号	構造	化学名	解析データ
40b		2-アミノ-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-シクロヘキシルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-6-オル	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) : δ 10.73 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、6.60 (s, 2H)、6.15 (d, J=21.2Hz, 1H)、4.50 ~ 5.30 (m, 3H)、4.20 ~ 4.45 (m, 2H)、1.80 ~ 1.95 (m, 2H)、1.60 ~ 1.70 (m, 2H)、1.38 ~ 1.55 (m, 3H)、1.10 ~ 1.35 (m, 6H)。 MS (ESI) : m/z 444.11 (M+1) <sup>+</sup> 。
41		(4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-アミノ-6-メトキシ-プリン-9-イル)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-オル	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, DMSO) : δ -5.00。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.14 (s, 1H)、6.55 (bs, 2H)、6.24 (d, J=21.2 Hz, 1H)、4.57 ~ 4.46 (m, 3H)、4.19 ~ 4.16 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、1.19 (d, J=22.8 Hz, 3H)。 MS (ESI) : m/z 374.4 [M+1] <sup>+</sup> 。
42a		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ブトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-メトキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ : 7.59 (s, 1H)、6.03 (d, J=19.6 Hz, 1H)、4.87 (s, 2H)、4.59 ~ 4.69 (m, 1H)、4.38 ~ 4.51 (m, 2H)、4.22 ~ 4.28 (m, 2H)、4.08 (s, 3H)、1.75 ~ 1.82 (m, 2H)、1.44 ~ 1.52 (m, 2H)、1.34 (d, J=22 Hz, 3H)、0.98 (t, J=7.6 Hz, 3H)。
42b		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ブトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-メトキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ : 7.58 (s, 1H)、5.97 (d, J=20 Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.60 ~ 4.66 (m, 2H)、4.37 ~ 4.43 (m, 1H)、4.18 ~ 4.24 (m, 2H)、4.06 (s, 3H)、1.68 ~ 1.76 (m, 2H)。

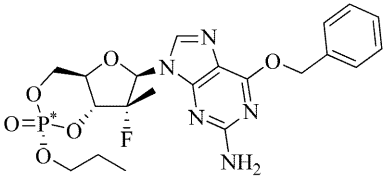
例番号	構造	化学名	解析データ
			H) 、 1.40 ～ 1.47 (m、2 H) 、 1.32 (d、J=29.2 Hz、3 H) 、 0.95 (t、J=14.8 Hz、3 H) 。 <b>MS (ESI)</b> : m/z 432.1 [M+1] <sup>+</sup> 。
43a		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-イソプロポキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-メトキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) : δ -5.99。 <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> 、400 MHz) δ : 7.59 (s、1 H) 、 6.02 (d、J=18.8 Hz、1 H) 、 4.86 ～ 4.91 (m、2 H) 、 4.58 ～ 4.67 (m、1 H) 、 4.50 (t、J=9.8 Hz、1 H) 、 4.38 ～ 4.43 (m、1 H) 、 4.08 (s、3 H) 、 1.40 ～ 1.48 (m、6 H) 、 1.39 (d、J=16.4Hz、3 H) 。 <b>MS (ESI)</b> : m/z 418.4 [M+1] <sup>+</sup> 。
43b		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-イソプロポキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-メトキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) : δ -2.47。 <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> 、400 MHz) δ : 7.57 (s、1 H) 、 5.98 (d、J=20 Hz、1 H) 、 5.06 (s、1 H) 、 4.79 ～ 4.85 (m、1 H) 、 4.58 ～ 4.64 (m、2 H) 、 4.41 ～ 4.45 (m、1 H) 、 4.08 (s、3 H) 、 1.34 ～ 1.47 (m、9 H) 。 <b>MS (ESI)</b> : m/z 418.4 [M+1] <sup>+</sup> 。
44		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-ベンジルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-メトキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.88。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ : 7.51 ～ 7.49 (m、3H) 、 7.44 ～ 7.37 (m、3H) 、 5.93 (d、J=19.6Hz、1H) 、 5.26 ～ 5.19 (m、2H) 、 4.63 (dd、J=8.8、4.0Hz、1H) 、 4.57 (dd、J=8.8、4.4Hz、1H) 、 4.45 ～ 4.33 (m、4H) 、 4.04 (s、3H) 、 1.18 (d、

