

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6012605号
(P6012605)

(45) 発行日 平成28年10月25日 (2016. 10. 25)

(24) 登録日 平成28年9月30日 (2016. 9. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/10 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7072 (2006. 01)

C O 7 H 19/20 (2006. 01)

C O 7 H 19/207 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7068 (2006. 01)

C O 7 H 19/10 C S P

A 6 1 K 31/7072

C O 7 H 19/20

C O 7 H 19/207

A 6 1 K 31/7068

請求項の数 68 (全 214 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-530217 (P2013-530217)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月19日 (2011. 9. 19)
 (65) 公表番号 特表2013-537907 (P2013-537907A)
 (43) 公表日 平成25年10月7日 (2013. 10. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/052220
 (87) 国際公開番号 W02012/040127
 (87) 国際公開日 平成24年3月29日 (2012. 3. 29)
 審査請求日 平成26年9月10日 (2014. 9. 10)
 (31) 優先権主張番号 61/385, 363
 (32) 優先日 平成22年9月22日 (2010. 9. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/426, 461
 (32) 優先日 平成22年12月22日 (2010. 12. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507042604
 アリオス バイオファーマ インク.
 アメリカ合衆国 94080 カリフォル
 ニア州 サウス サン フランシスコ グ
 ランド アベニュー 260-イー 2階
 (74) 代理人 110000729
 特許業務法人 ユニアス国際特許事務所
 (72) 発明者 スミス、デイビッド、バーナード
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 403、サン マテオ、フォーティエス
 アベニュー、218 ダブリュー
 (72) 発明者 デュバル、ジェローム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 044、パシフィカ、143 カーメル
 アベニュー

前置審査

最終頁に続く

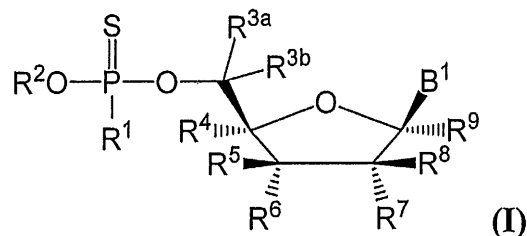
(54) 【発明の名称】 置換されたヌクレオチドアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩：

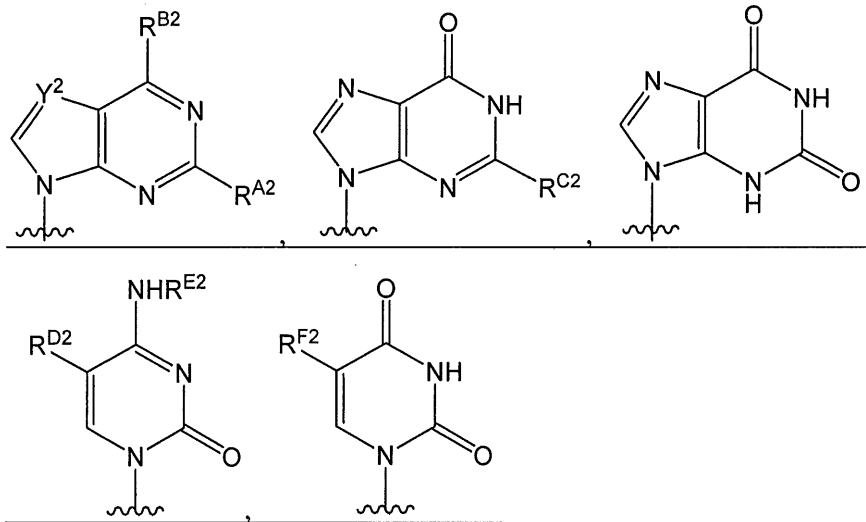
【化 1】



式中、

B¹ が、

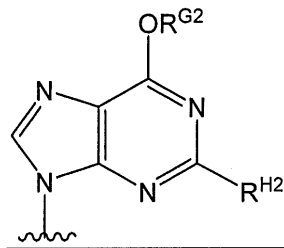
【化 2】



10

、および、

【化 3】



20

(式中、

R^{A2} は、水素、ハロゲンおよび NHR^{J2} からなる群から選択され、ただし、 R^{J2} は、水素、 $-C(=O)R^{K2}$ および $-C(=O)OR^{L2}$ からなる群から選択される；

R^{B2} はハロゲンまたは NHR^{W2} であり、ただし、 R^{W2} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ および $-C(=O)OR^{N2}$ からなる群から選択される；

30

R^{C2} は水素または NHR^{O2} であり、ただし、 R^{O2} は、水素、 $-C(=O)R^{P2}$ および $-C(=O)OR^{Q2}$ からなる群から選択される；

R^{D2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルからなる群から選択される；

R^{E2} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ からなる群から選択される；

40

R^{F2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルからなる群から選択される；

Y^2 は N または CR^{I2} であり、ただし、 R^{I2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルからなる群から選択される；

R^{G2} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである；

R^{H2} は水素または NHR^{T2} であり、ただし、 R^{T2} は独立して、水素、 $-C(=O)R^{U2}$ および $-C(=O)OR^{V2}$ からなる群から選択される；かつ

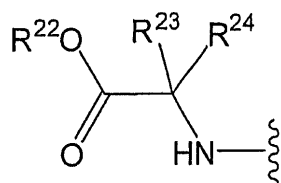
50

R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} および R^{V2} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{3-6} シクロアルキニル、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール (C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) およびヘテロアリシクリル (C_{1-6} アルキル) からなる群から選択される)

からなる群から選択され；

R^1 が、下記の構造：

【化 4】



(式中、 R^{22} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール (C_{1-6} アルキル)、および、置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{23} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリール、および、置換されていてもよいアリール (C_{1-6} アルキル) からなる群から選択される；かつ、 R^{24} は水素または置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである；あるいは、 R^{23} および R^{24} は一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する)を有し；

R^{22} は、置換されていてもよいアリール、または、置換されていてもよいヘテロアリールである；

R^{3a} および R^{3b} は独立して、水素、重水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、および、アリール (C_{1-6} アルキル) からなる群から選択されるか、または、 R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成する；

R^4 は、水素、アジド、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルからなる群から選択される；

R^5 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{10}$ および $-OC(=O)R^{11}$ からなる群から選択される；

R^6 は、水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ および $-OC(=O)R^{13}$ からなる群から選択される；

R^7 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{14}$ および $-OC(=O)R^{15}$ からなる群から選択される；

または、 R^6 および R^7 はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結される；

R^8 は、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および $-OC(=O)R^{17}$ からなる群から選択される；

R^9 は、水素、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、 $-OR^{18}$ からなる群から選択される；

R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、および R^{18} は独立して、水素および置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択される；かつ、

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{17} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キル、または、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。)

【請求項 2】

R^8 がシアノである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が、置換されていてもよいアリールである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記置換されていてもよいアリールが、置換されていてもよいフェニルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記置換されていてもよいアリールが、置換されていてもよいナフチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^{2,2}$ が、水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

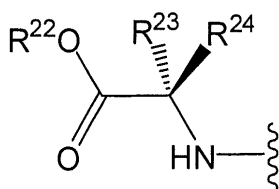
【請求項 8】

$R^{2,2}$ が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル)、および、置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が、下記の構造：

【化 5】



を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

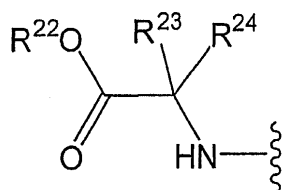
【請求項 11】

R^1 がアラニンイソプロピルエステルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が、下記の構造：

【化 6】



(式中、 $R^{2,2}$ は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリ

10

20

30

40

50

ール ($C_1 \sim 6$ アルキル)、および、置換されていてもよいハロアルキルからなる群から選択される； R^{23} は、水素、および、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル からなる群から選択される；かつ、 R^{24} は水素または置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである；あるいは、 R^{23} および R^{24} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成する) を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{23} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルがメチルである、請求項 13 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

前記置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルが、N - アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、C - カルボキシおよびアミノからなる群から選択される置換された 1 つまたは複数の置換基である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{24} が水素である、請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{22} が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

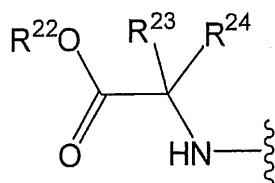
20

【請求項 18】

R^{22} が、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

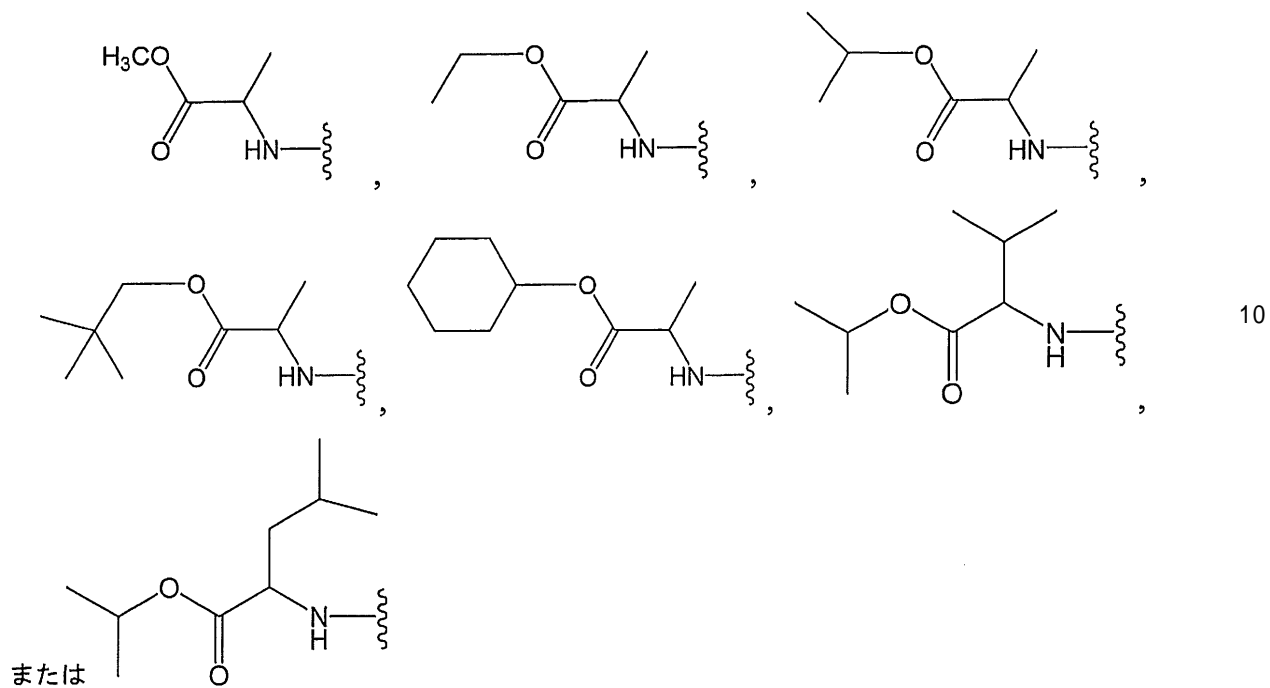
【化 7】



30

が、

【化 8】



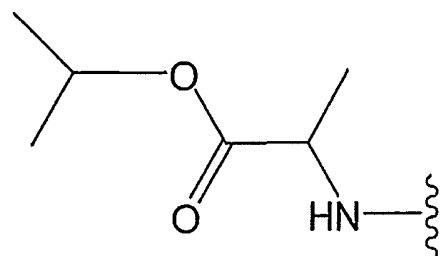
である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

【化 9】



【化 1 0】



である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^8 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 1 または 3 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^8 が、置換されていない $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 1 または 3 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^8 がメチルである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^8 がハロゲンである、請求項 1 または 3 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{3a} および R^{3b} の少なくとも一方が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、かつ、 R^{3a} および R^{3b} の他方が水素である、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^{3a} および R^{3b} がともに水素である、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R^4 が水素である、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 28】

R^5 が水素である、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R^6 が $-OR^{12}$ である、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R^{12} が水素である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^{12} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 32】

R^6 が $-OC(=O)R^{13}$ である、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 33】

R^7 が $-OR^{14}$ である、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R^{14} が水素である、請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{14} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^7 が $-OC(=O)R^{15}$ である、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 37】

R^7 がハロゲンである、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^6 および R^7 がともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結される、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

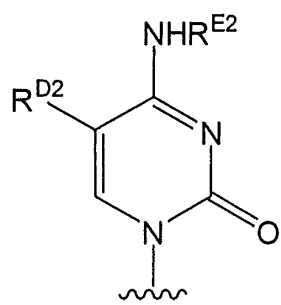
R^9 が水素である、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

B^1 が、

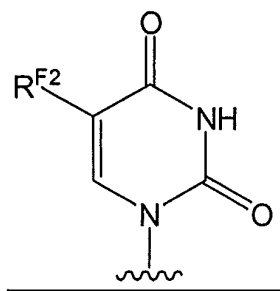
【化 11】

40



および

【化 1 2】



10

(式中、

R^{D2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルからなる群から選択される；

R^{E2} は、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ からなる群から選択される；

R^{F2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルからなる群から選択される；かつ

20

R^{R2} 、および R^{S2} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_3-6 シクロアルケニル、 C_3-6 シクロアルキニル、 C_6-10 アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール (C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) およびヘテロアリシクリル (C_{1-6} アルキル) からなる群から選択される)

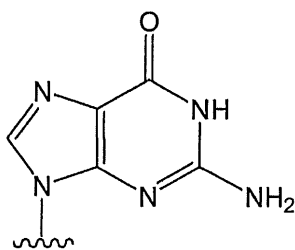
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

B^1 が

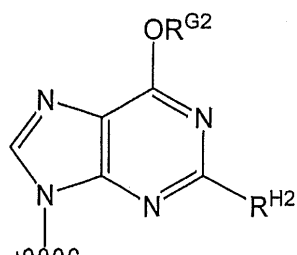
30

【化 1 3】



40

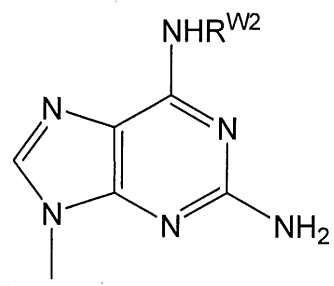
【化 1 4】



、または、

50

【化 1 5】



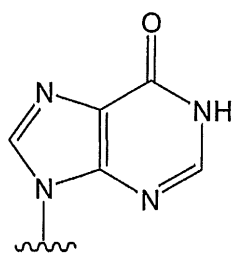
10

である、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

B¹ が

【化 1 6】



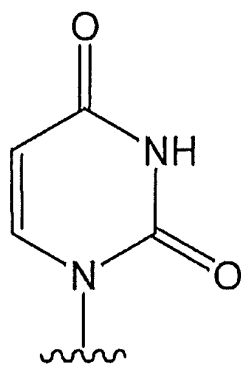
20

である、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

B¹ が

【化 1 7】



30

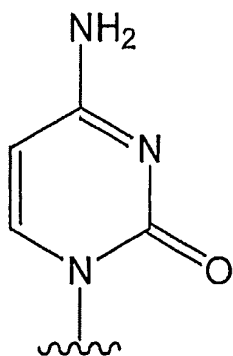
である、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

B¹ が

40

【化 1 8】



10

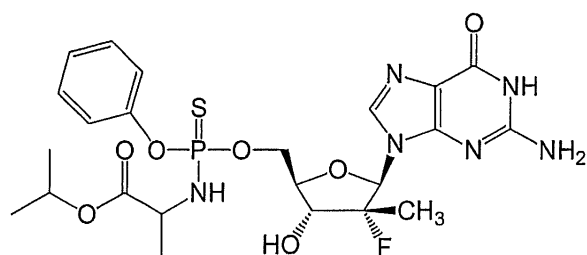
である、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

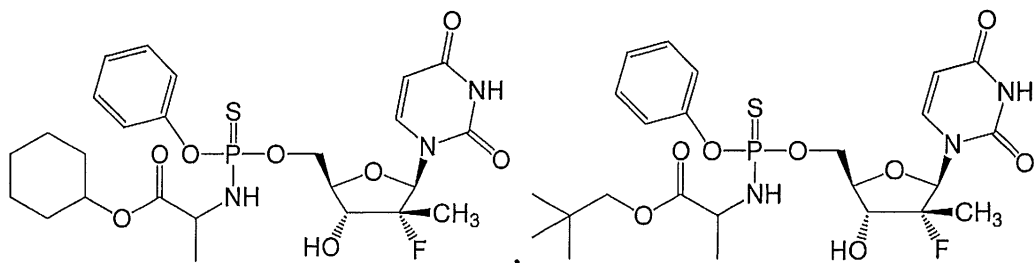
式 (I) の化合物が、

Chemical structures of two nucleoside phosphonates, separated by a comma. Both structures feature a 2-amino-2H-pyridin-6(1H)-one base attached to a ribose or deoxyribose sugar derivative via a phosphonate group. The phosphonate group is a 2-isopropoxy-2-oxoethyl phosphonate. The left structure is a ribonucleoside with hydroxyl groups at the 2' and 3' positions. The right structure is a deoxyribose derivative with a fluorine atom at the 2' position instead of a hydroxyl group.

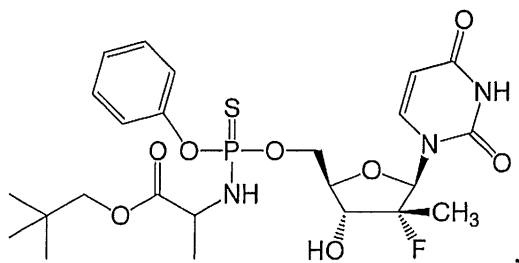
CC(C)C(=O)OP(=S)(Oc1ccc2ccccc12)O[C@H]3C[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3C[C@H](N4C=NC5=C(N)N=CN=C5N4)OCC(C)OC(=O)NCP(=S)(Oc1ccccc1)O[C@H]2C[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2Nc3nc(=O)[nH]c4ncn34



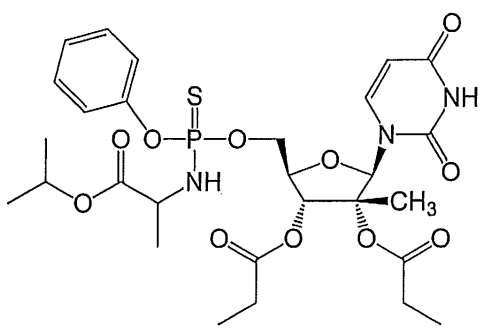
,



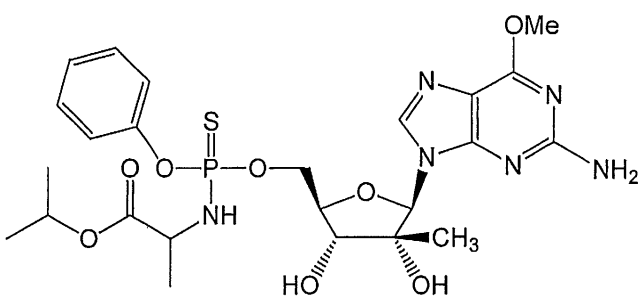
,



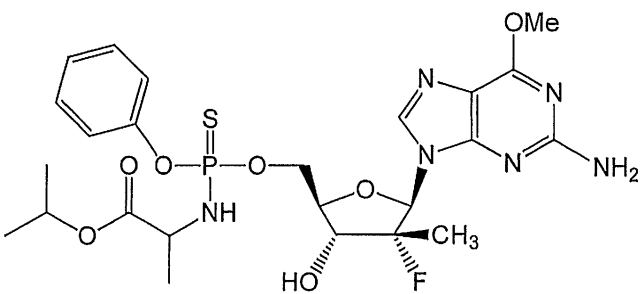
,



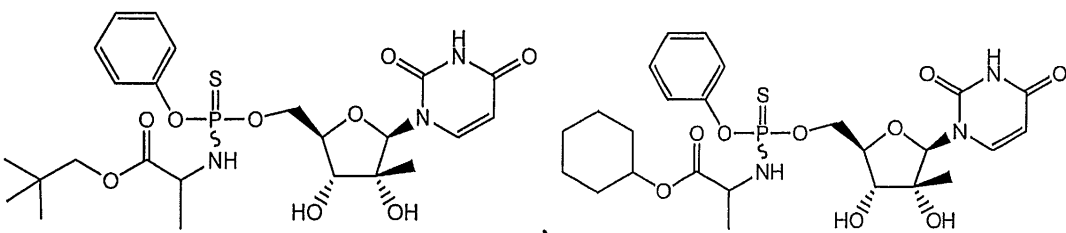
,



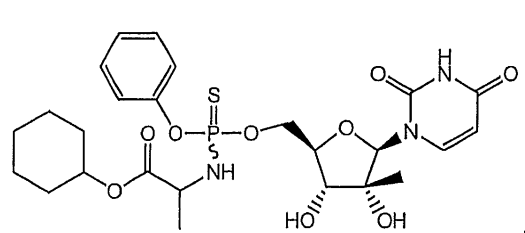
,



,



,



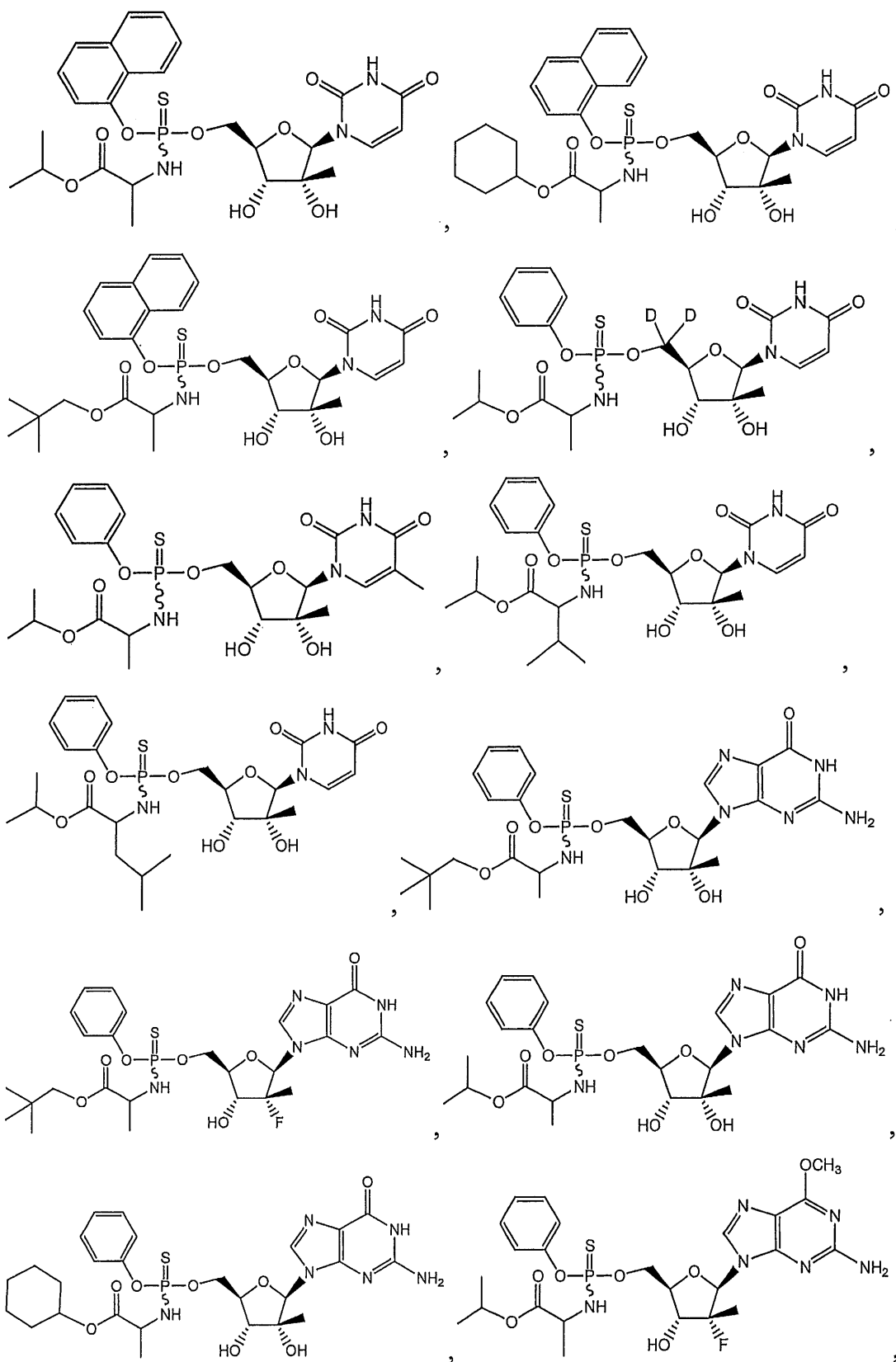
,

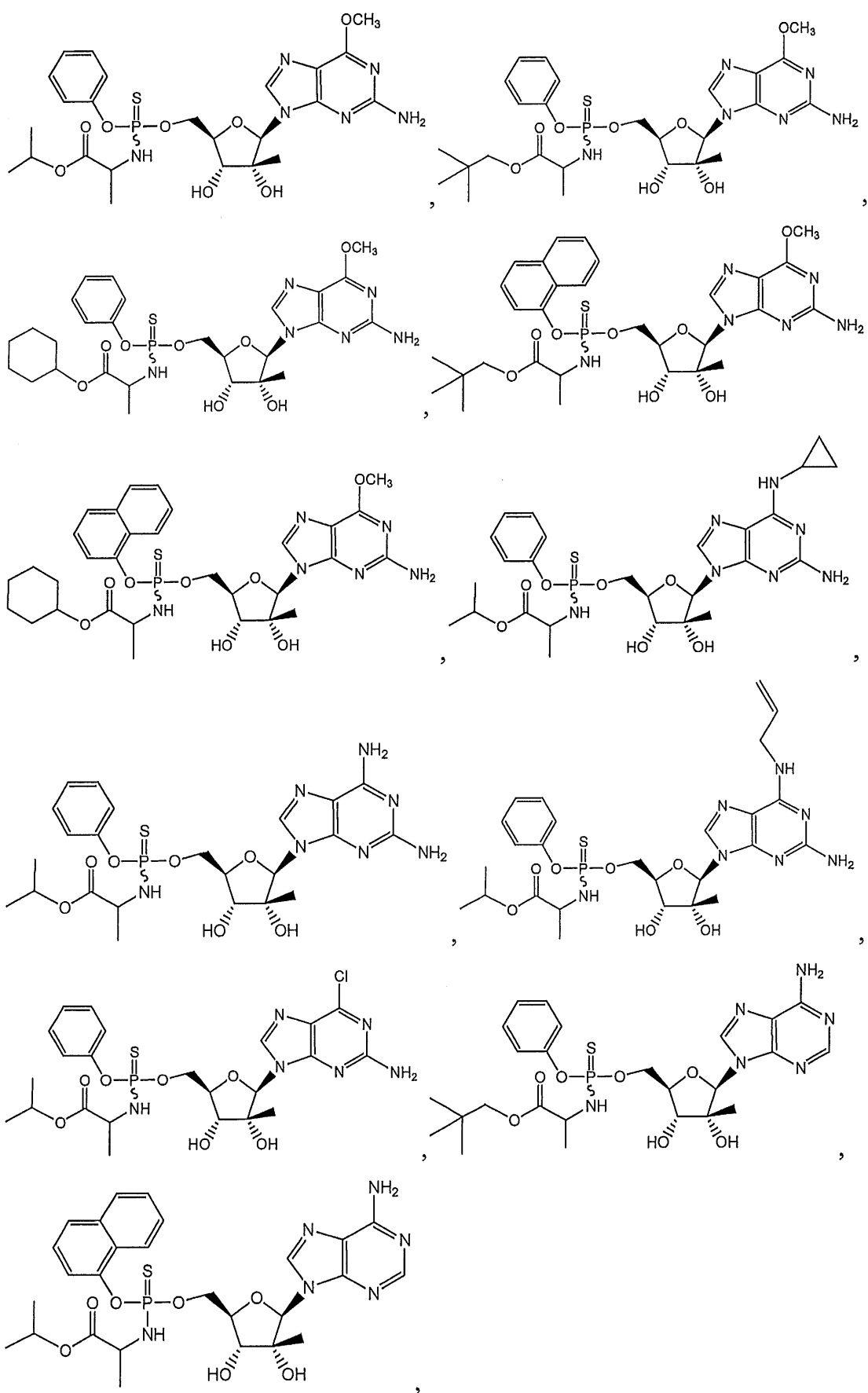
10

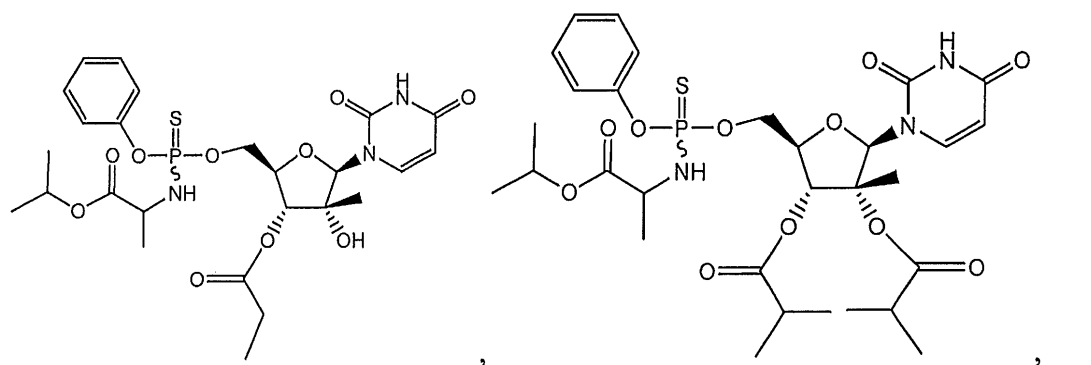
20

30

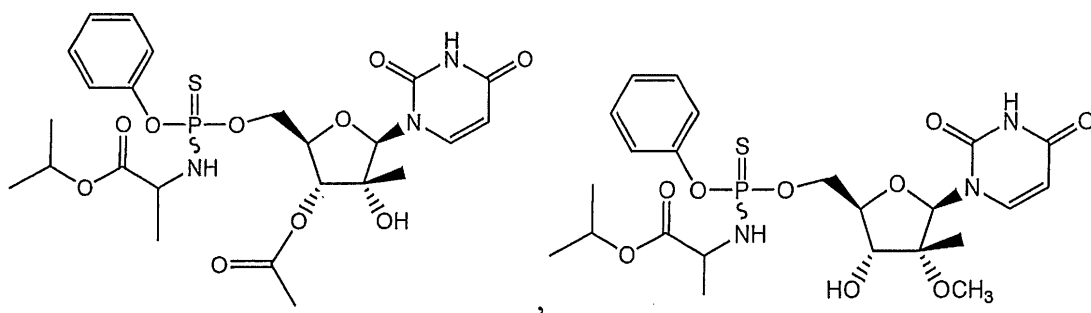
40



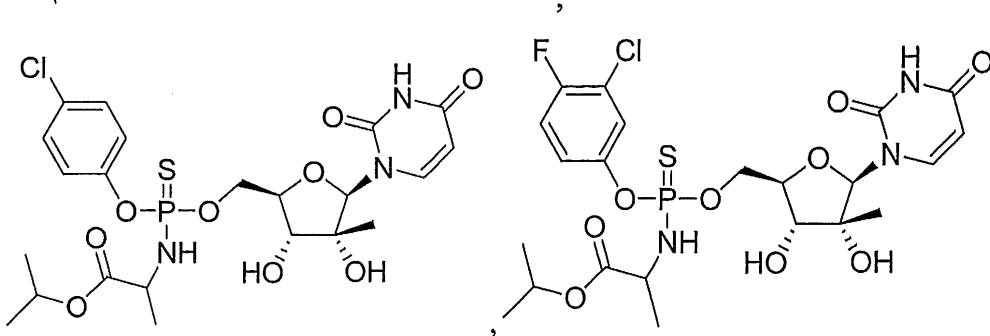
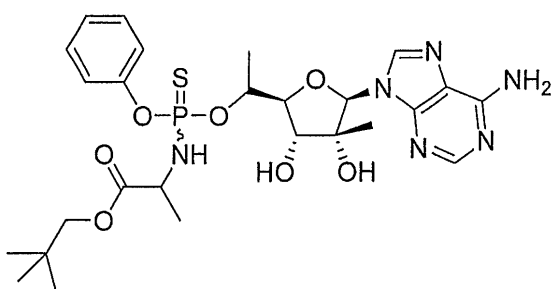




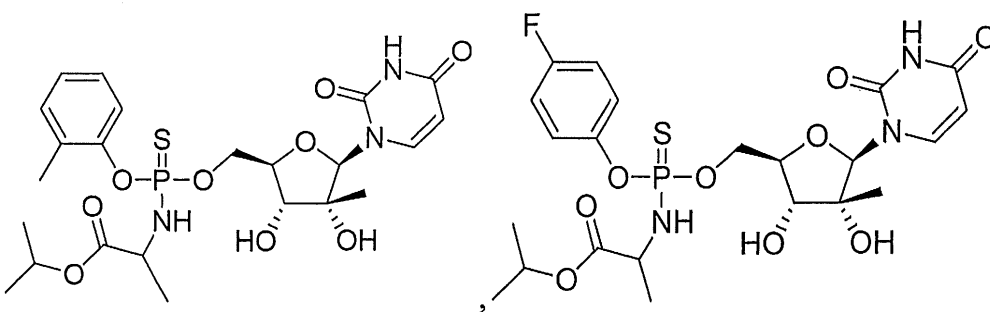
10



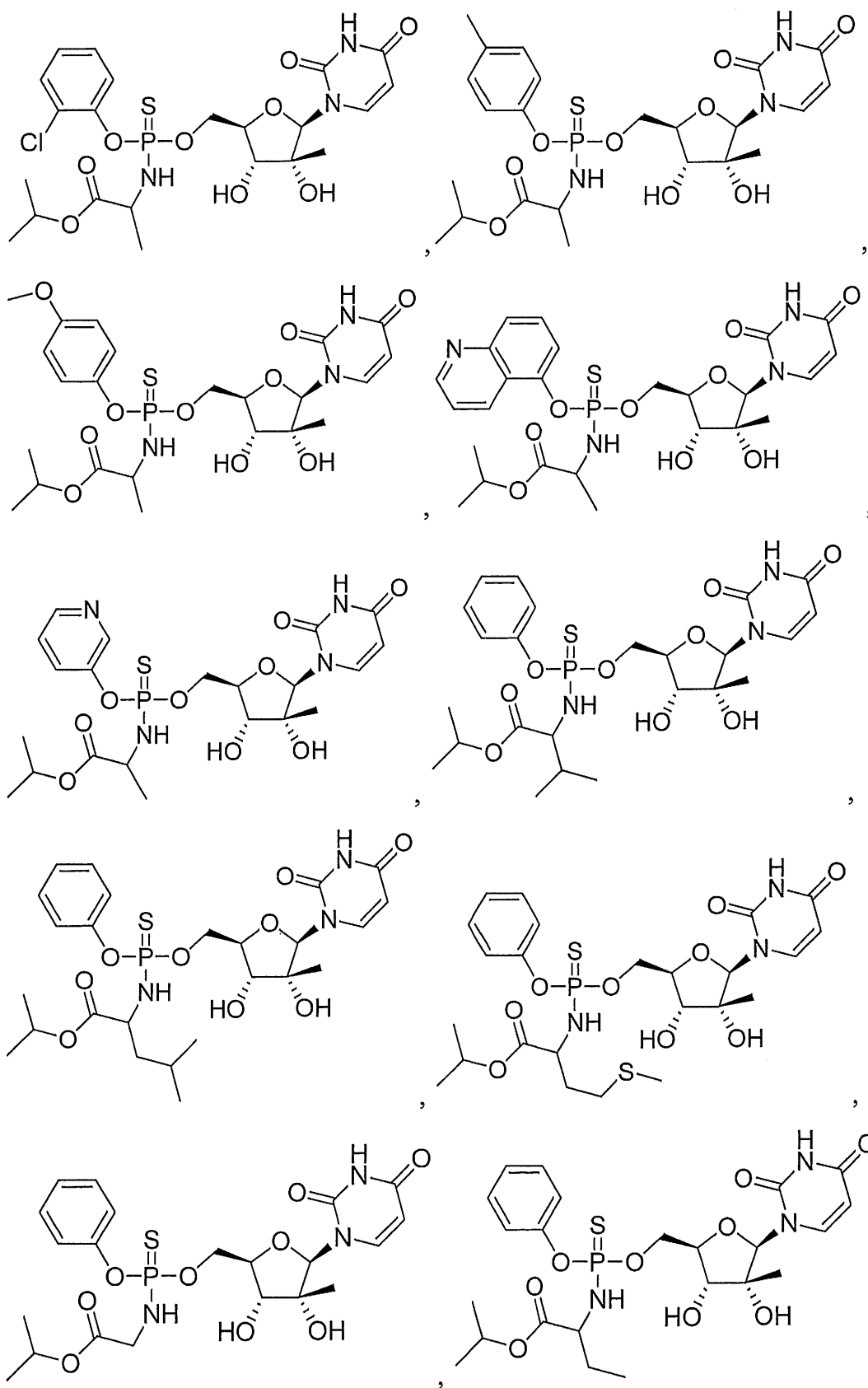
20

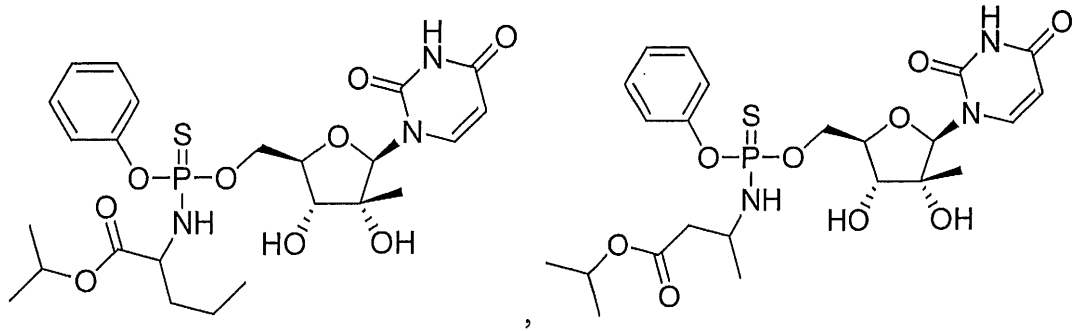


30

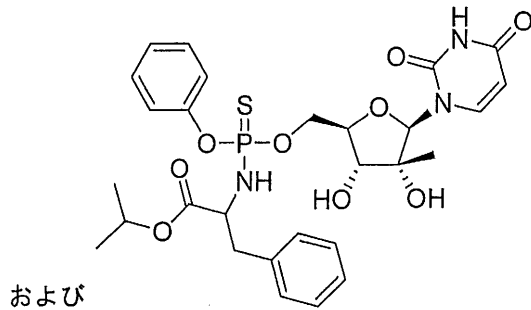


40





10



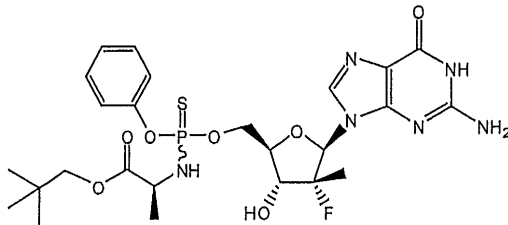
またはその医薬的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4 6】

式 (I) の化合物が

【化 2 0】



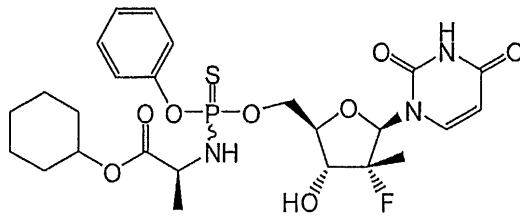
30

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

式 (I) の化合物が

【化 2 1】



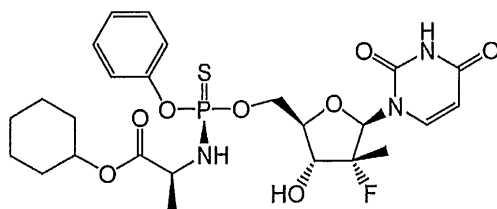
40

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

式 (I) の化合物が

【化 2 2】



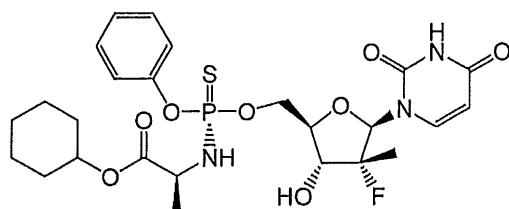
またはその医薬的に許容される塩である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

10

式 (I) の化合物が

【化 2 3】



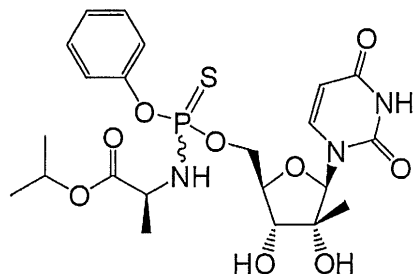
またはその医薬的に許容される塩である、請求項 4 7 に記載の化合物。

20

【請求項 5 0】

式 (I) の化合物が

【化 2 4】



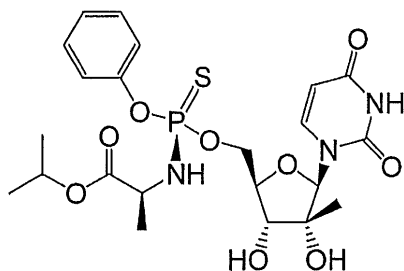
30

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

式 (I) の化合物が

【化 2 5】



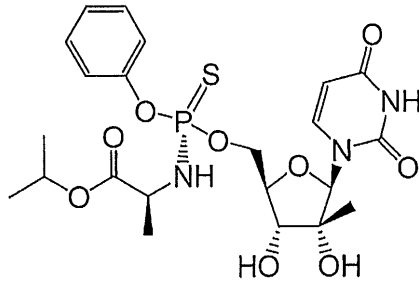
40

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

式 (I) の化合物が

【化 2 6】



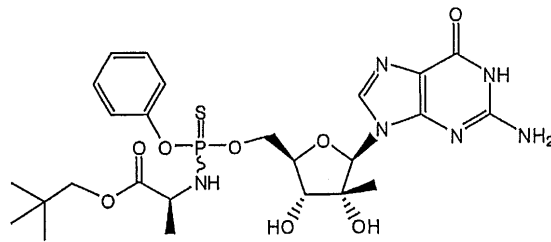
10

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

式 (I) の化合物が

【化 2 7】



20

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

H C V 感染を改善または処置するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5 5】

C 型肝炎ウイルスの N S 5 B ポリメラーゼ活性を阻害するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5 6】

30

C 型肝炎ウイルスの複製を阻害するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5 7】

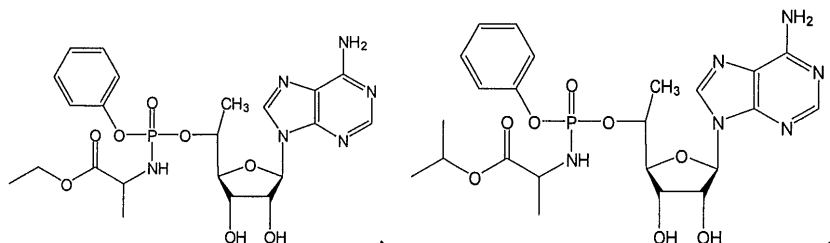
ウイルスに感染した細胞と接触させ、および前記 C 型肝炎ウイルス感染を改善または処置するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5 8】

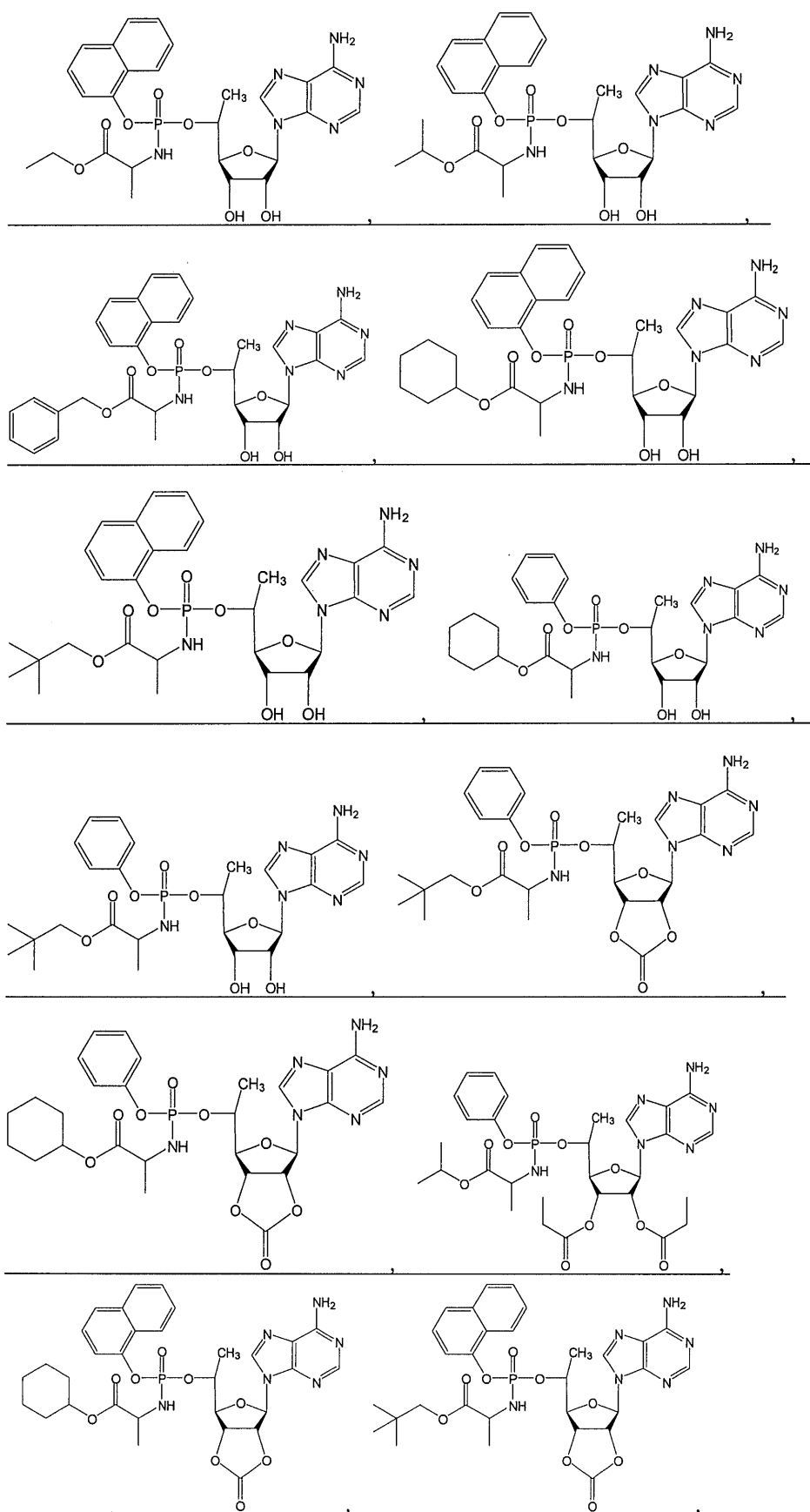
C 型肝炎ウイルス感染を改善または処置するための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩であって、前記化合物は、インターフェロン、リバビリン、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、N S 5 A

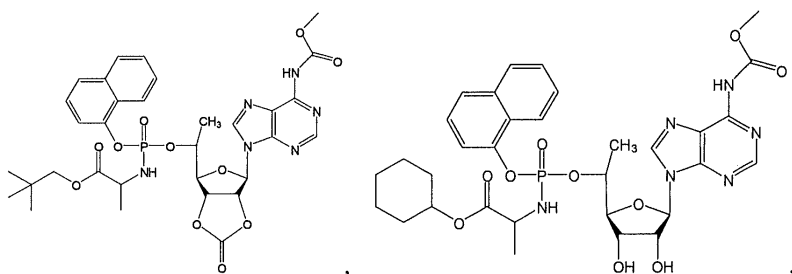
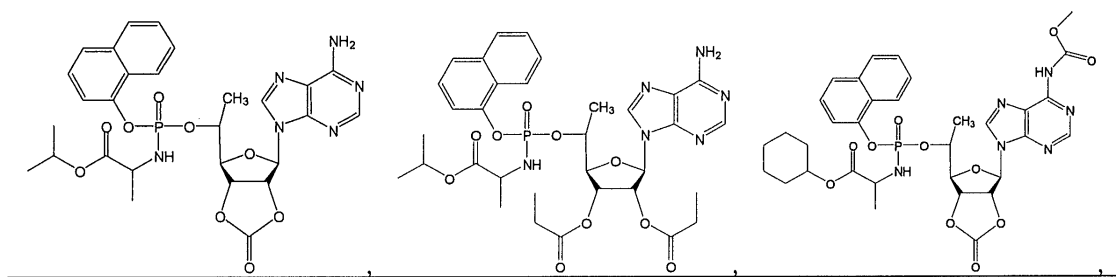
40

【化 2 8】

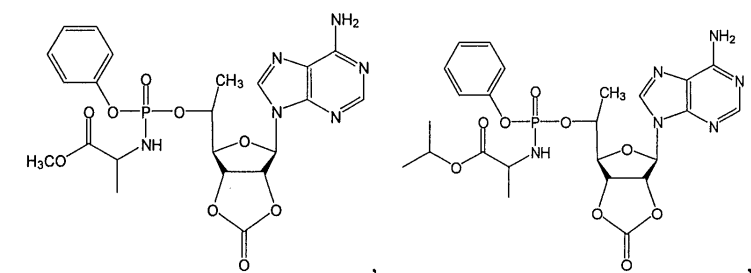


50

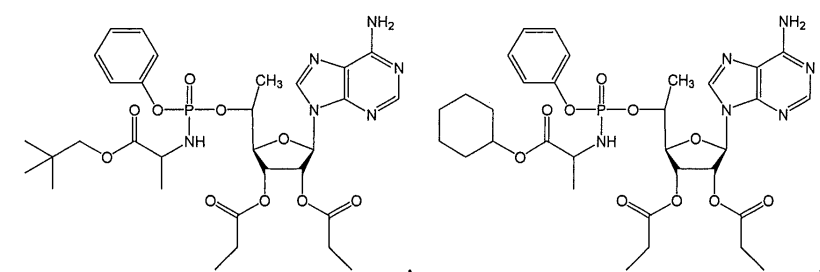




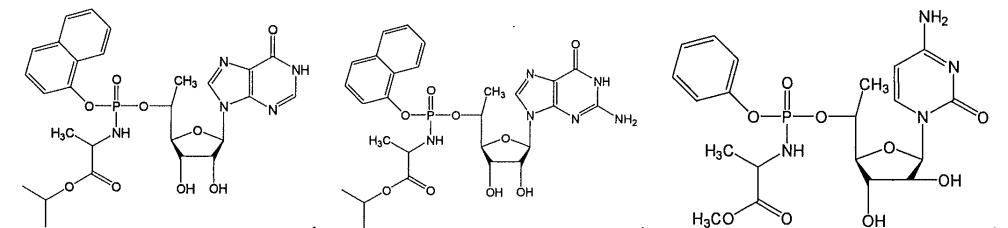
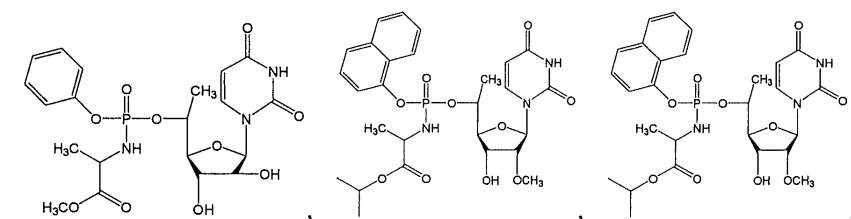
10



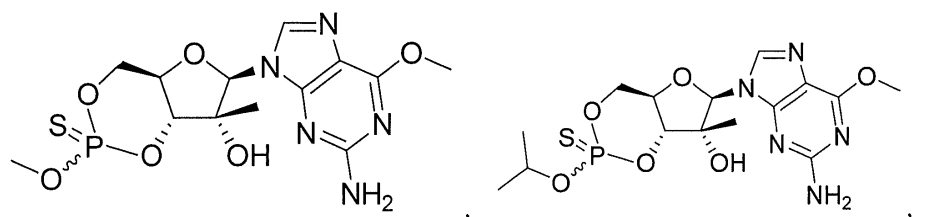
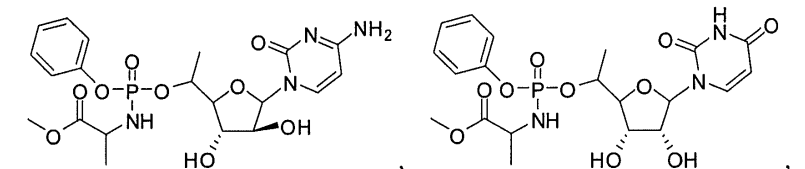
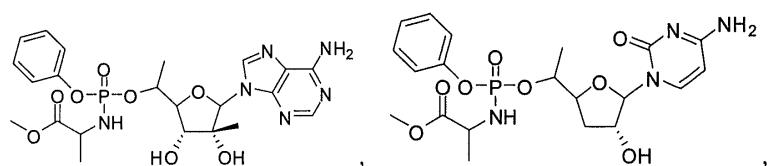
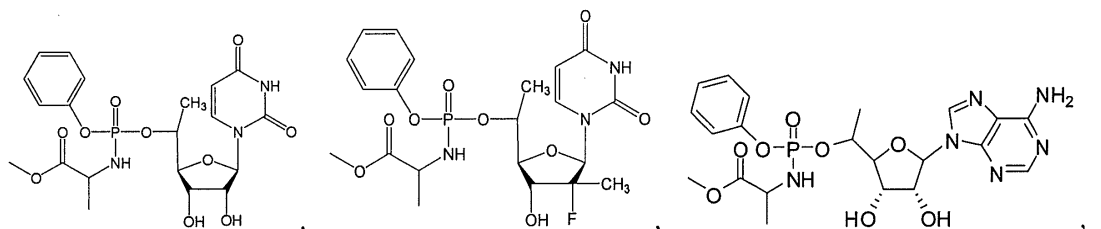
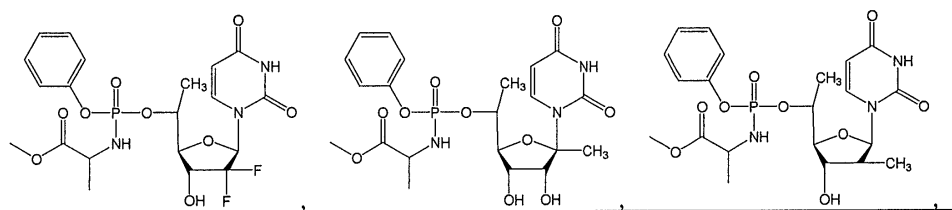
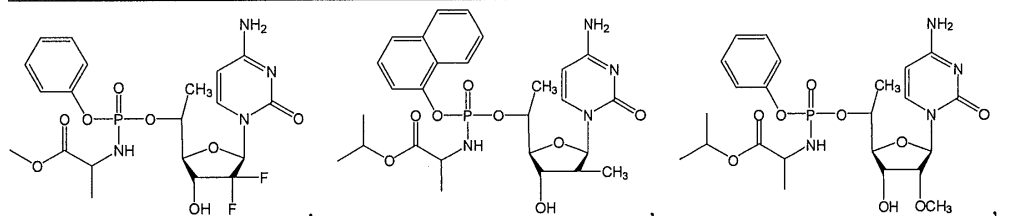
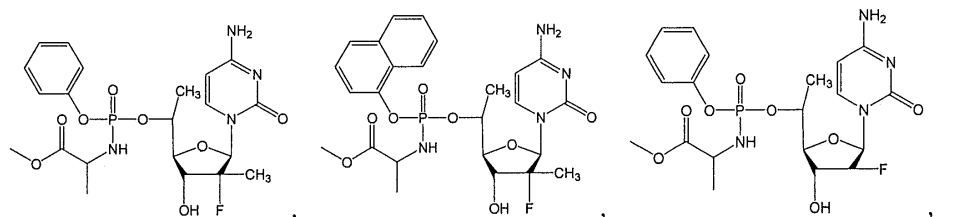
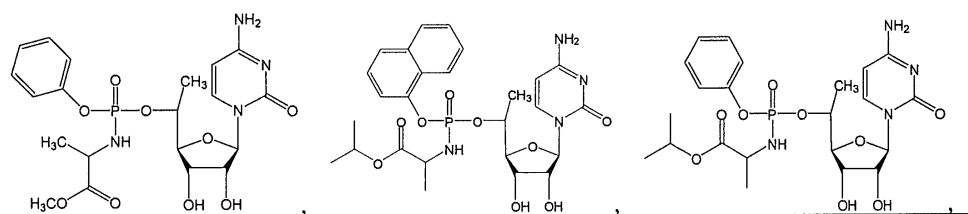
20



30



40

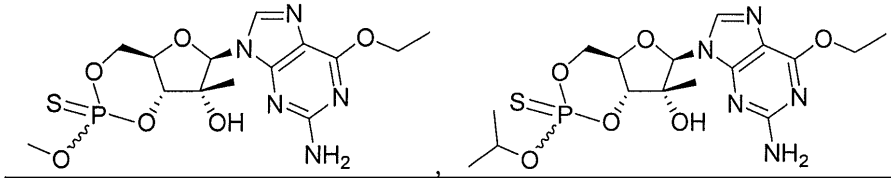
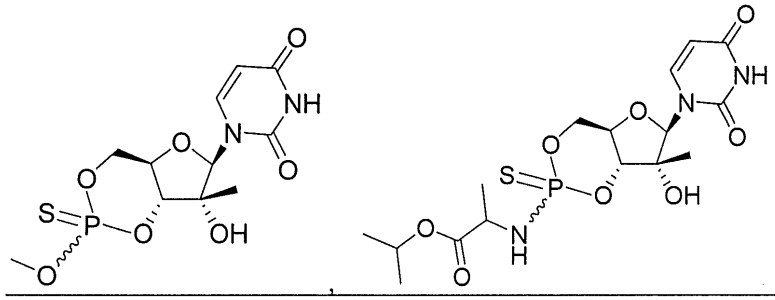


10

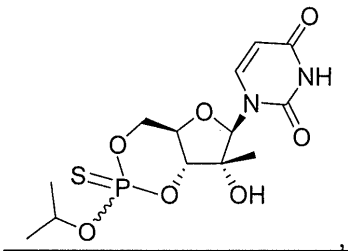
20

30

40

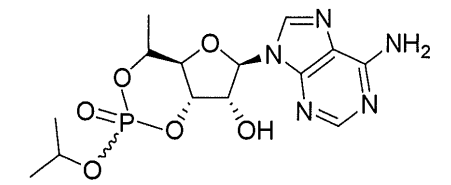


10



20

、および、
【化 2 9】



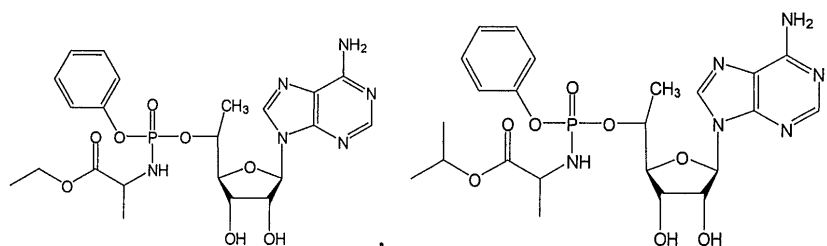
30

、あるいは、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される 1 つまたは複数の薬剤との併用で使用される、化合物またはその医薬的に許容される塩。

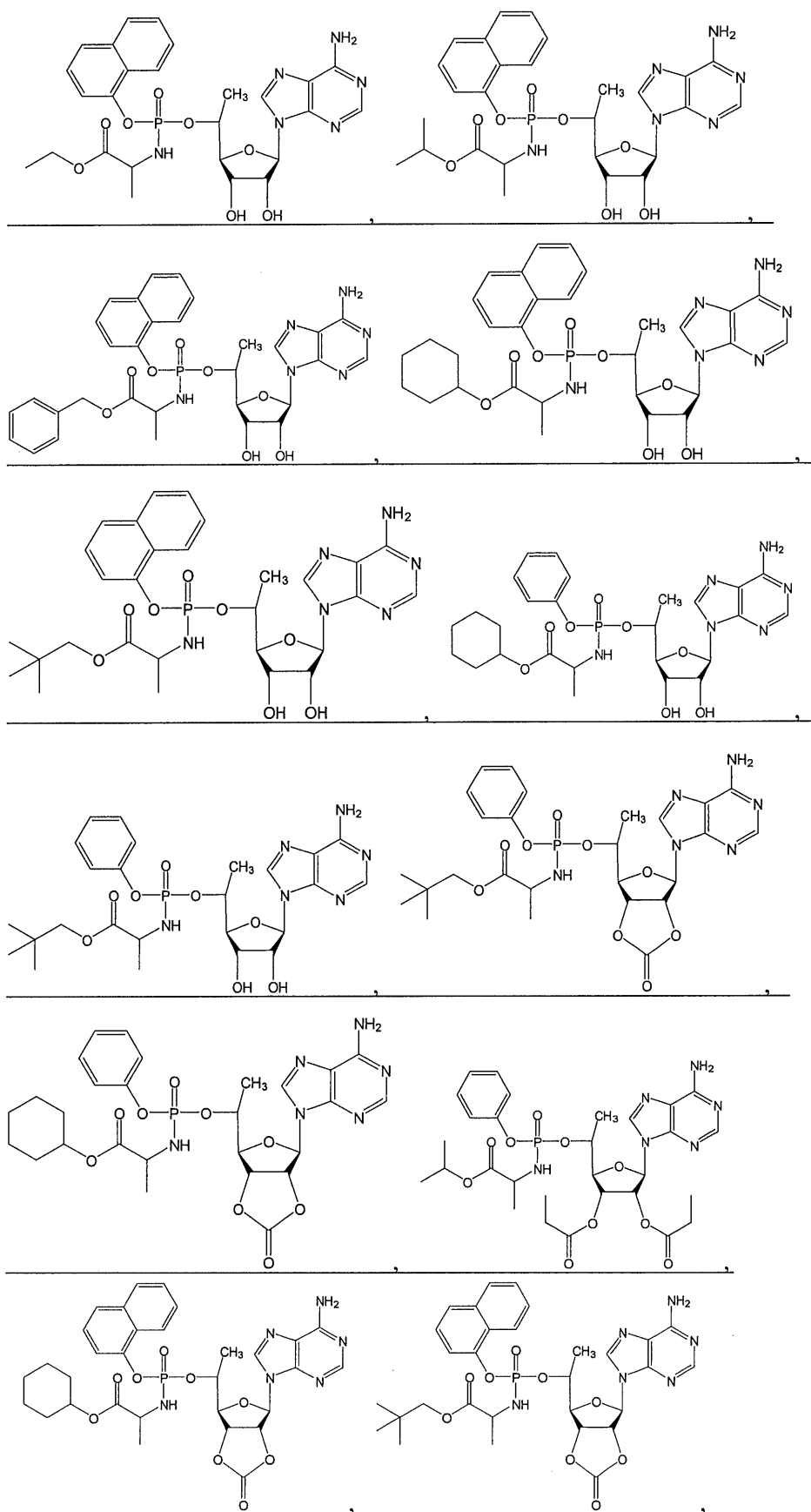
【請求項 5 9】

C 型肝炎ウイルス感染に感染した細胞と接触させるための、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩であって、前記化合物が、インターフェロン、リバビリン、HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤、抗ウイルス性化合物、

【化 3 0】



40

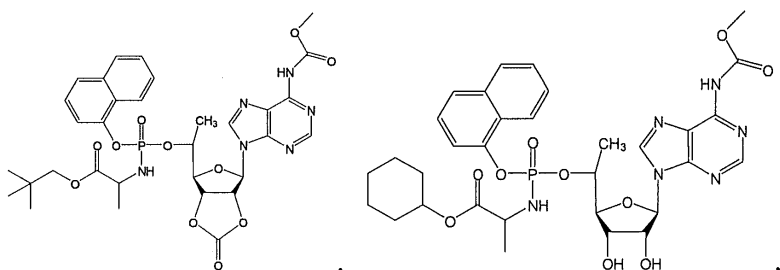
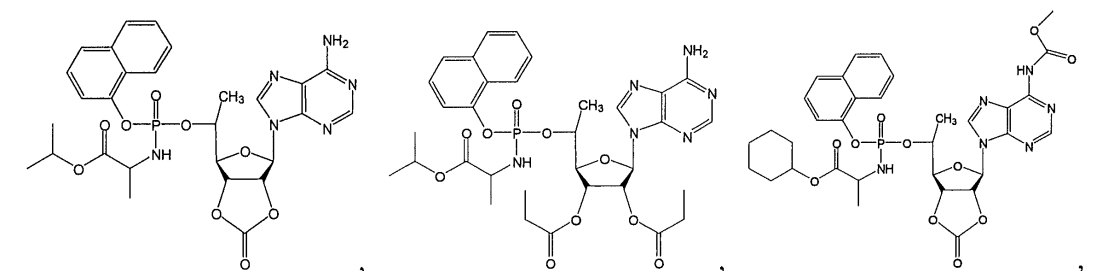


10

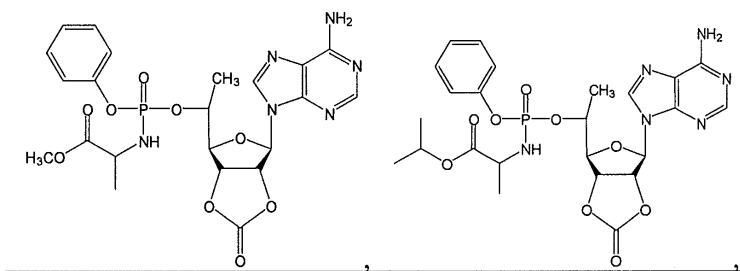
20

30

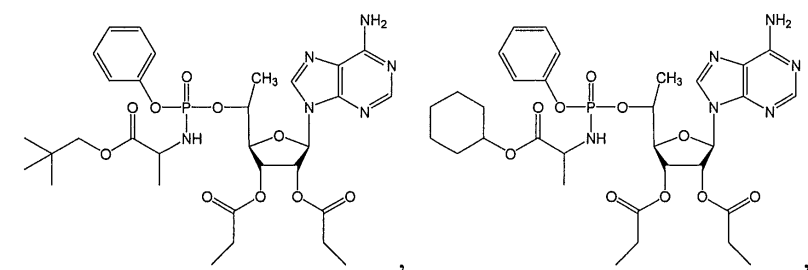
40



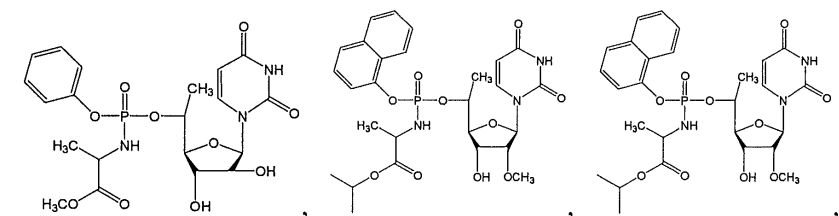
10

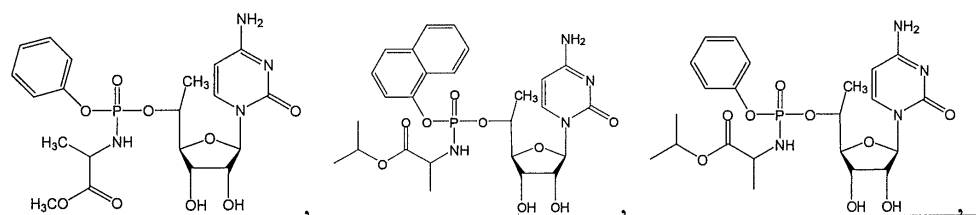
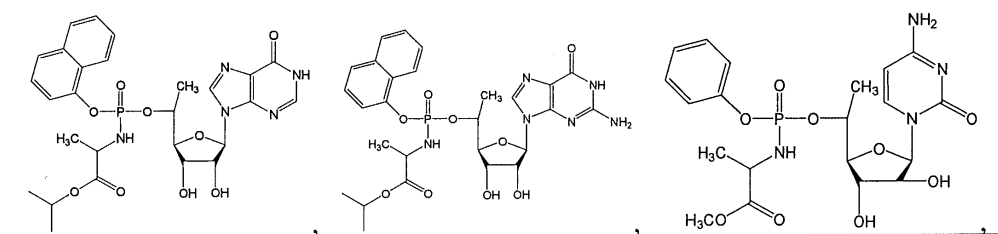


