(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-517807
(P2024-517807A)
(43)公表日　令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7068(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7068		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*31/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全366頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-567884(P2023-567884)
(86)(22)出願日　令和4年5月5日(2022.5.5)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月1日(2023.12.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/027784
(87)国際公開番号　WO2022/235874
(87)国際公開日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(31)優先権主張番号　63/184,609
(32)優先日　令和3年5月5日(2021.5.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　504391260
エモリー ユニバーシティー
アメリカ合衆国３０３２２ジョージア州アトランタ、クリフトン・ロード・ノースイースト１５９９、フォース・フロア、オフィス・オブ・テクノロジー・トランスファー
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100196966
弁理士　植田 渉
(72)発明者　ペインター，ジョージ アール．
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３０３２
最終頁に続く

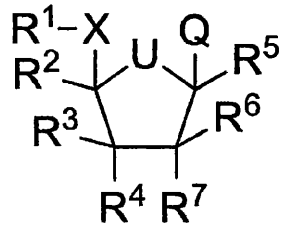
(54)【発明の名称】　ヌクレオチド及びヌクレオシド治療組成物、組合せ、並びにそれらに関連する使用

(57)【要約】
本開示は、ヌクレオチド又はヌクレオシドの塩基が少なくとも１つのチオール、チオン、又はチオエーテルを含む、感染症、ウイルス感染症、及びがんの治療における、ヌクレオチド及びヌクレオシド治療組成物並びに使用に関する。ヌクレオチド及びヌクレオシド治療組成物は、エンテロウイルス感染症を治療又は予防する抗ウイルス剤などの、少なくとも１つの第２の抗ウイルス剤を含むことができる。
【選択図】なし



FIG. 3

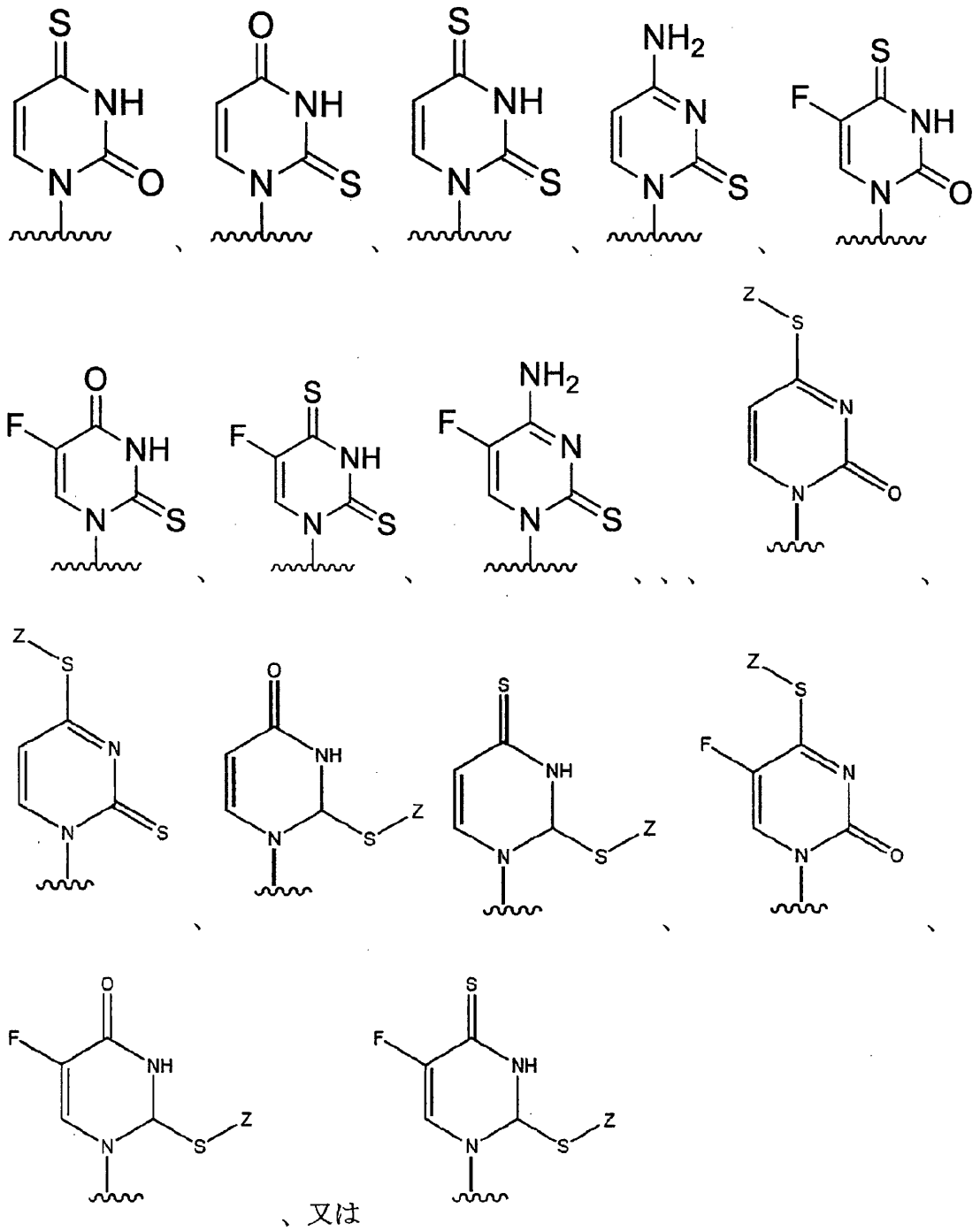
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式：
【化１】



式Ｉａ

の化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、
R^1が、ＯＨ、モノホスフェート、ジホスフェート、又はトリホスフェートであり、
R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^5が、Ｈ又はＤであり、
Ｑが、以下の塩基：

【化２】

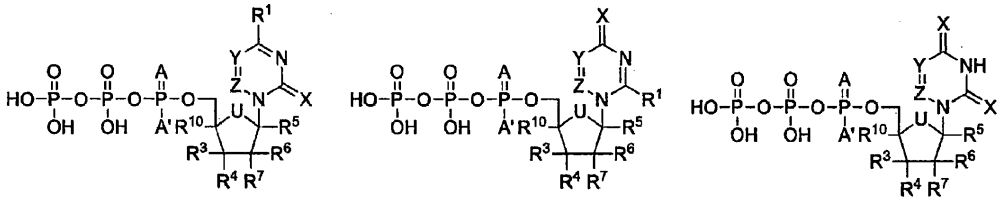


のうちの１つであり、
式中、Ｚが、ＯＨ、アルコキシド、メトキシド、エトキシド、ハロゲン、チオール、アルキルチオ、アルキル、脂質、又はゲラニルである、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。

【請求項２】

以下の式：

【化３】



式Ｉｃ　　式Ｉｄ　　式Ｉｅ

のうちの１つの化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ａが、Ｏ又はＳであり、
Ａ’が、ＯＨ又は$BH_3^-M^+$であり、
R^5が、Ｈ又はＤであり、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、
R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨOR^8、又はNR^8OR^8であり、
式Ｉｃ及びＩｄにおいて、いずれかのＸが、Ｓであるか、若しくはR^1が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^1が、SR^8であり、
式Ｉｅにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^2であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^2であり、
R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^{10}が、各々独立して、Ｈ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるR^9で置換されることができ、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^8が、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルであり、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^2が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルである、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。

【請求項３】

前記化合物又はその薬学的に許容される塩が、以下：
Ａが、Ｏであり、
Ａ’が、ＯＨであり、
Ｕが、Ｏであり、
Ｒ^{5}が、Ｈであり、
Ｙ及びＺが、ＣＨであり、
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、及びＲ^{10}が、各々独立して、Ｈ、ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＦＨ$_{2}$、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される、のように定義される、請求項２に記載の組成物。

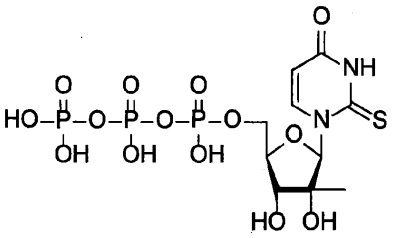
【請求項４】

前記化合物が、式Ｉｅで表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
１つのＸが、Ｓであり、他のＸが、Ｏであり、
Ｒ^{3}が、Ｈであり、
Ｒ^{4}が、ＯＨであり、
Ｒ^{6}が、ＣＨ$_{3}$であり、
Ｒ^{7}が、ＯＨであり、
Ｒ^{10}が、Ｈである、請求項２又は３に記載の組成物。

【請求項５】

以下の構造：

【化４】

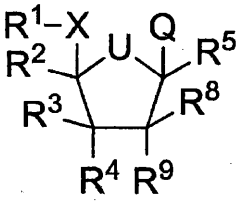


を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩と、第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。

【請求項６】

以下の式：

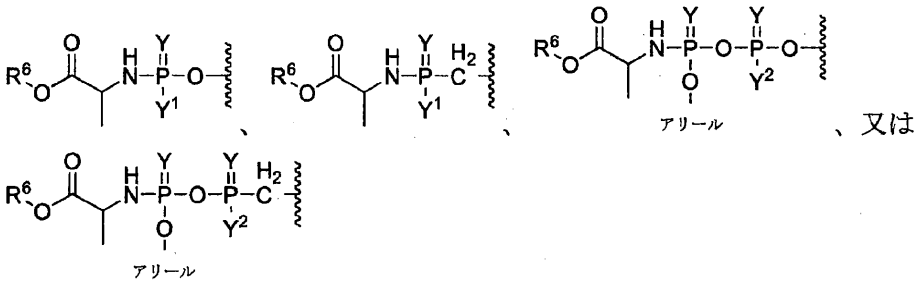
【化５】



式Ｉｆ

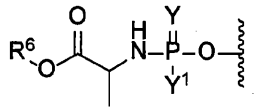
の化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_{2}$、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、Ｏ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、又はＣＤ$_{2}$であり、
Ｒ^{5}が、Ｈ又はＤであり、
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{8}、及びＲ^{9}が、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１

つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルから選択され、
Ｒ３及びＲ４が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、
Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、
Ｒ１が、式：
【化６】



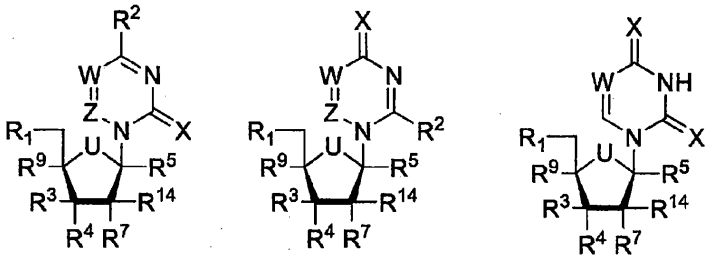
のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ１が、Ｏアリール又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
Ｙ２が、ＯＨ又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、
各Ｒ１０が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ６が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各Ｒ６が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換される、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。
【請求項７】
Ｕが、Ｏであり、
Ｘが、ＣＨ２であり、
Ｑが、ピリミジンであって、前記ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ８、及びＲ９が、各々独立して、Ｈ、ＣＨ３、ＣＤ３、ＣＦ３、ＣＦ２Ｈ、ＣＦＨ２、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される、請求項６に記載の組成物。
【請求項８】
Ｒ１が、

【化７】



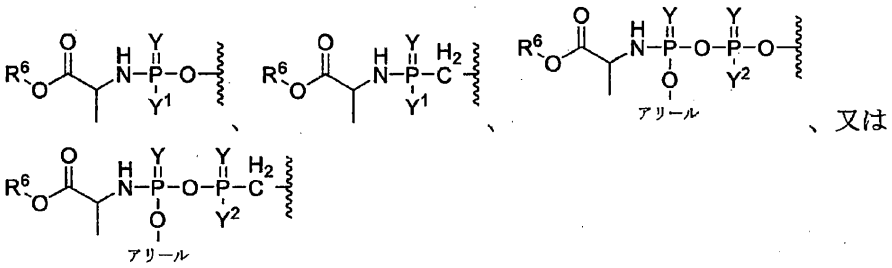
であり、
式中、Ｙが、Ｏであり、
Ｙ^{1}が、フェノキシであり、
Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである、請求項６又は７に記載の組成物。

【請求項９】
以下の式：
【化８】



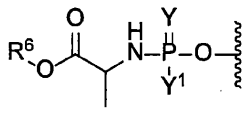
式Ｉｇ　　式Ｉｈ　　式Ｉｉ

のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_{2}$、Ｏ、又はＳであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ又はＤであり、
Ｒ^{1}が、式：
【化９】



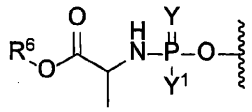
のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ^{1}が、Ｏアリール又はＢＨ$_{3}$$^{-}$Ｍ$^{+}$であり
Ｙ^{2}が、ＯＨ又はＢＨ$_{3}$$^{-}$Ｍ$^{+}$であり
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{8}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{8}、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、
Ｒ^{2}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{8}、ＳＲ^{8}、ＮＨＲ^{8}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{8}、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、
式Ｉｇ及びＩｈにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{2}が、ＳＲ^{8}であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ^{2}が、ＳＲ^{8}であり、
式Ｉｉにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、及びＲ^{14}が、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
Ｒ^{7}及びＲ^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
Ｒ^{8}が、重水素、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、
Ｒ^{6}が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各Ｒ^{6}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換される、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。
【請求項１０】
Ｕが、Ｏであり、
Ｗ及びＺが、ＣＨであり、
Ｒ^{5}が、Ｈであり、
Ｒ^{1}が、
【化１０】

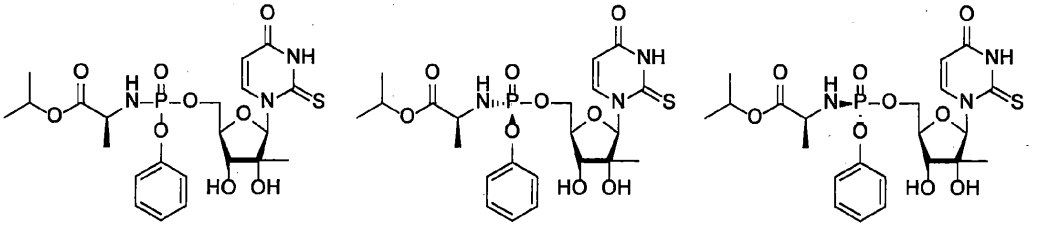


であり、式中、ＹがＯであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、
Ｒ^{6}が、アルキルである、請求項９に記載の組成物。
【請求項１１】
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、及びＲ^{14}が、各々独立して、Ｈ、ＣＨ$_{3}$、ＣＤ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＦＨ$_{2}$、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される、請求項９又は１０に記載の組成物。
【請求項１２】
式Ｉａで表される構造又はその薬学的に許容される塩を有し、
１つのＸが、Ｏであり、他のＸが、Ｓである、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである、請求項１２に記載の組成物。

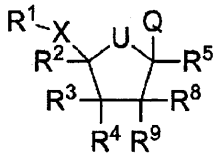
【請求項１４】
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、ヒドロキシルであり、
Ｒ７が、ヒドロキシルであり、
Ｒ１４が、メチルであり、
Ｒ１が、
【化１１】



であり、
Ｙが、Ｏであり、
Ｙ１が、フェノキシであり、
Ｒ６が、イソープロピルである、請求項９又は１０に記載の組成物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
以下の構造：
【化１２】



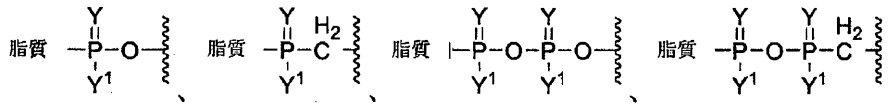
のうちの１つを有する化合物と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。
【請求項１６】
以下の式：
【化１３】



式Ｉｏ

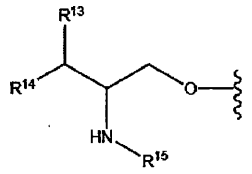
の化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_2$、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、Ｏ、ＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、又はＣＤ$_2$であり、
Ｒ５が、Ｈ又はＤであり、
Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ若しくは異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

R^2、R^3、R^4、R^8、及びR^9が、各々独立して、H、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、
R^8及びR^9が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、
各R^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^1が、式：
【化１４】

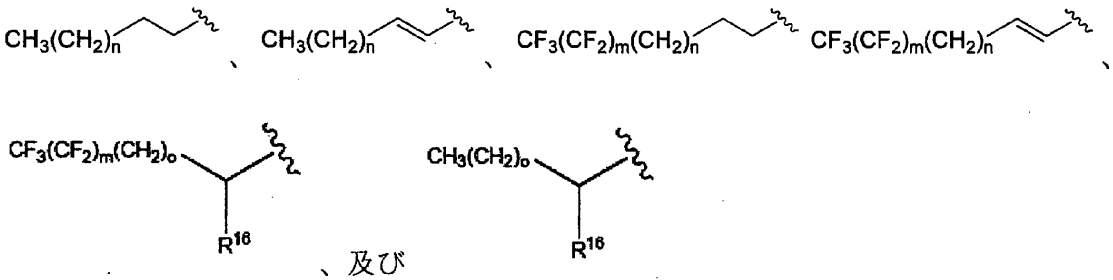


のうちの１つであり、
Yが、O又はSであり、
Y^1が、OH又は$BH_3^-M^+$であり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものである、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。
【請求項１７】
Uが、Oであり、
Qが、ピリミジンであって、前記ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンであり、
R^5が、Hである、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１８】
前記脂質が、ヘキサデシルオキシプロピルである、請求項１６又は１７に記載の組成物。
【請求項１９】
前記脂質が、２－アミノヘキサデシルオキシプロピルである、請求項１６又は１７に記載の組成物。
【請求項２０】
前記脂質が、２－アミノアラキジルである、請求項１６又は１７に記載の組成物。
【請求項２１】
前記脂質が、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、及びリグノセリルからなる群から選択される、請求項１６又は１７に記載の組成物。
【請求項２２】
前記脂質が、式：

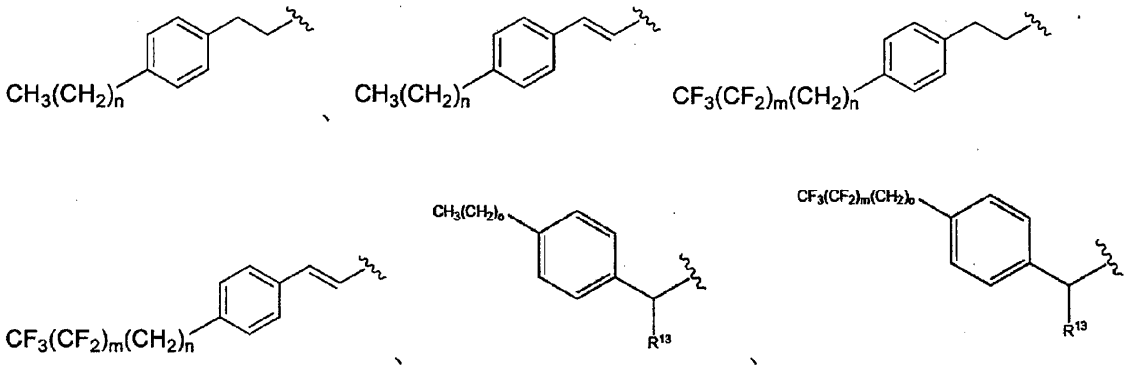
【化１５】



のスフィンゴ脂質であり、式中、
Ｒ１３が、水素、フルオロ、ＯＲ１７、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ１７、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ１７、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ１７であり、
Ｒ１５が、水素、アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１７、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ１７、又はＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ１７であり、
Ｒ１４が、炭素数が６超２２未満の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、任意選択的に、１つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシ又は以下の式：
【化１６】

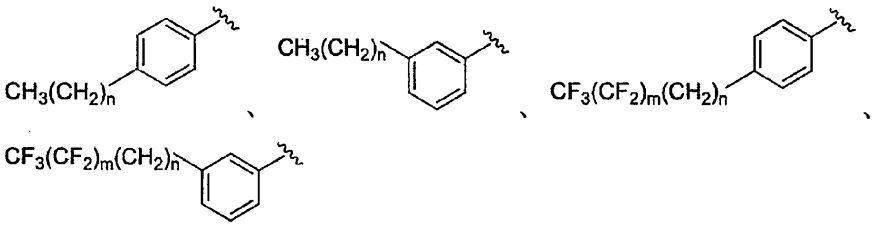


の構造であって、
ｎが、８～１４若しくは≦～８～≦１４であり、
ｏが、９～１５若しくは≦９～≦１５であり、
合計又はｍ及びｎが、８～１４若しくは≦８～≦１４であり、
ｍ及びｏの合計が、９～１５若しくは≦９～≦１５である式か、又は
【化１７】

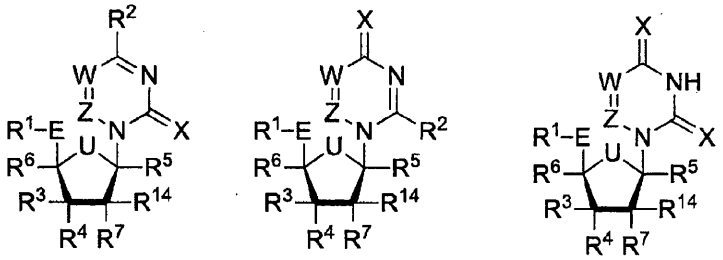


であって、
ｎが、４～１０若しくは≦４～≦１０であり、
ｏが、５～１１若しくは≦５～≦１１であり、
ｍ及びｎの合計が、４～１０若しくは≦４～≦１０であり、
ｍ及びｏの合計が、５～１１若しくは≦５～≦１１である式か、又は

【化１８】



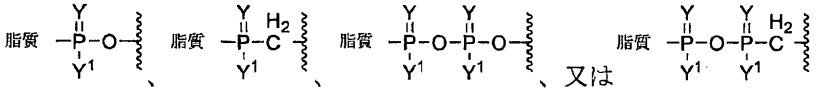
であって、
ｎが、６～１２であるか、若しくはｎが、≦６～≦１２であり、
ｍ及びｎの合計が、６～１２であるか、若しくはｎが、≦６～≦１２である式の構造で置換され、
Ｒ１７が、水素、分岐鎖若しくは直鎖Ｃ１－１２アルキル、Ｃ１３－２２アルキル、シクロアルキル、又はベンジル若しくはフェニルから選択されるアリールであり、前記アリールが、任意選択的に、１つ以上、同じ若しくは異なる、Ｒ１１で置換され、
Ｒ１１が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである、請求項１６又は１７に記載の組成物。
【請求項２３】
前記スフィンゴ脂質が、任意選択的に置換されたスフィンゴシン、セラミド、若しくはスフィンゴミエリン、又は任意選択的に１つ以上の置換基で置換された２－アミノアルキルである、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２４】
以下の式：
【化１９】



式Ｉｐ　　式Ｉｑ　　式Ｉｒ

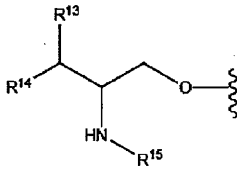
のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩であって、
式中、Ｒ５が、Ｈ又はＤであり、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、Ｃ＝ＣＨ２、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ２、Ｏ、又はＳであり、
Ｅが、ＣＨ２又はＣＤ２であり、

Ｒ１が、式：
【化２０】

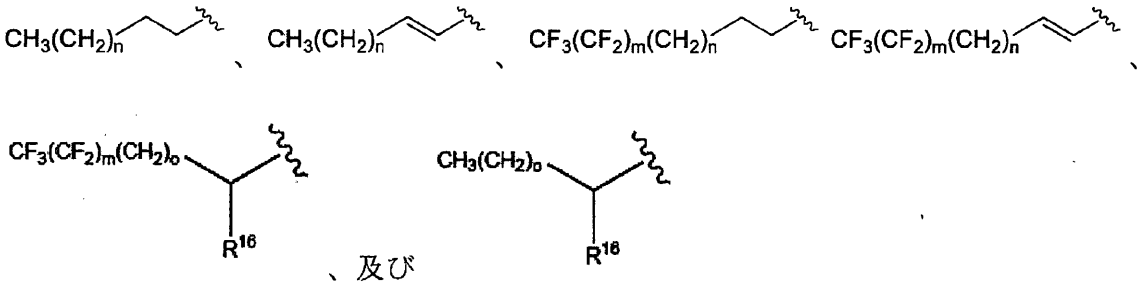


のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ１が、ＯＨ又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ８、ＮＨＯＨ、ＮＲ８ＯＨ、ＮＨＯＲ８、又はＮＲ８ＯＲ８であり、
Ｒ２が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、ＯＲ８、ＳＲ８、ＮＨＲ８、ＮＨＯＨ、ＮＲ８ＯＨ、ＮＨＯＲ８、又はＮＲ８ＯＲ８であり、
式Ｉｐ及びＩｑにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ２が、ＳＲ８であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ２が、ＳＲ８であり、
式Ｉｒにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ８であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ８であり、
Ｒ８が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルであり、
Ｒ３、Ｒ４、Ｒ６、Ｒ７、及びＲ１４が、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－２２アルキル、Ｃ２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ１－２２アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルから選択され、
Ｒ３及びＲ４が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、
Ｒ７及びＲ１４が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、
各Ｒ１０が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む、組成物。
【請求項２５】
Ｅが、ＣＨ２であり、
Ｕが、Ｏであり、
Ｙ及びＺが、ＣＨである、請求項２４に記載の組成物。
【請求項２６】
前記脂質が、ヘキサデシルオキシプロピルである、請求項２４又は２５に記載の組成物。
【請求項２７】
前記脂質が、２－アミノヘキサデシルオキシプロピルである、請求項２４又は２５に記載の組成物。
【請求項２８】

前記脂質が、２－アミノアラキジルである、請求項２４又は２５に記載の組成物。
【請求項２９】
前記脂質が、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、及びリグノセリルからなる群から選択される、請求項２４又は２５に記載の組成物。
【請求項３０】
前記脂質が、式：
【化２１】

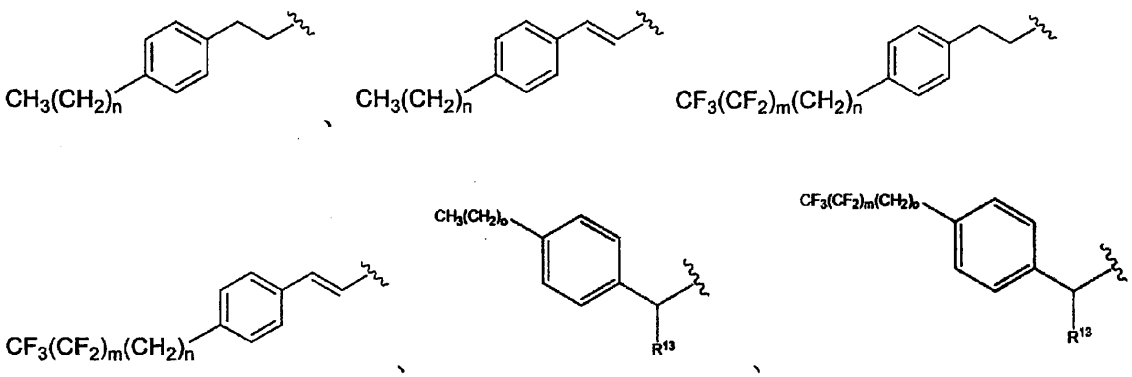


のスフィンゴ脂質であり、式中、
R^{13}が、水素、フルオロ、OR^{17}、$OC(=O)R^{17}$、$OC(=O)OR^{17}$、又は$OC(=O)NHR^{17}$であり、
R^{15}が、水素、アルキル、$C(=O)R^{17}$、$C(=O)OR^{17}$、又は$C(=O)NHR^{17}$であり、
R^{14}が、炭素数が６超２２未満の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、任意選択的に、１つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシ又は以下の式：
【化２２】



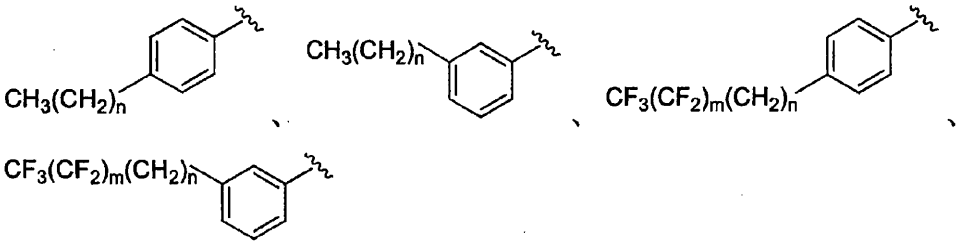
、及び

の構造であって、
ｎが、８～１４若しくは≦～８～≦１４であり、
ｏが、９～１５若しくは≦９～≦１５であり、
合計又はｍ及びｎが、８～１４若しくは≦８～≦１４であり、
ｍ及びｏの合計が、９～１５若しくは≦９～≦１５である式か、又は
【化２３】



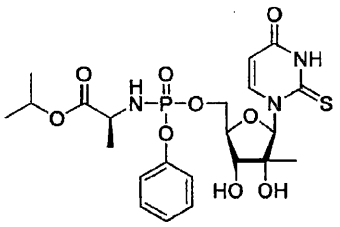
であって、

ｎが、４～１０若しくは≦４～≦１０であり、
ｏが、５～１１若しくは≦５～≦１１であり、
ｍ及びｎの合計が、４～１０若しくは≦４～≦１０であり、
ｍ及びｏの合計が、５～１１若しくは≦５～≦１１である式か、又は
【化２４】

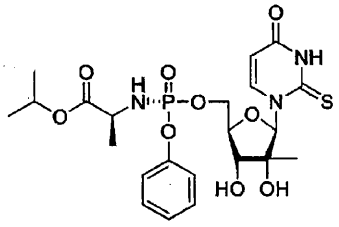


であって、
ｎが、６～１２であるか、若しくはｎが、≦６～≦１２であり、
ｍ及びｎの合計が、６～１２であるか、若しくはｎが、≦６～≦１２である式の構造で置換され、
Ｒ^{17}が、水素、分岐鎖若しくは直鎖Ｃ$_{1-12}$アルキル、Ｃ$_{13-22}$アルキル、シクロアルキル、又はベンジル若しくはフェニルから選択されるアリールであり、前記アリールが、任意選択的に、１つ以上、同じ若しくは異なる、Ｒ^{11}で置換され、
Ｒ^{11}が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである、請求項２４又は２５に記載の組成物。
【請求項３１】
前記スフィンゴ脂質が、任意選択的に置換されたスフィンゴシン、セラミド、若しくはスフィンゴミエリン、又は任意選択的に１つ以上の置換基で置換された２－アミノアルキルである、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３２】
前記第２の抗ウイルス剤が、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記第２の抗ウイルス剤が、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、又はそれらの組み合わせから選択され、前記化合物が、以下から選択される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の組成物。

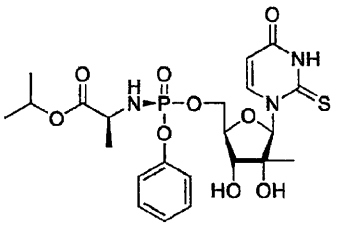
【化２５】



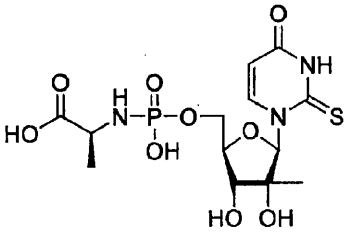
1911

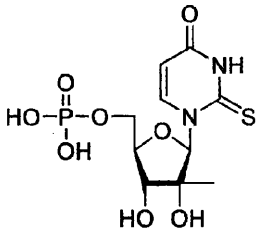


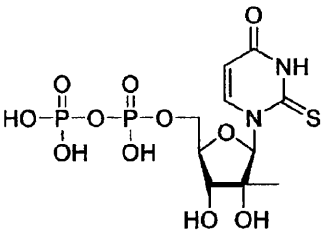
2023

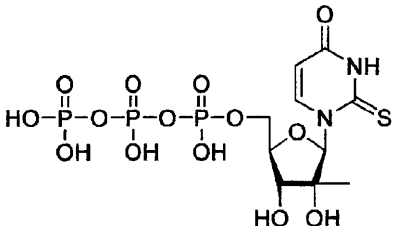


2024









【請求項３４】

ウイルス感染症の治療又は予防のための医薬組成物であって、請求項１～３３のいずれか一項に記載の組成物と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項３５】

前記ウイルス感染症が、ＲＮＡ又はＤＮＡウイルスを含む感染体によって引き起こされる、請求項３４に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

前記ＲＮＡ又はＤＮＡウイルスが、ピコルナウイルス、カルジオウイルス、エンテロウイルス、コクサッキーウイルスＡ、Ｂ、及びＣ、コクサッキーＡ１６、ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ａ７１、ライノウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、エルボウイルス、ヘパトウイルス、コブウイルス、パレコウイルス、テスコウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、ラゴウイルス、ベシウイルスを含むカリシウイルス、アストロウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、ヘパシウイルス、コロナウイルス、アルテリウイルス、ラブドウイルス、フィロウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ハンタウイルス、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クリソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルスパルチウイルス、トトウイルス、レンチウイルス、ポリオーマウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、サーコウイルス、パルボウイルス、エリスロウイルス、ベタパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス１、２、３、４、５、６、７、及び８、ポックスウイルス、又はヘパドナウイルスを含む、請求項３５に記載の医薬組成物。

【請求項３７】

請求項１～３３のいずれか一項に記載の組成物と、薬学的に許容され得る担体と、を含む、リポソーム組成物。

【請求項３８】

ＲＮＡ及びＤＮＡウイルスによって引き起こされる感染症を治療する方法であって、そ

の治療を必要とする宿主に、有効量の請求項１～３３のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

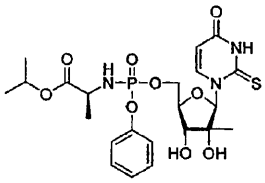
【請求項３９】

前記ＲＮＡ及びＤＮＡウイルスが、コクサッキーウイルスＡ、Ｂ、及びＣ、コクサッキーＡ１６、ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ａ７１、ライノウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、ピコルナウイルス、カルジオウイルス、エンテロウイルス、エルボウイルス、ヘパトウイルス、コブウイルス、パレコウイルス、テスコウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、ラゴウイルス、ベシウイルスを含むカリシウイルス、アストロウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、ヘパシウイルス、コロナウイルス、アルテリウイルス、ラブドウイルス、フィロウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ハンタウイルス、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クリソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルスパルチウイルス、トトウイルス、レンチウイルス、ポリオーマウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、サーコウイルス、パルボウイルス、エリスロウイルス、ベタパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス１、２、３、４、５、６、７、及び８、ポックスウイルス、又はヘパドナウイルスを含む、請求項３８に記載の方法。

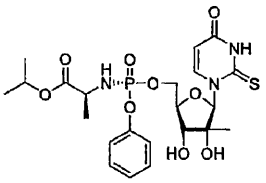
【請求項４０】

ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル及びポカパビル、並びにそれらの組み合わせから選択される前記第２の抗ウイルス剤が、以下の化合物のうちの１つ以上とともに投与される、請求項３８又は３９に記載の方法。

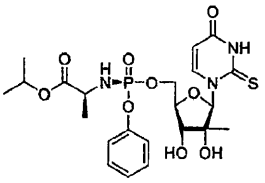
【化２６】



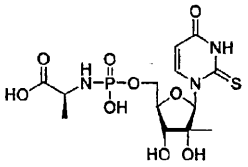
1911

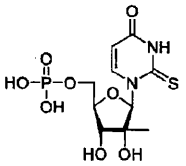


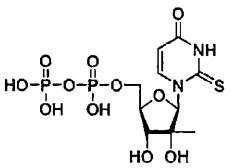
2023

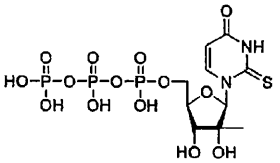


2024









【請求項４１】

前記ＲＮＡ及びＤＮＡウイルスが、エンテロウイルスである、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】

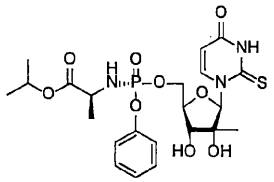
エンテロウイルス感染症が、コクサッキーウイルスＡ、Ｂ、及びＣ、コクサッキーＡ１６、ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ａ７１、ライノウイルス、ポリオウイルス、並びにエコーウイルスからなる群から選択される、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

前記エンテロウイルス感染症が、コクサッキーウイルスである、請求項４１に記載の方法。

【請求項４４】

前記コクサッキーウイルスが、コクサッキーＡ１６である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記宿主が、免疫抑制されている、請求項３８～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
【化２７】



2023

（ＥＩＤＤ－２０２３）又はその薬学的に許容される塩と、
バペンダビル又はその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と、を含む、医薬製剤。
【請求項４７】
エンテロウイルス感染症を治療又は予防する方法であって、その治療又は予防を必要とする宿主に、有効量の請求項４６に記載の組成物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項４８】
前記エンテロウイルス感染症が、コクサッキーウイルスＡ、Ｂ、及びＣ、コクサッキーＡ１６、ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ａ７１、ライノウイルス、ポリオウイルス、並びにエコーウイルスからなる群から選択される、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記エンテロウイルス感染症が、コクサッキーウイルスである、請求項４７に記載の方法。
【請求項５０】
前記コクサッキーウイルスが、コクサッキーＡ１６である、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記宿主が、免疫抑制されている、請求項４６～５０のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年５月５日に出願された米国仮特許出願第６３／１８４，６０９号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、ヌクレオチド及びヌクレオシド治療組成物、並びにそれらに関連する使用に関する。ある特定の実施形態では、本開示は、任意選択的に酸化リンと複合した硫黄含有ヌクレオシド又はその塩に関する。ある特定の実施形態では、本開示は、酸化リンによってヌクレオチド若しくはヌクレオシドに連結された、アミノ酸エステル、脂質若しくはスフィンゴ脂質、又は誘導体を含む、複合化合物又はその塩に関する。ある特定の実施形態では、本開示は、感染症、ウイルス感染症、及びがんの治療に使用するためのこれらの化合物を組み合わせて含む医薬組成物を企図する。
【背景技術】
【０００３】
ヌクレオシド及びヌクレオチドリン酸及びホスホン酸は、抗ウイルス剤として臨床的に有用である。２つの例としては、ヒト免疫不全ウイルスの治療のためのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、及びＢ型肝炎ウイルス感染症の治療のためのアデホビルジピボキ

シルがある。３つ以上の抗レトロウイルス薬を組み合わせた投与、例えば、高活性抗レトロウイルス療法（ＨＡＡＲＴ）は、ＨＩＶ感染症と関連する罹患率及び死亡率を著しく減少させている。しかしながら、耐性及びウイルス聖域（一般に特権区画と称される）への侵入という重大な問題に対処するために、新しい抗ウイルス剤に対する高まる必要性が存在する。特権区画への浸透性は、化学療法がＨＩＶ感染症の患者を完全に除去できない現状及び耐性の出現に部分的に関与している可能性がある。

【０００４】

非リン酸化ヌクレオチド及びヌクレオチド誘導体である抗ウイルス剤は、ウイルスの複製を積極的に阻害するためにリン酸化される必要がある。ヌクレオシド類似体は、２タイプの広特異型輸送体、濃縮型ヌクレオシド輸送体（ＣＮＴ）、及び平衡型ヌクレオシド輸送体（ＥＮＴ）を介して細胞に入る。体部に入ると、宿主のヌクレオシドサルベージ経路を利用し、デオキシヌクレオシドキナーゼ（ｄＮＫ）、デオキシヌクレオシドモノホスフェートキナーゼ（ｄＮＭＰＫ）、ヌクレオシドジホスフェートキナーゼ（ＮＤＰＫ）によって順次リン酸化される。しかしながら、これらの化合物の細胞内活性化は、宿主の内因性キナーゼの高い基質特異性によって損なわれることがよくある。インビトロ及びインビボ研究では、ｄＮＫ及びｄＮＭＰＫによって触媒される第１及び／又は第２のリン酸化が、ヌクレオシド類似体活性化の律速ステップを表すことが多いことが実証されている。したがって、細胞キナーゼによって十分に活性化される構造的特徴を有する、改良された抗ウイルスヌクレオシド類似体を同定する必要性が存在する。

【０００５】

ＭｃＧｕｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２００５，４８（１０），３５０４－３５１５は、プロドラッグとしてのアバカビルのフェニルメトキシアラニルホスホルアミデートが抗ウイルス効力の増強につながると報告している。Ｐａｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ，２００７，５１（１０），３５０５－３５０９は、ＣＭＸ１５７と命名されたヘキサデシルオキシプロピルプロドラッグエステルを用いてテノホビルの経口利用可能性を促進することを報告している。ＰＣＴ特許出願第２０１４／０５４９３０号及びＰＣＴ公開第２０１５／０３８５９６Ａ１号は、臨床試験には開発されなかった抗ウイルス活性を示すヌクレオチド類似体を報告している。

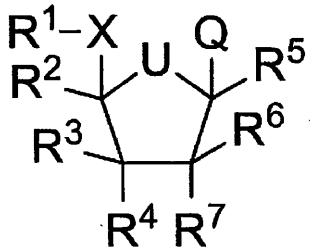
【０００６】

ピコルナウイルス科エンテロウイルス属の多様なウイルスは、手足口病（ＨＦＭＤ）、脳炎、無菌性髄膜炎、心筋炎、及び様々な呼吸器疾患など、様々な疾患を引き起こすことが知られているポジティブセンス一本鎖ＲＮＡウイルスである。Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８，１０，（２０２１）を参照されたい。ほとんどのＥＶ感染症は軽度であるが、幼少かつ免疫不全の個人では症状が重度である場合がある。近年、ＥＶ－Ａ７１及びＣＶ－Ａ１６などのウイルスが中国及び東南アジアでＨＦＭＤの大流行を引き起こしているため、深刻な公衆衛生上の脅威として浮上している。加えて、ＥＶ－Ｄ６８は、２０１４年に北米で重度の下気道感染の大流行を引き起こした。したがって、属全体にわたる複数のＥＶを阻害することができる広域スペクトルの抗ウイルス薬は、これらのＥＶによって引き起こされる公衆衛生上の負担を克服するのに役立つであろう。（同上）。エントロウイルス感染症と関連する第Ｉ相及び第ＩＩ相臨床試験で評価されている５つの化合物には、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、及びポカパビルが挙げられる。これらの阻害剤の大部分は、有望なインビトロ効力にもかかわらず、臨床試験で試験された用量では不十分な有効性及び望ましくない副作用を示した。本明細書で引用される参考文献は、先行技術として容認されるものではない。

【０００７】

ウイルス感染症、特にエンテロウイルス属のウイルスによる感染症を治療及び予防するのに有効な化合物、組成物、及び方法に対する必要性が存在する。本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、これらの及び他の必要性に対処するものである。

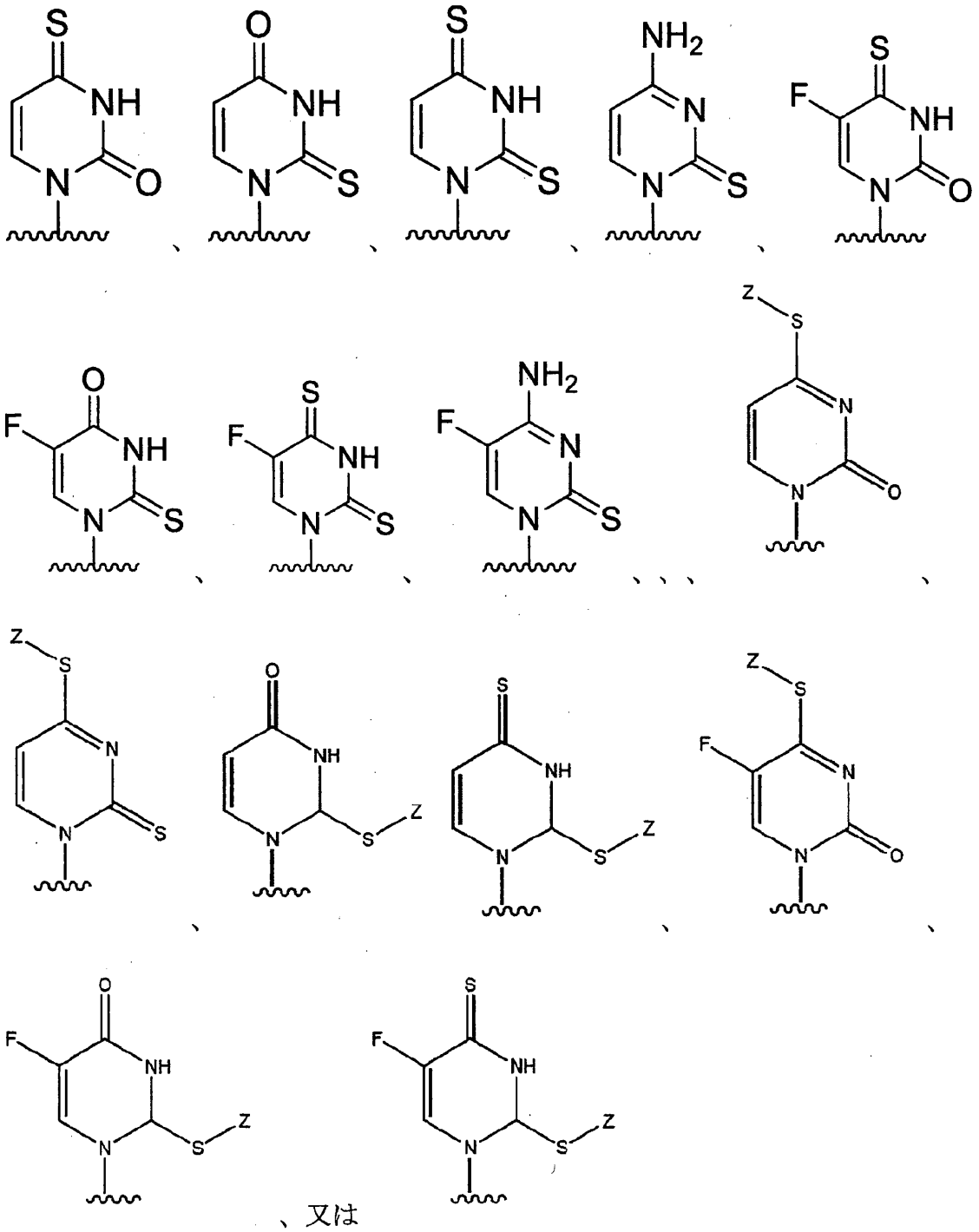
【発明の概要】
【０００８】
本開示は、ヌクレオチド及びヌクレオシド治療組成物、並びにそれらに関連する使用に関する。含まれるものは、任意選択的に、酸化リンと複合した硫黄含有ヌクレオシド若しくはその塩、プロドラッグ、又は酸化リンによってヌクレオチド若しくはヌクレオシドと連結された、アミノ酸エステル、脂質若しくはスフィンゴ脂質、又は誘導体を含む、複合化合物若しくはその塩である。
【０００９】
本開示のいくつかの態様では、本組成物は、以下の式：
【化１】



式Ｉａ

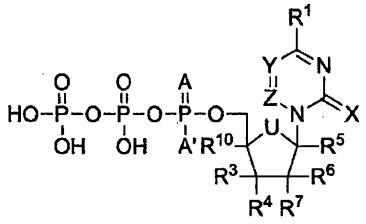
の化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、
R^1が、ＯＨ、モノホスフェート、ジホスフェート、又はトリホスフェートであり、
R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^5が、Ｈ又はＤであり、
Ｑが、以下の塩基：

【化２】

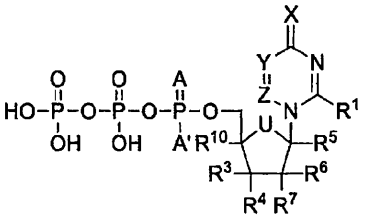


のうちの１つであり、
式中、Ｚが、ＯＨ、アルコキシド、メトキシド、エトキシド、ハロゲン、チオール、アルキルチオ、アルキル、脂質、又はゲラニルである、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む。
【００１０】
本開示の他の態様では、本組成物は、以下の式：

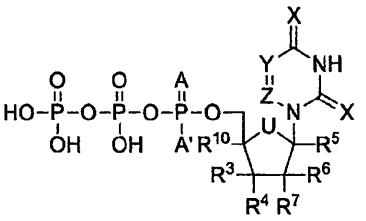
【化３】



式Ｉｃ



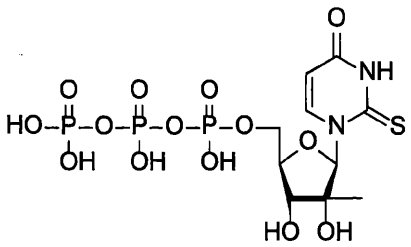
式Ｉｄ



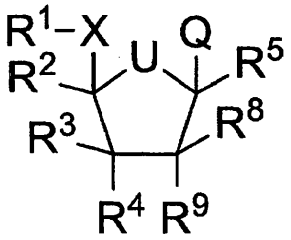
式Ｉｅ

のうちの１つの化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ａが、Ｏ又はＳであり、
Ａ’が、ＯＨ又は$BH_3^-M^+$であり、
R^5が、Ｈ又はＤであり、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、
R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨOR^8、又はNR^8OR^8であり、
式Ｉｃ及びＩｄにおいて、いずれかのＸが、Ｓであるか、若しくはR^1が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^1が、SR^8であり、
式Ｉｅにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^2であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^2であり、
R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^{10}が、各々独立して、Ｈ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^8が、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルであり、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^2が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルであ

る、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む。
【００１１】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、Ａが、Ｏであり、Ａ’が、ＯＨであり、Ｕが、Ｏであり、R^5が、Ｈであり、Ｙ及びＺが、ＣＨであり、R^3、R^4、R^6、R^7、R^{10}が、各々独立して、Ｈ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。
【００１２】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、１つのＸが、Ｓであり、他のＸが、Ｏであり、R^3が、Ｈであり、R^4が、ＯＨであり、R^6が、CH_3であり、R^7が、ＯＨであり、R^{10}が、Ｈである。
【００１３】
本開示の更なる態様では、本組成物は、以下の構造：
【化４】



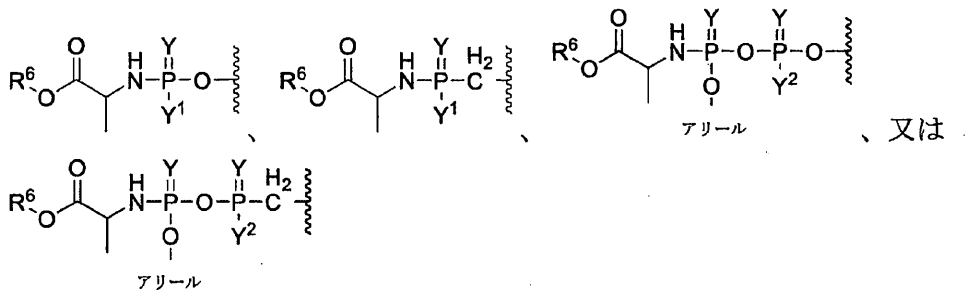
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩と、第２の抗ウイルス剤と、を含む。
【００１４】
本開示の他の更なる態様では、本組成物は、以下の式：
【化５】



式Ｉｆ

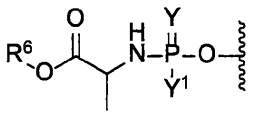
の化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、
R^5が、Ｈ又はＤであり、
R^2、R^3、R^4、R^8、及びR^9が、各々独立して、Ｈ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、

Ｒ６及びＲ７が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、
Ｒ１が、式：
【化６】



のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ１が、Ｏアリール又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
Ｙ２が、ＯＨ又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、
各Ｒ１０が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ６が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各Ｒ６が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換される、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む。
【００１５】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、Ｕが、Ｏであり、Ｘが、ＣＨ２であり、Ｑが、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンであり、Ｒ５が、Ｈであり、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ８、及びＲ９が、各々独立して、Ｈ、ＣＨ３、ＣＤ３、ＣＦ３、ＣＦ２Ｈ、ＣＦＨ２、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。
【００１６】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩の更なる実施形態では、Ｒ１が、

【化７】

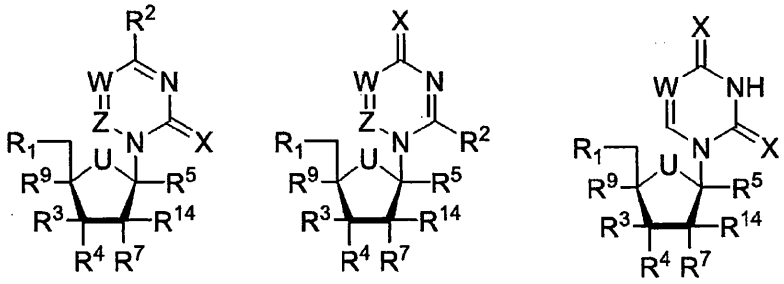


であり、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである。

【００１７】

本開示のなおも更なる態様では、本組成物は、以下の式：

【化８】



式Ｉｇ　　式Ｉｈ　　式Ｉｉ

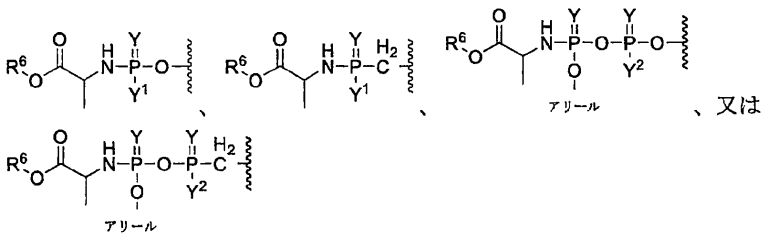
のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_{2}$、Ｏ、又はＳであり、

Ｒ^{5}が、Ｈ又はＤであり、

Ｒ^{1}が、式：

【化９】



のうちの１つであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、Ｏアリール又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{8}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{8}、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、

Ｒ^{2}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{8}、ＳＲ^{8}、ＮＨＲ^{8}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{8}、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、

式Ｉｇ及びＩｈにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{2}が、ＳＲ^{8}であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ^{2}が、ＳＲ^{8}であり、

式Ｉｉにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、

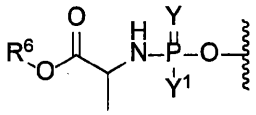
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}、及びＲ^{14}が、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-}$

$_{2-22}$アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、
R^7及びR^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、
各R^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、$(アルキル)_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
R^8が、重水素、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルであり、
R^6が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、$(アルキル)_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各R^6が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換される、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む。

【００１８】

本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩の他の実施形態では、Ｕが、Ｏであり、Ｗ及びＺが、ＣＨであり、R^5が、Ｈであり、R^1が、

【化１０】



であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、アルキルである。

【００１９】

本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩の更なる実施形態では、R^3、R^4、R^7、R^9、及びR^{14}が、各々独立して、Ｈ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩の更なる実施形態では、本化合物は、式Ｉａで表される構造又はその薬学的に許容される塩を有し、１つのＸが、Ｓであり、他のＸが、Ｏである。

【００２０】

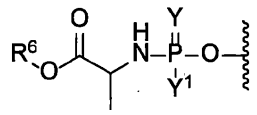
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩の他の更なる実施形態では、R^6が、イソ－プロピルである。

【００２１】

本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のなおも更なる実施形態では、

Ｒ５が、Ｈであり、Ｒ３が、Ｈであり、Ｒ４が、ヒドロキシルであり、Ｒ７が、ヒドロキシルであり、Ｒ１４が、メチルであり、Ｒ１が、

【化１１】

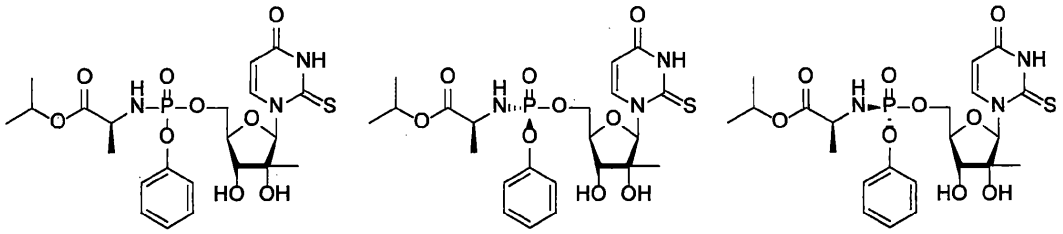


であり、Ｙが、Ｏであり、Ｙ１が、フェノキシであり、Ｒ６が、イソ－プロピルである。

【００２２】

本開示の更なる態様では、本組成物は、以下の構造：

【化１２】



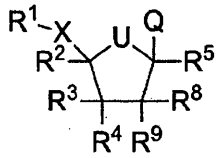
のうちの１つの化合物と、

第２の抗ウイルス剤と、を含む。

【００２３】

本開示のいくつかの態様では、本組成物は、以下の式：

【化１３】



式Ｉｏ

の化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、

Ｕが、ＮＨ、ＣＨ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、Ｃ＝ＣＨ２、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ２、Ｏ、又はＳであり、

Ｘが、Ｏ、ＣＨ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、又はＣＤ２であり、

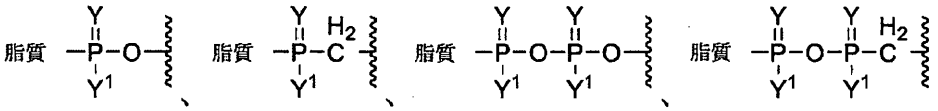
Ｒ５が、Ｈ又はＤであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

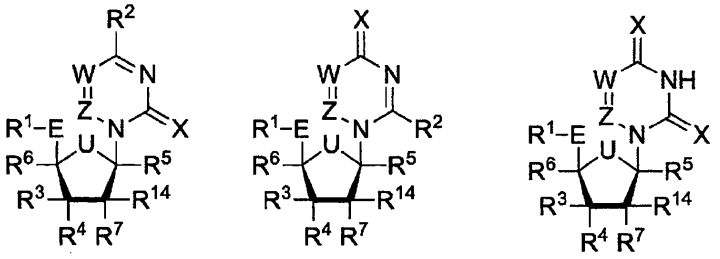
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ８、及びＲ９が、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－２２アルキル、Ｃ２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ１－２２アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルから選択され、

Ｒ３及びＲ４が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、

Ｒ[8]及びＲ[9]が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ[10]で置換されることができ、
各Ｒ[10]が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ[1]が、式：
【化１４】



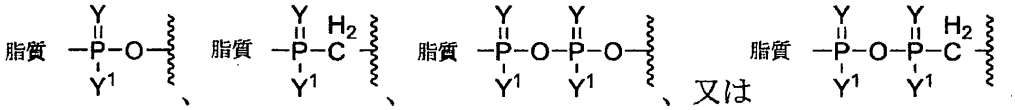
のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ[1]が、ＯＨ又はＢＨ$_3$－Ｍ$^+$であり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものである、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む。
【００２４】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、Ｕが、Ｏであり、Ｑが、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンであり、Ｒ[5]が、Ｈである。
【００２５】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、脂質が、ヘキサデシルオキシプロピル、２－アミノヘキサデシルオキシプロピル、２－アミノアラキジル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、リグノセリル、又は本明細書に記載のスフィンゴ脂質であり得る。
【００２６】
本開示の更なる態様では、本組成物は、以下の構造：
【化１５】



式Ｉｐ　　式Ｉｑ　　式Ｉｒ

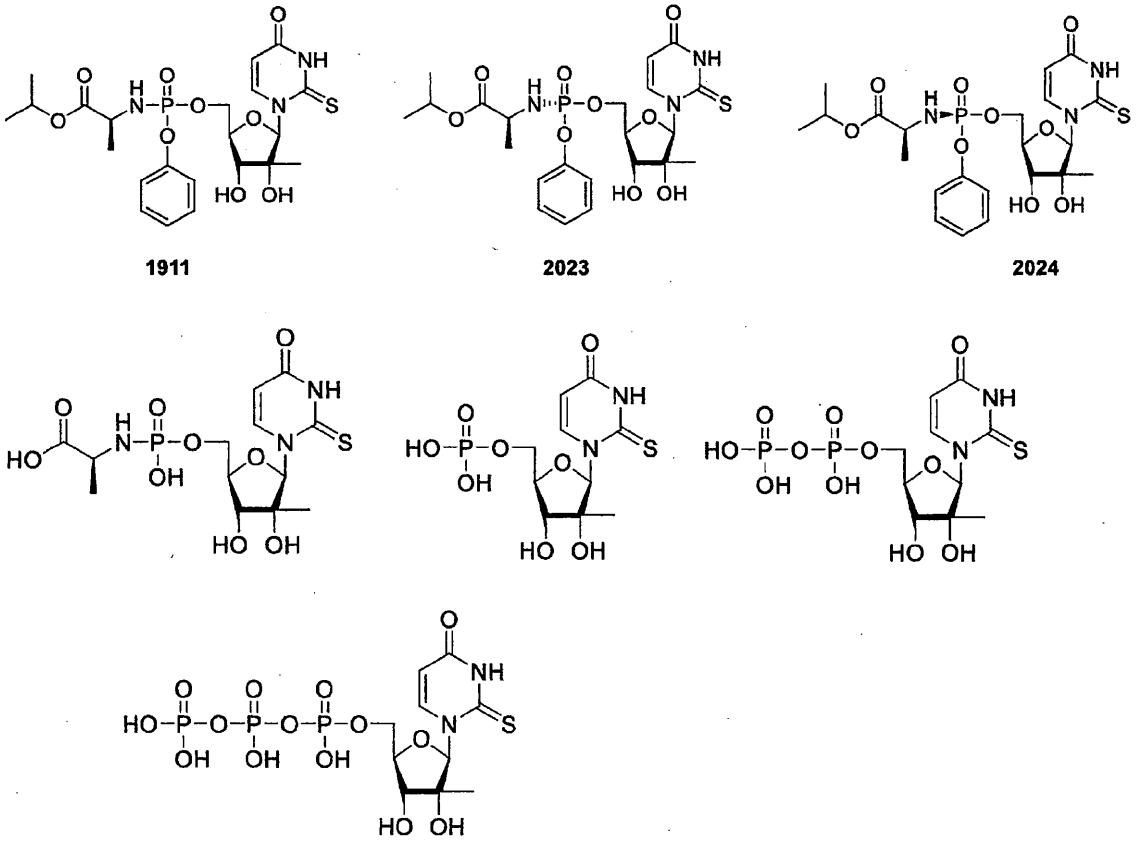
のうちの１つの化合物（β－Ｄ若しくはβ－Ｌ）又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｒ[5]が、Ｈ又はＤであり、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_2$、Ｏ、又はＳであり、

Ｅが、ＣＨ$_2$又はＣＤ$_2$であり、
Ｒ^{1}が、式：
【化１６】



のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ^{1}が、ＯＨ又はＢＨ$_3$－Ｍ$^+$であり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^8、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^8、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、
Ｒ^{2}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^8、ＳＲ^8、ＮＨＲ^8、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^8、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、
式Ｉｐ及びＩｑにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{2}が、ＳＲ^{8}であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ^{2}が、ＳＲ^{8}であり、
式Ｉｒにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｒ^{8}が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、
Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^6、Ｒ^7、及びＲ^{14}が、各々独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
Ｒ^{7}及びＲ^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩と、
第２の抗ウイルス剤と、を含む。
【００２７】
本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、Ｅが、ＣＨ$_2$であり、Ｕが、Ｏであり、Ｙ及びＺが、ＣＨである。
【００２８】
第２の抗ウイルス剤は、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、又はそれらの組み合わせから選択されることができる。いくつかの例では、第２の抗ウイルス剤が、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、又はそれらの組み合わせから選択され、化合物が、

【化１７】



から選択される。

【００２９】

本明細書に記載の組成物、及び薬学的に許容される担体を含む、ウイルス感染症の治療又は予防のための医薬組成物もまた記載される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、ＥＩＤＤ－２０２３、又はその薬学的に許容される塩と、
バペンダビルと、薬学的に許容される担体と、を含む。

【００３０】

本明細書に記載の組成物と、薬学的に許容され得る担体と、を含むリポソーム組成物もまた記載される。

【００３１】

有効量の本明細書に記載の組成物を、必要とする宿主に投与することを含む、ＲＮＡ及びＤＮＡウイルスによって引き起こされる感染症を治療する方法が記載される。ＲＮＡ又はＤＮＡウイルスは、ピコルナウイルス、カルジオウイルス、エンテロウイルス、コクサッキーウイルスＡ、Ｂ、及びＣ、コクサッキーＡ１６、ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ａ７１、ライノウイルス、ポリオウイルス、エコーウイルス、エルボウイルス、ヘパトウイルス、コブウイルス、パレコウイルス、テスコウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、ラゴウイルス、ベシウイルスを含むカリシウイルス、アストロウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、ヘパシウイルス、コロナウイルス、アルテリウイルス、ラブドウイルス、フィロウイルス、パラミクソウイルス、オルソミクソウイルス、ハンタウイルス、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クリソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルスパルチウイルス、トトウイルス、レンチウイルス、ポリオーマウイルス、パピローマウイルス、アデノウイルス、サーコウイルス、パルボウイルス、エリスロウイルス、ベタパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス１、２、３、４、５、６、７、及び８、ポックス

ウイルス、又はヘパドナウイルスであり得る。
【００３２】
いくつかの実施形態では、ＲＮＡ又はＤＮＡウイルスは、エンテロウイルスである。したがって、エンテロウイルス感染症を治療又は予防する方法であって、本明細書に記載の組成物又はその薬学的に許容される塩を、必要とする宿主に投与することを含む、方法が提供される。特定の実施形態では、組成物は、ＥＩＤＤ－２０２３、又はその薬学的に許容される塩と、
バペンダビルと、薬学的に許容される担体と、を含む。エンテロウイルス感染症は、コクサッキーウイルスＡ、Ｂ、及びＣ、コクサッキーＡ１６、ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ａ７１、ライノウイルス、ポリオウイルス、並びにエコーウイルスからなる群から選択されることができる。いくつかの例では、エンテロウイルス感染症が、コクサッキーＡ１６などのコクサッキーウイルスである。本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、治療される宿主が、免疫抑制され得る。
【図面の簡単な説明】
【００３３】
【図１】本開示のある特定の実施形態を例示する。
【図２】本明細書で提供されるある特定の実施形態の例示的なチオ含有塩基を例示する。
【図３】インビボでのＭｃＧｕｉｇａｎプロドラッグの解明を例示する。これらのプロドラッグの代謝的解明は、エステラーゼ触媒によるカルボン酸エステルの切断で始まり、その後、いくつかの化学的転位ステップが続き、アミノ酸ホスホルアミダートをもたらす。最終的な切断は、いくつかの内因性ホスホルアミダーゼのうちの１つによって実行され、そのうちの１つは、ヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質１（ｈＩＮＴ１）であることが同定されている。
【図４】モノホスフェート構造タイプ及びジホスフェート構造タイプの実施形態を例示する。
【図５】複合体の合成のスキームを例示する。
【図６】実施例８６の方法を使用して結晶化されたＥＩＤＤ－０２０２３のＸ線結晶構造である。
【発明を実施するための形態】
【００３４】
本開示は、ヌクレオチド及びヌクレオシド治療組成物、並びにそれらに関連する使用に関する。ある特定の実施形態では、本開示は、任意選択的に酸化リンと複合した硫黄含有ヌクレオシド又はその塩に関する。ある特定の実施形態では、本開示は、酸化リンによってヌクレオチド若しくはヌクレオシドに連結されたアミノ酸エステル、脂質若しくはスフィンゴ脂質、又は誘導体を含む複合化合物又はその塩に関する。ある特定の実施形態では、本開示は、感染症、ウイルス感染症、及びがんの治療に使用するためのこれらの化合物を含む医薬組成物を企図する。
【００３５】
ある特定の実施形態では、本開示は、ウイルスにコードされたＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ（ＲｄＲｐ）を標的化することを介して、ポジティブ－センス及びネガティブ－センスＲＮＡウイルス感染症の治療のための２’－フルオロヌクレオシド含有硫黄含有塩基の酸化リンプロドラッグに関する。本開示はまた、感染症及びがんの治療のためのヌクレオシド類似体を送達するための脂質及びスフィンゴ脂質の一般的な使用も提供する。
【００３６】
ある特定の実施形態では、本開示は、酸化リンによりヌクレオチド若しくはヌクレオシドに連結されたスフィンゴ脂質又は誘導体を含む、複合化合物又はその塩に関し、ヌクレオチド又はヌクレオシドは、硫黄含有塩基を含有する。ある特定の実施形態では、酸化リンは、ホスフェート、ホスホネート、ポリホスフェート、又はポリホスホネートであり、ポリホスフェート又はポリホスホネート中のホスフェート、ホスホネート、又はホスフェートは、任意選択的に、ホスホロチオエート又はホスホロアミデートである。ある特定の

実施形態では、脂質又はスフィンゴ脂質は、アミノ基又はヒドロキシル基を介して酸化リンに共有結合される。

【００３７】

ヌクレオチド又はヌクレオシドは、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含む複素環であり、置換された複素環は、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換される。

【００３８】

ある特定の実施形態では、少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換されているか、又はピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、若しくは４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオンから選択される２つ以上の窒素ヘテロ原子を含む複素環。

【００３９】

ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質は、任意選択的に１つ以上の置換基で置換された、飽和又は不飽和２－アミノアルキル又は２－アミノオクタデカンである。ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質誘導体は、任意選択的に１つ以上の置換基で置換された、飽和又は不飽和２－アミノオクタデカン－３－オールである。ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質誘導体は、任意選択的に１つ以上の置換基で置換された、飽和又は不飽和２－アミノオクタデカン－３，５－ジオールである。

【００４０】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を企図する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、ピル、カプセル、錠剤、又は糖類を含む生理食塩緩衝液の形態である。ある特定の実施形態では、組成物は、鎮痛剤、抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗生剤、又は抗がん剤などの第２の活性剤を含有し得る。

【００４１】

ある特定の実施形態では、本開示は、感染症を治療又は予防する方法であって、有効量の本明細書に開示される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。典型的には、対象は、ウイルス、細菌、真菌、原虫、若しくは寄生虫による感染症と診断されているか、又はリスクがある。

【００４２】

ある特定の実施形態では、本開示は、ウイルス感染症を治療する方法であって、有効量の本明細書に開示される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、慢性ウイルス感染症と診断されている。ある特定の実施形態では、投与は、ウイルス感染症がもはや検出されないような条件下である。ある特定の実施形態では、対象は、ＲＮＡウイルス、ＤＮＡウイルス、又はレトロウイルス感染症と診断されている。ある特定の実施形態では、対象は、ウイルス、すなわち、二本鎖ＤＮＡウイルス、センス一本鎖ＤＮＡウイルス、二本鎖ＲＮＡウイルス、センス一本鎖ＲＮＡウイルス、アンチセンス一本鎖ＲＮＡウイルス、センス一本鎖ＲＮＡレトロウイルス、又は二本鎖ＤＮＡレトロウイルス、と診断されている。

【００４３】

ある特定の実施形態では、対象は、以下の１５種を含むエンテロウイルスによって引き起こされる感染症と診断される：エンテロウイルスＡ（以前はヒトエンテロウイルスＡ）、エンテロウイルスＢ（以前はヒトエンテロウイルスＢ）、エンテロウイルスＣ（以前はヒトエンテロウイルスＣ）、エンテロウイルスＤ（以前はヒトエンテロウイルスＤ）、エンテロウイルスＥ（以前はウシエンテロウイルスＡ型）、エンテロウイルスＦ（以前はウシエンテロウイルスＢ型）、エンテロウイルスＧ（以前はブタエンテロウイルスＢ）、エ

ンテロウイルスＨ（以前はサルエンテロウイルスＡ）、エンテロウイルスＩ、エンテロウイルスＪ、エンテロウイルスＫ、エンテロウイルスＬ、ライノウイルスＡ（以前はヒトライノウイルスＡ）、ライノウイルスＢ（以前はヒトライノウイルスＢ）、ライノウイルスＣ（以前はヒトライノウイルスＣ）。これら１５種の　血清型　は以下を含む：

・エンテロウイルスＡ：血清型ＣＶＡ－２、ＣＶＡ－３、ＣＶＡ－４、ＣＶＡ－５、ＣＶＡ－６、ＣＶＡ－７、ＣＶＡ－８、ＣＶＡ－１０、ＣＶＡ－１２、ＣＶＡ－１４、及びＣＶＡ－１６。

・エンテロウイルスＢ：血清型ＣＶＢ－１、ＣＶＢ－２、ＣＶＢ－３、ＣＶＢ－４、ＣＶＢ－５、ＣＶＢ－６、及びＣＶＡ－９。

・エンテロウイルスＣ：血清型、ＣＶＡ－１、ＣＶＡ－１１、ＣＶＡ－１３、ＣＶＡ－１７、ＣＶＡ－１９、ＣＶＡ－２０、ＣＶＡ－２１、ＣＶＡ－２２、及びＣＶＡ－２４を含むコクサッキーウイルス。

・エンテロウイルスＢ：血清型Ｅ－１、Ｅ－２、Ｅ－３、Ｅ－４、Ｅ－５、Ｅ－６、Ｅ－７、Ｅ－９、Ｅ－１１～Ｅ－２１、Ｅ－２４、Ｅ－２５、Ｅ－２６、Ｅ－２７、Ｅ－２９、Ｅ－３０、Ｅ－３１、Ｅ３２、及びＥ－３３を含むエコーウイルス。

・エンテロウイルスＡ：血清型ＥＶ－Ａ７１、ＥＶ－Ａ７６、ＥＶ－Ａ８９～ＥＶ－Ａ９２、ＥＶ－Ａ１１４、ＥＶ－Ａ１１９、ＥＶ－Ａ１２０、ＥＶ－Ａ１２１、ＳＶ１９、ＳＶ４３、ＳＶ４６、及びＢａｂＥＶ－Ａ１３。

・エンテロウイルスＢ：血清型ＥＶ－Ｂ６９、ＥＶ－Ｂ７３～ＥＶ－Ｂ７５、ＥＶ－Ｂ７７～ＥＶ－Ｂ８８、ＥＶ－Ｂ９３、ＥＶ－Ｂ９７、ＥＶ－Ｂ９８、ＥＶ－Ｂ１００、ＥＶ－Ｂ１０１、ＥＶ－Ｂ１０６、ＥＶ－Ｂ１０７、ＥＶ－Ｂ１１０～ＥＶ－Ｂ１１３、及びＳＡ５。

・エンテロウイルスＣ：血清型ＥＶ－Ｃ９５、ＥＶ－Ｃ９６、ＥＶ－Ｃ９９、ＥＶ－Ｃ１０２、ＥＶ－Ｃ１０４、ＥＶ－Ｃ１０５、ＥＶ－Ｃ１０９、ＥＶ－Ｃ１１３、ＥＶ－Ｃ１１６、ＥＶ－Ｃ１１７、及びＥＶ－Ｃ１１８。

・エンテロウイルスＤ：血清型ＥＶ－Ｄ６８、ＥＶ－Ｄ７０、ＥＶ－Ｄ９４、ＥＶ－Ｄ１１１、及びＥＶ－Ｄ１２０。

・エンテロウイルスＥ：血清型ＥＶ－Ｅ１、ＥＶ－Ｅ２、ＥＶ－Ｅ３、ＥＶ－Ｅ４、及びＥＶ－Ｅ５。

・エンテロウイルスＦ：血清型ＥＶ－Ｆ１、ＥＶ－Ｆ２、ＥＶ－Ｆ３、ＥＶ－Ｆ４、ＥＶ－Ｆ５、ＥＶ－Ｆ６、及びＥＶ－Ｆ７。

・エンテロウイルスＧ：血清型ＥＶ－Ｇ１～ＥＶ－Ｇ２０。

・エンテロウイルスＨ：血清型ＥＶ－Ｈ。

・エンテロウイルスＩ：血清型ＥＶ－Ｉ１及びＥＶ－Ｉ２。

・エンテロウイルスＪ：血清型：ＥＶ－Ｊ１、ＥＶ－Ｊ１０３、及びＥＶ－Ｊ１０８。

・エンテロウイルスＫ：血清型ＥＶ－Ｋ１及びＥＶ－Ｋ２。

・エンテロウイルスＬ：血清型ＥＶ－Ｌ１を含むエンテロウイルス。

・ライノウイルスＡ：血清型ＲＶ－Ａ１、ＲＶ－Ａ１Ｂ、ＲＶ－Ａ２、ＲＶ－Ａ７～ＲＶ－Ａ１３、ＲＶ－Ａ１５、ＲＶ－Ａ１６、ＲＶ－Ａ１８～ＲＶ－Ａ２５、ＲＶ－Ａ２８～ＲＶ－Ａ３４、ＲＶ－Ａ３６、ＲＶ－Ａ３８～ＲＶ－Ａ４１、ＲＶ－Ａ４３、ＲＶ－Ａ４５～ＲＶ－Ａ４７、ＲＶ－Ａ４９～ＲＶ－Ａ５１、ＲＶ－Ａ５３～ＲＶ－Ａ６８、ＲＶ－Ａ７１、ＲＶ－Ａ７３～ＲＶ－Ａ７８、ＲＶ－Ａ８０～ＲＶ－Ａ８２、ＲＶ－Ａ８５、ＲＶ－Ａ８８～ＲＶ－Ａ９０、ＲＶ－Ａ９４、ＲＶ－Ａ９６、及びＲＶ－Ａ１００～ＲＶ－Ａ１０８

・ライノウイルスＢ：血清型ＲＶ－Ｂ３～ＲＶ－Ｂ６、ＲＶ－Ｂ１４、ＲＶ－Ｂ１７、ＲＶ－Ｂ２６、ＲＶ－Ｂ２７、ＲＶ－Ｂ３５、ＲＶ－Ｂ３７、ＲＶ－Ｂ４２、ＲＶ－Ｂ４８、ＲＶ－Ｂ５２、ＲＶ－Ｂ６９、ＲＶ－Ｂ７０、ＲＶ－Ｂ７２、ＲＶ－Ｂ７９、ＲＶ－Ｂ８３、ＲＶ－Ｂ８４、ＲＶ－Ｂ８６、ＲＶ－Ｂ９１～ＲＶ－Ｂ９３、ＲＶ－Ｂ９７、及びＲＶ－Ｂ９９～ＲＶ－Ｂ１０４

・ライノウイルスＣ：血清型ＲＶ－Ｃ１～ＲＶ－Ｃ５１、ＲＶ－Ｃ５４、ＲＶ－Ｃ５５

、及びＲＶ－Ｃ５６を含むライノウイルス。
・エンテロウイルスＣ：血清型ＰＶ－１、ＰＶ－２、及びＰＶ－３を含むポリオウイルス。
【００４４】
ある特定の実施形態では、対象は、サブタイプＨ１Ｎ１、Ｈ３Ｎ２、Ｈ７Ｎ９、若しくはＨ５Ｎ１を含むインフルエンザＡ型ウイルス、インフルエンザＢ型ウイルス、インフルエンザＣ型ウイルス、ロタウイルスＡ、ロタウイルスＢ、ロタウイルスＣ、ロタウイルスＤ、ロタウイルスＥ、ヒトコロナウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス、ＭＥＲＳコロナウイルス、ヒトアデノウイルス（ＨＡｄＶ－１～５５）型、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）１６、１８、３１、３３、３５、３９、４５、５１、５２、５６、５８、及び５９型、パルボウイルスＢ１９、伝染性軟属腫ウイルス、ＪＣウイルス（ＪＣＶ）、ＢＫウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、コクサッキーＡウイルス、ノロウイルス、風疹ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、チクングニア、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、黄熱病ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ＲＳウイルス、牛疫ウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ハンタウイルス、狂犬病ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、単純ヘルペスウイルス－１（ＨＳＶ－１）、単純ヘルペスウイルス－２（ＨＳＶ－２）、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、リンパ球向性ヘルペスウイルス、ロゼオロウイルス、若しくはカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、Ｄ型肝炎、Ｅ型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）と診断されている。
【００４５】
ある特定の実施形態では、対象は、サブタイプＨ１Ｎ１、Ｈ３Ｎ２、Ｈ７Ｎ９、Ｈ５Ｎ１（ローパス）を含むインフルエンザＡ、及びＨ５Ｎ１（ハイパス）インフルエンザＢウイルス、インフルエンザＣウイルス、ロタウイルスＡ、ロタウイルスＢ、ロタウイルスＣ、ロタウイルスＤ、ロタウイルスＥ、ＳＡＲＳコロナウイルス、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ヒトアデノウイルスタイプ（ＨＡｄＶ－１～５５）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）タイプ１６、１８、３１、３３、３５、３９、４５、５１、５２、５６、５８、及び５９、パルボウイルスＢ１９、伝染性軟属腫ウイルス、ＪＣウイルス（ＪＣＶ）、ＢＫウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、コクサッキーＡウイルス、ノロウイルス、風疹ウイルス、リンパ球性絨毛膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、黄熱ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、呼吸器合抱体ウイルス、パラインフルエンザウイルス１及び３、牛疫ウイルス、チクングニア、東部ウマ脳炎ウイルス（ＥＥＥＶ）、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（ＶＥＥＶ）、西部ウマ脳炎ウイルス（ＷＥＥＶ）、カリフォルニア脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、リフトバレー熱ウイルス（ＲＶＦＶ）、ハンタウイルス、デングウイルス血清型１、２、３、及び４、ウエストナイルウイルス、タカリベウイルス、フニン、狂犬病ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス－１（ＨＳＶ－１）、単純ヘルペスウイルス－２（ＨＳＶ－２）、帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、ヘルペス球向性ウイルス、ロゼオロウイルス、又はカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、Ｄ型肝炎、Ｅ型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）と診断されている。
【００４６】
ある特定の実施形態では、対象は、以下と診断されている：
ふん口経路などを介した急性灰白髄炎、
エンテロウイルス６８検査で陽性を示した小児に見られるものなどポリオ様症候群、
エンテロウイルス感染症の最も一般的な症状である非特異的発熱性疾患。発熱以外の症状としては、筋肉痛、咽頭痛、胃腸痛／腹部不快感、及び頭痛が挙げられる。ただし、新生児の場合は、状況は、敗血症のものであり得、重篤かつ生命を脅かす；
無菌性髄膜炎であり得る。米国では、エンテロウイルスが原因で、１，０００万～１，

５００万人の感染の結果として、年間３０，０００～５０，０００人が髄膜炎で入院している、
発熱を伴う胸部及び腹部の激しい発作性の痛み、及び場合によっては吐き気、頭痛、嘔吐を特徴とする、ボルンホルム病若しくは流行性胸膜痛、
通常はエンテロウイルスによって引き起こされる、心膜炎及び／若しくは心筋炎。症状としては、呼吸困難及び胸痛を伴う発熱が含まれ得る。不整脈、心不全、心筋梗塞も症状として報告されている、
エンテロウイルスによって引き起こされ得る急性出血性結膜炎
コクサッキーＡウイルスによって引き起こされ得るヘルパンギーナ。，ヘルパンギーナは、高熱、咽頭痛、倦怠感、及びしばしば嚥下障害、食欲不振、背部痛、頭痛を伴う、口腔及び咽頭に小水疱性発疹を引き起こす。

【００４７】

一般にコクサッキーＡウイルス若しくはＥＶ７１による感染によって最も一般的に引き起こされる小児疾患である、手足口病、
エンテロウイルス感染症のまれな症状である脳炎。一般に、脳炎が発生した場合、それを引き起こしていることが判明している最も多いエンテロウイルスはエコーウイルス９である、
心筋（心筋細胞）の炎症を特徴とする心筋炎。過去数十年にわたり、エンテロウイルスが心筋炎の発症に関与していることが同定されている。心筋炎を引き起こす原因となることが判明している最も一般的なエンテロウイルスの１つは、コクサッキーＢ３ウイルスである、
慢性疲労症候群の要因であり得る、エンテロウイルスと関連した急性呼吸器感染症若しくは胃腸感染症、又は
それらの組み合わせ。

【００４８】

ある特定の実施形態では、対象は、胃腸炎、急性呼吸器疾患、重症急性呼吸器症候群、ウイルス感染後疲労症候群、ウイルス性出血熱、後天性免疫不全症候群、又は肝炎と診断されている。

【００４９】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、２５－ヒドロキシコレステロール、ＡＮ－１２－Ｈ５、ジオキシサリル、、ピロダビル、バペンダビル及びポカパビル、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アミロリド、アンプレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、アウリントリカルボン酸、ＢＦ７３８７３５、ボセプレビル、ＢＰＲ－３Ｐ０１２８、ブチオニンスルホキシミン、シドホビル、シクロスポリンＡ、コンビビル、ダルナビル、ＤＡＳ１８１、ＤＣ０７０９０、デラビルジン、ジブカイン、ジダノシン、ドコサノール、ＤＴｒｉｐ－２２、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、エンビロキシム、ファムシクロビル、フルオキセチン、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、ゲルダナマイシン、ゲムシタビン、グリオトキシン、ＧＰＣ－Ｎ１１４、塩酸グアニジン、ＧＷ５０７４、ＨＢＢ、ＨＬ０５１００Ｐ２、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンＩＩＩ型、インターフェロンＩＩ型、インターフェロンＩ型、イントラゾナゾール、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ＭＲＬ－１２３７、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、ＮＩＭ－８１１、オセルタミビル、ＯＳＷ－１、ペグインターフェロンアルファ－２ａ、ペンシクロビル、ペラミビル、ＰＩＫ９３、ピルリンドール、プレコナリル（Ｐｉｃｏｖｉｒ）、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ルピントリビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、Ｔ－００１２７－ＨＥＶ１、Ｔ－００１２７－ＨＥＶ２、ＴＢＺＥ－０２９、テラプレビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、

トロマンタジン、ツルバダ、ＴＰ－２１９、ＴＴＰ－８３０７、Ｖ－７４０４、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、又はズクロペンチキソール並びにこれらの組み合わせなどの第２の抗ウイルス剤と組み合わせて投与される。

【００５０】

ある特定の実施形態では、本開示は、感染症及び／又はウイルス感染症の治療又は予防のための薬剤の生産又は製造における、本明細書に開示される化合物の使用に関する。

【００５１】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物又はその式のいずれかの誘導体に関する。

【００５２】

本開示の追加的な利点は、以下の説明に部分的に記載される。前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明の両方は、例示及び説明のみであり、かつ特許請求されるように、本開示を限定するものではないことを理解されたい。

【００５３】

本開示が、記載される特定の実施形態に限定されないことが理解されるべきである。本明細書で使用される用語は、単に特定の実施形態を記載する目的のためであり、本開示の範囲が添付の特許請求の範囲によって限定されるために限定することが意図されないことも理解されるべきである。

【００５４】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載される方法及び材料と同様又は同等の任意の方法及び材料は、本開示の実施又は試験においても使用され得るが、好ましい方法及び材料が、ここで記載される。

【００５５】

本明細書に引用される全ての刊行物及び特許は、各個々の刊行物又は特許が参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示されたかのように、参照により本明細書に組み込まれ、刊行物が引用される方法及び／又は材料を開示及び記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。いかなる刊行物の引用も、出願日前のその開示のためにあり、本開示が事前の開示に基づいてそのような刊行物の前に日付を付ける権利がないことを認めるものと解釈されるべきではない。更に、提供される公開日は、独立して確認する必要があり得る実際の公開日とは異なる場合がある。

【００５６】

本開示を読むと当業者に明らかになるように、本明細書に記載及び例示される個々の実施形態のうちの各々は、別個の構成要素及び特徴を有し、これらは、本開示の範囲又は趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のうちのいずれかから容易に分離され得るか、又はそれらと組み合わされ得る。いかなる引用された方法も、引用された事象の順序又は論理的に可能な他の順序で実行することができる。

【００５７】

本開示の実施形態は、別段の指示がない限り、当該技術分野の範囲内にある医療、有機化学、生化学、分子生物学、薬理学などの技術を用いるであろう。そのような技術は、文献で十分に説明される。

【００５８】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つ（ａ）」、「１つ（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が明示的に別様に示さない限り、複数の参照を含むことが留意されるべきである。本明細書及び以下の特許請求の範囲において、いくつかの用語を参照し、これらは逆の意図が明らかでない限り以下の意味を有するように定義されるものとする。

【００５９】

様々な実施形態を説明する前に、以下の定義が提供され、特に指示しない限り、使用さ

れるべきである。

【００６０】

本明細書で使用される場合、用語「酸化リン」は、リン－酸素（Ｐ－Ｏ又はＰ＝Ｏ）結合を含有する任意の様々な化学部分を指す。本明細書で連結基として使用される場合、結合された分子は、酸素に結合してもよく、又はリン原子に直接結合していてもよい。この用語は、リンが典型的に４個の酸素に結合しているリン酸、及び、リンが典型的に１個の炭素及び３個の酸素に結合しているホスホン酸、を含むことが意図されているが、これらに限定されない。「ポリリン酸」は、一般に、少なくとも１つのリン－酸素－リン（Ｐ－Ｏ－Ｐ）結合によって互いに連結されたリン酸を指す。「ポリホスホン酸」は、少なくとも１つのリン－炭素（Ｃ－Ｐ－Ｏ－Ｐ）結合を含有するポリリン酸を指す。リン－酸素結合を含有することに加えて、酸化リンは、リン－チオール（Ｐ－Ｓ又はＰ＝Ｓ）結合及び／又はリン－アミン（Ｐ－Ｎ）結合を含んでもよく、それぞれ、ホスホロチオエート又はホスホロアミデートと称される。酸化リンにおいて、酸素原子は、リン又はその組み合わせと二重結合若しくは単結合を形成してもよく、酸素は、炭素などの他の原子と更に結合してもよく、又は、カチオン、例えば、金属若しくは四級アミンと均衡するアニオンとして存在してもよい。

【００６１】

本明細書で使用される場合、「アルキル」とは、１～２２個の炭素原子を含有するものなど非環状、環状、線状又は分岐状、不飽和又は飽和炭化水素を意味し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、３－メチルペンチル、２，２－ジメチルブチル、及び２，３－ジメチルブチルを含む。用語は、置換及び非置換アルキル基の両方を含む。アルキル基は、任意選択的に、例えば、ヒドロキシル、アミノ、ハロ、重水素、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、硫酸塩、ホスホン酸、ホスフェート、若しくはホスホネート、又は、当業者に知られているように、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，”Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，”３ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に教示されているように、保護されていない、又は必要に応じて保護された、この化合物の薬理活性を阻害しない他の任意の生存官能基から選択される１つ以上の部分で置換されることができる。

【００６２】

本明細書で使用される「低級アルキル」という用語は、特に指定のない限り、Ｃ１～Ｃ４飽和直線状、分岐状、又は適切な場合には環状（例えば、シクロプロピル）アルキル基を指し、置換及び非置換形態の両方を含む。本出願において特に明記しない限り、アルキルが好適な部分である場合、低級アルキルが好ましい。

【００６３】

本明細書で使用される「ハロ」又は「ハロゲン」という用語には、クロロ、ブロモ、ヨード、及びフルオロが含まれる。

【００６４】

非芳香族単環式又は多環式アルキルは、本明細書において、３～３０個の炭素原子を含有する「炭素環」又は「カルボシクリル」基と称される。代表的な飽和炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられ、不飽和炭素環としては、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルなどが挙げられる。

【００６５】

「ヘテロ炭素環」又は「ヘテロカルボシクリル」基は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有する炭素環であり、これらは、飽和又は不飽和（芳香族ではないが）、単環式又は多環式であり得、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に、酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択的に、四級化され得る。ヘテロ炭素

環としては、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロプリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【００６６】

「アリール」とは、フェニル又はナフチルなどの、６～３２個の炭素原子を含有する芳香族炭素環式単環式又は多環式環を意味する。多環式環系は、環のうちの１つが芳香族である限り、１つ以上の非芳香族環を含有し得るが、これらを必要としない。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～４個のヘテロ原子を有し、かつ単環式系及び多環式環系の両方を含む、少なくとも１つの炭素原子を含有する、芳香族ヘテロ炭素環を指す。多環式環系は、環のうちの１つが芳香族である限り、１つ以上の非芳香族環を含有し得るが、これらを必要としない。代表的なヘテロアリールは、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピロリル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シノリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルである。「ヘテロアリール」という用語の使用は、１－メチルイミダゾール－５－イル置換基などのＮ－アルキル化誘導体を含むことが企図される。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～４個のヘテロ原子を有し、かつ少なくとも１個の炭素原子を含有する、単環式系及び多環式環系を指す。単環式系及び多環式環系は、芳香族環、非芳香族環、又は芳香族環及び非芳香族環の混合物であり得る。複素環には、ヘテロ炭素環、ヘテロアリールなどが含まれる。

【００６９】

「アルキルチオ」は、硫黄架橋を通して結合される、上記に定義されるようなアルキル基を指す。アルキルチオの例は、メチルチオ（すなわち、－Ｓ－ＣＨ$_3$）である。

【００７０】

「アルコキシ」は、酸素橋を通して結合した上記で定義されるようなアルキル基を指す。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、及びｓ－ペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。好ましいアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、及びｔ－ブトキシである。

【００７１】

「アルキルアミノ」は、アミノ橋を通して結合される上記で定義されるようなアルキル基を指す。アルキルアミノの例は、メチルアミノ（すなわち、－ＮＨ－ＣＨ$_3$）である。

【００７２】

「アルカノイル」は、カルボニル架橋を通して結合される、上記に定義されるようなアルキルを指す。

【００７３】

「アルキルスルホニル」は、メシルなどのスルホニル架橋を通して結合される、上記に定義されるようなアルキル（すなわち、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$アルキル）を指し、「アリールスルホニル」は、スルホニル架橋を通して結合されるアリール（すなわち、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$アリール）を指す。

【００７４】

「アルキルスルフィニル」は、スルフィニル架橋を通して結合される、上記に定義されるようなアルキル（すなわち、－Ｓ（＝Ｏ）アルキル）を指す。

【００７５】
「置換」という用語は、少なくとも１個の水素原子が置換基で置換された分子を指す。置換された場合、基のうちの１つ以上は、「置換基」である。分子は、多重置換され得る。オキソ置換基（「＝Ｏ」）の場合、２個の水素原子が置換される。この文脈内の例示的な置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボシクリル、カルボシクロアルキル、ヘテロカルボシクリル、ヘテロカルボシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－ＮＲａＲｂ、－ＮＲａＣ（＝Ｏ）Ｒｂ、－ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＮＲａＮＲｂ、－ＮＲａＣ（＝Ｏ）ＯＲｂ、－ＮＲａＳＯ$_2$Ｒｂ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲａＲｂ、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＳＯＲａ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒａ、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒａ、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＲａが挙げられ得る。この文脈におけるＲａ及びＲｂは、同じであるか、又は異なり、独立して、水素、ハロゲン　ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボシクリル、カルボシクロアルキル、ヘテロカルボシクリル、ヘテロカルボシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり得る。
【００７６】
本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」という用語は、置換が任意選択的であり、したがって、指定された原子が置換されていない可能性があることを意味する。
【００７７】
本明細書で使用される場合、「塩」は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を形成するように修飾された、開示される化合物の誘導体を指す。塩の例としては、アミン、アルキルアミン、又はジアルキルアミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。典型的な実施形態では、塩は、従来の無毒の薬学的に許容される塩であり、形成された親化合物の四級アンモニウム塩、及び無毒の無機酸又は有機酸を含む。好ましい塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導されるものと、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩が挙げられる。
【００７８】
「対象」は、任意の動物、好ましくはヒト患者、家畜、げっ歯類、サル、又は家庭用ペットを指す。
【００７９】
「プロドラッグ」という用語は、インビボで生物学的に活性な形態に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては、親化合物よりも投与しやすい場合があるため、しばしば有用である。例えば、それらが経口投与によって生体利用可能であっても、親化合物がそうではない場合がある。プロドラッグはまた、医薬組成物中で、親薬物を上回る改善された溶解性を有する場合もある。プロドラッグは、酵素プロセス及び代謝性加水分解を含む様々なメカニズムによって親薬物に変換され得る。
【００８０】
本明細書で使用される場合、「誘導体」という用語は、特定された類似体の十分な機能的属性を保持する構造的に類似する化合物を指す。誘導体は、構造的に類似している場合があり、それが、異なる水和／酸化状態で１つ以上の置換基、塩で置換された１個以上の原子を欠いているためか（例えば、単結合又は二重結合を置換すること、ヒドロキシ基をケトンで置換すること）、又は分子内の１個以上の原子が転換されているためである（限定されないが、酸素原子を硫黄又は窒素原子で置換すること、又はアミノ基をヒドロキシ

ル基で置換すること、又はその逆など）。芳香族環中で炭素を窒素で置換することは、企図される誘導体である。誘導体は、プロドラッグであってもよい。誘導体は、化学文献、又は合成若しくは有機化学の教科書に提示される任意の様々な合成方法又は適切な適応によって調製することができ、例えば、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｗｉｌｅｙ，６ ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（２００７）Ｍｉｃｈａｅｌ Ｂ．Ｓｍｉｔｈ、又はＤｏｍｉｎｏ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｗｉｌｅｙ（２００６）Ｌｕｔｚ Ｆ．Ｔｉｅｔｚｅにおいてそれらが提供されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【００８１】

本明細書で使用される場合、「予防する」及び「予防すること」という用語は、参照された病理学的状態若しくは疾患の再発、拡散、又は発症の完全な若しくは部分的な阻害を含む。本開示が完全な予防に限定されることは意図されない。いくつかの実施形態では、発症が遅れているか、又は疾患の重症度が低減される。

【００８２】

本明細書で使用される場合、「治療する」及び「治療すること」という用語は、対象（例えば、患者）が治癒され、疾患が根絶される場合に限定されない。むしろ、本開示の実施形態はまた、単に症状を軽減し、かつ／又は疾患の進行を遅らせるだけの治療を企図する。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「との組み合わせ」という用語は、追加の治療による投与を記載するために使用される場合、薬剤が追加の治療の前に、一緒に、若しくは後に、又はそれらの組み合わせで投与され得ることを意味する。組み合わせは、例えば、単一のピルなどの単一の医薬製剤として、同時に共投与される２つのピルなどの別個の製剤として、又は連続的に投与されるが、薬剤／化合物が体内で重複する２つのピルなどの別個の製剤として製剤化することができる。組み合わせにおける薬剤は、任意の順序で投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤に対して決定された用量及び／又は時間スケジュールで投与される。一般に、組み合わせて利用される追加の治療薬は、個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの実施形態では、組み合わせて利用されるレベルは、個別に利用されるレベルよりも低くなる。

【００８４】

抗ウイルス剤としてのヌクレオシド類似体

ヌクレオシド類似体は、宿主のヌクレオシドサルベージ経路を利用し、デオキシヌクレオシドキナーゼ（ｄＮＫ）、デオキシヌクレオシドモノホスフェートキナーゼ（ｄＮＭＰＫ）、ヌクレオシドジホスフェートキナーゼ（ＮＤＰＫ）によって順次リン酸化される。しかしながら、これらの化合物の細胞内活性化は、宿主の内因性キナーゼの高い基質特異性によって損なわれることがよくある。インビトロ及びインビボ研究では、ｄＮＫ及びｄＮＭＰＫによって触媒される第１及び／又は第２のリン酸化が、ヌクレオシド類似体活性化の律速ステップを表すことが多いことが実証されている。所与のヌクレオシド類似体のリン酸化カスケードにおけるこれらの著しい阻害により、細胞アッセイで観察可能な活性がまったく失われる。これらの阻害を回避するために、いくつかのキナーゼバイパス戦略が開発されている。例えば、ＭｃＧｕｉｇａｎホスホルアミデートは、キナーゼバイパスに使用される化学複合体である。Ｓｅｒｐｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ，２０１２，５５（１０）：４６２９－４６３９を参照されたい。これらのプロドラッグの代謝は、エステラーゼ触媒によるカルボン酸エステルの切断で始まり、その後、いくつかの化学的転位ステップが続き、アミノ酸ホスホルアミダートをもたらす。最終的な切断は、いくつかの内因性ホスホルアミダーゼのうちの１つによって実行され、そのうちの１つが、ヒスチジントライアドヌクレオチド結合タンパク質１（ｈＩＮＴ１）であることが同定されている。

【００８５】

これらの阻害を回避するための別のプロドラッグ戦略は、スフィンゴイド塩基を利用して、ヌクレオチド類似体ホスフェートをマスクすることである。スフィンゴイド塩基は、ヌクレオチド類似体ホスフェートを脳などの重要な組織に送達する可能性を持っている。ヌクレオシド－脂質複合体を形成するためにスフィンゴイド塩基の使用を推進する設計コンセプトは、スフィンゴイド塩基類似体が：（ａ）経口投与後によく吸収され、（ｂ）腸細胞における酸化的代謝に耐性があり、（ｃ）脳内で高濃度を達成する、という観察に基づいている。マウスにおける従来のリン脂質薬物複合体の腸内取り込みに関するデータ、及びラットにおけるスフィンゴイド塩基経口吸収に関するデータに基づいて、スフィンゴイド塩基複合体はよく吸収され、初回通過代謝に抵抗する。スフィンゴシン－１－ホスフェートを含むスフィンゴイド塩基は、吸収後、リポタンパク質とアルブミンのような遊離血漿タンパク質の両方を介して血液中に輸送される。スフィンゴイド塩基ホスフェートの能動的な上皮細胞の取り込みは、ＡＢＣトランスポーターであるＣＦＴＲを介して起こることが実証されているが、受動的なタンパク質輸送及びエンドサイトーシスによる取り込みも可能であり、細胞外に送達された薬物複合体は、中枢神経系（ＣＮＳ）及び腸関連リンパ組織（ＧＡＬＴ）の標的細胞によって同様に処理されると考えられている。上述のラットスフィンゴ脂質ＰＫ研究では、２４時間の組織濃度が血漿Ｃｍａｘ濃度を１０～３００倍超上回り、肺及び脳レベルが、特に高く、毒性の証拠はなかった。このアプローチは、重要な組織への高い薬物濃度の複合体送達の著しい可能性を有する。

【００８６】

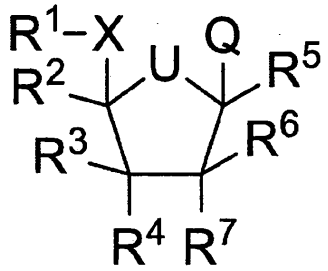
化合物

ある特定の実施形態では、本開示は、リン部分と複合した硫黄含有塩基を有するヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩に関する。

【００８７】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１８】



式Ｉ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

R^1が、ホスホネート、ホスホノホスフェート、ホスホノジホスフェート、若しくはモノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、及びポリホスフェートを含むホスフェート、又はポリホスホネートであり、

ホスホネート又はポリホスフェート中のホスフェートが、任意選択的に、ホスホロボレート、ホスホロチオエート、又はホスホロアミデートであり、

ホスホネート若しくはポリホスフェート中のホスフェート、ホスホロボレート、ホスホロチオエート、又はホスホロアミデートが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるR^8で置換され、

ホスホネート若しくはポリホスフェート中のホスフェート、ホスホロボレート、ホスホロチオエート、又はホスホロアミデートが、任意選択的に、リン含有複素環を形成し、

ホスホネート、ホスホノホスフェート、ホスホノジホスフェート、ホスフェート、ポリホスフェート、ポリホスホネート、ホスホロチオレート、又はホスホロアミデートが、任意選択的に、R^3又はR^4炭素とリン含有複素環を形成し、

R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^8が、独立して、H、D、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C（O）O（C_{1-22}アルキル）、C（O）O（C_{1-22}アルキル）、C（O）O（C_{1-22}アルキニル）、C（O）O（C_{1-22}アルケニル）、O（C_{1-22}アシル）、O（C_{1-22}アルキル）、O（C_{1-22}アルケニル）、S（C_{1-22}アシル）、S（C_{1-22}アルキル）、S（C_{1-22}アルキニル）、S（C_{1-22}アルケニル）、SO（C_{1-22}アシル）、SO（C_{1-22}アルキル）、SO（C_{1-22}アルキニル）、SO（C_{1-22}アルケニル）、SO_2（C_{1-22}アシル）、SO_2（C_{1-22}アルキル）、SO_2（C_{1-22}アルキニル）、SO_2（C_{1-22}アルケニル）、O_3S（C_{1-22}アシル）、O_3S（C_{1-22}アルキル）、O_3S（C_{1-22}アルケニル）、NH_2、NH（C_{1-22}アルキル）、NH（C_{1-22}アルケニル）、NH（C_{1-22}アルキニル）、NH（C_{1-22}アシル）、N（C_{1-22}アルキル）$_2$、N（C_{1-22}アシル）$_2$、スルファモイル、N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイル、N，N－ジメチルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイル、N－メチル－N－エチルカルバモイル、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N－メチルスルファモイル、N－エチルスルファモイル、N，N－ジメチルスルファモイル、N，N－ジエチルスルファモイル、N－メチル－N－エチルスルファモイル、又はカルボシクリルであり、

アルキル、アルキニル、アルケニル、及びビニルが、任意選択的に、N_3CN、1～3個のハロゲン（Cl、Br、F、I）、重水素、NO_2、C（O）O（C_{1-22}アルキル）、C（O）O（C_{1-22}アルキル）、C（O）O（C_{1-22}アルキニル）、C（O）O（C_{1-22}アルケニル）、O（C_{1-22}アシル）、O（C_{1-22}アルキル）、O（C_{1-22}アルケニル）、S（C_{1-22}アシル）、S（C_{1-22}アルキル）、S（C_{1-22}アルキニル）、S（C_{1-22}アルケニル）、SO（C_{1-22}アシル）、SO（C_{1-22}アルキル）、SO（C_{1-22}アルキニル）、SO（C_{1-22}アルケニル）、SO_2（C_{1-22}アシル）、SO_2（C_{1-22}アルキル）、SO_2（C_{1-22}アルキニル）、SO_2（C_{1-22}アルケニル）、O_3S（C_{1-22}アシル）、O_3S（C_{1-22}アルキル）、O_3S（C_{1-22}アルケニル）、NH_2、NH（C_{1-22}アルキル）、NH（C_{1-22}アルケニル）、NH（C_{1-22}アルキニル）、NH（C_{1-22}アシル）、N（C_{1-22}アルキル）$_2$、N（C_{1-22}アシル）$_2$、スルファモイル、N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイル、N，N－ジメチルカルバモイル、N，N－ジエチルカルバモイル、N－メチル－N－エチルカルバモイル、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N－メチルスルファモイル、N－エチルスルファモイル、N，N－ジメチルスルファモイル、N，N－ジエチルスルファモイル、N－メチル－N－エチルスルファモイル、又はカルボシクリルによって置換されており、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^5が、H、D、Me、CN、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Qが、少なくとも1つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Qが、任意選択的に、1つ以上の、同じ又

は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換される。

【００８８】

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、Ｕは、以下：ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、及びＣ＝CF_2からなる群から選択される。

【００８９】

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、Ｘは、以下：ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、及びCF_2からなる群から選択される。

【００９０】

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成し、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成し、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、R^5は、以下：Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、及びアルキニルからなる群から選択される。

【００９１】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンから選択される。

【００９２】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

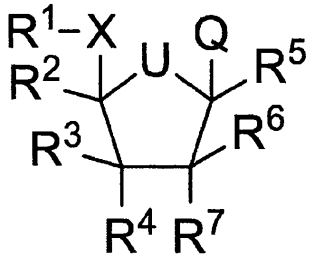
【００９３】

好ましい実施形態では、Ｘは、CH_2である。

【００９４】

好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：

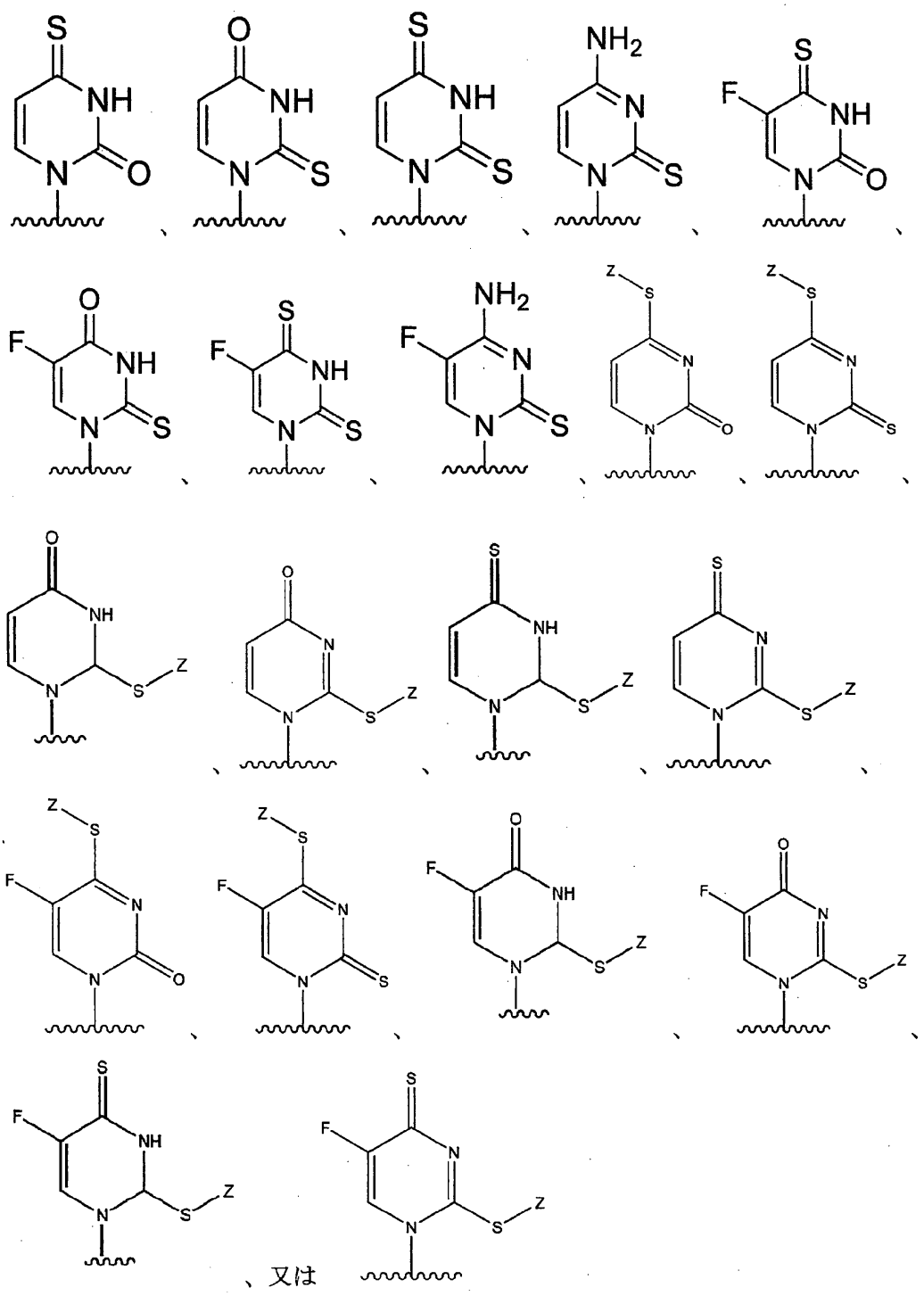
【化１９】



式Ｉａ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、
Uが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、
R^1が、ＯＨ、モノホスフェート、ジホスフェート、又はトリホスフェートであり、
R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
Ｑが、以下の塩基：

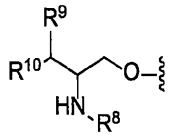
【化２０】



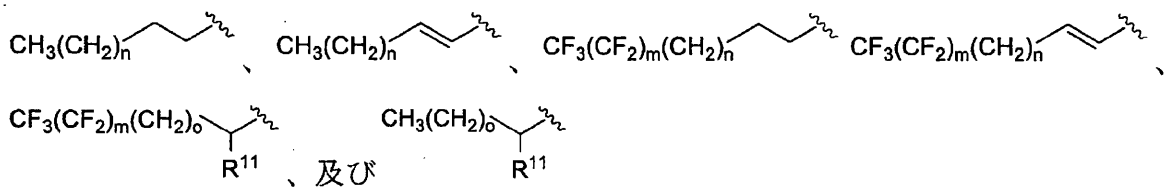
のうちの１つであり、
式中、Ｚが、アルキル、アルケニル、アシル、脂質、又はゲラニルである。
【００９５】
特定の実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。一実施形態では、R^2は、Ｈである。
【００９６】
別の特定の実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃ

ｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。
【００９７】
なおも別の特定の実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。
【００９８】
更なる特定の実施形態では、R^5は、Ｈ及びＤからなる群から選択される。
【００９９】
更なる特定の実施形態では、R^6は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。
【０１００】
更に別の特定の実施形態では、R^7は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。
【０１０１】
脂質は、本明細書に使用される場合、C_{6-22}アルキル、アルコキシ、ポリエチレングリコール、又はアルキル基で置換されたアリールである。
【０１０２】
ある特定の実施形態では、脂質は、必須及び非必須脂肪酸に由来する脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０３】
ある特定の実施形態では、脂質は、必須及び非必須脂肪酸に由来する不飽和、多価不飽和、オメガ不飽和、又はオメガ多価不飽和の脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０４】
ある特定の実施形態では、脂質は、酸素、窒素、又は硫黄で置換された、その炭素単位のうちの１つ以上を有する必須及び非必須脂肪酸に由来する脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０５】
ある特定の実施形態では、脂質は、酸素、窒素、又は硫黄で置換された、その炭素単位のうちの１つ以上を有する必須及び非必須脂肪酸に由来する不飽和、多価不飽和、オメガ不飽和、又はオメガ多価不飽和の脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０６】
ある特定の実施形態では、脂質は、任意選択的に置換された、必須及び非必須脂肪酸に由来する脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０７】
ある特定の実施形態では、脂質は、任意選択的に置換された、必須及び非必須脂肪酸に由来する不飽和、多価不飽和、オメガ不飽和、又はオメガ多価不飽和の脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０８】
ある特定の実施形態では、脂質は、任意選択的に置換された、酸素、窒素、又は硫黄で置換された、その炭素単位のうちの１つ以上を有する必須及び非必須脂肪酸に由来する脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。
【０１０９】
ある特定の実施形態では、脂質は、任意選択的に置換された、酸素、窒素、又は硫黄で置換された、その炭素単位のうちの１つ以上を有する必須及び非必須脂肪酸に由来する不飽和、多価不飽和、オメガ不飽和、又はオメガ多価不飽和の脂肪族アルコール、脂肪族アミン、又は脂肪族チオールである。

【０１１０】
ある特定の実施形態では、脂質は、ヘキサデシルオキシプロピルである。
【０１１１】
ある特定の実施形態では、脂質は、２－アミノヘキサデシルオキシプロピルである。
【０１１２】
ある特定の実施形態では、脂質は、２－アミノアラキジルである。
【０１１３】
ある特定の実施形態では、脂質は、２－ベンジルオキシヘキサデシルオキシプロピルである。
【０１１４】
ある特定の実施形態では、脂質は、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、又はリグノセリルである。
【０１１５】
ある特定の実施形態では、脂質は、下記式を有するスフィンゴ脂質であり、
【化２１】

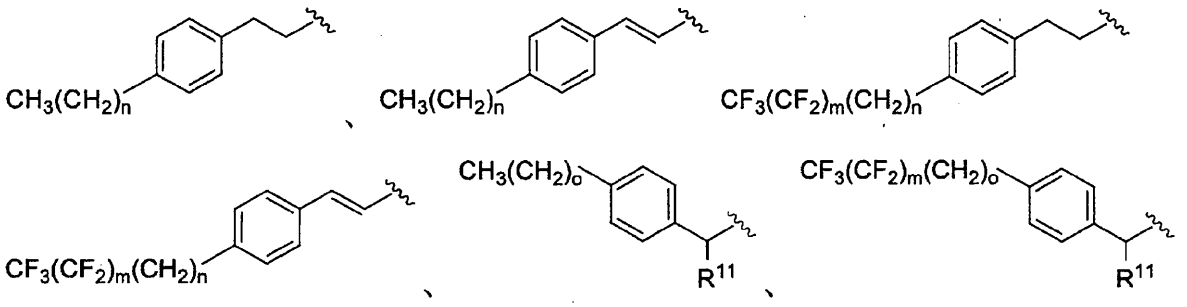


式中、
スフィンゴ脂質のＲ^{8}が、水素、アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{9}が、水素、フルオロ、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{10}が、炭素数が６超２２未満の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、任意選択的に、１つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシ又は以下の式：
【化２２】



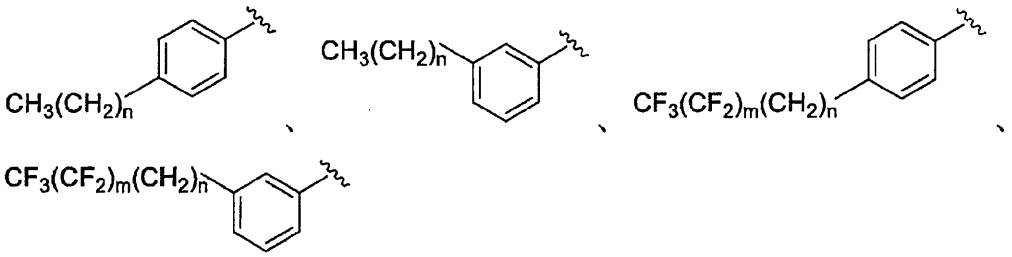
の構造であって、
ｎが、８～１４若しくは８以下～１４以下であり、ｏは、９～１５若しくは９以下～１５以下であり、ｍ及びｎの合計は、８～１４若しくは８以下～１４以下であり、ｍ及びｏの合計は、９～１５若しくは９以下～１５以下である式、又は

【化２３】



ｎが、４～１０若しくは４以下～１０以下であり、ｏは、５～１１若しくは５以下～１１以下であり、ｍ及びｎの合計は、４～１０若しくは４以下～１０以下であり、ｍ及びｏの合計は、５～１１若しくは５以下～１１以下である式、又は

【化２４】



であって、

ｎが、６～１２であるか、若しくはｎは、６以下～１２以下であり、ｍ及びｎの合計は、６～１２であるか、若しくはｎは、６以下～１２以下である式の構造で置換され、

スフィンゴ脂質のＲ^{11}が、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、

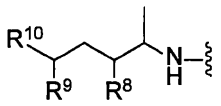
スフィンゴ脂質のＲ^{12}が、水素、分岐若しくは苦境鎖Ｃ$_{1-12}$アルキル、Ｃ$_{13-22}$アルキル、シクロアルキル、又はベンジル若しくはフェニルから選択されるアリールであり、アリールは、任意選択的に、１つ以上、同じ若しくは異なる、Ｒ^{13}で置換され、

スフィンゴ脂質のＲ^{13}が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル　エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである。

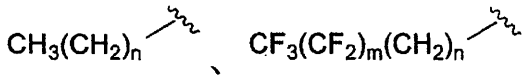
【０１１６】

ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質のＲ^{12}は、Ｈ、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、又は飽和若しくは不飽和Ｃ１２－Ｃ１９長鎖アルキルである。

【０１１７】
ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質は、下記式を有し、
【化２５】



式中、
スフィンゴ脂質のＲ^{8}が、水素、ヒドロキシ、フルオロ、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{9}が、水素、ヒドロキシ、フルオロ、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{10}が、炭素数が６超２２未満の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、任意選択的に、１つ以上のハロゲン又は以下の式：
【化２６】



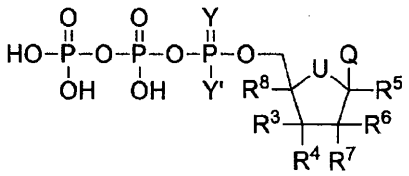
の構造であって、
ｎが、８～１４若しくは８以下～１４以下であり、ｍ及びｎの合計は、８～１４若しくは８以下～１４以下である式の構造で置換され、
スフィンゴ脂質のＲ^{12}が、水素、分岐鎖若しくは苦境鎖Ｃ$_{1-12}$アルキル、Ｃ$_{13-22}$アルキル、シクロアルキル、又はベンジル若しくはフェニルから選択されるアリールであり、アリールは、任意選択的に、１つ以上、同じ若しくは異なる、Ｒ^{13}で置換され、
スフィンゴ脂質のＲ^{13}が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル　エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである。
【０１１８】
ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質のＲ^{12}は、Ｈ、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、又は飽和若しくは不飽和Ｃ$_{12}$－Ｃ$_{19}$長鎖アルキルである。
【０１１９】
好適なスフィンゴ脂質としては、スフィンゴシン、セラミド、若しくはスフィンゴミエリン、又は任意選択的に、１つ以上の置換基で置換された２－アミノアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２０】

他の好適なスフィンゴ脂質としては、任意選択的に、１つ以上の置換基で置換され得る、２－アミノオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－２－アミノオクタデカン－３，５－ジオール、２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、２－（ジメチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、１－（ピロリジン－２－イル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、（１Ｓ，３Ｓ）－１－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、２－アミノ－１１，１１－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－１１，１１－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、１１，１１－ジフルオロ－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－１１，１１－ジフルオロ－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、Ｎ－（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシオクタデカン－２－イル）アセトアミド、Ｎ－（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシオクタデカン－２－イル）パルミタミド、１－（１－アミノシクロプロピル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、（１Ｓ，３Ｒ）－１－（１－アミノシクロプロピル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、（１Ｓ，３Ｓ）－１－（１－アミノシクロプロピル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、２－アミノ－２－メチルオクタデカン－３，５－ジオール、（３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－２－メチルオクタデカン－３，５－ジオール、（３Ｓ，５Ｒ）－２－アミノ－２－メチルオクタデカン－３，５－ジオール、（３Ｓ，５Ｓ）－２－メチル－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、２－アミノ－５－ヒドロキシ－２－メチルオクタデカン－３－オン、（Ｚ）－２－アミノ－５－ヒドロキシ－２－メチルオクタデカン－３－オンオキシム、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－１８，１８，１８－トリフルオロオクタデカン－３，５－ジオールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２１】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２７】



式Ｉｂ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ’が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR_2又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^8が、各々独立して、H、D、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^5が、H、D、Me、CN、アルキル、アルケニル、アルキニルである。

【０１２２】

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、Y’は、以下：OR”、SR”、NHR”、及びNR_2”からなる群から選択される。

【０１２３】

特定の実施形態では、Qは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンからなる群から選択される複素環である。

【０１２４】

好ましい実施形態では、Uは、Oであり、Qは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Uは、Sであり、Qは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

【０１２５】

一実施形態では、R^3は、H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、又はＩからなる群から選択される。

【０１２６】

別の実施形態では、R^4は、H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、又はＩからなる群から選択される。

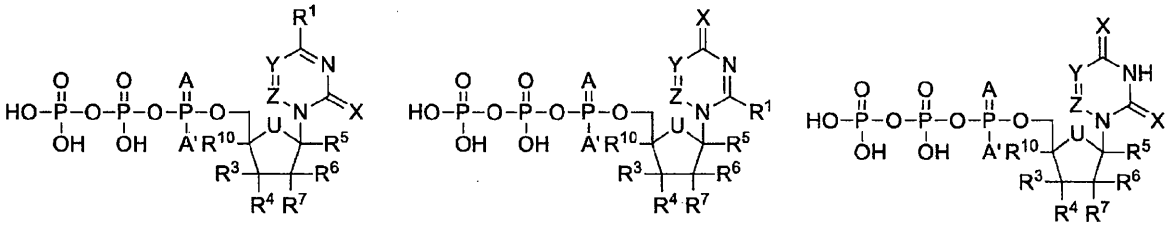
【０１２７】

なおも別の実施形態では、R^6は、H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、又はＩからなる群から選択される。

【０１２８】

更に別の実施形態では、R^7は、H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、又はＩからなる群から選択される。

【０１２９】
更に更なる実施形態では、R^8は、Ｈ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。一実施形態では、R^8は、Ｈである。
【０１３０】
ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：
【化２８】



式Ｉｃ　　式Ｉｄ　　式Ｉｅ

のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ａが、Ｏ又はＳであり、
Ａ’が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR_2又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、
R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯR^8、又はNR^8OR^8であり、
式Ｉｃ及びＩｄにおいて、Ｘが、Ｓであるか、若しくはR^1が、SR^8であるかのいずれか、又はＸが、Ｓであり、かつR^1が、SR^8であり、
式Ｉｅにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^2であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^2であり、
R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^{10}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^8が、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルであり、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、

アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

R^2が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルである。

【０１３１】

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、Ａ’は、以下：ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、及びNR_2からなる群から選択される。

【０１３２】

本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、R^2は、重水素である。

【０１３３】

一実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。

【０１３４】

別の実施形態では、R^4は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。

【０１３５】

なおも別の実施形態では、R^6は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。

【０１３６】

更に別の実施形態では、R^7は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。

【０１３７】

更に更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。一実施形態では、R^8は、Ｈである。

【０１３８】

ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０１３９】

他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０１４０】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。

【０１４１】

他の実施形態では、化合物又はその薬学的に許容される塩は、Ａが、Ｏであり、Ａ’が、ＯＨであり、Ｕが、Ｏであり、R^5が、Ｈであり、Ｙ及びＺが、ＣＨであり、R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^{10}が、各々独立して、Ｈ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。

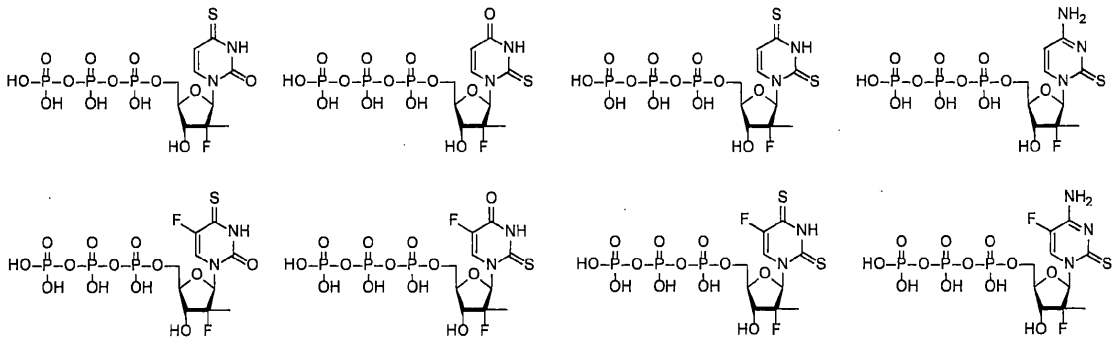
【０１４２】

他の実施形態では、本化合物は、式Ｉｅによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、１つのＸが、Ｓであり、他のＸが、Ｏであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、Ｒ^{4}が、ＯＨであり、Ｒ^{6}が、ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{7}が、ＯＨであり、Ｒ^{10}が、Ｈである。

【０１４３】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

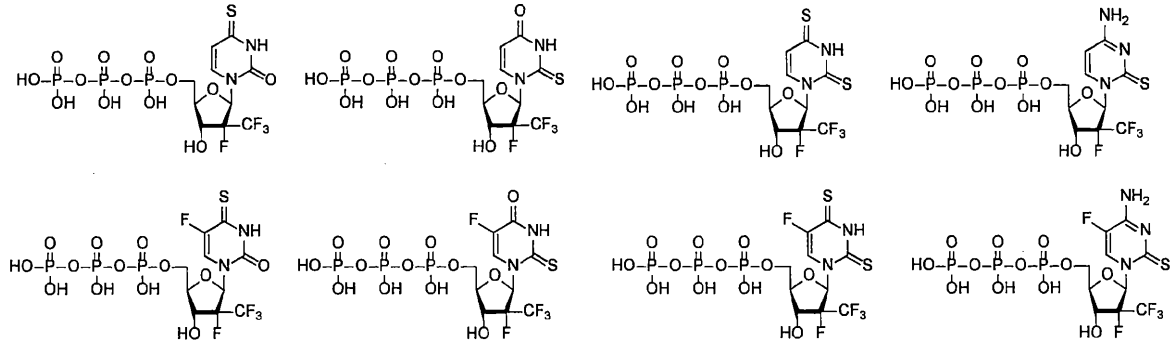
【化２９】



【０１４４】

一実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。なおも別の実施形態では、Ｒ^{6}は、トリフルオロメチルである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、Ｒ^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