例番号	構造	化学名	解析データ
			J=22.4Hz、3H)。 <b>MS (ESI)</b> : m/z 466.4 [M+1] <sup>+</sup> 。
45		(4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-アミノ-6-エトキシ-プリン-9-イル)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-2-オル	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz、DMSO) : δ -4.97。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz、DMSO) δ : 8.13 (s、1 H)、6.51 (bs、2H)、6.23 (d、J=21.2 Hz、1H)、4.56 ~ 4.46 (m、3 H)、4.43 (q、J=7.2Hz、2H)、4.18 ~ 4.12 (m、1 H)、1.34 (t、J=7.2Hz、3H)、1.19 (d、J=22.8 Hz、3H)。 <b>MS (ESI)</b> : m/z 390.3 [M+1] <sup>+</sup>
46		6-エトキシ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	シス／トランス異性体の混合物 (約 1.5/1) : <sup>1</sup> H NMR (400 MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.16 (s、2.5H)、6.65 (s、3H)、6.55 (s、2H)、6.28 (d、J=20.8 Hz、2.5H)、4.78 ~ 4.60 (m、7.5H)、4.45 (q、J=6.8 Hz、1H)、4.44 (q、J=6.8 Hz、1.5H)、4.25 (m、2.5H)、3.83 (d、J=11.6 Hz、3H)、3.76 (d、J=11.6 Hz、4.5H)、1.36 (t、J=7.2 Hz、3H)、1.36 (t、J=7.2 Hz、4.5H)、1.23 (d、J=22.4 Hz、3H)、1.22 (d、J=22.8 Hz、4.5H)。 <sup>31</sup> P NMR (162 MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -3.25、-4.16。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 404.3 に対して算出した結果、404.3 となった。

例番号	構造	化学名	解析データ
47a		6-エトキシ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロボキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ 8.16 (s, 1H)、6.50 (bs, 2H)、6.29 (d, J=20.8 Hz, 1H)、4.74 ~ 4.63 (m, 2H)、4.45 (q, J=7.2 Hz, 2H)、4.25 ~ 4.22 (m, 1H)、4.09 (q, J=7.6 Hz, 2H)、1.73 (クインテット, J=6.8 Hz, 2H)、1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H)、1.21 (d, J=22.8 Hz, 3H)、0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H)。 <b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ -5.29。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 432.4 に対して算出した結果、432.3 となった。
47b		6-エトキシ-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロボキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ 8.15 (s, 1H)、6.64 (bs, 2H)、6.27 (d, J=21.2 Hz, 1H)、4.76 ~ 4.63 (m, 2H)、4.44 (q, J=7.2 Hz, 2H)、4.41 (m, 1H)、4.04 (q, J=8.0 Hz, 2H)、1.66 (セクステット, J=7.2 Hz, 2H)、1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H)、1.23 (d, J=23.2 Hz, 3H)、0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H)。 <b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ -3.95。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 432.4 に対して算出した結果、432.3 となった。
48		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ベンジルオキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-エトキシ-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b> : δ -4.87。 <b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)</b> δ : 7.51 ~ 7.49 (m, 3H)、7.44 ~ 7.39 (m, 3H)、5.93 (d, J=19.6 Hz, 1H)、5.27 ~ 5.19 (m, 2H)、4.63 (dd,

