(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7700096号
(P7700096)

(45)発行日　令和7年6月30日(2025.6.30)

(24)登録日　令和7年6月20日(2025.6.20)

(51)国際特許分類

		FI		
C07H	*19/173(2006.01)*	C07H	19/173	CSP
A61K	*31/7076(2006.01)*	A61K	31/7076	
A61K	*9/08 (2006.01)*	A61K	9/08	
A61K	*9/10 (2006.01)*	A61K	9/10	
A61K	*9/20 (2006.01)*	A61K	9/20	

請求項の数　17　（全130頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-505447(P2022-505447)
(86)(22)出願日　令和2年7月27日(2020.7.27)
(65)公表番号　特表2022-541667(P2022-541667A)
(43)公表日　令和4年9月26日(2022.9.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/043713
(87)国際公開番号　WO2021/021717
(87)国際公開日　令和3年2月4日(2021.2.4)
審査請求日　令和5年7月27日(2023.7.27)
(31)優先権主張番号　62/879,414
(32)優先日　令和1年7月27日(2019.7.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　521491174
ブリー バイオサイエンシーズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０１， ダーラム， コーコラン ストリート １１０， ウィーワーク ワン シティ センター， ユニット ０５－１３０
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦

最終頁に続く

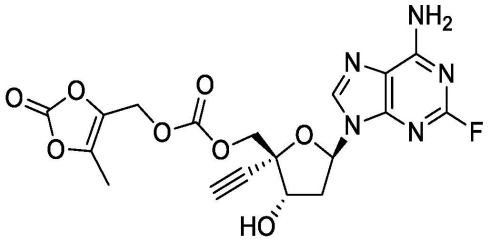
(54)【発明の名称】　アデノシン誘導体及びそれを含む薬学的組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（４－Ａ）のアデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩。

【化１】

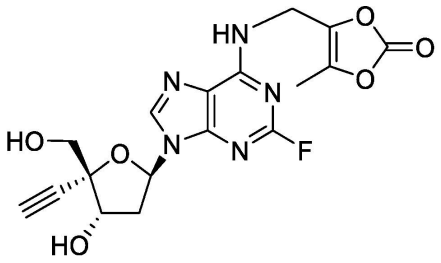


(式 4-A)

【請求項２】

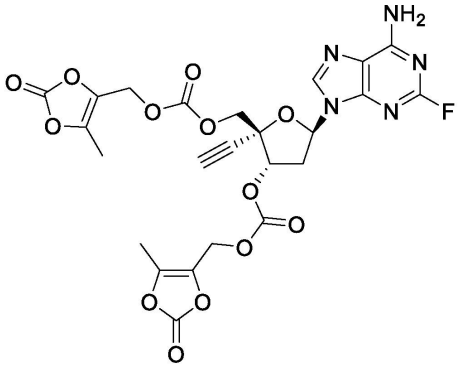
式（６－Ａ）のアデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩。

【化２】



(式 6-A)

【請求項３】
式（４－Ｃ）のアデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩。
【化３】



(式 4-C)

【請求項４】
請求項１～３のいずれか１項に記載のアデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。
【請求項５】
前記薬学的組成物が、経口投与に好適である、請求項４に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
前記薬学的組成物が、液体剤形である、請求項４または５に記載の薬学的組成物。
【請求項７】
前記液体剤形が、溶液、乳剤または液体懸濁液である、請求項６に記載の薬学的組成物。
【請求項８】
前記薬学的組成物が、固形剤形である、請求項４または５に記載の薬学的組成物。
【請求項９】
前記固形剤形が、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、サシェ、再構成可能な粉末、吸入可能な乾燥粉末、または咀嚼剤である、請求項８に記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
ＨＩＶ感染症の治療に用いるための請求項４～９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
ＨＩＶ感染症の予防に用いるための請求項４～９のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
前記ＨＩＶ感染症が、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶによって引き起こされる、請求項１０または１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１３】

前記薬学的組成物が、経口投与によって投与される、請求項１０または１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、より高いＥＦｄＡの血漿濃度をもたらす、請求項１０または１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、ＥＦｄＡの長期放出をもたらす、請求項１０または１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１６】
前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、ＥＦｄＡのより高いＡＵＣをもたらす、請求項１０または１１に記載の薬学的組成物。
【請求項１７】
前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、より高いＥＦｄＡのC_{max}をもたらす、請求項１０または１１に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０１９年７月２７日に出願された米国仮出願第６２／８７９，４１４号に対する優先権を、米国特許法第１１９条（ｅ）の下で主張する。
【０００２】
本開示は、逆転写酵素を阻害することができるアデノシン誘導体プロドラッグを対象とする。本開示はまた、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、多剤耐性ＨＩＶ、またはそれらの組み合わせの治療に使用され得るアデノシン誘導体プロドラッグを含む薬学的組成物を対象とする。
【背景技術】
【０００３】
ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）などのレトロウイルスは、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）として知られる免疫抑制疾患に関連付けられている。ＨＩＶ－１型（ＨＩＶ－１）及びＨＩＶ－２型（ＨＩＶ－２）などのレトロウイルスの複数の株が、疾患に関連することが知られている。ＨＩＶレトロウイルス感染者は、最初は無症候性であり得るが、その後、ＡＩＤＳ関連症候群（ＡＲＣ）、続いてＡＩＤＳを発症する。宿主細胞によるＨＩＶの複製は、ウイルスゲノムを宿主細胞のＤＮＡに組み込むことを必要とする。プロセスにおける重要な工程は、逆転写酵素（ＲＴ）として知られる酵素を介してウイルスＲＮＡゲノムをＤＮＡに転写することである。
【０００４】
逆転写酵素は、典型的には、（１）ウイルスＲＮＡの一本鎖ＤＮＡコピー（第１のＤＮＡ）を転写するＲＮＡ依存性ＤＮＡポリメラーゼとして、（２）元のウイルスＲＮＡを破壊し、元のＲＮＡから産生されたばかりのＤＮＡを遊離するリボヌクレアーゼとして、及び（３）第１のＤＮＡ鎖を鋳型として用いて、第２の相補的ＤＮＡ鎖を産生するＤＮＡ依存性ＤＮＡポリメラーゼとして作用することができる複数の酵素機能を有することができる。次いで、２つのＤＮＡ鎖は、二本鎖ＤＮＡを形成し、これは、インテグラーゼ酵素によって宿主細胞のゲノムに組み込まれる。
【０００５】
いくつかの化合物は、逆転写酵素（ＲＴ）活性を阻害し得る。これらの化合物は、感染した細胞または個体におけるＨＩＶ複製を阻害することによって、ヒトにおけるＨＩＶ感

染症の治療に有用であり得る。ＨＩＶ感染症及びＡＩＤＳの治療に使用するために承認された化合物の例としては、３’－アジド－３’－デオキシチミジン（ＡＺＴ、ジドブジン（ＺＤＶ）、アジドチミジン（ＡＺＴ）としても知られる）、２’，３’－ジデオキシイノシン（ｄｄｌ）、２’，３’－ジデオキシシチジン（ｄｄＣ）、ｄ４Ｔ、３ＴＣ、アバカビル、エムトリシタビン、及びテノフォビルジソプロキシルフマル酸塩などのヌクレオシドＲＴ阻害剤（ＮＮＲＴＩ）、ならびにネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、リルピビリン、及びドラビリンが挙げられる（ＤＨＨＳガイドライン：ｈｔｔｐｓ：／／ａｉｄｓｉｎｆｏ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ－ｈｉｖ－ａｉｄｓ，Ｉｙｉｄｏｇａｎ＆Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｖｉｒｕｓｅｓ，６，４０９５－４１３９，２０１４，ｄｏｉ：１０．３３９０／ｖ６１０４０９５；Ｈａｙａｋａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｃｈｅｍ＆Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，１５：１６９－１８７，２００４；Ｏｈｒｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４３，４５１６－４５２５，２０００；Ｐａｕｗｅｌｓ，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，７１，７７－８９，２００６）。

アデノシン誘導体ＥＦｄＡ（４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、ＭＫ－８５９１、イスラトラビルとしても知られる）は、転座を防止することによる逆転写酵素を阻害することによって抗ＨＩＶ活性を有することが実証されている長時間作用型（ＬＡ）ＮＲＴＩである（米国特許第７，３３９，０５３号、同第７，６２５，８７７号、同第８，０３９，６１４号、Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，１２，６２，２０１９，ＤＯＩ：１０．３３９０／ｐｈ１２０２００６２、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。この化合物は、ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ならびに多剤耐性（ＭＤＲ）及び野生型（ＷＴ）株、ならびに逆転写酵素阻害剤（ＲＴＩ）耐性ウイルスを含む異なるサブタイプ及び変異に対して広範な阻害活性及び効力を有する。いくつかの修飾ＥＦｄＡ及びプロドラッグは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許公開第２０１８／０００２３６６号に記載されている。