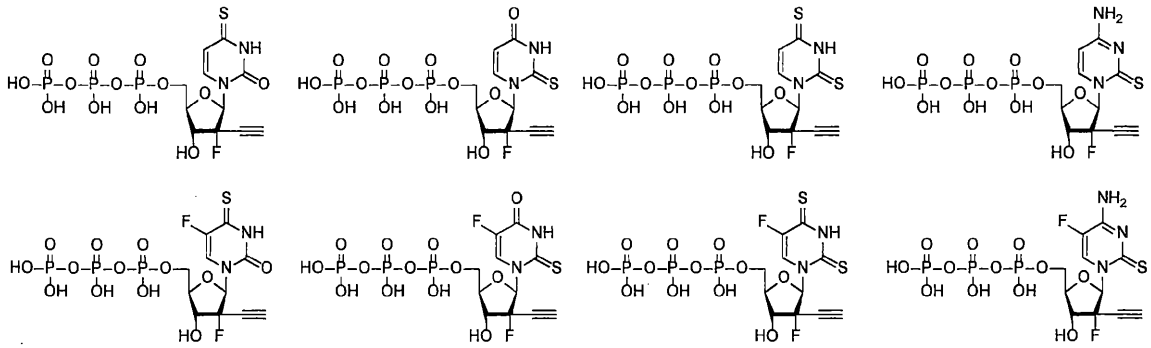
【化３０】



【０１４５】

一実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。なおも別の実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ≡ＣＨである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、Ｒ^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

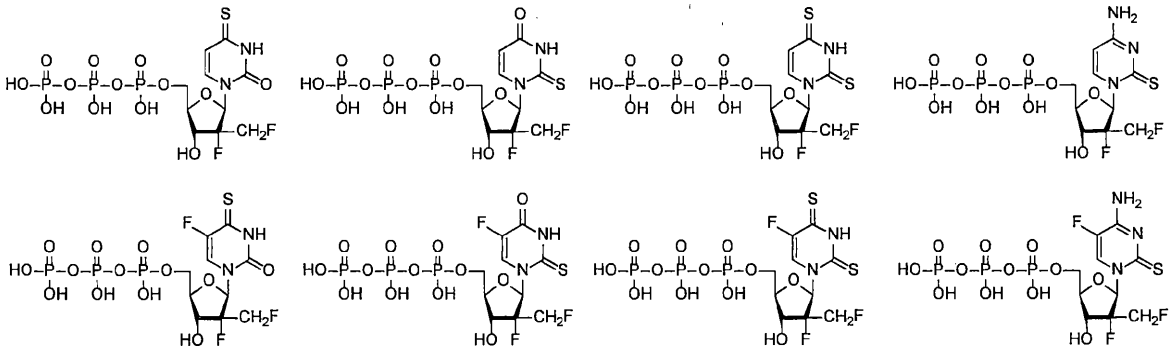
【化３１】



【０１４６】

一実施形態では、R^3 は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

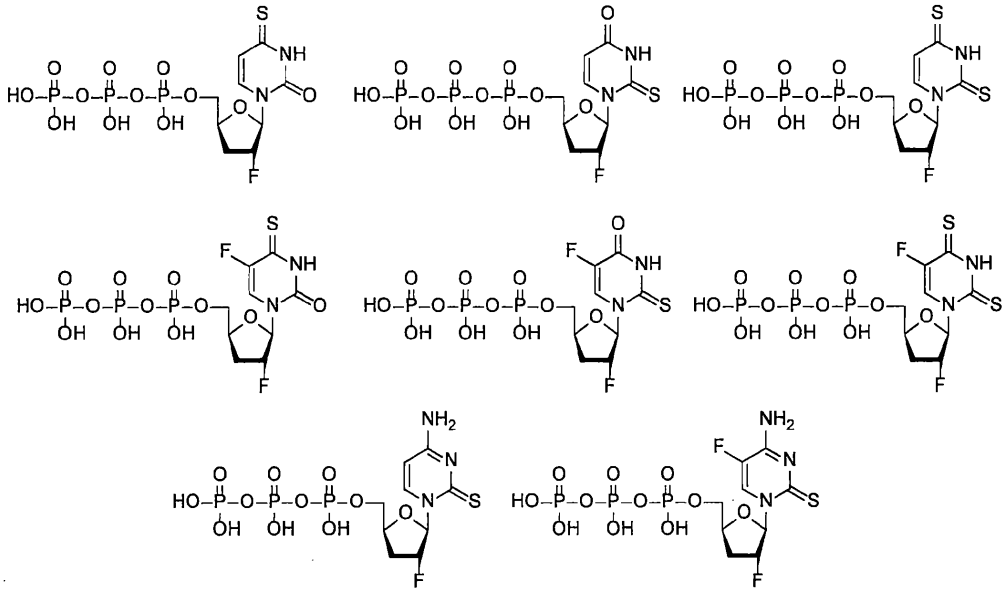
【化３２】



【０１４７】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化３３】

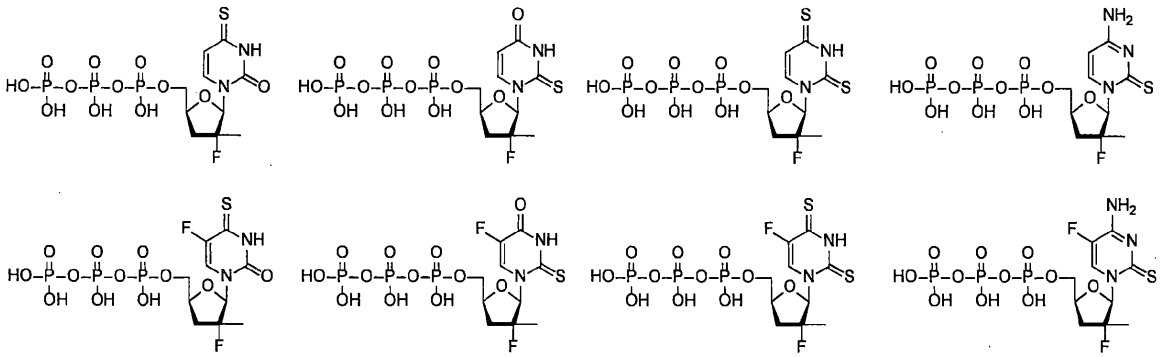


からなる群から選択される。

【０１４８】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化３４】

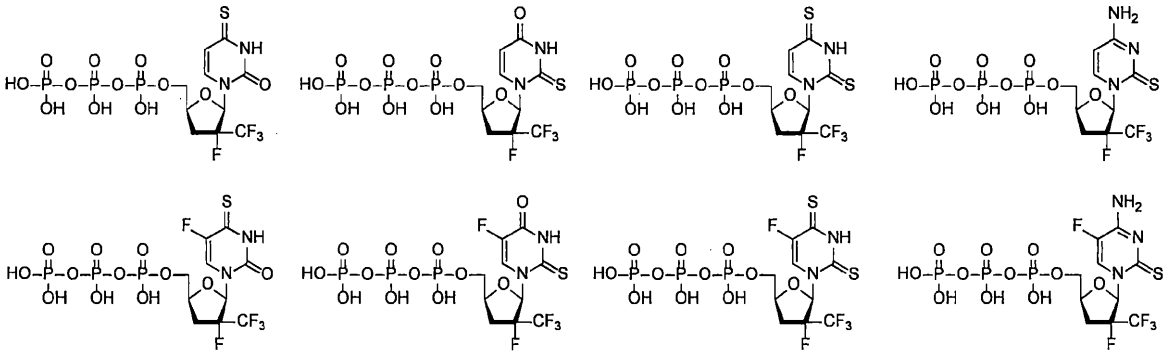


からなる群から選択される。

【０１４９】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

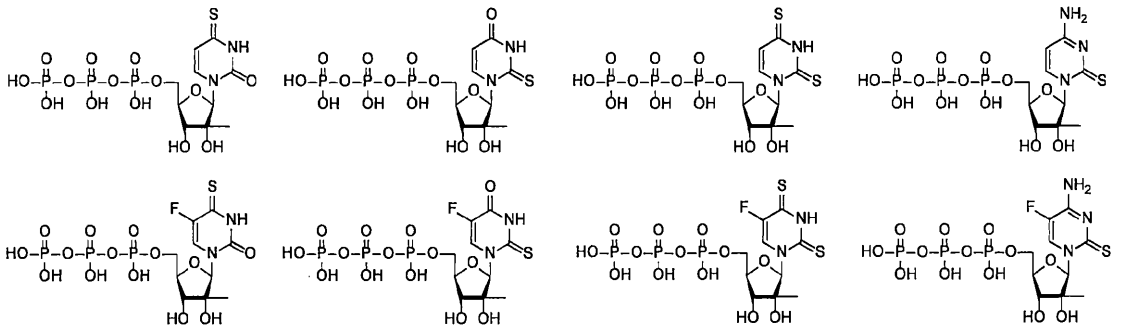
【化３５】



【０１５０】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化３６】

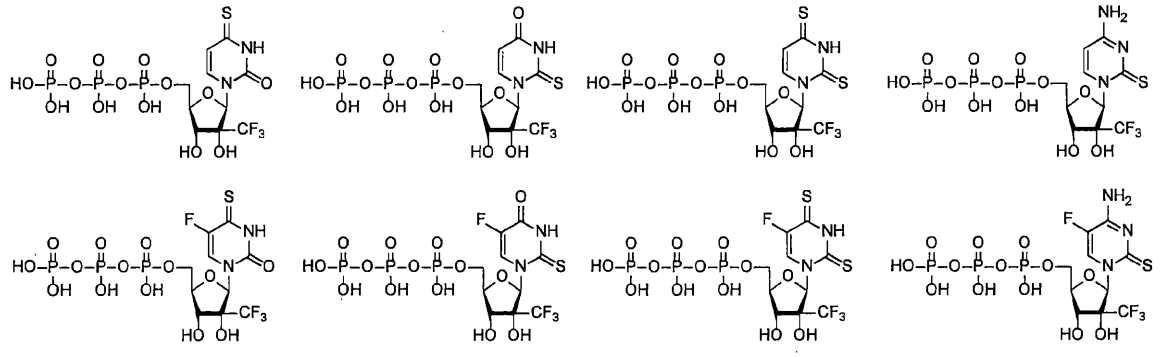


からなる群から選択される。

【０１５１】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

【化３７】

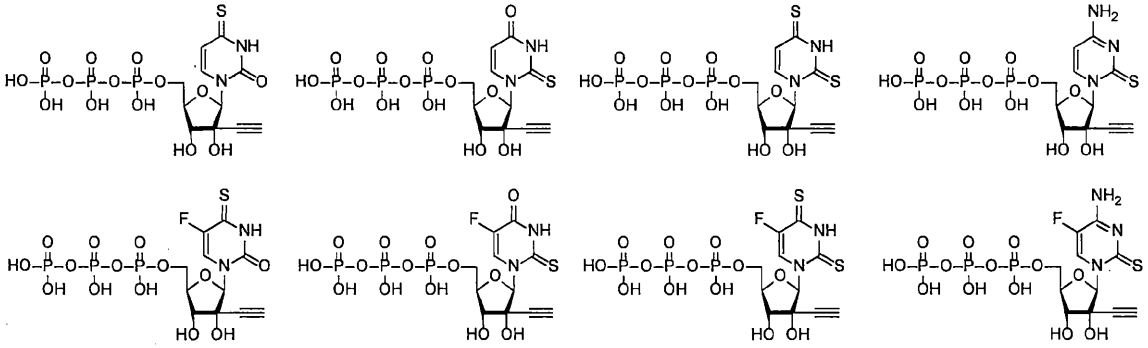


【０１５２】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである

。更なる実施形態では、R^5は、Hである。なおも別の実施形態では、R^6は、C≡CHである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Hである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

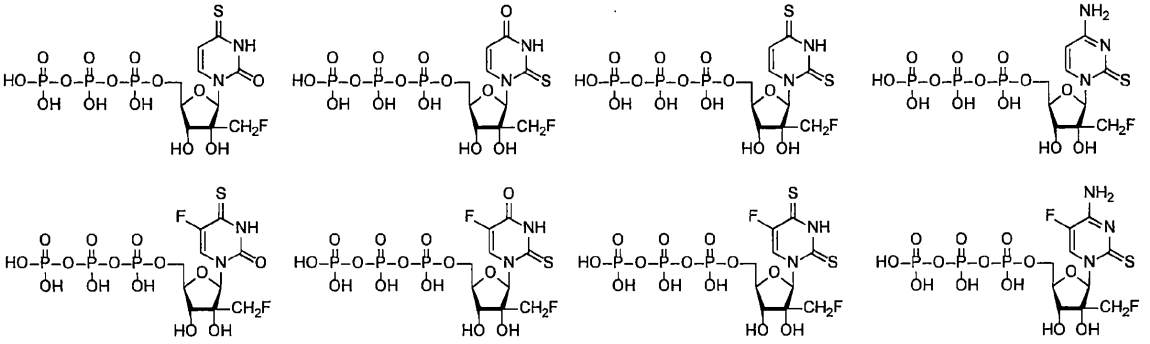
【化３８】



【０１５３】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。なおも別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Hである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

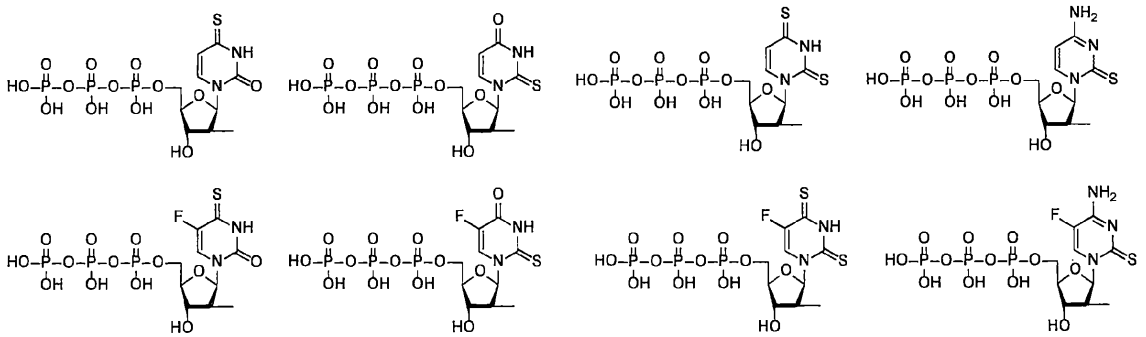
【化３９】



【０１５４】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、Hである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Hである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化４０】

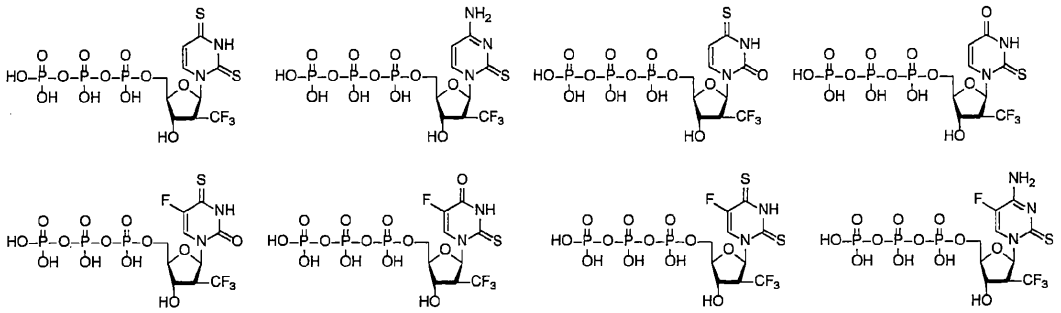


からなる群から選択される。

【０１５５】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。更に別の実施形態では、R^7は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化４１】

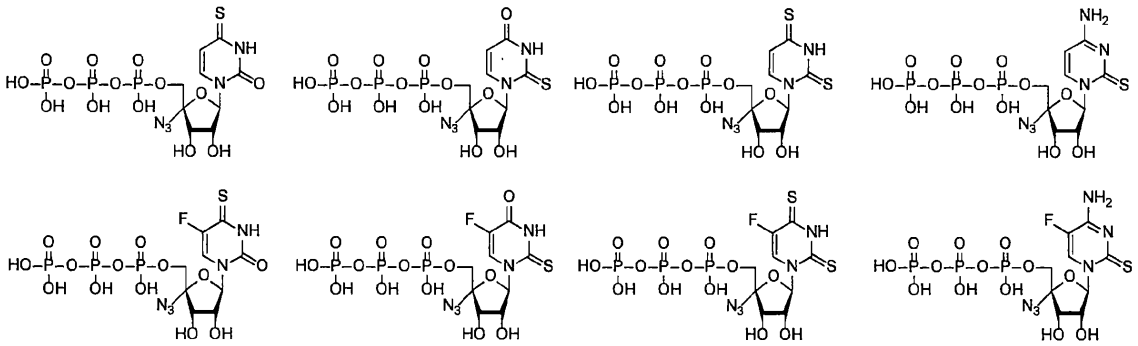


からなる群から選択される。

【０１５６】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、N_3である。なおも別の実施形態では、R^6は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

【化４２】

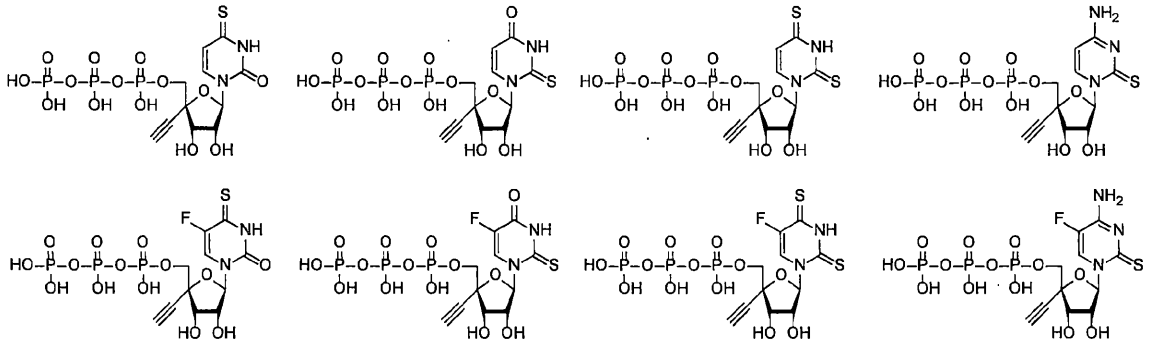


【０１５７】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである

。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、C≡CHである。なおも別の実施形態では、R^6は、Hである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

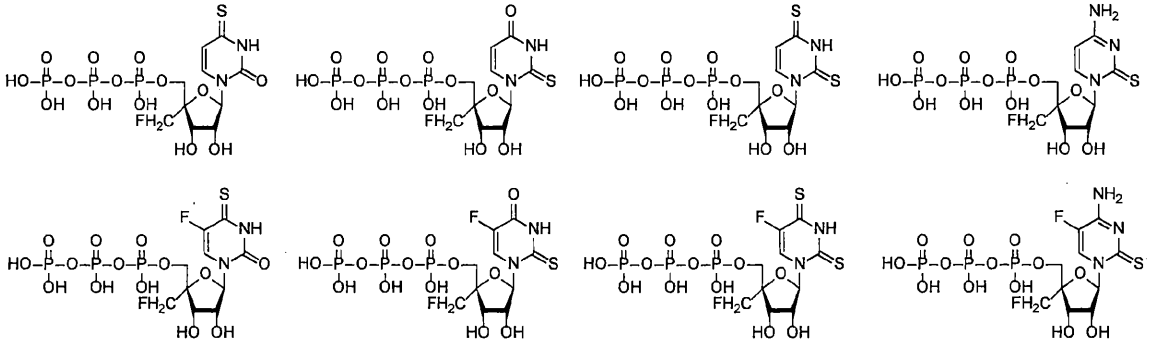
【化４３】



【０１５８】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、CH_2Fである。なおも別の実施形態では、R^6は、Hである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

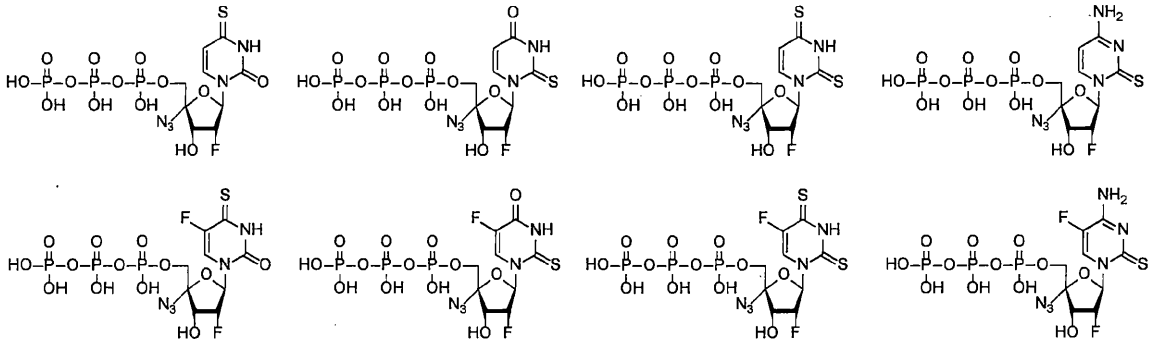
【化４４】



【０１５９】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、N_3である。なおも別の実施形態では、R^6は、Hである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

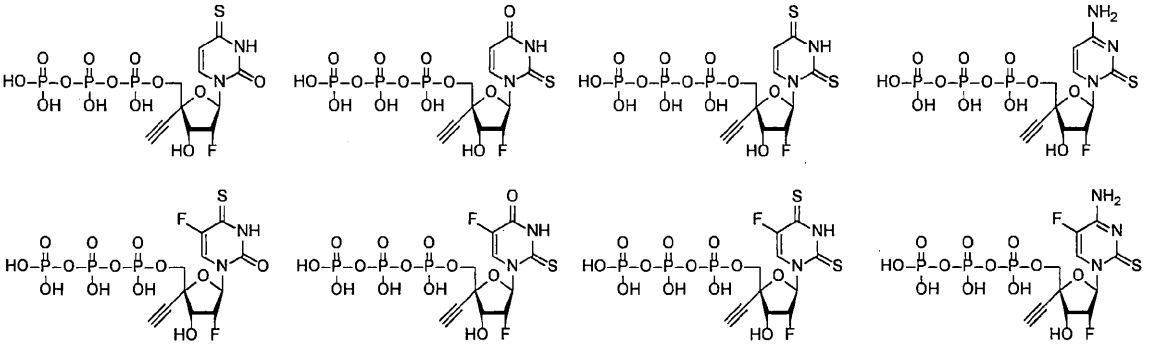
【化４５】



【０１６０】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、C≡CHである。なおも別の実施形態では、R^6は、Hである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

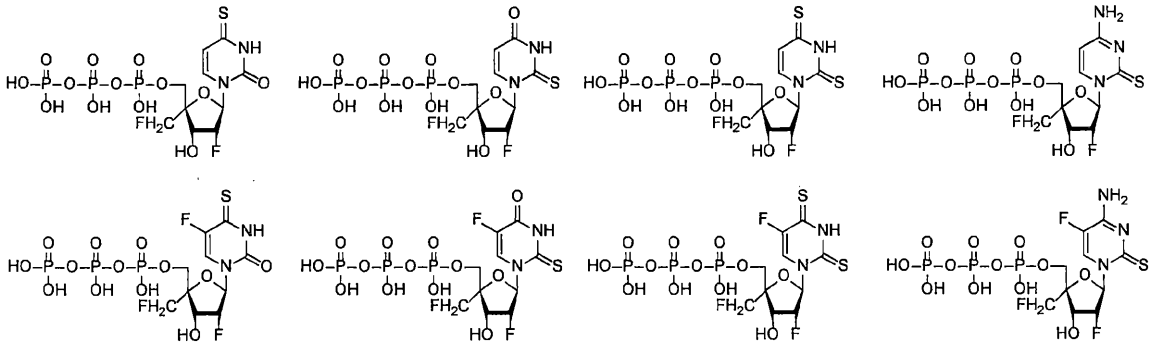
【化４６】



【０１６１】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、CH_2Fである。なおも別の実施形態では、R^6は、Hである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

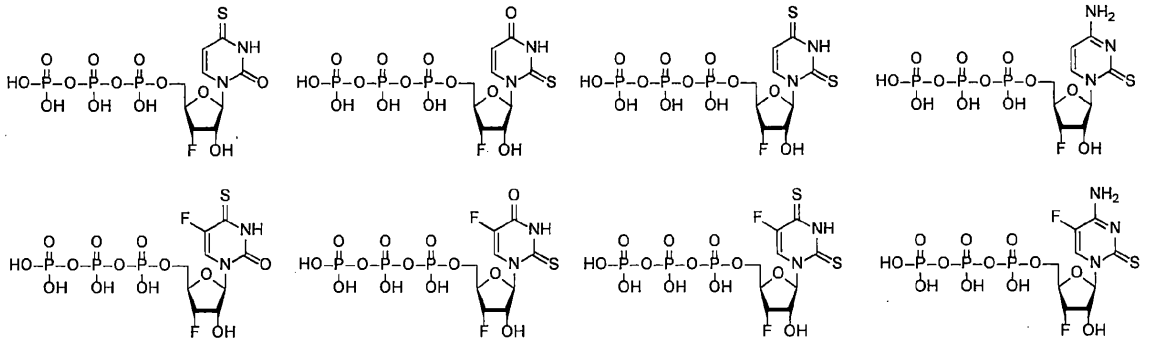
【化４７】



【０１６２】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、Hである。なおも別の実施形態では、R^6は、Hである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

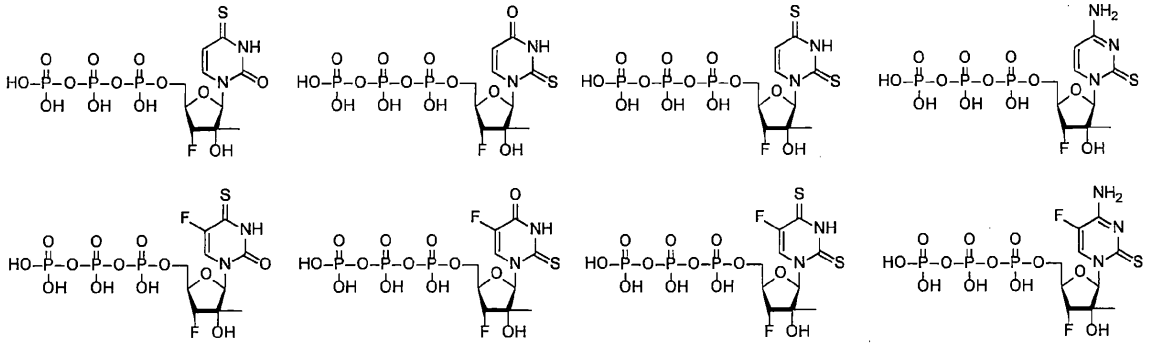
【化４８】



【０１６３】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

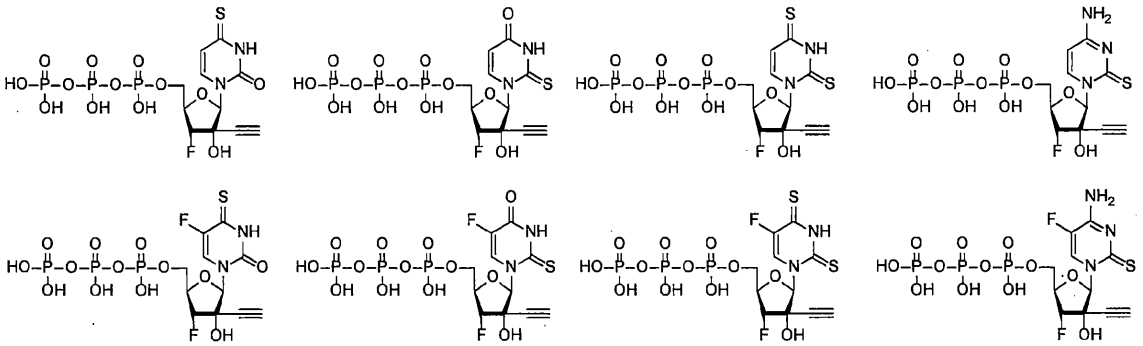
【化４９】



【０１６４】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

【化５０】

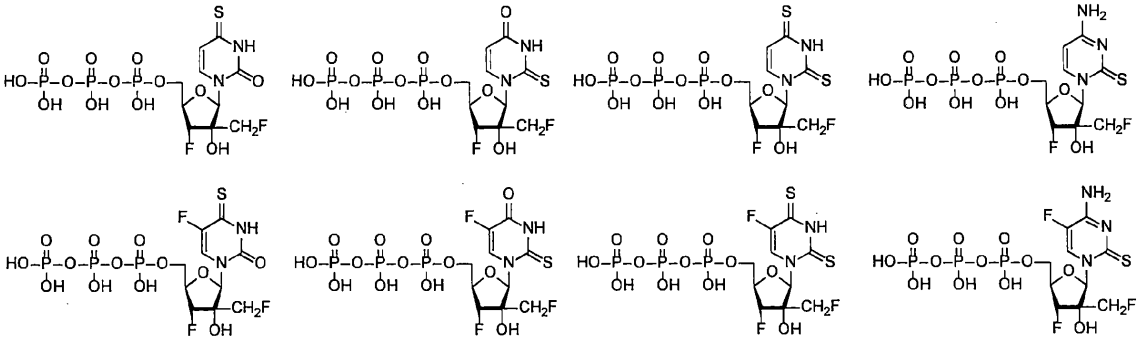


【０１６５】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、Ｈである。なおも

別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

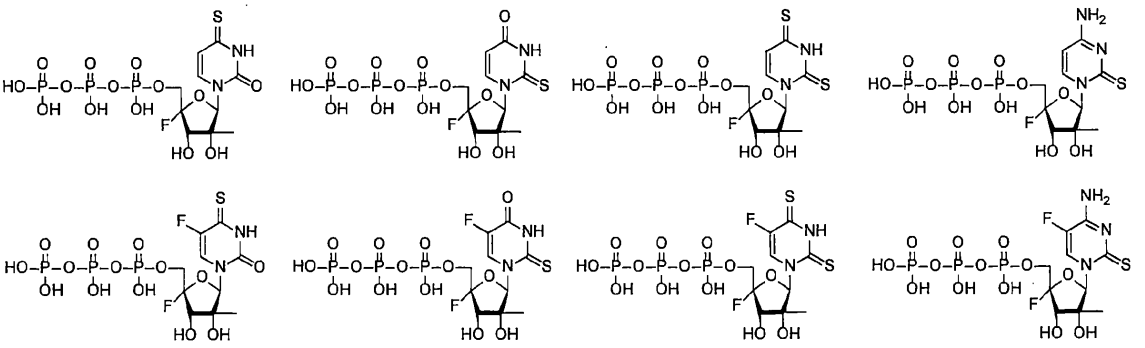
【化５１】



【０１６６】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、フルオロである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

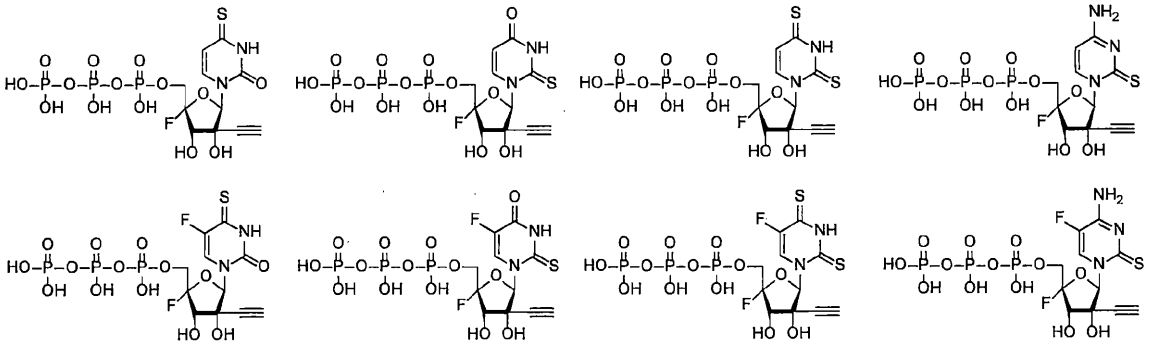
【化５２】



【０１６７】

一実施形態では、R^3は、Hである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。別の実施形態では、R^{10}は、フルオロである。なおも別の実施形態では、R^6は、C≡CHである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

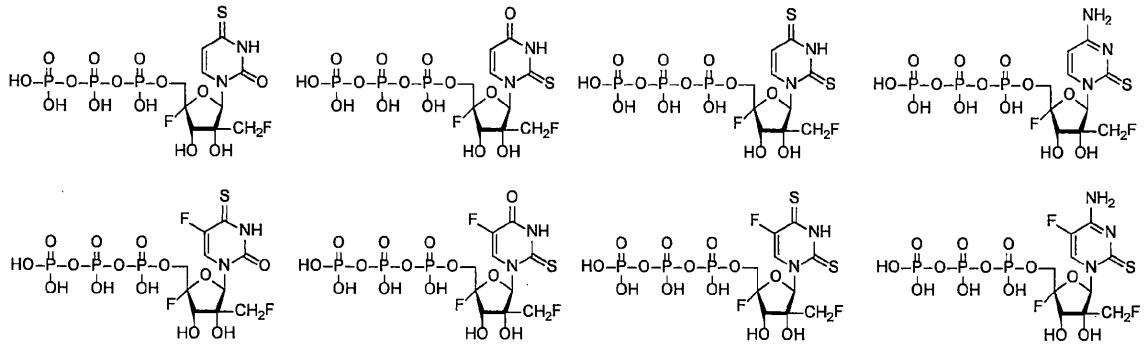
【化５３】



【０１６８】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、フルオロである。なおも別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化５４】

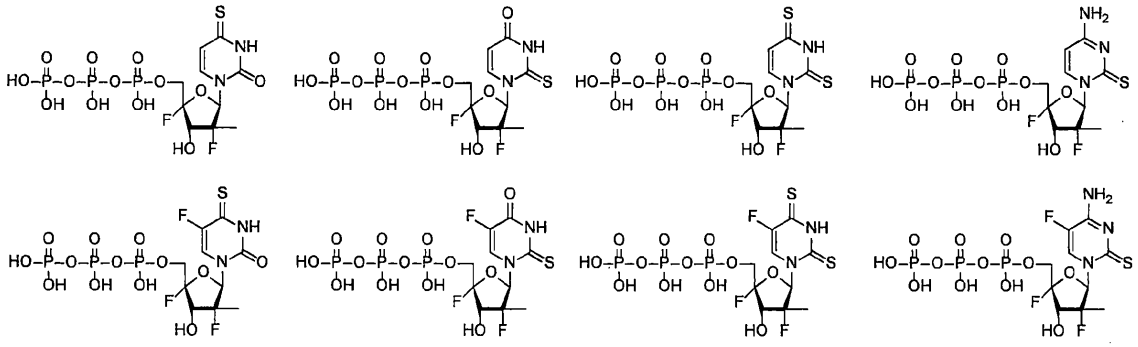


からなる群から選択される。

【０１６９】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、フルオロである。なおも別の実施形態では、R^6は、メチルである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化５５】

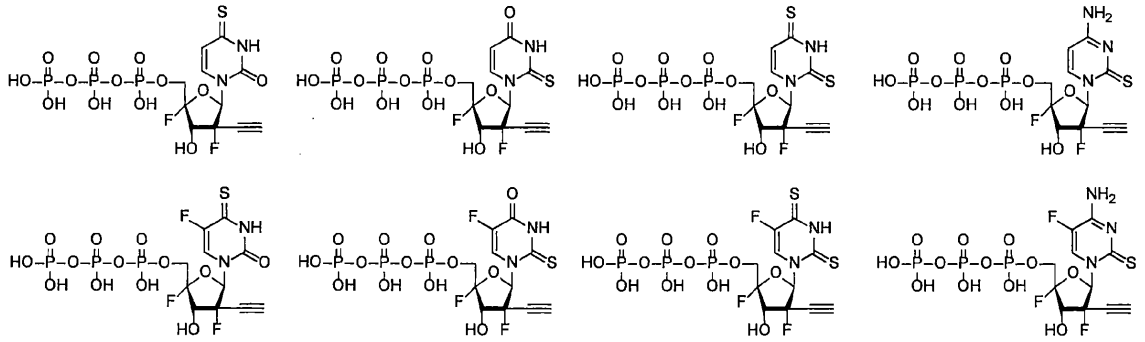


からなる群から選択される。

【０１７０】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、フルオロである。なおも別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

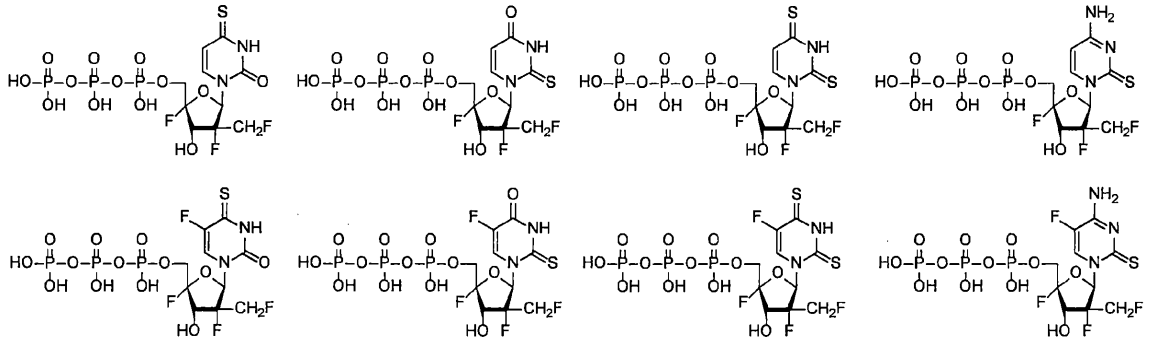
【化５６】



【０１７１】

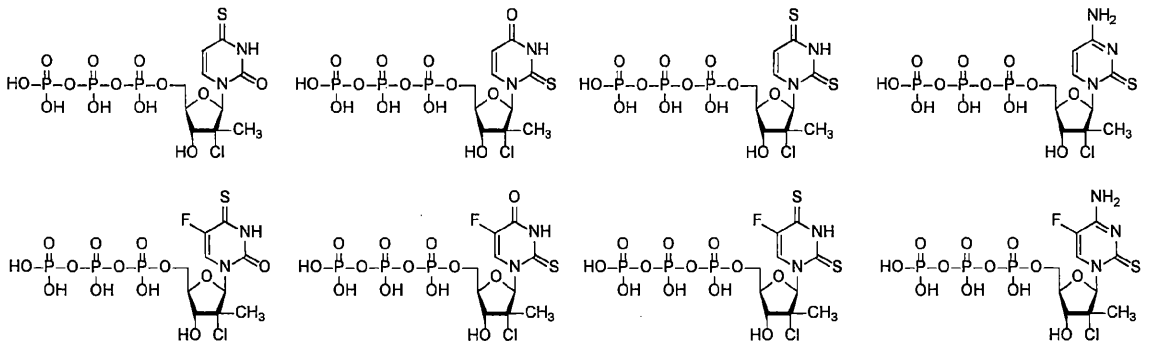
一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、フルオロである。なおも別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。更に別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化５７】



からなる群から選択される。一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^{10}は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、CH_3である。更に別の実施形態では、R^7は、クロロである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

【化５８】

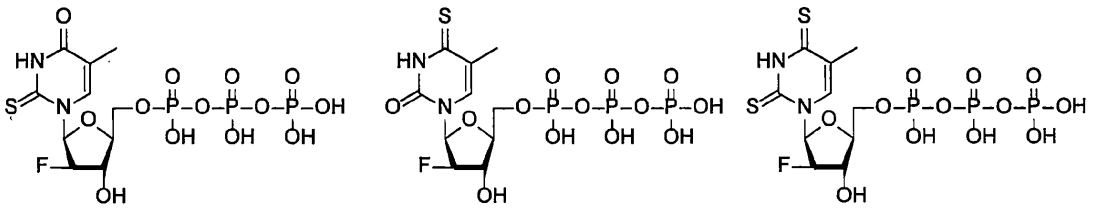


【０１７２】

一実施形態では、R^3は、Ｈである。別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^6は、フルオロ

である。更に別の実施形態では、R^7は、Hである。なおも更なる実施形態では、R^{10}は、Hである。

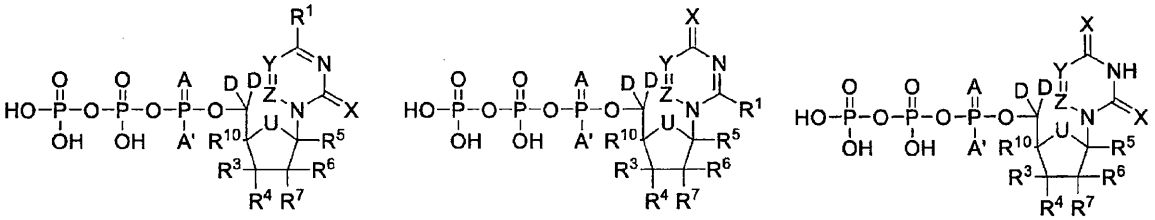
【化５９】



【０１７３】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化６０】



式Ｉｃ’　　式Ｉｄ’　　式Ｉｅ’

のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ａが、Ｏ又はＳであり、

Ａ’が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR_2又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、

R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯＲ^8、又はNR^8OR^8であり、

式Ｉｃ’及びＩｄ’において、いずれかのＸが、Ｓであるか、若しくはR^1が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^1が、SR^8であり、

式Ｉｅ’において、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、

Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^2であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^2であり、

R^3、R^4、R^6、R^7、及びR^{10}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^8が、メチル、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルであり、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒

素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{9}で置換されることができ、

Ｒ^{6}及びＲ^{7}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{9}で置換されることができ、

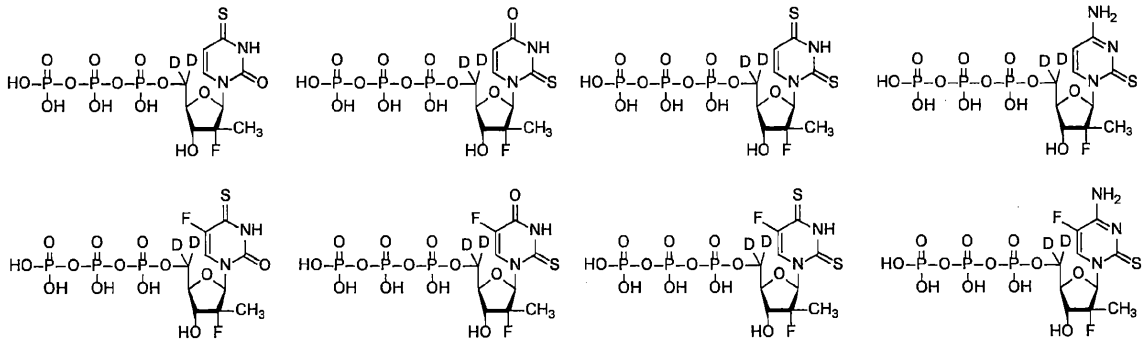
各Ｒ^{9}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｒ^{2}が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{9}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルである。

【０１７４】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

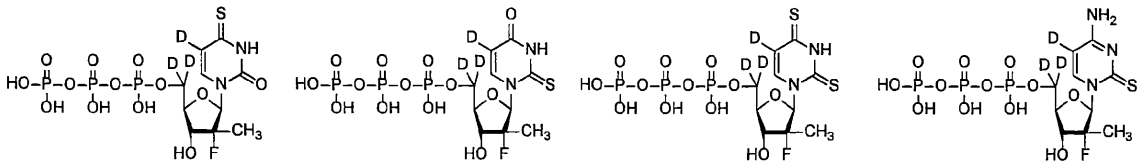
【化６１】



【０１７５】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

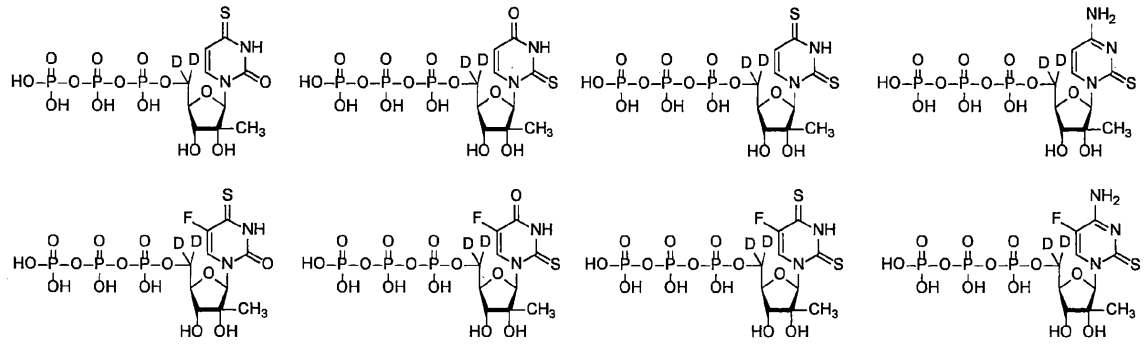
【化６２】



【０１７６】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

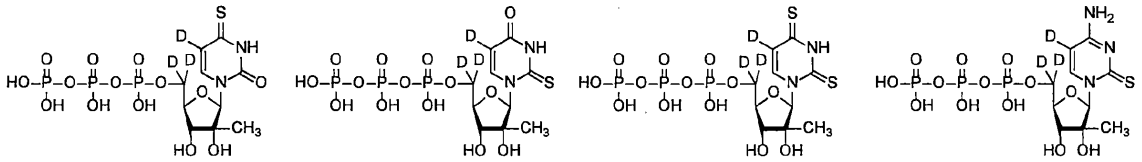
【化６３】



【０１７７】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

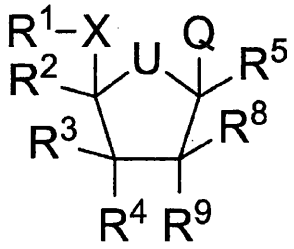
【化６４】



【０１７８】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化６５】



式Ｉｆ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

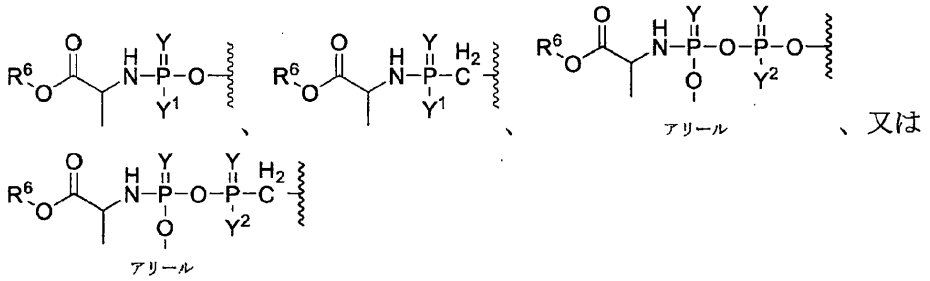
R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

R^2、R^3、R^4、R^8、及びR^9が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、

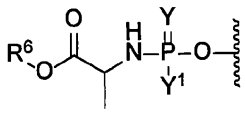
R^8及びR^9が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異な

る、Ｒ^{10}で置換されることができ、
Ｒ^{1}が、式：
【化６６】

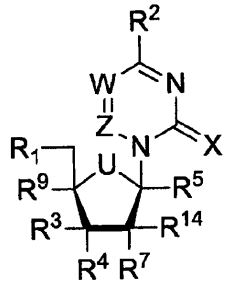


のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又はＢＨ$_3$$^{-}$Ｍ$^{+}$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｙ^{2}が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又はＢＨ$_3$$^{-}$Ｍ$^{+}$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ^{6}が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各Ｒ^{6}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換される。
【０１７９】
ある特定の例示的な実施形態では、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成し、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができる。
【０１８０】
好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。
【０１８１】
ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{8}、及びＲ^{9}は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、ＣＨ$_3$、ＣＤ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＦＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$Ｃｌ、ＣＣＨ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。

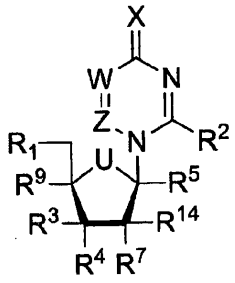
【０１８２】
ある特定の実施形態では、Ｕが、Ｏであり、Ｘが、CH_2であり、Ｑが、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンであり、R^5が、Ｈであり、R^2、R^3、R^4、R^8、及びR^9が、各々独立して、Ｈ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。
【０１８３】
ある特定の実施形態では、R^1は、
【化６７】



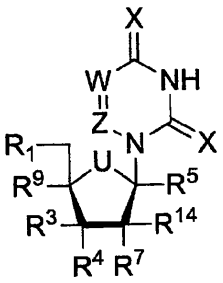
であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソープロピルである。
【０１８４】
ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：
【化６８】



式Ｉｇ

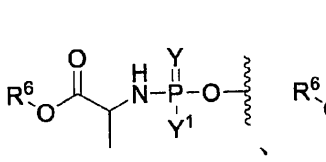


式Ｉｈ

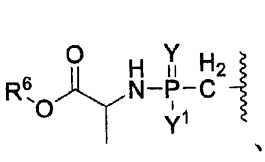


式Ｉｉ

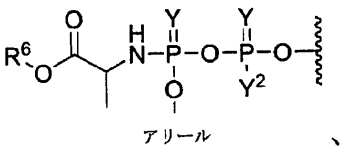
の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
R^1が、式：
【化６９】



、

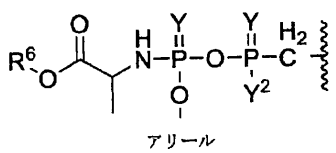


、



アリール

、又は



アリール

のうちの１つであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR''_2、”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR''_2、”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、
R^2が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯR^8、又はNR^8OR^8であり、
式Ｉｇ及びＩｈにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはR^2が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^2が、SR^8であり、
式Ｉｉにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^8であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^8であり、
R^3、R^4、R^7、R^9、及びR^{14}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、
R^7及びR^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、
各R^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
R^8が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルであり、
R^6が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各R^6が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換される。

【０１８５】

ある特定の実施形態では、R^3、R^4、R^7、R^9、及びR^{14}が、各々独立して、Ｈ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩから選択される。

【０１８６】

ある特定の実施形態では、R^6は、イソ－プロピルである。

【０１８７】

ある特定の例示的な実施形態では、R^{7}及びR^{14}は、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成し、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができる。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０１８９】

他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

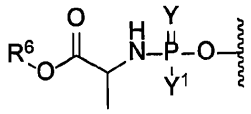
【０１９０】

ある特定の実施形態では、１つのＸが、Ｏであり、他のＸが、Ｓである。

【０１９１】

一実施形態では、R^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、R^{3}は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^{4}は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^{7}は、Ｆであり、R^{14}は、Ｈである。更なる実施形態では、R^{1}は

【化７０】

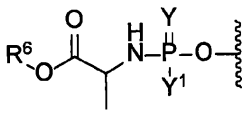


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^{1}が、フェノキシであり、R^{6}が、イソ－プロピルである。

【０１９２】

ある特定の実施形態では、Ｕが、Ｏであり、Ｗ及びＺが、ＣＨであり、R^{5}が、Ｈであり、R^{1}が、

【化７１】

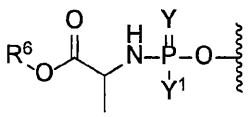


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^{1}が、フェノキシであり、R^{6}が、アルキルである。

【０１９３】

ある特定の実施形態では、R^{5}が、Ｈであり、R^{3}が、Ｈであり、R^{4}が、ヒドロキシルであり、R^{7}が、ヒドロキシルであり、R^{14}が、メチルであり、R^{1}が、

【化７２】

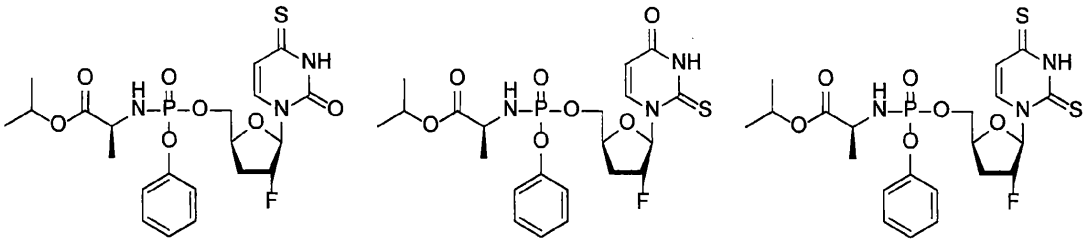


であり、Ｙが、Ｏであり、Y^{1}が、フェノキシであり、R^{6}が、イソ－プロピルである。

【０１９４】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化７３】

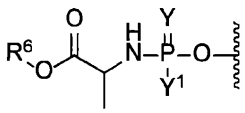


から選択される。

【０１９５】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^7は、Ｆであり、R^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化７４】

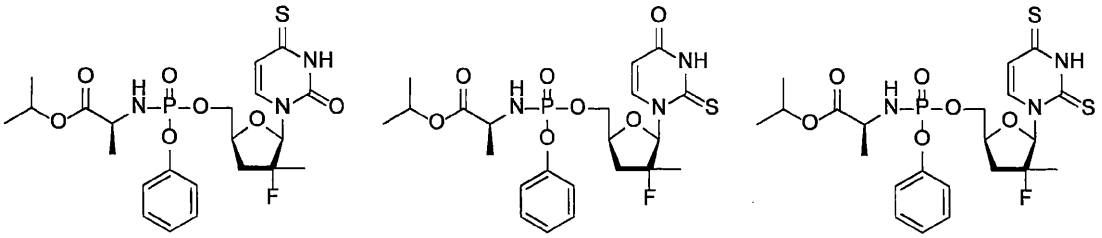


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０１９６】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

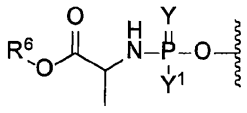
【化７５】



【０１９７】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^7は、Ｆであり、R^{14}は、トリフルオロメチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化７６】

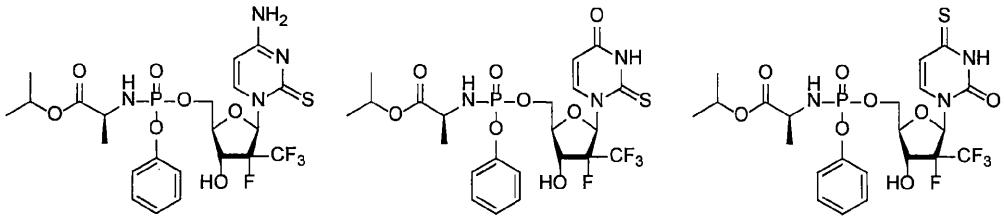


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０１９８】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

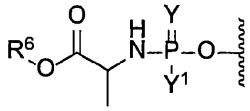
【化７７】



【０１９９】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、Ｆである。別の実施形態では、R^{14}は、トリフルオロメチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化７８】

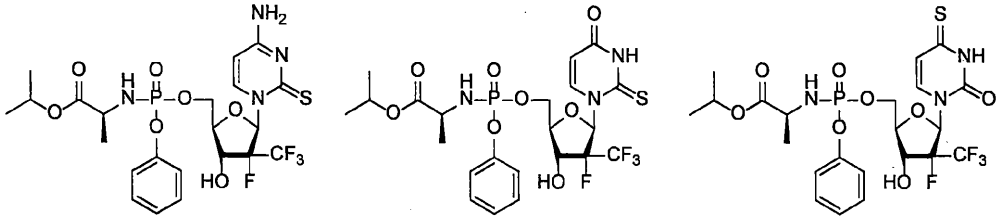


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソープロピルである。

【０２００】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

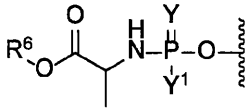
【化７９】



【０２０１】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、Ｆである。別の実施形態では、R^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化８０】

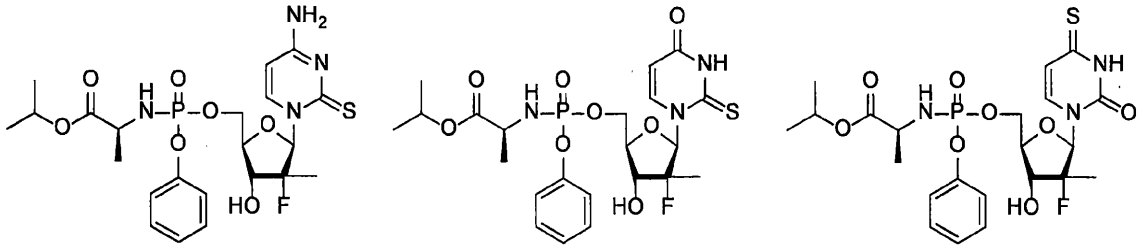


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソープロピルである。

【０２０２】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

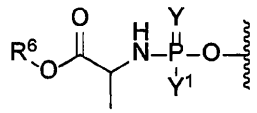
【化８１】



【０２０３】

一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。更に別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ＯＨである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｆであり、Ｒ^{14}は、エチニルである。更なる実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８２】

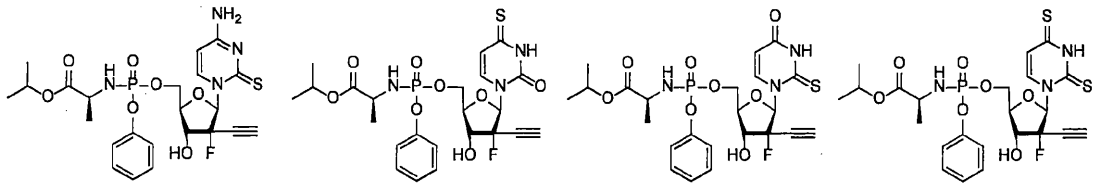


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである。

【０２０４】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選選択される。

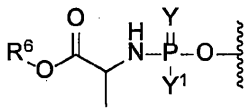
【化８３】



【０２０５】

一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。更に別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ＯＨである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｆであり、Ｒ^{14}は、モノフルオロメチルである。更なる実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８４】

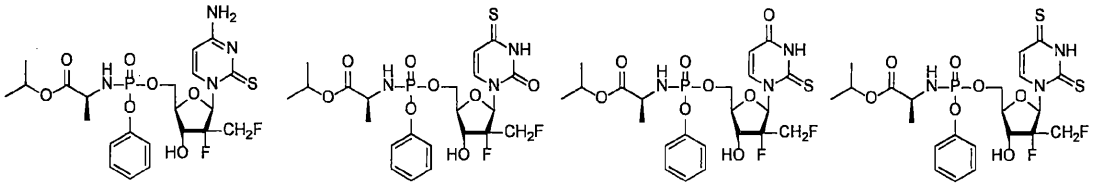


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである。

【０２０６】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

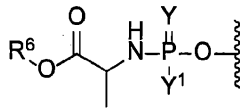
【化８５】



【０２０７】

一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。更に別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８６】

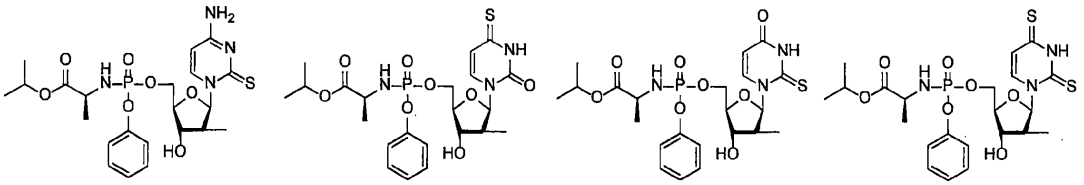


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである。

【０２０８】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

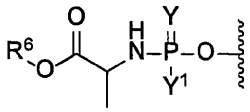
【化８７】



【０２０９】

一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。更に別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ＯＨである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈであり、Ｒ^{14}は、トリフルオロメチルである。更なる実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化８８】

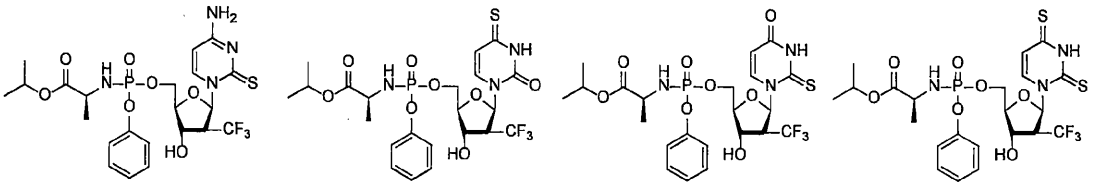


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである。

【０２１０】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

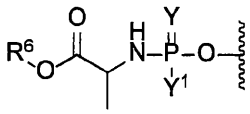
【化８９】



【０２１１】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、トリフルオロメチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化９０】

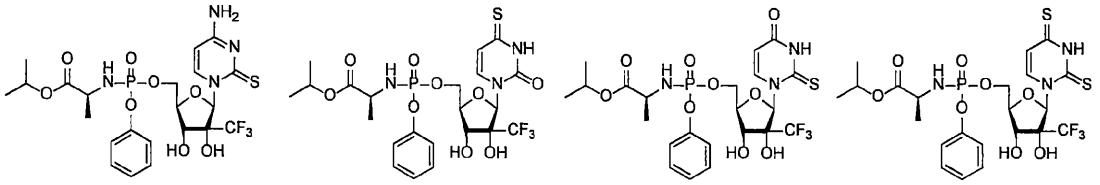


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソープロピルである。

【０２１２】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

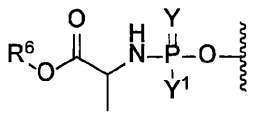
【化９１】



【０２１３】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化９２】

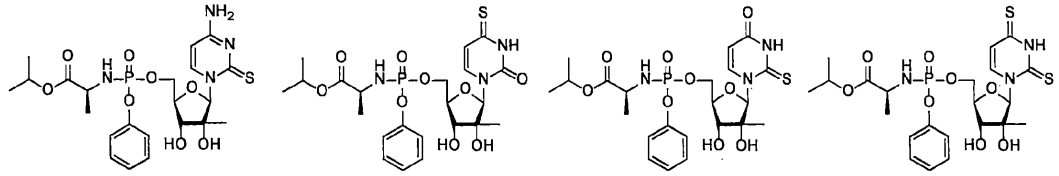


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソープロピルである。

【０２１４】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

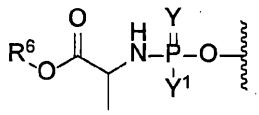
【化９３】



【０２１５】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化９４】

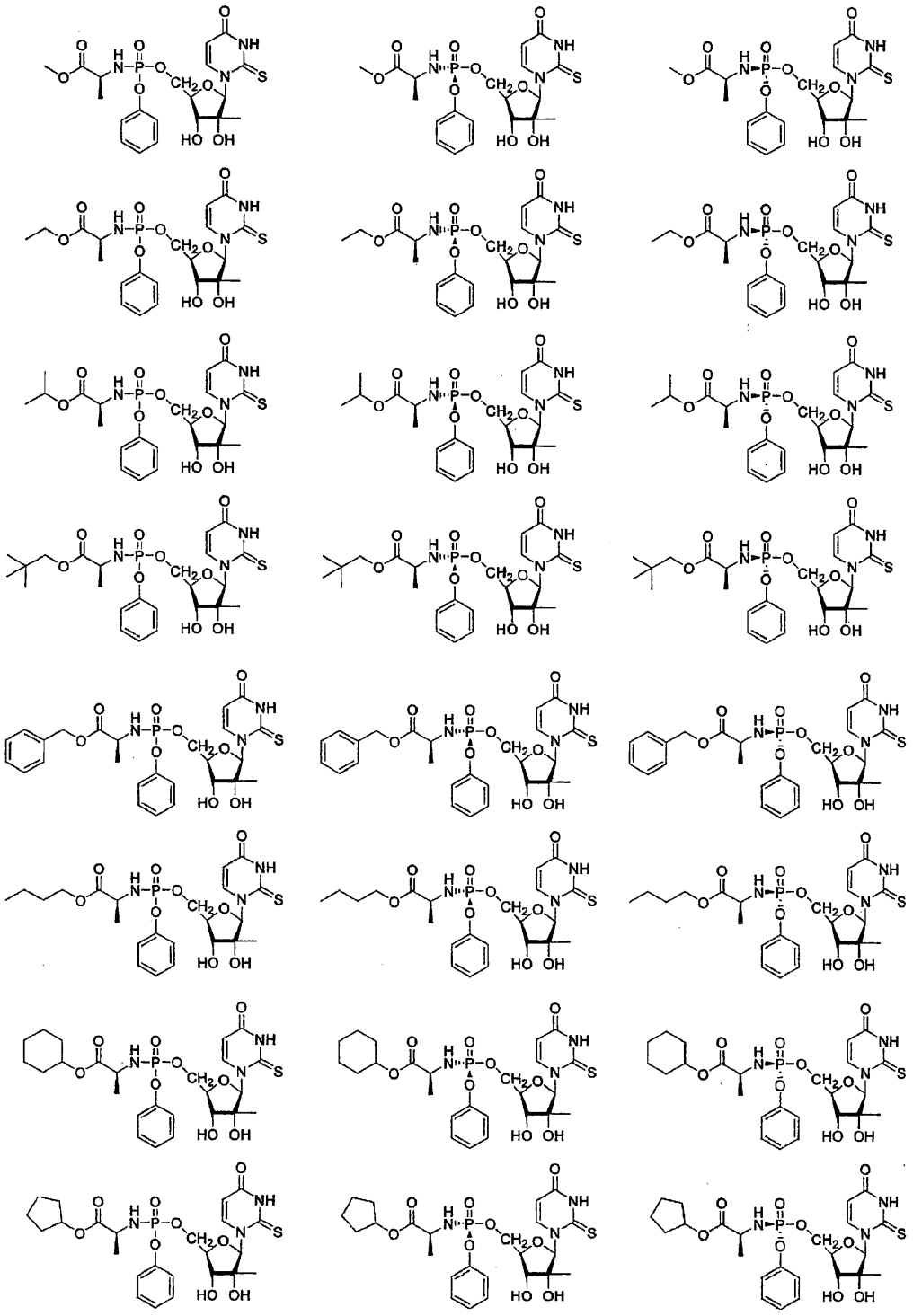


であり、式中、Ｙが、Ｏである。

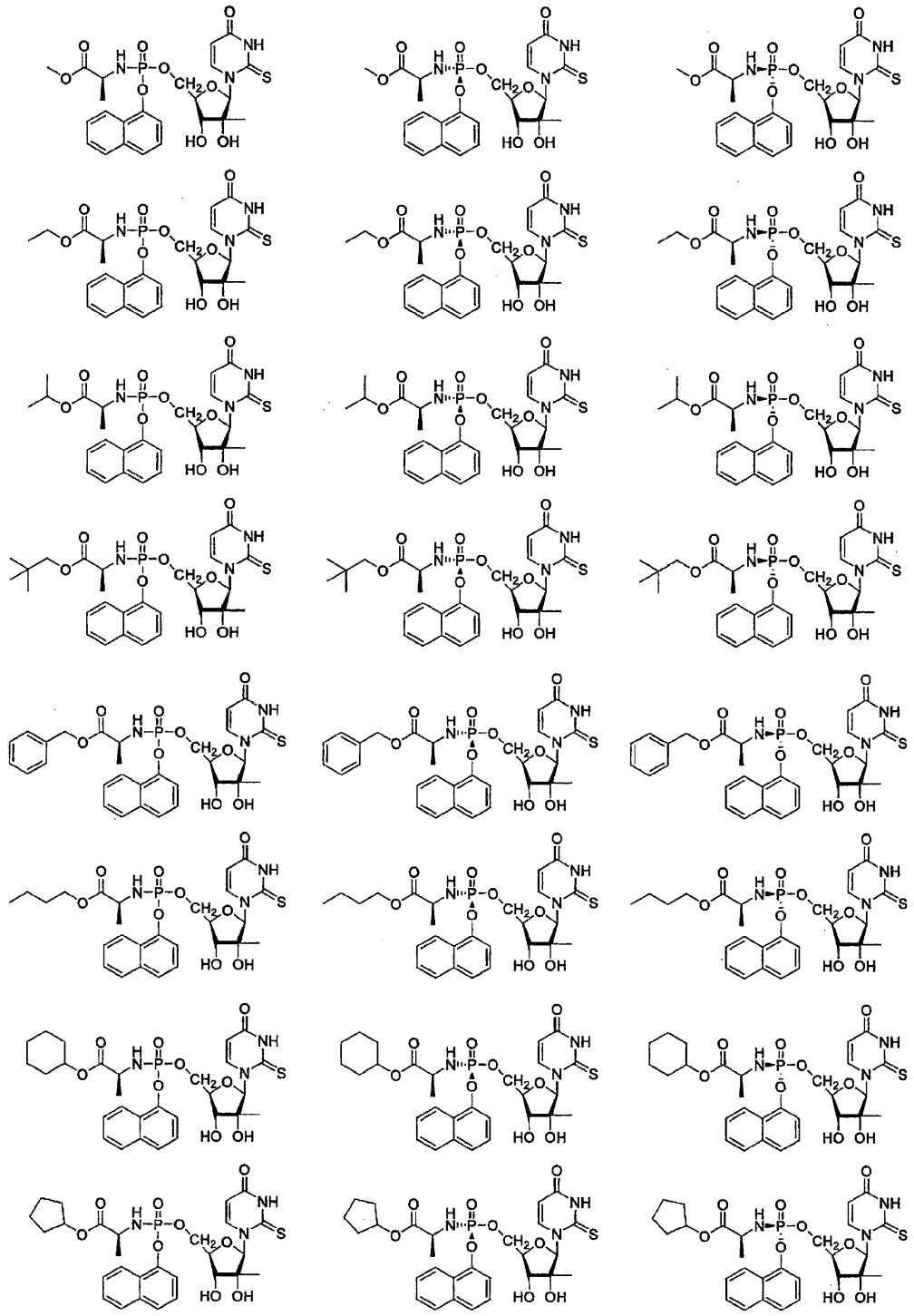
【０２１６】

例示的な実施形態では、本化合物は、

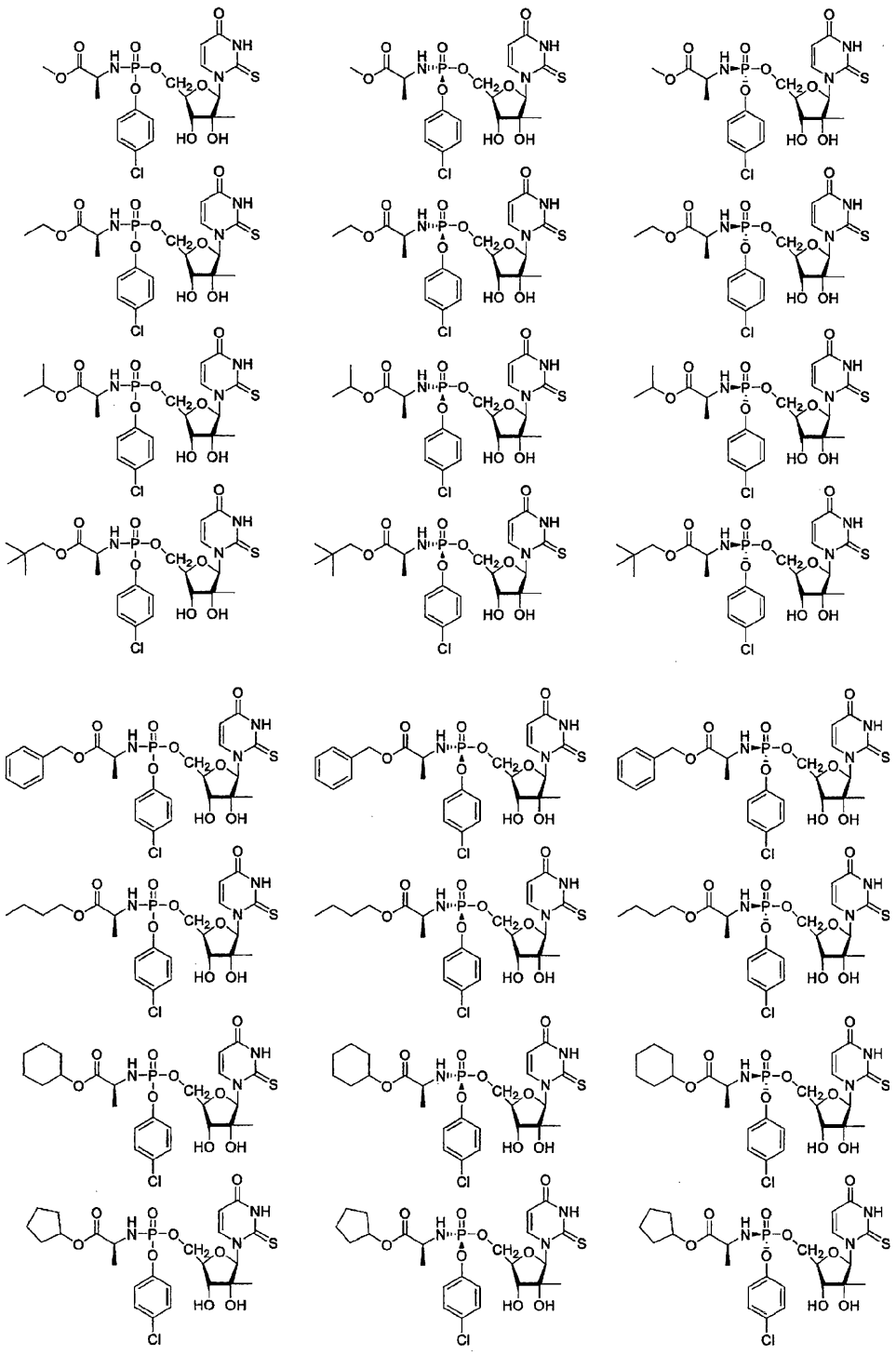
【化９５－１】



【化９５－２】



【化９５－３】

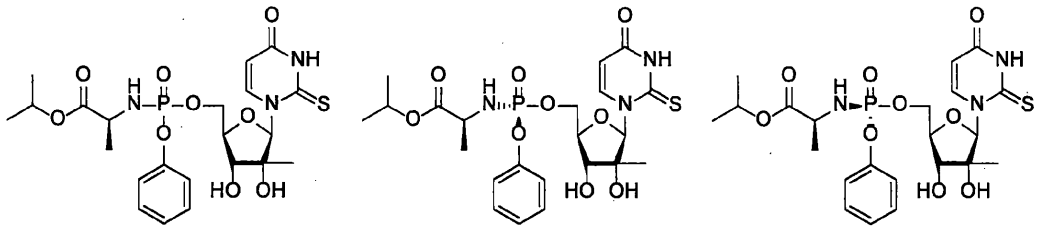


から選択される。

【０２１７】

より好ましい実施形態では、本開示の本化合物は、以下のうちの１つ以上から選択される。

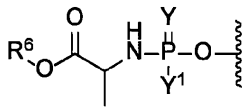
【化９６】



【０２１８】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、エチニルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化９７】

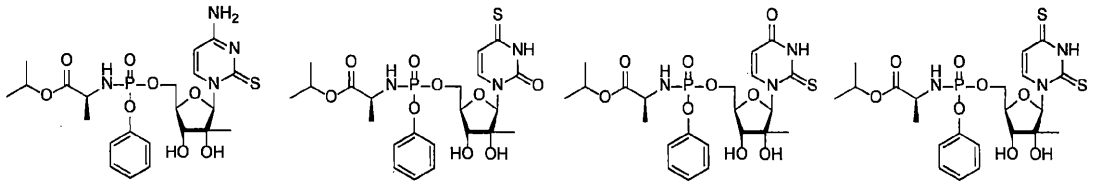


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０２１９】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

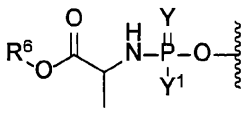
【化９８】



【０２２０】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、モノフルオロメチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化９９】

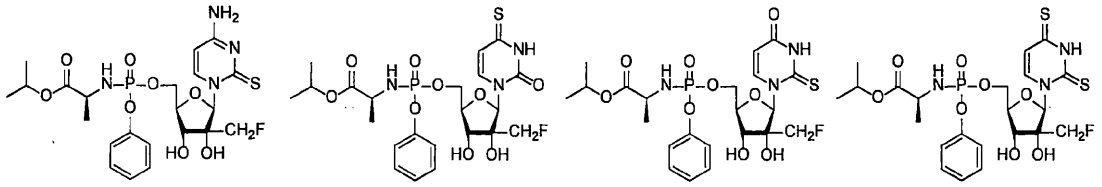


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０２２１】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１００】

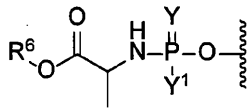


から選択される。

【０２２２】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、Ｈである。更なる実施形態では、R^1は、

【化１０１】

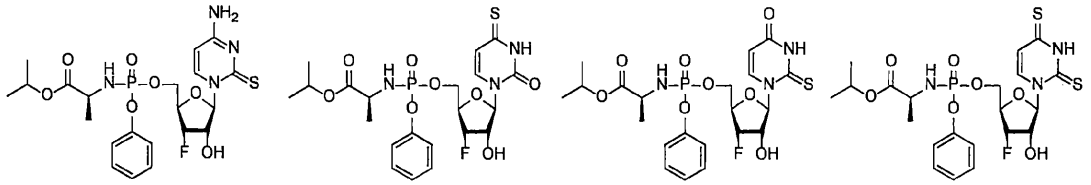


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０２２３】

例示的な実施形態では、化合物は、

【化１０２】

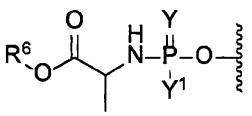


から選択される。

【０２２４】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化１０３】

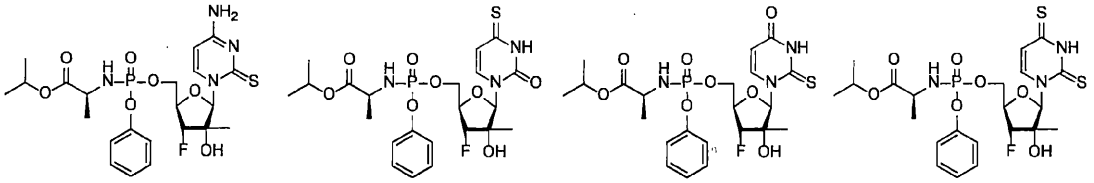


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０２２５】

例示的な実施形態では、化合物は、

【化１０４】

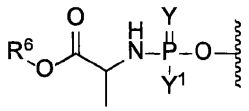


から選択される。

【０２２６】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、エチニルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化１０５】

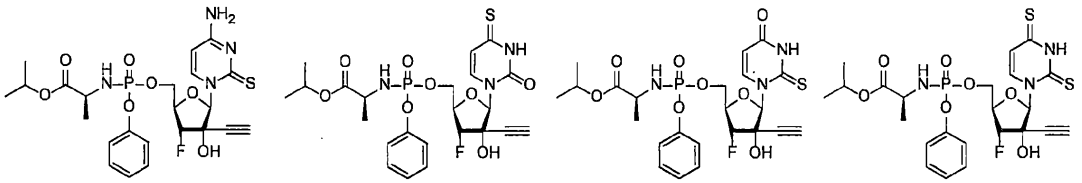


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０２２７】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１０６】

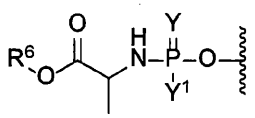


から選択される。

【０２２８】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、モノフルオロメチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化１０７】

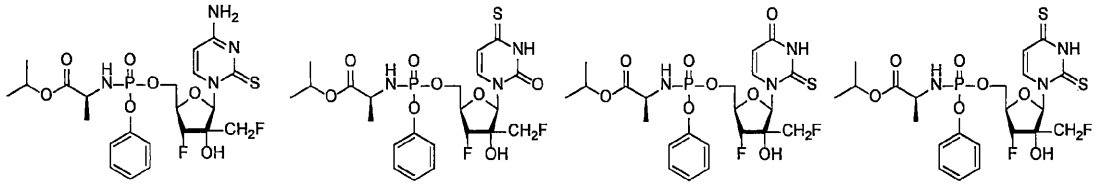


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、フェノキシであり、R^6が、イソ－プロピルである。

【０２２９】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１０８】

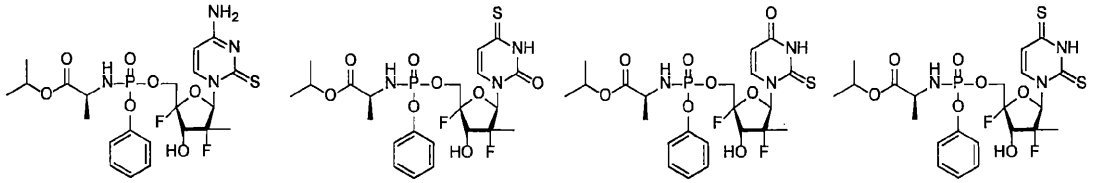


から選択される。

【０２３０】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１０９】

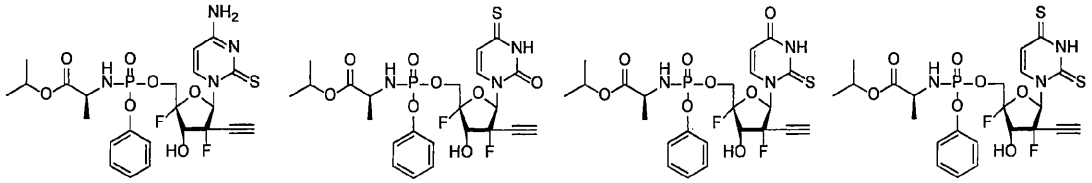


から選択される。

【０２３１】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１０】

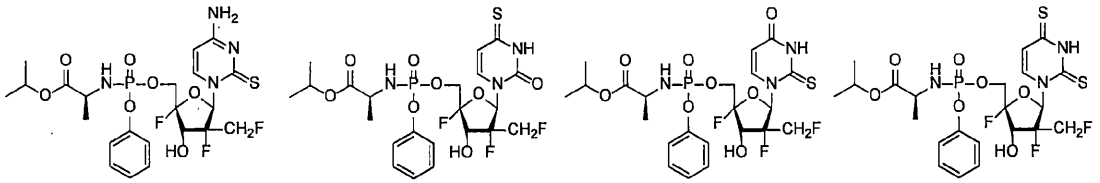


から選択される。

【０２３２】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１１】

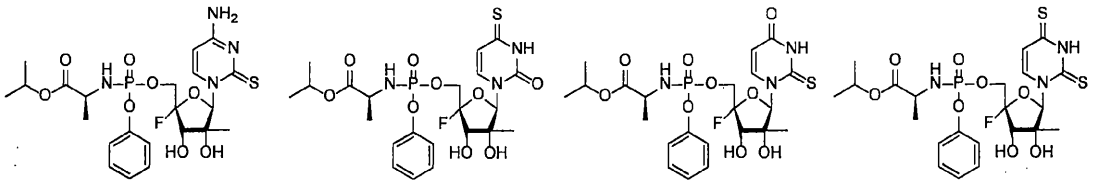


から選択される。

【０２３３】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１２】

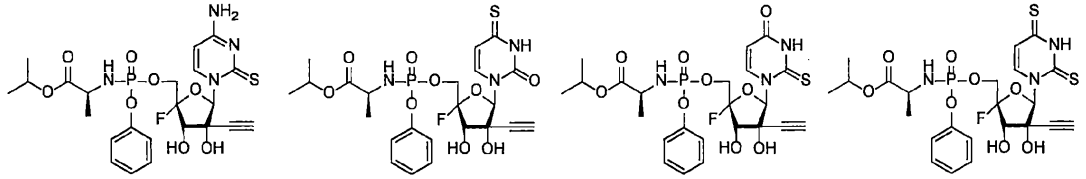


から選択される。

【０２３４】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１３】

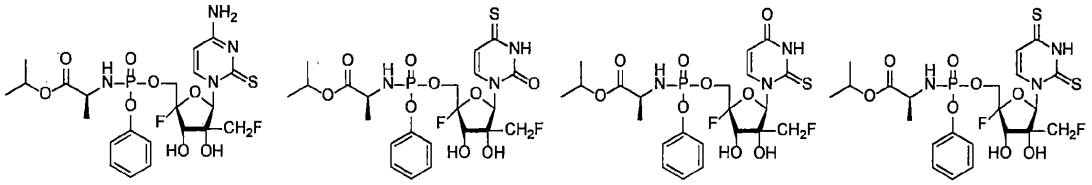


から選択される。

【０２３５】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１４】

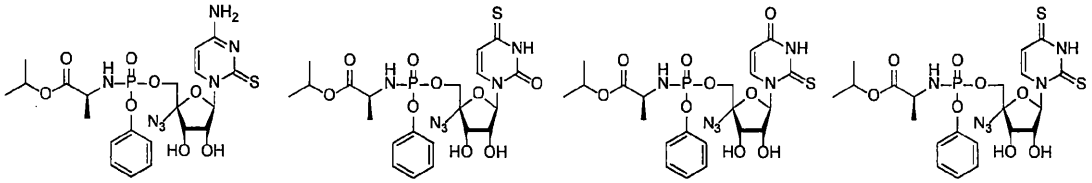


から選択される。

【０２３６】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１５】

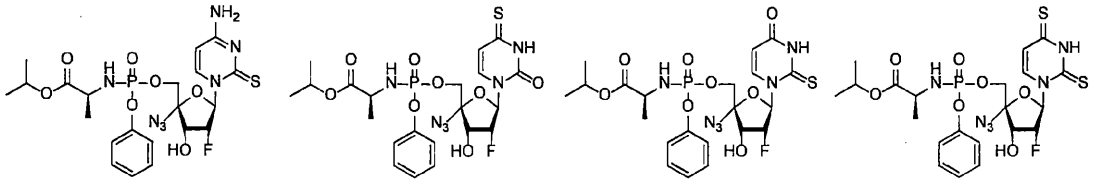


から選択される。

【０２３７】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１６】

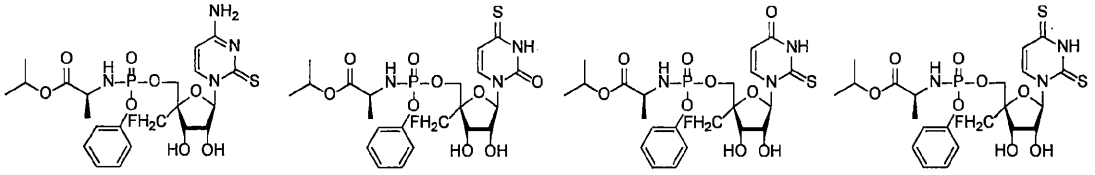


から選択される。

【０２３８】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１７】

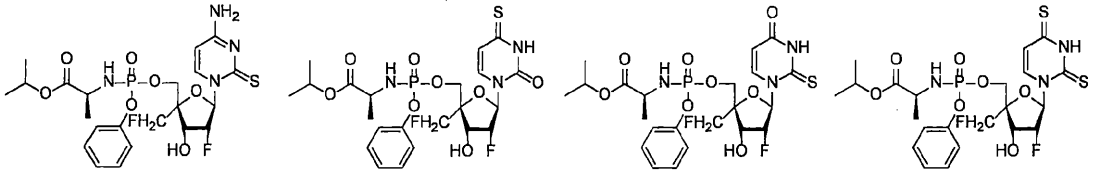


から選択される。

【０２３９】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１８】

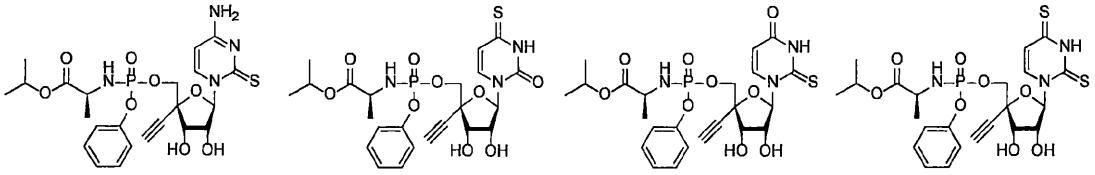


から選択される。

【０２４０】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１１９】

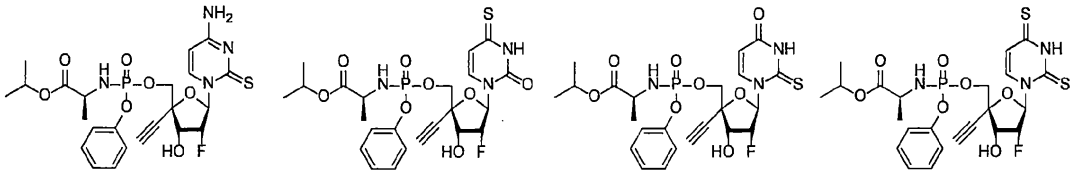


から選択される。

【０２４１】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１２０】

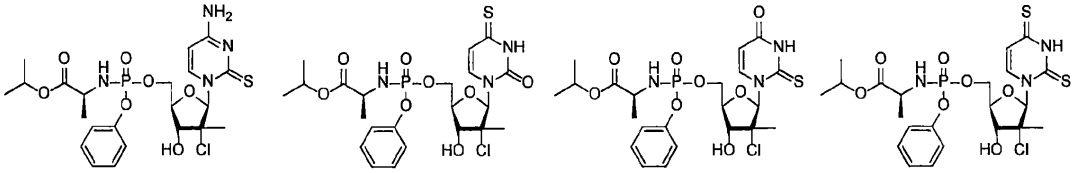


から選択される。

【０２４２】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１２１】

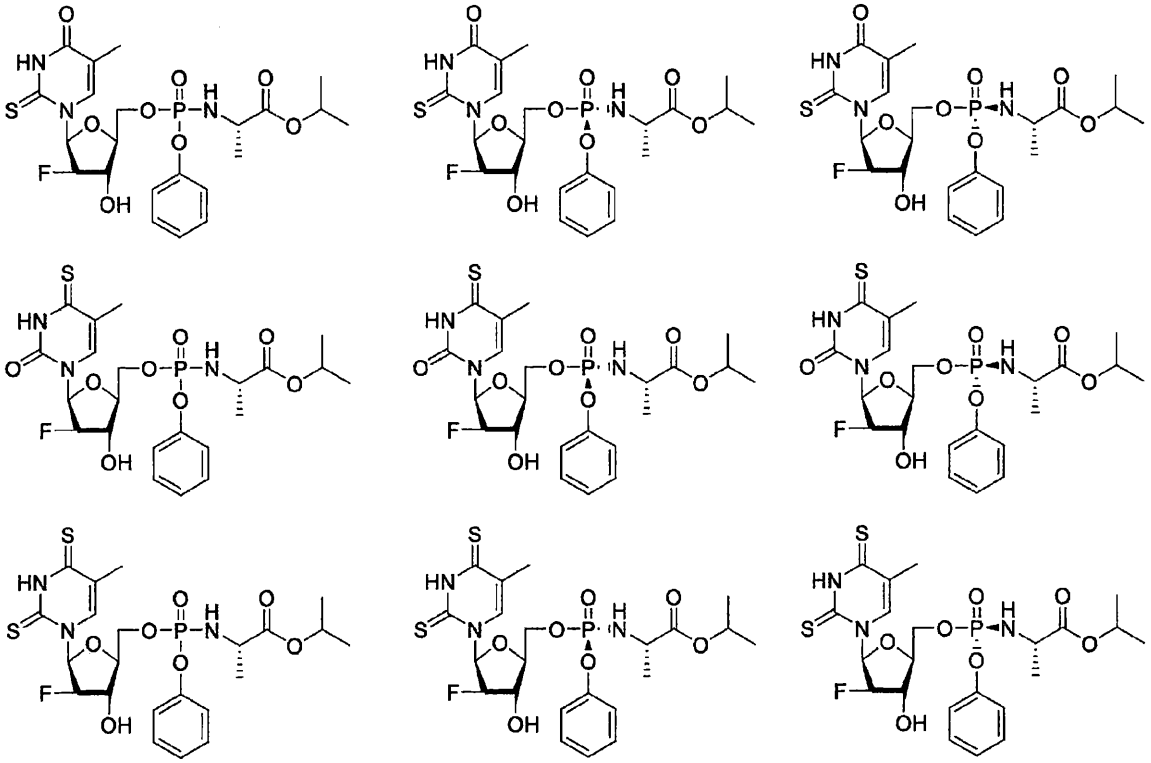


から選択される。

【０２４３】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

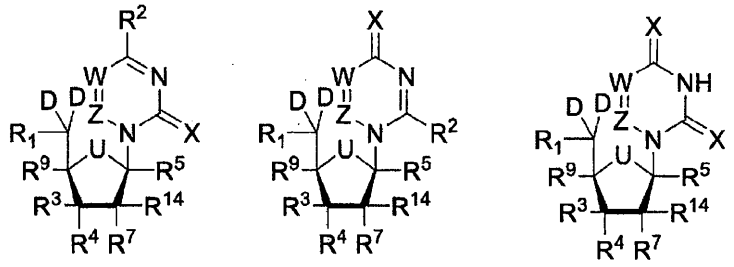
【化１２２】



【０２４４】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１２３】



式Ｉｊ　　式Ｉｋ　　式Ｉｌ

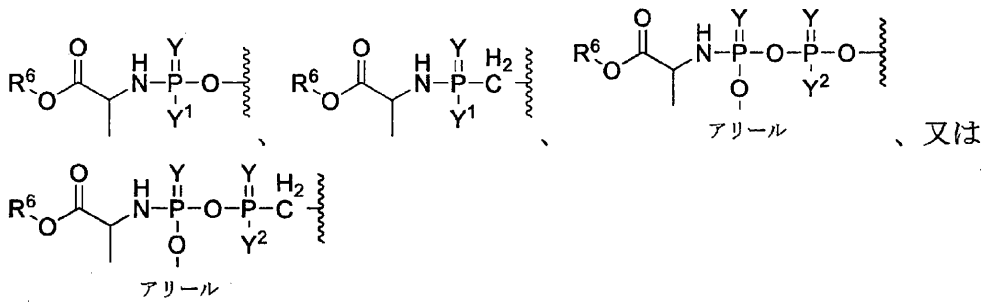
のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

R^1が、式：

【化１２４】



、又は

のうちの１つであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR_2”又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Y^2が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR_2”又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、

R^2が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯR^8、又はNR^8OR^8であり、

式Ｉｊ及びＩｋにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはR^2が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^2が、SR^8であり、

式Ｉｌにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^8であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^8であり、

R^3、R^4、R^7、R^9、及びR^{14}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選

択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
Ｒ^{7}及びＲ^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルであり、
Ｒ^{8}が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、
Ｒ^{6}が、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各Ｒ^{6}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換される。

【０２４５】

ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

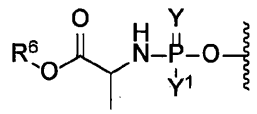
【０２４６】

他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０２４７】

一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈである。更に別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、Ｒ^{7}は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、Ｒ^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１２５】

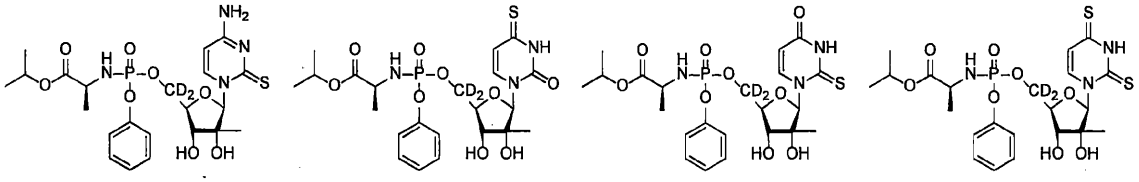


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、フェノキシであり、Ｒ^{6}が、イソ－プロピルである。

【０２４８】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１２６】

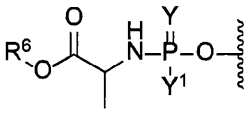


から選択される。

【０２４９】

一実施形態では、R^5は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。別の実施形態では、R^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、R^1は、

【化１２７】

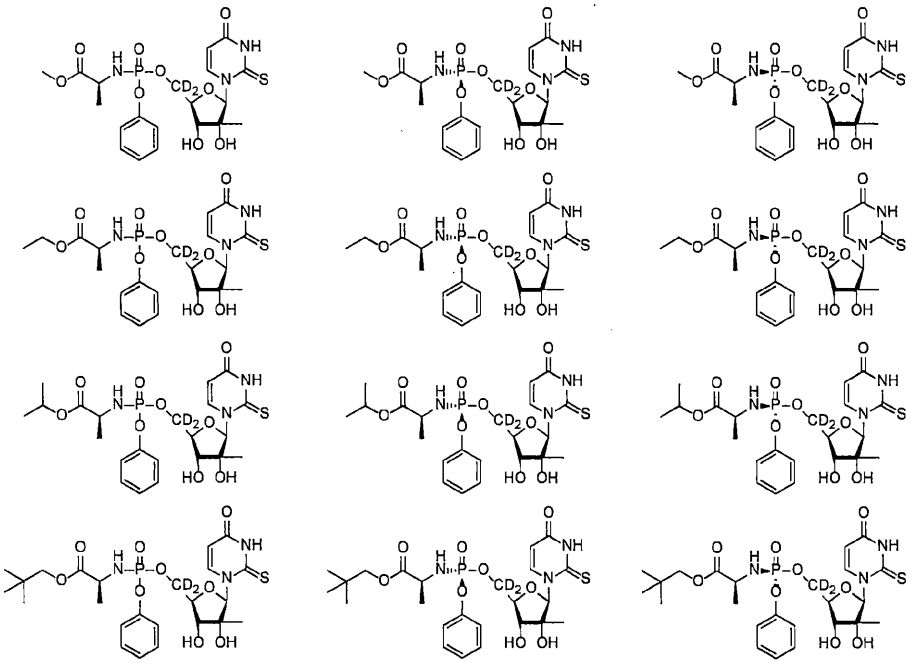


であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Y^1が、Ｏ－アリールである。

【０２５０】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

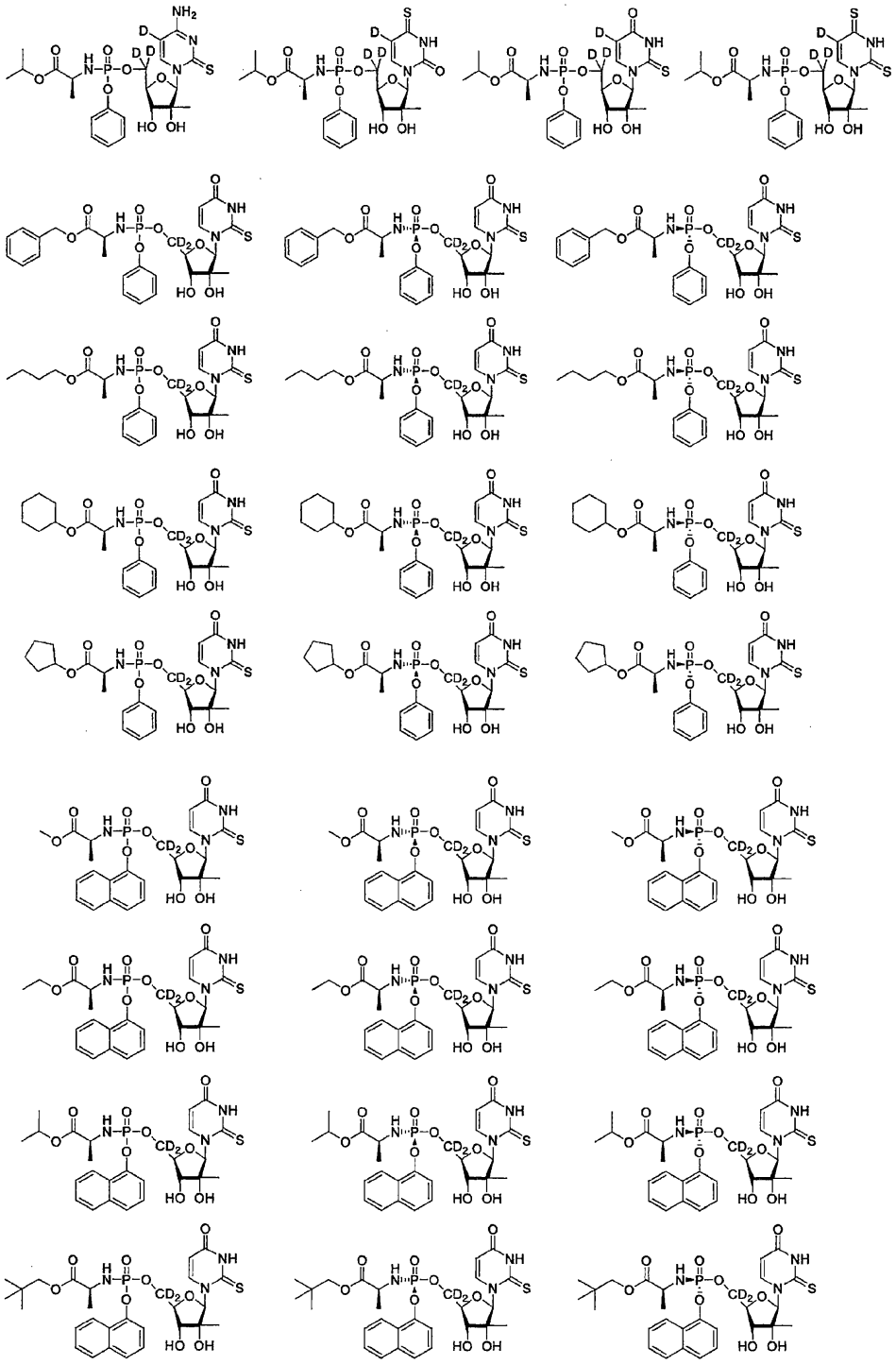
【化１２８】



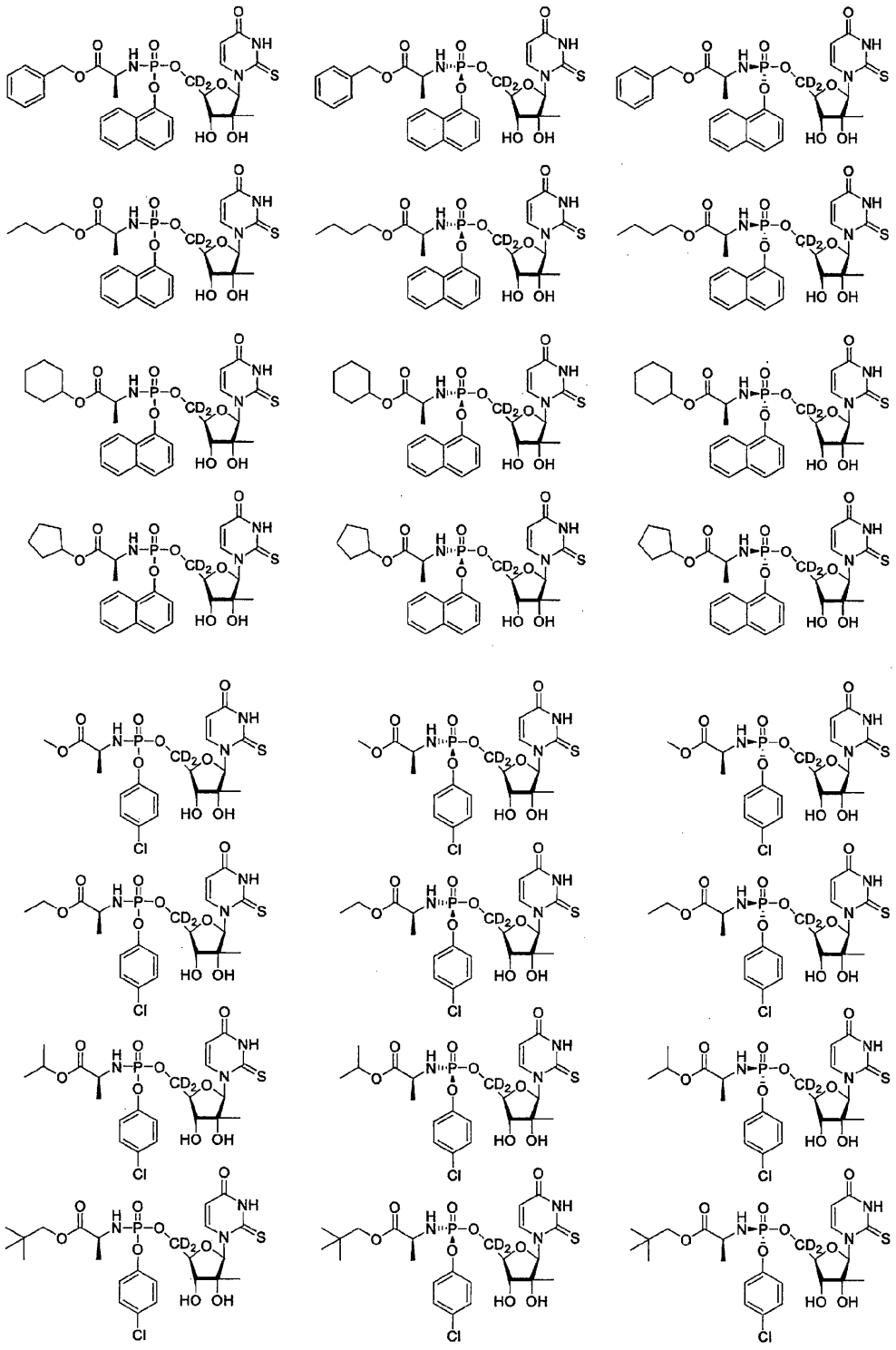
【０２５１】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

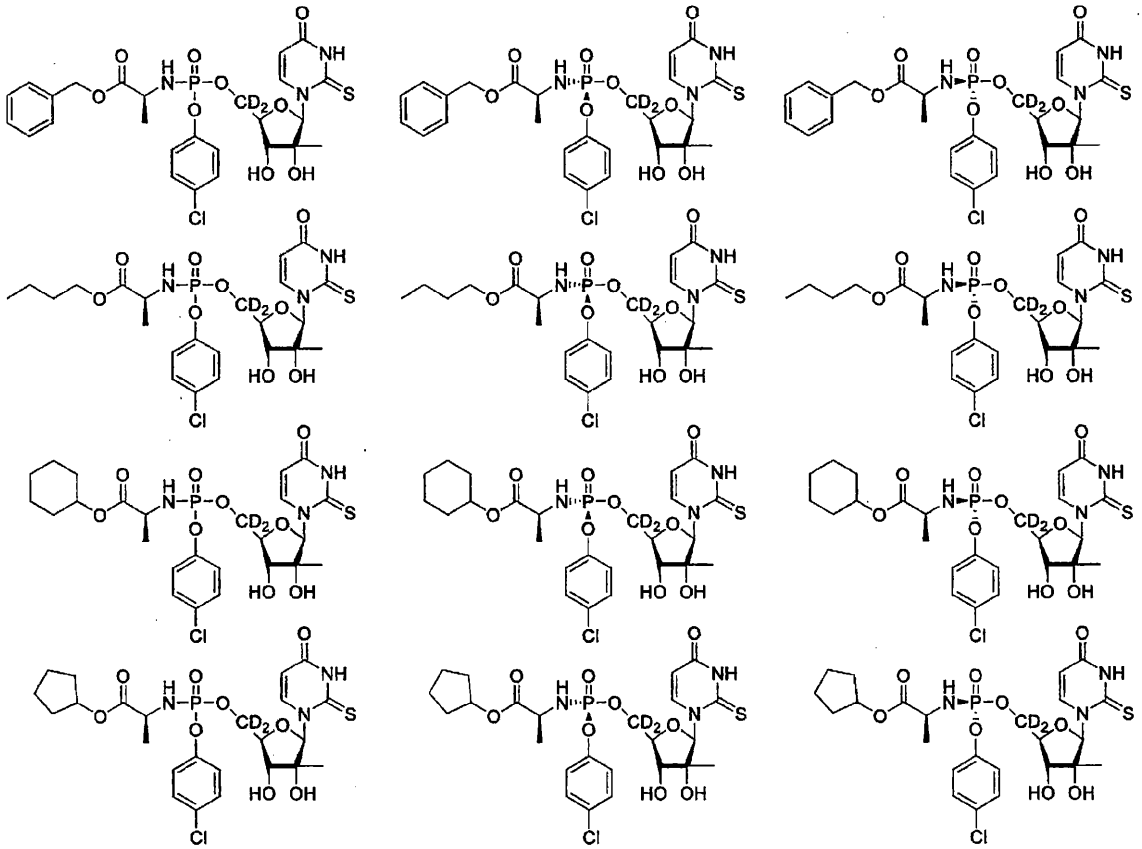
【化１２９－１】



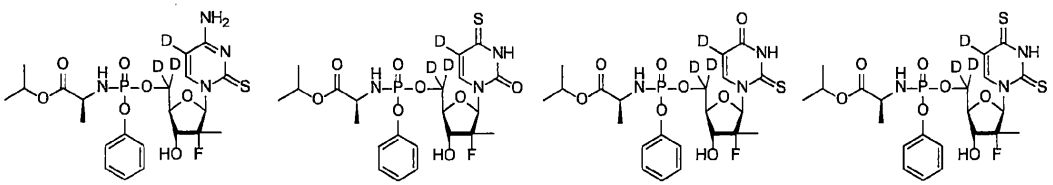
【化１２９－２】



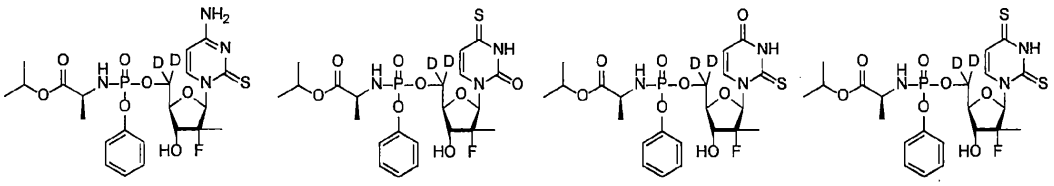
【化１２９－３】



【０２５２】
例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。
【化１３０】

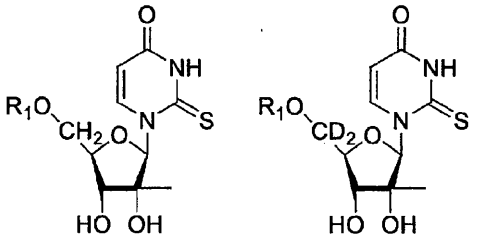


【０２５３】
例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。
【化１３１】



【０２５４】
好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の構造：

【化１３２】

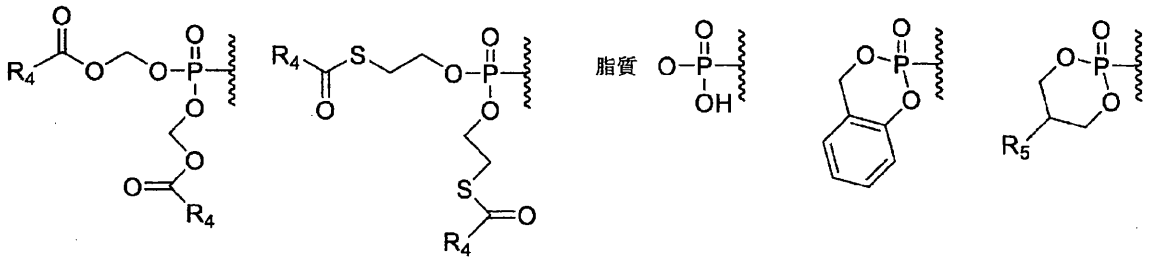


式Ｉｍ　　式Ｉｎ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

Ｒ１が、以下：

【化１３３】



のうちの１つから選択され、

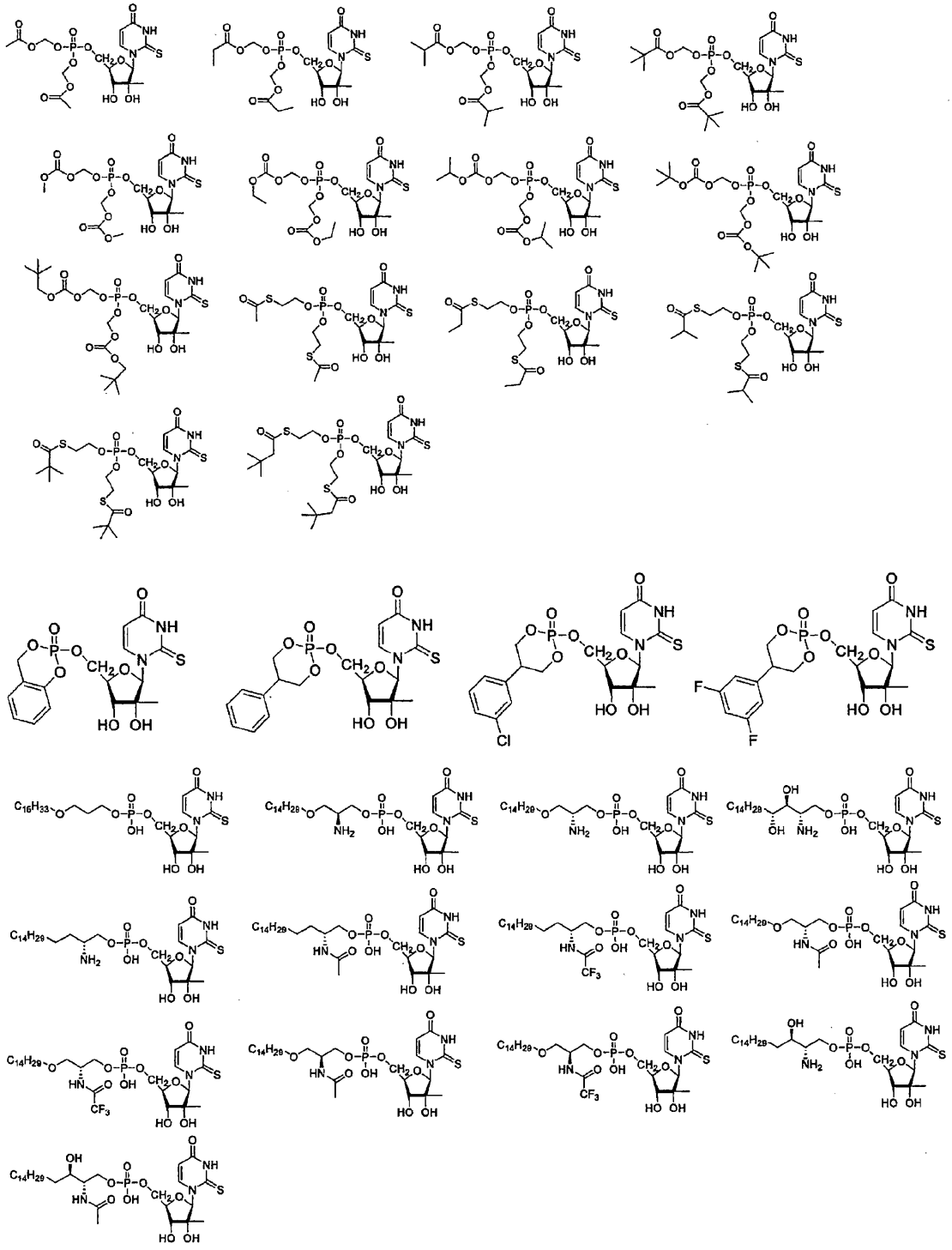
Ｒ４が、Ｃ１－２２アルコキシ、又はＣ１－２２アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

Ｒ５が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ１－２２アルコキシ、Ｃ１－２２アルキル、Ｃ２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

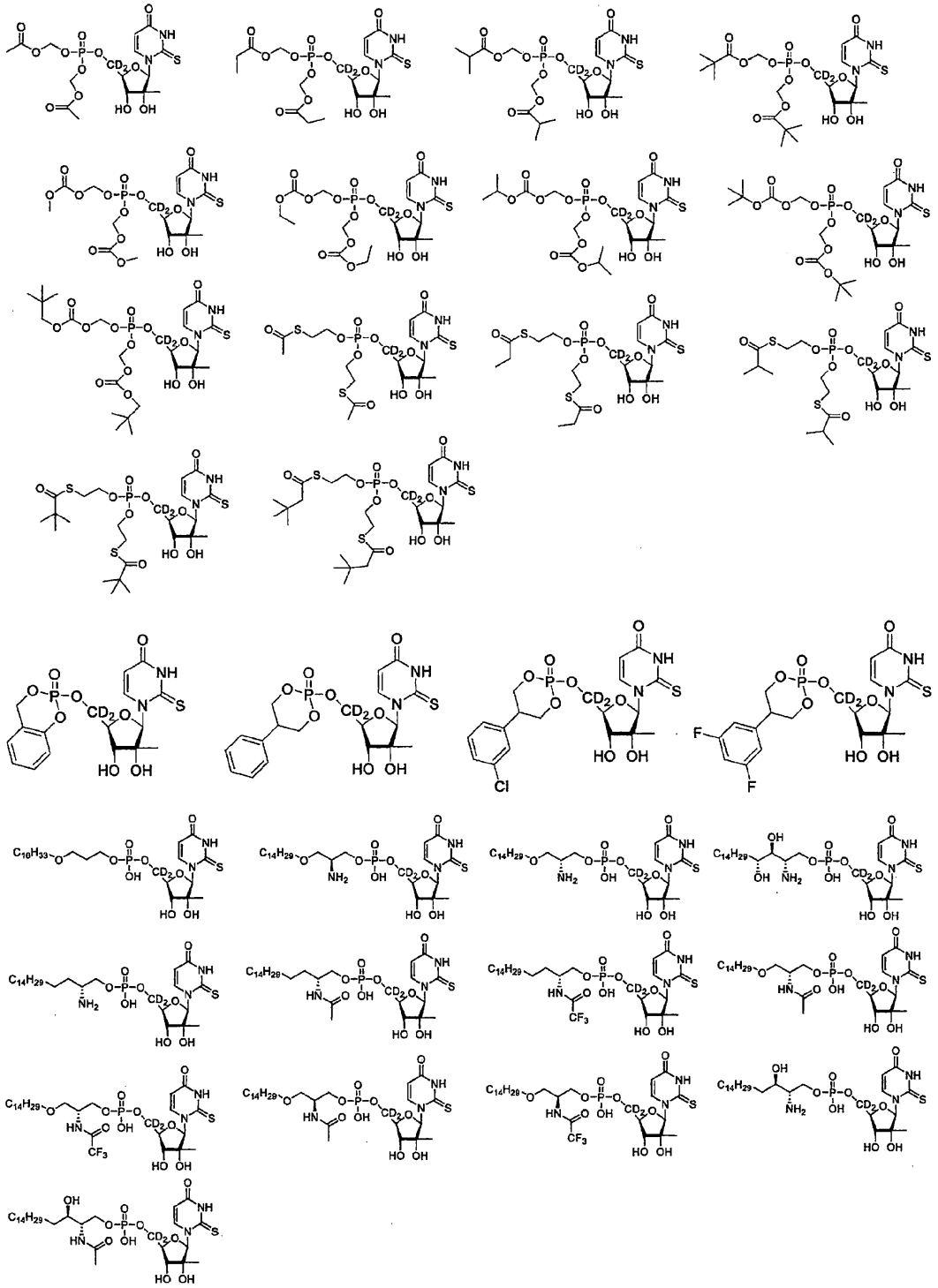
【０２５５】

例示された実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造を有する。

【化１３４－１】



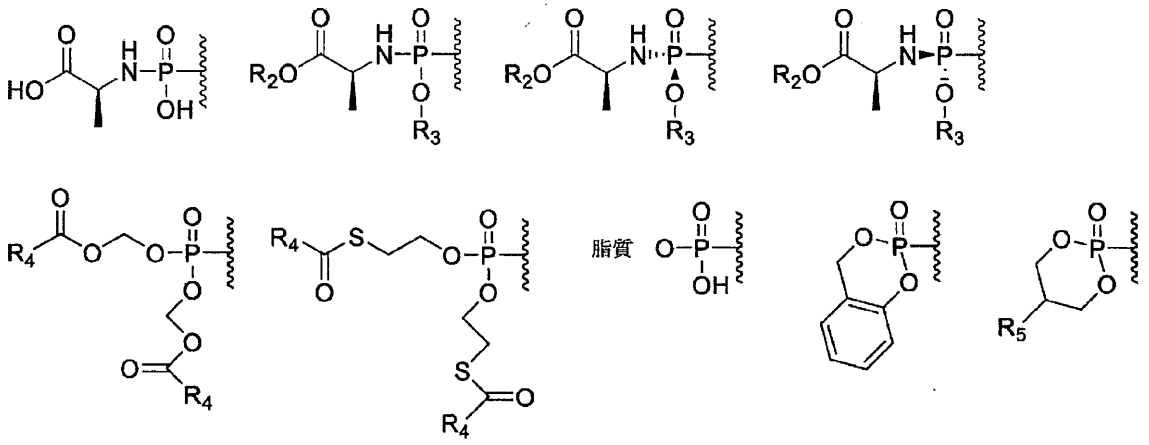
【化１３４－２】



【０２５６】

他の実施形態では、式ＩｍのＲ$_1$は、以下：

【化１３５】



のうちの１つから選択され、

式中、

Ｒ２が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ３が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

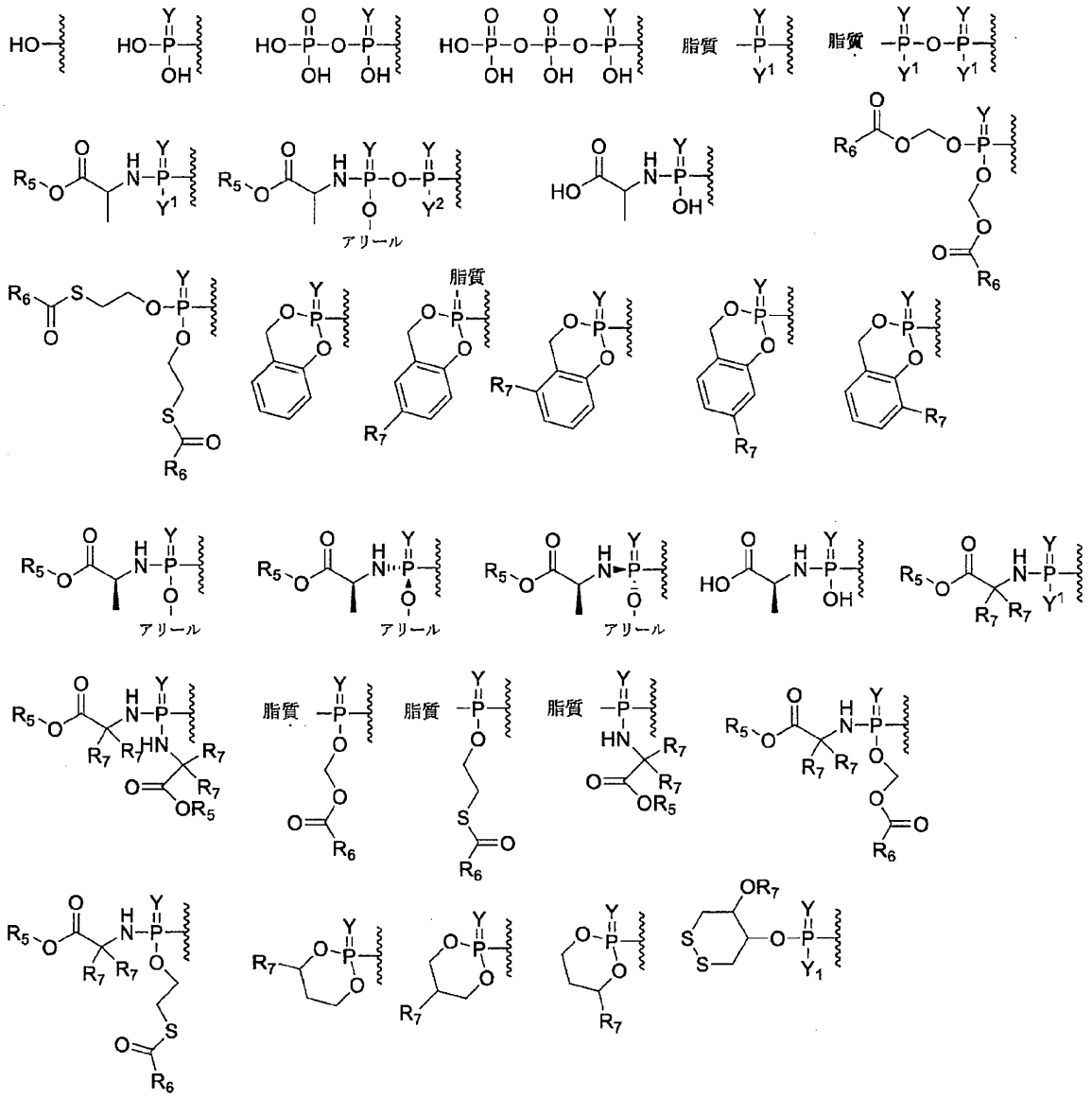
Ｒ４が、Ｃ１－２２アルコキシ、又はＣ１－２２アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

Ｒ５が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ１－２２アルコキシ、Ｃ１－２２アルキル、Ｃ２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０２５７】

他の実施形態では、式ＩｍのＲ１は、以下のうちの１つから選択され、

【化１３６】

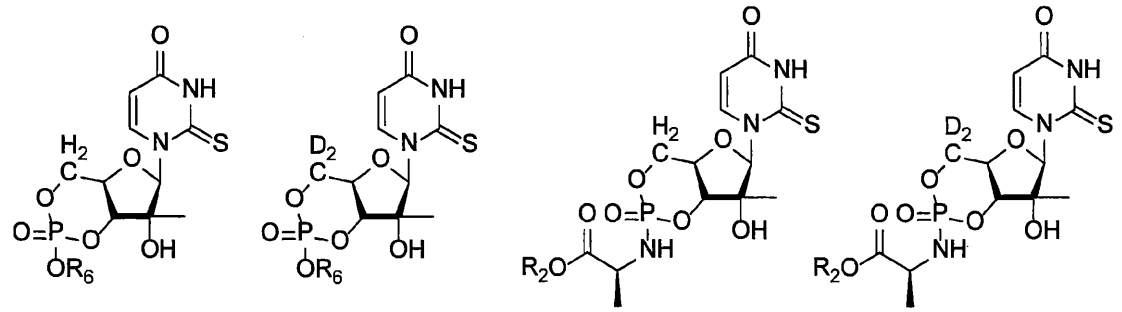


脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０２５８】

好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：

【化１３７】

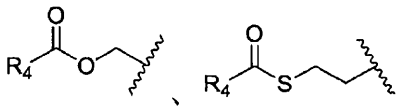


を有し、

R_2が、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}、アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルであり、

R_6が、脂質、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}、アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキルであるか、又は

【化１３８】



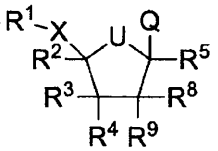
から選択され、

式中、R_4が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシである。

【０２５９】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１３９】



式Ｉｏ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｘが、Ｏ、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

R^2、R^3、R^4、R^8、及びR^9が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、Ｃ

２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ１－２２アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルから選択され、

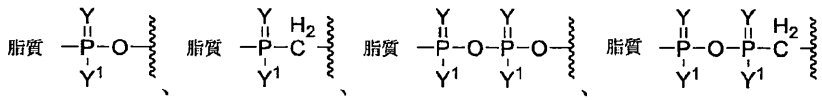
Ｒ３及びＲ４が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、

Ｒ８及びＲ９が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されることができ、

各Ｒ１０が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｒ１が、式：

【化１４０】



のうちの１つであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ１が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”２、”又はＢＨ３－Ｍ＋であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものである。

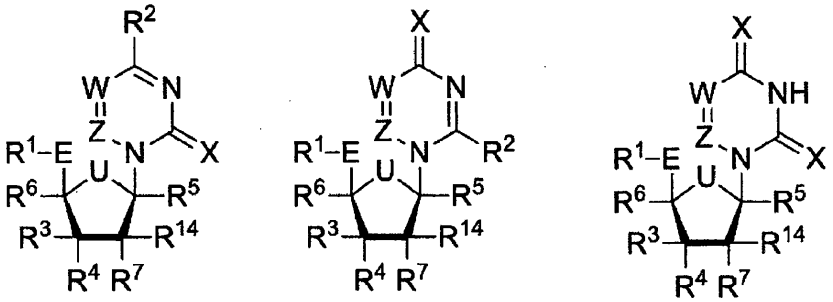
【０２６０】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンから選択される。