例番号	構造	化学名	解析データ
			J=8.8、4.4Hz、1H)、4.58 (dd、J=8.8、4.4Hz、1H)、4.51 (q、J=7.0Hz、2H)、4.46 ~ 4.33 (m、4H)、1.45 (t、J=7.2Hz、3H)、1.20 (d、J=22.Hz、3H)。 <b>MS (ESI)</b> : m/z 480.3 [M+1] <sup>+</sup> 。
49		6-エトキシ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-フェノキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	シス／トランス異性体の混合物 (約 1/0.5) : <b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 (s、1H)、8.12 (s、0.5H)、7.49 ~ 7.27 (m、7.5H)、6.70 (bs、0.5H)、6.56 (bs、1H)、6.33 (d、J = 20.8 Hz、1H)、6.30 (d、J = 20.8 Hz、0.5H)、4.95 ~ 4.78 (m、3H)、4.60 ~ 4.32 (m、6H)、1.36 (t、J = 7.2 Hz、3H)、1.36 (t、J = 7.2 Hz、1.5H)、1.21 (d、J = 22.4 Hz、4.5H)。 <b><sup>31</sup>P NMR</b> (162 MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -10.16、-11.11。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 466.4 に対して算出した結果、466.3 となった。
50		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロポキシ-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz、CDCl<sub>3</sub>)</b> : δ -1.35、-3.90。 <b>MS (ESI)</b> m/z 418.3 (M+H) <sup>+</sup> 。
51		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-エトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロポキシ-9H-プリン-2-イラミン	<b><sup>31</sup>P NMR (162 MHz、CDCl<sub>3</sub>)</b> : δ -2.01、-4.98。 <b>MS (ESI)</b> m/z 432.1 (M+H) <sup>+</sup> 。

例番号	構造	化学名	解析データ
52a		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロボキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロボキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.945. MS (ESI) m/z 446.1 (M+H) <sup>+</sup> .
52b		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロボキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロボキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -1.90. MS (ESI) m/z 446.1 (M+H) <sup>+</sup> .
53a		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-イソプロボキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロボキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -5.97. MS (ESI) m/z 446.1 (M+H) <sup>+</sup> .
53b		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-イソプロボキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロボキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -2.51. MS (ESI) m/z 446.1 (M+H) <sup>+</sup> .
54		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-ブトキシ-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロボキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -4.92. MS (ESI) m/z 460.1 (M+H) <sup>+</sup> .
55		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-フェノキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-6-プロボキシ-9H-プリン-2-イラミン	<sup>31</sup> P NMR (162 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) : δ -11.05. MS (ESI) m/z 480.3 (M+H) <sup>+</sup> .
56		6-ベンジルオキシ-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-メトキシ-7-メチル-2-オキソ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イラミン	シス／トランス異性体の混合物 (約 1.5/1) : <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.16 (s, 2.5H)、7.53 ~ 7.34 (m, 12.5H)、6.74 (s, 3H)、6.64 (s, 2H)、6.18 (d, J = 21.2

例番号	構造	化学名	解析データ
			Hz、2.5H)、5.48 (s、3H)、5.48 (s、2H)、4.78 ~ 4.60 (m、6H)、4.44 (m、2.5H)、4.26 (m、1.5H)、3.83 (d、J=10.8 Hz、3H)、3.76 (d、J=11.6 Hz、4.5H)、1.24 (d、J=22.4 Hz、3H)、1.23 (d、J=22.8 Hz、4.5H)。 <b><sup>31</sup>P NMR</b> (162 MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -3.25、-4.17。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 466.4 に対して算出した結果、466.3 となった。
57		6-ベンジルオキシ-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-7-メチル-2-オキソ-2-プロボキシ-テトラヒドロ-2λ <sup>5</sup> -フロ[3,2-d][1,3,2]ジオキサホスフィニン-6-イル)-9H-プリン-2-イルアミン	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)</b> δ 8.17 (s、1H)、7.52 ~ 7.34 (m、5H)、6.73 (bs、2H)、6.28 (d、J=21.2 Hz、1H)、5.50 (d、J=12.0 Hz、1H)、5.46 (d、J=12.0 Hz、1H)、4.76 ~ 4.62 (m、2H)、4.45 ~ 4.38 (m、1H)、4.04 (q、J=8.0 Hz、2H)、1.66 (セクステット、J=7.2 Hz、2H)、1.23 (d、J=23.2 Hz、3H)、0.92 (t、J=7.6 Hz、3H)。 <b><sup>31</sup>P NMR</b> (162 MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -3.96。 <b>LRMS (ESI)</b> を C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> P [(M+H) <sup>+</sup> ] 494.4 に対して算出した結果、494.3 となった。