20

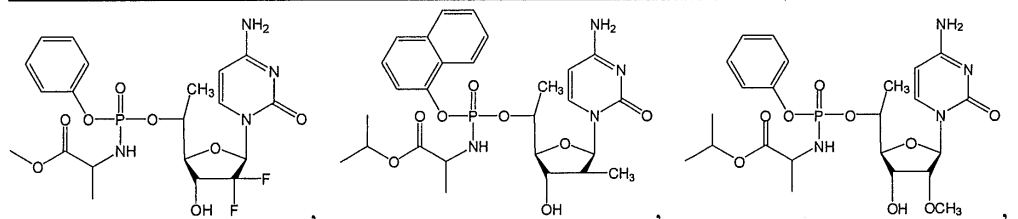
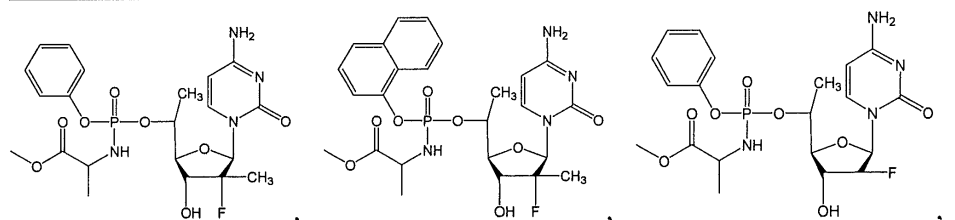


30

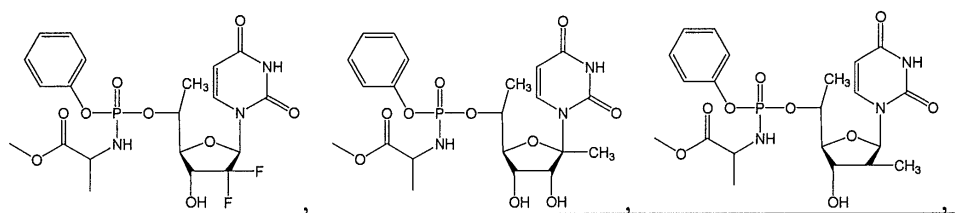




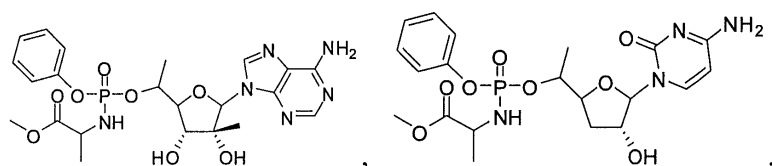
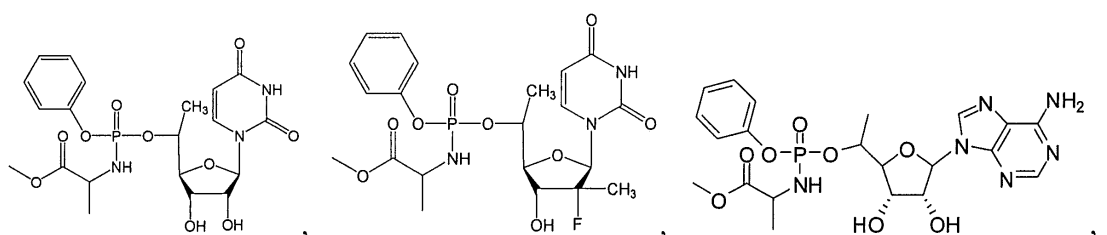
10



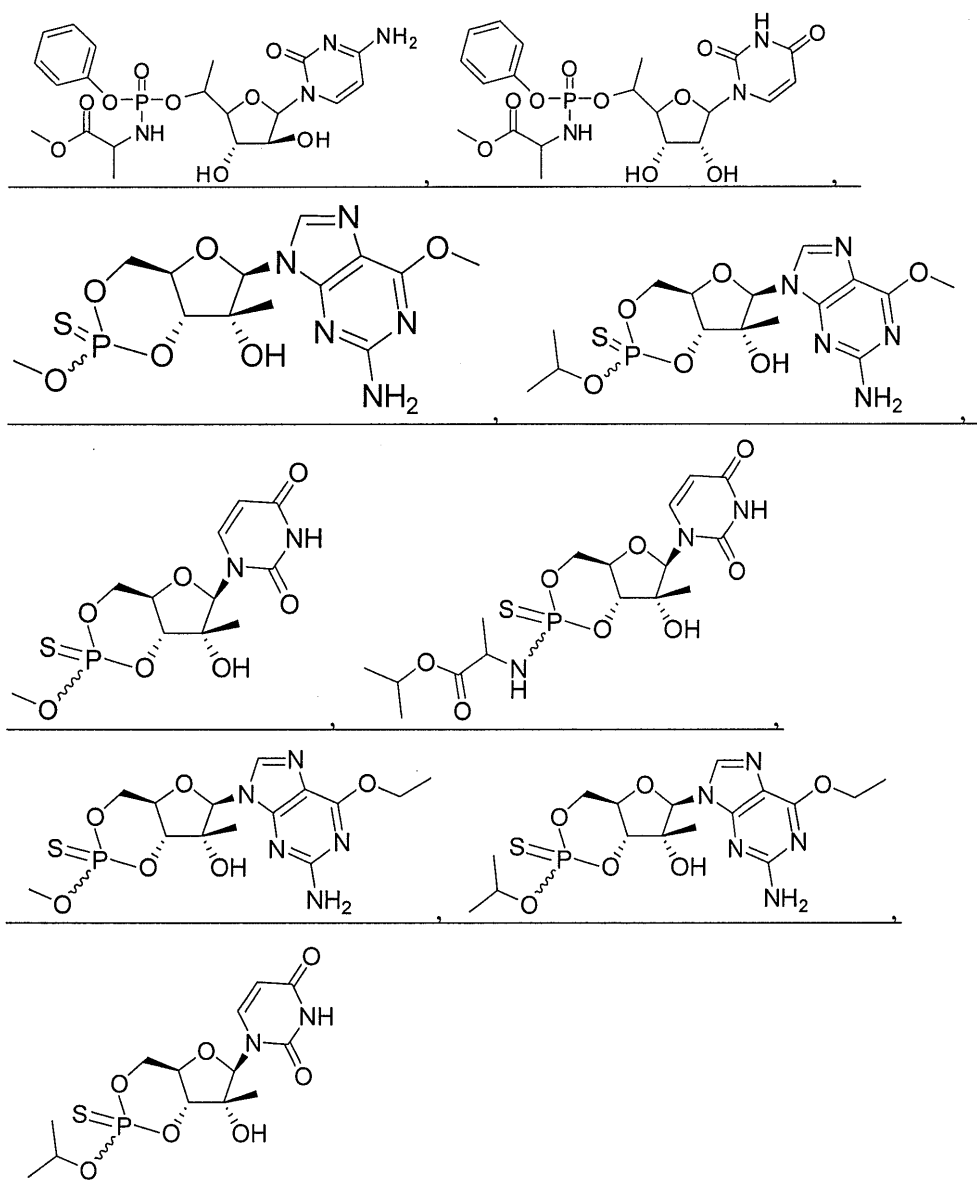
20



30



40

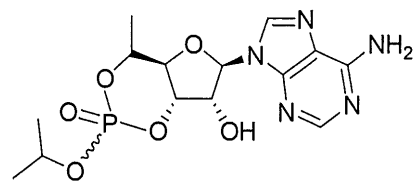


10

20

30

、および、
【化 3 1】



40

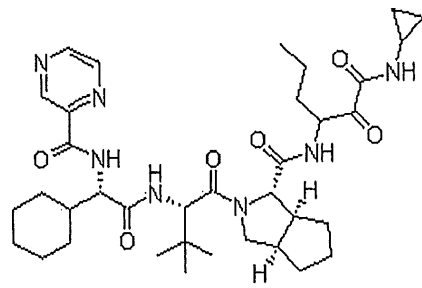
、あるいは、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される 1 つまたは複数の薬剤との併用で使用される、化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 60】

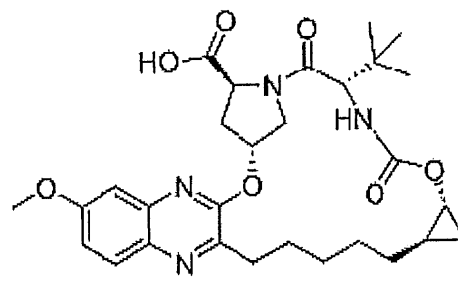
前記 1 つまたは複数の薬剤が、ペグ化インターフェロン - アルファ、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2 a、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2 b、インターフェロン - アルファコン - 1、ペグ化インターフェロン - ラムダ、インターフェロン - ラムダ - 1、インターフェロン - ラムダ - 2、コンセンサスインターフェロン、リバビリン、シクロスポリン - A、

50

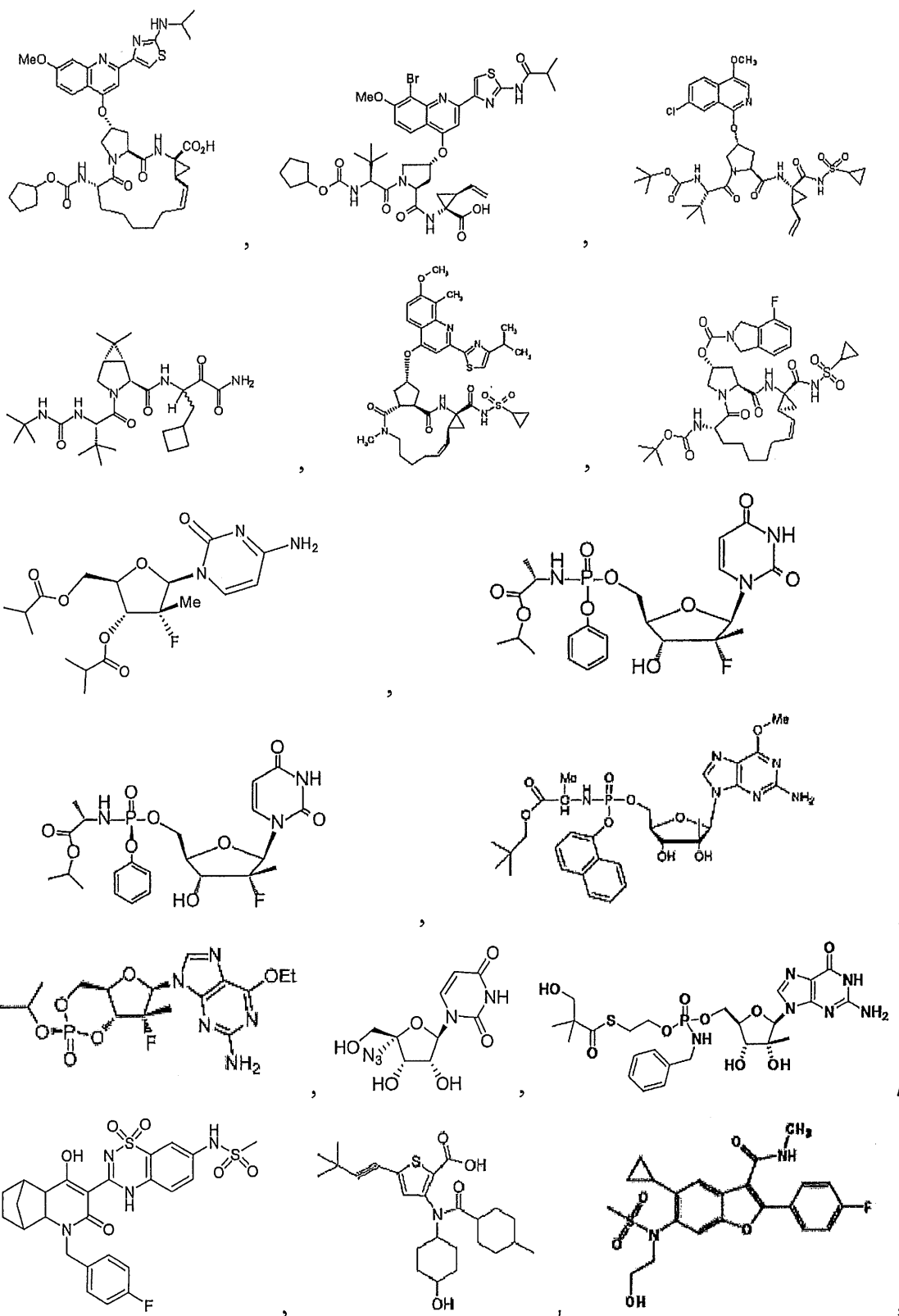
【化 3 2】

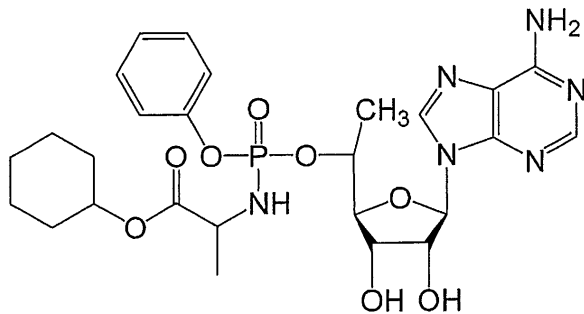
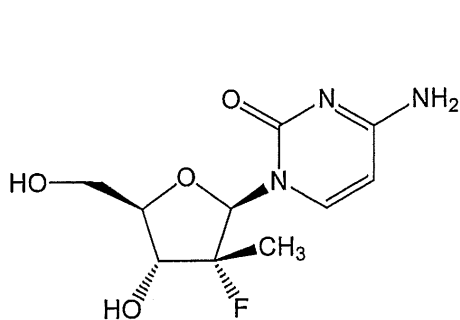
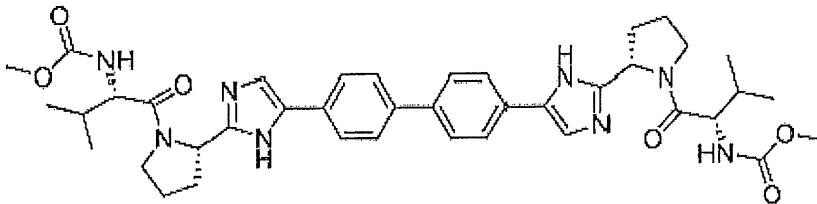
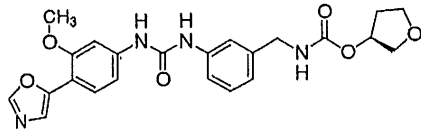
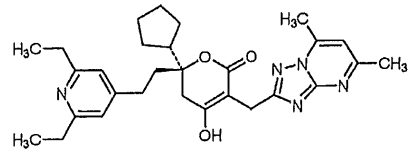
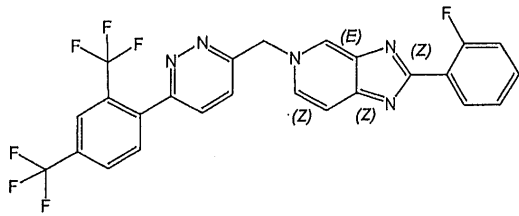


,



,



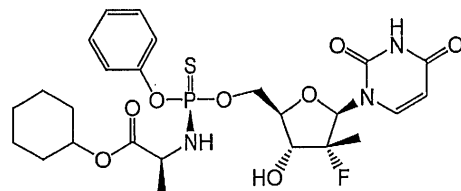


、 A B T - 4 5 0 、 M I R - 1 2 2 、 G S - 9 2 5 6 、 G S - 9 4 5 1 、 I D X - 3 2 0
、 A C H - 1 6 2 5 、 A C H - 2 6 8 4 、 P S I - 6 6 1 、 G S - 6 6 2 0 、 T M C 6 4
9 1 2 8 、 A B T - 3 3 3 、 P P I - 4 6 1 、 A C H - 2 9 2 8 、 B I - 2 0 7 1 2 7 、
D e b i o - 0 2 5 、 B M S - 8 2 4 3 9 3 および G S - 5 8 8 5 、 または、 前記化合物
のいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される、 請求項 5 8 または 5 9 に
記載の化合物。

【請求項 6 1】

式 (I) の化合物が

【化 3 3】



またはその医薬的に許容される塩である；
および 1 つまたは複数の薬剤が

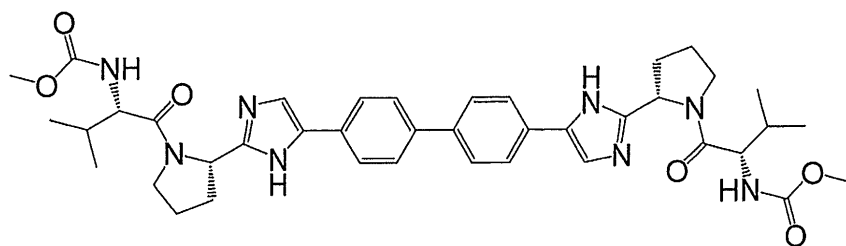
10

20

30

40

【化 3 4】



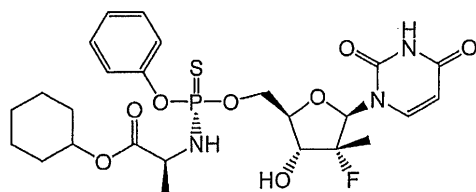
またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

10

【請求項 6 2】

式 (I) の化合物が

【化 3 5】

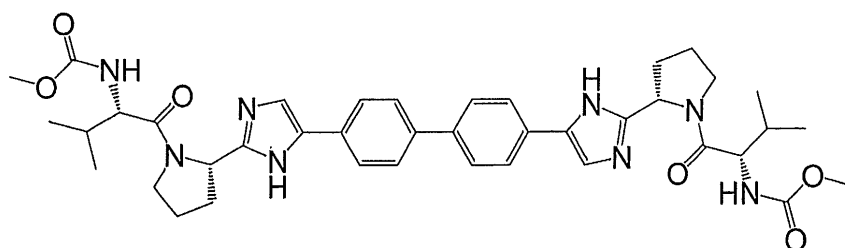


20

またはその医薬的に許容される塩である；

および 1 つまたは複数の薬剤が

【化 3 6】



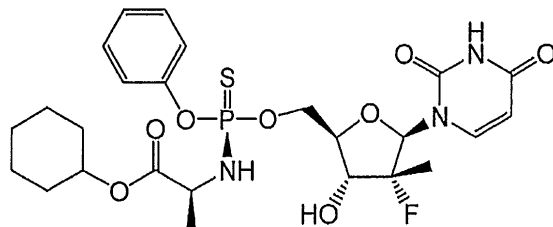
30

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

式 (I) の化合物が

【化 3 7】

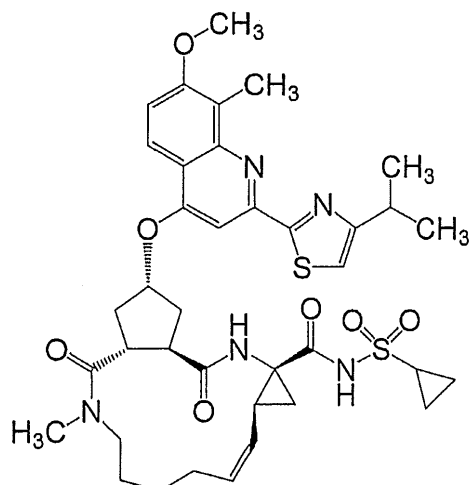


40

またはその医薬的に許容される塩である；

および 1 つまたは複数の薬剤が

【化 3 8】



10

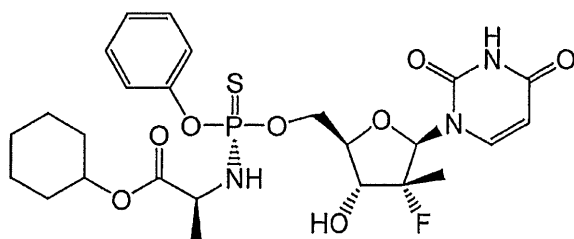
またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

式 (I) の化合物が

【化 3 9】

20

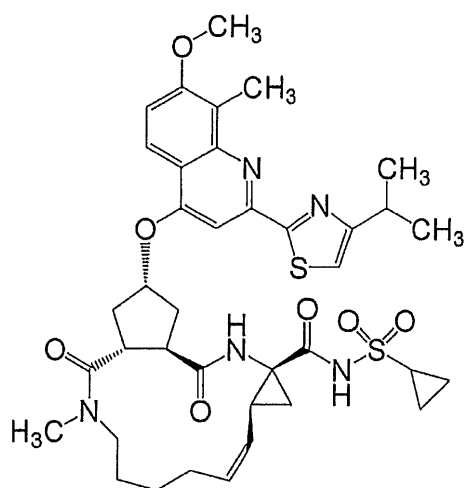


またはその医薬的に許容される塩である；

および 1 つまたは複数の薬剤が

【化 4 0】

30



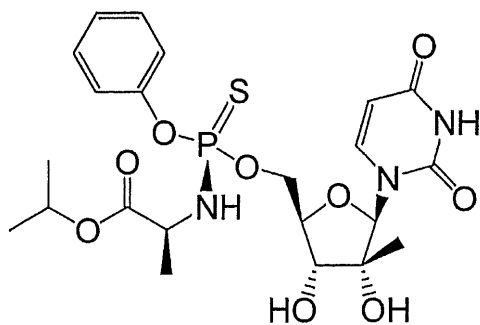
40

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

式 (I) の化合物が

【化 4 1】

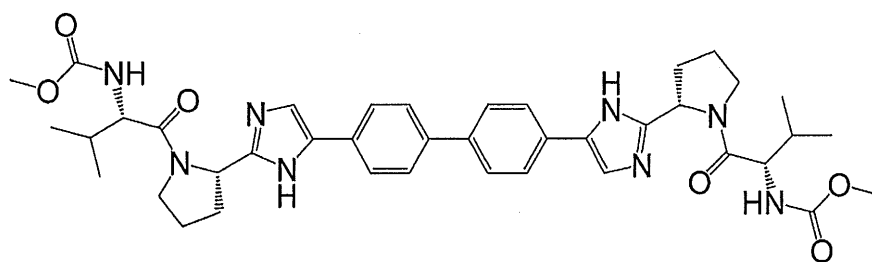


10

またはその医薬的に許容される塩である；

および 1 つまたは複数の薬剤が

【化 4 2】



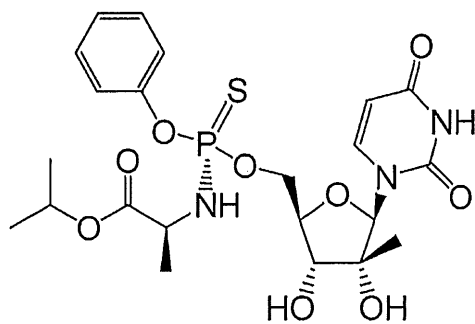
20

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

式 (I) の化合物が

【化 4 3】

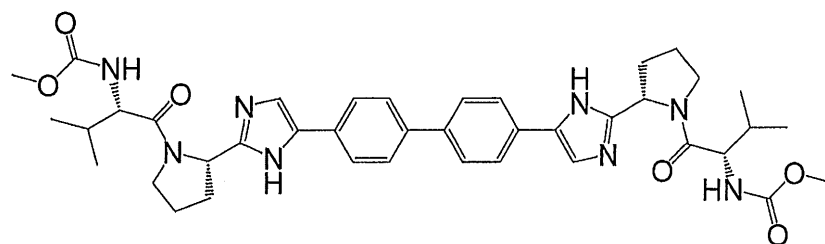


30

またはその医薬的に許容される塩である；

および 1 つまたは複数の薬剤が

【化 4 4】



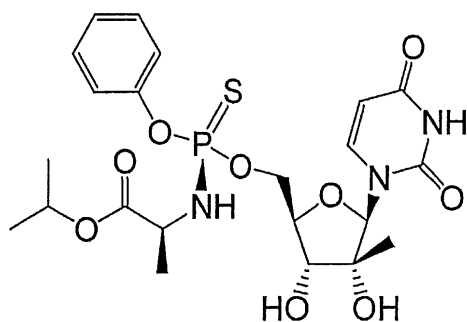
40

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

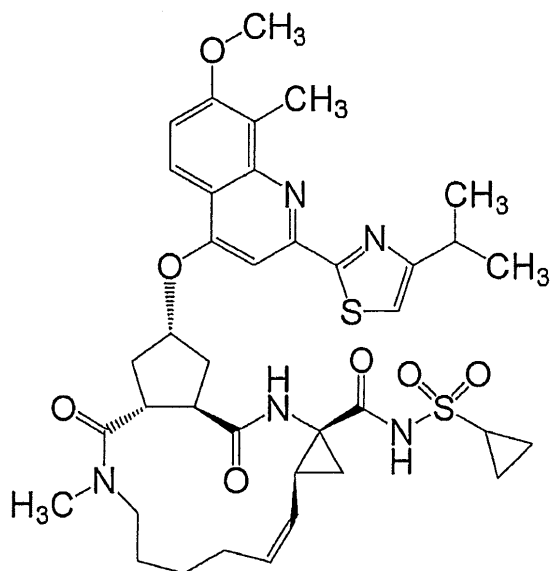
50

式 (I) の化合物が
【化 4 5】



10

またはその医薬的に許容される塩である；
および 1 つまたは複数の薬剤が
【化 4 6】

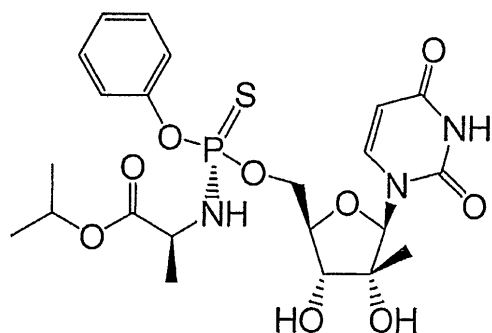


20

30

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。
【請求項 6 8】

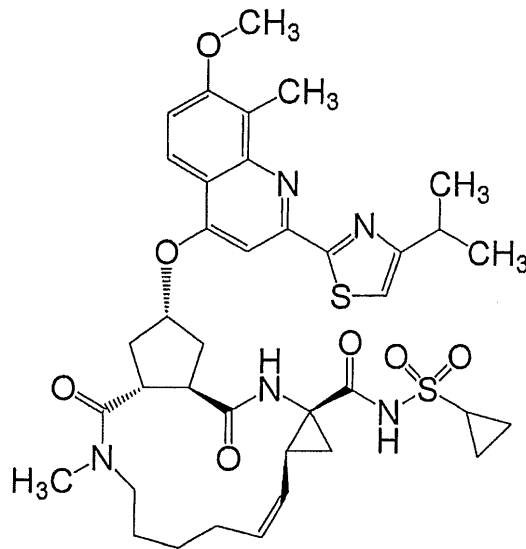
式 (I) の化合物が
【化 4 7】



40

またはその医薬的に許容される塩である；
および 1 つまたは複数の薬剤が

【化 4 8】



10

またはその医薬的に許容される塩である、請求項 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は米国仮特許出願公開第 61 / 385 , 363 号 (2010 年 9 月 22 日出願) および同第 61 / 426 , 461 号 (2010 年 12 月 22 日出願) の利益を主張する (これらの両方が、いかなる図面も含めて、それらの全体において参照によって本明細書中に組み込まれる)。

【0002】

(分野)

本出願は、化学、生化学および医学の分野に関連する。より具体的には、本明細書中には、ホスホロチオアート基を有するヌクレオチドアナログ、1 つまたは複数のヌクレオチドアナログを含む医薬組成物、および、ヌクレオチドアナログを合成する方法が開示される。本明細書中にはまた、疾患および / または状態を、ホスホロチオアート基を有する本発明のヌクレオチドアナログまたは他の薬剤との併用療法により処置する方法が開示される。

30

【背景技術】

【0003】

(説明)

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

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、式 (I) の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩に関連する。

50

【 0 0 0 5 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、新生物疾患に罹患する対象に式 (I) またはその医薬的に許容され得る塩の 1 つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) またはその医薬的に許容され得る塩の 1 つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、新生物疾患を改善または処置する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、新生物疾患を改善および / または処置するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、新生物疾患を改善および / または処置するために使用することができる式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩に関連する。

10

【 0 0 0 6 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、新生物疾患に罹患する対象に式 (I) またはその医薬的に許容され得る塩の 1 つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) またはその医薬的に許容され得る塩の 1 つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、腫瘍の成長を阻害する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、腫瘍の成長を阻害するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、腫瘍の成長を阻害するために使用することができる式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩に関連する。

20

【 0 0 0 7 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染を有する対象に式 (I) またはその医薬的に許容され得る塩の 1 つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式 (I) またはその医薬的に許容され得る塩の 1 つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、ウイルス感染を改善および / または処置する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、ウイルス感染を改善および / または処置するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、ウイルス感染を改善および / または処置するために使用することができる式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩に関連する。

30

【 0 0 0 8 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の明細書中に記載される 1 つもしくは複数の化合物、または、本明細書中に記載される 1 つもしくは複数の化合物の医薬的に許容される塩、あるいは、本明細書中に記載される 1 つもしくは複数の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含むことができる、ウイルス感染を改善および / または処置する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の前記化合物と接触させることを含む、式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、ウイルス感染を改善または処置するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の前記化合物と接触させることにより、ウイルス感染を改善または処置するために使用することができる式 (I) の 1 つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩に関連する。

40

【 0 0 0 9 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の明細書中に記載される 1 つもしくは複数の化合物、または、本明細書中に記載される 1 つもしくは複数の化合物の医薬的に許容される塩、あるいは、本明細書中に記載される 1 つもしくは複数の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含むことができる、ウイルスの複製を阻害する方法に関連する。本明細書中に

50

記載される他の実施形態は、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の前記化合物と接触させることを含む、式（Ⅰ）の１つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、ウイルスの複製を阻害するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の前記化合物と接触させることにより、ウイルスの複製を阻害するために使用することができる式（Ⅰ）の１つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩に関連する。

【 0 0 1 0 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、寄生虫性疾患に罹患する対象に式（Ⅰ）またはその医薬的に許容され得る塩の１つまたは複数の化合物の治療効果的な量を投与すること、あるいは、式（Ⅰ）またはその医薬的に許容され得る塩の１つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる、寄生虫性疾患を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、式（Ⅰ）の１つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、寄生虫性疾患を改善および／または処置するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、寄生虫性疾患を改善および／または処置するために使用することができる式（Ⅰ）の１つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩に関連する。

【 0 0 1 1 】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染に罹患する対象に、治療効果的な量の本明細書中に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩（例えば、式（Ⅰ）の１つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物を、インターフェロン、リバビリン、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＮＳ５Ａ阻害剤、他の抗ウイルス性化合物、式（ＡＡ）の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび／またはトリホスファートあるいは前記の医薬的に許容される塩、式（ＢＢ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびに、式（ＤＤ）の化合物またはその医薬的に許容される塩から選択される薬剤との併用で投与することを含むことができる、ウイルス感染を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染に感染した細胞を、治療効果的な量の本明細書中に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩（例えば、式（Ⅰ）の１つまたは複数の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物を、インターフェロン、リバビリン、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＮＳ５Ａ阻害剤、他の抗ウイルス性化合物、式（ＡＡ）の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび／またはトリホスファートあるいは前記の医薬的に許容される塩、式（ＢＢ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびに、式（ＤＤ）の化合物またはその医薬的に許容される塩から選択される薬剤との併用で接触させることを含むことができる、ウイルス感染を改善および／または処置する方法に関連する。本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、対象に、治療効果的な量の本明細書中に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩（例えば、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩）、あるいは、本明細書中に記載される化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を、インターフェロン、リバビリン、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＮＳ５Ａ阻害剤、他の抗ウイルス性化合物、式（ＡＡ）の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび／またはトリホスファートあるいは前記の医薬的に許容される塩、式（ＢＢ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびに、式（ＤＤ）の化合物またはその医薬的に許容される塩から選択される薬剤との併用で投与することを含むことができる、ウイルスの複製を阻害する方法に関連する。いくつかの実施形態において、上記薬剤は、化合物１００１～化合物１０１４、化合物２００１～化合物２０１０、化合物３００１～化合物３００８、化合物４００１～化合物４００５、化合物５００１～化合物５００２、化合物７０００～化合物７０７７、化合物８０００

10

20

30

40

50

～化合物 8 0 1 2 または化合物 9 0 0 0 から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、前記化合物の 1 つもしくは複数またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物であることが可能である。いくつかの実施形態において、上記方法は、インターフェロン、リバビリン、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、N S 5 A 阻害剤、他の抗ウイルス性化合物、式 (A A) の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび / またはトリホスファートあるいは前記の医薬的に許容される塩、式 (B B) の化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびに、式 (D D) の化合物またはその医薬的に許容される塩から選択される第 2 の薬剤を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態において、上記ウイルス感染は H C V である。

【図面の簡単な説明】

10

【 0 0 1 2 】

【図 1】肝細胞活性化アッセイの結果から得られる、A、B、C および D と表示される 4 つのクロマトグラムを例示する。

【 0 0 1 3 】

【図 2】例示的な H C V プロテアーゼ阻害剤を示す。

【 0 0 1 4 】

【図 3】例示的なヌクレオシド系 H C V ポリメラーゼ阻害剤を示す。

【 0 0 1 5 】

【図 4】例示的な非ヌクレオシド系 H C V ポリメラーゼ阻害剤を示す。

【 0 0 1 6 】

20

【図 5】例示的な N S 5 A 阻害剤を示す。

【 0 0 1 7 】

【図 6】例示的な他の抗ウイルス剤を示す。

【 0 0 1 8 】

【図 7 A】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 B】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 C】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 D】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 E】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 F】式 (I) の例示的化合物を示す。

30

【図 7 G】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 H】式 (I) の例示的化合物を示す。

【図 7 I】式 (I) の例示的化合物を示す。

【 0 0 1 9 】

【図 8 A】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 B】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 C】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 D】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 E】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 F】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

40

【図 8 G】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 H】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【図 8 I】式 (A A) の例示的化合物およびそのトリホスファートを示す。

【 0 0 2 0 】

【図 9 A】式 (B B) の例示的化合物を示す。

【図 9 B】式 (B B) の例示的化合物を示す。

【 0 0 2 1 】

【図 1 0】式 (D D) を示す。

【詳細な説明】

【 0 0 2 2 】

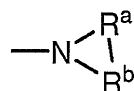
50

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

【0023】

本明細書中で使用される場合、どの「R」基も、例えば、限定されないが、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} および R "などは、示された原子に結合することができる置換基を表す。 R 基は置換され得るか、または非置換であり得る。2つの「R」基が、「一緒になる」として記載されるならば、これらのR基およびそれらが結合する原子は、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルまたは複素環を形成することができる。例えば、限定されないが、 $NR^{1a}R^{1b}$ 基の R^{1a} および R^{1b} が「一緒になる」と示されるならば、それは、それらが互いに共有結合により結合して、下記の環を形成することを意味する：

【化1】



【0024】

基が、「場合により置換された」として記載されるときは常に、その基は非置換であり得るか、あるいは、示された置換基の1つまたは複数により置換され得る。同様に、基が、「非置換または置換」であるとして記載されるときは、置換されるならば、置換基を、示された置換基の1つまたは複数から選択することができる。置換基が何ら示されないならば、示された「場合により置換された」基または「置換された」基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリアル基、ヘテロアリアル基、ヘテロアリシクリル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、（ヘテロアリシクリル）アルキル基、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、アシル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリアルチオ基、シアノ基、ハロゲン基、チオカルボニル基、O-カルバミル基、N-カルバミル基、O-チオカルバミル基、N-チオカルバミル基、C-アミド基、N-アミド基、S-スルホンアミド基、N-スルホンアミド基、C-カルボキシ基、保護されたC-カルボキシ基、O-カルボキシ基、イソシアナト基、チオシアナト基、イソチオシアナト基、ニトロ基、シリル基、スルフェニル基、スルフィニル基、スルホニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、トリハロメタンスルホニル基、トリハロメタンスルホンアミド基、アミノ基、モノ置換アミノ基、および二置換アミノ基、ならびに、それらの保護された誘導体から個々に、かつ、独立して選択される1つまたは複数の基により置換され得ることを意味する。

【0025】

本明細書中で使用される場合、「a」および「b」が整数である「 $C_a \sim C_b$ 」は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基における炭素原子の数、あるいは、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリアル基、ヘテロアリアル基またはヘテロアリシクリル基の環における炭素原子の数を示す。すなわち、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基の環、シクロアルケニル基の環、シクロアルキニル基の環、アリアル基の環、ヘテロアリアル基の環またはヘテロアリシクリル基の環は、「a」個～「b」個（「b」個を含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」基は、1個～4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、 CH_3 -、 CH_3CH_2 -、 $CH_3CH_2CH_2$ -、 $(CH_3)_2C$

H -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ - および $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ - を示す。「a」および「b」が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロアリシクリル基に関して示されないならば、これらの定義において記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

【0026】

本明細書中で使用される場合、「アルキル」は、(二重結合または三重結合を有しない)完全に飽和した炭化水素基を構成する直鎖または分岐の炭化水素鎖を示す。アルキル基は1個~20個の炭素原子を有することができる(アルキル基は本明細書中で現れるときは常に、数値範囲、例えば、「1~20」などは、与えられた範囲における各整数を示す;例えば、「1個~20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、20個までの炭素原子(20個の炭素原子を含む)からなり得ることを意味し、だが、本定義はまた、数値範囲が何ら指定されない用語「アルキル」の存在を包含する)。アルキル基はまた、1個~10個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1個~6個の炭素原子を有する低級アルキルとすることができる。化合物のアルキル基が、「 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル」または類似する呼称として呼ばれることがある。単に例としてであるが、「 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル」は、1個~4個の炭素原子がアルキル鎖に存在すること、すなわち、アルキル鎖が、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。アルキル基は置換または非置換であり得る。

【0027】

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

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキニル」は、1つまたは複数の三重結合を少なくとも1つの環において含有する単環式または多環式の環式炭化水素環系を示す;2つ以上の三重結合が存在するならば、これらの三重結合は、すべての環の全域にわたる完

全に非局在化した 電子系を形成することができない。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。シクロアルキニル基は非置換または置換であり得る。

【0032】

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

10

【0033】

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

20

30

【0034】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクリル（複素環）」または「ヘテロアリシクリル」は、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員から、18員までの単環式環系、二環式環系および三環式環系で、1個～5個のヘテロ原子と一緒に炭素原子が前記環系を構成するものを示す。しかしながら、複素環は場合により、完全に非局在化した

電子系がすべての環の全域にわたって存在しないような様式で置かれる1つまたは複数の不飽和結合を含有することができる。ヘテロ原子は炭素以外の元素であり、これには、酸素、イオウおよび窒素が含まれるが、これらに限定されない。複素環はさらに、その定義に、オキソ系およびチオ系（例えば、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミドおよび環状カルバマートなど）を包含させるように、1つまたは複数のカルボニル官能性またはチオカルボニル官能性を含むことができる。2つ以上の環から構成されるとき、これらの環は縮合様式で結合することができる。加えて、ヘテロ脂環式基における窒素はどれも四級化することができる。ヘテロシクリル基またはヘテロアリシクリル基は非置換または置換であり得る。そのようなヘテロシクリル基またはヘテロアリシクリル基の例には、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,2-ジオキソラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキソラン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,3-オキサチオラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリア

40

50

ジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジン N - オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4 - ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2 - オキサピロリジン、テトラヒドロピラン、4 H - ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホンおよびそれらのベンゾ縮合アナログ（例えば、ベンゾイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、3, 4 - メチレンジオキシフェニル）が含まれるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書中で使用される場合、「アラルキル」および「アリアル（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基としてつながられるアリアル基を示す。アラルキルの低級アルキレン基およびアリアル基は置換または非置換であり得る。例には、ベンジル、置換されたベンジル、2 - フェニルアルキル、3 - フェニルアルキルおよびナフチルアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

【0036】

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

【0037】

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

【0038】

「低級アルキレン基」は、その末端炭素原子を介して分子フラグメントをつなぐために結合を形成する直鎖の連結基である。例には、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、プロピレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）およびブチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）が含まれるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、当該低級アルキレン基の1つまたは複数の水素を、「置換された」の定義のところで列挙される置換基（1つまたは複数）により置き換えることによって置換することができる。

【0039】

本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」は、式 - OR（式中、R は、上記のように定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルを示す。「アルコキシ」の限定されない列挙では、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n - ブトキシ、iso - ブトキシ、sec - ブトキシ、および tert - ブトキシが含まれる。アルコキシは置換または非置換であり得る。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

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

10

【0043】

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

【0044】

20

本明細書中で使用される場合、「アリーロキシ」および「アリールチオ」は、Rがア
リール（例えば、限定されないが、フェニルなど）であるRO - およびRS - を示す。ア
リールオキシおよびアリールチオはともに置換され得るか、または非置換であり得る。

【0045】

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

【0046】

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

30

【0047】

「スルホニル」基は、「SO₂R」基（式中、Rは、スルフェニルに関して定義される
のと同じものが可能である）を示す。スルホニルは置換または非置換であり得る。

【0048】

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

40

【0049】

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

【0050】

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

【0051】

50

「トリハロメタンスルホニル」基は「 X_3CSO_2- 」基（式中、 X はハロゲンである）を示す。

【0052】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は「 $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ 」基を示し、ただし、式中、 X はハロゲンであり、かつ、 R_A は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルである。

【0053】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用される場合、 $-NH_2$ 基を示す。

【0054】

本明細書中で使用される場合、用語「ヒドロキシ」は $-OH$ 基を示す。

【0055】

「シアノ」基は「 $-CN$ 」基を示す。

【0056】

用語「アジド」は、本明細書中で使用される場合、 $-N_3$ 基を示す。

【0057】

「イソシアナト」基は「 $-NCO$ 」基を示す。

【0058】

「チオシアナト」基は「 $-CNS$ 」基を示す。

【0059】

「イソチオシアナト」基は「 $-NCS$ 」基を示す。

【0060】

「メルカプト」基は「 $-SH$ 」基を示す。

【0061】

「カルボニル」基は $C=O$ 基を示す。

【0062】

「 S -スルホンアミド」基は「 $-SO_2N(R_A R_B)-$ 」基を示し、ただし、式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。 S -スルホンアミドは置換され得るか、または非置換であり得る。

【0063】

「 N -スルホンアミド」基は「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を示し、ただし、式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。 N -スルホンアミドは置換され得るか、または非置換であり得る。

【0064】

「 O -カルバミル」基は「 $-OC(=O)N(R_A R_B)-$ 」基を示し、ただし、式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。 O -カルバミルは置換され得るか、または非置換であり得る。

【0065】

「 N -カルバミル」基は「 $ROC(=O)N(R_A)-$ 」基を示し、ただし、式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。 N -カルバミルは置換され得るか、または非置換であり得る。

【0066】

10

20

30

40

50

「O - チオカルバミル」基は「 $-OC(=S)-N(R_A R_B)$ 」基を示し、ただし、式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。O - チオカルバミルは置換され得るか、または非置換であり得る。

【0067】

「N - チオカルバミル」基は「 $ROC(=S)N(R_A)-$ 」基を示し、ただし、式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。N - チオカルバミルは置換され得るか、または非置換であり得る。

10

【0068】

「C - アミド」基は「 $-C(=O)N(R_A R_B)$ 」基を示し、ただし、式中、 R_A および R_B は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。C - アミドは置換され得るか、または非置換であり得る。

【0069】

「N - アミド」基は「 $RC(=O)N(R_A)-$ 」基を示し、ただし、式中、 R および R_A は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アラルキルまたは（ヘテロアリシクリル）アルキルであることが可能である。N - アミドは置換され得るか、または非置換であり得る。

20

【0070】

用語「ハロゲン原子」または「ハロゲン」は、本明細書中で使用される場合、元素周期表の第7欄の放射線安定性原子のいずれか1つ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のようなものを意味する。

【0071】

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

30

【0072】

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

【0073】

用語「ヌクレオシド」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中では使用され、複素環式塩基またはその互変異性体にN - グリコシド結合を介して、例えば、プリン系塩基の9位またはピリミジン系塩基の1位を介して結合するなどして結合する置換されていてもよいペントース成分または修飾ペントース成分から構成される化合物を示す。例には、リボース成分を含むリボヌクレオシド、および、デオキシリボース成分を含むデオキシリボヌクレオシドが含まれるが、これらに限定されない。修飾ペントース成分は、酸素原子が炭素により置換されており、かつ/または、炭素がイオウ原子もしくは酸素原子により置換されているペントース成分である。「ヌクレオシド」は、置換された塩基成分および/または糖成分を有することができるモノマーである。加えて、ヌクレオシドを、DNAおよび/またはRNAのより大きいポリマーおよびオリゴマーに組み込むことができる。いくつかの場合において、ヌクレオシドはヌクレオシドアナログ薬物

40

50

であることが可能である。

【 0 0 7 4 】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環式塩基」は、置換されていてもよいペントース成分または修飾ペントース成分に結合することができる置換されていてもよい窒素含有ヘテロシクリルを示す。いくつかの実施形態において、複素環式塩基は、置換されていてもよいプリン系塩基、置換されていてもよいピリミジン系塩基、および、置換されていてもよいトリアゾール系塩基（例えば、1, 2, 4 - トリアゾール系塩基）から選択することができる。用語「プリン系塩基」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中では使用され、その互変異性体を含む。同様に、用語「ピリミジン系塩基」は、当業者によって理解されるようなその通常の意味で本明細書中では使用され、その互変異性体を含む。置換されていてもよいプリン系塩基の限定されない列挙には、プリン、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、アロキサンチン、7 - アルキルグアニン（例えば、7 - メチルグアニン）、テオブロミン、カフェイン、尿酸およびイソグアニンが含まれる。ピリミジン系塩基の例には、シトシン、チミン、ウラシル、5, 6 - ジヒドロウラシルおよび5 - アルキルシトシン（例えば、5 - メチルシトシン）が含まれるが、これらに限定されない。置換されていてもよいトリアゾール系塩基の一例が1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドである。複素環式塩基の他の限定されない例には、ジアミノプリン、8 - オキソ - N⁶ - アルキルアデニン（例えば、8 - オキソ - N⁶ - メチルアデニン）、7 - デアザキサンチン、7 - デアザグアニン、7 - デアザアデニン、N⁴, N⁴ - エタノシトシン、N⁶, N⁶ - エタノ - 2, 6 - ジアミノプリン、5 - ハロウラシル（例えば、5 - フルオロウラシルおよび5 - ブロモウラシル）、プソイドイソシトシン、イソシトシン、イソグアニン、ならびに、米国特許第5, 432, 272号および同第7, 125, 855号（これらは、さらなる複素環式塩基を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる）に記載される他の複素環式塩基が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、複素環式塩基はアミン保護基またはエノール保護基により場合により置換されることが可能である。

【 0 0 7 5 】

用語「 - N - 連結アミノ酸」は、示された成分にその主鎖アミノ基または主鎖モノ置換アミノ基を介して結合するアミノ酸を示す。アミノ酸が - N - 連結アミノ酸で結合するとき、主鎖アミノ基または主鎖モノ置換アミノ基の一部である水素の1つが存在せず、アミノ酸が窒素を介して結合する。 - N - 連結アミノ酸は、どのようなヒドロキシル基またはカルボキシル基であれ、アミノ酸に存在するヒドロキシル基またはカルボキシル基において保護することができる。例えば、 - N - 連結アミノ酸はエステル基またはエーテル基を含有することができる。好適なアミノ酸保護基には、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ベンジルエステル、tert - ブチルエステル、シリルエステル、オルトエステルおよびオキサゾリンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、用語「アミノ酸」は、 - アミノ酸、 - アミノ酸、 - アミノ酸および - アミノ酸（これらに限定されない）を含めて、任意のアミノ酸（標準アミノ酸および非標準アミノ酸の両方）を示す。好適なアミノ酸の例には、アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれるが、これらに限定されない。好適なアミノ酸のさらなる例には、オルニチン、ハイブシン、2 - アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、ガンマ - アミノ酪酸、シトルリン、ベータ - アラニン、アルファ - エチル - グリシン、アルファ - プロピル - グリシンおよびノルロイシンが含まれるが、これらに限定されない。N - 結合アミノ酸は置換されるか、または非置換であることが可能である。

【 0 0 7 6 】

用語「 - N - 結合アミノ酸エステル誘導体」は、主鎖カルボン酸基がエステル基に変換されているアミノ酸を示す。いくつかの実施形態において、エステル基は、アルキル - O

- C(=O)-、シクロアルキル-O-C(=O)-、アリール-O-C(=O)- およびアリール(アルキル)-O-C(=O)- から選択される式を有する。エステル基の限定されない列挙には、メチル-O-C(=O)-、エチル-O-C(=O)-、n-プロピル-O-C(=O)-、イソプロピル-O-C(=O)-、n-ブチル-O-C(=O)-、イソブチル-O-C(=O)-、tert-ブチル-O-C(=O)-、ネオペンチル-O-C(=O)-、シクロプロピル-O-C(=O)-、シクロブチル-O-C(=O)-、シクロペンチル-O-C(=O)-、シクロヘキシル-O-C(=O)-、フェニル-O-C(=O)- およびベンジル-O-C(=O)- が含まれる。N-結合アミノ酸エステル誘導体は置換されるか、または非置換であることが可能である。

【0077】

用語「保護基」(“protecting group” および “protecting groups”) は、本明細書中で使用される場合、どのような原子または原子団であれ、分子における既存の基が、望ましくない化学反応を受けることを防止するために分子に付加される原子または原子団を示す。保護基成分の様々な例が、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons (1999) に記載され、また、J. F. W. McOmie、Protective Groups in Organic Chemistry、Plenum Press (1973) に記載されている(これらはともに本明細書により、好適な保護基を開示するという限定された目的のために参照によって組み込まれる)。保護基成分は、保護基が特定の反応条件に対して安定であり、かつ、この技術分野から知られている方法論を使用して好都合な段階で容易に除かれるような様式で選ぶことができる。保護基の限定されない列挙には、ベンジル；置換されたベンジル；アルキルカルボニル(例えば、t-ブトキシカルボニル(BOC)、アセチル、またはイソブチリル)；アリールアルキルカルボニル、およびアリールアルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)；置換されたメチルエーテル(例えば、メトキシメチルエーテル)；置換されたエチルエーテル；置換されたベンジルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；シリル(例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリ-イソプロピルシリルオキシメチル、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、またはt-ブチルジフェニルシリル)；エステル(例えば、ベンゾアートエステル)；カルボナート(例えば、メトキシメチルカルボナート)；スルホナート(例えば、トシラート、メシラート)；非環状ケタール(例えば、ジメチルアセタール)；環状ケタール(例えば、1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソラン系、および本明細書中に記載されるもの)；非環状アセタール；環状アセタール(例えば、本明細書中に記載されるもの)；非環状ヘミアセタール；環状ヘミアセタール；および環状ジチオケタール(例えば、1,3-ジチアンまたは1,3-ジチオラン)；オルトエステル(例えば、本明細書中に記載されるオルトエステル)およびトリアリールメチル基(例えば、トリチル；モノメトキシトリチル(MMTTr)；4,4'-ジメトキシトリチル(DMTTr)；4,4',4''-トリメトキシトリチル(TMTTr)；および本明細書中に記載されるトリアリールメチル基)が含まれる。

【0078】

「脱離基」は、本明細書中で使用される場合、どのような原子または成分であれ、化学反応において別の原子または成分によって置き換えることができる原子または成分を示す。より具体的には、いくつかの実施形態において、「脱離基」は、求核置換反応において置き換えられる原子または成分を示す。いくつかの実施形態において、「脱離基」は、強酸の共役塩基である任意の原子または成分である。好適な脱離基の例には、トシラート系脱離基およびハロゲンが含まれるが、これらに限定されない。脱離基の限定されない特徴および例を、例えば、Organic Chemistry、第2版、Francis Carey (1992)、328頁~331頁；Introduction to Organic Chemistry、第2版、Andrew Streitwieser

10

20

30

40

50

and Clayton Heathcock (1981)、169頁～171頁；Organic Chemistry、第5版、John McMurry (2000)、398頁および408頁に見出すことができる（これらのすべてが、脱離基の特徴および例を開示するという限定された目的のために参照によって本明細書中に組み込まれる）。

【0079】

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

【0080】

本出願において使用される用語および表現ならびにそれらの変化形は、とりわけ添付された請求項では、別途明示的に述べられる場合を除き、限定的であるとは対照的に、変更可能であるとして解釈されなければならない。前記の例として、用語“including”（を含めて；が含まれる）は、“including, without limitation”（限定されないが、・・・を含めて；[これには、]限定されないが、・・・が含まれる）、または、“including but not limited to”（限定されないが、・・・を含めて；[これには、・・・]が含まれるが、これらに限定されない）などを意味するように読み取らなければならない；用語“comprising”（を含む）は、本明細書中で使用される場合、“including”（を包含する）、“containing”（を含有する）、または、“characterized by”（によって特徴づけられる）と同義であり、包括的または変更可能であり、かつ、列挙されていないさらなる要素または方法工程を除外しない；用語“having”（を有する）は、“having at least”（を少なくとも有する）として解釈されなければならない；用語“includes”（を含む/包含する）は、“includes but is not limited to”（を包含するが、これらに限定されない；が含まれるが、これらに限定されない）として解釈されなければならない；用語“example”（例）は、議論されている事項の例示的な事例を提供するために使用され、その網羅的または限定的な列挙を提供するためには使用されない；また、“preferably”（好ましくは）、“preferred”（好ましい）、“desired”（所望される）または“desirable”（望ましい）のような用語、および、類似する意味の表現の使用は、ある特定の特徴が、本発明の構造または機能にとって決定的であること、または、不可欠であること、または、それどころか、重要であることを暗示するように理解されるのではなく、それよりはむしろ、本発明の特定の実施形態では利用されることがあるか、または、本発明の特定の実施形態では利用されなくてもよい代替的または付加的な特徴を強調することが単に意図されるように理解されなければならない。加えて、用語“comprising”は、表現“having at least”または表現“including at least”（を少なくとも含む）

10

20

30

40

50

と同義的に解釈されるものとする。プロセスに関連して使用されるとき、用語“comprising”は、そのプロセスが、列挙された工程を少なくとも含み、しかし、さらなる工程を含み得ることを意味する。化合物、組成物またはデバイスに関連して使用されるとき、用語“comprising”は、その化合物、組成物またはデバイスが、列挙された特徴または構成要素を少なくとも含み、しかし、さらなる特徴または構成要素もまた含み得ることを意味する。また、接続詞“and”（および、ならびに）によりつながれる一群の事項は、そのような事項の1つ1つがそのグループ分けに存在することを要求するように読み取られるべきはなく、むしろ、明示的に別途述べられる場合を除き、“and/or”（および（ならびに）/または（もしくは、あるいは））として読み取られなければならない。同様に、接続詞“or”（または、もしくは、あるいは）によりつながれる一群の事項は、もっぱらその群の中において相互的に排他的であることを要求するように読み取られるべきはなく、むしろ、明示的に別途述べられる場合を除き、“and/or”（および（ならびに）/または（もしくは、あるいは））として読み取られなければならない。

10

【0081】

実質的にどのような複数形および/または単数形の用語であれ、本明細書中における複数形および/または単数形の用語の使用に関しても、当業者は、文脈および/または適用に対して適切であるように、複数形から単数形に、および/または、単数形から複数形に言い換えることができる。様々な単数形/複数形の入れ換えが明確化のために本明細書中では明示的に示されることがある。不定冠詞の“a”または“an”は、複数であることを除外しない。単一のプロセッサまたは他のユニットは、請求項において列挙されるいくつかの事項の機能を実行する場合がある。ある特定の処置が、相互に異なる従属請求項において列挙されるというただそれだけのことにより、このことは、これらの処置の組合せが都合よく使用され得ないことは示していない。請求項における参照記号はどれも、範囲を限定するように解釈してはならない。

20

【0082】

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

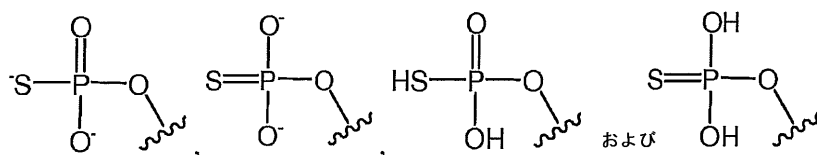
30

【0083】

同様に、記載されるどのような化合物においても、すべての互変異性形態もまた含まれることが意図されることが理解される。例えば、ホスファート基およびホスホロチオアート基のすべての互変異性体が含まれることが意図される。ホスホロチオアートの互変異性体の例には、下記のものが含まれる：

40

【化2】



さらに、この技術分野で知られている複素環式塩基のすべての互変異性体が、天然型および非天然型のプリン系塩基およびピリジン系塩基の互変異性体を含めて、含まれることが意図される。

50

【 0 0 8 4 】

本明細書中に開示される化合物が結合価を満たしていない場合、その結合価は水素またはその同位体（例えば、水素 - 1（プロチウム）および水素 - 2（重水素））により満たされるものとするのが理解されるものとする。

【 0 0 8 5 】

本明細書中に記載される化合物は同位体標識され得ることが理解される。同位体（例えば、重水素など）による置換は、より大きい代謝安定性から生じるある種の治療的利点（例えば、増大したインビボ半減期または低下した投薬量要求など）をもたらす場合がある。化合物構造において表されるようなそれぞれの化学元素には、前記元素の同位体がどのようなものであれ、前記元素の同位体が含まれ得る。例えば、化合物構造において、水素原子が、当該化合物に存在することが明示的に開示され得るか、または理解され得る。水素原子が存在し得る化合物のどの位置においても、その水素原子は、水素の同位体がどのようなものであれ、水素の同位体であることが可能であり、これには、水素 - 1（プロチウム）および水素 - 2（重水素）が含まれるが、これらに限定されない。したがって、化合物に対する本明細書中の参照は、文脈が明確に別途規定する場合を除き、すべての可能な同位体形態を包含する。

【 0 0 8 6 】

本明細書中に記載される方法および組合せは、多形体としてもまた知られている結晶性形態（これは、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶質相、塩、溶媒和物および水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、医薬的に許容される溶媒（例えば、水またはエタノールなど）との溶媒和形態で存在する。他の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は化学量論的量または非化学量論の量のどちらかの溶媒を含有しており、医薬的に許容される溶媒（例えば、水またはエタノールなど）との結晶化プロセスの期間中に形成される場合がある。溶媒が水であるとき、水和物が形成され、または、溶媒がアルコールであるとき、アルコールが形成される。加えて、本明細書中に提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書中に提供される化合物および方法の目的のためには非溶媒和形態と同等であると見なされる。

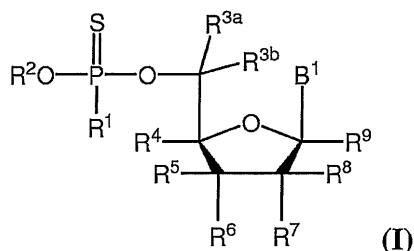
【 0 0 8 7 】

ある範囲の値が提供される場合、当該範囲の上限および下限、ならびに、当該範囲の上限と下限との間におけるそれぞれの挟まれた値が、実施形態において包含される。

【 0 0 8 8 】

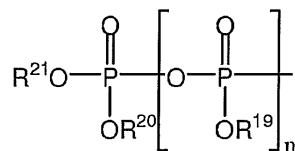
本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、下記の式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩に関連する：

【 化 3 】



式中、 B^1 は、置換されていてもよい複素環式塩基、または、保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^1 は、 O^- 、 OH 、置換されていてもよい N -結合アミノ酸、および、置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、および、

【化 4】

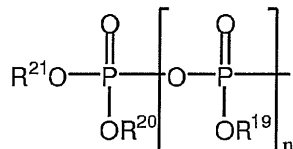


(式中、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して非存在または水素であることが可能であり、かつ、 n は0または1であることが可能である)

から選択することができ、ただし、 R^{19} がO-またはOHであるとき、 R^{20} は

10

【化 5】



である； R^{3a} および R^{3b} は独立して、水素、重水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、および、アリール(C_{1-6} アルキル)から選択することができる；または、 R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成することができる； R^4 は、水素、アジド、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、および、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルから選択することができる； R^5 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OR}^{10}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ から選択することができる； R^6 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OR}^{12}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ から選択することができる； R^7 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OR}^{14}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ から選択することができる；または、 R^6 および R^7 はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結されることが可能である； R^8 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OR}^{16}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{17}$ から選択することができる； R^9 は、水素、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、 $-\text{OR}^{18}$ から選択することができる； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} および R^{18} は独立して、水素および置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択することができる；かつ、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{17} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルから選択することができる；ただし、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 および R^9 がすべて、水素であるとき、 R^6 はアジドとすることができない。

20

30

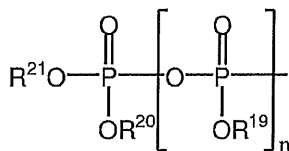
【0089】

R^2 に関して、いくつかの実施形態において、 R^2 は、置換されていてもよいヘテロアリールであることが可能である。他の実施形態において、 R^2 は、置換されていてもよいヘテロシクリルであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^2 は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。例えば、 R^2 は、置換されていてもよいフェニル、または、置換されていてもよいナフチルであることが可能である。 R^2 が、置換されたフェニルまたは置換されたナフチルであるならば、フェニル環およびナフチル環は1回または複数回置換され得る。置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルに存在し得る好適な置換基には、電子供与性基および電子吸引性基が含まれる。いくつかの実施形態において、 R^2 は、パラ置換されたフェニルであることが可能である。他の実施形態において、 R^2 は非置換のフェニルまたは非置換のナフチルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^2 は

40

50

【化 6】



であることが可能であり、ただし、式中、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して非存在または水素であることが可能であり、かつ、 n は 0 または 1 であることが可能である。いくつかの実施形態において、 n は 0 であることが可能である。他の実施形態において、 n は 1 であることが可能である。当業者は、 n が 0 であるとき、 R^{21} は - チオジホスファートであり得ることを理解する。同様に、当業者は、 n が 1 であるとき、 R^{21} は - チオトリホスファートであり得ることを理解する。いくつかの実施形態において、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} の少なくとも 1 つが非存在であることが可能である。他の実施形態において、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} の少なくとも 1 つが水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{20} および R^{21} は非存在であることが可能である。他の実施形態において、 R^{20} および R^{21} は水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は非存在であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は水素であることが可能である。当業者は、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} のいずれかが非存在であるとき、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} が関連づけられる酸素原子は負荷電を有し得ることを理解する。例えば、 R^{20} が非存在であるとき、 R^{20} が関連づけられる酸素原子は O^- であることが可能である。それぞれのリン原子に結合する置換基に依存して、これらのリン原子の 1 つまたは複数がキラル中心であることが可能である。例えば、 n が 1 であるとき、アルファ - リン（ペントース環に最も近いリン）がキラル中心であることが可能である。いくつかの実施形態において、アルファ - リンは (R) - 立体中心であることが可能である。他の実施形態において、アルファ - リンは (S) - 立体中心であることが可能である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^1 は非存在であることが可能である。他の実施形態において、 R^1 は水素であることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい N - 結合 - アミノ酸であることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい N - 結合 - アミノ酸エステル誘導体であることが可能である。様々なアミノ酸およびアミノ酸エステル誘導体を、本明細書中に記載されるものを含めて、使用することができる。好適なアミノ酸には、アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリンが含まれるが、これらに限定されない。さらなる好適なアミノ酸には、アルファ - エチル - グリシン、アルファ - プロピル - グリシンおよびベータ - アラニンが含まれるが、これらに限定されない。N - 結合アミノ酸エステル誘導体の例には、下記アミノ酸のいずれかのエステル誘導体が含まれるが、これらに限定されない：アラニン、アスパラギン、アスパルタート、システイン、グルタマート、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファンおよびバリン。N - 結合アミノ酸エステル誘導体のさらなる例には、下記アミノ酸のいずれかのエステル誘導体が含まれるが、これらに限定されない：アルファ - エチル - グリシン、アルファ - プロピル - グリシンおよびベータ - アラニン。

【0091】

1 つの実施形態において、 R^1 はアラニンのエステル誘導体であることが可能である。1 つの実施形態において、 R^1 は、アラニンメチルエステル、アラニンエチルエステル、アラニンイソプロピルエステル、アラニンシクロヘキシルエステル、アラニンネオペンチ

ルエステル、バリンイソプロピルエステルおよびロイシンイソプロピルエステルから選択することができる。いくつかの実施形態において、置換されていてもよいN - 結合アミノ酸または置換されていてもよいN - 結合アミノ酸エステル誘導体はL - 立体配座であることが可能である。他の実施形態において、置換されていてもよいN - 結合アミノ酸または置換されていてもよいN - 結合アミノ酸エステル誘導体はD - 立体配座であることが可能である。

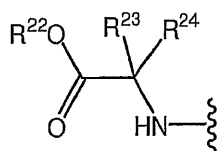
【0092】

いくつかの実施形態において、 R^1 が、置換されていてもよいN - 結合 - アミノ酸、または、置換されていてもよいN - 結合 - アミノ酸エステル誘導体であるとき、 R^2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および、置換されていてもよいヘテロシクリルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^1 が、置換されていてもよいN - 結合 - アミノ酸エステル誘導体であるとき、 R^2 は、置換されていてもよいアリールであることが可能である。他の実施形態において、 R^1 が、置換されていてもよいN - 結合 - アミノ酸エステル誘導体であるとき、 R^2 は、置換されていてもよいヘテロアリールであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^1 が、置換されていてもよいN - 結合 - アミノ酸エステル誘導体であるとき、 R^2 は、置換されていてもよいヘテロシクリルであることが可能である。

【0093】

いくつかの実施形態において、 R^1 は下記の構造を有することができる：

【化7】



式中、 R^{22} は、水素、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール($C_1 - 6$ アルキル)、および、置換されていてもよい $C_1 - 6$ ハロアルキルから選択することができる；かつ、 R^{23} は、水素、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 - 6$ ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル、置換されていてもよい C_6 アリール、置換されていてもよい C_{10} アリール、および、置換されていてもよいアリール($C_1 - 6$ アルキル)から選択することができる；かつ、 R^{24} は水素または置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルであることが可能である；または、 R^{23} および R^{24} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキルを形成することができる。

【0094】

R^1 が、上記で示される構造を有するとき、 R^{23} は、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルであることが可能である。好適な置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルの例には、下記アルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル(分岐型および直鎖型)およびヘキシル(分岐型および直鎖型)。 R^{23} が置換されるとき、 R^{23} は、N - アミド、メルカプト、アルキルチオ、置換されていてもよいアリール、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、C - カルボキシおよびアミノから選択される1つまたは複数の置換基により置換され得る。いくつかの実施形態において、 R^{23} は非置換の $C_1 - 6$ アルキルであることが可能であり、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル(分岐型および直鎖型)およびヘキシル(分岐型および直鎖型)であることが可能である。1つの実施形態において、 R^{23} はメチルであることが可能である。

【0095】

R^{22} に関して、いくつかの実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよい C_1

~ 6 アルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルの例には、下記アルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）およびヘキシル（分岐型および直鎖型）。いくつかの実施形態において、 R^{22} はメチルまたはイソプロピルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{22} はエチルまたはネオペンチルであることが可能である。他の実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例には、下記シクロアルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル。1つの実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよいシクロヘキシルであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよいアリールであることが可能であり、例えば、フェニルおよびナフチルなどであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよいアリール（ $C_1 \sim 6$ アルキル）であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよいベンジルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{22} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであることが可能であり、例えば、 CF_3 などであることが可能である。

10

【0096】

いくつかの実施形態において、 R^{24} は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{24} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルであることが可能であり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルであることが可能である。1つの実施形態において、 R^{24} はメチルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{23} および R^{24} は一緒になって、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成することができる。置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの例には、下記シクロアルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル。 R^{23} および R^{24} のために選択される基に依存して、 R^{23} および R^{24} が結合する炭素がキラル中心である場合がある。いくつかの実施形態において、 R^{23} および R^{24} が結合する炭素が（*R*）-キラル中心である場合がある。他の実施形態において、 R^{23} および R^{24} が結合する炭素が（*S*）-キラル中心である場合がある。