【０２６１】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１４１】



式Ｉｐ　　式Ｉｑ　　式Ｉｒ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

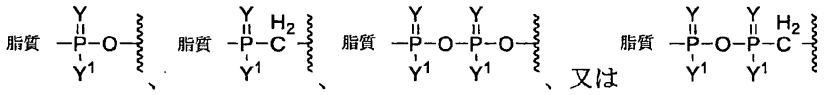
Ｒ５が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Ｕが、ＮＨ、ＣＨ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、Ｃ＝ＣＨ２、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ２、Ｏ、又はＳであり、

Ｅが、Ｏ、ＣＨ２、ＣＨＭｅ、ＣＭｅ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、又はＣＤ２であり、

Ｒ１が、式：

【化１４２】



のうちの１つであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ１が、ＯＨ、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”２、又はＢＨ３－Ｍ＋であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ８、ＮＨＯＨ、ＮＲ８ＯＨ、ＮＨＯＲ８、又はＮＲ８ＯＲ８であり、

Ｒ２が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、ＯＲ８、ＳＲ８、ＮＨＲ８、ＮＨＯＨ、ＮＲ８ＯＨ、ＮＨＯＲ８、又はＮＲ８ＯＲ８であり、

式Ｉｐ及びＩｑにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ２が、ＳＲ８であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ２が、ＳＲ８であり、

式Ｉｒにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ８であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ８であり、

Ｒ８が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルであり、

Ｒ３、Ｒ４、Ｒ６、Ｒ７、及びＲ１４が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ１－２２アルキル、Ｃ２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ１－２２アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルから選

択され、
Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
Ｒ^{7}及びＲ^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されることができ、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

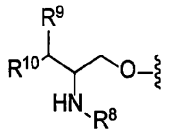
【０２６２】
ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。
他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０２６３】
ある特定の実施形態では、Ｅは、ＣＨ$_{2}$であり、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０２６４】
ある特定の実施形態では、脂質は、ヘキサデシルオキシプロピル、２－アミノヘキサデシルオキシプロピル、２－アミノアラキジル、ラウリル、ミリスチル、パルミチル、ステアリル、アラキジル、ベヘニル、又はリグノセリルである。

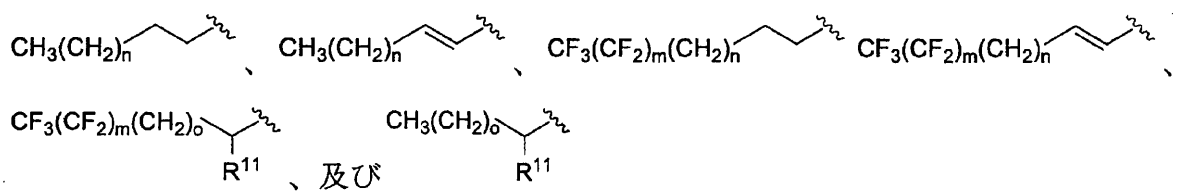
【０２６５】
ある特定の実施形態では、脂質は、下記式を有するスフィンゴ脂質であり、

【化１４３】



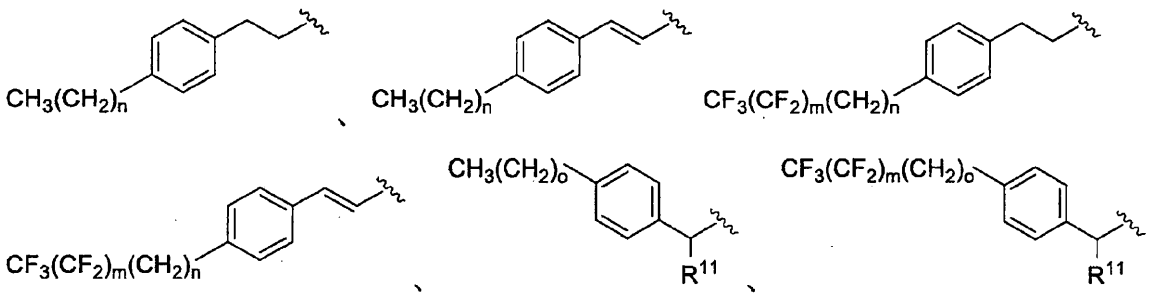
式中、
スフィンゴ脂質のＲ^{8}が、水素、アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{9}が、水素、フルオロ、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{10}が、炭素数が６超２２未満の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、任意選択的に、１つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシ又は以下の式：

【化１４４】

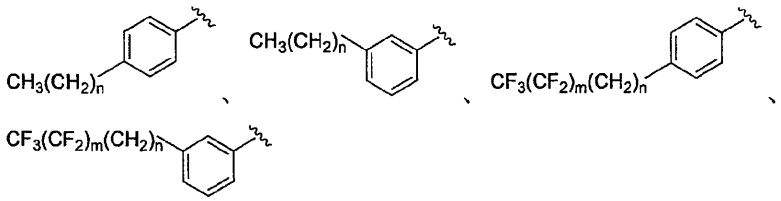


の構造であって、
ｎは、８～１４若しくは８以下～１４以下であり、ｏは、９～１５若しくは９以下～１５以下であり、ｍ及びｎの合計は、８～１４若しくは８以下～１４以下であり、ｍ及びｏの合計は、９～１５若しくは９以下～１５以下である式、又は

【化１４５】



であって、
ｎが、４～１０若しくは４以下～１０以下であり、ｏは、５～１１若しくは５以下～１１以下であり、ｍ及びｎの合計は、４～１０若しくは４以下～１０以下であり、ｍ及びｏの合計は、５～１１若しくは５以下～１１以下である式、又は
【化１４６】



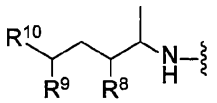
であって、
ｎが、６～１２であるか、若しくはｎは、６以下～１２以下であり、ｍ及びｎの合計は、６～１２であるか、若しくはｎは、６以下～１２以下である式の構造で置換され、
スフィンゴ脂質のＲ^{11}が、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、
スフィンゴ脂質のＲ^{12}が、水素、分岐鎖若しくは苦境鎖Ｃ$_{1-12}$アルキル、Ｃ$_{13-22}$アルキル、シクロアルキル、又はベンジル若しくはフェニルから選択されるアリールであり、アリールは、任意選択的に、１つ以上、同じ若しくは異なる、Ｒ^{13}で置換され、
スフィンゴ脂質のＲ^{13}が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル　エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである。
【０２６６】
ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質のＲ^{12}は、Ｈ、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換

フェニル、又は飽和若しくは不飽和Ｃ１２－Ｃ１９長鎖アルキルである。

【０２６７】

ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質は、下記式を有し、

【化１４７】



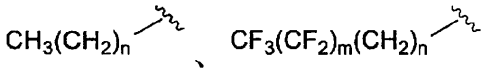
式中、

スフィンゴ脂質のＲ^{8}が、水素、ヒドロキシ、フルオロ、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、

スフィンゴ脂質のＲ^{9}が、水素、ヒドロキシ、フルオロ、ＯＲ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{12}、ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{12}、又はＯＣ（＝Ｏ）ＮＨＲ^{12}であり、

スフィンゴ脂質のＲ^{10}が、炭素数が６超２２未満の飽和又は不飽和アルキル鎖であり、任意選択的に、１つ以上のハロゲン又は以下の式：

【化１４８】



の構造であって、

ｎが、８～１４若しくは８以下～１４以下であり、ｍ及びｎの合計は、８～１４若しくは８以下～１４以下である式の構造で置換され、

スフィンゴ脂質のＲ^{12}が、水素、分岐鎖若しくは苦境鎖Ｃ$_{1-12}$アルキル、Ｃ$_{13-22}$アルキル、シクロアルキル、又はベンジル若しくはフェニルから選択されるアリールであり、アリールは、任意選択的に、１つ以上、同じ若しくは異なる、Ｒ^{13}で置換され、

スフィンゴ脂質のＲ^{13}が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル　エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである。

【０２６８】

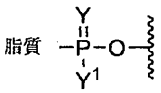
ある特定の実施形態では、スフィンゴ脂質のＲ^{12}は、Ｈ、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、フェニル、一置換フェニル、二置換フェニル、三置換フェニル、又は飽和若しくは不飽和Ｃ$_{12}$－Ｃ$_{19}$長鎖アルキルである。

【０２６９】

一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。なおも別の実施形態では、Ｒ^{7}は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、Ｒ^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、Ｒ^{3}は、水素である。別の実施形態では、Ｒ

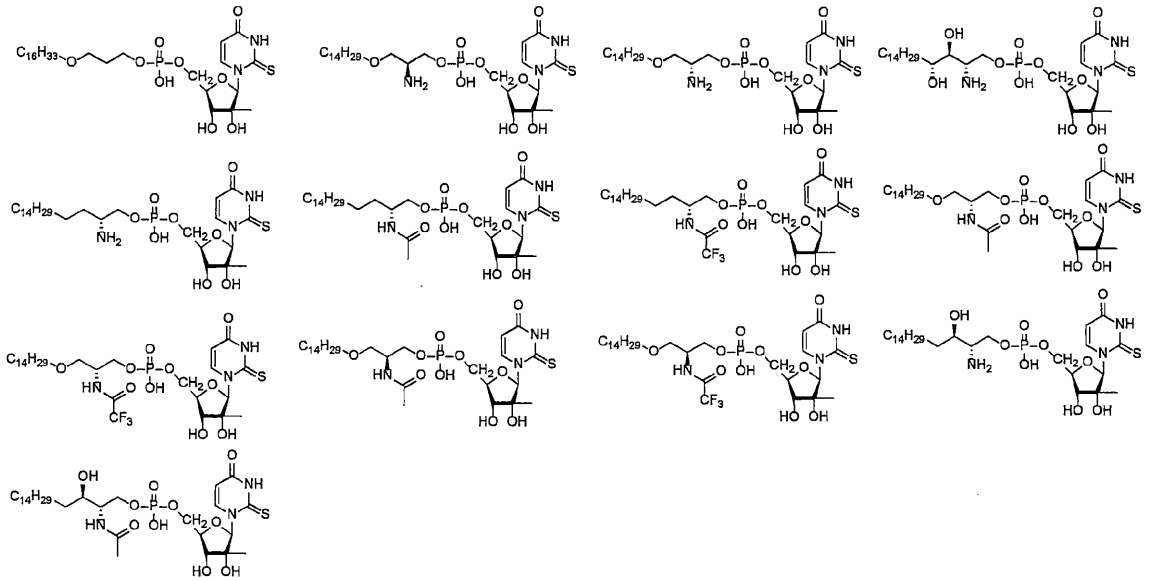
^{1}は、

【化１４９】



であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、－ＯＨであり、脂質が、スフィンゴ脂質である。別の実施形態では、Ｅは、ＣＨ$_{2}$である。例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

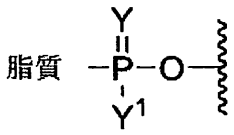
【化１５０】



【０２７０】

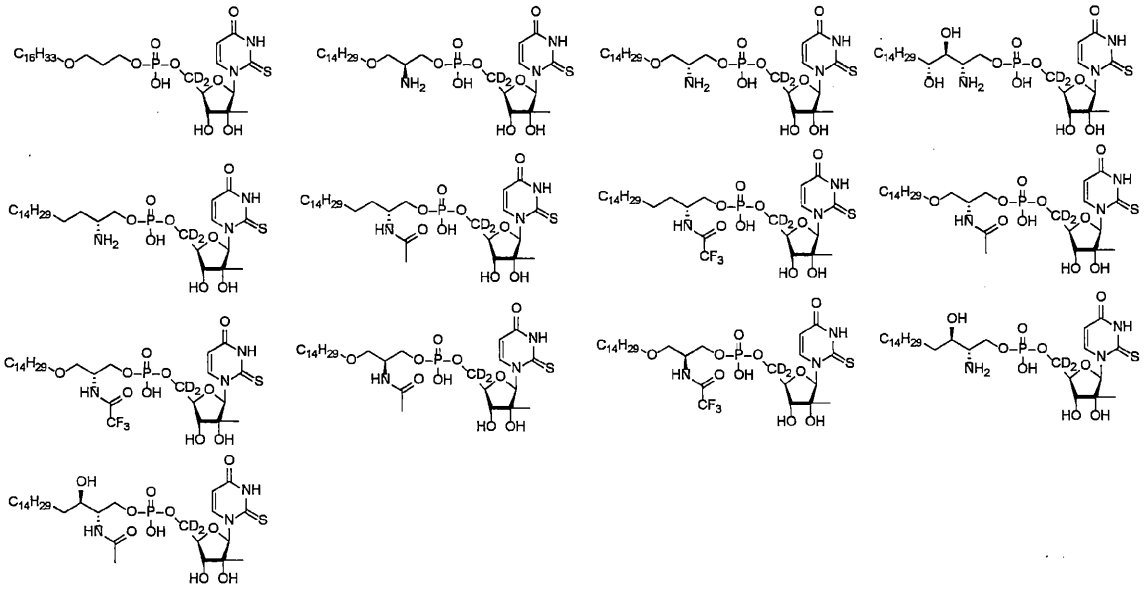
一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{4}は、ヒドロキシルである。なおも別の実施形態では、Ｒ^{7}は、ヒドロキシルである。更に別の実施形態では、Ｒ^{14}は、メチルである。更なる実施形態では、Ｒ^{3}は、水素である。別の実施形態では、Ｒ^{1}は、

【化１５１】



であり、式中、Ｙが、Ｏであり、Ｙ^{1}が、－ＯＨであり、脂質が、スフィンゴ脂質である。別の実施形態では、Ｅは、ＣＤ$_{2}$である。例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

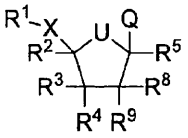
【化１５２】



【０２７１】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１５３】



式Ｉｓ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｘが、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

R^1が、ヒドロキシルであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

R^2、R^3、R^4、R^8、及びR^9が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、

R^8及びR^9が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、

各R^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、

アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０２７２】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンから選択される。

【０２７３】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

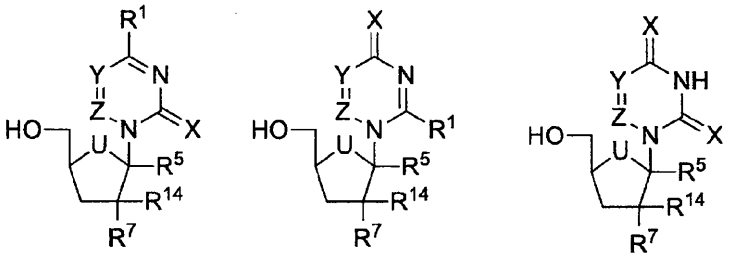
【０２７４】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、Ｈ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アセチレニル、エチル、ビニル、及びシアノから選択される。

【０２７５】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１５４】



式Ｉｔ　　式Ｉｕ　　式Ｉｖ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_2$、Ｏ、又はＳであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^8、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^8、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、

Ｒ^{1}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^8、ＳＲ^8、ＮＨＲ^8、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^8、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、

式Ｉｔ及びＩｕにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{1}が、ＳＲ^{8}であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ^{1}が、ＳＲ^{8}であり、

式Ｉｖにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、

Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、

Ｒ^{7}及びＲ^{14}が、各々独立して、各々独立してＨ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$ア

ルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^7及びR^{14}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、

各R^8が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

各R^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０２７６】

ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

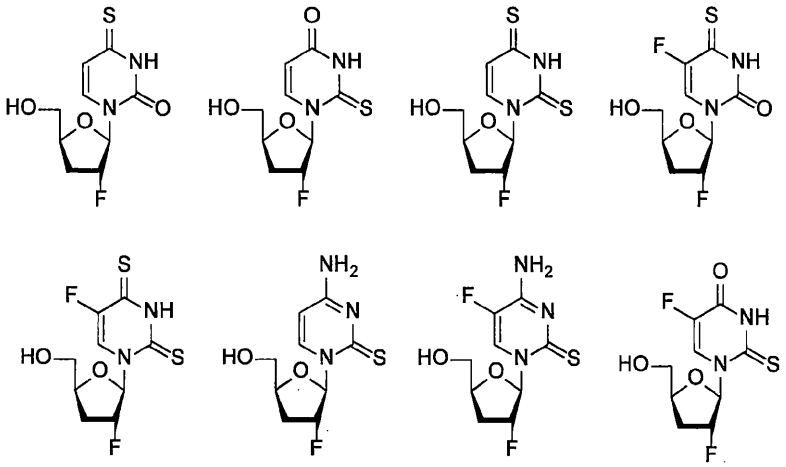
【０２７７】

他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０２７８】

ある特定の実施形態では、R^5は、Ｈである。他の実施形態では、R^7は、Ｆであり、R^{14}は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１５５】

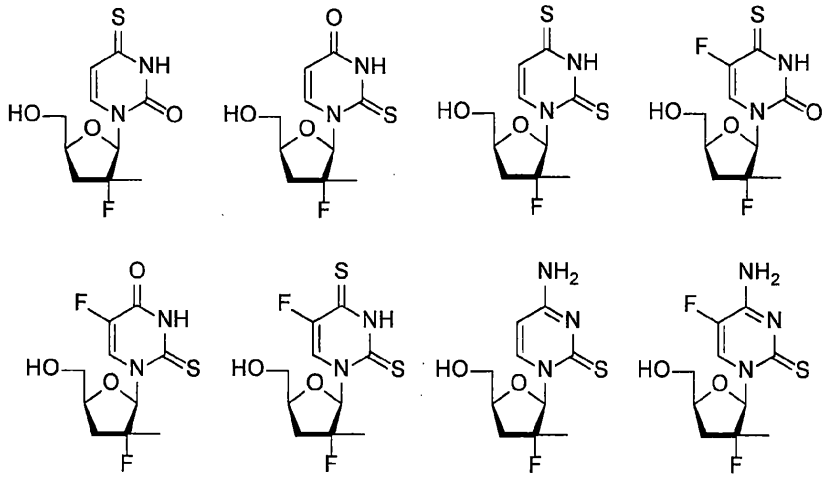


から選択される。

【０２７９】

ある特定の実施形態では、R^5は、Ｈである。他の実施形態では、R^7は、Ｆであり、R^{14}は、メチルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

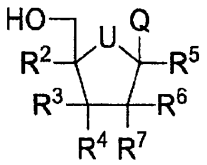
【化１５６】



【０２８０】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１５７】



式Ｉｗ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、

R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

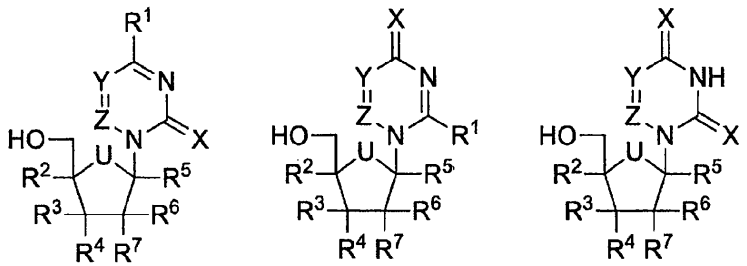
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルである。

【０２８１】
ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンから選択される。
【０２８２】
好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。
【０２８３】
ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：
【化１５８】



式Ｉｘ　　式Ｉｙ　　式Ｉｚ

のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、
R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯR^8、又はNR^8OR^8であり、
式Ｉｘ及びＩｙにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはR^1が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^1が、SR^8であり、
式Ｉｚにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^8であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^8であり、
R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

各R^8が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０２８４】

ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

【０２８５】

他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。

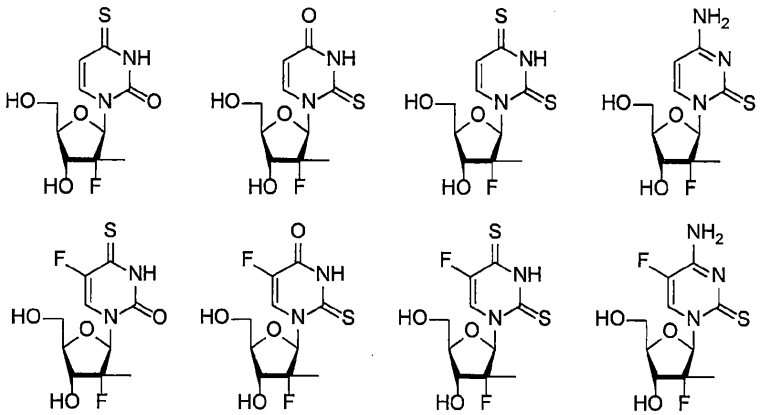
【０２８６】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。

【０２８７】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１５９】

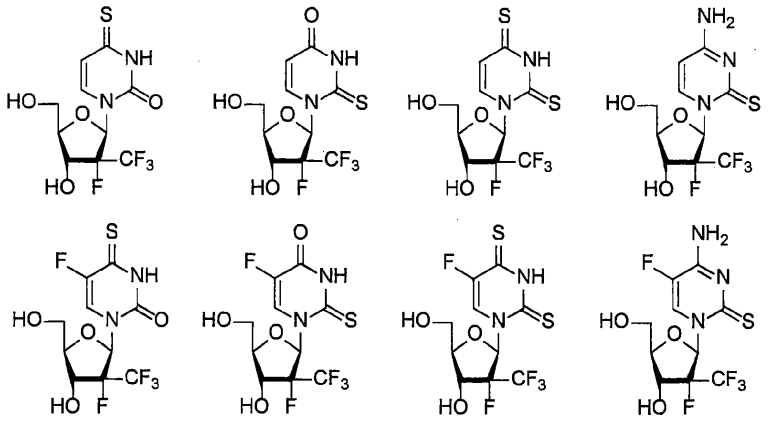


からなる群から選択される。

【０２８８】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６０】

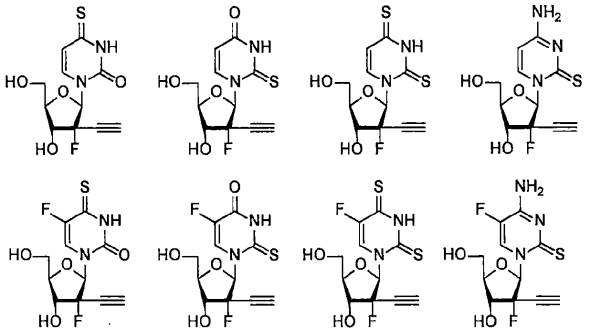


からなる群から選択される。

【０２８９】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６１】

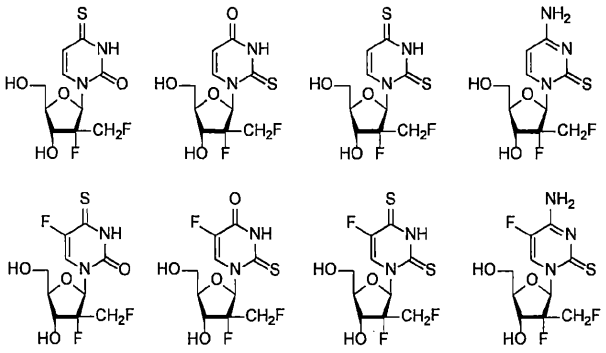


からなる群から選択される。

【０２９０】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。なおも更なる別の実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６２】

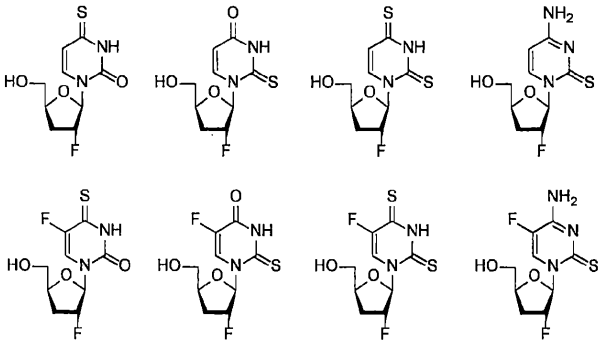


からなる群から選択される。

【０２９１】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６３】

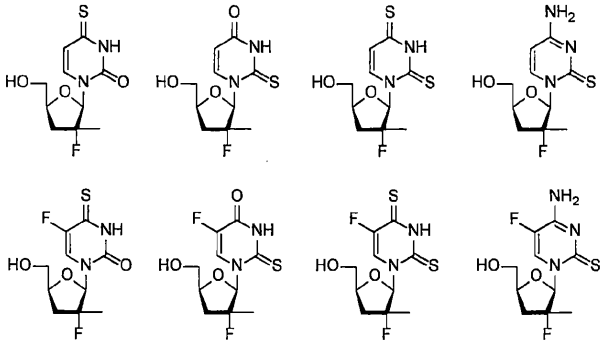


からなる群から選択される。

【０２９２】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６４】

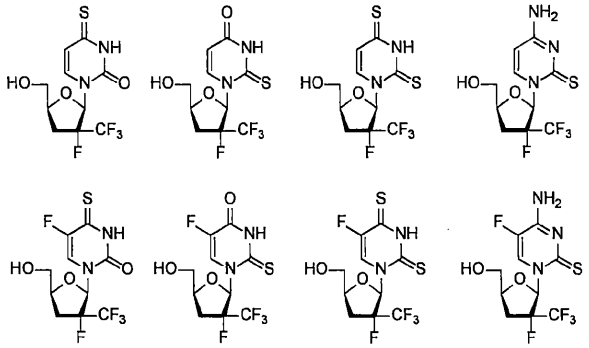


からなる群から選択される。

【０２９３】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、Ｈである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６５】

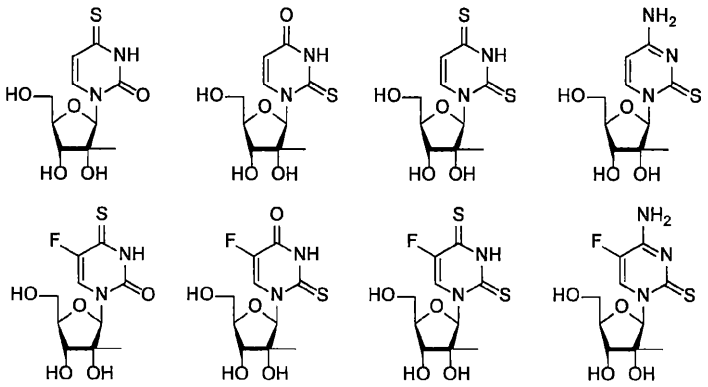


からなる群から選択される。

【０２９４】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６６】

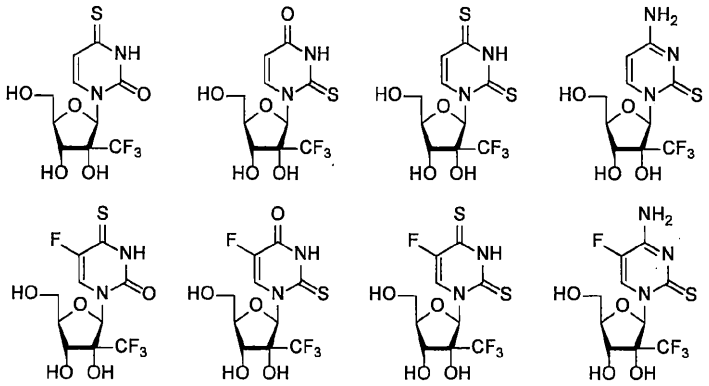


からなる群から選択される。

【０２９５】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６７】

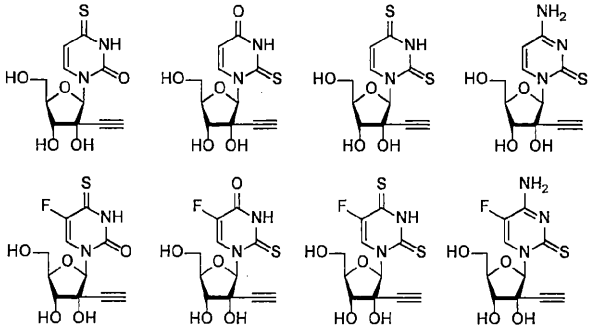


からなる群から選択される。

【０２９６】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６８】

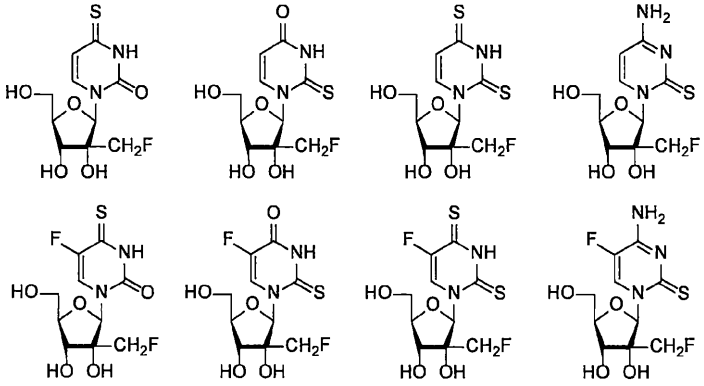


からなる群から選択される。

【０２９７】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１６９】

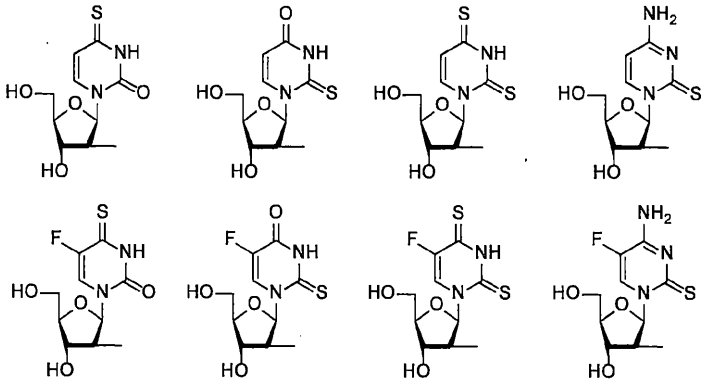


からなる群から選択される。

【０２９８】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７０】

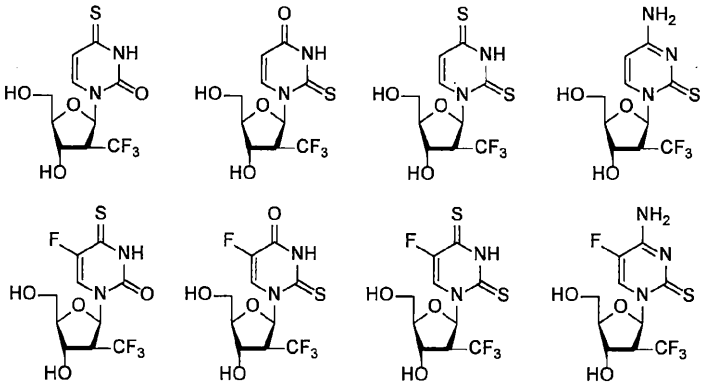


からなる群から選択される。

【０２９９】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、トリフルオロメチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７１】

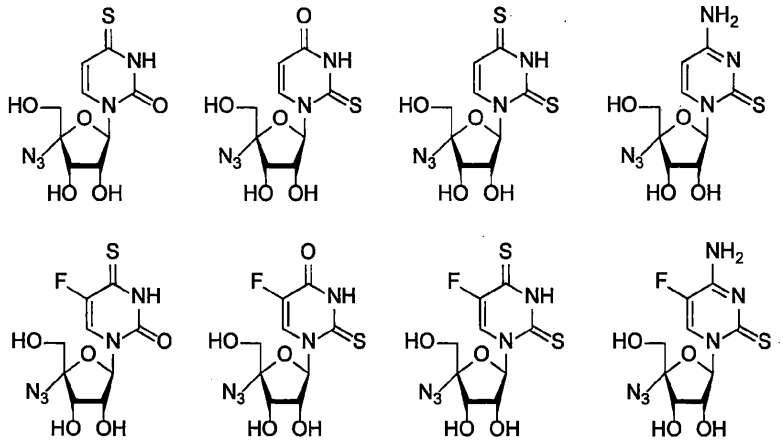


からなる群から選択される。

【０３００】

一実施形態では、R^2は、N_3である。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７２】

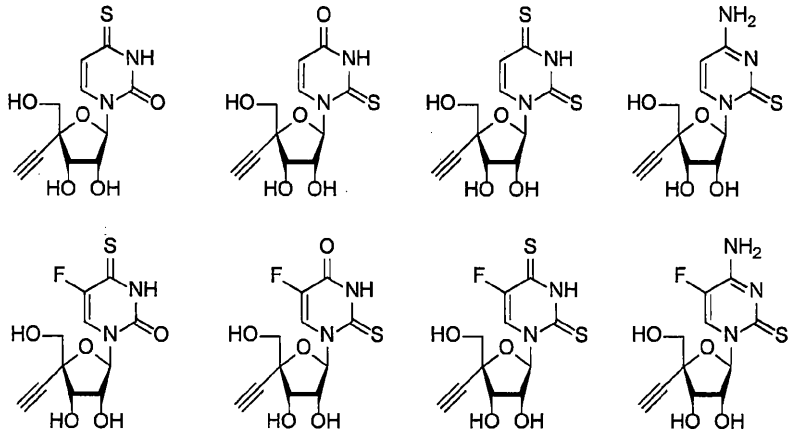


からなる群から選択される。

【０３０１】

一実施形態では、R^2は、C≡CHである。別の実施形態では、R^3は、Hである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。更に別の実施形態では、R^6は、Hである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７３】

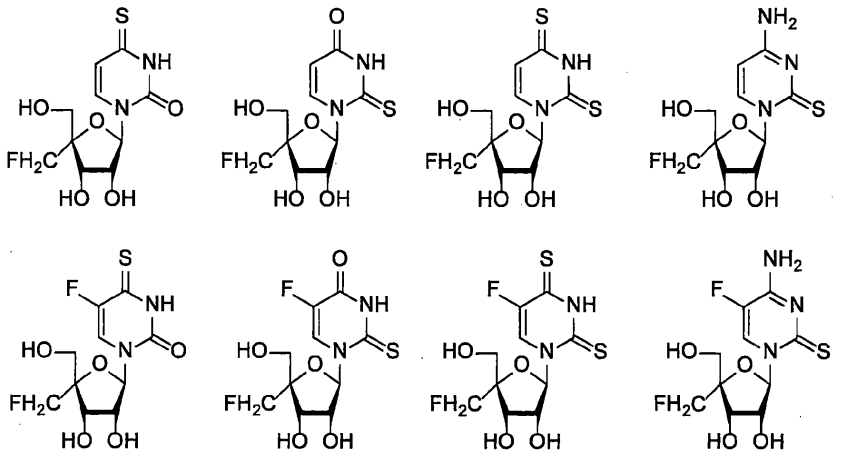


からなる群から選択される。

【０３０２】

一実施形態では、R^2は、CH_2Fである。別の実施形態では、R^3は、Hである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Hである。更に別の実施形態では、R^6は、Hである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７４】

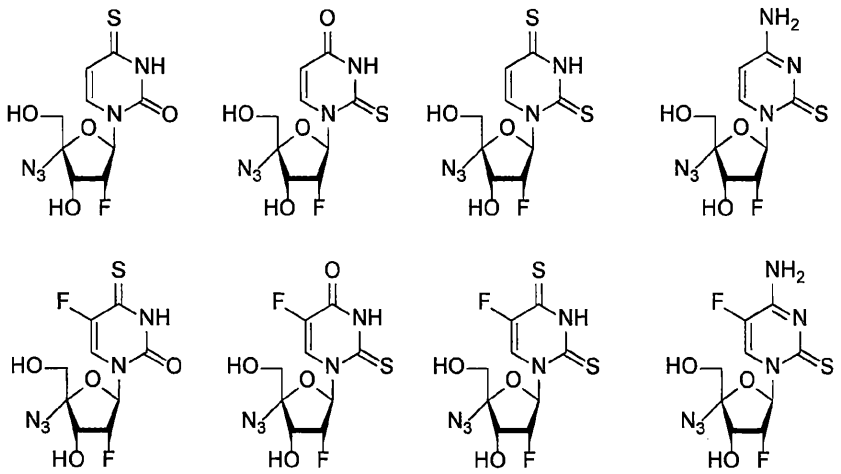


からなる群から選択される。

【０３０３】

一実施形態では、R^2は、N_3である。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７５】

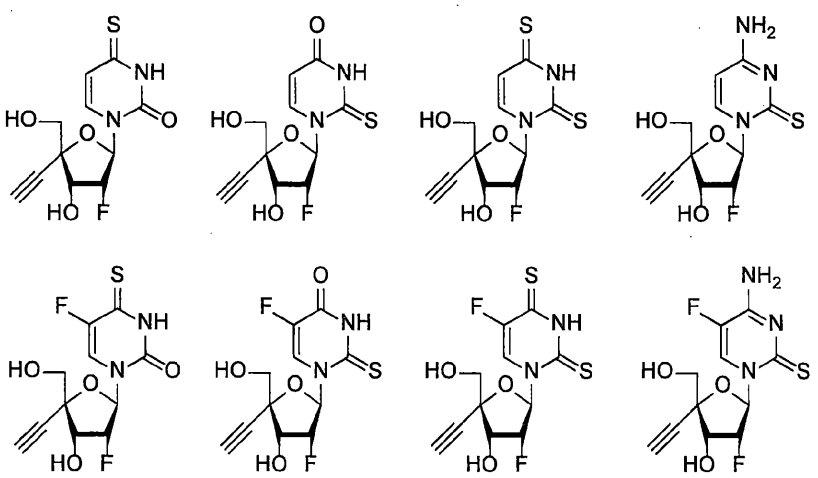


からなる群から選択される。

【０３０４】

一実施形態では、R^2は、Ｃ≡ＣＨである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７６】

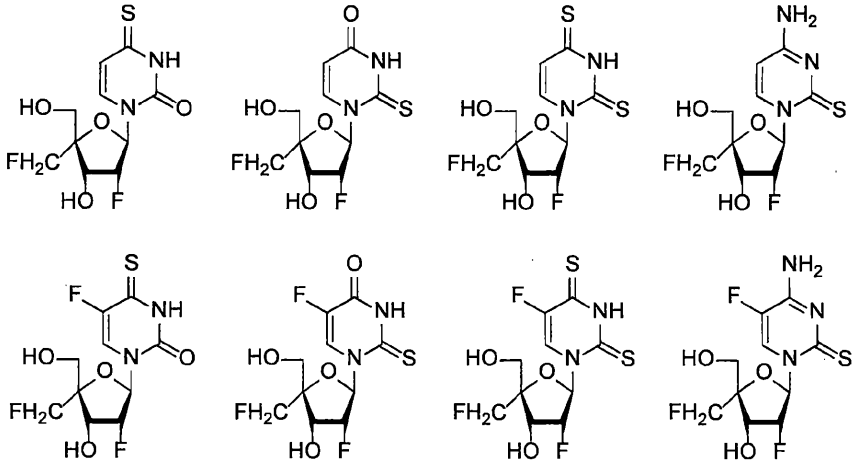


からなる群から選択される。

【０３０５】

一実施形態では、R^2は、CH_2Fである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７７】

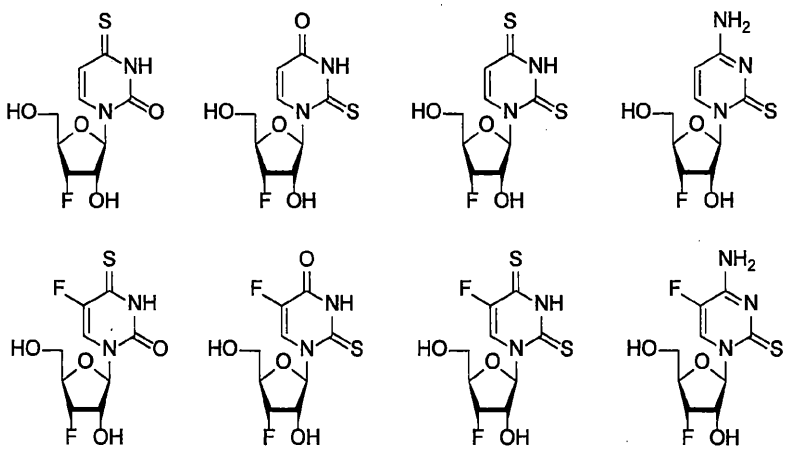


からなる群から選択される。

【０３０６】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｈである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、以下からなる群から選択される。

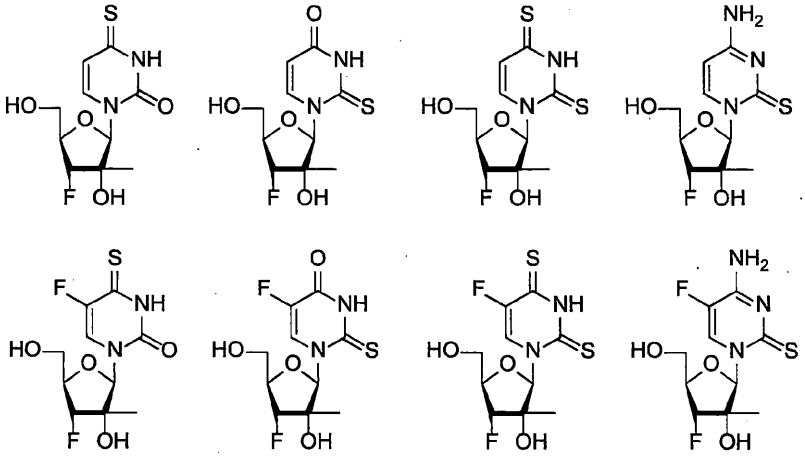
【化１７８】



【０３０７】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１７９】

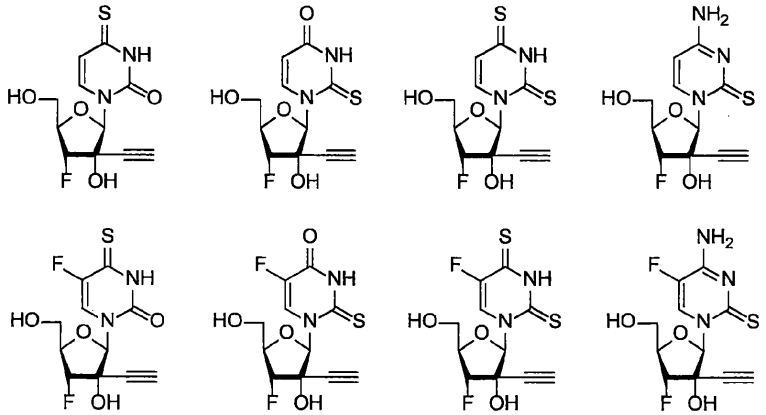


からなる群から選択される。

【０３０８】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８０】

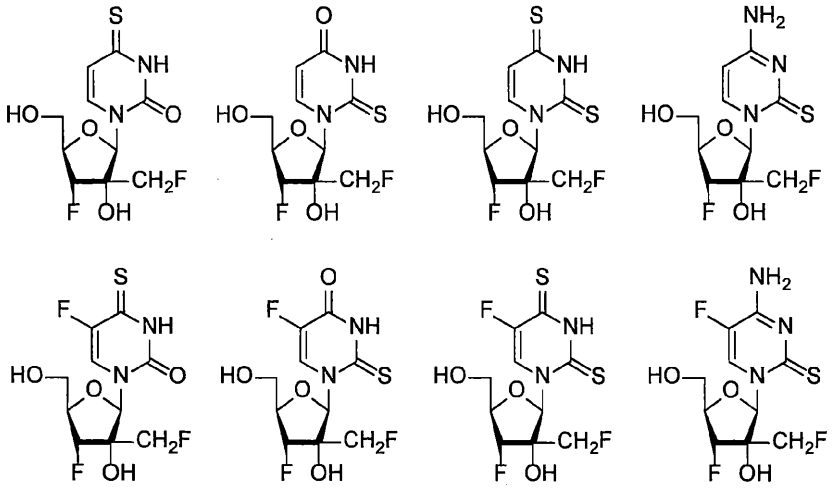


からなる群から選択される。

【０３０９】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、フルオロである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８１】

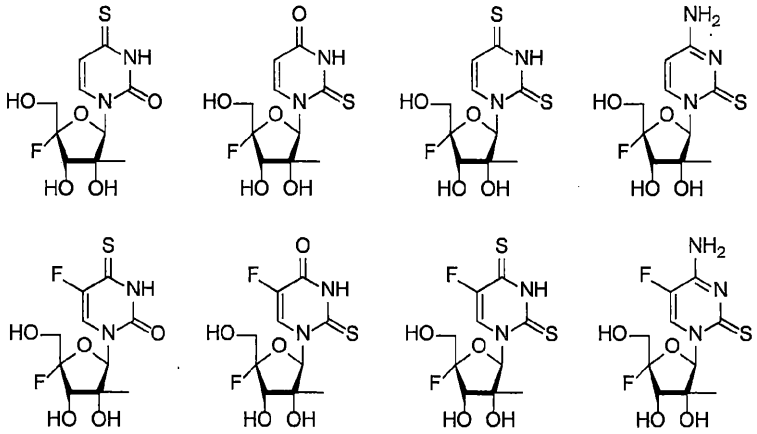


からなる群から選択される。

【０３１０】

一実施形態では、R^2は、フルオロである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる別の実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８２】

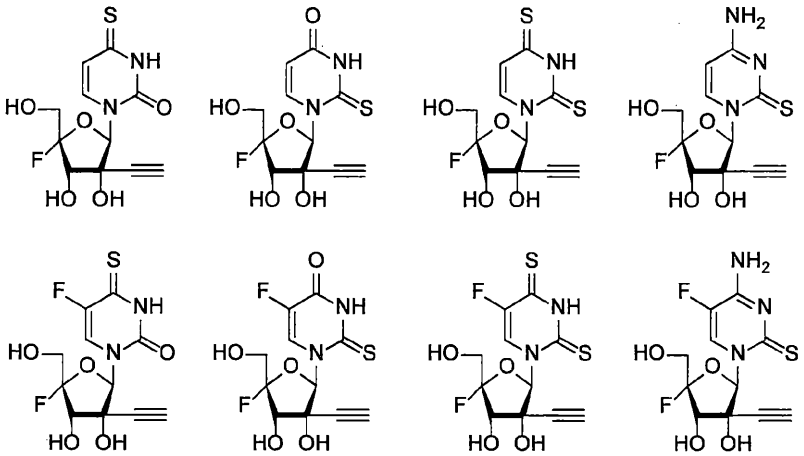


からなる群から選択される。

【０３１１】

一実施形態では、R^2は、フルオロである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８３】

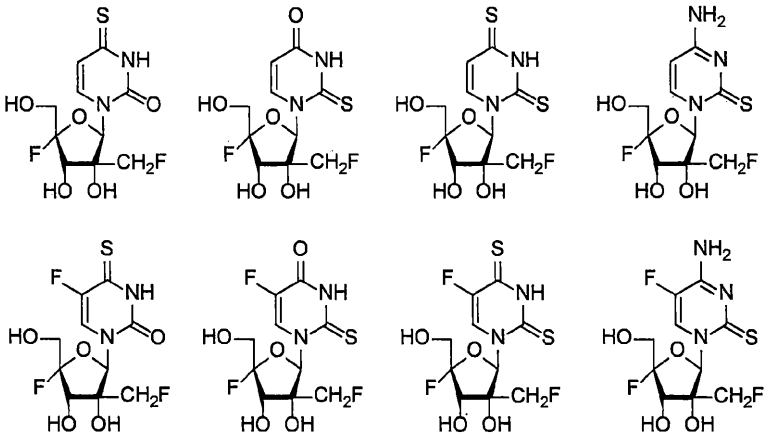


からなる群から選択される。

【０３１２】

一実施形態では、R^2は、フルオロである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。なおも更なる実施形態では、R^7は、ヒドロキシルである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８４】

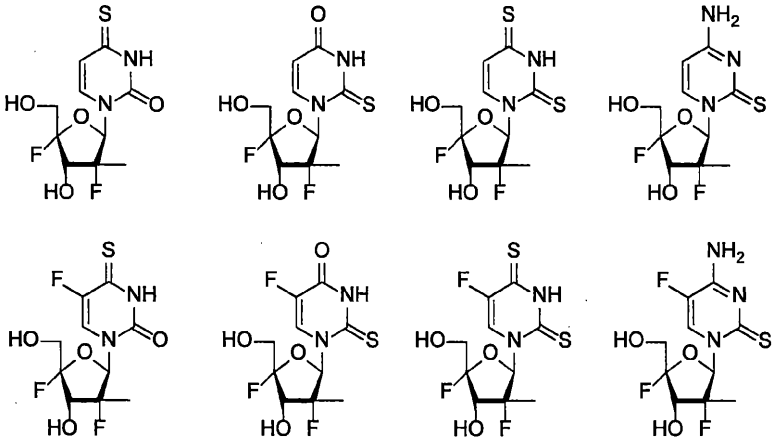


からなる群から選択される。

【０３１３】

一実施形態では、R^2は、フルオロである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、メチルである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８５】

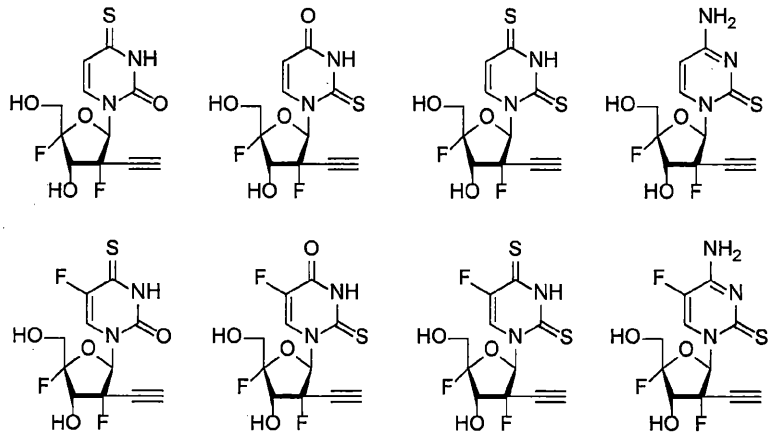


からなる群から選択される。

【０３１４】

一実施形態では、R^2は、フルオロである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、Ｃ≡ＣＨである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８６】

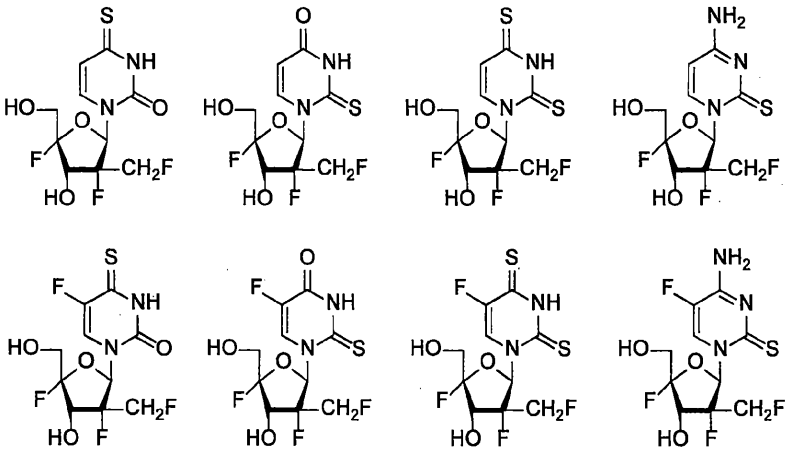


からなる群から選択される。

【０３１５】

一実施形態では、R^2は、フルオロである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、CH_2Fである。なおも更なる実施形態では、R^7は、フルオロである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８７】

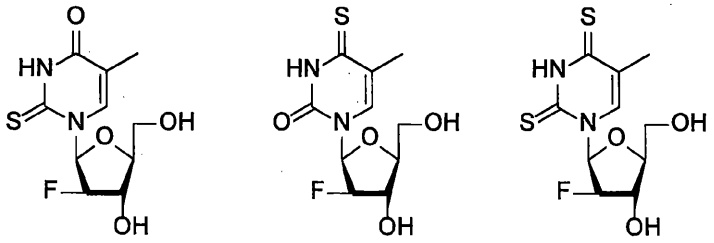


からなる群から選択される。

【０３１６】

一実施形態では、R^2は、Ｈである。別の実施形態では、R^3は、Ｈである。なおも別の実施形態では、R^4は、ヒドロキシルである。更なる実施形態では、R^5は、Ｈである。更に別の実施形態では、R^6は、フルオロである。なおも更なる実施形態では、R^7は、Ｈである。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１８８】

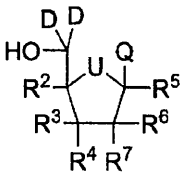


からなる群から選択される。

【０３１７】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１８９】



式Ｉｗ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、

R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルである。

【０３１８】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリ

ミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンから選択される。

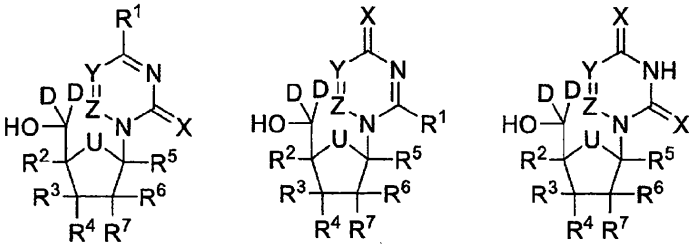
【０３１９】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

【０３２０】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化１９０】



式Ｉｘ　　式Ｉｙ　　式Ｉｚ

のうちの１つの化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、

R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯR^8、又はNR^8OR^8であり、

式Ｉｘ及びＩｙにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはR^1が、SR^8であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつR^1が、SR^8であり、

式Ｉｚにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、

Ｙが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^8であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣR^8であり、

R^2、R^3、R^4、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^3及びR^4が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されることができ、

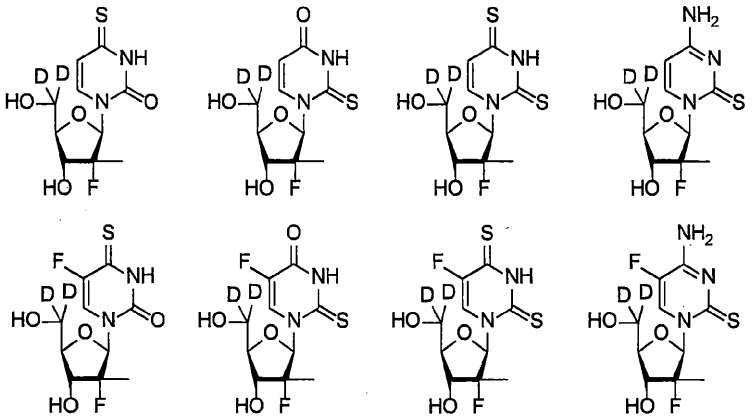
各R^8が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置

換されたＣ１－２２アルキルから選択され、
各Ｒ９が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０３２１】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１９１】

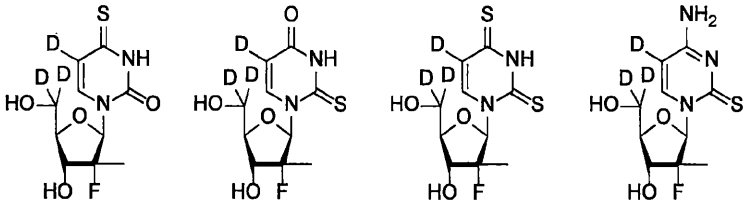


からなる群から選択される。

【０３２２】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１９２】

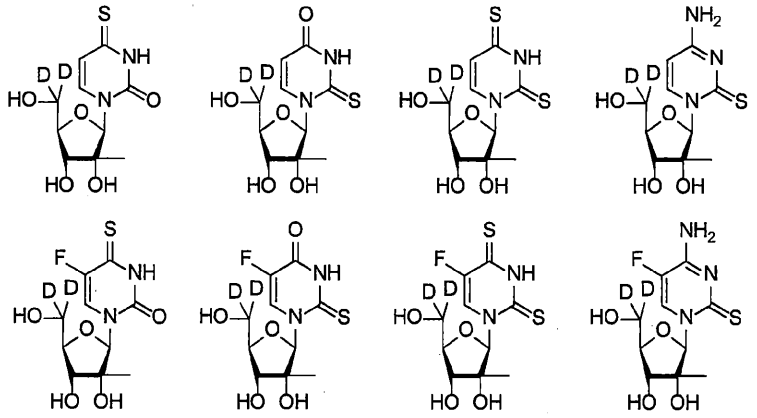


からなる群から選択される。

【０３２３】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１９３】

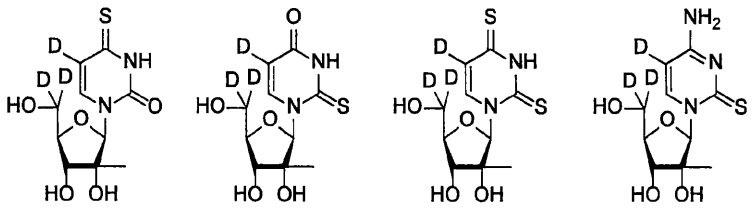


からなる群から選択される。

【０３２４】

例示的な実施形態では、本化合物は、

【化１９４】

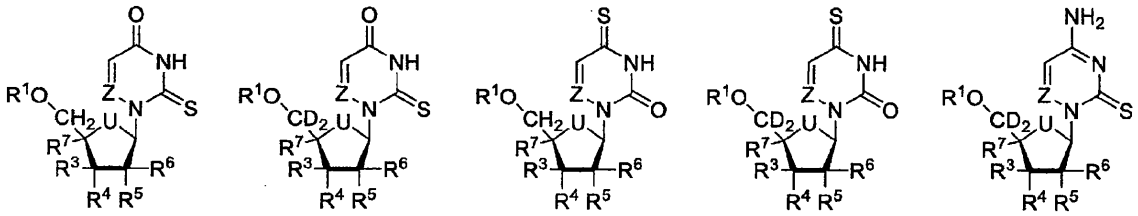


からなる群から選択される。

【０３２５】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化１９５】

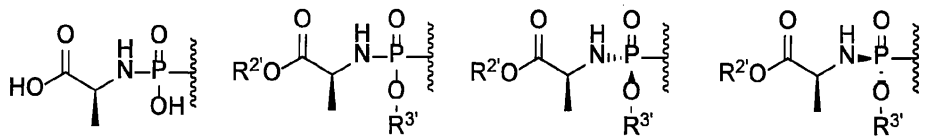


式Ｉａａ　式Ｉａｂ　式Ｉａｃ　式Ｉａｄ　式ａｅ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化１９６】



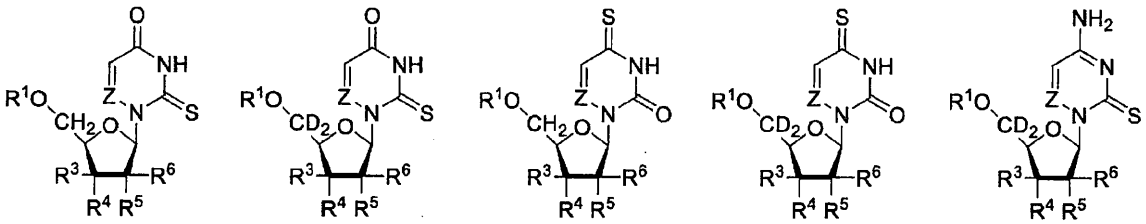
のうちの１つから選択され、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
R^7が、Ｈ、Ｄ、N_3、エチニル、ビニル、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、CD_3、ヒドロキシメチル、又はシアノであり、
R^3が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、又はビニルであり、
R^4が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
R^5が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
R^6が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、又はビニルであり、
本明細書に記載の式のいずれかのある特定の例示的な実施形態では、Ｚは、ＣＤである。

【０３２６】
ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｚは、ＣＨである。

【０３２７】
他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｚは、ＣＨである。

【０３２８】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

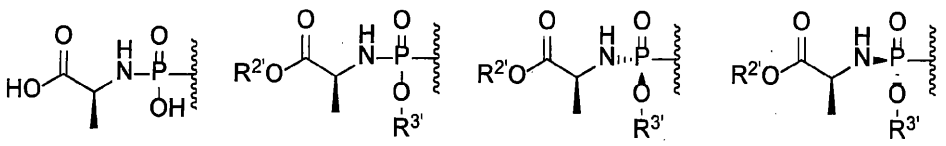
【化１９７】



式Ｉａｆ　式Ｉａｇ　式Ｉａｈ　式Ｉａｉ　式Ｉａｊ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

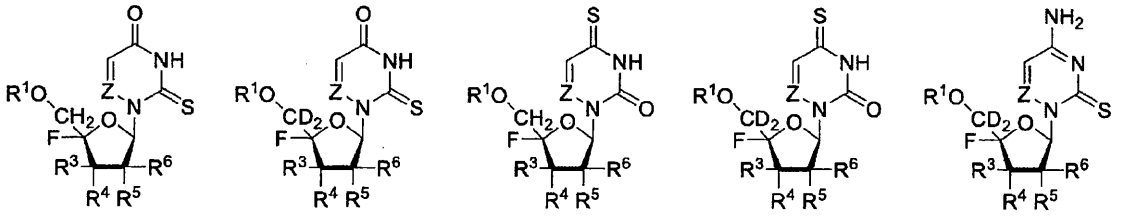
【化１９８】



のうちの１つから選択され、
$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

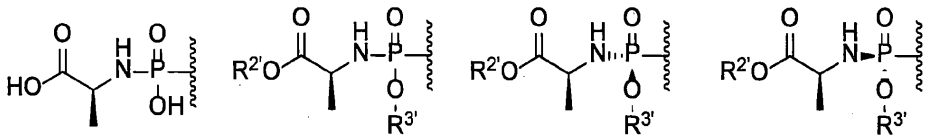
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。

【０３２９】
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３３０】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化１９９】



式Ｉａｋ　式Ｉａｌ　式Ｉａｍ　式Ｉａｎ　式Ｉａｏ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２００】



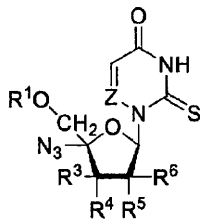
のうちの１つから選択され、
Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。
【０３３１】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

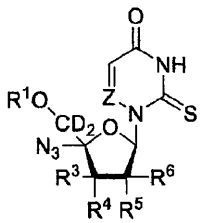
【０３３２】

好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

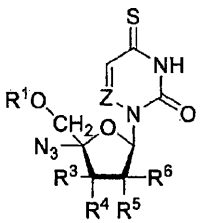
【化２０１】



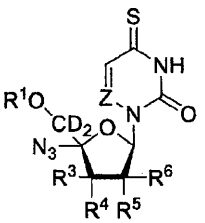
式Ｉａｐ



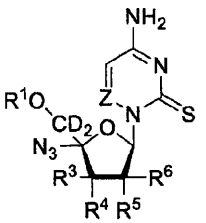
式Ｉａｑ



式Ｉａｒ



式Ｉａｓ

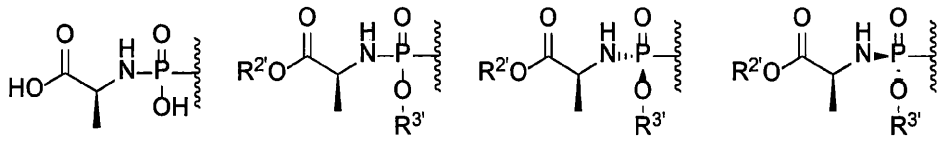


式Ｉａｔ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２０２】



のうちの１つから選択され、

$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

R^3が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、

R^4が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、

R^5が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、

R^6が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。

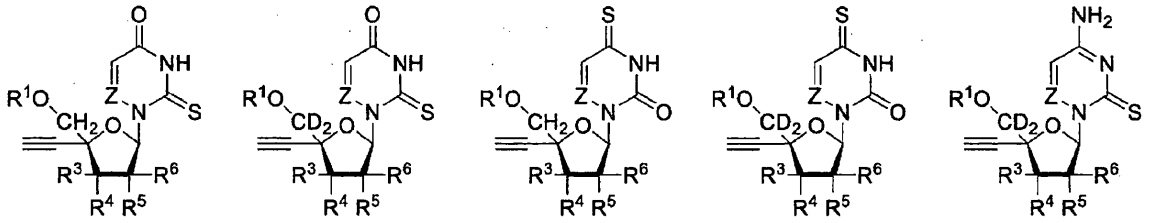
【０３３３】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３３４】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２０３】

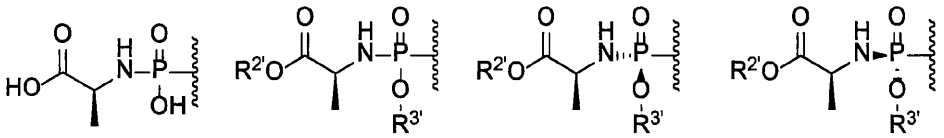


式Ｉａｕ　式Ｉａｖ　式Ｉａｗ　式Ｉａｘ　式Ｉａｙ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２０４】



のうちの１つから選択され、

Ｒ^{2}’が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ^{3}’が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、

Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、

Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。

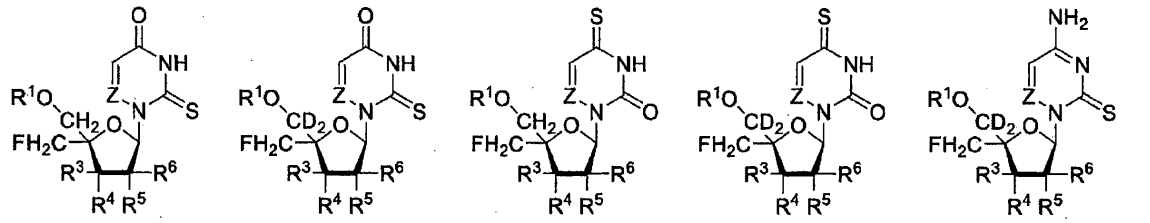
【０３３５】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３３６】

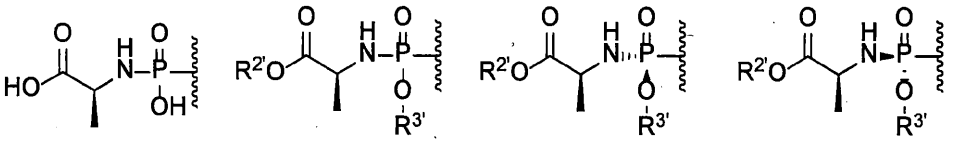
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２０５】

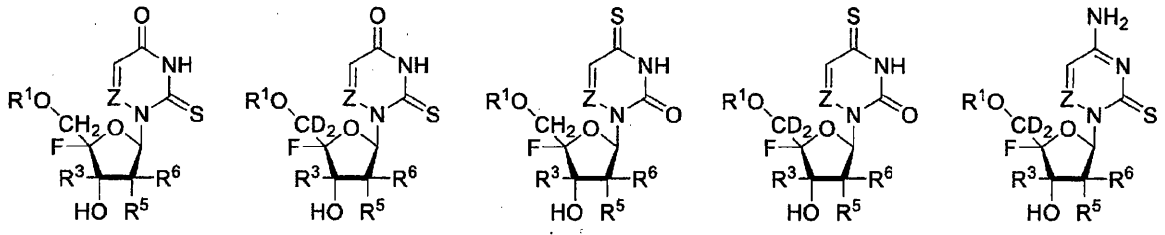


式Ｉａｚ　式Ｉｂａ　式Ｉｂｂ　式Ｉｂｃ　式Ｉｂｄ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1が、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２０６】

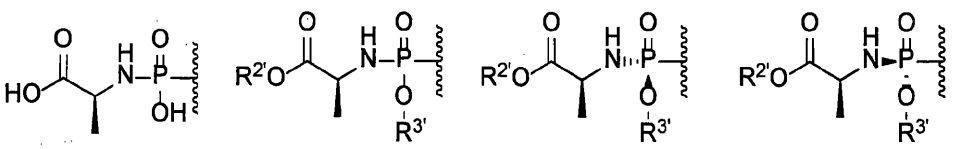


のうちの１つから選択され、
$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Zが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
R^3が、H、D、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
R^4が、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
R^5が、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
R^6が、H、D、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。
【０３３７】
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３３８】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２０７】



式Ｉｂｅ　式Ｉｂｆ　式Ｉｂｇ　式Ｉｂｈ　式Ｉｂｉ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1が、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２０８】



のうちの１つから選択され、

Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_3$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_3$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。

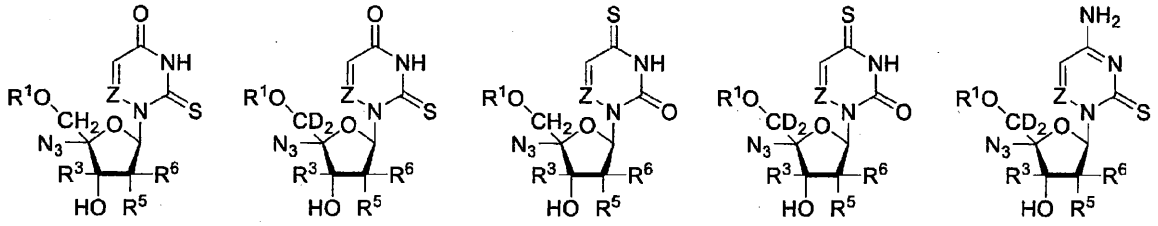
【０３３９】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３４０】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

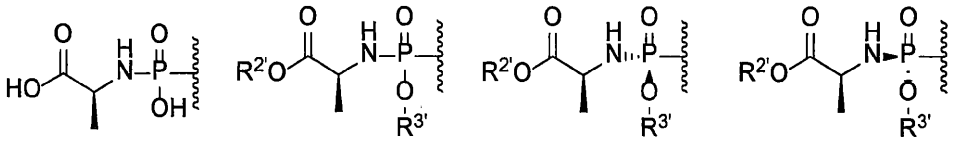
【化２０９】



式Ｉｂｊ　式Ｉｂｋ　式Ｉｂｌ　式Ｉｂｍ　式Ｉｂｎ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２１０】

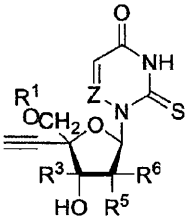


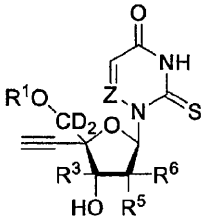
のうちの１つから選択され、
Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_3$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_3$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。

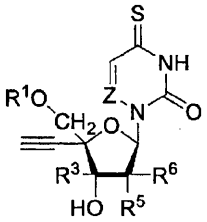
【０３４１】

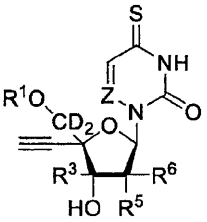
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

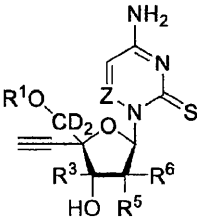
【０３４２】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２１１】


式Ｉｂｏ

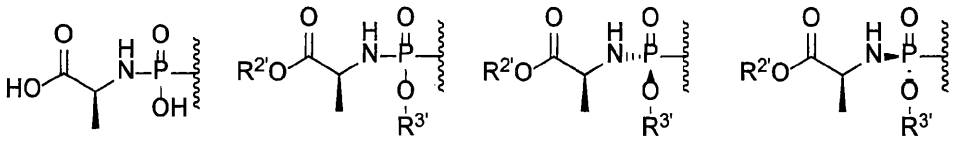

式Ｉｂｐ


式Ｉｂｑ

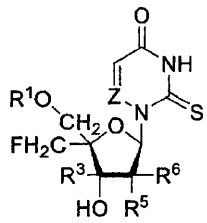

式Ｉｂｒ

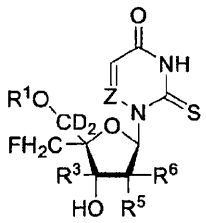

式Ｉｂｓ

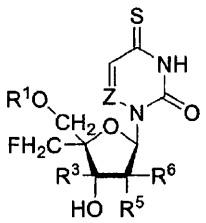
のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２１２】

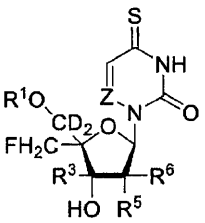


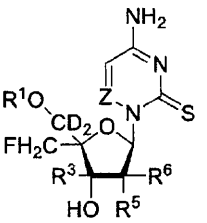
のうちの１つから選択され、
Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{6}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。
【０３４３】
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３４４】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２１３】


式Ｉｂｔ

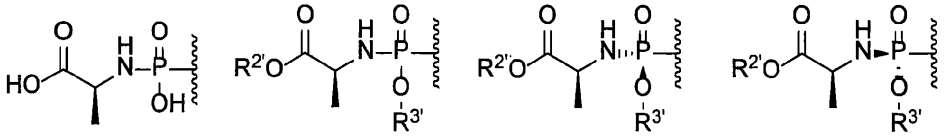

式Ｉｂｕ


式Ｉｂｖ

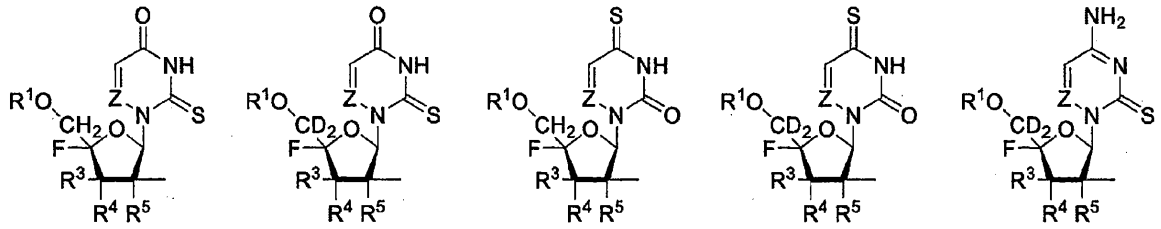

式Ｉｂｗ


式Ｉｂｘ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1が、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２１４】

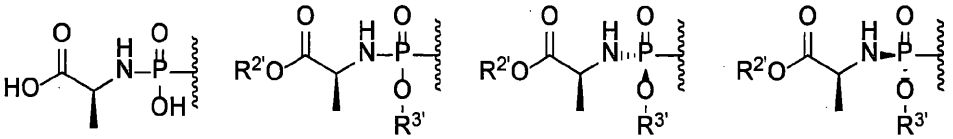


のうちの１つから選択され、
$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Zが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
R^3が、H、D、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
R^5が、H、D、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
R^6が、H、D、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルである。
【０３４５】
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３４６】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２１５】



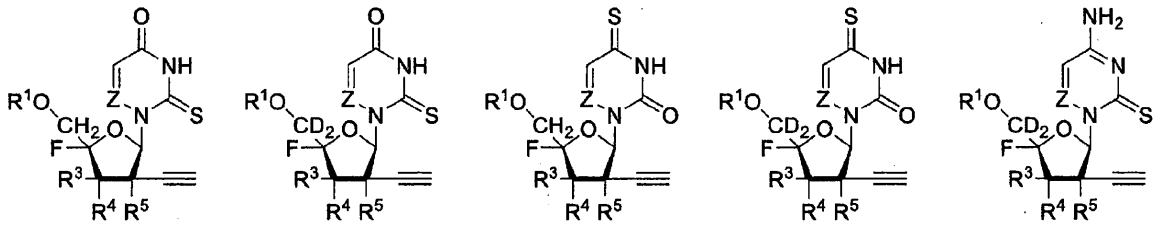
式Ｉｂｙ　式Ｉｂｚ　式Ｉｃａ　式Ｉｃｂ　式Ｉｃｃ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1が、H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２１６】



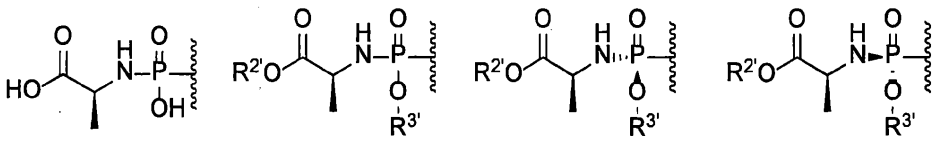
のうちの１つから選択され、
$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。
【０３４７】
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３４８】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２１７】



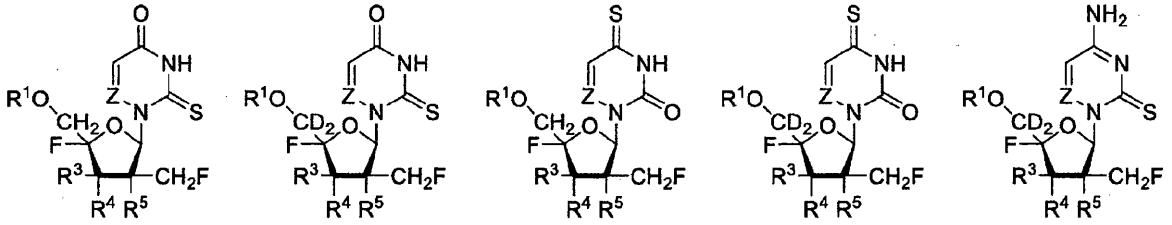
式Ｉｃｄ　式Ｉｃｅ　式Ｉｃｆ　式Ｉｃｇ　式Ｉｃｈ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２１８】



のうちの１つから選択され、
Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。
【０３４９】
ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３５０】
一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２１９】

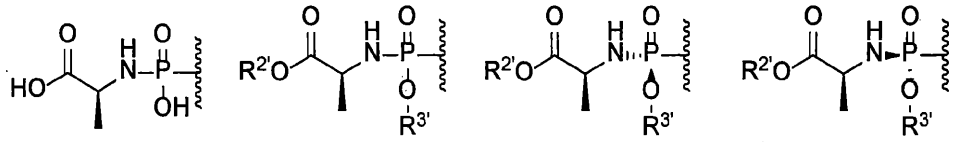


式Ｉｃｉ　式Ｉｃｊ　式Ｉｃｋ　式Ｉｃｌ　式Ｉｃｍ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２２０】



のうちの１つから選択され、

Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、

Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。

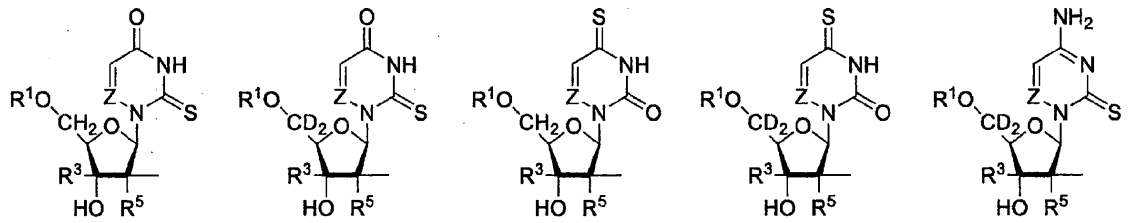
【０３５１】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３５２】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２２１】

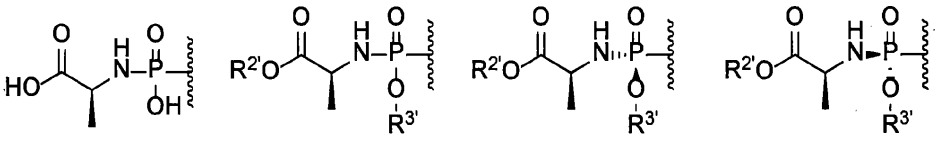


式Ｉｃｎ　式Ｉｃｏ　式Ｉｃｐ　式Ｉｃｑ　式Ｉｃｒ

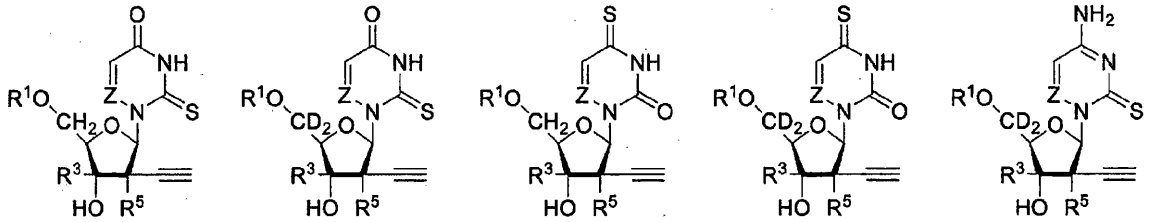
のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２２２】

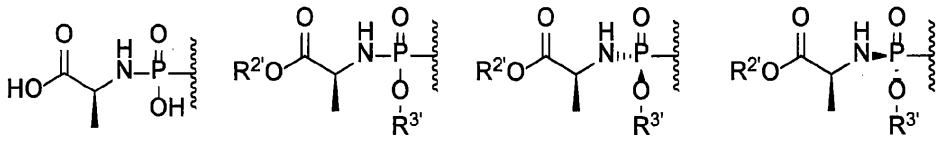


のうちの１つから選択され、
　Ｒ２’が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
　Ｒ３’が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
　Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
　Ｒ３が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
　Ｒ５が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。
【０３５３】
　ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３５４】
　一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２２３】



式Ｉｃｓ　式Ｉｃｔ　式Ｉｃｕ　式Ｉｃｖ　式Ｉｃｗ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
　Ｒ１が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２２４】



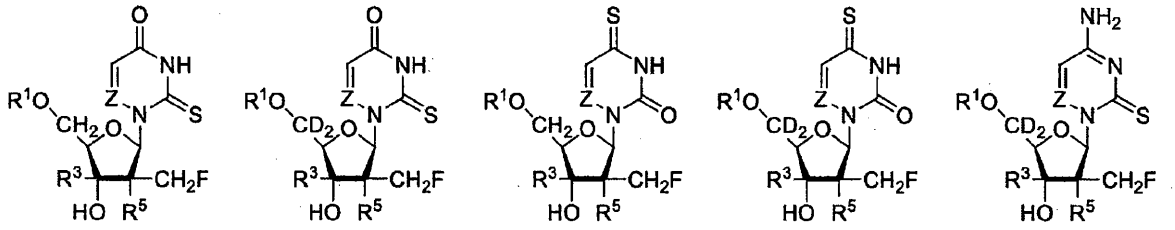
のうちの１つから選択され、
　Ｒ２’が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
　Ｒ３’が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
　Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
　Ｒ３が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
　Ｒ５が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。
【０３５５】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３５６】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２２５】

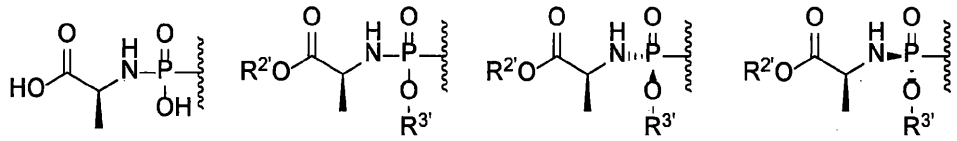


式Ｉｃｘ　式Ｉｃｙ　式Ｉｃｚ　式Ｉｄａ　式Ｉｄｂ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２２６】



のうちの１つから選択され、

Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_{3}$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。

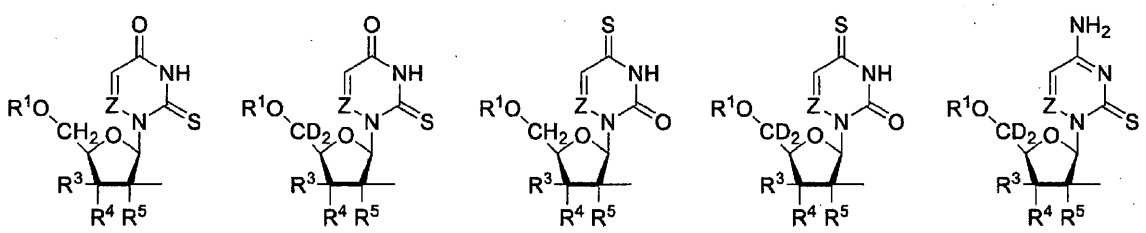
【０３５７】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３５８】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２２７】



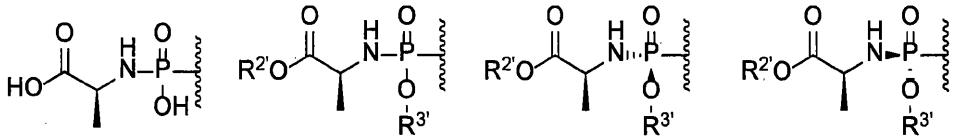
式Ｉｄｃ　式Ｉｄｄ　式Ｉｄｅ　式Ｉｄｆ　式Ｉｄｇ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以

下：

【化２２８】



のうちの１つから選択され、

Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_3$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、

Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。

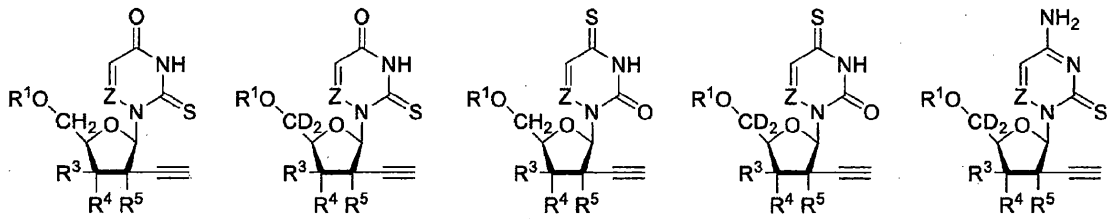
【０３５９】

ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３６０】

一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２２９】

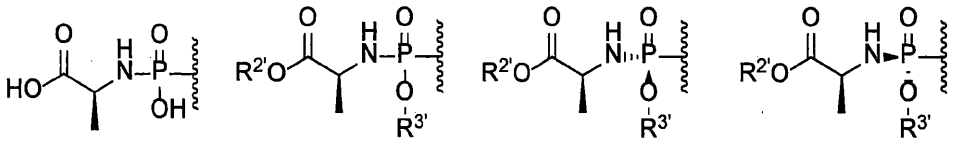


式Ｉｄｈ　式Ｉｄｉ　式Ｉｄｊ　式Ｉｄｋ　式Ｉｄｌ

のもの又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２３０】



のうちの１つから選択され、

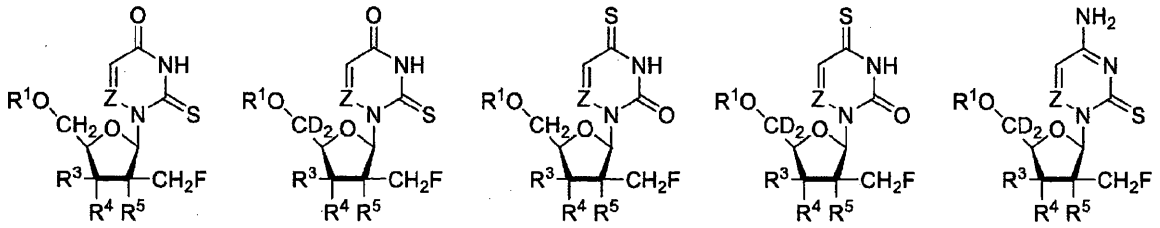
Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、

Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、

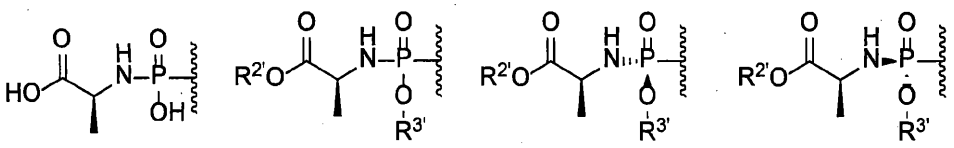
Ｒ^{3}が、Ｈ、Ｄ、メチル、ＣＤ$_3$、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメ

チル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
　R^4が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
　R^5が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。
【０３６１】
　ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３６２】
　一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：
【化２３１】



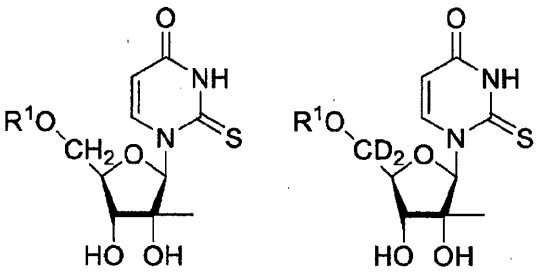
式Ｉｄｍ　式Ｉｄｎ　式Ｉｄｏ　式Ｉｄｐ　式Ｉｄｑ

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、式中、
　R^1が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：
【化２３２】



のうちの１つから選択され、
　$R^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
　$R^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールであり、
　Ｚが、ＣＨ、ＣＤ、又はＮであり、
　R^3が、Ｈ、Ｄ、メチル、CD_3、エチニル、シアノ、フルオロ、クロロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ビニル、又はアリルであり、
　R^4が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨであり、
　R^5が、Ｈ、Ｄ、ヒドロキシル、メトキシ、アジド、アミノ、フルオロ、クロロ、又はＳＨである。
【０３６３】
　ある特定の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０３６４】
　一実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシドは、以下の式：

【化２３３】

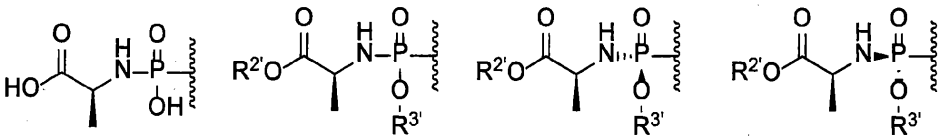


式Ｉｄｒ　　式Ｉｄｓ

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下のうちの１つから選択され、

【化２３４】



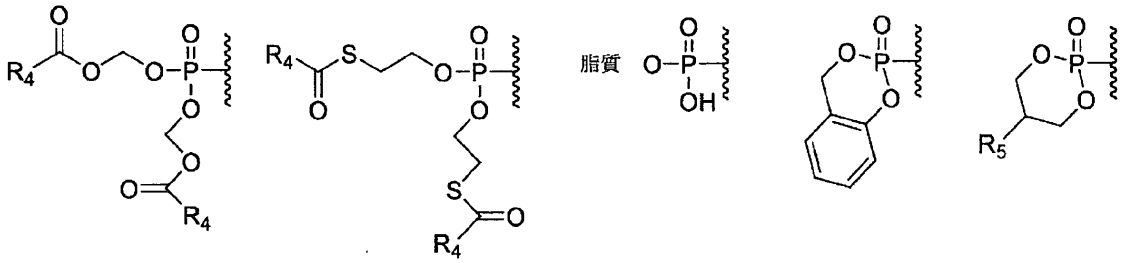
Ｒ$^{2'}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ$^{3'}$が、アリール、ビアリール、又は置換アリールである。

【０３６５】

別の実施形態では、Ｒ^{1}は、以下のうちの１つから選択される。

【化２３５】



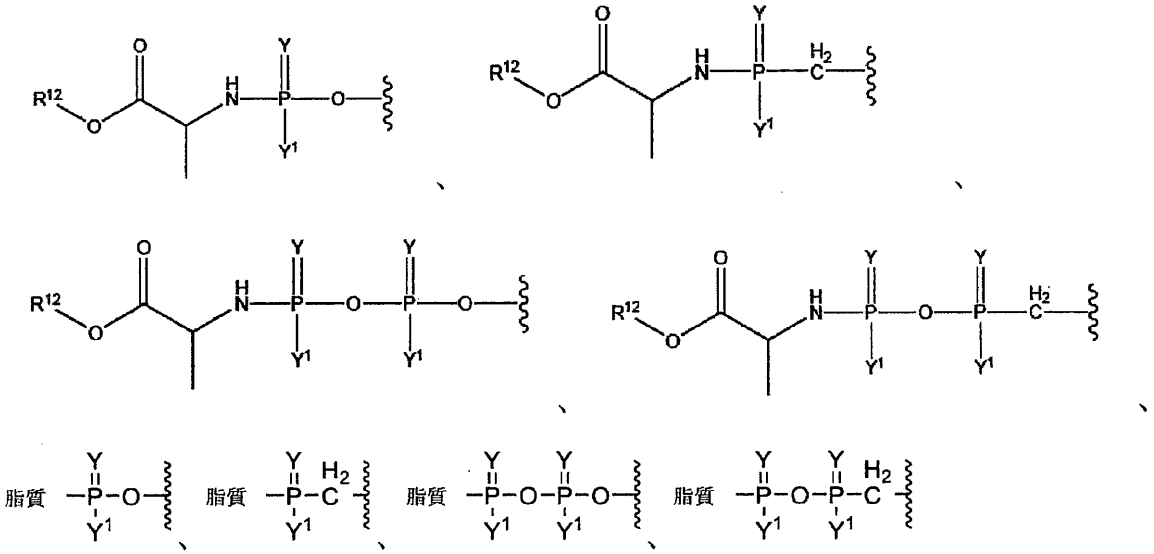
Ｒ$_{4}$は、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、

Ｒ$_{5}$は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、又は置換ヘテロアリールである。

【０３６６】

式Ｉのある特定の実施形態では、Ｘは、メチレン（ＣＨ$_{2}$）であり、Ｒ^{1}は、以下：

【化２３６】



のうちの１つであり、

式中、Ｒ^{12}Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキル、Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_2$又はＢＨ$_3^-$Ｍ$^+$であり、

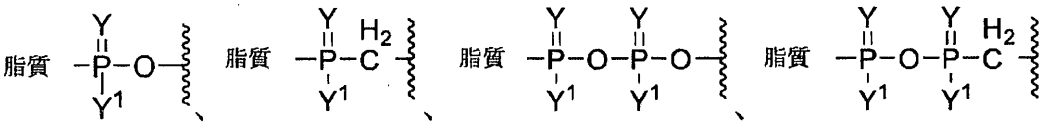
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルである。

【０３６７】

ある特定の実施形態では、Ｘは、メチレン（ＣＨ$_2$）であり、Ｒ^{1}は、以下：

【化２３７】



のうちの１つであり、

式中、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_2$又はＢＨ$_3^-$Ｍ$^+$であり、

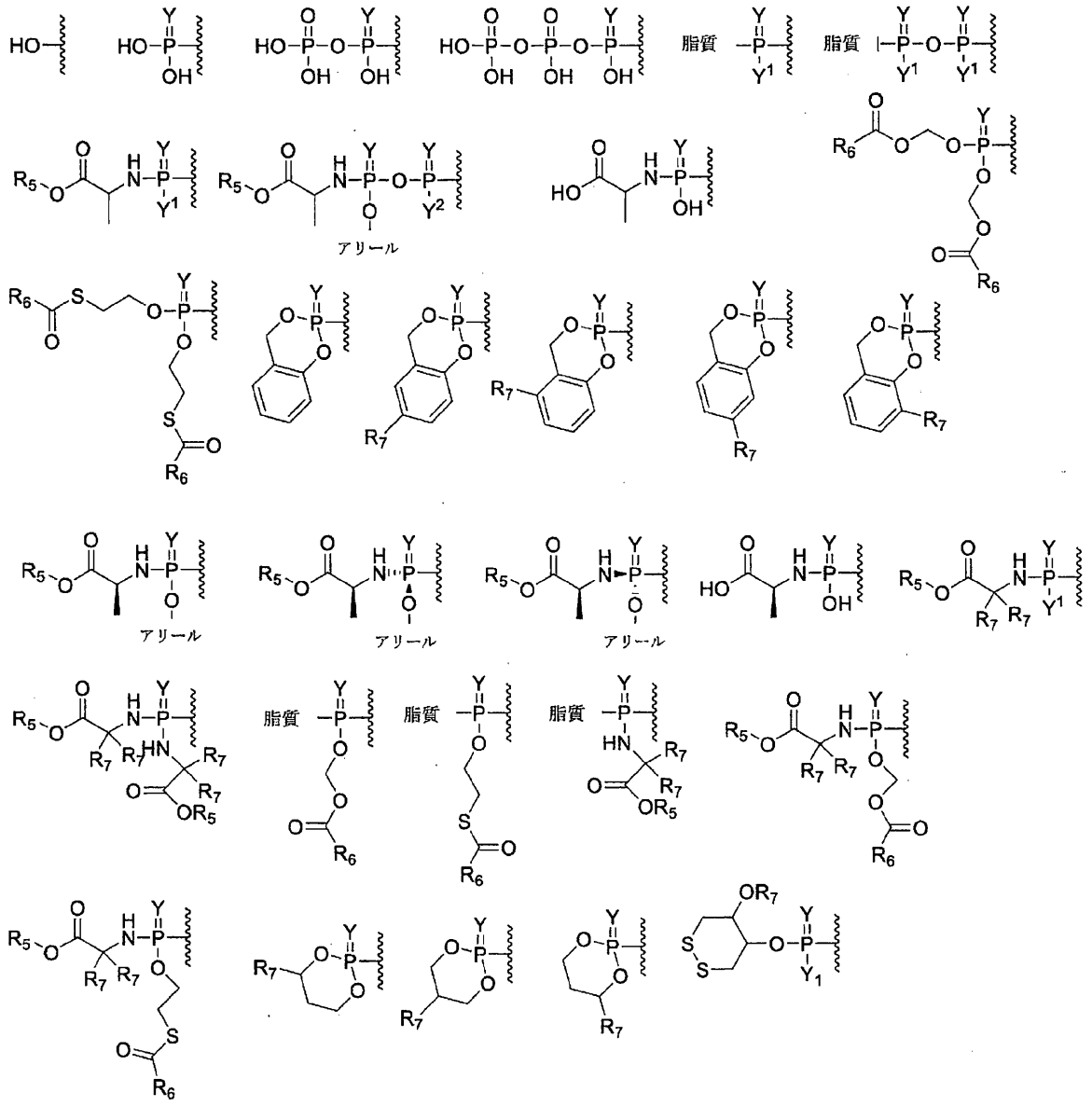
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

アリールが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、芳香族、ヘテロ芳香族、４－置換フェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニルである。

【０３６８】

別の実施形態では、Ｒ^{1}は、以下のうちの１つから選択され、

【化２３８】



脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_{2}$”又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_{2}$”又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

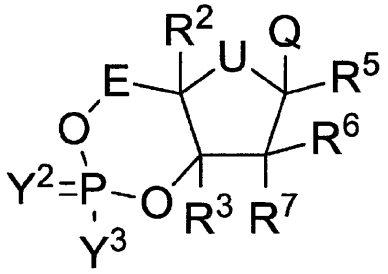
Ｒ$_{5}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｒ$_{6}$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

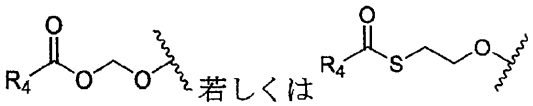
Ｒ$_{7}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリー

ルである。
【０３６９】
ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：
【化２３９】



式ＩＩ

の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Y^2が、Ｏ又はＳであり、
Y^3が、ＯＨ、OR^{10}、SR^{10}、NHR^{10}、NR^{10}_2、脂質、BH_3-M^+であるか、又は
【化２４０】



から選択され、
Ｅが、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、
R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、
R^2、R^3、R^6、及びR^7が、各々独立して、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{11}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{11}で置換されることができ、
R^{10}が、アリール、ヘテロアリール、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}、アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルであり、
R^4が、C_{1-22}アルキル、C_{1-22}アルコキシ、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルであり、
各R^{11}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリル

から選択される。

【０３７０】

ある特定の実施形態では、Y^3は、ＯＨ、SR^{10}、NHR^{10}、及び$NR^{10}{}_2$からなる群から選択される。

【０３７１】

ある特定の実施形態では、Ｅは、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、及びCF_2からなる群から選択される。

【０３７２】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンから選択される。

【０３７３】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

【０３７４】

他のある特定の実施形態では、R^2、R^3、R^6、及びR^7は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、又はＩからなる群から選択される。

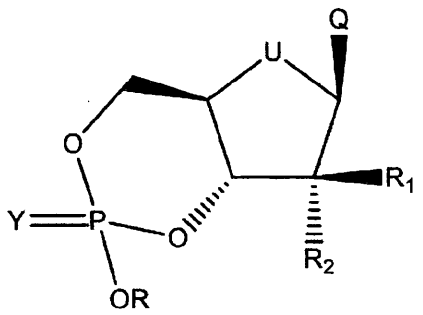
【０３７５】

なおも他のある特定の実施形態では、R^{10}は、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、又は２－ブチルである。

【０３７６】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２４１】

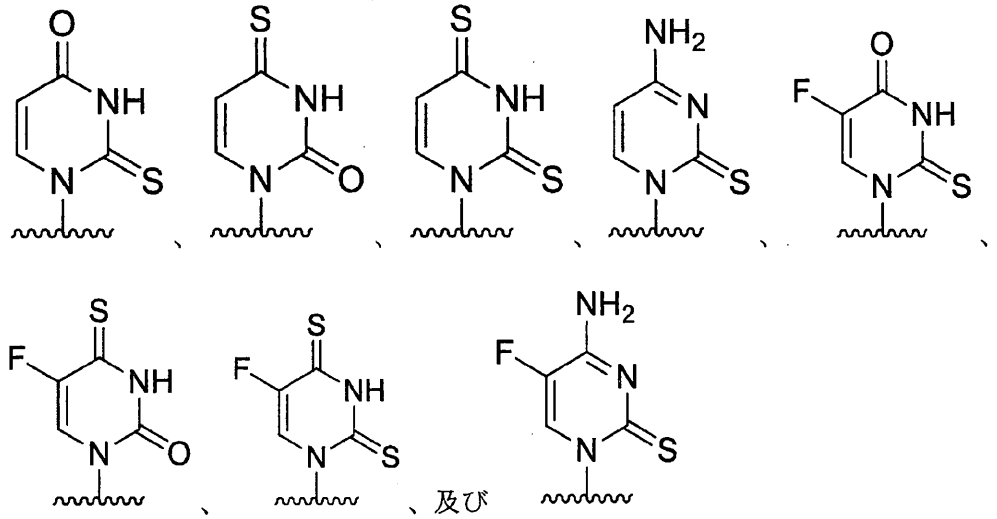


式ＩＩａ

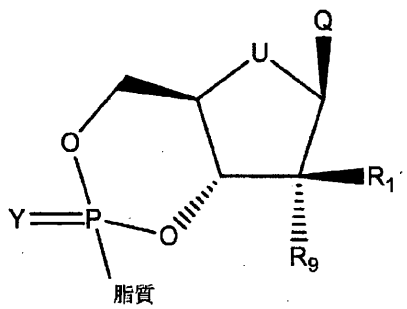
の化合物に関し、Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

式中、R_1及びR_2が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の

、同じ若しくは異なる、Ｒ^{8}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
各Ｒ^{8}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｑが、
【化２４２】



から選択され、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｒが、直線状若しくは分岐状アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、若しくはＣ$_{12-19}$長鎖アルキル；シクロアルキル、例えば　シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル；ベンジル、アリール、又はヘテロアリールである。
【０３７７】
ある特定の実施形態では、本開示は、式：
【化２４３】



式ＩＩｂ

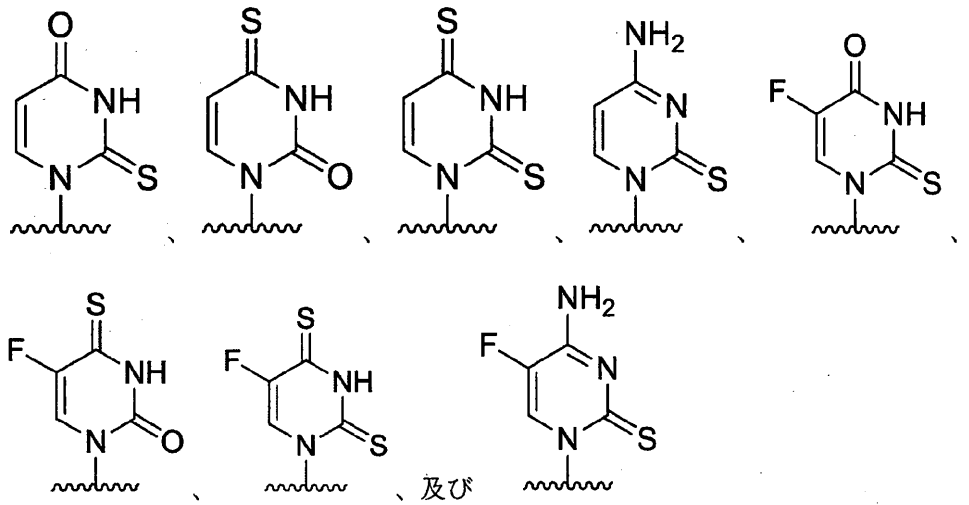
の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_{2}$、Ｏ、又はＳであり、
Ｒ$_{1}$及びＲ$_{9}$が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、

Ｃ２－２２アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ１－２２アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、Ｎ３、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ１０で置換されたＣ１－２２アルキルから選択され、

各Ｒ１０が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｑが、

【化２４４】

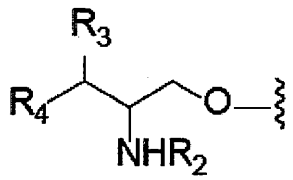


から選択され、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

脂質が、

【化２４５】



であり、

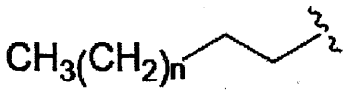
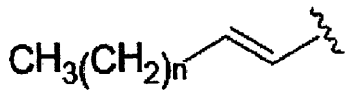
式中、Ｒ２が、Ｈ：アルキル、例えば、メチル、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、又はＣ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、

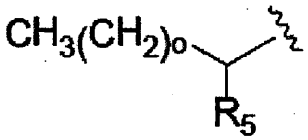
Ｒ３が、Ｈ、水素、フルオロ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、

Ｒ’が、Ｈ；直線状若しくは分岐状アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、若しくはＣ１２－１９長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル；ベンジル、フェニル；一置換フェニル；二置換フェニル；又は三置換フェニルであり、

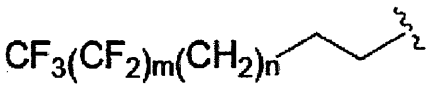
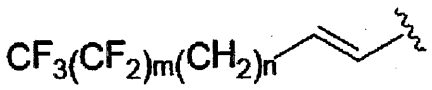
Ｒ４が、Ｃ１１－１７長アルキル鎖であり、例えば、

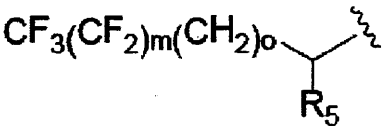
【化２４６】


、

、若しくは

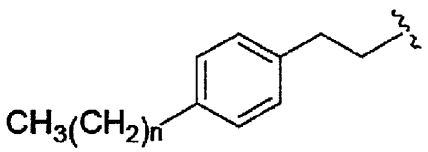
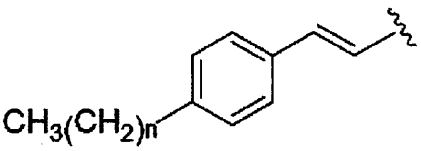


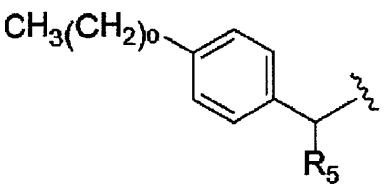
であり、式中、ｎが、８～１４であり、
ｏが、９～１５であるか、又は
【化２４７】


、

、若しくは



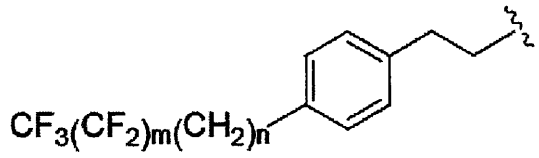
であり、「ｍ＋ｎ」が、８～１４であり、「ｍ＋ｏ」が、９～１５であるか、又は
【化２４８】


、

、若しくは

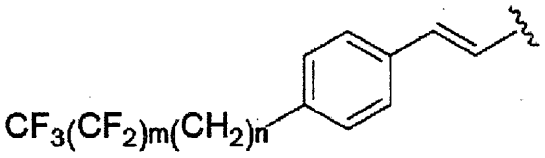


であり、ｎが、４～１０であり、ｏが、５～１１であるか、

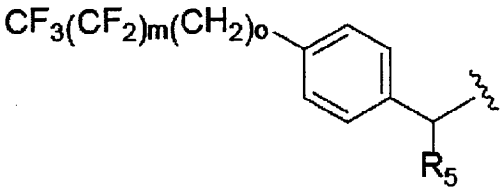
【化２４９】



、

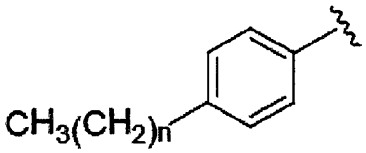


、若しくは

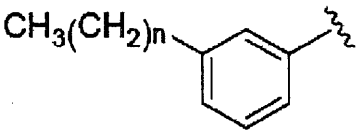


であり、「ｍ＋ｎ」が、４～１０であり、「ｍ＋ｏ」が、５～１１であるか、又は

【化２５０】

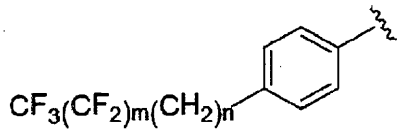


若しくは

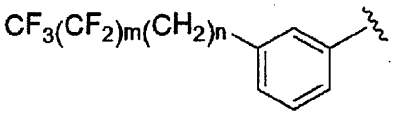


であり、ｎが、６～１２であるか、又は

【化２５１】



若しくは



であり、「ｍ＋ｎ」が、６～１２である。

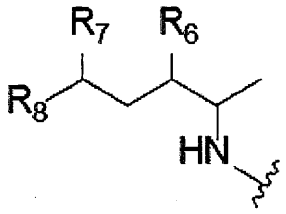
【０３７８】

Ｒ５が、Ｈ、水素、フルオロ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ’である。

【０３７９】

代替実施形態では、脂質が、

【化２５２】



であり、

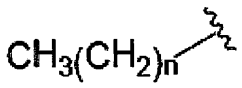
式中、R_6が、Ｈ、水素、フルオロ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、

R_7が、Ｈ、水素、フルオロ、ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ’、ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ’であり、

Ｒ’が、Ｈ；直線状若しくは分岐状アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、若しくはC_{12-19}長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル；ベンジル、フェニル；一置換フェニル；二置換フェニル；三置換フェニルであり、

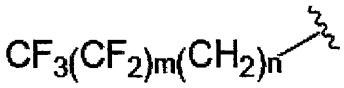
R_8が、C_{9-15}アルキル鎖、例えば、

【化２５３】



であり、式中、ｎが、８～１４であるか、又は

【化２５４】

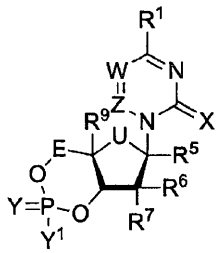


であり、式中、「ｍ＋ｎ」が、８～１４である。

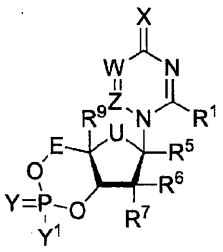
【０３８０】

ある特定の実施形態では、本開示は、式：

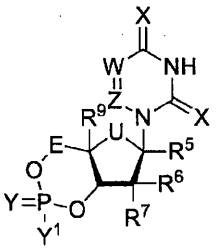
【化２５５】



式ＩＩｃ



式ＩＩｄ



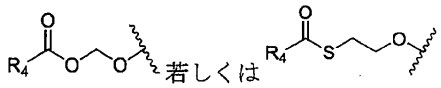
式ＩＩｅ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

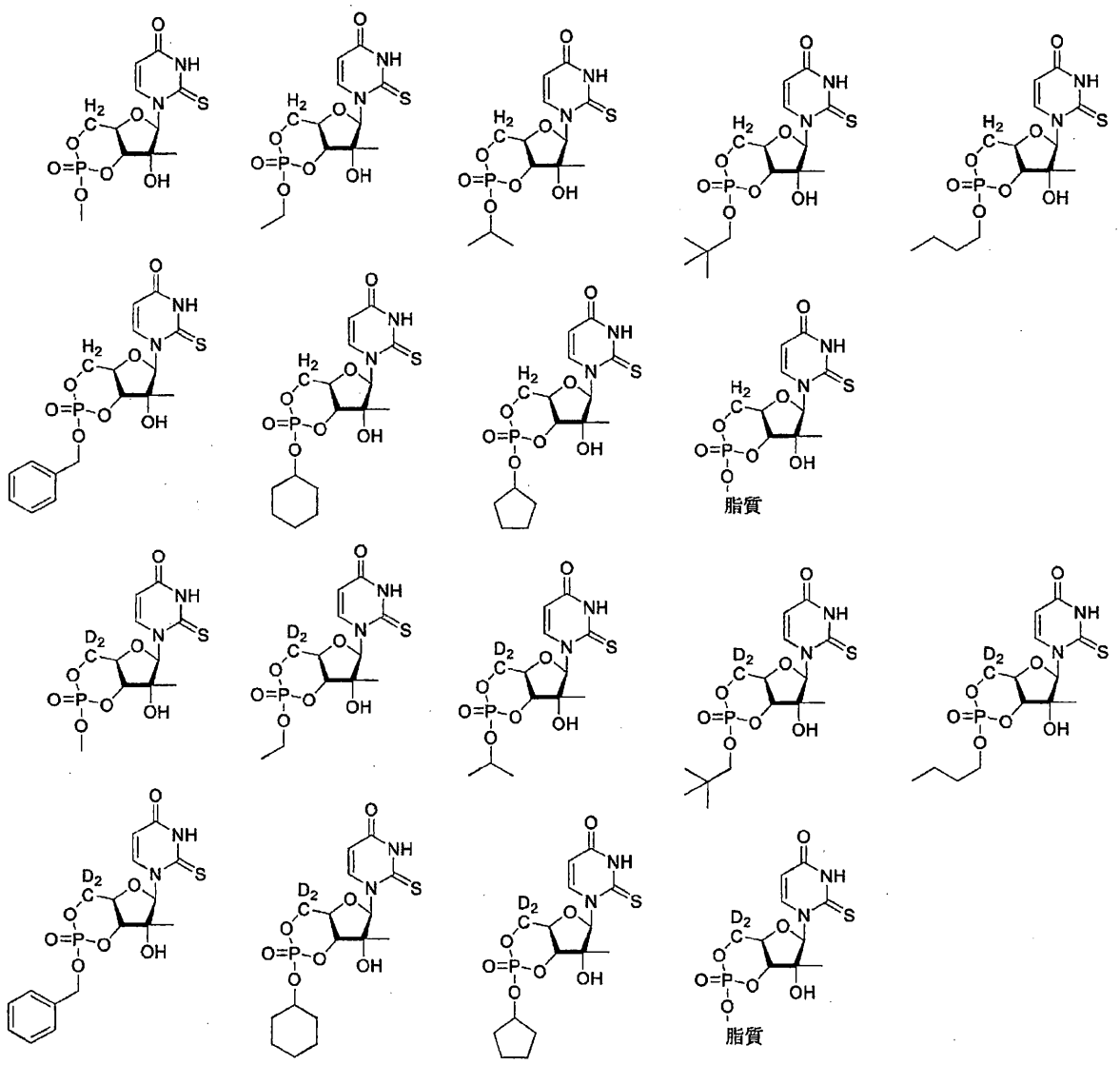
Ｅが、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_2$、Ｏ、又はＳであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ^{1}が、ＯＨ、ＯＲ^{40}、ＳＲ^{40}、ＮＨＲ^{40}、ＮＲ$^{40}{}_2$、脂質、ＢＨ$_3$－Ｍ$^+$であるか、又は
【化２５６】



から選択され、
各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^8、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^8、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、
Ｒ^{1}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^8、ＳＲ^8、ＮＨＲ^8、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{8}ＯＨ、ＮＨＯＲ^8、又はＮＲ^{8}ＯＲ^{8}であり、
式ＩＩｃ及びＩＩｄにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{1}が、ＳＲ^{8}であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ^{1}が、ＳＲ^{8}であり、
式ＩＩｅにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｒ^6、Ｒ^7、及びＲ^{9}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{8}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{8}で置換されることができ、
各Ｒ^{8}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ^{40}が、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$、アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルであり、
Ｒ^{4}が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルである。
【０３８１】
ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。
【０３８２】
他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｙ及びＺは、ＣＨである。
【０３８３】
例示的な実施形態では、本化合物は、

【化２５７】

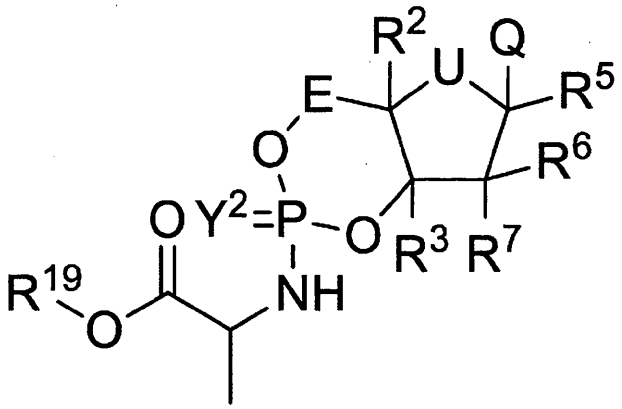


から選択される。

【０３８４】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２５８】



式ＩＩＩ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｅが、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

Y^2が、Ｏ又はＳであり、

R^2、R^3、R^6、及びR^7が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^8で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^8で置換されることができ、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

各R^8が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

R^{19}が、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}、アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルである。

【０３８５】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

【０３８６】

ある特定の実施形態では、R^6は、水素、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アセチレニル、エチル、ビニル、又はシアノから選択される。

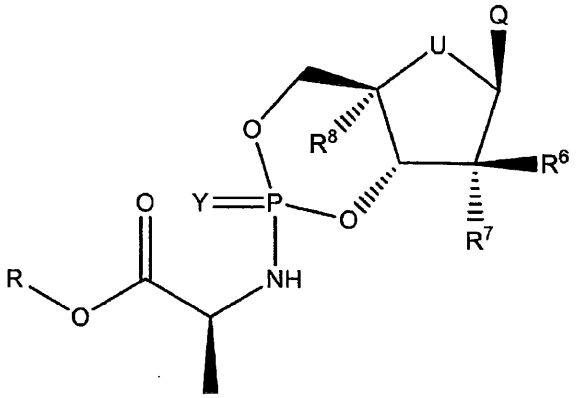
【０３８７】

ある特定の実施形態では、R^{19}は、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、又は２－ブチルから選択される。

【０３８８】

ある特定の実施形態では、本開示は、式：

【化２５９】



式ＩＩＩａ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

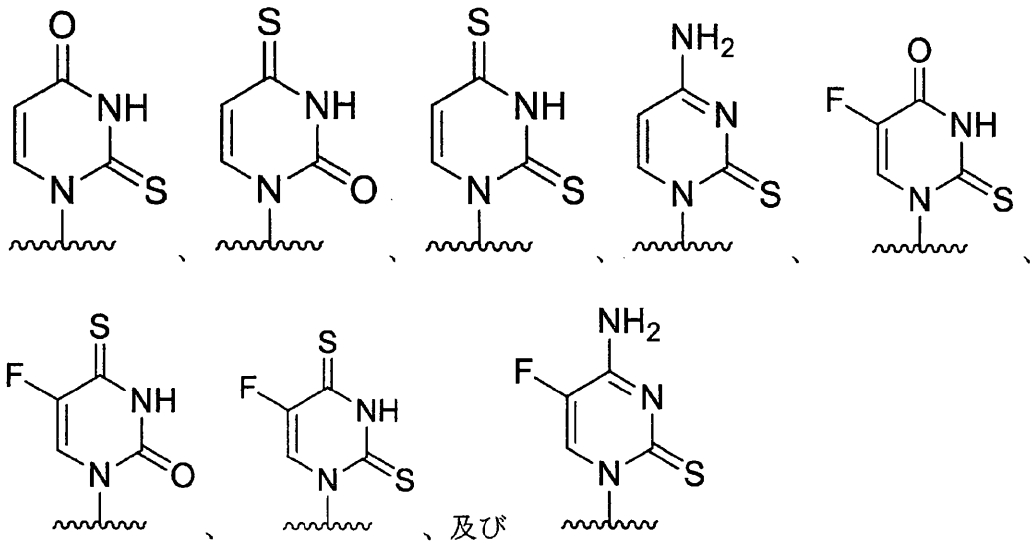
R^6及びR^7が、各々独立して、各々独立してＨ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{10}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^6及びR^7が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{10}で置換されることができ、

各R^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｑが、

【化２６０】



から選択され、

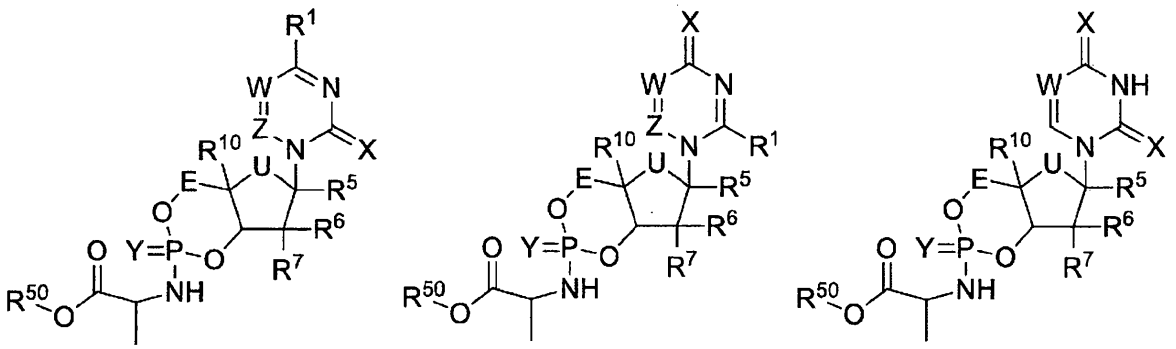
Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｒが、直線状若しくは分岐状アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、若しくはＣ１２－１９長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル；又はベンジルである。

【０３８９】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２６１】



式ＩＩＩｂ　　式ＩＩＩｃ　　式ＩＩＩｄ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R^5が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

Ｅが、CH_2、ＣＨＭｅ、CMe_2、ＣＨＦ、CF_2、又はCD_2であり、

Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、$NHOR^8$、又はNR^8OR^8であり、

R^1が、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、ＮＨＯＨ、NR^8OH、ＮＨＯR^8、又はNR^8OR^8であり、

式ＩＩＩｂ及びＩＩＩｃにおいて、Ｘのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはR^1が

、ＳＲ^{8}であるか、又は両方のＸが、Ｓであり、かつＲ^{1}が、ＳＲ^{8}であり、
式ＩＩＩｄにおいて、少なくとも１つのＸが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{8}であり、
Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、及びＲ^{10}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{9}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{9}で置換されることができ、
Ｒ^{8}が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{9}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、
各Ｒ^{9}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ^{50}が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$、アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルである。

【０３９０】

ある特定の実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｗ及びＺは、ＣＨである。他の実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｗ及びＺは、ＣＨである。

【０３９１】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈである。他の実施形態では、Ｒ^{6}は、メチルである。なおも他の実施形態では、Ｒ^{7}は、ヒドロキシルである。好ましい実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈであり、Ｒ^{6}は、メチルであり、Ｒ^{7}は、ヒドロキシルである。

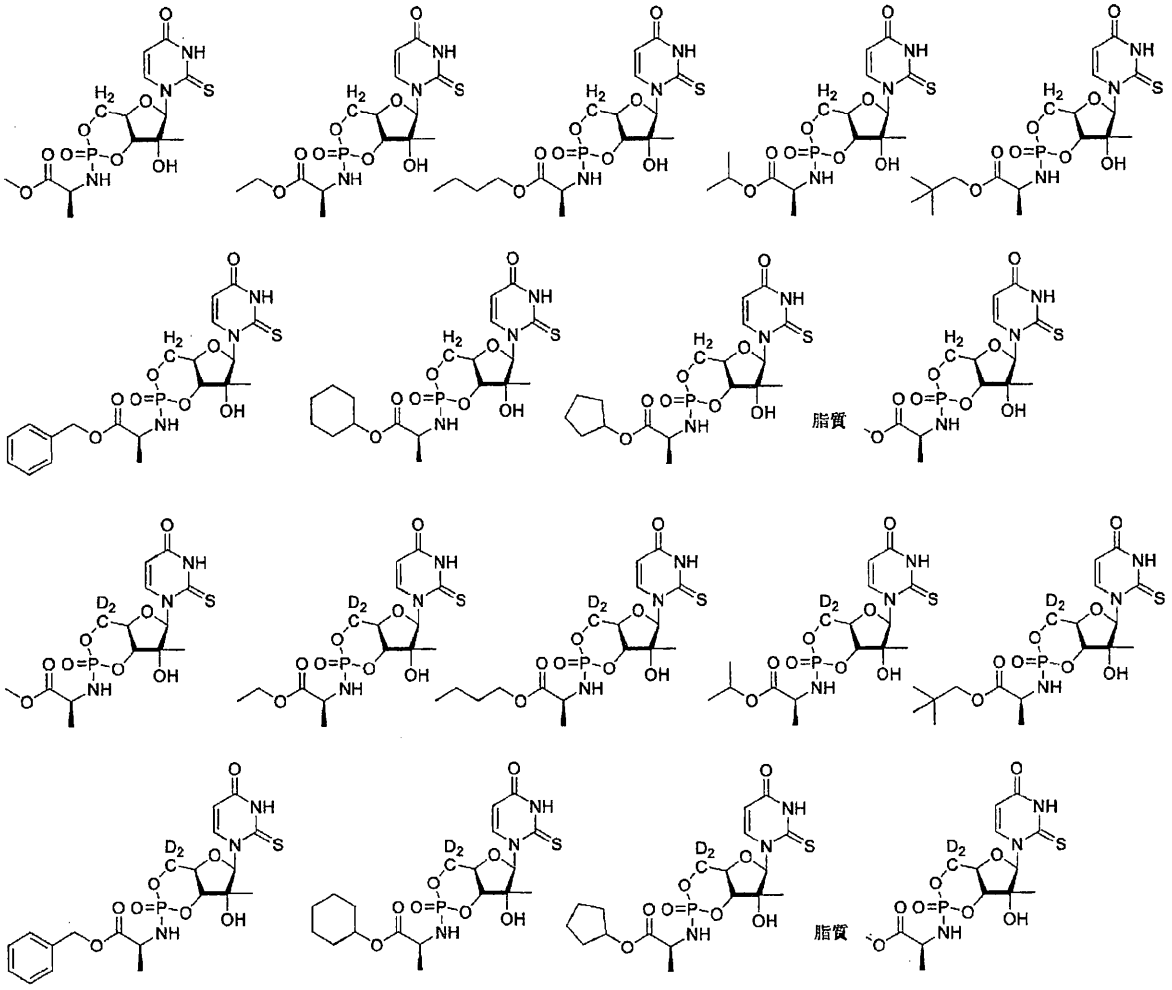
【０３９２】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{50}は、アルキル、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、分岐アルキル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、又は２－ブチルである。

【０３９３】

例示的な実施形態では、本化合物は、以下から選択される。

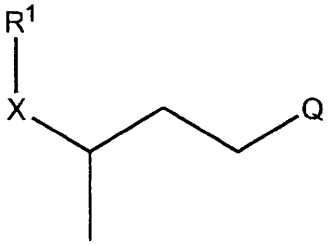
【化２６２】



【０３９４】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２６３】



式ＩＶ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｘが、Ｏ、CH_2、又はCD_2であり、

R^1が、ホスフェート、ホスホネート、ポリホスフェート、ポリホスホネート置換基であり、ホスフェート若しくはポリホスフェート中のホスフェート、又はポリホスホネートが、任意選択的に、ホスホロボレート、ホスホロチオエート、又はホスホロアミデートであり、置換基は、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^6で置換される、アミノ酸エステル又は脂質又は誘導体で更に置換され、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

R^6が、同じ又は異なる、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルであり、各R^6が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^7で置換され、

R^7が、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、アセチルアミノ、Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－エチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル　エトキシカルボニル、Ｎ－メチルスルファモイル、Ｎ－エチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルスルファモイル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルである。

【０３９５】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンである。

【０３９６】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

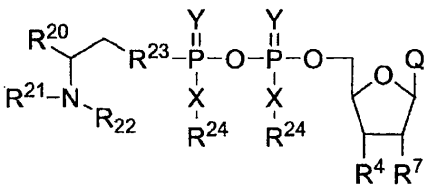
【０３９７】

ある特定の実施形態では、脂質は、上記又は本明細書に記載の式のいずれかのスフィンゴ脂質である。

【０３９８】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２６４】



式Ｖ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

各Ｙが、独立して、Ｏ又はＳであり、

Xが、O、S、NH、NR^{24}であり、
R^{23}が、O又はNHであり、
R^4及びR^7が、各々独立して、H、D、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I、又は任意選択的に1つ以上の、同じ若しくは異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
Qが、少なくとも1つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Qが、任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、
各R^9が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
R^{20}が、任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なる、R^{26}で置換された、炭素数6～22のアルキルであり、
R^{21}及びR^{22}が、各々独立して、水素、アルキル、又はアルカノイルから選択され、R^{21}及びR^{22}が、各々任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なるR^{26}で置換され、
R^{24}及びR^{25}が、各々独立して、水素、アルキル、又はアリールから選択され、R^{24}及びR^{25}が、各々任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なるR^{26}で置換され、
各R^{26}が、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