抗レトロウイルス阻害化合物によるＨＩＶ感染症の治療から生じる一般的な問題は、ウイルスの阻害剤に対する耐性である。かかる耐性は、典型的には、ｐｏｌ遺伝子の逆転写酵素セグメント内で生じる変異の結果である。ＨＩＶ感染症を予防するための阻害化合物などの抗ウイルス化合物の継続的な使用は、必然的に、ＨＩＶの新しい耐性株の出現をもたらすであろう。したがって、変異型ＨＩＶ及び多剤耐性ＨＩＶ株を含むＨＩＶ株に対して有効な、新しいＲＴ阻害剤の必要性が継続的に存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００６】

【文献】米国特許第７，３３９，０５３号明細書

【文献】米国特許第７，６２５，８７７号明細書

【文献】米国特許第８，０３９，６１４号明細書

【文献】米国特許出願公開第２０１８／０００２３６６号明細書

【非特許文献】

【０００７】

【文献】ｈｔｔｐｓ：／／ａｉｄｓｉｎｆｏ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ－ｈｉｖ－ａｉｄｓ，Ｉｙｉｄｏｇａｎ＆Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｖｉｒｕｓｅｓ，６，４０９５－４１３９，２０１４，ｄｏｉ：１０．３３９０／ｖ６１０４０９５

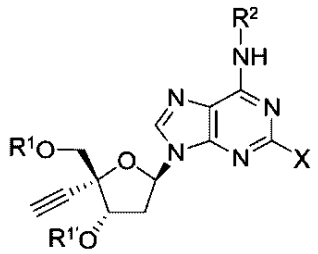
【文献】Ｈａｙａｋａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｃｈｅｍ＆Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，１５：１６９－１８７，２００４

【文献】Ｏｈｒｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４３，４５１６－４５２５，２０００

【文献】Ｐａｕｗｅｌｓ，Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，７１，７７－８９，２００６

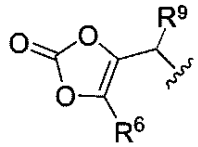
【文献】Ｓｉｎｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，１２，６２，２０

１９，ＤＯＩ：１０．３３９０／ｐｈ１２０２００６２
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本開示は、ＨＩＶ及びＡＩＤＳなどのレトロウイルス疾患の治療に使用することができるアデノシン誘導体及びそれらの組成物に関する。
【０００９】
いくつかの実施形態では、本開示は、式（１）を有する、アデノシン誘導体またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を提供し、
【化１】



（１）、

式中、
R^1、Ｒ１’、及びR^2はそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^3）（$R^{3'}$）、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－R^5、－L^1－R^5、または－Ｚ－L^4－R^5であり、R^1及びR^2のうちの少なくとも１つは、－Ｈではなく、
R^3、$R^{3'}$及びR^4はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
R^5は、
【化２】

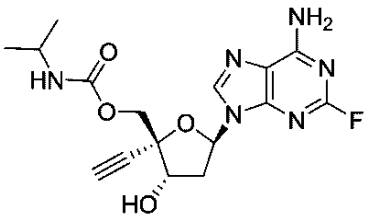


であり、
R^6は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
－L^1－R^5は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^2－Ｎ（R^7）

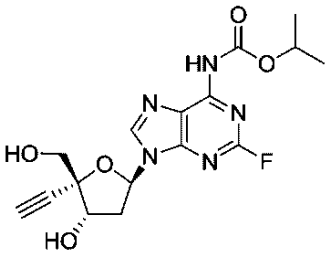
Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}であり、
－Ｚ－は、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、
－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－Ｒ^{5}または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－Ｒ^{5}であり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、
Ｌ^{2}及びＬ^{3}はそれぞれ、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－であり、
Ｘは、ハロゲン原子である。

【００１０】

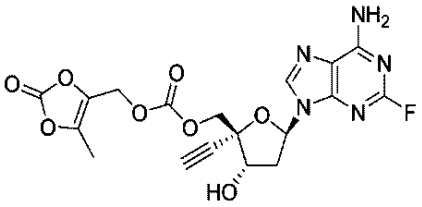
いくつかの実施形態では、アデノシン誘導体は、
式（２－Ａ）：
【化３】



、
式（３－Ａ）：
【化４】

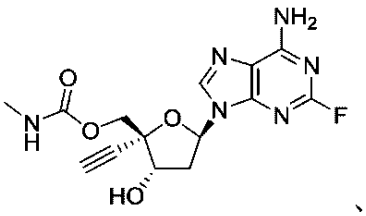


、
式（４－Ａ）：
【化５】



、
式（５－Ａ）：

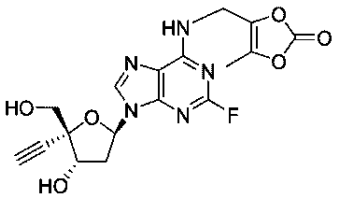
【化６】



、

式（６－Ａ）：

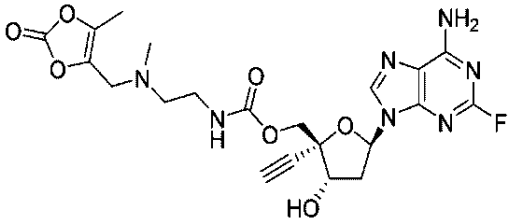
【化７】



、

式（７－Ａ）：

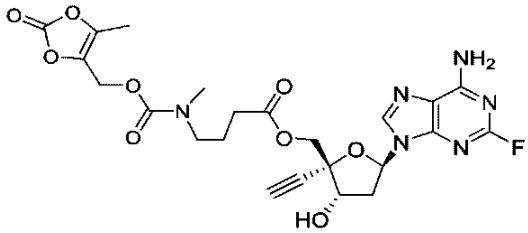
【化８】



、

式（８－Ａ）：

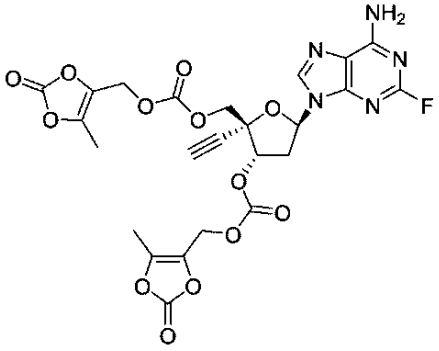
【化９】



、

式（４－Ｃ）：

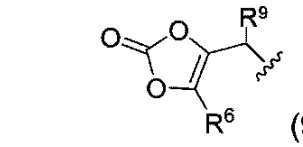
【化１０】

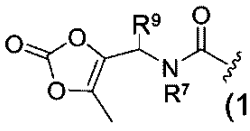


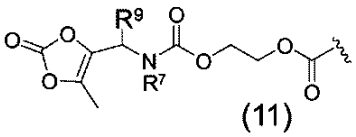
、

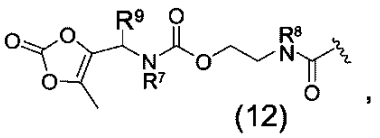
またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

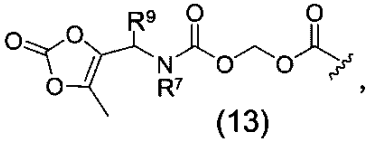
【００１１】
式（１）のいくつかの実施形態では、アデノシン誘導体は、Ｒ^{1}、Ｒ^{1}’、Ｒ^{2}、または式９～２４から選択される構造を含む。
【化１１】