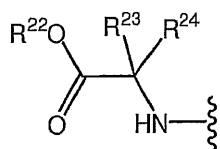
20

30

【0097】

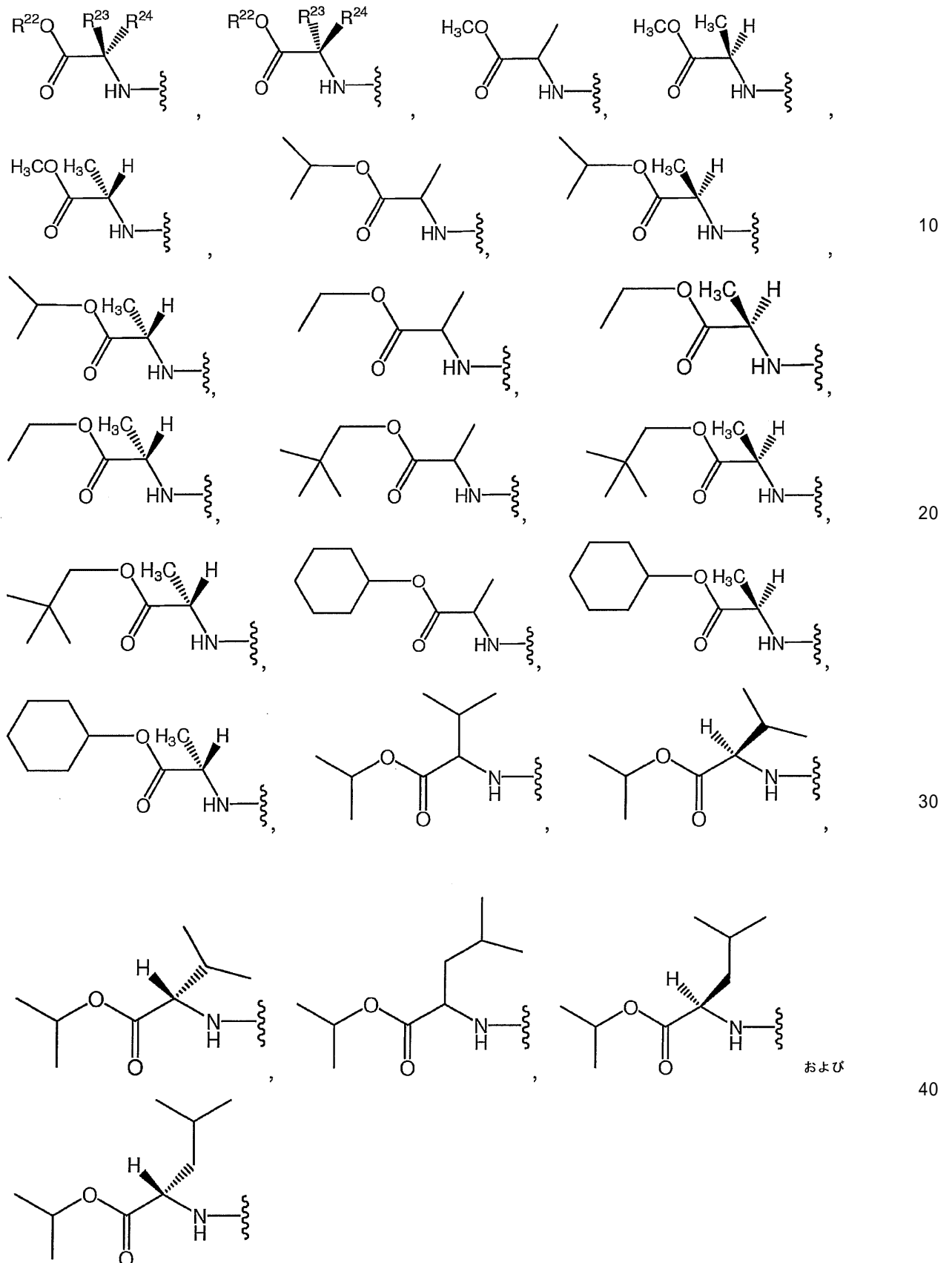
好適な下記の基：

【化8】



の例には、下記のものが含まれる：

【化 9】



【0098】

式(I)の化合物の5'位に結合する置換基は変化し得る。いくつかの実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は同じであることが可能である。他の実施形態において、 R^{3a}

および R^{3b} は異なることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} はともに水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} の少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能であり、 R^{3a} および R^{3b} の他方が水素であることが可能である。好適な置換されていてもよい C_{1-6} アルキルの例には、下記アルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）およびヘキシル（分岐型および直鎖型）。1つの実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} の少なくとも1つがメチルであることが可能であり、 R^{3a} および R^{3b} の他方が水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} の少なくとも1つが、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキルであることが可能であり、 R^{3a} および R^{3b} の他方が水素であることが可能である。好適な置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキルの一例が CF_3 である。他のさらなる実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを形成することができる。5'-炭素に結合する置換基が5'-炭素をキラルにすると、いくつかの実施形態において、5'-炭素は(R)-立体中心であることが可能である。他の実施形態において、5'-炭素は(S)-立体中心であることが可能である。

10

【0099】

4'-炭素に結合する置換基は変化し得る。いくつかの実施形態において、 R^4 は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^4 はアジドであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能であり、例えば、下記アルキルの置換されていてもよい変化体であることが可能である：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）およびヘキシル（分岐型および直鎖型）。いくつかの実施形態において、 R^4 は、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであることが可能である。

20

【0100】

2'-炭素および3'-炭素に結合する置換基もまた変化し得る。いくつかの実施形態において、 R^5 は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^5 はハロゲンであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^5 はアジドであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^5 はシアノであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^5 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能であり、例えば、下記アルキルの置換されていてもよい変化体であることが可能である：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（分岐型および直鎖型）およびヘキシル（分岐型および直鎖型）。他の実施形態において、 R^5 は $-OR^{10}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{10} は水素であることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^5 は $-OR^{10}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{10} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^5 は $-OC(=O)R^{11}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{11} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであることが可能である。好適な C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルの例が本明細書中に記載される。

30

40

【0101】

いくつかの実施形態において、 R^6 は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^6 はハロゲンであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^6 はアジドであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^6 はシアノであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^6 は $-OR^{12}$ であるこ

50

とが可能であり、ただし、この場合、 R^{12} は水素であることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^6 は $-OR^{12}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{12} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である。 $-OR^{12}$ (式中、 R^{12} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である) である R^6 の例の限定されない列挙が、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシおよび *tert*-ブトキシ、ペントキシ (直鎖型または分岐型)、ならびに、ヘキソキシ (直鎖型または分岐型) である。なおもさらに他の実施形態において、 R^6 は $-OC(=O)R^{13}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{13} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであることが可能である。好適な置換されていてもよい C_{1-6} アルキルの例には、下記アルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル (分岐型および直鎖型) およびヘキシル (分岐型および直鎖型)。好適な置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルの例には、下記シクロアルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル。

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^7 は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^7 はハロゲンであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^7 はアジドであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^7 はシアノであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^7 は $-OR^{14}$ であることが可能である。1つの実施形態において、 R^{14} が水素であるとき、 R^7 はヒドロキシ基であることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^{14} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるとき、 R^7 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであることが可能である。 $-OR^{14}$ である R^7 の例には、 R^{14} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である場合、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシおよび *tert*-ブトキシ、ペントキシ (直鎖型または分岐型)、ならびに、ヘキソキシ (直鎖型または分岐型) が含まれるが、これらに限定されない。なおもさらに他の実施形態において、 R^7 は $-OC(=O)R^{15}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{15} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能であり、下記アルキルの置換されていてもよい変化体であることが可能である：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル (分岐型および直鎖型) およびヘキシル (分岐型および直鎖型)。いくつかの実施形態において、 R^7 は $-OC(=O)R^{15}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{15} は、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであることが可能である。

【0103】

いくつかの実施形態において、 R^8 は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^8 はハロゲンであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^8 はアジドであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^8 はシアノであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^8 は $-OR^{16}$ であることが可能である。 R^{16} が水素であるとき、 R^8 はヒドロキシであることが可能である。代替において、 R^{16} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであるとき、 R^8 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであることが可能である。好適なアルコキシ基が本明細書中に記載される。他の実施形態において、 R^8 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^8 は $-OC(=O)R^{17}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{17} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。さらに他の実施形態において、 R^8 は $-OC(=O)R^{17}$ であることが可能であり、ただし、この場合、 R^{17} は、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアル

10

20

30

40

50

キルである。好適な $C_1 \sim 6$ アルキル基および $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例が本明細書中に記載される。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 はともにヒドロキシであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^6 および R^7 はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結されることが可能である（例えば、 $-O-C(=O)-O-$ ）。いくつかの実施形態において、 R^7 および R^8 の少なくとも1つがハロゲンであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^7 および R^8 はともにハロゲンであることが可能である。他の実施形態において、 R^7 はハロゲンであることが可能であり、かつ、 R^8 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能であり、例えば、本明細書中に記載される置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。他の実施形態において、 R^7 は水素であることが可能であり、かつ、 R^8 はハロゲンであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^6 および R^7 の少なくとも1つがヒドロキシであることが可能であり、かつ、 R^8 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^6 はヒドロキシであることが可能であり、 R^7 は、ヒドロキシ、Hまたはハロゲンであることが可能であり、かつ、 R^8 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 および R^9 は、この段落に記載される実施形態のいずれにおいても、水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^1 は、この段落に記載される実施形態のいずれにおいても、置換されていてもよいアデニン、置換されていてもよいグアニン、および、置換されていてもよいチミン、置換されていてもよいシトシン、または、置換されていてもよいウラシルであることが可能である。

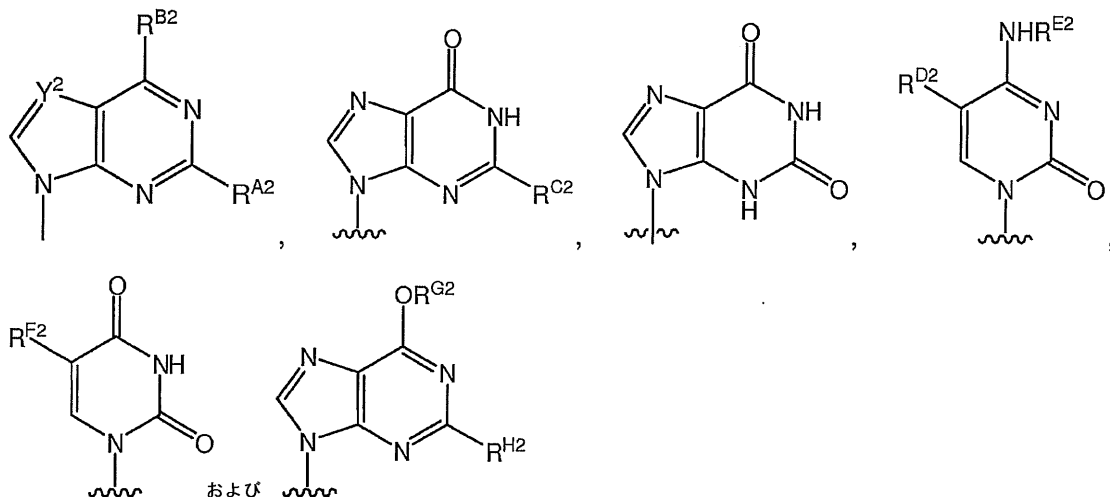
【0105】

いくつかの実施形態において、 R^9 は水素であることが可能である。他の実施形態において、 R^9 はアジドであることが可能である。さらに他の実施形態において、 R^9 はシアノであることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 R^9 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能であり、例えば、本明細書中に記載される置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^9 は $-OR^{18}$ であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^9 が $-OR^{18}$ であるとき、 R^9 はヒドロキシ基であることが可能である。他の実施形態において、 R^9 が $-OR^{18}$ であるとき、 R^9 は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシであることが可能である。置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシの例には、下記のものが含まれる：メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ（直鎖型または分岐型）およびヘキソキシ（直鎖型または分岐型）。

【0106】

様々な置換されていてもよい複素環式塩基をペントース環に結合させることができる。いくつかの実施形態において、アミン基および/またはアミノ基の1つまたは複数が好適な保護基により保護される場合がある。例えば、アミノ基が、アミン基および/またはアミノ基をアミドまたはカルバマートに変換することによって保護される場合がある。いくつかの実施形態において、置換されていてもよい複素環式塩基、あるいは、1つまたは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基は下記の構造のうちの1つを有することができる：

【化 10】



10

式中、 R^{A2} は、水素、ハロゲンおよび NHR^{J2} から選択することができ、ただし、 R^{J2} は、水素、 $-C(C=O)R^{K2}$ および $-C(=O)OR^{L2}$ から選択することができる； R^{B2} はハロゲンまたは NHR^{W2} であることが可能であり、ただし、 R^{W2} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{M2}$ および $-C(=O)OR^{N2}$ から選択される； R^{C2} は水素または NHR^{O2} であることが可能であり、ただし、 R^{O2} は、水素、 $-C(=O)R^{P2}$ および $-C(=O)OR^{Q2}$ から選択することができる； R^{D2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； R^{E2} は、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C(=O)R^{R2}$ および $-C(=O)OR^{S2}$ から選択することができる； R^{F2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； Y^2 は N (窒素) または C R^{I2} であることが可能であり、ただし、 R^{I2} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルケニル、および、置換されていてもよい $C_2 \sim 6$ アルキニルから選択することができる； R^{G2} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルであることが可能である； R^{H2} は水素または NHR^{T2} であることが可能であり、ただし、 R^{T2} は独立して、水素、 $-C(=O)R^{U2}$ および $-C(=O)OR^{V2}$ から選択することができる；かつ、 R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} および R^{V2} は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリシクリル、アリール ($C_1 \sim 6$ アルキル)、ヘテロアリール ($C_1 \sim 6$ アルキル) およびヘテロアリシクリル ($C_1 \sim 6$ アルキル) から選択することができる。いくつかの実施形態において、上記で示される構造は、1つまたは複数の水素を、「置換された」の定義について提供される置換基の列挙から選択される置換基により置換することによって修飾することができる。置換されていてもよい複素環式塩基、あるいは、1つまたは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基に存在し得る好適な置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルが本明細書中に記載され、これには、下記アルキルの置換されていてもよい変化体が含まれる：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル (分岐型および直鎖型) およびヘキシル (分岐型および直鎖型)。

20

30

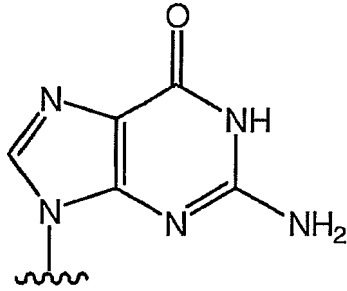
40

【0107】

50

いくつかの実施形態において、 B^1 は、アデニン、グアニン、チミン、シトシンおよびウラシルから選択することができる。いくつかの実施形態において、 R^{B2} は NH_2 であることが可能である。他の実施形態において、 R^{E2} は水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^1 は

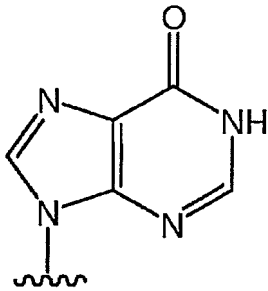
【化 1 1】



10

であることが可能である。他の実施形態において、 B^1 は

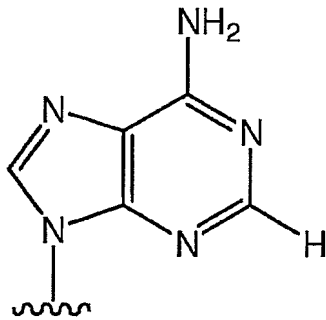
【化 1 2】



20

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^1 は

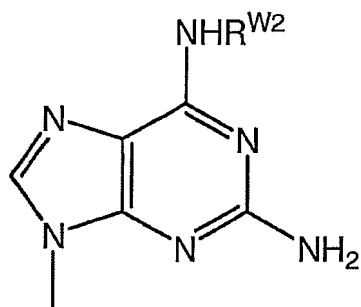
【化 1 3】



30

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^1 は

【化 1 4】

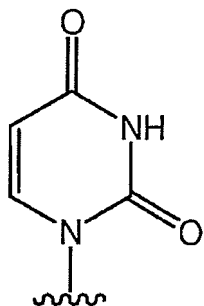


40

であることが可能である。さらに他の実施形態において、 B^1 は

50

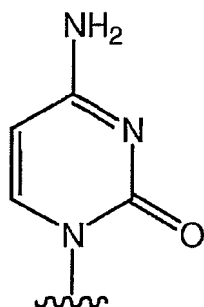
【化 1 5】



10

であることが可能である。なおもさらに他の実施形態において、 B^1 は

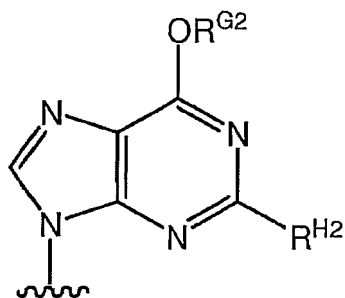
【化 1 6】



20

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^1 は

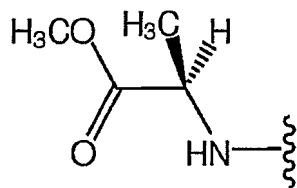
【化 1 7】



30

であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^2 が置換フェニルまたは非置換フェニルであるとき、 R^1 は

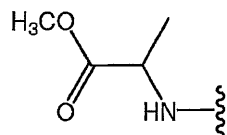
【化 1 8】



40

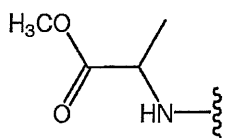
とすることができない。他の実施形態において、 R^2 が置換フェニルまたは非置換フェニルであるとき、 R^1 は

【化 19】



とすることができない。さらに他の実施形態において、 R^2 が置換フェニルまたは非置換フェニルであり、かつ、 R^1 が

【化 20】

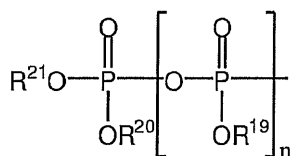


であるとき、 R^5 および R^6 の少なくとも 1 つはヒドロキシとすることができない。

【0108】

いくつかの実施形態において、 R^1 が O^- または OH であるとき、 R^2 は

【化 21】

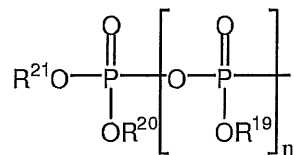


とすることができない。いくつかの実施形態において、 R^{3a} および R^{3b} の少なくとも 1 つは水素とすることができない。いくつかの実施形態において、 R^4 はアジドではない。いくつかの実施形態において、 R^4 がアジドでないとき、 R^7 および R^8 はともにハロゲンではない。いくつかの実施形態において、 R^4 がアジドであるとき、 B^1 は、置換されていてもよいウラシル、1 つまたは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよいウラシル、置換されていてもよいシトシン、あるいは、1 つまたは複数の保護されたアミノ基を有する置換されていてもよいシトシンではない。いくつかの実施形態において、 R^6 はアジドとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^1 が、グリシン、アラニン、バリンまたはフェニルアラニンのメチルエステルであり、 R^2 が p - クロロフェニルまたは p - ニトロフェニルであり、 B^1 がチミンであり、かつ、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 および R^9 がすべて、水素であるとき、 R^6 はアジドとすることができない。いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 の少なくとも 1 つはヒドロキシとすることができない。例えば、 R^6 をヒドロキシとすることができず、 R^7 をヒドロキシとすることができず、または、 R^6 および R^7 の両方をヒドロキシとすることができない。

【0109】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、下記のように定義される式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関連する：式 (I) において、 B^1 は、段落 [0106] において記載されるような置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^1 は、 O^- 、 OH 、置換されていてもよい N - 結合アミノ酸、および、置換されていてもよい N - 結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^2 は、置換されていてもよいアリール、および、

【化 2 2】

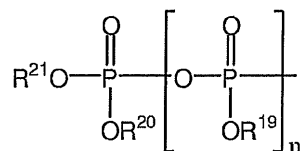


(式中、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して非存在または水素であることが可能であり、かつ、 n は0または1であることが可能である)

から選択することができ、ただし、 R^{19} が O^- または OH であるとき、 R^{20} は

10

【化 2 3】



である； R^{3a} および R^{3b} は水素であることが可能である； R^4 は水素であることが可能である； R^5 は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-\text{OR}^{10}$ から選択することができる； R^6 は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{OR}^{12}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ から選択することができる； R^7 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{OR}^{14}$ および $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ から選択することができる；または、 R^6 および R^7 はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結されることが可能である； R^8 は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-\text{OR}^{16}$ から選択することができる； R^9 は水素であることが可能である； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は独立して、水素および置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる；かつ、 R^{13} および R^{15} は独立して、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、および、置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択することができる。

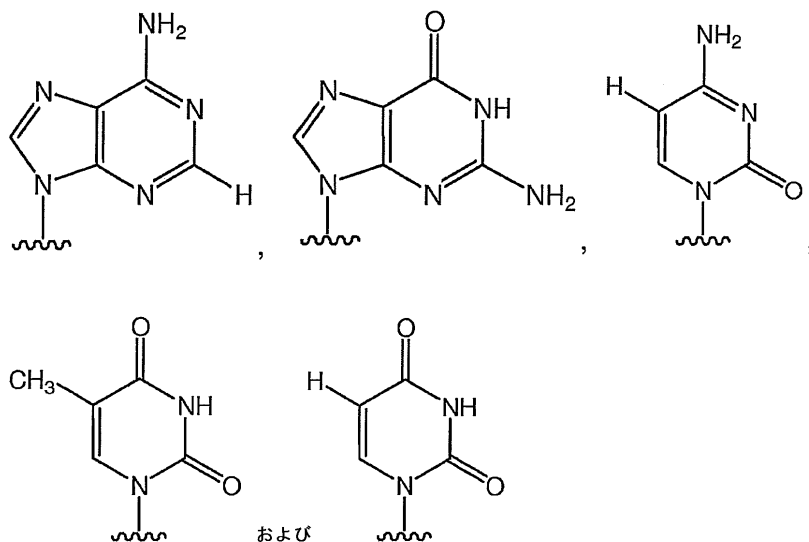
20

30

【0110】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、下記のように定義される式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩に関連する：式(I)において、 B^1 は、

【化 2 4】

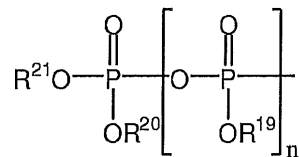


40

50

から選択される、置換されていてもよい複素環式塩基、または、保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^1 は、 O^- 、 OH 、置換されていてもよい N -結合アミノ酸、および、置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^2 は、置換されていてもよいアリール、および、

【化 2 5】

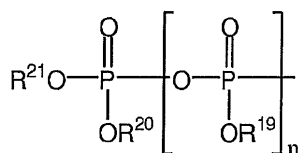


10

(式中、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して非存在または水素であることが可能であり、かつ、 n は 0 または 1 であることが可能である)

から選択することができ、ただし、 R^1 が O^- または OH であるとき、 R^2 は

【化 2 6】



20

である； R^{3a} および R^{3b} は水素であることが可能である； R^4 は水素であることが可能である； R^5 は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、 $-OR^{10}$ から選択することができる； R^6 は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ および $-OC(=O)R^{13}$ から選択することができる； R^7 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{14}$ および $-OC(=O)R^{15}$ から選択することができる；または、 R^6 および R^7 はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結されることが可能である； R^8 は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、 $-OR^{16}$ から選択することができる； R^9 は水素であることが可能である； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は独立して、水素および置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択することができる；かつ、 R^{13} および R^{15} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルから選択することができる。

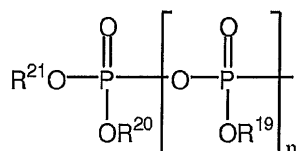
30

【0111】

いくつかの実施形態において、式 (I) は、下記のように定義される式 (I) の化合物であることが可能である：式 (I) において、 B^1 は、シトシン、ウリジン、チミジン、グアニンおよびアデニンから選択される、置換されていてもよい複素環式塩基、または、保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^1 は、 O^- 、 OH 、および、アラニン、バリンまたはロイシンから選択される置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^2 は、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいナフチル、置換されていてもよいピリジル、置換されていてもよいキノリル、および、

40

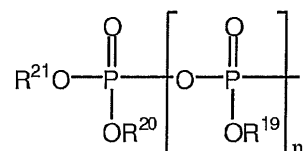
【化 2 7】



(式中、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して水素または非存在であることが可能であ

50

り、かつ、 n は 0 または 1 であることが可能である)
 から選択することができ、ただし、 R^1 が O^- または OH であるとき、 R^2 は
 【化 28】

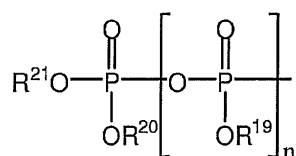


である； $R^3{}^a$ および $R^3{}^b$ は水素であることが可能である； R^4 は水素であることが可能である； R^5 は水素であることが可能である； R^6 は $-OR^{12}$ または $-OC(=O)R^{13}$ であることが可能である； R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{14}$ および $-OC(=O)R^{15}$ から選択することができる； R^8 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である； R^9 は水素であることが可能である； R^{12} および R^{14} は独立して、水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である；かつ、 R^{13} および R^{15} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態は、下記のように定義される式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関連する：式 (I) において、 B^1 は、置換されていてもよい複素環式塩基、または、保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^1 は、 O^- 、 OH 、置換されていてもよい N -結合アミノ酸、および、置換されていてもよい N -結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； R^2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、および、

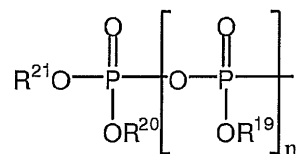
【化 2 9】



(式中、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して非存在または水素であることが可能であり、かつ、 n は 0 または 1 であることが可能である)

から選択することができ、ただし、 R^1 が O^- または OH であるとき、 R^2 は

【化 3 0】



である； R^{3a} および R^{3b} は独立して、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、および、アリール（ $C_{1 \sim 6}$ アルキル）から選択することができる；または、 R^{3a} および R^{3b} は一緒になって、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルを形成することができる； R^4 は、水素、アジド、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、および、置換されていてもよい $C_{2 \sim 6}$ アルキニルから選択することができる； R^5 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-OR^{10}$ および $-OC(=O)R^{11}$ から選択することができる； R^6 は、水素、ハロゲン、アジド、シ

アノ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ および $-OC(=O)R^{13}$ から選択することができる； R^7 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{14}$ および $-OC(=O)R^{15}$ から選択することができる；または、 R^6 および R^7 はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結されることが可能である； R^8 は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{16}$ および $-OC(=O)R^{17}$ から選択することができる； R^9 は、水素、アジド、シアノ、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $-OR^{18}$ から選択することができる； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} および R^{18} は独立して、水素および置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルから選択することができる；かつ、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{17} は独立して、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、および、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであることが可能である。

10

【0113】

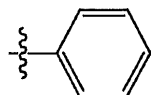
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は単一のジアステレオマーであることが可能である。他の実施形態において、式(I)の化合物はジアステレオマーの混合物であることが可能である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は2つのジアステレオマーの1:1の混合物であることが可能である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物はジアステレオマー濃縮され得る（例えば、1つのジアステレオマーが、それ以外のジアステレオマーの総濃度と比較した場合、55%を超える濃度で、75%以上の濃度で、80%以上の濃度で、90%以上の濃度で、95%以上の濃度で、98%以上の濃度で、または、99%以上の濃度で存在し得る）。

20

【0114】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の R^1 および R^2 のいくつかの実施形態が表1に提供される。表2～表4には、bb01～bb12、aa01～aa11、および、es01～es14の各変数の構造がそれぞれ提供される。例えば、表1における最初の記載は“bb01, aa01, es01”であり、 R^2 が

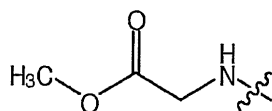
【化31】



30

であり、かつ、 R^1 が

【化32】



である式(I)の化合物に対応する。

表1

【表 1】

R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α
bb01,aa01,es01	bb03,aa01,es01	bb05,aa01,es01	bb07,aa01,es01	bb09,aa01,es01
bb01,aa01,es02	bb03,aa01,es02	bb05,aa01,es02	bb07,aa01,es02	bb09,aa01,es02
bb01,aa01,es03	bb03,aa01,es03	bb05,aa01,es03	bb07,aa01,es03	bb09,aa01,es03
bb01,aa01,es04	bb03,aa01,es04	bb05,aa01,es04	bb07,aa01,es04	bb09,aa01,es04
bb01,aa01,es05	bb03,aa01,es05	bb05,aa01,es05	bb07,aa01,es05	bb09,aa01,es05
bb01,aa01,es06	bb03,aa01,es06	bb05,aa01,es06	bb07,aa01,es06	bb09,aa01,es06
bb01,aa01,es07	bb03,aa01,es07	bb05,aa01,es07	bb07,aa01,es07	bb09,aa01,es07
bb01,aa01,es08	bb03,aa01,es08	bb05,aa01,es08	bb07,aa01,es08	bb09,aa01,es08
bb01,aa01,es09	bb03,aa01,es09	bb05,aa01,es09	bb07,aa01,es09	bb09,aa01,es09
bb01,aa01,es10	bb03,aa01,es10	bb05,aa01,es10	bb07,aa01,es10	bb09,aa01,es10
bb01,aa01,es11	bb03,aa01,es11	bb05,aa01,es11	bb07,aa01,es11	bb09,aa01,es11
bb01,aa01,es12	bb03,aa01,es12	bb05,aa01,es12	bb07,aa01,es12	bb09,aa01,es12
bb01,aa02,es01	bb03,aa02,es01	bb05,aa02,es01	bb07,aa02,es01	bb09,aa02,es01
bb01,aa02,es02	bb03,aa02,es02	bb05,aa02,es02	bb07,aa02,es02	bb09,aa02,es02
bb01,aa02,es03	bb03,aa02,es03	bb05,aa02,es03	bb07,aa02,es03	bb09,aa02,es03
bb01,aa02,es04	bb03,aa02,es04	bb05,aa02,es04	bb07,aa02,es04	bb09,aa02,es04
bb01,aa02,es05	bb03,aa02,es05	bb05,aa02,es05	bb07,aa02,es05	bb09,aa02,es05
bb01,aa02,es06	bb03,aa02,es06	bb05,aa02,es06	bb07,aa02,es06	bb09,aa02,es06
bb01,aa02,es07	bb03,aa02,es07	bb05,aa02,es07	bb07,aa02,es07	bb09,aa02,es07
bb01,aa02,es08	bb03,aa02,es08	bb05,aa02,es08	bb07,aa02,es08	bb09,aa02,es08
bb01,aa02,es09	bb03,aa02,es09	bb05,aa02,es09	bb07,aa02,es09	bb09,aa02,es09
bb01,aa02,es10	bb03,aa02,es10	bb05,aa02,es10	bb07,aa02,es10	bb09,aa02,es10
bb01,aa02,es11	bb03,aa02,es11	bb05,aa02,es11	bb07,aa02,es11	bb09,aa02,es11
bb01,aa02,es12	bb03,aa02,es12	bb05,aa02,es12	bb07,aa02,es12	bb09,aa02,es12
bb01,aa03,es01	bb03,aa03,es01	bb05,aa03,es01	bb07,aa03,es01	bb09,aa03,es01
bb01,aa03,es02	bb03,aa03,es02	bb05,aa03,es02	bb07,aa03,es02	bb09,aa03,es02
bb01,aa03,es03	bb03,aa03,es03	bb05,aa03,es03	bb07,aa03,es03	bb09,aa03,es03

10

20

30

R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α
bb01,aa06,es11	bb03,aa06,es11	bb05,aa06,es11	bb07,aa06,es11	bb09,aa06,es11
bb01,aa06,es12	bb03,aa06,es12	bb05,aa06,es12	bb07,aa06,es12	bb09,aa06,es12
bb01,aa07,es01	bb03,aa07,es01	bb05,aa07,es01	bb07,aa07,es01	bb09,aa07,es01
bb01,aa07,es02	bb03,aa07,es02	bb05,aa07,es02	bb07,aa07,es02	bb09,aa07,es02
bb01,aa07,es03	bb03,aa07,es03	bb05,aa07,es03	bb07,aa07,es03	bb09,aa07,es03
bb01,aa07,es04	bb03,aa07,es04	bb05,aa07,es04	bb07,aa07,es04	bb09,aa07,es04
bb01,aa07,es05	bb03,aa07,es05	bb05,aa07,es05	bb07,aa07,es05	bb09,aa07,es05
bb01,aa07,es06	bb03,aa07,es06	bb05,aa07,es06	bb07,aa07,es06	bb09,aa07,es06
bb01,aa07,es07	bb03,aa07,es07	bb05,aa07,es07	bb07,aa07,es07	bb09,aa07,es07
bb01,aa07,es08	bb03,aa07,es08	bb05,aa07,es08	bb07,aa07,es08	bb09,aa07,es08
bb01,aa07,es09	bb03,aa07,es09	bb05,aa07,es09	bb07,aa07,es09	bb09,aa07,es09
bb01,aa07,es10	bb03,aa07,es10	bb05,aa07,es10	bb07,aa07,es10	bb09,aa07,es10
bb01,aa07,es11	bb03,aa07,es11	bb05,aa07,es11	bb07,aa07,es11	bb09,aa07,es11
bb01,aa07,es12	bb03,aa07,es12	bb05,aa07,es12	bb07,aa07,es12	bb09,aa07,es12
bb01,aa08,es01	bb03,aa08,es01	bb05,aa08,es01	bb07,aa08,es01	bb09,aa08,es01
bb01,aa08,es02	bb03,aa08,es02	bb05,aa08,es02	bb07,aa08,es02	bb09,aa08,es02
bb01,aa08,es03	bb03,aa08,es03	bb05,aa08,es03	bb07,aa08,es03	bb09,aa08,es03
bb01,aa08,es04	bb03,aa08,es04	bb05,aa08,es04	bb07,aa08,es04	bb09,aa08,es04
bb01,aa08,es05	bb03,aa08,es05	bb05,aa08,es05	bb07,aa08,es05	bb09,aa08,es05
bb01,aa08,es06	bb03,aa08,es06	bb05,aa08,es06	bb07,aa08,es06	bb09,aa08,es06
bb01,aa08,es07	bb03,aa08,es07	bb05,aa08,es07	bb07,aa08,es07	bb09,aa08,es07
bb01,aa08,es08	bb03,aa08,es08	bb05,aa08,es08	bb07,aa08,es08	bb09,aa08,es08
bb01,aa08,es09	bb03,aa08,es09	bb05,aa08,es09	bb07,aa08,es09	bb09,aa08,es09
bb01,aa08,es10	bb03,aa08,es10	bb05,aa08,es10	bb07,aa08,es10	bb09,aa08,es10
bb01,aa08,es11	bb03,aa08,es11	bb05,aa08,es11	bb07,aa08,es11	bb09,aa08,es11
bb01,aa08,es12	bb03,aa08,es12	bb05,aa08,es12	bb07,aa08,es12	bb09,aa08,es12
bb01,aa09,es01	bb03,aa09,es01	bb05,aa09,es01	bb07,aa09,es01	bb09,aa09,es01
bb01,aa09,es02	bb03,aa09,es02	bb05,aa09,es02	bb07,aa09,es02	bb09,aa09,es02
bb01,aa09,es03	bb03,aa09,es03	bb05,aa09,es03	bb07,aa09,es03	bb09,aa09,es03
bb01,aa09,es04	bb03,aa09,es04	bb05,aa09,es04	bb07,aa09,es04	bb09,aa09,es04
bb01,aa09,es05	bb03,aa09,es05	bb05,aa09,es05	bb07,aa09,es05	bb09,aa09,es05
bb01,aa09,es06	bb03,aa09,es06	bb05,aa09,es06	bb07,aa09,es06	bb09,aa09,es06
bb01,aa09,es07	bb03,aa09,es07	bb05,aa09,es07	bb07,aa09,es07	bb09,aa09,es07
bb01,aa09,es08	bb03,aa09,es08	bb05,aa09,es08	bb07,aa09,es08	bb09,aa09,es08
bb01,aa09,es09	bb03,aa09,es09	bb05,aa09,es09	bb07,aa09,es09	bb09,aa09,es09
bb01,aa09,es10	bb03,aa09,es10	bb05,aa09,es10	bb07,aa09,es10	bb09,aa09,es10
bb01,aa09,es11	bb03,aa09,es11	bb05,aa09,es11	bb07,aa09,es11	bb09,aa09,es11
bb01,aa09,es12	bb03,aa09,es12	bb05,aa09,es12	bb07,aa09,es12	bb09,aa09,es12
bb01,aa10,es01	bb03,aa10,es01	bb05,aa10,es01	bb07,aa10,es01	bb09,aa10,es01
bb01,aa10,es02	bb03,aa10,es02	bb05,aa10,es02	bb07,aa10,es02	bb09,aa10,es02
bb01,aa10,es03	bb03,aa10,es03	bb05,aa10,es03	bb07,aa10,es03	bb09,aa10,es03
bb01,aa10,es04	bb03,aa10,es04	bb05,aa10,es04	bb07,aa10,es04	bb09,aa10,es04
bb01,aa10,es05	bb03,aa10,es05	bb05,aa10,es05	bb07,aa10,es05	bb09,aa10,es05

10

20

30

40

40

[illegible]

R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α	R^2, R^1, R_α
bb02,aa07,es08	bb04,aa07,es08	bb06,aa07,es08	bb08,aa07,es08	bb10,aa07,es08
bb02,aa07,es09	bb04,aa07,es09	bb06,aa07,es09	bb08,aa07,es09	bb10,aa07,es09
bb02,aa07,es10	bb04,aa07,es10	bb06,aa07,es10	bb08,aa07,es10	bb10,aa07,es10
bb02,aa07,es11	bb04,aa07,es11	bb06,aa07,es11	bb08,aa07,es11	bb10,aa07,es11
bb02,aa07,es12	bb04,aa07,es12	bb06,aa07,es12	bb08,aa07,es12	bb10,aa07,es12
bb02,aa08,es01	bb04,aa08,es01	bb06,aa08,es01	bb08,aa08,es01	bb10,aa08,es01
bb02,aa08,es02	bb04,aa08,es02	bb06,aa08,es02	bb08,aa08,es02	bb10,aa08,es02
bb02,aa08,es03	bb04,aa08,es03	bb06,aa08,es03	bb08,aa08,es03	bb10,aa08,es03
bb02,aa08,es04	bb04,aa08,es04	bb06,aa08,es04	bb08,aa08,es04	bb10,aa08,es04
bb02,aa08,es05	bb04,aa08,es05	bb06,aa08,es05	bb08,aa08,es05	bb10,aa08,es05
bb02,aa08,es06	bb04,aa08,es06	bb06,aa08,es06	bb08,aa08,es06	bb10,aa08,es06
bb02,aa08,es07	bb04,aa08,es07	bb06,aa08,es07	bb08,aa08,es07	bb10,aa08,es07
bb02,aa08,es08	bb04,aa08,es08	bb06,aa08,es08	bb08,aa08,es08	bb10,aa08,es08
bb02,aa08,es09	bb04,aa08,es09	bb06,aa08,es09	bb08,aa08,es09	bb10,aa08,es09
bb02,aa08,es10	bb04,aa08,es10	bb06,aa08,es10	bb08,aa08,es10	bb10,aa08,es10
bb02,aa08,es11	bb04,aa08,es11	bb06,aa08,es11	bb08,aa08,es11	bb10,aa08,es11
bb02,aa08,es12	bb04,aa08,es12	bb06,aa08,es12	bb08,aa08,es12	bb10,aa08,es12
bb02,aa09,es01	bb04,aa09,es01	bb06,aa09,es01	bb08,aa09,es01	bb10,aa09,es01
bb02,aa09,es02	bb04,aa09,es02	bb06,aa09,es02	bb08,aa09,es02	bb10,aa09,es02
bb02,aa09,es03	bb04,aa09,es03	bb06,aa09,es03	bb08,aa09,es03	bb10,aa09,es03
bb02,aa09,es04	bb04,aa09,es04	bb06,aa09,es04	bb08,aa09,es04	bb10,aa09,es04
bb02,aa09,es05	bb04,aa09,es05	bb06,aa09,es05	bb08,aa09,es05	bb10,aa09,es05
bb02,aa09,es06	bb04,aa09,es06	bb06,aa09,es06	bb08,aa09,es06	bb10,aa09,es06
bb02,aa09,es07	bb04,aa09,es07	bb06,aa09,es07	bb08,aa09,es07	bb10,aa09,es07
bb02,aa09,es08	bb04,aa09,es08	bb06,aa09,es08	bb08,aa09,es08	bb10,aa09,es08
bb02,aa09,es09	bb04,aa09,es09	bb06,aa09,es09	bb08,aa09,es09	bb10,aa09,es09
bb02,aa09,es10	bb04,aa09,es10	bb06,aa09,es10	bb08,aa09,es10	bb10,aa09,es10
bb02,aa09,es11	bb04,aa09,es11	bb06,aa09,es11	bb08,aa09,es11	bb10,aa09,es11
bb02,aa09,es12	bb04,aa09,es12	bb06,aa09,es12	bb08,aa09,es12	bb10,aa09,es12
bb02,aa10,es01	bb04,aa10,es01	bb06,aa10,es01	bb08,aa10,es01	bb10,aa10,es01
bb02,aa10,es02	bb04,aa10,es02	bb06,aa10,es02	bb08,aa10,es02	bb10,aa10,es02
bb02,aa10,es03	bb04,aa10,es03	bb06,aa10,es03	bb08,aa10,es03	bb10,aa10,es03
bb02,aa10,es04	bb04,aa10,es04	bb06,aa10,es04	bb08,aa10,es04	bb10,aa10,es04
bb02,aa10,es05	bb04,aa10,es05	bb06,aa10,es05	bb08,aa10,es05	bb10,aa10,es05
bb02,aa10,es06	bb04,aa10,es06	bb06,aa10,es06	bb08,aa10,es06	bb10,aa10,es06
bb02,aa10,es07	bb04,aa10,es07	bb06,aa10,es07	bb08,aa10,es07	bb10,aa10,es07
bb02,aa10,es08	bb04,aa10,es08	bb06,aa10,es08	bb08,aa10,es08	bb10,aa10,es08
bb02,aa10,es09	bb04,aa10,es09	bb06,aa10,es09	bb08,aa10,es09	bb10,aa10,es09
bb02,aa10,es10	bb04,aa10,es10	bb06,aa10,es10	bb08,aa10,es10	bb10,aa10,es10
bb02,aa10,es11	bb04,aa10,es11	bb06,aa10,es11	bb08,aa10,es11	bb10,aa10,es11
bb02,aa10,es12	bb04,aa10,es12	bb06,aa10,es12	bb08,aa10,es12	bb10,aa10,es12

10

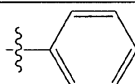
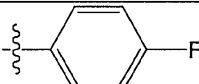

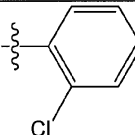
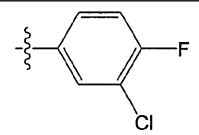
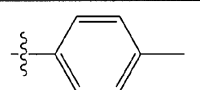
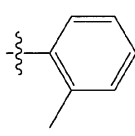
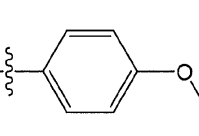
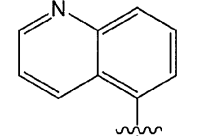
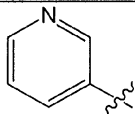
20

30

40

表 2

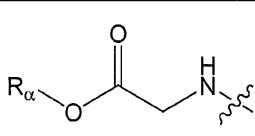
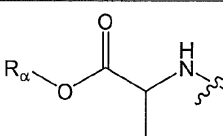
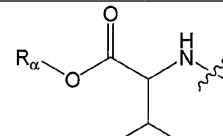
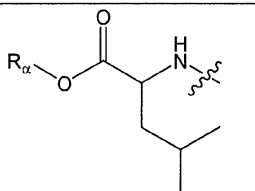
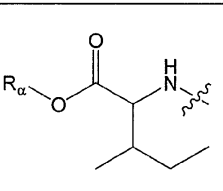
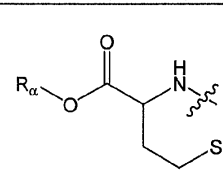
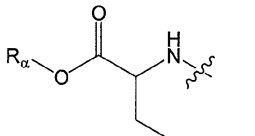
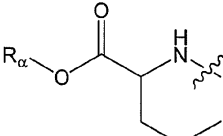
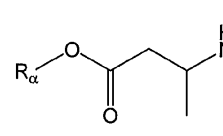
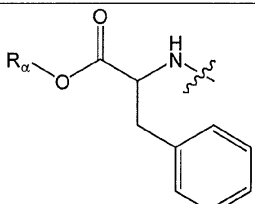
【表 2】

bb01		bb02		bb03	
bb04		bb05		bb06	
bb07		bb08		bb09	
bb10					

10

表 3

【表 3】

aa01		aa02		aa03	
aa04		aa05		aa06	
aa07		aa08		aa09	
aa10					

20

30

40

表 4

【表 4】

es01	R_{α} = メチル	es02	R_{α} = エチル	es03	R_{α} = イソプロピル
es04	R_{α} = プロピル	es05	R_{α} = シクロヘキシル	es06	R_{α} = シクロペンチル
es07	R_{α} = シクロブチル	es08	R_{α} = シクロプロピル	es09	R_{α} = ベンジル
es11	R_{α} = ネオペンチル	es10	R_{α} = t-ブチル	es12	R_{α} = 水素

50

【 0 1 1 5 】

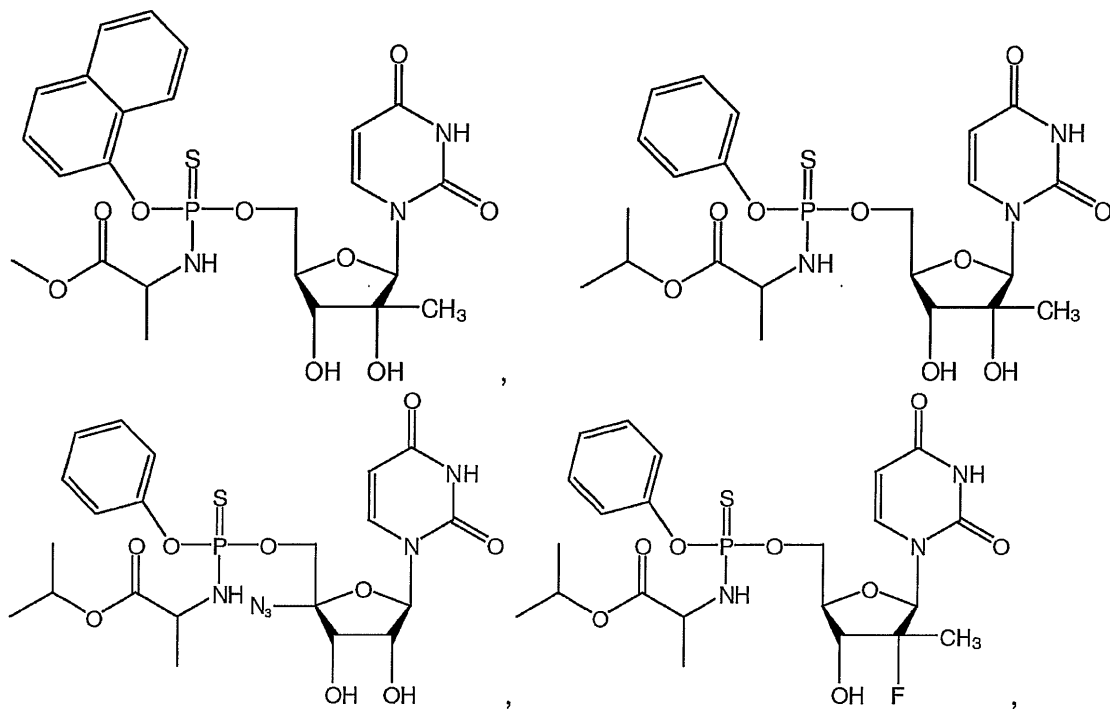
いくつかの実施形態において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 および R^9 はすべてが、表 1 に記載される実施形態のいずれにおいても、水素であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 の少なくとも 1 つが、表 1 に記載される実施形態のいずれにおいても、OH であることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^8 は、表 1 に記載される実施形態のいずれにおいても、 C_{1-6} アルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 B^1 は、表 1 に記載される実施形態のいずれにおいても、アデニン、グアニン、ウラシル、チミンまたはシスチンであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および B^1 は、表 1 に記載される実施形態のいずれにおいても、式 (I) に関して提供される基であることが可能である。

10

【 0 1 1 6 】

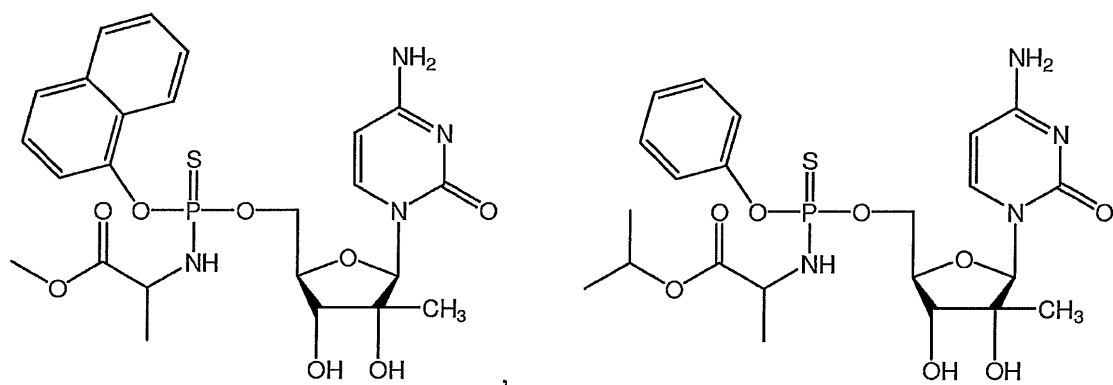
式 (I) の化合物の例には、下記の化合物が含まれるが、これらに限定されない：

【 化 3 3 】

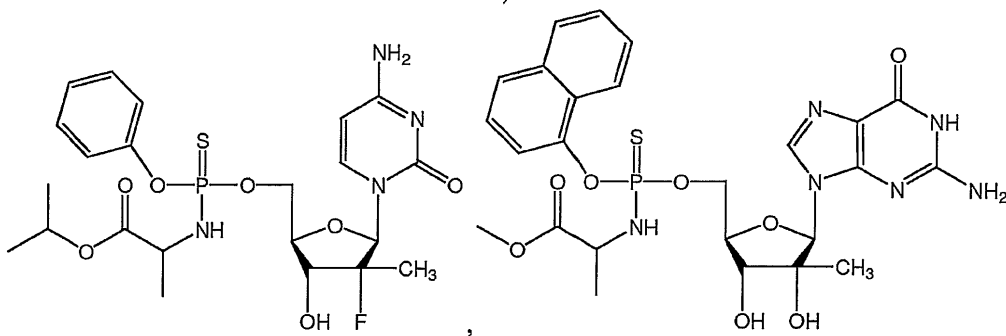


20

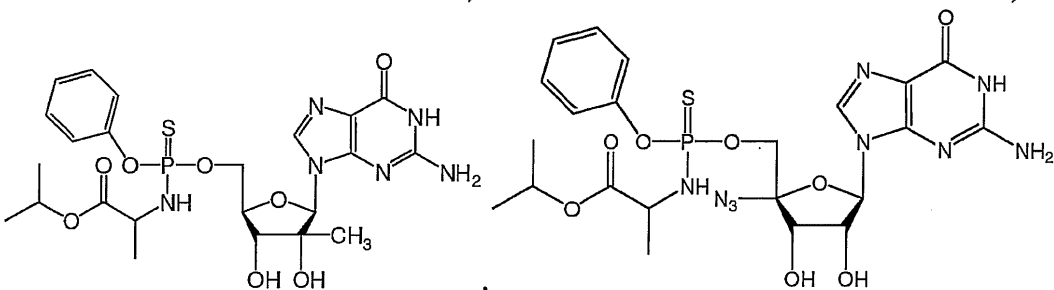
30



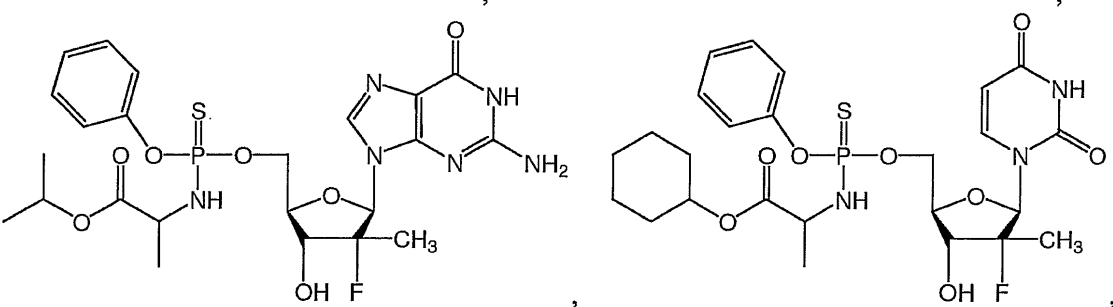
10

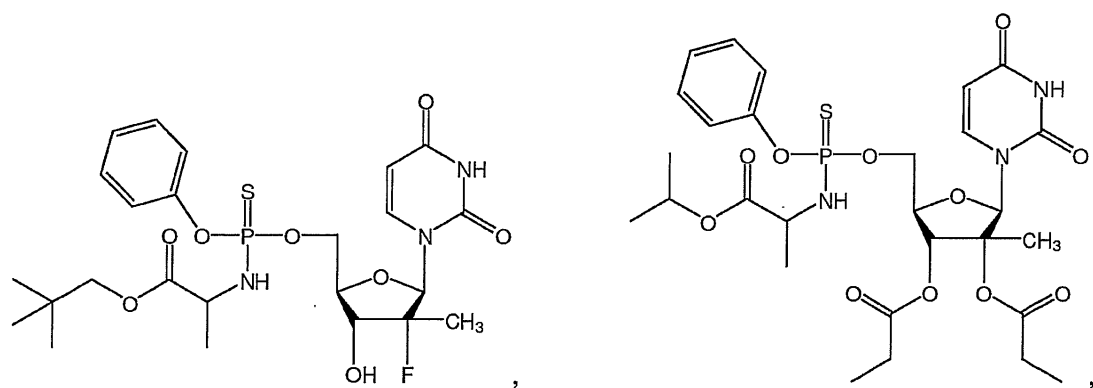


20

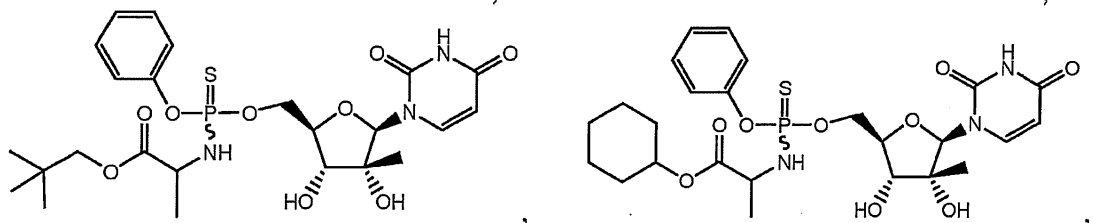
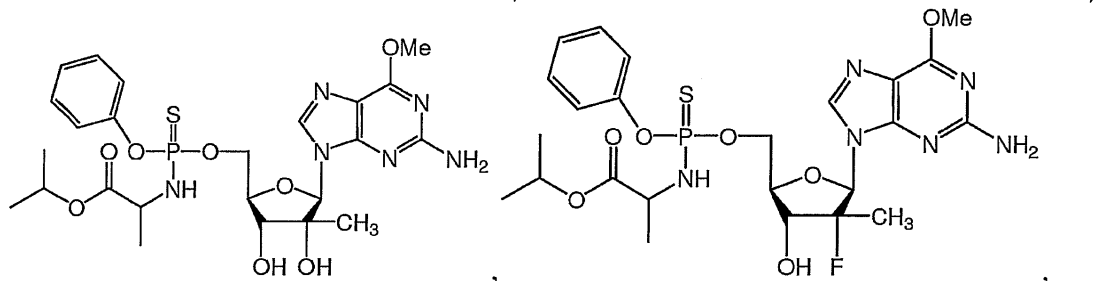


30

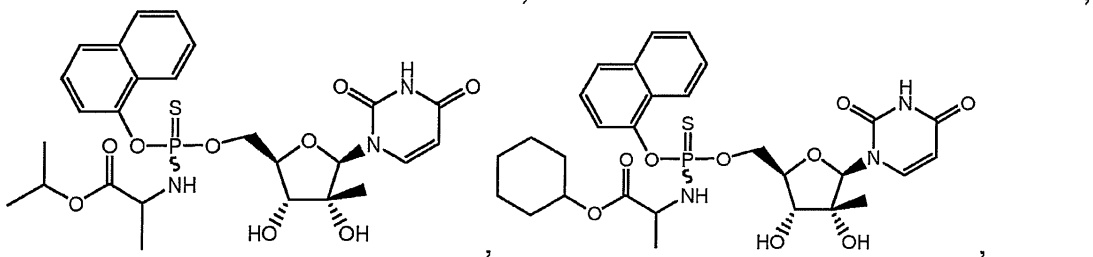




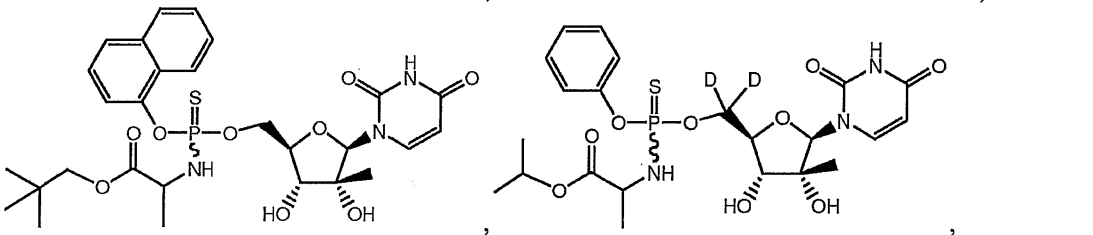
10

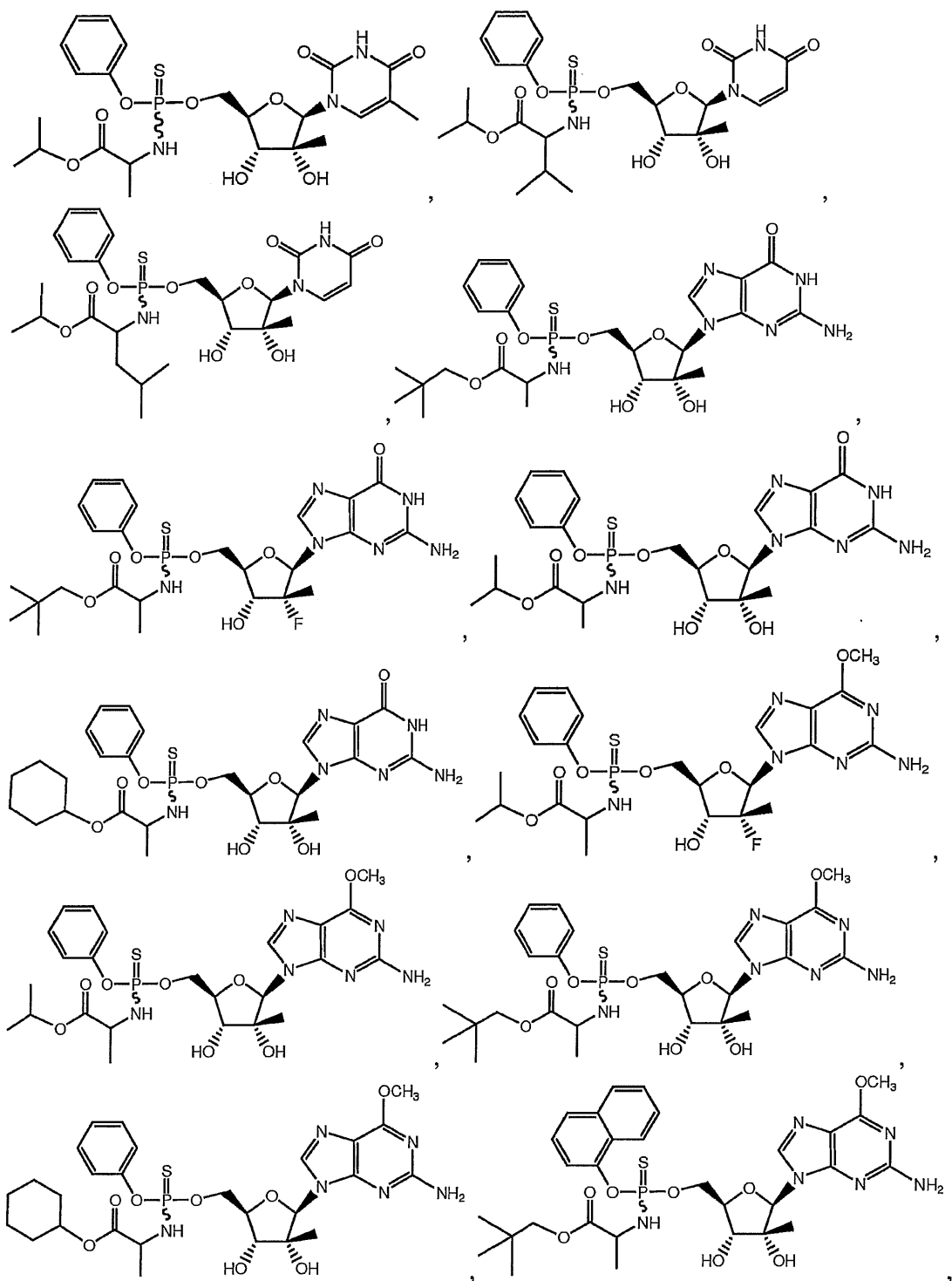


20



30



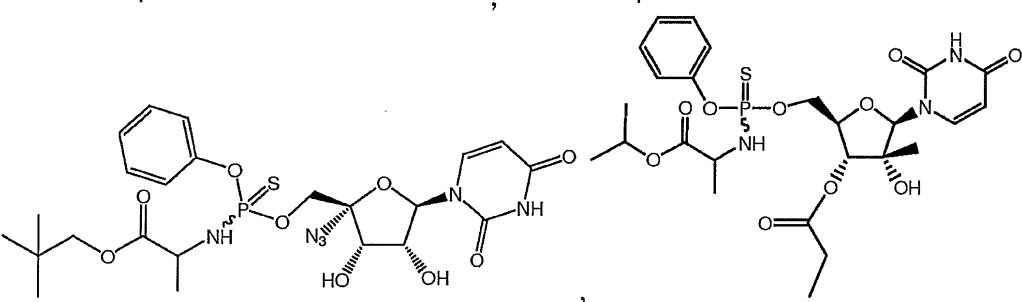
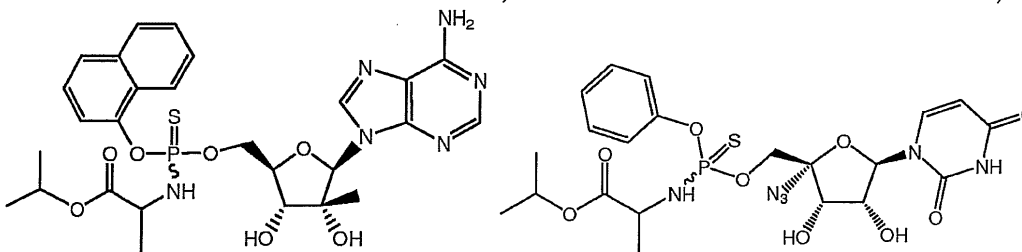
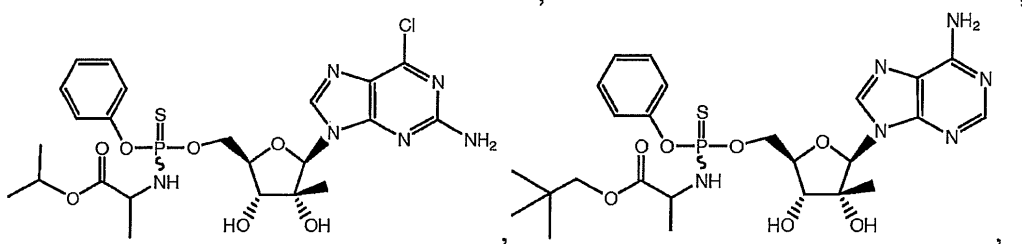
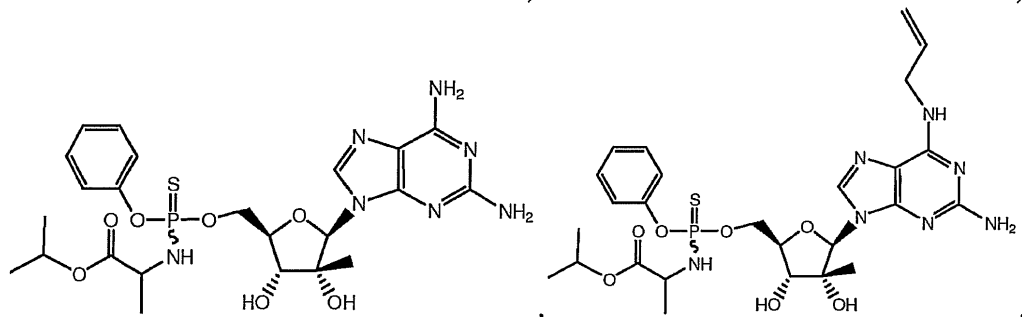
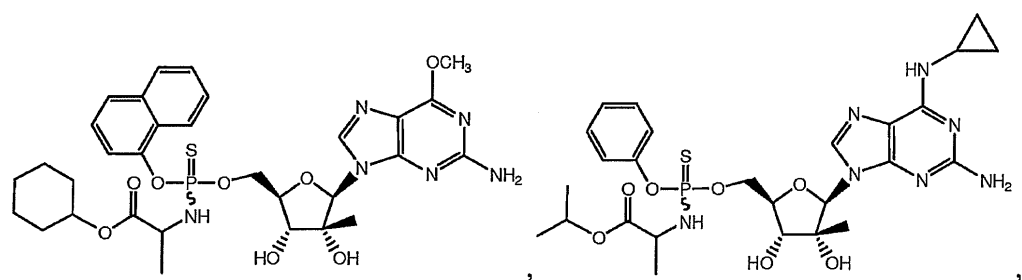