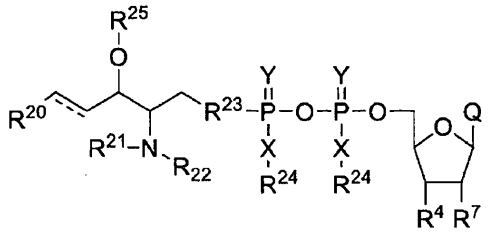
【0399】

ある特定の実施形態では、R^4及びR^7は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アジド、又はハロゲンである。

【0400】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化265】



式VI

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
点線が、単結合又は二重結合の存在を表し、
Qが、少なくとも1つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Qが、任意選択的に、1つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、
Xが、O、S、NH、NR^{24}であり、
R^{23}が、O又はNHであり、
R^4及びR^7が、各々独立して、各々独立してH、D、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、

ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{26}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、

R^{20}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{26}で置換された、炭素数６～２２のアルキルであり、

R^{21}、R^{22}、及びR^{25}が、独立して、水素、アルキル、又はアルカノイルから選択され、R^{21}、R^{22}、及びR^{25}が、各々任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるR^{26}で置換され、

各R^{24}が、独立して、水素、アルキル、又はアリールから選択され、各R^{24}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるR^{26}で置換され、

各R^{26}が、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される

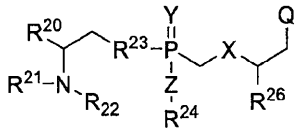
【０４０１】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換－プリン－６－チオンである。

【０４０２】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２６６】



式ＶＩＩ

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｘが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｚが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^{24}であり、

R^{23}が、Ｏ又はＮＨであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

R^{20}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、R^{37}で置換された、炭素数６～２２のアルキルであり、

R^{21}及びR^{22}が、各々独立して、水素、アルキル、又はアルカノイルから選択され、R^{21}及びR^{22}が、各々任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるR^{37}で置換され、

R^{24}が、水素、アルキル、又はアリールであり、各R^{24}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるR^{37}で置換され、

R^{26} が、アルキルであり、

各R^{37}が、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、

メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

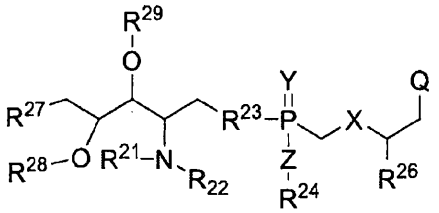
【０４０３】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンである。

【０４０４】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２６７】



式ＶＩＩＩ

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｘが、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_2$、Ｏ、又はＳであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｚが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{24}であり、

Ｒ^{23}が、Ｏ又はＮＨであり、

Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、又はシクロアルキルで置換され、

Ｒ^{27}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{37}で置換された、炭素数６～２２のアルキルであり、

Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{28}、及びＲ^{29}が、各々独立して、水素、アルキル、又はアルカノイルから選択され、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{28}、及びＲ^{29}が、各々任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるＲ^{37}で置換され、

Ｒ^{24}が、水素、アルキル、又はアリールであり、各Ｒ^{24}が、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるＲ^{37}で置換され、

Ｒ^{26}　が、アルキルであり、

各Ｒ^{37}が、独立して、アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０４０５】

ある特定の実施形態では、Ｑヘテロシクリルは、ピリミジン－２－オン－４－チオン、ピリミジン－２－チオン－４－オン、ピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノピリミジン－２－チオン、５－フルオロピリミジン－２－オン－４－チオン、５－フルオロピリ

ミジン－２－チオン－４－オン、５－フルオロピリミジン－２，４－ジチオン、４－アミノ－５－フルオロピリミジン－２－チオン、２－アミノ－プリン－６－チオン、２－アミノ－７－デアザ－プリン－６－チオン、又は２－アミノ－７－デアザ－７－置換プリン－６－チオンである。

【０４０６】

好ましい実施形態では、Ｕは、Ｏであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。他の好ましい実施形態では、Ｕは、Ｓであり、Ｑは、ピリミジンであって、当該ピリミジンの２位及び／又は４位に少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルを有するピリミジンである。

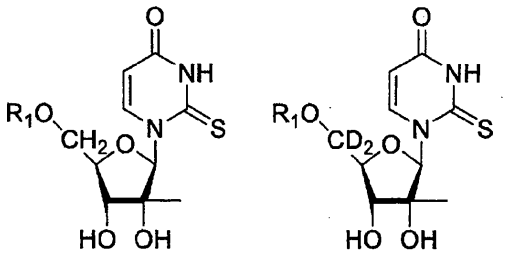
【０４０７】

ある特定の実施形態では、R^{23}－R^{27}によって定義される断片は、スフィンゴ脂質である。好適なスフィンゴ脂質としては、任意選択的に、１つ以上の置換基で置換され得る、２－アミノオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－２－アミノオクタデカン－３，５－ジオール、２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、２－（ジメチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、１－（ピロリジン－２－イル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、（１Ｓ，３Ｓ）－１－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、２－アミノ－１１，１１－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－１１，１１－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、１１，１１－ジフルオロ－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－１１，１１－ジフルオロ－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、Ｎ－（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシオクタデカン－２－イル）アセトアミド、Ｎ－（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシオクタデカン－２－イル）パルミタミド、１－（１－アミノシクロプロピル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、（１Ｓ，３Ｒ）－１－（１－アミノシクロプロピル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、（１Ｓ，３Ｓ）－１－（１－アミノシクロプロピル）ヘキサデカン－１，３－ジオール、２－アミノ－２－メチルオクタデカン－３，５－ジオール、（３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－２－メチルオクタデカン－３，５－ジオール、（３Ｓ，５Ｒ）－２－アミノ－２－メチルオクタデカン－３，５－ジオール、（３Ｓ，５Ｓ）－２－メチル－２－（メチルアミノ）オクタデカン－３，５－ジオール、２－アミノ－５－ヒドロキシ－２－メチルオクタデカン－３－オン、（Ｚ）－２－アミノ－５－ヒドロキシ－２－メチルオクタデカン－３－オンオキシム、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－２－アミノ－６，６－ジフルオロオクタデカン－３，５－ジオール、及び（２Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アミノ－１８，１８，１８－トリフルオロオクタデカン－３，５－ジオールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０８】

好ましい実施形態では、ヌクレオシド複合体は、以下の構造：

【化２６８】

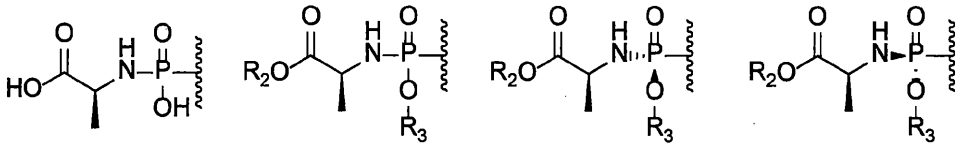


式ＩＸａ　　式ＩＸｂ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

Ｒ１が、Ｈ、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートであるか、又は以下：

【化２６９】



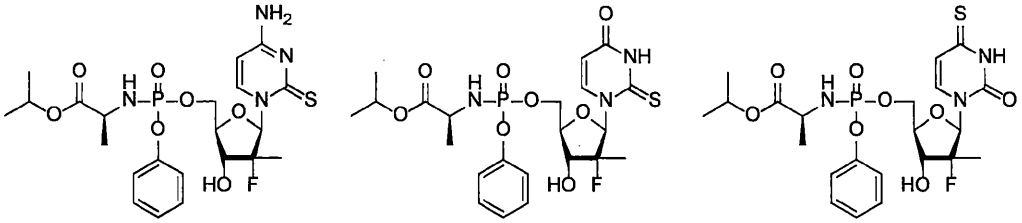
のうちの１つから選択され、

Ｒ２が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

Ｒ３が、アリール、ビアリール、又は置換アリールである、

例示された実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造を有する。

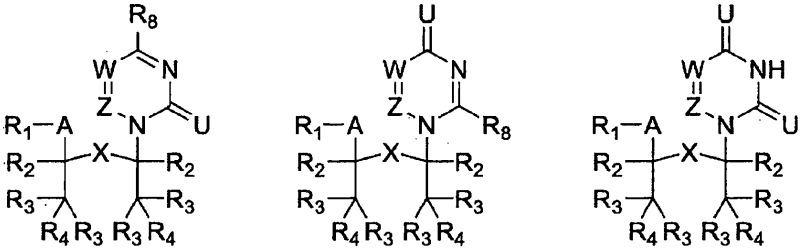
【化２７０】



【０４０９】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２７１】



式Ｘａ　　式Ｘｂ　　式Ｘｃ

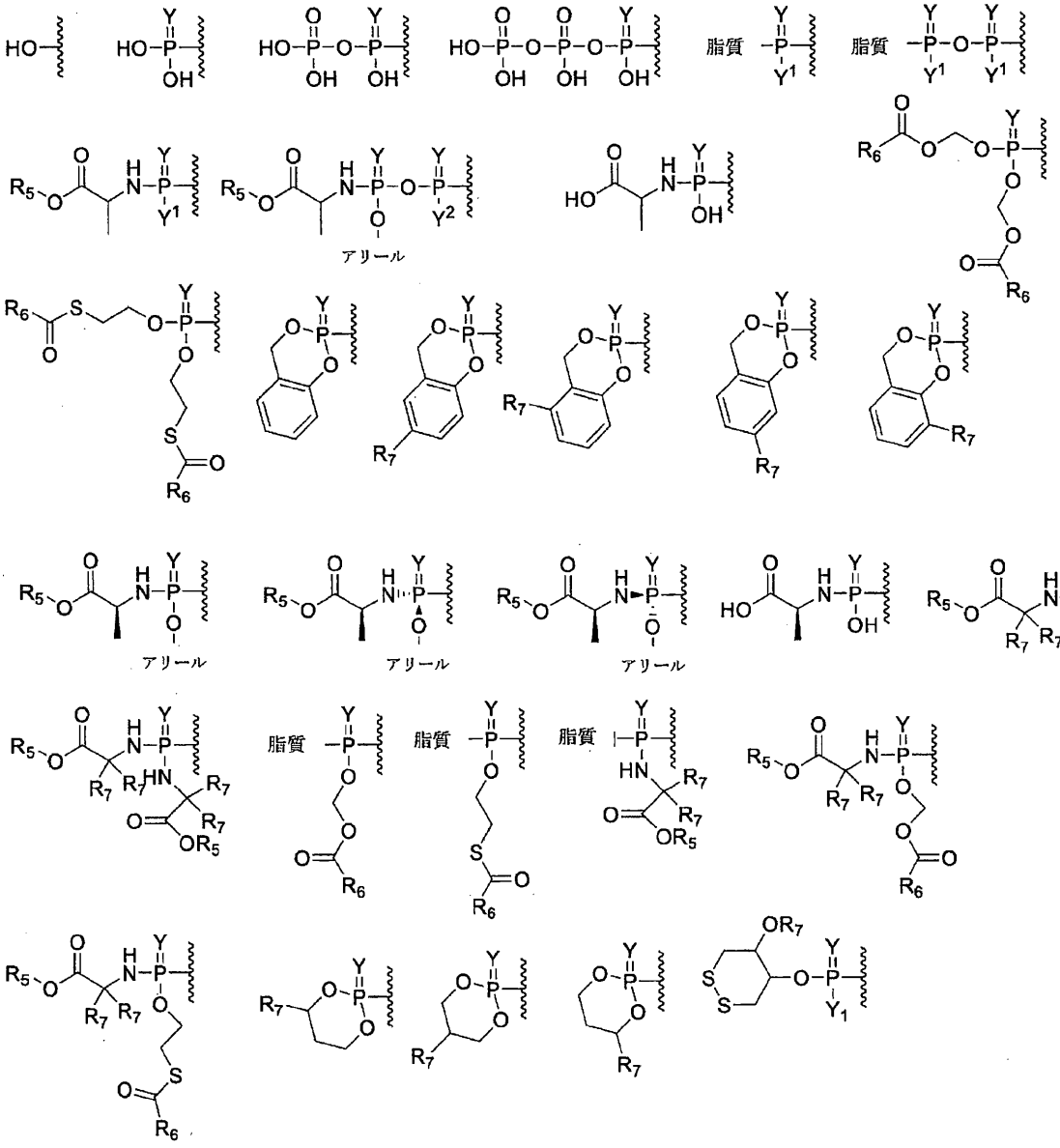
の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ａが、存在しないか、又はＣＨ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、ＣＤ２、Ｏ、ＣＨ２Ｏ、ＣＨＦＯ

、ＣＦ２Ｏ、ＣＤ２Ｏ、ＯＣＨ２、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ２、若しくはＯＣＤ２から選択され、

Ｒ１が、以下：

【化２７２】



のうちの１つから選択され、Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ２、ＣＤ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、Ｃ＝ＣＨ２、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ２であり、

各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ９、ＮＨＯＨ、ＮＲ９ＯＨ、ＮＨＯＲ９、又はＮＲ９ＯＲ９であり、

Ｒ８が、独立して、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ２、ＯＲ９、ＳＲ９、ＮＨＲ９、ＮＨＯＨ、ＮＲ９ＯＨ、ＮＨＯＲ９、又はＮＲ９ＯＲ９であり、

式Ｘａ及びＸｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ８が、ＳＲ９であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ８が、ＳＲ９であり、

式Ｘｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ９であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ９であり、

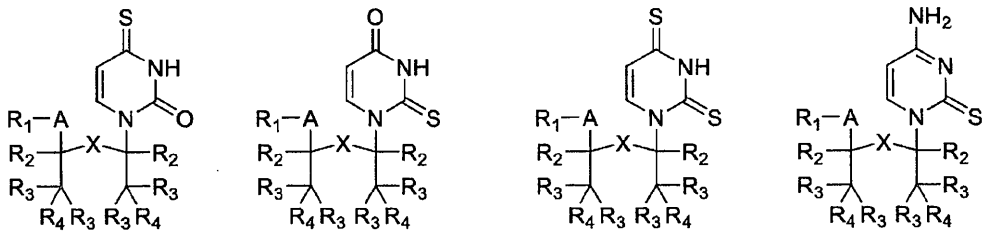
各Ｒ９が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ１０で

置換されたＣ１－２２アルキルであり、
各Ｒ１０が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
各Ｒ２が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、アジド、メトキシ、又はアミノから選択され、
各Ｒ３が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、又はアジドから選択され、
各Ｒ４が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メトキシ、又はアミノから選択され、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ１が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”Ｒ”又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｙ２が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”Ｒ”又はＢＨ３－Ｍ＋であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｒ５が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｒ６が、Ｃ１－２２アルコキシ、又はＣ１－２２アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
Ｒ７が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ１－２２アルコキシ、Ｃ１－２２アルキル、Ｃ２－２２アルケニル、Ｃ２－２２アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１０】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

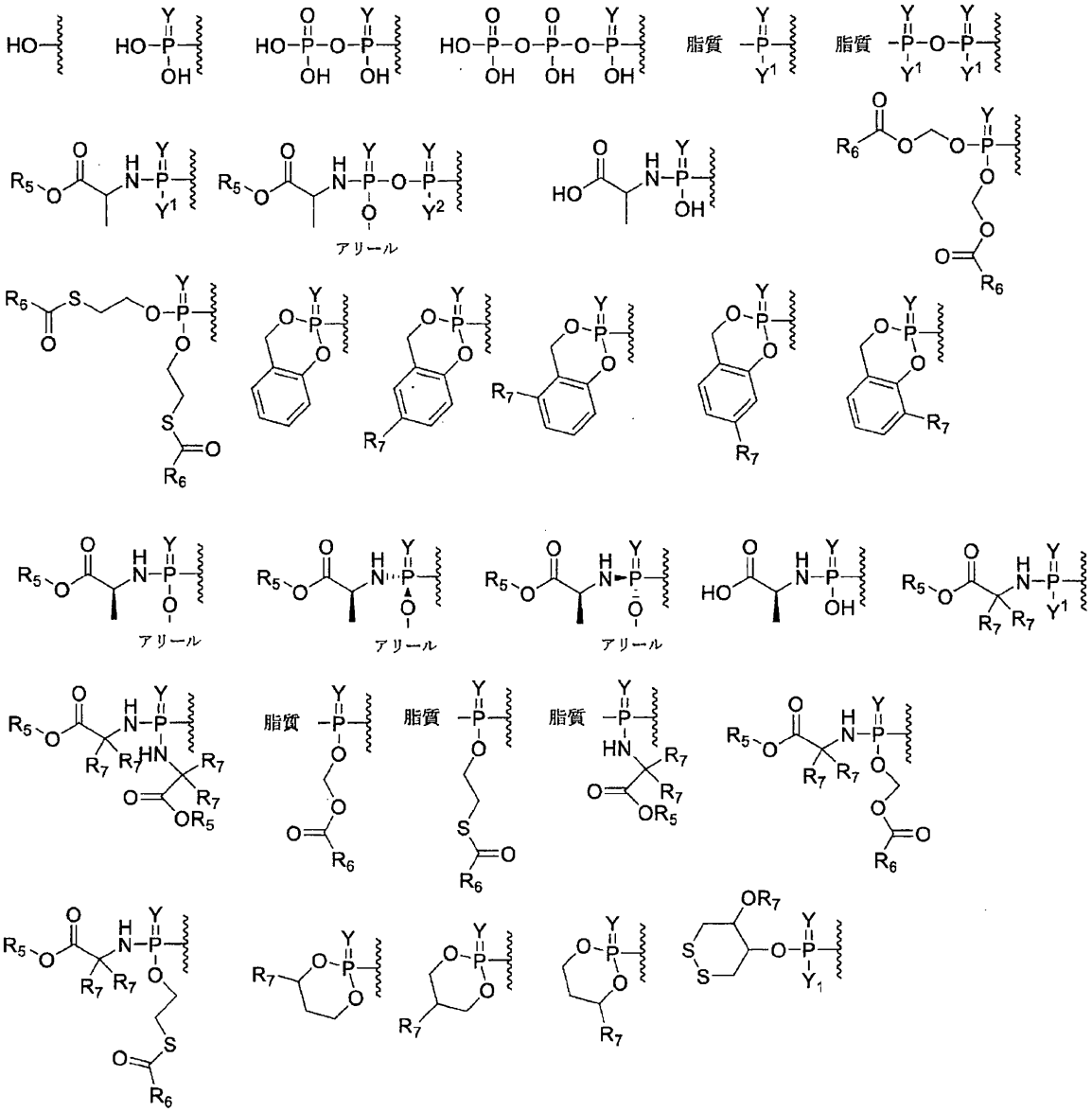
【化２７３】



式Ｘｄ　式Ｘｅ　式Ｘｆ　式Ｘｇ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ａが、存在しないか、又はＣＨ２、ＣＨＦ、ＣＦ２、ＣＤ２、Ｏ、ＣＨ２Ｏ、ＣＨＦＯ、ＣＦ２Ｏ、ＣＤ２Ｏ、ＯＣＨ２、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ２、若しくはＯＣＤ２から選択され、
Ｒ１が、以下のうちの１つから選択され、

【化２７４】



Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、CH_2、CD_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝CF_2であり、

各R_2が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、アジド、メトキシ、又はアミノであり、

各R_3が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、又はアジドであり、

各R_4が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メトキシ、又はアミノであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”又は$BH_3^-M^+$であり、

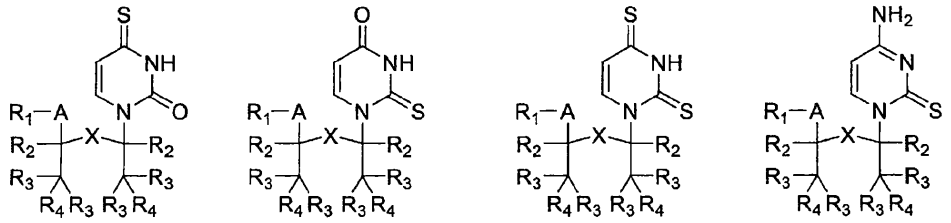
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_{2}$”又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｒ$_{5}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｒ$_{6}$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
Ｒ$_{7}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１１】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

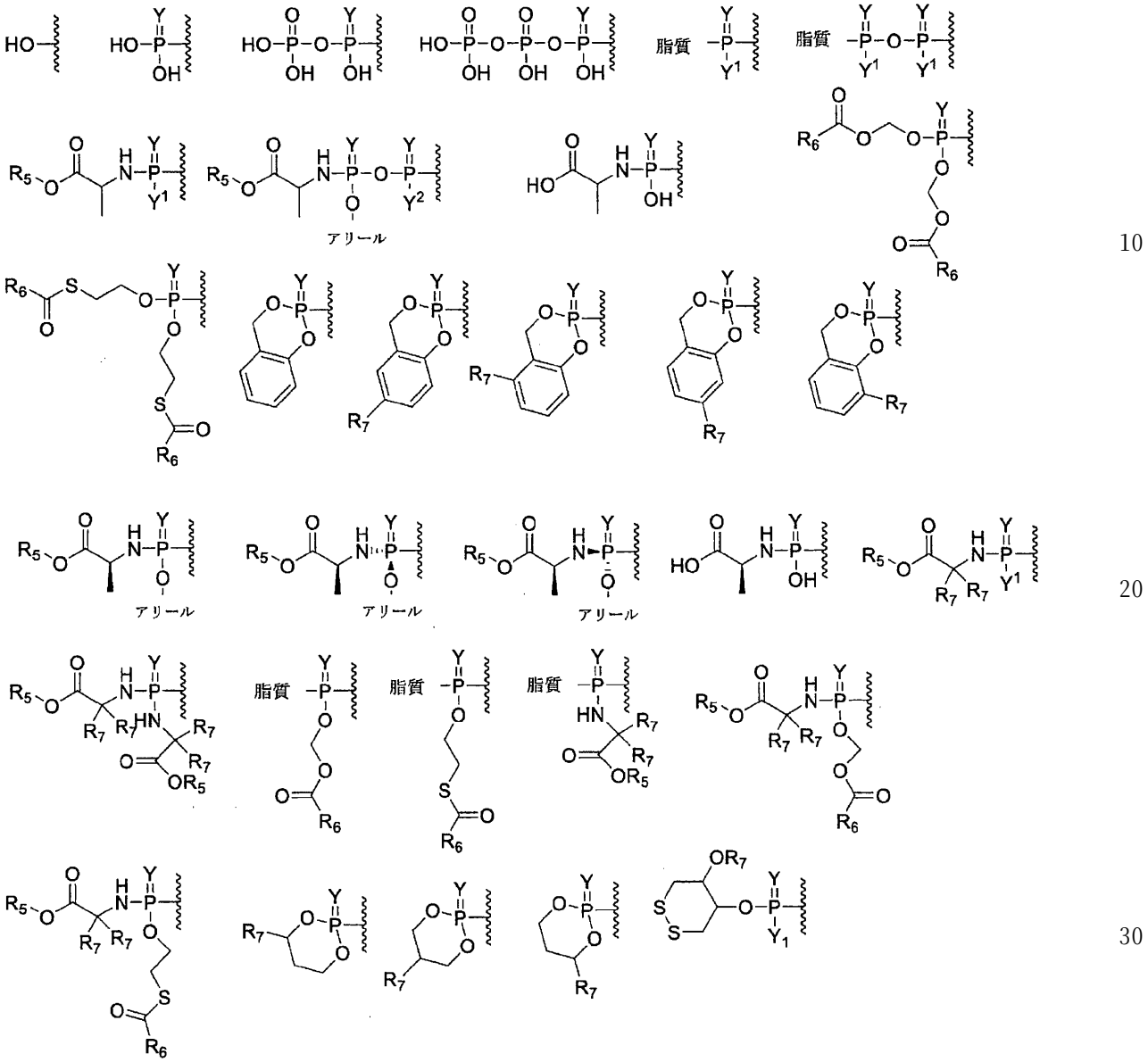
【化２７５】



式ＸＩａ　式ＸＩｂ　式ＸＩｃ　式ＸＩｄ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ａが、存在しないか、又はＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、ＣＤ$_{2}$、Ｏ、ＣＨ$_{2}$Ｏ、ＣＨＦＯ、ＣＦ$_{2}$Ｏ、ＣＤ$_{2}$Ｏ、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ$_{2}$、若しくはＯＣＤ$_{2}$から選択され、
Ｒ$_{1}$が、以下：

【化２７６】



のうちの１つから選択され、Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、CH_2、CD_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝CF_2であり、

各R_2が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、アジド、メトキシ、又はアミノであり、

各R_3が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、又はアジドであり、

各R_4が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メトキシ、又はアミノであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_2$又は$BH_3^-M^+$であり、

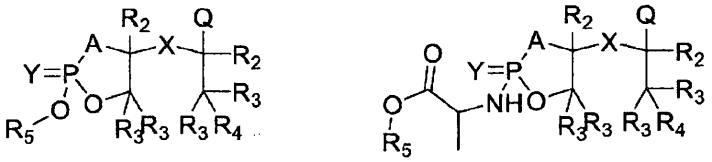
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキ

ニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_{2}$”又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｒ$_{5}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｒ$_{6}$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
Ｒ$_{7}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１２】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２７７】



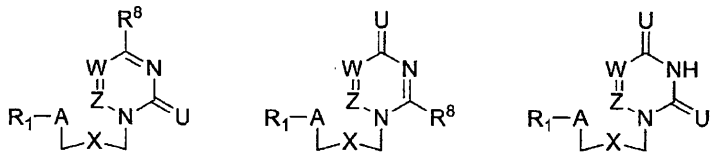
式ＸＩＩａ　　式ＸＩＩｂ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ａが、存在しないか、又はＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、ＣＤ$_{2}$、Ｏ、ＣＨ$_{2}$Ｏ、ＣＨＦＯ、ＣＦ$_{2}$Ｏ、ＣＤ$_{2}$Ｏ、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ$_{2}$、若しくはＯＣＤ$_{2}$から選択され、
Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＤ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ$_{2}$であり、
Ｑが、少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、Ｑが、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なるアルキル、ハロゲン、シクロアルキルで置換され、
各Ｒ$_{2}$が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、アジド、メトキシ、又はアミノであり、
各Ｒ$_{3}$が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、フルオロ、メチル、エチニル、ビニル、アリル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、又はアジドであり、
各Ｒ$_{4}$が、独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、フルオロ、アジド、メトキシ、又はアミノであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｒ$_{5}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１３】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２７８】



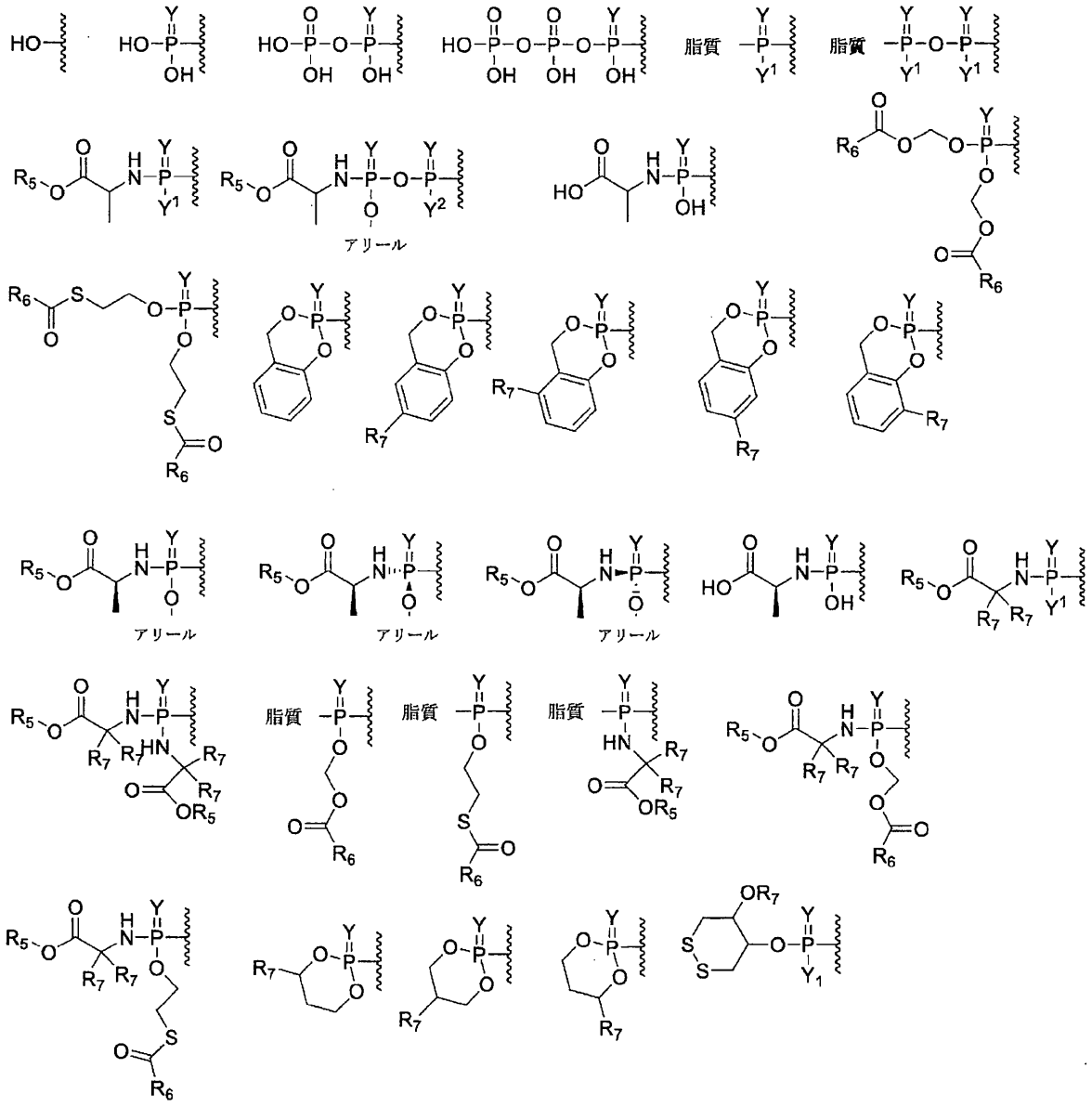
式ＸＩＩＩａ　式ＸＩＩＩｂ　式ＸＩＩＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ａが、存在しないか、又はＣＨ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、ＣＤ$_2$、Ｏ、ＣＨ$_2$Ｏ、ＣＨＦＯ、ＣＦ$_2$Ｏ、ＣＤ$_2$Ｏ、ＯＣＨ$_2$、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ$_2$、若しくはＯＣＤ$_2$から選択され、

Ｒ$_1$が、以下のうちの１つから選択され、

【化２７９】



Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＤ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ$_2$であり、

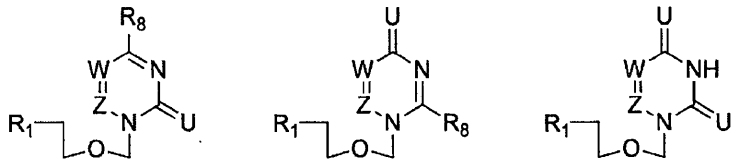
各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又は

ＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、
Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、
式ＸＩＩＩａ及びＸＩＩＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、
式ＸＩＩＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、
Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、
各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_{2}$”又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_{2}$”又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｒ$_{5}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｒ$_{6}$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
Ｒ$_{7}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１４】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

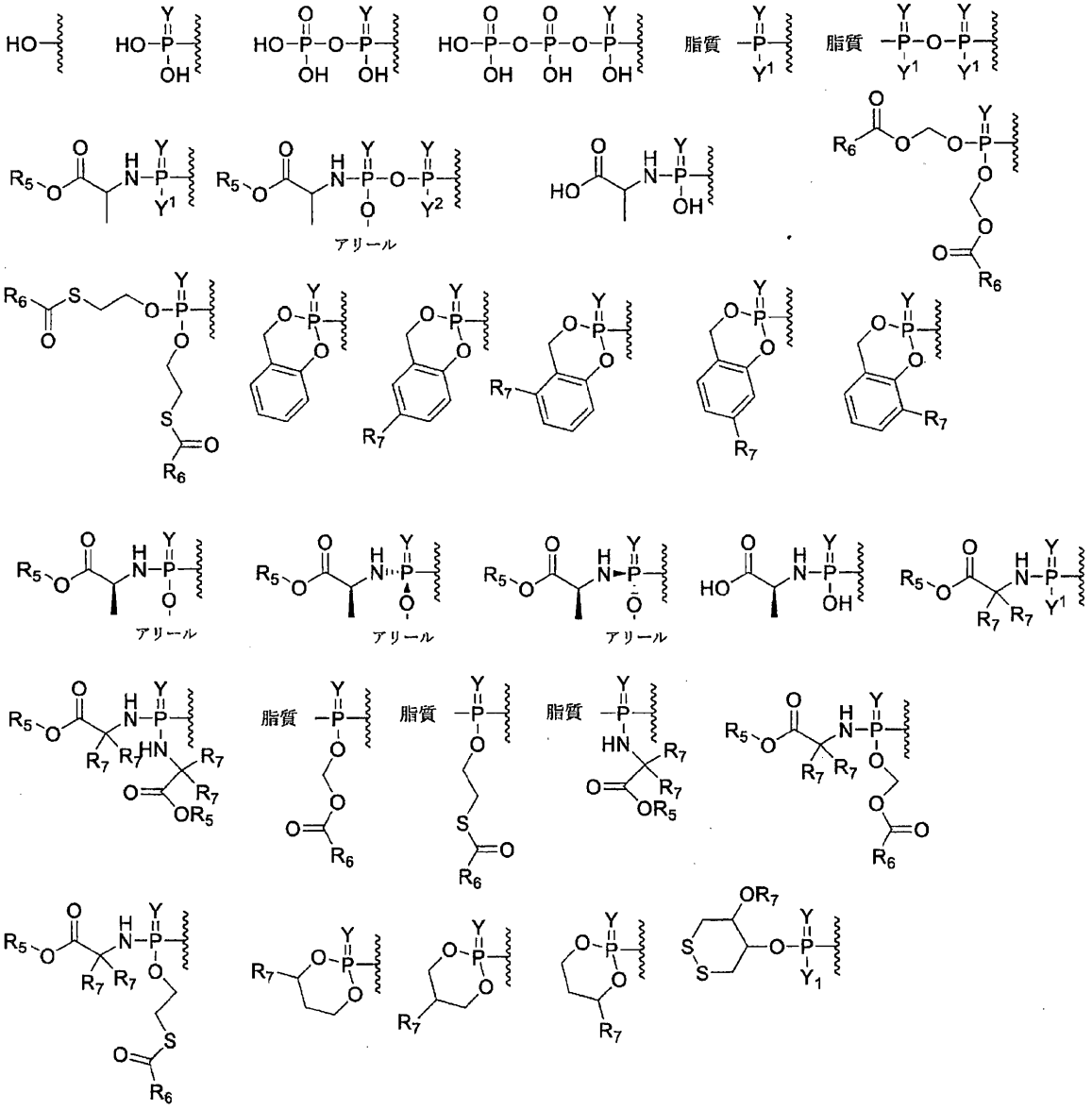
【化２８０】



式ＸＩＶａ　式ＸＩＶｂ　式ＸＩＶｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ｒ$_{1}$が、以下のうちの１つから選択され、

【化２８１】



各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＩＶａ及びＸＩＶｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＩＶｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

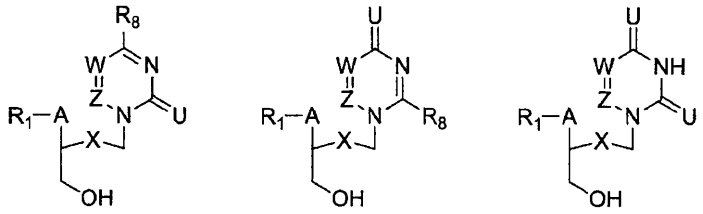
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリル

から選択され、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１５】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

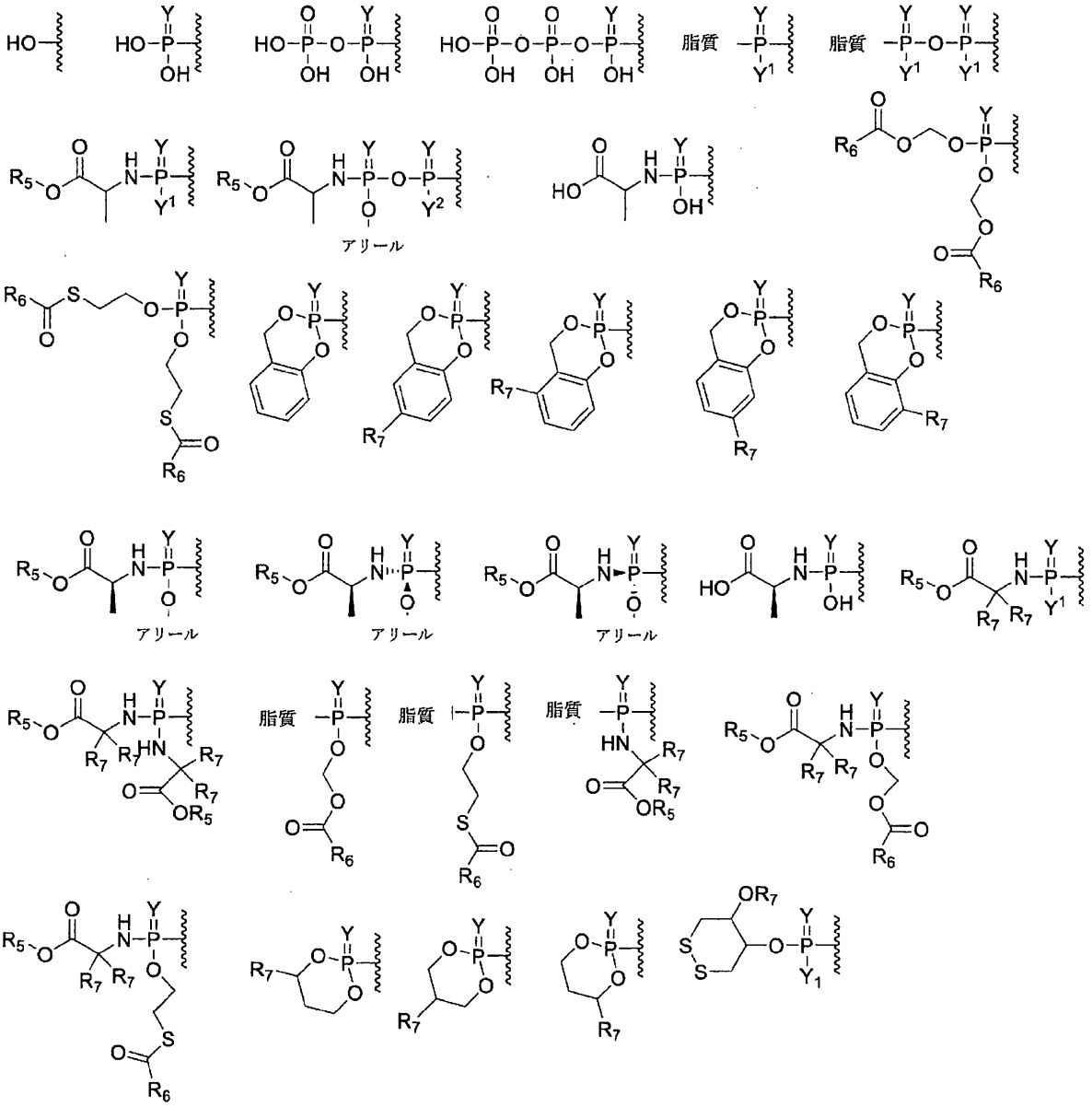
【化２８２】



式ＸＶａ　式ＸＶｂ　式ＸＶｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ａが、存在しないか、又はCH_2、ＣＨＦ、CF_2、CD_2、Ｏ、CH_2O、ＣＨＦＯ、CF_2O、CD_2O、OCH_2、ＯＣＨＦ、OCF_2、若しくはOCD_2から選択され、
R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化２８３】



Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＤ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ$_2$であり、

各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^9、ＳＲ^9、ＮＨＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＶａ及びＸＶｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＶｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、

アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又はＢＨ$_3^-$Ｍ$^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又はＢＨ$_3^-$Ｍ$^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｒ$_5$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

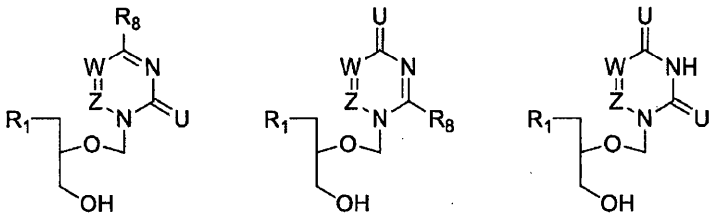
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｒ$_6$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

Ｒ$_7$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２８４】

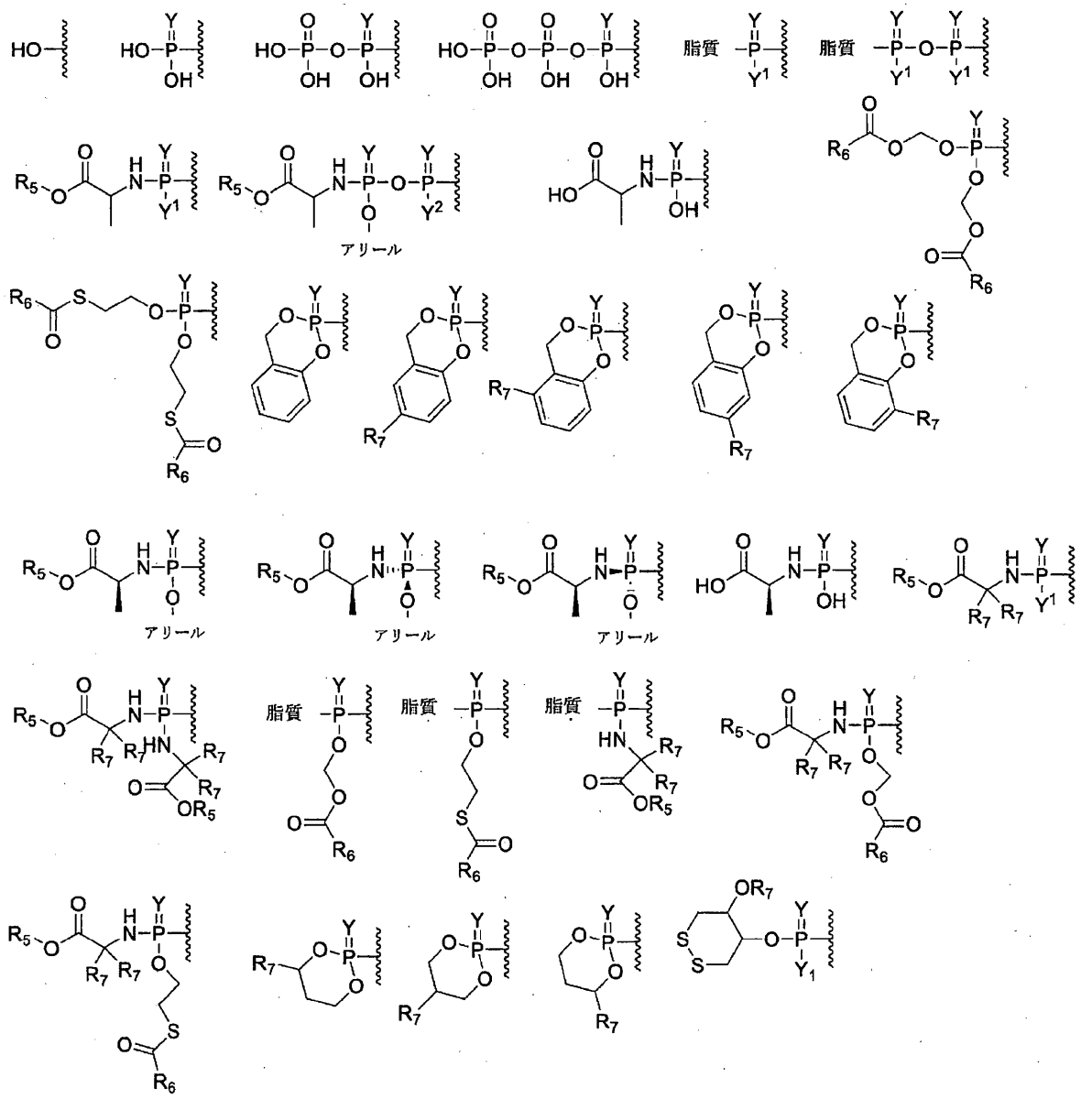


式ＸＶＩａ　式ＸＶＩｂ　式ＸＶＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｒ$_1$が、以下のうちの１つから選択され、

【化２８５】



各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＶＩａ及びＸＶＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＶＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

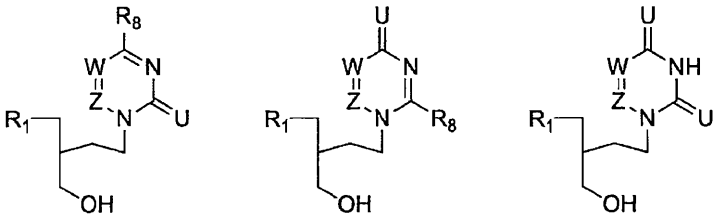
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アル

キルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR''_2”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、NR''_2”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１６】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

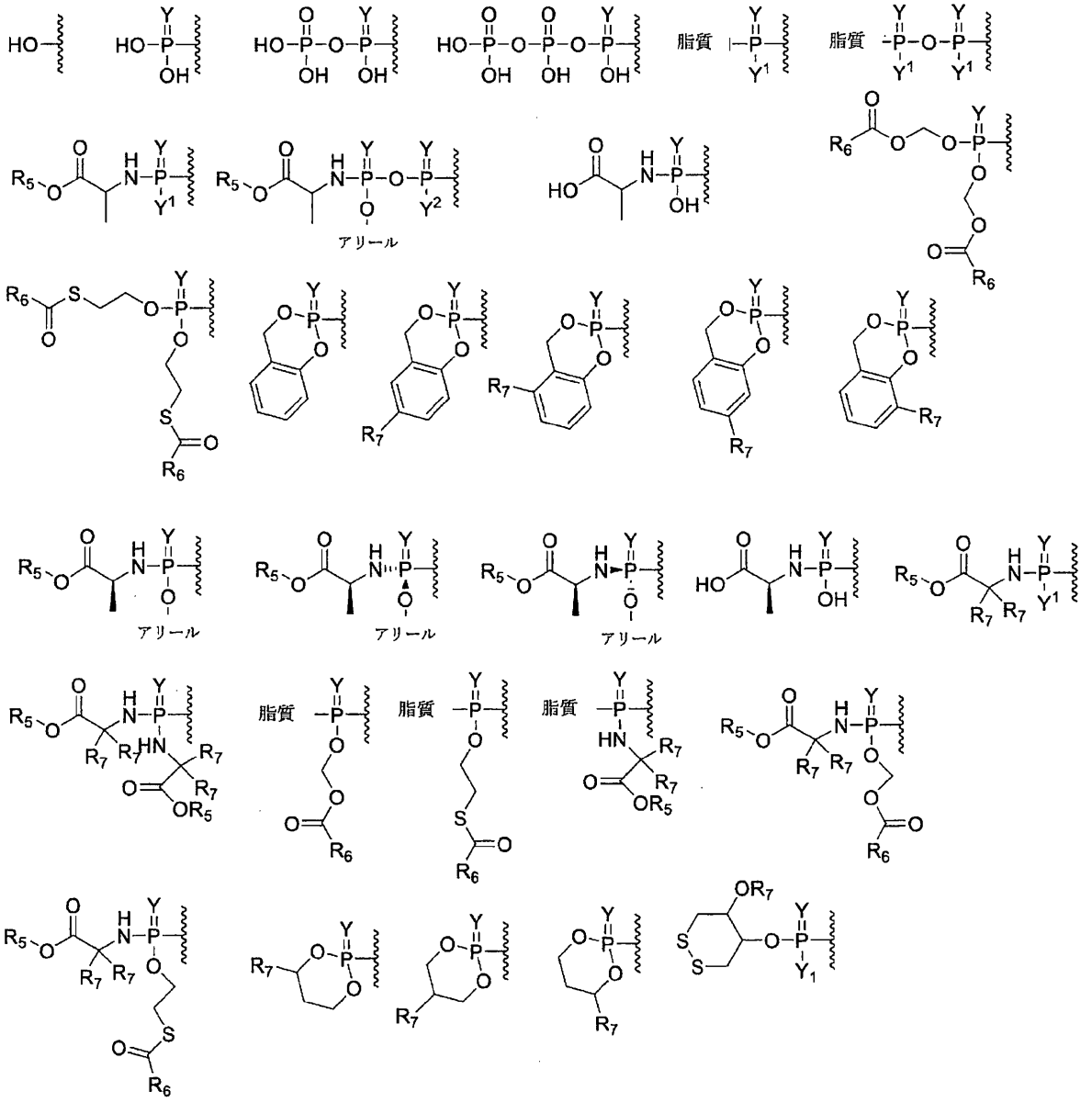
【化２８６】



式ＸＶＩＩａ　式ＸＶＩＩｂ　式ＸＶＩＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化２８７】



各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＶＩＩａ及びＸＶＩＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＶＩＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アル

キルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Yが、O又はSであり、

Y^1が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR''_2、”又は$BH_3^-M^+$であり、

R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Y^2が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR''_2、”又は$BH_3^-M^+$であり、

R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

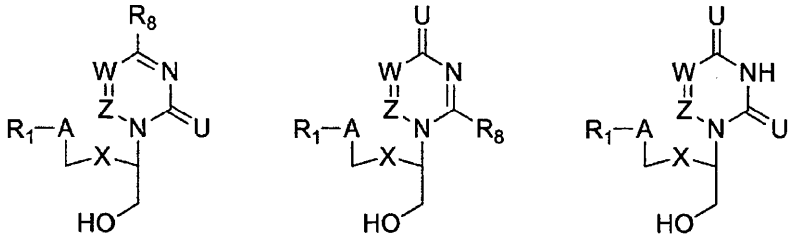
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１７】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２８８】



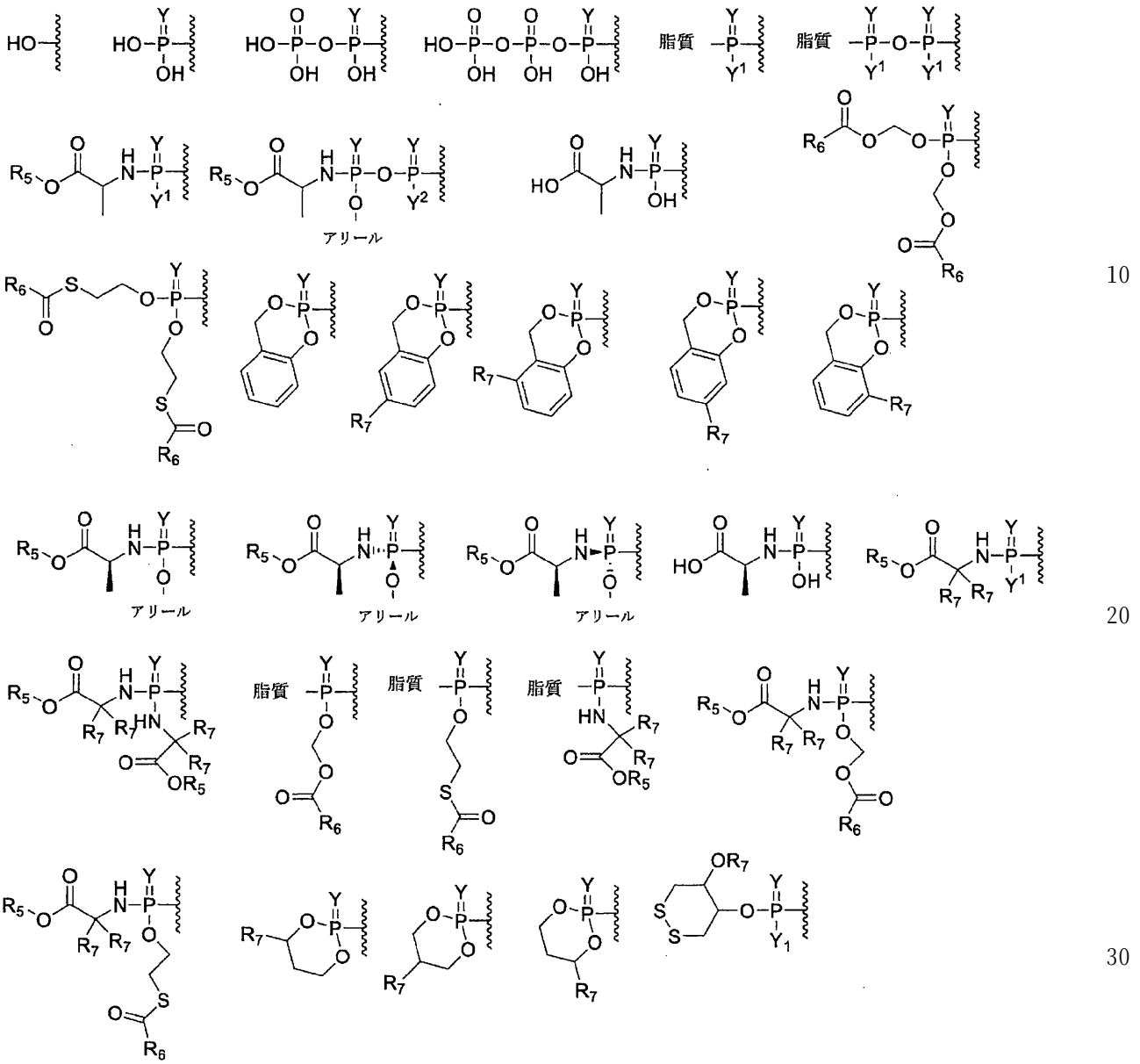
式ＸＶＩＩＩａ　　式ＸＶＩＩＩｂ　　式ＸＶＩＩＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Aが、存在しないか、又はCH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2、若しくはOCD_2から選択され、

R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化２８９】



Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＤ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ$_2$であり、

各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^9、ＳＲ^9、ＮＨＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＶＩＩＩａ及びＸＶＩＩＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＶＩＩＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、

アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又はＢＨ$_3^-$Ｍ$^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又はＢＨ$_3^-$Ｍ$^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｒ$_5$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

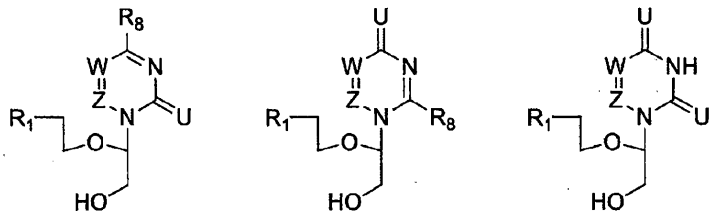
Ｒ$_6$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

Ｒ$_7$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１８】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２９０】

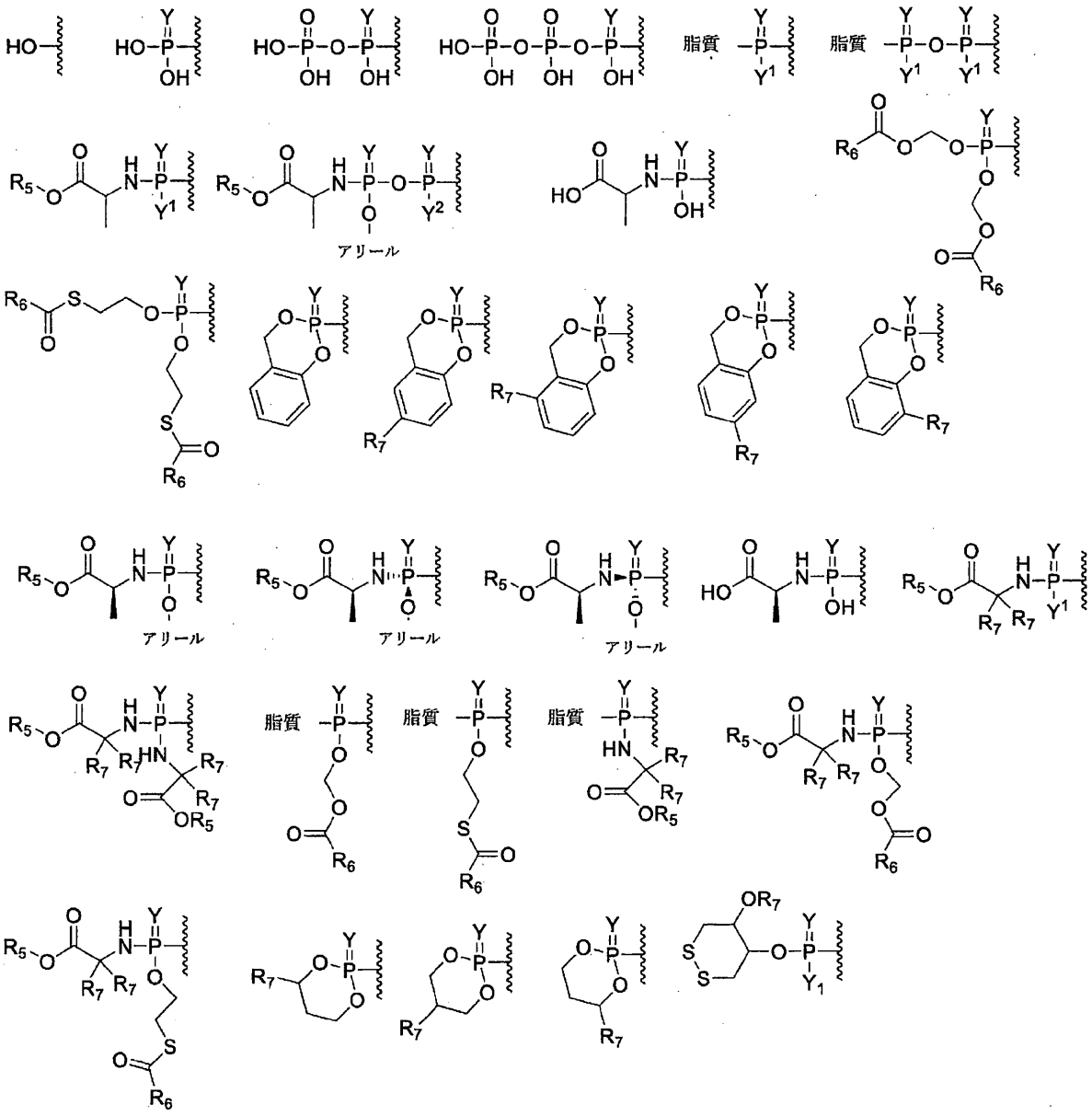


式ＸＩＸａ　式ＸＩＸｂ　式ＸＩＸｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｒ$_1$が、以下のうちの１つから選択され、

【化２９１】



各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＩＸａ及びＸＩＸｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＩＸｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｒ^{9}が、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ１－２２アルキルであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アル

キルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Yが、O又はSであり、

Y^1が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR''_2、”又は$BH_3^-M^+$であり、

R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Y^2が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR''_2、”又は$BH_3^-M^+$であり、

R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

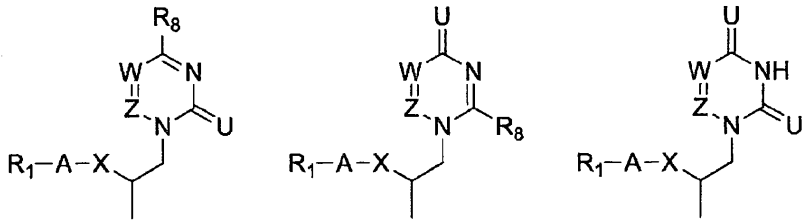
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４１９】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２９２】



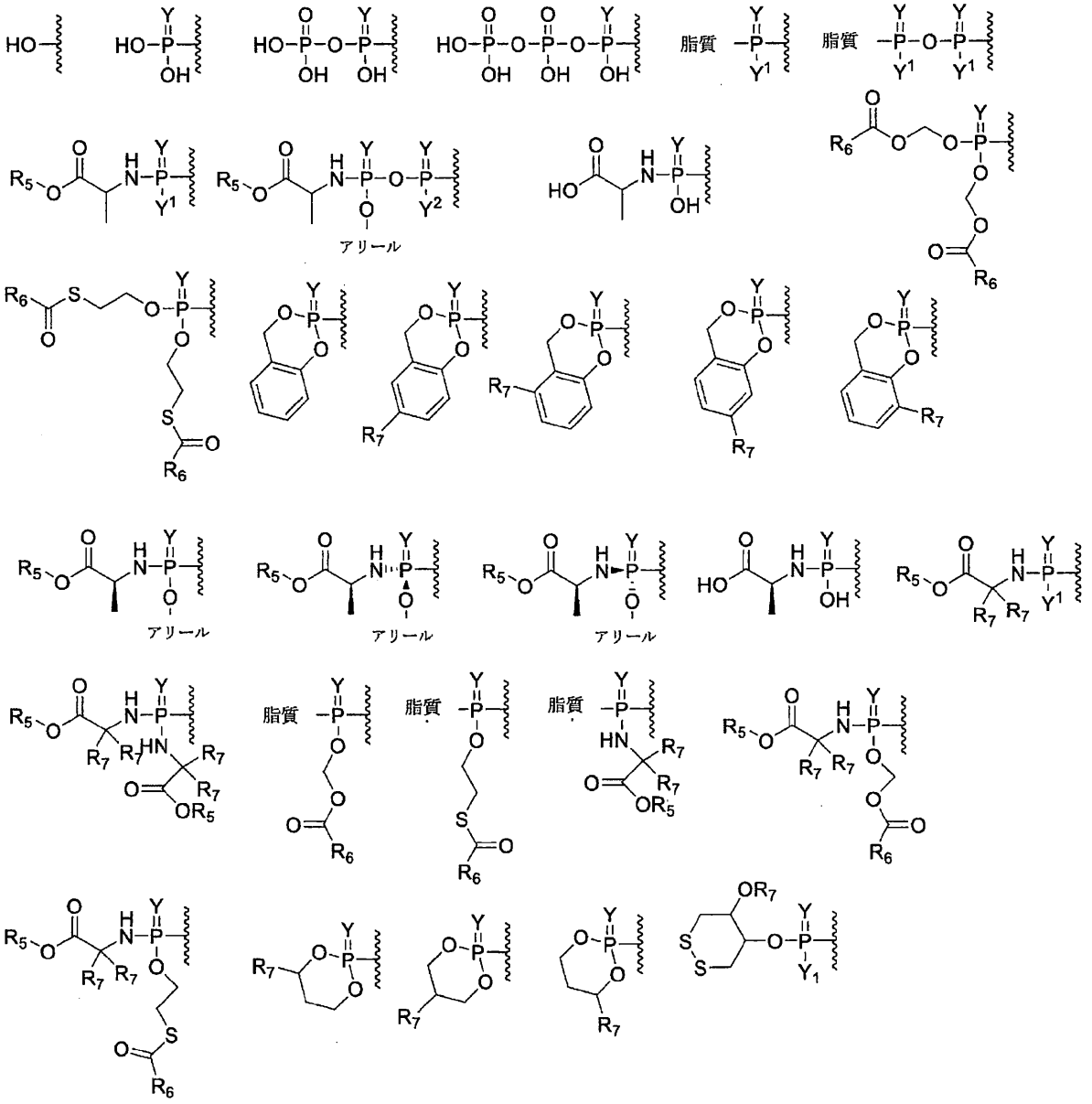
式ＸＸａ　　式ＸＸｂ　　式ＸＸｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Aが、存在しないか、又はCH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2、若しくはOCD_2から選択され、

R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化２９３】



Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＤ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ$_2$であり、

各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^9、ＳＲ^9、ＮＨＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＸａ及びＸＸｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＸｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、

アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｒ$_5$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

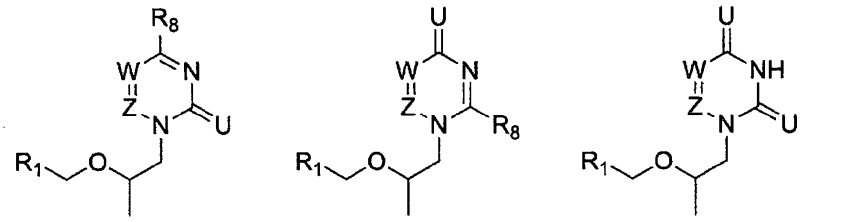
Ｒ$_6$が、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、又はＣ$_{1-22}$アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

Ｒ$_7$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４２０】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化２９４】

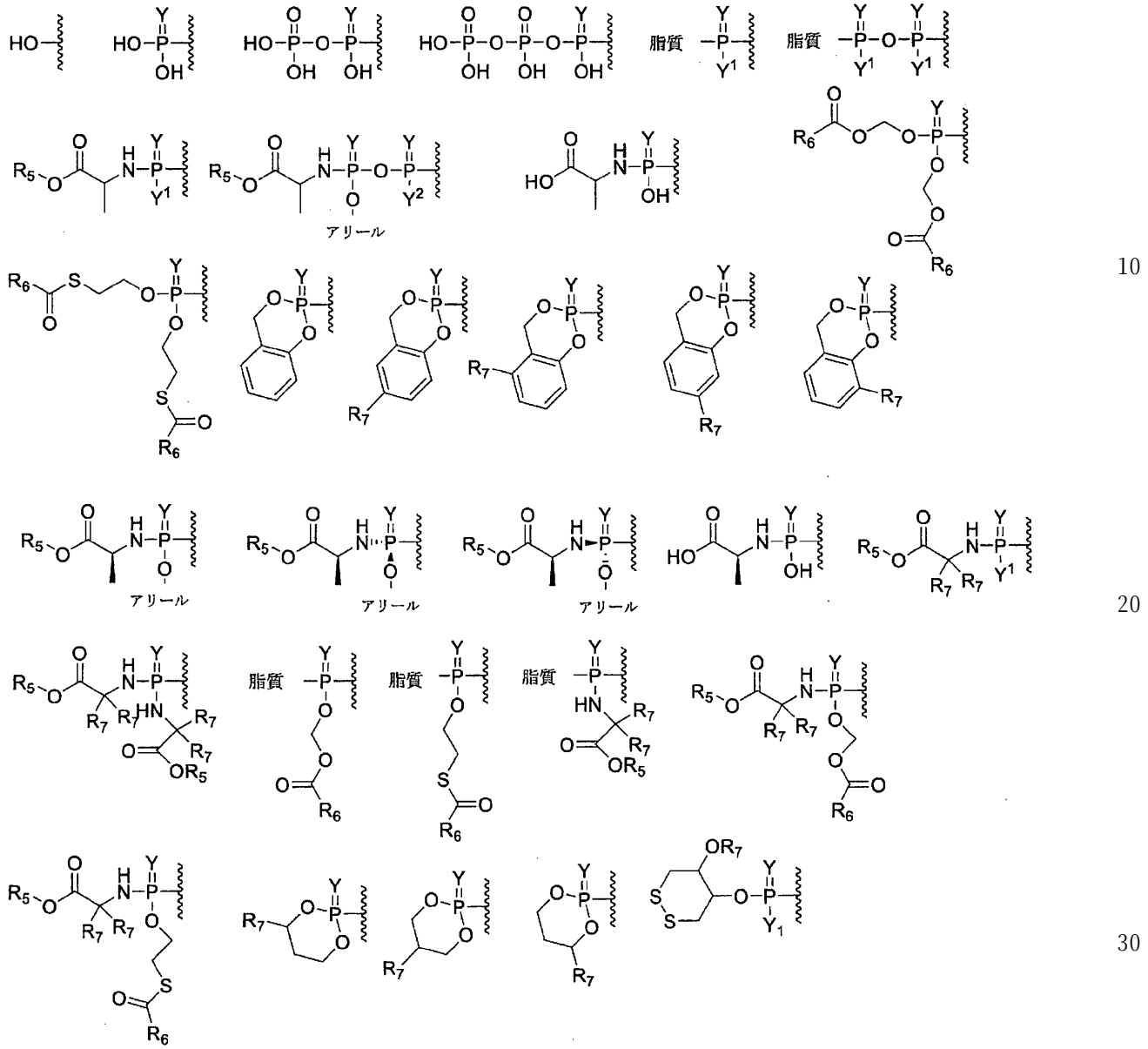


式ＸＸＩａ　式ＸＸＩｂ　式ＸＸＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｒ$_1$が、以下のうちの１つから選択され、

【化２９５】



各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＸＩａ及びＸＸＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＸＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

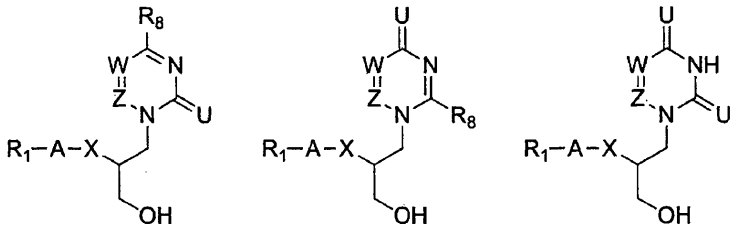
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アル

キルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４２１】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

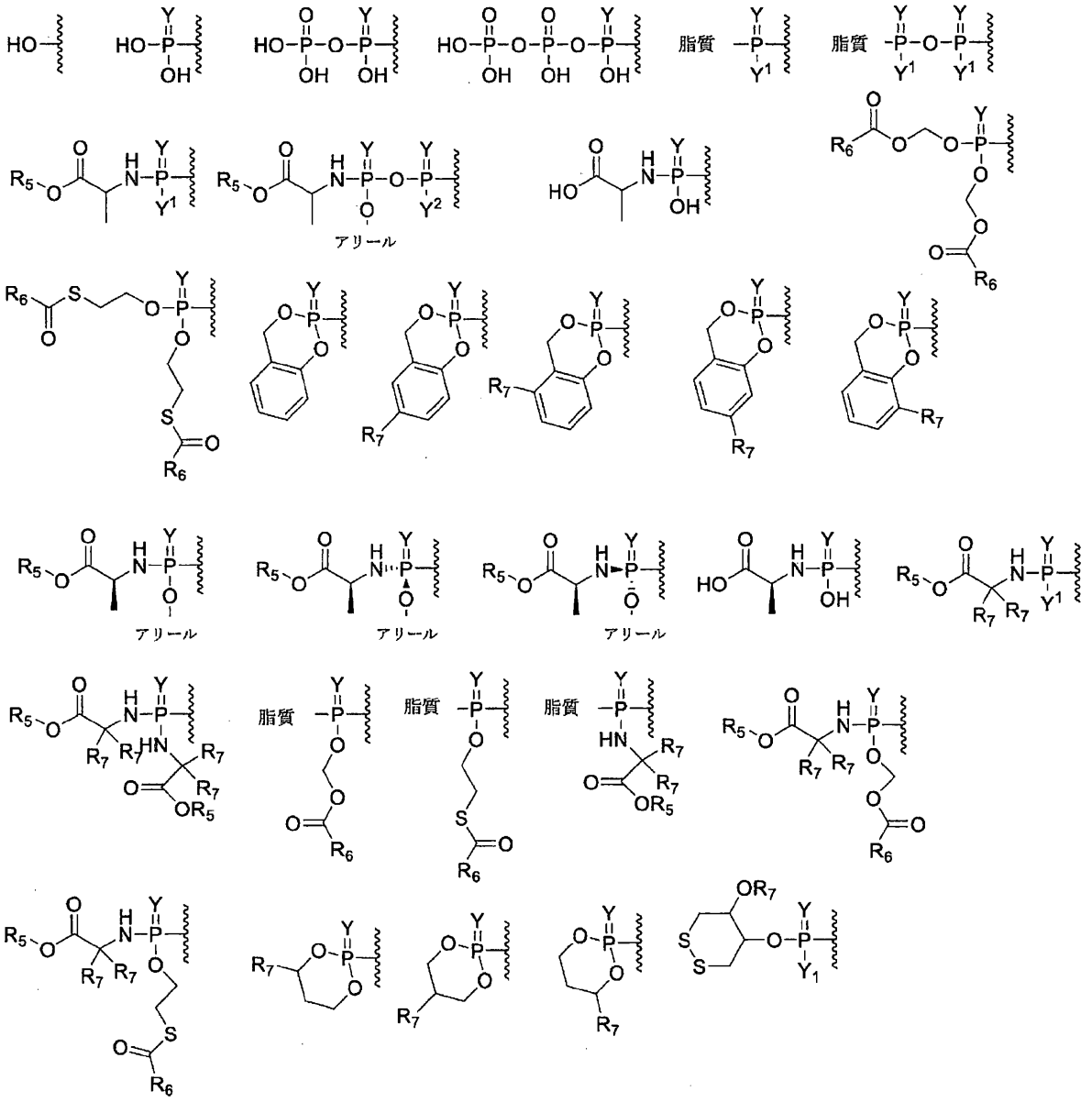
【化２９６】



式ＸＸＩＩａ　式ＸＸＩＩｂ　式ＸＸＩＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ａが、存在しないか、又はCH_2、ＣＨＦ、CF_2、CD_2、Ｏ、CH_2O、ＣＨＦＯ、CF_2O、CD_2O、OCH_2、ＯＣＨＦ、OCF_2、若しくはOCD_2から選択され、
R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化２９７】



Ｘが、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＣＨ$_2$、ＣＤ$_2$、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、Ｃ＝ＣＨ$_2$、Ｃ＝ＣＨＦ、又はＣ＝ＣＦ$_2$であり、

各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^9、ＳＲ^9、ＮＨＲ^9、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^9、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＸＩＩａ及びＸＸＩＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＸＩＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、

アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Yが、O又はSであり、

Y^1が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、

R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Y^2が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、

R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

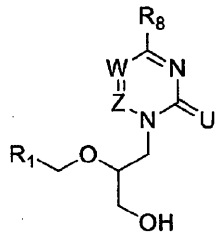
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、

R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

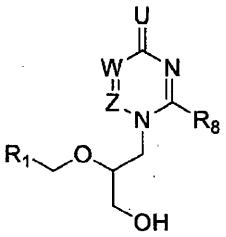
【０４２２】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

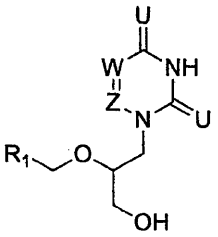
【化２９８】



式ＸＸＩＩＩａ



式ＸＸＩＩＩｂ

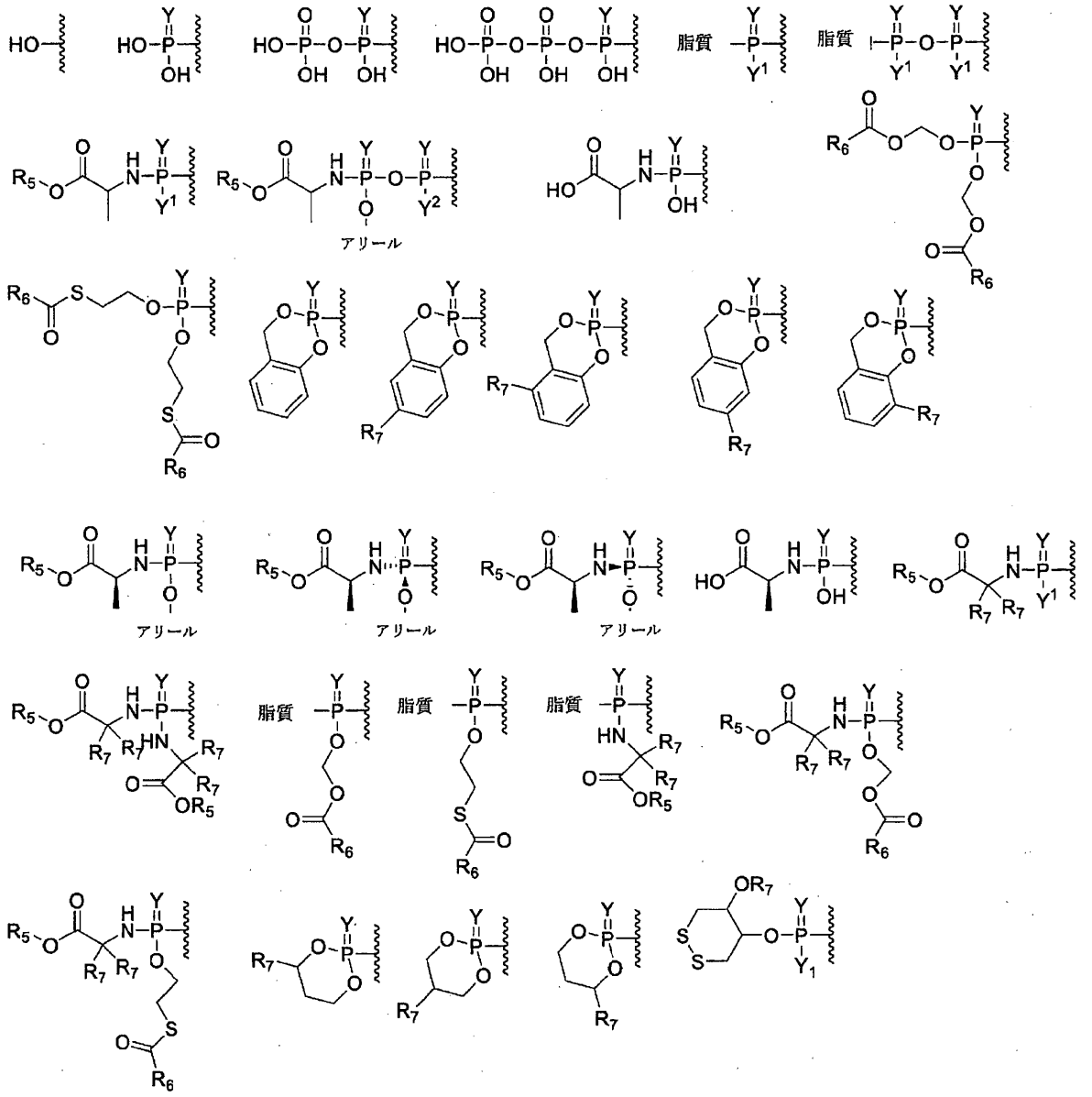


式ＸＸＩＩＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化２９９】



各Ｕが、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

Ｒ^{8}が、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{9}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{9}、又はＮＲ^{9}ＯＲ^{9}であり、

式ＸＸＩＩＩａ及びＸＸＩＩＩｂにおいて、Ｕのうちの１つが、Ｓであるか、若しくはＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であるか、又は両方のＵが、Ｓであり、かつＲ^{8}が、ＳＲ^{9}であり、

式ＸＸＩＩＩｃにおいて、少なくとも１つのＵが、Ｓであり、

Ｗが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{9}であり、

各Ｒ^{9}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルであり、

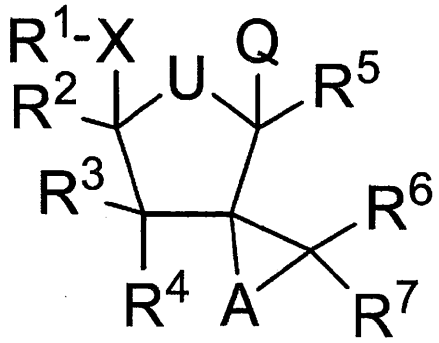
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アル

キルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_5が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_6が、C_{1-22}アルコキシ、又はC_{1-22}アルキル、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、若しくはアルコキシであり、
R_7が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールである。

【０４２３】

好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：

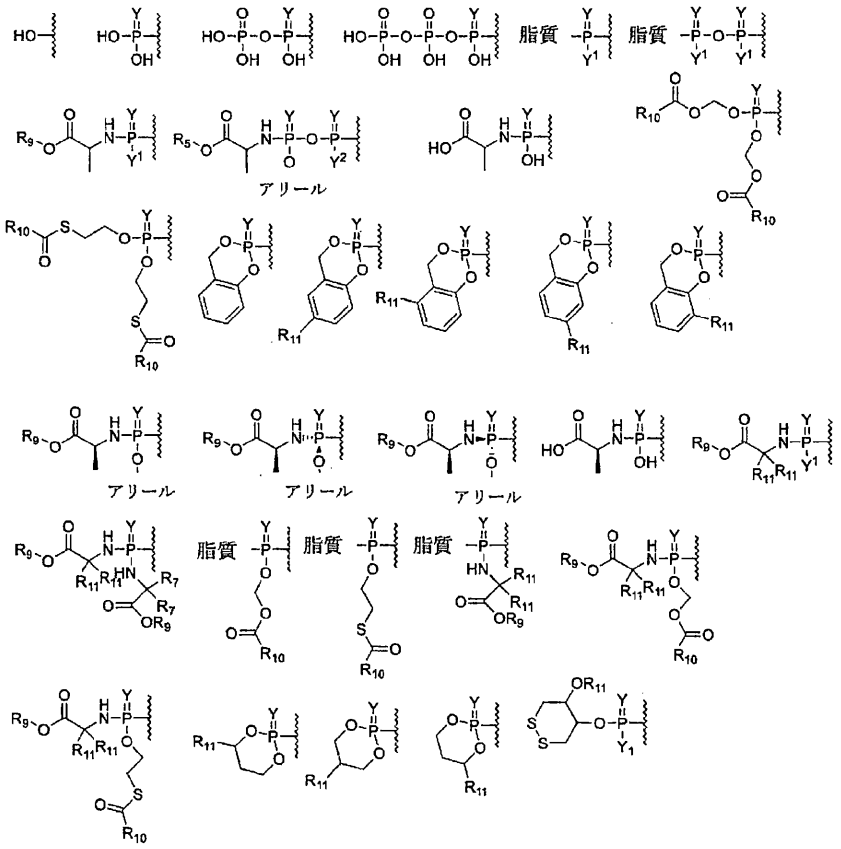
【化３００】



式ＸＸＩＶ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、
Ａが、Ｓ、ＮＨ、NR^8であり、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Ｘが、OCH_2、ＯＣＨＭｅ、$OCMe_2$、ＯＣＨＦ、OCF_2、OCD_2、CH_2O、ＣＨＦＯ、CF_2O、CD_2Oであり、
R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化３０１】



Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、及びＲ^{8}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{12}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{12}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{12}で置換されることができ、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

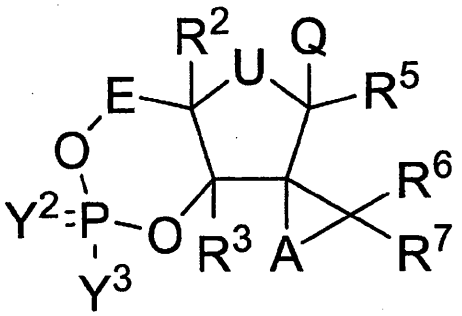
Ｒ$_{9}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_{10}が、C_{1-22}アルキル、C_{1-22}アルコキシ、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、
R_{11}が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールであり、
Qが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも1つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルである。

【0424】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

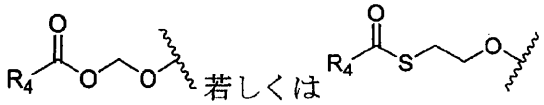
【化302】



式XXV

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Aが、S、NH、又はNR^8であり、
Uが、NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O、又はSであり、
Y^2が、O又はSであり、
Y^3が、OH、OR^{10}、SR^{10}、NHR^{10}、$NR^{10}{}_2$、若しくは$BH_3{}^-M^+$であるか、又は

【化303】



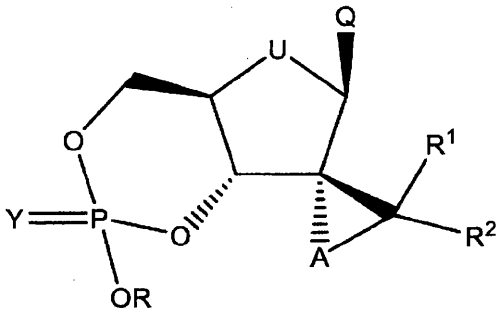
から選択され、
Eが、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2、又はCD_2であり、
R^5が、H、D、Me、CN、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
Qが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも1つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
R^2、R^3、R^6、R^7、及びR^8が、独立して、H、D、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I、又は任意選択的に1つ以上の、同じ若しくは異なる、R^{11}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
R^{10}が、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アル

ケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、
R^4が、C_{1-22}アルキル、C_{1-22}アルコキシ、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、
各R^{11}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０４２５】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

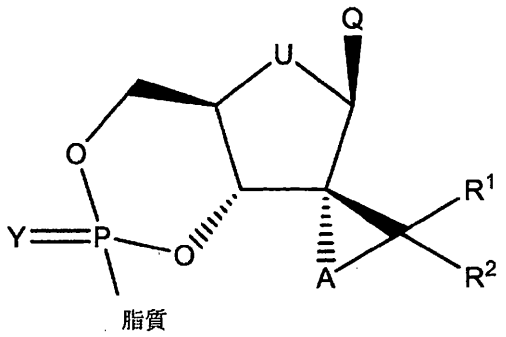
【化３０４】



式ＸＸＶａ

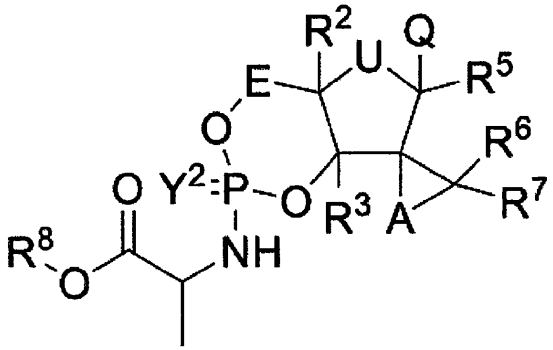
の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Uが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Aが、Ｓ、ＮＨ、又はNR^3であり、
R^1、R^2、及びR^3が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^4で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
各R^4が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｑが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
Ｒが、直線状若しくは分岐状アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、若しくはC_{12-19}長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル；又はベンジル、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、Ｈ、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものである。

【０４２６】
ある特定の実施形態では、本開示は、式：
【化３０５】



式ＸＸＶｂ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ｕが、ＮＨ、CH_2、ＣＨＦ、CF_2、Ｃ＝CH_2、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝CF_2、Ｏ、又はＳであり、
Ａが、Ｓ、ＮＨ、又はNR^3であり、
R^1、R^2、及びR^3が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、N_3、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、R^4で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
各R^4が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｑが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものである。
【０４２７】
ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：
【化３０６】



式ＸＸＶｃ

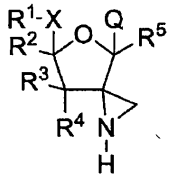
又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

Ａが、Ｓ、ＮＨ、又はＮＲ^{9}であり、
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_{2}$、Ｏ、又はＳであり、
Ｅが、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＭｅ、ＣＭｅ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、又はＣＤ$_{2}$であり、
Ｙ^{2}が、Ｏ又はＳであり、
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{9}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{10}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
Ｑが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
各Ｒ^{10}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）２アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、
Ｒ^{8}が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$、アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルである。

【０４２８】

好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：

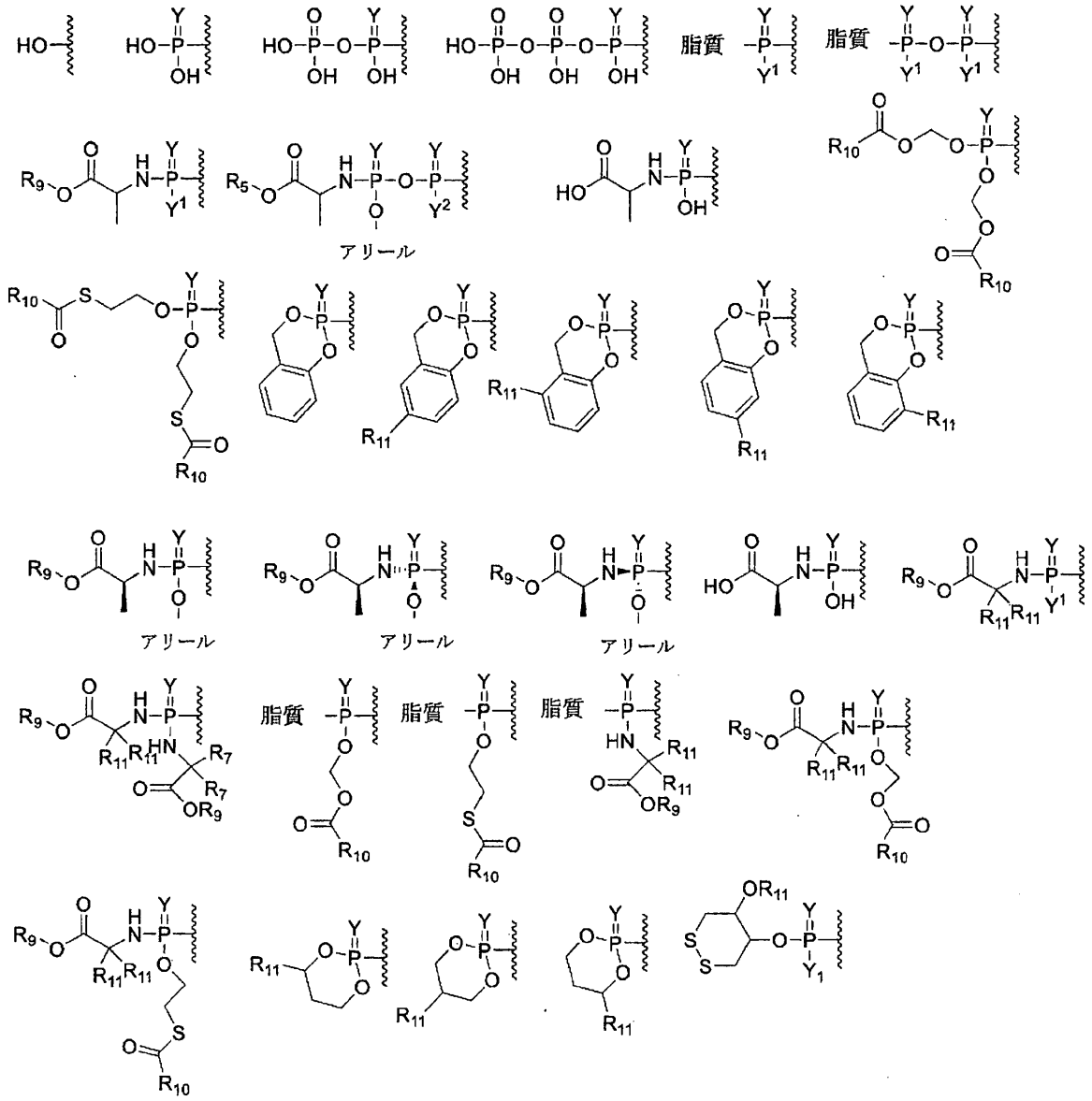
【化３０７】



式ＸＸＶＩ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、
Ｘが、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨＭｅ、ＯＣＭｅ$_{2}$、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ$_{2}$、ＯＣＤ$_{2}$、ＣＨ$_{2}$Ｏ、ＣＨＦＯ、ＣＦ$_{2}$Ｏ、ＣＤ$_{2}$Ｏであり、
Ｒ$_{1}$が、以下のうちの１つから選択され、

【化３０８】



Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{8}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{12}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{12}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{12}で置換されることができ、

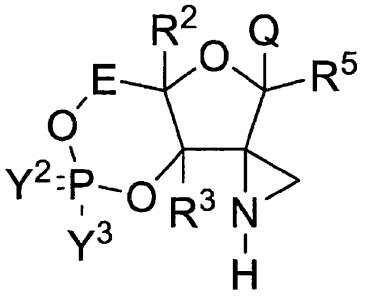
Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

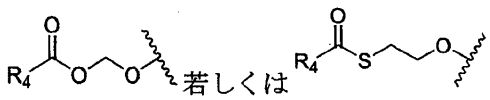
Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であ

り、
R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、OH、Oアリール、OR”、SR”、NHR”、NR_2”又は$BH_3^-M^+$であり、
R”が、H、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_9が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_{10}が、C_{1-22}アルキル、C_{1-22}アルコキシ、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、
R_{11}が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールであり、
Qが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも1つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルである。
【0429】
ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：
【化309】



式XXVII

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Y^2が、O又はSであり、
Y^3が、OH、OR^{10}、SR^{10}、NHR^{10}、$NR^{10}{}_2$、若しくは$BH_3^-M^+$であるか、又は
【化310】



から選択され、
Eが、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2、又はCD_2であり、
R^5が、H、D、Me、CN、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、
Qが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも1つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された2つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
R^2、R^3、及びR^8が、独立して、H、D、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、C_{1-22}アルコキシ、OH、S

Ｈ、ＮＨ$_2$、Ｎ$_3$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{11}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、

Ｒ^{10}が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

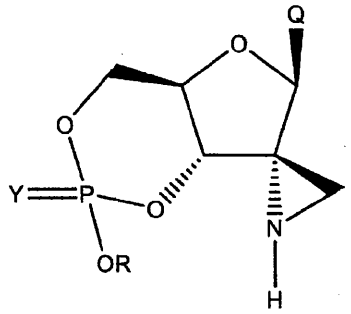
Ｒ^{4}が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、

各Ｒ^{11}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０４３０】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

【化３１１】



式ＸＸＶＩＩａ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Ｑが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

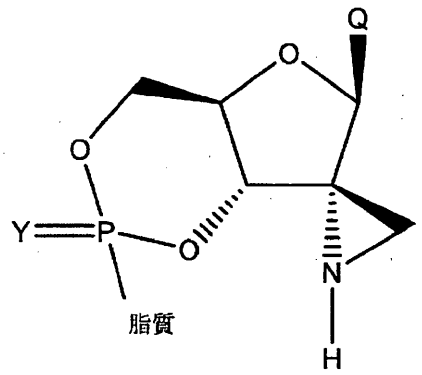
Ｒが、直線状若しくは分岐状アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ｎ－ブチル、イソプロピル、２－ブチル、１－エチルプロピル、１－プロピルブチル、若しくはＣ$_{12-19}$長鎖アルキル；シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル；又はベンジル、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、Ｈ、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

アリールが、本明細書に記載されるようなものである。

【０４３１】

ある特定の実施形態では、本開示は、式：

【化３１２】



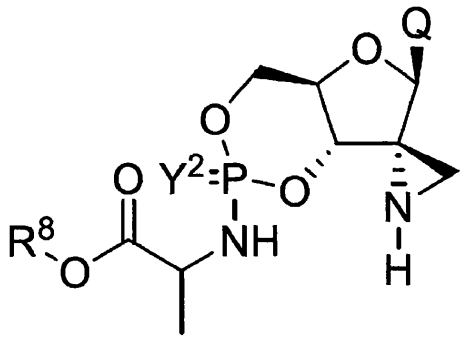
式ＸＸＶＩＩｂ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Ｑが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
Ｙが、Ｏ又はＳであり、
脂質が、本明細書に記載されるようなものである。

【０４３２】

ある特定の実施形態では、本開示は、以下の式：

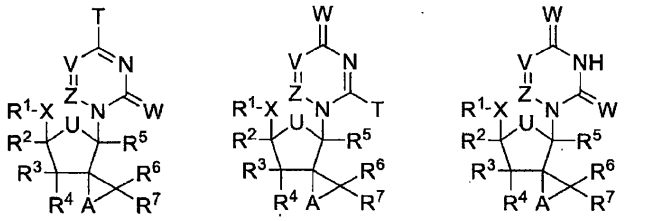
【化３１３】



式ＸＸＶＩＩｃ

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、
Y^2が、Ｏ又はＳであり、
Ｑが、チミン、ウラシル、シトシン、アデニン、グアニンであるか、又は少なくとも１つのチオン、チオール、若しくはチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含むヘテロシクリルであり、
R^8が、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、又はシクロアルキルである。好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：

【化３１４】



式ＸＸＶＩＩＩａ　式ＸＸＶＩＩＩｂ　式ＸＸＶＩＩＩｃ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、

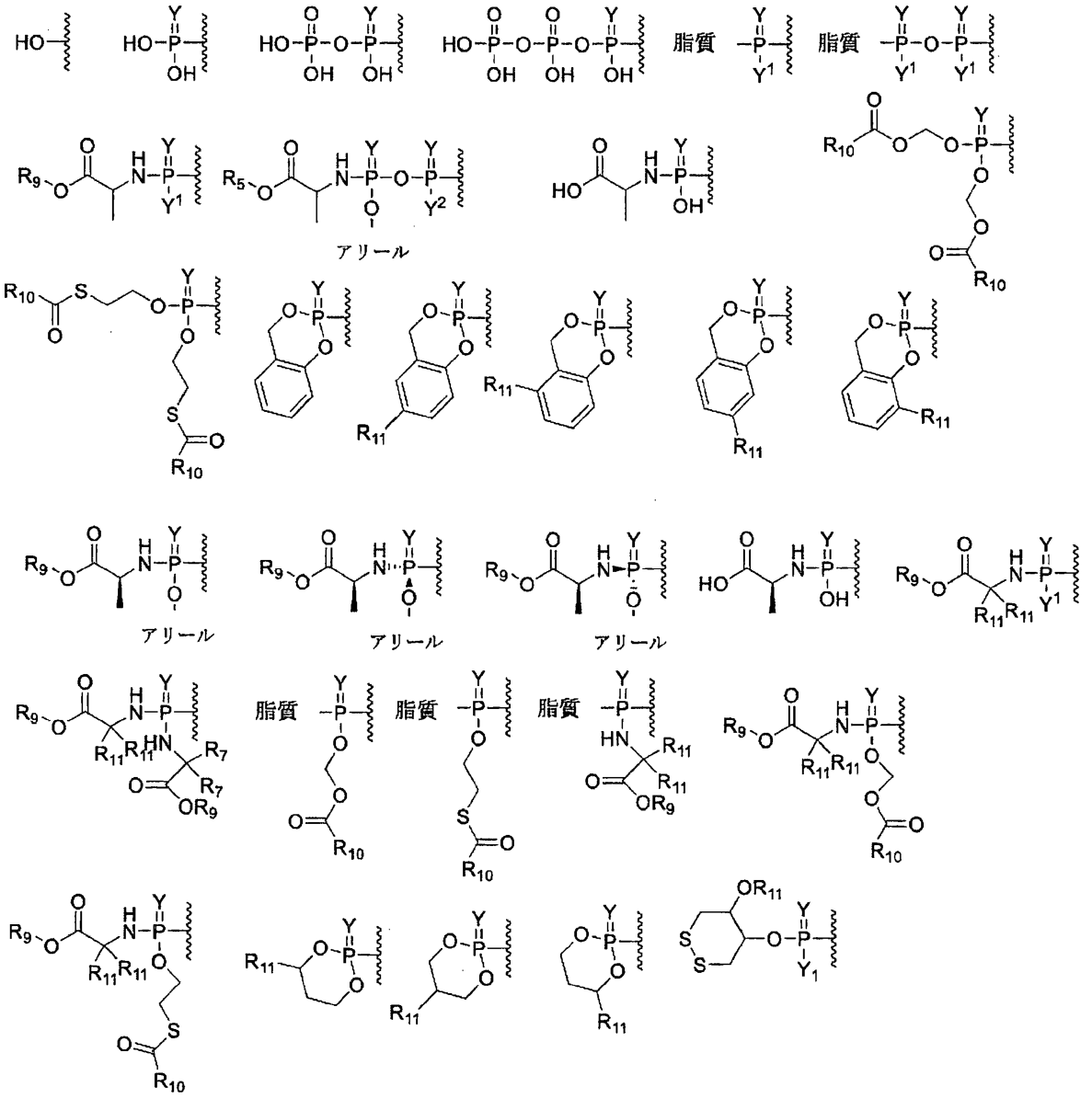
Ａが、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{8}であり、

Ｕが、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、ＣＨＦ、ＣＦ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝ＣＨＦ、Ｃ＝ＣＦ$_{2}$、Ｏ、又はＳであり、

Ｘが、ＯＣＨ$_{2}$、ＯＣＨＭｅ、ＯＣＭｅ$_{2}$、ＯＣＨＦ、ＯＣＦ$_{2}$、ＯＣＤ$_{2}$、ＣＨ$_{2}$Ｏ、ＣＨＦＯ、ＣＦ$_{2}$Ｏ、ＣＤ$_{2}$Ｏであり、

Ｒ$_{1}$が、以下のうちの１つから選択され、

【化３１５】



Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、及びＲ^{8}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{12}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{12}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

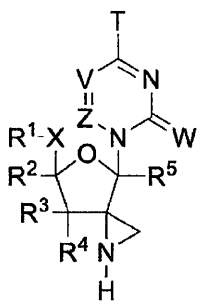
Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{12}で置換されることができ、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

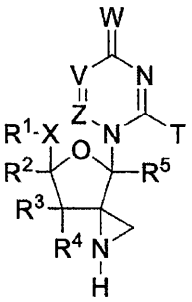
脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

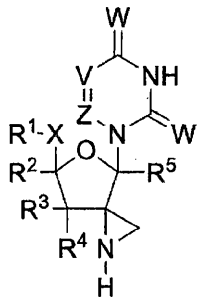
Y^1が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Y^2が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ$_2$”又は$BH_3^-M^+$であり、
Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
R_9が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
R_{10}が、C_{1-22}アルキル、C_{1-22}アルコキシ、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、
R_{11}が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、C_{1-22}アルコキシ、C_{1-22}アルキル、C_{2-22}アルケニル、C_{2-22}アルキニル、又は置換ヘテロアリールであり、
Ｔが、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^{13}、SR^{13}、NHR^{13}、ＮＨＯＨ、$NR^{13}OH$、$NHOR^{13}$、又は$NR^{13}OR^{13}$であり、
Ｗが、Ｏ又はＳであり、
Ｖが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^{13}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^{13}であり、
各R^{13}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^9で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
各R^{14}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。
好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：
【化３１６】



式ＸＸＩＸａ



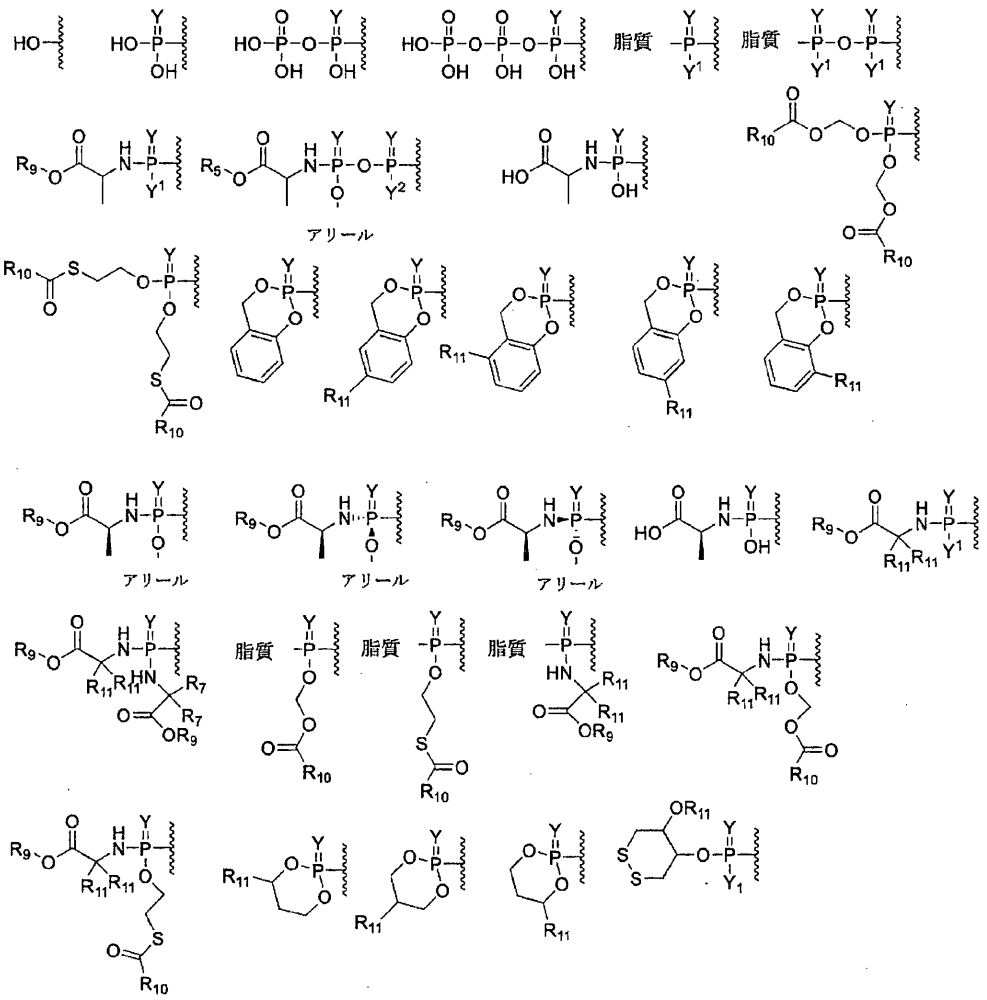
式ＸＸＩＸｂ



式ＸＸＩＸｃ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、
Ｘが、OCH_2、ＯＣＨＭｅ、$OCMe_2$、ＯＣＨＦ、OCF_2、OCD_2、CH_2O、ＣＨＦＯ、CF_2O、CD_2Oであり、
R_1が、以下のうちの１つから選択され、

【化３１７】



Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{8}が、各々独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、アリル、エチニル、ビニル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、ＣＨＯ、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、又は任意選択的に１つ以上の、同じ若しくは異なる、Ｒ^{12}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{12}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_{2}$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択され、

Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、それらが結合している炭素原子とともに、炭素、酸素、硫黄、又は窒素を含有するスピロ環を形成することができ、任意選択的に、１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{12}で置換されることができ、

Ｒ^{5}が、Ｈ、Ｄ、Ｍｅ、ＣＮ、アルキル、アルケニル、アルキニルであり、

脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

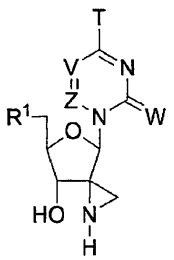
Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又はＢＨ$_{3}^{-}$Ｍ$^{+}$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、
Ｒ$_9$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、
Ｒ$_{10}$が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、
Ｒ$_{11}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリールであり、
Ｔが、ＯＨ、ＳＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ^{13}、ＳＲ^{13}、ＮＨＲ^{13}、ＮＨＯＨ、ＮＲ^{13}ＯＨ、ＮＨＯＲ^{13}、又はＮＲ^{13}ＯＲ^{13}であり、
Ｗが、Ｏ又はＳであり、
Ｖが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{13}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はＣＲ^{13}であり、
各Ｒ^{13}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、Ｒ^{9}で置換されたＣ$_{1-22}$アルキルから選択され、
各Ｒ^{14}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

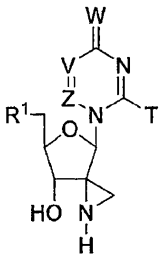
【０４３３】

好ましい実施形態では、リン部分と複合したヌクレオシド又はその薬学的に許容される塩は、以下の構造：

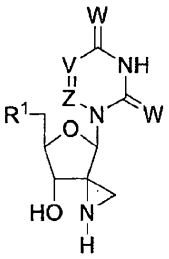
【化３１８】



式ＸＸＸａ



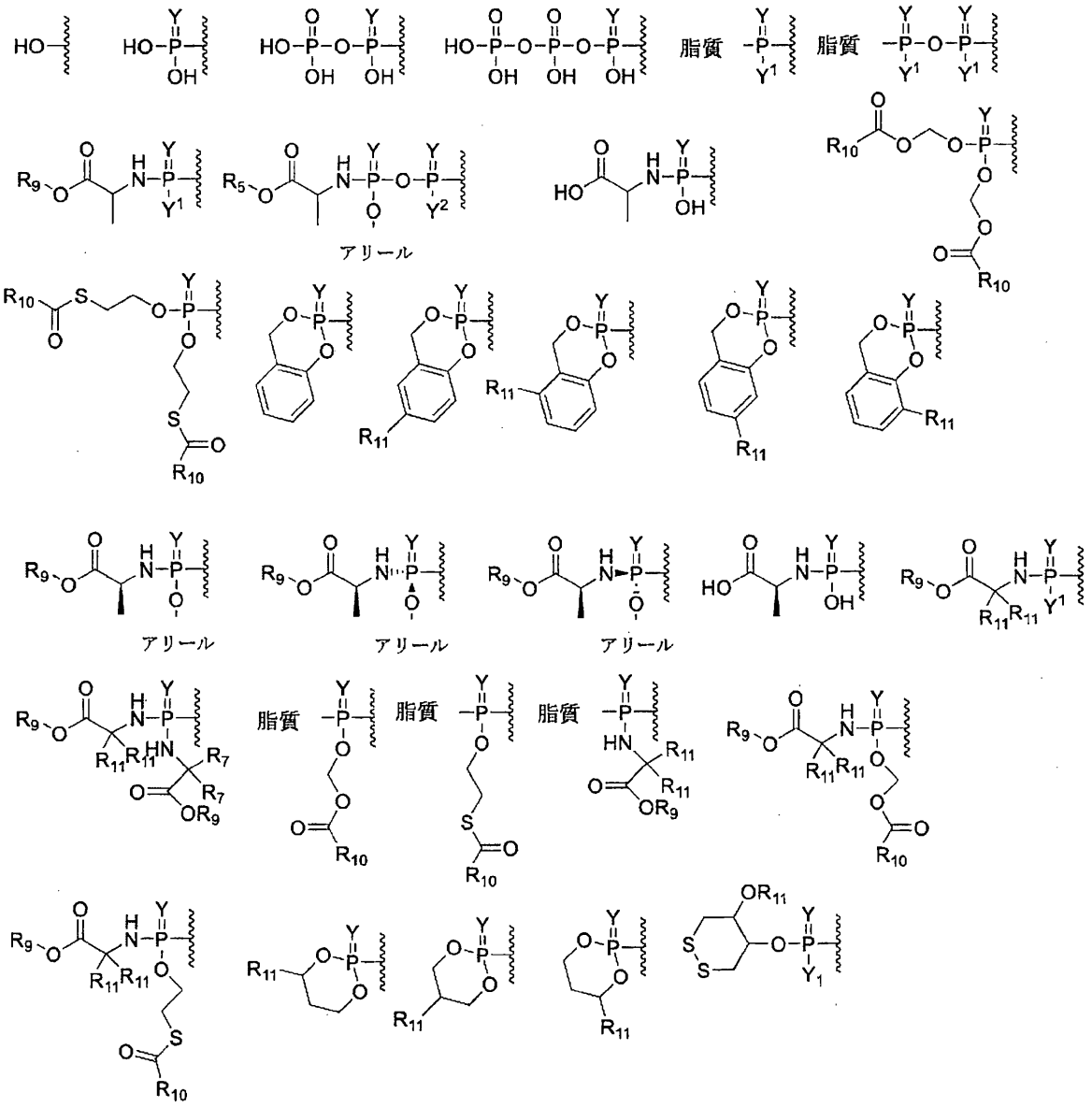
式ＸＸＸｂ



式ＸＸＸｃ

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、
Ｒ$_1$が、以下のうちの１つから選択され、

【化３１９】



脂質が、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｙが、Ｏ又はＳであり、

Ｙ^{1}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｙ^{2}が、ＯＨ、Ｏアリール、ＯＲ”、ＳＲ”、ＮＨＲ”、ＮＲ”$_{2}$又は$BH_3^-M^+$であり、

Ｒ”が、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、ナフチルであり、

Ｒ$_{9}$が、アルキル、分岐アルキル、シクロアルキルであり、

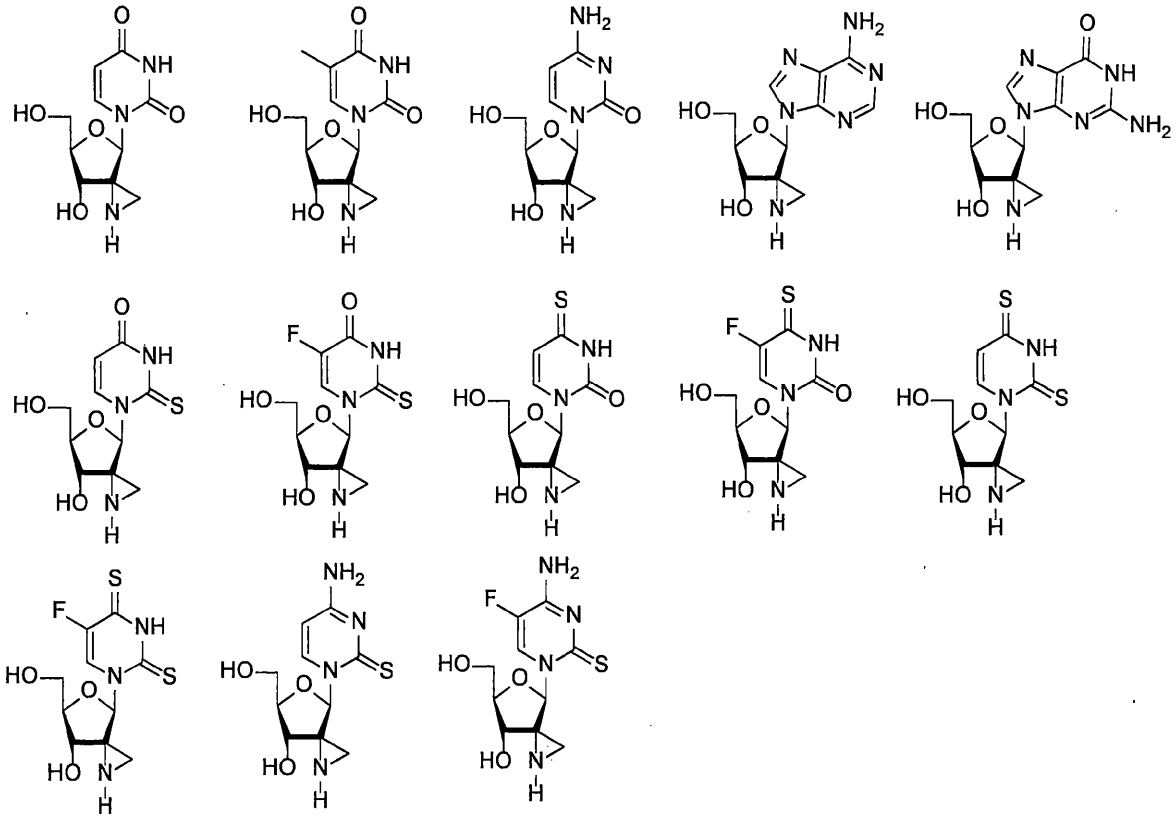
アリールが、本明細書に記載されるようなものであり、

Ｒ$_{10}$が、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、分岐アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシであり、

Ｒ$_{11}$が、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、脂質、Ｃ$_{1-22}$アルコキシ、Ｃ$_{1-22}$アルキル、Ｃ$_{2-22}$アルケニル、Ｃ$_{2-22}$アルキニル、又は置換ヘテロアリ

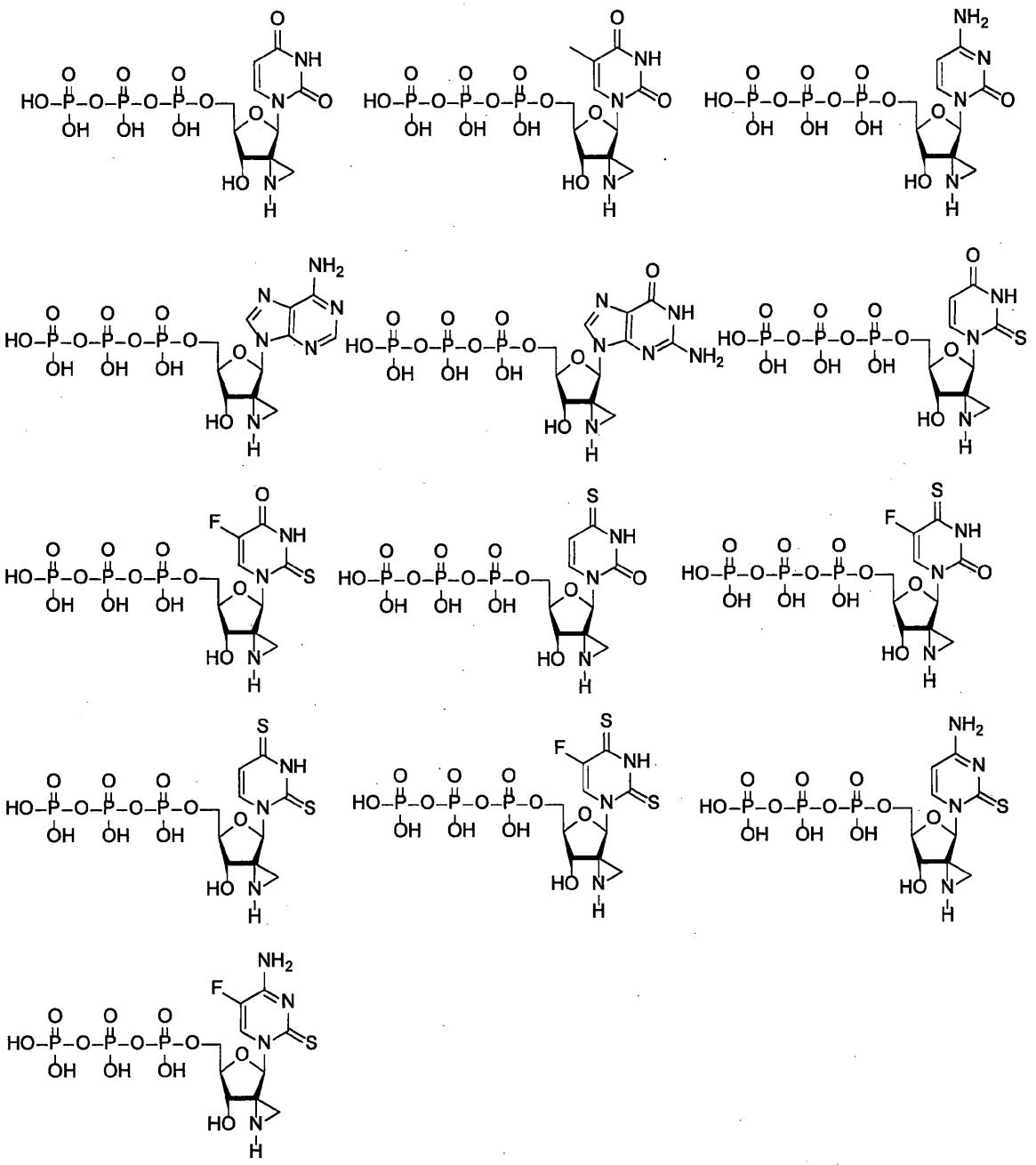
ールであり、
Tが、ＯＨ、ＳＨ、NH_2、OR^{13}、SR^{13}、NHR^{13}、ＮＨＯＨ、$NR^{13}OH$、$NHOR^{13}$、又は$NR^{13}OR^{13}$であり、
Ｗが、Ｏ又はＳであり、
Ｖが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^{13}であり、
Ｚが、ＣＨ、Ｎ、又はCR^{13}であり、
各R^{13}が、独立して、重水素、メチル、トリフルオロメチル、フルオロ、ヨード、アルケニル、アルキニル、ビニル、アリル、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシルアルキル、アシル、脂質、ゲラニル、任意選択的に１つ以上の、同じ又は異なる、R^{9}で置換されたC_{1-22}アルキルから選択され、
各R^{14}が、独立して、アルキル、重水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、（アルキル）$_2$アミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボシクリル、アリール、又はヘテロシクリルから選択される。

【０４３４】
例示的な実施形態では、本化合物は、
【化３２０】



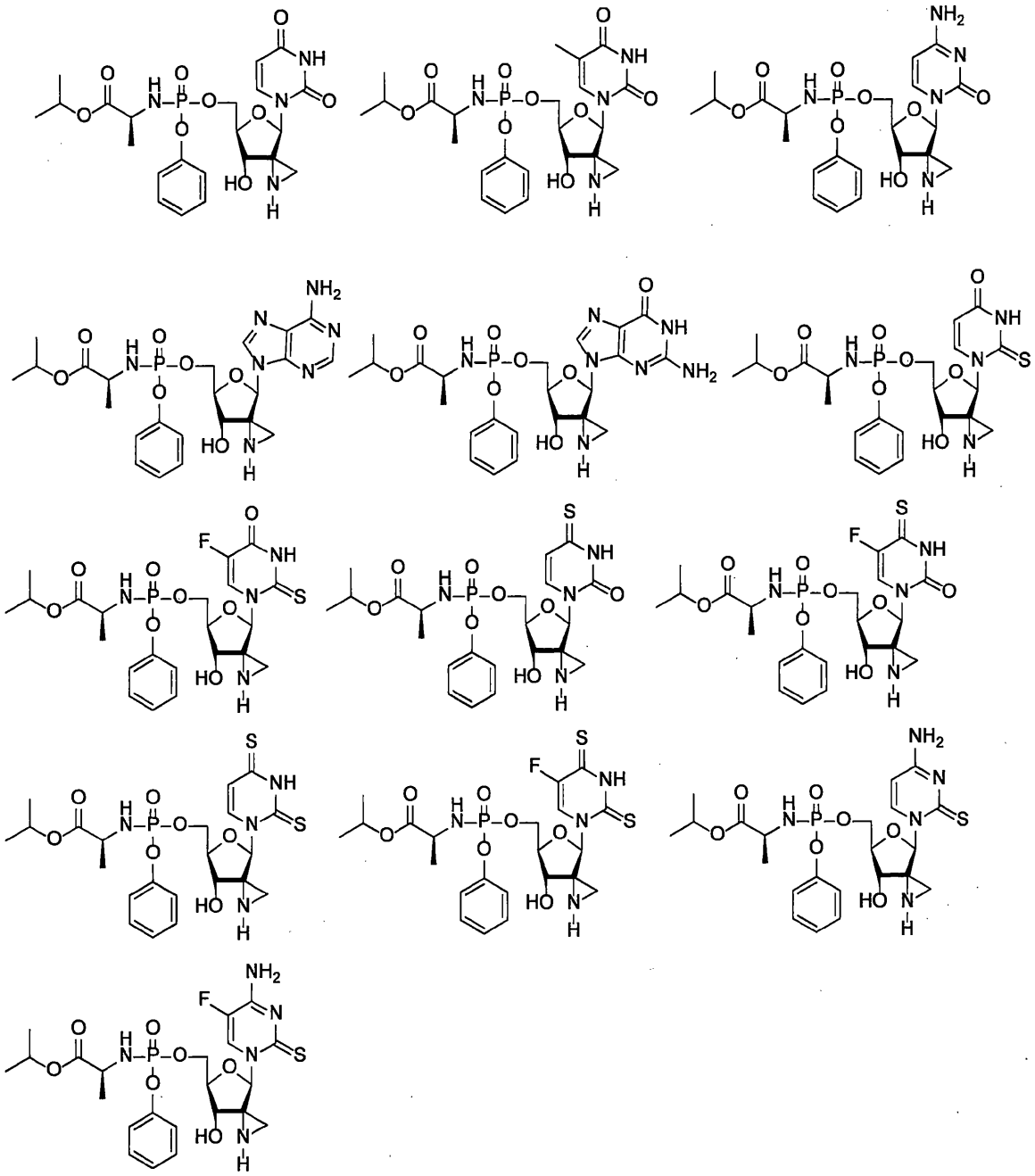
からなる群から選択される。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化３２１】



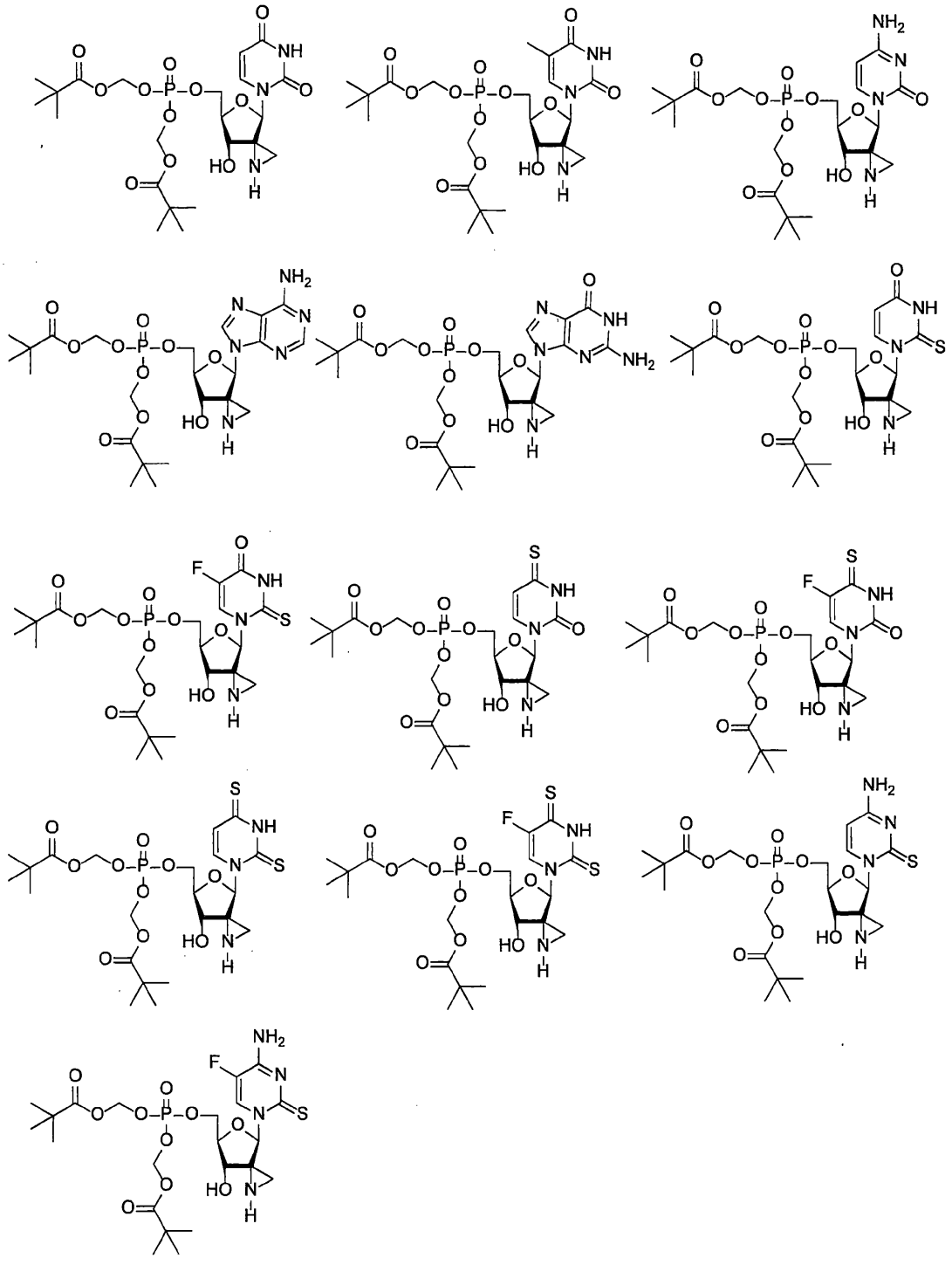
からなる群から選択される。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化３２２】



からなる群から選択される。例示的な実施形態では、本化合物は、

【化３２３】



からなる群から選択される。

【０４３５】

本明細書で提供されるように、ヌクレオチド又はヌクレオシド化合物（少なくとも１つのチオン、チオール、又はチオエーテルで置換された２つ以上の窒素ヘテロ原子を含む複素環を含む）は、第２の抗ウイルス剤と組み合わせて製剤化することができる。ある特定の実施形態では、第２の抗ウイルス剤は、２５－ヒドロキシコレステロール、ＡＮ－１２－Ｈ５、ジオキシサリル、、ピロダビル、バペンダビル及びポカパビル、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アミロリド、アンプレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、アウリントリカルボン酸、Ｂ