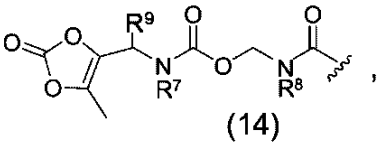

(9)，

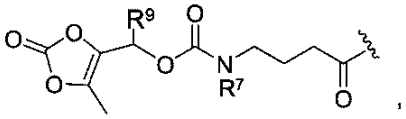

(10)，

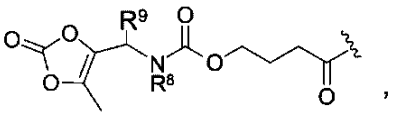

(11)，

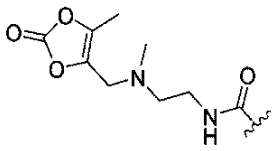

(12)，

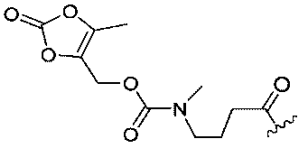

(13)，

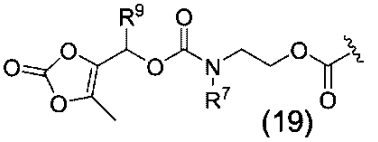

(14)，

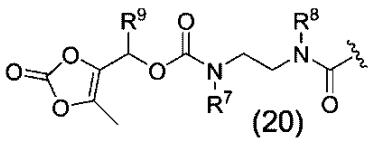

(15)，

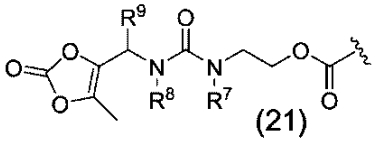

(16)，

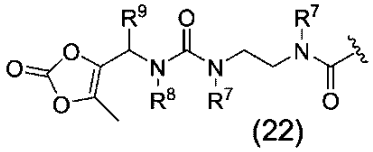

(17)，

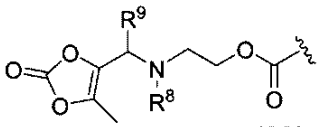

(18)，


(19)，

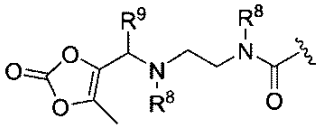

(20)，


(21)，


(22)，


(23)

または


(24)．

【００１２】
本開示はさらに、本明細書に開示される１つ以上のアデノシン誘導体、その薬学的に許容される塩、立体異性体、またはそれらの組み合わせ、及び１つ以上の薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を対象とする。
【００１３】
本開示はまた、疾患（例えば、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）またはヒト免疫不全

ウイルス（ＨＩＶ））の治療方法を対象とし、本方法は、治療を必要とする対象に、有効投薬量の本明細書に開示されるアデノシン誘導体のうちの１つ以上を含む薬学的組成物を投与することを含む。

【００１４】

本開示はまた、感染の予防のための方法を対象とし、本方法は、予防を必要とする対象に、有効投薬量の本明細書に開示されるアデノシン誘導体のうちの１つ以上を含む薬学的組成物を投与することを含む。

【００１５】

参照による組み込み

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、各個々の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されている場合と同じ程度で、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１Ａ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｂ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｃ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｄ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｅ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｆ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｇ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｈ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図１Ｉ】式（１）～（８）及び４－Ｂを有するハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ａ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｂ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｃ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｄ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｅ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｆ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｇ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｈ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図２Ｉ】式（１－Ａ）～（８－Ａ）及び４－Ｃを有するフッ素原子を有するアデノシン誘導体の例示的な化学構造を示す。

【図３】Ａ～Ｊは、式（９）～（１８）を有するアデノシン誘導体の－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}または－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}基の例示的な化学構造を示す。
【図４】Ａ～Ｆは、式（１９）～（２４）を有するアデノシン誘導体の－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}または－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}基の例示的な化学構造を示す。
【図５】Ａ及びＢは、４’－エチニル－２－ハロゲン－２’－デオキシアデノシン（図５Ａ、式（Ｔ－１））及び４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン（ＥＦｄＡ）（図５Ｂ、式（Ｔ－１Ａ））の例示的な化学構造を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
以下は、本開示による方法及び装置に関する様々な概念及びそれらの実施形態のより詳細な説明である。主題は、任意の特定の実施様式に限定されないので、上で導入され、以下により詳細に論じられる主題の様々な態様は、多数の方法のいずれかで実施され得ることを理解されたい。特定の実装及び用途の例は、主に例示の目的のために提供される。
【００１８】
本明細書で使用される場合、「アルキル」または「アルキル基」という用語は、１～１２個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合される、完全に飽和された、直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を指す。１～１２個の任意の数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。最大１２個の炭素原子を含むアルキルは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルであり、最大１０個の炭素原子を含むアルキルは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルであり、最大６個の炭素原子を含むアルキルは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、最大５個の炭素原子を含むアルキルは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルには、Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{2}$アルキル及びＣ$_{1}$アルキル（すなわち、メチル）が含まれる。Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルには、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルについて上述したすべての部分が含まれるが、Ｃ$_{6}$アルキルも含まれる。Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルについて上述したすべての部分が含まれるが、Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{9}$及びＣ$_{10}$アルキルも含まれる。同様に、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルには、すべての前述した部分が含まれるが、Ｃ$_{11}$及びＣ$_{12}$アルキルも含まれる。Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｓｅｃ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｔ－アミル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ｎ－ウンデシル、及びｎ－ドデシルが挙げられる。本明細書に特に明記されていない限り、アルキル基は、任意に置換され得る。
【００１９】
本明細書で使用される場合、「アルキレン」または「アルキレン鎖」という用語は、１～１２個の炭素原子を有する、完全に飽和した、直鎖状または分岐状の二価炭化水素鎖ラジカルを指す。Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$アルキレンの非限定的な例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りの部分に、及び単結合を介してラジカル基（例えば、本明細書に記載の基）に結合される。アルキレン鎖の分子の残り及びラジカル基への結合点は、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介するものであり得る。本明細書に特に明記されていない限り、アルキレン鎖は、任意に置換され得る。
【００２０】
本明細書で使用される場合、「アルケニル」または「アルケニル基」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有し、指定された範囲の炭素原子数を有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素ラジカルを指す。例えば、「Ｃ２～Ｃ１０アルケニル」（または「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルケニル」）は、直鎖または分枝鎖である２～１０個の炭素原子を有するアルケニル、または異性体のいずれかを指す。別の実施例では、Ｃ２～Ｃ６アルケニルは、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、イソブテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、及びエテニル（またはビニル）を有し得る。アルキレン鎖の分子の残り及びラジカル基への結合点は、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介するものであり得る。本明細書に特に明記されていない限り、アルキレン鎖は、任意に置換され得る。

【００２１】
本明細書で使用される場合、「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」という用語は、１つ以上のオレフィン及び２～１２個の炭素原子を有する不飽和、直鎖状または分岐状の二価炭化水素鎖ラジカルを指す。C_2～C_{12}アルケニレンの非限定的な例としては、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレンなどが挙げられる。アルケニレン鎖は、単結合を介して分子の残りの部分に、及び単結合を介してラジカル基（例えば、本明細書に記載の基）に結合される。アルケニレン鎖の分子の残り及びラジカル基への結合点は、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介するものであり得る。本明細書に特に明記されていない限り、アルケニレン鎖は、任意に置換され得る。
【００２２】
本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、３～２０個の炭素原子を有する（例えば、３～１０個の炭素原子を有する）縮合または架橋環系を含むことができ、単結合によって分子の残りの部分に結合される、炭素及び水素原子のみからなる安定した非芳香族単環式または多環式完全飽和炭化水素を指す。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、指定された範囲内の炭素原子の数を有するアルカンの任意の単環式環を指す。例えば、「C_3～C_{10}シクロアルキル」（または「C_3～C_{10}シクロアルキル」）は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルなどの３～１０個の炭素原子を有するアルカンの単環式環を指す。本明細書に特に明記されていない限り、シクロアルキル基は、任意に置換され得る。
【００２３】
本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　ｒｉｎｇ」または「複素環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅ）」という用語は、２～１９個の炭素原子、及び窒素、酸素、ならびに硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子からなり、単結合によって分子の残りの部分に結合される、飽和、または部分飽和３～２０員環を指す。本明細書に特に明記されていない限り、ヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり得、これは、縮合または架橋環系を含むことができ、ヘテロシクロアルキル中の窒素、炭素、または硫黄原子は、任意に酸化され得、例えば、Ｎ－オキシド、スルホキシド、またはスルホンを形成することができ、及び／または窒素原子は、任意に四級化されて、例えば、四級アンモニウムカチオンを形成することができる。かかるヘテロシクロアルキルの例としては、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キニュクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、及び１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、「３～１０員ヘテロシクロアルキル」は、Ｎ、Ｏ、及びＳからなる群から選択される、１つ以上のヘテロ原子を含むシクロアルキルを指す。いくつかの実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　ｒｉｎｇ）」または「複素環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅ）」は、環構造のメンバーとして、炭素原子、及びＮ、Ｏ、Ｓまたはそれらの組み合わせから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する３～１０員環構造を指す。本明細書に特に明記されていない限り、ヘテロシクロアルキル基は、任意に置換され得、飽和及び／または不飽和環を含む。
【００２４】
本明細書で使用される場合、「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、