10

20

30

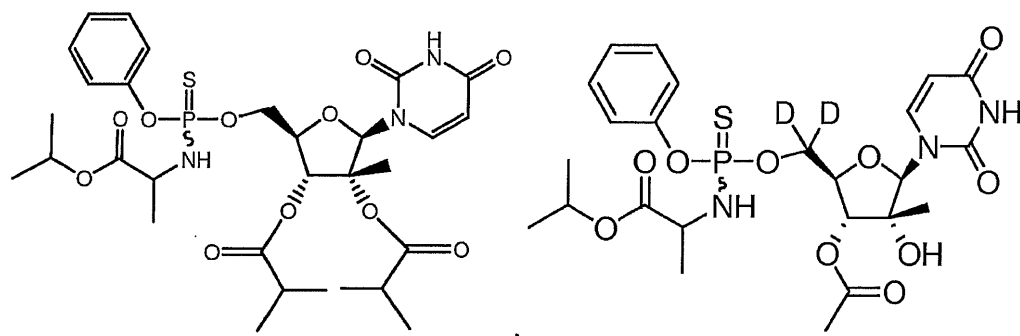
40



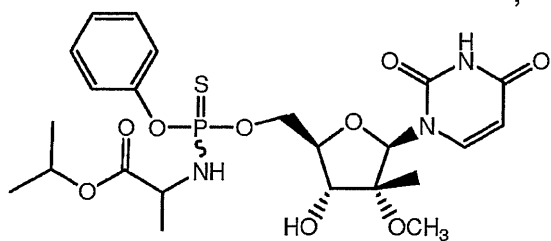
10

20

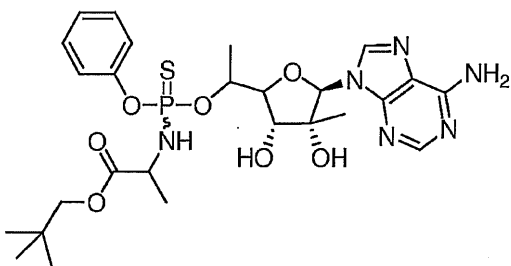
30



10



および

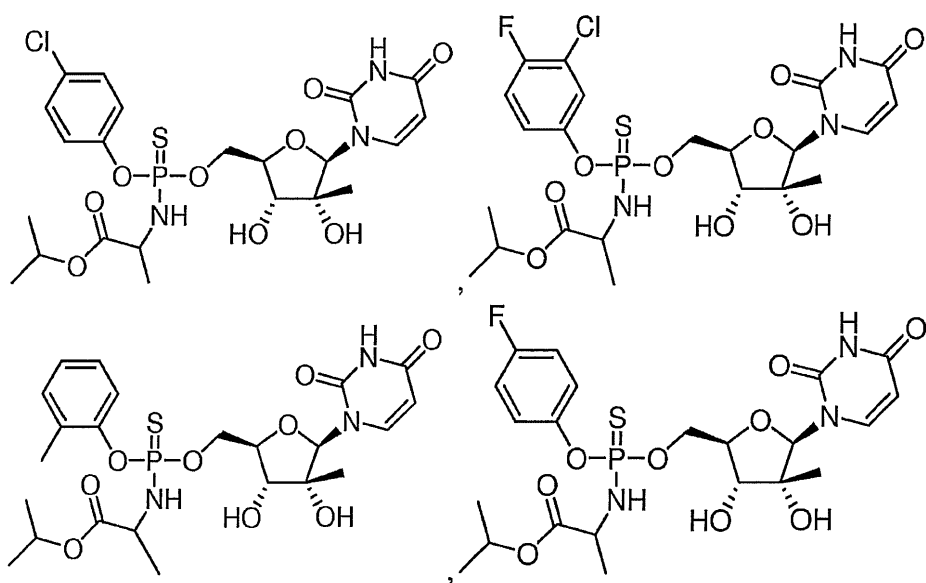


20

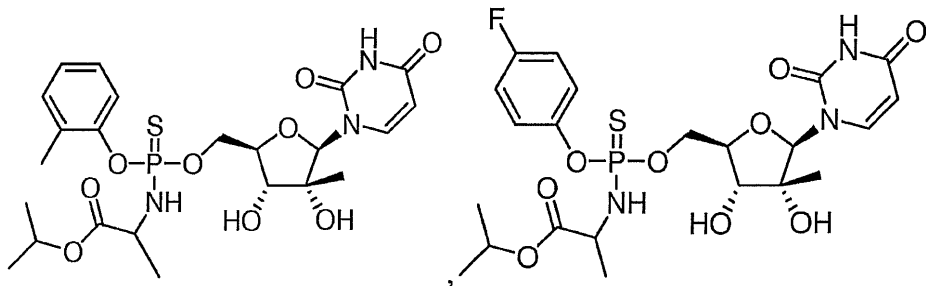
【 0 1 1 7 】

式 (I) の化合物のさらなる例には、下記の化合物が含まれるが、これらに限定されない：

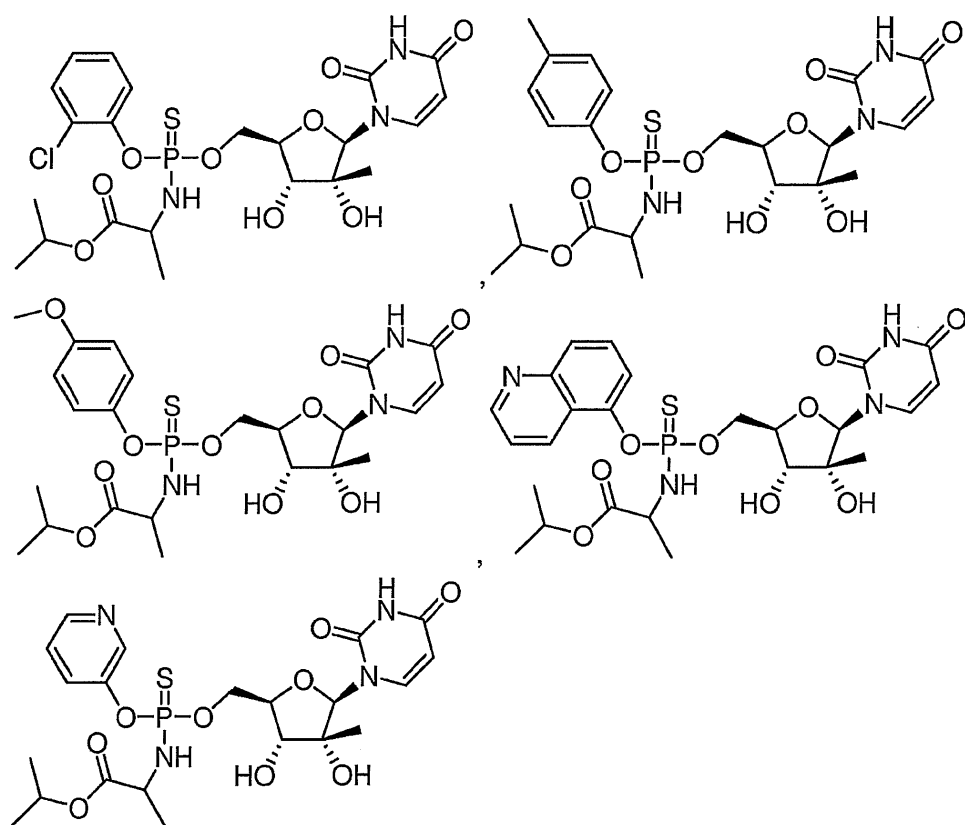
【 化 3 4 】



30



40



10

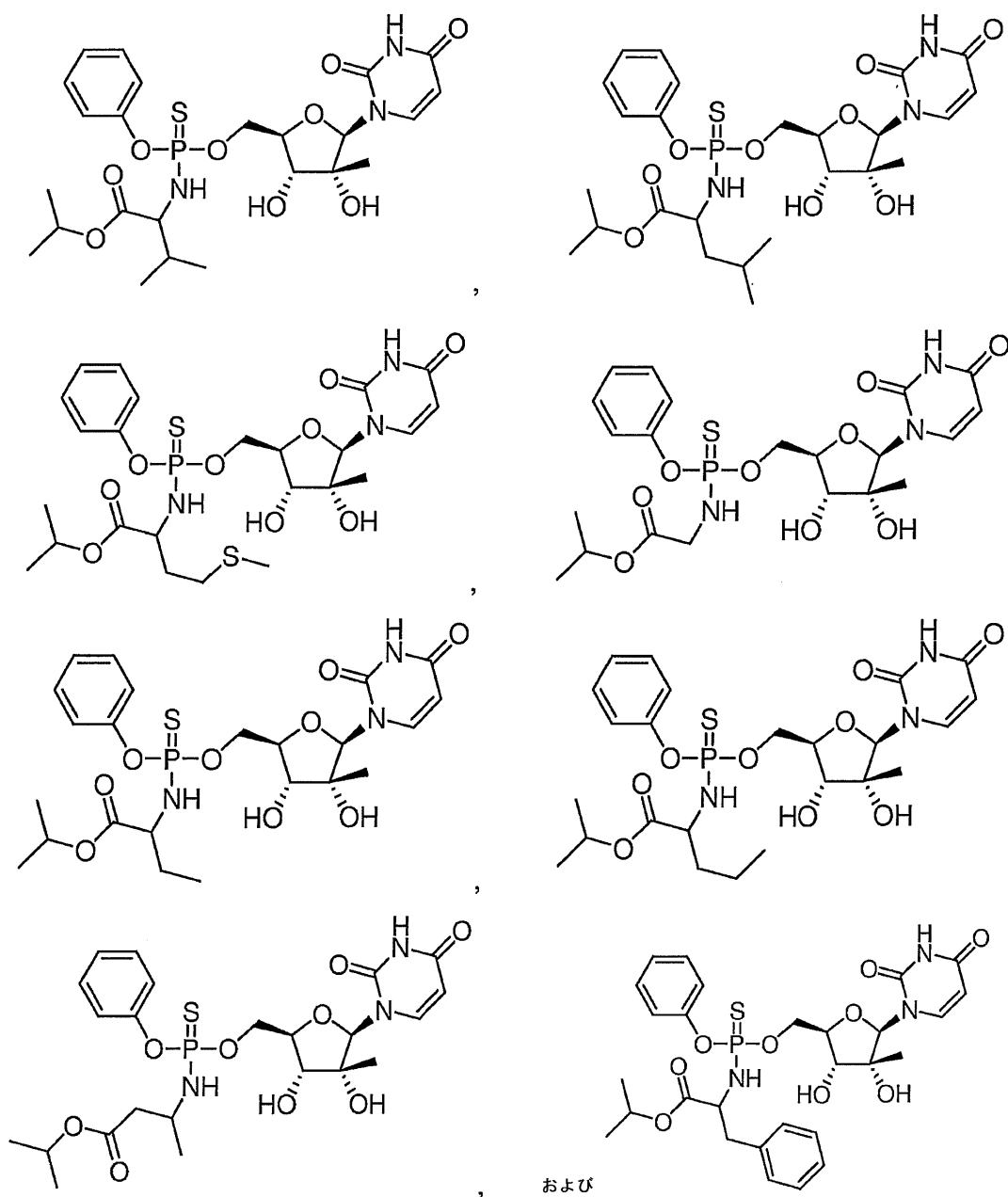
および

20

【 0 1 1 8 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は下記の化合物であることが可能である :

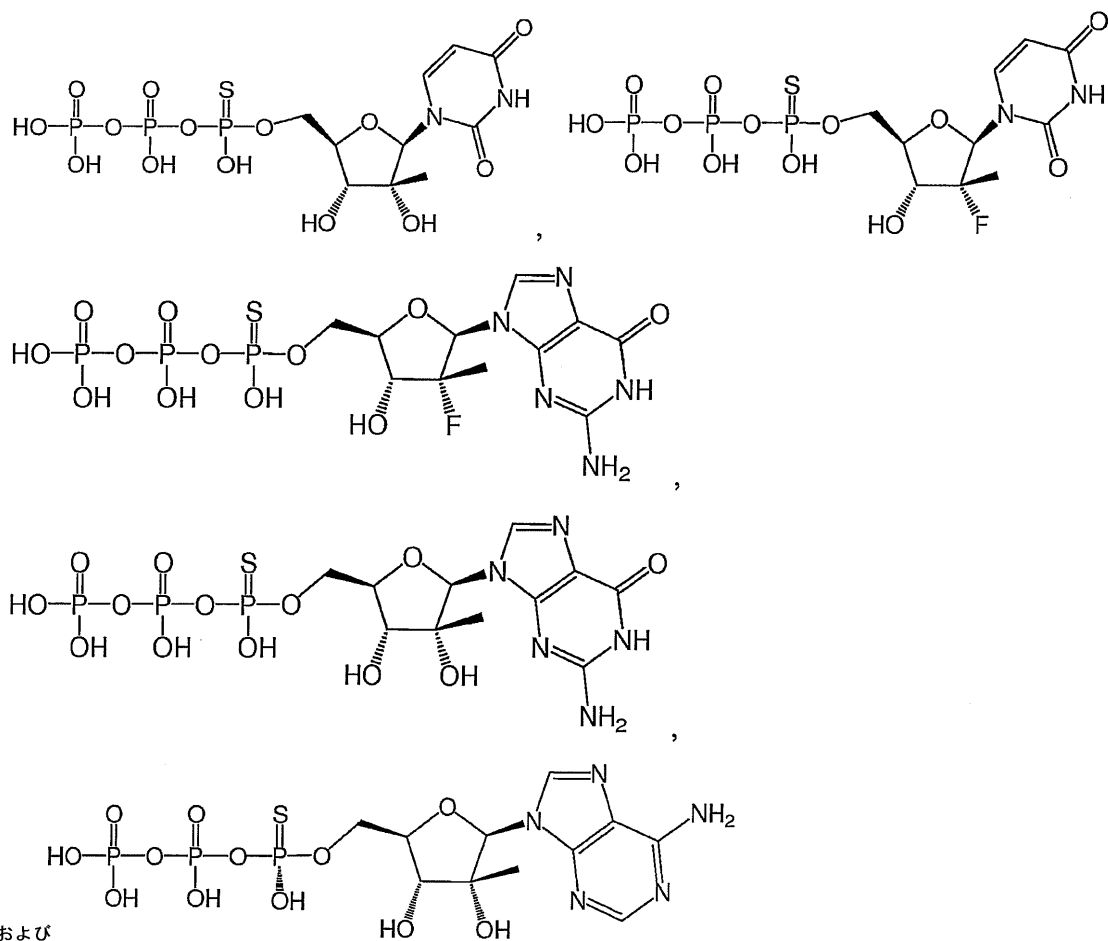
【化 3 5】



【0119】

式(Ⅰ)の化合物のさらなる例には、下記の化合物が含まれる：

【化 3 6】



【0120】

いくつかの実施形態において、チオホスファート基上の電荷を中和することにより、式 (I) の化合物 (式 (I) の化合物を含む) による細胞膜の浸透が、1つまたは複数の電荷がホスファート上に存在する同等の構造を有するチオヌクレオチドと比較して、化合物をより親油性にすることによって促進される場合がある。吸収され、細胞内に取り込まれると、チオホスファートに結合する基は、エステラーゼ、プロテアーゼまたは他の酵素によって容易に除去されることが可能である。いくつかの実施形態において、チオホスファートに結合する基は簡単な加水分解によって除去されることが可能である。細胞内部において、このようにして遊離したチオ-モノホスファートはその後、細胞酵素によって、チオ-ジホスファートまたは活性なチオ-トリホスファートに代謝される場合がある。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物のチオ-モノホスファートまたはその医薬的に許容される塩のリン酸化は立体選択的であることが可能である。例えば、式 (I) の化合物 (式 (I) の化合物を含む) のチオ-モノホスファートは、5'-O-リン原子に関して (R)-ジアステレオマーまたは (S)-ジアステレオマーが濃縮され得るアルファ-チオジホスファート化合物および/またはアルファ-チオトリホスファート化合物を与えるためにリン酸化され得る。例えば、アルファ-チオジホスファート化合物および/またはアルファ-チオトリホスファート化合物の5'-O-リン原子に関して (R)-立体配座および (S)-立体配座のうちの一方を、5'-O-リン原子に関して (R)-立体配座または (S)-立体配座の他方と比較して、50%を超える量で、75%以上の量で、90%以上の量で、95%以上の量で、または、99%以上の濃度で存在させることができる。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩のリン酸化は、(R)-立体配座を5'-O-リン原子において有する化合物の形

10

20

30

40

50

成をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩のリン酸化は、(S)-立体配座を5'-O-リン原子において有する化合物の形成をもたらすことができる。

【0121】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩はHCV複製の鎖停止剤として作用することができる。例えば、所与の成分を2'-炭素位置に含有する式(I)の化合物の取り込みにより、HCVのRNA鎖のさらなる伸長を停止させることができる。例えば、式(I)の化合物は、R⁸が、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、-OR¹⁶および-OC(=O)R¹⁷から選択される非水素基であるとき、2'-炭素の修飾を含有

10

【0122】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、増大した代謝安定性および/または血漿安定性を有することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、加水分解に対するより大きい抵抗性、および/または、酵素変換に対するより大きい抵抗性を有することができる。例えば、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、リボース環の5'-炭素に結合するホスファート基を有することを別にすれば、構造が同一である化合物と比較して、増大した代謝安定性、増大した血漿安定性を有することができ、加水分解に対するより大きい抵抗性を有することができ、および/または、酵素変換に対するより大きい抵抗性を有することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、改善された性質を有することができる。以前の研究では、イオウをヌクレオチドホスホルアミダートのアルファ-ホスファートにおいて酸素により置換することにより、効力が1/1000以下に低下している。Venkatachalam他、European Journal of Medicinal Chemistry(2004)、39:665~683を参照のこと。例示的な性質の限定されない例には、増大した生物学的半減期、増大した生物学的利用能、増大した効力、持続したインビボ応答、増大した服用間隔、低下した服用量、低下した細胞毒性、疾患状態を処置するための要求量における低下、ウイルス負荷量における低下、セロコンバージョン(すなわち、ウイルスが患者血清において検出不能になる)までの時間における低下、増大した持続性ウイルス応答、臨床結果における罹患率または死亡率における低下、増大した被験者コンプライアンス、低下した肝臓病状(例えば、肝線維症、肝硬変および/または肝臓ガンなど)、および、他の薬物療法との適合性が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、24時間を超える生物学的半減期を有することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は生物学的半減期を約40時間~約46時間の範囲に有することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、リボース環の5'-炭素に結合するホスファート基を有する化合物(例えば、リボース環の5'-炭素に結合するホスファート基を有することを別にすれば、構造が同一である化合物)よりも大きい生物学的半減期を有することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、現在の標準の治療と比較して、より強力な抗ウイルス活性(例えば、HCVレプリコンアッセイでのより低いIC₅₀)を有することができる。

20

30

40

【0123】

合成

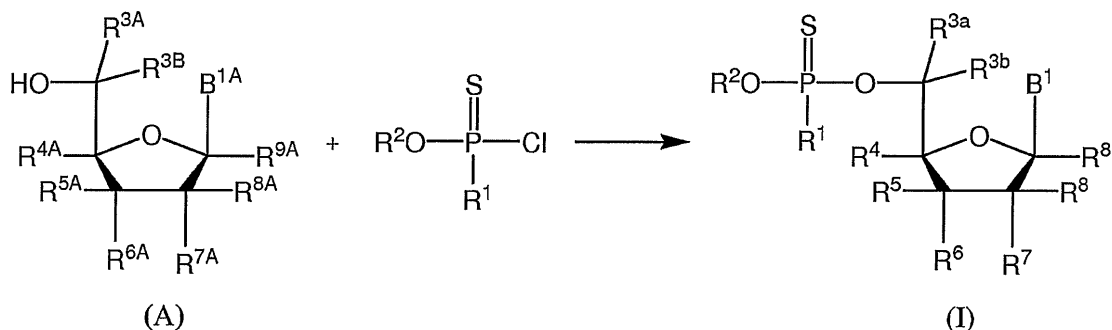
式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)および本明細書中に記載される化合物は様々な方法で調製することができる。式(I)の化合物に至る一般的な合成経路、および、式(I)の化合物を合成するために使用される出発物質のいくつかの例がスキーム1に示され、また、本明細書中に記載される。本明細書中に示され、また、記載される経路

50

は例示にすぎず、また、どのような様式であっても、請求項の範囲を限定することは全く意図されず、または、請求項の範囲を限定するために解釈されることは全くない。当業者は、開示された合成の様々な改変を認識することができるであろうし、また、代替経路を本明細書中の開示に基づいて考案することができるであろう。したがって、すべてのそのような改変および代替経路は請求項の範囲内である。

スキーム 1

【化 37】



10

【0124】

式 (I) の化合物を形成するための 1 つの方法がスキーム 1 に示される。スキーム 1 において、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} および B^{1A} は、式 (I) について本明細書中に記載されるような R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および B^1 と同じであることが可能である；かつ、 R^1 および R^2 は、式 (I) について本明細書中に記載されるのと同じであることが可能である。スキーム 1 に示されるように、式 (A) の化合物を、式 (I) の化合物を形成するために、式 $R^2O-P(=S)(R^1)-Cl$ を有する化合物と反応させることができる。

20

【0125】

副生成物の形成を減らすために、ペントース環に結合する基の 1 つまたは複数を 1 つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。一例として、 R^{6A} および / または R^{7A} がヒドロキシ基であるならば、そのヒドロキシ基を好適な保護基により保護することができる。例えば、トリアリールメチル基および / またはシリル基などにより保護することができる。トリアリールメチル基の例には、トリチル、モノメトキシトリチル (MMTr)、4, 4'-ジメトキシトリチル (DMTr)、4, 4', 4''-トリメトキシトリチル (TMTr)、4, 4', 4''-トリス-(ベンゾイルオキシ)トリチル (TBTr)、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミド)トリチル (CPTr)、4, 4', 4''-トリス(レブリンルオキシ)トリチル (TLTr)、p-アニシル-1-ナフチルフェニルメチル、ジ-o-アニシル-1-ナフチルメチル、p-トリルジフェニルメチル (p-tolyl diphenyl methyl)、3-(イミダゾリルメチル)-4, 4'-ジメトキシトリチル、9-フェニルキサンテン-9-イル (Pixyl)、9-(p-メトキシフェニル)キサンテン-9-イル (Mox)、4-デシルオキシトリチル、4-ヘキサデシルオキシトリチル、4, 4'-ジオクタデシルトリチル、9-(4-オクタデシルオキシフェニル)キサンテン-9-イル、1, 1'-ビス-(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、4, 4', 4''-トリス-(tert-ブチルフェニル)メチル (TTTr) および 4, 4'-ジ-3, 5-ヘキサジエノキシトリチルが含まれるが、これらに限定されない。好適なシリル基の例が本明細書中に記載される。代替において、 R^{6A} および / または R^{7A} は、例えば、オルトエステル、環状アセタールまたは環状ケタールを形成することによって、ただ 1 つのアキラルまたはキラルな保護基によって保護することができる。好適なオルトエステルには、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、2-オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジメトキシメチレンオルトエステル、1-メトキシエチリデンオルトエステル、1-エトキシエチリデンオルトエステル、メチリデンオルトエステル、フタリドオルト

30

40

50

エステル、1, 2 - ジメトキシエチリデンオルトエステルおよびアルファ - メトキシベンジリデンオルトエステルが含まれる；好適な環状アセタールには、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、*t* - ブチルメチリデンアセタール、3 - (ベンジルオキシ) プロピルアセタール、ベンジリデンアセタール、3, 4 - ジメトキシベンジリデンアセタールおよび *p* - アセトキシベンジリデンアセタールが含まれる；好適な環状ケタールには、1 - *t* - ブチルエチリデンケタール、1 - フェニルエチリデンケタール、イソプロピリデンケタール、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘブチリデンケタールおよび 1 - (4 - メトキシフェニル) エチリデンケタールが含まれる。

【0126】

所望されるならば、 B^{1A} に存在する - NH 基および / または NH_2 基はどれもまた、1 つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。好適な保護基の例には、トリアリールメチル基およびシリル基が含まれる。シリル基の例には、トリメチルシリル (TMS)、*tert* - ブチルジメチルシリル (TBDMs)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、*tert* - ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリ - *iso* - プロピルシリルオキシメチルおよび [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルが含まれるが、これらに限定されない。

【0127】

好適なチオホスホロクロリダートを商業的に得ることができ、または、本明細書中に記載される合成方法によって調製することができる。チオホスホロクロリダートの一般構造の一例がスキーム 1 に示される。いくつかの実施形態において、チオホスホロクロリダートを式 (A) の化合物にカップリングすることができる。いくつかの実施形態において、このカップリングを容易にするために、グリニャール試薬を使用することができる。好適なグリニャール試薬が当業者には知られており、これには、アルキルマグネシウムクロリドおよびアルキルマグネシウムブロミドが含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態において、チオホスホロクロリダートを、塩基を使用して式 (A) の化合物に付加することができる。好適な塩基が当業者には知られている。好適な塩基が当業者には知られている。塩基の例には、アミン塩基、例えば、アルキルアミン (モノアルキルアミン、ジアルキルアミンおよびトリアルキルアミン (例えば、トリエチルアミン) を含む)、置換されていてよいピリジン (例えば、コリジン)、および、置換されていてよいイミダゾール (*imidazole*) (例えば、*N* - メチルイミダゾール) などが含まれるが、これらに限定されない。

【0128】

R^{3a} および R^{3b} の少なくとも 1 つが、置換されていてよい C_{1-6} アルキル、または、置換されていてよい C_{1-6} ハロアルキルであるとき、この置換されていてよい C_{1-6} アルキルまたはこの置換されていてよい C_{1-6} ハロアルキルは、当業者に知られている方法を使用して 5' 位の位置に付加されることが可能である。いくつかの実施形態において、5' - 炭素に結合するヒドロキシをアルデヒドに酸化することができる。好適な酸化条件には、活性化剤 (通常的にはアシル化剤または酸) およびアミン塩基との組合せでの DMSO、Moffatt 酸化、Swern 酸化、ならびに、Corey - Kim 酸化が含まれるが、これらに限定されない；好適な酸化剤には、Dess - Martin ペルヨージナン、TPAP / NMO (過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム / *N* - メチルモルホリン *N* - オキシド)、Swern 酸化試薬、PCC (クロロクロム酸ピリジニウム) および / または PDC (ニクロム酸ピリジニウム)、過ヨウ素酸ナトリウム、Collin 試薬、硝酸第二セリウムアンモニウム (CAN)、 $Na_2Cr_2O_7$ 水溶液、セライト担持 Ag_2CO_3 、水性グリムにおける熱 HNO_3 、 O_2 - ピリジン $CuCl$ 、 $Pb(OAc)_4$ - ピリジン、ならびに、過酸化ベンゾイル - $NiBr_2$ が含まれるが、これらに限定されない。生じたアルデヒド化合物を、 R^{3A} および R^{3B} の少なくとも 1 つが、置換されていてよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてよい C_{1-6} ハロアルキルである式 (A) の化合物を形成するために、グリニャール試薬、有機リチウム試薬またはトリアルキルアルミニウム (例えば、トリメチルアルミニウム) と反応さ

10

20

30

40

50

せることができる。場合により、アルキル化試薬がルイス酸の存在下で可能である。好適なルイス酸が当業者には知られている。

【 0 1 2 9 】

式 (A) および / または式 (I) の化合物の 5' - 炭素のキラリティーを、当業者に知られている方法を使用して反転させることができる。例えば、5' - 炭素に結合する酸素を、好適な酸化剤を使用して、例えば、式 (A) の化合物についてはアルデヒドに、または、式 (I) の化合物についてはケトンに酸化することができる。その後、このアルデヒドおよび / またはケトンは、好適な還元剤を使用して還元することができる。好適な還元剤の例には、 NaH 、 LiH 、 NaBH_4 、 LiAlH_4 および CaH_2 が含まれるが、これらに限定されない。好適な酸化剤および還元剤が当業者には知られている。好適な酸化剤および酸化条件の例が本明細書中に記載される。

10

【 0 1 3 0 】

本明細書中に記載されるように、いくつかの実施形態において、 R^6 および R^7 はともに、カルボニル基によって一緒につながれる酸素原子であることが可能である。- O - C (= O) - O - 基を、当業者に知られている方法を使用して形成させることができる。例えば、式 (I) の化合物 (ただし、 R^6 および R^7 はともにヒドロキシ基である) を 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (C D I) により処理することができる。

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態において、 R^6 および / または R^7 は - O C (= O) R^{13} および - O C (= O) R^{15} であることがそれぞれ可能である。- O C (= O) R^{13} 基および - O C (= O) R^{15} 基を、当業者に知られている様々な方法を使用して 2' 位および 3' 位の位置において形成させることができる。一例として、式 (I) の化合物 (ただし、 R^6 および R^7 はともにヒドロキシ基である) をアルキルアンヒドリド (例えば、酢酸無水物およびプロピオン酸無水物) またはアルキル酸クロリド (例えば、アセチルクロリド) により処理することができる。所望されるならば、触媒を、この反応を促進させるために使用することができる。好適な触媒の一例が 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) である。代替において、- O C (= O) R^{13} 基および - O C (= O) R^{15} 基を、アルキル酸 (例えば、酢酸およびプロピオン酸) をカルボジイミドまたはカップリング試薬の存在下で反応させることによって 2' 位および 3' 位の位置において形成させることができる。カルボジイミドの例には、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド (D I C) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C) が含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【 0 1 3 2 】

本明細書中に記載されるように、 B^{1A} はカルバマートおよび / またはアミドを含むことができる。当業者は、カルバマートおよび / またはアミドを B^{1A} 上に形成させるための方法を理解している。いくつかの実施形態において、カルバマートを、1, 1' - カルボニルジイミダゾールおよびアルコールを使用して形成させることができる。

【 0 1 3 3 】

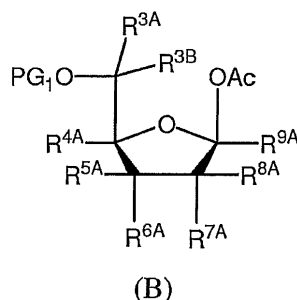
B^{1A} を、当業者に知られている様々な方法を使用してペントース環に付加することができる。いくつかの実施形態において、式 (B) の化合物を窒素含有塩基と反応させることができる。いくつかの実施形態において、式 (B) の化合物の R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} および B^{1A} は、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および B^1 に関して、本明細書中に開示されるのと同じであることが可能である ; かつ、 PG^1 は、適切な保護基であることが可能である。いくつかの実施形態において、 PG^1 は p - ニトロベンジル基であることが可能である。いくつかの実施形態において、ペントース環に結合するヒドロキシ基はどれも、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。いくつかの実施形態において、ペントース環に結合するヒドロキシ基はどれも、ベンゾイル基により保護することができる。窒素含有塩基の例には、本明細書中に記載される置換されていてもよい複素環式塩基が含まれる (

40

50

この場合、ペントース環につながる窒素原子（-N）は-NHである）。所望されるならば、窒素含有塩基に存在する-NH基および/またはNH₂基はどれも、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。好適な保護基が本明細書中に記載される。いくつかの実施形態において、窒素含有塩基は、ルイス酸またはTMSOTfの存在下でのカップリング反応を介して付加されることが可能である。好適なルイス酸が当業者には知られている。

【化38】

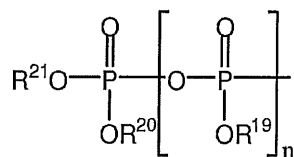


10

【0134】

様々な方法を、R¹が

【化39】



20

である式（I）の化合物を作製するために使用することができる。例えば、（P（=S）Cl₃）の一般式を有するチオホスホロクロリダートを、一般式P（=S）LG₃（式中、それぞれのLGはアミン系脱離基であることが可能である）を有するリン試薬に変換することができる。いくつかの実施形態において、それぞれのLGがトリアゾールであることが可能である。一般式P（=S）LG₃を有するリン試薬を式（I）の化合物と反応させることができる。好適なピロリン酸化試薬を使用して、ホスファートおよびホスファートを付加することができる。好適なピロリン酸化試薬の一例がピロリン酸水素トリス（テトラブチルアンモニウム）である。

30

【0135】

本明細書中に記載される化合物のいずれかの合成の期間中、所望されるならば、ペントース環に結合するヒドロキシ基はどれも、また、B^{1A}に存在する-NH基および/またはNH₂基はどれも、1つまたは複数の好適な保護基により保護することができる。好適な保護基が本明細書中に開示される。当業者は、ペントース環に結合する基、ならびに、B^{1A}に存在する-NH基および/またはNH₂基のどれもが様々な保護基により保護されることが可能であること、そして、存在する保護基はどれも、他の保護基に交換されることが可能であることを理解するであろう。保護基の選択および交換は当業者の能力の範囲内である。保護基はどれもまた、この技術分野で知られている方法によって、例えば、酸（例えば、鉱酸または有機酸）、塩基またはフッ化物源を用いて除くことができる。

40

【0136】

医薬組成物

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、治療効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式（I）または式（I'）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）と、医薬的に許容されるキャリア、希釈剤、賦形剤またはそれらの組合せとを含むことができる医薬組成物に関連する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩のただ1つだけのジス

50

テレオマーを含むことができる（例えば、ただ 1 つだけのジアステレオマーが、それ以外のジアステレオマーの総濃度と比較した場合、99%を超える濃度で医薬組成物に存在する）。他の実施形態において、医薬組成物は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩のジアステレオマーの混合物を含むことができる。例えば、医薬組成物は、50%超、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、95%以上または98%以上の濃度の 1 つのジアステレオマーを、それ以外のジアステレオマーの総濃度と比較した場合に含むことができる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩の 2 つのジアステレオマーの 1 : 1 の混合物を含む。

【0137】

用語「医薬組成物」は、本明細書中に開示される 1 または 2 以上の化合物と、他の化学的成分（例えば、希釈剤またはキャリアなど）との混合物を示す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物はまた、化合物を無機酸または有機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびサリチル酸など）と反応することによって得ることができる。医薬組成物は一般に、特定の意図された投与経路に合ったものにされる。

10

【0138】

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

【0139】

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

20

【0140】

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

30

【0141】

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

【0142】

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

40

【0143】

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

【0144】

化合物を投与する多数の技術がこの技術分野では存在しており、そのような技術には、

50

経口、直腸、局所的、エアロゾル、注射および非経口送達（筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄膜内注射、クモ膜下腔内注射、直接の心室内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射および眼内注射を含む）が含まれるが、これらに限定されない。

【0145】

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

【0146】

組成物は、所望されるならば、有効成分を含有する1つまたは複数の単位投薬形態物を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイスにおいて提供することができる。パックは、例えば、金属ホイルまたはプラスチックホイルを含むことができる（例えば、プリスターパックなど）。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書が伴うことがある。パックまたはディスペンサーデバイスにはまた、容器に付随する通知が、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府当局によって定められる形式で伴うことがあり、この場合、そのような通知は、ヒト投与または動物投与のための薬物の形態の当局による承認を反映する。そのような通知は、例えば、処方薬物についての米国食品医薬品局によって承認されるラベル表示、または、承認された製造物添付文書であり得る。適合し得る医薬用キャリアに配合される本明細書中に記載される化合物を含むことのできる組成物もまた、適応状態の処置のために調製し、適切な容器に入れ、ラベル表示することができる。

【0147】

使用方法

本明細書中に開示される1つの実施形態は、疾患または状態を処置および/または改善する方法であって、対象に、治療効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物、例えば、式(I)の化合物（式(I)の化合物を含む）またはその医薬的に許容される塩など、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる方法に関連する。

【0148】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、新生物疾患を改善または処置する方法であって、新生物疾患に罹患する対象に、治療効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる方法に関連する。1つの実施形態において、新生物疾患はガンであることが可能である。いくつかの実施形態において、新生物疾患は腫瘍（例えば、固形腫瘍など）であることが可能である。1つの実施形態において、新生物疾患は白血病であることが可能である。例示的な白血病には、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）および若年性骨髄単球性白血病（JMML）が含まれるが、これらに限定されない。

【0149】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、腫瘍の成長を阻害する方法であって、腫瘍を有する対象に、治療効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式(I)および/または式(I)の化合物）、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を投与することを含むことができる方法に関連する。

【0150】

本明細書中に開示される他の実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物の治療効果的な量、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば式(I)および/または(Ia)の化合物）を含む医薬組成物を、ウイルス感染症に罹

10

20

30

40

50

患する対象に投与することを含むことができる、ウイルス感染症を改善または処置する方法に関連する。1つの実施形態において、ウイルス感染症が、アデノウイルス、アルファウイルス科ウイルス、アルボウイルス属ウイルス、アストロウイルス属ウイルス、ブニヤウイルス科ウイルス、コロナウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、ヘパドナウイルス科ウイルス、ヘルペスウイルス科ウイルス、アルファヘルペスウイルス亜科ウイルス、ベータヘルペスウイルス亜科ウイルス、ガンマヘルペスウイルス亜科ウイルス、ノーウォークウイルス、アストロウイルス科ウイルス、カリシウイルス科ウイルス、オルトミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス科ウイルス、パラミクソウイルス属ウイルス、ルブラウイルス属ウイルス、麻疹ウイルス属ウイルス、パポバウイルス科ウイルス、パルボウイルス科ウイルス、ピコルナウイルス科ウイルス、アフトウイルス科ウイルス、カルジオウイルス科ウイルス、エンテロウイルス科ウイルス、コクサッキーウイルス、ポリオウイルス、ライノウイルス科ウイルス、フィコドナウイルス科(Phycodnaviridae)ウイルス、ポックスウイルス科ウイルス、レオウイルス科ウイルス、ロタウイルス属ウイルス、レトロウイルス科ウイルス、A型レトロウイルス属ウイルス、免疫不全ウイルス、白血病ウイルス、トリ肉腫ウイルス、ラブドウイルス、ルビウイルス科ウイルス、トガウイルス科ウイルス、アレナウイルス科、および/またはボルナウイルス科から選択されるウイルスによって引き起こされ得る。いくつかの実施形態において、ウイルス感染症はC型肝炎ウイルス(HCV)感染症であり得る。さらに他の実施形態において、ウイルス感染症はHIV感染症であり得る。

【0151】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染を改善および/または処置する方法であって、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物、あるいは、本明細書中に記載される化合物の医薬的に許容される塩、あるいは、本明細書中に記載される1つもしくは複数の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含むことができる方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物、あるいは、本明細書中に記載される化合物の医薬的に許容される塩を、ウイルスに感染した細胞を効果的な量の前記化合物(1つまたは複数)と接触させることを含むことができる、ウイルス感染を改善および/または処置するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物、あるいは、本明細書中に記載される化合物の医薬的に許容される塩に関連し、ただし、これらは、ウイルスに感染した細胞を効果的な量の前記化合物(1つまたは複数)と接触させることによってウイルス感染を改善および/または処置するために使用することができる。いくつかの実施形態において、化合物は、式(I)および/または式(I')の化合物あるいはその医薬的に許容される塩であることが可能である。他の実施形態において、化合物は、式(I)および/または式(I')の化合物のモノホスファート、ジホスファートおよび/またはトリホスファート、あるいは、前記の医薬的に許容される塩であることが可能である。いくつかの実施形態において、ウイルスはHCVウイルスであることが可能である。

【0152】

本明細書中に開示されるいくつかの実施形態は、ウイルスの複製を阻害する方法であって、ウイルスに感染した細胞を、効果的な量の本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物、あるいは、本明細書中に記載される化合物の医薬的に許容される塩、あるいは、本明細書中に記載される1つもしくは複数の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含むことができる方法に関連する。本明細書中に記載される他の実施形態は、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物、あるいは、本明細書中に記載される化合物の医薬的に許容される塩を、ウイルスに感染した細胞を効果的な量の前記化合物(1つまたは複数)と接触させることを含むことができる、ウイルスの複製を阻害するための医薬品の製造において使用することに関連する。本明細書中に記載されるさらに他の実施形態は、本明細書中に記載される化合物、または、本明細書中に記

載される化合物の医薬的に許容される塩に関連し、ただし、これらは、ウイルスに感染した細胞を効果的な量の前記化合物（１つまたは複数）と接触させることによってウイルスの複製を阻害するために使用することができる。いくつかの実施形態において、化合物は、式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩であることが可能である。他の実施形態において、化合物は、式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物のモノホスファート、ジホスファートおよび／またはトリホスファート、あるいは、前記の医薬的に許容される塩であることが可能である。いくつかの実施形態において、ウイルスはＨＣＶウイルスであることが可能である。

【 0 1 5 3 】

ＨＣＶは、フラビウイルス科の、エンベロープに包まれるプラス鎖ＲＮＡウイルスである。ＨＣＶの様々な非構造タンパク質が存在する：例えば、ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４、ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ｂ、ＮＳ５ＡおよびＮＳ５Ｂなど。ＮＳ５Ｂは、ＨＣＶ ＲＮＡの複製に
10 関与するＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼであると考えられる。

【 0 1 5 4 】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ＮＳ５Ｂポリメラーゼ活性を阻害する方法であって、細胞（例えば、ＨＣＶに感染した細胞）を、効果的な量の式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩と接触させることを含むことができる方法に関連する。本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ＮＳ５Ｂ
20 ポリメラーゼ活性を阻害する方法であって、細胞（例えば、ＨＣＶに感染した細胞）に、効果的な量の式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を投与することを含むことができる方法に関連する。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物（式（Ⅰ）の化合物を含む）またはその医薬的に許容される塩はＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼを阻害することができる。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物（式（Ⅰ）の化合物を含む）またはその医薬的に許容される塩はＨＣＶのポリメラーゼ（例えば、ＮＳ５Ｂポリメラーゼ）を阻害することができる。

【 0 1 5 5 】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ＨＣＶ感染に罹患する対象においてＨＣＶ感染を処置する方法であって、対象に、効果的な量の式（Ⅰ）および／もしくは式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、効果的な量の式（Ⅰ）および／もしくは式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を投
30 与することを含むことができる方法に関連する。本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、肝線維症、肝硬変および肝臓ガンから選択される状態を、前記肝臓状態の１つまたは複数に罹患する対象において処置する方法であって、対象に、効果的な量の本明細書中に記載される化合物または医薬組成物（例えば、式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）を投与することを含むことができる方法に関連する。肝線維症、肝硬変および／または肝臓ガンの原因の１つがＨＣＶ感染であり得る。本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ＨＣＶ感染を有する対象において肝機能を増大させる方法であって、対象に、効果的な量の本明細書中に記載される化合物または医薬組成物（例えば、式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）を投与することを含むことができる方法に関連する。同様に意図される
40 ものが、ＨＣＶ感染を有する対象において、対象に、効果的な量の本明細書中に記載される化合物または医薬組成物（例えば、式（Ⅰ）および／または式（Ⅰ）の化合物あるいはその医薬的に許容される塩）を投与することによって、ウイルスにより引き起こされるさらなる肝臓損傷を軽減または除去する方法である。１つの実施形態において、この方法は、肝臓疾患の進行を遅らせること、または停止させることを含む。別の実施形態において、疾患の経過が取り消され、肝機能における均衡状態または改善が意図される。

【 0 1 5 6 】

ＨＣＶの様々な遺伝子型が存在しており、様々なサブタイプがそれぞれの遺伝子型において存在する。例えば、現在、ＨＣＶの１１個の主要な遺伝子型（これらには、１～１１の番号が付けられる）が存在することが知られており、だが、他の研究者はこれらの遺伝
50

子型を6つの主要な遺伝子型に分類している。これらの遺伝子型のそれぞれがさらに、サブタイプに細分される(1a~1c; 2a~2c; 3a~3b; 4a~4e; 5a; 6a; 7a~7b; 8a~8b; 9a; 10a; および11a)。いくつかの実施形態において、効果的な量の式(I)および/もしくは式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、効果的な量の式(I)および/もしくは式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、HCVの少なくとも1つの遺伝子型を処置するために効果的であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩)は、HCVの11個すべての遺伝子型を処置するために効果的であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物(例えば、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩)は、HCVの3以上の遺伝子型、5以上の遺伝子型、7以上の遺伝子型、または、9以上の遺伝子型を処置するために効果的であり得る。いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、標準の治療よりも多くの数のHCV遺伝子型に対して、標準の治療よりも効果的である。いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、特定のHCV遺伝子型(例えば、遺伝子型1、遺伝子型2、遺伝子型3、遺伝子型4、遺伝子型5および/または遺伝子型6など)に対して、標準の治療よりも効果的である。

【0157】

HCV感染を処置するための方法の有効性を求めるための様々な指標が当業者には知られている。好適な指標の例には、ウイルス負荷量における低下、ウイルス複製における低下、セロコンバージョン(患者血清における検出不能なウイルス)までの時間における低下、治療に対する持続性ウイルス応答の割合における増大、臨床結果における罹患率または死亡率の低下、肝機能低下の割合における低下; 肝機能における均衡状態; 肝機能における改善; 肝臓機能不全の1つまたは複数のマーカー(疾患応答のアラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼおよび/または他の指標を含む)における低下が含まれるが、これらに限定されない。同様に、効果的な量の式(I)および/または式(I)の化合物または医薬組成物(例えば、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩)による成功した治療は、HCV患者における肝臓ガンの発生率を低下させることができる。

【0158】

いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩の効果的な量は、ウイルス力価を検出不能なレベルにまで、例えば、1mLの血清あたり約1000コピー~約5000コピーのゲノムにまで、または、1mLの血清あたり約500コピー~約1000コピーのゲノムにまで、または、1mLの血清あたり約100コピー~約500コピーのゲノムにまで低下させるために効果的である量である。いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩の効果的な量は、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩が投与される前のウイルス負荷量と比較して、ウイルス負荷量を低下させるために効果的である量である。例えば、その場合、ウイルス負荷量が、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩が投与される前に測定され、そして、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩による処置療法が完了した後で(例えば、完了後1ヶ月で)再び測定される。いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩の効果的な量は、ウイルス負荷量を1mLの血清あたり約100コピー未満のゲノムにまで低下させるために効果的である量であることが可能である。いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩の効果的な量は、式(I)および/または式(I)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩が投与される前のウイルス負荷量と比

10

20

30

40

50

較して、対象の血清中のウイルス力価における低下を、約 $1.5 - 1 \log$ の低下から約 $2.5 - 1 \log$ の低下までの範囲で、約 $3 - 1 \log$ の低下から約 $4 - 1 \log$ の低下までの範囲で、または、約 $5 - 1 \log$ の低下を超える範囲で達成するために効果的である量である。例えば、ウイルス負荷量を、式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩が投与される前に測定し、そして、式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩による処置療法が完了した後で (例えば、完了後 1 ヶ月で) 再び測定することが可能である。

【0159】

いくつかの実施形態において、式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、処置療法が完了した後で (例えば、完了後 1 ヶ月で) 求められるように、対象における処置前のレベルに対する HCV の複製における少なくとも 1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100 またはそれ以上の低下率をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、処置前のレベルに対する HCV の複製における低下率を約 2 ~ 約 5 の範囲で、約 10 ~ 約 20 の範囲で、約 15 ~ 約 40 の範囲で、または、約 50 ~ 約 100 の範囲でもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、標準の治療に従って投与されるリバビリンとの併用でのペグ化インターフェロンによって達成される HCV 低下の低下と比較して、 $1 - 1.5$ の \log 、 $1.5 \log - 2 \log$ 、 $2 \log - 2.5 \log$ 、 $2.5 \log - 3 \log$ 、 $3 \log - 3.5 \log$ 、または、 $3.5 - 4 \log$ のより大きい HCV 複製低下の範囲における HCV 複製の低下をもたらすことが可能であり、あるいは、リバビリンおよびペグ化インターフェロンによる 6 ヶ月の標準治療の治療法の後に達成される低下と比較した場合、そのような標準治療の治療法と同じ低下をより短い期間で (例えば、1 ヶ月、2 ヶ月または 3 ヶ月で) 達成する場合がある。

【0160】

いくつかの実施形態において、式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩の効果的な量は、持続性ウイルス応答を達成するために効果的である量であり、例えば、検出不能または実質的に検出不能な HCV RNA (例えば、1 ミリリットルの血清あたり約 500 コピー未満のゲノム、約 400 コピー未満のゲノム、約 200 コピー未満のゲノム、または、約 100 コピー未満のゲノム) が、治療中止後の少なくとも約 1 ヶ月の期間にわたって、少なくとも約 2 ヶ月の期間にわたって、少なくとも約 3 ヶ月の期間にわたって、少なくとも約 4 ヶ月の期間にわたって、少なくとも約 5 ヶ月の期間にわたって、または、少なくとも約 6 ヶ月の期間にわたって対象の血清において見出される。

【0161】

いくつかの実施形態において、治療効果的な量の式 (I) および / または式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は、肝線維症のマーカーのレベルを、非処置の対象における当該マーカーのレベルと比較した場合、または、プラセボ処置の対象と比較した場合、少なくとも約 10%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75% または少なくとも約 80% あるいはそれ以上低下させることができる。血清マーカーを測定する様々な方法が当業者には知られており、これらには、所与の血清マーカーに対して特異的な抗体を使用する免疫学に基づく方法、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) および放射免疫アッセイなどが含まれる。マーカーの例の限定されない列挙には、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ガンマ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT) および総ビリルビン (TBIL) のレベルを、知られている方法を使用して測定することが含まれる。一般には、約 45 I

10

20

30

40

50

U/L (国際単位/リットル)未満のALTレベル、10 IU/L ~ 34 IU/Lの範囲でのAST、44 IU/L ~ 147 IU/Lの範囲でのALP、0 IU/L ~ 51 IU/Lの範囲でのGGT、0.3 mg/dL ~ 1.9 mg/dLの範囲でのTBILが、正常であると見なされる。いくつかの実施形態において、式(I)および/または式(I)の化合物の効果的な量は、ALT、AST、ALP、GGTおよび/またはTBILのレベルを、正常なレベルと見なされるレベルにまで低下させるために効果的な量である。

【0162】

HCV感染と臨床的に診断される対象には、「ナীব」対象(例えば、HCVについて以前に処置されていない対象、特に、IFN-アルファに基づく治療および/またはリバビリンに基づく治療を以前に受けたことがない対象)、および、HCVについての以前の処置に失敗している個体(「処置不首尾」の対象)が含まれる。処置不首尾の対象には、「非応答者」(すなわち、HCV力価が、HCVについての以前の処置によって、例えば、以前のIFN-アルファ単独療法、以前のIFN-アルファおよびリバビリンの併用療法、または、以前のペグ化IFN-アルファおよびリバビリンの併用療法によって(0.5以下のlog IU/mLに)有意または十分に低下しなかった対象)、および、「再発者」(すなわち、HCVについて以前に処置された対象、例えば、以前のIFN-アルファ単独療法、以前のIFN-アルファおよびリバビリンの併用療法、または、以前のペグ化IFN-アルファおよびリバビリンの併用療法を受けた対象で、そのHCV力価が低下し、その後、増大した対象)が含まれる。

【0163】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、HCVに罹患する処置不首尾の対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、HCVに罹患する非応答者対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、HCVに罹患する再発した対象に投与することができる。

【0164】

ある期間の後、感染性因子は、1つまたは複数の治療剤に対する抵抗性を発達させることがある。用語「抵抗性」は、本明細書中で使用される場合、ウイルス株が、治療剤(1つまたは複数)に対する遅れた応答、低下した応答および/または無応答を呈することを示す。例えば、抗ウイルス剤による処置の後、抵抗性ウイルスに感染した対象のウイルス負荷量が、非抵抗性ウイルスに感染した対象によって示されるウイルス負荷量低下における量と比較して、より小さい程度に低下するかもしれない。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、1つまたは複数の異なる抗HCV剤に対して抵抗性であるHCV株に感染した対象に投与することができる。いくつかの実施形態において、抵抗性HCV株の発達、患者が式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩により処置されるときには、他のHCV薬物に対して抵抗性のHCV株の発達と比較して遅れる。

【0165】

いくつかの実施形態において、効果的な量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、他の抗HCV薬物療法が禁忌である対象に投与することができる。例えば、ペグ化インターフェロン-アルファをリバビリンとの併用で投与することは、異常ヘモグロビン症(例えば、重症サラセミア、鎌状赤血球貧血)を有する対象、および、現在の治療の血液学的副作用に起因する危険性が高い対象において禁忌である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、インターフェロンまたはリバビリンに対して過敏性である対象に与えることができる。

【0166】

HCVについて処置されている一部の対象はウイルス負荷量逆戻りを経験する。用語「ウイルス負荷量逆戻り」は、本明細書中で使用される場合、処置終了前に最低点を超えるウイルス負荷量の0.5以上のlog IU/mLの持続した増大を示し、この場合、最低点は、ベースラインからの0.5以上のlog IU/mLの低下である。いくつかの

実施形態において、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩は、ウイルス負荷量逆戻りを経験する対象に投与することができ、すなわち、そのような対象を処置するために使用されたとき、そのようなウイルス負荷量逆戻りを防止することができる。

【 0 1 6 7 】

HCVを処置するための標準の治療には、いくつかの副作用（有害事象）が伴っている。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物（式（Ⅰ）の化合物を含む）またはその医薬的に許容される塩は、標準の治療に従ってリバビリンおよびペグ化インターフェロンにより処置されているHCV患者において認められ得る副作用の数および/または重篤度を低下させることができる。副作用の例には、発熱、倦怠感、頻脈、悪寒、頭痛、関節痛、筋痛、疲労、無感情、食欲不振、悪心、嘔吐、認知変化、無気力、傾眠、自発性欠如、被刺激性、錯乱、抑うつ、重度抑うつ、自殺念慮、貧血、低白血球数、および、毛が薄くなることが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩は、1つまたは複数の他のHCV剤に伴う1つまたは複数の悪影響または副作用のためにHCV治療を中断した対象に与えることができる。

【 0 1 6 8 】

表5には、標準の治療と比較される、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩のいくつかの実施形態が提供される。例には下記が含まれる：いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩は、標準の治療を受ける非応答者の割合よりも10%少ない割合の非応答者をもたらす；いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩は、標準の治療を受ける対象によって経験される副作用の数と比較して約10%～約30%の範囲で少ない数の副作用をもたらす；および、いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩は、標準の治療を受ける対象によって経験される同じ副作用の重篤度と比較して25%小さい重篤度の副作用（例えば、本明細書中に記載される副作用の1つなど）をもたらす。副作用の重篤度を定量化する様々な方法が当業者には知られている。

表5

【表5】

非応答者の割合	再発者の割合	抵抗性の割合	ウイルス負荷量逆戻りの割合	副作用の数	副作用の重篤度
10%少ない	10%少ない	10%少ない	10%少ない	10%少ない	10%少ない
25%少ない	25%少ない	25%少ない	25%少ない	25%少ない	25%少ない
40%少ない	40%少ない	40%少ない	40%少ない	40%少ない	40%少ない
50%少ない	50%少ない	50%少ない	50%少ない	50%少ない	50%少ない
60%少ない	60%少ない	60%少ない	60%少ない	60%少ない	60%少ない
70%少ない	70%少ない	70%少ない	70%少ない	70%少ない	70%少ない
80%少ない	80%少ない	80%少ない	80%少ない	80%少ない	80%少ない
90%少ない	90%少ない	90%少ない	90%少ない	90%少ない	90%少ない
約10%～約30%少ない	約10%～約30%少ない	約10%～約30%少ない	約10%～約30%少ない	約10%～約30%少ない	約10%～約30%少ない
約20%～約50%少ない	約20%～約50%少ない	約20%～約50%少ない	約20%～約50%少ない	約20%～約50%少ない	約20%～約50%少ない
約30%～約70%少ない	約30%～約70%少ない	約30%～約70%少ない	約30%～約70%少ない	約30%～約70%少ない	約30%～約70%少ない
約20%～約80%少ない	約20%～約80%少ない	約20%～約80%少ない	約20%～約80%少ない	約20%～約80%少ない	約20%～約80%少ない

【 0 1 6 9 】

またさらに他の本明細書中に開示される1つの実施形態が、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物（例えば、式（Ⅰ）および/または式（Ⅰ）の化合物）の治療効果な量、あるいは、本明細書中に記載される1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物を

、寄生虫疾患に罹患する対象に投与することを含むことができる、寄生虫疾患を改善または処置する方法に関連する。1つの実施形態において、寄生虫疾患はシャーガス病である。

【0170】

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

10

【0171】

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

【0172】

用語「治療効果的な量」は、示される生物学的応答または医学的応答を惹起する、活性な化合物または医薬用薬剤の量を示すために使用される。例えば、化合物の治療効果的な量は、処置されている対象の疾患の症状を防止または緩和または改善するために、あるいは、処置されている対象の生存を延ばすために必要とされる量であり得る。この応答を、組織、器官系、動物またはヒトにおいて生じさせることができ、この応答には、処置されている疾患の兆候または症状の緩和が含まれる。治療効果的な量の決定は、本明細書中に提供される開示を考慮して、十分に当業者の能力の範囲内である。服用量として要求される本明細書中に開示される化合物の治療効果的な量は、投与経路、処置されている動物（ヒトを含む）のタイプ、および、検討中の特定の動物の身体的特徴に依存する。服用量は、所望される効果を達成するために合わせることができ、しかし、体重、食事、併用投薬のような要因、および、医療分野の当業者が認識する他の要因に依存する。

20

【0173】

当業者には容易に明らかであろうように、投与されるべき有用なインビボ投薬量、および、特定の投与様式は、年齢、体重、苦痛の重篤度、および、処置される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、および、これらの化合物が用いられる具体的な使用に依存して変化するであろう。効果的な投薬量レベルの決定、すなわち、所望される結果を達成するために必要な投薬量レベルの決定が、日常的な方法を使用して、例えば、ヒト臨床試験およびインビトロ研究を使用して当業者によって成し遂げられ得る。

30

【0174】

投薬量は、所望される効果と、治療適応とに依存して広範囲に変化するかもしれない。代替において、投薬量は、当業者によって理解されるように、患者の表面積に基づく場合があり、また、患者の表面積に基づいて計算される場合がある。正確な投薬量は薬物毎に決定されるが、ほとんどの場合、投薬量に関するいくつかの一般化を行うことができる。成人患者についての1日投薬療法は、例えば、それぞれの有効成分が0.01mg~3000mgの間である経口用量、好ましくは1mg~7000mgの間（例えば、5mg~2000mgの間）の経口用量であり得る。投薬は、対象によって必要とされるように、1日またはそれ以上の過程で与えられる単回投薬または連続する2回以上であり得る。いくつかの実施形態において、化合物は、連続治療の期間にわたって、例えば、1週間またはそれ以上にわたって、あるいは、数ヶ月間または数年間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物（式(I)の化合物を含む）またはその医薬的に許容される塩は、標準の治療の範囲内での薬剤の投与頻度と比較してより少ない頻度で投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物（式(I)の化

40

50

化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は1日あたり1回で投与することができる。例えば、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、HCV感染に罹患する対象に1日あたり1回で投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩による処置療法の総回数は、標準の治療による処置療法の総回数と比較して少なくすることができる。

【0175】

化合物に対するヒト投薬量が、少なくとも何らかの状態のために確立されている場合には、その同じ投薬量、または、確立されたヒト投薬量の約0.1%~500%の間である投薬量、より好ましくは、確立されたヒト投薬量の約25%~250%の間である投薬量
10
が使用され得る。ヒト投薬量が何ら確立されていない場合には、新しく発見された医薬組成物については当てはまるように、好適なヒト投薬量をED₅₀またはID₅₀の値から、あるいは、インビトロ研究またはインビボ研究から導かれる他の適切な値から推測することができる。

【0176】

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

【0177】

20
投薬量および投薬間隔は、調節効果、すなわち、最小有効濃度(MEC)を維持するために十分である活性な成分の血漿中レベルを提供するために個々に調節することができる。MECはそれぞれの化合物について異なり、しかし、インビトロでのデータから推定することができる。MECを達成するために必要な投薬量は個体の特徴および投与経路に依存する。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを使用して、血漿中濃度を求めることができる。投薬間隔もまた、MEC値を使用して求めることができる。組成物は、MECを超える血漿中レベルを期間の10%~90%について、好ましくは30%~90%の間で、最も好ましくは50%~90%の間で維持する療法を使用して投与されなければならない。局所投与または選択的取り込みの場合には、薬物の効果的な局所的濃度が血漿中濃度と関連しないことがある。

【0178】

30
主治医は、毒性または器官の機能不全のために、投与をどのように終了、中断または調節するか、および、投与をいつ終了、中断または調節するかを理解しているであろうことに留意しなければならない。逆に、主治医はまた、臨床応答が(毒性を除外して)十分でなかったならば、処置をより高いレベルに調節することも理解しているであろう。目的とする障害の管理における投与用量の大きさは、処置されるべき状態の重篤度、および、投与経路とともに変化する。状態の重篤度は、例えば、部分的には標準的な予後評価方法によって評価することができる。さらに、服用量、および、おそらくは服用頻度もまた、個々の患者の年齢、体重および応答に従って変化する。上記で議論されたプログラムと同程度のプログラムを動物医療において使用することができる。

【0179】

40
本明細書中に開示される化合物は、知られている方法を使用して効力および毒性について評価することができる。例えば、具体的化合物の毒性学、または、特定の化学的成分を互いに有する一群の化合物の毒性学を、細胞株(例えば、哺乳動物の細胞株など、好ましくはヒトの細胞株)に対するインビトロ毒性を求めることによって明らかにすることができる。そのような研究の結果は多くの場合、毒性を動物(例えば、哺乳動物など)において、または、より具体的にはヒトにおいて予測し得るものである。代替では、動物モデル(例えば、マウス、ラット、ウサギまたはサルなど)における具体的化合物の毒性を、様々な知られている方法を使用して求めることができる。具体的化合物の効力を、いくつかの認められている方法を使用して、例えば、インビトロ方法、動物モデルまたはヒト臨床
50

試験などを使用して明らかにすることができる。効力を求めるためのモデルを選択するとき、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路および/または指針を有し得る。

【0180】

併用治療

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物、例えば、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩など、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物は、1つまたは複数のさらなる薬剤との併用で使うことができる。式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物との併用で使うことができるさらなる薬剤の例には、HCVを処置するための従来の標準の治療において現在使用される薬剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、他の抗ウイルス性化合物、式(AA)の化合物(式(AA)の化合物のモノホスファート、ジホスファートおよび/またはトリホスファート、医薬的に許容される塩、ならびに、式(AA)の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび/またはトリホスファート、あるいは、前記の医薬的に許容される塩を含むことができる医薬組成物を含む)、式(BB)の化合物(医薬的に許容される塩、および、式(BB)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含むことができる医薬組成物を含む)、式(DD)の化合物(医薬的に許容される塩、および、式(DD)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含むことができる医薬組成物を含む)、ならびに/または、それらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、本明細書中に記載される1つ、2つ、3つまたはそれ以上のさらなる薬剤とともに使用することができる。式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物の組合せの例の限定されない列挙が、表A、表B、表Cおよび表Dに提供される。

【0181】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、従来の標準の治療において現在使用されている薬剤(1つまたは複数)との併用で使うことができる。例えば、HCVの処置のために、本明細書中に開示される化合物は、ペグ化インターフェロン-アルファ-2a(商品名、PEGASYS(登録商標))およびリバビリンとの併用で、または、ペグ化インターフェロン-アルファ-2b(商品名、PEG-INTRON(登録商標))およびリバビリンとの併用で使うことができる。別の一例として、本明細書中に開示される化合物は、インフルエンザ感染を処置するために、オセルタミビル(TAMIFLU(登録商標))またはザナミピン(RELENZA(登録商標))との併用で使うことができる。

【0182】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、従来の標準の治療の治療法において現在使用されている薬剤の代わりに用いることができる。例えば、HCVの処置のために、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、リバビリンの代わりに使用することができる。

【0183】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、インターフェロン(例えば、ペグ化インターフェロンなど)との併用で使うことができる。好適なインターフェロンの例には、ペグ化インターフェロン-アルファ-2a(商品名、PEGASYS(登録商標))、ペグ化インターフェロン-アルファ-2b(商品名、PEG-INTRON(登録商標))、インターフェロン-アルファコン-1(商品名、I

N F E R G E N (登録商標))、ペグ化インターフェロン - ラムダおよび / またはそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、H C V プロテアーゼ阻害剤との併用で 사용할 ことができる。例示的な H C V プロテアーゼ阻害剤の限定されない列挙には、下記のものが含まれる：V X - 9 5 0 (T E L A P R E V I R (登録商標))、M K - 5 1 7 2、A B T - 4 5 0、B I L N - 2 0 6 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B M S - 6 5 0 0 3 2、S C H 5 0 3 0 3 4 (B O C E P R E V I R (登録商標))、G S - 9 2 5 6、G S - 9 4 5 1、I D X - 3 2 0、A C H - 1 6 2 5、A C H - 2 6 8 4、T M C - 4 3 5、I T M N - 1 9 1 (D A N O P R E V I R (登録商標)) および / またはそれらの組合せ。例示的な H C V プロテアーゼ阻害剤の限定されない列挙には、図 2 において 1 0 0 1 ~ 1 0 1 4 の数字で示される化合物が含まれる。

10

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、H C V ポリメラーゼ阻害剤との併用で使用する ことができる。いくつかの実施形態において、H C V ポリメラーゼ阻害剤はヌクレオシド系阻害剤であることが可能である。他の実施形態において、H C V ポリメラーゼ阻害剤は非ヌクレオシド系阻害剤であることが可能である。好適なヌクレオシド系阻害剤の例には、R G 7 1 2 8、P S I - 7 8 5 1、P S I - 7 9 7 7、I N X - 1 8 4、P S I - 3 5 2 9 3 8、P S I - 6 6 1、4' - アジドウリジン (4' - アジドウリジンの知られているプロドラッグを含む)、G S - 6 6 2 0、I D X - 1 8 4 および T M C 6 4 9 1 2 8 ならびに / またはそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。例示的なヌクレオシド系阻害剤の限定されない列挙には、図 3 において 2 0 0 1 ~ 2 0 1 0 の数字で示される化合物が含まれる。好適な非ヌクレオシド系阻害剤の例には、A B T - 3 3 3、A N A - 5 9 8、V X - 2 2 2、H C V - 7 9 6、B I - 2 0 7 1 2 7、G S - 9 1 9 0、P F - 0 0 8 6 8 5 5 4 (F I L I B U V I R (登録商標))、V X - 4 9 7 および / またはそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。例示的な非ヌクレオシド系阻害剤の限定されない列挙には、図 4 において 3 0 0 1 ~ 3 0 0 8 の数字で示される化合物が含まれる。

20

30

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、N S 5 A 阻害剤との併用で使用する ことができる。例示的な N S 5 A 阻害剤の限定されない列挙には、B M S - 7 9 0 0 5 2、P P I - 4 6 1、A C H - 2 9 2 8、G S - 5 8 8 5、B M S - 8 2 4 3 9 3 および / またはそれらの組合せが含まれる。例示的な N S 5 A 阻害剤の限定されない列挙には、図 5 において 4 0 0 1 ~ 4 0 0 5 の数字で示される化合物が含まれる。

【 0 1 8 7 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、他の抗ウイルス性化合物との併用で使用する ことができる。他の抗ウイルス性化合物の例には、D e b i o - 0 2 5、M I R - 1 2 2 および / またはそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。例示的な他の抗ウイルス性化合物の限定されない列挙には、図 6 において 5 0 0 1 ~ 5 0 0 2 の数字で示される化合物が含まれる。

40

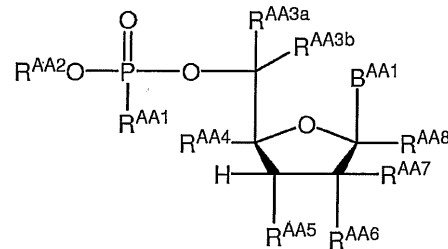
【 0 1 8 8 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、下記の式 (A A) の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび / もしくはトリホスファート、または、前記の医薬的に許容される塩、あるいは、下記の式 (A A) の化合物

50

、そのモノホスファート、ジホスファートおよび/もしくはトリホスファート、または、前記の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物との併用で使用する事ができる（米国仮特許出願第 61 / 385 , 425 号（2010 年 9 月 22 日出願）および同第 61 / 426 , 467 号（2010 年 12 月 22 日出願）を参照のこと。これらの内容はその全体が参照によって組み込まれる）：

【化 40】



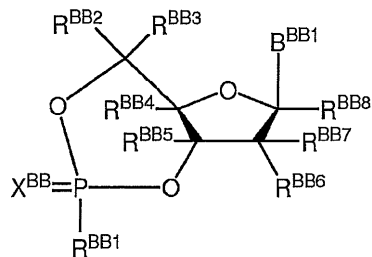
式 (AA)

式中、 B^{AA1} は、置換されていてもよい複素環式塩基、または、保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； R^{AA1} は、置換されていてもよい N - 結合アミノ酸、または、置換されていてもよい N - 結合アミノ酸エステル誘導体であることが可能である； R^{AA2} は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および、置換されていてもよいヘテロシクリルから選択することができる； R^{AA3a} および R^{AA3b} は独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、および、アリール（ C_{1-6} アルキル）から選択することができる； R^{AA4} は水素であることが可能である； R^{AA5} は、水素、 $-OR^{AA9}$ および $-OC(=O)R^{AA10}$ から選択することができる； R^{AA6} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{AA11}$ および $-OC(=O)R^{AA12}$ から選択することができる；または、 R^{AA5} および R^{AA6} はともに酸素原子であり、かつ、カルボニル基によって一緒に連結されることが可能である； R^{AA7} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{AA13}$ および $-OC(=O)R^{AA14}$ から選択することができる； R^{AA8} は水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である； R^{AA9} 、 R^{AA11} および R^{AA13} は独立して、水素および置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択することができる；かつ、 R^{AA10} 、 R^{AA12} および R^{AA14} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、および、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルから選択することができる。式 (AA) の化合物およびそのホスファートの例の限定されない列挙には、図 8A ~ 図 8I において 7000 ~ 7077 の数字で示される化合物が含まれる。いくつかの実施形態において、式 (AA) は、化合物 7044、化合物 7045、化合物 7046、化合物 7047、化合物 7048、化合物 7049、化合物 7050、化合物 7072、化合物 7073、化合物 7074、化合物 7075、化合物 7076 または化合物 7077 とすることができない。

【0189】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、下記の式 (BB) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、下記の式 (BB) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物との併用で使用する事ができる（米国仮特許出願第 61 / 426 , 471 号（2010 年 12 月 22 日出願）を参照のこと。その内容はその全体が参照によって組み込まれる）：

【化 4 1】



式 (BB)

式中、 B^{BB1} は、置換されていてもよい複素環式塩基、または、保護されたアミノ基を有する置換されていてもよい複素環式塩基であることが可能である； X^{BB} は O（酸素）または S（イオウ）であることが可能である； R^{BB1} は、 $-Z^{BB}-R^{BB9}$ 、置換されていてもよい N - 結合アミノ酸、および、置換されていてもよい N - 結合アミノ酸エステル誘導体から選択することができる； Z^{BB} は、O（酸素）、S（イオウ）および N（ R^{BB10} ）から選択することができる； R^{BB2} および R^{BB3} は独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキル、および、置換されていてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）から選択することができる；または、 R^{BB2} および R^{BB3} は一緒になって、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニル、置換されていてもよい C_{3-6} アリール、および、置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロアリールから選択することができる； R^{BB4} は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、および、置換されていてもよいアレニルから選択することができる； R^{BB5} は水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である； R^{BB6} は、水素、ハロゲン、アジド、アミノ、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{BB11}$ および $-OC(=O)R^{BB12}$ から選択することができる； R^{BB7} は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{BB13}$ および $-OC(=O)R^{BB14}$ から選択することができる； R^{BB8} は、水素、ハロゲン、アジド、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR^{BB15}$ および $-OC(=O)R^{BB16}$ から選択することができる； R^{BB9} は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）、置換されていてもよいヘテロアリール（ C_{1-6} アルキル）、および、置換されていてもよいヘテロシクリル（ C_{1-6} アルキル）から選択することができる； R^{BB10} は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール（ C_{1-6} アルキル）、置換されていてもよいヘテロアリール（ C_{1-6} アルキル）、および、置換されていてもよいヘテロシクリル（ C_{1-6} アルキル）から選択することができる； R^{BB11} 、 R^{BB13} および R^{BB15} は独立して、水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である；かつ、 R^{BB12} 、 R^{BB14} および R^{BB16} は独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{BB2} および R^{BB3} の少なくとも 1 つが水素でない。式 (BB) の例示的な化合物の限定されない列挙には、図 9 A ~ 図 9 B において 8000 ~ 8012 の数字で示される化合物が含まれる。