Ｆ７３８７３５、ボセプレビル、ＢＰＲ－３Ｐ０１２８、ブチオニンスルホキシミン、シドホビル、シクロスポリンＡ、コンビビル、ダルナビル、ＤＡＳ１８１、ＤＣ０７０９０、デラビルジン、ジブカイン、ジダノシン、ドコサノール、ＤＴｒｉｐ－２２、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、エンビロキシム、ファムシクロビル、フルオキセチン、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、ゲルダナマイシン、ゲムシタビン、グリオトキシン、ＧＰＣ－Ｎ１１４、塩酸グアニジン、ＧＷ５０７４、ＨＢＢ、ＨＬ０５１００Ｐ２、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンＩＩＩ型、インターフェロンＩＩ型、インターフェロンＩ型、イントラゾナゾール、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ＭＲＬ－１２３７、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、ＮＩＭ－８１１、オセルタミビル、ＯＳＷ－１、ペグインターフェロンアルファ－２ａ、ペンシクロビル、ペラミビル、ＰＩＫ９３、ピルリンドール、プレコナリル（Ｐｉｃｏｖｉｒ）、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ルピントリビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、Ｔ－００１２７－ＨＥＶ１、Ｔ－００１２７－ＨＥＶ２、ＴＢＺＥ－０２９、テラプレビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、ＴＰ－２１９、ＴＴＰ－８３０７、Ｖ－７４０４、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、ジドブジン、又はズクロペンチキソール並びにこれらの組み合わせから選択することができる。

【０４３６】

ある特定の例において、本開示の上記化合物と組み合わせて使用される第２の抗ウイルス化合物には、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、及びポカパビルが含まれる。本開示の化合物／組成物／薬剤と組み合わせて使用することができるバペンジビル、その類似体、及び関連化合物は、米国特許第８，４１５，３０９号、同第８，５０１，６９９号、同第７，５７９，４６５号、同第７，８２９，７０５号、同第８，２１７，１７１号、同第８，６２４，０２５号、同第８，５８０，７９１号、同第９，４４７，０８０号、同第９，６７５，６９４号、同第９，１６３，０２９号、同第７，５０４，４３４号、同第９，８０２，９２６号、同第９，４５２，９９１号、同第９，９７４，７７９号、同第８，４４０，８３３号、同第９，６７０，１５９号、及び同第９，９０８，８５８号に記載されている。

【０４３７】

感染症

本明細書に提供される化合物及び組成物は、ウイルス感染症を治療するために使用され得る。ウイルス感染症の例としては、ＲＮＡウイルス（ネガティブ鎖ＲＮＡウイルス、ポジティブ鎖ＲＮＡウイルス、二本鎖ＲＮＡウイルス、及びレトロウイルス）、又はＤＮＡウイルスに起因する感染症が挙げられるが、これに限定されない。ＲＮＡウイルス及びＤＮＡウイルスの、全ての株、型、及びサブタイプが本明細書において企図される。

【０４３８】

ＲＮＡウイルスの例としては、アフトウイルス（例えば、口蹄疫ウイルスＯ、Ａ、Ｃ、Ａｓｉａ１、ＳＡＴ１、ＳＡＴ２及びＳＡＴ３）、カルジオウイルス（例えば、脳心筋炎ウイルス及びタイラーマウス脳脊髄炎ウイルス）、エンテロウイルス（例えば、ポリオウイルス１、２及び３、ヒトエンテロウイルスＡ～Ｄ、ウシエンテロウイルス１及び２、ヒトコクサッキーウイルスＡ１～Ａ２２及びＡ２４、ヒトコクサッキーウイルスＢ１～Ｂ５、ヒトエコーウイルス１～７、９、１１～１２、２４、２７、２９～３３、ヒトエンテロウイルス６８～７１、ブタエンテロウイルス８～１０及びサルエンテロウイルス１～１８）、エルボウイルス（例えば、ウマ鼻炎ウイルス）、ヘパトウイルス（例えば、ヒトＡ型肝炎ウイルス及びサルＡ型肝炎ウイルス）、コブウイルス（例えば、ウシコブウイルス及びアイチウイルス）、パレコウイルス（例えば、ヒトパレコウイルス１及びヒトパレコウイルス２）、ライノウイルス（例えば、ライノウイルスＡ、ライノウイルスＢ、ライノウ

イルスＣ、ＨＲＶ１６、ＨＲＶ１６（ＶＲ－１１７５７）、ＨＲＶ１４（ＶＲ－２８４）、又はＨＲＶ１Ａ（ＶＲ－１５５９）、ヒトライノウイルス１～１００及びウシライノウイルス１～３）、及びテッショウウイルス（例えば、ブタテッショウウイルス）を含むピコルナウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４３９】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物及び組成物によって治療されることができるＲＮＡウイルスには、エンテロウイルスが含まれる。ピコルナウイルス科に属するエンテロウイルス属（ＥＶ）は、１３種を含み、そのうち７種がヒトウイルスである。種のうちの４つは、（１）コクサッキーウイルス（ＣＶ）－Ａ６、ＣＶ－Ａ１０、ＣＶ－Ａ１６、及びＥＶ－Ａ７１などのＥＶ－Ａ、（２）ＣＶ－Ｂウイルス、エコーウイルス（ＥＣＨＯ）、及びＣＶ－Ａ９などのＥＶ－Ｂ、（３）ポリオウイルス（ＰＶ）及びＣＶ－Ａ２１などのＥＶ－Ｃ、（４）ＥＶ－Ｄ６８及びＥＶ－Ｄ７０などのＥＶ－Ｄである。他の種には、１００を超える異なる番号のＲＶで構成されるライノウイルスＲＶ－Ａ、ＲＶ－Ｂ、及びＲＶ－Ｃ　が挙げられる。ＥＶ　ＲＮＡには、２つの非翻訳領域（ＵＴＲ）、５’ＵＴＲ及び３’ＵＴＲに挟まれた単一のオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）が含まれる。ＯＲＦは、Ｐ１、Ｐ２、及びＰ３タンパク質に切断される単一のポリタンパク質をコードする。Ｐ１タンパク質は、タンパク質分解によって切断されて、カプシドタンパク質ＶＰ１～４を生成する。Ｐ２及びＰ３は、切断されて、それぞれ、非構造（ＮＳ）タンパク質２Ａ、２Ｂ、２Ｃ、及び３Ａ、３Ｂ、３Ｃ、３Ｄを生成する。カプシドタンパク質の役割は、遺伝物質を囲むこと、及びウイルス侵入時に細胞受容体を認識することである。ＮＳタンパク質は、複製、翻訳、宿主細胞機構の破壊に不可欠である。カプシドタンパク質は、細胞侵入及び遺伝物質のコーティング解除における役割により、抗ウイルス薬開発の好適な標的である。

【０４４０】

ＥＶ属の多様なウイルスは、手足口病（ＨＦＭＤ）、脳炎、無菌性髄膜炎、心筋炎、様々な呼吸器疾患などの様々な疾患を引き起こすことが知られている。一部のＥＶ感染症は軽度であるが、幼少かつ免疫不全の個人では症状が重度である場合がある。近年、ＥＶ－Ａ７１及びＣＶ－Ａ１６などのウイルスが中国及び東南アジアでＨＦＭＤの大流行を引き起こしているため、深刻な公衆衛生上の脅威として浮上している。加えて、ＥＶ－Ｄ６８は、２０１４年に北米で重度の下気道感染の大流行を引き起こした。したがって、属全体にわたる複数のＥＶを阻害することができる広域スペクトルの抗ウイルス薬は、これらのＥＶによって引き起こされる公衆衛生上の負担を克服するのに役立つであろう。

【０４４１】

本開示の化合物及び組成物は、エンテロウイルスによって引き起こされる疾患を治療又は予防するため、及びエンテロウイルス負荷を軽減するために使用することができる。加えて、本開示の化合物及び組成物は、本明細書で提供されるエンテロウイルスを治療するために他の薬物と組み合わせることができる。Ａｎａｓｉｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｂｉｏｍｅｄ　Ｓｃｉ（２０２１）２８，１０：５－１２は、エンテロウイルス及びそれを治療するための抗ウイルス剤の総説を提供しており、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０４４２】

本明細書の化合物及び組成物を使用して、治療又は予防することができるＲＮＡウイルスの追加の例としては、ノロウイルス（例えば、ノーウォークウイルス）、サポウイルス（例えば、サッポロウイルス）、ラゴウイルス（例えば、ウサギ出血性疾患ウイルス及びヨーロッパ褐色野兎症候群）、並びにベシウイルス（例えば、ブタ水疱疹ウイルス及びネコカリシウイルス）を含むカリシウイルスが挙げられる。他のＲＮＡウイルスとしては、ママストルウイルス及びアバストロウイルスを含むアストロウイルスが挙げられる。トガウイルスも、ＲＮＡウイルスである。トガウイルスとしては、アルファウイルス（例えば、チクングニアウイルス、シンドビスウイルス、セムリキフォレストウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、東部ゲタウイルス、エバーグレーズウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイル

ス、及びアウラウイルス）、並びに風疹ウイルスが挙げられる。ＲＮＡウイルスの追加の例としては、フラビウイルス（例えば、ダニ媒介性脳炎ウイルス、チュレニーウイルス、アロアウイルス、Ｍウイルス（１型～４型）、ケドゥグーウイルス、日本脳炎ウイルス（ＪＥＶ）、西ナイルウイルス（ＷＮＶ）、デングウイルス（遺伝子型１～４を含む）、ココベラウイルス、ンタヤウイルス、スポンジウェニウイルス、黄熱病ウイルス、エンテベコウモリウイルス、モドックウイルス、リオブラボーウイルス、細胞融合因子ウイルス、ペスチウイルス、ＧＢウイルスＡ、ＧＢＶ－Ａ様ウイルス、ＧＢウイルスＣ、Ｇ型肝炎ウイルス、ヘパシウイルス（Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ））の全６遺伝子型）、ウシウイルス性下痢ウイルス（ＢＶＤＶ）１型及び２型、並びにＧＢウイルスＢ）が挙げられる。

【０４４３】

ＲＮＡウイルスの他の例としては、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ、ＨＣｏＶ－２２９Ｅ、ＨＣｏＶ－ＮＬ６３及びＨＣｏＶ－ＯＣ４３などのヒト呼吸器コロナウイルスを含むコロナウイルスである。コロナウイルスには、コウモリＳＡＲＳ様ＣｏＶ、中東呼吸器症候群コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、シチメンチョウコロナウイルス、ニワトリコロナウイルス、ネココロナウイルス、及びイヌコロナウイルスも含まれる。追加のＲＮＡウイルスとしては、アルテリウイルス（例えば、ウマアルテリウイルス、ブタ生殖器呼吸器症候群ウイルス、マウス乳酸デヒロゲナーゼ上昇ウイルス、並びにサル出血熱ウイルス）が挙げられる。他のＲＮＡウイルスとしては、リッサウイルス（例えば、狂犬病ウイルス、ラゴスコウモリウイルス、モコラウイルス、ドゥベンヘイジウイルス、及びヨーロッパコウモリリッサウイルス）、ベシクロウイルス（例えば、ＶＳＶ－インディアナ、ＶＳＶ－ニュージャージー、ＶＳＶ－アラゴアス、ピリーウイルス、コカルウイルス、マラバウイルス、イスファハンウイルス、及びチャンディプラウイルス）、並びにエフェメロウイルス（例えば、ウシ流行熱ウイルス、アデレードリバーウイルス、及びベリマーウイルス）を含むラブドウイルスが挙げられる。ＲＮＡウイルスの追加の例としては、フィロウイルスが挙げられる。これらには、マーブルグ及びエボラウイルス（例えば、ＥＢＯＶ－Ｚ、ＥＢＯＶ－Ｓ、ＥＢＯＶ－ＩＣ及びＥＢＯＶ－Ｒ）が含まれる。

【０４４４】

パラミクソウイルスも、ＲＮＡウイルスである。これらのウイルスの例は、ルブラウイルス（例えば、ムンプス、パラインフルエンザウイルス５型、ヒトパラインフルエンザウイルス２型、マプエラウイルス及びブタルブラウイルス）、アブラウイルス（例えば、ニューカッスル病ウイルス）、レスポウイルス（例えば、センダイウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス１型及び３型、ウシパラインフルエンザウイルス３型）、ヘニパウイルス（例えば、ヘンドラウイルス及びニパウイルス）、モルビロウイルス（例えば、麻疹、クジラモルビリイルス、イヌジステンパーウイルス、小反芻獣疫ウイルス、アザラシジステンパーウイルス、及び牛疫ウイルス）、ニューモウイルス（例えば、ヒトＲＳウイルス（ＲＳＶ）Ａ２、Ｂ１及びＳ２、ウシＲＳウイルス並びにマウス肺炎ウイルス）、メタニューモウイルス（例えば、ヒトメタニューモウイルス及びトリメタニューモウイルス）である。追加のパラミクソウイルスとしては、フェルドランスウイルス、ツパイパラミクソウイルス、メナングルウイルス、ティオマンウイルス、ベイロンウイルス、Ｊウイルス、モスマンウイルス、セーレムウイルス、及びナリバウイルスが挙げられる。

【０４４５】

追加のＲＮＡウイルスは、オルトミクソウイルスを含む。これらのウイルスとしては、インフルエンザウイルス及び株（例えば、インフルエンザＡ型、インフルエンザＡ型Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／３／７５株、インフルエンザＡ型Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４株、インフルエンザＡ型株Ｈ１Ｎ１（Ａ／ＷＳ／３３、Ａ／ＮＷＳ／３３及びＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９株を含むが、これらに限定されない）、インフルエンザＢ型、インフルエンザＢ型Ｌｅｅ株、及びインフルエンザＣ型ウイルス）Ｈ２Ｎ２、Ｈ３Ｎ２、Ｈ５Ｎ１、Ｈ７Ｎ７、Ｈ１Ｎ２、Ｈ９Ｎ２、Ｈ７Ｎ２、Ｈ７Ｎ３及びＨ１０Ｎ７）、並びにトリインフルエンザ（例えば、Ｈ５Ｎ１、Ｈ５Ｎ１　Ｄｕｃｋ／ＭＮ／１５２５／８１、Ｈ５Ｎ２、Ｈ７Ｎ１、Ｈ７Ｎ７及びＨ９Ｎ２株）、ソゴトウイルス及びイサ

ウイルスが挙げられる。オルソブニヤウイルス（例えば、アカバネウイルス、カリフォルニア脳炎、キャッシュバレーウイルス、スノーシューウサギウイルス）、ナイロウイルス（例えば、ナイロビヒツジ病ウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス群及びヒューズウイルス）、フレボウイルス（例えば、カンディル、プンタ・トロ、リフトバレー熱、サシチョウバエ熱、ナポリ、トスカーナ、シチリア及びチャグレス）、及びハンタウイルス（例えば、ハンターン、ドブラバ、ソウル、プーマラ、シンノンブレ、バヨウ、ブラッククリークカナル、アンデス及びソタパラヤン）もＲＮＡウイルスである。リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ルジョーウイルス、ラッサ熱ウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、ボリビア出血熱ウイルス、ベネズエラ出血熱ウイルス、ＳＡＢＶ及びＷＷＡＶなどのアレナウイルスも、ＲＮＡウイルスである。ボルナ病ウイルスも、ＲＮＡウイルスである。Ｄ型肝炎（δ）ウイルス及びＥ型肝炎も、ＲＮＡウイルスである。

【０４４６】

追加のＲＮＡウイルスとしては、レオウイルス、ロタウイルス、ビルナウイルス、クライソウイルス、シストウイルス、ハイポウイルス、パルティティウイルス、トトウイルスが挙げられる。アフリカ馬疫ウイルス、ブルータングウイルス、チャングイノラウイルス、チェヌダウイルス、チョバー峡谷ウイルス、流行性出血熱ウイルス、ウマ脳炎ウイルス、ユーベナンジーウイルス、イエリウイルス、グレートアイランドウイルス、レボンボウイルス、オルンゴウイルス、パリアムウイルス、ペルー馬疫ウイルス、セント・クロア川ウイルス、ウマティラウイルス、ワドメダニウイルス、ウォーラルウイルス、ワレゴウイルス、及びウォンゴアウイルスなどのオルビウイルスも、ＲＮＡウイルスである。レトロウイルスとしては、アルファレトロウイルス（例えば、ラウス肉腫ウイルス及びトリ白血病ウイルス）、ベータレトロウイルス（例えば、マウス乳がんウイルス、マソン・ファイザー・サルウイルス及びヤーグジークテヒツジレトロウイルス）、ガンマレトロウイルス（例えば、マウス白血病ウイルス及びネコ白血病ウイルス）、デルトラレトロウイルス（例えば、ヒトＴ細胞白血病ウイルス（ＨＴＬＶ－１、ＨＴＬＶ－２）、ウシ白血病ウイルス（ＳＴＬＶ－１及びＳＴＬＶ－２）、イプシロンレトリウイルス（例えば、ウォールアイ皮膚肉腫ウイルス、ウォールアイ表皮過形成ウイルス１）、細網内皮症ウイルス（例えば、ニワトリ合胞体ウイルス）、レンチウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）１型、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）２型、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）３型、サル免疫不全ウイルス、ウマ伝染性貧血ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルス、ビスナ・マエディウイルス）、及びスプーマウイルス（例えば、ヒト泡沫状ウイルス及びネコ合胞形成ウイルス）が挙げられる。

【０４４７】

ＤＮＡウイルスの例としては、ポリオーマウイルス（例えば、サルウイルス４０）、サル病原体（ｓｉｍｉａｎ　ａｇｅｎｔ）１２、ＢＫウイルス、ＪＣウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、ウシポリオーマウイルス、リンパ球向性パポバウイルス）、パピローマウイルス（例えば、ヒトパピローマウイルス、ウシパピローマウイルス）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルスＡ～Ｆ、イヌアデノウイルス１型、イヌアデオウイルス２型）、サーコウイルス（例えば、ブタサーコウイルス、嘴羽毛病ウイルス（ＢＦＤＶ））、パルボウイルス（例えば、イヌパルボウイルス）、エリスロウイルス（例えばアデノ随伴ウイルス１～８型）及びベタパルボウイルス、アムドウイルス、デンソウイルス、イテラウイルス、ブレビデンソウイルス、ペフデンソウイルス、ヘルペスウイルス１、２、３、４、５、６、７及び８型（例えば、単純ヘルペスウイルス１型、単純ヘルペスウイルス２型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、サイトメガロウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス－６変異体Ａ、ヒトヘルペスウイルス－６変異体Ｂ、及びオナガザルヘルペスウイルス１型（Ｂウイルス））、ポックスウイルス（例えば、天然痘（痘瘡）、牛痘、サル痘、ワクシニア、ウアシン・ギシュー、ラクダ痘、偽牛痘、鳩痘、馬痘、鶏痘、七面鳥痘、豚痘）、ヘパドナウイルス（例えば、Ｂ型肝炎、Ｂ型肝炎様ウイルス）が挙げられる。１つ超のウイルスゲノムの部分を含むキメラウイルスもまた、本明細書において企図される。

【０４４８】
いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス、細菌、真菌、原虫、及び寄生虫による感染症の治療又は予防に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス感染症を治療する方法に関し、本明細書の化合物を、ウイルス感染症と診断されているか、ウイルス感染症の疑いがあるか、又はウイルス感染症の症状を呈している対象に投与することが含まれる。
【０４４９】
ウイルスは、典型的には、生物の生細胞の内部で複製することができる感染体である。ウイルス粒子（ビリオン）は通常、核酸、タンパク質コート、及び場合によっては、タンパク質コートを囲む脂質のエンベロープからなる。ウイルスの形状は、単純ならせん状及び正二十面体状の形態からより複雑な構造に及ぶ。ウイルスにコードされたタンパク質サブユニットは、自己集合してカプシドを形成し、一般にウイルスゲノムの存在を必要とする。複雑なウイルスは、それらのカプシドの構築を補助するタンパク質をコードしている場合がある。核酸と関連するタンパク質は、核タンパク質として知られ、ウイルスカプシドタンパク質のウイルス核酸との会合は、ヌクレオカプシドと呼ばれる。
【０４５０】
ウイルスは、直接的な接触又は体液の接触、例えば、血液、涙、精液、前精液、唾液、乳、膣分泌物、病変、液滴接触、糞口接触又は動物咬傷若しくは出産の結果を含む、様々な方法により伝染する。ウイルスは、ＤＮＡ又はＲＮＡのいずれかの遺伝子を有し、それぞれ、ＤＮＡウイルス又はＲＮＡウイルスと呼ばれる。ウイルスゲノムは、一本鎖又は二本鎖のいずれかである。いくつかのウイルスは、部分的に二本鎖で、部分的に一本鎖であるゲノムを含有する。ＲＮＡ又は一本鎖ＤＮＡのウイルスに関して、鎖が、ウイルスメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）に対して相補的であるかどうかによって、ポジティブ－センス（プラス鎖と呼ばれる）又はネガティブ－センス（マイナス鎖と呼ばれる）のいずれかであると言われる。ポジティブ－センスウイルスＲＮＡは、ウイルスｍＲＮＡと同一であり、したがって、宿主細胞によってすぐに翻訳され得る。ネガティブ－センスウイルスＲＮＡは、ｍＲＮＡに対して相補的であり、したがって、翻訳前に、ＲＮＡポリメラーゼによってポジティブ－センスＲＮＡに変換されなければならない。ＤＮＡ命名法は、ウイルスｍＲＮＡのコード鎖がそれ（ネガティブ）と相補的であり、非コード鎖がそれの（ポジティブ）コピーであるという点で、ＲＮＡ命名法と類似している。
【０４５１】
抗原シフト又は再集合で、新規株が生じ得る。ウイルスは、いくつかのメカニズムにより、遺伝的変化を受ける。これらには、ＤＮＡ又はＲＮＡの個々の塩基が他の塩基に変異する、遺伝的浮動と呼ばれるプロセスが含まれる。抗原シフトは、ウイルスのゲノムに大きい変化があるときに生じる。これは、組換え又は再集合の結果であり得る。ＲＮＡウイルスは、しばしば、同種のウイルスの疑似種又は群れとして存在するが、わずかに異なるゲノムヌクレオシド配列を有する。
【０４５２】
ウイルス内の遺伝物質及びその物質が複製される方法は、ウイルスの異なる種間で変動する。大半のＤＮＡウイルスでは、ゲノム複製は、細胞の核で起こる。細胞の表面上に適切な受容体がある場合、これらのウイルスは、細胞膜と融合することによって、又はエンドサイトーシスによって細胞に侵入する。大半のＤＮＡウイルスは、宿主ＤＮＡ及びＲＮＡ合成機構、並びにＲＮＡプロセシング機構に完全に依存している。複製は、通常、細胞質で起こる。ＲＮＡウイルスは、典型的には、それら自体のＲＮＡレプリカーゼ酵素を使用して、それらのゲノムのコピーを作る。
【０４５３】
ウイルスのＢａｌｔｉｍｏｒｅ分類は、ｍＲＮＡ産生のメカニズムに基づく。ウイルスは、タンパク質を産生し自体を複製するために、それらのゲノムからｍＲＮＡを生成しなければならないが、これを達成するには、異なるメカニズムが使用される。ウイルスゲノムは、一本鎖（ｓｓ）又は二本鎖（ｄｓ）であってもよく、ＲＮＡ又はＤＮＡであっても

よく、逆転写酵素（ＲＴ）を使用しても、しなくてもよい。加えて、ｓｓＲＮＡウイルスは、センス（＋）又はアンチセンス（－）のいずれかであり得る。この分類では、ウイルスを７つのグループに分ける：Ｉ．ｄｓＤＮＡウイルス（例えば、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス）；ＩＩ．ｓｓＤＮＡウイルス（＋）センスＤＮＡ（例えば、パルボウイルス）；ＩＩＩ．ｄｓＲＮＡウイルス（例えば、レオウイルス）；ＩＶ．（＋）ｓｓＲＮＡウイルス（＋）センスＲＮＡ（例えば、ピコルナウイルス、トガウイルス）；Ｖ．（－）ｓｓＲＮＡウイルス（－）センスＲＮＡ（例えば、オルトミクソウイルス、ラブドウイルス）；ＶＩ．ｓｓＲＮＡ－ＲＴウイルス（＋）センスＲＮＡ、生活環でＤＮＡ中間体を有する（例えば、レトロウイルス）；及びＶＩＩ．ｄｓＤＮＡ－ＲＴウイルス（例えば、ヘパドナウイルス）。

【０４５４】

ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）を引き起こすレンチウイルス（レトロウイルス科のメンバー）である。レンチウイルスは、一本鎖ポジティブ－センスエンベロープＲＮＡウイルスとして伝染する。標的細胞に移行すると、ウイルスＲＮＡゲノムは、ウイルスにコードされた逆転写酵素によって、二本鎖ＤＮＡに変換される。このウイルスＤＮＡは、次いで、宿主細胞の補因子とともに、ウイルスにコードされたインテグラーゼによって、細胞のＤＮＡに組み込まれる。ＨＩＶには、２種ある。ＨＩＶ－１は、ＬＡＶ又はＨＴＬＶ－ＩＩＩと呼称されることがある。

【０４５５】

ＨＩＶは、ヘルパーＴ細胞（ＣＤ４＋Ｔ細胞）、マクロファージ、及び樹状細胞などの、ヒト免疫系内の主に重要な細胞に感染する。ＨＩＶ感染は、低レベルのＣＤ４＋Ｔ細胞をもたらす。ＣＤ４＋Ｔ細胞の数が臨界レベルを下回って減少すると、細胞媒介性免疫が失われ、身体は、徐々に他のウイルス又は細菌の感染を受けやすくなる。ＨＩＶを有する対象は、典型的には、免疫系の進行性不全と関連する悪性病変を発症する。

【０４５６】

ウイルスエンベロープは、新たに形成されたウイルス粒子が細胞から出芽するときに、ヒト細胞の膜から奪い取った２層のリン脂質から構成される。ウイルスエンベロープには、宿主細胞由来のタンパク質及びＥｎｖとして知られるＨＩＶタンパク質が埋め込まれている。Ｅｎｖは、糖タンパク質ｇｐ１２０及びｇｐ４１を含有する。ＲＮＡゲノムは、構造的ランドマーク（ＬＴＲ、ＴＡＲ、ＲＲＥ、ＰＥ、ＳＬＩＰ、ＣＲＳ、及びＩＮＳ）と、９つの遺伝子（ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖ、ｔａｔ、ｒｅｖ、ｎｅｆ、ｖｉｆ、ｖｐｒ、ｖｐｕ、ときにｔａｔ、ｅｎｖ及びｒｅｖの融合体である１０番目のｔｅｖ）とからなり、１９のタンパク質をコードしている。これらの遺伝子のうちの３つ、ｇａｇ、ｐｏｌ、及びｅｎｖは、新しいウイルス粒子の構造タンパク質を作製するのに必要な情報を含有する。ＨＩＶ－１診断は、典型的には、抗体を用いたＥＬＩＳＡ、ウエスタンブロット、若しくは免疫親和性アッセイ、又は核酸試験（例えば、ウイルスＲＮＡ又はＤＮＡ増幅）によって行われる。

【０４５７】

ＨＩＶは、典型的には、抗ウイルス剤、例えば、２つのヌクレオシド類似体逆転写阻害剤と１つの非ヌクレオシド類似体逆転写阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤との組み合わせで治療される。３つの薬物の組み合わせは、一般に、三重カクテルとして知られている。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される医薬組成物を、２つのヌクレオシド類似体逆転写阻害剤と１つの非ヌクレオシド類似体逆転写阻害剤又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて投与することによって、ＨＩＶと診断された対象を治療することに関する。

【０４５８】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物、エムトリシタビン、テノホビル、及びエファビレンツを投与することによって、対象を治療することに関する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物、エムトリシタビン、テノホビル、及びラルテグラビルを投与することによって、対象を治療することに関

する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物、エムトリシタビン、テノホビル、リトナビル、及びダルナビルを投与することによって、対象を治療することに関する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物、エムトリシタビン、テノホビル、リトナビル、及びアタザナビルを投与することによって、対象を治療することに関する。

【０４５９】

バナナレクチン（ＢａｎＬｅｃ又はＢａｎＬｅｃ－１）は、完熟バナナのパルプ中の主なタンパク質の１つであり、マンノース及びマンノース含有オリゴ糖に対する結合特異性を有する。ＢａｎＬｅｃは、ＨＩＶ－１エンベロープタンパク質ｇｐ１２０に結合する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物を、バナナレクチンと組み合わせて投与することによって、ＨＩＶなどのウイルス感染症を治療することに関する。

【０４６０】

Ｃ型肝炎ウイルスは、一本鎖ポジティブセンスＲＮＡウイルスである。それは、フラビウイルス科のヘパシウイルス属の唯一の既知のメンバーである。Ｃ型肝炎ウイルスの６つの主要な遺伝子型があり、数値で示されている。Ｃ型肝炎ウイルス粒子は、正二十面体の保護殻で囲まれ、更に脂質エンベロープで包まれた遺伝物質（ＲＮＡ）のコアで構成される。２つのウイルスエンベロープ糖タンパク質、Ｅ１及びＥ２は、脂質エンベロープに埋め込まれている。ゲノムは、単一のタンパク質を生成するために翻訳される単一のオープンリーディングフレームで構成される。この大きいプレタンパク質は、後に細胞及びウイルスのプロテアーゼによって、宿主細胞内でのウイルスの複製を可能にするか、又は成熟ウイルス粒子、例えば、Ｅ１、Ｅ２、ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４、ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ｂ、ＮＳ５、ＮＳ５Ａ、及びＮＳ５Ｂに集合する、より小さいタンパク質に切断される。

【０４６１】

ＨＣＶは、肝臓の炎症を引き起こし、慢性感染は、肝硬変を引き起こす。Ｃ型肝炎感染を有するほとんどの患者は、慢性型を有する。ＨＣＶの診断は、５’非コード領域の核酸分析によって行うことができる。ＥＬＩＳＡアッセイは、Ｃ型肝炎抗体を検出するために実行され、ＲＮＡアッセイは、ウイルス量を決定するために実行され得る。ＨＣＶに感染した対象は、腹痛、腹水、暗色尿、疲労、全身のかゆみ、黄疸、発熱、吐き気、白色便又は粘土色の便、及び嘔吐の症状を示す場合がある。

【０４６２】

治療剤は、場合によっては、長期間にわたってウイルスを抑制し得る。典型的な薬物療法は、インターフェロンαとリバビリンの組み合わせである。対象は、ＰＥＧ化インターフェロンαの注射を受けてもよい。遺伝子型１及び４は、他の遺伝子型（２、３、５及び６）よりも、インターフェロンに基づく治療に対する応答性が低い。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物を、ＨＣＶの症状を呈する又は診断された対象に投与することによって、ＨＣＶを有する対象を治療することに関する。ある特定の実施形態では、本化合物は、インターフェロンα及びリバビリンなどの別の抗ウイルス剤、並びに／又はテラプレビル若しくはボセプレビルなどのプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。ある特定の実施形態では、対象は、遺伝子型２、３、５、又は６と診断されている。他の実施形態では、対象は、遺伝子型１又は４と診断されている。

【０４６３】

ある特定の実施形態では、対象は、核酸検出又はウイルス抗原検出によって、ウイルスを有すると診断されている。サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）は、ヘルペスウイルス科のベータヘルペスウイルス亜科に属する。ヒトでは、ＨＣＭＶ又はヒトヘルペスウイルス５（ＨＨＶ－５）として、一般的に知られている。ヘルペスウイルスは、典型的には、長期間にわたって体内に潜伏する特性を共有する。ＨＣＭＶ感染は、免疫不全である患者にとって、生命を脅かす可能性がある。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物の投与によって、サイトメガロウイルス感染症と診断された対象を治療する方法、又はサイトメガロウイルス感染症を予防する方法に関する。ある特定の実施形態で

は、対象は、免疫不全である。典型的な実施形態では、対象は、臓器移植レシピエントであるか、血液透析を受けているか、がんと診断されているか、免疫抑制薬を受けているか、及び／又はＨＩＶ感染症と診断されている。ある特定の実施形態では、対象は、劇症肝不全の原因であるサイトメガロウイルス性肝炎、サイトメガロウイルス性網膜炎（網膜の炎症は、検眼鏡検査によって検出され得る）、サイトメガロウイルス性大腸炎（大腸の炎症）、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性単核球症、多発神経根症、横断性脊髄炎、及び亜急性脳炎と診断され得る。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、バルガンシクロビル又はガンシクロビルなどの抗ウイルス剤と組み合わせて投与される。ある特定の実施形態では、対象は、定期的な血清学的モニタリングを受ける。

【０４６４】

妊娠中の対象のＨＣＭＶ感染症は、先天性異常を引き起こし得る。先天性ＨＣＭＶ感染症は、母親が妊娠中に一次感染（又は再活性化）に罹患するときに生じる。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物を投与することによって、サイトメガロウイルスと診断された妊娠中の対象を治療する方法、又は妊娠のリスクがある、妊娠予定の、又は現在妊娠中の対象において、サイトメガロウイルス感染症を予防する方法に関する。

【０４６５】

ＣＭＶに感染している対象は、典型的には、ウイルスに対する抗体を発現する。ＣＭＶに対するこれらの抗体を検出するいくつかの実験室試験が開発されている。ウイルスは、活性感染を検出するために、尿、咽頭スワブ、気管支洗浄、及び組織試料から得られた検体から、培養され得る。ＰＣＲを使用して、ＣＭＶ感染対象のウイルス量をモニターしてもよい。ＣＭＶ　ｐｐ６５抗原血症試験は、末梢血白血球中のサイトメガロウイルスのｐｐ６５タンパク質を同定するための免疫親和性ベースのアッセイである。ＣＭＶは、患者が感染性単核球症の症状を有しているが、単核球症及びエプスタイン・バーウイルスの検査結果が陰性である場合、又はそれらが肝炎の兆候を示しているが、Ａ型、Ｂ型、及びＣ型肝炎の検査結果が陰性である場合に疑われるべきである。Ａ型ウイルスの培養は、対象が症状があるときはいつでも実施することができる。ＣＭＶに対する抗体の実験室試験を実施して、対象が既にＣＭＶ感染症を有しているかどうかを決定することができる。

【０４６６】

酵素結合免疫吸着アッセイ（又はＥＬＩＳＡ）は、ＣＭＶに対する抗体を測定するための最も一般的に入手可能な血清学的試験である。結果は、乳児における急性感染症、以前の感染症、又は受動的に獲得された移行抗体が存在するかどうかを判定するために使用され得る。他の試験としては、様々な蛍光アッセイ、間接血球凝集、（ＰＣＲ）、及びラテックス凝集が挙げられる。ＣＭＶ特異的ＩｇＭのためのＥＬＩＳＡ技術が利用可能である。

【０４６７】

Ｂ型肝炎ウイルスは、ヘパドナウイルスである。このウイルス粒子（ビリオン）は、外脂質エンベロープ、及びタンパク質で構成される正二十面体ヌクレオカプシドコアからなる。ＨＢＶのゲノムは環状ＤＮＡでできているが、ＤＮＡは完全に二本鎖ではない。鎖の一端は、ウイルスのＤＮＡポリメラーゼに結合している。ウイルスは、逆転写によるＲＮＡ中間体の形態を通して複製される。複製は、典型的には、炎症（肝炎）が引き起こされる肝臓で起こる。ウイルスは、血液へと広がり、ウイルス特異的タンパク質及びそれらの対応する抗体が、感染した人に見られる。これらのタンパク質及び抗体の血液検査は、感染を診断するために使用される。

【０４６８】

Ｂ型肝炎ウイルスは、エンドサイトーシスにより細胞内に侵入する。ウイルスは、宿主の酵素によって作製されたＲＮＡを介して増殖するため、ウイルスゲノムＤＮＡは、宿主シャペロンによって細胞核に転移されなければならない。部分的に二本鎖のウイルスＤＮＡは、次いで、完全な二本鎖を作製し、ウイルスｍＲＮＡの転写のための鋳型として機能

する共有結合閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）に形質転換される。ウイルスは、そのエンベロープタンパク質上に存在する抗原エピトープに基づいて、４つの主な血清型（ａｄｒ、ａｄｗ、ａｙｒ、ａｙｗ）に分けられ、ゲノムの全体的なヌクレオチド配列の変動から、８つの遺伝子型（Ａ～Ｈ）に分けられる。

【０４６９】

Ｂ型肝炎の表面抗原（ＨＢｓＡｇ）は、典型的には、この感染の存在をスクリーニングするために使用される。これは、感染中に現れる最初に検出可能なウイルスの抗原である。しかしながら、感染の初期には、この抗原が存在しない場合があり、宿主により排除される場合、感染の後期には検出不能な場合がある。感染性ビリオンは、内部「コア粒子」を含有し、ウイルスゲノムが封入されている。正二十面体コア粒子は、コアタンパク質でできており、Ｂ型肝炎コア抗原又はＨＢｃＡｇとしても知られている。Ｂ型肝炎コア抗原に対するＩｇＭ抗体（抗ＨＢｃ　ＩｇＭ）は、血清学的マーカーとして使用され得る。Ｂ型肝炎ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）が現れる場合がある。宿主の血清中のＨＢｅＡｇの存在は、高率のウイルス複製と関係する。Ｂ型肝炎ウイルスの特定の変異型は、「ｅ」抗原を産生しない。

【０４７０】

宿主が感染を排除することができる場合、典型的には、ＨＢｓＡｇは検出不能となり、Ｂ型肝炎表面抗原及びコア抗原に対するＩｇＧ抗体（抗ＨＢｓ及び抗ＨＢｃ　ＩｇＧ）が生じる。ＨＢｓＡｇの除去と抗ＨＢｓの出現との間の時間は空白時間と呼ばれる。ＨＢｓＡｇに陰性であり、抗ＨＢｓに陽性である人は、感染が除去されたか、又は以前にワクチン接種されているかのいずれかである。少なくとも６ヶ月間ＨＢｓＡｇ陽性のままである個人は、Ｂ型肝炎保有者と考えられる。ウイルスの保有者は慢性Ｂ型肝炎を有している場合があり、これは、上昇した血清アラニンアミノトランスフェラーゼレベル、及び生検で同定され得る肝臓の炎症によって反映されるであろう。核酸（ＰＣＲ）試験は、臨床検体におけるＨＢＶ　ＤＮＡの量を検出及び測定するために開発されている。

【０４７１】

Ｂ型肝炎ウイルスの急性感染は、急性ウイルス肝炎と関連する。急性ウイルス肝炎は、典型的には、一般的な健康不良、食欲不振、嘔気、嘔吐、体の痛み、微熱、暗色尿の症状で始まり、次いで黄疸の発生に進行する。Ｂ型肝炎ウイルスの慢性感染は、無症状であるか、又はおそらく肝硬変につながる肝臓の慢性炎症（慢性肝炎）と関連しているかのいずれかであり得る。慢性Ｂ型肝炎の感染を有することで、肝細胞がん（肝がん）の発生率が増加する。

【０４７２】

ＨＢＶ感染中、宿主の免疫応答で、肝細胞の損傷、及びウイルス排除の両方が引き起こされる。適応免疫応答、特にウイルス特異的細胞傷害性Ｔリンパ球（ＣＴＬ）は、ＨＢＶ感染症と関連する肝損傷の多くの一因となる。感染した細胞を死滅させ、生存可能な肝細胞からＨＢＶを浄化可能な抗ウイルスサイトカインを産生することによって、ＣＴＬはウイルスを除去する。肝損傷はＣＴＬによって開始及び媒介されるが、抗原非特異的炎症細胞は、ＣＴＬ誘導性の免疫病理を悪化させる可能性があり、感染の部位で活性化された血小板は、肝臓でＣＴＬの蓄積を促進させ得る。

【０４７３】

治療薬は、ウイルスが複製するのを停止させることができ、したがって、肝損傷を最小に抑える。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される本明細書に開示される化合物を投与することによって、ＨＢＶと診断された対象を治療する方法に関する。ある特定の実施形態では、対象は、免疫不全である。ある特定の実施形態では、本化合物は、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テルビブジン及びエンテカビルなどの別の抗ウイルス剤、並びに／又は免疫系調節因子であるインターフェロンα－２ａ及びＰＥＧ化インターフェロンα－２ａ（Ｐｅｇａｓｙｓ）と組み合わせて投与される。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される医薬組成物、及び任意選択的に１つ以上の抗ウイルス剤を投与することによって、感染のリスクにある免疫不全の対象で、ＨＢＶ感

染症を予防することに関する。ある特定の実施形態では、対象は、対象の性的パートナーがＨＢＶと診断されたため、感染のリスクにある。

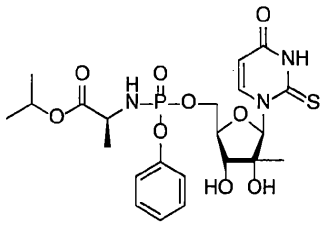
【０４７４】

本開示の化合物は、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、アバカビル、アシクロビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、アトリプラ、ボセプレビル、シドホビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、インターフェロンＩＩＩ型、インターフェロンＩＩ型、インターフェロンＩ型、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル、オセルタミビル、ペグインターフェロンα－２ａ、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テラプレビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル、又はジドブジン、並びにこれらの組み合わせなどの第２の抗ウイルス剤と組み合わせて投与されることができる。

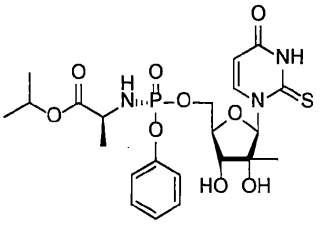
【０４７５】

特定の実施形態では、以下の化合物のうちの１つは、上記の第２の抗ウイルス剤と共に投与される：

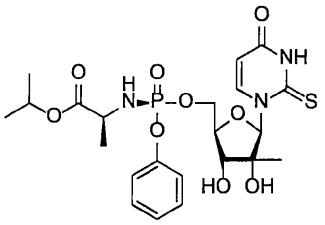
【化３２４】



1911



2023



2024

。

【０４７６】

対象におけるエンテロウイルス及びＨＣＶ感染症を治療するための方法も提供される。本方法は、本開示の化合物を投与して、リバビリンの有無にかかわらず、少なくとも２つの直接作用型抗ウイルス剤（ＤＡＡ）を、１２週間を超えない期間、又は本明細書に記載の別の期間、提供することを含む。一実施形態では、治療の期間は、１２週間を超えない。別の実施形態では、治療の期間は、８週間を超えない。好ましくは、２つ以上の直接作用型抗ウイルス剤（ＤＡＡ）は、リバビリンの有無にかかわらず、対象において持続性ウイルス学的著効（ＳＶＲ）を提供するか、又は別の望ましい有効性の尺度を達成するのに有効な量で投与される。対象には、治療レジメン中にインターフェロンは投与されない。別の言い方をすれば、一実施形態では、本方法は、対象へのインターフェロンの投与を排除し、それによってインターフェロンと関連する副作用を回避する。いくつかの実施形態では、本方法は、１つ以上のＤＡＡの薬物動態又はバイオアベイラビリティを改善するために、シトクロムＰ－４５０の阻害剤（リトナビルなど）を対象に投与することを更に含む。

【０４７７】

別の態様として、対象におけるエンテロウイルス及びＨＣＶ感染症を治療するための方

法が提供される。本方法は、（ａ）プロテアーゼ阻害剤、（ｂ）少なくとも１つのポリメラーゼ阻害剤であって、少なくとも１つは本開示のポリメラーゼである、阻害剤、及びそれらの組み合わせを、（ｃ）リバビリン及び／又は（ｄ）阻害剤若しくはシトクロムＰ－４５０の有無にかかわらず、１２週間を超えない期間、又は本明細書に記載の別の期間（例えば、治療レジメンは８週間を超えない期間継続することができる）、対象に投与することを含む。好ましくは、本化合物は、対象において高率のＳＶＲ又は有効性の別の尺度を提供するのに有効な量で投与される。非限定的な例として、本化合物は、共製剤化して、１日１回投与することができ、治療レジメンは、好ましくは、８週間又は６週間継続する。

【０４７８】

なおも別の態様として、エンテロウイルス又はＨＣＶ感染症を有する対象の集団を治療するための方法が提供される。本方法は、少なくとも２つのＤＡＡであり、ＤＡＡのうちの１つが本開示の化合物である、ＤＡＡを、リバビリンの有無にかかわらず、１２週間又は８週間又は６週間以下の期間、対象に投与することを含む。好ましくは、少なくとも２つのＤＡＡは、集団の少なくとも約７０％、好ましくは集団の少なくとも９０％においてＳＶＲ又は有効性の別の尺度をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【０４７９】

前述の方法及び本明細書で後述する方法において、ＤＡＡは、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシド又はヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤（そのうちの１つが本明細書に提供される）、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ＮＳ３Ｂ阻害剤、ＮＳ４Ａ阻害剤、ＮＳ５Ａ阻害剤、ＮＳ５Ｂ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、及び前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択されることができる。例えば、いくつかの実施形態では、本方法で使用されるＤＡＡは、本明細書で提供される少なくとも１つのＨＣＶプロテアーゼ阻害剤及び少なくとも１つのＨＣＶポリメラーゼ阻害剤を含むか、又はそれらからなる。

【０４８０】

エンテロウイルス及び／又はＨＣＶポリメラーゼ阻害剤のうちの少なくとも１つは、本開示（本明細書に記載）の化合物のうちの１つである。例として、本開示の化合物は、約１００ｍｇ～約２５０ｍｇの１日総用量で投与することができるか、又は約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇの用量で１日１回投与することができる。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、少なくとも２つのＤＡＡは、本開示の少なくとも１つのエンテロウイルス及び／又はＨＣＶポリメラーゼ阻害剤と、少なくとも１つのＮＳ５Ａ阻害剤と、を含む。例として、本開示のポリメラーゼ阻害剤は、約１００ｍｇ～約２５０ｍｇの１日総投薬量で投与することができ、ＮＳ５Ａ阻害剤は、約２５ｍｇ～約２００ｍｇの１日総用量で投与することができる。リトナビル（又は別のチトクロムＰ－４５０　３Ａ４阻害剤）を共投与して、化合物の薬物動態及びバイオアベイラビリティを改善することができる。

【０４８２】

前述の方法及び本明細書に記載の方法において、ＤＡＡは、リバビリンの有無にかかわらず、任意の有効な服薬計画及び／又は頻度で投与することができ、例えば、各々毎日投与することができる。各ＤＡＡは、個別に又は組み合わせて投与することができ、各ＤＡＡは、少なくとも１日１回、少なくとも１日２回、又は少なくとも１日３回投与することができる。同様に、リバビリンは、別々に、又は１つ以上のＤＡＡと組み合わせて、少なくとも１日１回、少なくとも１日２回、又は少なくとも１日３回投与することができる。いくつかの好ましい実施形態では、化合物は、１日１回投与される。

【０４８３】

いくつかの態様では、本技術は、エンテロウイルス及び／又はＨＣＶ感染症を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、リバビリンの有無にかかわらず、少なくとも２つのＤＡＡを、１２週間、８週間、又は６週間を超えない期間、投与することを含む、方法を提供し、対象は、当該期間中インターフェロンを投与されない。いくつかの態

様では、リバビリンの有無にかかわらず、少なくとも２つのＤＡＡは、ＳＶＲをもたらすのに有効な量で投与される。いくつかの方法は、シトクロムＰ４５０の阻害剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの態様では、期間は、８週間を超えない。

【０４８４】

更に別の態様では、少なくとも２つの直接作用型抗ウイルス剤は、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、ＡＢＴ－４５０、及び／又はＡＢＴ－２６７、及び／又はＡＢＴ－３３３のうちの１つ以上と本開示の化合物；ＵＳ２０１０／０１４４６０８、ＵＳ６１／３３９，９６４、ＵＳ２０１１／０３１２９７３、ＷＯ２００９／０３９１２７、ＵＳ２０１０／０３１７５６８、２０１２／１５１１５８、ＵＳ２０１２／０１７２２９０、ＷＯ２０１２／０９２４１１、ＷＯ２０１２／０８７８３３、ＷＯ２０１２／０８３１７０、ＷＯ２００９／０３９１３５、ＵＳ２０１２／０１１５９１８、ＷＯ２０１２／０５１３６１、ＷＯ２０１２／００９６９９、ＷＯ２０１１／１５６３３７、ＵＳ２０１１／０２０７６９９、ＷＯ２０１０／０７５３７６、ＵＳ７，９１０５，９５、ＷＯ２０１０／１２０９３５、ＷＯ２０１０／１１１４３７、ＷＯ２０１０／１１１４３６、ＵＳ２０１０／０１６８３８４、又はＵＳ２００４／０１６７１２３のうちのいずれかに開示される化合物と本開示の化合物；シメプレビル、及び／又はＧＳＫ８０５のうちの１つ以上と本開示の化合物；アスナプレビル、及び／又はダクラスタビル、及び／又はＢＭＳ－３２５のうちの１つ以上と本開示の化合物；ＧＳ－９４５１、及び／又はレジサスビル、及び／又はソホスブビル、及び／又はＧＳ－９６６９のうちの１つ以上と本開示の化合物；ＡＣＨ－２６８４、及び／又はＡＣＨ－３１０２、及び／又はＡＣＨ－３４２２のうちの１つ以上と本開示の化合物；ボセプレビル、及び／又はＭＫ－８７４２のうちの１つ以上と本開示の化合物；ファルダプレビル、及び／又はデレオブビルのうちの１つ以上と本開示の化合物；ＰＰＩ－６６８と本開示の化合物；テラプレビル、及び／又はＶＸ－１３５のうちの１つ以上と本開示の化合物；サマタスビル、及び／又はＩＤＸ－４３７のうちの１つ以上と本開示の化合物；ＰＳＩ－７９７７、及び／又はＰＳＩ－９３８と本開示の化合物；ＢＭＳ－７９００５２、及び／又はＢＭＳ－６５００３２と本開示の化合物；ＧＳ－５８８５、及び／又はＧＳ－９４５１と本開示の化合物；ＧＳ－５８８５、ＧＳ－９１９０、及び／又はＧＳ－９４５１と本開示の化合物；ＢＩ－２０１３３５、及び／又はＢＩ－２７１２７と本開示の化合物；テラプレビル、及び／又はＶＸ－２２２と本開示の化合物；ＰＳＩ－７９７７、及び／又はＴＭＣ－４３５と本開示の化合物；並びにダノプレビル、及び／又はＲ７１２８と本開示の化合物；からなる群から選択される薬物の組み合わせを含む。

【０４８５】

更に別の態様では、少なくとも２つの直接作用型抗ウイルス剤は、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＢＭＳ－７９００５２（ダクラタスビル）の組み合わせで本開示の化合物を含む。更に別の態様では、少なくとも２つの直接作用型抗ウイルス剤は、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＢＭＳ－６５００３２（アスナプレビル）の組み合わせで本開示の化合物を含む。なおも別の態様では、少なくとも直接作用型抗ウイルス剤は、ＰＳＩ－７９７７、ＢＭＳ－６５００３２（アスナプレビル）及び／又はＢＭＳ－７９００５２（ダクラタスビル）と組み合わせて本開示の化合物を含む。本開示の化合物は、これらの組み合わせに追加するか、又は列挙されたポリメラーゼを置き換えるために使用することもできる。

【０４８６】

別の態様では、本技術は、エンテロウイルス及び／又はＨＣＶ感染症を治療することに使用するための少なくとも２つのＤＡＡの組み合わせを特徴とし、治療レジメンの期間は、１２週間を超えない（例えば、期間は、１２週間であるか、又は、期間は、１１、１０、９、８、７、６、５。４若しくは３週間である）。治療は、ＨＣＶに感染した対象に少なくとも２つのＤＡＡを投与することを含む。治療の期間は、１２週間であってもよく、また、例えば８週間を超えない期間続くことができる（例えば、期間は、８週間であるか、又は期間は、７、６、５、４、若しくは３週間である）。治療にはリバビリンを投与することが含まれる場合があるが、インターフェロンを投与することは含まれない。ＤＡＡ

のうちの１つが薬物動態増強を必要とする場合、治療にはリトナビル又は別のＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、コビシスタット）を投与することも含まれる場合がある。少なくとも２つのＤＡＡは、同時に又は連続的に投与することができる。例えば、１つのＤＡＡを１日１回投与することができ、別のＤＡＡを１日２回投与することができる。別の例では、２つのＤＡＡが１日１回投与される。更に別の例として、２つのＤＡＡが単一の組成物に共製剤化され、同時に投与される（例えば、１日１回）。非限定的な例として、治療されている患者は、遺伝子型１ａ又は１ｂなどのＨＣＶ遺伝子型１に感染している場合がある。別の非限定的な例として、患者は、ＨＣＶ遺伝子型２又は３に感染している場合がある。更に別の非限定的な例として、患者は、ＨＣＶ治療を受けていない患者、ＨＣＶ治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無効応答者、部分応答者、又は再発者）であり得るか、又はインターフェロン治療の候補者でなくてもよい。

【０４８７】

別の態様では、本技術は、エンテロウイルス及び／又はＨＣＶ感染症を治療することに使用するための少なくとも２つのＤＡＡの組み合わせを特徴とし、当該組み合わせは、本開示の化合物、特にＥＩＤＤ－２０２３及びそのプロドラッグを、
ＰＳＩ－７９７７及び／又はＰＳＩ－９３８の組み合わせ、
ＢＭＳ－７９００５２及び／又はＢＭＳ－６５００３２の組み合わせ、
ＧＳ－５８８５及び／又はＧＳ－９４５１の組み合わせ、
ＧＳ－５８８５、ＧＳ－９１９０、及び／又はＧＳ－９４５１の組み合わせ、
ＢＩ－２０１３３５及び／又はＢＩ－２７１２７の組み合わせ、
テラプレビル及び／又はＶＸ－２２２の組み合わせ、
ＰＳＩ－７９７７及び／又はＴＭＣ－４３５の組み合わせ、
ダノプレビル及び／又はＲ７１２８の組み合わせ、
ＡＢＴ－４５０及び／又はＡＢＴ－２６７及び／又はＡＢＴ－３３３の組み合わせ、
バペンダビル及び／又はジオキシサリルの組み合わせ、
バペンダビル及び／又はプレコナリルの組み合わせ、
バペンダビル及び／又はピロダビルの組み合わせ、
バペンダビル／又は及びポカパビルの組み合わせ、
バペンダチル／及び又は以下：ジオキシサリル、プレコナリル、ピロダビル、及びピロダビルのうちの１つ以上の組み合わせ、
以下のプロテアーゼ阻害剤：ＡＢＴ４５０、シメプレビル、アスナプレビル、ＧＳ－９４５１、ＡＣＨ－２６８４、ボセプレビル、ＭＫ－５１７２、ファルダプレビル、及びテラプレビルのうちの１つ以上、
以下のＮＳ５Ａ阻害剤：ＡＢＴ－２６７、ＧＳＫ８０５、ダクラスタビル、デディパスビル、ＧＳ－５８１６、ＡＣＨ－３１０２、ＭＫ－８７４２、ＰＰＩ－６６８、及びサマタスビルのうちの１つ以上、
以下の非ｎｕｃ　ＮＳ５Ｂ阻害剤：ＡＢＴ－３３３、ＴＭＣ０５５、ＢＭＳ－３２５、ＧＳ－９６６９、及びデレオブビルのうちの１つ以上から選択される化合物と組み合わせて含む。

【０４８８】

一実施形態では、上記の併用療法で使用される本開示の化合物は、ＥＩＤＤ－１９１１、ＥＩＤＤ－２０２３、又はＥＩＤＤ－２０２４である。現在好ましい実施形態では、上記の併用療法で使用される本開示の化合物は、ＥＩＤＤ－２０２３である。ＥＩＤＤ－１９１１、ＥＩＤＤ－２０２３、及びＥＩＤＤ－２０２４のうちの１つ以上は、ジオキシサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、ポカパビル、ＡＢＴ－４５０、ＡＢＴ－２６７及び／若しくはＡＢＴ－３３３のうちの１つ以上、並びに／又はＵＳ２０１０／０１４４６０８、ＵＳ６１／３３９，９６４、ＵＳ２０１１／０３１２９７３、ＷＯ２００９／０３９１２７、ＵＳ２０１０／０３１７５６８、２０１２／１５１１５８、ＵＳ２０１２／０１７２２９０、ＷＯ２０１２／０９２４１１、ＷＯ２０１２／０８７８３３、ＷＯ２０１２／０８３１７０、ＷＯ２００９／０３９１３５、ＵＳ２０１２／０１１５９

１８、ＷＯ２０１２／０５１３６１、ＷＯ２０１２／００９６９９、ＷＯ２０１１／１５６３３７、ＵＳ２０１１／０２０７６９９、ＷＯ２０１０／０７５３７６、ＵＳ７，９１０５，９５、ＷＯ２０１０／１２０９３５、ＷＯ２０１０／１１１４３７、ＷＯ２０１０／１１１４３６、ＵＳ２０１０／０１６８３８４、若しくはＵＳ２００４／０１６７１２３に開示されている化合物と組み合わせることができる。

【０４８９】

更に別の態様では、本技術は、エンテロウイルス又はＨＣＶ感染症を治療することに使用するための少なくとも２つのＤＡＡの組み合わせを特徴とし、当該組み合わせは、本開示の化合物を、

ＡＢＴ－４５０及び／若しくはＡＢＴ－２６７及び／若しくはＡＢＴ－３３３、及び／若しくはＵＳ２０１０／０１４４６０８、ＵＳ６１／３３９，９６４、ＵＳ２０１１／０３１２９７３、ＷＯ２００９／０３９１２７、ＵＳ２０１０／０３１７５６８、２０１２／１５１１５８、ＵＳ２０１２／０１７２２９０、ＷＯ２０１２／０９２４１１、ＷＯ２０１２／０８７８３３、ＷＯ２０１２／０８３１７０、ＷＯ２００９／０３９１３５、ＵＳ２０１２／０１１５９１８、ＷＯ２０１２／０５１３６１、ＷＯ２０１２／００９６９９、ＷＯ２０１１／１５６３３７、ＵＳ２０１１／０２０７６９９、ＷＯ２０１０／０７５３７６、ＵＳ７，９１０５，９５、ＷＯ２０１０／１２０９３５、ＷＯ２０１０／１１１４３７、ＷＯ２０１０／１１１４３６、ＵＳ２０１０／０１６８３８４、若しくはＵＳ２００４／０１６７１２３に開示されている化合物、

ＰＳＩ－７９７及び／若しくはＢＭＳ－７９００５２の組み合わせ、

ＰＳＩ－７９７７及び／若しくはＢＭＳ－６５００３２の組み合わせ、

ＰＳＩ－７９７７、ＢＭＳ－７９００５２、及び／若しくはＢＭＳ－６５００３２の組み合わせ、

ＩＮＸ－１８９及び／若しくはＢＭＳ－７９００５２の組み合わせ、

ＩＮＸ－１８９及び／若しくはＢＭＳ－６５００３２の組み合わせ、又は

ＩＮＸ－１８９、ＢＭＳ－７９００５２、及び／若しくはＢＭＳ－６５００３２の組み合わせから選択される組み合わせで含む。

【０４９０】

なおも別の態様では、本技術は、ＰＳＩ－７９７７、又はＨＣＶ感染症を治療することに使用するための少なくとも２つのＤＡＡの組み合わせを特徴とし、当該組み合わせは、本開示の化合物と、

メリシタビン及び／又はダノプレビルの組み合わせ、

ダクラタスビル及び／又はＢＭＳ－７９１３２５の組み合わせ、並びに

ＰＳＩ－７９７７及び／又はＧＳ－５８８５の組み合わせから選択される化合物との組み合わせを含む。

【０４９１】

治療は、ＨＣＶ又はエンテロウイルスに感染した対象に、ＰＳＩ－７９７７又はＤＡＡ組み合わせを投与することを含む。

【０４９２】

なおも別の態様では、本技術は、ＨＣＶ又はエンテロウイルス感染症を治療することに使用するための、ＰＳＩ－７９７７と本開示の化合物、又は少なくとも２つのＤＡＡの組み合わせを特徴とし、当該組み合わせは、

メリシタビン及び／又はダノプレビルの組み合わせ、

ＩＮＸ－１８９、ダクラタスビル、及び／又はＢＭＳ－７９１３２５の組み合わせ、並びに

ＰＳＩ－７９７７及び／又はＧＳ－５８８５の組み合わせから選択される組み合わせを含む。

【０４９３】

治療は、ＨＣＶに感染した対象に、ＰＳＩ－７９７７又はＤＡＡ組み合わせを投与することを含む。

なおも別の態様では、本技術は、ＨＣＶ感染症を治療することに使用するための少なくとも２つのＤＡＡの組み合わせを特徴とし、当該組み合わせは、本開示の化合物から選択される組み合わせ、並びに
テゴブビル及び／又はＧＳ－９２５６の組み合わせ、
ＢＭＳ－７９１３２５、アスナプレビル、及び／又はダクラタスビルの組み合わせ、並びに
ＴＭＣ－４３５及び／又はダクラタスビルの組み合わせを含む。

【０４９４】

治療は、ＨＣＶに感染した対象に、ＤＡＡ組み合わせを投与することを含む。

【０４９５】

更に別の態様では、本技術は、ＨＣＶ感染症を治療することに使用するための、本開示の化合物と、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＢＭＳ－７９００５２との組み合わせを特徴とする。治療は、ＨＣＶ又はエンテロウイルスに感染した対象に、ＤＡＡ組み合わせを投与することを含む。

【０４９６】

更に別の態様では、本技術は、ＨＣＶ感染症又はエンテロウイルスを治療することに使用するための、本開示の化合物と、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＴＭＣ－４３５との組み合わせを特徴とする。

【０４９７】

更に別の態様では、本技術は、ＨＣＶ感染エンテロウイルスを治療することに使用するための、本開示の化合物と、ダノプレビル及び／又はメリシタビンとの組み合わせを特徴とする。

【０４９８】

更に別の態様では、本技術は、ＨＣＶ感染症を治療することに使用するための、本開示の化合物と、ダクラタスビル及び／又はＢＭＳ－７９１３２５との組み合わせを特徴とする。治療は、ＨＣＶ又はエンテロウイルスに感染した対象に、ＤＡＡ組み合わせを投与することを含む。

【０４９９】

更に別の態様では、本技術は、ＨＣＶ感染症を治療することに使用するための、本開示の化合物と、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＧＳ－５８８５との組み合わせを特徴とする。治療は、ＨＣＶ又はエンテロウイルスに感染した対象に、ＤＡＡ組み合わせを投与することを含む。

【０５００】

いくつかの態様における治療レジメンの期間は、１６週間を超えない（例えば、期間は１６週間であるか、又は期間は１４、１２若しくは１０、９、８、７、６、５、４、３、２、若しくは１週間である）。治療にはリバビリンを投与することが含まれるが、インターフェロンを投与することは含まれない。ＤＡＡのうちの１つが薬物動態増強を必要とする場合、治療にはリトナビル又は別のＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、コビシスタット）を投与することが含まれる場合がある。２つのＤＡＡは、同時に又は連続的に投与することができる。例えば、１つのＤＡＡを１日１回投与することができ、他のＤＡＡを１日２回投与することができる。別の例では、２つのＤＡＡが１日１回投与される。更に別の例として、２つのＤＡＡが単一の組成物に共製剤化され、同時に投与される（例えば、１日１回）。非限定的な例として、治療されている患者は、遺伝子型１ａ又は１ｂなどのＨＣＶ遺伝子型１に感染している可能性がある。別の非限定的な例として、患者は、ＨＣＶ遺伝子型２又は３に感染している場合がある。更に別の非限定的な例として、患者は、ＨＣＶ治療を受けていない患者、ＨＣＶ治療経験患者、インターフェロン非応答（例えば、無効応答者）であり得るか、又はインターフェロン治療の候補者でなくてもよい。

【０５０１】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、少なくとも２つのＤＡＡは、本開示のＨＣＶ又はエンテロウイルスプロテアーゼ阻害剤及びＨＣＶポリメラーゼ阻害剤を含む。治療は

、例えば、限定されないが、８、９、１０、１１、又は１２週間など１２週間を超えない間、続くことができる。好ましくは、治療は、１２週間続く。治療は、８週間続くこともできる。治療されている対象は、例えば、治療を受けていない患者であり得る。対象はまた、治療経験患者、又はインターフェロン非応答者（例えば、無効応答者）であり得る。好ましくは、治療されている対象は、ＨＣＶ遺伝子型１、例えばＨＣＶ遺伝子型１ａに感染している。別の非限定的な例として、治療である対象は、ＨＣＶ遺伝子型３に感染している。

【０５０２】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、少なくとも２つのＤＡＡは、ＨＣＶ又はエンテロウイルスプロテアーゼ阻害剤及び非ヌクレオシド又は非ヌクレオチドＨＣＶポリメラーゼ阻害剤と、本開示の化合物を含む。治療は、例えば、限定されないが、８、９、１０、１１、又は１２週間など１２週間を超えない間、続くことができる。好ましくは、治療は、１２週間続く。治療は、８週間続くこともできる。治療されているる対象は、例えば、治療を受けていない患者であり得る。対象はまた、治療経験患者、又はインターフェロン非応答者（例えば、無効応答者）であり得る。好ましくは、治療されている対象は、ＨＣＶ遺伝子型１、例えば、ＨＣＶ遺伝子型ｌａに感染している。別の非限定的な例として、治療である対象は、ＨＣＶ遺伝子型３に感染している。

【０５０３】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、エンテロウイルス又はＨＣＶプロテアーゼ阻害剤及びＨＣＶ　ＮＳ５Ａ阻害剤と、本開示の化合物を含む。

【０５０４】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、少なくとも２つのＤＡＡは、本開示のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤及びＨＣＶ　ＮＳ５Ａ阻害剤を含む。

【０５０５】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、本開示の化合物、並びにＨＣＶ非ヌクレオシド又は非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤及びＨＣＶ　ＮＳ５Ａ阻害剤を含む。

【０５０６】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、本開示のＨＣＶ非ヌクレオシド又は非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤及びＨＣＶ　ＮＳ５Ａ阻害剤を含むことができる。

【０５０７】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、少なくとも２つのＤＡＡは、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＴＭＣ－４３５と本開示の化合物を含む。

【０５０８】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、ＰＳＩ－７９７７及び／又はダクラタスビルと本開示の化合物を含む。

【０５０９】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、ＰＳＩ－７９７７及び／又はＧＳ－５８８５と本開示の化合物を含む。

【０５１０】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、メリシタビン及び／又はダノプレビルと本開示の化合物を含む。

【０５１１】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、ＢＭＳ－７９００５２及び／又はＢＭＳ－６５００３２と本開示の化合物を含む。

【０５１２】

本開示の本態様の更に別の実施形態では、ＤＡＡは、本開示の化合物、並びにＩＮＸ－１８９、ダクラタスビル、及び／又はＢＭＳ－７９１３２５を含む。

【０５１３】

本技術の治療レジメンは、一般に完全な治療レジメンを構成する、すなわち、その後のインターフェロン含有レジメンは意図されていない。したがって、本明細書に記載される

治療又は使用は、一般に、その後のインターフェロン含有治療を含まない。

【０５１４】

更なる態様として、対象におけるエンテロウイルスを治療するための方法が提供される。本方法は、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を投与することを含む。加えて、本方法は、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を、エンテロウイルスに対して活性な第２の抗ウイルス剤と組み合わせて投与することを含む。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される化合物又は組成物の投与によって、エンテロウイルスによって引き起こされた感染症と診断された対象を治療する方法、又はエンテロウイルス感染症を予防する方法に関する。ある特定の実施形態では、対象は、免疫障害を持つか、免疫不全であるか、又は免疫抑制されている（すなわち、免疫系のいずれかの部分が正常に機能していないか、又は正常以下に機能している対象、言い換えれば、免疫応答のいずれかの部分又は免疫活性が、疾患、臨床介入、若しくはその他の治療、又は何らかの方式によるかを問わず、低下又は損なわれている対象）。

ある特定の実施形態では、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、Ａｎａｓｉｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｍｅｄ Ｓｃｉ（２０２１）２８，１０：５－１２に提供される第２の抗ウイルス剤と組み合わせることができる。Ａｎａｓｉｒらは、エンテロウイルスを治療するための抗ウイルス剤の総説を提供しており、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０５１５】

例えば、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、それらのカプシドを標的とすることによって、ＥＶ感染症を妨げる薬物と組み合わせることができる。ＥＶカプシドには、実行可能な標的であることが同定されている３つの領域がある。１つ目は、ポケット因子によって占められているＶＰ１疎水性ポケットである。このポケットを標的とする多くの直接作用型抗ウイルス剤が同定されている。これらの化合物は、ポケット因子を取り除き、疎水性ポケットに結合して、カプシドを硬く、かつ圧縮された形態で安定化する。これにより、ゲノムアンコーティングに必要な拡張されたＡ粒子の形成が防止される。加えて、このポケットへの化合物の結合が、宿主細胞へのＥＶ付着を妨げることを示す証拠がある。第Ｉ相及び第ＩＩ相臨床試験で評価されている５つの化合物には、ジソキサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、及びポカパビルが含まれる。これらの阻害剤の大部分は、有望なインビトロ効力にもかかわらず、臨床試験で試験された用量では不十分な有効性及び望ましくない副作用を示した。望ましくない副作用としては、ジオキシサリルを受けている患者に見られる無症候性結晶尿症、及び経口避妊薬を服用しているプレコナリル治療を受けた女性の月経不順が引き起こされる、プレコナリルによるチトクロムＰ－４５０　３Ａ（ＣＹＰ３Ａ４）酵素の誘導が挙げられる。特定の例において、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスによって引き起こされる感染症を治療するために、ジオキシサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、及びポカパビルから選択される第２の抗ウイルス剤と組み合わせることができる。

【０５１６】

カプシド結合剤に加えて、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスによって引き起こされる感染症を治療するために、ルパントリビル及びその類似体ＡＧ７４０４などの３Ｃプロテアーゼ阻害剤と組み合わせることができる。３Ｃプロテアーゼは、ポリタンパク質前駆体を、ウイルス複製に関与する構造タンパク質及び非構造タンパク質に切断するために不可欠である。しかしながら、これらの阻害剤を単独で投与した場合、ＲＶを伴う臨床試験では有意な有益な効果は示されなかった。エンビロキシムは、ウイルスタンパク質３Ａ及び／又は３ＡＢを標的にして、複製複合体の形成を防止することにより、ＥＶ感染症を阻害することが示されている別の化合物である。インビトロで強力なＥＶ複製阻害を示したにもかかわらず、その臨床開発は、胃腸の副作用及び試験された用量で単独投与した場合の治療効果の欠如のため、中止された。特定の例において、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスによって引き起こされる感染症を治療するために、ルピントリビル、その類似体ＡＧ７４０４、又はエンビ

ロキシムから選択される第２の抗ウイルス剤と組み合わせることができる。

【０５１７】

更なる実施形態では、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスのＶＰ１疎水性ポケットを標的とする化合物と組み合わせることができる。例えば、Ｋｉｍらは、（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１７，６０，１３，５４７２－５４９２）ＲＶ－Ａ及びＲＶ－Ｂ株に対して強力な抗ウイルス活性を有する一連のベンゾチオフェン誘導体及び類似体を同定した。特に、化合物６ｇは、ＲＶ－Ａ２１、ＲＶ－Ａ７１、ＲＶ－Ｂ１４、及びＰＶ３を阻害した。加えて、イミダゾリジノン誘導体であるＰＲ６６は、ＶＰ１疎水性ポケットと相互作用することによって、ＥＶ－Ａ７１のアンコーティングプロセスを阻害することが判明した。化合物ＡＬＤ及びＮＬＤはまた、ＣＶ－Ａ９、ＣＶ－Ａ１６、ＣＶ－Ａ２１、ＣＶ－Ｂ３、ＰＶ１－３、ＲＶ－２、及びＲＶ－１４を含む幅広い他のＥＶを阻害し、ＶＰ１疎水性ポケット結合剤として機能することも示されている。特定の例において、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスによって引き起こされる感染症を治療するために、ベンゾチオフェン誘導体、ＰＲ６６、又は化合物ＡＬＤ若しくはＮＬＤから選択される第２の抗ウイルス剤と組み合わせることができる。

【０５１８】

ある特定の実施形態では、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスのカプシドの５倍軸を標的とする薬物と組み合わせることができる。ＣＶ－Ａ６、ＣＶ－Ａ１６、及びＥＶ－Ａ７１などのＥＶ－Ａメンバー、並びにＣＶ－Ａ９及びＥＣＨＯ５などのＥＶ－Ｂメンバーの多くは、ＰＳＧＬ１及びヘパラン硫酸などの宿主細胞受容体へのウイルス付着の原因となる正に帯電した５倍軸を持っている。ＳＣＡＲＢ２は、ＥＶ－Ａウイルスの主要な付着及びアンコーティング受容体であることが示されており、したがって、本開示の化合物及び組成物は、ＳＣＡＲＢ２へのＥＶの結合を阻害することができる抗ウイルス剤と組み合わせることができる。

【０５１９】

５倍軸を標的とする様々な化合物シリーズが同定されている。化合物の１つであるスラミンは、ＣＶ－Ａ２、３、１０、１２、及び１６を含むいくつかのＥＶ－Ａウイルス、並びにＣＶ－Ａ９、ＥＣＨＯ２０、及びＥＣＨＯ２５などのいくつかのＥＶ－Ｂウイルスを阻害することが示されている。スラミン及びＮＦ４４９などのその誘導体は、カプシドの５倍軸と相互作用して、ＰＳＧＬ１及びヘパラン硫酸とのＥＶ会合を防止することが提案された。インビボ研究では、スラミンが、致死量のＥＶ－Ａ７１を投与されたマウスの死亡率を有意に低下させ、成体アカゲザルのピークウイルス量を減少させたことが明らかになった。ＥＶに対するスルホン化アゾ染料のスクリーニングにより、大部分の染料が、ＥＶ－Ａ７１の感染性に対してインビボ阻害効果を示したことが示された。特に、ブリリアントブラックＢＮ（Ｅ１５１）は、ＥＶ－Ａ７１、ＣＶ－Ａ６、及びＣＶ－Ａ１６である３つのＥＶを阻害した。これは、ウイルス侵入を阻止する効果が最も高く、ＡＧ１２９マウスをＥＶ－Ａ７１致死的攻撃から保護した。ただし、Ｅ１５１のインビボ効力は低く、様々なＥＶ－Ａ７１株に対するIC_{50}値は、２．３９～２８．１２μＭの範囲である。Ｅ１５１は、カプシドの５倍軸と相互作用することが同定され、ＰＳＧＬ１及びシクロフィリンＡ（ＣｙＰ－Ａ）が仲介するＥＶ－Ａ７１の宿主細胞への侵入を阻害した。更に、ＰＳＧＬ１及びヘパラン硫酸を介したＥＶ－Ａ７１の宿主細胞への付着は、ＥＶカプシドの５倍軸を標的とする一連のトリプトファンデンドリマーによって阻害されることが報告された。これらのデンドリマーは、異なる中心足場、及びアミノ基を通してデンドリマー分岐に結合されている複数のトリプトファン基を含有する。シリーズの構造活性相関分析に従って合成されたデンドリマー１２と名づけられたコンセンサス化合物は、ｎＭからｐＭの範囲で高い効力を持って、ＥＶ－Ａ７１臨床分離株の大規模なパネルを阻害することが判明した。ヘパラン硫酸がＥＶ－Ａ７１の重要な残基ＶＰ１－１４５Ｇと特異的に相互作用して、ウイルスを阻害できることが、マウス及びサルのいくつかのインビボ研究で実証されているため、ヘパラン硫酸模倣体の抗ＥＶ活性も評価されている。ヘパリン、ヘパ

ラン硫酸、及びペントサンポリ硫酸を含む模倣物は、μＭ範囲の低い効力でＥＶ－Ａ７１に対して抗ウイルス作用を発現することが示された。加えて、より短いヘパラン硫酸ベースの断片は、ＥＶ－Ａ７１感染症に対する阻害作用を発現した。漢方薬Ｓａｌｖｉａ ｍｉｌｔｉｏｒｒｈｉｚａ（Ｄａｎｓｈｅｎ）由来の化合物であるロスマリン酸（ＲＡ）もこの領域を標的とすることが判明した。この領域を標的とするほとんどの化合物と同様に、ＲＡは、様々なＥＶ－Ａ７１遺伝子型をμＭ範囲のＩＣ$_{50}$値で阻害した。特定の例では、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスによって引き起こされる感染症を治療するために、スラミン及びＮＦ４４９などのその誘導体、ブリリアントブラックＢＮ（Ｅ１５１）などのスルホン化アゾ染料、トリプトファンデンドリマー、ヘパリン、ヘパラン硫酸、及びペントサンポリ硫酸を含むヘパラン硫酸模倣物、ロスマリン酸（ＲＡ）、又はそれらの組み合わせから選択される第２の抗ウイルス剤と組み合わせることができる。

【０５２０】

ある特定の実施形態では、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、エンテロウイルスのＶＰ１－ＶＰ３プロトマー間結合ポケットを標的とする薬物と組み合わせることができる。ウイルスカプシドの保存されたＶＰ１－ＶＰ３プロトマー間界面内のドラッガブルポケットが同定されている。４－ジメチルアミノ安息香酸（化合物１２）は、９μＭのＥＣ$_{50}$値で弱い効力を示す一方、その類似化合物１は、ＣＶ－Ｂ３に対して２．６μＭのＥＣ$_{50}$値で抗ウイルス活性を示した。これらの化合物は、ＣＶ－Ｂ　ウイルスに対して高度に特異的であることが同定された。ベンゼンスルホンアミド誘導体である、化合物１７も、ＣＶ－Ｂ３、ＣＶ－Ｂ１、ＣＶ－Ｂ６、ＣＶ－Ｂ４、ＣＶ－Ｂ５、及びＣＶ－Ａ９の阻害剤として同定された。化合物１７とウイルスカプシドとの相互作用の構造研究により、この化合物が、プロトマー間の界面において、２つのＶＰ１ユニット（アミノ酸７３、７５～７８、１５５～１５７、１５９～１６０、２１９、及び２３４）及び１つのＶＰ３ユニット（アミノ酸２３３～２３６）によって形成されるポケットに結合することが明らかになった。配列分析により、ポケットが、ＥＶ－Ｂグループ全体で合理的に保存されており、１６個のアミノ酸のうち７個が、ＣＶ－Ｂ１、ＣＶ－Ｂ２、ＣＶ－Ｂ３、ＣＶ－Ｂ４、ＣＶ－Ｂ５、ＣＶ－Ｂ６、ＣＶ－Ａ９、及びＥＣＨＯ１１を含む８つのＣＶ－Ｂ　ウイルス間で同一であることが明らかになった。更に、結合部位もＥＶのパネル全体で、特にＣＶ－Ｂ３のアミノ酸Ａｒｇ２１９及びＡｒｇ２３４に保存されている。

【０５２１】

本明細書に記載されるように、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物は、本明細書に記載される第２の抗ウイルス剤と組み合わせて使用することができる。特に重要なのは、本明細書のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物化合物と、ジオキシサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル、及びポカパビルを含む失敗した臨床化合物との組み合わせである。より具体的には、本開示の化合物は、バペンダビルと組み合わせることができる。好ましい一実施形態では、ＥＩＤＤ－２０２３又はその代替プロドラッグは、バペンダビルと組み合わされる。これらの組み合わせは、本明細書で提供されるように、共製剤化するか、又は別々に投与することもできる。

【０５２２】

併用療法における特定の利点は、本開示の化合物、組成物、組み合わせが、ウイルス耐性に対する高い障壁を有するヌクレオシド及びヌクレオチドウイルスポリメラーゼ阻害剤を含むウイルスポリメラーゼ阻害剤であることである。バペンジビルなどのウイルスカプシドを標的とする化合物は、通常、ウイルス耐性に対する障壁が低い。したがって、ＥＩＤＤ－２０２３、ＥＩＤＤ－２０２４、ＥＩＤＤ－１９１１、及び関連プロドラッグを含むヌクレオシド／ヌクレオチド阻害剤と、バペンダビルなどのカプシド阻害剤との組み合わせは、エンテロウイルス、並びにＥＩＤＤ－２０２３、ＥＩＤＤ－２０２４、ＥＩＤＤ－１９１１、及び関連プロドラッグなどの本明細書で提供される化合物と、バペンダビル及び他の化合物などのカプシド阻害剤との間で重複する他のウイルス科を治療することにおいて、特に有利である。

【０５２３】
併用療法は、「シナジー」及び「相乗効果」を提供し得、つまり、有効成分を一緒に使用したときに達成される効果は、化合物を個別に使用することから生じる効果の合計よりも大きい。有効成分が：（１）共製剤化され、複合製剤で同時に投与されるか、若しくは送達される、（２）交互に、若しくは別個の製剤として並行して送達されるか、又は（３）一部の他のレジメンによる場合に相乗効果が得られ得る。交互療法で送達される場合、化合物が、例えば、別個の錠剤、丸薬、若しくはカプセルで、又は別個のシリンジでの異なる注射によって、連続的に投与又は送達される場合に、相乗効果が得られ得る。一般に、交互療法では、有効量の各有効成分は、連続的に、すなわち順次、投与されるのに対し、併用療法では、有効量の２つ以上の有効成分が一緒に投与される。

【０５２４】
製剤
本明細書に開示される医薬組成物は、以下に一般的に記載されるように、薬学的に許容される塩の形態であってもよい。好適な薬学的に許容される有機酸及び／又は無機酸のいくつかの好ましい非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、及びクエン酸、並びにそれ自体知られている他の薬学的に許容される酸である（以下に言及される参考文献を参照する）。

【０５２５】
本開示の化合物が酸性基並びに塩基性基を含有する場合、本開示の化合物はまた、分子内塩を含んでもよく、そのような化合物は、本開示の範囲内である。本開示の化合物が水素供与ヘテロ原子（例えば、ＮＨ）を含有する場合、本開示はまた、水素原子が、塩基性基又は分子内の原子へと移動することによって形成される、塩及び／又は異性体も網羅する。

【０５２６】
化合物の薬学的に許容される塩は、その酸付加塩及び塩基塩を含む。好適な酸添加塩は、無毒の塩を形成する酸から形成される。例としては、アセテート、アジペート、アスパルテート、ベンゾエート、ベシレート、バイカーボネート／カーボネート、バイスルフェート／スルフェート、ボレート、カンシレート、シトレート、シクラメート、エジシレート、エシレート、ホルメート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルクロネート、ヘキサフルオロホスフェート、ヒベンゼート、ヒドロクロライド／クロライド、ヒドロブロミド／ブロミド、ヒドロヨード／ヨード、イセチオネート、ラクテート、マレート、マレエート、マロネート、メシレート、メチルスルフェート、ナフチレート、２－ナプシレート、ニコチネート、ニトレート、オロテート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ホスフェート／ハイドロゲンホスフェート／ジハイドロゲンホスフェート、ピログルタメート、サッカレート、ステアレート、スクシネート、タンネート、タルトレート、トシレート、トリフルオロアセテート、及びキシノホエート塩が挙げられる。好適な塩基塩は、無毒の塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、及び亜鉛塩が挙げられる。酸及び塩基のヘミ塩、例えば、ヘミスルフェート及びヘミカルシウム塩も形成され得る。好適な塩に対する概説に関しては、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ ｂｙ Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００２）（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【０５２７】
本明細書に開示される化合物は、プロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、哺乳動物の対象に投与された場合、活性な親薬物を放出する共有結合された担体を含み得る。プロドラッグは、修飾が日常的な操作又はインビボのいずれかで、親化合物に切断されるような方式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは、例えば、哺乳動物の対象に投与された場合、ヒドロキシル基が開裂して

、遊離ヒドロキシル基を形成する、任意の基に結合された化合物を含む。プロドラッグの例としては、化合物におけるアルコール官能基のアセテート、ホルメート、及びベンゾエートの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグとして化合物を構築する方法はよく知られており、Ｔｅｓｔａ ａｎｄ Ｍａｙｅｒ，Ｈｙｄｒｏｌｙｓｉｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ ａｎｄ Ｐｒｏｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，Ｗｉｌｅｙ（２００６）において見出すことができる。典型的なプロドラッグは、加水分解酵素、アミド、ラクタム、ペプチド、カルボン酸エステル、エポキシドの加水分解、又は無機酸のエステルの切断によるプロドラッグの形質転換によって、活性代謝物を形成する。エステルプロドラッグは、体内で容易に分解され、対応するアルコールを放出することが示されている。例えば、「Ｈｕｍａｎ ｃａｒｂｏｘｙｌｅｓｔｅｒａｓｅ ｉｓｏｚｙｍｅｓ：ｃａｔａｌｙｔｉｃ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ ｒａｔｉｏｎａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｓｉｇｎ」と題される、Ｉｍａｉ，Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．（２００６）２１（３）：１７３－８５を参照されたい。

【０５２８】

本開示に使用するための医薬組成物は、典型的には、有効量の化合物及び好適な薬学的に許容される担体を含む。調製物は、それ自体既知の様式で調製することができ、これは通常、本開示による少なくとも１つの化合物を、１つ以上の薬学的に許容される担体と混合することを伴い、所望により、他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて、必要であれば、無菌条件下で行う。米国特許第６，３７２，７７８号、米国特許第６，３６９，０８６号、米国特許第６，３６９，０８７号、及び米国特許第６，３７２，７３３号、並びに上記の更なる参考文献、並びにＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓの最新版などの標準的なハンドブックを参照する。

【０５２９】

一般に、薬学的使用に関して、本化合物は、医薬品として製剤化することができ、少なくとも１つの本化合物と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含み、任意選択的に、１つ以上の更なる薬学的に活性な化合物を含む。

【０５３０】

本開示の医薬品は、好ましくは単位剤形であり、任意選択的に、製品情報及び／又は使用説明書を含む１つ以上の小冊子とともに、例えば、箱、ブリスター、バイアル、瓶、サッシェ、アンプル、又は任意の他の好適な単回用量若しくは複数回用量の保持器若しくは容器（適切に標識化され得る）に好適に包装され得る。一般に、そのような単位投与量は、１～１０００ｍｇ、通常、５～５００ｍｇの本開示の少なくとも１つの化合物、例えば、単位投与量当たり約１０、２５、５０、１００、２００、３００、又は４００ｍｇを含有するであろう。

【０５３１】

本化合物は、主に使用される特定の調製物に応じて、経口、眼、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、又は鼻腔内経路を含む様々な経路で投与され得る。本化合物は一般に、「有効量」で投与され、これは、好適な投与時に、それが投与される対象において所望の治療又は予防効果を達成するのに十分である化合物の任意の量を意味する。通常、予防又は治療される状態及び投与経路に応じて、このような有効量は通常、１回以上の１日用量に分割される、１回１日用量として投与され得る、１日につき患者のキログラム体重当たり、０．０１～１０００ｍｇ、より頻繁には、１日につき患者のキログラム体重当たり、０．１～５００ｍｇ、例えば、約５、１０、２０、５０、１００、１５０、２００、又は２５０ｍｇであるであろう。有効量は、例えば、５０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００ｍｇを含む、１～１６００ｍｇなどの設定用量として投与することもできる。有効成分のこれらの組み合わせは、例えばＥＩＤＤ－２０２３及びバペンダビルは、単一の錠剤に同様の量又は異なる量で共製剤化することができる。投与される量、投与経路、及び更なる治療レジメンは、患者の年齢、性別、及び全身状態、並びに治療される疾患／症状の性質及び重症度などの要因に応じて、治療臨床医によって決定

され得る。米国特許第６，３７２，７７８号、米国特許第６，３６９，０８６号、米国特許第６，３６９，０８７号、及び米国特許第６，３７２，７３３号、並びに上記の更なる参考文献、並びにＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓの最新版などの標準的なハンドブックを参照する。

【０５３２】

経口投与形態に関して、本化合物を、好適な添加剤、例えば、賦形剤、安定剤又は不活性な希釈剤と混合し、慣用の方法によって、好適な投与形態、例えば、錠剤、コーティングされた錠剤、硬カプセル、水性、アルコール性、又は油状溶液にすることができる。好適な不活性担体の例は、アラビアガム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコース又はデンプン、特にトウモロコシデンプンである。この場合、調製は、乾性及び湿性の顆粒の両方として行われ得る。好適な油状賦形剤又は溶媒は、植物油又は動物油、例えば、ヒマワリ油又はタラ肝油などである。水溶液又はアルコール性溶液に好適な溶媒は、水、エタノール、糖溶液、又はこれらの混合物である。ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールも、他の投与形態の更なる補助剤として有用である。即放性錠剤として、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、並びに／又は当該技術分野において既知の他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含有し得る。

【０５３３】

本明細書に記載されるように、本明細書に記載のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物と、ジオキシサリル、プレコナリル、ピロダビル、バペンダビル ポカパビル、又はそれらの組み合わせなどの第２の抗ウイルス剤と、を含有する併用療法を使用する組成物及び方法が提供される。典型的には、本明細書に記載のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を、第２の抗ウイルス剤と組み合わせて使用する場合、各抗ウイルス剤の用量は、抗ウイルス剤を単独で使用する場合と同じか、又はそれより少なくすることができる。したがって、併用療法は、単独投与と比較して、共投与される抗ウイルス剤の相乗効果及び／又は副作用の軽減をもたらすことができる。適切な用量は、当業者には容易に理解されるであろう。

【０５３４】

本明細書に記載のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物と、第２の抗ウイルス剤と、を含有する製剤は、組み合わせて別々に提供されるか、又は単一の組成物で提供され得る。別々に提供され投与される場合、組み合わされた化合物は、同じ又は異なる製造元によって製造及び／又は製剤化され得る。したがって、組み合わせパートナーは、互いに独立して販売もされる完全に別個の医薬剤形又は医薬組成物であり得る。例えば、２つの抗ウイルスパートナーは、それ自体既知の様式で調製され得、それを必要とする対象への、経口又は直腸などの経腸投与、局所投与、及び非経口投与に好適である。実施形態では、それらを組み合わせて使用するための使用説明書が、（ｉ）医師への公開前に（例えば、本開示のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物と、第２の抗ウイルス化合物、を含む「キット」の場合）、（ｉｉ）投与直前に医師自身によって（又は医師の指導の下）、（ｉｉｉ）医師又は医療スタッフによる患者自身によって提供される。抗ウイルス剤は、同時又はほぼ同時に、連続的又は断続的に任意の順序で共投与することができる。例えば、共投与には、単位投与量の第２の抗ウイルス剤の投与前又は後の、単位投与量のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物の投与、例えば、第２の抗ウイルス剤の投与の数秒以内、数分以内、又は数時間以内のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物の投与が含まれる。例えば、単位用量のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を最初に投与し、続いて数秒又は数分以内に単位用量の第２の抗ウイルス剤を投与することができる。代替的に、単位用量の第２の抗ウイルス剤を最初に投与し、続いて単位用量のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を数秒又は数分以内に投与することができる。いくかの場合では、最初に単位用量のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を投与し、その後、数時間（例えば、１～１２時間）後に単位用量の第２の抗ウイルス剤を投与することが望ましい場合がある。他の場合では、最初に単位用量の第２の抗ウイルス剤を投与し、その後、数時間（例えば、１～１２時間）後

に単位用量のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物を投与することが望ましい場合がある。

【０５３５】

ある特定の実施形態では、組み合わせ組成物を加工して、錠剤又はカプセルなどの最終剤形を調製することができる。これは、組み合わせの最終混合物（すなわち、ヌクレオシド又はヌクレオチド化合物及び第２の抗ウイルス剤）を、任意選択的に、１つ以上の賦形剤と一緒に圧縮することによって達成することができる。圧縮は、例えば回転式打錠機を用いて達成することができる。錠剤又はカプセルは、別段の指示がない限り、それ自体既知の様式で、例えば、混合、造粒、糖衣プロセスによって調製することができる。

【０５３６】

鼻腔エアロゾル又は吸入により投与される場合、本組成物は、医薬製剤の分野において周知の技術に従って調製され得、ベンジルアルコール若しくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強する吸収促進剤、フルオロカーボン及び／又は当該技術分野において既知の他の可溶化剤若しくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。エアロゾル又はスプレーの形態で投与するために好適な医薬製剤は、例えば、薬学的に許容される溶媒、例えば、エタノール若しくは水、又はそのような溶媒の混合物中に、本開示の化合物又はそれらの生理学的に忍容される塩の溶液、懸濁液又はエマルジョンである。必要であれば、製剤は、他の医薬補助剤、例えば、界面活性剤、乳化剤及び安定剤、並びに噴射剤を追加で含有し得る。

【０５３７】

皮下又は静脈内投与に関して、本化合物は、所望により、慣用の物質、したがって、可溶化剤、乳化剤又は更なる補助剤などの物質とともに、溶液、懸濁液又はエマルジョンにされる。本化合物は凍結乾燥されてもよく、得られた凍結乾燥物は、例えば、注射又は注入調製物を生産するために使用され得る。好適な溶媒は、例えば、水、生理食塩水又はアルコールであり、例えば、エタノール、プロパノール、グリセロール、グルコース若しくはマンニトール溶液などの糖溶液、又は言及された様々な溶媒の混合物である。注射可能な溶液又は懸濁液は、好適な無毒の、非経口的に許容される希釈剤若しくは溶媒、例えば、マンニトール、１，３－ブタンジオール、水、リンゲル溶液若しくは等張塩化ナトリウム溶液、又は好適な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁剤、例えば、合成モノ若しくはジグリセリドを含む無菌の無刺激な不揮発油、並びにオレイン酸を含む脂肪酸を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。

【０５３８】

坐剤の形態で直腸投与される場合、製剤は、式Ｉの化合物を、好適な無刺激な賦形剤、例えば、常温では固体であるが、薬物を放出するために直腸腔で液化及び／又は溶解する、ココアバター、合成グリセリドエステル若しくはポリエチレングリコールなどと混合することによって調製され得る。

【０５３９】

ある特定の実施形態では、これらの組成物は、徐放性製剤であり得ることが企図される。典型的な徐放性製剤は、腸溶コーティングを利用する。典型的には、経口薬にバリアを適用して、それが吸収される消化器系の位置を制御する。腸溶コーティングは、薬物が小腸に達する前に、それが放出されるのを防ぐ。腸溶性コーティングは、マルトデキストリン、キサンタン、スクレログルカンデキストラン、デンプン、アルギネート、プルラン、ヒアロロン酸、キチン、キトサンなどの多糖類のポリマー；タンパク質（アルブミン、ゼラチンなど）、ポリ－Ｌ－リジンなどの他の天然ポリマー；ポリ（アクリル酸）ナトリウム；ポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）（例えば、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート））；カルボキシポリメチレン（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（商標））、カルボマー、ポリビニルピロリドン；ガム、例えばグアーガム、アラビアガム、カラヤガム、ガティガム、ローカストビーンガム、タマリンドガム、ゲランガム、トラガカントガム、寒天、ペクチン、グルテンなどのガム；ポリ（ビニルアルコール）；エチレンビニルアルコール；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）；及びセルロースエーテル、例えば、ヒドロ

キシメチルセルロース（ＨＭＣ）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、エチルセルロース（ＥＣ）、カルボキシエチルセルロース（ＣＥＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース（ＣＭＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルエチルセルロース（ＨＰＥＣ）、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム（Ｎａ－ＣＭＣ）；並びに上記ポリマーのいずれかのコポリマー及び／又は（単純な）混合物、を含有してもよい。ある特定の上述のポリマーは、標準的な技術により、更に架橋され得る。

【０５４０】

ポリマーの選択は、本開示の組成物に使用される有効成分／薬物の性質、並びに所望の放出速度により決定される。特に、例えば、ＨＰＭＣの場合、高分子量であるほど、一般に、組成物からの薬物の放出速度がより緩徐になることが、当業者に理解されるであろう。更に、ＨＰＭＣの場合、メトキシル基及びヒドロキシプロポキシル基の異なる置換度は、組成物からの薬物の放出速度に変化を生じさせる。この点で、及び上述のように、ポリマー担体が、特定の必要とされる又は所望の放出プロファイルをもたらすために、例えば、２つ以上の異なる分子量のポリマーのブレンドにより提供されるコーティングの形態で、本開示の組成物を提供することが望ましい場合がある。

【０５４１】

ポリラクチド、ポリグリコリド及びそれらのコポリマーのポリ（ラクチド－コ－グリコリド）のマイクロスフェアを使用して、徐放性タンパク質送達システムを形成することができる。タンパク質は、水媒介タンパク質及び有機溶媒媒介ポリマーを用いた油中水型エマルジョンの形成（エマルジョン法）、溶媒ベースのポリマー溶液中に分散された固体タンパク質を用いた油中固体型（ｓｏｌｉｄ－ｉｎ－ｏｉｌ）懸濁液の形成（懸濁法）を含むいくつかの方法によって、又はタンパク質を溶媒ベースのポリマー溶液に溶解することによって（溶解法）、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）マイクロスフェアデポに封入され得る。ポリ（エチレングリコール）をタンパク質（ＰＥＧ化）に結合して、循環治療用タンパク質のインビボ半減期を増加させ、免疫応答の機会を低下させることができる。

【０５４２】

リポソーム懸濁液（ウイルス抗原を標的とするリポソームを含む）は、薬学的に許容される担体を生成するために、従来の方法でも調製され得る。これは、本開示によるヌクレオシド化合物の遊離ヌクレオシド、アシルヌクレオシド又はホスフェートエステルプロドラッグ形態の送達に適切であり得る。

【０５４３】

本開示のヌクレオシドがいくつかのキラル中心を有し、光学活性形態及びラセミ形態で存在し、それらの形態で単離され得ることを理解する。いくつかの化合物は多型を呈し得る。本開示は、本明細書に記載される有用な特性を有する、本開示の化合物の任意のラセミ、光学活性、ジアステレオマー、多型、若しくは立体異性形態、又はこれらの混合物を包含することを理解されたい。光学活性形態をどのように調製するかは、既知である（例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割により、光学的に活性な出発材料からの合成により、キラル合成により、又はキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離により）。

【０５４４】

ヌクレオシドの炭素はキラルであり、それらの非水素置換基（それぞれ、塩基及びＣＨＯＲ基）は、糖の環系に対してシス（同じ側）又はトランス（反対側）のいずれかにあってもよい。したがって、４つの光学異性体は、以下の立体配置によって表される（糖部分を酸素原子が後ろにあるように、水平面に配向しているとき）：シス（両方の基が「上」にあり、これは、天然に見られるβ－Ｄヌクレオシドの立体配置に対応する）、シス（両方の基が「下」にあり、これは、天然に見られないβ－Ｌの立体配置である）、トランス（Ｃ２’置換基が「上」にあり、Ｃ４’置換基が「下」にある）、及びトランス（Ｃ２’置換基が「下」にあり、Ｃ４’置換基が「上」にある）。「Ｄ－ヌクレオシド」は、天然の

立体配置のシスヌクレオシドであり、「Ｌ－ヌクレオシド」は、天然に見られない立体配置のシスヌクレオシドである。

【０５４５】

同様に、大半のアミノ酸はキラル（Ｌ又はＤと称され、Ｌエナンチオマーは天然に見られる立体配置である）であり、別個のエナンチオマーとして存在し得る。

【０５４６】

光学的に活性な材料を得るための方法の例は、当該技術分野において既知であり、少なくとも以下のものが含まれる。

【０５４７】

ｉ）結晶の物理的分離－個々のエナンチオマーの巨視的な結晶を、手動で分離する技術。この技術は、別個のエナンチオマーの結晶が存在する場合に使用され得、すなわち、材料は集合体であり、結晶は視覚的に異なる、ｉｉ）同時結晶化－個々のエナンチオマーが、ラセミ体の溶液から別個に結晶化される技術であり、後者が固体状の集合体である場合のみ可能である、ｉｉｉ）酵素的分割－酵素によるエナンチオマーの反応速度が異なることにより、ラセミ体が部分的又は完全に分離される技術、ｉｖ）酵素的不斉合成－所望のエナンチオマーの、鏡像異性的に純粋又は濃縮された合成前駆体を得るために、合成の少なくとも１つのステップで、酵素反応を使用する合成技術である、ｖ）化学的不斉合成－キラル触媒又はキラル補助剤を使用して達成され得、生成物において不斉（すなわち、キラリティ）がもたらされる条件下で、所望のエナンチオマーが、アキラルな前駆体から合成される合成技術である、ｖｉ）ジアステレオマー分離－ラセミ化合物を、鏡像異性的に純粋な試薬（キラル補助剤）と反応させて、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換する技術である。次いで、得られたジアステレオマーは、それらの今や明確な構造差により、クロマトグラフィー又は結晶化により分離され、キラル補助剤を後で除去して、所望のエナンチオマーを得る、ｖｉｉ）一次及び二次不斉変換－ラセミ体由来のジアステレオマーを平衡化すると、所望のエナンチオマー由来のジアステレオマーが溶液中で優位になるか、又は、所望のエナンチオマー由来のジアステレオマーが優先的に結晶化することで平衡が乱され、原理上、最終的には、全ての材料が所望のエナンチオマーから結晶ジアステレオマーに変換される技術である。所望のエナンチオマーは、次いで、ジアステレオマーから分離される、ｖｉｉｉ）速度論的分割－この技術は、速度論的条件下で、エナンチオマーとキラル非ラセミ試薬又は触媒との不均等な反応速度による、ラセミ体の部分的又は完全な分割（又は部分的に分割された化合物の更なる分割）の達成を指す、ｉｘ）非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成－所望のエナンチオマーが非キラルの出発材料から得られ、立体化学的完全性が合成過程にわたって損なわれない、又は最小限しか損なわれない合成技術、ｘ）キラル液体クロマトグラフィー－ラセミ体のエナンチオマーは、それらの固定相との相互作用が異なることにより、液体移動相で分離される技術である。固定相は、キラル材料で作製され得るか、又は移動相は異なる相互作用を誘発するために追加のキラル材料を含有し得る、ｘｉ）キラルガスクロマトグラフィー－ラセミ体を揮発し、気体移動相における、固定化非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムとのそれらの異なる相互作用により、エナンチオマーを分離する技術である、ｘｉｉ）キラル溶媒での抽出－エナンチオマーを、一方のエナンチオマーの特定のキラル溶媒への優先的な溶解により分離する技術である、ｘｉｉｉ）キラル膜を横切る輸送、つまり、ラセミ体が薄膜バリアと接触して置かれる技術である。バリアは、典型的には、２つの混和流体を分離し、１つがラセミ体を含有しており、濃度又は圧力差などの駆動力で、膜バリアを横切る優先的な輸送がもたらされる。ラセミ体の１つのエナンチオマーだけを通過させる、膜の非ラセミのキラルな性質の結果として、分離が起こる。疑似移動床クロマトグラフィーを含むキラルクロマトグラフィーが、一実施形態において使用される。多種多様なキラル固定相が市販されている。

【０５４８】

本明細書に記載される化合物のいくつかは、オレフィン性二重結合を含有し、特に明記しない限り、Ｅ及びＺの両方の幾何異性体が含まれていることを意味する。

【０５４９】
加えて、本明細書に記載されるヌクレオシドのいくつかは、ケト－エノール互変異性体などの互変異性体として存在し得る。個々の互変異性体並びにその混合物は、本発明の化合物内に包含されることが意図される。本明細書の式のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物、その薬学的に許容される塩、及び第２の抗ウイルス剤は、異なる多形又は偽多形として存在し得る。本明細書で使用される場合、結晶多形性とは、結晶性化合物が、異なる結晶構造で存在する能力を意味する。多形性は一般に、温度、圧力、又は両方の変化に対する応答として発生することができる。多形性はまた、結晶化プロセスの変動によっても生じる可能性がある。多形は、Ｘ線回折パターン、溶解度、及び融点などの当該技術分野で知られている様々な物理的特徴によって区別することができる。結晶多形性は、結晶パッキングの違い（パッキング多形性）又は同じ分子の異なる配座異性体間のパッキングの違い（配座多形性）に起因し得る。本明細書で使用される場合、結晶性擬似多形性とは、化合物の水和物又は溶媒和物が、異なる結晶構造で存在する能力を意味する。本開示の擬似多形は、結晶パッキングの違い（パッキング擬似多形性）又は同じ分子の異なる配座異性体間のパッキングの違い（配座擬似多形性）により存在し得る。本開示は、化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の全ての多形及び擬似多形を含む。

【０５５０】
バペンダビルなどの追加の抗ウイルス化合物の結晶形と組み合わせたＥＩＤＤ－２０２３／２０２４／１９１１を含む、本開示の化合物の結晶形が本明細書に提供される。

【０５５１】
本明細書の式のヌクレオシド又はヌクレオチド化合物、その薬学的に許容される塩、及び第２の抗ウイルス剤は、非晶質固体として存在することもできる。本明細書で使用される場合、非晶質固体は、固体中の原子の位置に長距離秩序が存在しない固体である。この定義は、結晶サイズが２ナノメートル以下の場合にも当てはまる。溶媒を含む添加剤を使用して、本発明の非晶質形態を生成し得る。本発明は、本明細書に記載の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の全ての非晶質形態の使用を含む。

【実施例】

【０５５２】
実施例１．
複合体の調製
モノホスフェート及びジホスフェートプロドラッグは、いくつかのグループによって調製されている。Ｊｅｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ Ｄｉｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ－Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ Ｅｎｇｌｉｓｈ ２００８，４７（４５），８７１９－８７２２を参照されたい（参照により本明細書に組み込まれる）。Ｐ－Ｏ－Ｐ無水物結合の破壊を防止するために、急速に断片化するペンダント基（例えば、ビス－（４－アシルオキシベンジル）－ヌクレオシドジホスフェート（ＢＡＢ－ＮＤＰ）は、内因性エステラーゼによって脱アシル化される）を利用して、第２のホスフェートに負電荷を生成する。Ｒｏｕｔｌｅｄｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｂｉｏａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ａｎｄ Ａｎｔｉ－ＨＩＶ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ４－Ａｃｙｌｏｘｙｂｅｎｚｙｌ－ｂｉｓ（ｎｕｃｌｅｏｓｉｄ－５’－ｙｌ）Ｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ，Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ＆ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ １９９５，１４（７），１５４５－１５５８、及びＭｅｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ｂｉｓ（ｂｅｎｚｙｌ）ｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｔｒｉｅｓｔｅｒｓ ｏｆ ２’，３’－ｄｉｄｅｏｘｙ－２’，３’－ｄｉｄｅｈｙｄｒｏｔｈｙｍｉｄｉｎｅ（ｄ４Ｔ）ａｎｄ ｃｙｃｌｏＳａｌ－ｄ４ＴＭＰ－ｈｙｄｒｏｌｙｓｉｓ，ｍｅｃｈａｎｉｓｔｉｃ ｉｎｓｉｇｈｔｓ ａｎｄ ａｎｔｉ－ＨＩＶ ａｃｔｉｖｉｔｙ，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ２００２，１３，１０１－１１４を参照されたい（両者について、参照により本明細書に組み込まれる）。これが発生すると、Ｐ－Ｏ－Ｐ無水物結合は、切断の影響を受けにくくなり

、残りの保護基は、次いで最終的に脱保護されて、ヌクレオシドジホスフェートを生成することができる。

【０５５３】

ジホスフェート及びモノチオジホスフェートプロドラッグを調製するための他の方法を図５に示す。標準的なカップリング条件を使用して、スフィンゴ脂質－ヌクレオシドモノホスフェートプロドラッグを調製する。対応するジホスフェートプロドラッグは、図５に示されるプロトコルに従って、及びＳｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ａｎａｌｏｇｓ．米国特許出願第２０１２／００７１４３４号、Ｓｋｏｗｒｏｎｓｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅａｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｏｘｏｐｈｏｓｐｈｏｒａｎｅ－Ｓｕｌｆｅｎｙｌ ａｎｄ Ｏｘｏｐｈｏｓｐｈｏｒａｎｅ－Ｓｅｌｅｎｅｎｙｌ Ｃｈｌｏｒｉｄｅｓ ｗｉｔｈ Ｄｉａｌｋｙｌ Ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ Ｐｈｏｓｐｈｉｔｅｓ－Ｎｏｖｅｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ Ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ａ Ｓｕｌｆｕｒ ｏｒ Ｓｅｌｅｎｉｕｍ Ｂｒｉｄｇｅ Ｂｅｔｗｅｅｎ ２ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌ Ｃｅｎｔｅｒｓ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ－Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ １ １９８８，８，２１９７－２２０１、Ｄｅｍｂｉｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎ Ｅｘｐｅｄｉｅｎｔ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｓｙｍｍｅｔｒｉｃａｌ Ｔｅｔｒａ－Ａｌｋｙｌ Ｍｏｎｏ－ｔｈｉｏｐｙｒｏｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ １９９４，３５（３４），６３３１－６３３４、Ｓｋｏｗｒｏｎｓｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｏｖｅｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｓｙｍｍｅｔｒｉｃａｌ Ｔｅｔｒａ－Ａｌｋｙｌ Ｍｏｎｏｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ １９８７，２８（３６），４２０９－４２１０、及びＣｈｏｊｎｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｏ，Ｏ－Ｂｉｓ ＴｒｉｍｅｔｈｙｌＳｉｌｙｌ Ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏｌａｔｅｓ．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ－Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７７，１０，６８３－６８６で提供されるように調製してもよく、全て参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０５５４】

実施例２．

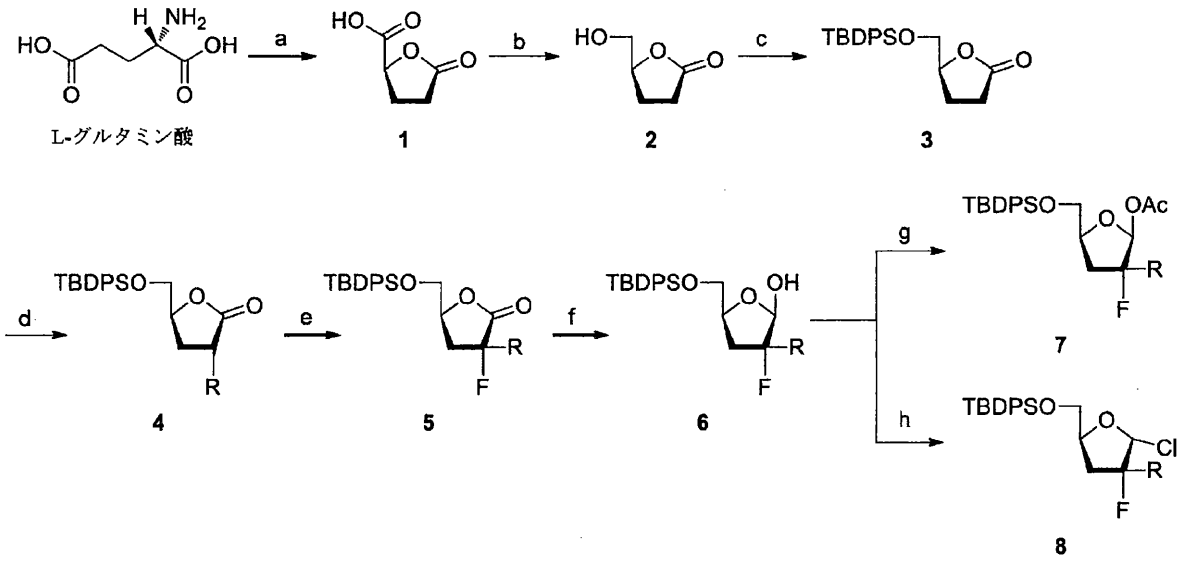
２－フルオロヌクレオシドの活性

リボヌクレオシド類似体は、対応するトリホスフェートに活性化されると、ウイルスにコードされたＲｄＲｐの競合基質阻害剤として作用することにより、ＲＮＡ依存性ＲＮＡウイルス複製を阻害する。この薬効分類の化合物は、アレナウイルス科、ブニヤウイルス科、フラビウイルス科、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科、及びトガウイルス科のウイルスに見出されるが、これらに限定されないウイルスの治療に有用である。本明細書に開示されるある特定の化合物は、抗ウイルス耐性に対する高い遺伝的障壁、ウイルス科内の広範囲の活性、及び感染の部位への標的送達を伴う高い経口バイオアベイラビリティなどの利点を有することが企図される。

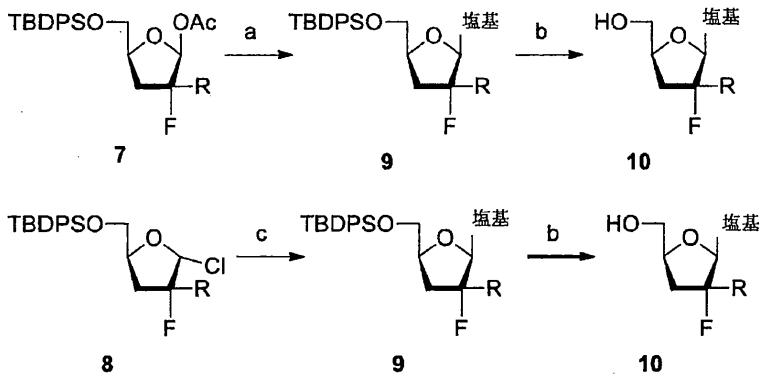
【０５５５】

ヌクレオシド類似体は、天然のリボヌクレオシドを模倣するために２’－α－フッ素置換基で設計された。Ｃ－Ｆ結合長（１．３５Å）は、Ｃ－Ｏ結合長（１．４３Å）と類似しており、フッ素は、水素結合受容体であり、フッ素置換基をヒドロキシル基の等極性及び等配位置換にする。ＨＣＶ感染症を治療するための現在臨床試験中のリボヌクレオシド類似体とは異なり、ある特定の実施形態では、本開示の対象となる２’，３’－ジデオキシ－２’－フルオロヌクレオシド類似体は、３’－ヒドロキシル基を欠き、したがって、ウイルス複製の必須の連鎖停止剤である。ヌクレオシドがトリホスフェートに変換されると、ウイルスにコードされたＲｄＲｐの競合基質阻害剤として機能する。連鎖停止剤が新生ＲＮＡに組み込まれた後、ウイルス複製は停止する。連鎖停止剤を必須にする利点の１つは、慢性疾患を治療する場合に宿主に対して変異原性がないことである。

【０５５６】
実施例３．
スフィンゴ脂質及び誘導体の合成
スフィンゴ脂質の調製は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ／ＵＳ１２／５７４４８に提供されている。
【０５５７】
実施例４．
２’，３’－ジデオキシ－２’－β－置換－２’－α－フルオロヌクレオシドの一般合成
【化３２５】



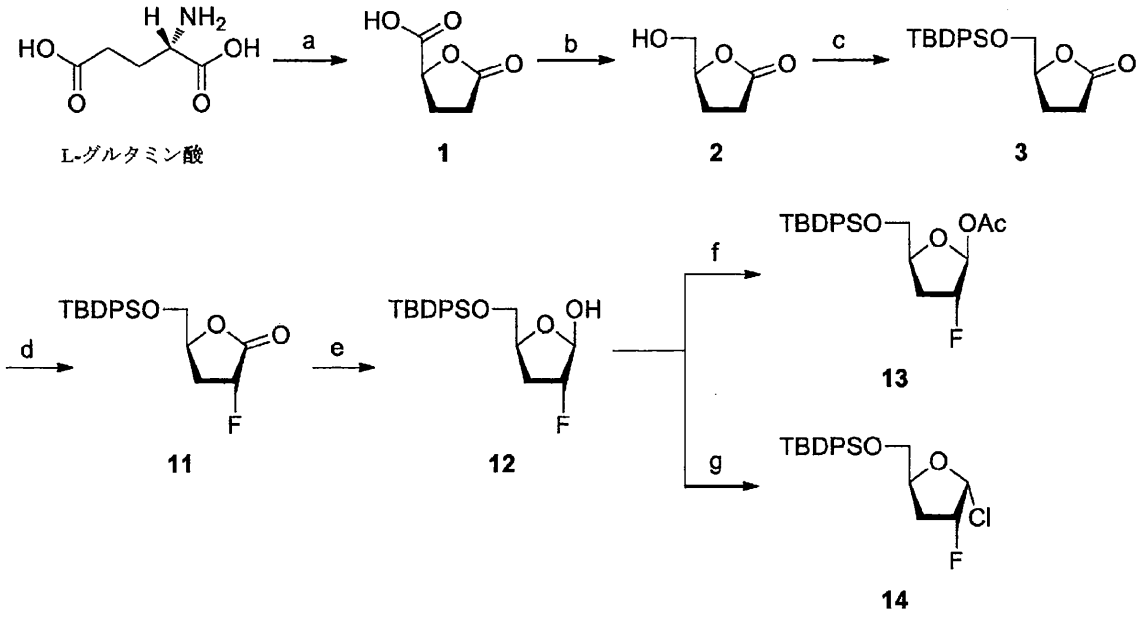
試薬及び条件ａ）$NaNO_2$、ＨＣｌ（ａｑ）；ｂ）BH_3・SMe_2；ｃ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、ピリジン；ｄ）ｉ．ＬｉＨＭＤＳ、ｉｉ．ＲＸ（Ｘ＝Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなど）；ｅ）ｉ．ＴＢＳＯＴｆ、Et_3N、ｉｉ．ＮＦＳｉ；ｆ）ＤＩＢＡＬ；ｇ）Ac_2O、ＤＭＡＰ；ｈ）ＨＭＰＴ、CCl_4
【０５５８】
実施例５．
塩基カップリング及び脱保護
【化３２６】



試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ
【０５５９】
実施例６．

２’，３’－ジデオキシ－２’－α－フルオロヌクレオシドの合成

【化３２７】



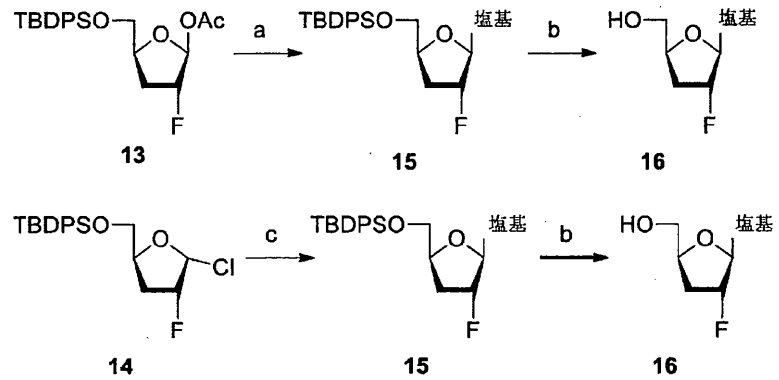
試薬及び条件ａ）$NaNO_2$、ＨＣｌ（ａｑ）；ｂ）BH_3・SMe_2；ｃ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、ピリジン；ｄ）ｉ．ＬｉＨＭＤＳ、ｉｉ．ＮＦＳｉ；ｅ）ＤＩＢＡＬ；ｆ）Ac_2O、ＤＭＡＰ；ｇ）ＨＭＰＴ、CCl_4

【０５６０】

実施例７．

塩基カップリング及び脱保護

【化３２８】



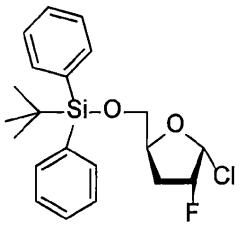
試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ

【０５６１】

実施例８．

１－クロロ－２，３－ジデオキシ－２－フルオロ－５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルリボース１７

【化３２９】



無水トルエン（１５ｍＬ）中の２，３－ジデオキシ－２－フルオロ－５－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルリボース（８４０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及び四塩化炭素（１．５５ｇ、１０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を－５０℃で、トルエン（１５ｍＬ）中のヘキサメチルリントリアミド（４４０ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）の溶液で３５分間かけて滴下処理した。混合物を０℃まで徐々に温めながら撹拌し、この温度で３時間維持した。－２０℃まで冷却した後、混合物を冷トルエン（５０ｍＬ）で希釈し、冷ブライン（－１０℃で５ｍＬ）を滴下することによりクエンチした。１０分後、有機層を分離し、冷ブライン（１０ＭＬ）で再度洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、有機相を濾過し、回転蒸発器（浴を２０℃に設定）で濃縮して、粗生成物１７（９００ｍｇ）を９：１のα：β比で得た。

粗材料を更なる精製をすることなく次のステップで使用した。

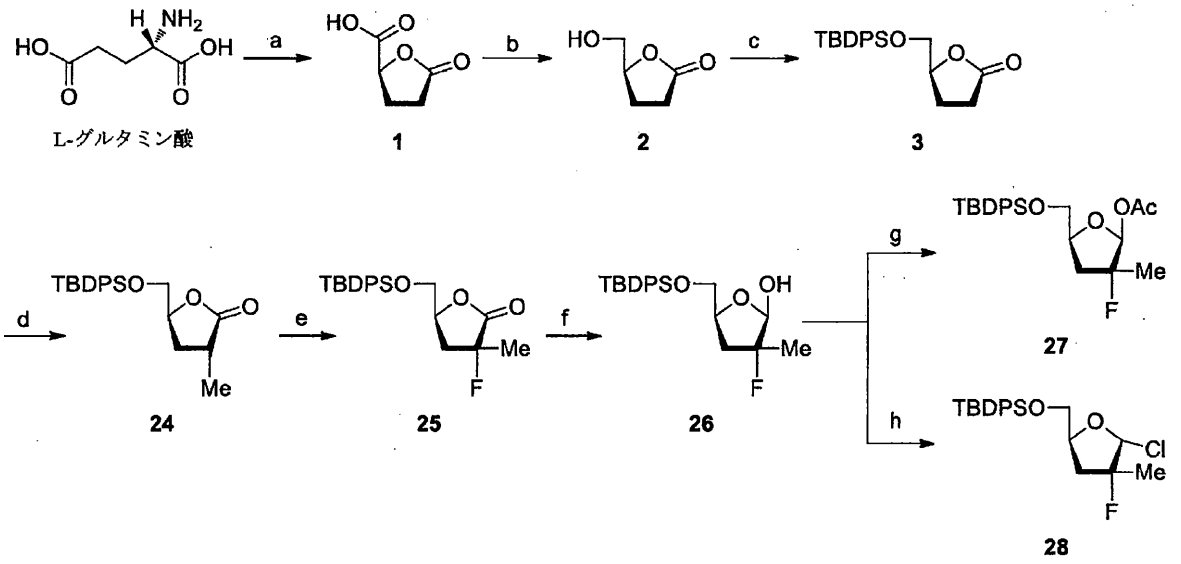
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６５－７．５８（ｍ，５Ｈ），７．４６－７．３２（ｍ，７Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｔｄ，Ｊ＝８．４，４．２Ｈｚ，１（Ｈ），５．２２（ｔｄ，Ｊ＝８．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄｄｔ，Ｊ＝７．６，５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，２Ｈ）。

【０５６２】

実施例９．

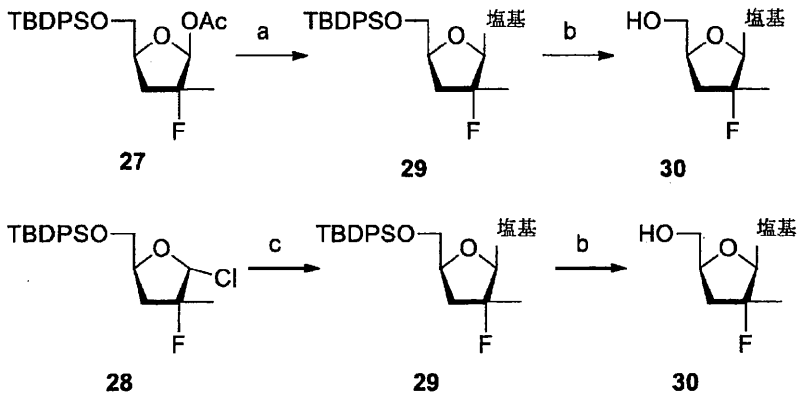
２’，３’－ジデオキシ－２’－α－メチル－２’－α－フルオロヌクレオシドの合成

【化３３０】

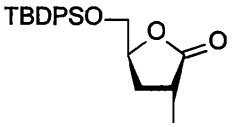


試薬及び条件ａ）$NaNO_2$、ＨＣｌ$_{(aq)}$；ｂ）BH_3・SMe_2；ｃ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、ピリジン；ｄ）ｉ．ＬｉＨＭＤＳ、ｉｉ．ＭｅＩ；ｅ）ｉ．ＴＢＳＯＴｆ、Et_3N、ｉｉ．ＮＦＳｉ；ｆ）ＤＩＢＡＬ；ｇ）Ac_2O、ＤＭＡＰ；ｈ）ＨＭ

ＰＴ、ＣＣｌ$_4$
【０５６３】
実施例１０．
塩基カップリング及び脱保護
【化３３１】

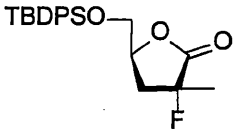


試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ
【０５６４】
実施例１１．
（３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－メチルジヒドロフラン－２（３Ｈ）－オン（３１）
【化３３２】

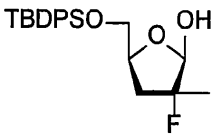


乾燥ＴＨＦ（２０ｍｌ）中のジイソプロピルアミン（２．０１ｍｌ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、不活性雰囲気下、ｎ－ブチルリチウム（８．８３ｍｌのヘキサン中の１．６Ｍ溶液、１４．１３ｍｍｏｌ）を加えた。
【０５６５】
３０分間撹拌した後、溶液を－７８℃まで冷却し、乾燥ＴＨＦ（５ｍｌ）中の（４Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシロキシメチル－４－ブタノリド（５．０１ｇ、１４．１３ｍｍｏｌ）の溶液を５分間にわたって滴下した。－７８℃で更に３０分間撹拌した後、ヨードメタン（１．３１ｍｌ、２１．０ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を氷浴から取り出した。周囲温度で３０分後、溶液に脱イオン水（４０ｍｌ）を加え、有機物をエーテル（３×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（３×２０ｍｌ）で洗浄し、もう一度ブラインで洗浄し、その後、Mg_2SO_4で乾燥した。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーによって精製し（４：１のヘキサン：酢酸エチル中で生成物Ｒｆ＝０．２６）、８５：１５のヘキサン：酢酸エチルで溶出して、最終生成物を白色の結晶性固体として得た。立体化学は、ＮＭＲデータと、報告されたデータとの比較に基づいて確立された。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．６７－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，６Ｈ），４．５８－４．５３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｄｄｄ，Ｊ＝３．２，９．２，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｄｔ，Ｊ＝８．８，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）。

【０５６６】
実施例１２．
（３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－フルオロ－３－メチルジヒドロフラン－２（３Ｈ）－オン（３２）
【化３３３】



化合物３１（０．１０００ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で、乾燥フラスコに置き、乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解した。次に、ＴＢＳＯＴｆ（０．０７５ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を室温で、撹拌しているラクトンのＤＣＭ溶液に滴下し、続いて同様に室温でニートのトリエチルアミン（０．０５７ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を窒素下で、ＴＬＣによってモニタリングしながら室温で２時間撹拌した。次に、ＮＦＳｉ（０．１２８０ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を２ｍＬの乾燥ＤＣＭに溶解し、窒素下、室温でシリルエノールエーテルに滴下した。反応混合物は暗赤色に変化した。反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌでクエンチし、エーテルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を、シリカ上で、８：１のヘキサン／酢酸エチルで溶出して精製した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．６７－７．６４（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，６Ｈ），４．７５－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝６．４，１４．６，２２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，１４．６，３５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝２２．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）。
【０５６７】
実施例１３．
（２Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－３－メチルテトラヒドロフラン－２－オール（３３）
【化３３４】



化合物３３は、ＪＯＣ（１９９８）、６３、２１６１－２１６７に概説された手順に従って調製した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．７０－７．６７（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，６Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）。
【０５６８】
実施例１４．
（２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－３－メチルテトラヒドロフラン－２－イルアセテート（３４）

【化３３５】



化合物３４は、ＪＯＣ（１９９８）、６３、２１６１－２１６７に概説された手順に従って調製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．６９－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，６Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）。

【０５６９】

実施例１５．

一般的な核酸塩基カップリング条件

所望の核酸塩基（５当量）をアルゴン雰囲気下で乾燥フラスコに移し、ＨＭＤＳ（２ｍＬ／ｍｍｏｌ核酸塩基）に懸濁した。触媒硫酸アンモニウム（１～３ｍｇ）を反応容器に加え、懸濁液を１～３時間還流させた。反応の過程で、白色の懸濁液が透明になった。反応容器を室温まで冷却し、過剰のＨＭＤＳを減圧下で除去した。得られた残渣を乾燥ＤＣＥ（５ｍＬ／化合物３４）に溶解し、続いて化合物３４を室温で加えた。最後に、ニートのＴＭＳＯＴｆ（５．５当量）を撹拌溶液に加えた。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。有機層を収集し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。所望の保護ヌクレオシドを、シリカゲル上で、９：１ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出して精製した。