## 【 0 2 2 3 】

HCV レプリコン アッセイ。HCV レプリコン RNA 含有性 Huh7 細胞 (クローン A 細胞。A path、LLC、St. Louis、Mo.) (10% のウシ胎仔血清、4 mM の L-グルタミン、1 mM のピルビン酸ナトリウム、1× 非必須アミノ酸、G418 (1,000 μg/ml) を含む) ダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース) で指数増殖させた。抗ウイルス アッセイは、G418 が含まれない同媒体において実施された。細胞を 96 ウェル プレート (各ウェルに 1,500 個の細胞) に植え付け、その直後に試験化合物を加えた。培養期間は 4 日間である。培養段階の終了時に、全細胞 RNA を分離した (RNeasy 96 キット、Qiagen)。レプリコン RNA および内部対照 (TaqMan rRNA 対照試薬、Applied Biosystems) を、メーカーの推奨に従って単一段階マルチプレックス RT-PCR プロトコルを用いて増殖させた。HCV プライマーおよびプローブは、Primer Express ソフトウェア (Applied Biosystems) で設計した。これにより、高度に保存された 5'-非翻訳領域 (UTR) 配列 (センス、5'-AGCCATGGCGTT AGTA(T)GAGTGT-3'、アンチセンス、5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'、プローブ、5'-FAM-CCTCC AGGACCCCCCTCCC-TAMRA-3') がカバーされるようになった。

## 【 0 2 2 4 】

化合物の抗ウイルス効果を表すため、試験化合物のしきい値 RT-PCR サイクルを、薬剤不使用対照の平均しきい値 RT-PCR サイクルから引いた ( $Ct_{HCV}$ )。レプリコン RNA レベルにおいて  $Ct$  が 3.3 となる場合、これは  $1 - \log 10$  の減少に相当する (90% 有効濃度  $[EC_{90}]$  と同等)。試験化合物の細胞毒性も、 $Ct_{rRNA}$  値を算出することで表すことができる。次に、 $Ct$  特異性パラメーターを導入することができる ( $Ct_{HCV} - Ct_{rRNA}$ )。ここでは、HCV RNA のレベルが rRNA レベルに対して正規化され、薬剤不使用対象に対して較正される。

【 0 2 2 5 】

【表 2】

番号	CloneA $EC_{90}$
1a	5.35
1b	17.39
2a	25.25
2b	17.74
3	0.75
4	11.68
5	8.06
6	1.55
17	0.71
18	0.48
19	0.60
32a	8.54
32b	4.7
38b	26.6
41	0.098
43a	0.29
43b	0.06
44	0.053
45	0.70
48	0.32

【 0 2 2 6 】

米国特許出願番号12/053,015 (2008年3月21日に提出。WO 2008/121634も参照)、米国仮特許出願番号61/060,683 (2008年6月11日に提出)、米国仮特許出願番号61/140,317 (2008年12月23日に提出)、米国非仮特許出願番号12/479,075 (2009年6月5日に提出)の内容は、これを参照することにより全体的に組み込まれている。さらに、ここで開示されている特許と特許以外の参照資料は、参照することにより組み込まれている。組み込まれている内容に、本出願の本文で開示されている用語と矛盾する用語が含まれている場合は、本出願に含まれている用語の意味が優先される。ただし、組み込まれている内容の全体的な意味が失われてはならない。