【0190】

10

20

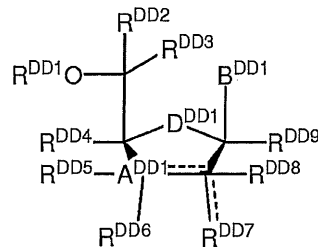
30

40

50

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、下記の式 (DD) の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、下記の式 (DD) の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物との併用で使用するすることができる (米国特許出願公開第 2010-0249068 号 (2010 年 3 月 19 日出願) を参照のこと。その内容はその全体が参照によって組み込まれる) :

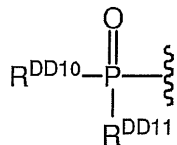
【化 4 2】



式 (DD)

式中、それぞれの - - - は独立して、二重結合または単結合であることが可能である ; A^{DD1} は、C (炭素)、O (酸素) および S (イオウ) から選択することができる ; B^{DD1} は、置換されていてもよい複素環式塩基またはその誘導体であることが可能である ; D^{DD1} は、C = CH₂、CH₂、O (酸素)、S (イオウ)、CHF および CF₂ から選択することができる ; R^{DD1} は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラキル、ジアルキルアミノアルキレン、アルキル - C (=O) - 、アリール - C (=O) - 、アルコキシアルキル - C (=O) - 、アリールオキシアルキル - C (=O) - 、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラキルスルホニル、

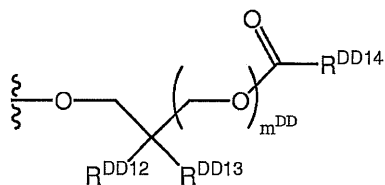
【化 4 3】



、 - O - 結合アミノ酸、ジホスファート、トリホスファート、または、その誘導体であることが可能である ; R^{DD2} および R^{DD3} はそれぞれが独立して、水素、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニル、および、置換されていてもよい C₁ - 6 ハロアルキルから選択することができる ; ただし、 R^{DD2} および R^{DD3} の少なくとも一方は水素とすることができない ; または、 R^{DD2} および R^{DD3} は一緒になって、C₃ - 6 シクロアルキル、C₃ - 6 シクロアルケニル、C₃ - 6 アリールおよび C₃ - 6 ヘテロアリールの中から選択される ; R^{DD4} および R^{DD9} は独立して、水素、ハロゲン、- NH₂、- NHR^{DDa1}、- NR^{DDa1} R^{DDb1}、- OR^{DDa1}、- SR^{DDa1}、- CN、- NC^{DDa1}、- N₃、- NO₂、- N (R^{DDc1}) - NR^{DDa1} R^{DDb1}、- N (R^{DDc1}) - OR^{DDa1}、- S - SR^{DDa1}、- C (=O) R^{DDa1}、- C (=O) OR^{DDa1}、- C (=O) NR^{DDa1} R^{DDb1}、- O - (C = O) R^{DDa1}、- O - C (=O) OR^{DDa1}、- O - C (=O) NR^{DDa1} R^{DDb1}、- N (R^{DDc1}) - C (=O) NR^{DDa1} R^{DDb1}、- S (=O) R^{DDa1}、S (=O)₂ R^{DDa1}、- O - S (=O)₂ NR^{DDa1} R^{DDb1}、- N (R^{DDc1}) - S (=O)₂ NR^{DDa1} R^{DDb1}、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニル、置換されていてもよいアラキル、および、- O - 結合アミノ酸から選択することができる ; R^{DD5} 、 R^{DD6} および R^{DD7} は独立して、非存在であることが可能であるか、または、水素、ハロゲ

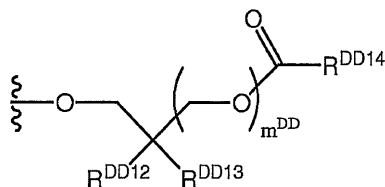
ン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{DDa}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{S}-\text{SR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、および、置換されていてもよいアラルキル、および、 $-\text{O}-$ 結合アミノ酸から選択することができる；あるいは、 R^{DD6} および R^{DD7} は一緒になって、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ を形成する； R^{DD8} は非存在であることが可能であるか、または、水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\text{DDa}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{S}-\text{SR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{DDc}1})-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{DDa}1}\text{R}^{\text{DDb}1}$ 、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、置換されていてもよい $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよいヒドロキシアルキル、および、 $-\text{O}-$ 結合アミノ酸から選択することができる；または、 $-\text{O}-$ によって示される R^{DD7} に対する結合が二重結合であるとき、 R^{DD7} は $\text{C}_2 \sim 6$ アルキリデンであり、かつ、 R^{DD8} は非存在である； $\text{R}^{\text{DDa}1}$ 、 $\text{R}^{\text{DDb}1}$ および $\text{R}^{\text{DDc}1}$ はそれぞれが独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、および、置換されていてもよいヘテロアリール($\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)から選択することができる； R^{DD10} は、 O^- 、 $-\text{OH}$ 、置換されていてもよいアリールオキシまたはアリール- $\text{O}-$ 、

【化44】



アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、および、 $-\text{N}-$ 結合アミノ酸から選択することができる； R^{DD11} は、 O^- 、 $-\text{OH}$ 、置換されていてもよいアリールオキシまたはアリール- $\text{O}-$ 、

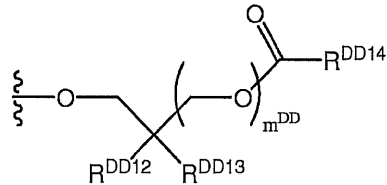
【化45】



、アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

- O -、および、- N - 結合アミノ酸から選択することができる；それぞれの R^{DD12} およびそれぞれの R^{DD13} は独立して、- C(=O)N、または、 C_{1-8} オルガニルカルボニル、 C_{1-8} アルコキシカルボニルおよび C_{1-8} オルガニルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい置換基であることが可能である；それぞれの R^{DD14} は、水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであることが可能である；それぞれの m^{DD} は独立して、1または2であることが可能であり、また、 R^{DD10} および R^{DD11} の両方が

【化46】



10

であるならば、それぞれの R^{DD12} 、それぞれの R^{DD13} 、それぞれの R^{DD14} およびそれぞれの m^{DD} は同じまたは異なることが可能である。いくつかの実施形態において、 R^{DD8} は、ハロゲン、-OR^{DDa1}、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、および、置換されていてもよい C_{1-6} ハロアルキルであることが可能である。

【0191】

20

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染を改善または処置する方法であって、ウイルス感染に感染した細胞を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス性化合物、式(AA)の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび/またはトリホスファート、式(BB)の化合物、ならびに、式(DD)の化合物、あるいは、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される1つまたは複数の薬剤との併用で、治療効果的な量の式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含むことができる方法に関連する。

【0192】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染を改善または処置する方法であって、ウイルス感染に罹患する対象に、治療効果的な量の式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス性化合物、式(AA)の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび/またはトリホスファート、式(BB)の化合物、ならびに、式(DD)の化合物、あるいは、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される1つまたは複数の薬剤との併用で投与することを含むことができる方法に関連する。

30

【0193】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ウイルスのウイルス複製を阻害する方法であって、ウイルスに感染した細胞を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス性化合物、式(AA)の化合物、そのモノホスファート、ジホスファートおよび/またはトリホスファート、式(BB)の化合物、ならびに、式(DD)の化合物、あるいは、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される1つまたは複数の薬剤との併用で、効果的な量の式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含むことができる方法に関連する。

40

【0194】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染を改善または処置する方法であって、ウイルス感染に感染した細胞を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス性化合物、

50

式(AA)の化合物、式(BB)の化合物、および、式(DD)の化合物、または、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される1つまたは複数の薬剤との併用で、治療効果的な量の式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含むことができる方法に関連する。

【0195】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ウイルス感染を改善または処置する方法であって、ウイルス感染に罹患する対象に、治療効果的な量の式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス性化合物、式(AA)の化合物、式(BB)の化合物、および、式(DD)の化合物、または、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される1つまたは複数の薬剤との併用で投与することを含むことができる方法に関連する。

10

【0196】

本明細書中に記載されるいくつかの実施形態は、ウイルスのウイルス複製を阻害する方法であって、ウイルスに感染した細胞を、インターフェロン、リバビリン、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、抗ウイルス性化合物、式(AA)の化合物、式(BB)の化合物、および、式(DD)の化合物、または、前記化合物のいずれかの医薬的に許容される塩から選択される1つまたは複数の薬剤との併用で、効果的な量の式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含むことができる方法に関連する。

20

【0197】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、単一の医薬組成物において一緒にして1つまたは複数のさらなる薬剤とともに投与することができる。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、2つ以上の別個の医薬組成物として1つまたは複数のさらなる薬剤とともに投与することができる。例えば、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩を1つの医薬組成物で投与することができ、さらなる薬剤の少なくとも1つを第2の医薬組成物で投与することができる。少なくとも2つのさらなる薬剤が存在するならば、さらなる薬剤の1つまたは複数を、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩を含む第1の医薬組成物に存在させることができ、それ以外のさらなる薬剤の少なくとも1つを第2の医薬組成物に存在させることができる。

30

【0198】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物と、1つまたは複数のさらなる薬剤とを使用するときの服用量および服用スケジュールは当業者の知識の範囲内である。例えば、従来の標準の治療法を、この技術分野で認められている服用量および服用スケジュールを使用して行うとき、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物は、本明細書中に記載されるような効果的な量および服用プロトコルを使用して、その治療法に加えて、または、併用治療法の薬剤の1つの代わりに投与することができる。

40

【0199】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を1つまたは複数のさらなる薬剤とともに投与する順序は変化し得る。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩はすべてのさらなる薬剤の前に投与することができる。他の実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、少なくとも1つのさらなる薬剤に先立って投与することができる。さらに他の実施形態において、式(I)の化合物(式(I)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は1つまたは複数のさらなる薬剤と同時に投与することができる。なおもさらに他の実施形態において、式(I)の化合物(

50

式(Ⅰ)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、少なくとも1つのさらなる薬剤を投与した後で投与することができる。いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物(式(Ⅰ)の化合物を含む)またはその医薬的に許容される塩は、すべてのさらなる薬剤を投与した後で投与することができる。

【0200】

いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩と、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用での組合せは、相加的效果をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩と、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用での組合せは、相乗的效果をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩と、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用での組合せは、強い相乗的效果をもたらすことができる。いくつかの実施形態において、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩と、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用での組合せは、拮抗的でない。

【0201】

本明細書中で使用される場合、用語「拮抗的」は、それぞれの化合物の活性が個々に(すなわち、単一の化合物として)求められるとき、化合物の当該組合せの活性が、組み合わされている化合物の活性の和と比較して小さいことを意味する。本明細書中で使用される場合、用語「相乗的效果」は、それぞれの化合物の活性が個々に求められるとき、化合物の当該組合せの活性が、当該組合せにおける化合物の個々の活性の和よりも大きいことを意味する。本明細書中で使用される場合、用語「相加的效果」は、それぞれの化合物の活性が個々に求められるとき、化合物の当該組合せの活性が、当該組合せにおける化合物の個々の活性の和にほぼ等しいことを意味する。

【0202】

式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用で利用することの潜在的な利点が、本明細書中に開示される疾患状態(例えば、HCV)を処置することにおいて効果的である、図2～図6および図8～図10の1つまたは複数の化合物(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)の要求される量が、同じ治療結果を、図2～図6および図8～図10の1つまたは複数の化合物(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)が式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩を伴うことなく投与されるときに達成するために要求される量と比較した場合には少なくなることである場合がある。例えば、図2～図6および図8～図10における化合物(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)の量を、同じウイルス負荷量低下を単独療法として投与されるときに達成するために必要とされる図2～図6および図8～図10における化合物(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)の量と比較して少なくすることができる。式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用で利用することの別の潜在的な利点が、異なる作用機構を有する2つ以上の化合物の使用により、抵抗性ウイルス株の発達に対するバリアを、化合物が単独療法として投与されるときにバリアと比較して大きくすることができることである。

【0203】

式(Ⅰ)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、図2～図6および図8～図10における1つまたは複数のさらなる薬剤(その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む)との併用で利用することのさらなる利点には、式(Ⅰ)の化合物またはその医薬

的に許容される塩と、図 2 ～ 図 6 および図 8 ～ 図 10 における 1 つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）との間における交叉抵抗性がほとんどないか、皆無であること；式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩、ならびに、図 2 ～ 図 6 および図 8 ～ 図 10 における 1 つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）を排出するための異なる経路；式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩と、図 2 ～ 図 6 および図 8 ～ 図 10 における 1 つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）との間における重なる毒性がほとんどないか、皆無であること；シトクローム P 450 に対する著しい影響がほとんどないか、皆無であること；ならびに / あるいは、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩と、図 2 ～ 図 6 および図 8 ～ 図 10 における 1 つまたは複数のさらなる薬剤（その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを含む）との間における薬物動態学的相互作用がほとんどないか、皆無であることが含まれる場合がある。

10

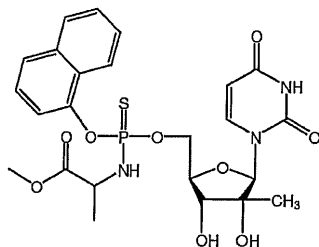
【0204】

式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは、本明細書中に記載される化合物を含む医薬組成物と、1 つまたは複数のさらなる薬剤との例示的な組合せの限定されない例が、表 A、表 B、表 C および表 D に提供される。表 A、表 B、表 C および表 D における、X および Y の番号で示されるそれぞれの化合物は、図 2 ～ 図 10 において提供される対応する名称および / または構造を有する。表 A、表 B、表 C および表 D における番号で示される化合物は、当該化合物の医薬的に許容される塩、および、当該化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を包含する。例えば、1001 は、1001 に対応する化合物、その医薬的に許容される塩、ならびに、化合物 1001 および / またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を包含する。表 A、表 B、表 C および表 D において例示される組合せは、化合物 X の化合物 Y との組合せを表す式 X : Y によって示される。例えば、表 A において 1001 : 6001 として示される組合せは、化合物 1001 および / または化合物 6001 の医薬的に許容される塩、ならびに、化合物 1001 および化合物 6001 を含む医薬組成物（化合物 1001 および / または化合物 6001 の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を含む）を含めて、化合物 1001 の化合物 6001 との組合せを表す。したがって、表 A において 1001 : 6001 として示される組合せは、化合物 1001 および / または化合物 6001 の医薬的に許容される塩、ならびに、化合物 1001 および化合物 6001 を含む医薬組成物（化合物 1001 および / または化合物 6001 の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を含む）を含めて、Telaprevir（化合物 1001、図 2 に示される通りである）および

20

30

【化 47】



40

（化合物 6001、図 7 A に示される通りである）の組合せを表す。表 A、表 B、表 C および表 D において提供される組合せのそれぞれを、本明細書中に記載される 1 つ、2 つ、3 つまたはそれ以上のさらなる薬剤とともに使用することができる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される実施形態、薬剤の組合せを、ウイルスおよび / またはウイルス感染を処置し、改善し、かつ / または阻害するために使用することができ、ただし、この場合、ウイルスは HCV であることが可能であり、ウイルス感染は HCV ウイルス感染であることが可能である。

表 A : 化合物 X の化合物 Y との例示的組合せ

50

【表 A】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001:6000	1001:6001	1001:6002	1001:6003	1001:6004	1001:6005	1001:6006
1002:6000	1002:6001	1002:6002	1002:6003	1002:6004	1002:6005	1002:6006
1003:6000	1003:6001	1003:6002	1003:6003	1003:6004	1003:6005	1003:6006
1004:6000	1004:6001	1004:6002	1004:6003	1004:6004	1004:6005	1004:6006
1005:6000	1005:6001	1005:6002	1005:6003	1005:6004	1005:6005	1005:6006
1006:6000	1006:6001	1006:6002	1006:6003	1006:6004	1006:6005	1006:6006
1007:6000	1007:6001	1007:6002	1007:6003	1007:6004	1007:6005	1007:6006
1008:6000	1008:6001	1008:6002	1008:6003	1008:6004	1008:6005	1008:6006
1009:6000	1009:6001	1009:6002	1009:6003	1009:6004	1009:6005	1009:6006
1010:6000	1010:6001	1010:6002	1010:6003	1010:6004	1010:6005	1010:6006
1011:6000	1011:6001	1011:6002	1011:6003	1011:6004	1011:6005	1011:6006
1012:6000	1012:6001	1012:6002	1012:6003	1012:6004	1012:6005	1012:6006
1013:6000	1013:6001	1013:6002	1013:6003	1013:6004	1013:6005	1013:6006
1014:6000	1014:6001	1014:6002	1014:6003	1014:6004	1014:6005	1014:6006
2001:6000	2001:6001	2001:6002	2001:6003	2001:6004	2001:6005	2001:6006
2002:6000	2002:6001	2002:6002	2002:6003	2002:6004	2002:6005	2002:6006
2003:6000	2003:6001	2003:6002	2003:6003	2003:6004	2003:6005	2003:6006
2004:6000	2004:6001	2004:6002	2004:6003	2004:6004	2004:6005	2004:6006
2005:6000	2005:6001	2005:6002	2005:6003	2005:6004	2005:6005	2005:6006
2006:6000	2006:6001	2006:6002	2006:6003	2006:6004	2006:6005	2006:6006
2007:6000	2007:6001	2007:6002	2007:6003	2007:6004	2007:6005	2007:6006
2008:6000	2008:6001	2008:6002	2008:6003	2008:6004	2008:6005	2008:6006
2009:6000	2009:6001	2009:6002	2009:6003	2009:6004	2009:6005	2009:6006
2010:6000	2010:6001	2010:6002	2010:6003	2010:6004	2010:6005	2010:6006
3001:6000	3001:6001	3001:6002	3001:6003	3001:6004	3001:6005	3001:6006
3002:6000	3002:6001	3002:6002	3002:6003	3002:6004	3002:6005	3002:6006
3003:6000	3003:6001	3003:6002	3003:6003	3003:6004	3003:6005	3003:6006
3004:6000	3004:6001	3004:6002	3004:6003	3004:6004	3004:6005	3004:6006
3005:6000	3005:6001	3005:6002	3005:6003	3005:6004	3005:6005	3005:6006
3006:6000	3006:6001	3006:6002	3006:6003	3006:6004	3006:6005	3006:6006
3007:6000	3007:6001	3007:6002	3007:6003	3007:6004	3007:6005	3007:6006
3008:6000	3008:6001	3008:6002	3008:6003	3008:6004	3008:6005	3008:6006
4001:6000	4001:6001	4001:6002	4001:6003	4001:6004	4001:6005	4001:6006
4002:6000	4002:6001	4002:6002	4002:6003	4002:6004	4002:6005	4002:6006
4003:6000	4003:6001	4003:6002	4003:6003	4003:6004	4003:6005	4003:6006
4004:6000	4004:6001	4004:6002	4004:6003	4004:6004	4004:6005	4004:6006
4005:6000	4005:6001	4005:6002	4005:6003	4005:6004	4005:6005	4005:6006
5001:6000	5001:6001	5001:6002	5001:6003	5001:6004	5001:6005	5001:6006
5002:6000	5002:6001	5002:6002	5002:6003	5002:6004	5002:6005	5002:6006

10

20

30

40

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1001 : 6014	1001 : 6015	1001 : 6016	1001 : 6017	1001 : 6018	1001 : 6019	1001 : 6020
1002 : 6014	1002 : 6015	1002 : 6016	1002 : 6017	1002 : 6018	1002 : 6019	1002 : 6020
1003 : 6014	1003 : 6015	1003 : 6016	1003 : 6017	1003 : 6018	1003 : 6019	1003 : 6020
1004 : 6014	1004 : 6015	1004 : 6016	1004 : 6017	1004 : 6018	1004 : 6019	1004 : 6020
1005 : 6014	1005 : 6015	1005 : 6016	1005 : 6017	1005 : 6018	1005 : 6019	1005 : 6020
1006 : 6014	1006 : 6015	1006 : 6016	1006 : 6017	1006 : 6018	1006 : 6019	1006 : 6020
1007 : 6014	1007 : 6015	1007 : 6016	1007 : 6017	1007 : 6018	1007 : 6019	1007 : 6020
1008 : 6014	1008 : 6015	1008 : 6016	1008 : 6017	1008 : 6018	1008 : 6019	1008 : 6020
1009 : 6014	1009 : 6015	1009 : 6016	1009 : 6017	1009 : 6018	1009 : 6019	1009 : 6020
1010 : 6014	1010 : 6015	1010 : 6016	1010 : 6017	1010 : 6018	1010 : 6019	1010 : 6020
1011 : 6014	1011 : 6015	1011 : 6016	1011 : 6017	1011 : 6018	1011 : 6019	1011 : 6020
1012 : 6014	1012 : 6015	1012 : 6016	1012 : 6017	1012 : 6018	1012 : 6019	1012 : 6020
1013 : 6014	1013 : 6015	1013 : 6016	1013 : 6017	1013 : 6018	1013 : 6019	1013 : 6020
1014 : 6014	1014 : 6015	1014 : 6016	1014 : 6017	1014 : 6018	1014 : 6019	1014 : 6020
2001 : 6014	2001 : 6015	2001 : 6016	2001 : 6017	2001 : 6018	2001 : 6019	2001 : 6020
2002 : 6014	2002 : 6015	2002 : 6016	2002 : 6017	2002 : 6018	2002 : 6019	2002 : 6020
2003 : 6014	2003 : 6015	2003 : 6016	2003 : 6017	2003 : 6018	2003 : 6019	2003 : 6020
2004 : 6014	2004 : 6015	2004 : 6016	2004 : 6017	2004 : 6018	2004 : 6019	2004 : 6020
2005 : 6014	2005 : 6015	2005 : 6016	2005 : 6017	2005 : 6018	2005 : 6019	2005 : 6020
2006 : 6014	2006 : 6015	2006 : 6016	2006 : 6017	2006 : 6018	2006 : 6019	2006 : 6020
2007 : 6014	2007 : 6015	2007 : 6016	2007 : 6017	2007 : 6018	2007 : 6019	2007 : 6020
2008 : 6014	2008 : 6015	2008 : 6016	2008 : 6017	2008 : 6018	2008 : 6019	2008 : 6020
2009 : 6014	2009 : 6015	2009 : 6016	2009 : 6017	2009 : 6018	2009 : 6019	2009 : 6020
2010 : 6014	2010 : 6015	2010 : 6016	2010 : 6017	2010 : 6018	2010 : 6019	2010 : 6020
3001 : 6014	3001 : 6015	3001 : 6016	3001 : 6017	3001 : 6018	3001 : 6019	3001 : 6020
3002 : 6014	3002 : 6015	3002 : 6016	3002 : 6017	3002 : 6018	3002 : 6019	3002 : 6020
3003 : 6014	3003 : 6015	3003 : 6016	3003 : 6017	3003 : 6018	3003 : 6019	3003 : 6020
3004 : 6014	3004 : 6015	3004 : 6016	3004 : 6017	3004 : 6018	3004 : 6019	3004 : 6020
3005 : 6014	3005 : 6015	3005 : 6016	3005 : 6017	3005 : 6018	3005 : 6019	3005 : 6020
3006 : 6014	3006 : 6015	3006 : 6016	3006 : 6017	3006 : 6018	3006 : 6019	3006 : 6020
3007 : 6014	3007 : 6015	3007 : 6016	3007 : 6017	3007 : 6018	3007 : 6019	3007 : 6020
3008 : 6014	3008 : 6015	3008 : 6016	3008 : 6017	3008 : 6018	3008 : 6019	3008 : 6020
4001 : 6014	4001 : 6015	4001 : 6016	4001 : 6017	4001 : 6018	4001 : 6019	4001 : 6020
4002 : 6014	4002 : 6015	4002 : 6016	4002 : 6017	4002 : 6018	4002 : 6019	4002 : 6020
4003 : 6014	4003 : 6015	4003 : 6016	4003 : 6017	4003 : 6018	4003 : 6019	4003 : 6020
4004 : 6014	4004 : 6015	4004 : 6016	4004 : 6017	4004 : 6018	4004 : 6019	4004 : 6020
4005 : 6014	4005 : 6015	4005 : 6016	4005 : 6017	4005 : 6018	4005 : 6019	4005 : 6020
5001 : 6014	5001 : 6015	5001 : 6016	5001 : 6017	5001 : 6018	5001 : 6019	5001 : 6020
5002 : 6014	5002 : 6015	5002 : 6016	5002 : 6017	5002 : 6018	5002 : 6019	5002 : 6020

10

20

30

40

30

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6028	1001 : 6029	1001 : 6030	1001 : 6031	1001 : 6032	1001 : 6033	1001 : 6034
1002 : 6028	1002 : 6029	1002 : 6030	1002 : 6031	1002 : 6032	1002 : 6033	1002 : 6034
1003 : 6028	1003 : 6029	1003 : 6030	1003 : 6031	1003 : 6032	1003 : 6033	1003 : 6034
1004 : 6028	1004 : 6029	1004 : 6030	1004 : 6031	1004 : 6032	1004 : 6033	1004 : 6034
1005 : 6028	1005 : 6029	1005 : 6030	1005 : 6031	1005 : 6032	1005 : 6033	1005 : 6034
1006 : 6028	1006 : 6029	1006 : 6030	1006 : 6031	1006 : 6032	1006 : 6033	1006 : 6034
1007 : 6028	1007 : 6029	1007 : 6030	1007 : 6031	1007 : 6032	1007 : 6033	1007 : 6034
1008 : 6028	1008 : 6029	1008 : 6030	1008 : 6031	1008 : 6032	1008 : 6033	1008 : 6034
1009 : 6028	1009 : 6029	1009 : 6030	1009 : 6031	1009 : 6032	1009 : 6033	1009 : 6034
1010 : 6028	1010 : 6029	1010 : 6030	1010 : 6031	1010 : 6032	1010 : 6033	1010 : 6034
1011 : 6028	1011 : 6029	1011 : 6030	1011 : 6031	1011 : 6032	1011 : 6033	1011 : 6034
1012 : 6028	1012 : 6029	1012 : 6030	1012 : 6031	1012 : 6032	1012 : 6033	1012 : 6034
1013 : 6028	1013 : 6029	1013 : 6030	1013 : 6031	1013 : 6032	1013 : 6033	1013 : 6034
1014 : 6028	1014 : 6029	1014 : 6030	1014 : 6031	1014 : 6032	1014 : 6033	1014 : 6034
2001 : 6028	2001 : 6029	2001 : 6030	2001 : 6031	2001 : 6032	2001 : 6033	2001 : 6034
2002 : 6028	2002 : 6029	2002 : 6030	2002 : 6031	2002 : 6032	2002 : 6033	2002 : 6034
2003 : 6028	2003 : 6029	2003 : 6030	2003 : 6031	2003 : 6032	2003 : 6033	2003 : 6034
2004 : 6028	2004 : 6029	2004 : 6030	2004 : 6031	2004 : 6032	2004 : 6033	2004 : 6034
2005 : 6028	2005 : 6029	2005 : 6030	2005 : 6031	2005 : 6032	2005 : 6033	2005 : 6034
2006 : 6028	2006 : 6029	2006 : 6030	2006 : 6031	2006 : 6032	2006 : 6033	2006 : 6034
2007 : 6028	2007 : 6029	2007 : 6030	2007 : 6031	2007 : 6032	2007 : 6033	2007 : 6034
2008 : 6028	2008 : 6029	2008 : 6030	2008 : 6031	2008 : 6032	2008 : 6033	2008 : 6034
2009 : 6028	2009 : 6029	2009 : 6030	2009 : 6031	2009 : 6032	2009 : 6033	2009 : 6034
2010 : 6028	2010 : 6029	2010 : 6030	2010 : 6031	2010 : 6032	2010 : 6033	2010 : 6034
3001 : 6028	3001 : 6029	3001 : 6030	3001 : 6031	3001 : 6032	3001 : 6033	3001 : 6034
3002 : 6028	3002 : 6029	3002 : 6030	3002 : 6031	3002 : 6032	3002 : 6033	3002 : 6034
3003 : 6028	3003 : 6029	3003 : 6030	3003 : 6031	3003 : 6032	3003 : 6033	3003 : 6034
3004 : 6028	3004 : 6029	3004 : 6030	3004 : 6031	3004 : 6032	3004 : 6033	3004 : 6034
3005 : 6028	3005 : 6029	3005 : 6030	3005 : 6031	3005 : 6032	3005 : 6033	3005 : 6034
3006 : 6028	3006 : 6029	3006 : 6030	3006 : 6031	3006 : 6032	3006 : 6033	3006 : 6034
3007 : 6028	3007 : 6029	3007 : 6030	3007 : 6031	3007 : 6032	3007 : 6033	3007 : 6034
3008 : 6028	3008 : 6029	3008 : 6030	3008 : 6031	3008 : 6032	3008 : 6033	3008 : 6034
4001 : 6028	4001 : 6029	4001 : 6030	4001 : 6031	4001 : 6032	4001 : 6033	4001 : 6034
4002 : 6028	4002 : 6029	4002 : 6030	4002 : 6031	4002 : 6032	4002 : 6033	4002 : 6034
4003 : 6028	4003 : 6029	4003 : 6030	4003 : 6031	4003 : 6032	4003 : 6033	4003 : 6034
4004 : 6028	4004 : 6029	4004 : 6030	4004 : 6031	4004 : 6032	4004 : 6033	4004 : 6034
4005 : 6028	4005 : 6029	4005 : 6030	4005 : 6031	4005 : 6032	4005 : 6033	4005 : 6034
5001 : 6028	5001 : 6029	5001 : 6030	5001 : 6031	5001 : 6032	5001 : 6033	5001 : 6034
5002 : 6028	5002 : 6029	5002 : 6030	5002 : 6031	5002 : 6032	5002 : 6033	5002 : 6034

10

20

30

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6035	1001 : 6036	1001 : 6037	1001 : 6038	1001 : 6039	1001 : 6040	1001 : 6041
1002 : 6035	1002 : 6036	1002 : 6037	1002 : 6038	1002 : 6039	1002 : 6040	1002 : 6041
1003 : 6035	1003 : 6036	1003 : 6037	1003 : 6038	1003 : 6039	1003 : 6040	1003 : 6041
1004 : 6035	1004 : 6036	1004 : 6037	1004 : 6038	1004 : 6039	1004 : 6040	1004 : 6041
1005 : 6035	1005 : 6036	1005 : 6037	1005 : 6038	1005 : 6039	1005 : 6040	1005 : 6041
1006 : 6035	1006 : 6036	1006 : 6037	1006 : 6038	1006 : 6039	1006 : 6040	1006 : 6041
1007 : 6035	1007 : 6036	1007 : 6037	1007 : 6038	1007 : 6039	1007 : 6040	1007 : 6041
1008 : 6035	1008 : 6036	1008 : 6037	1008 : 6038	1008 : 6039	1008 : 6040	1008 : 6041
1009 : 6035	1009 : 6036	1009 : 6037	1009 : 6038	1009 : 6039	1009 : 6040	1009 : 6041
1010 : 6035	1010 : 6036	1010 : 6037	1010 : 6038	1010 : 6039	1010 : 6040	1010 : 6041
1011 : 6035	1011 : 6036	1011 : 6037	1011 : 6038	1011 : 6039	1011 : 6040	1011 : 6041
1012 : 6035	1012 : 6036	1012 : 6037	1012 : 6038	1012 : 6039	1012 : 6040	1012 : 6041
1013 : 6035	1013 : 6036	1013 : 6037	1013 : 6038	1013 : 6039	1013 : 6040	1013 : 6041
1014 : 6035	1014 : 6036	1014 : 6037	1014 : 6038	1014 : 6039	1014 : 6040	1014 : 6041
2001 : 6035	2001 : 6036	2001 : 6037	2001 : 6038	2001 : 6039	2001 : 6040	2001 : 6041
2002 : 6035	2002 : 6036	2002 : 6037	2002 : 6038	2002 : 6039	2002 : 6040	2002 : 6041
2003 : 6035	2003 : 6036	2003 : 6037	2003 : 6038	2003 : 6039	2003 : 6040	2003 : 6041
2004 : 6035	2004 : 6036	2004 : 6037	2004 : 6038	2004 : 6039	2004 : 6040	2004 : 6041
2005 : 6035	2005 : 6036	2005 : 6037	2005 : 6038	2005 : 6039	2005 : 6040	2005 : 6041
2006 : 6035	2006 : 6036	2006 : 6037	2006 : 6038	2006 : 6039	2006 : 6040	2006 : 6041
2007 : 6035	2007 : 6036	2007 : 6037	2007 : 6038	2007 : 6039	2007 : 6040	2007 : 6041
2008 : 6035	2008 : 6036	2008 : 6037	2008 : 6038	2008 : 6039	2008 : 6040	2008 : 6041
2009 : 6035	2009 : 6036	2009 : 6037	2009 : 6038	2009 : 6039	2009 : 6040	2009 : 6041
2010 : 6035	2010 : 6036	2010 : 6037	2010 : 6038	2010 : 6039	2010 : 6040	2010 : 6041
3001 : 6035	3001 : 6036	3001 : 6037	3001 : 6038	3001 : 6039	3001 : 6040	3001 : 6041
3002 : 6035	3002 : 6036	3002 : 6037	3002 : 6038	3002 : 6039	3002 : 6040	3002 : 6041
3003 : 6035	3003 : 6036	3003 : 6037	3003 : 6038	3003 : 6039	3003 : 6040	3003 : 6041
3004 : 6035	3004 : 6036	3004 : 6037	3004 : 6038	3004 : 6039	3004 : 6040	3004 : 6041
3005 : 6035	3005 : 6036	3005 : 6037	3005 : 6038	3005 : 6039	3005 : 6040	3005 : 6041
3006 : 6035	3006 : 6036	3006 : 6037	3006 : 6038	3006 : 6039	3006 : 6040	3006 : 6041
3007 : 6035	3007 : 6036	3007 : 6037	3007 : 6038	3007 : 6039	3007 : 6040	3007 : 6041
3008 : 6035	3008 : 6036	3008 : 6037	3008 : 6038	3008 : 6039	3008 : 6040	3008 : 6041
4001 : 6035	4001 : 6036	4001 : 6037	4001 : 6038	4001 : 6039	4001 : 6040	4001 : 6041
4002 : 6035	4002 : 6036	4002 : 6037	4002 : 6038	4002 : 6039	4002 : 6040	4002 : 6041
4003 : 6035	4003 : 6036	4003 : 6037	4003 : 6038	4003 : 6039	4003 : 6040	4003 : 6041
4004 : 6035	4004 : 6036	4004 : 6037	4004 : 6038	4004 : 6039	4004 : 6040	4004 : 6041
4005 : 6035	4005 : 6036	4005 : 6037	4005 : 6038	4005 : 6039	4005 : 6040	4005 : 6041
5001 : 6035	5001 : 6036	5001 : 6037	5001 : 6038	5001 : 6039	5001 : 6040	5001 : 6041
5002 : 6035	5002 : 6036	5002 : 6037	5002 : 6038	5002 : 6039	5002 : 6040	5002 : 6041

10

20

30

40

40

[illegible]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6056	1001 : 6057	1001 : 6058	1001 : 6059	1001 : 6060	1001 : 6061	1001 : 6062
1002 : 6056	1002 : 6057	1002 : 6058	1002 : 6059	1002 : 6060	1002 : 6061	1002 : 6062
1003 : 6056	1003 : 6057	1003 : 6058	1003 : 6059	1003 : 6060	1003 : 6061	1003 : 6062
1004 : 6056	1004 : 6057	1004 : 6058	1004 : 6059	1004 : 6060	1004 : 6061	1004 : 6062
1005 : 6056	1005 : 6057	1005 : 6058	1005 : 6059	1005 : 6060	1005 : 6061	1005 : 6062
1006 : 6056	1006 : 6057	1006 : 6058	1006 : 6059	1006 : 6060	1006 : 6061	1006 : 6062
1007 : 6056	1007 : 6057	1007 : 6058	1007 : 6059	1007 : 6060	1007 : 6061	1007 : 6062
1008 : 6056	1008 : 6057	1008 : 6058	1008 : 6059	1008 : 6060	1008 : 6061	1008 : 6062
1009 : 6056	1009 : 6057	1009 : 6058	1009 : 6059	1009 : 6060	1009 : 6061	1009 : 6062
1010 : 6056	1010 : 6057	1010 : 6058	1010 : 6059	1010 : 6060	1010 : 6061	1010 : 6062
1011 : 6056	1011 : 6057	1011 : 6058	1011 : 6059	1011 : 6060	1011 : 6061	1011 : 6062
1012 : 6056	1012 : 6057	1012 : 6058	1012 : 6059	1012 : 6060	1012 : 6061	1012 : 6062
1013 : 6056	1013 : 6057	1013 : 6058	1013 : 6059	1013 : 6060	1013 : 6061	1013 : 6062
1014 : 6056	1014 : 6057	1014 : 6058	1014 : 6059	1014 : 6060	1014 : 6061	1014 : 6062
2001 : 6056	2001 : 6057	2001 : 6058	2001 : 6059	2001 : 6060	2001 : 6061	2001 : 6062
2002 : 6056	2002 : 6057	2002 : 6058	2002 : 6059	2002 : 6060	2002 : 6061	2002 : 6062
2003 : 6056	2003 : 6057	2003 : 6058	2003 : 6059	2003 : 6060	2003 : 6061	2003 : 6062
2004 : 6056	2004 : 6057	2004 : 6058	2004 : 6059	2004 : 6060	2004 : 6061	2004 : 6062
2005 : 6056	2005 : 6057	2005 : 6058	2005 : 6059	2005 : 6060	2005 : 6061	2005 : 6062
2006 : 6056	2006 : 6057	2006 : 6058	2006 : 6059	2006 : 6060	2006 : 6061	2006 : 6062
2007 : 6056	2007 : 6057	2007 : 6058	2007 : 6059	2007 : 6060	2007 : 6061	2007 : 6062
2008 : 6056	2008 : 6057	2008 : 6058	2008 : 6059	2008 : 6060	2008 : 6061	2008 : 6062
2009 : 6056	2009 : 6057	2009 : 6058	2009 : 6059	2009 : 6060	2009 : 6061	2009 : 6062
2010 : 6056	2010 : 6057	2010 : 6058	2010 : 6059	2010 : 6060	2010 : 6061	2010 : 6062
3001 : 6056	3001 : 6057	3001 : 6058	3001 : 6059	3001 : 6060	3001 : 6061	3001 : 6062
3002 : 6056	3002 : 6057	3002 : 6058	3002 : 6059	3002 : 6060	3002 : 6061	3002 : 6062
3003 : 6056	3003 : 6057	3003 : 6058	3003 : 6059	3003 : 6060	3003 : 6061	3003 : 6062
3004 : 6056	3004 : 6057	3004 : 6058	3004 : 6059	3004 : 6060	3004 : 6061	3004 : 6062
3005 : 6056	3005 : 6057	3005 : 6058	3005 : 6059	3005 : 6060	3005 : 6061	3005 : 6062
3006 : 6056	3006 : 6057	3006 : 6058	3006 : 6059	3006 : 6060	3006 : 6061	3006 : 6062
3007 : 6056	3007 : 6057	3007 : 6058	3007 : 6059	3007 : 6060	3007 : 6061	3007 : 6062
3008 : 6056	3008 : 6057	3008 : 6058	3008 : 6059	3008 : 6060	3008 : 6061	3008 : 6062
4001 : 6056	4001 : 6057	4001 : 6058	4001 : 6059	4001 : 6060	4001 : 6061	4001 : 6062
4002 : 6056	4002 : 6057	4002 : 6058	4002 : 6059	4002 : 6060	4002 : 6061	4002 : 6062
4003 : 6056	4003 : 6057	4003 : 6058	4003 : 6059	4003 : 6060	4003 : 6061	4003 : 6062
4004 : 6056	4004 : 6057	4004 : 6058	4004 : 6059	4004 : 6060	4004 : 6061	4004 : 6062
4005 : 6056	4005 : 6057	4005 : 6058	4005 : 6059	4005 : 6060	4005 : 6061	4005 : 6062
5001 : 6056	5001 : 6057	5001 : 6058	5001 : 6059	5001 : 6060	5001 : 6061	5001 : 6062
5002 : 6056	5002 : 6057	5002 : 6058	5002 : 6059	5002 : 6060	5002 : 6061	5002 : 6062

10

20

30

40

[illegible]

40

30

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6077	1014 : 6077	3003 : 6077	1001 : 6078	1014 : 6078	3003 : 6078	--
1002 : 6077	2001 : 6077	3004 : 6077	1002 : 6078	2001 : 6078	3004 : 6078	
1003 : 6077	2002 : 6077	3005 : 6077	1003 : 6078	2002 : 6078	3005 : 6078	
1004 : 6077	2003 : 6077	3006 : 6077	1004 : 6078	2003 : 6078	3006 : 6078	
1005 : 6077	2004 : 6077	3007 : 6077	1005 : 6078	2004 : 6078	3007 : 6078	
1006 : 6077	2005 : 6077	3008 : 6077	1006 : 6078	2005 : 6078	3008 : 6078	
1007 : 6077	2006 : 6077	4001 : 6077	1007 : 6078	2006 : 6078	4001 : 6078	
1008 : 6077	2007 : 6077	4002 : 6077	1008 : 6078	2007 : 6078	4002 : 6078	
1009 : 6077	2008 : 6077	4003 : 6077	1009 : 6078	2008 : 6078	4003 : 6078	
1010 : 6077	2009 : 6077	4004 : 6077	1010 : 6078	2009 : 6078	4004 : 6078	
1011 : 6077	2010 : 6077	4005 : 6077	1011 : 6078	2010 : 6078	4005 : 6078	
1012 : 6077	3001 : 6077	5001 : 6077	1012 : 6078	3001 : 6078	5001 : 6078	
1013 : 6077	3002 : 6077	5002 : 6077	1013 : 6078	3002 : 6078	5002 : 6078	

表 B : 化合物 X の化合物 Y との例示的組合せ

【表 B】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:7000	6000:7001	6000:7002	6000:7003	6000:7004	6000:7005	6000:7006
6001:7000	6001:7001	6001:7002	6001:7003	6001:7004	6001:7005	6001:7006
6002:7000	6002:7001	6002:7002	6002:7003	6002:7004	6002:7005	6002:7006
6003:7000	6003:7001	6003:7002	6003:7003	6003:7004	6003:7005	6003:7006
6004:7000	6004:7001	6004:7002	6004:7003	6004:7004	6004:7005	6004:7006
6005:7000	6005:7001	6005:7002	6005:7003	6005:7004	6005:7005	6005:7006
6006:7000	6006:7001	6006:7002	6006:7003	6006:7004	6006:7005	6006:7006
6007:7000	6007:7001	6007:7002	6007:7003	6007:7004	6007:7005	6007:7006
6008:7000	6008:7001	6008:7002	6008:7003	6008:7004	6008:7005	6008:7006
6009:7000	6009:7001	6009:7002	6009:7003	6009:7004	6009:7005	6009:7006
6010:7000	6010:7001	6010:7002	6010:7003	6010:7004	6010:7005	6010:7006
6011:7000	6011:7001	6011:7002	6011:7003	6011:7004	6011:7005	6011:7006
6012:7000	6012:7001	6012:7002	6012:7003	6012:7004	6012:7005	6012:7006
6013:7000	6013:7001	6013:7002	6013:7003	6013:7004	6013:7005	6013:7006
6014:7000	6014:7001	6014:7002	6014:7003	6014:7004	6014:7005	6014:7006
6015:7000	6015:7001	6015:7002	6015:7003	6015:7004	6015:7005	6015:7006
6016:7000	6016:7001	6016:7002	6016:7003	6016:7004	6016:7005	6016:7006
6017:7000	6017:7001	6017:7002	6017:7003	6017:7004	6017:7005	6017:7006
6018:7000	6018:7001	6018:7002	6018:7003	6018:7004	6018:7005	6018:7006
6019:7000	6019:7001	6019:7002	6019:7003	6019:7004	6019:7005	6019:7006
6020:7000	6020:7001	6020:7002	6020:7003	6020:7004	6020:7005	6020:7006
6000:7007	6000:7008	6000:7009	6000:7010	6000:7011	6000:7012	6000:7013
6001:7007	6001:7008	6001:7009	6001:7010	6001:7011	6001:7012	6001:7013
6002:7007	6002:7008	6002:7009	6002:7010	6002:7011	6002:7012	6002:7013
6003:7007	6003:7008	6003:7009	6003:7010	6003:7011	6003:7012	6003:7013
6004:7007	6004:7008	6004:7009	6004:7010	6004:7011	6004:7012	6004:7013
6005:7007	6005:7008	6005:7009	6005:7010	6005:7011	6005:7012	6005:7013
6006:7007	6006:7008	6006:7009	6006:7010	6006:7011	6006:7012	6006:7013
6007:7007	6007:7008	6007:7009	6007:7010	6007:7011	6007:7012	6007:7013
6008:7007	6008:7008	6008:7009	6008:7010	6008:7011	6008:7012	6008:7013
6009:7007	6009:7008	6009:7009	6009:7010	6009:7011	6009:7012	6009:7013
6010:7007	6010:7008	6010:7009	6010:7010	6010:7011	6010:7012	6010:7013
6011:7007	6011:7008	6011:7009	6011:7010	6011:7011	6011:7012	6011:7013
6012:7007	6012:7008	6012:7009	6012:7010	6012:7011	6012:7012	6012:7013
6013:7007	6013:7008	6013:7009	6013:7010	6013:7011	6013:7012	6013:7013
6014:7007	6014:7008	6014:7009	6014:7010	6014:7011	6014:7012	6014:7013
6015:7007	6015:7008	6015:7009	6015:7010	6015:7011	6015:7012	6015:7013
6016:7007	6016:7008	6016:7009	6016:7010	6016:7011	6016:7012	6016:7013
6017:7007	6017:7008	6017:7009	6017:7010	6017:7011	6017:7012	6017:7013
6018:7007	6018:7008	6018:7009	6018:7010	6018:7011	6018:7012	6018:7013

10

20

30

40

40

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6015 : 7035	6015 : 7036	6015 : 7037	6015 : 7038	6015 : 7039	6015 : 7040	6015 : 7041
6016 : 7035	6016 : 7036	6016 : 7037	6016 : 7038	6016 : 7039	6016 : 7040	6016 : 7041
6017 : 7035	6017 : 7036	6017 : 7037	6017 : 7038	6017 : 7039	6017 : 7040	6017 : 7041
6018 : 7035	6018 : 7036	6018 : 7037	6018 : 7038	6018 : 7039	6018 : 7040	6018 : 7041
6019 : 7035	6019 : 7036	6019 : 7037	6019 : 7038	6019 : 7039	6019 : 7040	6019 : 7041
6020 : 7035	6020 : 7036	6020 : 7037	6020 : 7038	6020 : 7039	6020 : 7040	6020 : 7041
6000 : 7042	6000 : 7043	6000 : 7044	6000 : 7045	6000 : 7046	6000 : 7047	6000 : 7048
6001 : 7042	6001 : 7043	6001 : 7044	6001 : 7045	6001 : 7046	6001 : 7047	6001 : 7048
6002 : 7042	6002 : 7043	6002 : 7044	6002 : 7045	6002 : 7046	6002 : 7047	6002 : 7048
6003 : 7042	6003 : 7043	6003 : 7044	6003 : 7045	6003 : 7046	6003 : 7047	6003 : 7048
6004 : 7042	6004 : 7043	6004 : 7044	6004 : 7045	6004 : 7046	6004 : 7047	6004 : 7048
6005 : 7042	6005 : 7043	6005 : 7044	6005 : 7045	6005 : 7046	6005 : 7047	6005 : 7048
6006 : 7042	6006 : 7043	6006 : 7044	6006 : 7045	6006 : 7046	6006 : 7047	6006 : 7048
6007 : 7042	6007 : 7043	6007 : 7044	6007 : 7045	6007 : 7046	6007 : 7047	6007 : 7048
6008 : 7042	6008 : 7043	6008 : 7044	6008 : 7045	6008 : 7046	6008 : 7047	6008 : 7048
6009 : 7042	6009 : 7043	6009 : 7044	6009 : 7045	6009 : 7046	6009 : 7047	6009 : 7048
6010 : 7042	6010 : 7043	6010 : 7044	6010 : 7045	6010 : 7046	6010 : 7047	6010 : 7048
6011 : 7042	6011 : 7043	6011 : 7044	6011 : 7045	6011 : 7046	6011 : 7047	6011 : 7048
6012 : 7042	6012 : 7043	6012 : 7044	6012 : 7045	6012 : 7046	6012 : 7047	6012 : 7048
6013 : 7042	6013 : 7043	6013 : 7044	6013 : 7045	6013 : 7046	6013 : 7047	6013 : 7048
6014 : 7042	6014 : 7043	6014 : 7044	6014 : 7045	6014 : 7046	6014 : 7047	6014 : 7048
6015 : 7042	6015 : 7043	6015 : 7044	6015 : 7045	6015 : 7046	6015 : 7047	6015 : 7048
6016 : 7042	6016 : 7043	6016 : 7044	6016 : 7045	6016 : 7046	6016 : 7047	6016 : 7048
6017 : 7042	6017 : 7043	6017 : 7044	6017 : 7045	6017 : 7046	6017 : 7047	6017 : 7048
6018 : 7042	6018 : 7043	6018 : 7044	6018 : 7045	6018 : 7046	6018 : 7047	6018 : 7048
6019 : 7042	6019 : 7043	6019 : 7044	6019 : 7045	6019 : 7046	6019 : 7047	6019 : 7048
6020 : 7042	6020 : 7043	6020 : 7044	6020 : 7045	6020 : 7046	6020 : 7047	6020 : 7048
6000 : 7049	6000 : 7050	6000 : 7051	6000 : 7052	6000 : 7053	6000 : 7054	6000 : 7055
6001 : 7049	6001 : 7050	6001 : 7051	6001 : 7052	6001 : 7053	6001 : 7054	6001 : 7055
6002 : 7049	6002 : 7050	6002 : 7051	6002 : 7052	6002 : 7053	6002 : 7054	6002 : 7055
6003 : 7049	6003 : 7050	6003 : 7051	6003 : 7052	6003 : 7053	6003 : 7054	6003 : 7055
6004 : 7049	6004 : 7050	6004 : 7051	6004 : 7052	6004 : 7053	6004 : 7054	6004 : 7055
6005 : 7049	6005 : 7050	6005 : 7051	6005 : 7052	6005 : 7053	6005 : 7054	6005 : 7055
6006 : 7049	6006 : 7050	6006 : 7051	6006 : 7052	6006 : 7053	6006 : 7054	6006 : 7055
6007 : 7049	6007 : 7050	6007 : 7051	6007 : 7052	6007 : 7053	6007 : 7054	6007 : 7055
6008 : 7049	6008 : 7050	6008 : 7051	6008 : 7052	6008 : 7053	6008 : 7054	6008 : 7055
6009 : 7049	6009 : 7050	6009 : 7051	6009 : 7052	6009 : 7053	6009 : 7054	6009 : 7055
6010 : 7049	6010 : 7050	6010 : 7051	6010 : 7052	6010 : 7053	6010 : 7054	6010 : 7055
6011 : 7049	6011 : 7050	6011 : 7051	6011 : 7052	6011 : 7053	6011 : 7054	6011 : 7055
6012 : 7049	6012 : 7050	6012 : 7051	6012 : 7052	6012 : 7053	6012 : 7054	6012 : 7055

10

20

30

40

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6011 : 7063	6011 : 7064	6011 : 7065	6011 : 7066	6011 : 7067	6011 : 7068	6011 : 7069
6012 : 7063	6012 : 7064	6012 : 7065	6012 : 7066	6012 : 7067	6012 : 7068	6012 : 7069
6013 : 7063	6013 : 7064	6013 : 7065	6013 : 7066	6013 : 7067	6013 : 7068	6013 : 7069
6014 : 7063	6014 : 7064	6014 : 7065	6014 : 7066	6014 : 7067	6014 : 7068	6014 : 7069
6015 : 7063	6015 : 7064	6015 : 7065	6015 : 7066	6015 : 7067	6015 : 7068	6015 : 7069
6016 : 7063	6016 : 7064	6016 : 7065	6016 : 7066	6016 : 7067	6016 : 7068	6016 : 7069
6017 : 7063	6017 : 7064	6017 : 7065	6017 : 7066	6017 : 7067	6017 : 7068	6017 : 7069
6018 : 7063	6018 : 7064	6018 : 7065	6018 : 7066	6018 : 7067	6018 : 7068	6018 : 7069
6019 : 7063	6019 : 7064	6019 : 7065	6019 : 7066	6019 : 7067	6019 : 7068	6019 : 7069
6020 : 7063	6020 : 7064	6020 : 7065	6020 : 7066	6020 : 7067	6020 : 7068	6020 : 7069
6000 : 7070	6000 : 7071	6000 : 7072	6000 : 7073	6000 : 7074	6000 : 7075	6000 : 7076
6001 : 7070	6001 : 7071	6001 : 7072	6001 : 7073	6001 : 7074	6001 : 7075	6001 : 7076
6002 : 7070	6002 : 7071	6002 : 7072	6002 : 7073	6002 : 7074	6002 : 7075	6002 : 7076
6003 : 7070	6003 : 7071	6003 : 7072	6003 : 7073	6003 : 7074	6003 : 7075	6003 : 7076
6004 : 7070	6004 : 7071	6004 : 7072	6004 : 7073	6004 : 7074	6004 : 7075	6004 : 7076
6005 : 7070	6005 : 7071	6005 : 7072	6005 : 7073	6005 : 7074	6005 : 7075	6005 : 7076
6006 : 7070	6006 : 7071	6006 : 7072	6006 : 7073	6006 : 7074	6006 : 7075	6006 : 7076
6007 : 7070	6007 : 7071	6007 : 7072	6007 : 7073	6007 : 7074	6007 : 7075	6007 : 7076
6008 : 7070	6008 : 7071	6008 : 7072	6008 : 7073	6008 : 7074	6008 : 7075	6008 : 7076
6009 : 7070	6009 : 7071	6009 : 7072	6009 : 7073	6009 : 7074	6009 : 7075	6009 : 7076
6010 : 7070	6010 : 7071	6010 : 7072	6010 : 7073	6010 : 7074	6010 : 7075	6010 : 7076
6011 : 7070	6011 : 7071	6011 : 7072	6011 : 7073	6011 : 7074	6011 : 7075	6011 : 7076
6012 : 7070	6012 : 7071	6012 : 7072	6012 : 7073	6012 : 7074	6012 : 7075	6012 : 7076
6013 : 7070	6013 : 7071	6013 : 7072	6013 : 7073	6013 : 7074	6013 : 7075	6013 : 7076
6014 : 7070	6014 : 7071	6014 : 7072	6014 : 7073	6014 : 7074	6014 : 7075	6014 : 7076
6015 : 7070	6015 : 7071	6015 : 7072	6015 : 7073	6015 : 7074	6015 : 7075	6015 : 7076
6016 : 7070	6016 : 7071	6016 : 7072	6016 : 7073	6016 : 7074	6016 : 7075	6016 : 7076
6017 : 7070	6017 : 7071	6017 : 7072	6017 : 7073	6017 : 7074	6017 : 7075	6017 : 7076
6018 : 7070	6018 : 7071	6018 : 7072	6018 : 7073	6018 : 7074	6018 : 7075	6018 : 7076
6019 : 7070	6019 : 7071	6019 : 7072	6019 : 7073	6019 : 7074	6019 : 7075	6019 : 7076
6020 : 7070	6020 : 7071	6020 : 7072	6020 : 7073	6020 : 7074	6020 : 7075	6020 : 7076
6000 : 7077	6021 : 7000	6021 : 7001	6021 : 7002	6021 : 7003	6021 : 7004	6021 : 7005
6001 : 7077	6022 : 7000	6022 : 7001	6022 : 7002	6022 : 7003	6022 : 7004	6022 : 7005
6002 : 7077	6023 : 7000	6023 : 7001	6023 : 7002	6023 : 7003	6023 : 7004	6023 : 7005
6003 : 7077	6024 : 7000	6024 : 7001	6024 : 7002	6024 : 7003	6024 : 7004	6024 : 7005
6004 : 7077	6025 : 7000	6025 : 7001	6025 : 7002	6025 : 7003	6025 : 7004	6025 : 7005
6005 : 7077	6026 : 7000	6026 : 7001	6026 : 7002	6026 : 7003	6026 : 7004	6026 : 7005
6006 : 7077	6027 : 7000	6027 : 7001	6027 : 7002	6027 : 7003	6027 : 7004	6027 : 7005
6007 : 7077	6028 : 7000	6028 : 7001	6028 : 7002	6028 : 7003	6028 : 7004	6028 : 7005
6008 : 7077	6029 : 7000	6029 : 7001	6029 : 7002	6029 : 7003	6029 : 7004	6029 : 7005

10

20

30

40

40

40

40

40

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6022 : 7076	6022 : 7077	6042 : 7000	6042 : 7001	6042 : 7002	6042 : 7003	6042 : 7004
6023 : 7076	6023 : 7077	6043 : 7000	6043 : 7001	6043 : 7002	6043 : 7003	6043 : 7004
6024 : 7076	6024 : 7077	6044 : 7000	6044 : 7001	6044 : 7002	6044 : 7003	6044 : 7004
6025 : 7076	6025 : 7077	6045 : 7000	6045 : 7001	6045 : 7002	6045 : 7003	6045 : 7004
6026 : 7076	6026 : 7077	6046 : 7000	6046 : 7001	6046 : 7002	6046 : 7003	6046 : 7004
6027 : 7076	6027 : 7077	6047 : 7000	6047 : 7001	6047 : 7002	6047 : 7003	6047 : 7004
6028 : 7076	6028 : 7077	6048 : 7000	6048 : 7001	6048 : 7002	6048 : 7003	6048 : 7004
6029 : 7076	6029 : 7077	6049 : 7000	6049 : 7001	6049 : 7002	6049 : 7003	6049 : 7004
6030 : 7076	6030 : 7077	6050 : 7000	6050 : 7001	6050 : 7002	6050 : 7003	6050 : 7004
6031 : 7076	6031 : 7077	6051 : 7000	6051 : 7001	6051 : 7002	6051 : 7003	6051 : 7004
6032 : 7076	6032 : 7077	6052 : 7000	6052 : 7001	6052 : 7002	6052 : 7003	6052 : 7004
6033 : 7076	6033 : 7077	6053 : 7000	6053 : 7001	6053 : 7002	6053 : 7003	6053 : 7004
6034 : 7076	6034 : 7077	6054 : 7000	6054 : 7001	6054 : 7002	6054 : 7003	6054 : 7004
6035 : 7076	6035 : 7077	6055 : 7000	6055 : 7001	6055 : 7002	6055 : 7003	6055 : 7004
6036 : 7076	6036 : 7077	6056 : 7000	6056 : 7001	6056 : 7002	6056 : 7003	6056 : 7004
6037 : 7076	6037 : 7077	6057 : 7000	6057 : 7001	6057 : 7002	6057 : 7003	6057 : 7004
6038 : 7076	6038 : 7077	6058 : 7000	6058 : 7001	6058 : 7002	6058 : 7003	6058 : 7004
6039 : 7076	6039 : 7077	6059 : 7000	6059 : 7001	6059 : 7002	6059 : 7003	6059 : 7004
6040 : 7076	6040 : 7077	6060 : 7000	6060 : 7001	6060 : 7002	6060 : 7003	6060 : 7004
6041 : 7005	6041 : 7006	6041 : 7007	6041 : 7008	6041 : 7009	6041 : 7010	6041 : 7011
6042 : 7005	6042 : 7006	6042 : 7007	6042 : 7008	6042 : 7009	6042 : 7010	6042 : 7011
6043 : 7005	6043 : 7006	6043 : 7007	6043 : 7008	6043 : 7009	6043 : 7010	6043 : 7011
6044 : 7005	6044 : 7006	6044 : 7007	6044 : 7008	6044 : 7009	6044 : 7010	6044 : 7011
6045 : 7005	6045 : 7006	6045 : 7007	6045 : 7008	6045 : 7009	6045 : 7010	6045 : 7011
6046 : 7005	6046 : 7006	6046 : 7007	6046 : 7008	6046 : 7009	6046 : 7010	6046 : 7011
6047 : 7005	6047 : 7006	6047 : 7007	6047 : 7008	6047 : 7009	6047 : 7010	6047 : 7011
6048 : 7005	6048 : 7006	6048 : 7007	6048 : 7008	6048 : 7009	6048 : 7010	6048 : 7011
6049 : 7005	6049 : 7006	6049 : 7007	6049 : 7008	6049 : 7009	6049 : 7010	6049 : 7011
6050 : 7005	6050 : 7006	6050 : 7007	6050 : 7008	6050 : 7009	6050 : 7010	6050 : 7011
6051 : 7005	6051 : 7006	6051 : 7007	6051 : 7008	6051 : 7009	6051 : 7010	6051 : 7011
6052 : 7005	6052 : 7006	6052 : 7007	6052 : 7008	6052 : 7009	6052 : 7010	6052 : 7011
6053 : 7005	6053 : 7006	6053 : 7007	6053 : 7008	6053 : 7009	6053 : 7010	6053 : 7011
6054 : 7005	6054 : 7006	6054 : 7007	6054 : 7008	6054 : 7009	6054 : 7010	6054 : 7011
6055 : 7005	6055 : 7006	6055 : 7007	6055 : 7008	6055 : 7009	6055 : 7010	6055 : 7011
6056 : 7005	6056 : 7006	6056 : 7007	6056 : 7008	6056 : 7009	6056 : 7010	6056 : 7011
6057 : 7005	6057 : 7006	6057 : 7007	6057 : 7008	6057 : 7009	6057 : 7010	6057 : 7011
6058 : 7005	6058 : 7006	6058 : 7007	6058 : 7008	6058 : 7009	6058 : 7010	6058 : 7011
6059 : 7005	6059 : 7006	6059 : 7007	6059 : 7008	6059 : 7009	6059 : 7010	6059 : 7011
6060 : 7005	6060 : 7006	6060 : 7007	6060 : 7008	6060 : 7009	6060 : 7010	6060 : 7011
6041 : 7012	6041 : 7013	6041 : 7014	6041 : 7015	6041 : 7016	6041 : 7017	6041 : 7018
6042 : 7012	6042 : 7013	6042 : 7014	6042 : 7015	6042 : 7016	6042 : 7017	6042 : 7018
6043 : 7012	6043 : 7013	6043 : 7014	6043 : 7015	6043 : 7016	6043 : 7017	6043 : 7018
6044 : 7012	6044 : 7013	6044 : 7014	6044 : 7015	6044 : 7016	6044 : 7017	6044 : 7018

10

20

30

40

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6048 : 7026	6048 : 7027	6048 : 7028	6048 : 7029	6048 : 7030	6048 : 7031	6048 : 7032
6049 : 7026	6049 : 7027	6049 : 7028	6049 : 7029	6049 : 7030	6049 : 7031	6049 : 7032
6050 : 7026	6050 : 7027	6050 : 7028	6050 : 7029	6050 : 7030	6050 : 7031	6050 : 7032
6051 : 7026	6051 : 7027	6051 : 7028	6051 : 7029	6051 : 7030	6051 : 7031	6051 : 7032
6052 : 7026	6052 : 7027	6052 : 7028	6052 : 7029	6052 : 7030	6052 : 7031	6052 : 7032
6053 : 7026	6053 : 7027	6053 : 7028	6053 : 7029	6053 : 7030	6053 : 7031	6053 : 7032
6054 : 7026	6054 : 7027	6054 : 7028	6054 : 7029	6054 : 7030	6054 : 7031	6054 : 7032
6055 : 7026	6055 : 7027	6055 : 7028	6055 : 7029	6055 : 7030	6055 : 7031	6055 : 7032
6056 : 7026	6056 : 7027	6056 : 7028	6056 : 7029	6056 : 7030	6056 : 7031	6056 : 7032
6057 : 7026	6057 : 7027	6057 : 7028	6057 : 7029	6057 : 7030	6057 : 7031	6057 : 7032
6058 : 7026	6058 : 7027	6058 : 7028	6058 : 7029	6058 : 7030	6058 : 7031	6058 : 7032
6059 : 7026	6059 : 7027	6059 : 7028	6059 : 7029	6059 : 7030	6059 : 7031	6059 : 7032
6060 : 7026	6060 : 7027	6060 : 7028	6060 : 7029	6060 : 7030	6060 : 7031	6060 : 7032
6041 : 7033	6041 : 7034	6041 : 7035	6041 : 7036	6041 : 7037	6041 : 7038	6041 : 7039
6042 : 7033	6042 : 7034	6042 : 7035	6042 : 7036	6042 : 7037	6042 : 7038	6042 : 7039
6043 : 7033	6043 : 7034	6043 : 7035	6043 : 7036	6043 : 7037	6043 : 7038	6043 : 7039
6044 : 7033	6044 : 7034	6044 : 7035	6044 : 7036	6044 : 7037	6044 : 7038	6044 : 7039
6045 : 7033	6045 : 7034	6045 : 7035	6045 : 7036	6045 : 7037	6045 : 7038	6045 : 7039
6046 : 7033	6046 : 7034	6046 : 7035	6046 : 7036	6046 : 7037	6046 : 7038	6046 : 7039
6047 : 7033	6047 : 7034	6047 : 7035	6047 : 7036	6047 : 7037	6047 : 7038	6047 : 7039
6048 : 7033	6048 : 7034	6048 : 7035	6048 : 7036	6048 : 7037	6048 : 7038	6048 : 7039
6049 : 7033	6049 : 7034	6049 : 7035	6049 : 7036	6049 : 7037	6049 : 7038	6049 : 7039
6050 : 7033	6050 : 7034	6050 : 7035	6050 : 7036	6050 : 7037	6050 : 7038	6050 : 7039
6051 : 7033	6051 : 7034	6051 : 7035	6051 : 7036	6051 : 7037	6051 : 7038	6051 : 7039
6052 : 7033	6052 : 7034	6052 : 7035	6052 : 7036	6052 : 7037	6052 : 7038	6052 : 7039
6053 : 7033	6053 : 7034	6053 : 7035	6053 : 7036	6053 : 7037	6053 : 7038	6053 : 7039
6054 : 7033	6054 : 7034	6054 : 7035	6054 : 7036	6054 : 7037	6054 : 7038	6054 : 7039
6055 : 7033	6055 : 7034	6055 : 7035	6055 : 7036	6055 : 7037	6055 : 7038	6055 : 7039
6056 : 7033	6056 : 7034	6056 : 7035	6056 : 7036	6056 : 7037	6056 : 7038	6056 : 7039
6057 : 7033	6057 : 7034	6057 : 7035	6057 : 7036	6057 : 7037	6057 : 7038	6057 : 7039
6058 : 7033	6058 : 7034	6058 : 7035	6058 : 7036	6058 : 7037	6058 : 7038	6058 : 7039
6059 : 7033	6059 : 7034	6059 : 7035	6059 : 7036	6059 : 7037	6059 : 7038	6059 : 7039
6060 : 7033	6060 : 7034	6060 : 7035	6060 : 7036	6060 : 7037	6060 : 7038	6060 : 7039
6041 : 7040	6041 : 7041	6041 : 7042	6041 : 7043	6041 : 7044	6041 : 7045	6041 : 7046
6042 : 7040	6042 : 7041	6042 : 7042	6042 : 7043	6042 : 7044	6042 : 7045	6042 : 7046
6043 : 7040	6043 : 7041	6043 : 7042	6043 : 7043	6043 : 7044	6043 : 7045	6043 : 7046
6044 : 7040	6044 : 7041	6044 : 7042	6044 : 7043	6044 : 7044	6044 : 7045	6044 : 7046
6045 : 7040	6045 : 7041	6045 : 7042	6045 : 7043	6045 : 7044	6045 : 7045	6045 : 7046
6046 : 7040	6046 : 7041	6046 : 7042	6046 : 7043	6046 : 7044	6046 : 7045	6046 : 7046
6047 : 7040	6047 : 7041	6047 : 7042	6047 : 7043	6047 : 7044	6047 : 7045	6047 : 7046
6048 : 7040	6048 : 7041	6048 : 7042	6048 : 7043	6048 : 7044	6048 : 7045	6048 : 7046
6049 : 7040	6049 : 7041	6049 : 7042	6049 : 7043	6049 : 7044	6049 : 7045	6049 : 7046
6050 : 7040	6050 : 7041	6050 : 7042	6050 : 7043	6050 : 7044	6050 : 7045	6050 : 7046