塩素、臭素、及びヨウ素（代替的に、フルオロ（－Ｆ）、クロロ（－Ｃｌ）、ブロモ（－Ｂｒ）、及びヨード（－Ｉ）と呼ばれる）を指す。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、水素、６～１８個の炭素原子、及び少なくとも１つの芳香環を含み、単結合によって分子の残りの部分に結合される炭化水素環系を指す。本開示の目的のために、アリールは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり得、これは、縮合または架橋環系を含み得る。アリールとしては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンに由来するアリールが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、「アリール」は、少なくとも１つの環が芳香族であるフェニルまたは１つ以上の縮合環式炭化水素環系を指す。本明細書に特に明記されていない限り、「アリール」は、任意に置換され得る。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、水素原子、１～１９個の炭素原子、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子、少なくとも１つの芳香環を含み、単結合によって分子の残りの部分に結合される、５～２０員環系を指す。本開示の目的のために、ヘテロアリールは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり得、これは、縮合または架橋環系を含むことができ、ヘテロアリール中の窒素、炭素、または硫黄原子は、任意に酸化され得、例えば、Ｎ－オキシド、スルホキシド、またはスルホンを形成することができ、及び／または窒素原子は、任意に四級化されて、例えば、四級アンモニウムカチオンを形成することができる。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル（すなわち、１，２，３－トリアゾリルまたは１，２，４－トリアゾリル）、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（すなわち、１，２，３－、１，２，４－、１，２，５－（フラザニル）、または１，３，４－異性体）、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられ得る。好適な９員及び１０員の複素二環式縮合環系としては、例えば、ベンゾフラニル、インドリル、インダゾリル、ナフチリジニル、イソベンゾフラニル、ベンゾピペリジニル、ベンジイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロメニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、テトラヒドロウイノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾピペリジニル、ベンジイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インダゾリニル、インドリニル、イソインドロリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、及び２，３－ジヒドロベンゾ－１，４－ジオキシニルが挙げられる。本明細書に特に明記されていない限り、ヘテロアリール基は、任意に置換され得る。

【００２７】

特定の文脈において明示的に反対の記載がない限り、本明細書に記載の様々な環状環及び環系のいずれも、任意の環原子（すなわち、任意の炭素原子または任意のヘテロ原子）において、化合物の残りの部分に結合してもよいことが理解されるが、その結合は化学的に許容されることを条件とする。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、少なくとも１つの水素原子が、限定されないが、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩなどのハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、及びエステル基などの基中の酸素原子、チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基などの基中の硫黄原子、アミン、アミド、ア

ルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、Ｎ－オキシド、イミド、及びエナミンなどの基中の窒素原子、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、及びトリアリールシリル基などの基中のケイ素原子、ならびに様々な他の基中の他のヘテロ原子などの非水素原子への結合によって置き換えられている、本明細書に記載の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、カーボシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、及び／またはヘテロアリール）のうちのいずれかを意味する。「置換」はまた、１つ以上の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシル、及びエステル基中の酸素、ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子に高次結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置換される、上記基のいずれかを意味する。例えば、「置換された」は、１つ以上の水素原子が、－ＮＲ$_g$Ｒ$_h$、－ＮＲ$_g$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_h$、－ＮＲ$_g$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_g$Ｒ$_h$、－ＮＲ$_g$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_h$、－ＮＲ$_g$ＳＯ$_2$Ｒ$_h$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_g$Ｒ$_h$、－ＯＲ$_g$，－ＳＲ$_g$、－ＳＯＲ$_g$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_g$、－ＯＳＯ$_2$Ｒ$_g$、－ＳＯ$_2$ＯＲ$_g$、＝ＮＳＯ$_2$Ｒ$_g$、及び－ＳＯ$_2$ＮＲ$_g$Ｒ$_h$で置き換えられている上記基のいずれかを含む。「置換」はまた、１つ以上の水素原子が－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_g$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_g$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_g$Ｒ$_h$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｒ$_g$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＮＲ$_g$Ｒ$_h$で置き換えられている上記基のいずれかを意味する。上記において、Ｒ$_g$及びＲ$_h$は、同じであるか、または異なり、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリール及び／またはヘテロアリールアルキルである。「置換」とは、１つ以上の水素原子がアミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリール及び／またはヘテロアリールアルキル基への結合によって置き換えられている上記基のいずれかをさらに意味する。加えて、前述の置換基の各々は、上記の置換基のうちの１つ以上で任意に置換されてもよい。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、分子の異なる位置に配置された基または原子などの構造異性体、キラル異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー及びシス／トランス異性体などの立体異性体、アミノ異性体、イミノ異性体、またはそれらの組み合わせなどの互変異性体を指す。非限定的な例では、本開示のアデノシン誘導体は、アミノ異性体、イミノ異性体、またはそれらの組み合わせを有し得る。別の非限定的な例では、－ＯＨ置換基が複素芳香族環上で許容され、ケト－エノール互変異性が可能である場合、置換基は、実際に、オキソ（＝Ｏ）形態で全体的にまたは部分的に存在し得ることが理解される。異性体の混合物もまた好適であり得る。異性体の混合物は、すべての比率でそれぞれの異性体を含み得る。異性体の塩もまた好適であり得る。本開示のアデノシン誘導体は、その異性体、その１つ以上の塩、その水和物を含む１つ以上の溶媒和物、その溶媒和塩、またはその混合物を含み得る。絶対立体化学または異性体構成は、Ｘ線結晶学によって、振動円二色性（ＶＣＤ）分光分析によって、またはそれらの組み合わせによって決定され得る。

【００３０】

アデノシン誘導体は、国際純正・応用化学連合（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（ＩＵＰＡＣ））によって推奨される命名法に基づくか、またはヌクレオシド（ヌクレオシドベースの命名法）に基づく名称によって同定することができる。アデノシン誘導体はまた、化学構造図に

よって同定することができる。特定の文脈において明示的に反対の記載がない限り、名称及び構造は、互換的に使用され得る。

【００３１】

本明細書に開示される化合物中の任意の原子は、それらの天然の同位体存在量を示し得るか、または原子のうちの１つ以上は、同一の原子番号を有するが、天然に主に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体において人工的に濃縮され得る。本開示は、本明細書に開示の化合物のすべての好適な同位体変形（ｉｓｏｔｏｐｉｃ　ｖａｒｉａｔｉｏｎｓ）を含むことを意味する。

【００３２】

本化合物は、薬学的に許容される塩または溶媒和物の形態で投与され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的にまたはその他の点で望ましくない（例えば、レシピエントまたはその対象に毒性でも有害でもない）塩または溶媒和物を指す。本明細書に開示の化合物と、その１つ以上の塩または溶媒和物との混合物もまた、本明細書に企図される。薬学的に許容される塩の例示的な例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－ジオエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニルアセト酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ｙ－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３３】

さらに、本明細書に開示の化合物は、非晶質形態及び／または１つ以上の結晶形態、またはそれらの組み合わせで存在し得る。

【００３４】

「ＲＮＡウイルス感染症」という用語は、感冒、インフルエンザ、ＳＡＲＳ、ＣＯＶＩＤ－１９、Ｃ型肝炎、Ｅ型肝炎、西ナイル熱、エボラウイルス病、狂犬病、ポリオ、及び麻疹などのＲＮＡウイルスによって引き起こされる疾患を指す。

【００３５】

「ＨＩＶ感染症」という用語は、ＨＩＶ－１及びＨＩＶ－２などのヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）によって引き起こされる疾患を指す。場合によっては、ＨＩＶ感染症は、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶによって引き起こされ得る。「ＡＩＤＳ」という用語は、ＨＩＶ感染症及び疾患の進行形態によって引き起こされる後天性免疫不全症候群を指す。

【００３６】

「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下で、または加溶媒分解（ｓｏｌｖｏｌｙｓｉｓ）によって、本明細書に記載の生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を指す。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物の前駆体を指す。プロドラッグは、生物学的に不活性な、または実質的に不活性な化合物であってもよく、これは、体内、すなわち、インビボで代謝されて、所望の活性を有する薬物を生成することができる。「実質的に不活性」という用語は、プロドラッグが、プロドラッグの重量に基づいて、対応する薬物の、またはインビボで代謝された後に、約１％～約１０％の活性の割合を有し得ることを意味する。いくつかの実施形態では、「実質的に不活性」という用語は、プロドラッグが、プロドラッグの重量に基づいて、対応する薬物の、またはインビボで代謝された後に、約５％未満の活性の割合を有し得ること

を意味する。プロドラッグ及びその生物学的に活性な化合物の用量は、それらが同じモル量である場合、等価用量（ｄｏｓｅ－ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ）であるとみなされる。