【０５７０】

実施例１６．

一般的な脱保護条件

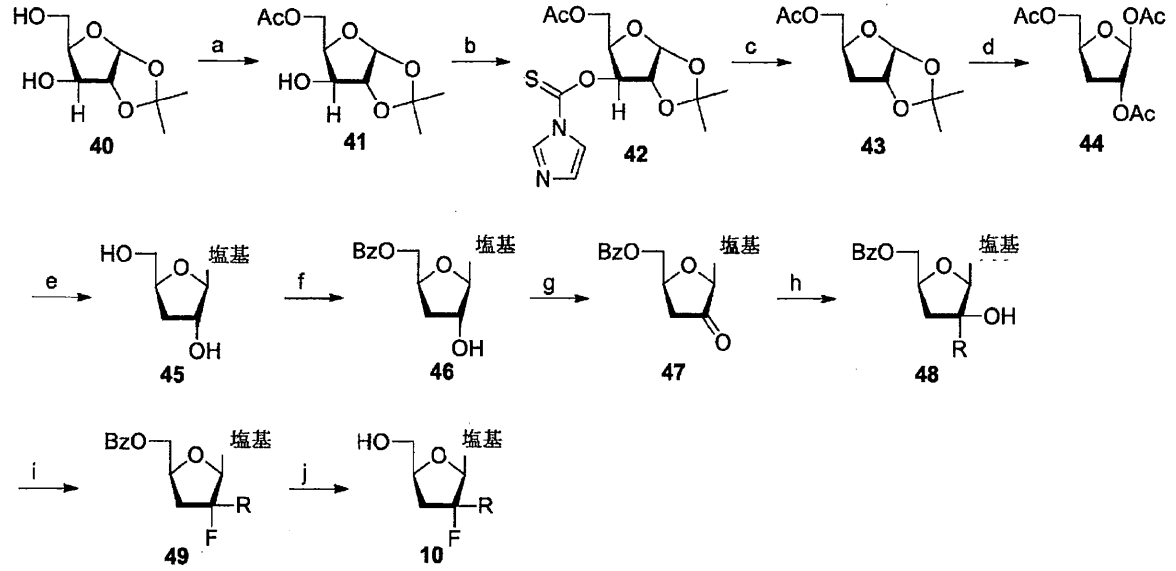
乾燥ＴＨＦ（保護ヌクレオシド１ミリモル当たり１０ｍｌ）中に溶解した保護ヌクレオシドの溶液をフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液、１．１当量）で処理し、室温で３時間撹拌させた。粗混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をシリカゲル（ジクロロメタン中０～１０％メタノール）上で精製して、所望のヌクレオシドを得た。

【０５７１】

実施例１７．

２’，３’－ジデオキシ－２’－β－置換－２’－α－フルオロヌクレオシドの合成の代替ルート

【化３３６】



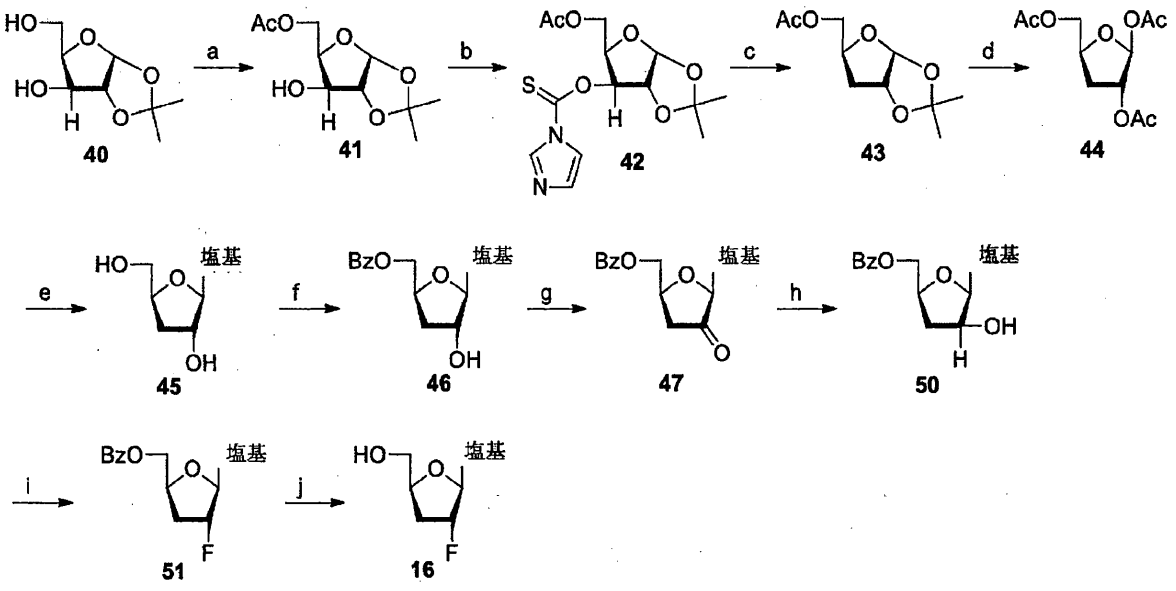
試薬及び条件：ａ）ＡｃＣｌ、ピリジン、ＤＣＭ；ｂ）ＴＣＤＩ、ピリジン、ＤＣＭ；ｃ）Bu_3SnH、ＡＩＢＮ；ｄ）Ac_2O、ＡｃＯＨ、H_2SO_4；ｅ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．K_2CO_3、ＭｅＯＨ；ｆ）ＢｚＣｌ；ｇ）ＤＭＰ；ｈ）ＲＬｉ又はＲＭｇＢｒ；ｉ）ＤＡＳＴ；ｊ）NH_3、ＭｅＯＨ

【０５７２】

実施例１８．

２’，３’－ジデオキシ－２’－α－フルオロヌクレオシドの代替ルート

【化３３７】



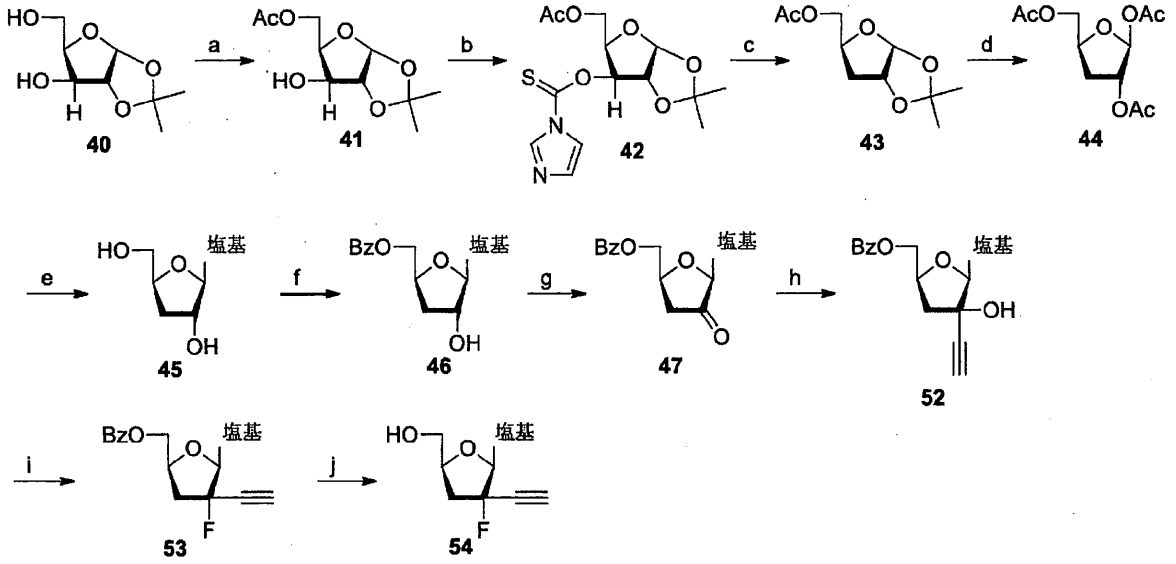
試薬及び条件：ａ）ＡｃＣｌ、ピリジン、ＤＣＭ；ｂ）ＴＣＤＩ、ピリジン、ＤＣＭ；ｃ）Bu_3SnH、ＡＩＢＮ；ｄ）Ac_2O、ＡｃＯＨ、H_2SO_4；ｅ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．K_2CO_3、ＭｅＯＨ；ｆ）ＢｚＣｌ；ｇ）ＤＭＰ；ｈ）$NaBH_4$；ｉ）ＤＡＳＴ；ｊ）NH_3、ＭｅＯＨ

【０５７３】

実施例１９．

２’，３’－ジデオキシ－２’－β－エチニル－２’－α－フルオロヌクレオシド

【化３３８】



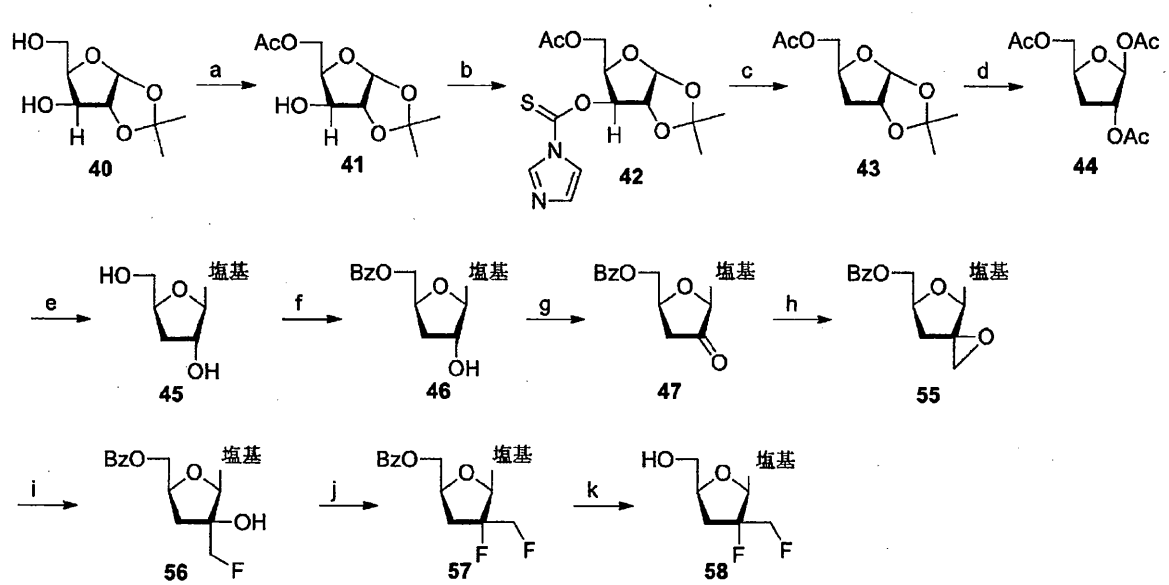
試薬及び条件：ａ）ＡｃＣｌ、ピリジン、ＤＣＭ；ｂ）ＴＣＤＩ、ピリジン、ＤＣＭ；ｃ）Bu_3SnH、ＡＩＢＮ；ｄ）Ac_2O、ＡｃＯＨ、H_2SO_4；ｅ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．K_2CO_3、ＭｅＯＨ；ｆ）ＢｚＣｌ；ｇ）ＤＭＰ；ｈ）ｉ．トリメチルシリルアセチレン、ＢｕＬｉ、ｉｉ．NH_4F、ＭｅＯＨ；ｉ）ＤＡＳＴ；ｊ）NH_3、ＭｅＯＨ

【０５７４】

実施例２０．

２’，３’－ジデオキシ－２’－β－フルオロメチル－２’－α－フルオロヌクレオシド

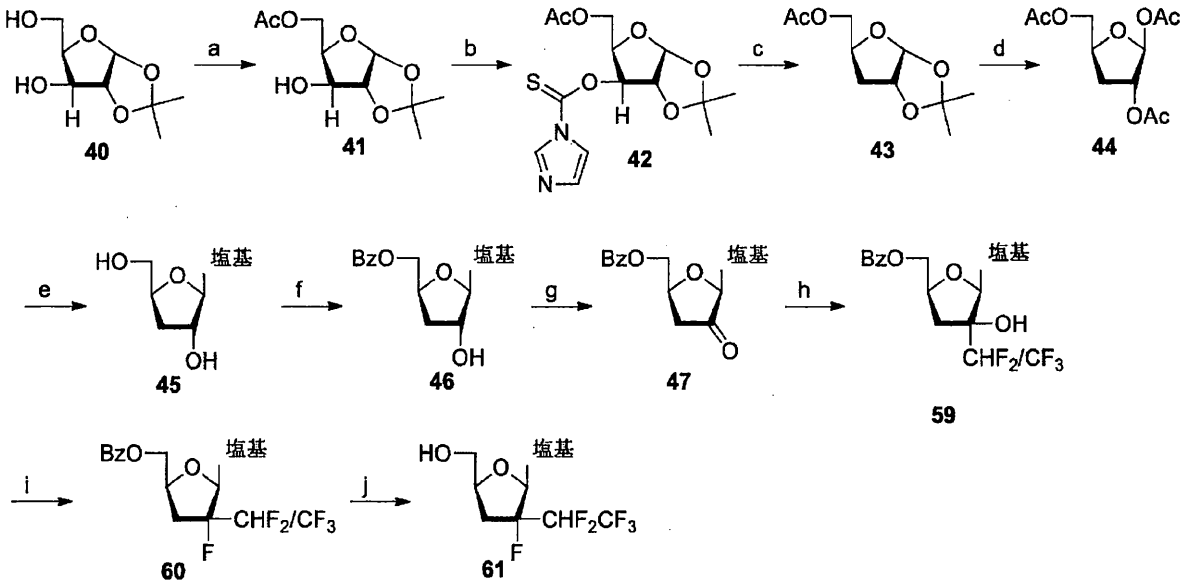
【化３３９】



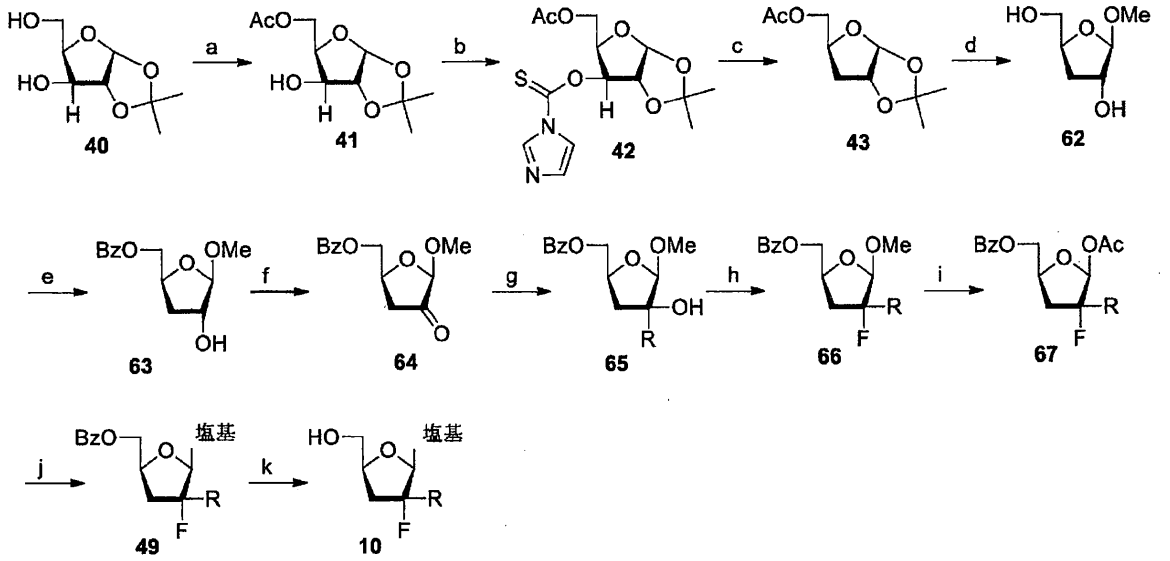
試薬及び条件：ａ）ＡｃＣｌ、ピリジン、ＤＣＭ；ｂ）ＴＣＤＩ、ピリジン、ＤＣＭ；ｃ）Bu_3SnH、ＡＩＢＮ；ｄ）Ac_2O、ＡｃＯＨ、H_2SO_4；ｅ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．K_2CO_3、ＭｅＯＨ；ｆ）ＢｚＣｌ；ｇ）ＤＭＰ；ｈ）$Me_3S(O)I$、ＮａＨ；ｉ）ＫＦ、１８－クラウン－６；ｊ）ＤＡＳＴ；ｋ）NH_3、ＭｅＯＨ

【０５７５】

実施例２１．
２’，３’－ジデオキシ－２’－β－ジフルオロメチル又はトリフルオロメチル－２’－α－フルオロヌクレオシド
【化３４０】



試薬及び条件：ａ）ＡｃＣｌ、ピリジン、ＤＣＭ；ｂ）ＴＣＤＩ、ピリジン、ＤＣＭ；ｃ）Bu_3SnH、ＡＩＢＮ；ｄ）Ac_2O、ＡｃＯＨ、H_2SO_4；ｅ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．K_2CO_3、ＭｅＯＨ；ｆ）ＢｚＣｌ；ｇ）ＤＭＰ；ｈ）CHF_2：ｉ．$PhSO_2CF_2H$、ＬｉＨＭＤＳ、ｉｉ．SmI_2又はCF_3：ＴＭＳＣＦ３、ＴＢＡＦ；ｉ）ＤＡＳＴ；ｊ）NH_3、ＭｅＯＨ
【０５７６】
実施例２２．
２’，３’－ジデオキシ－２’－β－置換－２’－α－フルオロヌクレオシドの代替ルート
【化３４１】



試薬及び条件：ａ）ＡｃＣｌ、ピリジン、ＤＣＭ；ｂ）ＴＣＤＩ、ピリジン、ＤＣＭ；ｃ）Bu_3SnH、ＡＩＢＮ；ｄ）ｉ．H_2SO_4、ＭｅＯＨ　ｉｉ．K_2CO_3、ＭｅＯＨ；ｅ）ＢｚＣｌ、ピリジン；ｆ）ＤＭＰ；ｇ）ＲＬｉ又はＲＭｇＢｒ；ｈ）ＤＡＳＴ

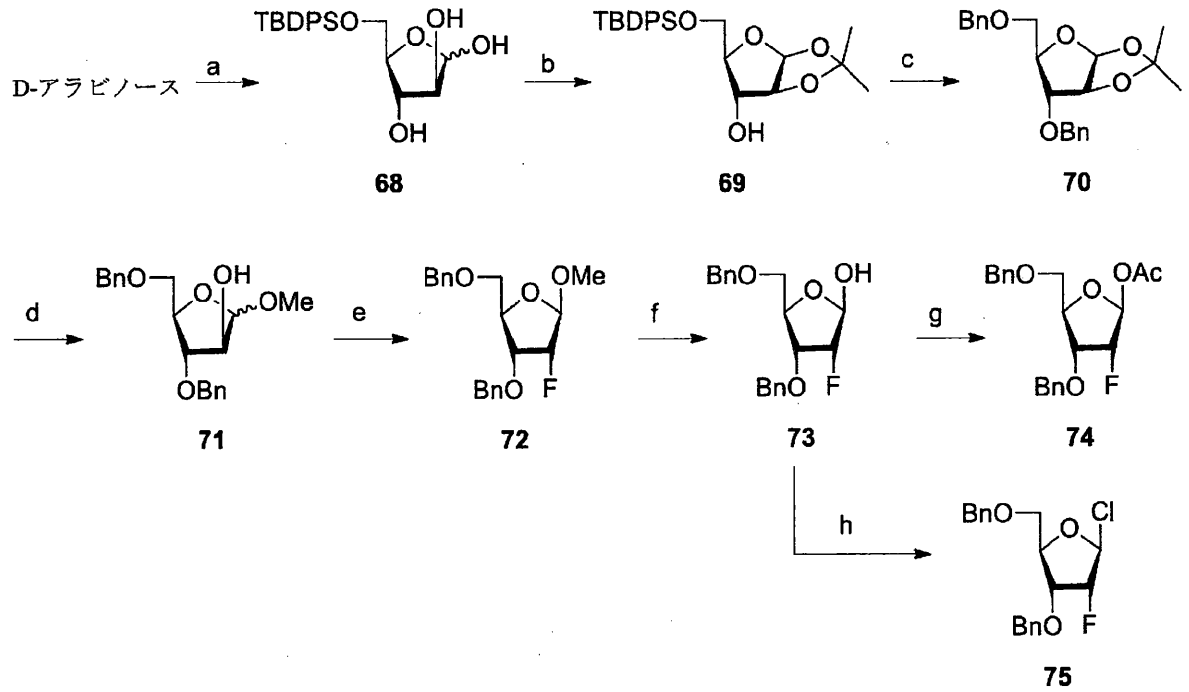
；ｉ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＡｃＯＨ、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$；ｊ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ；ｋ）ＮＨ$_3$、ＭｅＯＨ

【０５７７】

実施例２３．

２’－デオキシ－２’－α－フルオロリボヌクレオシドの合成

【化３４２】



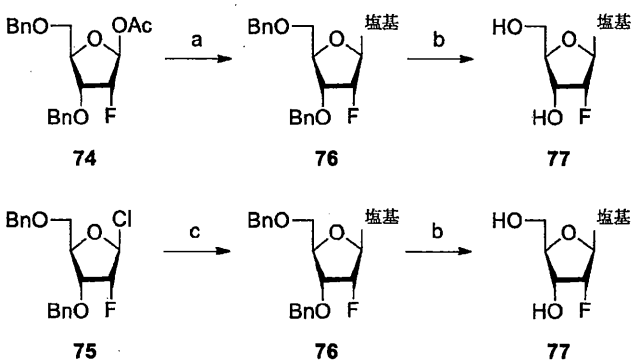
試薬及び条件：ａ）ＴＢＤＰＳＣｌ、イミダゾール；ｂ）アセトン、ＣｕＳＯ$_4$、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$；ｃ）ＫＯＨ、ＢｎＣｌ；ｄ）ＣＳＡ、ＭｅＯＨ；ｅ）ｉ．Ｔｆ$_2$Ｏ、ｉｉ．ＴＢＡＦ；ｆ）９０％ＴＦＡ（ａｑ）；ｇ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｈ）ＨＭＰＴ、ＣＣｌ$_4$

【０５７８】

実施例２４．

塩基カップリング及び脱保護

【化３４３】



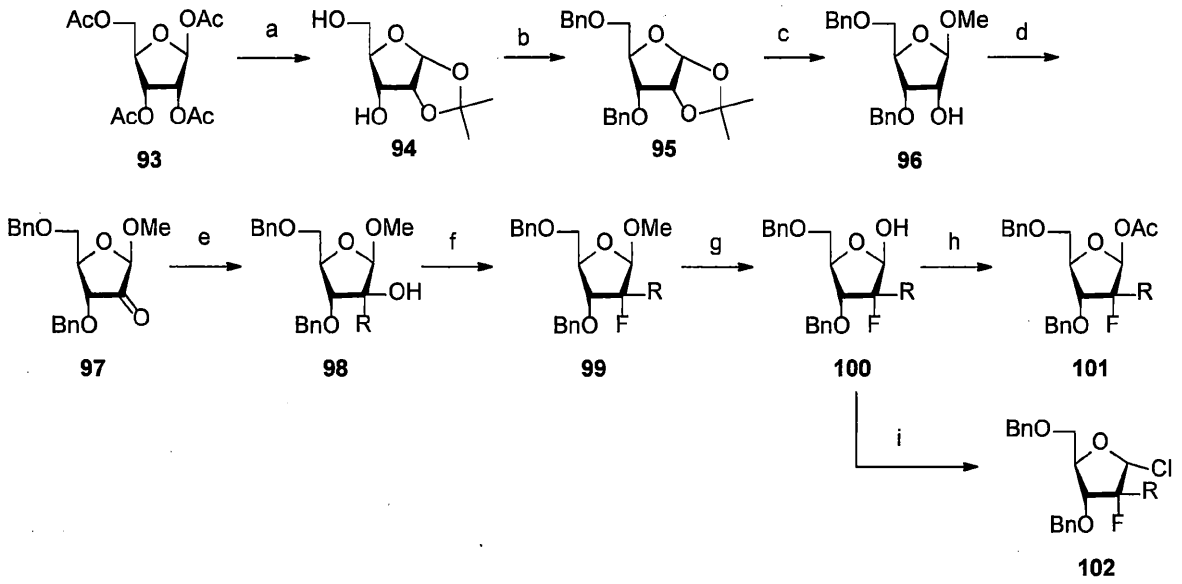
試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＢＣｌ$_3$、ＤＣＭ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ

【０５７９】

実施例２５．

２’－デオキシ－２’－β－置換－２’－α－フルオロリボヌクレオシドの合成

【化３４４】



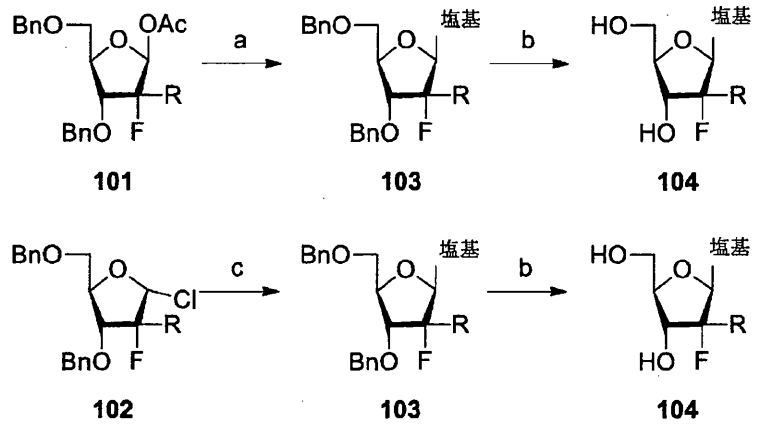
試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｉ$_2$、アセトン、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｂ）ＫＯＨ、ＢｎＣｌ；ｃ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、ＭｅＯＨ；ｄ）ＤＭＰ；ｅ）ＲＬｉ又はＲＭｇＢｒ；ｆ）ＤＡＳＴ；ｇ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、Ｈ$_2$Ｏ；ｈ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｉ）ＨＭＰＴ、ＣＣｌ$_4$

【０５８０】

実施例２６．

塩基カップリング及び脱保護

【化３４５】



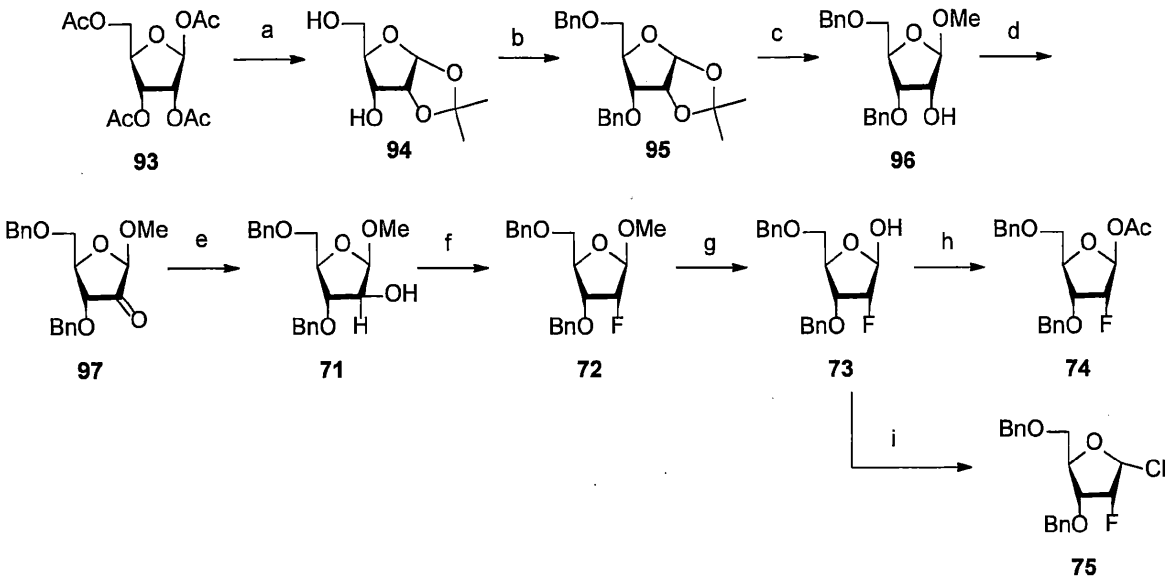
試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＢＣｌ$_3$、ＤＣＭ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ

【０５８１】

実施例２７．

２’－デオキシ－２’－β－フルオロリボヌクレオシドの代替合成

【化３４６】



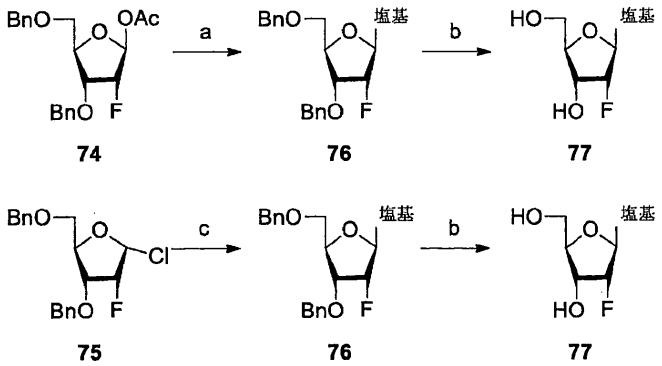
試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｉ$_2$、アセトン、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｂ）ＫＯＨ、ＢｎＣｌ；ｃ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、ＭｅＯＨ；ｄ）ＤＭＰ；ｅ）ＮａＢＨ$_4$；ｆ）ＤＡＳＴ；ｇ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、Ｈ$_2$Ｏ；ｈ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｉ）ＨＭＰＴ、ＣＣｌ$_4$

【０５８２】

実施例２８．

塩基カップリング及び脱保護

【化３４７】



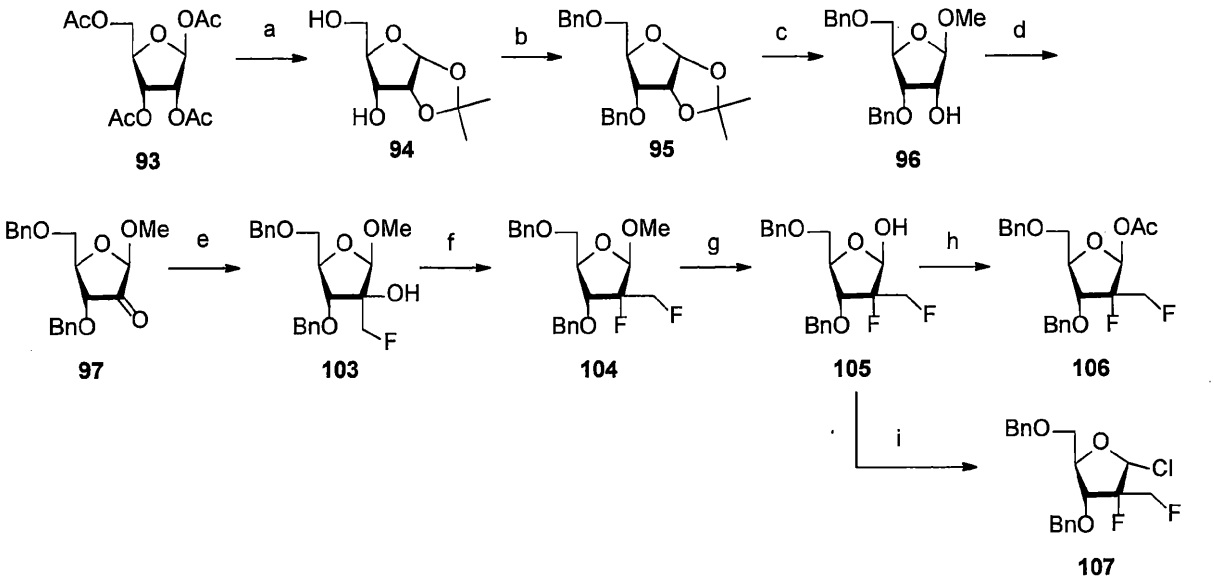
試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＢＣｌ$_3$、ＤＣＭ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ

【０５８３】

実施例２９．

２’－デオキシ－２’－β－フルオロメチル－２’－α－フルオロリボンヌクレオシドの合成

【化３４８】



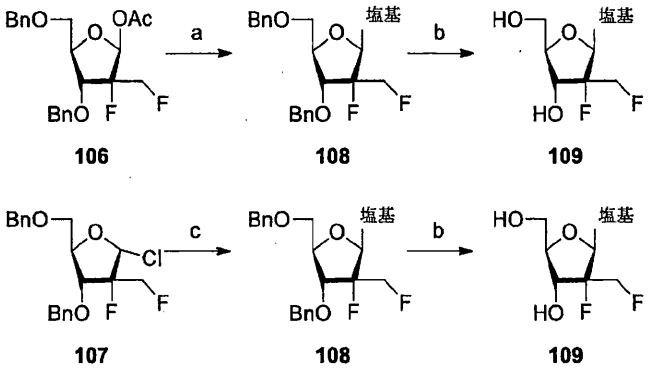
試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｉ$_2$、アセトン、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｂ）ＫＯＨ、ＢｎＣｌ；ｃ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、ＭｅＯＨ；ｄ）ＤＭＰ；ｅ）ｉ．Ｍｅ$_3$Ｓ（Ｏ）Ｉ、ＮａＨ、ｉｉ．ＫＦ、１８－クラウン－６；ｆ）ＤＡＳＴ；ｇ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、Ｈ$_2$Ｏ；ｈ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｉ）ＨＭＰＴ、ＣＣｌ$_4$

【０５８４】

実施例３０．

塩基カップリング及び脱保護

【化３４９】



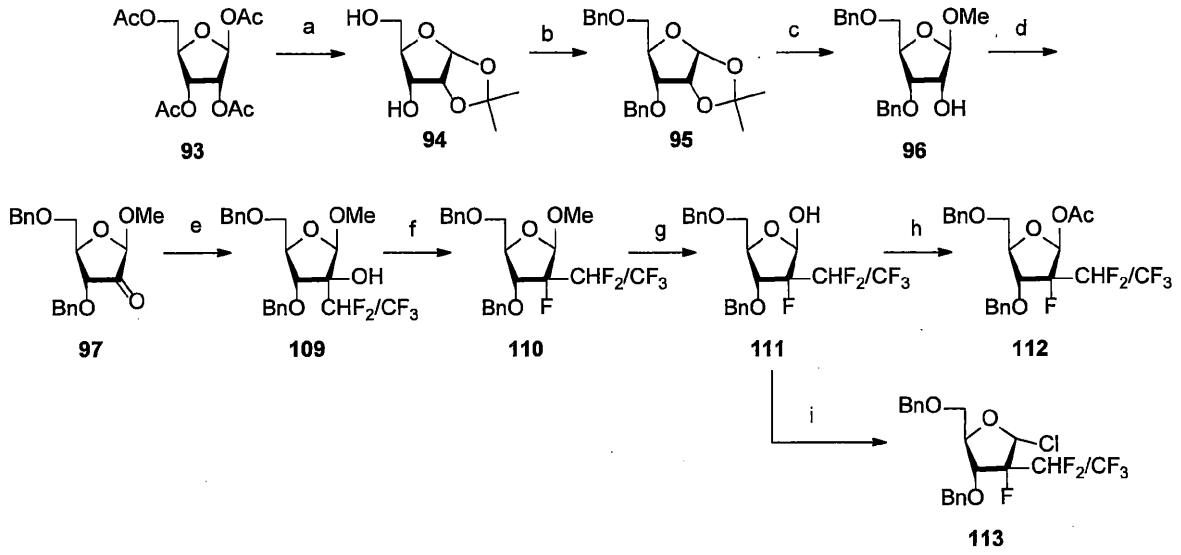
試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＢＣｌ$_3$、ＤＣＭ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ

【０５８５】

実施例３１．

２’－デオキシ－２’－β－ジフルオロメチル又はトリフルオロメチル－２’－α－フルオロリボンヌクレオシドの合成

【化３５０】



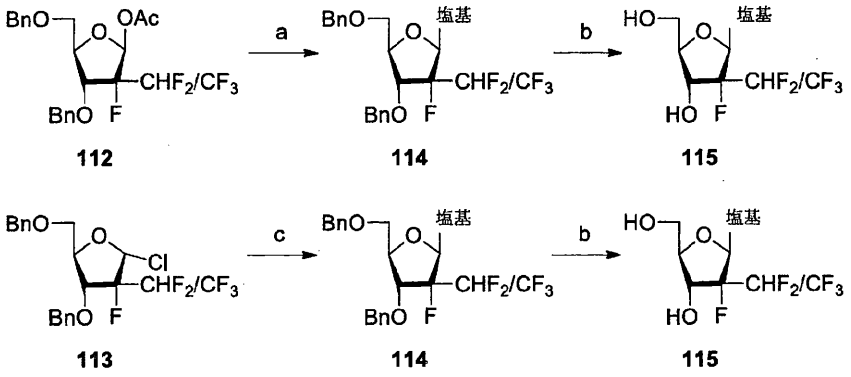
試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｉ$_2$、アセトン、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｂ）ＫＯＨ、ＢｎＣｌ；ｃ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、ＭｅＯＨ；ｄ）ＤＭＰ；ｅ）ＣＨＦ$_2$：ｉ．ＰｈＳＯ$_2$ＣＦ$_2$Ｈ、ＬｉＨＭＤＳ、ｉｉ．ＳｍＩ$_2$又はＣＦ$_3$：ＴＭＳＣＦ$_3$、ＴＢＡＦ；ｆ）ＤＡＳＴ；ｇ）Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、Ｈ$_2$Ｏ；ｈ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｉ）ＨＭＰＴ、ＣＣｌ$_4$

【０５８６】

実施例３２．

塩基カップリング及び脱保護

【化３５１】



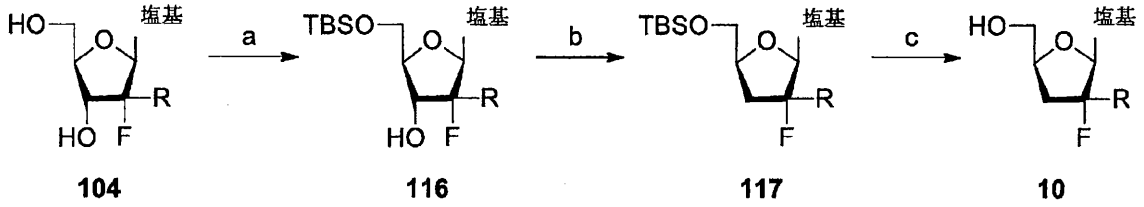
試薬及び条件：ａ）シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ＤＣＥ；ｂ）ＢＣｌ$_3$、ＤＣＭ；ｃ）核酸塩基、ＴＤＡ－１、ＫＯＨ、ＭｅＣＮ

【０５８７】

実施例３３．

２’，３’－ジデオキシ－２’－β－置換－２’－α－フルオロヌクレオシドの代替合成

【化３５２】



104 116 117 10

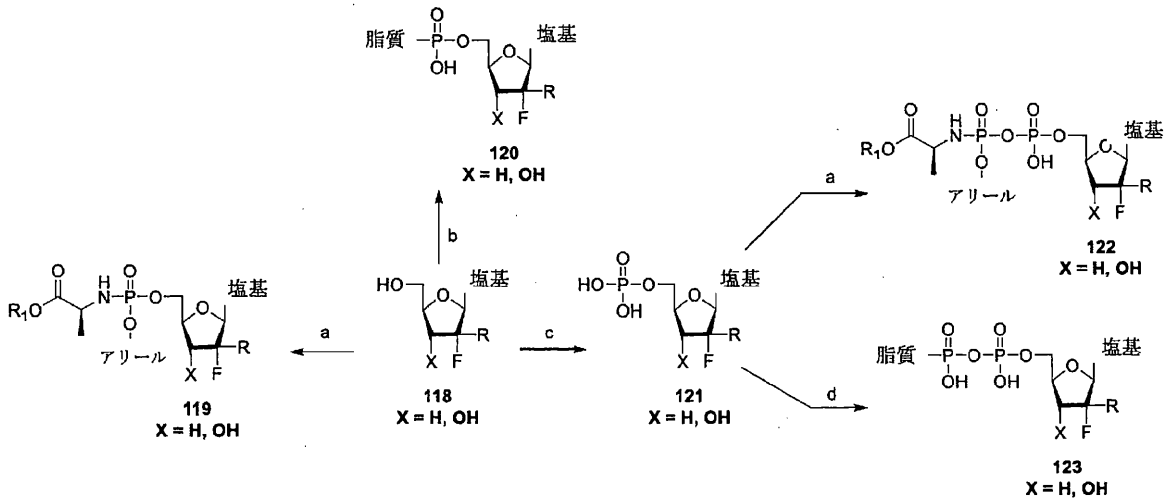
試薬及び条件：ａ）ＴＢＳＣｌ、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＤＭＡＰ；ｂ）ｉ．フェニルクロロチオノホルメート、ｉｉ．ＡＩＢＮ；ｃ）ＴＢＡＦ

【０５８８】

実施例３４．

モノホスフェート及びジホスフェートプロドラッグ合成

【化３５３】



試薬及び条件：ａ）クロロホスホルアミデート、イミダゾール；ｂ）ＤＩＣ、脂質－１－ホスフェート；ｃ）ＰＯＣｌ$_3$、Ｏ＝Ｐ（ＯＭｅ）$_3$；ｄ）ｉ．ＤＩＣ、モルホリン、ｉｉ．

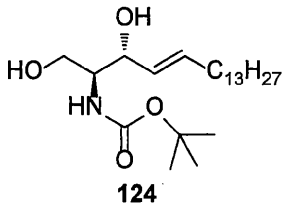
スフィンゴイド塩基－１－ホスフェート、テトラゾール

【０５８９】

実施例３５．

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－フィトスフィンゴシン（１２４）

【化３５４】



124

Ｂｏｕｍｅｎｄｊｅｌ，Ａｈｃｅｎｅ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，Ｓｔｅｐｈｅｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １９９４，３５，２３０５に従って調製した。

【０５９０】

４℃で、塩化メチレン（１００ｍＬ）中のスフィンゴシン（４５０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（０．６５６ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、ジイソプロピルエチルアミン（０．５３ｍＬ、３．０１ｍｍｏｌ）で滴下処理した。室温まで徐々に温めた後、混合物を更に１２時間撹拌し、次いで、塩化メチレン（１００ｍＬ）で希釈し、続いて、水（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥させた。粗残渣を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（１９ｍｍ×１７５ｍｍ）により、ヘキサン中５０％酢酸エチルを使用して精製し、白色の固体としてＮ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－スフィンゴシン（５４０ｍｇ、９０％）を得た。

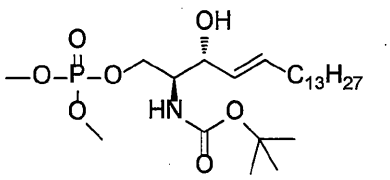
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．７７（ｄｔ，Ｊ＝１５．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，２２　Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５９１】

実施例３６．

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－スフィンゴシン－１－Ｏ－ジメチルホスフェート（１２５）

【化３５５】



125

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－スフィンゴシン１２４（５４０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を、無水ピリジン（２×１２ｍＬ）との共蒸発によって無水にした。次いで、残渣を無水ピリジンに溶解し、四臭化炭素（６２２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃まで冷却し、３０分間かけて、無水ピリジン（３ｍＬ）中の亜リン酸トリメチル（０．２５ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）の溶液で滴下処理した。室温で更に１２時間後、ＬＣＭＳ及びＴＬＣ（塩化メチレン中５％メタノール）の両方の分析で、完全な変換が示された。混合物を、水（２ｍＬ）でクエンチし、次いで濃縮乾燥した。得られた暗色油を、酢酸エチル（１５０ｍＬ）に溶解し、３％のＨＣＬ溶液（２×２０ｍＬ）で、続いて重炭酸ナトリウム飽和溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（１９ｍｍ×１７５ｍｍ）により、塩化メチレン中２％メタノールを使用して精製し、ガムとしてＮ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－スフィンゴシン－１－Ｏ－ジメチルホスフェート１２５（３５０ｍｇ、５１％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．８２（ｄｔ，Ｊ＝１５．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．７，８．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．７，７．４，３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．１Ｈｚ，６Ｈ），２．０１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｍ，２０Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

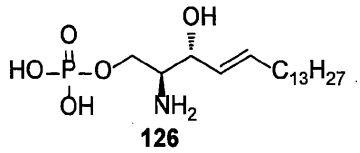
^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２．００。

ＭＳ　Ｃ１７Ｈ２５ＮＯ４［Ｍ＋Ｎａ＋］；計算値：３３０．２、実測値：３３０．２。

【０５９２】

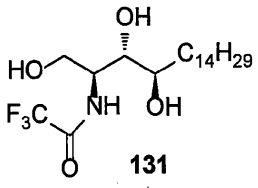
実施例３７．

スフィンゴシン－１－ホスフェート（１２６）。
【化３５６】



126

０℃で、無水塩化メチレン（８ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－スフィンゴシン－１－Ｏ－ジメチルホスフェート１２５（３５０ｍｇ、０．６８９ｍｍｏｌ）の溶液を、トリメチルシリルブロミド（０．４５ｍＬ、３．４５ｍｍｏｌ）で滴下処理した。室温まで温めた後、混合物を室温で６時間撹拌し、次いで濃縮乾燥した。得られた残渣を、塩化メチレンと共蒸発させて、過剰なトリメチルシリルブロミドを除去し、次いで６６％ＴＨＦ水溶液（６ｍＬ）で処理した。得られた沈殿物を濾過により回収して、白色の固体としてスフィンゴシン－１－ホスフェート　１２６（２１８ｍｇ、８３％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$＋ＣＤ$_{3}$ＣＯ$_{2}$Ｄ）δ　５．８４（ｄｔ，Ｊ＝１５．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，７．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，４．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｍ，２０Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。
^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　０．６９。
ＭＳ　Ｃ$_{18}$Ｈ$_{38}$ＮＯ$_{5}$Ｐ［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：３７８．２、実測値：３７８．２。
【０５９３】
実施例３８．
Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン（１３１）。
【化３５７】

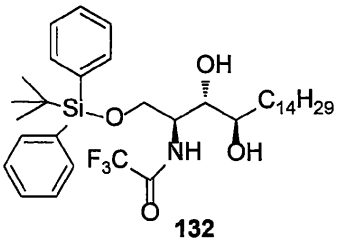


131

塩化メチレン（８５ｍＬ）中のフィトスフィンゴシン（４ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）及び無水粉末炭酸カリウム（５．２２ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）のスラリーに、トリフルオロ酢酸無水物（１．９６ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、室温で１８時間撹拌し、次いで、塩化メチレン（５００ｍＬ）で希釈した。混合物を、水（１００ｍＬ）で洗浄した。メタノール（６０ｍＬ）を加えて、エマルジョンを解乳化した。次いで、有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固体として１３１（４．９ｇ、９４％）を得た
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９０（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．１６（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔｔ，Ｊ＝１５．７，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｓ，２４Ｈ），０．８３　ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
【０５９４】
実施例３９．

１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン（１３２）

【化３５８】



132

無水ピリジン（２３ｍＬ）中のＮ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン（１３１、１．８８ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＡＰ（５６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）で処理し、次いでｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルクロリド（１．３８ｇ、５．０ｍｍｏｌ）で滴下した。１８時間後、濃縮乾燥した。得られた残渣を、酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解し、飽和塩化アンモニウム（２×５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。水相を、酢酸エチル（５０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ガムとして粗１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン１３２（３ｇ、１００％）を得た。材料は、更なる精製をすることなく、次のステップに使用した。

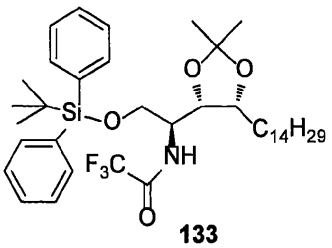
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６２（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ，４．０４（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｑ，Ｊ＝１０．６，６．０，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．１５（ｍ，２４Ｈ），１．０５（ｍ，９Ｈ），０．９４－０．８０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ　３Ｈ）。

【０５９５】

実施例４０．

１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン（１３３）

【化３５９】



133

１／１（ｖ／ｖ）の２，２－ジメトキシプロパン／ＴＨＦ中の１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン１３２（３ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の溶液を、触媒量のｐ－トルエンスルホン酸（８７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１６時間撹拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム（３０ｍＬ）でクエンチし、次いで、過剰のＴＨＦ／２，２－ジメトキシプロパンを真空下で除去した。混合物を、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。ブラインで洗浄した後、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗油を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（２５ｍｍ×１７５ｍｍ）により、ヘキサン／酢酸エチルの移動相を用いて精製し、１３３（２．４５ｇ、７８％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６８－７．６３（ｍ，２Ｈ）

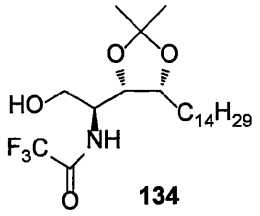
，７．６３－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｍ，６Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．９，３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｍ，２４Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝５３．７，６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０５９６】

実施例４１．

３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン（１３４）。

【化３６０】



134

ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン１３３（２．４５ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の溶液を、フッ化テトラブチルアンモニウム（４．２５ｍＬのＴＨＦ中１．０Ｍ溶液、４．２５ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１２時間撹拌した。混合物を、酢酸エチル（１００ｍＬ）及び飽和塩化アンモニウム（２×５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で希釈した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固体を得、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（２５ｍｍ×１７５ｍｍ）により、９：１のヘキサン：酢酸エチルの移動相を用いて精製し、白色の固体として１３４（１．５ｇ、９３％）を得た。

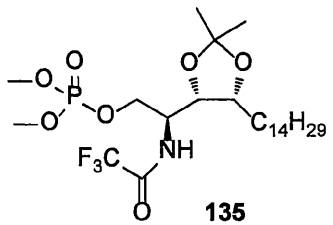
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｍ，２６Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ　３Ｈ）。

【０５９７】

実施例４２．

３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン－１－Ｏ－ジメチルホスフェート（１３５）

【化３６１】



135

３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン１３４（６３０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液を、無水ピリジン（２×１２ｍＬ）との共蒸発によって無水にした。次いで、残渣を無水ピリジン（１２ｍＬ）に溶解し、四臭化炭素（５３３ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃まで冷却し、３０分

間かけて、無水ピリジン（３ｍＬ）中の亜リン酸トリメチル（０．２３ｍＬ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液で滴下処理した。室温で更に１２時間後、ＬＣＭＳ及びＴＬＣ（塩化メチレン中５％メタノール）の両方の分析で、完全な変換が示された。混合物を、水（２ｍＬ）でクエンチし、次いで濃縮乾燥した。得られた暗色油を、酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解し、３％のＨＣＬ溶液（２×２０ｍＬ）で、続いて重炭酸ナトリウム飽和溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（１９ｍｍ×１７５ｍｍ）により、塩化メチレン中２％メタノールを使用して精製し、１３５（６５０ｍｇ、８３％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔｄ，Ｊ＝１０．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｍ，Ｊ＝６．５，２．０Ｈｚ，３Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，７．５Ｈｚ，６Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｍ，２６Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１．６９。

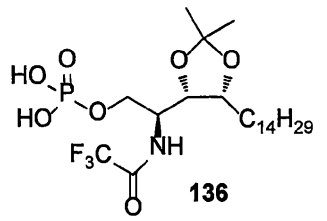
ＭＳ　$C_{25}H_{47}F_3NO_7P$［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：５６０．３、実測値：５６０．２。

【０５９８】

実施例４３．

３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン－１－ホスフェート（１３６）

【化３６２】



136

０℃で、無水塩化メチレン（１２ｍＬ）中の３，４－Ｏ－イソプロピリデン－２－Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン－１－Ｏ－ジメチルホスフェート１３５（６５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、トリメチルシリルブロミド（０．８１ｍＬ、６．２３ｍｍｏｌ）で滴下処理した。室温で１２時間後、混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣を塩化メチレン（３×５０ｍＬ）と共蒸発させ、過剰なトリメチルシリルブロミドを除去した。次いで、ｐＨ７～８を維持しながら、残渣を、１％のNH_4OHの冷（４℃）溶液中に溶解した。室温で１０分間後、混合物を濃縮乾燥し、得られた固体をメタノール／アセトニトリルで研和した。固体を濾過により回収し、アセトニトリルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、白色の固体として１３６（５００ｍｇ、７５％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　４．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｍ，２６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　１．２８。

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ－７７．１３。

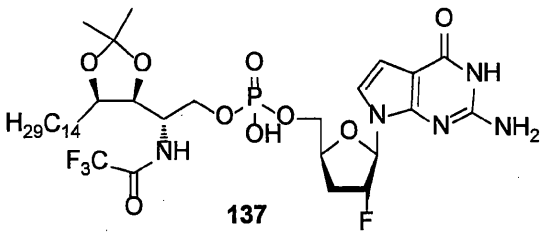
ＨＲＭＳ　$C_{23}H_{42}F_3NO_7P$［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：５３２．２６５６５、実測値：５３２．２６６３０。

【０５９９】

実施例４４．

２’，３’－ジデオキシ－２’－フルオロ－５’－（Ｎ－トリフルオロアセチル－３，４－Ｏ－イソプロピリデン－フィトスフィンゴシン－１－ホスホ）－７－デアザグアノシン（１

３７）
【化３６３】



137

Ｎ－トリフルオロアセチル－フィトスフィンゴシン－１－ホスフェート１３６（２００ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）及び２’，３’－ジデオキシ－２’－フルオロ－７－デアザグアニン（１００ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）の混合物を、無水ピリジン（３×１０ｍＬ）との共蒸発によって無水にした。次いで、得られた残渣を、無水ピリジン（４ｍＬ）に溶解し、ジイソプロピルカルボジイミド（１２７ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（６０ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）で処理した。７５℃で２４時間後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮乾燥した。粗材料を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（１９ｍｍ×１７０ｍｍ）により、１％（ｖ／ｖ）ＮＨ４ＯＨ含有クロロホルム中５～７．５％メタノールの溶媒勾配を使用して精製し、白色の固体として１３７（８０ｍｇ、２７％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　６．８８（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝５２．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．３４－３．９７（ｍ，６Ｈ），２．６３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ），１．２７（ｍ，２６Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

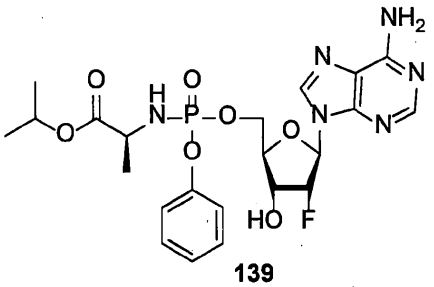
^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　１２．５０。

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ－７７．１０　，－１７９．６９－－１８０．２５（ｍ）。

ＭＳ　Ｃ$_{34}$Ｈ$_{52}$２Ｆ$_{4}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{9}$Ｐ［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：７８１．３、実測値：７８２．２。

【０６００】
実施例４５．
プロドラッグの合成のための実験手順
無水ＴＨＦ（５ｍｌ）中のイソプロピル２－（（クロロ（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパン酸（０．３９７ｇ，１．３００ｍｍｏｌ）の溶液を、ピリジン（１０．００ｍｌ）中の２’－デオキシ－２’－フルオロヌクレオシド（０．８１２ｍｍｏｌ）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．３６７ｍｌ、４．６３ｍｍｏｌ）の－７８℃の撹拌溶液に加えた。１５分後、反応物を、室温まで温め、更に３時間撹拌した。次に、溶媒を、減圧下で除去した。粗生成物を、１２０ｍｌのＤＣＭに溶解し、２０ｍｌの１ＮのＨＣｌ溶液、続いて１０ｍｌの水で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを移動相として使用して、シリカカラム上で分離し（ＴＥＡで中和）、ジアステレオマーとしてそれぞれの生成物を得た。
【０６０１】
実施例４６．

【化３６４】



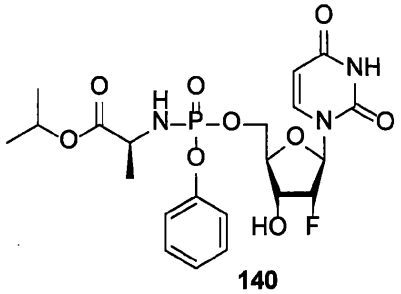
139

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １．４８－１．０６（ｍ，９Ｈ），４．０４－３．８４（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．１４（ｍ，３Ｈ），４．８６－４．６４（ｍ，１Ｈ），５．１１－４．９０（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．１９（ｍ，１Ｈ），６．３２－５．９４（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．０２（ｍ，５Ｈ），８．１１－７．８９（ｍ，１Ｈ），８．４６－８．２０（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ ｍ／ｚ ５８９．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０６０２】

実施例４７．

【化３６５】



140

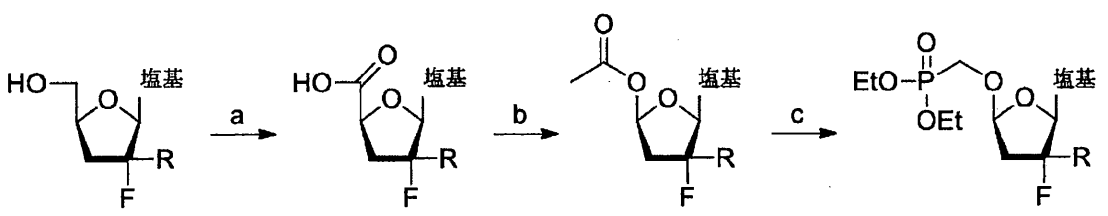
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ １．１４－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．３１－１．４３（ｍ，３Ｈ），３．８３－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．５４（ｍ，３Ｈ），４．９１－５．１１（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．７４（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．９７（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｔ，Ｊ＝７．９６，７．９６Ｈｚ，０Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ ｍ／ｚ ５１６．３（Ｍ＋１$^{+}$）

【０６０３】

実施例４８．

ホスホネート合成

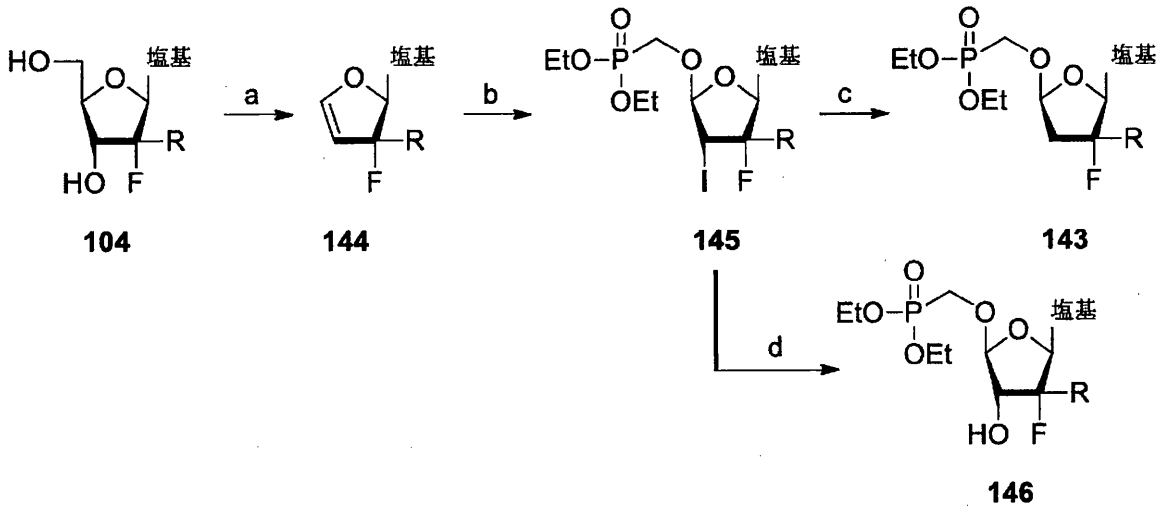
【化３６６】



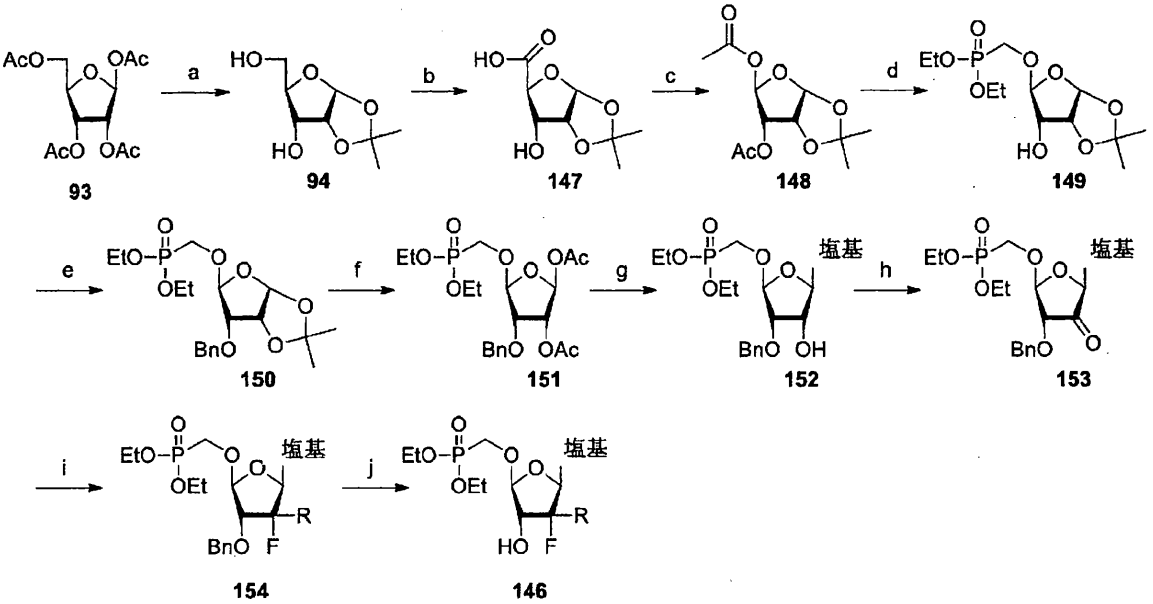
10 141 142 143

試薬及び条件：ａ）ＢＡＩＢ、ＴＥＭＰＯ；ｂ）Ｐｂ（ＯＡｃ）$_{4}$；ｃ）（ＥｔＯ）$_{2}$

ＰＯＣＨ$_2$ＯＨ、ｐＴＳＡ
【０６０４】
実施例４９．
【化３６７】



試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｐｔ／Ｃ、Ｏ$_2$、ｉｉ．ＤＭＦ－ジネオペンチルアセタール；ｂ）ＩＢｒ、（ＥｔＯ）$_2$ＰＯＣＨ$_2$ＯＨ；ｃ）ＡＩＢＮ、Ｂｕ$_3$ＳｎＨ；ｄ）ｉ．ＡｇＯＡｃ、ｉｉ．ＮａＯＭｅ、ＭｅＯＨ、ｉｉｉ．ＰＰｈ$_3$、ＤＩＡＤ、４－ＮＯ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＣＯＯＨ、ｉｖ．ＮａＯＭｅ、ＭｅＯＨ。
【０６０５】
実施例５０．
【化３６８】



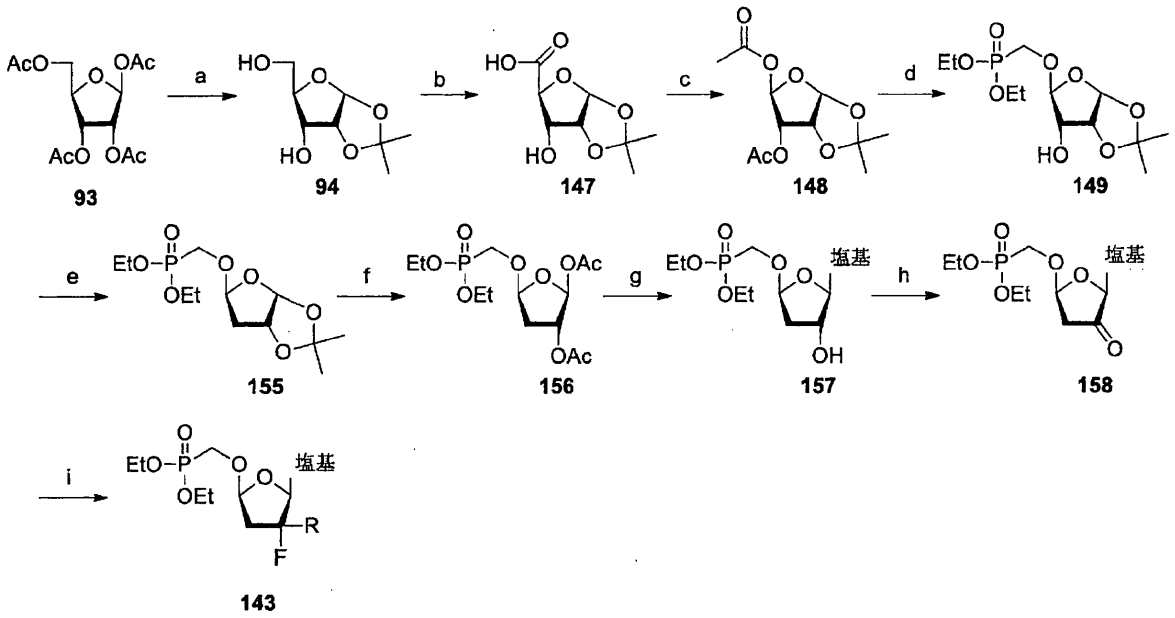
試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｉ$_2$、アセトン、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｂ）Ｐｔ／Ｃ、Ｏ$_2$；ｃ）ｉ．Ｐｂ（ＯＡｃ）$_4$、ｉｉ．Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｄ）ｉ．（ＥｔＯ）$_2$ＰＯＣＨ$_2$ＯＨ、ｐＴＳＡ、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｅ）ＢｎＣｌ、ＫＯＨ；ｆ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＡｃＯＨ、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$；ｇ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｈ）ＤＭＰ；ｉ）ｉ．ＲＬｉ又はＲＭｇＢｒ、ｉｉ．ＤＡＳＴ；ｊ）Ｈ

２、Ｐｄ／Ｃ。

【０６０６】

実施例５１．

【化３６９】

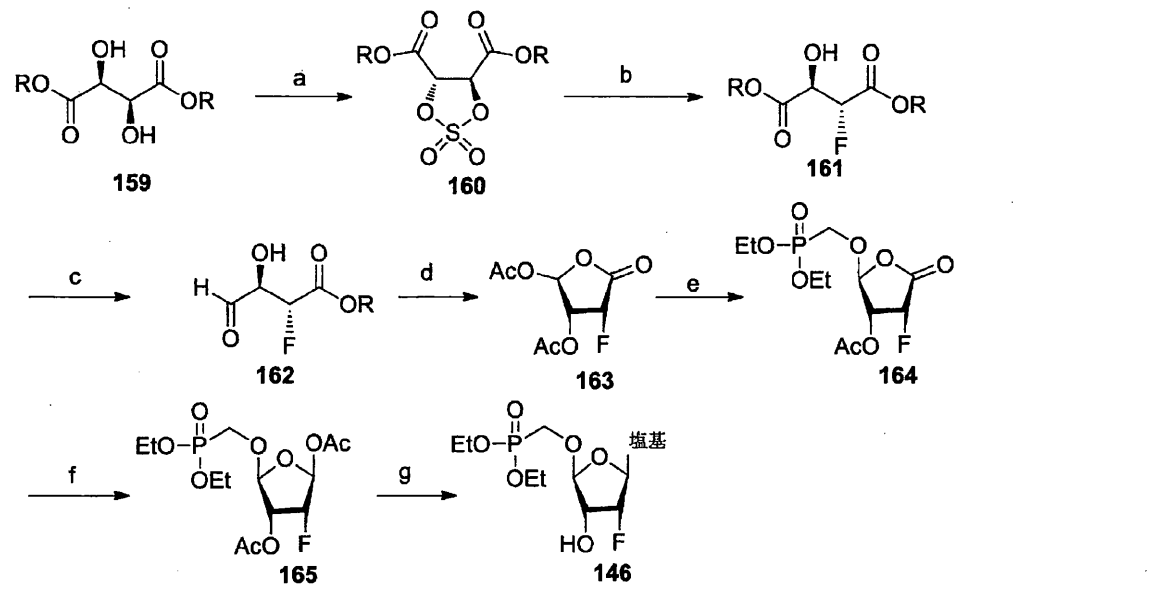


試薬及び条件：ａ）ｉ．Ｉ$_2$、アセトン、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｂ）Ｐｔ／Ｃ、Ｏ$_2$；ｃ）ｉ．Ｐｂ（ＯＡｃ）$_4$、ｉｉ．Ａｃ$_2$Ｏ、ＤＭＡＰ；ｄ）ｉ．（ＥｔＯ）$_2$ＰＯＣＨ$_2$ＯＨ、ｐＴＳＡ、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｅ）ｉ．ＴＣＤＩ、ピリジン、ｉｉ．Ｂｕ$_3$ＳｎＨ、ＡＩＢＮ；ｆ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＡｃＯＨ、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$；ｇ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ；ｈ）ＤＭＰ；ｉ）ｉ．ＲＬｉ又はＲＭｇＢｒ、ｉｉ．ＤＡＳＴ

【０６０７】

実施例５２．

【化３７０】



試薬及び条件：ａ）ｉ．ＳＯＣｌ$_2$、ｉｉ．ＮａＩＯ$_4$、ＲｕＣｌ$_3$；ｂ）ＴＢＡＦ；

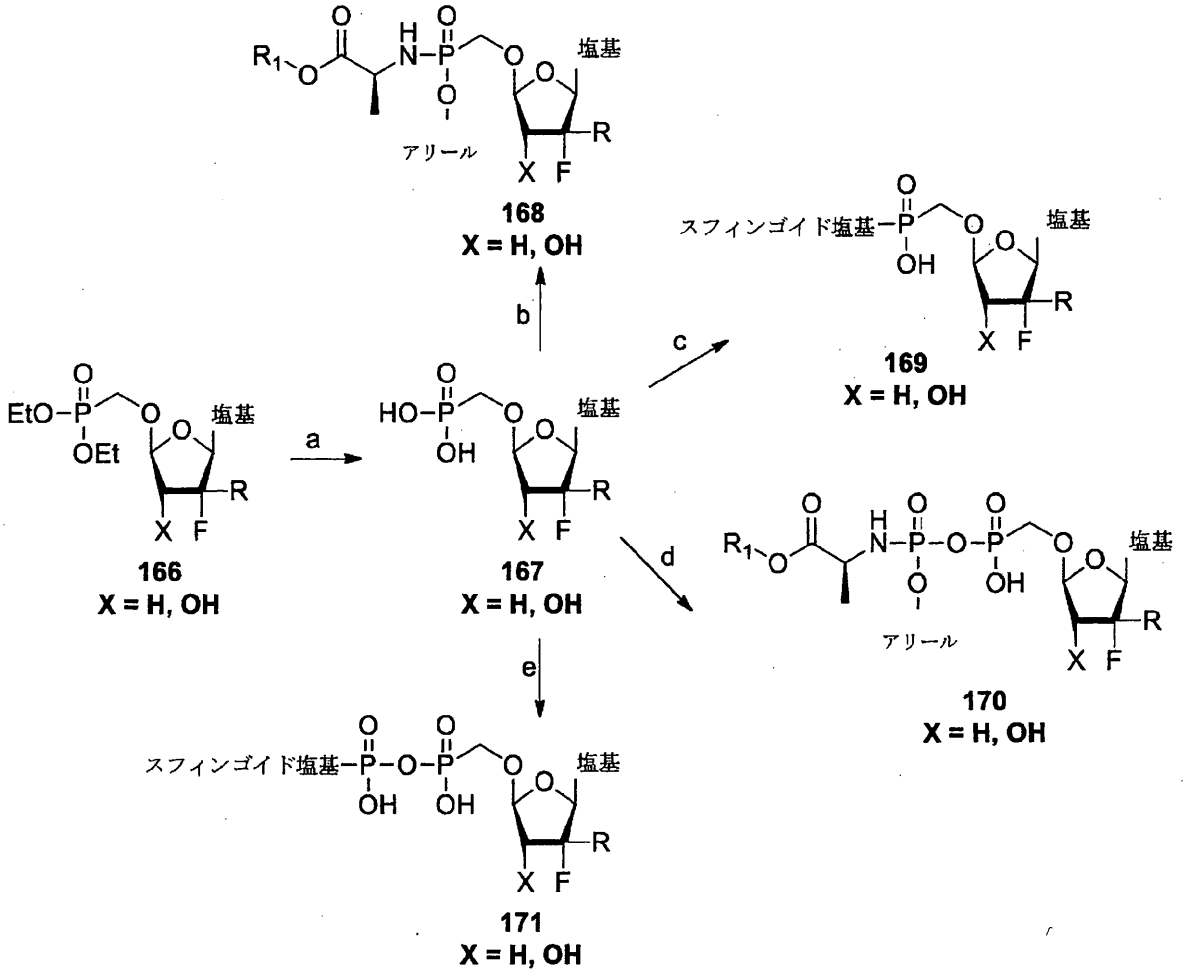
ｃ）ＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$、ＤＩＢＡＬ；ｄ）Ａｃ$_2$Ｏ、ＡｃＯＨ、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$；ｅ）（ＥｔＯ）$_2$ＰＯＣＨ$_2$ＯＨ、ｐＴＳＡ；ｆ）ｉ．ＤＩＢＡＬ、ｉｉ．Ａｃ$_2$Ｏ、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＤＭＡＰ；ｇ）ｉ．シリル化塩基、ＴＭＳＯＴｆ、ｉｉ．Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＭｅＯＨ

【０６０８】

実施例５３．

ホスホネートプロドラッグ合成

【化３７１】



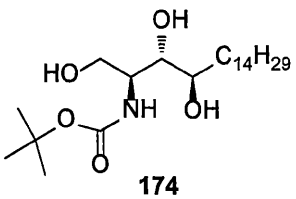
試薬及び条件：ａ）ＴＭＳＢｒ；ｂ）アミノエステル、ＡｒＯＨ、Ｅｔ$_3$Ｎ、２，２’－ジチオジピリジン、ＰＰｈ$_3$；ｃ）ｉ．ＤＩＣ、スフィンゴイド塩基、ｉｉ．ＴＦＡ；ｄ）クロロホスホルアミデート、Ｅｔ$_3$Ｎ；ｅ）ＤＩＣ、スフィンゴイド塩基－１－ホスフェート

【０６０９】

実施例５４．

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－フィトスフィンゴシン（１７４）

【化３７２】



174

ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中のフィトスフィンゴシン（１０．６ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）及

びトリエチルアミン（５．６ｍｌ、４０．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８．６ｍＬ、３６．９ｍｍｏｌ）で滴下処理した。室温で１２時間後、混合物を濃縮乾燥し、得られた白色の固体を酢酸エチル（８０ｍＬ）から再結晶化し、次いで、３５℃で１２時間高真空下で乾燥させて、１７４（１０．５ｇ、７５％）を得た。

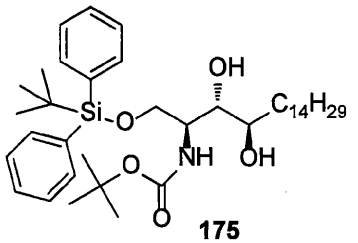
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．３１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｓ，２７Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６１０】

実施例５５．

２－Ｏ－－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－１－Ｎ－－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－フィトスフィンゴシン（１７５）

【化３７３】



175

無水塩化メチレン／ＤＭＦ（１２０ｍＬ／１０ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－フィトスフィンゴシン１７４（９．５ｇ、２２．６５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３．８ｍＬ、２７．２ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（７ｍＬ、２７．２５ｍｍｏｌ）で滴下処理した。室温で１８時間後、混合物を塩化メチレン（２００ｍＬ）で希釈し、０．２ＮのＨＣｌ（１００ｍＬ）、次いでブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、油として１７５（１４．９ｇ）を得、更なる精製をすることなく、次の反応に使用した。

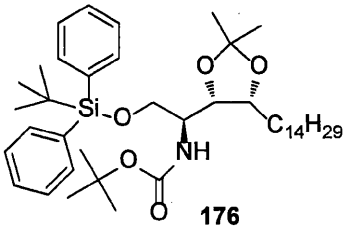
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．３１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｓ，２７Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６１１】

実施例５６．

２－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－１－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－３，４－Ｏ－イソプロピリデン－フィトスフィンゴシン（１７６）

【化３７４】



176

１／１（ｖ／ｖ）のＴＨＦ／２，２－ジメトキシプロパン中の２－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチ

ルジフェニルシリル－１－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－フィトスフィンゴシン（１７５、１４．９ｇ、２２．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、触媒のｐａｒａ－トルエンスルホン酸（８６０ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）で処理した。２４時間後、混合物を、重炭酸ナトリウム飽和溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ）に溶解し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、ガムとして１７６（１５．７ｇ）を得、更なる精製をすることなく、次のステップに使用した。

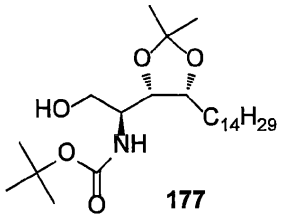
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．６６（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．２７（ｍ，６Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｓ，２７Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６１２】

実施例５７．

１－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－３，４－Ｏ－イソプロピリデン－フィトスフィンゴシン（１７７）。

【化３７５】



177

ＴＨＦ中の２－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル－１－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－３，４－Ｏ－イソプロピリデン－フィトスフィンゴシン１７６（１５．７ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で、２０分間かけてフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２４．９ｍＬ、２４．９ｍｍｏｌ）の溶液で滴下処理した。室温で１６時間後、ＴＬＣ（３：１のヘキサン：酢酸エチル）で、完全な変換が示された。混合物を濃縮乾燥し、得られた残渣を、酢酸エチル（３００ｍＬ）に溶解し、水（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた油は、フラッシュカラムクロマトグラフィー（３５ｍｍ×１８０ｍｍ）により、ヘキサン中２５～５０％酢酸エチルの溶媒勾配を使用して精製し、白色の固体として１７７（７．３ｇ、３ステップにわたって７１％）を得た。

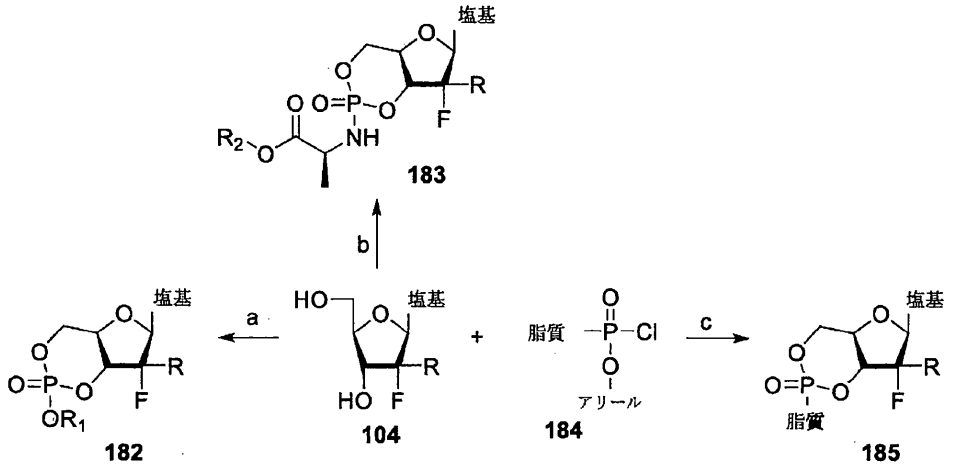
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ４．９３（ｄ，Ｊ＝９．１，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．１，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，２７Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６１３】

実施例５８．

環状リホスフェートプロドラッグの合成

【化３７６】



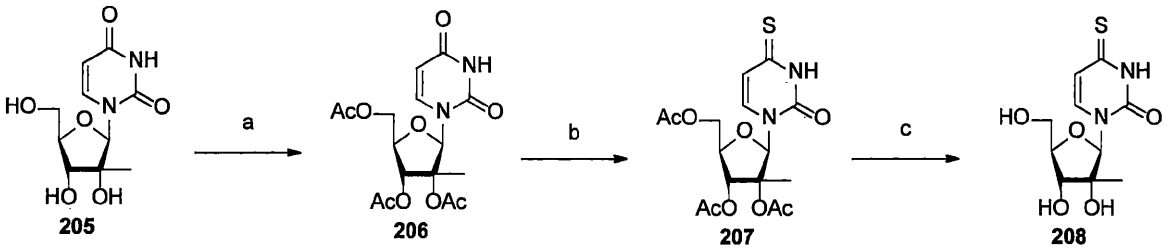
試薬と条件：ａ）ｉ．$R_1OP(NiPr_2)_2$、ＤＣＩ、ｉｉ．ｍＣＰＢＡ；ｂ）ｉ．クロロホスホルアミデート、イミダゾール、ｉｉ．ｔ－ＢｕＯＫ；ｃ）ｉ．イミダゾール、ｉｉ．ｔ－ＢｕＯＫ

【０６１４】

実施例５９．

４－チウリジンヌクレオシド類似体の合成の一般的な方法

【化３７７】

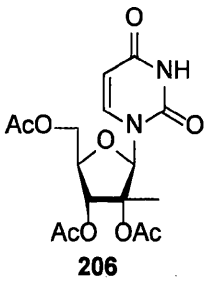


試薬及び条件：ａ）Ac_2O、Et_3N、ＤＭＡＰ：ｂ）ローソン試薬、ジオキサン、還流；ｃ）NH_3、ＭｅＯＨ

【０６１５】

実施例６０．

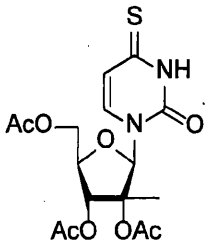
【化３７８】



ＤＭＡＰ（０．０２４ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．１３９ｍｌ、０．９９９ｍｍｏｌ）の存在下、Ac_2O（４．００ｍｌ）中の２’－メチルウリジン（０．２５８ｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）の懸濁液を室温で一晩中撹拌した。反応混合物は撹拌すると均一になり、黄色がかった。反応物を回転蒸発器で濃縮し、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ×３）と共蒸発させた。生成物をＩＳＣＯを介して精製して、＞９５％の収率で白色固体を得

た。
物理データ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　１．５１９（ｓ，３Ｈ），２．０８７（ｓ，６Ｈ），２．０９９（ｓ，３Ｈ），４．２６５（ｍ，１），４．３６９（ｍ，２Ｈ），５．２２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６Ｈｚ），５．７５６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），６．２１７（ｓ，１Ｈ），７．４０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），９．７４４（ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　１７．７７３，２０．５２０，２０．６８７，２１．４６１，６２．６４９，７４．３１３，７９．２８４，８４．１９５，８９．４０９，１０２．３６４，１４０．５３０，１５０．０４０，１６３．０７１，１６９．６４３，１６９．７４２，１７０．３１８；ＭＳ：ｍ／ｚ　２７３．１（Ｍ－ウラシル＋Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ　９９．６％純度；Ｃ$_{16}$Ｈ$_{21}$Ｏ$_{9}$Ｎ$_{2}$（Ｍ＋Ｈ）の場合のＨＲＭＳ計算値：３８５．１２４１６、実測値：３８５．１２４２０。

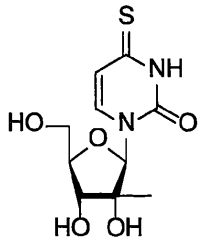
【０６１６】
実施例６１．
【化３７９】



207

乾燥ジオキサン（１．３０１ｍｌ）中のペル－Ａｃ－２’－メチルウリジン（０．１００ｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）及びローソン試薬（０．１２７ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素下で２時間還流した。反応物を回転蒸発器で濃縮し、得られた黄色の残渣をＩＳＣＯに充填し、３％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$で溶出した。得られた黄色の泡状物を更なる精製をすることなく次のステップで使用し、ＬＣ－ＭＳは純度５３％を示した。

【０６１７】
実施例６２．
【化３８０】



208

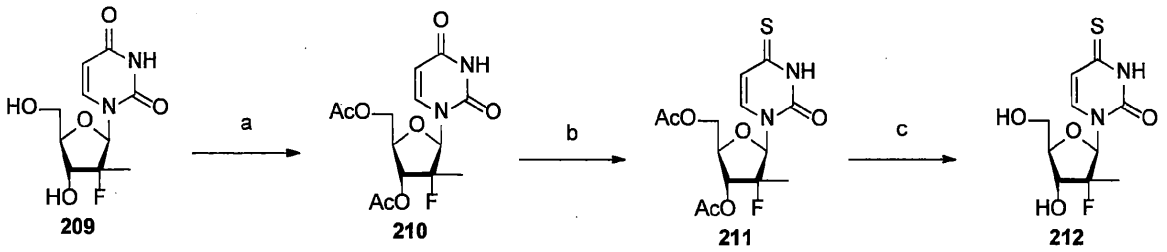
ＭｅＯＨ（７Ｍ、１．５７３ｍｌ、１１．０１ｍｍｏｌ）中のＮＨ$_{3}$中の前のステップで得られた粗ペル－Ａｃ－５－チオ－２’－メチルウリジン（０．１２６ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で密閉管中で４．５時間撹拌した。黄色の溶液を回転蒸発器で濃縮し、ＩＳＣＯ（４ｇカラム、８％→１５％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$）に装填して、２ステップで５５％収率で黄色の泡状物を得た。
物理データ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ　１．２０１（ｓ，３Ｈ），３．８３５（ｍ，２Ｈ），３．９８３（ｍ，２Ｈ），５．５９５（ｓ，１Ｈ），６．３９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），８．００６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００Ｈｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ　２０．９８３，６１．２５９，７４．１２３，８０．８６２，８４．８０９，９４．１４４，１１４．８６３，１３７．２３６，１５０

．８０６，１９２．９７２；ＭＳ：ｍ／ｚ　２７５．０（Ｍ＋Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ　９５．９％純度；$C_{10}H_{15}O_5N_2S$（Ｍ＋Ｈ）の場合のＨＲＭＳ計算値：２７５．０６９６２、実測値：２７５．０６９６７。

【０６１８】

実施例６３．

【化３８１】

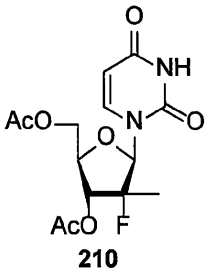


試薬及び条件：ａ）Ac_2O、Et_3N、ＤＭＡＰ：ｂ）ローソン試薬、ジオキサン、還流；ｃ）NH_3、ＭｅＯＨ

【０６１９】

実施例６４．

【化３８２】



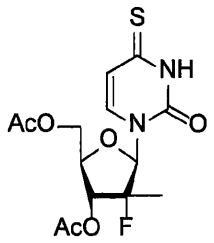
ＤＭＡＰ（５．６３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の存在下、Ac_2O（１．８４５ｍｌ）中の２’－Ｆ－２’－メチルウラシル（０．１２０ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）の褐色懸濁液を室温で２時間撹拌した。反応混合物は撹拌すると均一になった。反応物を回転蒸発器で濃縮し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ×２）と共蒸発させた。得られた残渣をＩＳＣＯ（１２ｇカラム、４０％→８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を介して精製して、白色固体を収率８１％で得た。

物理データ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，$CDCl_3$）：δ　１．３９８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝２２Ｈｚ），２．１４２（ｓ，３Ｈ），２．１８３（ｓ，３Ｈ），４．３７９（ｍ，３Ｈ），５．１２８（ｄｄ，１Ｈ，J_1＝２１．２Ｈｚ，J_2＝８．８Ｈｚ），５．７８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．１７９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１８．４Ｈｚ），７．５４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），８．８８２（ｓ　１Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００Ｈｚ，$CDCl_3$）：δ　１７．１１３，１７．３６３，２０．４９０，２０．６７２，６１．４５７，７１．４９８，７１．６６５，９８．５３９，１００．３９０，１０３．０８５，１３８．９９０，１４９．９１１，１６２．３１２，１６９．９２４；ＭＳ：ｍ／ｚ　３４５．０（Ｍ－ウラシル＋Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ　９５％純度；$C_{14}H_{18}FO_7N_2$（Ｍ＋Ｈ）の場合のＨＲＭＳ計算値：３４５．１０９２６、実測値：３４５．１０９０６。

【０６２０】

実施例６５．

【化３８３】



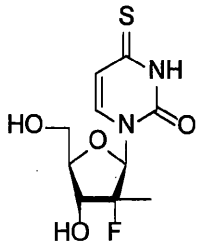
211

乾燥ジオキサン（１．８７３ｍｌ）中のｐｅｒ－Ａｃ－２’－Ｆ－２’－メチルウラシル（０．１２９ｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）及びローソン試薬（０．１８３ｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）の黄色懸濁液をアルゴン下で１時間還流し、これは、加熱すると均一になった。反応物を回転蒸発器で濃縮し、黄色残渣をＩＳＣＯ（１２ｇカラム、２０％→１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）に充填した。得られた黄色泡状物は、ＬＣ－ＭＳで所望の生成物の純度７４％を示し、これを更なる精製をすることなく次のステップで使用した。

【０６２１】

実施例６６．

【化３８４】



212

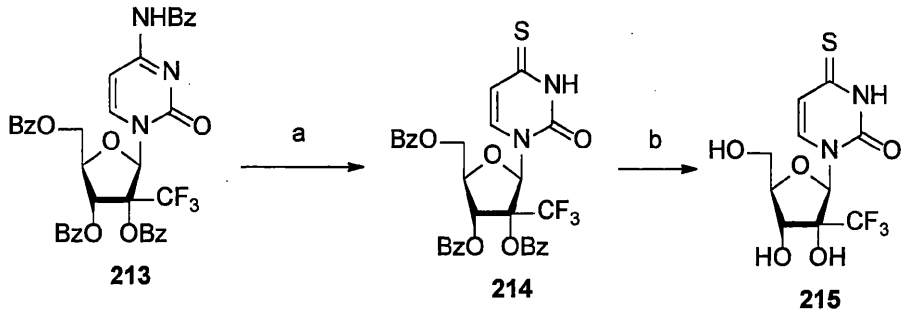
ＭｅＯＨ（７Ｍ、１．８７３ｍｌ、１３．１１ｍｍｏｌ）中のＮＨ$_3$中のｐｅｒ－Ａｃ－２’－Ｆ－２’－メチル－４－チオウラシル（０．１３５ｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）の溶液を室温で密閉管で４．５時間撹拌した１０：０４：０５ＡＭ）。黄色溶液を回転蒸発器で濃縮し、ＩＳＣＯ（４ｇカラム、５％→１２％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）に充填した。得られた生成物は、黄色泡状物であり、２ステップで７３％収率であった。

物理データ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ　１．３６７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝２２．４Ｈｚ），３．７９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ$_1$＝１２．４Ｈｚ，Ｊ$_2$＝２．４Ｈｚ），３．９７１（ｍ，３Ｈ），６．０９４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１８Ｈｚ），６．３６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．８８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００Ｈｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ　１６．７５７（ｄ，Ｊ＝２５Ｈｚ），５９．９５１，７２．２７６，８３．３９５，９０．７０４（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ），１０１．８９４（ｄ，Ｊ＝１７９．９Ｈｚ），１１４．４３５，１３５．６０２，１４９．７３３，１９２．２００；ＭＳ：ｍ／ｚ　２７７．０（Ｍ＋Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ　１００％純度；Ｃ$_{10}$Ｈ$_{14}$ＦＯ$_4$Ｎ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）の場合のＨＲＭＳ計算値：２７７．０６５２８、実測値：２７７．０６４９６。

【０６２２】

実施例６７．

【化３８５】

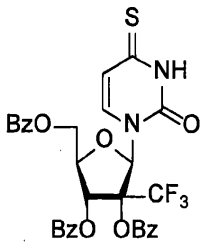


試薬及び条件：ａ）ジオキサン、ローソン試薬、還流；ｂ）ＮＨ３／ＭｅＯＨ

【０６２３】

実施例６８．

【化３８６】

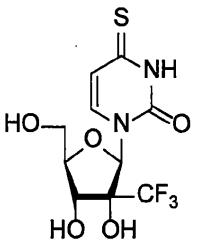


ジオキサン（６．９ｍＬ、０．２Ｍ）中のベンゾエート（１ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にローソン試薬（６７３ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を入れ、加熱して、還流させ、その間に反応物は均一、かつ褐色になった。２時間後、反応物を濃縮し、ヘキサン中のシリカゲルクロマトグラフィー１０～３０％酢酸エチルによって精製して、６００ｍｇのチオウリジン６８％を得た。

【０６２４】

実施例６９．

【化３８７】

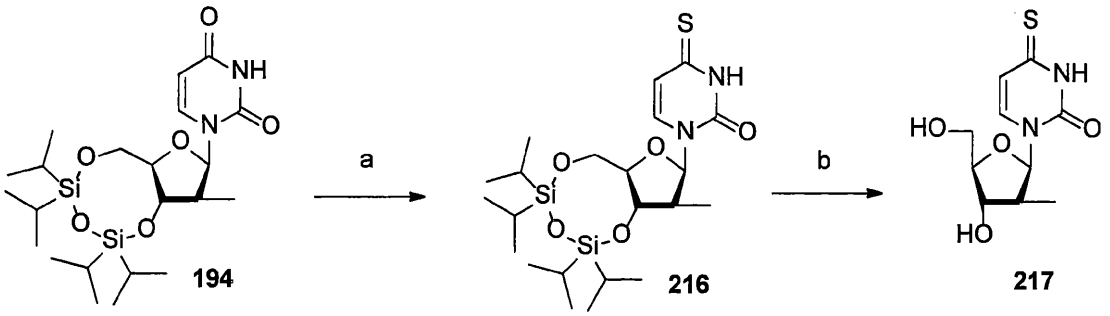


アンモニア（９ｍＬ、メタノール中７Ｍ）中のベンゾエート（６００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を調製した。１６時間後、反応物を濃縮し、ｄｃｍ中のシリカゲルクロマトグラフィー２～１５％メタノールによって精製して、２６９ｍｇのチオウルジン８７％を得た。

【０６２５】

実施例７０．

【化３８８】

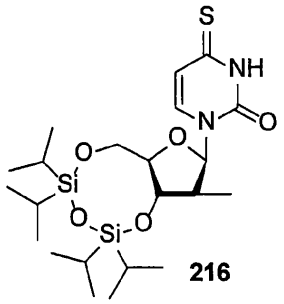


試薬及び条件：ａ）ジオキサン、ローソン試薬、還流；ｂ）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ

【０６２６】

実施例７１．

【化３８９】



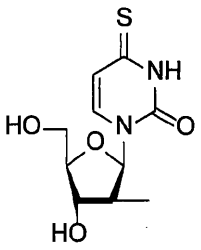
１－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１６ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、乾燥１，４－ジオキサン（１．６５ｍＬ）中のローソン試薬（０．１７ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）とともにアルゴン下で１時間加熱した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗材料をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサン中の１０％～４０％　ＥｔＯＡｃ溶出して、１－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１１ｇ、６７％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．３３（ｂｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ），６．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），１．１２－０．８４（ｍ，３１Ｈ）。

【０６２７】

実施例７２．

【化３９０】



217

１－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．４４ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）とともに室温で一晩撹拌した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗材料を、ＳｉＯ２カラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中の１００％ＤＣＭ～４％ＭｅＯＨ溶出して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－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）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３３ｍｇ、５８％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ　１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．７１（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．５０（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

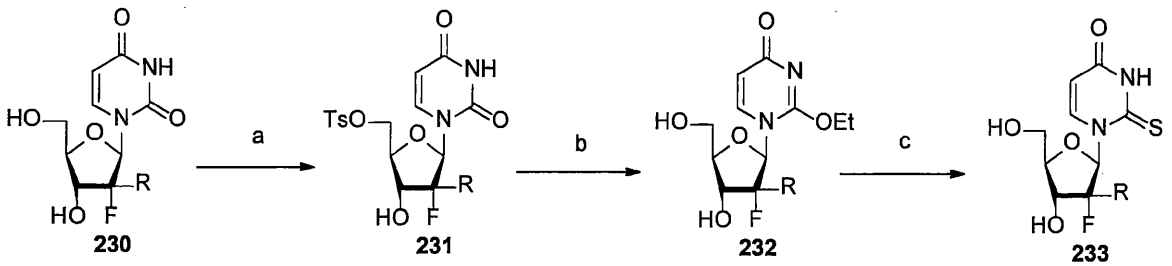
ＬＣＭＳ　$C_{10}H_{13}N_2O_4S$［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］；計算値：２５７．１，実測値　２５６．９。

【０６２８】

実施例７３．

２’－フルオロ－２－チウリジンヌクレオシド類似体の合成の合成経路

【化３９１】



試薬及び条件：ａ）トシルクロリド、Et_3N、ＤＭＡＰ；ｂ）$NaHCO_3$、エタノール、還流：ｃ）ＮａＳＨ、ＤＭＦ

２’－フルオロ－２－チウリジンヌクレオシド類似体は、親ヌクレオシド（１当量）を、不活性雰囲気下でピリジン：ＤＣＭ（１：１）に溶解した塩化トシル（１．２当量）で処理することによって作製することができる。

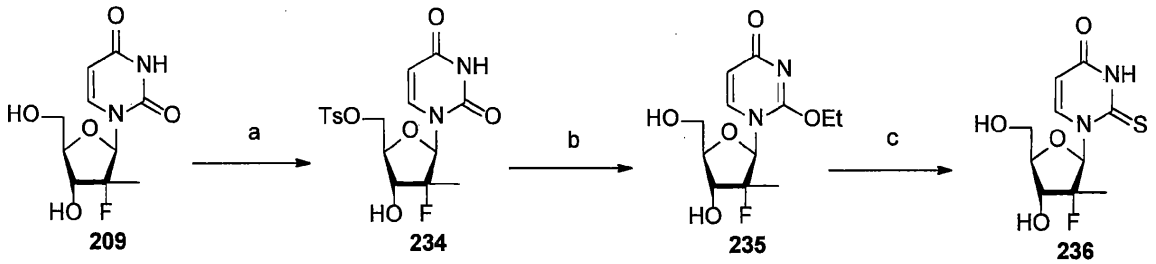
【０６２９】

次いで、得られた５’－トシルヌクレオシド類似体を還流エタノール中の重炭酸ナトリウム（５当量）で処理して、２－エトキシヌクレオシドを得ることができる。

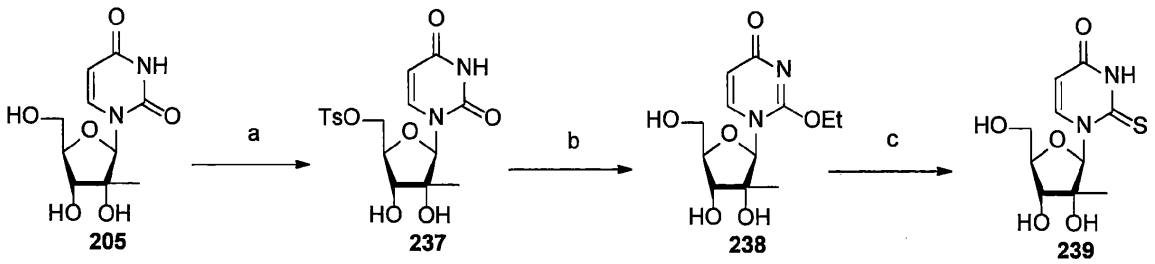
【０６３０】

最後に、ＤＭＦなどの極性溶媒中で２－エトキシ中間体を水硫化ナトリウム（１０当量）で処理することにより、所望の２－チオヌクレオシド類似体を得ることができる。

【０６３１】
実施例７４．
２’－フルオロ－２’－メチル－２－チウリジンヌクレオシド類似体の合成の合成経路
【化３９２】

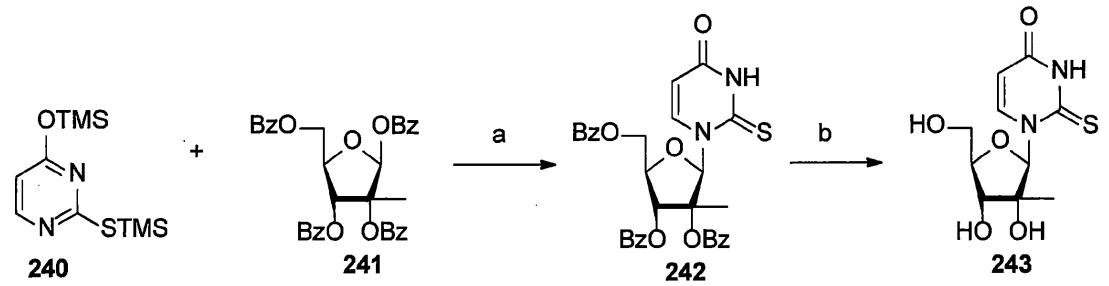


試薬及び条件：ａ）トシルクロリド、Et_3N、ＤＭＡＰ；ｂ）$NaHCO_3$、エタノール、還流：ｃ）ＮａＳＨ、ＤＭＦ
２’－フルオロ－２’－メチル－２－チウリジンヌクレオシド類似体は、親ヌクレオシド（１当量）を、不活性雰囲気下でピリジン：ＤＣＭ（１：１）に溶解した塩化トシル（１．２当量）で処理することによって作製することができる。次いで、得られた５’－トシルヌクレオシド類似体を還流エタノール中の重炭酸ナトリウム（５当量）で処理して、２－エトキシヌクレオシドを得ることができる。最後に、ＤＭＦなどの極性溶媒中で２－エトキシ中間体を水硫化ナトリウム（１０当量）で処理することにより、所望の２－チオヌクレオシド類似体を得ることができる。
【０６３２】
実施例７５．
２’－Ｃ－メチル－－２－チウリジンヌクレオシド類似体の合成経路
【化３９３】



試薬及び条件：ａ）トシルクロリド、Et_3N、ＤＭＡＰ；ｂ）$NaHCO_3$、エタノール、還流：ｃ）ＮａＳＨ、ＤＭＦ
２’－メチル－２－チウリジンヌクレオシド類似体は、親ヌクレオシド（１当量）を、不活性雰囲気下でピリジン：ＤＣＭ（１：１）に溶解した塩化トシル（１．２当量）で処理することによって作製することができる。次いで、得られた５’－トシルヌクレオシド類似体を還流エタノール中の重炭酸ナトリウム（５当量）で処理して、２－エトキシヌクレオシドを得ることができる。最後に、ＤＭＦなどの極性溶媒中で２－エトキシ中間体を水硫化ナトリウム（１０当量）で処理することにより、所望の２－チオヌクレオシド類似体を得ることができる。
【０６３３】
実施例７６．
２’－Ｃ－メチル－－２－チウリジンヌクレオシド類似体の代替合成経路

【化３９４】

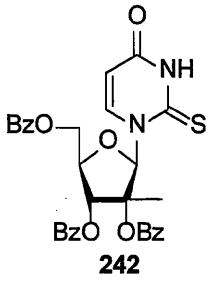


試薬及び条件：ａ）ＳｎＣｌ$_4$、ＤＣＥ、ｒｔ；ｂ）ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ

【０６３４】

実施例７７．

【化３９５】



ペルシリル化２－チオウラシルは、２－チオウラシル（１．９９ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）、クロロトリメチルシラン（１．５５ｍＬ、１２．２１ｍｍｏｌ）、及びビス（トリメチルシリル）アミン（４６．５ｍＬ、２２２ｍｍｏｌ）を充填した丸底フラスコ内で窒素下で調製した。混合物を、全ての固体が溶解し、青緑色溶液が形成されるまで、一晩（１６時間）撹拌しながら還流した。混合物を室温まで冷却し、揮発物を回転蒸発させ、続いて高真空により除去して、ペルシリル化２－チオウラシルを水色液体として得た。この化合物をすぐに次のステップに使用した。

【０６３５】

調製したばかりのペルシリル化２－チオウラシル２４０（４．２２ｇ、１５．５０ｍｍｏｌ）を、窒素下、室温で撹拌しながら、１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）に溶解した。１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）中の２４１（４．５０ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）の溶液を、撹拌混合物に一気に加えた。

【０６３６】

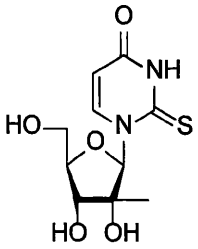
この混合物に、シリンジを介してＳｎＣｌ$_4$（１．３６ｍＬ、３．０３ｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）を滴下し、全ての出発材料が全て消費されるまで、混合物を室温で６時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（１２５ｍＬ）を加えた。混合物を室温まで加温し、３０分間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮し、５．５ｇの粗生成物を得た。粗材料をジクロロメタンに取り込み、セライト上に固定化し、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈのフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカラム、ヘキサン中５～５０％ＥｔＯＡｃの勾配）に供して、２４２（２．４１ｇ、５３％）を純度約９０％の透明な粘着性固体として得た。この材料は、更なる精製をすることなく、次のステップに直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　９．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０５（ｍ，４Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．４５（ｍ，６Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．

２１（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝８．２，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．８３（ｍ，２Ｈ），４．７７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｓ　３Ｈ）。

【０６３７】

実施例７８．

【化３９６】



243

丸底フラスコに窒素下で２４２（２．４１ｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を入れ、０℃まで冷却した。このフラスコに、メタノール（５８．７ｍＬ、４１１ｍｍｏｌ）中の約７．０Ｎ溶液のアンモニアを加え、混合物を穏やかに撹拌し、一晩室温まで温めた。室温で２４時間撹拌した後、揮発物を回転蒸発により除去して、２．５ｇの粗材料を得た。粗材料をＭｅＯＨに取り込み、セライト上に固定化し、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈのフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇカラム、ＥｔＯＡｃ中０～１０％のＥｔＯＨの勾配）に供して、２４３（０．８７３ｇ、足場からの２ステップ収率４１％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ　ｐｐｍ　８．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；６．９５（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），３．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２．３Ｈｚ），１．２４（ｓ，３Ｈ）。

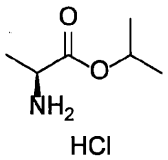
【０６３８】

実施例７９．

５’－ホスホロアミデートプロドラッグの調製のための一般手順

クロロホスホロアミデートの合成：

【化３９７】

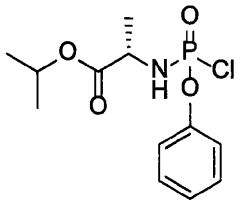


251

塩化チオニル（８０ｇ、４９．２ｍＬ、６７３ｍｍｏｌ）を、イソプロパノール（５００ｍＬ）中のＬ－アラニン（５０ｇ、５６１ｍｍｏｌ）の懸濁液に３０分間かけて滴下した。混合物を５時間、穏やかに加熱還流し、次いで、回転蒸発器（６０℃に設定した浴）によって濃縮した。得られた厚いガムを、エーテル（１５０ｍｌ）で研和すると固まった。２回目、白色粉末をエーテル（１５０ｍＬ）で研和し、アルゴン流下で濾過により回収し、次いで、高真空下で１８時間乾燥させて、（Ｓ）－イソプロピル－２－アミノプロパノエート塩酸（８８ｇ、９４％）を得た。

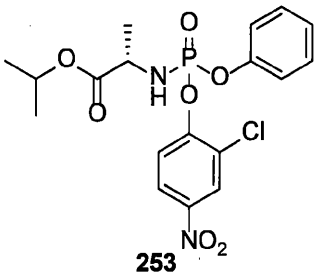
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６２（ｓ，３Ｈ），５．１０－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝４．６

Ｈｚ，３Ｈ）。
【０６３９】
実施例８０．
【化３９８】



252

ジクロロメタン（４５０ｍＬ）中のフェニルジクロロホスフェート（３０．９ｇ、１４６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃まで冷却し、次いで、（Ｓ）－イソプロピル－２－アミノプロパノエート塩酸（２４．５ｇ、１４６ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を、更に－７８℃まで冷却し、次いで、３０分間かけて、トリエチルアミン（２９．６ｇ、４０．８ｍＬ、２９３ｍｍｏｌ）で滴下処理した。混合物を、－７８℃で更に２時間撹拌し続け、次いで、徐々に室温まで温めた。１８時間後、混合物を濃縮乾燥し、得られたガムを無水エーテル（１５０ｍＬ）に溶解した。スラリーをアルゴン流下で濾過し、回収した固体を少量の無水エーテル（３×３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を、回転蒸発器により濃縮乾燥して、淡黄色の油としてホスホクロリデート（４１．５ｇ、９３％）の１：１ジアステレオマー混合物を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．４３－７．１４（ｍ，５Ｈ），５．０６（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０１（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，３Ｈ）。
^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．１８及び７．８７。
【０６４０】
実施例８１．
２－クロロ－４－ニトロフェニルホスホロアミデートの合成：
【化３９９】



253

ジクロロメタン（３００ｍＬ）中のフェニルジクロロホスフェート（６０ｇ、４２．５ｍＬ、２８４ｍｍｏｌ）の溶液を０･℃まで冷却し、次いで、（Ｓ）－イソプロピル－２－アミノプロパノエート塩酸（４７．７ｇ、２８４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を－７８℃まで更に冷却し、１時間かけて、塩化メチレン（３００ｍＬ）中のトリエチルアミン（５７．６ｇ、７９ｍＬ、５６９ｍｍｏｌ）の溶液で滴下処理した。反応混合物を、３０分間０℃まで温め、次いで、２０分間かけて、ジクロロメタン（１２０ｍＬ）中の２－クロロ－４－ニトロフェノール（４６．９ｇ、２７０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２８．８ｇ、３９．６ｍＬ、２８４ｍｍｏｌ）の予め調製した混合物で処理した。０℃で２時間後、フリット漏斗を通して混合物を濾過し、回収した濾液を濃縮乾燥した。粗ガムを、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）中に溶解し、０．２Ｍ　K_2CO_3（２×１００ｍＬ）、続い

て１０％ブライン（３×７５ｍＬ）で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発器により濃縮乾燥して、淡黄色の油としてジアステレオマー混合物（１００ｇ、９３％）を得た。

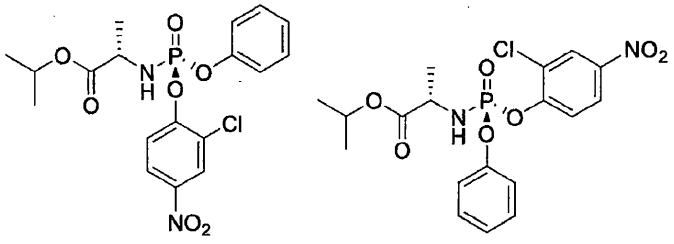
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ，ジアステレオマー　１），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ，ジアステレオマー　２），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｔ，Ｊ＝９．１，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１９（ｍ，６Ｈ），５．０１（ｐｄ，Ｊ＝６．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｔｄ，Ｊ＝１０．７，９．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄｄ，Ｊ＝７．０，０．６Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，０．６Ｈｚ，３Ｈ，ジアステレオマー　２），１．２５－１．２０（ｍ，９Ｈ）。

【０６４１】

実施例８２．

化合物２５３ジアステレオマーの分離：

【化４００】



Sp-ジアステレオマー
254

Rp-ジアステレオマー
255

ジアステレオマー混合物２５３（２８ｇ、６３．２ｍｍｏｌ）を、２：３の酢酸エチル：ヘキサン（１００ｍＬ）に溶解し、－２０℃まで冷却した。１６時間後、得られた白色固体を濾過により回収し、高真空下で乾燥させて、１６：１のＳｐ：Ｒｐ－ジアステレオマー混合物（５．５ｇ、１９．６％）を得た。母液を濃縮し、得られた残渣を、２：３の酢酸エチル：ヘキサン（５０ｍＬ）に溶解した。－１０℃で１６時間後、得られた白色固体を回収し、高真空下で乾燥させて、１：６のＳｐ：Ｒｐ－ジアステレオマー混合物（４ｇ、１４％）を得た。１６：１のＳｐ：Ｒｐ－ジアステレオマー混合物（５．５ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を熱ヘキサン（５０ｍＬ）に懸濁し、完全に溶解するまで、酢酸エチル（約１０ｍＬ）でゆっくり処理した。０℃まで冷却した後、得られた白色固体を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、単一異性体として２５４のＳｐ－ジアステレオマー（４．２ｇ，７６％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（Ｓｐ－ジアステレオマー，４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１１（ｍ，３Ｈ），５．００（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６４２】

１：６のＳｐ：Ｒｐ－ジアステレオマー混合物（４ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を熱ヘキサン（５０ｍＬ）に懸濁し、完全に溶解するまで、酢酸エチル（約５ｍＬ）でゆっくり処理した。０℃まで冷却した後、得られた白色固体を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、単一異性体として２５５のＲｐ－ジアステレオマー（３．２ｇ、８０％）を得た。Ｘ線分析により、絶対立体配置を確認した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（Ｒｐ－ジアステレオマー　，４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３１（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．１４（ｍ，３Ｈ），５．０１（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｔｑ，Ｊ＝９．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９４（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６４３】

実施例８３．

ホスホロアミデートプロドラッグ形成のための一般手順：

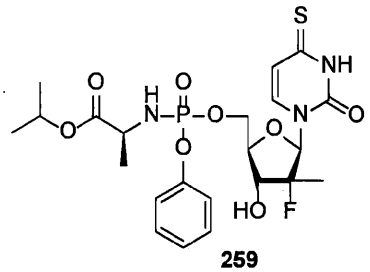
５’－ホスホロアミデートプロドラッグに変換される所望のヌクレオシド（１当量）を、真空オーブン中で、５０℃で一晩乾燥させた。不活性雰囲気下の乾燥フラスコに乾燥ヌクレオシドを置き、乾燥ＴＨＦ又は乾燥ＤＣＭのいずれかに懸濁して、０．０５Ｍの溶液を得る。次いで、フラスコを０℃まで冷却し、クロロホスホロアミデート試薬（５当量）を、懸濁したヌクレオシドに加えた。次に、１－メチルイミダゾール（８当量）を反応混合物に滴下した。反応物を、室温で１２～７２時間撹拌した。ＴＬＣによる判断で反応が完了した後、反応混合物を、酢酸エチルで希釈した。次いで、希釈した反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液で洗浄した。水層を、酢酸エチルで再抽出した。次いで、合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、濃縮粗生成物を、シリカ上で、ＤＣＭからＤＣＭ中５％ＭｅＯＨへの勾配で溶出して精製した。

【０６４４】

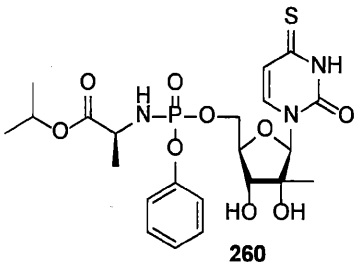
実施例８４．

一般的な手順を利用して合成された５’－ホスホルアミデートプロドラッグ：

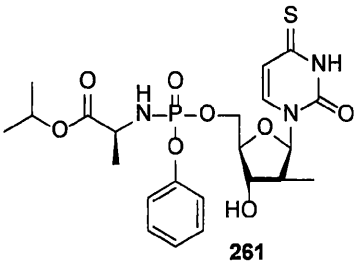
【化４０１】



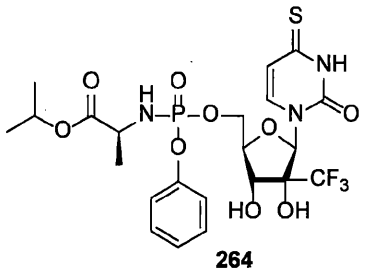
259



260



261



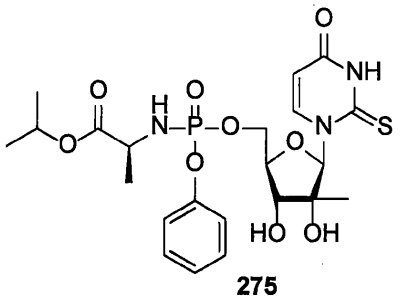
264

【０６４５】

実施例８５．

２’－Ｃ－メチル－２－チウリジン－５’－ホスホルアミデートの合成の手順：

【化４０２】



275

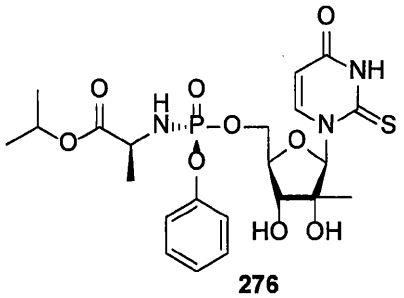
５’－ホスホロアミデートプロドラッグに変換される所望のヌクレオシド（１当量）を、真空オーブン中で、５０℃で一晩乾燥させた。ＴＨＦ（４ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４（１Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下、０℃で、ＴＨＦ（２．０００ｍｌ）中の（２Ｓ）－イソプロピル２－（（クロロ（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパン酸（３３４ｍｇ、１．０９４ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加えた。撹拌混合物を、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．１４５ｍｌ、１．８２３ｍｍｏｌ）をシリンジを介して５分間かけて滴下して処理した。混合物をゆっくりと室温まで温め、一晩撹拌した。２０時間撹拌した後、混合物を回転蒸発により濃縮し、２ｍＬのＥｔＯＨに取り込んだ。Ｉｓｃｏのクイックカラム（１２ｇカラム、ＥｔＯＡｃ中０～３％ＥｔＯＨ）により、ほとんどのベースライン不純物が除去され、２２０ｍｇの化合物が得られた。Ｉｓｃｏの第２のカラム（１２ｇカラム、ＥｔＯＡｃ中０～３％ＥｔＯＨ）により、より極性の低い不純物が除去されたが、より極性の高い不純物には生成物が付着した。合計１７０ｍｇが回収された。Ｉｓｃｏの第３のカラム（１２ｇカラム、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨ）により良好な分離が得られ、所望の生成物（９３ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ、収率４６．９％）が生成された。

【０６４６】

実施例８６．

化合物２７５の（Ｓ，Ｓｐ）－ジアステレオマーの合成：

【化４０３】



276

乾燥した５０ｍｌフラスコに、１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－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）－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４（１Ｈ）－オン（０．５ｇ、１．８２３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍｌ）を加え、懸濁液を窒素下で氷浴中で冷却した。ｔｅｒｔ－ブチルマグネシウムクロリド（２．２６０ｍｌ、２．２６０ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加え、透明な溶液が形成された。混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、再び０℃まで冷却した。ＴＨＦ（２０ｍｌ）中の化合物２５４の溶液をシリンジを介して０℃で１０分間にわたって加えた。得られた黄色がかった溶液を室温で一晩撹拌した。

【０６４７】

反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を５

％Ｋ２ＣＯ３溶液、水、及びブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：ＳＭＲｆ＝０．２５、積Ｒｆ＝０．５。生成物を２０ｇのＳｉＯ２上で精製し、ＤＣＭ中の５００ｍｌの３％ＭｅＯＨで溶出した。所望の画分を合わせて濃縮して、ＴＬＣシングルスポット生成物を得た。少量を、トルレンに溶解し、室温で数週間放置することによりプレートとして結晶化させた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．１３（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．８，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｐ，Ｊ＝７．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄｑ，Ｊ＝９．９，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ）。

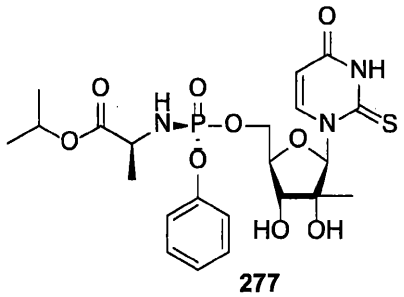
ＭＳ　Ｃ$_{22}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{9}$ＰＳ［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］；計算値：５４４．１、実測値：５４４．１。

【０６４８】

実施例８７．

化合物２７５の（Ｓ，Ｒｐ）－ジアステレオマーの合成：

【化４０４】



277

乾燥した５０ｍｌフラスコに、１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－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）－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４（１Ｈ）－オン（０．５ｇ、１．８２３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍｌ）を加え、懸濁液を窒素下で氷浴中で冷却した。ｔｅｒｔ－ブチルマグネシウムクロリド（２．２６０ｍｌ、２．２６０ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加え、透明な溶液が形成された。混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、再び０℃まで冷却した。ＴＨＦ（２０ｍｌ）中の化合物２５５の溶液をシリンジを介して０℃で１０分間にわたって加えた。得られた黄色がかった溶液を室温で一晩撹拌した。

【０６４９】

反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を５％Ｋ２ＣＯ３溶液、水、及びブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：ＳＭＲｆ＝０．２５、積Ｒｆ＝０．５。生成物を２０ｇのＳｉＯ２上で精製し、ＤＣＭ中の５００ｍｌの３％ＭｅＯＨで溶出した。所望の画分を合わせて濃縮して、ＴＬＣシングルスポット生成物を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．７８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１４（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｍｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄｑ，Ｊ＝９．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．１，１．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｍ，８Ｈ）。

ＭＳ　Ｃ$_{22}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{9}$ＰＳ［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］；計算値：５４４．１、実測値：５４４．１。

【０６５０】

実施例８８．

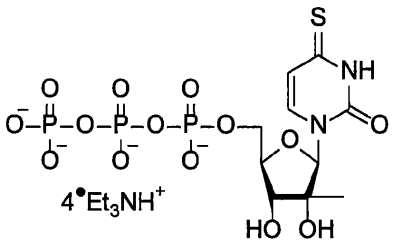
５’－トリホスフェートの調製のための一般手順：

ヌクレオシド類似体を、５０℃で１８時間、高真空下で乾燥させ、次いで、無水トリメチルホスフェート（０．３Ｍ）に溶解した。プロトン－スポンジ（登録商標）（１．５モル当量）の添加後、混合物を、０℃まで冷却し、１５分間かけて、マイクロシリンジを介して塩化ホスホリル（１．３モル当量）で滴下処理した。ＴＬＣ（７：２：１のイソプロパノール：濃ＮＨ$_{4}$ＯＨ：水）でモニターしながら、混合物を、０℃で４～６時間撹拌し続けた。８５％超がモノホスフェートに変換されたら、反応混合物を、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のビス（トリ－ｎ－ブチルアンモニウムピロホスフェート）（３モル当量）及びトリブチルアミン（６モル当量）の混合物で処理した。ＴＬＣ（１１：７：２のＮＨ$_{4}$ＯＨ：イソプロパノール：水）でモニターしながら、０℃で２０分後、混合物を、２０ｍＬの重炭酸トリエチルアンモニウム（ＴＥＡＢ）の１００ｍＭ溶液で処理し、室温で１時間撹拌し、次いでエーテル（３×１５ｍＬ）で抽出した。次いで、水層を、ＤＥＡＥ　Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ａ－２５樹脂の陰イオン交換クロマトグラフィー（１１×２００ｍｍ）により、５０ｍＭ（４００ｍＬ）～６００ｍＭ（４００ｍＬ）ＴＥＡＢの緩衝液勾配を使用して精製した。１０ｍＬの画分は、ＴＬＣ（１１：７：２のＮＨ$_{4}$ＯＨ：イソプロパノール：水）で分析した。トリホスフェートを含む画分（５００ｍＭＴＥＡＢで溶出）を合わせ、回転蒸発器（２５℃未満の浴）により濃縮した。得られた固体をＤＩ水（１０ｍＬ）中で再構築し、凍結乾燥により濃縮した。

【０６５１】

実施例８９．

【化４０５】



280

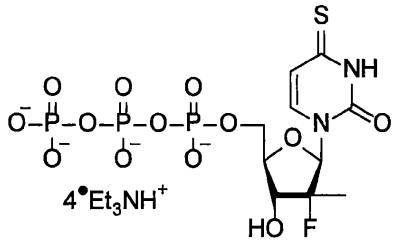
トリホスフェートは、一般的な手順に従って調製された。

物理データ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ　１．２２６（ｓ，３Ｈ），１．２８０（ｔ，３６Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．２０２（ｑ，２４Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．１４３（ｍ，２Ｈ），４．３６３（ｄｑ，２Ｈ，Ｊ$_{1}$＝１２．８Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１．２Ｈｚ），６．００６（ｓ，１Ｈ），６．６６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．８８９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；ＭＳ（マイナスイオン）：ｍ／ｚ　５１２．９（Ｍ－Ｈ）。

【０６５２】

実施例９０．

【化４０６】



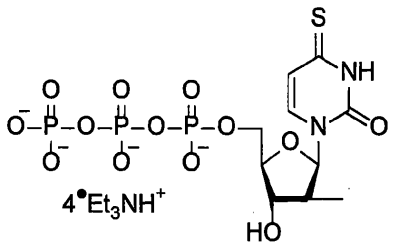
281

トリホスフェートは、一般的な手順に従って調製された。
物理データ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，D_2O）：δ　１．４０２（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝２３．２Ｈｚ），１．２６２（ｔ，３６Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），３．１８６（ｑ，２４Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．３１４（ｍ，４Ｈ），６．２１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ），６．６５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．７７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；ＭＳ（マイナスイオン）：ｍ／ｚ　５１４．９（Ｍ－Ｈ）。

【０６５３】

実施例９１．

【化４０７】



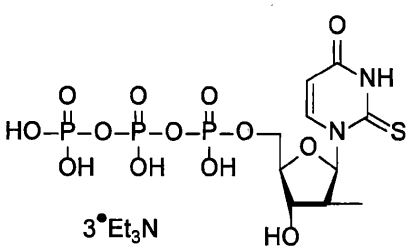
289

トリホスフェートを製造するための一般手順に従って、（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－５－（２－オキソ－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラ水素トリホスフェート（４ｍｇ、３．５％）を黄色固体としてテトラ－トリエチルアンモニウム塩として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ　７．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｂｓ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．８，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２４Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３６Ｈ）。

【０６５４】

実施例９２．

【化４０８】



292

トリホスフェートを製造するための一般手順に従って、（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－５－（４－オキソ－２－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラ水素トリホスフェート（６９ｍｇ、４４％）を、白色固体として三重トリエチルアミン塩として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ　８．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｂｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１８Ｈ），２．８０－２．７３（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２７Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，D_2O）δ－６．０３（ｄ，Ｊ＝２１．１Ｈｚ，γＰ），－１０．５２（ｄ，Ｊ＝２０．２Ｈｚ，αＰ），－２１．７６（ｔ，Ｊ＝２０．７Ｈｚ，βＰ）。

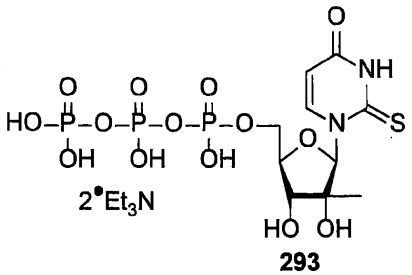
ＨＲＭＳ　$C_{10}H_{16}N_2O_{13}P_3S$［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：４９６．９６６４、実測値　４９６．９５８６。

【０６５５】

実施例９３．

２’－Ｃ－メチル－２－チウリジン－５’－トリホスフェートの合成のための方法

【化４０９】



293

高真空下、５０℃で１８時間乾燥した後、２’－Ｃ－メチル－２－チオウリジン（２９ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）を無水トリメチルホスフェート（０．４ｍＬ）に溶解し、プロトンスポンジ（登録商標）（３４ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃まで冷却し、マイクロシリンジを介して塩化ホスホリル（１３μＬ、０．１３７ｍｍｏｌ、１．３当量）で５分間にわたって滴下処理した。０℃で２時間後、ＴＬＣ（７：２：１イソプロパノール：濃NH_4OH：水）は、ほとんど出発材料を示し、親ヌクレオシドが標準条件下で反応するのが遅いことを示した。次いで、混合物を追加の塩化ホスホリル（４０μＬ、０．１３７ｍｍｏｌ、４当量）で徐々に（１０μＬ／時間）処理し、５時間後、ＴＬＣは、モノホスホリルジクロリデート中間体への完全な変換を示した。まだ０℃にある間に、反応混合物を、無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のビス（トリ－ｎ－ブチルアンモニウムピロリン酸）（１４５ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）及びトリブチルアミン（１５３μＬ、０．６３４ｍｍｏｌ）を含有する溶液で滴下処理した。０℃で２０分後、混合物を、２０ｍＬの重炭酸トリエチルアンモニウム（ＴＥＡＢ）の１００ｍＭ溶液でクエンチし、室温まで温めながら１時間撹拌し、次いでエーテル（３×１５ｍＬ）で抽出した。水層を、ＤＥＡＥ　Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ａ－２５樹脂の陰イオン交換クロマトグラフィー（１１×２００ｍｍ）により、５０ｍＭ（４００ｍＬ）～６００ｍＭ（４００ｍＬ）ＴＥＡＢの緩衝液勾配を使用して精製した。８ｍＬの画分を最初にＴＬＣ（１１：７：２　NH_4OH：イソプロパノール：水）で分析し、次いでトリホスフェートを含む画分をリンＮＭＲで更に分析して、生成物に無機リン酸塩が含まれていないことを確認した（この非反応性ヌクレオシド類似体のリン酸化を開始するために必要な過剰の塩化ホスホリルのため、生成物混合物には高濃度の無機リン酸塩が含まれていた）。純粋なトリホスフェート（５００ｍＭ　ＴＥＡＢで溶出）を含む画分を合わせ、回転蒸発器（２５℃未満の浴）