10

20

30

40

[illegible]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6054 : 7054	6054 : 7055	6054 : 7056	6054 : 7057	6054 : 7058	6054 : 7059	6054 : 7060
6055 : 7054	6055 : 7055	6055 : 7056	6055 : 7057	6055 : 7058	6055 : 7059	6055 : 7060
6056 : 7054	6056 : 7055	6056 : 7056	6056 : 7057	6056 : 7058	6056 : 7059	6056 : 7060
6057 : 7054	6057 : 7055	6057 : 7056	6057 : 7057	6057 : 7058	6057 : 7059	6057 : 7060
6058 : 7054	6058 : 7055	6058 : 7056	6058 : 7057	6058 : 7058	6058 : 7059	6058 : 7060
6059 : 7054	6059 : 7055	6059 : 7056	6059 : 7057	6059 : 7058	6059 : 7059	6059 : 7060
6060 : 7054	6060 : 7055	6060 : 7056	6060 : 7057	6060 : 7058	6060 : 7059	6060 : 7060
6041 : 7061	6041 : 7062	6041 : 7063	6041 : 7064	6041 : 7065	6041 : 7066	6041 : 7067
6042 : 7061	6042 : 7062	6042 : 7063	6042 : 7064	6042 : 7065	6042 : 7066	6042 : 7067
6043 : 7061	6043 : 7062	6043 : 7063	6043 : 7064	6043 : 7065	6043 : 7066	6043 : 7067
6044 : 7061	6044 : 7062	6044 : 7063	6044 : 7064	6044 : 7065	6044 : 7066	6044 : 7067
6045 : 7061	6045 : 7062	6045 : 7063	6045 : 7064	6045 : 7065	6045 : 7066	6045 : 7067
6046 : 7061	6046 : 7062	6046 : 7063	6046 : 7064	6046 : 7065	6046 : 7066	6046 : 7067
6047 : 7061	6047 : 7062	6047 : 7063	6047 : 7064	6047 : 7065	6047 : 7066	6047 : 7067
6048 : 7061	6048 : 7062	6048 : 7063	6048 : 7064	6048 : 7065	6048 : 7066	6048 : 7067
6049 : 7061	6049 : 7062	6049 : 7063	6049 : 7064	6049 : 7065	6049 : 7066	6049 : 7067
6050 : 7061	6050 : 7062	6050 : 7063	6050 : 7064	6050 : 7065	6050 : 7066	6050 : 7067
6051 : 7061	6051 : 7062	6051 : 7063	6051 : 7064	6051 : 7065	6051 : 7066	6051 : 7067
6052 : 7061	6052 : 7062	6052 : 7063	6052 : 7064	6052 : 7065	6052 : 7066	6052 : 7067
6053 : 7061	6053 : 7062	6053 : 7063	6053 : 7064	6053 : 7065	6053 : 7066	6053 : 7067
6054 : 7061	6054 : 7062	6054 : 7063	6054 : 7064	6054 : 7065	6054 : 7066	6054 : 7067
6055 : 7061	6055 : 7062	6055 : 7063	6055 : 7064	6055 : 7065	6055 : 7066	6055 : 7067
6056 : 7061	6056 : 7062	6056 : 7063	6056 : 7064	6056 : 7065	6056 : 7066	6056 : 7067
6057 : 7061	6057 : 7062	6057 : 7063	6057 : 7064	6057 : 7065	6057 : 7066	6057 : 7067
6058 : 7061	6058 : 7062	6058 : 7063	6058 : 7064	6058 : 7065	6058 : 7066	6058 : 7067
6059 : 7061	6059 : 7062	6059 : 7063	6059 : 7064	6059 : 7065	6059 : 7066	6059 : 7067
6060 : 7061	6060 : 7062	6060 : 7063	6060 : 7064	6060 : 7065	6060 : 7066	6060 : 7067
6041 : 7068	6041 : 7069	6041 : 7070	6041 : 7071	6041 : 7072	6041 : 7073	6041 : 7074
6042 : 7068	6042 : 7069	6042 : 7070	6042 : 7071	6042 : 7072	6042 : 7073	6042 : 7074
6043 : 7068	6043 : 7069	6043 : 7070	6043 : 7071	6043 : 7072	6043 : 7073	6043 : 7074
6044 : 7068	6044 : 7069	6044 : 7070	6044 : 7071	6044 : 7072	6044 : 7073	6044 : 7074
6045 : 7068	6045 : 7069	6045 : 7070	6045 : 7071	6045 : 7072	6045 : 7073	6045 : 7074
6046 : 7068	6046 : 7069	6046 : 7070	6046 : 7071	6046 : 7072	6046 : 7073	6046 : 7074
6047 : 7068	6047 : 7069	6047 : 7070	6047 : 7071	6047 : 7072	6047 : 7073	6047 : 7074
6048 : 7068	6048 : 7069	6048 : 7070	6048 : 7071	6048 : 7072	6048 : 7073	6048 : 7074
6049 : 7068	6049 : 7069	6049 : 7070	6049 : 7071	6049 : 7072	6049 : 7073	6049 : 7074
6050 : 7068	6050 : 7069	6050 : 7070	6050 : 7071	6050 : 7072	6050 : 7073	6050 : 7074
6051 : 7068	6051 : 7069	6051 : 7070	6051 : 7071	6051 : 7072	6051 : 7073	6051 : 7074
6052 : 7068	6052 : 7069	6052 : 7070	6052 : 7071	6052 : 7072	6052 : 7073	6052 : 7074
6053 : 7068	6053 : 7069	6053 : 7070	6053 : 7071	6053 : 7072	6053 : 7073	6053 : 7074
6054 : 7068	6054 : 7069	6054 : 7070	6054 : 7071	6054 : 7072	6054 : 7073	6054 : 7074
6055 : 7068	6055 : 7069	6055 : 7070	6055 : 7071	6055 : 7072	6055 : 7073	6055 : 7074
6056 : 7068	6056 : 7069	6056 : 7070	6056 : 7071	6056 : 7072	6056 : 7073	6056 : 7074

10

20

30

40

40

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6069 : 7025	6069 : 7026	6069 : 7027	6069 : 7028	6069 : 7029	6069 : 7030	6069 : 7031
6070 : 7025	6070 : 7026	6070 : 7027	6070 : 7028	6070 : 7029	6070 : 7030	6070 : 7031
6071 : 7025	6071 : 7026	6071 : 7027	6071 : 7028	6071 : 7029	6071 : 7030	6071 : 7031
6072 : 7025	6072 : 7026	6072 : 7027	6072 : 7028	6072 : 7029	6072 : 7030	6072 : 7031
6073 : 7025	6073 : 7026	6073 : 7027	6073 : 7028	6073 : 7029	6073 : 7030	6073 : 7031
6074 : 7025	6074 : 7026	6074 : 7027	6074 : 7028	6074 : 7029	6074 : 7030	6074 : 7031
6075 : 7025	6075 : 7026	6075 : 7027	6075 : 7028	6075 : 7029	6075 : 7030	6075 : 7031
6076 : 7025	6076 : 7026	6076 : 7027	6076 : 7028	6076 : 7029	6076 : 7030	6076 : 7031
6077 : 7025	6077 : 7026	6077 : 7027	6077 : 7028	6077 : 7029	6077 : 7030	6077 : 7031
6078 : 7025	6078 : 7026	6078 : 7027	6078 : 7028	6078 : 7029	6078 : 7030	6078 : 7031
6061 : 7032	6061 : 7033	6061 : 7034	6061 : 7035	6061 : 7036	6061 : 7037	6061 : 7038
6062 : 7032	6062 : 7033	6062 : 7034	6062 : 7035	6062 : 7036	6062 : 7037	6062 : 7038
6063 : 7032	6063 : 7033	6063 : 7034	6063 : 7035	6063 : 7036	6063 : 7037	6063 : 7038
6064 : 7032	6064 : 7033	6064 : 7034	6064 : 7035	6064 : 7036	6064 : 7037	6064 : 7038
6065 : 7032	6065 : 7033	6065 : 7034	6065 : 7035	6065 : 7036	6065 : 7037	6065 : 7038
6066 : 7032	6066 : 7033	6066 : 7034	6066 : 7035	6066 : 7036	6066 : 7037	6066 : 7038
6067 : 7032	6067 : 7033	6067 : 7034	6067 : 7035	6067 : 7036	6067 : 7037	6067 : 7038
6068 : 7032	6068 : 7033	6068 : 7034	6068 : 7035	6068 : 7036	6068 : 7037	6068 : 7038
6069 : 7032	6069 : 7033	6069 : 7034	6069 : 7035	6069 : 7036	6069 : 7037	6069 : 7038
6070 : 7032	6070 : 7033	6070 : 7034	6070 : 7035	6070 : 7036	6070 : 7037	6070 : 7038
6071 : 7032	6071 : 7033	6071 : 7034	6071 : 7035	6071 : 7036	6071 : 7037	6071 : 7038
6072 : 7032	6072 : 7033	6072 : 7034	6072 : 7035	6072 : 7036	6072 : 7037	6072 : 7038
6073 : 7032	6073 : 7033	6073 : 7034	6073 : 7035	6073 : 7036	6073 : 7037	6073 : 7038
6074 : 7032	6074 : 7033	6074 : 7034	6074 : 7035	6074 : 7036	6074 : 7037	6074 : 7038
6075 : 7032	6075 : 7033	6075 : 7034	6075 : 7035	6075 : 7036	6075 : 7037	6075 : 7038
6076 : 7032	6076 : 7033	6076 : 7034	6076 : 7035	6076 : 7036	6076 : 7037	6076 : 7038
6077 : 7032	6077 : 7033	6077 : 7034	6077 : 7035	6077 : 7036	6077 : 7037	6077 : 7038
6078 : 7032	6078 : 7033	6078 : 7034	6078 : 7035	6078 : 7036	6078 : 7037	6078 : 7038
6061 : 7039	6061 : 7040	6061 : 7041	6061 : 7042	6061 : 7043	6061 : 7044	6061 : 7045
6062 : 7039	6062 : 7040	6062 : 7041	6062 : 7042	6062 : 7043	6062 : 7044	6062 : 7045
6063 : 7039	6063 : 7040	6063 : 7041	6063 : 7042	6063 : 7043	6063 : 7044	6063 : 7045
6064 : 7039	6064 : 7040	6064 : 7041	6064 : 7042	6064 : 7043	6064 : 7044	6064 : 7045
6065 : 7039	6065 : 7040	6065 : 7041	6065 : 7042	6065 : 7043	6065 : 7044	6065 : 7045
6066 : 7039	6066 : 7040	6066 : 7041	6066 : 7042	6066 : 7043	6066 : 7044	6066 : 7045
6067 : 7039	6067 : 7040	6067 : 7041	6067 : 7042	6067 : 7043	6067 : 7044	6067 : 7045
6068 : 7039	6068 : 7040	6068 : 7041	6068 : 7042	6068 : 7043	6068 : 7044	6068 : 7045
6069 : 7039	6069 : 7040	6069 : 7041	6069 : 7042	6069 : 7043	6069 : 7044	6069 : 7045
6070 : 7039	6070 : 7040	6070 : 7041	6070 : 7042	6070 : 7043	6070 : 7044	6070 : 7045
6071 : 7039	6071 : 7040	6071 : 7041	6071 : 7042	6071 : 7043	6071 : 7044	6071 : 7045
6072 : 7039	6072 : 7040	6072 : 7041	6072 : 7042	6072 : 7043	6072 : 7044	6072 : 7045
6073 : 7039	6073 : 7040	6073 : 7041	6073 : 7042	6073 : 7043	6073 : 7044	6073 : 7045
6074 : 7039	6074 : 7040	6074 : 7041	6074 : 7042	6074 : 7043	6074 : 7044	6074 : 7045
6075 : 7039	6075 : 7040	6075 : 7041	6075 : 7042	6075 : 7043	6075 : 7044	6075 : 7045

10

20

30

40

40

40

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6072:7074	6072:7075	6072:7076	6072:7077			
6073:7074	6073:7075	6073:7076	6073:7077			
6074:7074	6074:7075	6074:7076	6074:7077			
6075:7074	6075:7075	6075:7076	6075:7077			
6076:7074	6076:7075	6076:7076	6076:7077			
6077:7074	6077:7075	6077:7076	6077:7077			
6078:7074	6078:7075	6078:7076	6078:7077			

10

表 C : 化合物 X の化合物 Y との例示的組合せ

【表 C】

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:8000	6000:8001	6000:8002	6000:8003	6000:8004	6000:8005
6001:8000	6001:8001	6001:8002	6001:8003	6001:8004	6001:8005
6002:8000	6002:8001	6002:8002	6002:8003	6002:8004	6002:8005
6003:8000	6003:8001	6003:8002	6003:8003	6003:8004	6003:8005
6004:8000	6004:8001	6004:8002	6004:8003	6004:8004	6004:8005
6005:8000	6005:8001	6005:8002	6005:8003	6005:8004	6005:8005
6006:8000	6006:8001	6006:8002	6006:8003	6006:8004	6006:8005
6007:8000	6007:8001	6007:8002	6007:8003	6007:8004	6007:8005
6008:8000	6008:8001	6008:8002	6008:8003	6008:8004	6008:8005
6009:8000	6009:8001	6009:8002	6009:8003	6009:8004	6009:8005
6010:8000	6010:8001	6010:8002	6010:8003	6010:8004	6010:8005
6011:8000	6011:8001	6011:8002	6011:8003	6011:8004	6011:8005
6012:8000	6012:8001	6012:8002	6012:8003	6012:8004	6012:8005
6013:8000	6013:8001	6013:8002	6013:8003	6013:8004	6013:8005
6014:8000	6014:8001	6014:8002	6014:8003	6014:8004	6014:8005
6015:8000	6015:8001	6015:8002	6015:8003	6015:8004	6015:8005
6016:8000	6016:8001	6016:8002	6016:8003	6016:8004	6016:8005
6017:8000	6017:8001	6017:8002	6017:8003	6017:8004	6017:8005
6018:8000	6018:8001	6018:8002	6018:8003	6018:8004	6018:8005
6019:8000	6019:8001	6019:8002	6019:8003	6019:8004	6019:8005
6020:8000	6020:8001	6020:8002	6020:8003	6020:8004	6020:8005

20

30

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 8006	6000 : 8007	6000 : 8008	6000 : 8009	6000 : 8010	6000 : 8011
6001 : 8006	6001 : 8007	6001 : 8008	6001 : 8009	6001 : 8010	6001 : 8011
6002 : 8006	6002 : 8007	6002 : 8008	6002 : 8009	6002 : 8010	6002 : 8011
6003 : 8006	6003 : 8007	6003 : 8008	6003 : 8009	6003 : 8010	6003 : 8011
6004 : 8006	6004 : 8007	6004 : 8008	6004 : 8009	6004 : 8010	6004 : 8011
6005 : 8006	6005 : 8007	6005 : 8008	6005 : 8009	6005 : 8010	6005 : 8011
6006 : 8006	6006 : 8007	6006 : 8008	6006 : 8009	6006 : 8010	6006 : 8011
6007 : 8006	6007 : 8007	6007 : 8008	6007 : 8009	6007 : 8010	6007 : 8011
6008 : 8006	6008 : 8007	6008 : 8008	6008 : 8009	6008 : 8010	6008 : 8011
6009 : 8006	6009 : 8007	6009 : 8008	6009 : 8009	6009 : 8010	6009 : 8011
6010 : 8006	6010 : 8007	6010 : 8008	6010 : 8009	6010 : 8010	6010 : 8011
6011 : 8006	6011 : 8007	6011 : 8008	6011 : 8009	6011 : 8010	6011 : 8011
6012 : 8006	6012 : 8007	6012 : 8008	6012 : 8009	6012 : 8010	6012 : 8011
6013 : 8006	6013 : 8007	6013 : 8008	6013 : 8009	6013 : 8010	6013 : 8011
6014 : 8006	6014 : 8007	6014 : 8008	6014 : 8009	6014 : 8010	6014 : 8011
6015 : 8006	6015 : 8007	6015 : 8008	6015 : 8009	6015 : 8010	6015 : 8011
6016 : 8006	6016 : 8007	6016 : 8008	6016 : 8009	6016 : 8010	6016 : 8011
6017 : 8006	6017 : 8007	6017 : 8008	6017 : 8009	6017 : 8010	6017 : 8011
6018 : 8006	6018 : 8007	6018 : 8008	6018 : 8009	6018 : 8010	6018 : 8011
6019 : 8006	6019 : 8007	6019 : 8008	6019 : 8009	6019 : 8010	6019 : 8011
6020 : 8006	6020 : 8007	6020 : 8008	6020 : 8009	6020 : 8010	6020 : 8011
6000 : 8012	6021 : 8000	6021 : 8001	6021 : 8002	6021 : 8003	6021 : 8004
6001 : 8012	6022 : 8000	6022 : 8001	6022 : 8002	6022 : 8003	6022 : 8004
6002 : 8012	6023 : 8000	6023 : 8001	6023 : 8002	6023 : 8003	6023 : 8004
6003 : 8012	6024 : 8000	6024 : 8001	6024 : 8002	6024 : 8003	6024 : 8004
6004 : 8012	6025 : 8000	6025 : 8001	6025 : 8002	6025 : 8003	6025 : 8004
6005 : 8012	6026 : 8000	6026 : 8001	6026 : 8002	6026 : 8003	6026 : 8004
6006 : 8012	6027 : 8000	6027 : 8001	6027 : 8002	6027 : 8003	6027 : 8004
6007 : 8012	6028 : 8000	6028 : 8001	6028 : 8002	6028 : 8003	6028 : 8004
6008 : 8012	6029 : 8000	6029 : 8001	6029 : 8002	6029 : 8003	6029 : 8004
6009 : 8012	6030 : 8000	6030 : 8001	6030 : 8002	6030 : 8003	6030 : 8004
6010 : 8012	6031 : 8000	6031 : 8001	6031 : 8002	6031 : 8003	6031 : 8004
6011 : 8012	6032 : 8000	6032 : 8001	6032 : 8002	6032 : 8003	6032 : 8004
6012 : 8012	6033 : 8000	6033 : 8001	6033 : 8002	6033 : 8003	6033 : 8004
6013 : 8012	6034 : 8000	6034 : 8001	6034 : 8002	6034 : 8003	6034 : 8004
6014 : 8012	6035 : 8000	6035 : 8001	6035 : 8002	6035 : 8003	6035 : 8004
6015 : 8012	6036 : 8000	6036 : 8001	6036 : 8002	6036 : 8003	6036 : 8004
6016 : 8012	6037 : 8000	6037 : 8001	6037 : 8002	6037 : 8003	6037 : 8004
6017 : 8012	6038 : 8000	6038 : 8001	6038 : 8002	6038 : 8003	6038 : 8004
6018 : 8012	6039 : 8000	6039 : 8001	6039 : 8002	6039 : 8003	6039 : 8004
6019 : 8012	6040 : 8000	6040 : 8001	6040 : 8002	6040 : 8003	6040 : 8004
6020 : 8012					

10

20

30

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6021 : 8005	6021 : 8006	6021 : 8007	6021 : 8008	6021 : 8009	6021 : 8010
6022 : 8005	6022 : 8006	6022 : 8007	6022 : 8008	6022 : 8009	6022 : 8010
6023 : 8005	6023 : 8006	6023 : 8007	6023 : 8008	6023 : 8009	6023 : 8010
6024 : 8005	6024 : 8006	6024 : 8007	6024 : 8008	6024 : 8009	6024 : 8010
6025 : 8005	6025 : 8006	6025 : 8007	6025 : 8008	6025 : 8009	6025 : 8010
6026 : 8005	6026 : 8006	6026 : 8007	6026 : 8008	6026 : 8009	6026 : 8010
6027 : 8005	6027 : 8006	6027 : 8007	6027 : 8008	6027 : 8009	6027 : 8010
6028 : 8005	6028 : 8006	6028 : 8007	6028 : 8008	6028 : 8009	6028 : 8010
6029 : 8005	6029 : 8006	6029 : 8007	6029 : 8008	6029 : 8009	6029 : 8010
6030 : 8005	6030 : 8006	6030 : 8007	6030 : 8008	6030 : 8009	6030 : 8010
6031 : 8005	6031 : 8006	6031 : 8007	6031 : 8008	6031 : 8009	6031 : 8010
6032 : 8005	6032 : 8006	6032 : 8007	6032 : 8008	6032 : 8009	6032 : 8010
6033 : 8005	6033 : 8006	6033 : 8007	6033 : 8008	6033 : 8009	6033 : 8010
6034 : 8005	6034 : 8006	6034 : 8007	6034 : 8008	6034 : 8009	6034 : 8010
6035 : 8005	6035 : 8006	6035 : 8007	6035 : 8008	6035 : 8009	6035 : 8010
6036 : 8005	6036 : 8006	6036 : 8007	6036 : 8008	6036 : 8009	6036 : 8010
6037 : 8005	6037 : 8006	6037 : 8007	6037 : 8008	6037 : 8009	6037 : 8010
6038 : 8005	6038 : 8006	6038 : 8007	6038 : 8008	6038 : 8009	6038 : 8010
6039 : 8005	6039 : 8006	6039 : 8007	6039 : 8008	6039 : 8009	6039 : 8010
6040 : 8005	6040 : 8006	6040 : 8007	6040 : 8008	6040 : 8009	6040 : 8010
6021 : 8011	6021 : 8012	6041 : 8000	6041 : 8001	6041 : 8002	6041 : 8003
6022 : 8011	6022 : 8012	6042 : 8000	6042 : 8001	6042 : 8002	6042 : 8003
6023 : 8011	6023 : 8012	6043 : 8000	6043 : 8001	6043 : 8002	6043 : 8003
6024 : 8011	6024 : 8012	6044 : 8000	6044 : 8001	6044 : 8002	6044 : 8003
6025 : 8011	6025 : 8012	6045 : 8000	6045 : 8001	6045 : 8002	6045 : 8003
6026 : 8011	6026 : 8012	6046 : 8000	6046 : 8001	6046 : 8002	6046 : 8003
6027 : 8011	6027 : 8012	6047 : 8000	6047 : 8001	6047 : 8002	6047 : 8003
6028 : 8011	6028 : 8012	6048 : 8000	6048 : 8001	6048 : 8002	6048 : 8003
6029 : 8011	6029 : 8012	6049 : 8000	6049 : 8001	6049 : 8002	6049 : 8003
6030 : 8011	6030 : 8012	6050 : 8000	6050 : 8001	6050 : 8002	6050 : 8003
6031 : 8011	6031 : 8012	6051 : 8000	6051 : 8001	6051 : 8002	6051 : 8003
6032 : 8011	6032 : 8012	6052 : 8000	6052 : 8001	6052 : 8002	6052 : 8003
6033 : 8011	6033 : 8012	6053 : 8000	6053 : 8001	6053 : 8002	6053 : 8003
6034 : 8011	6034 : 8012	6054 : 8000	6054 : 8001	6054 : 8002	6054 : 8003
6035 : 8011	6035 : 8012	6055 : 8000	6055 : 8001	6055 : 8002	6055 : 8003
6036 : 8011	6036 : 8012	6056 : 8000	6056 : 8001	6056 : 8002	6056 : 8003
6037 : 8011	6037 : 8012	6057 : 8000	6057 : 8001	6057 : 8002	6057 : 8003
6038 : 8011	6038 : 8012	6058 : 8000	6058 : 8001	6058 : 8002	6058 : 8003
6039 : 8011	6039 : 8012	6059 : 8000	6059 : 8001	6059 : 8002	6059 : 8003
6040 : 8011	6040 : 8012	6060 : 8000	6060 : 8001	6060 : 8002	6060 : 8003

10

20

30

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6041 : 8004	6041 : 8005	6041 : 8006	6041 : 8007	6041 : 8008	6041 : 8009
6042 : 8004	6042 : 8005	6042 : 8006	6042 : 8007	6042 : 8008	6042 : 8009
6043 : 8004	6043 : 8005	6043 : 8006	6043 : 8007	6043 : 8008	6043 : 8009
6044 : 8004	6044 : 8005	6044 : 8006	6044 : 8007	6044 : 8008	6044 : 8009
6045 : 8004	6045 : 8005	6045 : 8006	6045 : 8007	6045 : 8008	6045 : 8009
6046 : 8004	6046 : 8005	6046 : 8006	6046 : 8007	6046 : 8008	6046 : 8009
6047 : 8004	6047 : 8005	6047 : 8006	6047 : 8007	6047 : 8008	6047 : 8009
6048 : 8004	6048 : 8005	6048 : 8006	6048 : 8007	6048 : 8008	6048 : 8009
6049 : 8004	6049 : 8005	6049 : 8006	6049 : 8007	6049 : 8008	6049 : 8009
6050 : 8004	6050 : 8005	6050 : 8006	6050 : 8007	6050 : 8008	6050 : 8009
6051 : 8004	6051 : 8005	6051 : 8006	6051 : 8007	6051 : 8008	6051 : 8009
6052 : 8004	6052 : 8005	6052 : 8006	6052 : 8007	6052 : 8008	6052 : 8009
6053 : 8004	6053 : 8005	6053 : 8006	6053 : 8007	6053 : 8008	6053 : 8009
6054 : 8004	6054 : 8005	6054 : 8006	6054 : 8007	6054 : 8008	6054 : 8009
6055 : 8004	6055 : 8005	6055 : 8006	6055 : 8007	6055 : 8008	6055 : 8009
6056 : 8004	6056 : 8005	6056 : 8006	6056 : 8007	6056 : 8008	6056 : 8009
6057 : 8004	6057 : 8005	6057 : 8006	6057 : 8007	6057 : 8008	6057 : 8009
6058 : 8004	6058 : 8005	6058 : 8006	6058 : 8007	6058 : 8008	6058 : 8009
6059 : 8004	6059 : 8005	6059 : 8006	6059 : 8007	6059 : 8008	6059 : 8009
6060 : 8004	6060 : 8005	6060 : 8006	6060 : 8007	6060 : 8008	6060 : 8009
6041 : 8010	6041 : 8011	6041 : 8012			
6042 : 8010	6042 : 8011	6042 : 8012	6061 : 8000	6061 : 8001	6061 : 8002
6043 : 8010	6043 : 8011	6043 : 8012	6062 : 8000	6062 : 8001	6062 : 8002
6044 : 8010	6044 : 8011	6044 : 8012	6063 : 8000	6063 : 8001	6063 : 8002
6045 : 8010	6045 : 8011	6045 : 8012	6064 : 8000	6064 : 8001	6064 : 8002
6046 : 8010	6046 : 8011	6046 : 8012	6065 : 8000	6065 : 8001	6065 : 8002
6047 : 8010	6047 : 8011	6047 : 8012	6066 : 8000	6066 : 8001	6066 : 8002
6048 : 8010	6048 : 8011	6048 : 8012	6067 : 8000	6067 : 8001	6067 : 8002
6049 : 8010	6049 : 8011	6049 : 8012	6068 : 8000	6068 : 8001	6068 : 8002
6050 : 8010	6050 : 8011	6050 : 8012	6069 : 8000	6069 : 8001	6069 : 8002
6051 : 8010	6051 : 8011	6051 : 8012	6070 : 8000	6070 : 8001	6070 : 8002
6052 : 8010	6052 : 8011	6052 : 8012	6071 : 8000	6071 : 8001	6071 : 8002
6053 : 8010	6053 : 8011	6053 : 8012	6072 : 8000	6072 : 8001	6072 : 8002
6054 : 8010	6054 : 8011	6054 : 8012	6073 : 8000	6073 : 8001	6073 : 8002
6055 : 8010	6055 : 8011	6055 : 8012	6074 : 8000	6074 : 8001	6074 : 8002
6056 : 8010	6056 : 8011	6056 : 8012	6075 : 8000	6075 : 8001	6075 : 8002
6057 : 8010	6057 : 8011	6057 : 8012	6076 : 8000	6076 : 8001	6076 : 8002
6058 : 8010	6058 : 8011	6058 : 8012	6077 : 8000	6077 : 8001	6077 : 8002
6059 : 8010	6059 : 8011	6059 : 8012	6078 : 8000	6078 : 8001	6078 : 8002
6060 : 8010	6060 : 8011	6060 : 8012			

10

20

30

40

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6061 : 8003	6061 : 8004	6061 : 8005	6061 : 8006	6061 : 8007	6061 : 8008
6062 : 8003	6062 : 8004	6062 : 8005	6062 : 8006	6062 : 8007	6062 : 8008
6063 : 8003	6063 : 8004	6063 : 8005	6063 : 8006	6063 : 8007	6063 : 8008
6064 : 8003	6064 : 8004	6064 : 8005	6064 : 8006	6064 : 8007	6064 : 8008
6065 : 8003	6065 : 8004	6065 : 8005	6065 : 8006	6065 : 8007	6065 : 8008
6066 : 8003	6066 : 8004	6066 : 8005	6066 : 8006	6066 : 8007	6066 : 8008
6067 : 8003	6067 : 8004	6067 : 8005	6067 : 8006	6067 : 8007	6067 : 8008
6068 : 8003	6068 : 8004	6068 : 8005	6068 : 8006	6068 : 8007	6068 : 8008
6069 : 8003	6069 : 8004	6069 : 8005	6069 : 8006	6069 : 8007	6069 : 8008
6070 : 8003	6070 : 8004	6070 : 8005	6070 : 8006	6070 : 8007	6070 : 8008
6071 : 8003	6071 : 8004	6071 : 8005	6071 : 8006	6071 : 8007	6071 : 8008
6072 : 8003	6072 : 8004	6072 : 8005	6072 : 8006	6072 : 8007	6072 : 8008
6073 : 8003	6073 : 8004	6073 : 8005	6073 : 8006	6073 : 8007	6073 : 8008
6074 : 8003	6074 : 8004	6074 : 8005	6074 : 8006	6074 : 8007	6074 : 8008
6075 : 8003	6075 : 8004	6075 : 8005	6075 : 8006	6075 : 8007	6075 : 8008
6076 : 8003	6076 : 8004	6076 : 8005	6076 : 8006	6076 : 8007	6076 : 8008
6077 : 8003	6077 : 8004	6077 : 8005	6077 : 8006	6077 : 8007	6077 : 8008
6078 : 8003	6078 : 8004	6078 : 8005	6078 : 8006	6078 : 8007	6078 : 8008
6061 : 8009	6061 : 8010	6061 : 8011	6061 : 8012	--	--
6062 : 8009	6062 : 8010	6062 : 8011	6062 : 8012		
6063 : 8009	6063 : 8010	6063 : 8011	6063 : 8012		
6064 : 8009	6064 : 8010	6064 : 8011	6064 : 8012		
6065 : 8009	6065 : 8010	6065 : 8011	6065 : 8012		
6066 : 8009	6066 : 8010	6066 : 8011	6066 : 8012		
6067 : 8009	6067 : 8010	6067 : 8011	6067 : 8012		
6068 : 8009	6068 : 8010	6068 : 8011	6068 : 8012		
6069 : 8009	6069 : 8010	6069 : 8011	6069 : 8012		
6070 : 8009	6070 : 8010	6070 : 8011	6070 : 8012		
6071 : 8009	6071 : 8010	6071 : 8011	6071 : 8012		
6072 : 8009	6072 : 8010	6072 : 8011	6072 : 8012		
6073 : 8009	6073 : 8010	6073 : 8011	6073 : 8012		
6074 : 8009	6074 : 8010	6074 : 8011	6074 : 8012		
6075 : 8009	6075 : 8010	6075 : 8011	6075 : 8012		
6076 : 8009	6076 : 8010	6076 : 8011	6076 : 8012		
6077 : 8009	6077 : 8010	6077 : 8011	6077 : 8012		
6078 : 8009	6078 : 8010	6078 : 8011	6078 : 8012		

10

20

30

表 D : 化合物 X の化合物 Y との例示的組合せ

【表 D】

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9000	6020 : 9000	6040 : 9000	6060 : 9000
6001 : 9000	6021 : 9000	6041 : 9000	6061 : 9000
6002 : 9000	6022 : 9000	6042 : 9000	6062 : 9000
6003 : 9000	6023 : 9000	6043 : 9000	6063 : 9000
6004 : 9000	6024 : 9000	6044 : 9000	6064 : 9000
6005 : 9000	6025 : 9000	6045 : 9000	6065 : 9000
6006 : 9000	6026 : 9000	6046 : 9000	6066 : 9000
6007 : 9000	6027 : 9000	6047 : 9000	6067 : 9000
6008 : 9000	6028 : 9000	6048 : 9000	6068 : 9000
6009 : 9000	6029 : 9000	6049 : 9000	6069 : 9000
6010 : 9000	6030 : 9000	6050 : 9000	6070 : 9000
6011 : 9000	6031 : 9000	6051 : 9000	6071 : 9000
6012 : 9000	6032 : 9000	6052 : 9000	6072 : 9000
6013 : 9000	6033 : 9000	6053 : 9000	6073 : 9000
6014 : 9000	6034 : 9000	6054 : 9000	6074 : 9000
6015 : 9000	6035 : 9000	6055 : 9000	6075 : 9000
6016 : 9000	6036 : 9000	6056 : 9000	6076 : 9000
6017 : 9000	6037 : 9000	6057 : 9000	6077 : 9000
6018 : 9000	6038 : 9000	6058 : 9000	6078 : 9000
6019 : 9000	6039 : 9000	6059 : 9000	

10

20

30

【実施例】

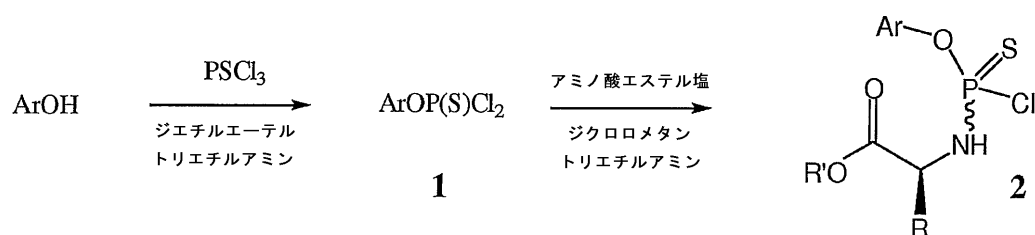
【0205】

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

実施例 1

試薬 1 および試薬 2 の一般的合成

【化 48】



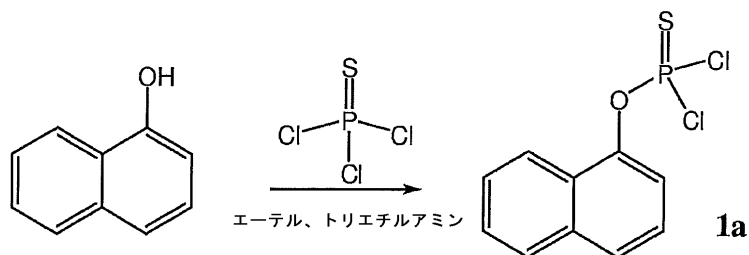
40

【0206】

工程 1 : 1 - ナフチルオキシジクロロホスホチオアート試薬 (1 a) の合成

50

【化 4 9】



磁石攪拌棒を含有する 500 mL の丸底フラスコに、チオ三塩化リン (5.7 g、33.65 mmol) および 1-ナフトール (4.85 g、33.64 mmol) を装荷し、40 mL のジエチルエーテルを加えた。アルゴン雰囲気下、溶液をドライアイス/アセトン浴で冷却した。10 分の冷却の後、トリエチルアミン (4.7 mL、33.7 mmol) を加えた。沈殿物が形成した。混合物を周囲温度に加温し、その後、2 日間攪拌した。沈殿したトリエチルアンモニウム塩酸塩をろ別し、エーテルにより 2 回洗浄した。溶媒を減圧下で除いて、9.8 g の化合物 1a を濁った明黄色オイルとして得た。1a を、さらに精製することなく次工程において使用した。

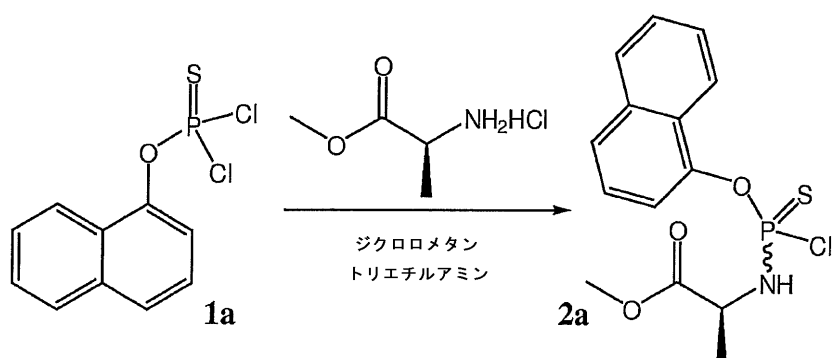
10

【0207】

工程 2: L-アラニンメチルエステルに由来する 1-ナフチルオキシ-クロロホスホオアート試薬 (2a) の合成

20

【化 5 0】



30

1-ナフトール-ジクロロホスホオアート試薬 1a (1.97 g、7.1 mmol) および L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (0.99 g、7.1 mmol) を含有する 250 mL の丸底フラスコに、50 mL のジクロロメタンを加えた。アルゴン雰囲気下における水/氷の温度でトリエチルアミン (1 mL、7.2 mmol) を加えた。反応液を周囲温度に加温し、その後、一晩攪拌した。溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用して除いた。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーを使用し、かつ、20% 酢酸エチル/ヘキサン (hexanes) により溶出して精製した。生成物 2a (1.0 g) を粘性オイルとして得た。³¹P-NMR (CDCl₃、64.78、65.0) (ジアステレオマーのおよそ 1:1 の混合物)。

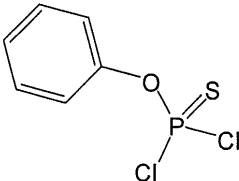
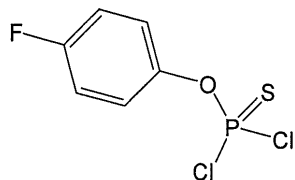
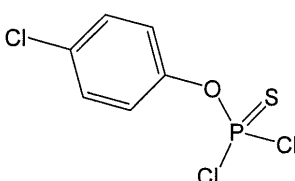
40

【0208】

表 6 および表 7 に示される試薬を、化合物 1a および化合物 2a について記載される手順を使用して、ただし、表 6 に列挙される ArOH 化合物を 1-ナフトールの代わりに用い、かつ、表 7 に列挙されるアミノ酸の塩酸塩を L-アラニンメチルエステル塩酸塩の代わりに用いて調製した。

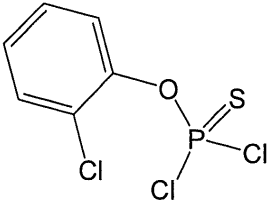
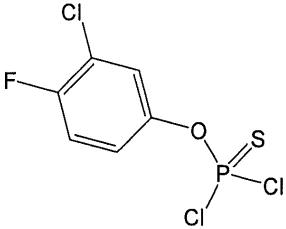
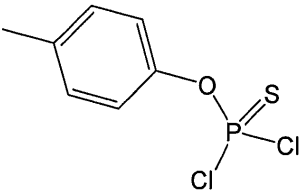
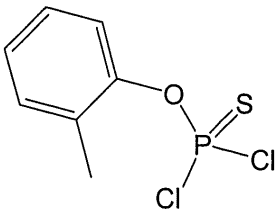
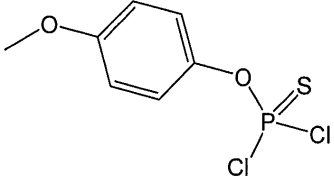
表 6

【表 6】

ArOH	ジクロリダート	試薬番号
フェノール		1b
p-フルオロフェノール		1c
p-クロロフェノール		1d

10

20

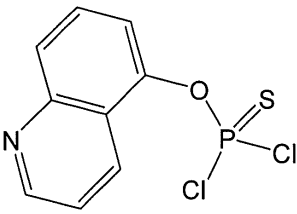
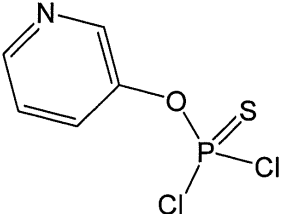
ArOH	ジクロリダート	試薬番号
o-クロロフェノール		1e
p-クロロ-m-クロロ フェノール		1f
p-メチルフェノール		1g
o-メチルフェノール		1h
p-メトキシフェノール		1i

10

20

30

40

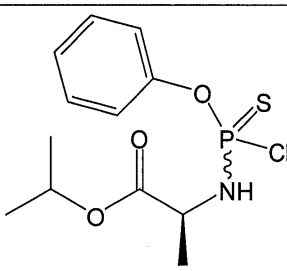
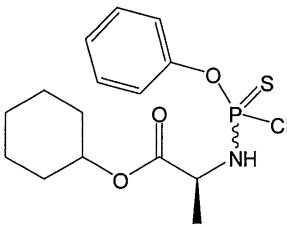
ArOH	ジクロリダート	試薬番号
キノリン-5-オール		1j
ピリジン-3-オール		1k

10

20

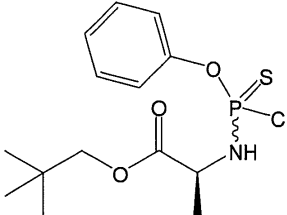
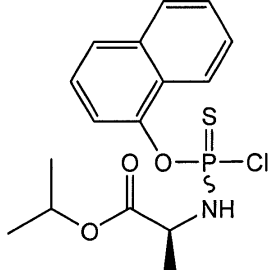
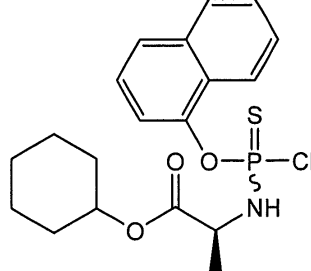
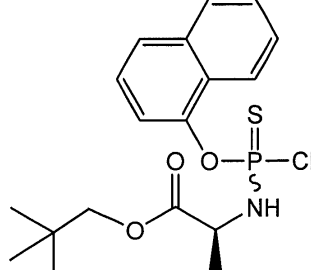
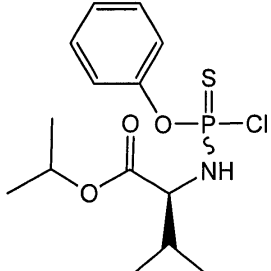
表 7

【表 7】

アミノ酸	アリールオキシアミノ酸 チオホスホクロリダート	試薬番号	³¹ P NMR (CDCl ₃)
L-アラニンイソ プロピルエステル		2b	64.75 (s) 64.65 (s)
L-アラニン シクロヘキシル エステル		2c	64.80 (s) 64.69 (s)

30

40

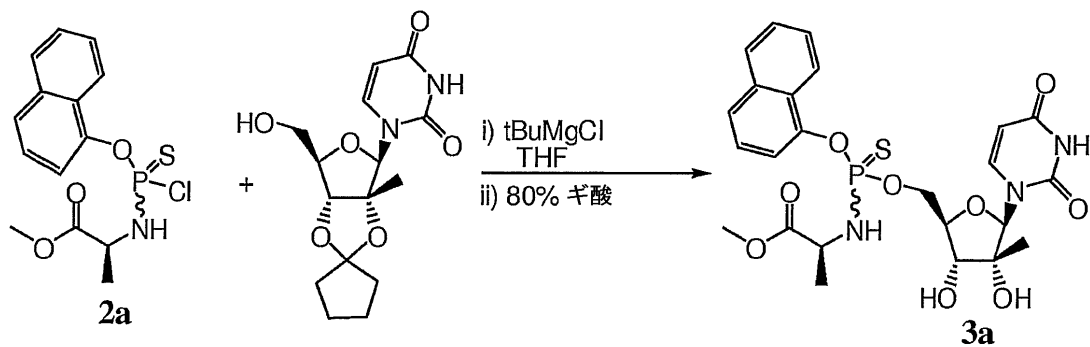
アミノ酸	アリールオキシアミノ酸チオホスホクロリダート	試薬番号	³¹ P NMR (CDCl ₃)
L-アラニン ネオペンチル エステル		2d	64.59 (s) 64.31 (s)
L-アラニン イソプロピル エステル		2e	64.51 (s) 64.23 (s)
L-アラニン シクロヘキシル エステル		2f	64.55 (s) 64.25 (s)
L-アラニン ネオペンチル エステル		2g	64.51 (s) 64.27 (s)
L-バリン イソプロピル エステル		2h	67.72 65.87

【 0 2 0 9 】

実施例 2

2'-C-メチルウリジン5'-(O-(1-ナフチル)-N-(S)-1-(メトキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(3a)の調製

【化 5 1】



10

シクロペンチリジン保護された 2' - C - メチルウリジン (262 mg、0.81 mmol) の 2 mL のテトラヒドロフランにおける溶液をアルゴン下において氷 / 水浴で冷却し、2.1 mL の $t\text{BuMgCl}$ (1 M、2.1 mmol) により処理した。10 分後、試薬 2a (0.83 g、2.4 mmol) を 2 mL のテトラヒドロフラン (THF) における溶液として加えた。反応液を周囲温度で 2 日間撹拌した。その後、さらに 1 mL の $t\text{BuMgCl}$ を加えた (1 mmol)。さらに 2 日間の後、反応液を酢酸エチルおよび水により希釈した。有機層をブラインにより 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。1% メタノール / ジクロロメタンから 10% メタノール / ジクロロメタンへのグラジエントを使用するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0.2 g の残渣を得て、この残渣を、さらに精製することなく使用した。この残渣に 4 mL の 80% 酢酸水溶液を加えた。混合物を、水浴を使用して 50 °C に加熱した。2 時間後、反応液を冷却し、溶媒を減圧下で除いた。1 : 1 のメタノール : トルエンの溶液を残渣に加えた。その後、溶媒を減圧下で除いた。1 : 1 のメタノール : トルエンの溶液の添加および溶媒の除去をさらに 2 回繰り返した。生成物を、ジクロロメタンにおける 4% から 8% へのメタノールのグラジエントによるシリカゲルを使用するクロマトグラフィーの後で単離した。溶媒を除き、残渣をクロロホルムに溶解させ、過剰なヘキサン (hexanes) により処理した。上清をデカンテーションにより除き、残留する固形物を高真空に一晩供した。生成物 3a を無色の固体として単離した (22.2 mg)。 ^{31}P -NMR (CDCl_3 、67.12、67.86) および質量スペクトルデータ (M^+ 、564.5) は、リンのキラル中心におけるジアステレオマーのほぼ 1 : 1 の混合物としての所望の生成物 3a と一致していた。

20

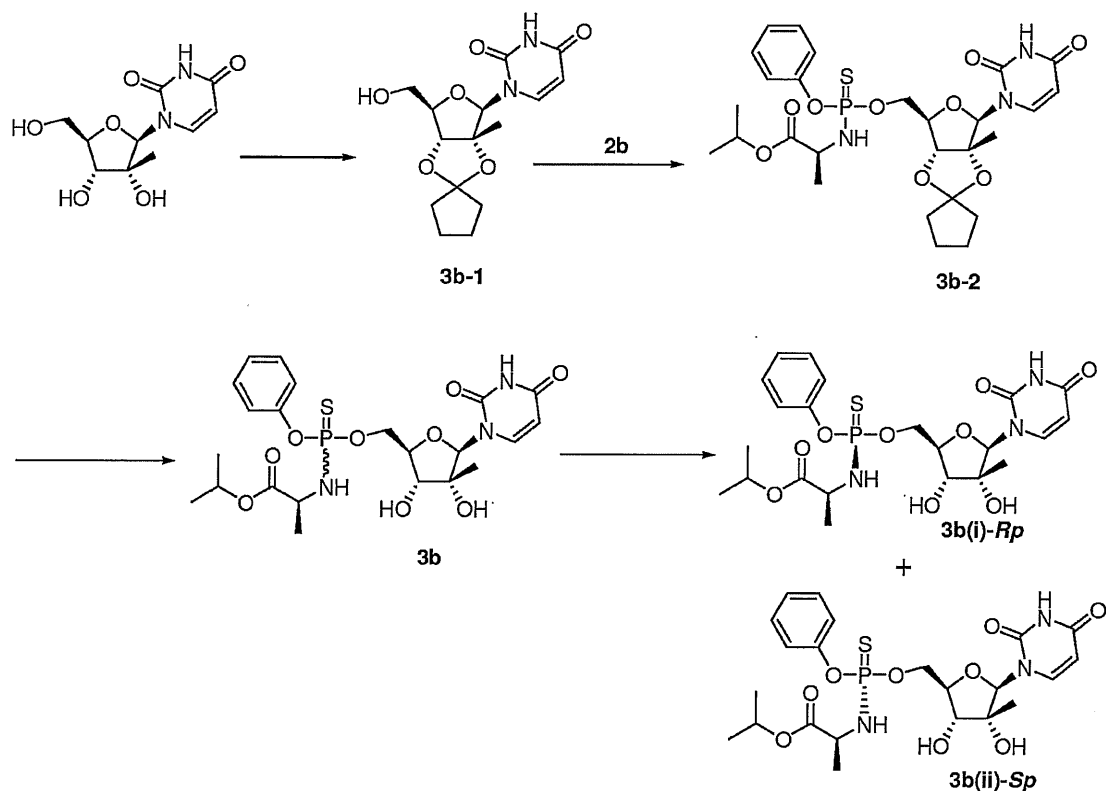
30

【0210】

実施例 3

2' - C - メチルウリジン 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル) チオホスホルアミダート (3b) の調製

【化 5 2】



工程 1：化合物 3 b - 1 - 乾燥 CH_3CN (200 mL) における 2'-メチルウリジン (20 g、77.52 mmol) の懸濁物に、シクロペンタノン (20 mL) およびオルトギ酸トリメチル (20 mL) を加え、その後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (7.4 g、38.76 mmol) を加えた。反応混合物を 40 °で一晩攪拌した。溶媒をエバポレーションした。残渣を酢酸エチルに溶解し、ブラインにより洗浄した。有機層を乾燥し、エバポレーションして、純粋な 3 b - 1 を白色の固体として得た (14.5 g、57.7%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.98, 1.83, 1.68 (m, 8H), 1.30 (s, 3H)。

【 0 2 1 1 】

工程 2：化合物 3 b - 2 - 乾燥 C H ₃ C N (1 0 0 m L) における 3 b - 1 (2 0 g、6 1 . 7 m m o l) の懸濁物に、N - メチルイミダゾール (5 0 m L) および 2 b (8 0 g、2 4 9 . 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 7 0 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を除き、残渣を酢酸エチル (5 0 0 m L) に溶解した。溶液をブラインにより洗浄し、乾燥し、エバポレーションした。残渣をシリカゲルカラムで精製し (石油エーテル (P E) における 2 0 % ~ 5 0 % の酢酸エチル (E A))、3 b - 2 を白色の泡状物として得た (2 つの異性体、1 2 . 5 %、3 3 %)。 ¹ H N M R (C D C l ₃, 4 0 0 M H z) d 8 . 7 9 - 8 . 9 2 (m, 1 H), 7 . 5 5 (m, 1 H), 7 . 3 4 (m, 2 H), 7 . 2 0 (m, 3 H), 6 . 0 9 (d, J = 1 3 . 6 H z, 1 H), 5 . 7 0 - 5 . 6 1 (m, 1 H), 5 . 0 6 - 5 . 0 1 (m, 1 H), 4 . 3 8 - 4 . 0 9 (m, 6 H), 2 . 0 8 (m, 1 H), 1 . 9 6 (m, 1 H), 1 . 7 3 (m, 2 H), 1 . 6 6 (m, 5 H), 1 . 3 9 (m, 3 H), 1 . 2 3 (m, 9 H); ^{3 1} P N M R (C D C l ₃, 1 6 2 M H z) d 6 7 . 6 2, 6 7 . 3 1 .

【0212】

工程3：化合物3b - 化合物3b - 2 (10g、16.4mmol)を100mLの80%ギ酸に懸濁し、反応混合物を50℃で1.5時間撹拌した。溶媒をエバポレーションし、残渣をトルエンと一緒に共エバポレーションして、微量の酸および水を除いた。残渣をRP-HPLC (MeCNおよび水における0.5% HCOOHを移動相として)によって精製し、3bを得た (2つのP-ジステレオマーの混合物、5.6g、63%)。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.79, 7.87 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.59, 5.63 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 - 5.05 (m, 1H), 4.51 - 4.56 (m, 1H), 4.30 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 3.82 - 3.87 (m, 1H), 1.34, 1.38 (2d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17, 1.25 (2d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.24, 1.25 (2s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 68.17, 68.40; ESI-LCMS: m/z 544.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

10

【0213】

工程4：3b(i) - Rpおよび3b(ii) - Spの分離 - 化合物3bを下記の2つの方法によってそのRpジステレオマーおよびSpジステレオマーに分離した：(a) 超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) および (b) 結晶化。

20

【0214】

(a) SFCにより：化合物3b (440mg、約1:1の比率での3b(i) - Rpおよび3b(ii) - Spの両方からなる)をSFCによる分離 (キラルPAK AD、5 μm 、250 * 30mm、25% MeOHおよび75% CO₂を移動相として使用する)に供して、3b(i) - Rp (123.8mg)および3b(ii) - Sp (162.5mg)を白色の固体として得た；3b(i) - Rp： ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.56 - 4.92 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.16 (s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 68.18; ESI-LCMS: m/z = 544 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. 3b(ii) - Sp： ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 2H), 3.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 68.42; ESI-LCMS: m/z = 566 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

30

40

【0215】

(b) 結晶化により：ジステレオマーの混合物 (1:1)としての化合物3b (10g)を100mLのジクロロメタン (DCM) / エーテル (1:3)に溶解した。ヘキサ

50

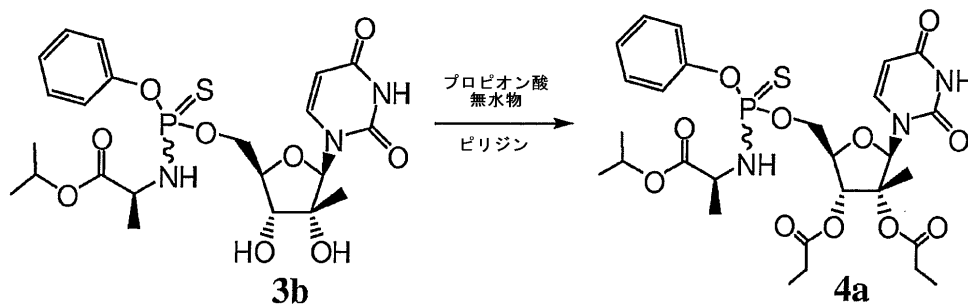
ンを、溶液が濁るまで滴下して加えた。溶液を（室温）RTで5時間、-20で一晩放置した。析出した結晶をDCM/エーテル（1：3 v/v）から再結晶し、もう一度、DCM/エーテル（1：2）から再結晶した。化合物3b（i）-Rp（3g）を純粋な単一ジアステレオマーとして得た。最初の結晶化の後の母液を濃縮し、その後、イソプロパノールに溶解した。ヘキサンを加えた（30体積%）。透明な溶液をRTで一晩放置して、少量の結晶を生じさせ、これを種結晶として使用した。母液をエバポレーションし、ヘキサン/イソプロパノール（4：1）から2回結晶化して、2.3gの3b（ii）-Spを得た。

【0216】

実施例4

2', 3'-O-ジプロピオニル-2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(4a)の調製

【化53】



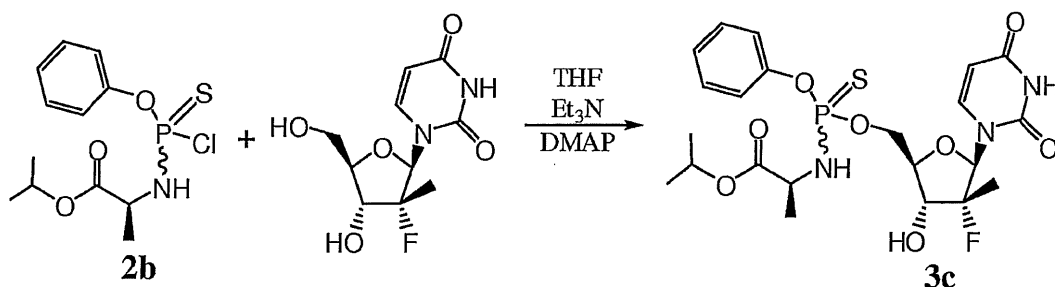
化合物3b（85mg、0.156mmol）を3mLの乾燥ピリジンに溶解した。プロピオン酸無水物（0.1mL、0.624mmol）を加え、混合物を周囲温度で18時間放置した。水（7mL）および酢酸エチル（7mL）を加えた。有機相を分離し、水相を酢酸エチルにより抽出した（5mL、2回）。一緒にした有機抽出液を水、ブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、エバポレーションした。得られたオイルを、ジクロロメタンにおける0%から4%へのメタノールのグラジエントを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ホスホロチオアートを含有する分画物を一緒にし、真空中で濃縮した。水における50%から100%へのメタノールのグラジエントを使用するRP-HPLCによる再精製により、44mgの生成物4aを得た。³¹P-NMR（CDCl₃、67.71、67.74）および質量スペクトル分析（M⁺、654.5）は、リンのキラル中心におけるジアステレオマーのほぼ1：1の混合物としての所望の生成物4aと一致していた。

【0217】

実施例5

2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(3c)の調製

【化54】



10

20

30

40

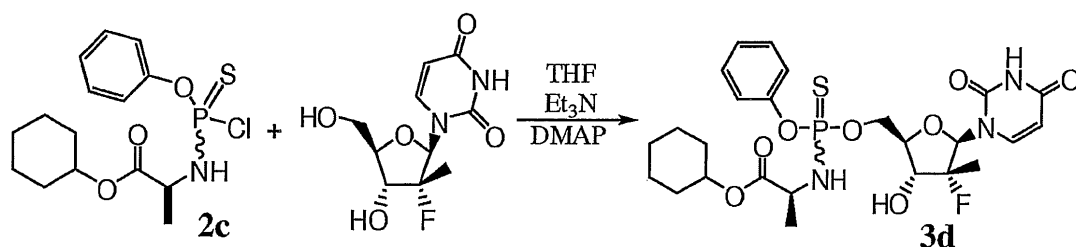
50

2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-メチルウリジン(200mg、0.62mmol)を、N₂下、乾燥THF(20mL)に懸濁した。2bを乾燥THFに溶解した溶液(3mL、3mmol)、DMAP(4-ジメチルアミノピリジン)(100mg、0.9mmol)およびトリエチルアミン(1mL、7mmol)をRTで加えた。反応液を80℃で18時間撹拌した。溶媒を除き、残渣をカラムおよびRP-HPLC(HCOOH系)によって精製して、3cを白色の固体として得た(3.5mg)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.49, 8.31 (m, 1H), 7.49, 7.43 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31, 7.26 (m, 2H), 7.19, 7.11 (m, 3H), 6.17, 6.11 (2d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62, 5.53 (2d, 1H), 4.99, 4.93 (m, 1H), 4.54, 4.27 (m, 2H), 4.08, 4.02 (m, 3H), 3.89, 3.83 (m, 1H), 1.36, 1.22 (m, 6H), 1.20, 1.12 (m, 6H). ³¹P NMR(CDCl₃) δ 68.08, 67.05. LCMS m/z 545.8 (MH⁺).

【0218】

実施例6

2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(シクロヘキソキシカルボニル)エチル)チオホスホラミデート(3d)の調製
【化55】



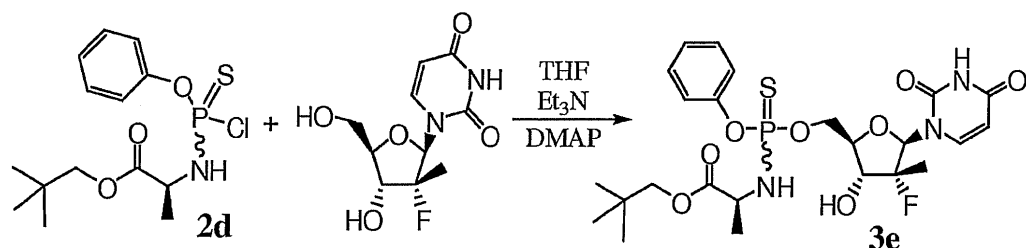
化合物3dを、化合物3cを調製するための手順を使用して、ただし、2cを2bの代わりに用いて調製した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 0.43H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 0.56H), 7.40 (m, 2H), 7.21 (overlap, 3H), 6.68 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.95 (d, J = 7.6 Hz, 0.40H), 5.88 (d, J = 6.8 Hz, 0.60H), 5.57 (s, 0.50H), 5.55 (s, 0.50H), 4.64 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.36 (brs, 1H), 1.34-1.29 (m, 11H). ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 67.96, 67.89; MS m/z 586.2 (MH⁺).

【0219】

実施例7

2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(ネオペントキシカルボニル)エチル)チオホスホラミデート(3e)の調製

【化 5 6】



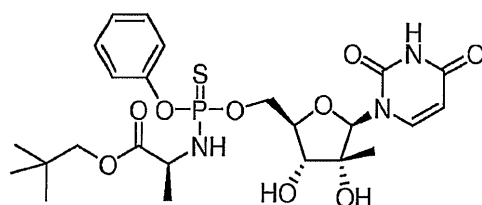
化合物 3 e を、化合物 3 c を調製するための手順を使用して、ただし、2 d を 2 b の代
 わりに用いて調製した。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.77 - 7.66 (q, J = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 5H), 6.13 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.65 - 5.56 (q, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 6H), 0.93 (s, 9H). ³¹P NMR (CD₃OD) δ 66.9, 66.9. MS m/z 574.2 (MH⁺).

【0220】

実施例 8

2'-C-メチルウリジン 5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(ネオペントキシ
 カルボニル)エチル)チオホスホラミダート(3f)の調製

【化 5 7】



2'-C-メチルウリジン(77mg、0.3mmol)を10mLの無水アセトニ
 リルおよび2mLのN-メチルイミダゾールに溶解した。化合物 2 d を加え(0.3g、
 0.9mmol)、混合物を70℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除いた。残渣を3
 0mLの酢酸エチルに溶解し、10%クエン酸(10mL、2回)、水、ブラインにより
 洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物をジクロロメタンにおけるメタノール
 (0%~10%)によるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し
 て、3f(224mg)を明るい黄褐色の固体として得た。分析サンプルを、水における
 10%から95%へのメタノールのグラジエントにおける、Synergy 4u Hy
 dro-RPカラム(Phenomenex)でのRP-HPLC精製によって無色の固
 体として得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 9.90 (bs, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7
 .20 - 7.16 (m, 2H), 5.97 & 5.94 (2s, 1H), 5.65 & 5.52 (2d, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H),
 4.39 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 3H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 1.
 39 - 1.32 (dd, 3H), 1.16 - 1.14 (d, 1H), 0.87 - 0.86 (m, 9H); ³¹P NMR: δ 67.85, 67.16
 (1:1 mixture of diastereomers); ESI-LCMS: m/z 570.4 [M + H]⁺.

【0221】

実施例 9

10

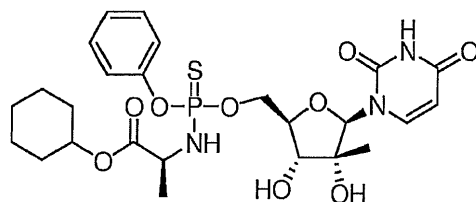
20

30

40

50

2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(シクロヘキソキシカルボニル)エチル)チオホスホラミダート(3g)の調製
【化58】



10

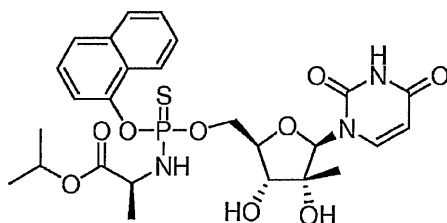
化合物3gを、化合物3fを調製するための手順を使用して、ただし、2cを2dの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (CDCl_3): d 9.40 (bs, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.29-7.11 (m, 5H), 5.95 & 5.92 (2s, 1H), 5.63 & 5.53 (2d, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 1.80-1.05 (m, 17H); ^{31}P NMR: d 67.80, 67.16 (3:4 mixture of diastereomers); ESI-LCMS: m/z 582.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0222】

20

実施例10

2'-C-メチルウリジン5'-(O-(1-ナフチル)-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホラミダート(3h)の調製
【化59】



30

化合物3hを、化合物3fを調製するための手順を使用して、ただし、2eを2dの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (CDCl_3): d 9.10 (bs, 1H), 8.05-7.20 (m, 9H), 5.95 & 5.92 (2s, 1H), 5.38 & 5.33 (2d, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.59-4.28 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 1.36-1.27 (2d, 3H), 1.20-1.11 (m, 6H), 1.06-1.04 (2s, 3H); ^{31}P NMR: d 67.92, 67.28 (2:3 mixture of diastereomers); ESI-LCMS: m/z 592.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

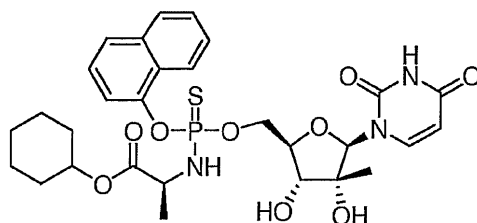
40

【0223】

実施例11

2'-C-メチルウリジン5'-(O-(1-ナフチル)-N-(S)-1-(シクロヘキソキシカルボニル)エチル)チオホスホラミダート(3i)の調製

【化 6 0】



化合物 3 i を、化合物 3 f を調製するための手順を使用して、ただし、2 f を 2 d の代わりに用いて調製した。¹H NMR (CDCl₃): d 9.80 (bs, 1H), 8.05 - 7.30 (m, 9H), 5.92 & 5.91 (2s, 1H), 5.38 - 5.29 (2d, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.59 - 4.32 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.38 - 4.03 (m, 4H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 1.80 - 1.00 (m, 17H); ³¹P NMR: d 67.74, 67.43 (1:1 mixture of diastereomers); ESI-LCMS: m/z 632.5 [M + H]⁺.

10

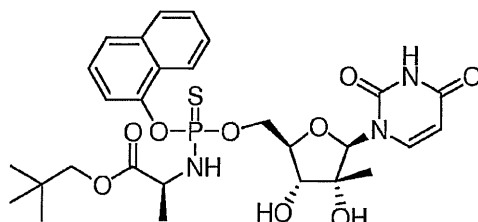
【0224】

実施例 12

2'-C-メチルウリジン5'-(O-(1-ナフチル)-N-(S)-1-(ネオペントキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(3j)の調製

20

【化 6 1】



化合物 3 j を、化合物 3 f を調製するための手順を使用して、ただし、2 g を 2 d の代わりに用いて調製した。¹H NMR (CDCl₃): d 9.80 (bs, 1H), 8.05 - 7.30 (m, 9H), 5.90 & 5.87 (2s, 1H), 5.38 & 5.30 (2d, 1H), 4.60 - 3.60 (m, 9H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 1.41 & 1.39 (2d, 3H), 1.08 & 1.06 (2s, 3H), 0.87 & 0.86 (2s, 9H); ³¹P NMR: d 68.01, 67.35 (1:1 mixture of diastereomers); ESI-LCMS: m/z 620.8 [M + H]⁺.