【００３７】

「抗ＨＩＶ剤」、「抗ウイルス剤」という用語、または文法的変異形（ｇｒａｍｍａｔｉｃａｌ　ｖａｒｉａｎｔ）は、ＨＩＶの阻害、ＨＩＶ感染症の治療もしくは予防、及び／またはＡＩＤＳ及び／またはそれに起因もしくは関連する疾患もしくは状態、ＲＮＡウイルス感染症、またはそれらの組み合わせにおいて直接的または間接的に有効であり得る、化合物、１つ以上の化合物の混合物、製剤、化学薬剤、または抗体、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、他の生物学的化合物などの生物学的薬剤を指す。抗ＨＩＶ剤は、ＨＩＶ感染症またはＡＩＤＳの治療するために有用なＨＩＶ抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染薬、ワクチン、またはそれらの組み合わせを含み得る。ＨＩＶ感染症またはＡＩＤＳを治療するための抗ウイルス剤の例としては、それぞれの所有者とのそれぞれの商標または登録商標の下で、アバカビル（ＡＢＣ、Ｚｉａｇｅｎ（登録商標））、アバカビル＋ラミブジン（Ｅｐｚｉｃｏｍ（登録商標））、アバカビル＋ラミブジン＋ジドブジン（Ｔｒｉｚｉｖｉｒ（登録商標））、アンプレナビル（Ａｇｅｎｅｒａｓｅ（登録商標））、アタザナビル（Ｒｅｙａｔａｚ（登録商標））、ＡＺＴ（ジドブジン、アジドチミジンまたはＲｅｔｒｏｖｉｒ（登録商標））、カプラビリン、ダルナビル（Ｐｒｅｚｉｓｔａ（登録商標））、ｄｄＣ（ザルシタビン、ジデオキシシチジンまたはＨｉｖｉｄ（登録商標））、ｄｄＩ（ジダノシン、ジデオキシシニンまたはＶｉｄｅｘ（登録商標））、ｄｄＩ（腸溶性コーティングされた、Ｖｉｄｅｘ　ＥＣ（登録商標））、デラビルジン（ＤＬＶまたはＲｅｓｃｒｉｐｔｏｒ（登録商標））、ドルテグラビル（Ｔｉｖｉｃａｙ（登録商標））、ドラビリン（ＭＫ－１４３９）、エファビレンツ（ＥＦＶ、Ｓｕｓｔｉｖａ（登録商標）、Ｓｔｏｃｒｉｎ（登録商標））、エファビレンツ＋エムトリシタビン＋テノフォビルＤＦ（Ａｔｒｉｐｌａ（登録商標））、ＥＦｄＡ（４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン）、エルビテグラビル、カボテグラビル、ドルテグラビル、ビクテグラビル、エムトリシタビン（ＦＴＣ、Ｅｍｔｒｉｖａ（登録商標））、エムトリシタビン＋テノフォビルＤＦ（Ｔｒｕｖａｄａ（登録商標））、エムビリン（Ｃｏａｃｔｉｎｏｎ（登録商標））、エンフビルチド（Ｆｕｚｅｏｎ（登録商標））、腸溶性コーティングジダノシン（Ｖｉｄｅｘ　ＥＣ（登録商標））、エトラビリン（ＴＭＣ－１２５）、ホサンプレナビルカルシウム（Ｌｅｘｉｖａ（登録商標））、インジナビル（Ｃｒｉｘｉｖａｎ（登録商標）、ラミブジン（３ＴＣ、Ｅｐｉｖｉｒ（登録商標））、ラミブジン＋ジドブジン（Ｃｏｍｂｉｖｉｒ（登録商標））、ロピナビル、ロピナビル＋リトナビル（Ｋａｌｅｔｒａ（登録商標））、マルシロ（Ｓｅｌｚｅｎｔｒｙ（登録商標））、ネルフィナビル（Ｖｉｒａｃｅｐｔ（登録商標））、ネビラピン（ＮＶＰ、Ｖｉｒａｍｕｎｅ（登録商標））、ＰＰＬ－１００（ＰＬ－４６２としても知られる（Ａｍｂｒｉｌｉａ））、ラルテグラビル（ＭＫ－０５１８またはＩｓｅｎｔｒｅｓｓ（商標））、リルピビリン（Ｅｄｕｒａｎｔ（登録商標））、リトナビル（Ｎｏｒｖｉｒ（登録商標））、サキナビル（Ｉｎｖｉｒａｓｅ（登録商標）、またはＦｏｒｔｏｖａｓｅ（登録商標））、スタブジン（ｄ４Ｔ、ジデヒドロデオキシチミジンまたはＺｅｒｉｔ（登録商標））、テノフォビルＤＦ（ＤＦ＝フマル酸ジソプロキシル、ＴＤＦ、Ｖｉｒｅａｄ（登録商標））、テノフォビル（ヘキサデシルオキシプロピル（ＣＭＸ－１５７））、テノフォビルアラフェナミドフマル酸塩（ＧＳ－７３４０）、チプラナビル（Ａｐｔｉｖｕｓ（登録商標））及びビクリビロクが挙げられるが、これらに限定されない。上述の抗ＨＩＶ剤のいくつかは、塩形態で使用することができ、例えば、アバカビル硫酸塩、デラビルジンメシル酸塩、インジナビル硫酸塩、アタザナビル硫酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビルメシル酸塩、または他の塩である。抗ＨＩＶ剤は、侵入阻害剤（ＥＩ）、融合阻害剤（ＦＩ）、インテグラーゼ阻害剤（ＩｎＩ）、プロテアーゼ阻害剤（ＰＩ）、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ｎＲＴＩもしくはＮＲＴＩ）、または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ｎｎＲＴＩもしくはＮＮＲＴＩ）などの１つ以上の活性を有することができる。抗ＨＩＶ剤は、本明細書に開示の２つ以上の薬剤を含むことができる。本開示のアデノシン誘導体は、他の

抗ＨＩＶ剤（複数可）とともに、または他の抗ＨＩＶ剤（複数可）と組み合わせて、抗ＨＩＶ剤であり得る。

【００３８】

反対に明示的に述べられない限り、本明細書で引用されるすべての範囲は、端点を含む。例えば、「１～４個のヘテロ原子」の範囲に含まれると記載されるヘテロアリール環は、環が１、２、３、または４個のヘテロ原子を含み得ることを意味する。本明細書で引用される任意の範囲は、その範囲内のすべての部分範囲をその範囲内に含むことも理解されるべきである。したがって、例えば、「１～４個のヘテロ原子」を含有すると記載される複素環は、その態様として、２～４個のヘテロ原子、３～４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子、２～３個のヘテロ原子、１～２個のヘテロ原子、１個のヘテロ原子、２個のヘテロ原子、３個のヘテロ原子、または４個のヘテロ原子を含有する複素環を含むことが意図される。他の例では、Ｃ１～Ｃ１０アルキルは、すべての部分範囲を含む１、２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０個の炭素原子を含むアルキルを意味する。したがって、Ｃ１～Ｃ１０アルキルは、直鎖または分枝鎖のメチル、エチル、Ｃ４アルキル、Ｃ５アルキル、Ｃ６アルキル、Ｃ７アルキル、Ｃ８アルキル、Ｃ９アルキル及びＣ１０アルキルであり得る。二価のＣ１～Ｃ１０アルキルは、直鎖または分岐鎖の－CH_2－、－C_2H_4－、－C_3H_6－、－C_4H_8－、－C_5H_{10}－、－C_6H_{12}－、－C_7H_{17}－、－C_8H_{18}－、－C_9H_{18}－または－$C_{10}H_{20}$－であり得る。同様に、Ｃ２～Ｃ１０アルケニルは、すべての部分範囲を含む、直鎖または分枝鎖の２、３、４、５、６、７、８、９、及び１０個の炭素原子を含むアルケニルを意味する。直鎖または分枝鎖のアルケニルが好適であり得る。Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキルは、直鎖または分枝鎖の３、４、５、６、７、８、９、及び１０個の炭素原子を含むシクロアルキルを意味する。

【００３９】

別途記載のない限り、例えば、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」、「含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などのオープンタームは、を含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）を意味する。

【００４０】

単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈において別途明確に指示されない限り、本明細書において複数の指示対象を含むために使用される。したがって、反対のことが示されない限り、本出願に記載される数値パラメータは、本開示によって得られることが求められる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【００４１】

本明細書で使用される参照数値及びその文法的等価物に関連する「約」という用語及びその文法的等価物は、その値からプラスまたはマイナス１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％の範囲の値などのその値からプラスまたはマイナス１０％の範囲の値を含み得る。例えば、「約１０」という量は、９～１１の量を含む。