により濃縮した。得られた固体をＤＩ水（１０ｍＬ）中で再構成し、凍結乾燥により濃縮して、２’－Ｃ－メチル－２’－チオウリジン－５’－トリホスフェート（２５ｍｇ、３３％）をビス（トリエチルアンモニウム塩）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，重水）δ　８．０１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，２Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２０Ｈ）。

^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，重水）δ－８．８１（ｄ，Ｊ＝２０．６Ｈｚ），－１３．７０（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ），－２４．８２（ｔ，Ｊ＝２０．６Ｈｚ）。

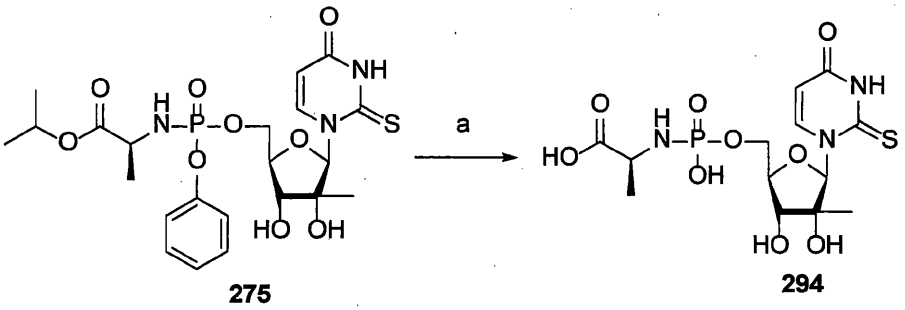
ＨＲＭＳ　$C_{10}H_{17}N_2O_{14}P_3S$［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：５１２．９５２８７、実測値：５１２．９５４０６。

【０６５６】

実施例９４．

ヌクレオチドアラニニルホスフェートの合成

【化４１０】

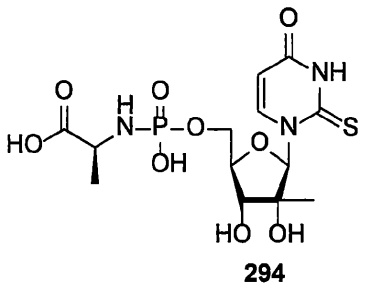


試薬及び条件：ａ）Et_3N、H_2O、３７℃

【０６５７】

実施例９５．

【化４１１】



親ヌクレオチド５’－ホスホルアミデート（０．１ｍｍｏｌ）を室温で丸底フラスコ内のトリエチルアミン（５ｍＬ）及び蒸留水（５ｍＬ）に懸濁した。反応混合物を３７℃で２４時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。

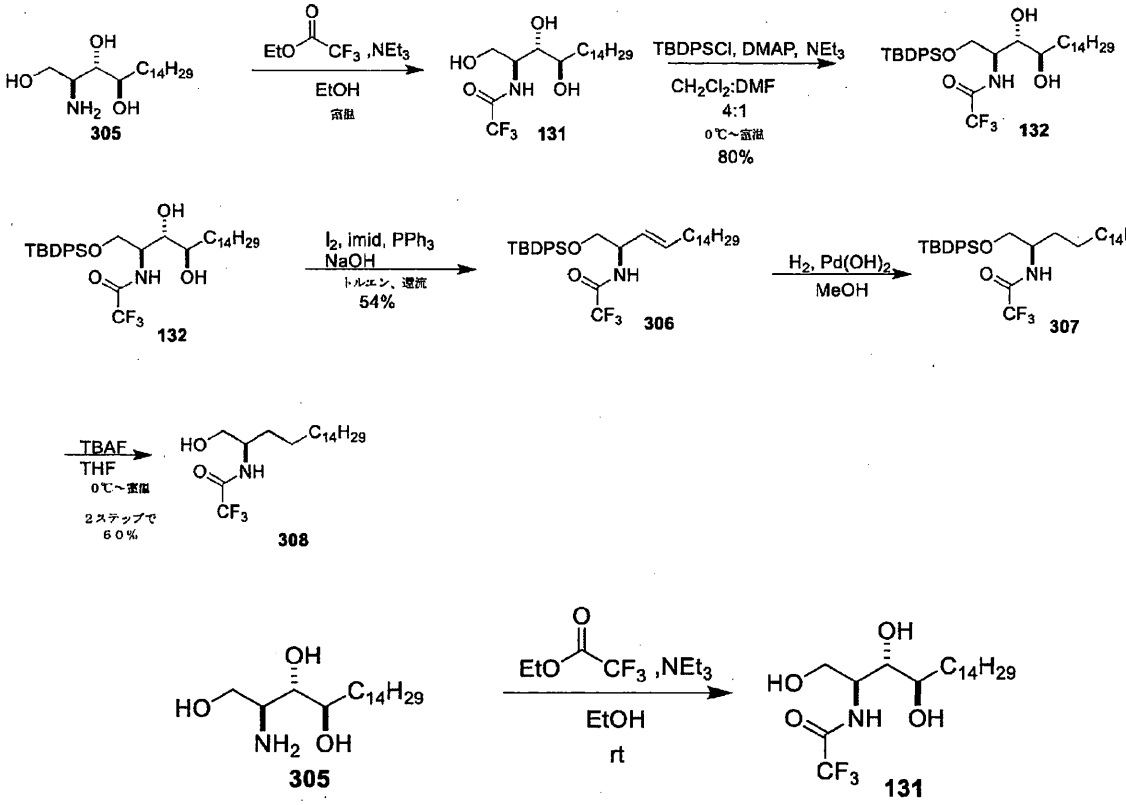
粗残渣をシリカ上で精製し、２－プロパノール、水、アンモニア（８：１：１）で溶出した。所望の生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮して、揮発物の大部分を除去した。残った水溶液をバイアルに移し、次いで、ドライアイス／アセトン浴中で凍結させた。次いで、材料を凍結乾燥して、所望の生成物を白色固体として得た。

【０６５８】

実施例９６．

（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（１－ヒドロキシオクタデカン－２－イル）アセトアミドの合成

【化４１２】

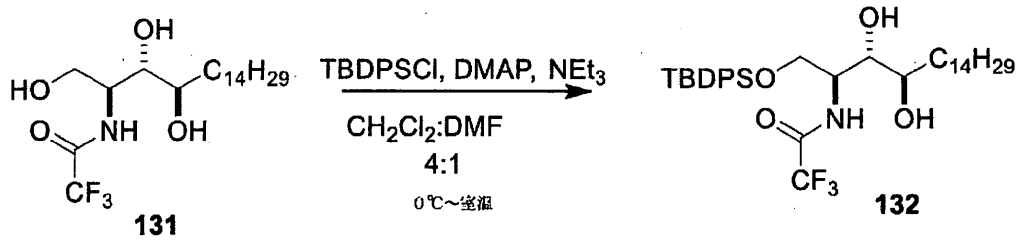


フィトスフィンゴシン（１５．７５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（０．５Ｍ）に溶解し、トリフルオロ酢酸エチル（１５．７５ｍｍｏｌ）を滴下した。次に、ＮＥｔ$_3$（２４．４１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を、真空中で除去し、残渣をＥｔＯＡｃに取り込み、及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。白色粉末である粗材料は、更なる精製をすることなく、次のステップで使用するのに十分であった。対応する文献での特性評価：Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２０１１，８６７。

【０６５９】

実施例９７．

【化４１３】

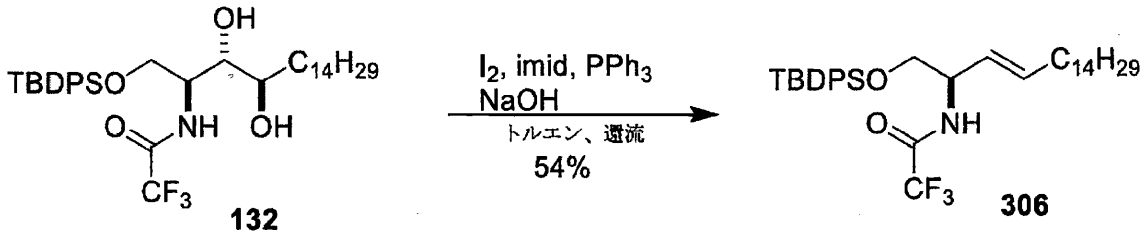


一級アルコール（１５．７５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．５７５ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ$_3$（３９．４ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2及びＤＭＦ（０．１８Ｍ）混合物中に溶解し、０℃まで冷却した。ＴＢＤＰＳＣｌ（１９．６９ｍｍｏｌ）を滴下し、次いで、溶液を室温まで温め、一晩撹拌した。

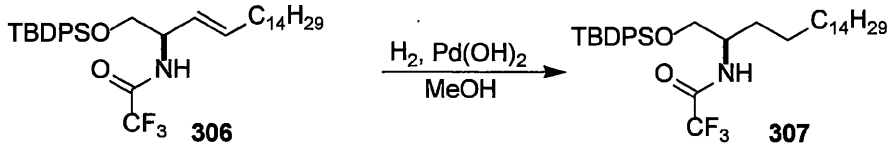
【０６６０】

NH_4Cl溶液を加えてクエンチした。反応混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を、水（×２）で洗浄し、ＤＭＦを除去した。その後、それを乾燥させ、濃縮した。カラムを実行して、混合物を精製した。１０～２０％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ。対応する

文献での特性評価：Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２０１１，８６７。
【０６６１】
実施例９８．
【化４１４】

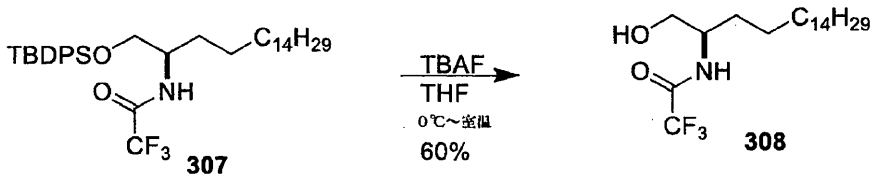


ジオール（１２．５８ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５０．３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（５０．０３ｍｍｏｌ）をトルエンに溶解し、再加熱して還流した。次いで、ヨウ素（３７．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を還流させながら撹拌し続けた。３時間後、室温まで冷却し、１当量のヨウ素（１２．５８ｍｍｏｌ）、続いて８当量の１．５ＭのＮａＯＨ（１００．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、全ての固体が溶解するまで、室温で撹拌した。水層を分液漏斗中で除去し、有機層を、$Na_2S_2O_3$溶液、次いで$NaHCO_3$溶液、次いでブラインで洗浄した。それを乾燥させ、濃縮した。カラムを実行して、０～２０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ混合物を精製し、シス及びトランスの混合物が得られたが、次のステップに持ち込んだ。
δ　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６４（ｄｄｔ，Ｊ＝７．８，３．８，１．７Ｈｚ，４Ｈ），７．５１－７．３５（ｍ，６Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６－５．４０（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２４Ｈ），１．１５－０．９８（ｍ，９Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。
ＨＲＭＳ：６１７．３８７５９。
【０６６２】
実施例９９．
【化４１５】



アルケン（２．９１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（０．１Ｍ）に溶解し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（０．１４６ｍｍｏｌ）を加えた。Ｐａｒｒ　Ｈｙｄｒｏｇｅｎａｔｏｒを４０ｐｓｉで使用した。パラジウム触媒をセライトを通して慎重に濾過し、ＥｔＯＡｃですすいだ。粗材料を次のステップに使用し、定量的収率を与えた。
【０６６３】
実施例１００．

【化４１６】



シリルエーテルをＴＨＦに溶解し、０℃まで冷却した後、ＴＢＡＦを滴下した。１時間撹拌した後、それを室温まで温めた。２時間後、ＮＨ４Ｃｌ溶液を加え、それをＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。カラムを、１０～５０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで実行した。

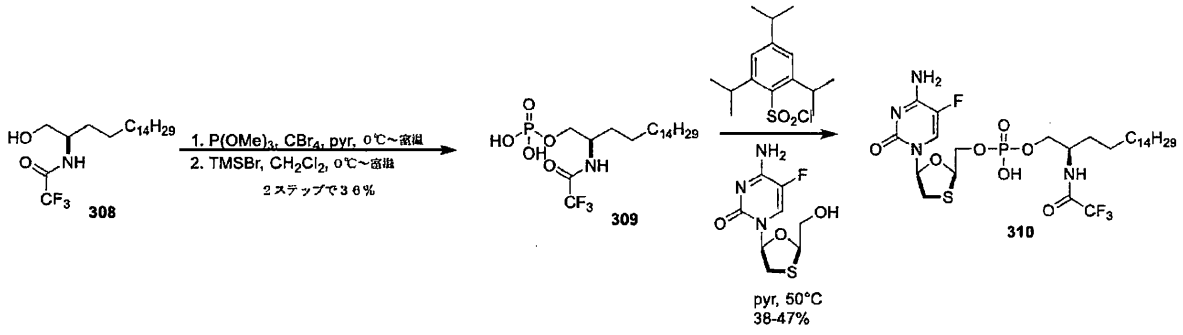
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．６０（ｔｔ，Ｊ＝７．０，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．３３（ｍ，４Ｈ），３．７３　３．６１（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１８Ｈ），１．０５（ｓ，６Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。ＨＲＭＳ：３８１．２８５４６。

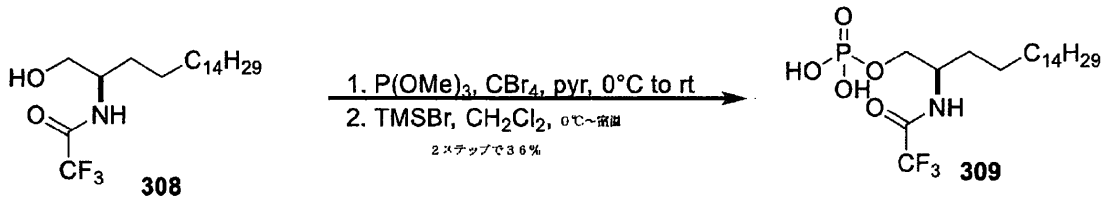
【０６６４】

実施例１０１．

２－アミノ－オクタデシル－ＦＴＣ－５’－モノホスフェート複合体の合成

【化４１７】





ステップ１：アルコール（０．６０４ｍｍｏｌ）をピリジン（０．１Ｍ）に溶解し、０℃まで冷却し、次いでＣＢｒ$_{4}$（０．７５５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＰ（ＯＭｅ）$_{3}$（０．８４５ｍｍｏｌ）を１時間にわたって滴下した。添加が完了したら、混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで室温まで温めた。クエンチするために水を加え、溶媒を真空中で除去した。

【０６６５】

残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、３％ＨＣｌ（×２）、次いでＮａＨＣＯ$_{3}$溶液、次いでブラインで洗浄した。

【０６６６】

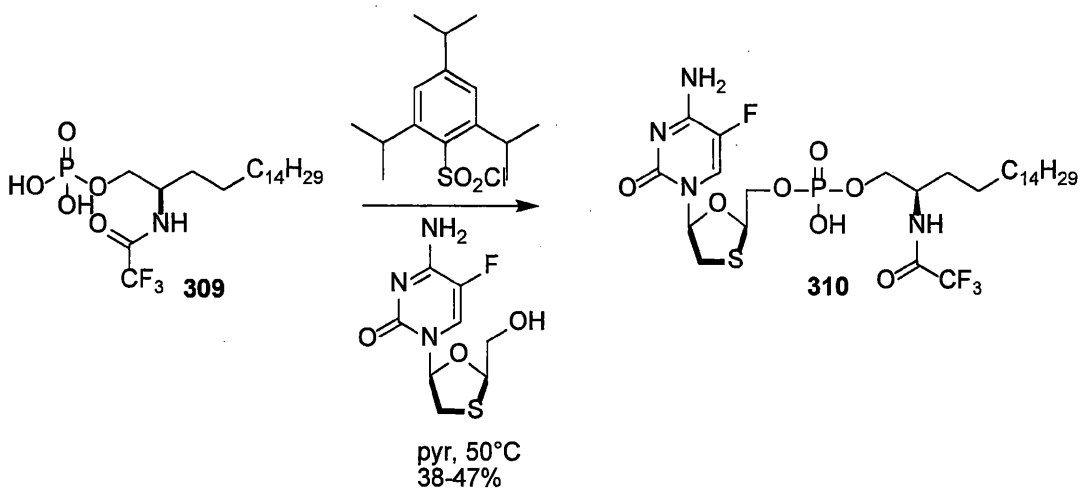
特にＮａＨＣＯ$_{3}$溶液で洗浄した後、不良なエマルジョンが発生した。その後、それを乾燥させ、濃縮した。反応が完了しなかったために一部の出発材料が存在するため、カラムを実行することもできたが、粗材料を次のステップに進めた。ホスフェート形成は、^{31}Ｐ　ＮＭＲ及び^{1}Ｈ　ＮＭＲによって確認された。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄｑ，Ｊ＝７．１，４．４Ｈｚ，３Ｈ），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．７Ｈｚ，６Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，２８Ｈ），０．９１－０．７６（ｍ，３Ｈ）。
ＨＲＭＳ：４８９．２８３０９。

【０６６７】

ステップ２：ジメチルホスフェート（０．２９１ｍｍｏｌ）を乾燥CH_2Cl_2（０．１Ｍ）に溶解し、氷浴で０℃まで冷却し、次いでシリンジポンプを介してＴＭＳＢｒ（１．４５４ｍｍｏｌ）を３０分間にわたって滴下処理した。混合物を１時間にわたって室温まで温めた。それを４時間後に濃縮乾固させ、次いでCH_2Cl_2　３×５０ｍＬで共蒸発させた。粗残渣を氷浴中で冷却し、約１％NH_4OH／ＴＨＦ水溶液の氷冷混合物で処理した。混合物を４℃で１０分間かき混ぜ、次いで濃縮乾固した。粗材料を^{1}Ｈ　ＮＭＲ及び^{31}Ｐ　ＮＭＲによって分析し、次いでメタノール／ＡＣＮで粉砕し、次いで濾過した。収集したオフホワイトの固体を乾燥アセトニトリルで洗浄した。

【化４１８】



【０６６８】

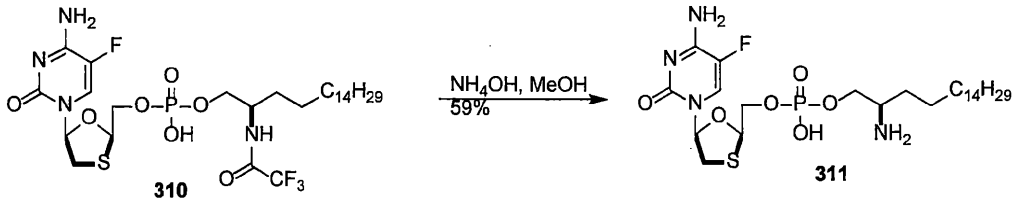
ＦＴＣ（０．１５５ｍｍｏｌ）及びホスフェート（０．１５５ｍｍｏｌ）をピリジン（０．０５Ｍ）に溶解し、塩化トリシルを加えた。それを５０℃で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗材料をカラム５％～５０％ＭｅＯＨ／NH_4OH／$CHCl_3$によって精製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　８．１５－８．０８（ｍ，１Ｈ），６．２７－６．１９（ｍ，１Ｈ），５．３７（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｔｄ，Ｊ＝７．７，５．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１８（ｍ，２８Ｈ），０．９２－０．８３（ｍ，３Ｈ）。
ＨＲＭＳ：６９０．２８３９２。

【０６６９】

実施例１０２．

【化４１９】



ホスフェートを圧力管中でＭｅＯＨ（０．０５Ｍ）及びＮＨ４ＯＨに溶解し、４０℃で一晩撹拌した。この反応は非常に頑固で、２４時間後、反応が完了しないことが一度ならずあった。そのような場合には、更に２４時間再処理された。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．１０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．４２（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｄｔ，Ｊ＝９．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝５．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｔ，Ｊ＝９．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．７，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２８Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝５．７，４．８Ｈｚ，３Ｈ）。

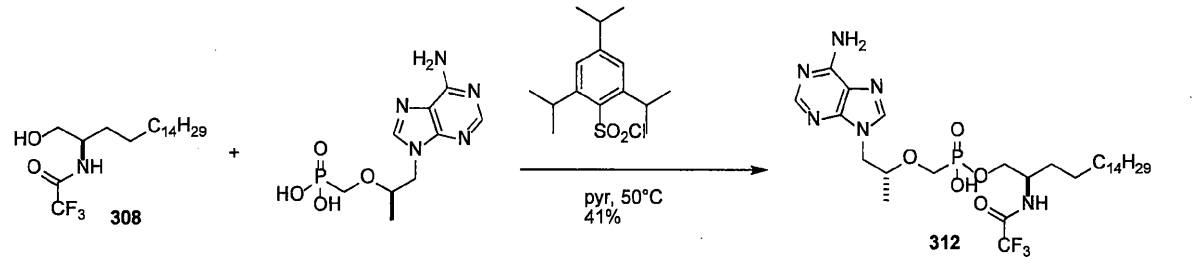
ＨＲＭＳ：５９４．３０１６２。

【０６７０】

実施例１０３．

２－アミノ－オクタデシル－テノホビル－５’－モノホスフェート複合体の合成

【化４２０】



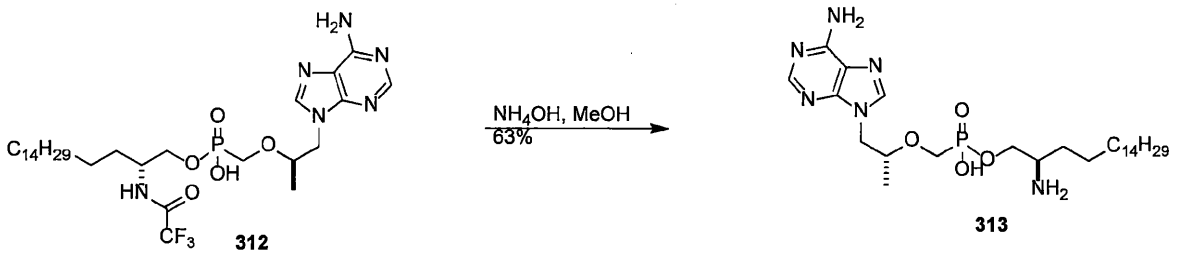
テノホビル（０．１４９ｍｍｏｌ）及びアルコール（０．１４９ｍｍｏｌ）をピリジン（０．０５Ｍ）に溶解し、塩化トリシル（０．４４８ｍｍｏｌ）を加えた。それを５０℃で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗材料を５％～５０％ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨ／ＣＨＣｌ３を使用してカラムによって精製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．３（ｓ，１Ｈ），８．２（ｓ，１Ｈ），４．４－３．２（ｍ，８Ｈ），１．６（ｍ，２Ｈ），１．４－１．１（ｍ，３１Ｈ），０．９（ｔ，３Ｈ）。ＨＲＭＳ：６５０．３５３２４。

【０６７１】

実施例１０４．

【化４２１】



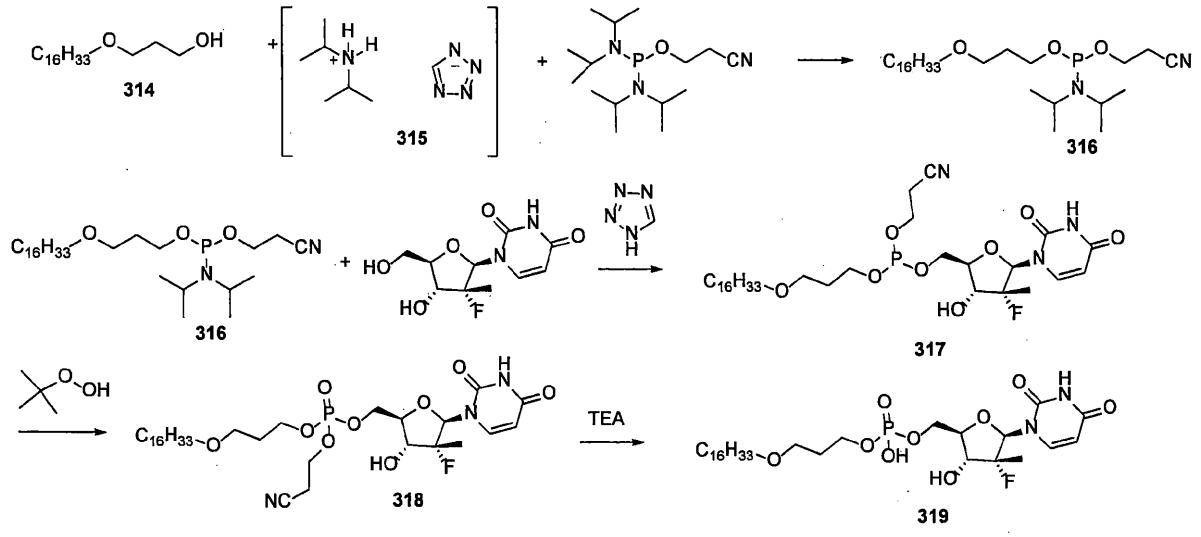
ホスフェートを圧力管中でＭｅＯＨ（０．０５Ｍ）及びＮＨ４ＯＨに溶解し、４０℃で一晩撹拌した。この反応は非常に頑固で、２４時間後、反応が完了しないことが一度ならずあった。そのような場合には、更に２４時間再処理された。
１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５－３．２（ｍ，１０Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４－１．０（ｍ，３１Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）。
ＨＲＭＳ：５５４．３７０９４。

【０６７２】

実施例１０５．

２’－フルオロ－２’－メチルウリジン－５’－ＨＤＰ－モノホスフェート複合体の合成

【化４２２】



化合物３１４は、文献手順（Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０（２０１２）３６５８－３６６５）に従って調製した。

【０６７３】

化合物３１５：エーテル２５ｍｌ及びアセトニトリル１０ｍｌ中の１Ｈ－テトラゾール（０．４１５ｇ、５．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジイソプロピルアミン（０．９３ｍｌ、０．７２６ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）を加えた。
沈殿物を濾別し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリドを得た。

【０６７４】

化合物３１６：３－（ヘキサデシルオキシ）プロパン－１－オール（０．３０１ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド（０．１１５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ－ＡｃＣＮ混合物（１０：１０）と３回共蒸発させた。乾燥混合

物を７ｍｌのＤＣＭに溶解し、３－（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノ）オキシ）プロパンニトリル（０．６７３ｍｌ、２．１２０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、メタノール１ｍｌを加え、１５分間撹拌した。次いで、反応物を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）中の１０％ＴＥＡの溶液で希釈し、１０％ＮａＨＣＯ３溶液（２×５０ｍｌ）及び水（２×５０ｍｌ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ４で乾燥、濾別し、蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ：ＴＥＡ（１０：４：０．５）を使用してカラムクロマトグラフィーで精製した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：３．８９－３．５４（ｍ，６Ｈ）；３．４９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；３．３９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）；２．６３（ｄｔ，２Ｈ，Ｊ＝１．６，６．４Ｈｚ）；１．８９－１．８３（ｍ，１Ｈ）；１．５７－１．５１（ｍ，１Ｈ）；１．２４（ｓ，２４Ｈ）；１．１９－１．１６（ｍ，１６Ｈ）；０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）。

【０６７５】

化合物３１７　３１８、３１９：アミドホスファイト（化合物３）（０．１１４ｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）及び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（０．０６５ｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（４×１０ｍｌ）と共蒸発させることにより乾燥し、４ｍｌのＤＣＭに溶解し、アセトニトリル（０．７５ｍｌ、０．３２０ｍｍｏｌ）中の３％の１Ｈ－テトラゾールの溶液を加えた。室温で１時間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチルペルオキシド（０．２５ｍｌ、１．３５９ｍｍｏｌ）の５．５Ｍ溶液を加えた。４０分後、溶媒を蒸発させ、反応混合物をトルエンに溶解し、１ｍｌのＴＥＡを加えた。それを５時間撹拌した。全ての溶媒を蒸発させ、トルエン（２×２ｍｌ）と共蒸発させた。粗物質を、ＣＨＣｌ３から開始し、カラムクロマトグラフィーで精製し、ＣＨＣｌ３：ＭｅＯＨ：ＮＨ４ＯＨ（７５：２５：５）で極性をゆっくり増加させて、化合物３１９を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ３－ＣＤ３ＯＤ，３：１）１．０２４（ｔ，３Ｈ，６．４Ｈｚ）；１．３５－１．４９（ｍ，２７Ｈ）；１．５５（ｄ，２Ｈ，６．０Ｈｚ）；１．６３－１．７０（ｍ，２Ｈ）；２．０１１－２．０６７（ｍ，２Ｈ）；３．４７－３．４９（ｍ，２Ｈ）；３．５４（ｑ；２Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）；３．６５－３．７０（ｍ，２Ｈ）；４．０７－４．２０（ｍ，３Ｈ）；４．２３－４．４２（ｍ，２Ｈ）；５．９９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）；６．３２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１９．２，５．２Ｈｚ）；８．１２５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）。

^{31}Ｐ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ３－ＣＤ３ＯＤ，３：１）１７．９５ｐｐｍ。

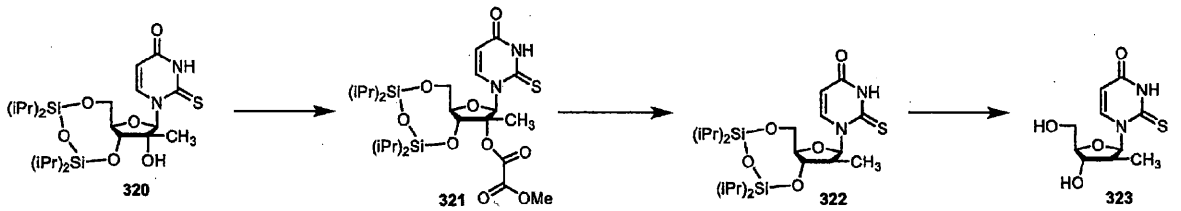
ＨＲＭＳ：６２３．３４７２２。

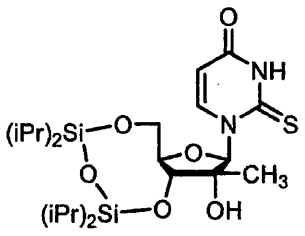
【０６７６】

実施例１０６．

２’－デオキシ－２’－ベータ－メチル－２－チウリジンの合成

【化４２３】





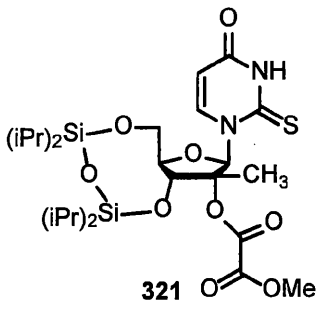
ヌクレオシド（４．１５ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）を、ピリジンに溶解し、回転蒸発（３×５０ｍＬ）により揮発物を除去することにより残留水を共沸させることによって、乾燥させた。残渣を窒素下０℃で撹拌しながらピリジン（２００ｍＬ）に溶解し、１，３－ジクロロ－１，１，３－３－テトライソプロピルジシロキサン（５．８１ｍＬ、１８．２ｍｍｏｌ）をシリンジを介して５分間にわたって滴下した。混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。次いで、混合物を回転蒸発により濃縮し、CH_2Cl_2（５００ｍＬ）に取り込んだ。溶液を、$NaHCO_3$（２×５００ｍＬ）飽和水溶液で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮して、１２ｇの粗材料を得た。混合物をCH_2Cl_2に取り込み、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈでフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカラム、ヘキサン中５～３０％ＥｔＯＡｃの勾配）により、３２０（６．５５ｇ、８４％）を白色粉末状固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．２９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ，２８Ｈ）。

【０６７７】

実施例１０７．

【化４２４】



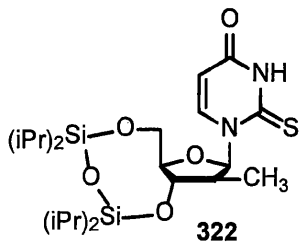
アセトニトリル（１２１ｍＬ）中の３２０（６．２５ｇ、１２．０９ｍｍｏｌ）及び４－ＤＭＡＰ（２．９５ｇ、２４．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下、室温で、メチル－２－クロロ－２－オキソ酢酸（１．６７ｍＬ、１８．１４ｍｍｏｌ）をシリンジを介し

て滴下した。混合物を室温で２時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で希釈した。この有機溶液を、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液、水、及びブライン（各１×１２０ｍＬ）で順次洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。得られた粗製物を高真空下で一晩乾燥させて、３２１（７．６０ｇ）を淡黄色固体として得た。粗生成物混合物の全体を、更なる精製をすることなく次のステップに進めた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．１２（ｓ，１Ｈ），５．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．１５－０．９０（ｍ，２８Ｈ）。

【０６７８】

実施例１０８．

【化４２５】



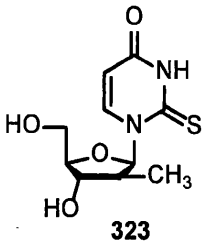
322

トルエン（２１６ｍＬ）中の粗製物３２１（７．６０ｇ）及び水素化トリブチルスズ（４．８９ｍＬ、１８．１４ｍｍｏｌ）の、窒素下、還流下の撹拌溶液に、固体ＡＩＢＮ（０．３９７ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を一気に加えた。混合物を２時間還流させながら加熱し、次いで室温まで冷却した。揮発物を回転蒸発で除去し、粗残渣を、少量のＰｈＭｅに取り込んだ。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでのフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカラム、ヘキサン中１～３０％ＥｔＯＡｃの勾配）により、３２２（５．３０ｇ、収率約７９％）を純度約９０の白色固体として得た（残りはトリブチルスタンナン残基）。ＮＭＲ分析により、Ｃ$_2$’位置に、１０：１のβ：αのジアステレオマー比が示された。このほぼ純粋な生成物全体を、更なる精製をすることなく次のステップに進めた。
メジャー異性体^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１．０Ｈｚ），２．７４（ｍ，１Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，３１　Ｈ）。マイナー異性体のシグナルはまた、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｍ，１Ｈ）にも見られた。

【０６７９】

実施例１０９．

【化４２６】



323

窒素下、０℃での、ＴＨＦ（１０６ｍＬ）中の３２２（５．３０ｇ、１０．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２１．１７ｍＬ）をシリンジを介して滴下した。

【０６８０】

混合物を室温にし、２時間撹拌した。揮発物を回転蒸発によって除去して、粗黄色油を得た。材料をＥｔＯＡｃに取り込み、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでのフラッシュクロマトグラフィー（３３０ｇカラム、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨの勾配）により、２．８ｇのほとんどの精製された物質を白色固体として得た。この材料をメタノールに溶解し、セライト上に固定化し、次いで、１０％ｗ／ｗ　ＫＦ／シリカカラムの上部に充填した。フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により、３２３（１．９６ｇ、３ステップにわたる収率６３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　分析により、$Ｃ_{2}$’位置に、１３：１のβ：αのジアステレオマー比が示された（メチル二重線の積分）。

【０６８１】

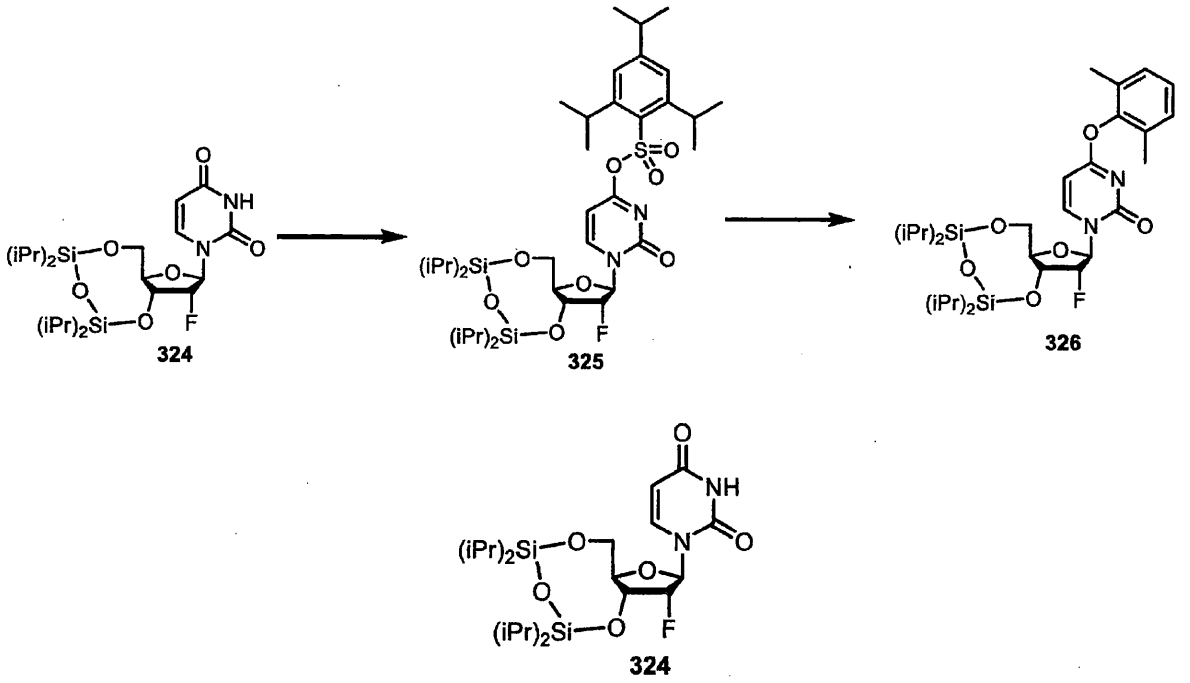
メジャー異性体^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－$ｄ_{4}$）δ　８．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），０．９９（ｄ，７．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＥＳ＋ＡＰＣＩ（７０　ｅＶ）ｍ／ｚ：$[Ｍ＋ＨＣＯ_{2}]^{-}$　３０２．９。

【０６８２】

実施例１１０．

２’－デオキシ－２’－フルオロ－２－チウリジンの合成

【化４２７】

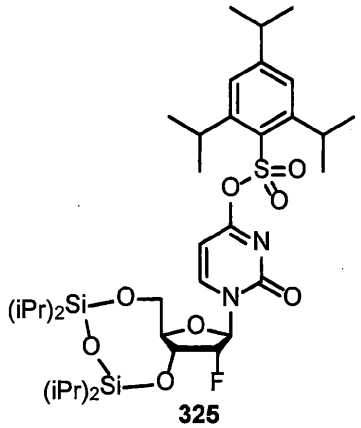


２’－デオキシ－２’－フルオロウリジン（４．９２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を、ピリジンに溶解し、回転蒸発（３×５０ｍＬ）により揮発物を除去することにより残留水を共沸させることによって、乾燥させた。残渣を窒素下０℃で撹拌しながらピリジン（１００ｍＬ）に溶解し、１，３－ジクロロ－１，１，３－３－テトライソプロピルジシロキサン（７．６８ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ）をシリンジを介して５分間にわたって滴下した。混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。次いで、混合物を回転蒸発により濃縮し、CH_2Cl_2（５００ｍＬ）に取り込んだ。溶液を$NaHCO_3$（２×５００ｍＬ）飽和水溶液で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮して、ＮＭＲ分析による純度＞９５％の白色固体として３２４（９．０９ｇ、収率９３％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．０７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｄｄ，Ｊ＝５３．２Ｈｚ，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．２Ｈｚ，９．６Ｈｚ，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，２８Ｈ）。

【０６８３】

実施例１１１．

【化４２８】



325

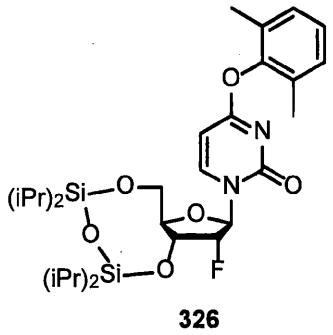
ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）及び０．２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（４００ｍＬ）中の３２４（４．８９ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の、室温で激しく撹拌された二相混合物に、固体ｎ－Ｂｕ$_4$Ｂｒ（１．２９ｇ、４．００ｍｍｏｌ）、続いて２，４，６－トリイソプロピルベンゼン－１－スルホニルクロリド（３．９４ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２０時間激しく撹拌し、その後、有機層を除去し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮し、続いてＰｈＭｅ（１００ｍＬ）との共蒸発により水を共沸除去して、粗製物３２５を、過剰の試薬からの残渣も含有する黄色油として得た。粗製物の全体を、更なる精製をすることなく次のステップに進めた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，２Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．０５（ｍ，５Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，１８Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，２８Ｈ）。

【０６８４】

実施例１１２．

【化４２９】



326

ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の粗製物３２５の、窒素下、室温での撹拌溶液に、ＭｅＣＮ中の、２，６－ジメチルフェノール（１．２２ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（４．１８ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ）、及びＤＡＢＣＯ（０．１１２ｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液を３０分間にわたって滴下した。混合物は添加開始時にすぐに深紅色に変わり、添加が完了した後、更に９０分間撹拌した。反応混合物を回転蒸発によって濃縮し、残渣をＣＨＣｌ$_3$（３００ｍＬ）に再溶解した。溶液を、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（１×３００ｍＬ）及びブライン（２×３００ｍＬ）で順次洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、

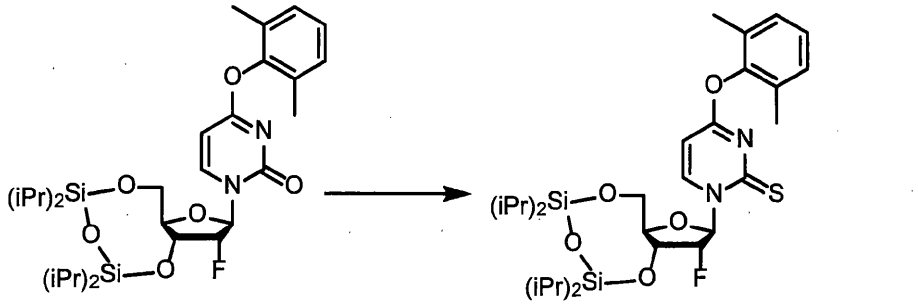
濾過し、回転蒸発によって濃縮して、粗赤色油を得た。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでのフラッシュクロマトグラフィー（３３０ｇカラム、ヘキサン中５～２０％ＥｔＯＡｃの勾配）により、３２６（５．０２ｇ、２ステップで収率８５％）をオフホワイトの固体泡状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，３Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄｄ，Ｊ＝５２．１Ｈｚ，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｓ，６Ｈ），１．１５－０．９７（ｍ，２８Ｈ）。

【０６８５】

実施例１１３．

【化４３０】



326　　327

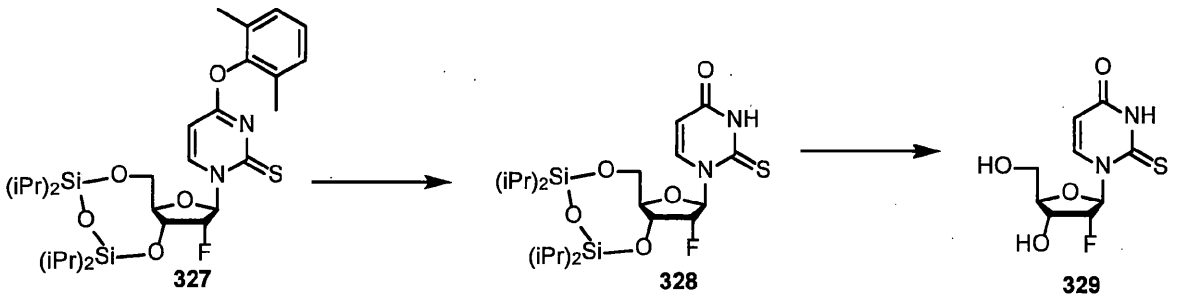
窒素下で撹拌しながらの、ＰｈＭｅ（７６ｍＬ）中の３２６（４．５０ｇ、７．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、ローソン試薬（４．６１ｇ、１１．３９ｍｍｏｌ）を固体として一気に加えた。混合物を窒素下で２時間撹拌しながら還流し、次いで室温まで冷却した。混合物をセライトを通して濾過し、パッドをＰｈＭｅ（２×３０ｍＬ）ですすいだ。合わせた濾液を回転蒸発によって濃縮し、粗残渣をCH_2Cl_2に取り込み、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈでのフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇのカラム、ヘキサン中１～１５％ＥｔＯＡｃの勾配）により、３２７（２．８０ｇ、収率５５％）を、^{1}Ｈ　ＮＭＲ分析により決定された純度約９０％の綿毛状の黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，３Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄｄ，Ｊ＝５１．３Ｈｚ，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝２９．４Ｈｚ，１０．３Ｈｚ，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，２８Ｈ）。

【０６８６】

実施例１１４．

【化４３１】



ＭｅＣＮ（４４ｍＬ）中の３２７（２．７０ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）の窒素下、室温での撹拌溶液に、ＭｅＣＮ（４４ｍＬ）中の１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１．６７ｍＬ、１３．３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－ニトロベンズアルデヒドオキシム（２．２１ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）の溶液を、シリンジを介して５分間にわたって滴下した。混合物を２０時間撹拌し、次いで$CHCl_3$（４５０ｍＬ）で希釈した。溶液を、$NaHCO_3$飽和水溶液（１×４５０ｍＬ）及びブライン（１×４５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈでのフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇカラム、ヘキサン中１～２５％ＥｔＯＡｃの勾配）により、３２８とニトロベンズアルデヒドオキシムとの分離不可能な混合物（ＮＭＲによるモル比約５：３）を黄色油として得た。この生成物の全体を、更なる精製をすることなく次のステップに進めた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　９．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄｄ，Ｊ＝５１．８Ｈｚ，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．０Ｈｚ，９．７Ｈｚ，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－０．９５（ｍ，２８Ｈ）。

【０６８７】

ＴＨＦ（４４ｍＬ）中の３２８の、窒素下、０℃での撹拌溶液に、ＴＢＡＦの溶液（８．８６ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ、８．８６ｍｍｏｌ）をシリンジを介して５分間にわたって滴下した。混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。混合物を回転蒸発によって濃縮し、粗残渣をＥｔＯＡｃに取り込み、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈでのフラッシュクロマトグラフィー（８０ｇカラム、ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により、バルク不純物を除去して、不純な生成物１．８ｇを得た。

混合物をＭｅＯＨに再溶解し、セライト上に固定化した。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの第２のフラッシュクロマトグラフィーカラム（８０ｇ、ＥｔＯＡｃ中１～１０％ＭｅＯＨの勾配）により、３２９（０．９４０ｇ、２ステップで収率８１％）が白色固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－d_4）δ　８．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄｄ，Ｊ＝５２．０Ｈｚ，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．２Ｈｚ，９．０Ｈｚ，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２．２Ｈｚ，１Ｈ）。

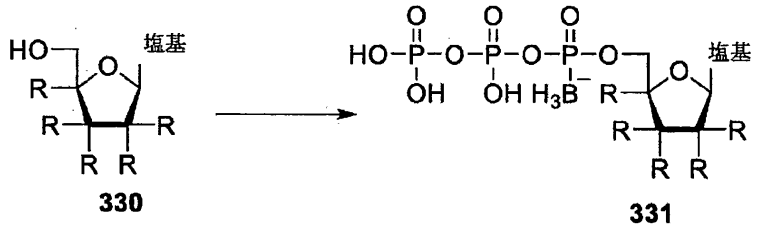
ＥＳ＋ＡＰＣＩ（７０　ｅＶ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$　２６３．０。

【０６８８】

実施例１１５．

α－ボラノトリホスフェート類似体の合成

【化４３２】



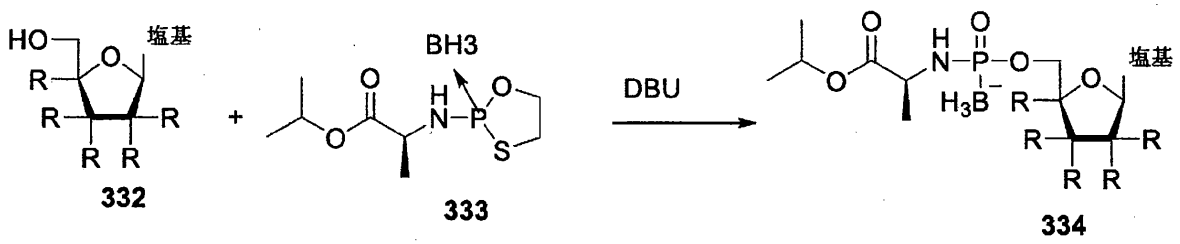
変換用のヌクレオシドを真空オーブンで６０℃で一晩乾燥させた。乾燥したヌクレオシドを、アルゴン雰囲気下、乾燥フラスコ内の乾燥ＴＨＦ中に懸濁した。次いで、懸濁液を２－クロロ－４Ｈ－１，２，３－ベンゾジオキサホスホリン－４－オン及びトリブチルアミンで処理した。出発材料が消費された後、ＤＭＦ中の０．５Ｍピロリン酸トリブチルアンモニウム溶液及びトリブチルアミンを加えた。次に、ＴＨＦ中の２．０Ｍジメチルスルフィドボラン複合体を加えた。反応混合物をトリエチルアミン／水（３：２）混合物でクエンチした。所望の生成物を、ＤＥＡＥカラムで精製し、重炭酸トリエチルアンモニウム溶液で溶出した。

【０６８９】

実施例１１６．

ヌクレオチドアミノ酸ボラノホスホルアミデート類似体の合成

【化４３３】



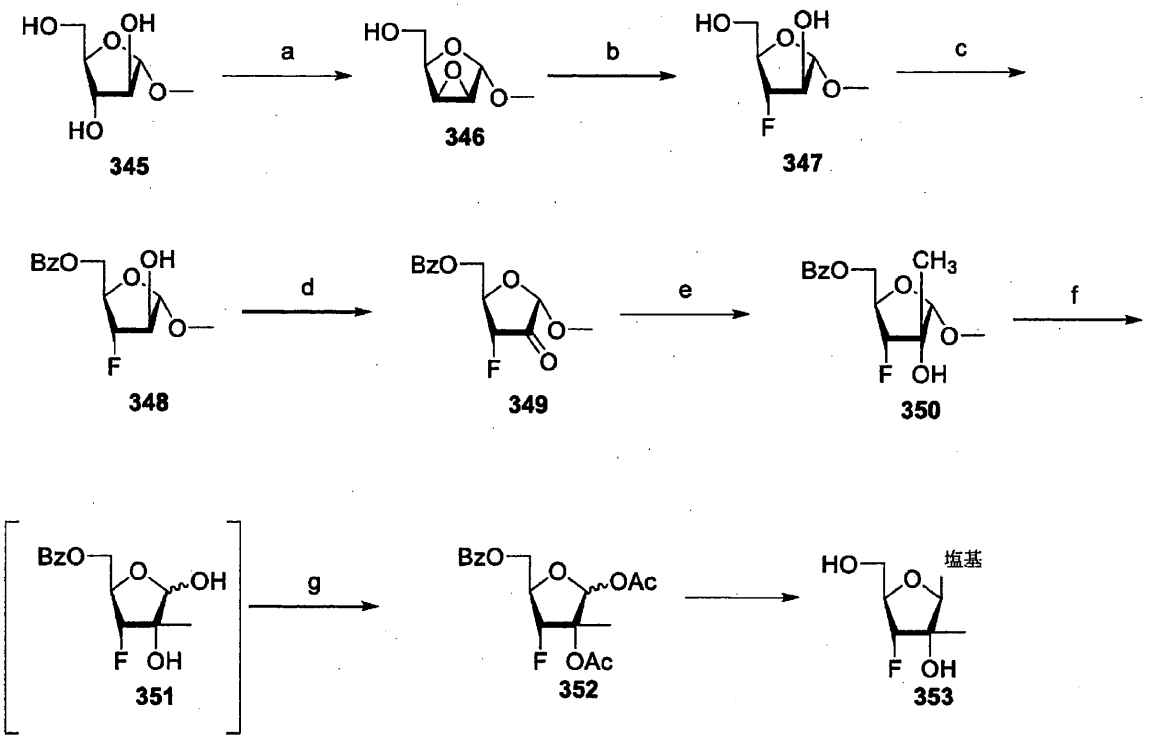
Ｌ－アラニンイソプロピルエステル塩酸塩（０．５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で乾燥フラスコ中の乾燥ＤＣＭに懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１ｍｍｏｌ）で処理した。透明な溶液が形成された後、２－クロロ－１，３，２－オキサチアホスホラン３３３（０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、ボラン－ジメチルスルフィド複合体（２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を更に３０分間撹拌させた。次に、乾燥アセトニトリル中のヌクレオシド（０．４ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（１．５～５当量）を反応物に加えた。反応物をトリエチルアミン／水（１：１　ｖ／ｖ）で１５分間撹拌しながらクエンチした。次いで、溶媒を減圧下で減少させた。次いで、残渣をエタノール（３×１５ｍＬ）と共蒸発させた。所望の生成物を、シリカ上で精製し、０．５％トリエチルアミンを含有するＤＣＭ中のメタノール（３～１５％）で溶出した。

【０６９０】

実施例１１７．

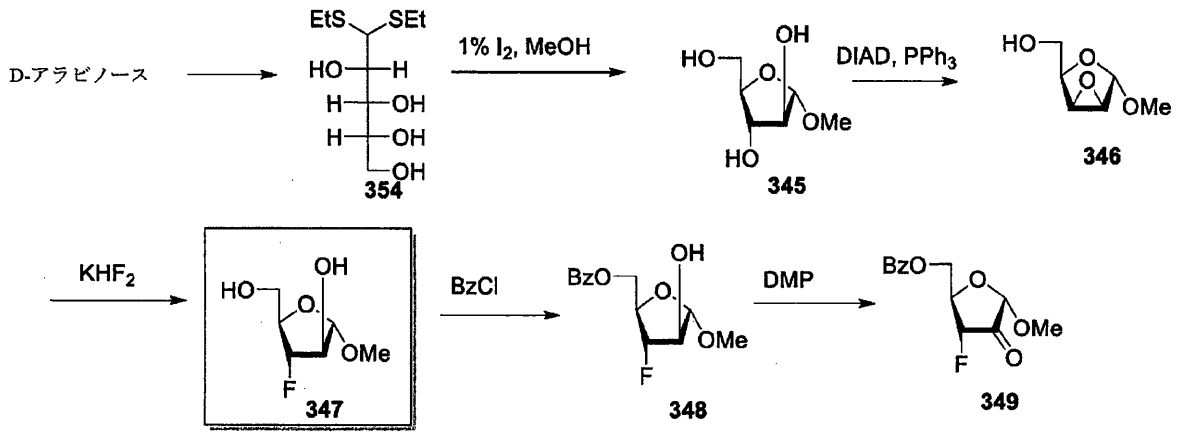
３’－フルオロ－２’－置換リボヌクレオシド類似体の合成

【化４３４】



実施例１１８．

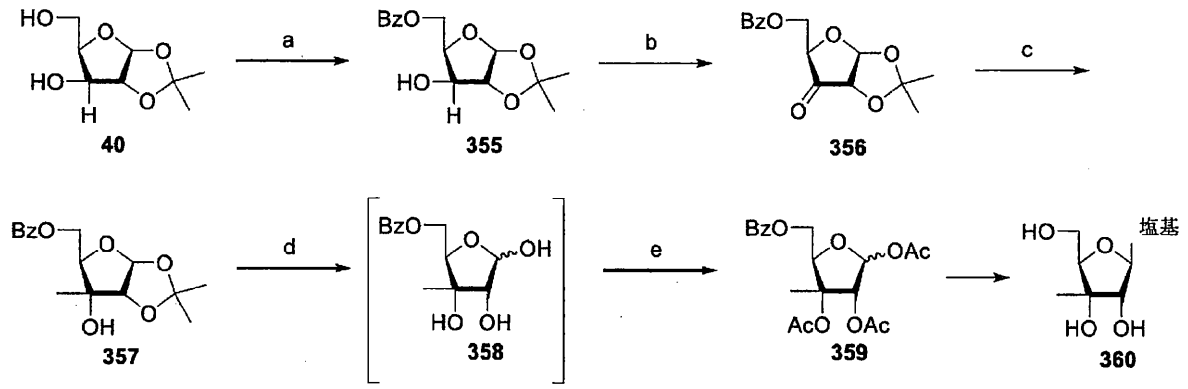
【化４３５】



実施例１１９．

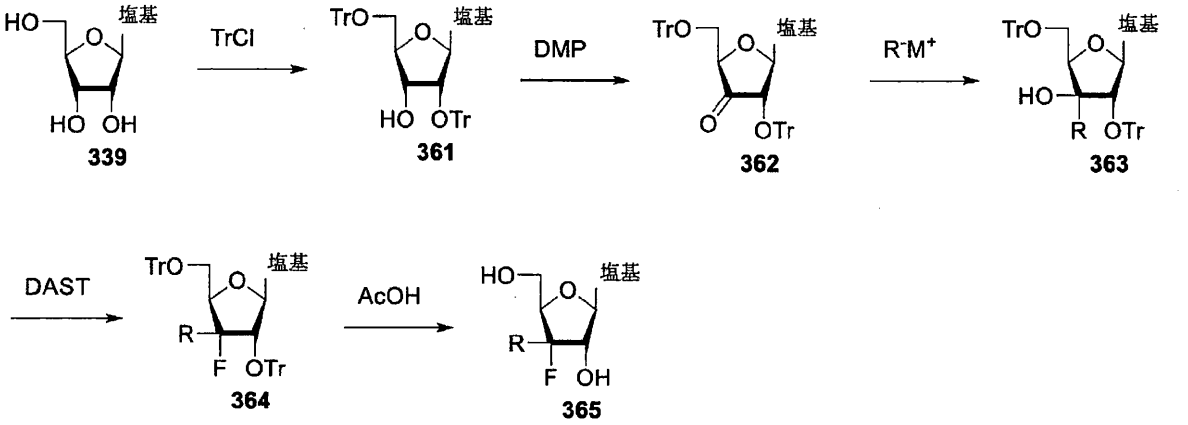
３’－置換リボヌクレオシド類似体の合成

【化４３６】



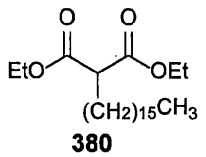
実施例１２０．

【化４３７】



実施例１２１．

【化４３８】

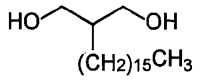


エタノール中の３３．４ｇのナトリウムエトキシド溶液（２１重量％）に、マロン酸ジエチル（１５ｇ）、次いで１－ブロモヘキサデカン（３１．５ｇ）を滴下した。８時間の還流後、エタノールを真空中で蒸発させた。残りの懸濁液を、氷水（２００ｍｌ）と混合し、ジエチルエーテル（３×２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で蒸発させ、粘性油の残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（シリカ：５００ｇ）により、移動相としてヘキサン／ジエチルエーテル（１２：１）を使用して精製し、主化合物を得た。

【０６９１】

実施例１２２．

【化４３９】



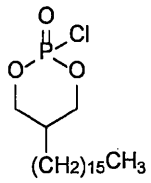
381

２５０ｍＬ丸底フラスコに、ジエチルエーテル（９０ｍｌ）中の水素化アルミニウムリチウム（２．５０３ｇ、６６．０ｍｍｏｌ）を入れて、懸濁液を得た。この懸濁液に、２－ヘキサデシルマロン酸ジエチル（１８．１２ｇ、４７．１ｍｍｏｌ）を滴下し、反応物を６時間還流した。乾燥剤としてＰＭＡ及びＨ２ＳＯ４を使用して、ＴＬＣによって反応を追跡した。過剰な水素化アルミニウムリチウムを、氷水２００ｍｌで破壊した。１５０ｍｌの１０％のＨ２ＳＯ４を加えて、アルミニウム水和物を溶解させた。反応混合物を、ジエチルエーテル（１００ｍｌ×３）によって抽出した。未溶解生成物を含む有機層を濾過した。回収した固体を、酢酸エチルで洗浄した。濾液を、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、シリカ（１００ｇ）カラム上で、（３：１）～（１：１）へのヘキサン：ＥｔＯＡｃで溶出して精製した。

【０６９２】

実施例１２３．

【化４４０】



382

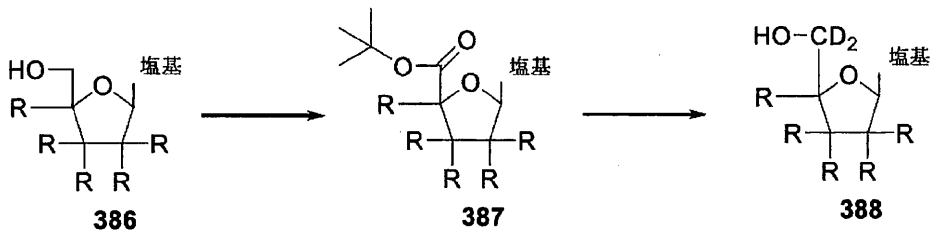
ＤＣＭの１００ｍｌ中の２－ヘキサデシルプロパン－１，３－ジオール（７．０４ｇ、２３．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＣＭの２０ｍｌに溶解した三塩化リン（３．５９ｇ、２３．４３ｍｍｏｌ）を滴下し、続いてトリエチルアミン（６．５３ｍｌ、４６．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間還流した。ＴＬＣ分析では、出発材料が消費され、２つの新しいスポットが形成されたことが示された。混合物を濃縮乾燥し、乾燥ジエチルエーテルに溶解し、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物（８．８５ｇ）を得、更なる精製をすることなく、次のステップに使用した。

【０６９３】

実施例１２４．

５’－重水素化ヌクレオシド類似体の合成

【化４４１】



386 387 388

ヌクレオシドを、塩化メチレン（４０ｍＬ、部分的に可溶）に懸濁した。室温で３０分間撹拌した後、混合物を、ＰＤＣ、無水酢酸、次いでｔｅｒｔ－ブタノールで順次処理した。混合物を、室温で撹拌し続けた。ＴＬＣ（ＤＣＭ中５％メタノール）及びＬＣＭＳに

より、４時間で少量の出発材料しか残留していないことが示された。１５０ｍＬフリット漏斗に充填したシリカゲルのパッドを通して、混合物を濾過した。シリカを、酢酸エチルで溶出した。回収した濾液を、減圧下で濃縮した。粗暗色油を、ヘキサン：酢酸エチル（２：１）から酢酸エチルへの勾配を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィー（２５ｍｍ×１７５ｍｍ）によって精製した。純粋な画分を回収し、濃縮して、白色ガムを得た。材料を高真空下に２日間置き、更なる精製をすることなく、次のステップに使用した。

【０６９４】

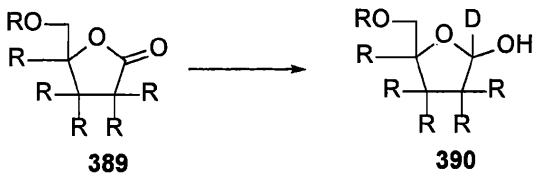
５’－保護されたヌクレオシドを、２００プルーフエタノールに溶解し、次いで、固体の重水素化ホウ素ナトリウムで処理した。混合物が均一になり、次いで、８０℃まで加熱した。１２時間後、白色／淡黄色の沈殿物が形成された。混合物を、室温まで温めた。ＴＬＣ（塩化メチレン中５％メタノール）で、出発材料の完全な変換が示された。混合物を、氷浴で０℃まで冷却し、次いで、酢酸（約１ｍＬ）でゆっくりクエンチした。透明な溶液を室温まで温め、次いで、酢酸エチル（３０ｍＬ）とブライン（３ｍＬ）との間で分配した。有機層を濃縮し、次いで、シリカゲル上のクロマトグラフィー（１９ｍｍ×１８０ｍｍ）により、塩化メチレン中５％メタノールの移動相を使用して精製した。

【０６９５】

実施例１２５．

１’－重水素化ヌクレオシド類似体の合成

【化４４２】



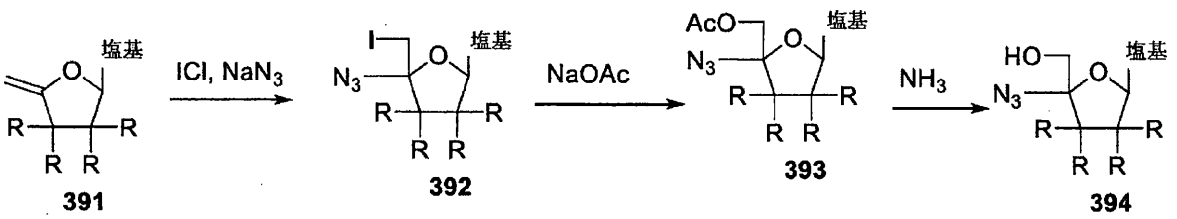
アルゴン雰囲気下で、乾燥フラスコにラクトン（０．０３２５ｍｏｌ）を加え、次いで、乾燥ＴＨＦ（２５０ｍＬ）に溶解した。次いで、－７８℃まで冷却した溶液、及びトルエン（０．０６５ｍｏｌ）中のＤＩＢＡＬ－Ｄ溶液を滴下した。反応物を－７８℃で３～４時間撹拌した。次いで、反応物を、水（３ｍＬ）をゆっくりと加えながらクエンチした。次いで、反応物を室温まで温めながら撹拌した。次いで、混合物を、２容量のジエチルエーテルで希釈し、次いで、等容量の飽和ナトリウムカリウムタルトレート溶液に注いだ。有機層を分離し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン／エチルアセテートで溶出するシリカ上で精製した。

【０６９６】

実施例１２６．

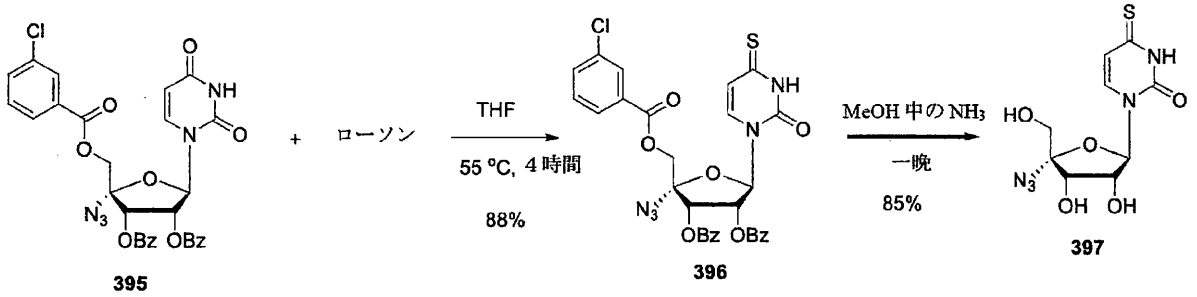
４’－置換ヌクレオシド類似体の合成

【化４４３】



実施例１２７．

【化４４４】



１－（４’－アジド－５’－Ｏ－（３－クロロ）ベンゾイル－２’，３’－Ｏ－ジベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）４－チオウラシル（３９６）：ナシ型フラスコに窒素雰囲気下で１－（４’－アジド－５’－Ｏ－－（３－クロロ）ベンゾイル－２’，３’－Ｏ－ジベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）ウラシル（１．０８ｇ、１．７０９ｍｍｏｌ）、ローソン試薬（０．７６ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４０ｍＬ）を入れ、５５℃の油浴に置いた。ＴＬＣでモニターした反応は、約４時間後に完了した。次いで、混合物を回転蒸発によって濃縮して、油を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーヘキサン中２０～２５％ＥｔＯＡｃによって精製して、１－（４’－アジド－５’－Ｏ－（３－クロロ）ベンゾイル－２’，３’－Ｏ－ジベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）４－チオウラシル（１．０４ｇ、９４％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ　９．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９１（ｍ，５Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）。

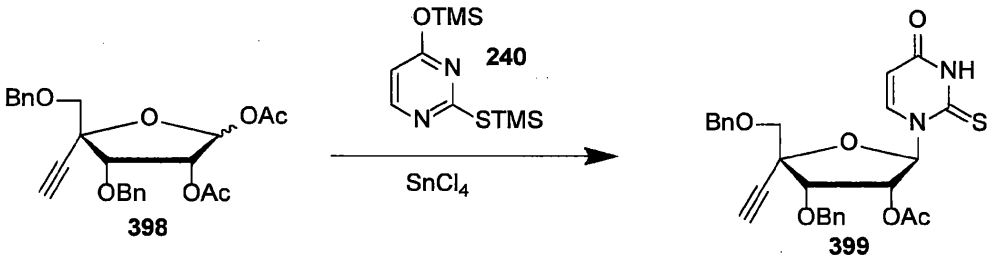
【０６９７】

１－（４’－アジド－β－Ｄ－リボフラノシル）４－チオウラシル（３９７）：メタノール（３２ｍｌ）の１－（４’－アジド－５’－Ｏ－（３－クロロ）ベンゾイル－２’，３’－Ｏ－ジベンゾイル－β－Ｄ－リボフラノシル）４－チオウラシル（１．０４ｇ、１．６０５ｍｍｏｌ）の０℃での撹拌溶液に、メタノール性アンモニア（７ｍＬ、ＭｅＯＨ中７Ｍ）を加えた。混合物を室温まで温め、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶離液：塩化メチレン中のメタノール（５～８％）の段階的勾配］によって精製して、純粋な１－（４’－アジド－β－Ｄ－リボフラノシル）４－チオウラシル（４１０ｍｇ、８５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）；δ　７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）；δ　１９２．４，１４９．８，１３６．６，１１４．７，１００．８，９２．１，７４．６，７３．３，６４．９。Ｃ$_{9}$Ｈ$_{11}$Ｏ$_{5}$Ｎ$_{5}$ＮａＳ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$の場合のＨＲＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３２４．０３７３。実測値：３２４．０３７２。

【０６９８】

実施例１２８．

【化４４５】

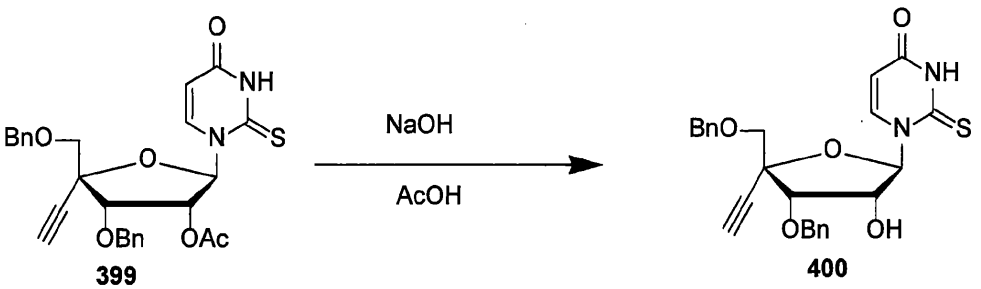


丸底フラスコに、２－チオウラシル（１．２８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、$(NH_4)_2SO_4$（６６ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、及びビス（トリメチルシリル）アミン（２１ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を、窒素下で充填した。混合物を、青緑色溶液が形成されるまで、一晩（１６時間）撹拌しながら還流した。混合物を室温まで冷却し、揮発物を回転蒸発させ、続いて高真空により除去して、ペルシリル化２－チオウラシルを水色液体として得た。定量的収率が推定され、この化合物を次のステップで直ちに使用した。

【０６９９】

１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）中の３９８（２．１９ｇ、５．００ｍｍｏｌ）の溶液を、調製したばかりの２４０に窒素下で加え、得られた濁った混合物を撹拌しながら０℃まで冷却した。塩化スズ（ＩＶ）（１．１７ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）を、撹拌した混合物にシリンジを介して１分間にわたって加え、混合物を室温まで温めた。２０時間撹拌した後、混合物を７５ｍＬのＤＣＭで希釈し、固体の$NaHCO_3$及びセライト（各々２．０ｇ）を、激しく撹拌した反応混合物に注意深く加えた。混合物を０℃まで冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液（１．２ｍＬ）を、激しく撹拌した混合物に滴下した。混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、これをＤＣＭ（３０ｍＬ）ですすいだ。合わせた濾液を、回転蒸発によって濃縮して、約５ｇの粗オレンジ色油を得た。粗製物をＤＣＭに取り込み、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの自動フラッシュクロマトグラフィー（８０ｇカラム、ヘキサン中５～５０％ＥｔＯＡｃの勾配）により、３９９（２．２１ｇ、８３％）を純度９５％の白色フレーク状固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．１７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，８Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３ Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３７９．１（[Ｍ－チオウリジン]$^+$）。

【化４４６】



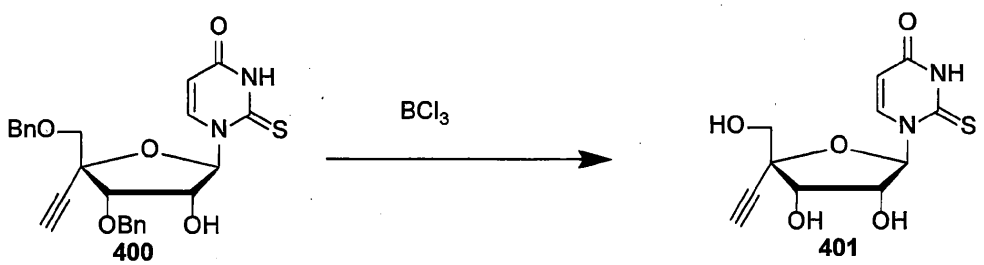
【０７００】

１，４－ジオキサン（２２７ｍＬ）及び水（３８ｍＬ）中の３９９（２．２１ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）の室温での撹拌溶液に、１．０Ｍ ＮａＯＨ水溶液（３８ｍＬ、３８ｍｍ

ｏｌ）を一気に加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、ＡｃＯＨ（２．１７ｍＬ、３８ｍｍｏｌ）を滴下により中和した。

混合物を３０分間撹拌し、次いで回転蒸発によって濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃと水（各々１００ｍＬ）との間で分配した。有機層を除去し、水層をＥｔＯＡｃ（１×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮して、２．５ｇの粗材料を得た。粗製物をＤＣＭに取り込み、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの自動フラッシュクロマトグラフィー（８０ｇカラム、ヘキサン中５～５０％ＥｔＯＡｃの勾配）により、４００（１．５７ｇ、７７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．２１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，８Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｔｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４６５．１（［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$）。

【化４４７】



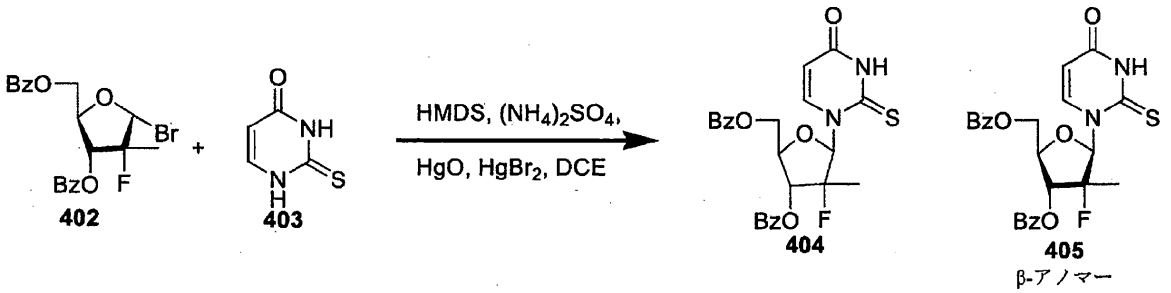
【０７０１】

ＤＣＭ（６８ｍＬ）中の４００（１．５７ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の窒素下、－７８℃での撹拌溶液に、シリンジを介してＤＣＭ中のBCl_3の１．０Ｍ溶液（１６．９ｍＬ、１６．９ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－７８℃で３時間撹拌し、次いで７：１０ｖ／ｖピリジン／ＭｅＯＨ混合物（６８ｍＬ）をゆっくりと滴下することによりクエンチした。混合物を撹拌しながら室温まで温め、回転蒸発によって濃縮して、１１ｇの粗油を得た。粗製物を９：１ ＤＣＭ：ＭｅＯＨに取り込み、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの自動フラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇカラム、ＤＣＭ中１０～２５％ＭｅＯＨの勾配）によりバルク不純物を除去した。所望の生成物を含有する画分を収集し、濃縮して、２ｇの半純粋な生成物を得た。この粗製物をＭｅＯＨに取り込み、セライト上に固定化した。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの第２の自動フラッシュ クロマトグラフィー（４０ｇカラム、ＤＣＭ中の２．５～２５％ＭｅＯＨの勾配）により、４０１（０．６２２ｇ、６５％）を粉末状の白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，CD_3OD）δ １７８．２，１６２．３，１４２．７，１０６．９，９４．７，８５．６，８０．６，７９．２，７６．４，７１．０，６５．８。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２８５．０（［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$）。

【０７０２】

実施例１２９．

【化４４８】



１０ｍｇの硫酸アンモニウムを含むＨＭＤＳ（２５．９ｍＬ、１Ｍ）中のチオウラシル（３．４８ｇ、２７．２ｍｍｏｌ、２．２当量）の撹拌懸濁液を、アルゴン下で加熱還流した。２時間後、得られた透明な溶液を冷却し、濃縮して白色ペーストを得た。次いで、ＤＣＥ（４０ｍＬ）中のブロモ糖（５．４ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２×１０ｍＬのＤＣＥ洗浄物とともにカニューレを介してチオウラシルフラスコに加えた。反応物に酸化水銀（３．４８ｇ、１６ｍｍｏｌ、１．３当量）を入れ、臭化水銀（３．５６ｇ、９．８８ｍｍｏｌ、０．８当量）を加え、反応物に還流冷却器を取り付け、還流した。１６時間後、冷却し、メタノールと水との３：１混合物１００ｍＬでクエンチした。３０分間撹拌した後、反応物を３００ｍＬの水で希釈し、ジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗反応物をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２～１０％メタノール）によって精製して、正しい質量を有する２つの化合物の混合物として２．５ｇのヌクレオシドを得た。更なるシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中２０～７０％酢酸エチル）により、７８５ｍｇの化合物４０４（１３％）及び８０５ｍｇの化合物４０５（１３％）を得た。

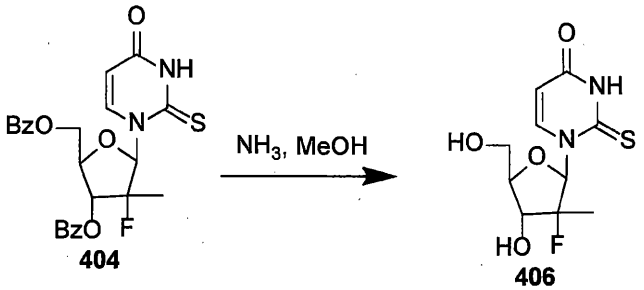
【０７０３】

化合物４０４ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．０３（ｄｄ，Ｊ＝３４．２，７．８Ｈｚ，４Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－４．４８（ｍ，４Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝２１．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７０４】

化合物４０５ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．０６（ｄｄ，Ｊ＝２６．３，８．０Ｈｚ，５Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．３３（ｍ，７Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝２１．８，８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．３５（ｍ，５Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝２２．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【化４４９】

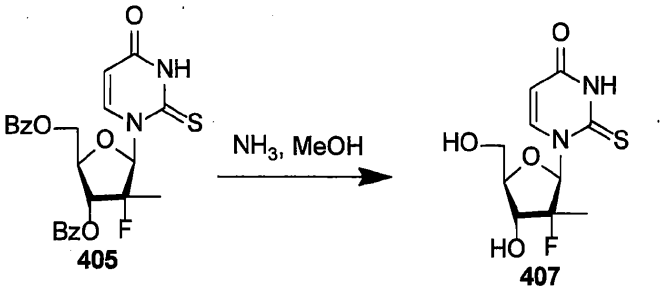


【０７０５】

メタノール（１６ｍＬ、０．１Ｍ）中の７Ｍアンモニア中の化合物４０４（７８５ｍｇ

、１．６２ｍｍｏｌ）の懸濁液を調製した。１６時間後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ｄｃｍ中５～２０％メタノール）によって精製し、２２０ｍｇのジオール（４９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝２８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．４２（ｍ，３Ｈ）。Ｃ$_{10}$Ｈ$_{13}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{4}$Ｓの場合のＬＣＭＳ計算値２７６．０６　実測値２７７．００　Ｍ＋１；２７４．９０　Ｍ－１

【化４５０】



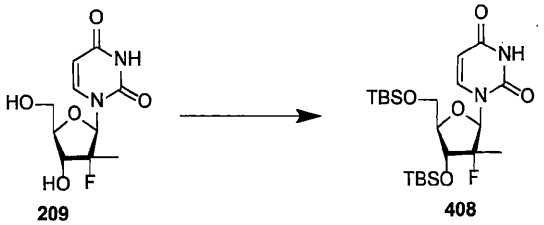
【０７０６】

メタノール（１６ｍＬ、０．１Ｍ）中の７Ｍアンモニア中の化合物４０５（８０５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の懸濁液を調製した。１６時間後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ｄｃｍ中の５～２０％メタノール）によって精製して、２１０ｍｇのジオール（４６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　７．８９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．２３（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝２２．３Ｈｚ，３Ｈ）。Ｃ$_{10}$Ｈ$_{13}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{4}$Ｓの場合のＬＣＭＳ計算値２７６．０６　実測値２７４．９０　Ｍ－１、　化合物２３６のホスホルアミデートプロドラッグは、実施例９３の一般的手順を使用して合成することができ、化合物２３６のトリホスフェートは、実施例９８の一般的手順を使用して合成することができる。

【０７０７】

実施例１３０．

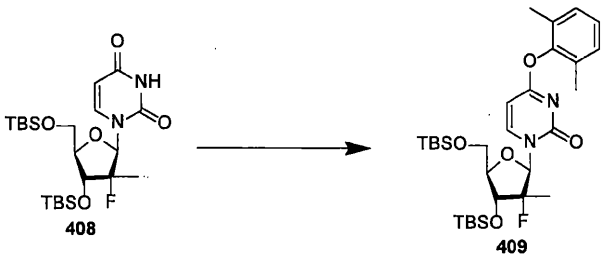
【化４５１】



ジクロロメタン（１４．６ｍＬ、０．５Ｍ）中のヌクレオシド（１９０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＤＭＡＰ（８９ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、イミダゾール（１２４ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、及びＴＢＳＣｌ（２４２ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を順次入れ、　一晩撹拌した。１８時間後、反応物を濃縮し、エーテルで希釈し、濾過した。リキュールを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーヘキサン中の５～５０％酢酸エチルによって精製して、２００ｍｇ（５７％）の所望のビスＴＢＳヌクレオシドを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ

），４．１７－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．６４（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝２１．７Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１８Ｈ），０．１０（ｓ，１２Ｈ）。

【化４５２】



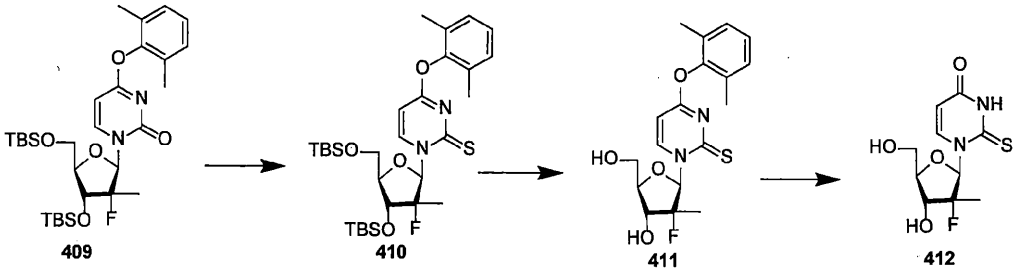
【０７０８】

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の４０８（２００ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（１００ｍｇ、０．８１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１２０μｌ、０．８５９ｍｍｏｌ）を充填した。透明な溶液を０℃まで冷却し、次いで２，４，６－トリイソプロピルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２４８ｍｇ、０．８１８ｍｍｏｌ）を充填した。反応物を１８時間撹拌し、次いで０℃まで冷却した。ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２，６－ジメチルフェノール（１５０ｍｇ、１．２２８ｍｍｏｌ）、ＤＡＢＣＯ（９．１８ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１７１μｌ、１．２２８ｍｍｏｌ）の０℃溶液を調製し、反応物に滴下した。反応物を３時間撹拌し、次いで冷５０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び１００ｍＬのＤＣＭでクエンチした。分離した有機層をブラインで１回洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。

【０７０９】

得られた油をヘキサン中５～５０％のＥｔＯＡｃで精製して、２３４ｍｇのフェノールエーテルをガラスとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，３Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｓ，６Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝２１．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝２７．３Ｈｚ，１８Ｈ），０．１５（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，１２Ｈ）。

【化４５３】



【０７１０】

トルエン（６．６ｍＬ、０．０５Ｍ）中の４０９（２００ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にローソン試薬（２０４ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）を入れ、１１０℃まで加熱した。３時間後、反応物を冷却し、セライト１ｇ上で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー１～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって精製して、少量のリン不純物を含有する合計２００ｍｇの物質を得て、これを続行した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．４２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，３Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３４

－３．９５（ｍ，４Ｈ），２．１１（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０６－０．８２（ｍ，１８Ｈ），０．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．１Ｈｚ，１２Ｈ）。

【０７１１】

ＴＨＦ（６．６ｍＬ、０．５Ｍ）中の４１０（２００ｍｇ、約０．３３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（８２１μＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、０．８２１ｍｍｏｌ）を充填した。反応物を１８時間撹拌し、１ｇのセライト上で濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーＤＣＭ中２～７％メタノールを介して精製して、少量のテトラブチルアンモニウム塩を含む材料１００ｍｇ（約８０％、２ステップ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．６０－６．４１（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．９１－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｓ，６Ｈ），１．４２（ｄｄ，Ｊ＝２２．２，１．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７１２】

アセトニトリル（２．６ｍＬ）中のシン－ｏ－ニトロベンザルドキシム（１３１ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（９９μｌ、０．７８９ｍｍｏｌ）を入れて、オレンジ色の溶液を得た。１５分後、得られた溶液を、アセトニトリル（２．６ｍＬ）中の４１１（１００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に滴下した。

【０７１３】

３時間後、反応物を５００ｍｇのセライト上で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーＤＣＭ中２～２０％メタノールによって精製して、４５ｍｇの４１２（６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ　８．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝２２．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ　Ｃ$_{10}$Ｈ$_{13}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{4}$Ｓ［Ｍ－Ｈ$^{+}$］；計算値：２７７．１、実測値：２７７．０。

【０７１４】

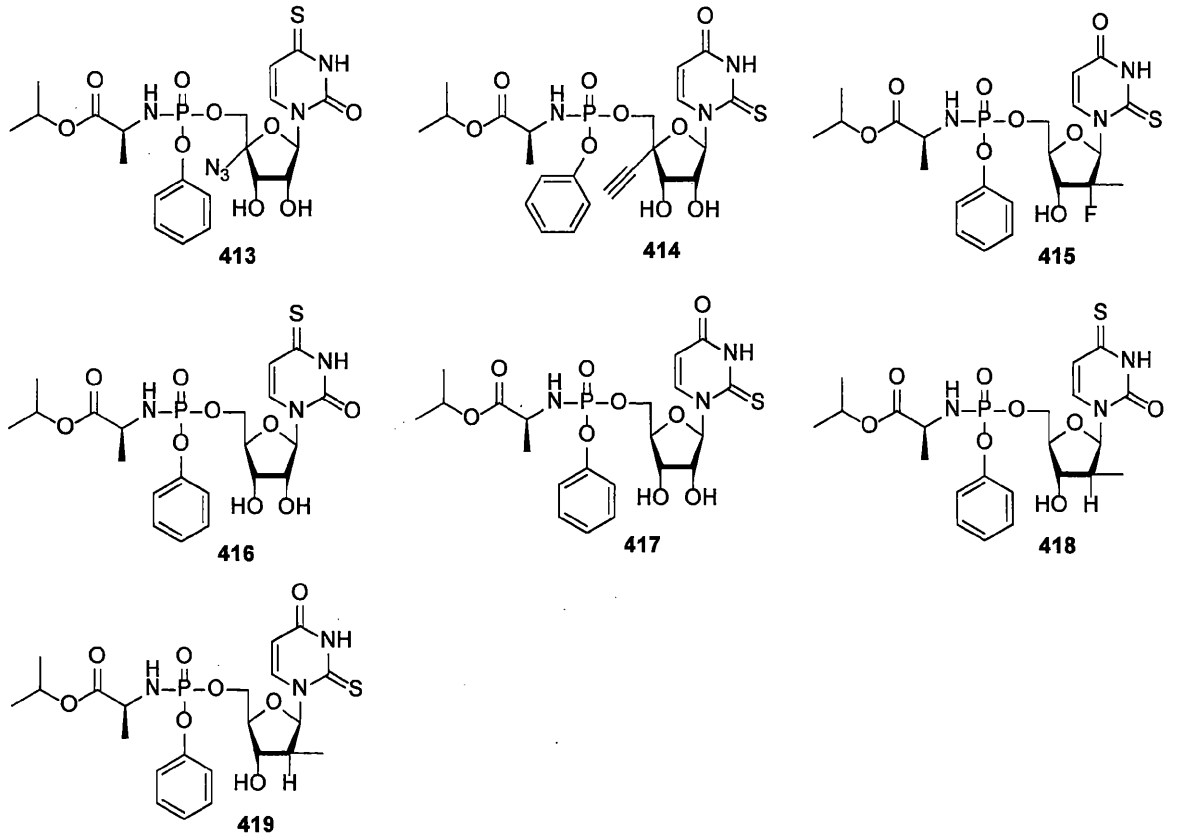
化合物４１２のトリホスフェートは、デング熱ウイルス感染症に対する活性を有する。

【０７１５】

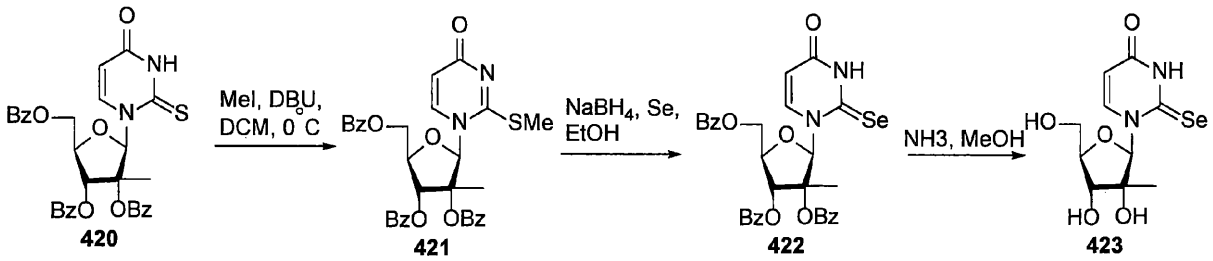
実施例１３１．

一般的な手順を利用して合成された５’－ホスホルアミデートプロドラッグ：

【化４５４】



実施例１３２．
２’－メチル－２－セレノウリジンの合成：
【化４５５】



【０７１６】
４２１の合成。無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３５ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－メチル－２－（４－オキソ－２－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジイルジベンゾエート４２０（２．８９９ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ヨードメタン（３．０８ｍｌ、４９．４ｍｍｏｌ）を加え、０℃まで冷却した。次いで、ＤＢＵ（１．１０６ｍｌ、７．４１ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃で１時間撹拌した。１５ｍＬの水の添加により反応を停止させ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。水層を分離し、有機層を水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２５ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮して、油を得、これを、ヘキサン中０～５０％ＥｔＯＡＣの直線勾配を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、純粋な４２１を白色固体（２．６７８ｇ、収率９０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．１１－７．９８（ｍ，４Ｈ），７．８３－７．７９（ｍ，２Ｈ），７

．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．６３（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ）。１３Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１６７．７，１６６．２，１６５．５，１６５．３，１６２．９，１３８．５，１３４．０，１３３．９，１３０．１，１２９．９，１２９．８，１２９．６，１２９．４，１２９．３，１２８．９，１２８．８，１２８．６，１２８．４，１０９．６，９１．２１，８５．５，８０．５，７７．５，７７．２，７６．９，７４．７，６２．６，１９．４，１５．４。

【０７１７】

４２２の合成。無水エタノール（１０ｍｌ）を０℃まで冷却し、アルゴンを１５分間通気して脱酸素し、この溶液を、氷浴で冷却した灰色粉末セレン（０．２６３ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロホウ酸ナトリウム（０．１３２ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。３０分間撹拌した後、この溶液を脱酸素した４２１（１．０００ｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）の純固体に０℃で注意深く加え、０℃で１０分間撹拌し、次いで一晩室温まで温めた。ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）は、生成物Ｒ$_f$＝０．７１を示した。混合物をアルゴンでバブリングして、１時間Ｈ$_2$Ｓｅを除去し、ＥｔＯＡＣ（３０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）、続いてブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡＣ（３０ｍＬ）で再抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮して、粗固体を得、これをジクロロメタン中のメタノールの０～１０％直線勾配を使用してシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して、４２２を淡黄色固体として得た。固体を、ＥｔＯＡＣ及びヘキサンを使用してカラムクロマトグラフィーによって再精製して、少量の不純物を除去し、純粋な４２２を収率９９％で得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．３６（ｍ，７Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，２Ｈ），５．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．５９（ｍ，３Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ）。

【０７１８】

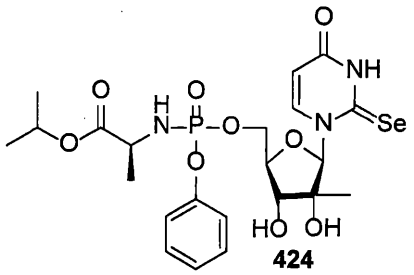
４２３の合成。メタノール（１０ｍＬ）中の７Ｎ　ＮＨ$_3$中の４２２（０．９５０ｇ、１．５００ｍｍｏｌ）の溶液を、密閉管中で４０℃で一晩加熱した。ＴＬＣ（１０％ＭｅＯＨ：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）は、生成物Ｒ$_f$＝０．２、出発材料Ｒ$_f$＝０．７の完全な変換を示した。反応混合物を濃縮し、得られた粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$　中のメタノールの０～２０％直線勾配で溶出して、４２３を淡黄色固体として得た（０．３５０ｇ、収率７２．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．０８－３．６９（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：１７９．３，１６１．７６，１４３．８，１１１．１，１００．５，８５．４，８１．８，７４．５，６１．４，２３．５；ＨＲＭＳ［Ｍ＋Ｎａ］$^+$Ｃ$_{10}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$の場合のＮａＳｅ計算値：３４４．９９６０１，観測値：３４４．９９６３２。

【０７１９】

実施例１３３．

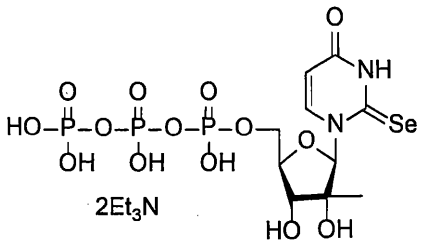
一般的な手順を利用して合成された５’－ホスホルアミデートプロドラッグ：

【化４５６】

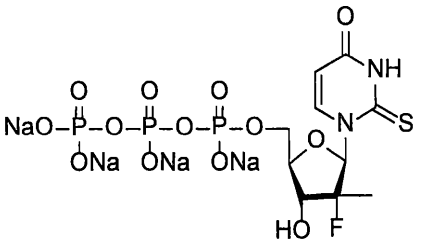


424

実施例１３４．
一般的な手順を利用して合成された５’－トリホスフェート：
【化４５７】

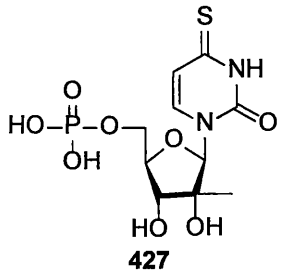


425



426

実施例１３５．
２’－メチル－４－チオウリジン－５’－モノホスフェートの合成：
【化４５８】



427

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－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）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．２０５ｇ、０．７４７ｍｍｏｌ）を充填した１０ｍＬの火炎乾燥した洋ナシ型フラスコに、ＰＯ（ＯＭｅ）$_3$（１．８６８ｍｌ）を加えて、明るい黄色の溶液を得た。これを０℃まで冷却し、次いでＰＯＣｌ$_3$（０．１３９ｍｌ、１．４９５ｍｍｏｌ）を滴下して、依然として明るい黄色の溶液を得た。０℃で４．５時間撹拌した後、ＴＬＣはＳＭを示さなかった。粗混合物を３０ｍＬの冷ＤＩ水に注いだ。５分間撹拌した後、それを分液漏斗に移し、ＣＨＣｌ$_3$（３０ｍＬ）を加えた。水層を再度ＣＨＣｌ$_3$（３０ｍＬ）で洗浄した。次いで、濃ＮＨ$_4$ＯＨを滴下することによって、水層を約ｐＨ＝７．２に中和した。

【０７２０】

混合物をＣＨＣｌ$_3$（３０ｍＬ）で１回再抽出した。水層を真空中で濃縮して、淡黄色固体を得た。固体をＭｅＯＨ（６０ｍＬ）とともに１時間撹拌し、次いでそれを焼結ガラスを通して濾過した。濾液をセライトで処理し、真空中で濃縮した。粗材料を、ＳｉＯ$_2$カラムクロマトグラフィーによって精製し、１００％ＤＣＭ～１００％ＩＰＡ～ＩＰＡ／ＮＨ$_4$ＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ＝８／１／１～７／２／１で溶出して、生成物及びいくつかの他の無

機物（白色）を得た。次いで、材料をＭｅＯＨで希釈し、セライトを加えた。粗物質を真空中で濃縮し、１００％ＩＰＡ～ＩＰＡ／ＮＨ$_4$ＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ＝９／１／１～８／１／１～７／２／１によって精製した。生成物を含有する画分を集め、真空中で濃縮し、ＭｅＯＨと共蒸発させて、黄色油を得、これを水に溶解し、一晩凍結乾燥して、４２７（２５ｍｇ）を黄色固体として得た。

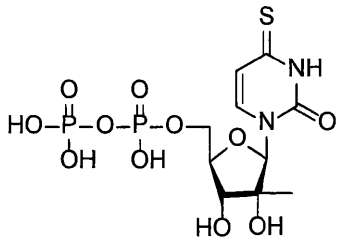
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）；δ　７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９４（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）；δ　１９２．３，１５０．２，１３６．７，１１４．８，９３．２，８３．１，８０．３，７３．０，６３．３，２０．３。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）；δ　１．２７。Ｃ$_{10}$Ｈ$_{14}$Ｏ$_8$Ｎ$_2$ＰＳ［Ｍ－Ｈ］$^+$の場合のＨＲＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３５３．０２１４。実測値：３５３．０２１３。

【０７２１】

実施例１３６．

２’－メチル－４－チオウリジン－５’－ジホスフェートの合成：

【化４５９】



428

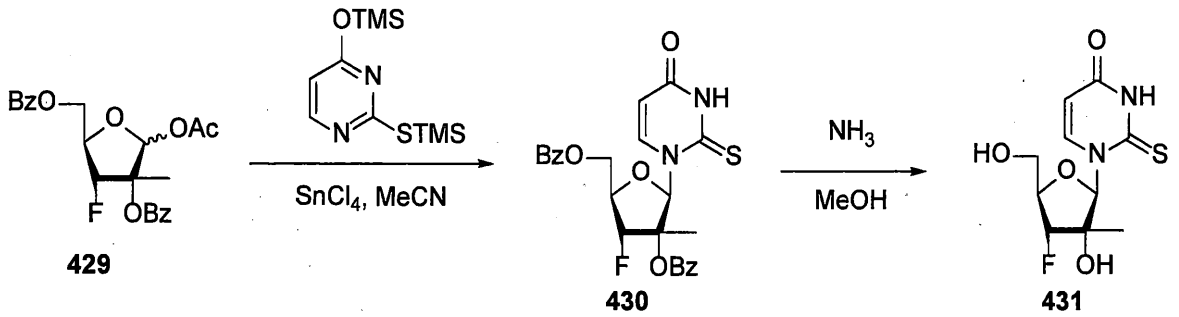
ＤＭＦ（１．１ｍＬ、０．１Ｍ）中の４２７（３９ｍｇ、１１０μｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリブチルアミン（２６２μＬ、１．１ｍｍｏｌ）を充填した。反応物を２５分間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。得られたペーストをＤＭＦ（１．１ｍＬ、０．１Ｍ）に再溶解し、カルボニルジイミダゾール（８９ｍｇ、５５０μｍｏｌ）を入れて、透明な溶液を得た。２４時間撹拌した後、メタノール（１５０μＬ、１．４ｍｍｏｌ）を滴下した。２時間後、反応物にリン酸トリブチルアンモニウム（１２ｍＬ、ＤＭＦ中０．５Ｍ、２．２ｍｍｏｌ）を入れて、濁った溶液を得た。反応物を２日間撹拌し、次いで溶媒を除去し、粗ペーストをＤＥＡＥカラムに充填し、５０～４５０ｍＭのＴＥＡＢから溶出して、ジホスフェートのトリエチルアンモニウム塩を得た。ジホスフェートをナトリウム塩に変換して、０℃でＮａ$^+$Ｄｏｗｅｘのカラムを通して溶出して、２８ｍｇ収率５１％のジホスフェートのナトリウム塩を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ７．７３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｓ，３Ｈ）。^{32}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）－６．５５（ｄ，Ｊ＝２３．０Ｈｚ），－１１．０２（ｄ，Ｊ＝２２．９Ｈｚ）。ＨＲＭＳ　Ｃ$_{10}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_2$Ｏ$_{11}$Ｐ$_2$Ｓ［Ｍ$^-$］；計算値：４３２．９９５、実測値：４３２．９８８。

【０７２２】

実施例１３７．

【化４６０】



429 430 431

２－チオウラシル（１．０２５ｇ、８．０ｍｍｏｌ）を、ヘキサメチルジシラザン（１６．７７ｍＬ、８０．０ｍｍｏｌ）中の硫酸アンモニウム（０．０５３ｇ、０．４００ｍｍｏｌ）と混合し、混合物を１６時間加熱還流することによってペルシリル化した。得られた水色の溶液を室温まで冷却し、揮発物を回転蒸発、続いて高真空により除去して、ペルシリル化２－チオウラシルを水色の液体として得、これは、^{1}ＨＮＭＲ分析により純度＞９５％であった。この材料全体を次のステップで直ちに使用した。

【０７２３】

１，２－ジクロロエタン（２０．０ｍＬ）中の粗製の調製したばかりのペルシリル－２－チオウラシル（８．０ｍｍｏｌ）の、窒素下、室温での撹拌溶液に、１，２－ジクロロエタン中の４２９（１．６６６ｇ、４．００ｍｍｏｌ）の溶液を一気に加えた。撹拌溶液を０℃まで冷却し、$SnCl_4$（０．９４ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）をシリンジを介して滴下した。混合物を室温まで温め、一晩１６時間撹拌した。次いで、混合物を０℃まで再冷却し、$NaHCO_3$飽和水溶液（４０ｍＬ）で注意深くクエンチした。混合物を室温まで温め、１時間激しく撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮して、３．５ｇの粗残渣を得た。粗残渣をＤＣＭに取り込み、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの自動フラッシュクロマトグラフィー（８０ｇカラム、ヘキサン中５～５０％ＥｔＯＡｃの勾配）により、４３０（０．７０８ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、収率３７％）を白色フレーク状固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ分析により、純度約９５％を示し、化合物の全体を次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４５（ｍ，５Ｈ），５．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，Ｊ＝５２．０Ｈｚ，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．６８（ｍ，３Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７２４】

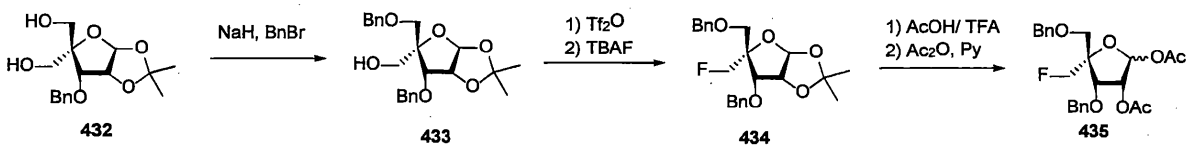
密封可能な圧力管に撹拌棒、ＭｅＯＨ中の４３０（０．７０８ｇ、１．４６１ｍｍｏｌ）及び７Ｎアンモニア溶液（２０ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）を０℃で充填した。管を密閉し、室温まで温め、室温で３日間撹拌した。次いで、管を４５℃で５時間加熱し、室温まで再冷却し、回転蒸発により濃縮して、７００ｍｇの粗製物を得た。粗製物をＭｅＯＨに溶解し、セライト上に固定化した。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの自動フラッシュクロマトグラフィー（２４ｇカラム、ＤＣＭ中の０～１０％ＭｅＯＨの勾配）により、約４５０ｍｇの部分的に脱保護された２’－モノベンゾエート生成物を得た。この化合物を、撹拌棒及びＭｅＯＨ（２０ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）中の７Ｎアンモニア溶液を有する密閉可能な圧力管に置いた。混合物を撹拌しながら加熱し、反応が完了するまで徐々に熱を高めた：４５℃で２４時間、５５℃で２４時間、最後に７５℃で２４時間。混合物を室温まで冷却し、回転蒸発によって濃縮して、５００ｍｇの褐色油を得た。粗製物をＭｅＯＨに溶解し、セライト上に固定化した。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈでの自動フラッシュクロマトグラフィー（２４ｇカラム、ＤＣＭ中の０～１０％ＭｅＯＨの勾配）により、１６０ｍｇのほぼ純粋な

化合物を得た。これを再度ＭｅＯＨに取り込み、セライト上に固定化した。Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈ上の第２の自動フラッシュカラム（１２ｇカラム、ＤＣＭ中の０～７％ＭｅＯＨの勾配）により、一部の溶媒が吸蔵された白色固体１１５ｍｇを得た。固体を水に溶解し、ドライアイス／アセトン浴中で凍結し、凍結乾燥して、４３１（０．１０２ｇ、０．３６９ｍｍｏｌ、２ステップで収率９．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．７０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），５．４７（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄｄ，Ｊ＝５２．９Ｈｚ，８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｂｒ ｍ，１Ｈ），３．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，５．４Ｈｚ，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，４．９Ｈｚ，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｓ，３Ｈ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ ７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｄｄ，Ｊ＝５２．４，８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ １７６．５，１６２．２，１４１．８，１０６．９，９４．２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），９１．３（ｄ，Ｊ＝１９０．６Ｈｚ），７９．９（ｄ，Ｊ＝２４．３Ｈｚ），７８．６（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），５９．０，１９．５；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ－２１２．３７（ｄｄ，Ｊ＝５２．３Ｈｚ，１４．３Ｈｚ）；Ｃ$_{10}$Ｈ$_{13}$ＦＮ$_{2}$Ｏ$_{4}$ＳＮａ［Ｍ ＋ Ｎａ］$^{+}$の場合のＨＲＭＳ計算値：２９９．０４７２３、実測値：２９９．０４７４３。

【０７２５】

実施例１３８．

【化４６１】



432 433 434 435

３，５－ジ－Ｏ－ベンジル－４－Ｃ－ヒドロキシメチル－１，２－Ｏ－イソプロピリデン－α－Ｄ－リボフラノース：無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３－Ｏ－ベンジル－４－Ｃ－ヒドロキシメチル－１，２－Ｏ－イソプロピリデン－α－Ｄ－リボフラノース（１０．０ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）の－５℃の溶液に、ＮａＨの懸濁液（鉱油中６０％（ｗ／ｗ）、３０分間に２回、合計１．４８ｇ、３７．１ｍｍｏｌ）を加えた。臭化ベンジル（４．４ｍＬ、３７．１ｍｍｏｌ）を滴下し、室温での撹拌を３時間続け、その後、氷冷水（５０ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を乾燥させた（Ｎａ２ＳＯ４）。蒸発後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中１５～２０％ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ）で溶出して、生成物４３３（８．８４ｇ、６９％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ ７．３７－７．２５（ｍ，１０Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）。

【０７２６】

３，５－ジ－Ｏ－ベンジル－４－Ｃ－フルオロメチル－１，２－Ｏ－イソプロピリデン－α－Ｄ－リボフラノース：ＣＨ２Ｃｌ２（１９０ｍＬ）中の４３３（７．８７ｇ、１９

．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（２．３７ｍＬ、２９．５ｍｍｏｌ）及び無水トリフルオロメタンスルホン酸（３．６４ｍＬ、２１．６２ｍｍｏｌ）を０℃で連続して加えた。反応混合物を０℃で約４５分間撹拌し、次いで、ＴＬＣは、単一のより速く移動する化合物への反応の完了を示した。

【０７２７】

その後、混合物を水及びブラインで洗浄した。

【０７２８】

合わせた水層をＣＨ２Ｃｌ２で逆抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、減圧下で濃縮して、薄茶色の固体を得た。

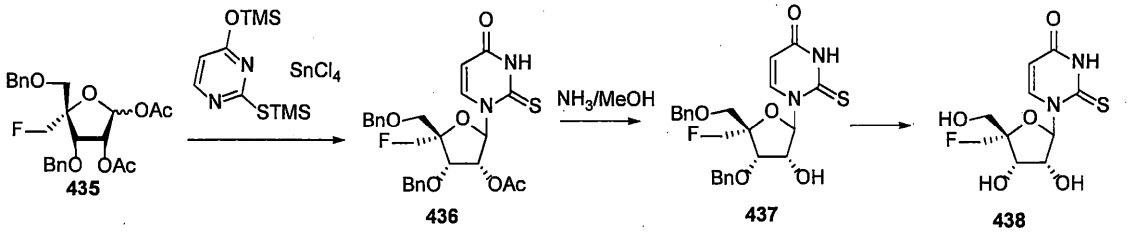
【０７２９】

前のステップから得られた固体をアセトニトリル（１００ｍｌ）に溶解した。ＴＨＦ（７８ｍＬ、７８．０ｍｍｏｌ）中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの１Ｍ溶液を加え、反応混合物を約５０℃で一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、暗色油状残渣のシリカゲルクロマトグラフィー［ヘキサン中１０～１５％ＥｔＯＡｃ］により、４３４（４．３ｇ、５５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ　７．３４－７．２６（ｍ，１０Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，４８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．４７（ｍ，５Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ－２８．４６（ｔ，Ｊ＝４８．８Ｈｚ）。

【０７３０】

１，２－ジ－Ｏ－アセチル－３，５－ジ－Ｏ－ベンジル－４－Ｃ－フルオロメチル－Ｄ－リボフラノース：７０％酢酸（７３ｍＬ）中の４３４の撹拌溶液に、ＴＦＡ（７．３ｍＬ）を入れ、４０℃まで加熱した。４時間後、反応物を濃縮し、トルエンと共蒸発させた。次いで、ペーストをピリジン（２７ｍＬ）に溶解し、無水酢酸（１０．５７ｍＬ、１１２ｍｍｏｌ）を充填した。一晩撹拌した後、反応物を濃縮し、酢酸エチル中に引き上げ、水で洗浄した。乾燥した（Ｎａ２ＳＯ４）を濾過し、濃縮して油とし、これをシリカゲルクロマトグラフィーヘキサン中５～２０％酢酸エチルによって精製して、４３５（３．５４ｇ、７１％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ　７．３５－７．２５（ｍ，１０Ｈ），６．１８（ｓ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４８（ｍ，５Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ）。

【化４６２】



【０７３１】

１－（２’－Ｏ－アセチル－３’，５’－ジ－Ｏ－ベンジル－４’－Ｃ－フルオロメチル－β－Ｄ－リボフラノシル）２－チオウラシル：ヘキサメチルジシラザン（４．９ｍＬ、２３．４１ｍｍｏｌ）及びクロロベンゼン（１０ｍＬ）中の２－チオウラシル（６００ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ）及び硫酸アンモニウム（３０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を、全ての固体が溶解し、水色の溶液が形成されるまで窒素下で３～４時間加熱還流し

た。混合物を室温まで冷却し、回転蒸発、続いて高真空により濃縮して、中にいくらかの白色固体を含む青色の液体を得た。粗製物の全体を直ちに次のステップに進めた。

【０７３２】

１，２－ＤＣＥ（１０．０ｍｌ）中の４３５（９５０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及びビス－シリル化２－チオウラシルの、窒素下、０℃で、撹拌された濁った溶液に、塩化スズ（ＩＶ）（０．５ｍｌ、４．２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物はすぐに黄色に変わり、混合物の濁りは少なくなった。混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。室温で１５時間撹拌した後、混合物を２５ｍＬのＤＣＭで希釈し、激しく撹拌した反応混合物に、固体のＮａＨＣＯ３及びセライトの各々１．０ｇを注意深く加えた。混合物を０℃まで冷却し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液（２ｍＬ）を激しく撹拌しながら滴下した。混合物を室温まで温め、２時間撹拌した。混合物を小さなセライトパッドを通して濾過し、次いで、それをＤＣＭ（２０ｍＬ）ですすいだ。合わせた濾液を濃縮して油とし、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中３０～３５％酢酸エチルによって精製して、４３６（８９０ｍｇ、８１％）を無色の泡状固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ　１０．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．１９（ｍ，１０Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝３．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，４Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ－２８．２２（ｔ，Ｊ＝５０．８Ｈｚ）。

【０７３３】

１－（３’，５’－ジ－Ｏ－ベンジル－４’－Ｃ－フルオロメチル－β－Ｄ－リボフラノシル）２－チオウラシル：メタノール（２９ｍｌ）中の４３６（８９０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の０℃での撹拌溶液に、メタノール性アンモニア（６．２ｍＬ、ＭｅＯＨ中７Ｍ）を加えた。混合物を４０℃まで温め、一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、次いでシリカゲルクロマトグラフィーヘキサン中２５～３０％酢酸エチルによって精製して、４３７（８００ｍｇ、８９％）を無色の泡状固体として得た。

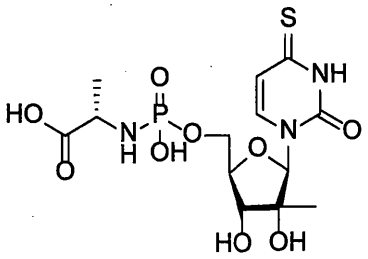
【０７３４】

１－（４’－β－フルオロメチル－β－Ｄ－リボペントフラノシル）２－チオウラシル：４３７（８００ｍｇ、１．６９３ｍｍｏｌ）を充填した５０ｍＬの洋ナシ型フラスコに、Ｎ２下で乾燥ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えた。これを－７８℃まで冷却し、次いでＢＣｌ３（１１．８ｍＬ、１１．８ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１．０Ｍ）を滴下した。反応物を－７８℃で１５分間撹拌させ、次いで－４０℃までゆっくりと温め、ＴＬＣは、ＳＭを示さず、次いでＭｅＯＨ（５ｍＬ）を滴下し、－４０℃で撹拌した。その後、溶媒を真空除去し、粗材料をＳｉＯ２カラムクロマトグラフィーによって精製しＤＣＭ中の５～７％ＭｅＯＨ溶出して、４３８（３４０ｍｇ、６９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）；δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７８（ｍ，２Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）；δ　１７８．９，１６２．４，１４３．０，１０７．３，９３．３，８８．９，８８．８，８５．３，８３．６，７６．７，７２．３，６３．５。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）；δ－３０．１８（ｔ，Ｊ＝５０．８Ｈｚ）。Ｃ$_{10}$Ｈ$_{13}$Ｏ$_{5}$Ｎ$_{2}$ＦＮａＳ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$の場合のＨＲＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３１５．０４２１。実測値：３１５．０４２４。

【０７３５】

実施例１３９．

【化４６３】



439

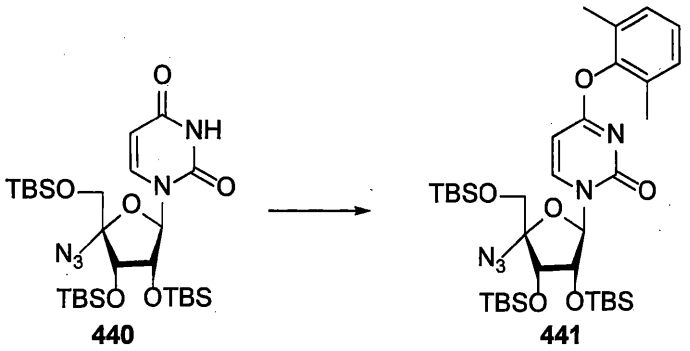
２６０（３００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）を充填した１００ｍＬのナシ型フラスコに、Ｈ$_2$Ｏ（８．００ｍｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（８ｍｌ）を加えた。これを３５℃（油浴温度）まで加熱した。午後４時５０分に開始し、午前９時に終了する。一晩撹拌した後、ＴＬＣはＳＭを示さなかった。次いで、溶媒を真空中で除去し、次いでセライトを加え、混合物を真空中で濃縮した。粗物質を、ＳｉＯ$_2$カラムクロマトグラフィーによって精製し、ｉＰｒＯＨ（３ＣＶ）～ｉＰｒＯＨ／ＮＨ４ＯＨ／Ｈ２Ｏ＝８／１／１溶出して、４３９（０．１８ｇ、収率７７％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）；δ　７．９１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｓ，３Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）；δ　１９０．４，１８０．４，１４９．０，１３６．２，１１３．７，９１．７，８０．７，７９．０，７１．６，６１．９，５１．０，２０．４，１８．８。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）；δ　７．６７。Ｃ$_{13}$Ｈ$_{19}$Ｏ$_9$Ｎ$_3$ＰＳ［Ｍ－Ｈ］$^+$の場合のＨＲＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４２４．０５８５。実測値：４２４．０５８４。

【０７３６】

実施例１４０．

【化４６４】



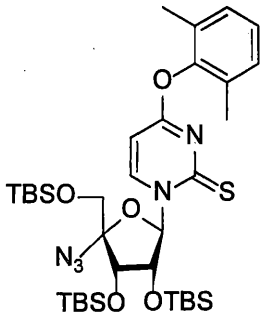
440　441

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－３，４－ビス（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）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（６．４ｇ、１０．１９ｍｍｏｌ）を充填した２５０ｍＬのナシ型フラスコに、乾燥ＤＣＭ（８５ｍｌ）を加えて、アルゴン下で無色の溶液を得た。これをＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（２．４９０ｇ、２０．３８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．９８ｍｌ、２１．４０ｍｍｏｌ）で処理して、依然として無色の溶液を得た。フラスコを０℃まで冷却し、次いで２，４，６－トリイソプロピルベンゼン－１－スルホニルクロリド（６．１７ｇ、２０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、氷水浴を除去した。１７時間撹拌し

た後、反応物は茶色がかった溶液になった。それを０℃まで冷却し、次いで、２，６－ジメチルフェノール（３．７３ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）、ＤＡＢＣＯ（０．２２９ｇ、２．０３８ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（４．２６ｍｌ、３０．６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２１．２３ｍｌ）溶液を滴下した。添加後、氷水浴を除去した。５時間撹拌した後、それを５０ｍＬのＮａＨＣＯ３でクエンチし、有機層を分離し、５０ｍＬの水で１回、５０ｍＬのブラインで１回再度洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料をＤＣＭに溶解し、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（１２０ｇ、各５０ｍＬ）によって精製し、ヘキサン中１００％～２０％ＥｔＯＡｃを３０分間溶出して、（生成物はヘキサン中約４．５％ＥｔＯＡｃで出てきた）、生成物を得、これをヘキサンで粉砕して、４４１（４．７ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、収率６３．０％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），０．９９（ｓ，８Ｈ），０．９６（ｓ，８Ｈ），０．９２（ｓ，８Ｈ），０．１８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ），０．１４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，６Ｈ），０．０８（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，５Ｈ）。

【化４６５】

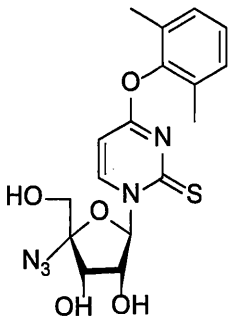


442

【０７３７】

４４１（１２．７ｇ、１７．３５ｍｍｏｌ）を充填した５００ｍＬの丸底フラスコに、アルゴン下で乾燥トルエン（１７３ｍｌ）を加えた。次いで、２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－１，３，２，４－ジチアジアジホスフェタン２，４－ジスルフィド（１０．５２ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を１１０℃まで５時間加熱し、粗材料を真空中で濃縮し、粗材料をＳｉＯ$_{2}$カラムクロマトグラフィーによって精製し、１００％ヘキサン～ヘキサン中５％ＥｔＯＡｃ～ヘキサン中１０％ＥｔＯＡｃを溶出して、４４２（１０ｇ、１３．３７ｍｍｏｌ、収率７７％）をガラス状固体として得、これは一部の不純物を含有するが、次のステップに直接使用した。

【化４６６】



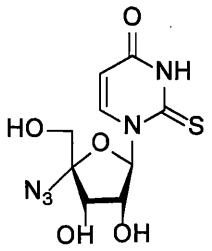
443

【０７３８】

４４２（０．１４ｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）（黄色固体）を充填した２００ｍＬの洋ナシ型フラスコに、乾燥ＴＨＦ（１．８７１ｍｌ）を加えて、黄色溶液を得た。これを真空にし、アルゴンを充填した。フラスコを０℃まで冷却し、次いでＴＢＡＦ（０．５９９ｍｌ、０．５９９ｍｍｏｌ）を滴下し、続いて氷ＡｃＯＨ（０．０３４ｍｌ、０．５９９ｍｍｏｌ）を加えた。３分後、氷水浴を除去した。１．５時間後、ＴＬＣはＳＭを示さなかった。次いで、粗混合物を$CHCl_3$で希釈し、これを、分液漏斗に注いだ。次いで、飽和$NaHCO_3$を加えた。水層をＣＨＣｌ３で１回再抽出し、合わせた有機層をブラインで１回洗浄した。再度、水層をＤＣＭで再抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、SiO_2カラムクロマトグラフィーによって精製し、１００％ＤＣＭ（７５ｍＬ、３ＣＶ）～ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）～ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）溶出して、４４３（７０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、収率９２％）を、オフホワイトの固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９（ｓ，３Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２６（ｍ，３Ｈ），４．０５－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ）。

【化４６７】



444

【０７３９】

４４３（７０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）を充填した１０ｍＬの洋ナシ型フラスコに、乾燥CH_3CN（１．７ｍＬ）を加えて、淡黄色溶液を得た。次いで、シン－ｏ－ニトロベンズアルドキシム（８６ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）を充填した別の１０ｍＬフラスコに、乾燥CH_3CN（１．７ｍＬ）を加え、続いて１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（０．０６５ｍＬ、０．５１８ｍｍｏｌ）を加えて、オレンジ色の溶液を得た。これを以前のフラスコに滴下して、最後にオレンジ色の溶液を得た。室温で２時間撹拌した後、ＴＬＣはＳＭを示さなかった。次いで、シリカゲルを加え、粗材料を真空中で濃縮した。粗材料を、SiO_2カラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ～ＤＣＭ中７．５％ＭｅＯＨ溶出して、４４４（３８ｍｇ、収率７３％）をオフホワイト固体として得た。

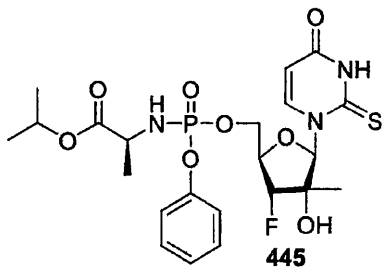
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝３８．４，１２．０Ｈｚ，２Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１００ＭＨｚ，CD_3OD）；δ １７８．５，１６２．４，１４２．４，１０７．３，１０１．１，９５．２，７５．８，７２．４，６４．２。$C_9H_{11}O_5N_5NaS$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$の場合のＨＲＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３２４．０３７３。実測値：３２４．０３７０。

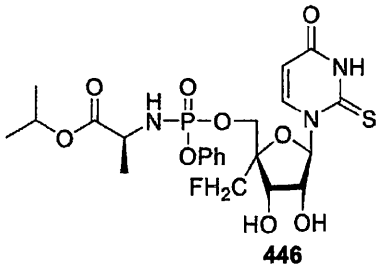
【０７４０】

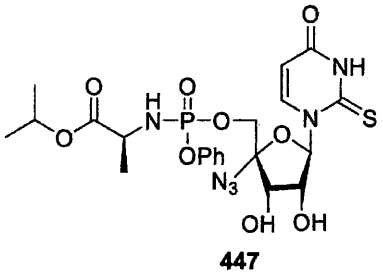
実施例１４１．

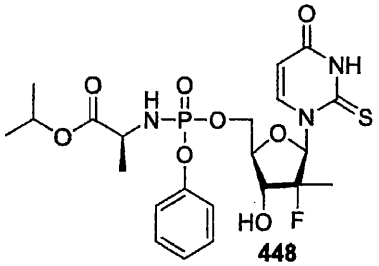
一般的な手順を利用して合成された５’－ホスホルアミデートプロドラッグ：

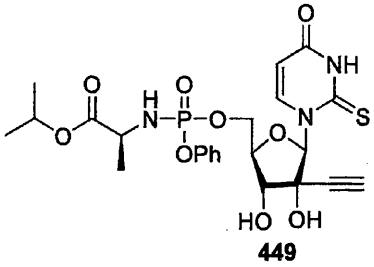
【化４６８】


445


446


447

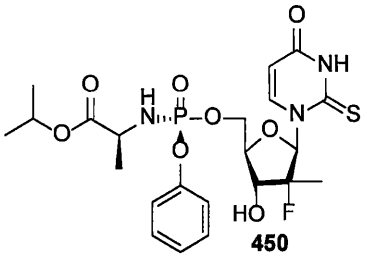

448

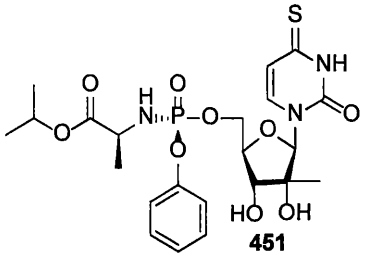

449

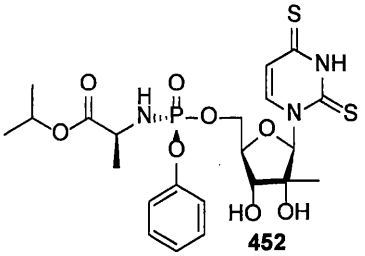
実施例１４２．

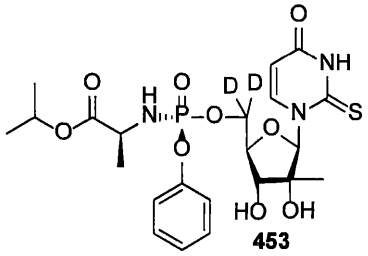
一般的な手順を利用して合成された（Ｓ，Ｓ）５’－ホスホルアミデートプロドラッグ：

【化４６９】


450


451

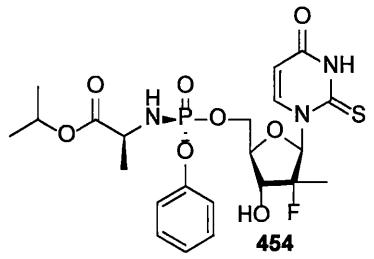

452

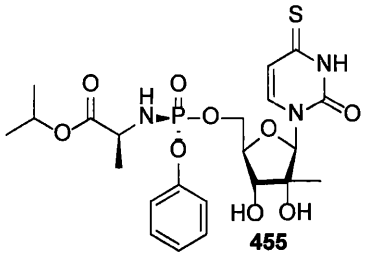

453

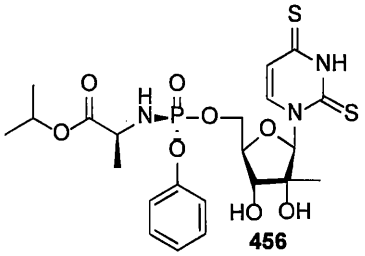
実施例１４３．

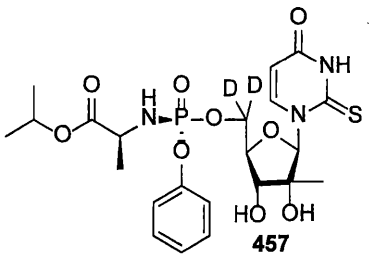
一般的な手順を利用して合成された（Ｓ，Ｒ）５’－ホスホルアミデートプロドラッグ：