30

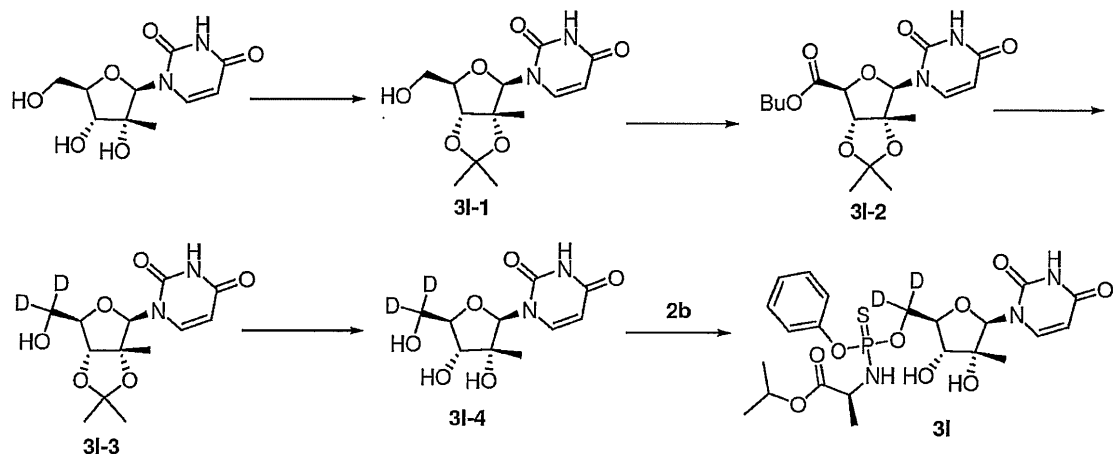
【0225】

実施例 13

5'-重水素化 2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(3l)の調製

40

【化 6 2】



10

工程 1. 化合物 3 l - 1 - アセトン (1 0 0 m L) における 2' - C - メチルウリジン (2 . 5 0 g 、 7 . 6 m m o l) の懸濁物に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 . 7 6 g 、 9 . 2 m m o l) および 2 , 2 - ジメトキシプロパン (2 0 m L) を加えた。混合物を R T で 1 6 時間攪拌した。その後、飽和 NaHCO_3 を加えて、pH をおよそ 6 ~ 7 の間に調節した。懸濁物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し (D C M における 5 % ~ 7 % の M e O H) 、3 l - 1 を白色の固体として得た (2 . 3 0 g 、 8 2 %) 。

20

【 0 2 2 6 】

工程 2. 化合物 3 l - 2 - 無水 D C M (5 0 m L) における 3 l - 1 (2 . 3 0 g 、 7 . 7 m m o l) の溶液に二クロム酸ピリジニウム (P D C) (5 . 8 0 g 、 1 5 . 4 m m o l) を加え、その後、無水酢酸 (7 . 8 7 g 、 7 7 . 1 8 m m o l) および tert - ブチルアルコール (1 1 . 4 0 g 、 1 5 4 . 0 m m o l) を加えた。得られた溶液を R T で 3 時間攪拌した。混合物を非常に短いシリカゲルカラムに負荷し、E A により溶出した。3 l - 2 を含有する分画物を一緒にし、濃縮した。E A / ヘキサン (h e x a n e s) (1 : 1 ~ 3 : 2) によるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3 l - 2 を白色の泡状物として得た (2 . 0 7 g 、 7 3 %) 。

【 0 2 2 7 】

工程 3. 化合物 3 l - 3 - NaBD_4 (1 . 1 0 g 、 2 6 . 2 2 m m o l) を 3 l - 2 (2 . 0 7 g 、 6 . 9 m m o l) の溶液に R T で加え、得られた混合物を 8 0 ° で一晩攪拌した。反応を 0 ° で酢酸 (A c O H) により停止させた。混合物を E A により希釈し、ブラインにより洗浄した。有機相を乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (D C M における 2 % ~ 5 % の M e O H) によって精製して、3 l - 3 を白色の泡状物として得た (8 5 4 m g 、 5 0 . 8 3 %) 。

30

【 0 2 2 8 】

工程 4. 化合物 3 l - 4 - 化合物 3 l - 3 (8 5 0 m g 、 2 . 8 m m o l) を 0 ° で 9 5 % トリフルオロ酢酸 (T F A) / 5 % 水に溶解し、その後、R T で 3 0 分間攪拌した。溶媒をエバポレーションし、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー (D C M における 5 % ~ 1 0 % の M e O H) によって精製して、3 l - 4 を得た (6 6 3 m g 、 9 0 %) 。

40

^1H NMR (CD_3OD , 4 0 0 M H z) δ 8 . 1 6 (d , 1 H) , 5 . 9 8 (s , 1 H) , 5 . 6 9 (d , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 1 3 (s , 3 H) ; E S I - M S : m / z 2 6 1 . 1 [M + H] $^+$.

【 0 2 2 9 】

工程 5. 化合物 3 l - 無水アセトニトリル (1 . 0 m L) における 3 l - 4 (1 5 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l) の懸濁物に N - メチルイミダゾール (0 . 5 m L) を加え、その後、2 b (1 . 7 m m o l 、 CH_3CN における 1 M) を R T で加えた。得られた溶液を R T で 2 4 時間攪拌した。混合物を E A により希釈し、濃縮した。残渣を R P - H P L C

50

(MeCNおよび水における0.5 HCOOH)によって精製して、31を白色の固体として得た(2つの異性体、122mg、39%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.79, 7.87 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.38 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.59, 5.62 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99 - 5.01 (m, 1H), 4.10 - 4.12 (m, 2H), 3.82 - 3.84 (m, 1H), 1.34, 1.38 (2d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24, 1.25 (2s, 3H), 1.17, 1.26 (2d, J = 6.0 Hz, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.42, 68.21; ESI-LCMS: m/z 546.1 [M + H]⁺.

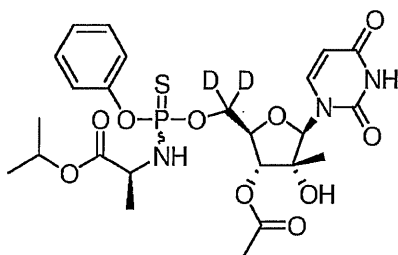
10

【0230】

実施例14

3'-O-アセチル-5'-重水素化2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(4d)の調製

【化63】



20

乾燥ピリジン(50mL)における31(750mg、1.38mmol)の懸濁物に無水酢酸(704mg、6.9mmol)を加えた。反応混合物を35で16時間加熱した。反応を水により停止させ、溶媒を除いた。残渣をシリカゲルカラムで精製して(DCMにおける1%~3%のMeOH)、4dを白色の固体として得た(710mg、88%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.78, 7.84 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.38 (m, 5H), 5.99, 6.02 (2s, 1H), 5.59, 5.61 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13, 5.17 (2d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 3H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.35, 1.38 (2d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.24 (m, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 68.90, 68.23; ESI-LCMS: m/z = 585.9 [M + H]⁺.

30

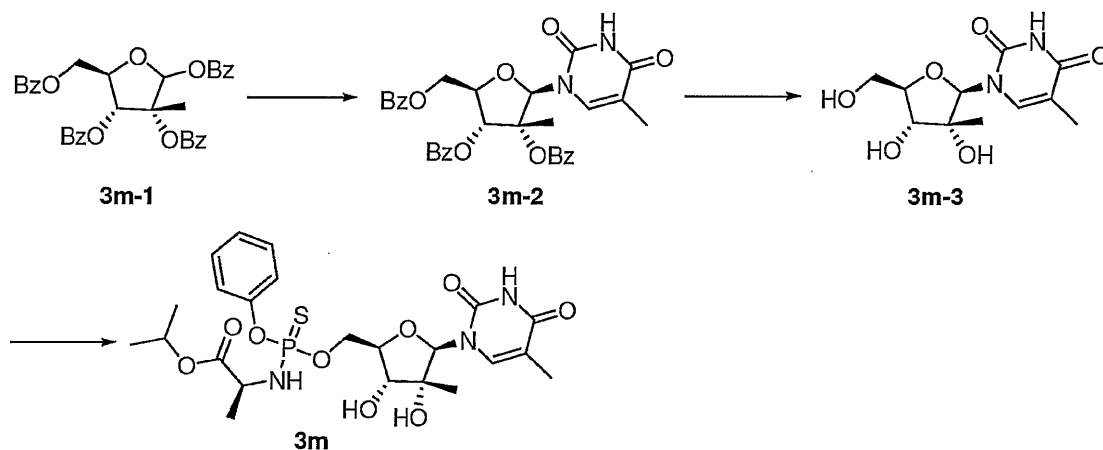
【0231】

実施例15

2'-C-メチルチミジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(3m)の調製

40

【化 6 4】



10

工程 1. 化合物 3m-2 - アセトニトリル (27 mL) におけるチミン (0.869 g、5.63 mmol) の懸濁物に、N, O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (5 mL) を加え、混合物を 2 時間還流した。得られた溶液を周囲温度に冷却し、アセトニトリル (10 mL) における 3m-1 (2.0 g、3.45 mmol) の溶液を加えた。その後、 SnCl_4 (1.6 mL、13.6 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を 100 °C に 5 時間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却し、固体 NaHCO_3 を加え、最少量の氷を混合物に加えた。反応混合物を部分濃縮し、EA により希釈し、 NaHCO_3 の冷飽和水溶液で処理した。塩をセライトで過し、EA により抽出した。有機相を NaHCO_3 の飽和水溶液およびブラインにより順次洗浄し、無水 Na_2SO_4 によって乾燥し、乾固するまで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し (CH_2Cl_2 において 0 % ~ 20 % の EA)、3m-2 (1.6 g、85 %) を白色の固体として得た。

20

【0232】

工程 2. 化合物 3m-3 - 化合物 3m-2 (1.6 g、2.74 mmol) をメタノール性アンモニア (120 mL、0 °C で飽和させたもの) に溶解した。混合物を RT で 20 時間撹拌した。溶液を、乾固するまでエバポレーションし、残渣をシリカゲルカラムで精製して ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 100 : 1 \sim 50 : 1$)、3m-3 を明黄色の泡状物として得た (620 mg、83.1 %)。 ^1H NMR (MeOD , 400 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.80 ~ 3.76 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

30

【0233】

工程 3. 化合物 3m - 無水 CH_3CN (3 mL) における 3m-3 (150 mg、0.55 mmol) の懸濁物に、N - メチルイミダゾール (0.4 mL) を加え、その後、無水 CH_3CN (1 mL) における 2b (530 mg、1.65 mmol) を加えた。得られた溶液を RT で 12 時間撹拌した。反応を水により停止させ、溶媒を除いた。残渣を RP - HPLC (MeCN および水における 0.5 % HCOOH) によって精製して、化合物 3m を白色の固体として得た (2 つの異性体、43 mg、14.0 %)。 ^1H NMR (MeOD , 400 MHz) δ 7.54, 7.64 (2s, 1H), 7.16 ~ 7.36 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.02 ~ 4.94 (m, 1H), 4.56 ~ 4.52 (m, 1H), 4.43 ~ 4.29 (m, 1H), 4.17 ~ 4.02 (m, 2H), 3.94 ~ 3.84 (m, 1H), 1.81, 1.84 (2s, 3H), 1.31, 1.36 (2d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 ~ 1.23 (m, 6H), 1.15 (s, 3H); ^{31}P NMR (MeOD , 162 MHz) δ 69.17, 68.68; ESI - LCMS: $m/z = 558$

40

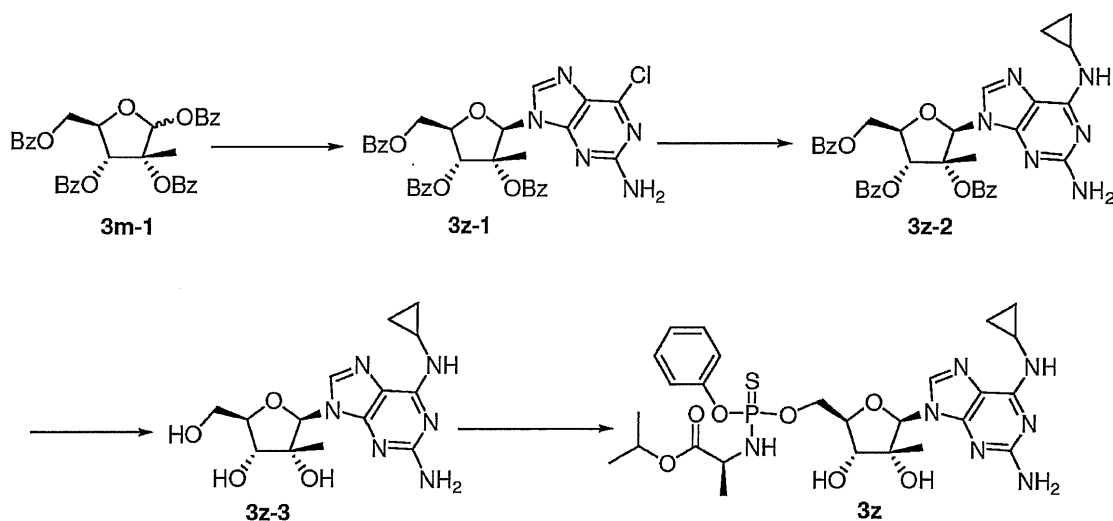
50

. 1 [M + H] ⁺ .

【 0 2 3 4 】

実施例 1 6

1 - (2 - アミノ - 6 - シクロプロピルアミノプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル -
- D - リボフラノース 5 - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボ
ニル) エチル) チオホスホルアミダート (3 z) の調製
【 化 6 5 】



工程 1 . 化合物 3 z - 1 - 無水 Me C N (3 0 0 m L) における化合物 3 m - 1 (2 0 . 0 g 、 3 4 . 4 7 m m o l) および 6 - クロロ - 2 - アミノプリン (5 . 9 0 g 、 3 4 . 9 1 m m o l) の溶液に、 1 , 8 - ジアザビシクロウンデカ - 7 - エン (D B U) (1 5 . 8 g 、 1 0 3 . 9 m m o l) を 0 で加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌し、その後、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (T M S O T f) (2 7 . 0 m L 、 1 3 7 . 8 m m o l) を滴下して加えた。攪拌をさらに 3 0 分間続け、その後、混合物を 7 0 に加熱し、 1 8 時間攪拌した。その後、反応液を R T に冷却し、 E A により希釈した。溶液を飽和 N a H C O ₃ およびブラインにより洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、その後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (P E における 2 0 % ~ 4 0 % の E A) によって精製し、その後、 R P - H P L C (Me C N および水における 0 . 5 % H C O O H) によって精製して、化合物 2 3 - 2 を白色の固体として得た (5 . 4 g 、 2 5 . 6 %) 。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) δ 8 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 9 7 - 8 . 0 5 (m , 4 H) , 7 . 8 2 - 7 . 8 5 (m , 2 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 6 (m , 3 H) , 7 . 3 9 - 7 . 5 3 (m , 4 H) , 7 . 1 8 - 7 . 3 7 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (b r s , 2 H) , 6 . 6 1 (s , 1 H) , 5 . 9 4 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 7 0 - 4 . 8 9 (m , 3 H) , 1 . 5 8 (s , 3 H) .

【 0 2 3 5 】

工程 2 . 化合物 3 z - 2 の調製 - 化合物 3 z - 1 (1 0 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) および T H F (1 0 m L) を乾燥フラスコに入れ、その後、シクロプロピルアミン (1 . 6 1 g 、 2 8 . 2 1 m m o l) を加えた。添加後、混合物を一晩、加熱還流した。その後、溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラム (D C M における 2 % ~ 1 0 % の M e O H) によって精製して、 3 z - 2 を白色の固体として得た (8 2 m g 、 7 7 . 6 %) 。

【 0 2 3 6 】

工程 3 . 化合物 3 z - 3 - 化合物 3 z - 2 (4 0 2 m g 、 0 . 6 2 m m o l) をメタノール性アンモニア (2 0 m L 、 0 で飽和させたもの) に溶解し、混合物を R T で 1 2 時間攪拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムで精製して (D C M における 2 % ~ 1 0 % の M e O H) 、 3 z - 3 を白色の固体として得た (1 4 9 m g 、 7 2 . 4 %) 。 ¹ H

NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J_1 = 12.8 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 0.79 - 0.98 (m, 2H), 0.61 - 0.70 (m, 2H); ESI-LCMS: m/z 337.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 360.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0237】

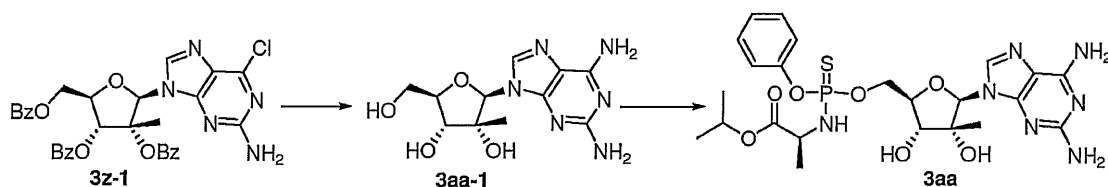
工程4. 化合物3z - 無水アセトニトリル (1.0 mL) における3z - 3 (110 mg、0.33 mmol) の撹拌された懸濁物に、N - メチルイミダゾール (0.5 mL) を加え、その後、2b (1.05 g、3.273 mmol、MeCNにおける1M) をRTでゆっくり加えた。得られた溶液を50 で4時間撹拌し、その後、EAにより希釈した。溶液を、10% AcOH / H_2O 、ブライン、5% NaHCO_3 水溶液により洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除き、残渣をRP - HPLC (MeCNおよび水における0.5% HCOOH) によって精製して、3zを白色の固体として得た (2つの異性体、131 mg、64%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.96, 8.00 (2s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 5H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 5.96, 5.99 (2s, 1H), 4.92 - 4.98 (m, 1H), 4.37 - 4.57 (m, 2H), 4.04 - 4.23 (m, 3H), 2.91 (br, 1H), 1.36, 1.32 (2d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.23 (m, 7H), 0.96, 0.99 (2s, 3H), 0.87 - 0.90 (m, 2H), 0.63 - 0.69 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 68.53, 68.38; ESI-LCMS: m/z 622.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 644.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0238】

実施例17

1 - (2, 6 - ジアミノプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル - D - リボフラノース5 - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル) チオホスホルアミダート (3aa) の調製

【化66】



工程1. 化合物3aa - 1 - 化合物3z - 1 (1.01 g、1.56 mmol) を密封容器においてアンモニア水 (28%、40 mL) およびジオキサン (4 mL) に懸濁した。混合物を100 で一晩加熱した。その後、溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムで精製して (DCMにおける2% ~ 10%のMeOH)、3aa - 1を白色の固体として得た (418 mg、88.9%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.01 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (d, J_1 = 12.8 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z 297.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0239】

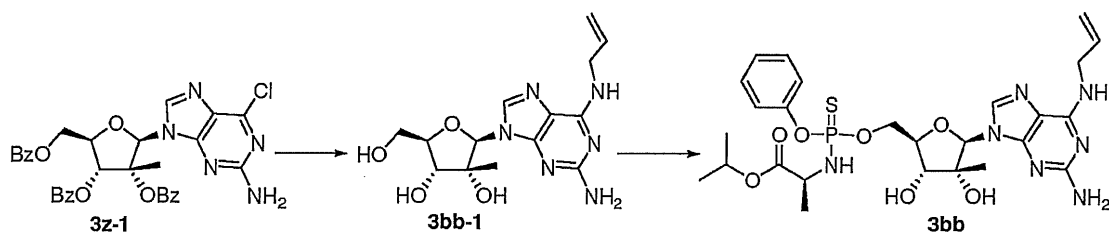
工程2. 化合物3aa - 無水アセトニトリル (1.0 mL) における3aa - 1 (62 mg、0.20 mmol) の撹拌された懸濁物に、N - メチルイミダゾール (0.5 mL

を加え、その後、2b (652 mg、2.02 mmol、MeCNにおける1M)をRTでゆっくり加えた。得られた溶液をRTで24時間撹拌した。溶液をEAにより希釈し、10% AcOH/H₂O、ブライン、5% NaHCO₃水溶液により洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除き、残渣をRP-HPLC (MeCNおよび水における0.5% HCOOH) によって精製して、3aaを白色の固体として得た (31 mg、25.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.781, 7.83 (2s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.58-6.78 (m, 3H), 5.81-5.83 (m, 3H), 5.32-5.43 (m, 1H), 5.19, 5.20 (2s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 2H), 3.87-4.15 (m, 3H), 1.24-1.26 (m, 3H), 1.08-1.15 (m, 6H), 0.83, 0.84 (2s, 3H); ³¹P NMR (DMSO-d₆, 162 MHz) δ 68.19, 67.90; ESI-LCMS: m/z 589.1 [M + H]⁺, 604.1 [M + Na]⁺.

【0240】

実施例18

1-(2-アミノ-6-アリルアミノプリン-9-イル)-2-C-メチル-D-リボフラノース5-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホラミダート(3bb)の調製
【化67】



工程1. 化合物3bb-1-THF (30 mL)における3z-1 (802 mg、1.27 mmol)およびアリ(allyl)アミン (7.26 g、127.3 mmol)の混合物を一晩還流した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムで精製して(DCMにおける2%~10%のMeOH)、粗3bb-1を得た(405 mg)。これを20 mLのメタノール性アンモニア(0で飽和させたもの)に溶解した。混合物をRTで12時間撹拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムで精製して(DCMにおける2%~10%のMeOH)、3bb-1を白色の固体として得た(153 mg、35.9%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 5.92-6.03 (m, 2H), 5.27 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.18-4.24 (m, 3H), 4.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z 337.1 [M + H]⁺.

【0241】

工程2. 化合物3bb-無水アセトニトリル(1.0 mL)における3bb-1 (200 mg、0.59 mmol)の撹拌された懸濁物に、N-メチルイミダゾール(0.5 mL)を加え、その後、2b (573 mg、1.79 mmol、MeCNにおける1M)をRTで加えた。得られた溶液をRTで24時間撹拌し、その後、EAにより希釈した。溶液を、10% AcOH/H₂O、ブラインおよび5% NaHCO₃水溶液により洗浄した。有機溶液を乾燥し、濃縮した。残渣をRP-HPLC (MeCNおよび水における0.5% HCOOH) によって精製して、3bbを白色の固体として得た(2つの異性体、155 mg、40.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.

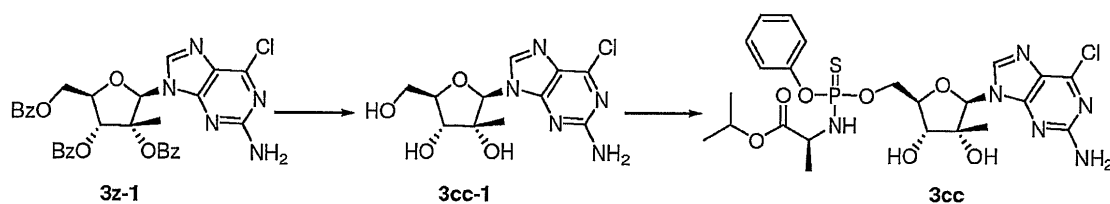
9.4, 7.98 (2s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 4H), 7.18 - 7.28 (m, 1H), 5.96 - 6.09 (m, 2H), 5.27, 5.31 (2s, 1H), 5.15, 5.17 (2d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.96 (m, 1H), 4.35 - 4.57 (m, 2H), 4.01 - 4.28 (m, 5H), 1.32, 1.36 (2d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 - 1.25 (m, 6H), 0.97 (2s, 3H); ^3P NMR (CD_3OD , 160 MHz) d 68.51, 68.40; ESI-LCMS: m/z 622.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 644.1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

【0242】

実施例 19

1 - (2 - アミノ - 6 - クロロプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル - D - リボフラノース 5 - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル) チオホスホルアミダート (3cc) の調製

【化 68】



工程 1. 化合物 3cc-1 - 化合物 3z-1 (506 mg、0.79 mmol) を 100 mL のメタノール性アンモニアに溶解し、混合物を RT で 12 時間撹拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムで精製して (DCM における 2% ~ 10% の MeOH)、3cc-1 を白色の固体として得た (204 mg、収率: 79.9%)。

【0243】

工程 2. 化合物 3cc - 無水アセトニトリル (1.0 mL) における 3cc-1 (198 mg、0.63 mmol) の撹拌された懸濁物に、N - メチルイミダゾール (0.5 mL) を加え、その後、2b (611 mg、1.904 mmol、MeCN における 1M) を RT で加えた。得られた溶液を 30 ~ 40 で 12 時間撹拌し、その後、EA により希釈した。溶液を、10% AcOH / H_2O 、ブラインおよび 5% NaHCO_3 により洗浄した。有機相を乾燥し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (MeCN および水における 0.5% HCOOH) によって精製して、3cc を白色の固体として得た (118 mg、31.6%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) d 8.25, 8.28 (2s, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 4H), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 6.02, 6.05 (2s, 1H), 4.93 - 4.98 (m, 1H), 4.40 - 4.54 (m, 2H), 4.20 - 4.27 (m, 2H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 1.15 - 1.35 (m, 9H), 0.99, 1.01 (2s, 3H); ^3P NMR (CD_3OD , 162 MHz) d 68.66, 68.53; ESI-LCMS: m/z 601.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0244】

実施例 20

2' - C - メチルウリジン 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) イソブチル) チオホスホルアミダート (3n) の調製

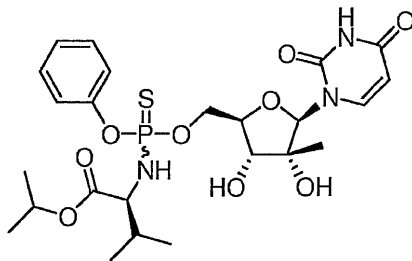
10

20

30

40

【化 6 9】



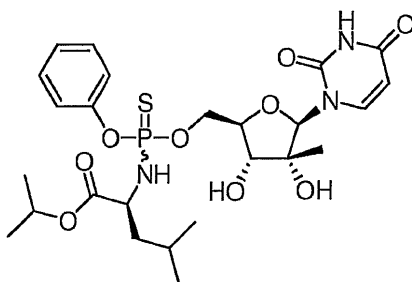
MeCN (1 mL) および N - メチルイミダゾール (0.7 mL) における 2' - C -
 メチルウリジン (150 mg、0.581 mmol) の溶液に、2 h (651 mg、1.
 86 mmol) を加えた。混合物を RT で 3 日間撹拌した。溶媒を除き、残渣を RP - H
 PLC (MeCN および水における 0.1% HCOOH) によって精製して、3 n を白色
 の固体として得た (2 つの異性体、22 mg、6.6%)。¹H NMR (CD₃OD
 , 400 MHz) d 7.76, 7.78 (2 d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.35 (m, 5H), 5.95, 5.97 (2 s,
 1H), 5.56, 5.63 (2 d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95 - 5.03 (m, 1H), 4.44 - 4.56 (m, 1H), 4.3
 0 - 4.41 (M, 1H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 3.75 -
 3.90 (m, 2H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.12 - 1.
 25 (m, 6H), 1.11, 1.15 (2 s, 3H), 0.87 - 0.
 97 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) d 7
 0.38, 69.13; ESI - LCMS: m/z 572 [M + H]⁺.

【0245】

実施例 21

2' - C - メチルウリジン 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシ
 カルボニル) イソペンチル) チオホスホリアミデート (3 o) の調製

【化 7 0】



化合物 3 o を、化合物 3 n を調製するための手順を使用して、ただし、2 i を 2 h の代
 わりに用いて調製した。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) d 7.
 77, 7.84 (2 d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.35
 (m, 5H), 5.96 (2 s, 1H), 5.57, 5.62 (2 d,
 J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.98 (m, 1H), 4.4
 6 - 4.53 (m, 1H), 4.28 - 4.42 (m, 1H), 3.97 -
 4.12 (m, 2H), 3.80 (2 s, 1H), 1.58 - 1.81 (m,
 1H), 1.48 - 1.56 (m, 2H), 1.20 - 1.23 (m,
 6H), 1.13 (2 s, 3H), 0.81 - 0.92 (m, 6H);
³¹P NMR (CD₃OD, 400 MHz) d 68.56, 69.15
 ; ESI - MS: m/z 586 [M + H]⁺, m/z 608 [M
 + Na]⁺.

【0246】

10

20

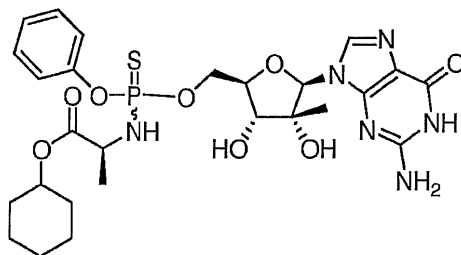
30

40

50

実施例 2 2

2' - C - メチルグアノシン 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (シクロヘキソキシルカルボニル) エチル) チオホスホルアミダート (3 s) の調製
【化 7 1】



10

無水アセトニトリル (1 . 5 m L) における市販の 2' - C - メチルグアノシン (1 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の撹拌された懸濁物に、N - メチルイミダゾール (0 . 5 6 m L 、 6 . 8 m m o l 、 2 0 当量) を加え、その後、2 c (3 0 3 m g 、 0 . 8 4 m m o l 、 M e C N における 1 M) を R T で加えた。得られた溶液を 4 0 °C で 3 時間撹拌し、その後、E A により希釈した。溶液を 1 0 % A c O H / H₂O およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水 N a₂S O₄ で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムで精製した (D C M における 3 % ~ 7 % の M e O H) 。集められた分画物を濃縮し、シリカゲルカラムで再精製し (D C M における 2 % ~ 5 % の M e O H) 、 (1 2 7 . 8 m g 、 6 1 . 2 %) の 3 s を白色の固体として得た。
¹H N M R (D M S O - d₆ , 4 0 0 M H z) δ 1 0 . 6 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 0 1 (m , 4 H) , 6 . 5 6 - 6 . 4 8 (m , 3 H) , 5 . 7 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 5 . 4 2 & 5 . 3 5 (2 d , e a c h J = 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 1 6 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 2 - 3 . 9 3 (m , 6 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 8 (m , 5 H) , 1 . 3 3 - 1 . 1 6 (m , 1 2 H) , 0 . 7 9 (s , 3 H) ; ³¹P N M R (D M S O - d₆) δ 6 8 . 0 7 , 6 7 . 7 1 ; E S I - L C M S : m / z = 6 2 3 . 1 [M + H]⁺ .

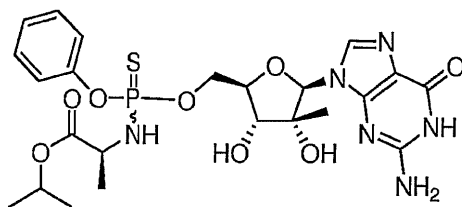
20

30

【 0 2 4 7 】

実施例 2 3

2' - C - メチルグアノシン 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシルカルボニル) エチル) チオホスホルアミダート (3 r) の調製
【化 7 2】



40

化合物 3 r を、化合物 3 s を調製するための手順を使用して、ただし、2 b を 2 c の代わりに用いて調製した。
¹H N M R (D M S O - d₆ , 4 0 0 M H z) δ 1 0 . 6 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 4 (m , 4 H) , 6 . 6 2 - 6 . 4 8 (m , 3 H) , 5 . 7 4 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 5 . 4 2 & 5 . 3 3 (2 d , e a c h J = 6 . 8 H z , 1 H) , 5 . 1 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 8 4 - 3 . 7 7 (m , 1 H) , 4 . 4 2 - 3 . 8 5 (m , 5 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 (m , 1 2

50

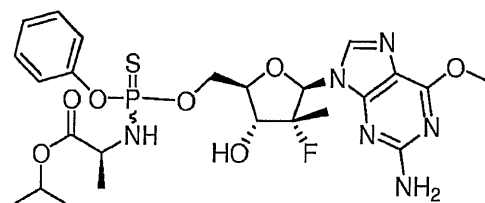
H), 0.81 & 0.8 (2s, 3H); $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (DMSO- d_6) d 68.23, 67.64; ESI-LCMS: m/z = 583.4 [M + H] $^+$.

【0248】

実施例 24

2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチル-6-メトキシグアノシン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)-チオホスホルアミダート(3t)の調製

【化73】



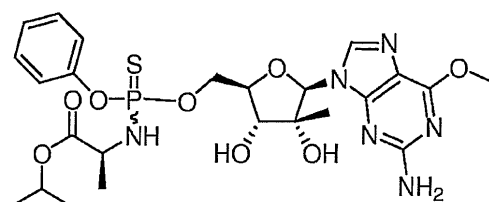
化合物3tを、化合物3sを調製するための手順を使用して、ただし、2bを2cの代わりに用いて、かつ、2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチル-6-メトキシグアノシンを2'-C-メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) d 7.96 & 9.95 (2s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 6.57 (br s, 2H), 6.1 & 6.05 (2d, each J = 8.8 Hz, 1H), 5.75 (br s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.45-4.04 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.24-1.13 (m, 3H), 1.12-1.03 (m, 9H); $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (DMSO- d_6) d 68.21, 67.82; ESI-LCMS: m/z = 599.4 [M + H] $^+$.

【0249】

実施例 25

1-(2-アミノ-6-メトキシプリン-9-イル)-2-C-メチル-D-リボフラノース5-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)-チオホスホルアミダート(3u)の調製

【化74】



化合物3uを、化合物3sを調製するための手順を使用して、ただし、2bを2cの代わりに用いて、かつ、1-(2-アミノ-6-メトキシプリン-9-イル)-2-C-メチル-D-リボフラノースを2'-C-メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) d 7.93 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.86 (d, each J = 5.2 Hz, 1H), 5.43, 5.32 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.36-4.04 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 3H), 1.19-1.06 (m, 6H), 0.

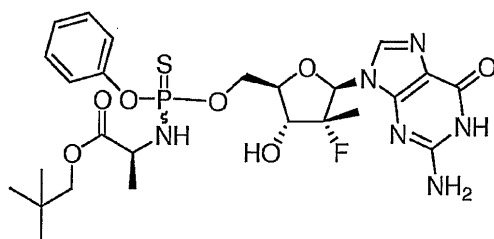
8 - 0.78 (m, 3H); ^3P NMR (DMSO- d_6) d 68.21, 67.65; ESI-LCMS: m/z = 597.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0250】

実施例 26

2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルグアノシン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(ネオペンチカルボニルエチル)チオホスホリアミダート(3q)の調製

【化75】



10

化合物3qを、化合物3sを調製するための手順を使用して、ただし、2dを2cの代わりに用いて、かつ、2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-メチルグアノシンを2'-C-メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) d 10.66 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.72-6.56 (m, 3H), 6.00, 5.95 (2d, J = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 4.43-3.92 (m, 5H), 3.76-3.53 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.84, 0.81 (2s, 8H); ^3P NMR (DMSO- d_6) d 68.09, 68.03; ESI-LCMS: m/z = 613.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

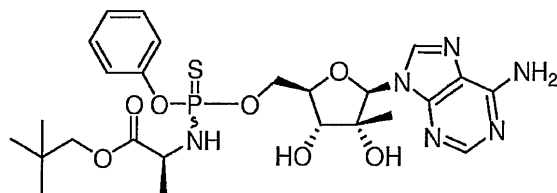
30

【0251】

実施例 27

2'-C-メチルアデノシン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(ネオペンチカルボニル)エチル)チオホスホリアミダート(3dd)の調製

【化76】



40

化合物3ddを、化合物3sを調製するための手順を使用して、ただし、2dを2cの代わりに用いて、かつ、2'-C-メチルアデノシンを2'-C-メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) d 8.22, 8.2 (2s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36-7.13 (m, 6H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.97, 5.94 (2s, 1H), 5.40, 5.34, 5.31 (3d, J = 6.8, 6.8, 6.0 Hz, 2H), 4.39-3.99 (m, 5H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.42 (d, J = 10.4 Hz,

50

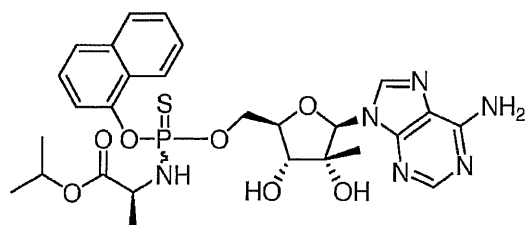
1 H), 1.27 - 1.23 (m, 3 H), 0.83, 0.77 (2 s, 4 H), 0.77, 0.76 (2 s, 8 H); ^3P NMR (DMSO- d_6) δ 68.15, 67.74; ESI-LCMS: m/z = 595.0 [M + H] $^+$.

【0252】

実施例 28

2'-C-メチルアデノシン5'-(O-(1-ナフチル)-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホリアミダート(3ee)の調製

【化77】



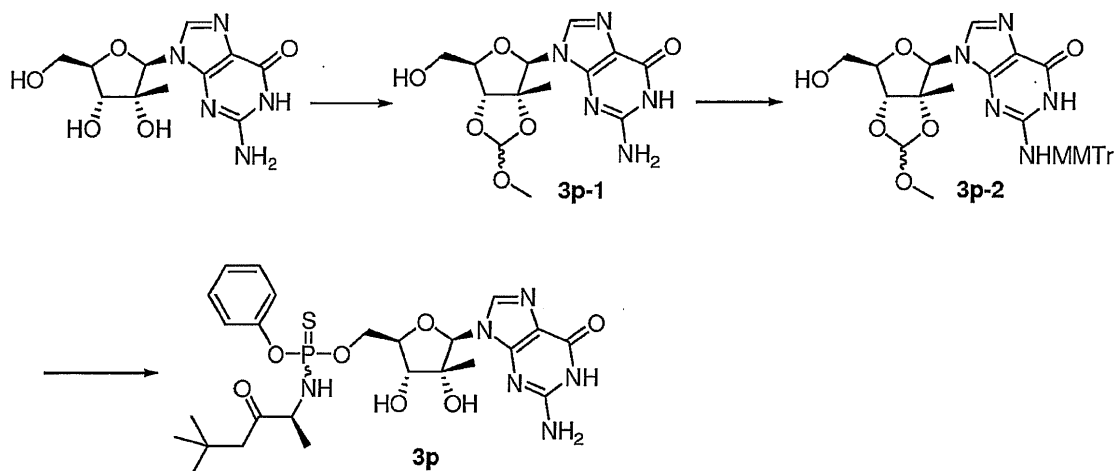
化合物3ddを、化合物3sを調製するための手順を使用して、ただし、2eを2cの代わりに用いて、かつ、2'-C-メチルアデノシンを2'-C-メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.28, 8.24 (2 s, 1 H), 8.12 - 8.06 (m, 2 H), 7.93 - 7.91 (m, 1 H), 7.29 - 7.68 (m, 1 H), 7.54 - 7.37 (m, 4 H), 7.26 (br s, 2 H), 6.82 - 6.72 (m, 1 H), 6.00, 5.98 (2 s, 1 H), 5.47, 5.39, 5.31 (3 d, J = 6.4, 6.8, 10.0 Hz, 2 H), 4.82 - 4.74 (m, 1 H), 4.48 - 4.35 (m, 2 H), 4.28 - 4.15 (m, 2 H), 4.03 - 3.96 (m, 1 H), 1.27 - 1.24 (m, 3 H), 1.1 - 1.00 (m, 6 H), 0.8 (s, 3 H); ESI-LCMS: m/z = 617.1 [M + H] $^+$.

【0253】

実施例 29

2'-C-メチルグアノシン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(ネオペンチカルボニル)エチル)チオホスホリアミダート(3p)の調製

【化78】



工程1. 化合物3p-1-1, 4-ジオキサン(30mL)における、2'-C-メチ

10

20

30

40

50

ルグアノシン (1 . 0 g、3 . 3 6 m m o l)、オルトギ酸トリメチル (2 0 m L) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (9 6 1 m g、5 . 0 5 m m o l) の混合物を R T で 2 4 時間撹拌した。D o w e x M W A - 1 塩基性樹脂を加え、溶液が中和されるまで撹拌した。樹脂をろ過し、M e O H により徹底的に洗浄し、その後、M e O H / D C M (1 : 1) により洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣を、D C M における 5 % ~ 1 0 % の M e O H により溶出するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーに供して、(0 . 9 4 g) の 3 p - 1 を白色の固体として得た。

【 0 2 5 4 】

工程 2 . 化合物 3 p - 2 - 3 p - 1 (0 . 9 4 g、2 . 7 7 m m o l)、ジメチルアミノピリジン (D M A P) (3 3 8 m g、2 . 7 7 m m o l) および t - ブチルジメチルシリルクロリド (T B S C l) (5 4 3 m g、3 . 6 0 m m o l) のピリジン (1 0 m L) における溶液を 2 5 ° で一晩撹拌した。4 - メトキシトリチルクロリド (1 . 5 6 g、5 . 0 m m o l) を加え、得られた混合物を R T 5 0 ° で 3 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄した。溶媒をエバポレーションし、残渣を D C M における 3 % ~ 5 % の M e O H によるシリカゲルでのクロマトグラフィー処理に供して、1 . 6 6 g の保護された中間体を泡状の固体として得た。この中間体 (1 . 6 6 g、2 . 6 6 m m o l) および 1 . 0 M フッ化テトラブチルアンモニウム (T B A F) / T H F (4 m L) の、1 0 m L の T H F における溶液を R T で 2 0 時間放置した。溶液を濃縮した。残渣を D C M における 5 % ~ 6 % の M e O H によるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーに供して、1 . 3 3 g の 3 p - 2 を白色の泡状物として得た。M S m / z 6 1 1 . 9 (M H ⁺) 。

【 0 2 5 5 】

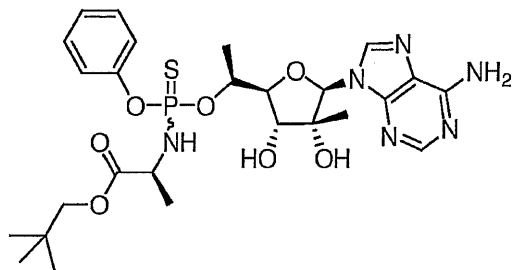
工程 3 . 化合物 3 p - 化合物 2 d (M e C N における 1 . 0 M、0 . 5 m L) を、3 p - 2 (6 1 m g、0 . 1 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 m L) の無水アセトニトリル (0 . 4 m L) における溶液に滴下して加えた。得られた溶液を 8 2 ° で 2 0 時間加熱し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。ヘキサン (h e x a n e s) における 2 0 % ~ 3 0 % の酢酸エチルによるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、8 2 m g の保護された中間体を白色の泡状物として得た。この中間体を 8 0 % ギ酸および 2 0 % 水の混合物 (3 m L) に溶解した。この溶液を R T で一晩放置し、濃縮し、その後、M e O H / トルエンとの共エバポレーションを 3 回行った。D C M における 6 % ~ 1 0 % の M e O H によるシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、2 7 m g の 3 p を白色の固体として得た。¹ H N M R (a c e t o n e - d ₆) δ 7 . 8 3 , 7 . 9 2 (2 s , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 3 4 (m , 5 H) , 5 . 8 8 , 5 . 9 0 (2 s , 1 H) , 4 . 3 3 - 3 . 5 3 (m , 2 H) , 4 . 1 1 - 4 . 2 4 (m , 3 H) , 3 . 6 1 - 3 . 7 9 (m , 2 H) , 1 . 3 9 , 1 . 3 6 (2 d , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 0 . 9 4 , 0 . 9 5 (2 s , 3 H) , 0 . 8 4 , 0 . 8 7 (2 s , 9 H) ; ³¹ P N M R (a c e t o n e - d ₆) δ 6 8 . 2 7 , 6 7 . 8 5 ; E S I - L C M S : m / z 6 1 1 . 3 [M + H] ⁺ .

【 0 2 5 6 】

実施例 3 0

2' , 5' (S) - C , C - ジメチルアデノシン 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (ネオペントキシカルボニル) エチル) チオホスホルアミダート (3 h h) の調製

【化 7 9】



10

化合物 3 h h を、化合物 3 p を調製するための手順を使用して、ただし、2' - C - ジメチルアデノシンを 2' - C - メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.40, 8.36 (2 s, 1H), 8.22, 8.20 (2 s, 1H), 7.07 - 7.36 (m, 5H), 6.06, 6.05 (2 d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.88, 5.90 (2 s, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 0.5 H), 4.50 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 3.6, 5.2 Hz, 0.5 H), 4.04 - 4.19 (m, 2H), 3.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.52, 1.40 (2 d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29, 1.30 (2 s, 3H), 0.93, 0.87 (2 s, 9H); ^{31}P NMR (acetone- d_6) δ 68.40, 67.43; ESI-LCMS: m/z 595.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

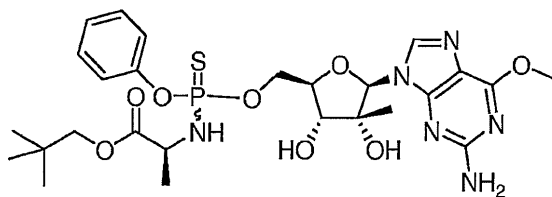
【0257】

実施例 31

1 - (2 - アミノ - 6 - メトキシプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル - D - リボフラノース 5 - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (ネオペンチカルボニル)エチル) - チオホスホリアミデート (3 v) の調製

【化 8 0】

30



化合物 3 v を、化合物 3 p を調製するための手順を使用して、ただし、1 - (2 - アミノ - 6 - メトキシプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル - D - リボフラノースを 2' - C - メチルグアノシンの代わりに用いて調製した。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.97, 8.00 (2 s, 1H), 7.10 - 7.33 (m, 5H), 5.99, 5.96 (2 s, 1H), 4.33 - 4.55 (m, 2H), 4.031, 4.034 (2 s, 3H), 3.56 - 3.72 (m, 2H), 1.31 - 1.36 (m, 3H), 0.94, 0.92 (2 s, 3H), 0.89, 0.85 (2 s, 9H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 68.52, 68.27. ESI-LCMS: m/z 625.3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

40

【0258】

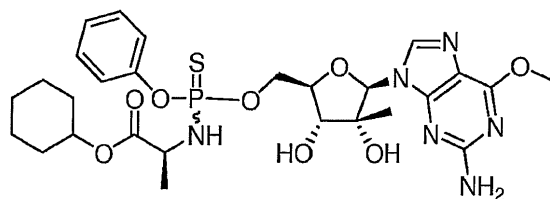
実施例 32

1 - (2 - アミノ - 6 - メトキシプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル - D - リボフラノース 5 - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (シクロヘキソキシカルボニル)エチル) の調製

50

ル) - チオホスホルアミダート (3 w) の調製

【化 8 1】

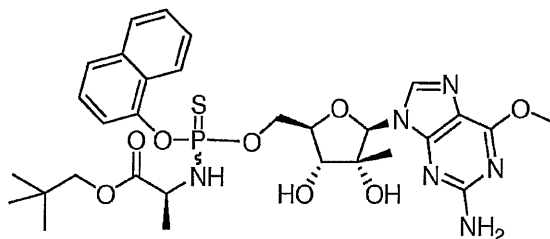


化合物 3 w を、化合物 3 p を調製するための手順を使用して、ただし、2 c を 2 d の代
わりに用いて、かつ、1 - (2 - アミノ - 6 - メトキシプリン - 9 - イル) - 2 - C - メ
チル - - D - リボフラノースを 2 ' - C - メチルグアノシンの代わりに用いて調製した
。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) d 7.98 , 8.01 (2
s , 1H) , 7.24 - 7.32 (m , 4H) , 7.10 - 7.17 (m ,
1H) , 6.00 , 5.96 (2 s , 1H) , 4.36 - 4.73 (m ,
3H) , 4.036 , 4.034 (2 s , 3H) , 4.01 - 4.22 (m ,
3H) , 1.60 - 1.80 (m , 4H) , 1.19 - 1.55 (m ,
9H) , 0.92 , 0.94 (2 s , 3H) ; ^3P NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d 68.43 , 68.32 . ESI - LCMS : m/z 637 .
6 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0 2 5 9 】

実施例 3 3

1 - (2 - アミノ - 6 - メトキシプリン - 9 - イル) - 2 - C - メチル - - D - リボ
フラノース 5 - (O - (1 - ナフチル) - N - (S) - 1 - (ネオペントキシカルボニル
) エチル) - チオホスホルアミダート (3 x) の調製
【化 8 2】



化合物 3 x を、化合物 3 p を調製するための手順を使用して、ただし、2 g を 2 d の代
わりに用いて、かつ、1 - (2 - アミノ - 6 - メトキシプリン - 9 - イル) - 2 - C - メ
チル - - D - リボフラノースを 2 ' - C - メチルグアノシンの代わりに用いて調製した
。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) d 8.15 - 8.19 (m ,
1H) , 8.03 , 7.97 (2 s , 1H) , 7.80 - 7.85 (m ,
1H) , 7.31 - 7.67 (m , 5H) , 6.00 , 5.98 (2 s ,
1H) , 4.43 - 4.62 (m , 2H) , 4.18 - 4.27 (m , 3
H) , 4.01 (s , 3H) , 3.57 - 3.79 (m , 2H) , 1.3
3 - 1.37 (m , 3H) , 0.941 , 0.946 (2 s , 3H) ,
0.855 , 0.848 (2 s , 9H) ; ^3P NMR ($\text{DMSO}-d_6$)
d 68.55 , 68.57 . ESI - LCMS : m/z 675.3 [$\text{M} +$
 H] $^+$.

【 0 2 6 0 】

実施例 3 4

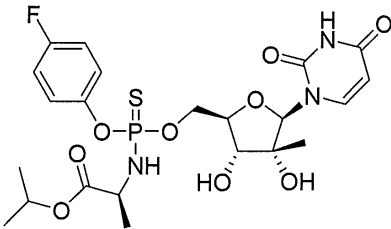
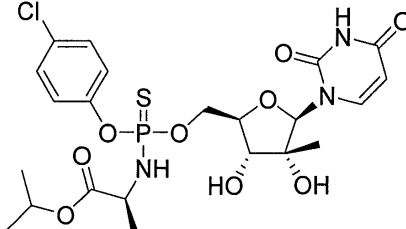
さらなる 2 ' - C - メチルウリジン 5 ' - チオホスホルアミダートの調製

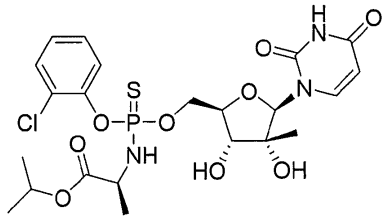
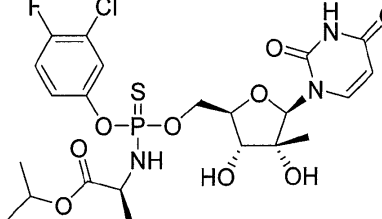
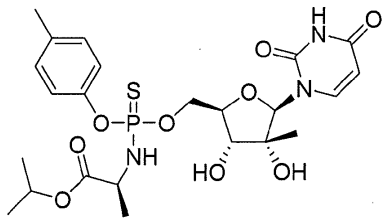
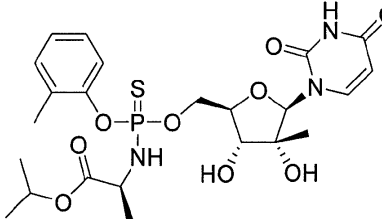
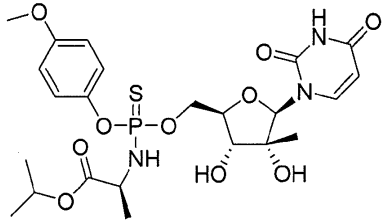
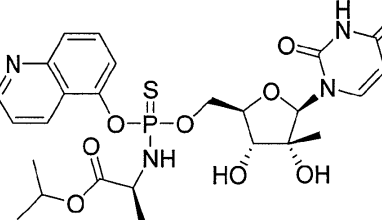
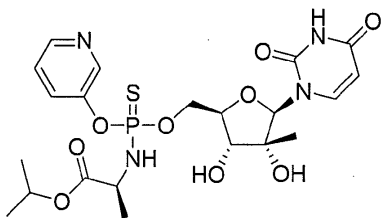
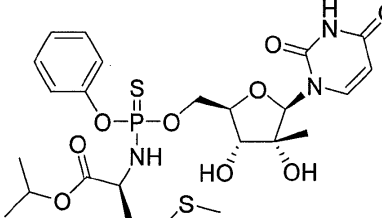
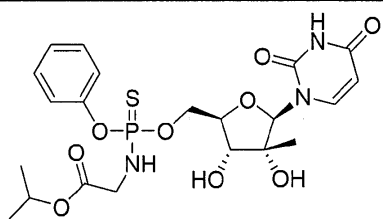
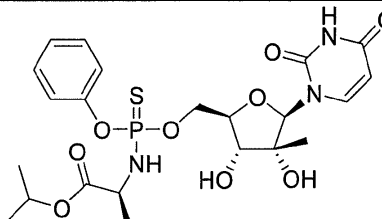
表 8 に示されるような化合物 3 i i ~ 化合物 3 v v を、化合物 3 n を調製するための類

似する手順を使用して調製した。

表 8

【表 8】

化合物	³¹ P NMR ppm	化合物	³¹ P NMR ppm
 3ii	69.30 69.09	 3jj	68.92 68.58

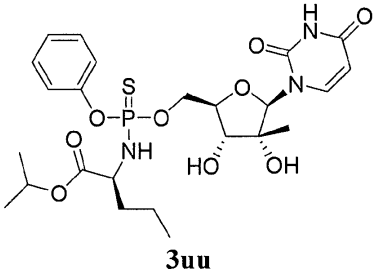
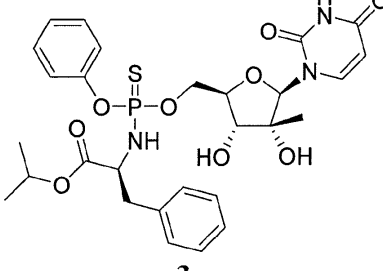
化合物	³¹ P NMR ppm	化合物	³¹ P NMR ppm
 3kk	68.45 68.16	 3ll	69.69 69.28
 3mm	68.60 68.42	 3nn	68.25 67.79
 3oo	69.25 69.12	 3pp	69.52 68.53
 3qq	70.03 69.56	 3rr	68.87 68.76
 3ss	70.83 69.38	 3tt	69.12 68.45

10

20

30

40

化合物	^{31}P NMR ppm	化合物	^{31}P NMR ppm
 3uu	69.14 68.46	 3vv	68.74 66.82

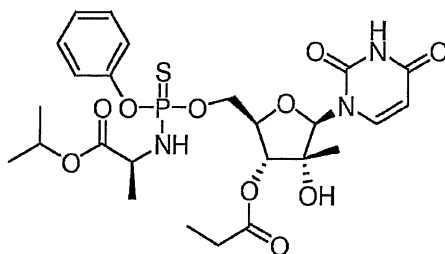
10

【0261】

実施例35

2'-C-メチル-3'-O-プロピオニルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)-チオホスホルアミダート(4b)の調製

【化83】



20

化合物3b(1g、1.88mmol)を10mLの乾燥ピリジンに溶解し、プロピオン酸無水物を加え(385mg、2.81mmol)、反応混合物をRTで一晩放置した。TLCは、反応が完了していないことを示した。より多くの無水物(385mg、2.81mmol)を加え、混合物を40℃で2時間加熱した。溶媒をエバポレーションした。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を、水、ブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによる精製をDCMにおける2%から7%へのメタノールのグラジエントにより行って、725mgの4bを得た(64%)。 ^1H NMR (CDCl_3): d 8.70 & 8.66 (2s, 1H), 7.59 - 7.48 (2d, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 5H), 5.93 & 5.90 (2s, 1H), 5.60 & 5.49 (2d, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 4.02 (m, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 12H); ^{31}P NMR: d 67.72, 67.54 (1:1 mixture of diastereomers); ESI-LCMS: m/z 598.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

40

【0262】

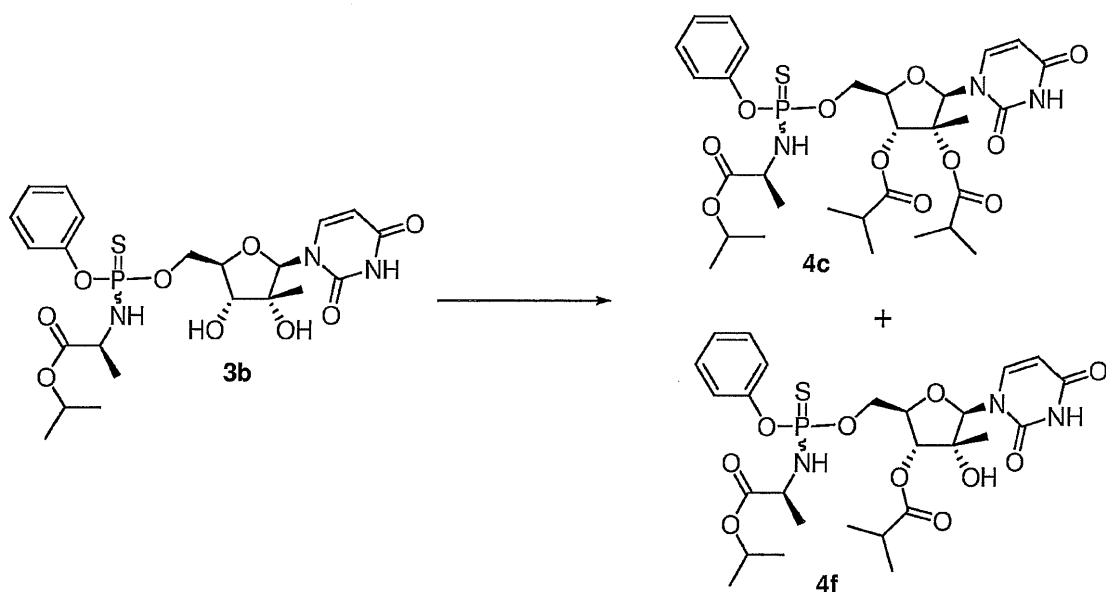
実施例36

2',3'-O-ジイソブチリル-2'-C-メチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホルアミダート(4c)の調製
および

2'-C-メチル-3'-O-イソブチリルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)

50

) - 1 - (イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホリアミダート(4f)の調製【化84】



10

工程1. 化合物4c - 無水ピリジン(2 mL)における3b(0.1 g、0.18 mmol)の溶液に、N₂雰囲気下、DMAP(22 mg、0.18 mmol)を加え、その後、イソ酪酸無水物(0.1 mL、0.63 mmol)を加えた。反応混合物をRTで1時間撹拌した。反応をイソプロパノール(0.5 mL)の添加によって停止させた。溶媒を真空下で除き、残渣をEA(100 mL)に溶解させた。溶液を飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムで精製し(DCMにおける1%~5%のMeOH)、より早く溶出する生成物4cを白色の固体として得た(36.5 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 7.59 & 7.55 (2d, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.67 - 6.66 (m, 1H), 6.14 & 6.11 (each s, 1H), 5.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.2 (br s, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.28 - 4.27 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 2H), 1.38 & 1.36 (2s, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.56 - 1.12 (m, 6H), 1.09 - 1.05 (m, 12H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 68.44, 68.42; ESI-LCMS: m/z = 682.4 [M-H].

【0263】

20

30

工程2. 化合物4f - シリカゲルカラム上の残渣を、DCMにおける5% MeOHを使用してさらに溶出することにより、より遅く溶出する生成物4f(54.5 mg)を溶媒の真空エバポレーションの後で白色の泡状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1H), 7.65 & 7.63 (2d, J = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 5.84 & 5.81 (each s, 1H), 5.71 & 5.68 (each s, 1H), 5.56 & 5.47 (each d, each J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 3H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 1.

40

50

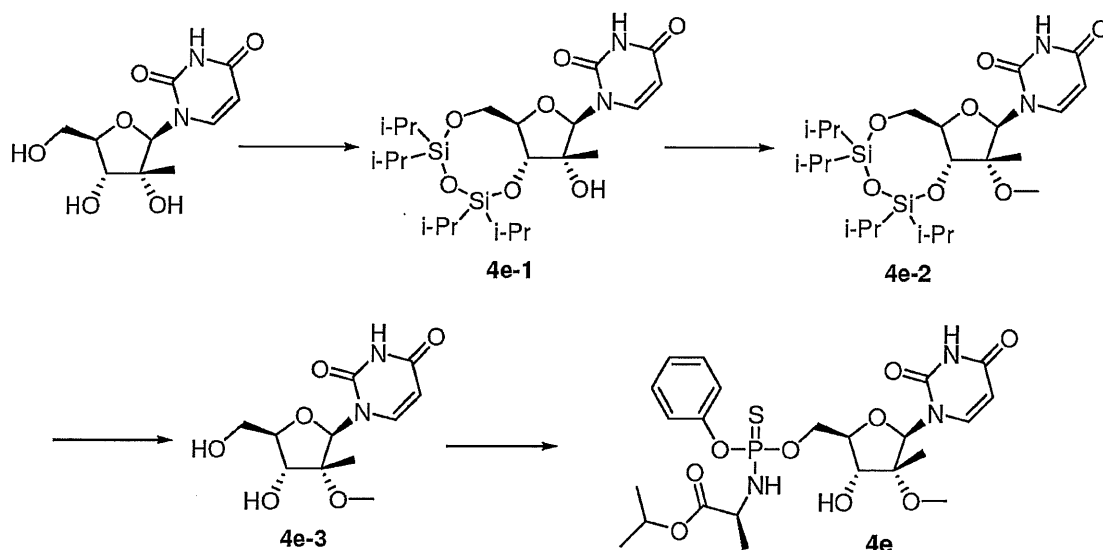
2.6 & 1.2 (each d, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 12H), 1.01 (s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 68.93, 67.96; ESI-LCMS: $m/z = 612.4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0264】

実施例 37

2'-C-2'-O-ジメチルウリジン5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル)チオホスホリアミダート(4e)の調製

【化85】



工程1. 化合物4e-1-無水ピリジン(20mL)における2'-C-メチルウリジン(2.0g、7.6mmol)の氷冷溶液に、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(TIPDSCl₂)(2.40g、7.6mmol)をN₂下で少量ずつ加えた。反応混合物をRTで一晩撹拌した。溶媒を真空下で除き、残渣をEA(100mL)に溶解させた。溶液を飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムで精製し(DCM/MeOH=100/1~50/1)、4e-1(3.2g、85%)を白色の泡状物として得た。

【0265】

工程2. 化合物4e-2-無水THF(30mL)における4e-1(2.0g、4.0mmol)の溶液に、NaH(384mg、16mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で30分間撹拌し、その後で、CH₃I(1.2g、8mmol)を加えた。撹拌を0℃で4時間続けた。混合物をEA(100mL)により希釈し、飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して残渣にした。この残渣をシリカゲルカラムで精製し(DCM/MeOH=100/1~50/1)、4e-2(556mg、26.93%)を白色の泡状物として得た。

【0266】

工程3. 化合物4e-3-MeOH(10mL)における4e-2(556mg、1.08mmol)の撹拌された溶液に、NH₄F(232mg、6.46mmol)を加えた。混合物を80℃で12時間撹拌した。溶媒を除き、残渣をシリカゲルカラムで精製し(DCM/MeOH=100/1~20/1)、4e-3(220mg、74%)を白色の固体として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.39 (brs, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 8$

. 0 Hz, 1H), 3.78 - 3.82 (m, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 3.36 (3, 3H), 1.08 (s, 3H); ESI-LCMS: $m/z = 273.1$ [$M + H$]⁺.

【0267】

工程4. 化合物4e - 無水THF (2 mL) における4e - 3 (170 mg、0.63 mmol) の撹拌された懸濁物に、N - メチルイミダゾール (0.5 mL) を加え、その後、2b (598 mg、1.875 mmol) を加えた。反応混合物を70 で1時間撹拌した。溶媒をエバポレーションし、残渣をRP - HPLC (MeCNおよび0.1% HCOOH / 水) によって精製し、4e (2つの異性体、108 mg、30.2%) を白色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) d 7.77, 7.85 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 5H), 6.09, 6.12 (2s, 1H), 5.54, 5.63 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 - 5.01 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 1H), 4.26 - 4.39 (m, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 2H), 3.77 - 3.81 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.32, 1.36 (2d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.24 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) d 68.2, 67.7; ESI - MS: m/z 558.2 [$M + H$]⁺.