【００４２】

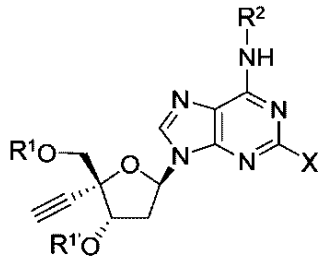
薬学的組成物は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊椎、または皮内投与（例えば、注射または注入による）に好適であり得る。投与経路に応じて、活性成分は、活性成分を不活性化し得る酸の作用及び他の天然条件から保護するための材料でコーティングされ得る。本明細書で使用される場合、「非経口投与」という語句は、通常、注射による経腸及び局所投与以外の投与モードを意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、及び胸骨内注射及び注入が挙げられる。代替的に、薬学的組成物は、例えば、鼻腔内、経口、膣内、直腸、舌下、または局所などの局所、表皮、または粘膜投与経路などの非非経口経路を介して投与され得る。薬学的組成物は、滅菌水溶液または分散液の形態であり得る。薬学的組成物はまた、高い薬物濃度に好適なマイクロエマルション、リポソーム、または他の秩序構造で配合され得る。

【００４３】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（１）を有する、アデノシン誘導体またはその

薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を提供し、

【化１２】



、

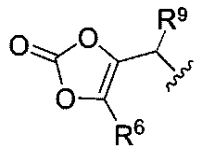
式中、

Ｒ^{1}、Ｒ１’、及びＲ^{2}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、または－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}であり、Ｒ^{1}及びＲ^{2}のうちの少なくとも１つは、－Ｈではなく、

Ｒ^{3}、Ｒ^{3}’及びＲ^{4}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Ｒ^{5}は、

【化１３】



であり、

Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}であり、

－Ｚ－は、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、

－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－Ｒ^{5}または－（

Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－Ｒ^{5}であり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、
Ｌ^{2}及びＬ^{3}はそれぞれ、意図的に、二価の－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－であり、
Ｘは、ハロゲン原子である。

【００４４】

本開示のアデノシン誘導体は、一リン酸基、二リン酸基、三リン酸基、またはそれらの組み合わせを含まない場合がある。いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン誘導体のＲ^{1}、Ｒ^{1}’またはＲ^{2}基は、一リン酸基、二リン酸基、三リン酸基、またはそれらの組み合わせを含まない。ハロゲン原子を有するアデノシン誘導体の非限定的な例を、式（１）～（８）及び（４－Ｂ）に示す（図１Ａ～図１Ｉ）。

【００４５】

いくつかの実施形態では、式（１）のＣ１～Ｃ１０アルキル及びＣ２～Ｃ１０アルケニルは、直鎖または分枝鎖である。いくつかの実施形態では、式（１）の化合物は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリール基の組み合わせを含む。

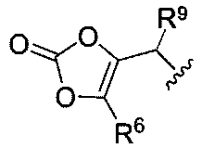
【００４６】

式（１）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）であり、Ｒ^{2}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}ハ、Ｃ１～Ｃ５アルキルまたはＣ３～Ｃ６シクロアルキルであり、Ｒ^{3}’はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、Ｒ^{3}’はＨである。

【００４７】

式（１）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈであり、Ｒ^{2}は、－Ｒ^{5}または－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}であり、Ｒ^{2}はＨである。いくつかの実施形態では、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－ＯＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１４】

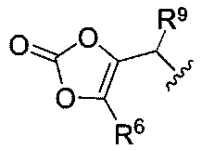


である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、Ｃ１～Ｃ５アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、それぞれ独立して、ＨまたはＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｈ、Ｆ、またはＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{2}は、Ｃ２～Ｃ５アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{2}は、エチレンまたはプロピレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{2}は、エチレンである。

【００４８】

式（１）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｒ^{5}であり、Ｒ^{2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈであり、Ｒ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｒ^{5}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化１５】



である。いくつかの実施形態では、R^6は、Ｃ１～Ｃ５アルキルである。いくつかの実施形態では、R^6は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、R^6は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^9は、Ｈ、Ｆ、またはＭｅである。いくつかの実施形態では、R^9はＨである。

【００４９】

式（１）のいくつかの実施形態では、R^1は、－L^1－R^5である。いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｈまたは－L^1－R^5である。いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^1は、－L^1－R^5である。いくつかの実施形態では、R^1は－L^1－R^5であり、R^1はＨである。いくつかの実施形態では、R^1は－L^1－R^5であり、R^1は－L^1－R^5である。いくつかの実施形態では、R^1は－L^1－R^5であり、R^1はＨであり、R^2はＨである。いくつかの実施形態では、R^1は－L^1－R^5であり、R^1は－L^1－R^5であり、R^2はＨである。いくつかの実施形態では、－L^1－R^5は、（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5－からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、－L^1－R^5は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5－からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、－L^1－R^5は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5である。いくつかの実施形態では、R^2はＨである。

【００５０】

また、二価リンカーL^1は、同じ基の１つ以上の繰り返し、または異なる基の組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－及びＣ１～Ｃ１０アルキルを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－の２回以上の繰り返しを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）$_n$－の２つ以上の繰り返しを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－の２つ以上の繰り返しを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）（CH_2）$_n$－の２つ以上の繰り返しを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－（CH_2）$_n$－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－及びＣ１～Ｃ１０アルキルの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、L^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）$_n$－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－の２つ以上の繰り返しを含む。いくつかの実施形態では、ｎは、０～１０の整数である。いくつかの実施形態では、ｎは、１～３の整数である。当技術分野で理解されるように、上記の組み合わせは非限定的な例であり、L^1の他の化学的に

可能な組み合わせもまた、本開示によって企図される。

【００５１】

本開示のアデノシン誘導体は、その１つ以上の異性体を含み得る。異性体は、１つ以上のキラル中心を含む、立体異性体としても知られるキラル異性体、アミノ異性体、イミノ異性体、またはそれらの組み合わせなどのプロトンもしくは他の原子の再配置を介して相互変換することができる互変異性体を含み得る。例では、アデノシン誘導体は、アミノ異性体、イミノ異性体、またはそれらの組み合わせを有することができる。さらなる例では、アデノシン誘導体は、鏡像異性体、ジアステレオマー及びシス／トランス異性体、互変異性体、またはそれらの組み合わせを含み得る。インビボで逆転写酵素阻害剤（ＲＴＩ）活性を有することができる異性体が特に好ましい場合がある。

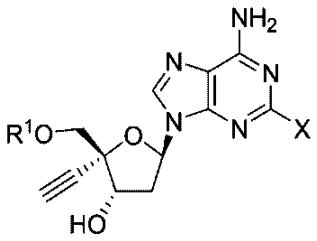
【００５２】

式（１）のいくつかの実施形態では、Ｘは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素（代替的に、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、及びヨード（Ｉ）と称される）からなる群から選択されるハロゲン原子である。いくつかの実施形態では、ＸはＦである。いくつかの実施形態では、ＸはＣｌである。いくつかの実施形態では、ＸはＢｒである。

【００５３】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（１ａ）を有する、アデノシン誘導体またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を対象とし、

【化１６】



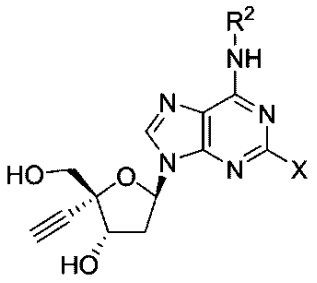
（１ａ）、

式中、R^1及びＸは、式（１）について上記で定義した通りである。

【００５４】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（１ｂ）を有する、アデノシン誘導体またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を対象とし、