【化４７０】

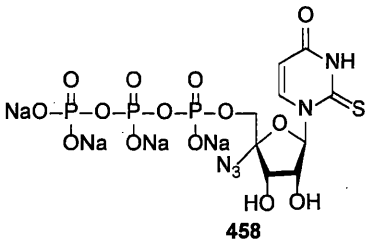

454

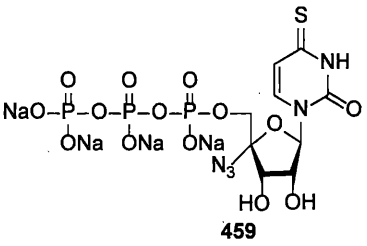

455

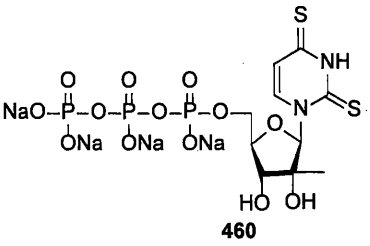

456

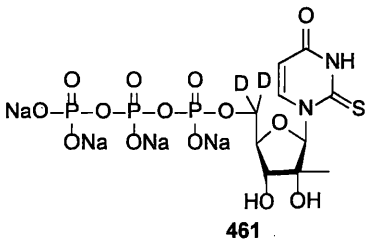

457

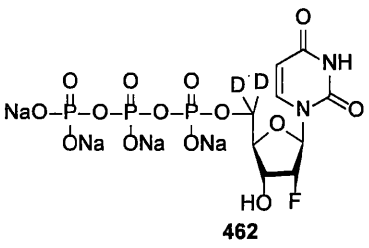
実施例１４４．
一般的な手順を利用して合成された５’－トリホスフェート：
【化４７１】


458

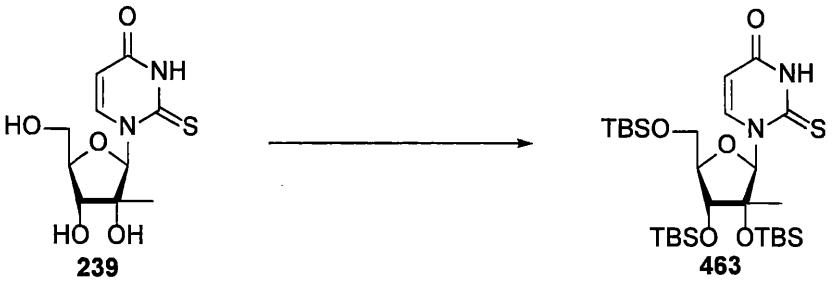

459


460


461


462

実施例１４５．
２’－メチル－２，４－ジチオウリジンの合成
【化４７２】


239 463

ＤＣＭ（４３ｍＬ、０．１Ｍ）中の２’メチル－２－チオウリジン（１．１８ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、イミダゾール（１．７５ｇ、２５．８ｍｍｏｌ、６当量）、ＤＭＡＰ（５２６ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ、１当量）、及びＴＢＳＣｌ（２．５９ｇ、１

７．２１ｍｍｏｌ、４当量）を順次充填した。１８時間後、更に当量のＴＢＳＣｌ（６４０ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。次いで、反応混合物を４時間撹拌させた。次いで、反応混合物をセライト（２ｇ）上で濃縮し、次いでこれをシリカゲルカラム上に充填した。生成物をヘキサン中の１０～５０％酢酸エチルを使用して溶出して、モノシリル化材料とビスシリル化材料との混合物を得た。

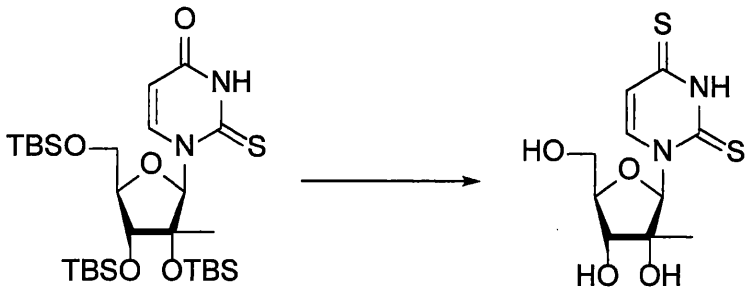
【０７４１】

モノシリルヌクレオシドとビスシリルヌクレオシドとの混合物をＤＣＭ（８．６ｍＬ、０．５Ｍ）に溶解し、－７８℃まで冷却した。次いで、反応容器に、２，６－ルチジン（２ｍＬ、１７．２ｍｍｏｌ、４当量）を充填し、続いてＴＢＳＯＴｆ（１．９５ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ、２当量）を滴下した。次いで、反応混合物を２時間にわたって－７８℃から室温まで温めた。次いで、反応混合物を更に１８時間撹拌させた。追加のＴＢＳＯＴｆ（１ｍＬ、４．３ｍｍｏｌ、１当量）のアリコートを反応混合物に０℃で加えた。次いで、反応混合物を更に２８時間撹拌させた。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×７５ｍＬ）で抽出した。プールした有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。乾燥させた（硫酸ナトリウム）有機層を濾過し、真空中で濃縮して油を得た。

【０７４２】

生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の１０～３５％酢酸エチルで溶出して、シリレートヌクレオシド（１．７ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、６４％）を得た。

【化４７３】



464 **465**

【０７４３】

トルエン（５５ｍＬ、０．０１Ｍ）中のシリル化ヌクレオシド（１．７ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ローソン試薬（１．６７ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。反応混合物を１１０℃まで１時間加熱し、次いで冷却した。

次いで、反応混合物を１グラムのセライト上に濃縮し、次いでこれをシリカゲルカラム上に充填した。生成物をヘキサン中の１～２０％酢酸エチルで溶出して、少量のアリール副生成物とともに、保護された２’－メチル－２，４－ジチオウリジンを得た。

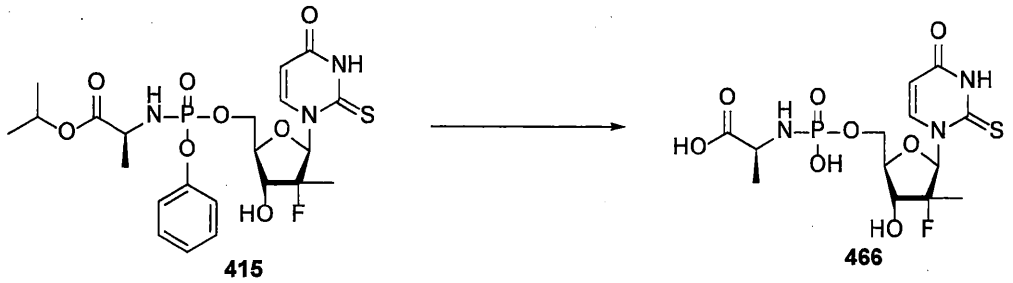
【０７４４】

ＴＨＦ（５５ｍＬ、０．０１Ｍ）中の保護された２’－メチル－２，４－チオウリジン（２．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（９．６２ｍＬ、９．６２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中３．５当量の１Ｍ）を添加した。反応物を一晩撹拌し、１グラムのセライト上に濃縮し、次いでこれをシリカゲルカラム上に充填した。生成物をＤＣＭ中の１～２０％メタノールで溶出して、２’－メチル－２，４－ジチオウリジン（６５０ｍｇ、２ステップで８１％）を得た。

【０７４５】

実施例１４６．

【化４７４】



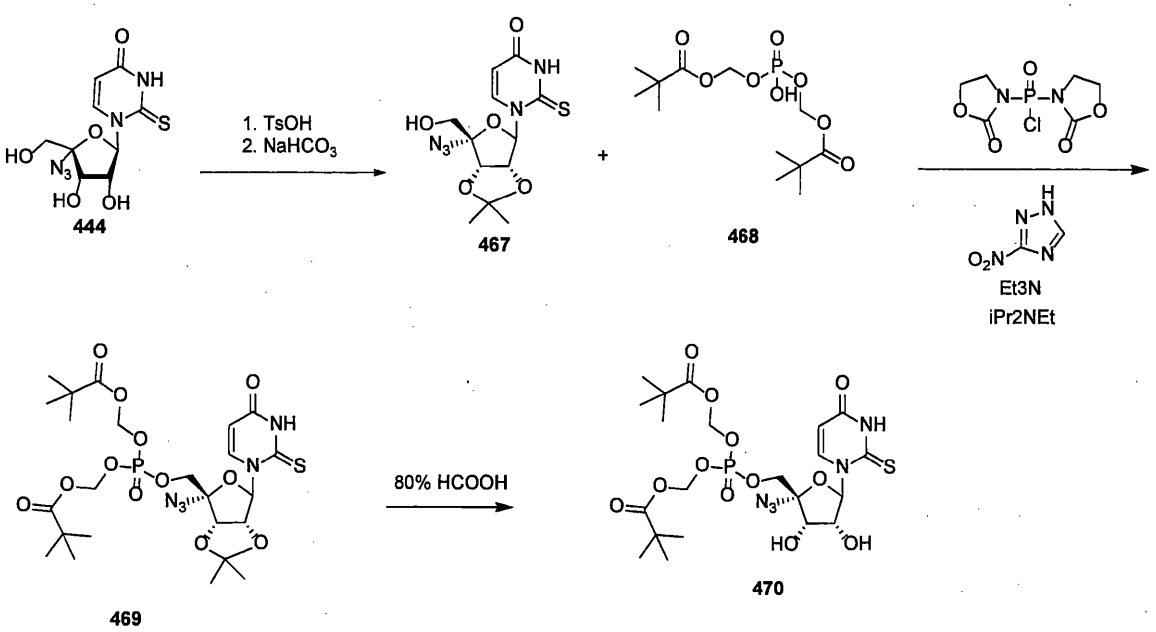
水及びトリエチルアミン（２．７ｍＬ、１：１、０．０３５Ｍ）中のホスホルアミデート（５２ｍｇ、９５μｍｏｌ）の溶液を３５℃で２０時間加熱した。次いで、反応物を濃縮してペーストとし、これを４０ｍＬの水に溶解し、４０ｍＬのＤＣＭで洗浄した。水層を５００ｍｇのセライト上で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、イソプロパノール（１００％）～イソプロパノール／水／水酸化アンモニウムの８：１：１混合物で溶出して、所望の生成物（１８ｍｇ、４２μｍｏｌ、４２％）を得た。

【０７４６】

実施例１４７．

４’－アジド－２－チオウリジン－ビス－ＰＯＭ－５’－モノホスフェートの合成

【化４７５】



１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４（１Ｈ）－オン（０．１５ｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）（淡黄色固体、少量のＥｔ３Ｎ塩を含有する）を充填した２５ｍＬのナシ型フラスコに、モレキュラーシーブ乾燥アセトン（３．１１ｍｌ）を加え、懸濁液を得た。フラスコを真空にし、次いでフラスコにアルゴンを充填した。次に、２，２－ジメトキシプロパン（３．１１ｍｌ）を加えて、黄色懸濁液を得た。次いで、反応混合物をＴｓ－ＯＨ（０．０２８ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）で処理すると、直ちに黄色溶液が得られた。反応混合物を室温で撹拌した。一晩撹拌した後（２２時間）、固体の重炭酸ナトリウム（０．０１３ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、粗材料を真空中で濃縮した。粗材料をＥｔＯＡｃ及

び水で処理した。有機層を分離し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（１２ｇカラム）によって精製し、１００％ＤＣＭ～ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ溶出して、不純物を含む生成物を得た。この材料をＤＣＭに溶解し、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（１２ｇカラム）によって精製し、１００％ヘキサン～ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃ溶出して、生成物（０．１２ｇ）を白色固体として得、これにはまだ少量の不純物が含まれていたが、次の反応に使用した。

【０７４７】

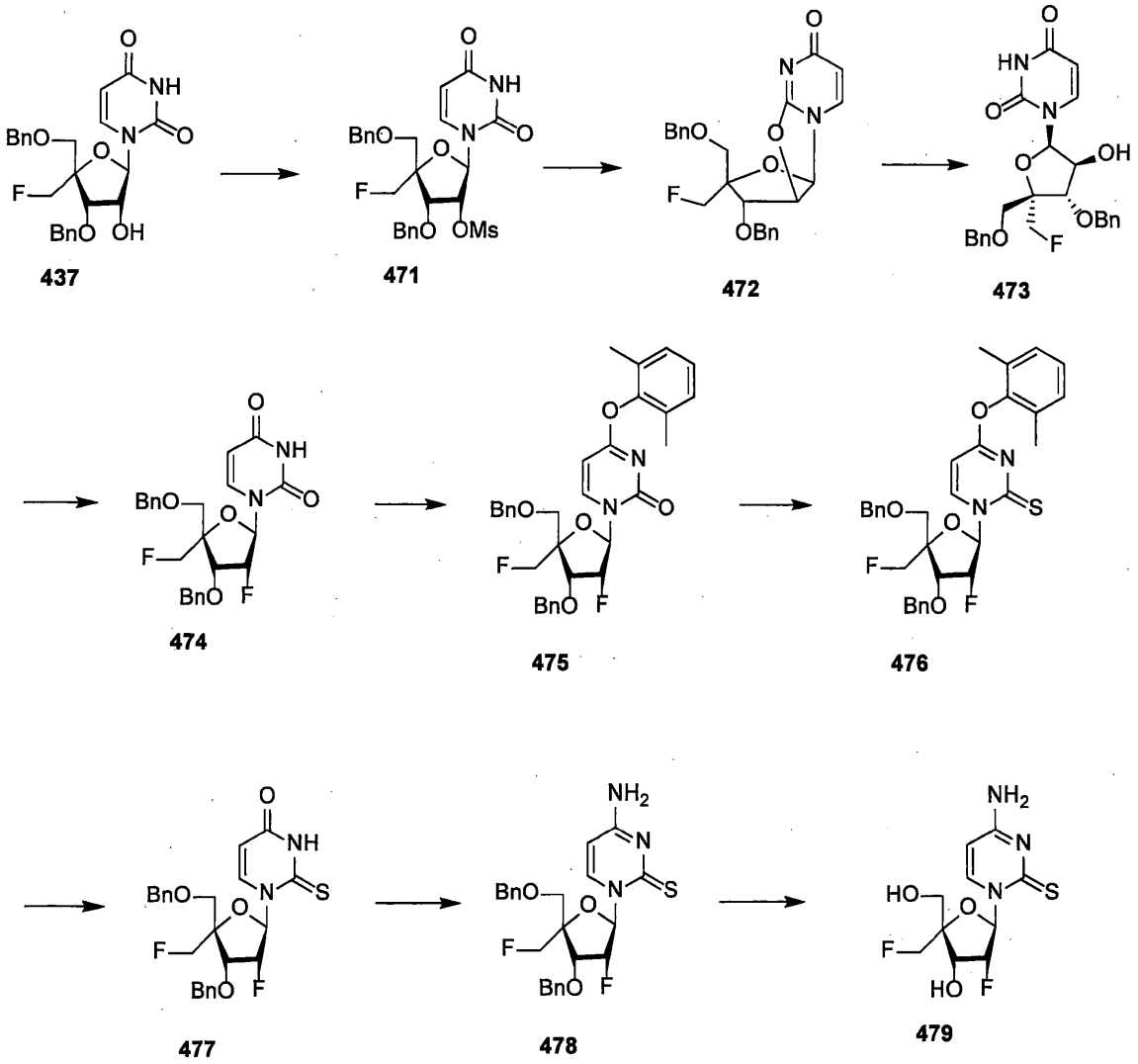
（（ヒドロキシホスホリル）ビス（オキシ））ビス（メチレン）ビス（２，２－ジメチルプロパン酸）（０．２２９ｇ、０．７０３ｍｍｏｌ）を充填した５０ｍＬのナシ型フラスコに、乾燥ＴＨＦ（４ｍＬ）を加えて、無色の溶液を得た。フラスコを真空にし、アルゴンを充填した。次に、トリエチルアミン（０．１０８ｍｌ、０．７７３ｍｍｏｌ）を滴下した。室温で３０分間撹拌した後、１－（（３ａＲ，６Ｒ，６ａＳ）－６－アジド－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４　－イル）－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４（１Ｈ）－オン（０．１２ｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃まで冷却し、次いでＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．２４５ｍｌ、１．４０６ｍｍｏｌ）、ビス（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ホスフィン酸クロリド（０．２２４ｇ、０．８７９ｍｍｏｌ）及び３－ニトロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．１００ｇ、０．８７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩撹拌し、徐々に室温まで温めた。次いで、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチした。有機層を分離し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（１２ｇカラム）によって精製し、１００％ＤＣＭ～ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ溶出して、半純粋な生成物を得た。生成物を、粗セライト固体をＩＳＣＯ（１２ｇカラム）上に充填することによって精製し、ヘキサン中１０％ＥｔＯＡｃ～ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃ溶出させ、所望の生成物（２５ｍｇ、収率１１％）を黄色固体として得た。

４６７（２５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を充填した１０ｍＬのナシ型フラスコに、８０％ギ酸（１ｍＬ）を室温で加えた。２２．５時間後、溶媒を真空中で除去し、ＤＣＭを加えて、共蒸発させ、黄色固体を得た。粗材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製し、２０分間にわたって１００％ＤＣＭからＤＣＭ中５％ＭｅＯＨまで溶出して（４ｇカラム）、所望のヌクレオシド（１４ｍｇ、収率６０％）を白色固体として得た。

【０７４８】

実施例１４８．

【化４７６】



ピリジン（３５．０ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３．６ｇ、７．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化メタンスルホニル（０．６７１ｍｌ、８．６８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで到達させ、２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１５０．０ｍｌ）で希釈した。有機層を水（５０ｍｌ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$ 水溶液（５０ｍｌ）で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。

【０７４９】

ＤＢＵ（１．０６０ｍｌ、７．１０ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（３１．０ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－３－イルメタンスルホネート（３．３ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸（０．４０６ｍｌ、１．０ｍｍｏｌ）で中和した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／メタノール）により精製して、（２Ｒ，３Ｓ，３ａＲ，９ａＲ）－３－（ベンジルオキシ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（フルオロメチル）－３，３ａ－ジヒドロ－２Ｈ－フロ［２’，３’：４，５］オキサゾロ［３，２－ａ］ピリミジン－６（９ａＨ）－オン（２．５ｇ、９２％）を淡黄色固体とし

て得た。

【０７５０】

エタノール（３５ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，９ａＲ）－３－（ベンジルオキシ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（フルオロメチル）－３，３ａ－ジヒドロ－２Ｈ－フロ［２’，３’：４，５］オキサゾロ［３，２－ａ］ピリミジン－６（９ａＨ）－オン（２．５０ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｍ　ＮａＯＨ（５．７ｍｌ、５．７０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（５．７０ｍｌ）で中和し、続いて酢酸エチル（１００．０ｍｌ）を添加した。有機層を分離し、ブライン（５０．０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、白色の粗生成物を得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製し、白色固体（１．８ｇ、６９．２％）を得た。

【０７５１】

ジクロロメタン（２．０ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．０１８ｍｌ、０．２１９ｍｏｌ）、続いてＤＡＳＴ（０．０８７ｍｌ、０．６５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発乾固した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。

【０７５２】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．５ｇ、１．０９１ｍｍｏｌ）を充填した２５ｍＬのナシ型フラスコに、乾燥ＤＣＭ（体積：８．７２ｍｌ、比率：４）を加えて、無色の溶液を得た。反応容器を排気し、次いでアルゴンを充填した。次に、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．２６６ｇ、２．１８１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．２３２ｇ、２．２９０ｍｍｏｌ）を加えた。透明な溶液を０℃まで冷却し、続いて２，４，６－トリイソプロピルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．６６１ｇ、２．１８１ｍｍｏｌ）を加えた。一晩撹拌した後（１８．５時間）、ＴＬＣは出発材料を示さなかった。２，６－ジメチルフェノール（０．４００ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（０．０２４ｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（０．３３１ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）の乾燥したＤＣＭ（容量：２．１８１ｍｌ、比率：１）の溶液を０℃で加えた。添加が完了した後、氷バッチを除去した。３時間２０分撹拌した後、ＴＬＣは反応が完了したことを示した。次に、粗反応混合物を$NaHCO_3$飽和水溶液及びＤＣＭで処理した。分離した有機層をブラインで１回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（２４ｇカラム）によって精製し、４０分間にわたって１００％ヘキサンからヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃまで溶出して、生成物（０．５４ｇ、収率８８％）を白色固体として得た。

【０７５３】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－（２，６－ジメチルフェノキシ）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１５ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）（白色固体）を充填した３５ｍＬのナシ型フラスコに、乾燥トルエン（５．３３ｍｌ）を加えて、白色懸濁液を得た。反応容器を排気し、次いでアルゴンを充填した。ローソン試薬（０．２００ｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１１５℃まで加熱し、淡黄色の懸濁液は、還流後に黄色の溶液になった。２時間後、反応混合物を冷却させ、黄色の懸濁液が得られ、これを焼結ガラスを通して濾過した。固体をＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液をシリカゲルで処理し、真空中で濃縮した。粗材料をSiO_2

カラムクロマトグラフィーによって精製し、５％ＥｔＯＡｃから１０％～２０％まで溶出して、一部のローソン副生成物を含む生成物を得て、これを次のステップに直接使用した。

【０７５４】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－（２，６－ジメチルフェノキシ）ピリミジン－２（１Ｈ）－チオン（０．５７ｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）を充填した１０ｍＬのナシ型フラスコに、アルゴン下で乾燥CH_3CN（１．７ｍＬ）を加えた。別のフラスコに、シン－ｏ－ニトロベンズアルドキシム（０．４９１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）、続いて乾燥CH_3CN（１．７００ｍＬ）及び１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（０．３７１ｍＬ、２．９６ｍｍｏｌ）を充填して、オレンジ色の溶液を得た。次いで、この溶液を以前のフラスコに滴下した。３．５時間撹拌した後、ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示した。反応混合物にシリカゲルを加え、混合物を真空中で濃縮した。この材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（２４ｇカラム）によって精製し、１７分間にわたって１００％ＤＣＭからＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨまで溶出して、生成物（０．２１ｇ、収率４５％）をオフホワイトの固体として得た。

【０７５５】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－チオキソ－２，３－ジヒドロピリミジン－４（１Ｈ）－オン（０．２２４ｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）を充填した２５ｍＬのナシ型フラスコに、乾燥ＤＣＭ（体積：４．７２ｍｌ）をアルゴン下で加えて、淡黄色の溶液を得た。次いで、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．１１５ｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（０．１３８ｍｌ、０．９９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃まで冷却し、次いで２，４，６－トリイソプロピルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．２８６ｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）を加えて、明るい黄色の溶液を得た。０℃で１時間４５分間撹拌した後、反応混合物を室温で２８％水酸化アンモニア水１０ｍＬで処理した。室温で１時間３５分間撹拌した後、ＴＬＣは出発材料が消費されることを示した。次に、有機層を分離し、つるで１回洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（２４ｇカラム）によって精製し、２０分間にわたって１００％ＤＣＭからＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨまで溶出して、半純粋な生成物を得た。この材料を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（１２ｇカラム）に再度供し、１５分間にわたって１００％ＤＣＭからＤＣＭ中５％ＭｅＯＨまで溶出して、生成物（０．１８ｇ、収率８１％）を白色固体として得た。

【０７５６】

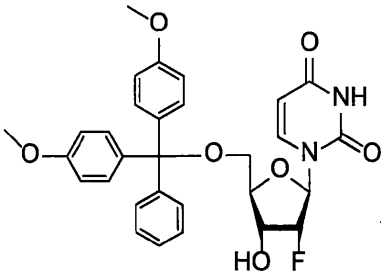
４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－チオン（０．１８ｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）を充填した２５ｍＬのナシ型フラスコに、乾燥ＤＣＭ（７．６０ｍｌ）を加えて、無色の溶液を得た。反応容器を排気し、次いでアルゴンを充填した。フラスコを－７８℃まで冷却し、次いで三塩化ホウ素（３．０４ｍｌ、３．０４ｍｍｏｌ）を滴下した。－７８℃で３５分間撹拌した後、ドライアイスアセトン浴を氷水浴に置き換えた。更に４時間撹拌した後、乾燥ＭｅＯＨを滴下することによって反応をクエンチさせた。次に、シリカゲルを加え、粗材料を真空中で濃縮した。粗材料を、SiO_2カラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中の５％～１５％ＭｅＯＨで溶出して、半純粋な生成物を得た。生成物を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって再精製し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨからＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨまで溶出した（１２ｇカラム）。しかしながら、生成物には依然として、１０％の不純物が含まれていた。材料を再度、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（１２ｇカラム）によって再精製し、ＤＣＭ及びＤＣＭ中３０％ＭｅＯＨ（４％水酸化アンモ

ニア）の勾配で溶出して、最終生成物（３９ｍｇ、収率３５％）を白色固体として得た。

【０７５７】

実施例１４９．

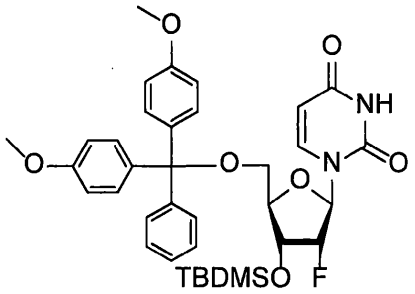
【化４７７】



480

ピリジン（４８．７ｍｌ）中の２’－デオキシ－２’－フルオロウリジン（６ｇ、２４．３７ｍｍｏｌ）及び４，４’－（クロロ（フェニル）メチレン）－ビス（メトキシベンゼン）（９．９１ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で処理し、濃縮乾燥させ、水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）との間で分配した。水相を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で逆抽出し、合わせた有機層を、水（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。溶液を濃縮して、２’－デオキシ－２’－フルオロ－５’－（４’，４’－ジメトキシトリチル）ウリジン（１４ｇ、定量）を得、更なる精製をすることなく使用した。

【化４７８】

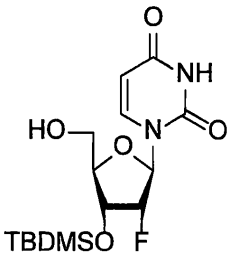


481

【０７５８】

塩化メチレン（３０ｍＬ）中の２’－デオキシ－２’－フルオロ－５’－（４’，４’－ジメトキシトリチル）ウリジン（１３．３７ｇ、２４．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、１Ｈ－イミダゾール（２．４８ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（５．５１ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１６時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈した。混合物を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－５’－（４’，４’－ジメトキシトリチル）ウリジン（１６ｇ、９９％）を得た。この生成物を、更なる精製をすることなく、次のステップに使用した。

【化４７９】

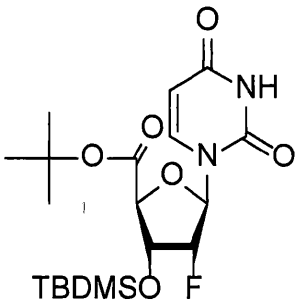


482

【０７５９】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－５’－（４’，４’－ジメトキシトリチル）ウリジン（１３．３７ｇ、２０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（２０．１９ｍｌ、３５３ｍｍｏｌ）及び水（５ｍｌ）を加えた。反応物を、室温で２０時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液（２×１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨ、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）により精製し、黄色の固体として２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ウリジン（６．７３ｇ、収率９３％）を得た。

【化４８０】

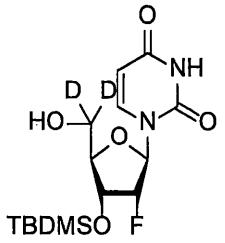


483

【０７６０】

無水ＤＣＭ（３７．３ｍｌ）／ＤＭＦ（９．３４ｍｌ）中のＰＤＣ（１４．０５ｇ、３７．３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－メチルプロパン－２－オール（３５．７ｍｌ、３７３ｍｍｏｌ）、２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ウリジン（６．７３ｇ、１８．６７ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（１７．６２ｍｌ、１８７ｍｍｏｌ）を順次加えた。１８時間後、混合物を、無水ＥｔＯＨ（５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、セライトを通して濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨを使用して精製し、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－カルボキシレート（６．７２ｇ、８３％）を得た。

【化４８１】

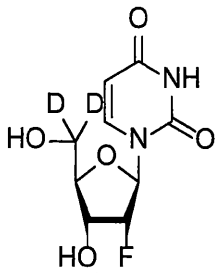


484

【０７６１】

（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－カルボキシレート（３．２９ｇ、７．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、重水素化ホウ素ナトリウム（１．４２２ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を、密閉管中で８０℃で２０時間撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、次いで、酢酸（６．９９ｍｌ、１２２ｍｍｏｌ）でクエンチした。混合物を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。濃縮した後、得られた残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（Ｒｆ＝０．５、１：１のヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、［５’－^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ウリジン（１ｇ、３６％）を得た。

【化４８２】

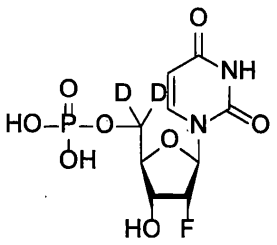


485

【０７６２】

ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の［５’－^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ウリジン（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｄｏｗｅｘ５０ＷＸ８（Ｈ＋形態）（６ｇ）を一度に加えた。混合物を７２時間撹拌し、濾過し、濃縮して、［５’－^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロウリジン（１５０ｍｇ、定量）を得た。

【化４８３】



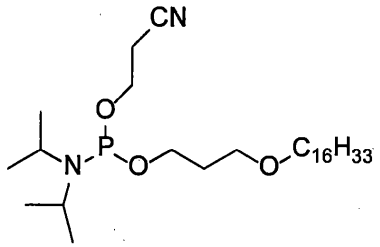
486

【０７６３】

Ｎ２下、５℃のリン酸トリメチル（２ｍＬ）中の三塩化ホスホリル（１．６９ｍＬ、１

８．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、［５’-^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロウリジン（１００ｍｇ、０．４０３ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。溶液を、５℃で２時間激しく撹拌した後、ＤＩ水（８ｍＬ）の滴下によってクエンチした。反応混合物をクロロホルム（２×１０ｍＬ）で抽出し、溶液を３０℃未満に保ちながら、水相を濃ＮＨ４ＯＨで処理してｐＨ６．５にした。水層を再度クロロホルム（１０ｍＬ）で抽出し、次いで濃縮乾燥させた。残渣をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に懸濁し、濾過し、濃縮した。得られた固体を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（７：２：１のｉＰｒＯＨ／濃ＮＨ４ＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ、Ｒｆ＝０．２）によって精製した。生成物を、ＤＥＡＥ上のカラムクロマトグラフィーにより、メタノール、続いて０～１００ｍＭ重炭酸アンモニウム勾配の移動相を使用して、更に精製した。画分を濃縮乾燥し、水に溶解し、凍結乾燥して、非結晶性の白色固体として［５’-^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロウリジン－５’－モノホスフェート（２７ｍｇ、２０％）を得た。

【化４８４】



487

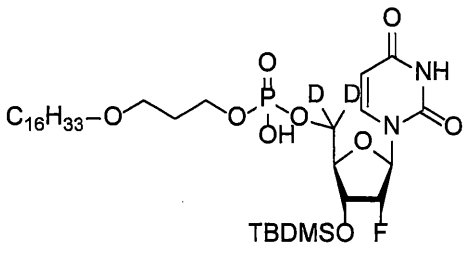
【０７６４】

無水塩化メチレン（４５ｍＬ）中の３－ヘキサデシルオキシプロパン－１－オール（２．０２ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４．７ｍＬ、２６．９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノ）オキシ）プロパンニトリル（３ｍＬ、１３．４５ｍｍｏｌ）で１０分間かけて滴下処理した。室温で１８時間後、混合物を、重炭酸ナトリウム飽和溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾燥させ、得られた粗残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィー（２５ｍｍ×１４０ｍｍ）により、ヘキサン中１０～２０％酢酸エチルの溶媒勾配を使用して精製し、白色の固体としてヘキサデシルオキシプロピル－（２－シアノエチル）ジイソプロピルホスホロアミダイト（２．１ｇ、６５％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　３．８９－３．５４（ｍ，６Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｓ，２６Ｈ），１．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．５Ｈｚ，１２Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４７．４０。

【化４８５】



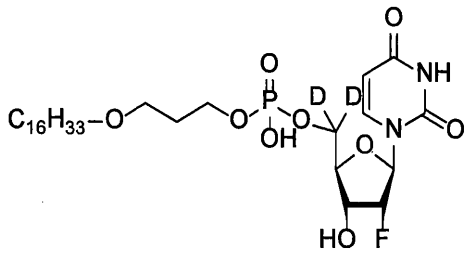
488

【０７６５】

無水ＴＨＦ（２２ｍＬ）中の［５’-^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－

Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）ウリジン（６００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びヘキサデシルオキシプロピル－（２－シアノエチル）ジイソプロピルホスホロアミダイト（１．６５ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、１－Ｈ－テトラゾール（アセトニトリル中０．４５Ｍ溶液１４．７ｍＬ、６．６２ｍｍｏｌ）で滴下処理した。室温で１６時間後、混合物をｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（ノナン中５．５Ｍ溶液１．５ｍＬ、８．２８ｍｍｏｌ）で滴下処理し、室温で１時間撹拌し、次いで、１．０Ｍのチオ硫酸ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）でクエンチした。３０分後、混合物を酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル（４０ｇ）上のカラムクロマトグラフィーにより、塩化メチレン中１％～５％メタノールの移動相勾配を用いて精製し、シアノエチルリン酸中間体を得、更なる精製をすることなく、メタノール（３０ｍＬ）に溶解し、濃水酸化アンモニウム（５ｍＬ、１２８ｍｍｏｌ）で処理した。室温で４時間後、この混合物を濃縮乾燥した。得られた残渣を、４０ｇのシリカカートリッジを備えたＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ機器を使用して、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、塩化メチレン中５～２５％メタノールの溶媒勾配で溶出して精製し、白色の泡沫状物として［５’-^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－５’－（（ヘキサデシルオキシプロピル）ホスホ）ウリジン（１ｇ、８２％）を得た。

【化４８６】



489

【０７６６】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の［５’-^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロ－３’－Ｏ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－５’－（（ヘキサデシルオキシプロピル）ホスホ）ウリジン（１ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の溶液を、酢酸（０．５ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）及びフッ化トリエチルアンモニウム（１．２ｇ、５．５２ｍｍｏｌ）で処理した。３６時間後、混合物を濃縮し、得られた残渣を、メタノール（１２０ｍＬ）を移動相として使用して、短いカラム（１１ｍｍ×９０ｍｍ）のＤｏｗｅｘ　５０ＷＸ８（Ｈ＋形態）を通して溶出した。生成物を、２．５％（ｖ／ｖ）水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン中０～２５％メタノールの移動相勾配を使用して、シリカゲル（２４ｇ）上のカラムクロマトグラフィーにより更に精製した。純粋な画分をプールし、濃縮した。得られた固体を、塩化メチレン（２×７５ｍＬ）と共蒸発させ、次いで高真空下で１９時間乾燥させ、白色の固体として［５’-^{2}Ｈ$_{2}$］－２’－デオキシ－２’－フルオロ－５’－（（ヘキサデシルオキシプロピル）ホスホ）－ウリジン（４５５ｍｇ、５４％）を得た。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ４／メタノール－ｄ４）δ　７．７５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｄｄ，Ｊ＝１７．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝５２．８，４．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．７，８．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，３Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｓ，２６Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

１３Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ４／メタノール－ｄ４）δ　１６４

．３１，１５０．２４，１４０．３３，１０２．１１，９４．１９，９２．３２，８８．８８，８８．５３，８０．８３，８０．７５，７１．１８，６７．６２，６７．４５，６６．５０，６６．４０，６４．８３，６４．７７，６３．８１，３１．８１，３０．３７，３０．２９，２９．５９，２９．５７，２９．５４，２９．５１，２９．４７，２９．４１，２９．２５，２６．００，２５．９６，２２．５７，１３．９６。

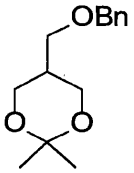
３１Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ４／メタノール－ｄ４）δ－０．８７。

ＨＲＭＳ　$C_{28}H_{49}D_2FN_2O_9P$［Ｍ＋Ｈ$^+$］；計算値：６１１．３４３５９、実測値：６１１．３４３６３。

【０７６７】

実施例１５０．

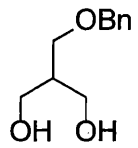
【化４８７】



490

無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）のアセトニド（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メタノール（３．０ｇ、２０．５２ｍｍｏｌ）及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（７．５８ｇ、２０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（１．１０８ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）を３回に分けて加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで臭化ベンジル（２．９３ｍｌ、２４．６３ｍｍｏｌ）で３分間にわたって処理した。混合物を室温で一晩（１８時間）撹拌した。混合物をＴＬＣ（２：１ヘキサン：酢酸エチル）及び１Ｈ　ＮＭＲにより分析し、出発材料が完全に消費されたことが示された。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（７５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ及び１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濃縮乾固した。次いで、粗材料を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、ＭＤ－０２－１３０を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ）。

【化４８８】

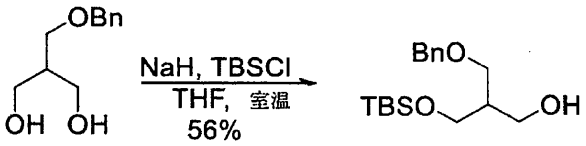


491

【０７６８】

ＭｅＯＨ（３０ｍｌ）中の５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン（４．１ｇ、１７．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（１５０ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を０．５ｍＬのEt_3Nでクエンチし、濃縮し、ＥｔＯＡＣで希釈し、水、続いてブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィーに供して、１０～１００％ＥｔＯＡＣ／ヘキサンで溶出し、生成物を無色の液体として得た（２．７ｇ、１３．７６ｍｍｏｌ、７９％）。

【化４８９】

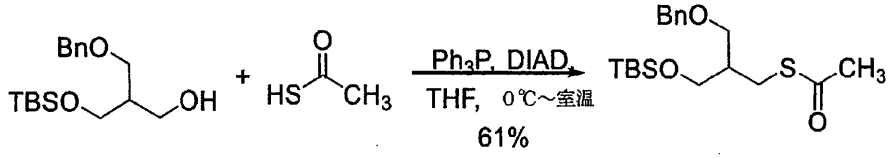


491 492

【０７６９】

水素化ナトリウム（０．２２８ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）に懸濁し、次いで中間体２－（（ベンジルオキシ）メチル）プロパン－１，３－ジオール（１．１２ｇ、５．７１ｍｍｏｌ））の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液で室温で滴下処理した。混合物を４５分間撹拌し、次いでＴＢＤＭＳＣｌ（０．８６０ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で１時間撹拌し、１０％K_2CO_3溶液でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を、シリカクロマトグラフィーによって精製し、０～１００％の酢酸エチル／ヘキサンで溶出して、４９２（０．９９ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、５６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３５－７．２６（ｍ，５Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０４－１．９９（ｍ，１Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ），０．０３（ｓ，６Ｈ）。

【化４９０】

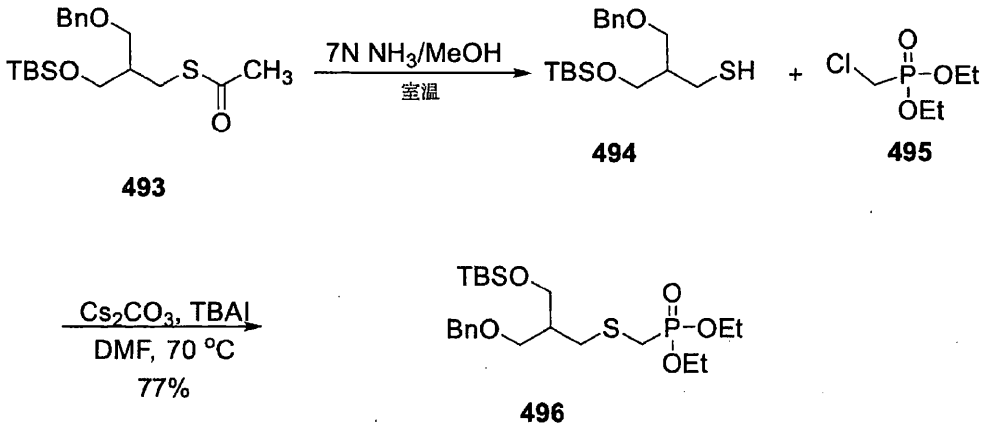


492 493

【０７７０】

無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（４．２４ｇ、１６．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｅ）－ジイソプロピルジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（３．１８ｍＬ、１６．１５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた（添加中に淡黄色のケーキが形成された）。３０分後、無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）プロパン－１－オール（２．２８０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の溶液を加え、１０分間撹拌し、次いで、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中のチオ酢酸（１．１３９ｍＬ、１６．１５ｍｍｏｌ）を滴下した。０℃で１時間撹拌した後、混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。次いで、反応混合物を７５℃で１時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、シリカクロマトグラフィーで精製し、０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線勾配で溶出して、４９３（１．６５ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、６１％）を液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１９－７．０５（ｍ，５Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，１Ｈ），０．６７（ｓ，９Ｈ），－０．１７（ｓ，６Ｈ）。

【化４９１】



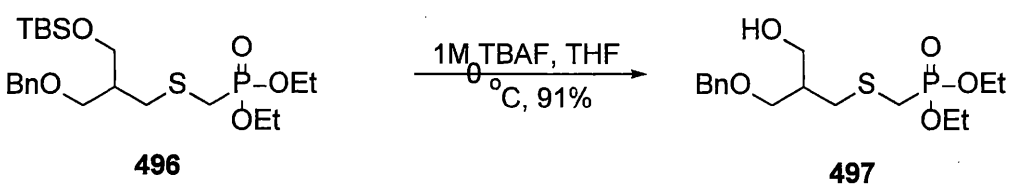
【０７７１】

無水メタノール（１０．００ｍｌ）中のＳ－（３－（ベンジルオキシ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）プロピル）エタンチオエート（１．６５４ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴンで十分に洗い流し、０℃まで冷却した。この溶液に、ＭｅＯＨ溶液（２．５ｍＬ）中の７Ｎ　NH_3を滴下し、室温まで温め、５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、真空乾燥して、粗チオール４９４を得、これを更なる精製をすることなく次の反応に直ちに使用した。

【０７７２】

無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）プロパン－１－チオール（１．４６５ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．６０８ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（４．１４ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ）、及びジエチル（クロロメチル）ホスホネート（０．７６７ｍｌ、４．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、７０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、１０～３５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線勾配、続いてアイソクラチック３５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、４９６（１．６４ｇ、３．４５ｍｍｏｌ、７７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３３－７．２６（ｍ，５Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０２（ｓ，６Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２４．５５。

【化４９２】

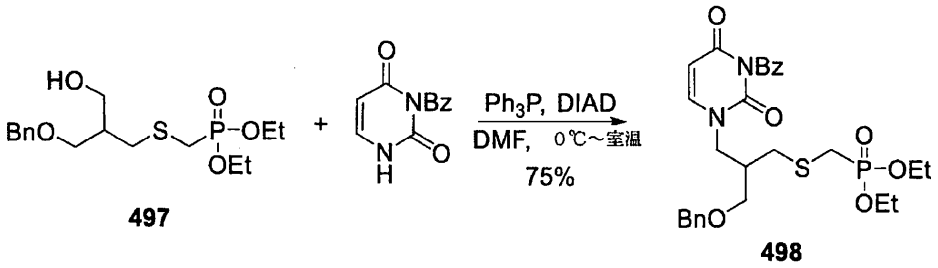


【０７７３】

無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のジエチル（（（３－（ベンジルオキシ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート（１．５ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で、テトラブチルアンモニウムフルオリド（３．７８ｍＬ、３．７８ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（６

０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）は、完全な変換を示した。反応混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（２４ｇ、３０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、続いて１００％ＥｔＯＡｃ）で精製して、４９７（１．０３ｇ、２．８６ｍｍｏｌ、９１％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３０－７．２０（ｍ，５Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．１９－３．９７（ｍ，４Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１３７．９，１２８．３，１２７．６，１２７．５，７３．２，７１．１，６２．８，６２．７，６２．７，６２．７，６２．６，４１．０，３２．３，２６．３，２４．９，１６．４；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２４．４６。

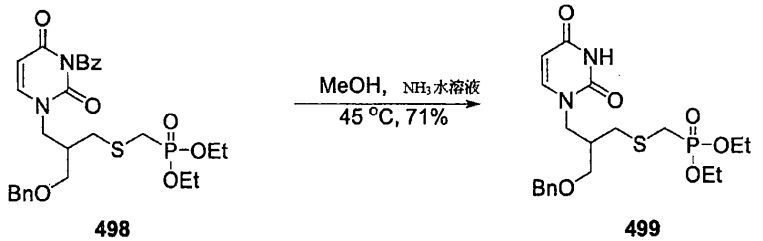
【化４９３】



【０７７４】

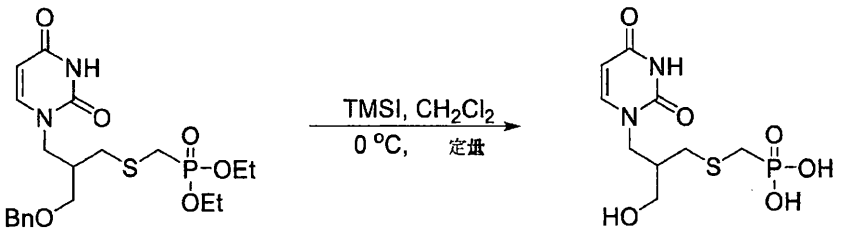
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のジエチル（（（３－（ベンジルオキシ）－２－（ヒドロキシメチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート（１．０ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）及び３－ベンゾイルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．４９１ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でトリフェニルホスフィン（１．８０９ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）を加え、続いて（Ｅ）－ジイソプロピルジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（１．３５８ｍｌ、６．９０ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィーで精製し、全ての不純物が溶出するまでアイソクラチック溶媒混合物ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2／ヘキサン（５：３：２）で溶出し、次いで溶媒を０～２０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2の直線勾配に変えて、４９８（１．１６ｇ、２．０６ｍｍｏｌ、７５％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１８－４．０４（ｍ，５Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，３．２Ｈｚ，６Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２３．８９。

【化４９４】



【０７７５】
ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中のジエチル（（（３－（３－ベンゾイル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート（１．１５３ｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4OH（６ｍＬ）を室温で加え、次いで４５℃まで５時間加熱した。ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2、生成物Ｒｆ＝０．２）は、完全な変換を示した。反応混合物を濃縮し、ＭｅＯＨ（×２）と共蒸発させ、シリカクロマトグラフィーによって精製し、０～５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2の直線勾配、続いてアイソクラチック５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出して、４９９（０．６６ｇ、１．４５ｍｍｏｌ、７１％）を無色のガム状液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４５（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１９－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝３２．７，９．８，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．３１（ｓ，１Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（７５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１６３．９，１５１．０，１４５．４，１３７．５，１２８．５，１２７．９，１２７．９，１０１．６，７７．４，７７．０，７６．６，７３．３，６８．２，６２．７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），４９．３，３７．７，３３．１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），２５．２（ｄ，Ｊ＝１５０．１Ｈｚ），１６．４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ）。

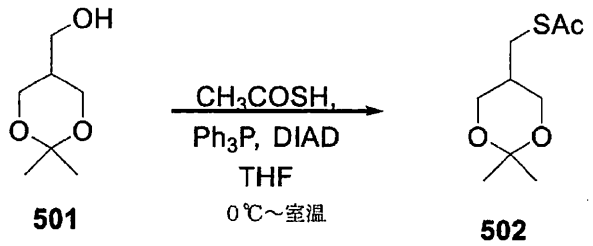
【化４９５】



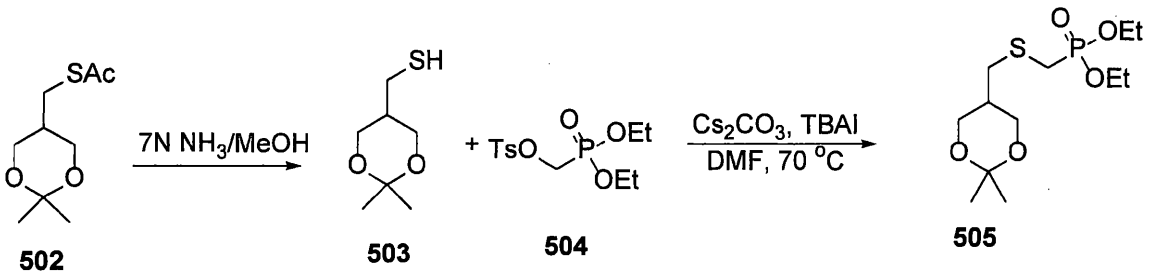
499　　500

【０７７６】
無水CH_2Cl_2（６ｍＬ）中のジエチル（（（３－（ベンジルオキシ）－２－（（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）メチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネートの溶液（０．２８３ｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で、アルゴンガスで十分に洗い流し、ヨードトリメチルシラン（０．８８６ｍＬ、６．２０ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃で３時間撹拌した。光への曝露を避けるために反応フラスコをアルミホイルで覆い、冷蔵庫に一晩保管した。反応混合物を冷蔵庫から取り出し、アルゴン下で室温まで温めた。次いで、反応混合物を無水メタノール（６ｍＬ）でクエンチし、真空下で濃縮した。得られたオレンジ色の粗混合物をＤＩ水（１５ｍＬ）に溶解し、１Ｍ　ＴＥＡＢ（重炭酸トリエチルアンモニウム、約６ｍＬ）でｐＨ＝約８．０まで中和した。得られた混合物をエーテル（３×１０ｍＬ）で抽出した。水層を収集し、濃縮し、エタノールと共蒸発させて、過剰のＴＥＡＢ塩を除去した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ及び^{31}Ｐ　ＮＭＲは、過剰のＴＥＡＢ塩を含む純粋な生成物を示した。固体をＤＩ水に再溶解し、予洗浄したＤｏｗｅｘ－Ｈ$^+$樹脂カラムに充填し、ＤＩ水で溶出し、５ｍＬの体積画分に収集した。ＵＶ活性画分を収集し、濃縮して、定量的収率５００を淡黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　７．６０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ　２２．７５。

【０７７７】
実施例１５１
【化４９６】



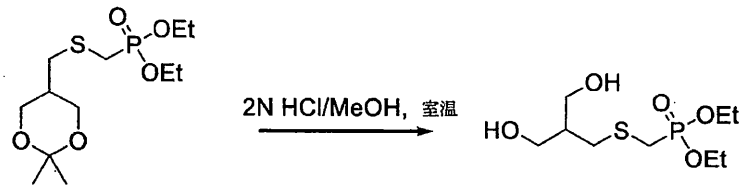
無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（１９．７４　ｇ、７５ｍｍｏｌ）の溶液に、（Ｅ）－ジイソプロピルジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（１４．８２ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた（添加中に淡黄色のケーキが形成された）。２０分後、無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メタノール（５．０ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）の溶液を加え、１０分間撹拌し、続いて、ニートのエタンチオ酸Ｓ酸（５．３０ｍｌ、７５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を０℃で１時間、次いで室温で４時間撹拌した。ＴＬＣ（４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）は、出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過して、固体沈殿物を除去し、これをＥｔＯＡｃですすいだ。濾液を濃縮し、シリカクロマトグラフィーで精製し、０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線勾配で溶出した。生成物は、非極性不純物を含有する混合物として得られた。生成物画分を濃縮し、ヘキサン中で沈殿させた。沈殿した固体を濾過により除去し、濾液を濃縮し（１Ｈ－ＮＭＲ分析により、微量の不純物の存在が示された）、シリカクロマトグラフィーに再び供し、１：１ヘキサン／CH_2Cl_2で溶出して、ＭＤ－０２－１７１（６．２ｇ、３０．３ｍｍｏｌ、８９％）を液体としてを得た。生成物Ｒｆ＝０．２６（１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）、ＵＶ活性、ＰＭＡ染色。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　３．９５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ）。
【化４９７】



【０７７８】
無水ＭｅＯＨ（４０ｍｌ）中のＳ－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メチル）エタンチオエート（３．４ｇ、１６．６４ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴンで十分に洗い流し、０℃まで冷却した。ＭｅＯＨ溶液（２０．００ｍＬ）中の７Ｎ　NH_3を加え、次いで、反応混合物を室温に温めた。３時間後、反応混合物を濃縮し、真空乾燥して、粗チオール５０３を得た。粗混合物の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、生成物及びアセトアミド副生成物を示した。更なる精製をすることなく、粗生成物５０３を次の反応に使用した。
【０７７９】

無水ＤＭＦ（６５ｍＬ）中の（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メタンチオール（２．７ｇ、１６．６４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５．９６ｇ、１８．３１ｍｍｏｌ）、（ジエトキシホスホリル）メチル４－メチルベンゼンスルホネート（５．９０ｇ、１８．３１ｍｍｏｌ）、及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（１５．３７ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）の懸濁液をアルゴンでパージし、７０℃で一晩加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、ゴム状固体に濃縮した。固体をＥｔＯＡＣに再懸濁し、濾過して、固体沈殿物を除去した。濾液を濃縮し、シリカクロマトグラフィーで精製し、４０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、５０５（５．３ｇ、１６．９７ｍｍｏｌ、定量的収率）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　４．２５－４．０７（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２４．０４。

【化４９８】

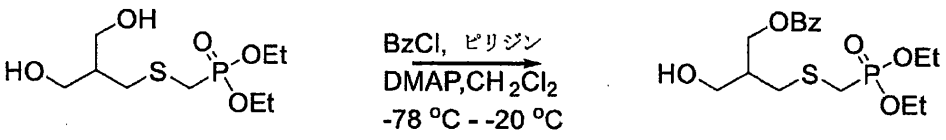


505　　506

【０７８０】

メタノール（７０ｍＬ）中のジエチル（（（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－５－イル）メチル）チオ）メチル）ホスホネート（５．８ｇ、１８．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、２Ｍ　ＨＣｌ（７．００ｍＬ）を室温で加え、３時間撹拌した。ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）は、$KMnO_4$染色によって視覚化されるように、完全な変換を示した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカクロマトグラフィーで精製し、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。生成物を８～１０％の溶媒勾配で溶出して、５０６（３．６ｇ、１３．４６ｍｍｏｌ、７２％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３９９ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　４．２４－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，４Ｈ），３．４４（ｂｒｓ，ＯＨ），２．９６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２４．６１。

【化４９９】



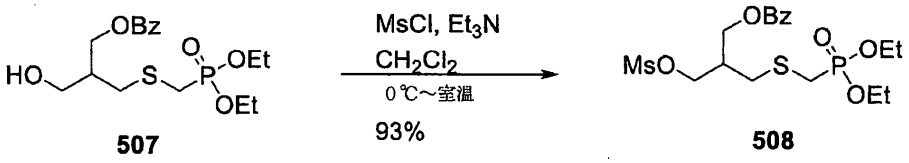
506　　507

【０７８１】

無水ジクロロメタン（４０ｍＬ）中のジエチル（（（３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート５０６（１．２５６ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）の溶液にピリジン（０．３７２ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．０５６ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）を加え、続いて、反応容器を－７８℃まで冷却した。次いで、塩化ベンゾイル（０．５３６ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）を滴下し、許容された混合物を徐々に－１５℃まで温め（氷＋塩混合物）、続いてこの温

度で５時間撹拌した。反応混合物をＤＩ水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を１Ｎ　ＨＣｌ（×２）、続いてＮａＨＣＯ$_3$で再洗浄した。有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィーで精製し、３０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線勾配、溶出して、５０７（０．８３ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、４８％）を無色の液体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．９２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，ＯＨ），２．９７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２４．３３。

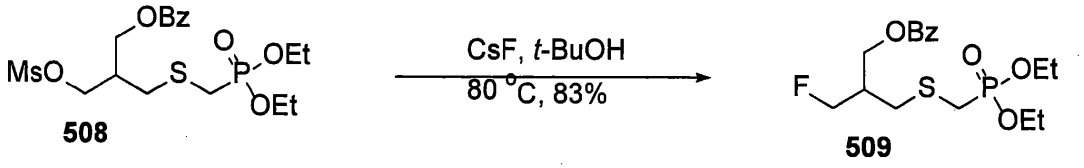
【化５００】



【０７８２】

無水物（５ｍＬ）中の３－（（（ジエトキシホスホリル）メチル）チオ）－２－（ヒドロキシメチル）安息香酸プロピル（０．２ｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でトリエチルアミン（０．０８９ｍＬ、０．６３８ｍｍｏｌ）、続いて塩化メタンスルホニル（０．０４９ｍＬ、０．６３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した（注：生成物及び出発材料は近いＲｆを有し、生成物はわずかに非極性である）。反応混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィーで精製し、４０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、５０８（０．２２５ｇ、０．４９５ｍｍｏｌ、９３％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５３－４．３８（ｍ，４Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）。３１Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２３．６２。

【化５０１】

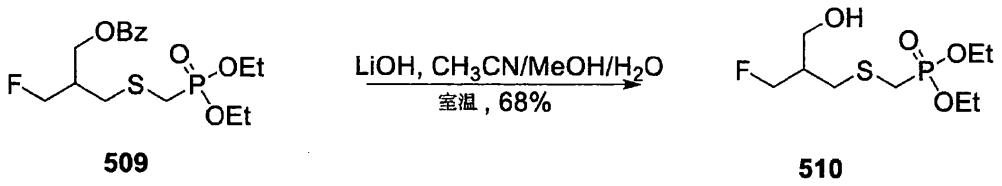


【０７８３】

３－（（（ジエトキシホスホリル）メチル）チオ）－２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）プロピルベンゾエート（２．１ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）及びフッ化セシウム（２．１０６ｇ、１３．８６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、アルゴン下で、無水ｔ－ＢｕＯＨ（２２ｍＬ）を加えた。反応混合物を８０℃で一晩加熱した。ＴＬＣ分析（６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）は、完全な変換を示した。反応混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー（乾式充填）で精製し、３０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出して、５０９（１．４５０ｇ、３．８３ｍｍｏｌ、８３％）を無色の液体として得た。。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．３６（ｍ，２Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．３５（ｍ，２Ｈ），

４．２６－４．０３（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｄｔ，Ｊ＝６．９，１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．３７（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　０．４７（ｔｄ，Ｊ＝４７．０，２３．７Ｈｚ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２３．８５。

【化５０２】



509　　510

【０７８４】

無水アセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－（（（ジエトキシホスホリル）メチル）チオ）－２－（フルオロメチル）プロピルベンゾエート（１．４５０ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、４ｍＬの水及び１０ｍＬのＭｅＯＨに溶解した水酸化リチウム（０．１３８ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで酢酸で中和した。溶媒を真空下で除去し、シリカクロマトグラフィー（乾式充填）によって精製し、０～１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出して、５１０（０．７２ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、６８％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　４．６７－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，４．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。１９Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２．５５（ｔｄ，Ｊ＝４７．３，４６．３，２１．４Ｈｚ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２４．３５。

【化５０３】



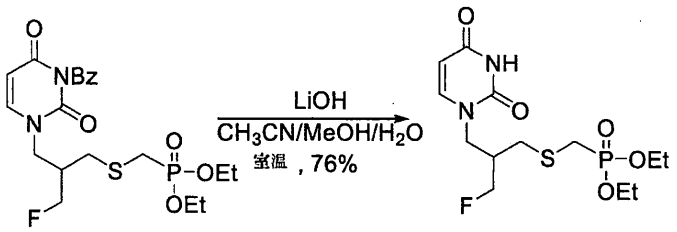
510　　511

【０７８５】

ＤＭＦ中のジエチル（（（３－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート（０．６５０ｇ、２．３７０ｍｍｏｌ）及び３－ベンゾイルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．２８１ｇ、５．９２ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で、トリフェニルホスフィン（１．５５４ｇ、５．９２ｍｍｏｌ）、続いて（Ｅ）－ジイソプロピルジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（１．１６６ｍｌ、５．９２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2／ヘキサン（５：３：２））は、ベースラインに生成物スポットを示した。反応混合物を濃縮し、トルエン（２×５ｍＬ）と共蒸発させ、シリカクロマトグラフィーによって精製し、全ての未反応のＮＢｚ－ウラシルが溶出するまでアイソクラチックＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2／ヘキサン（５：３：２）で溶出し、生成物を溶出するために、溶媒系を０～２０％ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2の直線勾配に変更した。^{1}Ｈ－ＮＭＲにより、生成物及び微量のＤＭＦ溶媒が示された。生成物をＤＣＭに再溶解し、ブライン溶液で洗浄した（×３）

。有機相を濃縮し、真空乾燥して、５１１（１．１１ｇ、２．３４ｍｍｏｌ、９９％）を淡褐色がかった黄色のゴム状液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４－６１－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，４Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１６８．６，１６２．３，１５０．０，１４４．８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），１３５．１，１３１．３，１３０．４，１２９．１，１０２．２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），８２．６（ｄ，Ｊ＝１７０．２Ｈｚ），７７．２，７７．０，７６．８，６３．２－６２．１（ｍ），４９．３，３８．３（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ），３１．９，２５．１（ｄ，Ｊ＝１５０．４Ｈｚ），１６．４。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　０．２３（ｔｄ，Ｊ＝４８．３，１６．７Ｈｚ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２３．５５。

【化５０４】

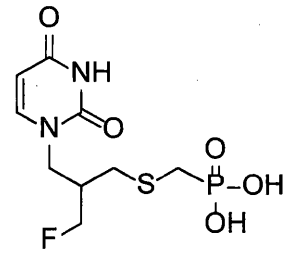


511　　512

【０７８６】

無水アセトニトリル（５ｍＬ）中のジエチル（（（３－（３－ベンゾイル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（フルオロメチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート（１．０ｇ、２．１１７ｍｍｏｌ）を、２ｍＬの水及び５ｍＬのＭｅＯＨ中の水酸化リチウム（０．０７６ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）は、完全な変換を示した。次いで、反応混合物を酢酸（５ｍＬ）で中和した。溶媒を真空下で除去し、トルエンと共蒸発させて、微量の酢酸を除去した。生成物を、シリカクロマトグラフィー（乾式充填）によって精製し、０～１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出して、５１２（０．５９ｇ、１．６０２ｍｍｏｌ、７６％）をゴム状液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．９０（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），４．５６－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．７Ｈｚ，０．５Ｈ），４．１４（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１６３．９，１５１．１，１４５．１，１０２．３，８２．３（ｄ，Ｊ＝１７０．０Ｈｚ），７７．３，７７．０，７６．７，６２．７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），４８．７（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），３８．４（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ），３１．９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），２５．２（ｄ，Ｊ＝１５０．６Ｈｚ），１６．４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－０．５９（ｔｄ，Ｊ＝４７．２，２８．６Ｈｚ）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　２３．７７。

【化５０５】



513

【０７８７】

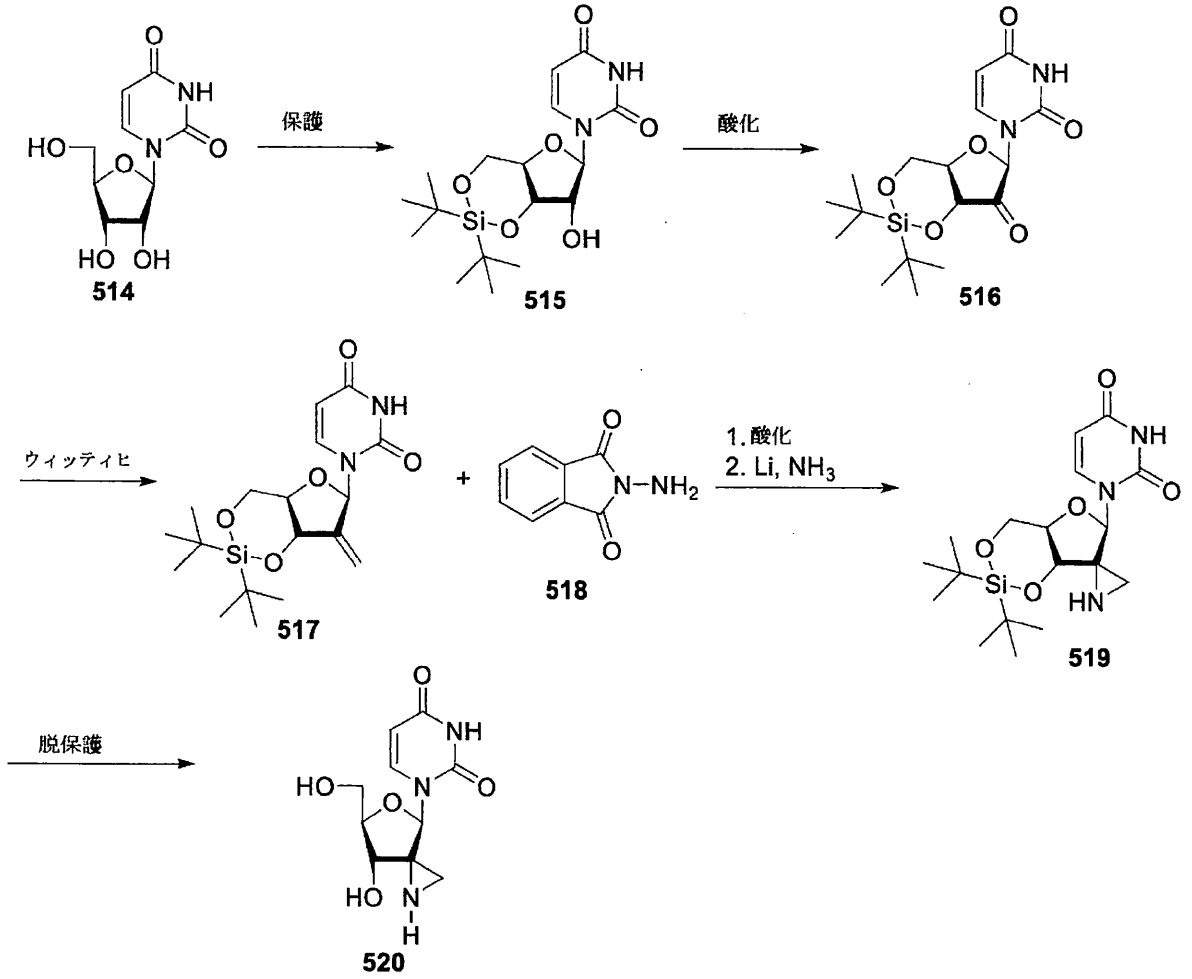
アセトニトリル（１５ｍｌ）中のジエチル（（（３－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（フルオロメチル）プロピル）チオ）メチル）ホスホネート（０．５７７ｇ、１．５６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ブロモトリメチルシラン（２．０６７ｍｌ、１５．６６ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。反応混合物を一晩撹拌した。反応物を無水メタノール（４ｍＬ）でクエンチし、濃縮し、アセトニトリルと共蒸発させ、真空乾燥した。得られた明るいオレンジ色のゴム状液体をＤＩ水（１０ｍＬ）に溶解し、１Ｍ　ＴＥＡＢ（８ｍＬ）で中和した。得られた水溶液をエーテルで抽出した（×３）。水層を収集し、濃縮し、メタノールと共蒸発させて、固体を得た。１Ｈ－ＮＭＲは、生成物＋過剰のトリエチルアンモニウム塩を示した。固体を、ＤＯＷＥＸ－Ｈ＋（メタノール、続いてＤＩ水で十分に予備洗浄）カラムを通過させ、ＤＩ水で溶出することにより脱イオン化に供した。ＴＬＣ上でＵＶ吸収を含有する画分をプールし、凍結乾燥して、薄茶色の固体を得た。生成物を、アンバークロム樹脂を使用して更に精製し、ＤＩ水で溶出して、５１３を白色の綿毛状固体として得た。

【０７８８】

実施例１５２．

アジリジン類似体の合成。

【化５０６】



【０７８９】

実施例１５３．

結晶化方法：ヌクレオシド若しくはヌクレオチド化合物又は第２の抗ウイルス化合物を結晶化するための様々な方法を以下に提供する。

【０７９０】

方法１：本明細書に記載の化合物は、好適な溶媒又は溶媒系に溶解して、ほぼ飽和溶液を調製することによって結晶化される。次いで、容器に蓋をするが、溶媒がゆっくりと蒸発するようにきつく締めすぎない。結晶形成を促進するために必要に応じて、より濃縮した溶液を用いて方法を繰り返す。

【０７９１】

方法２：本明細書に記載の化合物は、それらが適度に溶解する溶媒又は溶媒系中で混合することによって結晶化される。次いで、混合物を溶媒の沸点又はその沸点より数度低い温度まで加熱して、飽和溶液を得る。次いで、容器に蓋をし、ゆっくりと冷却して、溶媒をゆっくりと蒸発させる。結晶形成を促進するために必要な場合には、より多くの化合物を使用して方法を繰り返し、より濃縮された溶液を得る。

【０７９２】

方法３：本明細書に記載の化合物は、溶媒に溶解して、飽和又はほぼ飽和の溶液を形成することによって結晶化される。好適な沈殿剤（つまり、化合物が溶けない溶媒）を飽和溶液にゆっくりと加え、溶液上に層状にする。沈殿剤は、密度が低く、溶媒と混和するものでなければならない。結晶形成を促進するために必要に応じて、より濃縮した溶液を用いて方法を繰り返す。

【０７９３】
実施例１５４．
アッセイプロトコル
（１）ＥＶ６８、ＥＶ７１、ＣＯＸＶ、ＰＶ、ＨＲＶ、ＤＥＮＶ、ＪＥＶ、ＰＯＷＶ、ＷＮＶ、ＹＦＶ、ＰＴＶ、ＲＶＦＶ、ＣＨＩＫＶ、ＥＥＥＶ、ＶＥＥＶ、ＷＥＥＶ、ＴＣＲＶ、ＰＣＶ、ＪＵＮＶ、ＭＰＲＬＶに対するスクリーニングアッセイ
初代細胞変性効果（ＣＰＥ）低減アッセイ。４濃度ＣＰＥ阻害アッセイを行う。９６ウェルの使い捨てマイクロプレート中に、コンフルエントな細胞培養単層又は近コンフルエントな細胞培養単層を調製する。細胞は、各細胞株に対する必要に応じて、ＦＢＳで補充されたＭＥＭ又はＤＭＥＭ中に維持される。抗ウイルスアッセイでは、同じ培地を使用するが、ＦＢＳを２％以下に低減し、５０μｇ／ｍｌのゲンタマイシンを補充する。試験化合物は、４つのｌｏｇ$_{10}$の最終濃度、通常０．１、１．０、１０、及び１００μｇ／ｍｌ又はμＭで調製される。ウイルス対照ウェル、及び細胞対照ウェルは、全てのマイクロプレート上にある。並行して、既知の活性薬物を、試験化合物に適用されるのと同じ方法を使用して、陽性対照薬物として試験する。陽性対照は、各試験の実行で試験される。アッセイは、最初に細胞の９６ウェルプレートから成長培地を除去することによって設定される。次いで、試験化合物を、０．１ｍｌの容量で２倍濃度でウェルに適用する。通常、０．１ｍｌの容量で１００％未満の５０％の細胞培養感染用量（ＣＣＩＤ$_{50}$）で、ウイルス感染症のために指定されたウェルに、ウイルスを入れる。ウイルスを含まない培地は、毒性対照ウェル及び細胞対照ウェルに入れる。ウイルス対照ウェルは、ウイルスと同様に処理される。プレートを、ウイルス対照ウェルにおいて最大ＣＰＥが観察されるまで、５％のCO_2で３７℃でインキュベートする。次いで、プレートを、３７℃、５％CO_2のインキュベータ中で約２時間、０．０１１％のニュートラルレッドで染色する。ニュートラルレッド培地を完全吸引によって除去し、細胞を、リン酸緩衝液（ＰＢＳ）で１回すすぎ、残留色素を除去してもよい。ＰＢＳを完全に除去し、取り込まれたニュートラルレッドを、５０％のＳｏｒｅｎｓｅｎのクエン酸緩衝液／５０％のエタノール（ｐＨ４．２）で少なくとも３０分間溶出させる。ニュートラルレッド色素は、生きた細胞に浸透するため、赤色がより強いほど、ウェル内に存在する生存細胞の数が多くなる。各ウェル中の色素含有量は、５４０ｎｍの波長で９６ウェルの分光光度計を使用して定量化される。各ウェルセットにおける色素含有量は、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌコンピュータベースのスプレッドシートを使用して、未処理の対照ウェル中に存在する色素の割合に変換される。次いで、５０％の有効（ＥＣ$_{50}$、ウイルス阻害）濃度及び５０％の細胞毒性（ＣＣ$_{50}$、細胞阻害）濃度を、線形回帰分析によって計算する。ＣＣ$_{50}$の割合をＥＣ$_{50}$で割ると、選択指数（ＳＩ）値が得られる。
【０７９４】
二次ＣＰＥ／ウイルス収率低下（ＶＹＲ）アッセイ。このアッセイは、細胞の９６ウェルのマイクロプレートを使用した、前の段落に記載されているものと同様の方法論を伴う。違いについては、この項で述べる。８つの半ｌｏｇ$_{10}$濃度の阻害剤を、抗ウイルス活性及び細胞毒性について試験する。十分なウイルス複製が発生した後、各感染ウェルから上清の試料を採取し（３つの複製ウェルをプールする）、必要に応じて、この試験のＶＹＲ部分のために保持する。代替的に、別個のプレートを調製することができ、ＶＹＲアッセイのためにプレートを凍結し得る。最大ＣＰＥが観察された後、生存プレートをニュートラルレッド色素で染色する。組み込まれた色素含有量を、上記のように定量化する。試験のこの部分から生成されるデータは、ニュートラルレッドＥＣ$_{50}$、ＣＣ$_{50}$、及びＳＩ値である。上記で活性であると観察される化合物は、ＶＹＲアッセイによって更に評価される。ＶＹＲ試験は、試験化合物がウイルス複製をどの程度阻害するかの直接的な判定である。試験化合物の存在下で複製されたウイルスを滴定し、未処理の感染対照からのウイルスと比較する。プールされたウイルス試料の滴定（上記に記載されるように回収される）は、エンドポイント希釈によって行われる。これは、新鮮な単層細胞上で、希釈につき３つ又は４つのマイクロウェルを使用して、エンドポイント希釈により、ウイルスのｌ

ｏｇ$_{10}$希釈を滴定することによって達成される。ウェルは、異なるＣＰＥ（ニュートラルレッド取り込みによって測定される）が観察された後、ウイルスの有無についてスコア付けされる。各濃度で生成されたウイルスのｌｏｇ$_{10}$に対する阻害剤濃度のｌｏｇ$_{10}$をプロットすることで、線形回帰によって９０％（１ｌｏｇ$_{10}$）の有効濃度を計算することができる。アッセイのパート１で得られたＣＣ$_{50}$でＥＣ$_{90}$を割ると、この試験に対するＳＩ値が得られる。

【０７９５】

実施例１５５．

（２）ラッサ熱ウイルス（ＬＡＳＶ）のためのスクリーニングアッセイ

一次ラッサ熱ウイルスアッセイ。１２ウェルの使い捨て細胞培養プレート中に、コンフルエント細胞培養単層又は近コンフルエント細胞培養単層を調製する。細胞は、１０％のＦＢＳを補充したＤＭＥＭ中で維持される。抗ウイルスアッセイでは、同じ培地を使用するが、ＦＢＳを２％以下に低減し、１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充する。試験化合物は、４つのｌｏｇ$_{10}$の最終濃度、通常０．１、１．０、１０、及び１００μｇ／ｍｌ又はμＭで調製される。ウイルス対照ウェル及び細胞対照ウェルは、各試験化合物と並行して実行されるであろう。更に、既知の活性薬物は、ウイルス及び細胞対照について記載されるのと同じ実験設定を使用して陽性対照薬物として試験される。陽性対照は、各試験の実行で試験される。アッセイは、まず、細胞の１２ウェルプレートから成長培地を除去し、０．０１ＭＯＩのＬＡＳＶ菌株Ｊｏｓｉａｈに細胞を感染させることによって設定される。細胞を９０分間インキュベートする：５００μｌ接種材料／Ｍ１２ウェル、３７℃で５％のＣＯ２、一定の穏やかな揺動。接種材料を除去し、細胞を培地で２回洗浄する。次いで、試験化合物を１ｍｌの総容量の培地に適用する。組織培養上清（ＴＣＳ）を適切な時点で回収する。次いで、ＴＣＳを使用して、ウイルス複製に対する化合物阻害効果を判定する。試験化合物の存在下で複製されたウイルスを滴定し、未処理の感染対照からのウイルスと比較する。ＴＣＳの滴定のために、１０倍の段階希釈液を調製し、新鮮な単層細胞に感染させるために使用する。細胞に、１％のアガロースを１：１で混合し、１０％のＦＢＳ及び１％のペネシリンを補充した２倍のＭＥＭとともにオーバーレイし、プラークの数を判定する。各濃度で生成されたウイルスのｌｏｇ$_{10}$に対する阻害剤濃度のｌｏｇ$_{10}$をプロットすることで、直線回帰によって９０％（１ｌｏｇ$_{10}$）の有効濃度を計算することができる。

【０７９６】

二次ラッサ熱ウイルスアッセイ。二次アッセイは、細胞の１２ウェルのプレートを使用した、前の段落に記載されているものと同様の方法論を伴う。違いについては、この項で述べる。細胞は、上記のように感染しているが、今回は、１％のアガロースを２倍のＭＥＭで１：１に希釈し、２％のＦＢＳ及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充し、対応する薬物濃度を補充した。細胞を、５％のＣＯ２で３７℃で６日間インキュベートする。次いで、オーバーレイを除去し、プレートを室温で約２０分間、１０％の緩衝ホルマリン中の０．０５％のクリスタルバイオレットで染色する。次いで、プレートを洗浄し、乾燥させ、プラーク数をカウントする。プラークの数は、各化合物希釈セットにおいて、未処理のウイルス対照に対してパーセンテージに変換される。次いで、５０％の有効（ＥＣ５０、ウイルス阻害）濃度を、線形回帰分析によって計算する。

【０７９７】

実施例１５６．

（３）エボラウイルス（ＥＢＯＶ）及びニパウイルス（ＮＩＶ）のためのスクリーニングアッセイ

原発性エボラ／ニパウイルスアッセイ。４濃度プラーク還元アッセイを行う。１２ウェルの使い捨て細胞培養プレート中に、コンフルエント細胞培養単層又は近コンフルエント細胞培養単層を調製する。細胞は、１０％のＦＢＳを補充したＤＭＥＭ中で維持される。抗ウイルスアッセイでは、同じ培地を使用するが、ＦＢＳを２％以下に低減し、１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充する。試験化合物は、４つのｌｏｇ$_{10}$の最終濃度

、通常０．１、１．０、１０、及び１００μｇ／ｍｌ又はμＭで調製される。ウイルス対照ウェル及び細胞対照ウェルは、各試験化合物と並行して実行されるであろう。更に、既知の活性薬物は、ウイルス及び細胞対照について記載されるのと同じ実験設定を使用して陽性対照薬物として試験される。陽性対照は、各試験の実行で試験される。アッセイは、最初に細胞の１２ウェルプレートから成長培地を除去することによって設定される。次いで、試験化合物を、０．１ｍｌの容量で２倍濃度でウェルに適用する。通常、０．１ｍｌの容量で約２００個のプラーク形成単位で、ウイルス感染症のために指定されたウェルに、ウイルスを入れる。ウイルスを含まない培地は、毒性対照ウェル及び細胞対照ウェルに入れる。ウイルス対照ウェルは、ウイルスと同様に処理される。プレートを、５％のCO_2で３７℃で１時間インキュベートする。ウイルス化合物の接種材料を除去し、細胞を洗浄し、１．６％のトラガカントを２倍のＭＥＭで１：１に希釈し、２％のＦＢＳ及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充し、対応する薬物濃度を補充する。細胞を、５％のCO_2で３７℃で１０日間インキュベートする。次いで、オーバーレイを除去し、プレートを室温で約２０分間、１０％の緩衝ホルマリン中の０．０５％のクリスタルバイオレットで染色する。次いで、プレートを洗浄し、乾燥させ、プラーク数をカウントする。プラークの数は、各化合物希釈セットにおいて、未処理のウイルス対照に対してパーセンテージに変換される。次いで、５０％の有効（EC_{50}、ウイルス阻害）濃度を、線形回帰分析によって計算する。

【０７９８】

ＶＹＲ成分を有する二次エボラ／ニパウイルスアッセイ。二次アッセイは、細胞の１２ウェルのプレートを使用した、前の段落に記載されているものと同様の方法論を伴う。違いについては、この項で述べる。８つの半$\log_{10}$濃度の阻害剤を、抗ウイルス活性のために試験する。評価される化合物のバッチ毎に、１つの陽性対照薬物を試験する。このアッセイのために、細胞をウイルスに感染させる。細胞は、上記のように感染しているが、今回は、２％のＦＢＳ及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充し、対応する薬物濃度を補充したＤＭＥＭでインキュベートした。細胞は、緑色蛍光細胞の数について顕微鏡下で毎日観察される、５％のCO_2で３７℃で１０日間インキュベートされるであろう。感染細胞からの上清の一定分量を毎日採取し、３つの複製ウェルをプールする。次いで、プールされた上清を使用して、ウイルス複製に対する化合物阻害効果を判定する。試験化合物の存在下で複製されたウイルスを滴定し、未処理の感染対照からのウイルスと比較する。プールされたウイルス試料の滴定のために、１０倍の段階希釈液を調製し、新鮮な単層細胞に感染させるために使用する。細胞にトラガカントを重ね、プラーク数を判定する。各濃度で生成されたウイルスの$\log_{10}$に対する阻害剤濃度の$\log_{10}$をプロットすることで、線形回帰によって９０％（$1\log_{10}$）の有効濃度を計算することができる。

【０７９９】

実施例１５７．

抗デングウイルス細胞保護アッセイ：

細胞調製－ＢＨＫ２１細胞（シリアンゴールデンハムスター腎臓細胞、ＡＴＣＣカタログ番号ＣＣＬ－Ｉ０）、Ｖｅｒｏ細胞（アフリカミドリザル腎臓細胞、ＡＴＣＣカタログ番号ＣＣＬ－８１）、又はＨｕｈ－７細胞（ヒト肝細胞がん）を、抗ウイルスアッセイに使用する前に、Ｔ－７５フラスコ中の１０％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭで継代した。アッセイの前日に、細胞が感染時に指数成長段階にあることを保証するために、細胞を１：２に分割した。血球計及びトリパンブルー色素排除を使用して、全細胞及び生存率の定量化を行った。細胞生存率は、アッセイで利用される細胞に対して９５％超であった。細胞を、組織培養培地中のウェル当たり3×10^3（Ｖｅｒｏ細胞及びＨｕｈ－７細胞については5×10^5）細胞で再懸濁し、１００μＬの体積で平底マイクロタイタープレートに加えた。細胞を接着させるために、プレートを３７℃／５％CO_2で一晩インキュベートした。単層は、約７０％が合流していることが観察された。

【０８００】
ウイルスの調製－デングウイルス２型ニューギニアＣ菌株を、ＡＴＣＣ（カタログ番号ＶＲ－１５８４）から得、ストックウイルスプールの生成のためにＬＬＣ－ＭＫ２（アカゲザル腎臓細胞、カタログ番号ＣＣＬ－７．１）細胞内で成長させた。ＢＨＫ２１細胞内で予め滴定したウイルスの一定分量を、冷凍庫（－８０℃）から除去し、生物学的安全キャビネット内で室温までゆっくりと解凍させた。ウイルスを再懸濁し、アッセイ培地（２％の熱不活性化ＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ）に希釈して、１００μＬの容量で各ウェルに加えるウイルスの量を、感染６日後に８５～９５％の細胞死滅をもたらすと判定される量にした。

【０８０１】
プレートの形式－各プレートは、細胞対照ウェル（細胞のみ）、ウイルス対照ウェル（細胞＋ウイルス）、化合物当たり３重の薬物毒性ウェル（細胞＋薬物のみ）、並びに３重の実験ウェル（薬物＋細胞＋ウイルス）を含有する。

【０８０２】
ＸＴＴの有効性及び毒性－５％のCO_2インキュベータ中の３７℃でのインキュベーションに続いて、試験プレートを、テトラゾリウム色素ＸＴＴ（２，３－－ビス（２－メトキシ－４－ニトロ－５－スルホフェニル）－５－［（フェニルアミノ）カルボニル］－２Ｈ－テトラゾリウム水酸化物）で染色した。ＸＴＴ－テトラゾリウムは、代謝的に活性な細胞のミトコンドリア酵素によって可溶性ホルマザン生成物に代謝され、抗ウイルス試験物質によるウイルス誘発細胞死滅の阻害の迅速な定量的分析を可能にした。ＸＴＴ溶液を、ＲＰＭＩ１６４０中１ｍｇ／ｍＬのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート（ＰＭＳ）溶液を、ＰＢＳ中に０．１５ｍｇ／ｍＬで調製し、－２０℃の暗所で保存した。ＸＴＴ／ＰＭＳストックを、１ｍＬのＸＴＴ溶液当たり４０μＬのＰＭＳを加えることによって、使用直前に調製した。５０マイクロリットルのＸＴＴ／ＰＭＳを、プレートの各ウェルに加え、プレートを、３７℃で４時間再インキュベートした。プレートを、粘着プレートシーラーで密封し、可溶性ホルマザン生成物を混合するために軽く又は反転させて数回振り、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｖｍａｘプレートリーダーで４５０／６５０ｎｍで分光光度的に読み取った。

【０８０３】
データ分析－Ｓｏｆｔｍａｘ Ｐｒｏ ４．６ソフトウェアから生のデータを回収し、分析のためにＭｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌスプレッドシートにインポートした。各化合物について、未処理のウイルス対照と比較したウイルス細胞変性効果の減少パーセントを計算した。薬物処理された未感染細胞を培地単独で未感染細胞と比較する各化合物について、細胞対照値のパーセントを計算した。

【０８０４】
実施例１５８．
抗ＲＳＶ細胞保護アッセイ：
細胞調製－ＨＥｐ２細胞（ヒト上皮細胞、Ａ ＴＣＣカタログ番号ＣＣＬ－２３）を、Ｔ－７５フラスコ中の１０％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン、１ｍＭのナトリウムピルベート、及び０．１ｍＭのＮＥＡＡを補充したＤＭＥＭで継代した後、抗ウイルスアッセイで使用した。アッセイの前日に、細胞が感染時に指数成長段階にあることを保証するために、細胞を１：２に分割した。血球計及びトリパンブルー色素排除を使用して、全細胞及び生存率の定量化を行った。細胞生存率は、アッセイで利用される細胞に対して９５％超であった。細胞を、組織培養培地中のウェル当たり1×10^4細胞で再懸濁し、１００μＬの体積で平底マイクロタイタープレートに加えた。細胞を接着させるために、プレートを３７℃／５％CO_2で一晩インキュベートした。ウイルスの調製－ＲＳＶ菌株Ｌｏｎｇ及びＲＳＶ菌株９３２０を、ＡＴＣＣ（それぞれ、カタログ番号ＶＲ－２６及びカタログ番号ＶＲ－９５５）から得、ストックウイルスプールの生成のためにＨＥｐ２細胞内で成長させた。

予め滴定したウイルスの一定分量を、冷凍庫（－８０℃）から除去し、生物学的安全キャビネット内で室温までゆっくりと解凍した。ウイルスを再懸濁し、アッセイ培地（２％の熱不活性化ＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン、１ｍＭのピルビン酸ナトリウム、及び０．１ｍＭのＮＥＡＡを補充したＤＭＥＭ）に希釈して、１００μＬの容量で各ウェルに加えるウイルスの量を、感染６日後に８５～９５％の細胞死滅をもたらすと判定される量にした。ＸＴＴの有効性及び毒性－プレートを染色し、デング細胞保護アッセイについて以前に記載されているように分析した。

【０８０５】

実施例１５９．

抗インフルエンザウイルス細胞保護アッセイ

細胞調製－ＭＯＣＫ細胞（イヌ腎臓細胞、ＡＴＣＣカタログ番号ＣＣＬ－３４）を、Ｔ－７５フラスコ中の１０％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン、１ｍＭのナトリウムピルベート、及び０．１ｍＭのＮＥＡＡを補充したＤＭＥＭで継代した後、抗ウイルスアッセイで使用した。アッセイの前日に、細胞が感染時に指数成長段階にあることを保証するために、細胞を１：２に分割した。血球計及びトリパンブルー色素排除を使用して、全細胞及び生存率の定量化を行った。細胞生存率は、アッセイで利用される細胞に対して９５％超であった。細胞を、組織培養培地中のウェル当たり1×10^4細胞で再懸濁し、１００μＬの体積で平底マイクロタイタープレートに加えた。細胞を接着させるために、プレートを３７℃／５％CO_2で一晩インキュベートした。

【０８０６】

ウイルスの調製－インフルエンザＡ／ＰＲ／８／３４（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－９５）、Ａ／ＣＡ／０５／０９（ＣＤＣ）、Ａ／ＮＹ／１８／０９（ＣＤＣ）、及びＡ／ＮＷＳ／３３（ＡＴＣＣ番号ＶＲ－２１９）株を、ＡＴＣＣ又は疾患管理センターから得、ストックウイルスプールの生成のためにＭＤＣＫ細胞内で成長させた。予め滴定したウイルスの一定分量を、冷凍庫（－８０℃）から除去し、生物学的安全キャビネット内で室温までゆっくりと解凍した。ウイルスを再懸濁し、アッセイ培地（０．５％のＢＳＡ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン、１ｍＭのピルビン酸ナトリウム、０．１ｍＭのＮＥＡＡ、及び１μｇ／ｍｌのＴＰＣＫ処理トリプシンを補充したＤＭＥＭ）に希釈して、１００μＬの容量で各ウェルに加えるウイルスの量を、感染４日後に８５～９５％の細胞死滅をもたらすと判定される量にした。ＸＴＴの有効性及び毒性－プレートを染色し、デング細胞保護アッセイについて以前に記載されているように分析した。

【０８０７】

実施例１６０．

抗Ｃ型肝炎ウイルスアッセイ：

細胞培養－レポーター細胞株Ｈｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴを、特定のライセンス契約を通じてＩｍＱｕｅｓｔ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓによってＲａｌｆ Ｂａｒｔｅｎｓｃｈｌａｇｅｒ博士（Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，Ｈｙｇｉｅｎｅ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）から得た。この細胞株は、ホタルルシフェラーゼ遺伝子ユビキチンネオマイシンホスホトランスフェラーゼ融合タンパク質を含有する持続的に複製するＩ$_{389}$ｌｕｃ－ｕｂｉ－ｎｅｏ／ＮＳ３－３’／ＥＴレプリコン、及びＥＴ組織培養適応変異（Ｅ１２０２Ｇ、Ｔｌ２０８１、及びＫ１８４６Ｔ）を含有するＥＭＣＶ ＩＲＥＳ駆動ＮＳ３－５Ｂ ＨＣＶコード配列を有する。１０％のＦＣＳ、２ｍＭのグルタミン、ペニシリン（１００μＵ／ｍＬ）／ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）、及び１×非必須アミノ酸、加えて１ｍｇ／ｍＬのＧ４１８を補充したＤＭＥＭの培養によって、Ｈｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴのストック培養を拡張させた。細胞を１：４に分割し、２５０μｇ／ｍＬのＧ４１８を加えた同じ培地中で、２つの継代について培養した。細胞

をトリプシンで処理し、トリパンブルーで染色することによって数え上げ、ウェル当たり７．５×１０^{3}細胞の細胞培養密度で、９６ウェル組織培養プレートに播種し、３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。２４時間のインキュベーション後、培地を除去し、３重で、試験化合物を含みＧ４１８を含まない同じ培地と交換した。各プレートの６つのウェルには、無処理対照として培地のみを入れた。細胞を、３７℃／５％のCO_2で更に７２時間インキュベートし、次いで、抗ＨＣＶ活性を、ルシフェラーゼエンドポイントによって測定した。重複プレートを処理し、ＸＴＴ染色による細胞毒性の評価のために並行してインキュベートした。

【０８０８】

細胞生存率－処理された細胞からの細胞培養単層を、テトラゾリウム色素ＸＴＴで染色し、化合物の存在下でＨｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴレポーター細胞株の細胞生存率を評価した。

【０８０９】

レプリコンアッセイシステムからのウイルス複製－ＨＣＶ複製の測定を、製造業者の使用説明書に従って、ブリテライトプラス（ｂｒｉｔｅｌｉｔｅ　ｐｌｕｓ）発光レポーター遺伝子キット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ，Ｓｈｅｌｔｏｎ，ＣＴ）を使用して、ルシフェラーゼ活性によって測定した。簡単に説明すると、１バイアルのブリテライトプラス凍結乾燥された基質を、１０ｍＬのブリテライト再構成緩衝液中で可溶化し、反転により軽く混合した。室温で５分間インキュベートした後、ブリテライトプラス試薬を、１ウェル当たり１００μＬで９６ウェルプレートに加えた。プレートを接着フィルムで密封し、室温で約１０分間インキュベートして、細胞を溶解した。ウェル内容物を白色９６ウェルプレートに移し、Ｗａｌｌａｃ　１４５０Ｍｉｃｒｏｂｅｔａ　Ｔｒｉｌｕｘ液体シンチレーションカウンタを使用して１５分以内に発光を測定した。５０％のウイルス阻害濃度（EC_{50}）の判定のためにカスタマイズされたＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌ２００７スプレッドシートに、データをインポートした。

【０８１０】

実施例１６１．

抗パランフルエンザ－３細胞保護アッセイ

細胞調製物－ＨＥｐ２細胞（ヒト上皮細胞、ＡＴＣＣカタログ番号ＣＣＬ－２３）を、Ｔ－７５フラスコ中の１０％のＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン、１ｍＭのナトリウムピルベート、及び０．１ｍＭのＮＥＡＡを補充したＤＭＥＭで継代したた後、抗ウイルスアッセイで使用した。アッセイの前日に、細胞が感染時に指数成長段階にあることを保証するために、細胞を１：２に分割した。血球計及びトリパンブルー色素排除を使用して、全細胞及び生存率の定量化を行った。細胞生存率は、アッセイで利用される細胞に対して９５％超であった。細胞を、組織培養培地中のウェル当たり１×１０^{4}細胞で再懸濁し、１００μＬの体積で平底マイクロタイタープレートに加えた。細胞を接着させるために、プレートを３７℃／５％CO_2で一晩インキュベートした。

【０８１１】

ウイルスの調製－パラインフルエンザウイルス３型ＳＦ４菌株を、ＡＴＣＣ（カタログ番号ＶＲ－２８１）から得、ストックウイルスプールの生成のためにＨＥｐ２細胞内で成長させた。予め滴定したウイルスの一定分量を、冷凍庫（－８０℃）から除去し、生物学的安全キャビネット内で室温までゆっくりと解凍した。ウイルスを再懸濁し、アッセイ培地（２％の熱不活性化ＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ）に希釈して、１００μＬの容量で各ウェルに加えるウイルスの量を、感染６日後に８５～９５％の細胞死滅をもたらすと判定される量にした。

【０８１２】

プレートの形式－各プレートは、細胞対照ウェル（細胞のみ）、ウイルス対照ウェル（細胞＋ウイルス）、化合物当たり３重の薬物毒性ウェル（細胞＋薬物のみ）、並びに３重

の実験ウェル（薬物＋細胞＋ウイルス）を含有する。ＸＴＴの有効性及び毒性－５％のCO_2インキュベータ中の３７℃でのインキュベーションに続いて、試験プレートを、テトラゾリウム色素ＸＴＴ（２，３－ビス（２－メトキシ－４－ニトロ－５－スルホフェニル）－５－［（フェニルアミノ）カルボニル］－２Ｈ－テトラゾール水酸化物）で染色した。ＸＴＴ－テトラゾリウムは、代謝的に活性な細胞のミトコンドリア酵素によって可溶性ホルマザン生成物に代謝され、抗ウイルス試験物質によるウイルス誘発細胞死滅の阻害の迅速な定量的分析を可能にした。ＸＴＴ溶液を、ＲＰＭＩ１６４０中１ｍｇ／ｍＬのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート（ＰＭＳ）溶液を、ＰＢＳ中に０．１５ｍｇ／ｍＬで調製し、２０℃の暗所で保存した。ＸＴＴ／ＰＭＳストックを、１ｍＬのＸＴＴ溶液当たり４０μＬのＰＭＳを加えることによって、使用直前に調製した。５０マイクロリットルのＸＴＴ／ＰＭＳを、プレートの各ウェルに加え、プレートを、３７℃で４時間再インキュベートした。プレートを、粘着プレートシーラーで密封し、可溶性ホルマザン生成物を混合するために軽く又は反転させて数回振り、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｖｍａｘプレートリーダーで４５０／６５０ｎｍで分光光度的に読み取った。

【０８１３】

データ分析－Ｓｏｆｔｍａｘ Ｐｒｏ ４．６ソフトウェアから生データを回収し、分析のためにＭｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌスプレッドシートにインポートした。各化合物について、未処理のウイルス対照と比較したウイルス細胞変性効果の減少パーセントを計算した。薬物処理された未感染細胞を培地単独で未感染細胞と比較する各化合物について、細胞対照値のパーセントを計算した。

【０８１４】

実施例１６２．

インフルエンザポリメラーゼ阻害アッセイ

ウイルスの調製－精製されたインフルエンザウイルスＡ／ＰＲ／８／３４（１ｍｌ）を、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｃｏｌｕｍｂｉａ、ＭＤ）から得、解凍し、使用するまで－８０℃で保存するために５つの一定分量に分注した。アッセイの設定日に、２０μＬの２．５％のＴｒｉｔｏｎ Ｎ－１０１を、１８０μＬの精製ウイルスに加えた。破壊されたウイルスを、０．２５％のＴｒｉｔｏｎ及びＰＢＳを含有する溶液中で１：２に希釈した。破壊により、インフルエンザＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ及び鋳型ＲＮＡを含有するインフルエンザリボ核タンパク質（ＲＮＰ）の供給源が提供された。試料を、アッセイで使用するまで氷上に保存した。

【０８１５】

ポリメラーゼ反応－各５０μＬのポリメラーゼ反応は、以下を含有する：５μＬの破壊ＲＮＰ、１００ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、１００ｍＭのＫＣｌ、５ｍＭの$MgCl_2$。１ｍＭのジチオスレイトール、０．２５％のＴｒｉｔｏｎ Ｎ－１０１、５μＣｉの［α－^{32}Ｐ］ＧＴＰ、１００μＭのＡＴＰ、各５０μＭ（ＣＴＰ、ＵＴＰ）、１μＭのＧＴＰ、及び２００μＭのアデニル（３’－５’）グアノシン。阻害剤を試験するために、反応は阻害剤を含み、陽性対照（２’－デオキシ－２’－フルオログアノシン－５’－トリホスフェート）を含む反応についても同じであった。他の対照には、ＲＮＰ＋反応混合物、及びＲＮＰ＋１％のＤＭＳＯが含まれた。ＡｐＧプライマー及びＮＴＰを含まない反応混合物を、３０℃で２０分間インキュベートした。ＡｐＧ及びＮＴＰを反応混合物に加えたら、試料を３０℃で１時間インキュベートし、次いですぐに反応物をグラスファイバーフィルタプレート上に移し、その後、１０％のトリクロロ酢酸（ＴＣＡ）で沈殿させた。次いで、プレートを５％のＴＣＡで５回洗浄し、続いて、９５％のエタノールで１回洗浄した。フィルタが乾燥したら、液体シンチレーションカウンタ（Ｍｉｃｒｏ ｂｅｔａ）を使用して、［α－^{32}Ｐ］ＧＴＰの取り込みを測定した。

【０８１６】

プレート形式－各試験プレートは、ＲＮＰ＋反応混合物（ＲＮＰ単独）、ＲＮＰ＋１％ＤＭＳＯ、及び反応混合物単独（ＲＮＰなし）の３重の試料に加えて、３つの化合物（６

濃度）の３重の試料を含んだ。
【０８１７】
データ分析－Ｍｉｃｒｏ　Ｂｅｔａシンチレーションカウンタから生データを回収した。放射性ＧＴＰの取り込みは、ポリメラーゼ活性のレベルと直接相関する。「阻害パーセント値」は、各試験化合物の平均値をＲＮＰ＋１％のＤＭＳＯ対照で除算することによって得られた。各濃度の２ＤＦＧＴＰで得られた平均を、ＲＮＰ＋反応対照と比較した。次いで、データを、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌスプレッドシートにインポートし、線形回帰分析によってIC_{50}値を計算した。
【０８１８】
実施例１６３．
ＨＣＶポリメラーゼ阻害アッセイ：
ＨＣＶポリメラーゼの阻害のための化合物の活性は、以前に記載されている方法（Ｌａｍ　ｅｔａ！．２０１０．Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　Ａｇｅｎｔｓ　ａｎｄ　Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ　５４（８）：３１８７－３１９６）を使用して評価した。ＨＣＶ　ＮＳ５Ｂポリメラーゼアッセイを、９６ウェル反応プレートにおいて２０μＬ容量で行った。各反応は、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７．５）中に、４０ｎｇ／μＬの精製された組換えＮＳ５ＢΔ２２遺伝子型－１ｂポリメラーゼ、２０ｎｇ／μＬのＨＣＶ遺伝子型－１ｂ相補的ＩＲＥＳ鋳型、４つの天然リボヌクレオチドの各々の１μＭ、１Ｕ／ｍＬのＯｐｔｉｚｙｍｅ　ＲＮＡｓｅ阻害剤（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ）、１ｍＭの$MgCl_2$、０．７５ｍＭの$MnCl_2$、及び２ｍＭのジチオスレイトール（ＤＴＴ）を含んだ。氷上で、反応混合物を２ステップで構築した。ステップ１は、ポリメラーゼ反応混合物中の天然ヌクレオチド及び標識化ＵＴＰを除く全ての反応成分を組み合わせることからなった。１０マイクロリットル（１０μＬ）のポリメラーゼ混合物を、氷上で、９６ウェル反応プレートの個々のウェルに分注した。ＮＳ５Ｂポリメラーゼを含まないポリメラーゼ反応混合物は、酵素対照なしとして含まれた。試験化合物及び対照化合物、２’－Ｏ－メチル－ＣＴＰ及び２’－Ｏ－メチル－ＧＴＰ（Ｔｒｉｌｉｎｋ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）の半対数段階希釈を水で調製し、５μＬの段階希釈化合物又は水単独（化合物対照なし）を、ポリメラーゼ混合物を含有するウェルに加えた。次いで、５マイクロリットルのヌクレオチド混合物（天然ヌクレオチド及び標識化ＵＴＰ）を反応プレートウェルに加え、プレートを２７℃で３０分間インキュベートした。反応物を、８０μＬの停止溶液（１２．５ｍＭのＥＤＴＡ、２．２５ＭのＮａＣｌ、及び２２５ｍＭのクエン酸ナトリウム）を加えてクエンチし、ＲＮＡ生成物を、ドットブロット装置を使用して、真空圧力下でＨｙｂｏｎｄ－Ｎ＋膜（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ）に適用した。膜をドットブロット装置から除去し、４×ＳＳＣ（０．６ＭのＮａＣｌ、及び６０ｍＭのクエン酸ナトリウム）で４回洗浄し、次いで、水で１回及び１００％のエタノールで１回すすいだ。膜を空気乾燥させ、ホスホイメージングスクリーンに曝露し、Ｔｙｐｈｏｏｎ　８６００　Ｐｈｏｓｐｈｏイメージャーを使用して画像を撮影した。画像の撮影後、膜をシンチレーション流体とともにＭｉｃｒｏ　ｂｅｔａカセットに入れ、各反応におけるＣＰＭを、Ｍｉｃｒｏ　ｂｅｔａ　１４５０上でカウントした。ＣＰＭデータを、化合物IC_{50}の判定のためにカスタムＥｘｃｅｌスプレッドシートにインポートした。
【０８１９】
実施例１６４．
ＮＳ５Ｂ　ＲＮＡ－依存性ＲＮＡポリメラーゼ反応条件
ＨＣＶ　ＧＴ－１ｂ　Ｃｏｎ－１からのＮＳ５Ｂ－δ２１の阻害について、化合物をアッセイした。反応には、精製された組換え酵素、１ｕ／μＬのマイナス鎖ＨＣＶ　ＩＲＥＳ　ＲＮＡ鋳型、及び［^{32}Ｐ］－ＣＴＰ又は［^{32}Ｐ］－ＵＴＰのいずれかを含む、１μＭのＮＴＰ基質が含まれた。アッセイプレートを、２７℃で１時間インキュベートした後、クエンチした。［^{32}Ｐ］の巨大分子生成物への取り込みを、フィルタ結合によって評価した。

【０８２０】
実施例１６５．
ヒトＤＮＡポリメラーゼ阻害アッセイ
ヒトＤＮＡポリメラーゼアルファ（カタログ番号１０７５）、ベータ（カタログ番号１０７７）、及びガンマ（カタログ番号１０７６）を、ＣＨＩＭＥＲｘ（Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ）から購入した。ベータ及びガンマＤＮＡポリメラーゼ活性の阻害は、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．７）、ＫＣｌ（ベータについては１０ｍＭ、ガンマについては１００ｍＭ）、１０ｍＭの$MgCl_2$、０．４ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ、１ｍＭのＤＴＴ、１５％のグリセロール、０．０５ｍＭのｄＣＴＰ、ｄＴＴＰ、及びｄＡＴＰ、１０ｕＣｉ［^{32}P］－アルファ－ｄＧＴＰ（８００Ｃｉ／ｍｍｏｌ）、２０ｕｇの活性化仔牛胸腺ＤＮＡ、並びに指示された濃度での試験化合物、を含有する５０ｕＬの反応混合物中で、マイクロタイタープレートでアッセイした。アルファＤＮＡポリメラーゼの反応混合物は、試料当たり５０ｕＬの容量で以下の通りであった：２０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８）、５ｍＭの酢酸マグネシウム、０．３ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ、１ｍＭのＤＴＴ、０．１ｍＭのスペルミン、０．０５ｍＭのｄＣＴＰ、ｄＴＴＰ、及びｄＡＴＰ、１０ｕＣｉ［^{32}P］－アルファ－ｄＧＴＰ（８００Ｃｉ／ｍｍｏｌ）、２０　ｕｇの活性化仔牛胸腺ＤＮＡ、並びに指示される濃度での試験化合物。各アッセイについて、酵素反応を、３７℃で３０分間進行させ、続いて、グラスファイバーフィルタプレート上に移し、その後、１０％のトリクロロ酢酸（ＴＣＡ）で沈殿させた。次いで、プレートを５％ＴＣＡで洗浄し、次いで、９５％のエタノールで１回洗浄した。フィルタが乾燥したら、液体シンチレーションカウンタ（Ｍｉｃｒｏｂｅｔａ）を使用して、放射能の取り込みを測定した。
【０８２１】
実施例１６６．
ＨＩＶ感染ＰＢＭＣアッセイ：
新鮮なヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、商業的供給源（Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ）から得、ＨＩＶ及びＨＢＶに対して血清陰性であると判定した。受け取ったドナー血液の容量に応じて、白血球をＰＢＳで数回洗浄した。洗浄後、白血球除去血液を、Ｄｕｌｂｅｃｃｏのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で１：１に希釈し、５０ｍｌ円錐型遠心管中の１５ｍＬのＦｉｃｏｌｌ－Ｈｙｐａｑｕｅ密度勾配の上に重ねた。これらの管を、６００ｇで３０分間遠心分離した。得られた界面から、バンドを形成したＰＢＭＣを、穏やかに吸引し、ＰＢＳで３回洗浄した。最終的な洗浄後、細胞数をトリパンブルー色素除外によって判定し、細胞を１５％のウシ胎児血清（ＦＢＳ）、２ｍｍｏｌ／ＬのＬ－グルタミン、２ｕｇ／ｍＬのＰＨＡ－Ｐ、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、及び１００ｕｇ／ｍＬのストレプトマイシンでＲＰＭＩ１６４０中に１×１０＾６細胞／ｍＬで再懸濁し、３７℃で４８～７２時間インキュベートさせた。インキュベーション後、ＰＢＭＣを遠心分離し、組織培養培地に再懸濁した。培養物を、３日毎に新鮮なＩＬ－２含有組織培養培地で半容量培養変化によって使用するまで維持した。アッセイを、ＰＨＡ－Ｐ刺激の７２時間後にＰＢＭＣで開始した。
【０８２２】
ドナーの可変性に起因した効果を最小限に抑えるために、アッセイで用いられたＰＢＭＣは、３つのドナーに由来する細胞の混合物であった。使用直前に、標的細胞を、１×１０＾６細胞／ｍＬで新鮮な組織培養培地に再懸濁し、９６ウェル丸底マイクロタイタープレートの内部ウェルに５０ｕＬ／ウェルで蒔いた。次いで、１００ｕＬの２倍濃度の化合物を含有する培地を、５０ｕＬの培地中に細胞を含有する９６ウェルプレートに移した。ＡＺＴを、内部アッセイ標準として用いた。
【０８２３】
試験化合物をウェルに加えた後、５０ｕＬのＨＩＶウイルスの所定希釈（所望の最終ウェル内濃度の４倍から調製）を加え、十分に混合した。感染については、各ウイルスの５０～１５０個の$TCID_{50}$を、ウェル当たりに加えた（最終ＭＯＩ約０．００２）。９６ウェルマイクロタイタープレートで、ＰＢＭＣを、３重で、ウイルスに曝露し、上に記

載の異なる濃度で、試験材料の存在下又は不在下で培養した。培養の７日後、組織培養上清中で、逆転写酵素（ＲＴ）活性の測定によって、ＨＩＶ－１複製を定量化した。細胞及びウイルスのみを有するウェルは、ウイルス制御としてのみ機能した。薬物細胞毒性研究のために、ウイルスなしで別個のプレートを一様に調製した。

【０８２４】

逆転写酵素活性アッセイ－標準的な放射性組み込みポリマー化アッセイを用いて、無細胞の上清において逆転写酵素活性を測定した。トリチウム標識チミジントリホスフェート（ＴＴＰ、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｎｕｃｌｅａｒ）を、１Ｃｉ／ｍＬで購入し、酵素反応当たり１ｕＬを使用した。０．５ｍｇ／ｍＬのポリｒＡ及び１．７Ｕ／ｍＬのオリゴｄＴを蒸留水中で混合することによって、ｒＡｄＴストック溶液を調製し、－２０℃で保存した。ＲＴ反応緩衝液を毎日新たに調製し、１２５ｕＬの１ｍｏｌ／ＬのＥＧＴＡ、１２５ｕＬのｄＨ$_2$Ｏ、１２５ｕＬの２０％のトリトンＸ－１００、５０ｕＬの１ｍｏｌ／ＬのＴｒｉｓ（ｐＨ７．４）、５０ｕＬの１ｍｏｌ／ＬのＤＴＴ、及び４０ｕＬの１ｍｏｌ／ＬのＭｇＣｌ$_2$からなる。各反応について、１ｕＬのＴＴＰ、４ｕＬのｄＨ$_2$Ｏ、２．５ｕＬのｒＡｄＴ、及び２．５ｕＬの反応緩衝液を混合した。１０マイクロリットルのこの反応混合物を、丸底マイクロタイタープレートに入れ、１５ｕＬのウイルス含有上清を加え、混合した。プレートを、加湿インキュベータ中で９０分間、３７℃でインキュベートした。インキュベーション後、適切なプレート形態で、１０ｕＬの反応容量を、ＤＥＡＥフィルタマット上にスポットし、５％のリン酸ナトリウム緩衝液中で５回（各５分）、蒸留水中で２回（各１分）、７０％のエタノール中で２回（各１分）洗浄し、次いで、風乾した。乾燥したフィルタマットをプラスチックスリーブに入れ、４ｍＬのＯｐｔｉ－Ｆｌｕｏｒ Ｏをスリーブに加えた。取り込まれた放射能を、Ｗａｌｌａｃ １４５０ Ｍｉｃｒｏｂｅｔａ Ｔｒｉｌｕｘ液体シンチレーションカウンタを利用して定量化した。

【０８２５】

実施例１６７．

ＨＢＶ：

１０％のウシ胎仔血清を含むＲＰＭＩ１６４０培地中のＨｅｐＧ２．２．１５細胞（１００μＬ）を、ウェル当たり1×10^4細胞の密度で９６ウェルプレートの全てのウェルに加え、プレートを、５％のＣＯ$_2$の環境で２４時間、３７℃でインキュベートした。インキュベーション後、１０％のウシ胎仔血清を含むＲＰＭＩ１６４０培地中で調製した試験化合物の６つの１０倍段階希釈液を、３重で、プレートの個々のウェルに加えた。プレート中の６つのウェルには、ウイルスのみの対照として培地のみを入れた。プレートを、５％のＣＯ$_2$の環境で、３７℃で６日間インキュベートした。３日目に、培養培地を示される濃度の各化合物を含有する培地と交換した。６日目に、１００マイクロリットルの上清を、ｑＰＣＲによるウイルスＤＮＡの分析用に各ウェルから回収し、細胞培養物単層のＸＴＴ染色により細胞毒性を評価した。

【０８２６】

６日目に回収した１０マイクロリットルの細胞培養上清を、ｑＰＣＲ希釈緩衝液（４０μｇ／ｍＬの剪断サケ精子ＤＮＡ）に希釈し、１５分間煮沸した。Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ７９００ＨＴ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ及び支援ＳＤＳ２．４ソフトウェアを使用して、定量的リアルタイムＰＣＲを３８６ウェルプレート中で行った。各試料及び定量用ＤＮＡ標準の段階１０倍希釈に対して、５マイクロリットル（５μＬ）の煮沸ＤＮＡを、リアルタイムＱ－ＰＣＲに供し、１５μＬの総反応容量中、Ｐｌａｔｉｎｕｍ Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ ＰＣＲ ＳｕｐｅｒＭｉｘ－ＵＤＧ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、及び、各プライマーにつき０．２μＭの最終濃度で、特異的ＤＮＡオリゴヌクレオチドプライマー（ＩＤＴ、Ｃｏｒａｌｖｉｌｌｅ、ＩＤ）であるＨＢＶ－ＡＤ３８－ｑＦ１（５’－ＣＣＧ ＴＣＴ ＧＴＧ ＣＣＴ ＴＣＴ ＣＡＴ ＣＴＧ－３’）、ＨＢＶ－ＡＤ３８－ｑＲ１（５’－ＡＧＴ ＣＣＡ ＡＧＡ ＧＴＹ ＣＴＣ ＴＴＡ ＴＲＹ ＡＡＧ ＡＣＣ ＴＴ－３’）、及びＨＢＶ－ＡＤ３８－ｑＰ１（５’－ＦＡＭ ＣＣＧ ＴＧＴ ＧＣＡ／ＺＥＮ／ＣＴＴ ＣＧＣ ＴＴＣ ＡＣＣ Ｔ

ＣＴ　ＧＣ－３’ＢＨＱ１）を使用した。各試料のＨＢＶ　ＤＮＡコピー数は、ＳＤＳ．２４ソフトウェアによって標準曲線から補間され、データは、分析のためにＥｘｃｅｌスプレッドシートにインポートされた。

【０８２７】

試験材料の５０％の細胞毒性濃度は、処理した組織培養プレート中のテトラゾリウム色素ＸＴＴの減少を測定することにより導かれる。ＸＴＴは、ミトコンドリア酵素ＮＡＤＰＨオキシダーゼにより、代謝的に活性な細胞において水溶性ホルマザン生成物に代謝される。ＸＴＴ溶液を、ＰＢＳ中１ｍｇ／ｍＬのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート（ＰＭＳ）ストック溶液を、ＰＢＳ中０．１５ｍｇ／ｍＬで調製し、－２０℃の暗所で保存した。ＸＴＴ／ＰＭＳ溶液を、１ｍＬのＸＴＴ溶液当たり４０μＬのＰＭＳを加えることにより使用直前に調製した。５０マイクロリットルのＸＴＴ／ＰＭＳは、プレートの各ウェルに加え、プレートを、３７℃で２～４時間インキュベートした。２～４時間のインキュベーションは、各アッセイに対して示される細胞数でのＸＴＴ染色減少についての直線応答範囲内であると経験的に判定されている。蓋の代わりに粘着プレートシーラーを使用し、水溶性ホルマザン生成物を混合するために密封したプレートを数回反転させ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｐｌｕｓ３８４分光光度計で、プレートを４５０ｎｍ（参照波長６５０ｎｍ）で読み取った。Ｓｏｆｔｍａｘ　４．６ソフトウェアによりでデータを回収し、分析のためにＥｘｃｅｌスプレッドシートにインポートした。

【０８２８】

実施例１６８．

デングＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ反応条件

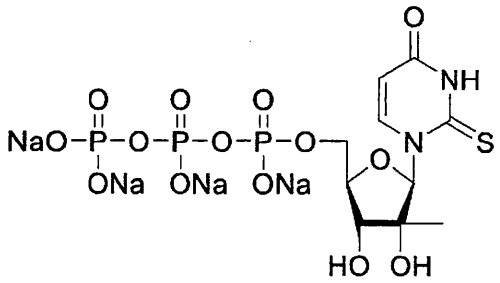
ＲＮＡポリメラーゼアッセイを、１．５ｍｌ管内で１００μｌの反応混合物を使用して３０℃で行った。最終反応条件は、５０ｍＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ７．０）、２ｍＭのＤＴＴ、１ｍＭの$MnCl_2$、１０ｍＭのＫＣｌ、１００ｎＭのＵＴＲ－ポリＡ（自己アニーリングプライマー）、１０μＭのＵＴＰ、２６ｎＭのＲｄＲｐ酵素であった。異なる化合物（阻害剤）との反応混合物を、３０℃で１時間インキュベートした。ポリメラーゼ反応中に生成されるピロホスフェートの量を評価するために、３０μＬのポリメラーゼ反応混合物を、ルシフェラーゼ結合酵素反応混合物（７０μＬ）と混合した。ルシフェラーゼ反応の最終反応条件は、５ｍＭの$MgCl_2$、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、２００μＵのＡＴＰスルフリラーゼ、５μＭのＡＰＳ、１０ｎＭのルシフェラーゼ、１００μＭのＤ－ルシフェリンであった。反応試料（１００μＬ）を含有する白色プレートを、光シグナルの検出のために、直ちにルミノメーターＶｅｒｉｔａｓ（Ｔｕｒｎｅｒ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、ＣＡ）に移した。

【０８２９】

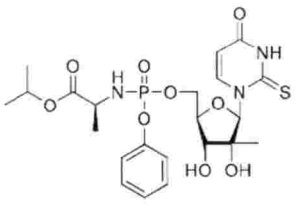
実施例１６９．

ヒトＤＮＡポリメラーゼ阻害データ：

【表１】

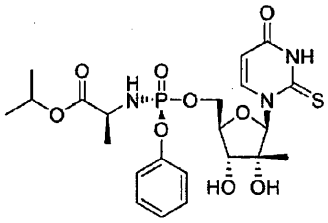
構造及びID	ヒトDNA pol α (IC50 uM)	ヒトDNA pol β (IC50 uM)	ヒトDNA pol γ (IC50 uM)
 ENUC-01992-1	> 1000	588.2	> 1000

実施例１７０．
ＤＮＡウイルス複製の阻害
【表２】

構造及びID	HBV (EC50 uM)	HepG2 細胞 (CC50 uM)	アデノウイルス (EC50 uM)	Huh-7 細胞 (CC50 uM)	HSV-1 (EC50 uM)	Huh-7 細胞 (CC50 uM)
 ENUC-01911	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
	HIV (EC50 uM)	PBM 細胞 (CC50 uM)	HCMV (EC50 uM)	MRC-5 細胞 (CC50 uM)	VZV (EC50 uM)	MRC-5 細胞 (CC50 uM)
	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

実施例１７１．
ＥＩＤＤ－２０２３のエンテロウイルス結果：

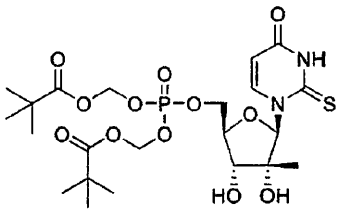
【表３】

化合物ID	構造	ウイルス	株	細胞株	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
EIDD-2023		EV68	US/KY/14-18953	RD	5.5	> 100
		COXV B3	HA 201933	Huh7	5.9	72
		COXV A18	G13	Huh7	2.64	> 100
		COXV A7	WP Parker	Huh7	4.34	> 100
		COXV B1	Conn5	Huh7	27.4	> 100
		COXV B2	Ohio 1	Huh7	51.3	> 100
		COXV B3	Nancy	Huh7	85.6	> 100
		COXV B4	JVB	Huh7	40.6	> 100
		EV70	J670/71	Huh7	3.28	> 100
		EV71	H	MRC-5	1.93	> 100
		PV	Mahoney	Huh7	5.9	> 100
		HRV-B	5560	Huh7	2.79	> 100

実施例１７２．

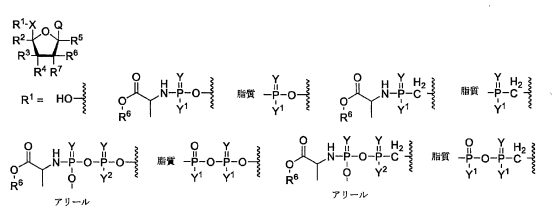
ＥＩＤＤ－２５２３のエンテロウイルス結果：

【表４】

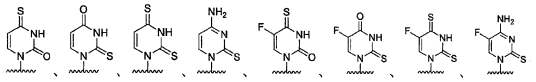
化合物ID	構造	ウイルス	株	細胞株	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
EIDD-2523		EV68	US/KY/14-18953	RD	0.38	91
		EV71	Tainan/4643/98	RD	5.3	50
		COXV B3	HA 201933	Huh7	9.3	46
		COXV A18	G13	Huh7	2.69	32
		COXV A7	WP Parker	Huh7	3.37	30
		COXV B1	Conn5	Huh7	> 31	31
		COXV B2	Ohio 1	Huh7	2.65	34
		COXV B3	Nancy	Huh7	0.38	32
		COXV B4	JVB	Huh7	> 16	16
		EV70	J670/71	Huh7	0.07	31
		EV71	H	MRC-5	1.71	32
		HRV	26	HeLa	0.43	> 100
		HRV	1059	HeLa	0.72	> 100

【図面】

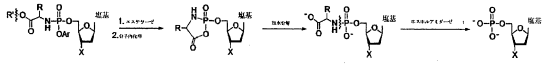
【図１】



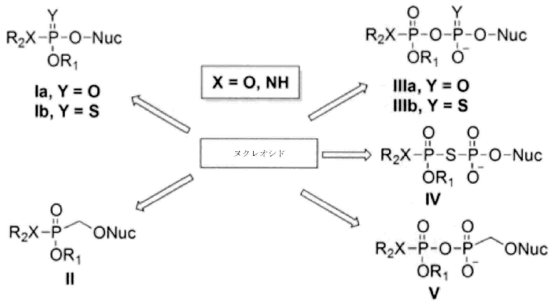
【図２】



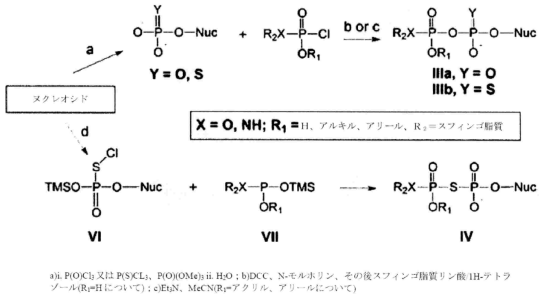
【図３】



【図４】

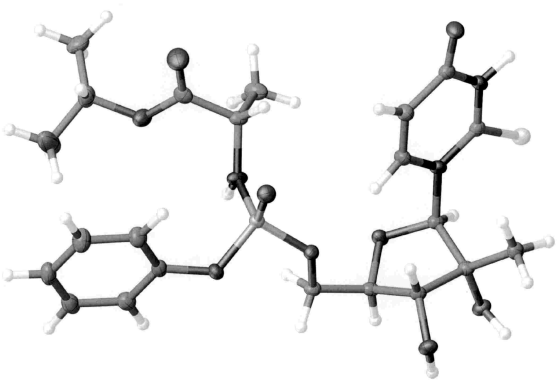


【図５】



a)i. P(O)Cl3 又は P(S)Cl3、P(O)(OMe)3 ii. H2O ; b)DCC、N-モルホリン、その後スフィンゴ脂質リン酸 1H-テトラゾール(R1=H について) ; c)Et3N、MeCN(R1=アクリル、アリールについて)

【図６】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/27784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/7068; A61K 45/06; A61K 9/127 (2022.01)
CPC - A61K 31/7068; A61K 45/06; A61K 9/127

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PALOMINO et al. "Synthesis and In Vitro Evaluation of Some Modified 4-Thiopyrimidine Nucleosides for Prevention or Reversal of AIDS-Associated Neurological Disorders", J. Med. Chem. 1990. 33, pp 258-263, especially: abstract, 2'3'-dideoxy-4-thiouridine (7d); pg 259, Scheme II, formula 7d.	1
A	US 2019/0298750 A1 (EMORY UNIVERSITY) 3 October 2019 (03.10.2019), especially: abstract; para [0179], first formula.	1
A	ROMEO et al. "Chemical Synthesis of Heterocyclic-Sugar Nucleoside Analogues", Chem. Rev. 2010. 110, pp 3337-3370, especially: pg 3340, Scheme 6, formula 20.	1
A	MARTINEZ-MONTERO et al. "Synthesis, evaluation of anti-HIV-1 and anti-HCV activity of novel 2',3'-dideoxy-2',2'-difluoro-4'-azanucleosides", Bioorg Med Chem. 2012. 20(23): pp 6885-6893, entire document.	1

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 August 2022	SEP 29 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/27784

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 32-45
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/27784

--Box III - Lack of Unity--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-5, directed to a composition comprising a compound (beta-D) or (beta-L) of the following formula: Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula Ia will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein U is NH; X is O; R1 is OH; R2, R3, R4, R6 and R7 are H; R5 is H and Q is the first formula. It is believed that claim 1 encompasses this first named invention, and thus this claim will be searched without fee to the extent that it encompasses the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula Ia, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein U is CH2; X is O; R1 is OH; R2, R3, R4, R6 and R7 are H; R5 is H and Q is the first formula (i.e. claim 1).

Group II: Claims 6-15 and 46-51, directed to a composition comprising a compound (beta-D) or (beta-L) of the following formula: Formula If, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group III: Claims 16-31, directed to a composition comprising a compound (beta-D) or (beta-L) of the following formula: Formula Io, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula Ia, which is not required by any other invention of Group I+.

Group I+ requires a composition comprising a compound (beta-D or (beta-L) of Formula Ia, which is not required by Group II or Group III.

Group II requires a composition comprising a compound (beta-D) or (beta-L) of Formula If, which is not required by Group I+ or Group III.

Group III requires a composition comprising a compound (beta-D or (beta-L) of Formula Io, which is not required by Group I+ or Group II.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a composition comprising a compound (beta-D) or (beta-L) having the structure of Formula Ia.

The inventions of Groups I+, II and III share the technical feature of a composition comprising a compound (beta-D) or (beta-L) of Formula Ia wherein R1 is a substituent group.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical features are anticipated by US 2019/0298750 A1 to Emory University (hereinafter 'Emory').

Emory teaches a composition (abstract, This disclosure relates to nucleotide and nucleoside therapeutic compositions and uses in treating infectious diseases, viral infections, and cancer, where the base of the nucleotide or nucleoside contains at least one thiol, thione or thioether) comprising a compound (beta-D) of Formula Ia wherein U is O; X is O; R1 is a triphosphate; R2, R3, R4 and R6 are H; R7 is F; R5 is H; and Q is the first formula (para [0179], first formula).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+, Group II and Group III.

The inventions of Group I+, Group II and Group III thus lack unity under PCT Rule 13.

*Item 4 (contd): Claims 32-45 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20	
Ａ６１Ｋ	*9/127(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/127	
Ａ６１Ｋ	*31/422(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/422	
Ａ６１Ｋ	*31/4245(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4245	
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ	*31/09 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/09	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

７，アトランタ，ユニット ２８０１，ピーチツリー ロード ノースイースト ３６３０
(72)発明者 ブルームリング，グレゴリー アール．
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３００３２，ディケーター，オーク ノブ ドライブ ２０８８
(72)発明者 ペリーマン，デイビッド
アメリカ合衆国 ジョージア州 ３００３０，ディケーター，コンベントリー プレイス １７１４

Ｆターム（参考） 4C076 AA19 CC35 FF11
4C084 AA19 NA05 ZB331 ZB332 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC69 BC71 EA17 GA07 GA09 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 MA24 NA05 NA14 ZB33 ZC75
4C206 AA01 AA02 CA34 KA01 MA01 MA02 MA04 MA05 NA05 ZB33 ZC75