【0268】**実施例38**

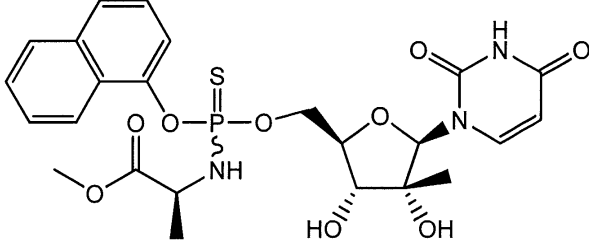
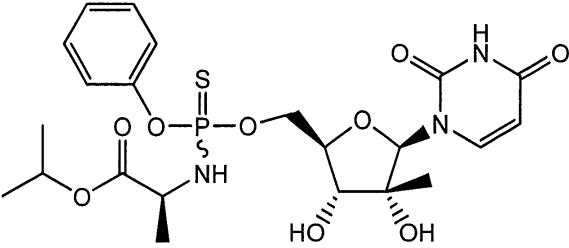
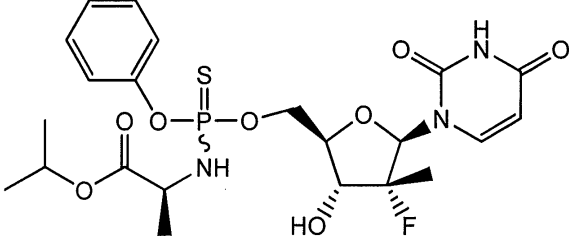
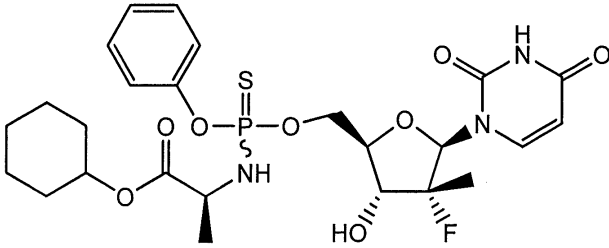
化合物3a ~ 化合物3vvおよび化合物4a ~ 化合物4fの構造が表9に示される。

表9

10

20

【表 9】

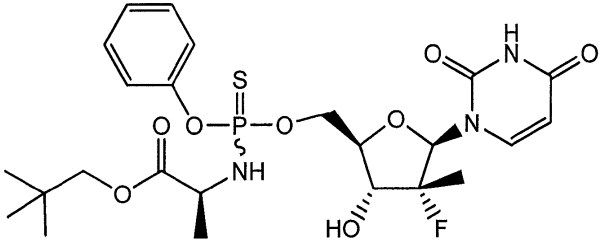
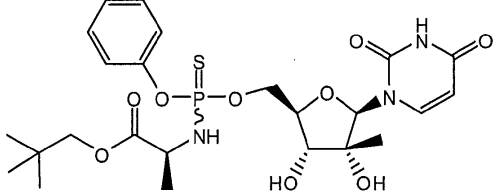
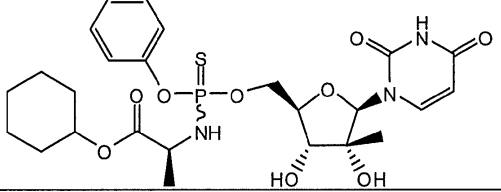
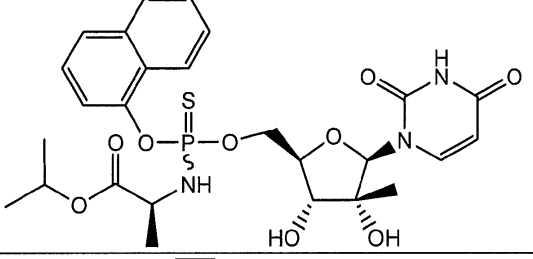
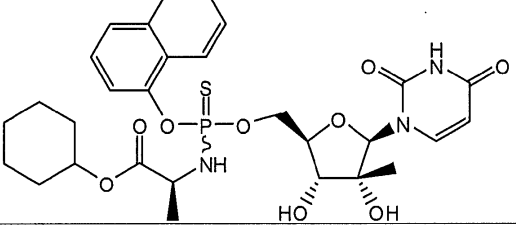
化合物	プロダクト	^{31}P NMR (溶媒)	MS
	3a	67.12 67.86 (CDCl ₃)	564.5 (M-H ⁻)
	3b	67.16 67.71 (CDCl ₃)	543.2 (M-H ⁻)
	3c	67.05 68.08 (CDCl ₃)	545.8 (MH ⁺)
	3d	67.89 67.96 (DMSO)	586.2 (MH ⁺)

10

20

30

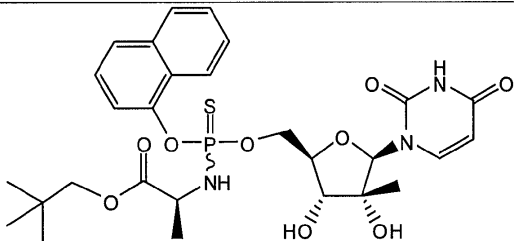
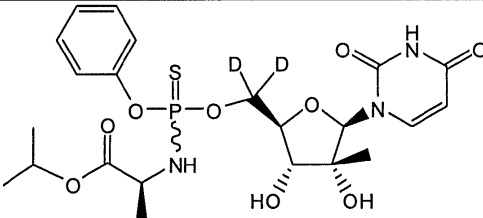
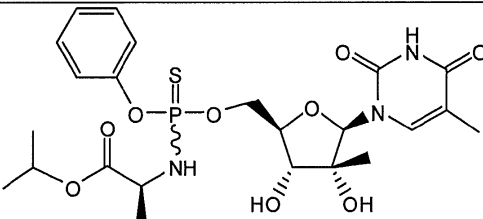
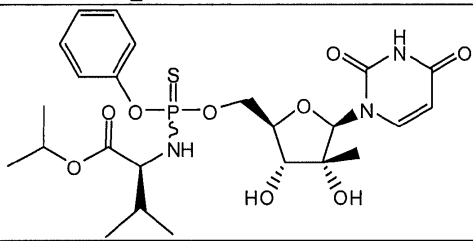
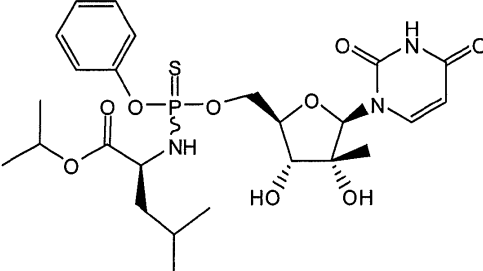
40

化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3e	66.9 66.9 (CD ₃ OD)	574.2 (MH ⁺)
	3f	67.85 67.16	570.4 (MH ⁺)
	3g	67.80 67.16	582.5 (MH ⁺)
	3h	67.92 67.28	592.2 (MH ⁺)
	3i	67.74 67.43	632.5 (MH ⁺)

10

20

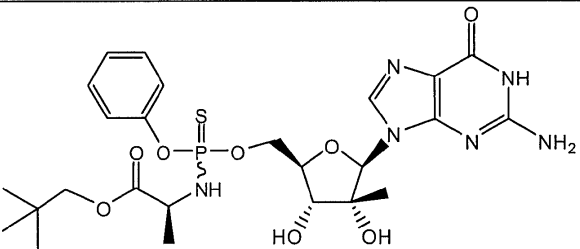
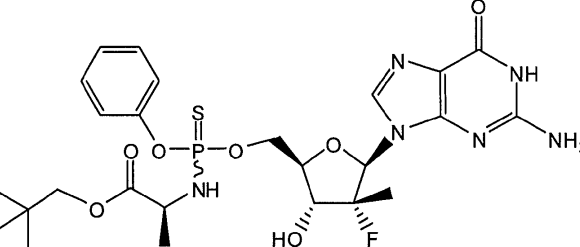
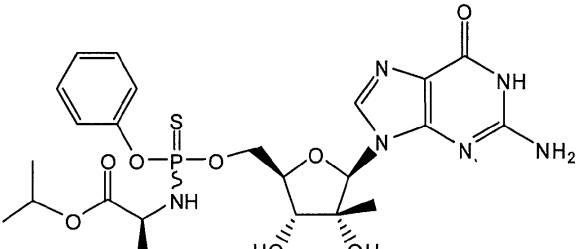
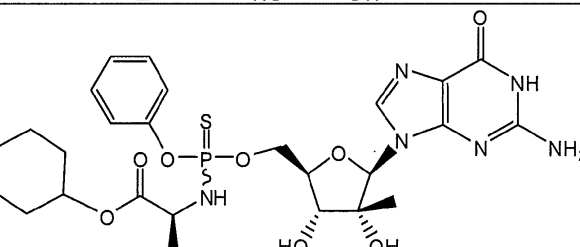
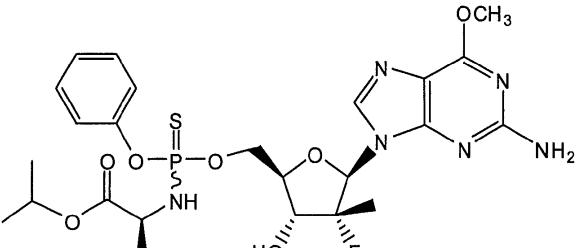
30

化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3j	68.01 67.35	620.8 (MH ⁺)
	3l	68.42 68.21	546.1 (MH ⁺)
	3m	69.17 68.68	558.1 (MH ⁺)
	3n	70.38 69.13	572 (MH ⁺)
	3o	69.15 68.56	586 (MH ⁺)

10

20

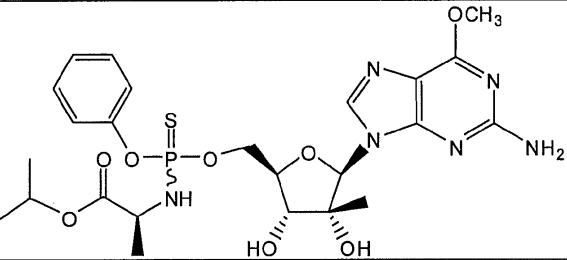
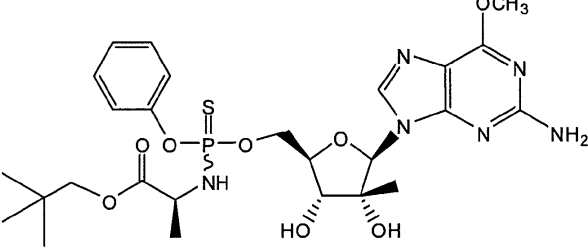
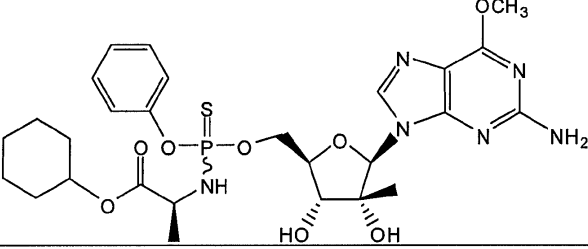
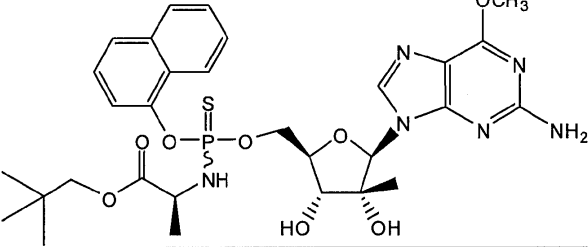
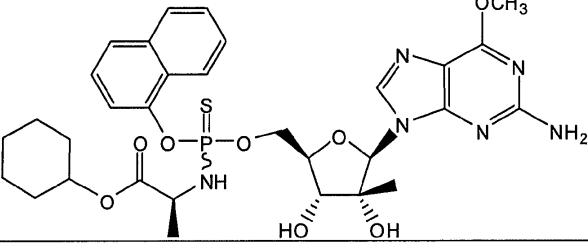
30

化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3p	68.27 67.85	611.3 (MH ⁺)
	3q	68.09 68.03	613.7 (MH ⁺)
	3r	68.23 67.64	583.4 (MH ⁺)
	3s	68.07 67.71	623.1 (MH ⁺)
	3t	68.21 67.82	599.4 (MH ⁺)

10

20

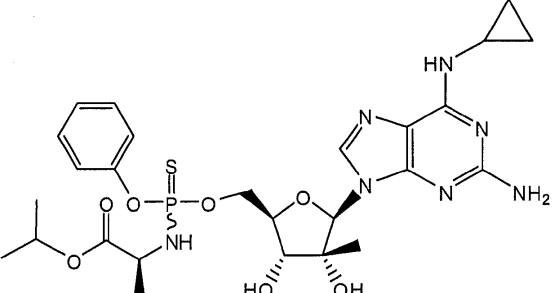
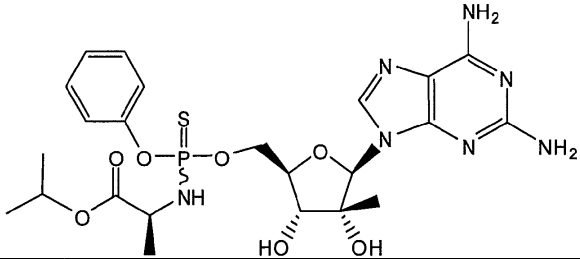
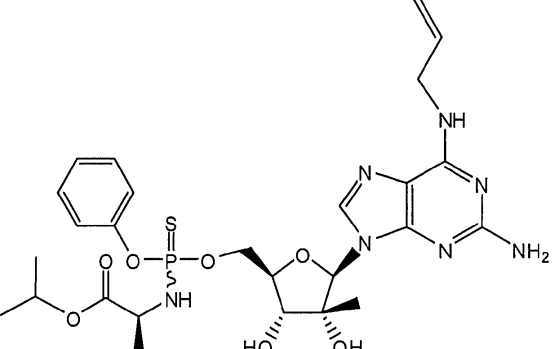
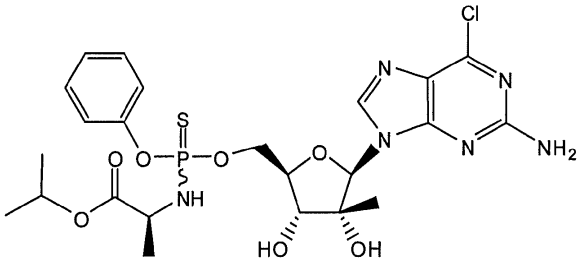
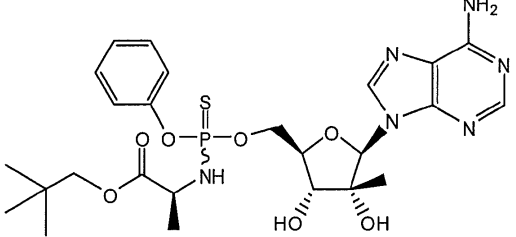
30

化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3u	68.21 67.65	597.5 (MH ⁺)
	3v	68.52 68.27	625.3 (MH ⁺)
	3w	68.43 68.32	637.6 (MH ⁺)
	3x	68.55 68.57	675.3 (MH ⁺)
	3y	68.66 68.36	687.4 (MH ⁺)

10

20

30

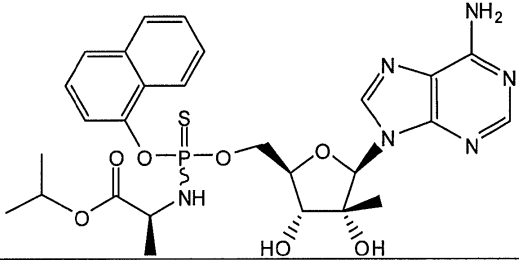
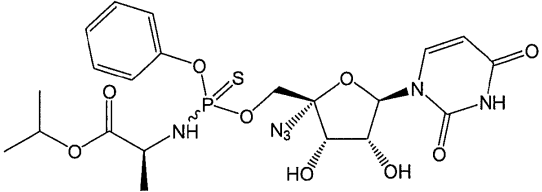
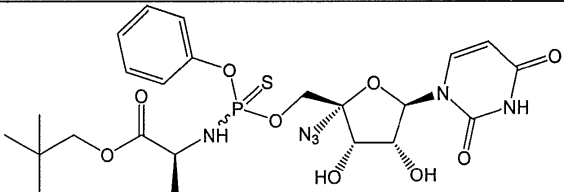
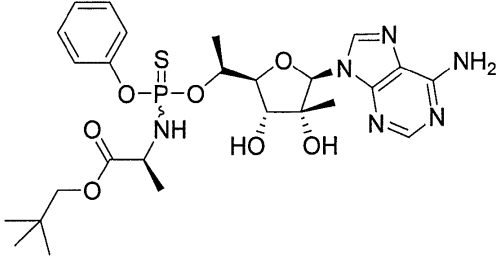
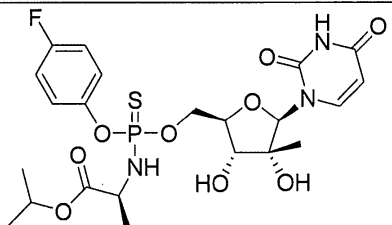
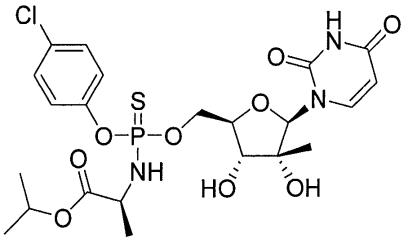
化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3z	68.53 68.38	622.2 (MH ⁺)
	3aa	68.19 67.90	589.1 (MH ⁺)
	3bb	68.51 68.40	622.1 (MH ⁺)
	3cc	68.66 68.53	601.1 (MH ⁺)
	3dd	68.15 67.74	595.0 (MH ⁺)

10

20

30

40

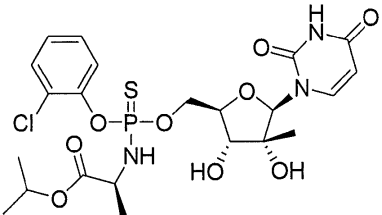
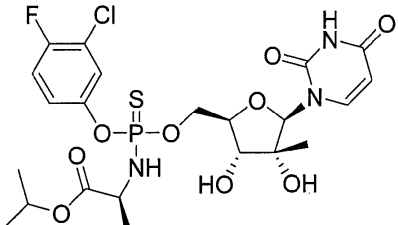
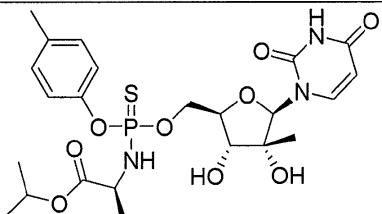
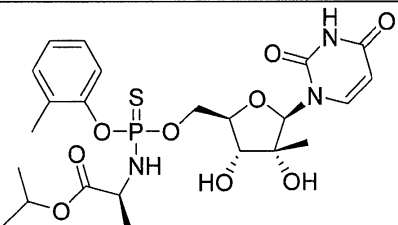
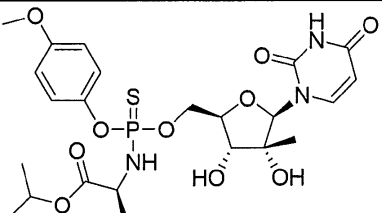
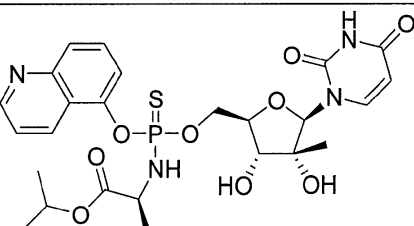
化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3ee	68.49 67.46	617.1 (MH ⁺)
	3ff	67.78 66.86	569.4 (M-1) ⁻
	3gg	68.11 67.06	597.5 (M-1) ⁻
	3hh	68.40 67.43	595.1 (MH ⁺)
	3ii	69.30 69.09	562.2 (MH ⁺)
	3jj	68.92 68.58	578.0 (MH ⁺)

10

20

30

40

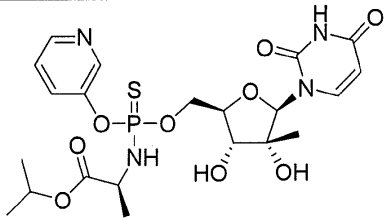
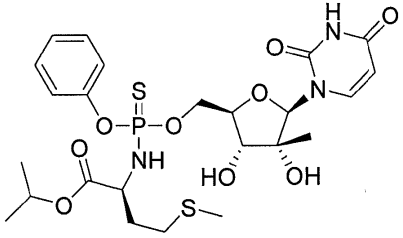
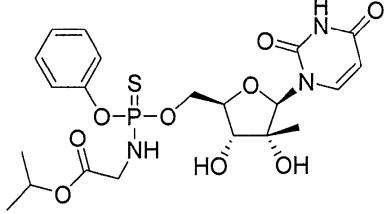
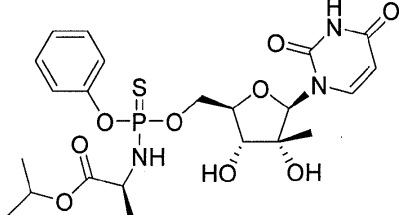
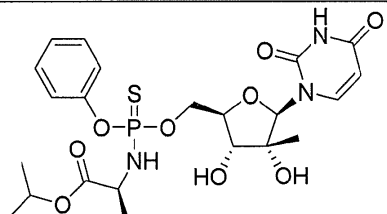
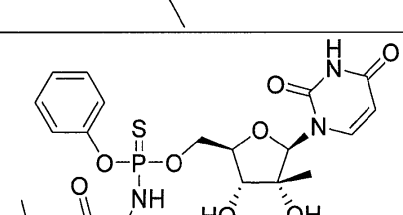
化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3kk	68.45 68.16	578.1 (MH ⁺)
	3ll	69.69 69.28	618.0 (M+Na) ⁺
	3mm	68.60 68.42	558.0 (MH ⁺)
	3nn	68.25 67.79	558.2 (MH ⁺)
	3oo	69.25 69.12	574.0 (MH ⁺)
	3pp	69.52 68.53	595.0 (MH ⁺)

10

20

30

40

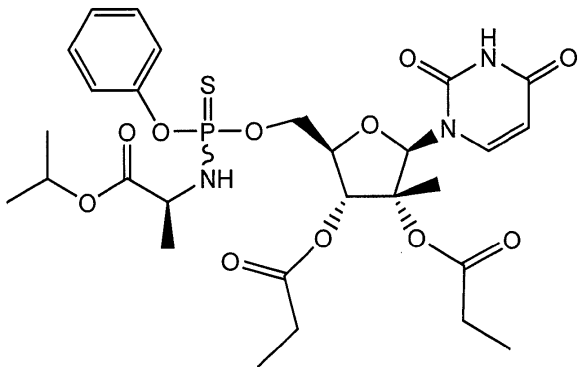
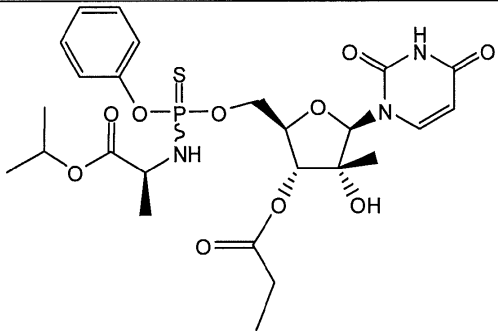
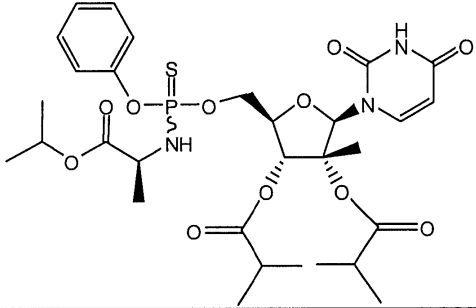
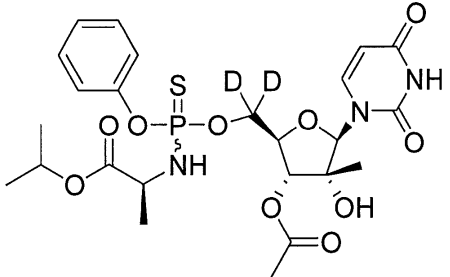
化合物	プロダクト	³¹ P NMR (溶媒)	MS
	3qq	70.03 69.56	545.1 (MH ⁺)
	3rr	68.87 68.76	626.2 (M+Na) ⁺
	3ss	70.83 69.38	530.0 (MH ⁺)
	3tt	69.12 68.45	558.0 (MH ⁺)
	3uu	69.14 68.46	572.0 (MH ⁺)
	3vv	68.74 66.82	620.0 (MH ⁺)

10

20

30

40

化合物	プロダクト	^{31}P NMR (溶媒)	MS
	4a	67.71 67.74 (CDCl ₃)	654.5 (M-H ⁺)
	4b	67.72 67.54	598.3 (MH ⁺)
	4c	68.44 68.42	682.4 (MH ⁺)
	4d	68.90 68.23	585.9 (MH ⁺)

10

20

30

40

化合物	プロダクト	^{31}P NMR (溶媒)	MS
	4e	68.2 67.7	558.2 (MH^+)
	4f	68.93 67.96	612.4 (MH^+)

10

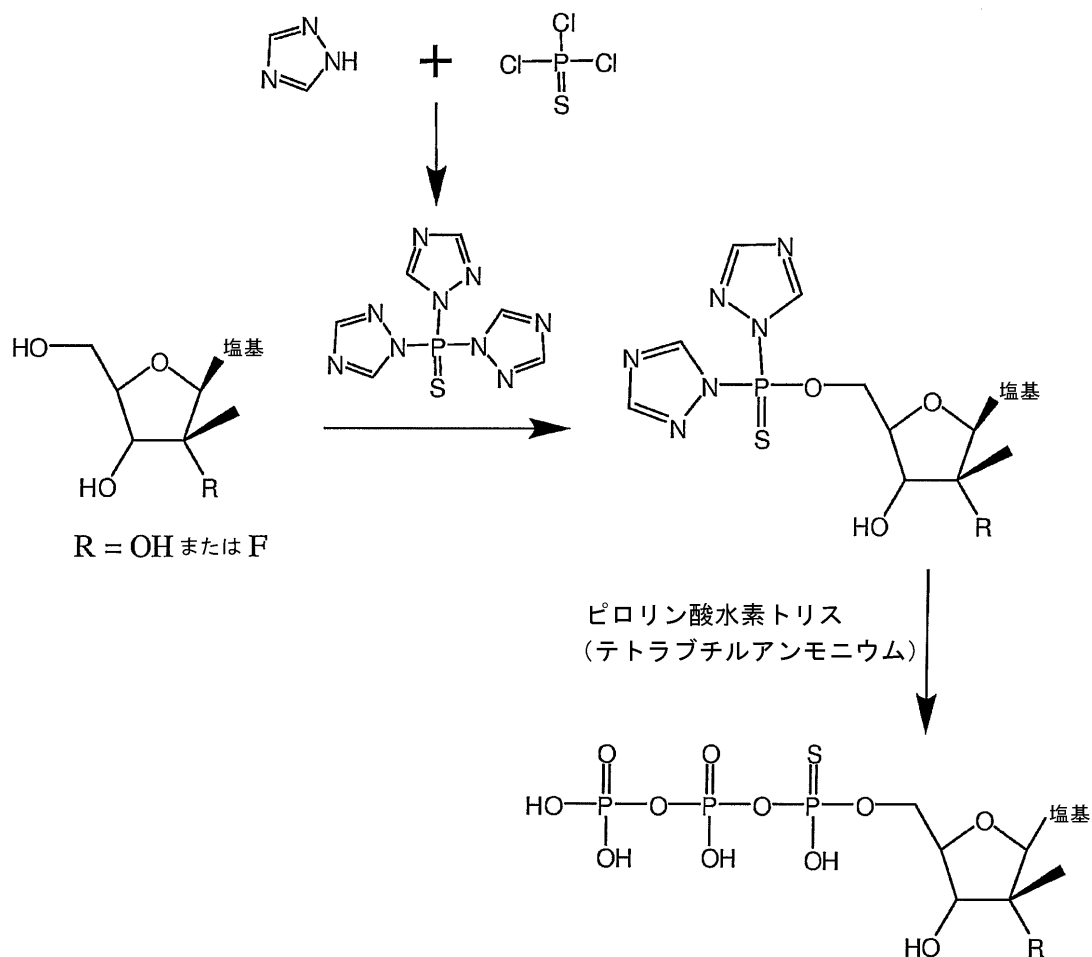
【 0 2 6 9 】

実施例 3 9

ヌクレオシド 5' - O - (1 - チオトリホスファート) の一般的合成

20

【 化 8 6 】



30

40

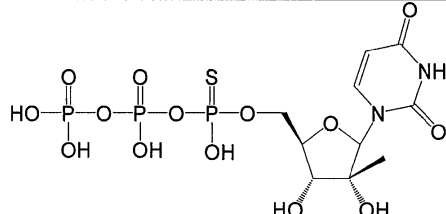
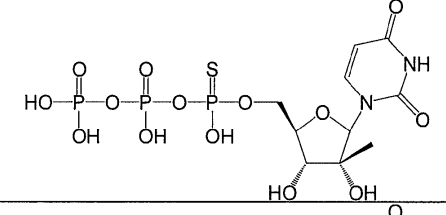
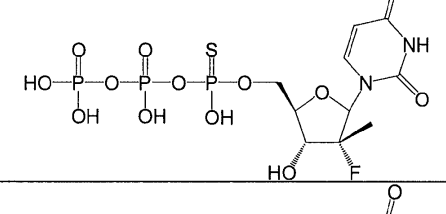
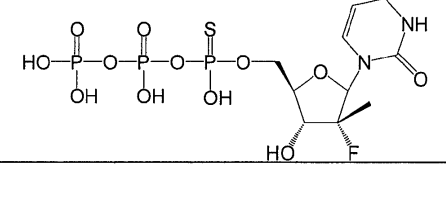
1 , 2 , 4 - トリアゾール (4 2 m g 、 0 . 6 m m o l) を 1 m L の 乾 燥 CH_3CN に

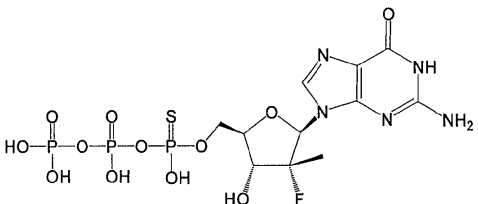
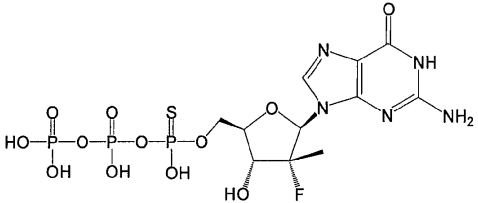
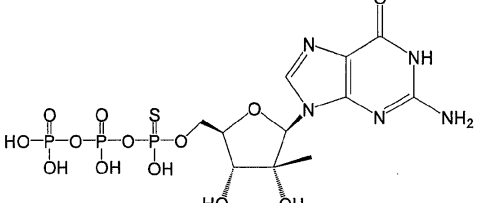
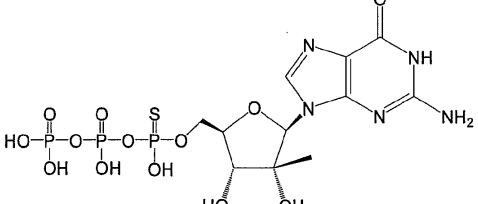
50

懸濁した。トリエチルアミンを加え（ 0.088 mL 、 0.63 mmol ）、混合物をボルテックス撹拌して、透明な溶液を得た。 PSCl_3 （ 0.01 mL 、 0.1 mmol ）を加えた後、混合物をボルテックス撹拌し、 20 分間放置した。その後、混合物を遠心分離した。上清をヌクレオシド（ 0.05 mmol ）に加え、混合物を周囲温度で 1 時間保った。ピロリン酸水素トリス（テトラブチルアンモニウム）（ 180 mg 、 0.2 mmol ）を加えた。その後、混合物を RT で 2 時間保った。反応液を氷水浴で冷却し、反応を水により停止させた。ジアステレオマーの混合物としての $5'$ -トリホスファートを、 $\text{HiLoad } 16/10$ カラムを $\text{Q Sepharose High Performance}$ とともに使用する、 AKTA Explorer での IE クロマトグラフィーによって単離した。分離を、 50 mM の TRIS 緩衝液（ $\text{pH } 7.5$ ）における 0 N から 1 N までの NaCl の直線グラジエントを使用して行った。ヌクレオチド - チオトリホスファートを含有する分画物を一緒にし、濃縮し、実施例3の場合と同じカラムでの RP-HPLC によって脱塩した。 50 mM のトリエチルアンモニウム緩衝液における 0% から 30% までのメタノールの直線グラジエントを 20 分間の溶出のために使用した（流速、 10 mL/分 ）。リンのキラル中心における個々のジアステレオマーに対応する 2 つの別個の化合物を集めた。分析 RP-HPLS を、 Synergy （ 4 ミクロン ） Hydro-RP カラム（ Phenomenex ）において、 0% から 25% へのアセトニトリルの 7 分での直線グラジエントを含有する 50 mM 酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液（ $\text{pH } 7.5$ ）で行った。個々のジアステレオマーについての保持時間（ R.T. ）が表10に提供される。

表10. - チオトリホスファート

【表10】

構造		^{31}P NMR $\text{P}\alpha$	^{31}P NMR $\text{P}\beta$	^{31}P NMR $\text{P}\gamma$	MS	保持時間 分
	5b	43.17 d	-21.69 m	-5.32 d	513.0	4.17
	5a	42.89 d	-21.75 q	-5.28 d	513.0	4.50
	5c	43.14 d	-23.80 m	-10.20 bs	515.0	4.90
	5d	42.12 d	-23.48 q	-6.49 d	515.0	5.52

構造		³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ	MS	保持時間 分
	5e	43.42 d	-21.93 q	-5.47 d	554.3	5.39
	5f	43.07 d	-21.90 q	-5.40 d	554.2	5.79
	5g	43.41 d	-23.26 m	-10.10 bs	552.2	5.23
	5h	43.12 d	-24.20 m	-11.05 d	552.2	5.82

10

20

R . T . = 保持時間

【 0 2 7 0 】

30

表 1 0 において、5 a および 5 b はジアステレオマーであり、アルファ - チオホスファートのキラリティーによって識別可能である。同様に、5 b および 5 c、5 d および 5 e、ならびに、5 f および 5 h がそれぞれ、ジアステレオマーであり、アルファ - チオホスファートのキラリティーによって識別可能である。

【 0 2 7 1 】

実施例 4 0

H C V レプリコンアッセイ

細胞

自己複製するサブゲノム H C V レプリコンを安定なルシフェラーゼ (L U C) レポーターとともに含有する H u h - 7 細胞を、2 m M の L - グルタミンを含有し、かつ、1 0 % の熱不活化ウシ胎児血清 (F B S)、1 % のペニシリン - ストレプトマイシン、1 % の非必須アミノ酸および 0 . 5 m g / m L の G 4 1 8 が補充されるダルベッコ改変イーグル培地 (D M E M) で培養した。

40

【 0 2 7 2 】

抗 H C V 活性の測定

H C V レプリコン細胞における化合物の 5 0 % 阻害濃度 (E C ₅₀) の決定を下記の手順によって行った。第 1 日目に、5 , 0 0 0 個の H C V レプリコン細胞を 9 6 ウエルプレートにおいてウエルあたり置床した。翌日、試験化合物を 1 0 0 倍の所望される最終試験濃度に 1 0 0 % D M S O において可溶化した。その後、それぞれの化合物を 9 つの異なる濃度にまで (1 : 3 で) 連続希釈した。1 0 0 % D M S O における化合物が、細胞培養培

50

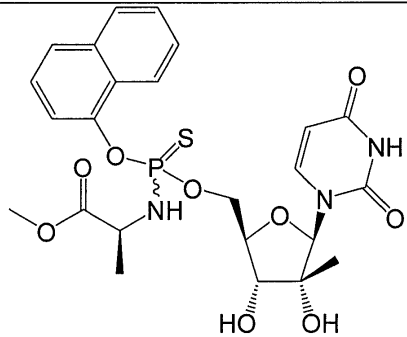
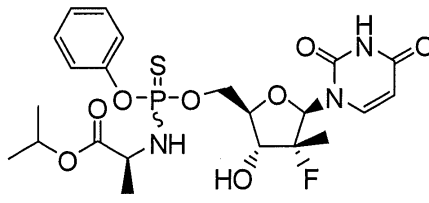
地において 1 : 10 で希釈することによって 10 % の DMSO に下げられる。化合物を細胞培養培地により 10 % DMSO に希釈し、これらを使用して、96 ウェル形式において HCV レプリコン細胞に与えた。最終的な DMSO 濃度が 1 % であった。HCV レプリコン細胞を 37 °C で 72 時間インキュベーションした。72 時間において、細胞が依然としてコンフルエンスに達していないとき、細胞を処理した。LUC シグナルを低下させる化合物が Bright-Glo ルシフェラーゼアッセイ (Promega、Madison、WI) によって求められる。パーセント阻害をコントロール細胞 (非処理の HCV レプリコン) に対してそれぞれの化合物濃度について求めて、EC₅₀ を計算した。

【0273】

式 (I) の様々な化合物がこのレプリコンアッセイにおいて活性である。例示的な化合物の抗ウイルス活性が表 11 に示される。表 11 において、'A' は、EC₅₀ が 1 μM 未満であることを示し、'B' は、EC₅₀ が 10 μM 未満であることを示し、'C' は、EC₅₀ が 100 μM 未満であることを示す。

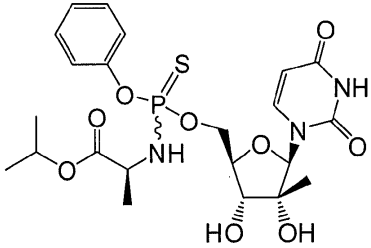
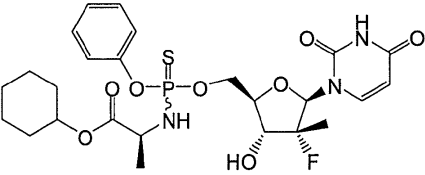
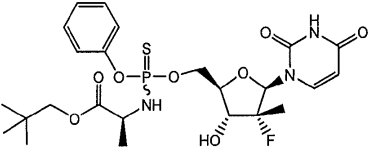
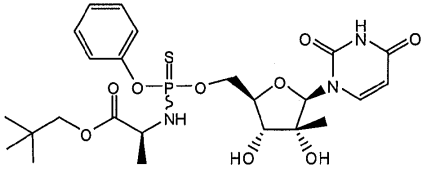
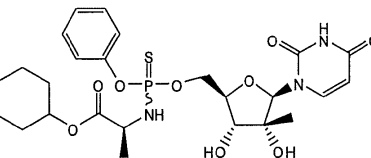
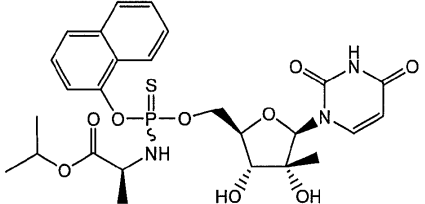
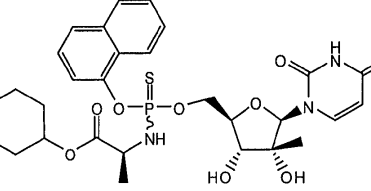
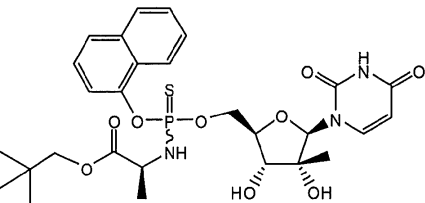
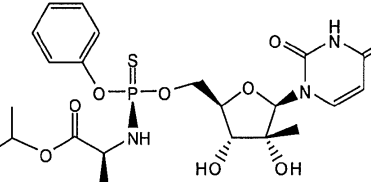
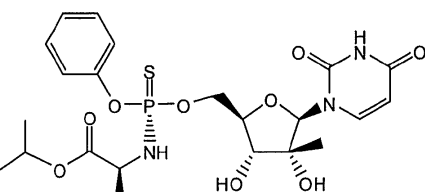
表 11

【表 11】

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		B

10

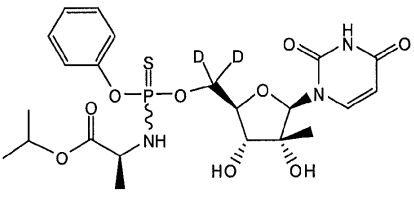
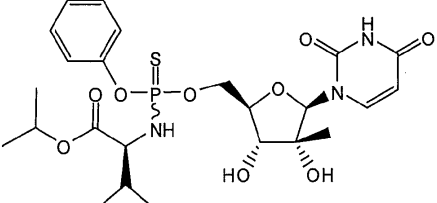
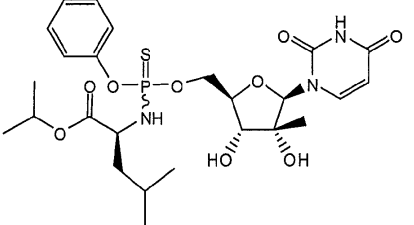
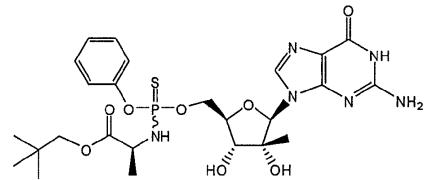
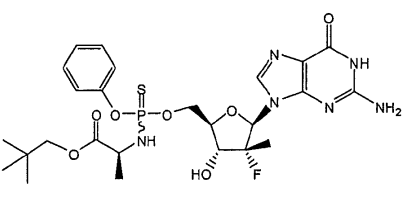
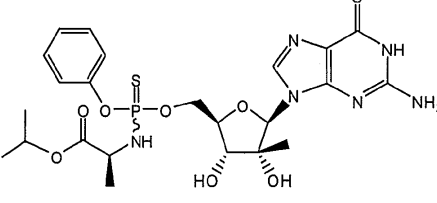
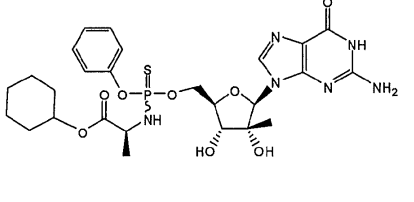
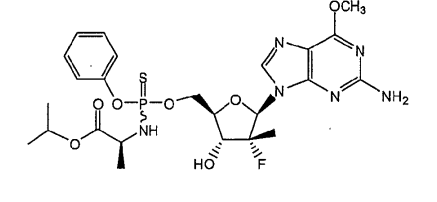
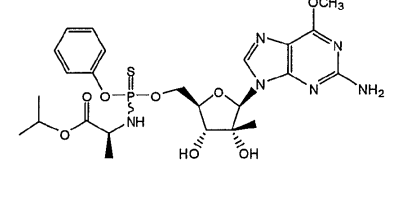
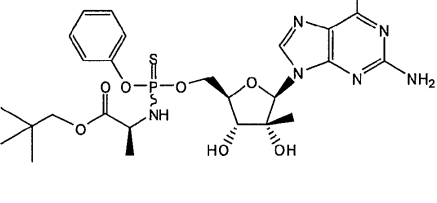
20

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A

10

20

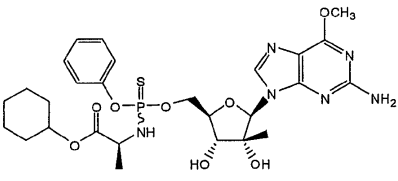
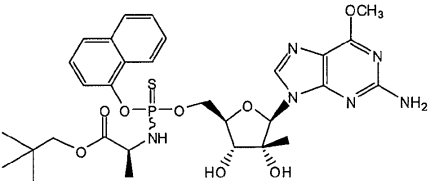
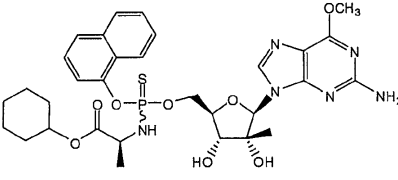
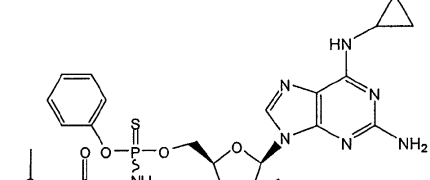
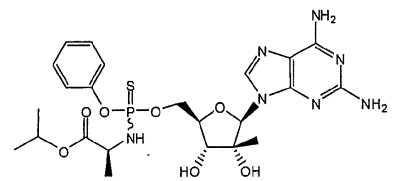
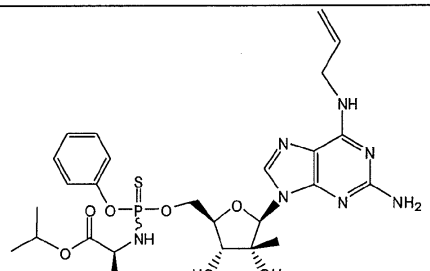
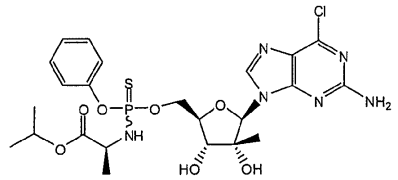
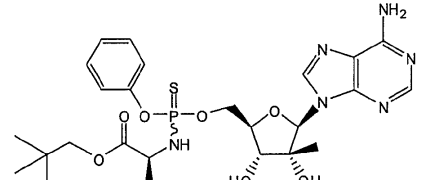
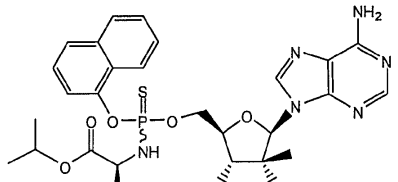
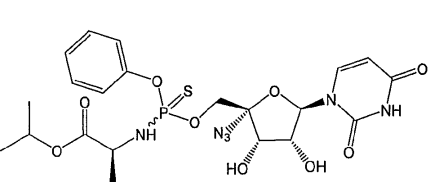
30

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		C
	B		A
	A		A
	A		A
	A		A

10

20

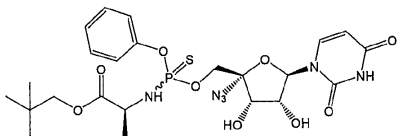
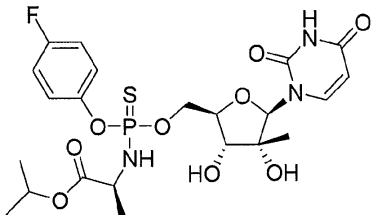
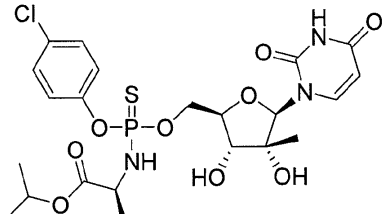
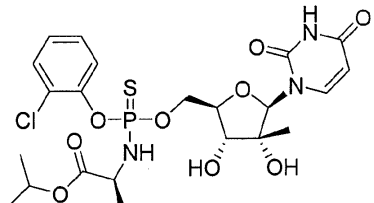
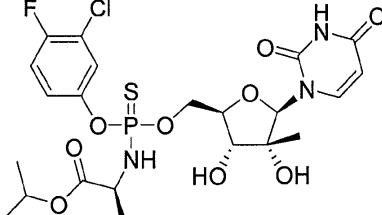
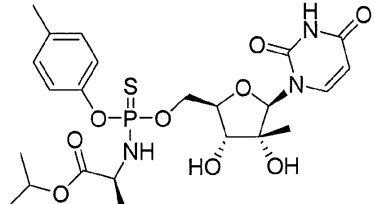
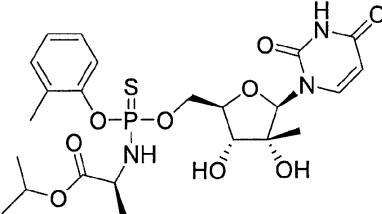
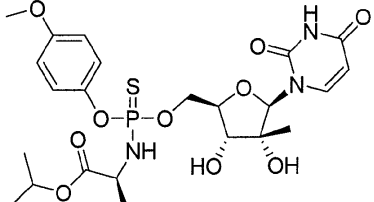
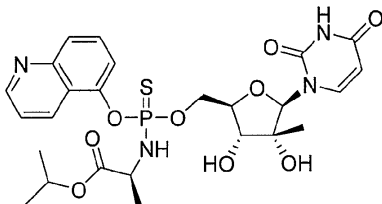
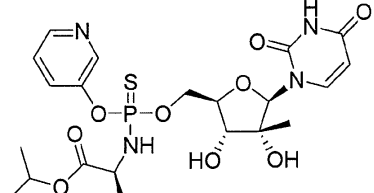
30

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		C

10

20

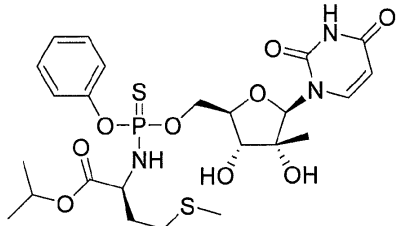
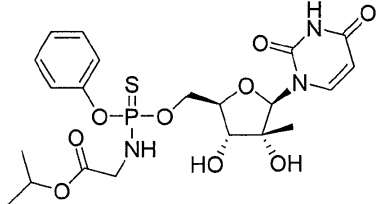
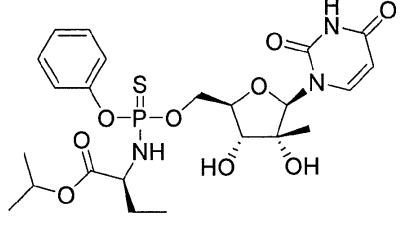
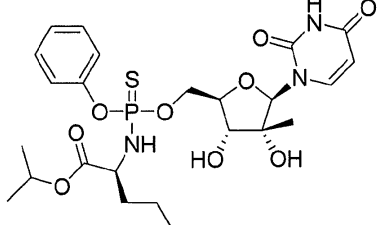
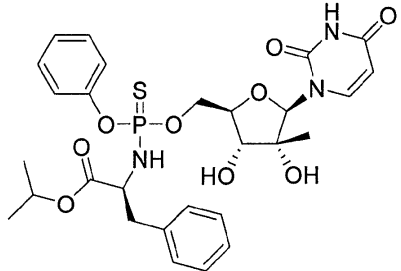
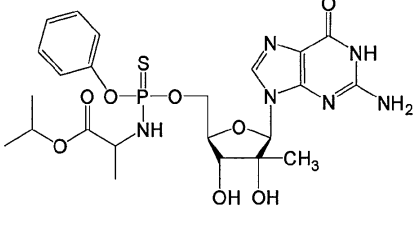
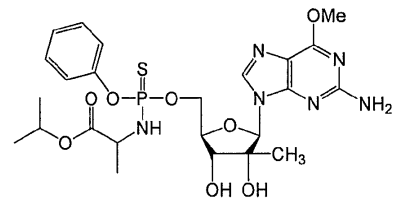
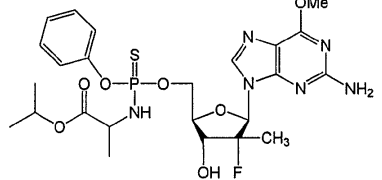
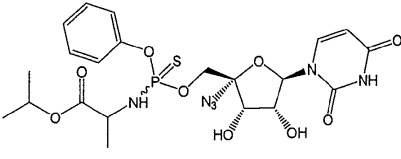
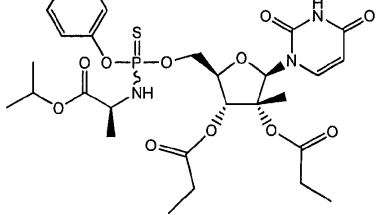
30

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	C		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A

10

20

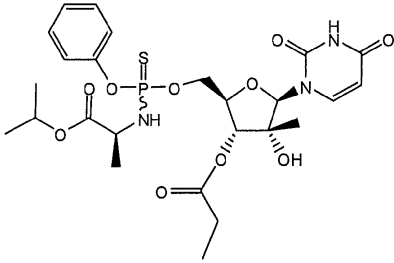
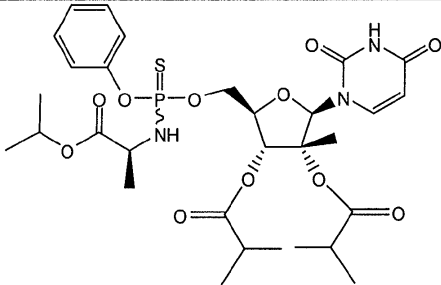
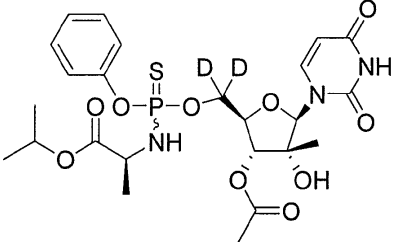
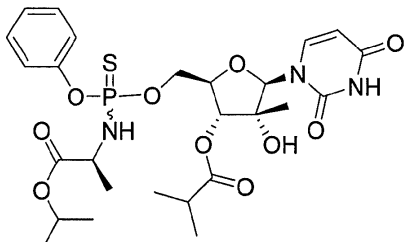
30

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	B		B
	A		A
	B		A
	A		A
	C		A

10

20

30

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A

10

【 0 2 7 4 】

20

実施例 4 1

NS5B 阻害アッセイ

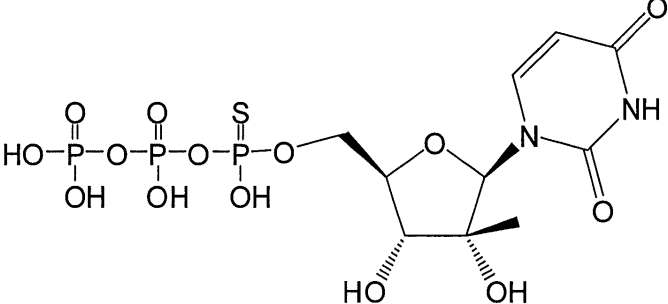
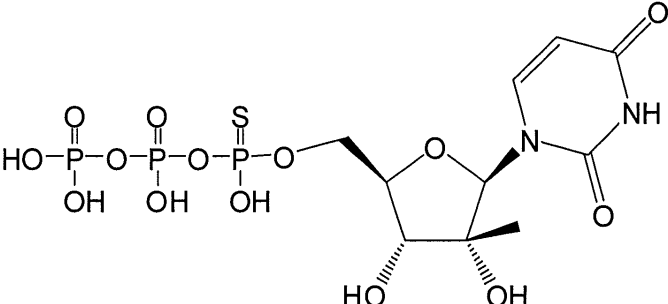
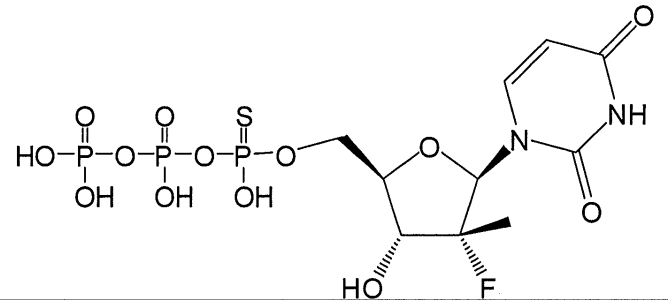
NS5B570 - Con1 (Delta - 21) の酵素活性をトリチウム化 NMP の酸不溶性 RNA 産物への取り込みとして測定した。相補的 IRES (cIRES) RNA 配列をテンプレートとして使用した (これは、Con - 1 株の HCV (-) 鎖 RNA の 3' 末端に由来する 377ヌクレオチドに対応し、21%の Ade、23%の Ura、28%の Cyt および 28%の Gua の塩基含有量を有する)。cIRES RNA を、T7 転写キット (Ambion, Inc.) を使用してインビトロ転写し、Qiagen RNeasy maxikit を使用して精製した。HCV ポリメラーゼ反応液は、50 nM の NS5B570 - Con1、50 nM の cIRES RNA、約 0.5 μ Ci のトリチウム化 NTP、1 μ M の競合する非放射性 NTP、20 mM の NaCl、40 mM の Tris - HCl (pH 8.0)、4 mM のジチオスレイトールおよび 4 mM の MgCl₂ を含有した。標準的反應液を、増大する濃度の阻害剤の存在下、37 で 2 時間インキュベーションした。反応終了時に、RNA を 10% TCA により沈殿させ、酸不溶性 RNA 産物をサイズ排除 96 ウェルプレートでろ過した。プレートを洗浄した後、シンチレーション液を加え、放射能標識された RNA 産物を、Trilux Topcount シンチレーションカウンターを用いて標準的手順に従って検出した。酵素触媒される割合が 50% 低下した化合物濃度 (IC₅₀) を、データを非線形回帰 (S 字型) に合わせることで計算した。IC₅₀ 値を数回の独立した実験の平均から得た。IC₅₀ 値が表 12 に示される。式 (I) の様々な化合物がこのアッセイにおいて活性を示した。下記の表における 'A' の値は、IC₅₀ が 1 μ M 未満であることを示し、'B' の値は、IC₅₀ が 10 μ M 未満であることを示し、'C' の値は、IC₅₀ 値が 100 μ M 未満であることを示す。

30

40

表 1 2

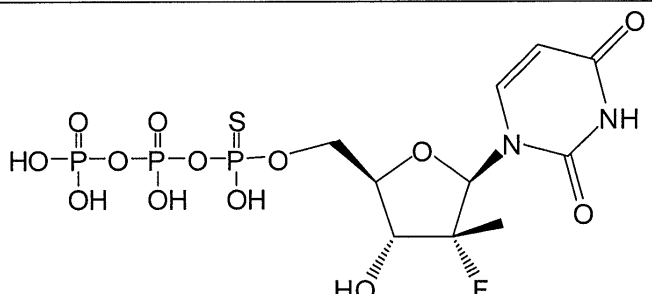
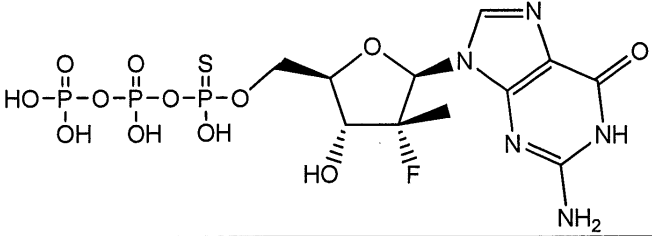
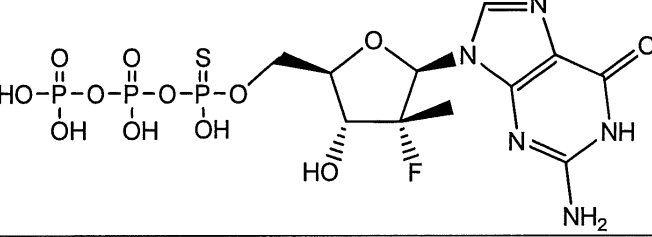
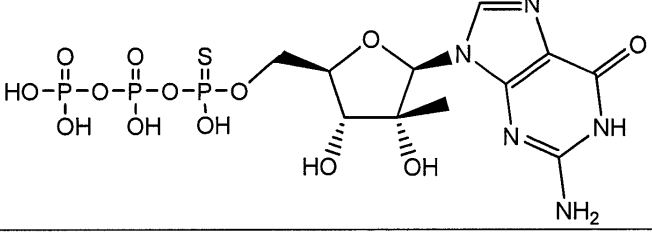
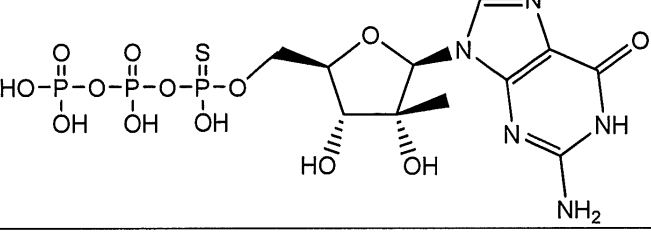
【表 1 2】

	構造	IC ₅₀ 値
5a		C
5b		A
5c		B

10

20

30

5d		C
5e		A
5f		A
5g		A
5h		B

【 0 2 7 5 】

実施例 4 2

肝細胞活性化アッセイ

置床されたヒト肝細胞を CellzDirect から購入した。試験品（化合物 3 a）を DMSO に 5 mM で溶解した 30 μ L を、約 150 万個のヒト肝細胞を含有するそれぞれウエルのインキュベーション培地（3 mL）に加えて、50 μ M の最終濃度にした。37 $^{\circ}$ C で 6 時間のインキュベーションの後、培地を除き、細胞を 500 μ L の冷たい 0.9 % NaCl / H₂O により 2 回洗浄した。500 μ L の冷メタノール / H₂O（70 / 30）のアリコートを加えて、肝細胞を溶解した。細胞をウエルからこすり取り、内容物全量を Eppendorf チューブに取り出した。-20 $^{\circ}$ C で 3 時間を超える貯蔵の後、溶解物を RT に加温し、ボルテックス攪拌し、遠心分離した。上清を Speed-Vac でエバポレーションし、サンプルを 500 μ L の 1 mM リン酸アンモニウム / H₂O により再構成した。20 μ L を試験品の - チオトリホスファートの特異的検出のために LC / MS / MS システムに注入した（図 1、パネル D を参照のこと）。Therm

10

20

30

40

50

o H y P u r i t y C 1 8 カラム (5 0 × 2 . 1 m m 、 3 μ の粒子サイズ) を使用して、H P L C 分離を達成した。移動相 A が、3 m M ギ酸アンモニウムと、H ₂ O における 1 0 m M ジメチル - ヘキシルアミンとからなり、移動相 B が、3 m M ギ酸アンモニウムと、アセトニトリル / H ₂ O (5 0 / 5 0) における 1 0 m M ジメチル - ヘキシルアミンとからなった。H P L C 溶出が、0 . 2 2 m L / 分の流速で、増大する移動相 B での直線グラジエントによって行われた。化合物 5 a および化合物 5 b が、負イオン M R M モードにより、S c i e x A P I 3 2 0 0 によって検出された。

【 0 2 7 6 】

図 1 において、パネル A、パネル B、パネル C およびパネル D は下記のものを示す。パネル A、
- チオトリホスファート 5 a の合成サンプルの H P L C クロマトグラム (1 m M リン酸アンモニウム / H ₂ O において 3 0 0 n M で) 。パネル B、
- チオトリホスファート 5 b の合成サンプルの H P L C クロマトグラム (1 m M リン酸アンモニウム / H ₂ O において 3 0 0 n M で) 。パネル C、
- チオトリホスファートのジアステレオマー 5 a およびジアステレオマー 5 b の合成サンプルの意図的に調製された 1 : 1 の混合物の H P L C クロマトグラム (それぞれのジアステレオマーが 1 m M リン酸アンモニウム / H ₂ O において 1 5 0 n M で) 。これは、化合物 5 a および化合物 5 b が識別され得ることを示す。パネル D、化合物 3 a のヒト肝細胞でのインキュベーションの後で形成される
- チオトリホスファートジアステレオマーの H P L C クロマトグラム。パネル D によって例示されるように、化合物 5 b のみが形成される。

【 0 2 7 7 】

実施例 4 3

化合物の組合せ

併用試験

2 つ以上の試験化合物を、安定なルシフェラーゼ (L U C) レポーターを有する H u h 7 細胞に含まれる H C V 遺伝子型 1 b の H C V レプリコンを使用して相互の組合せで試験した。細胞を、1 0 % の熱不活化ウシ胎児血清 (F B S ; M e d i a t e c h I n c . 、 H e r n d o n 、 V A) 、2 m M の L - グルタミンおよび非必須アミノ酸 (J R H B i o s c e i n c e s) を含有するダルベッコ改変イーグル培地 (D M E M ; M e d i a t e c h I n c . 、 H e r n d o n 、 V A) において標準的条件のもとで培養した。H C V レプリコン細胞を、1 0 % の F B S を含む D M E M においてウエルあたり 1 0 ⁴ 細胞の密度で 9 6 ウエルプレートに置床した。翌日、培養培地を、コントロールとして化合物を含有しない D M E M 、あるいは、2 % の F B S および 0 . 5 % の D M S O の存在下で連続希釈された試験化合物を含有する D M E M 、あるいは、化合物 3 b と、2 % の F B S および 0 . 5 % の D M S O の存在下で連続希釈された 1 つまたは複数の試験化合物との組合せを含有する D M E M のいずれかにより置き換えた。細胞を、コントロールとしての化合物非含有、試験化合物、または、化合物の組合せと 7 2 時間インキュベーションした。試験化合物の組合せの直接的影響を、B r i g h t - G l o ルシフェラーゼアッセイ (P r o m e g a 、 M a d i s o n 、 W I) によって求められるように、ルシフェラーゼ (L U C) に基づくレポーターを使用して調べた。用量応答曲線を、個々の化合物、および、2 つ以上の試験化合物の固定比率での組合せについて求めた。

【 0 2 7 8 】

試験化合物組合せの影響を 2 つの別個の方法によって評価した。L o e w e 相加性モデルにおいて、実験によるレプリコンデータを、C a l c u S y n (B i o s o f t 、 F e r g u s o n 、 M O) 、すなわち、C h o u および T a l a l a y の方法に基づくコンピュータプログラムを使用することによって分析した。このプログラムは実験データを使用して、併用指数 (C I) の値を試験されたそれぞれの実験組合せについて計算する。1 未満の C I 値は相乗的作用を示し、1 の C I 値は相加的作用を示し、1 を超える C I 値は拮抗的作用を示す。

【 0 2 7 9 】

組合せの影響を評価するために利用された第 2 の方法では、M a c S y n e r g y I

10

20

30

40

50

I と呼ばれるプログラムが使用された。Mac Synergy II ソフトウェアが M. Prichard 博士 (ミシガン大学) によって快く提供された。この Prichard モデルは、2 つ以上の阻害剤の格子状組合せを使用してレプリコンアッセイを行うことから生じる薬物相互作用の三次元的検討および相乗作用体積 (synergy volume) (単位: $\mu\text{M}^2\%$) の計算を可能にする。相乗作用の体積 (正の体積) または拮抗作用の体積 (負の体積) が、2 つの薬物の濃度における変化あたりの相乗作用または拮抗作用の相対的な量を表す。相乗作用体積および拮抗作用体積が Bliss 独立性モデルに基づいて定義される。このモデルにおいて、 -2.5 未満の相乗作用体積が拮抗的相互作用を示し、 $-2.5 \sim 2.5$ の範囲における体積が相加的挙動を示し、 $2.5 \sim 100$ の範囲における体積が相乗的挙動を示し、 100 を超える体積が強い相乗的挙動を示す。インビトロでの相加的挙動、相乗的挙動および強い相乗的挙動を化合物の組合せについて明らかにすることは、化合物の当該組合せをインビボで感染患者に投与することについて治療的利益を予測することにおいて有益であり得る。

【0280】

様々な組合せについての CI および相乗作用体積の結果が表 13 に提供される。

表 13

【表 13】

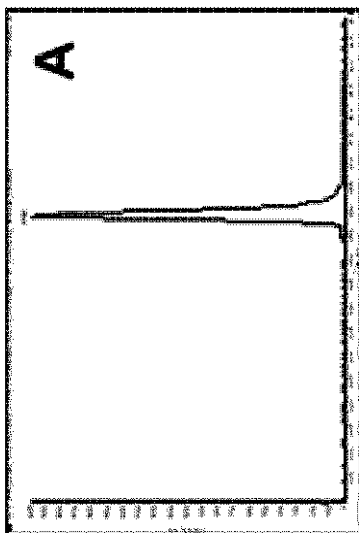
併用化合物	EC ₅₀ における CI	相乗作用体積 ($\mu\text{M}^2\%$)
INX-189	0.42	65
PSI-938	0.73	27
PSI-6130	0.78	15
PSI-7851	1.1	0
GS-9190	0.92	79
Filibuvir	0.85	23
ANA-598	0.02	161
7008	0.01	127
VX-222	0.67	38
VX-950	0.06	76
ITMN-191	0.28	126
TMC-435	0.5	126
BMS-790052	0.64	26
Ribavirin	1	22
Pegylated Interferon	0.33	117
Consensus Interferon	1	31
Cyclosporin A	0.07	60
BILN-2061	0.7	31
HCV-796	0.42	31
IFN-Lambda 1	0.35	116
IFN-Lambda 2	0.49	34
IFN-Lambda 3	0.63	35

【0281】

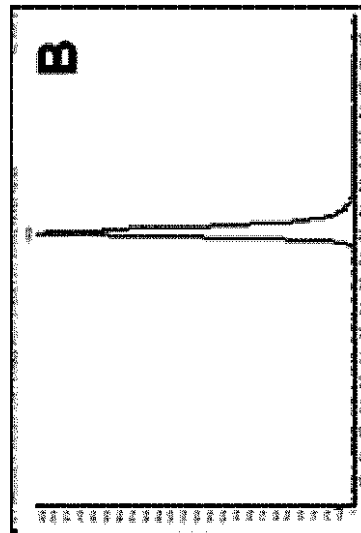
さらに、上記は、明快さおよび理解のための例示および実施例としてやや詳しく記載されているが、数多くの様々な改変が、本開示の精神から逸脱することなく行われ得ることが当業者によって理解されるであろう。したがって、本明細書中に開示される形態は例示

にすぎず、そして、本開示の範囲を限定するために意図されるのではなく、むしろ、本発明の真の範囲および精神に付随するすべての改変および変形もまた包含するために意図されることがはっきりと理解されなければならない。

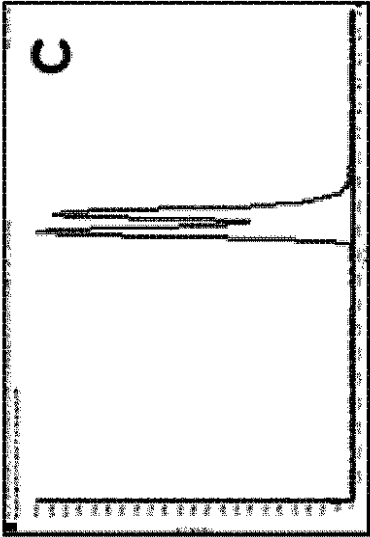
【図 1 A】



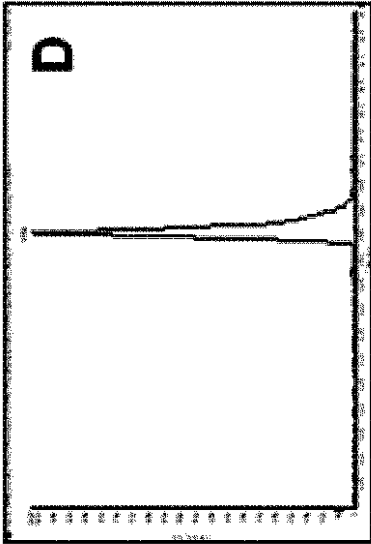
【図 1 B】



【 図 1 C 】



【 図 1 D 】



【 図 2 】

#	名称	構造
1001	テラプレビル VX-950	
1002	MK-5172	
1003	ABT-450	
1004	BILN-2061	
1005	BI-201335	
1006	BMS-650032	
1007	ボセプレビル SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDX-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	
1013	TMC-435 TMC-435350	
1014	ダノプレビル ITMN-191 RG7227 RO5190591	

【 図 3 】

#	名称	構造
2001	RG-7128	
2002	PSI-7851	
2003	PSI-7977	
2004	INX-189	
2005	PSI-352938	
2006	4'-アジドウリジン およびその プロドラッグ	
2007	PSI-661	
2008	GS-6620	
2009	IDX-184	
2010	TMC649128	

図 3：HCVポリメラーゼ阻害剤－ヌクレオシド系、ヌクレオチド系およびそれらのアナログ

【図 4】

図 4：HCVポリメラーゼ阻害剤－非ヌクレオシド系

#	名称	構造
3006	GS-9190	
3007	フィリゾビル PF-00868554	
3008	VX-497	
3001	APT-333	
3002	ANA-598	
3003	VX-222 SI480 VCH-222	
3004	HCV-796	
3005	BI-207127	

【図 7 A】

図 7 A：式 (1) の化合物

#	構造
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	
6005	
6006	
6007	
6008	
6009	
6010	
6011	

【図 5】

図 5：NS5A 阻害剤

#	名称	構造
4001	BMS-790052 S1482	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	

【図 6】

図 6：他の抗ウイルス性化合物

#	名称
5001	Debio-025
5002	MIR-122

【図 7 B】

図 7 B：式 (1) の化合物

#	構造
6012	
6013	
6014	
6015	
6016	
6017	
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	

【図 7 C】

図 7 C : 式 (1) の化合物

#	構造	構造
6027		
6028		
6029		
6030		

【図 7 D】

図 7 D : 式 (1) の化合物

#	構造	構造
6036		
6037		
6038		
6039		
6040		

【図 7 E】

図 7 E : 式 (1) の化合物

#	構造	構造
6045		
6046		
6047		
6048		

【図 7 F】

図 7 F : 式 (1) の化合物

#	構造	構造
6049		
6050		
6051		
6052		

【図 7 G】

#	構造	構造	#
6061			6063
6064			6066

【図 7 H】

#	構造	構造	#
6069			6071
6072			6074

【図 7 I】

#	構造	構造	#
6076			6078
6079			6081

【図 8 A】

#	構造	構造	#
7000			7002
7003			7005

【図 8 B】

図 8 B : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7013	
7014	
7015	
7016	
7017	

【図 8 C】

図 8 C : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7022	
7023	
7024	
7025	

【図 8 D】

図 8 D : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7031	
7032	
7033	
7034	
7035	

【図 8 E】

図 8 E : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7036	
7037	
7038	
7039	
7040	

【 図 8 F 】

図 8 F : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7046	
7047	
7048	
7049	
7050	
7051	

【 図 8 H 】

図 8 H : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7065	
7066	
7067	
7068	

【 図 8 G 】

図 8 G : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7061	
7062	
7063	
7064	

【 図 8 I 】

図 8 I : 式 (A A) の化合物	
#	構造
7073	
7074	
7075	

【図 9 A】

構造	
#	図 9 A : 式 (B B) の化合物
8004	
8005	
8006	
8007	
8008	

【図 9 B】

構造	
#	図 9 B : 式 (B B) の化合物
8009	
8010	
8011	
8012	

【図 10】

構造	
#	図 10 : 式 (D D) の化合物
9000	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/708 (2006.01)		A 6 1 K 31/708	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)		A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)		A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)		A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)		A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)		A 6 1 P 31/22	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)		A 6 1 K 37/66	G
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)		A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 38/00 (2006.01)		A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/549 (2006.01)		A 6 1 K 31/549	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)		A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)		A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)		A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)		A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)		A 6 1 K 31/4178	
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

- (72)発明者 ディアトキナ、ナタリア
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94040、マウンテン ビュー、150 パケットィ ウ
エイ
- (72)発明者 ベイゲルマン、レオニード
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94402、サン マテオ、991 イースト グラント
ブレイス
- (72)発明者 ワン、グァンイー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92008、カールスバッド、5066 ミレイ コート

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 中国特許出願公開第1343673(CN, A)
米国特許出願公開第2006/0074035(US, A1)
特表2009-526850(JP, A)
特表2009-504704(JP, A)
特表2008-504265(JP, A)
特表2007-509939(JP, A)
欧州特許出願公開第02166016(EP, A1)
国際公開第2006/121820(WO, A1)
国際公開第2006/116557(WO, A1)
特表2010-510301(JP, A)
国際公開第2010/081082(WO, A1)
国際公開第2008/121634(WO, A1)
Synthesis, 2003年, Vol.13, p.1989-1994
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2003年, Vol.47(8), p.2674-2681

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 H 1 9 / 1 0

C 0 7 H 1 9 / 2 0

C 0 7 H 1 9 / 2 0 7

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)