【化１７】



（１ｂ）、

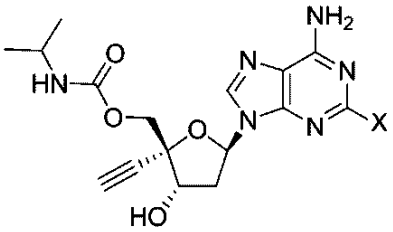
式中、R^2及びＸは、式（１）について上記で定義した通りである。

【００５５】

いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、

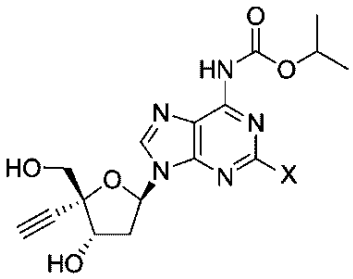
式（２）：

【化１８】



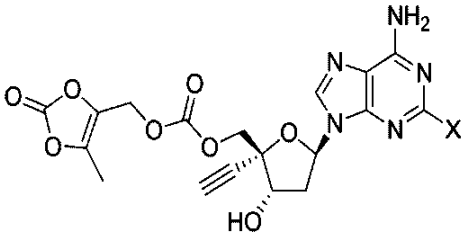
式（３）：

【化１９】



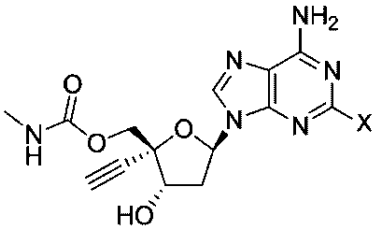
式（４）：

【化２０】



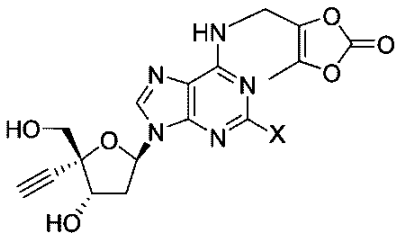
式（５）：

【化２１】



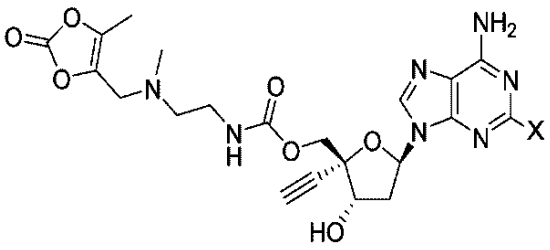
式（６）：

【化２２】



式（７）：

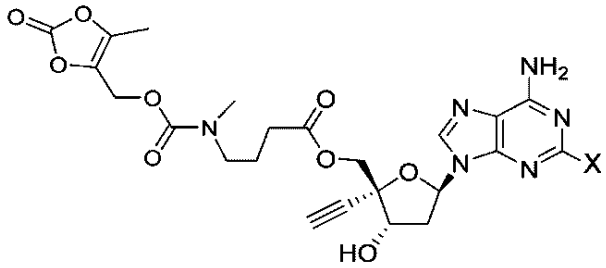
【化２３】



、

式（８）：

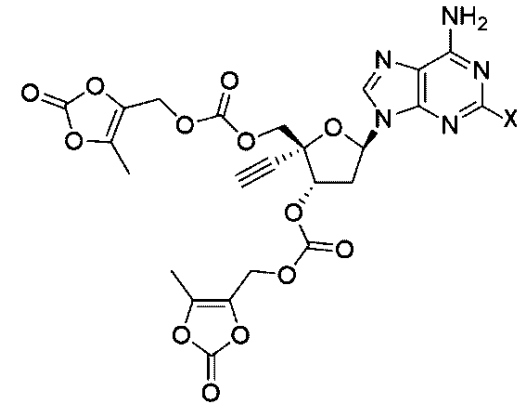
【化２４】



、

式（４－Ｂ）：

【化２５】



、

またはそれらの薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

【００５６】

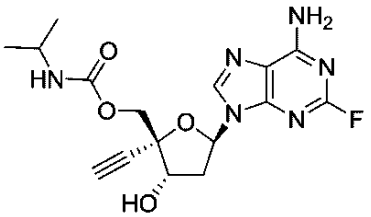
いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃｌ、ＦまたはＢｒである。いくつかの実施形態では、ＸはＦである。

【００５７】

さらなる実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、

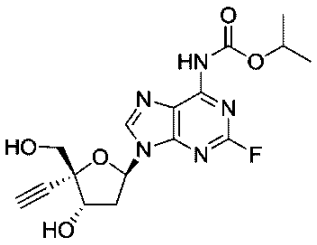
式（２－Ａ）：

【化２６】

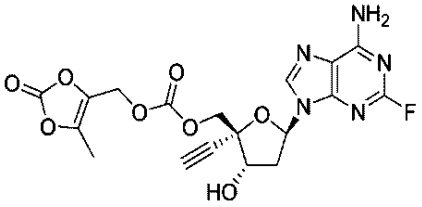


、

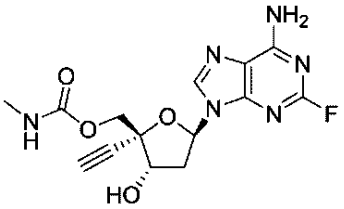
式（３－Ａ）：
【化２７】



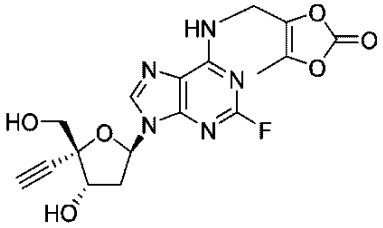
式（４－Ａ）：
【化２８】



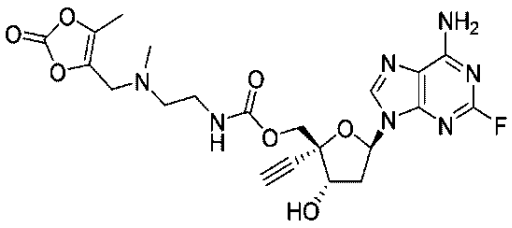
式（５－Ａ）：
【化２９】



式（６－Ａ）：
【化３０】

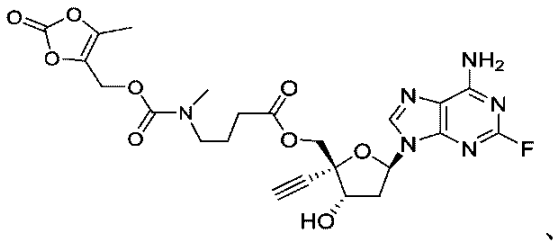


式（７－Ａ）：
【化３１】



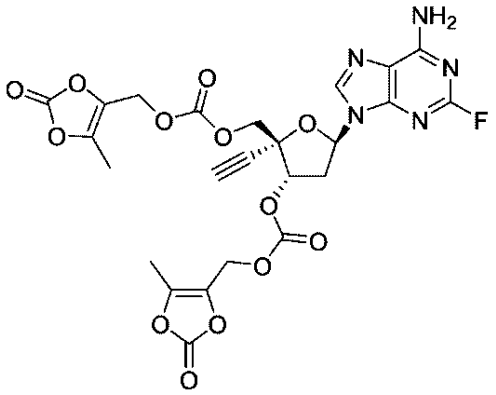
式（８－Ａ）：

【化３２】



式（４－Ｃ）：

【化３３】



またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物（図２Ａ～図２Ｉ）からなる群から選択される。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン化合物は、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、または式（１－Ａ）～（８－Ａ）の異性体である。いくつかの実施形態では、異性体は、立体異性体、例えば、鏡像異性体またはジアステレオマーである。いくつかの実施形態では、異性体は、インビボでの活性を有する逆転写酵素の阻害剤である。

【００５９】

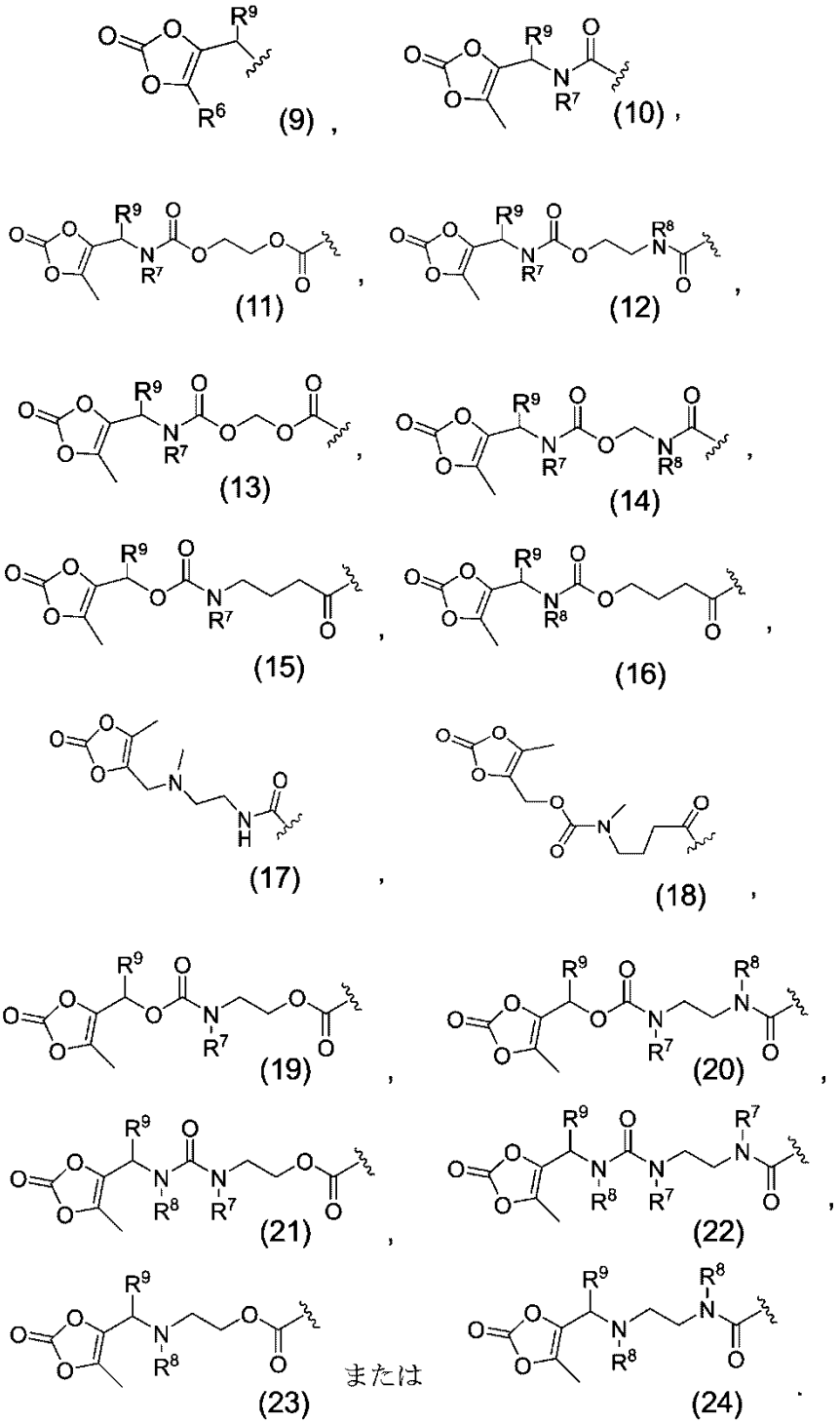
本明細書に開示されるように、本開示のアデノシン誘導体は、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメート、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメート、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロープリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル

]アミノ]ブタノエート、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン誘導体はそれぞれ独立して、１つ以上の５～１０員複素環を含む、R^1、$R^{1'}$、またはR^2を含む。R^1、$R^{1'}$、またはR^2はそれぞれ、独立して、一実施形態では５員複素環、別の実施形態では６員複素環、またはさらに別の実施形態では６～１０員複素環を含むことができる。本開示の複素環は、１つ以上の置換基を有することができる。いくつかの実施形態では、５員複素環は、炭素原子、及びN、O、Sからなる群から選択される１～４個の範囲のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、５員複素環は、１～３個のO原子を含む。さらなる実施形態では、R^1、$R^{1'}$、またはR^2はそれぞれ独立して、式９～２４の５員複素環を含む。なおさらなる実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、それぞれ独立して前述の$-R^5$、$-L^1-R^5$、$-Z-L^4-R^5$基を含むR^1、$R^{1'}$、またはR^2を含む。いくつかの実施形態では、$-R^5$、$-L^1-R^5$、$-Z-L^4-R^5$は、式９～２４（図３Ａ～図３Ｊ及び図４Ａ～図４Ｆ）から選択される。

【化３４】

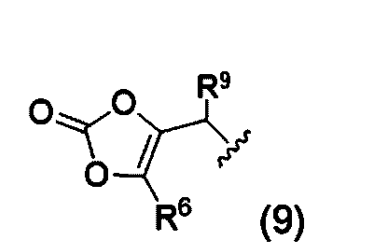


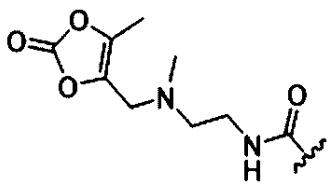
または

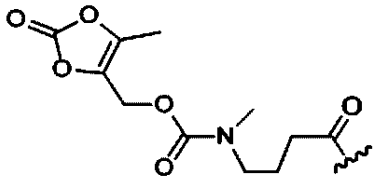
【００６１】

いくつかの実施形態では、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}は、

【化３５】


(9)、


(17)、及び


(18)

からなる群から選択される。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、それぞれが－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}であるＲ^{1}及びＲ^{1}’と、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}または式９～２４のうちの１つであるＲ^{2}とを含む。

【００６３】

別の実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、それぞれが－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}であるＲ^{1}及びＲ^{1}’と、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}または式９～２４のうちの１つであるＲ^{2}とを含む。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}であるＲ^{2}と、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}もしくは式９～２４のうちの１つであるＲ^{1}とを含む。

【００６５】

さらに別の実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}であるＲ^{2}と、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}もまたは式９～２４のうちの１つであるＲ^{1}とを含む。

【００６６】

さらに別の実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、それぞれが、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}Ｒ^{5}、または式９～２４のうちの１つの１つであるＲ^{1}及びＲ^{1}’と、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}または式９～２４のうちの１つであるＲ^{2}とを含む。

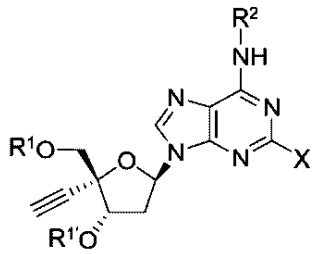
【００６７】

さらに別の実施形態では、本開示のアデノシン誘導体は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}Ｒ^{5}、または式９～２４のうちの１つの１つであるＲ^{1}と、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}または式９～２４のうちの１つであるＲ^{2}とを含む。

【００６８】

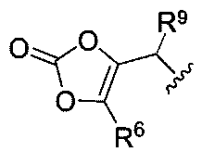
なおさらなる実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{1}’及びＲ^{2}のそれぞれは、独立して、式９～２４のうちの１つから選択される。

【００６９】
本開示のアデノシン誘導体は、標的薬物への変換を受けることができ、インビボでの逆転写酵素阻害剤活性、インビボの逆転写酵素連鎖停止剤活性、インビボでのＤＮＡ転座阻害剤活性、またはそれらの組み合わせを含み得る。
【００７０】
本開示のアデノシン誘導体は、本明細書に示される元の形態の活性を有さないか、または限定された活性を有し、インビボで代謝されて、逆転写酵素阻害剤活性、逆転写酵素連鎖停止剤活性、ＤＮＡ転座阻害剤活性、またはそれらの組み合わせを含む標的薬物の所望の活性を示すことができるプロドラッグであり得る。
【００７１】
特定の機序または理論に束縛されることを望まないが、出願人らは、本開示のアデノシン誘導体がインビボで代謝され、逆転写酵素阻害剤及び他の抗ウイルス活性を有する標的薬物４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン（ＥＦｄＡ）に類似または同一の化合物もしくは化合物の混合物を生成することができることを発見した。
【００７２】
本明細書に開示されるように、本開示のアデノシン誘導体は、その異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び／または互変異性体）、その１つ以上の薬学的に許容される塩、その水和物を含む１つ以上の溶媒和物、その溶媒和塩、またはそれらの混合物を含むことができる。
【００７３】
本開示はさらに、本明細書に開示されるアデノシン誘導体及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を対象とする。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（１）を有するアデノシン誘導体を含み、
【化３６】



、

式中、
R^1、$R^{1'}$及びR^2はそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^3）（$R^{3'}$）、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－R^5、－L^1－R^5、またはＺ－L^4－R^5であり、R^1及びR^2のうちの少なくとも１つは、－Ｈではなく、
R^3、$R^{3'}$及びR^4はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
R^5は、
【化３７】



であり、
R^6は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロ

アルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}であり、
－Ｚ－は、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、
－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－Ｒ^{5}または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－Ｒ^{5}であり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、
Ｌ^{2}及びＬ^{3}はそれぞれ、意図的に、二価の－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－であり、
Ｘは、ハロゲン原子である。

【００７４】

上で開示したように、アデノシン誘導体を含む本開示の薬学的組成物は、一リン酸基、二リン酸基、三リン酸基、またはそれらの組み合わせを含まない場合がある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されたアデノシン誘導体のＲ^{1}及び／またはＲ^{2}基は、一リン酸基、二リン酸基、三リン酸基、またはそれらの組み合わせを含まない。

【００７５】

いくつかの実施形態では、のＣ１～Ｃ１０アルキル及びＣ２～Ｃ１０アルケニルは、直鎖または分枝鎖である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物のアデノシン誘導体は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員のヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの組み合わせを含む。

【００７６】

薬学的組成物のいくつかの実施形態では、アデノシン誘導体は、本明細書に開示される同じ基の１つ以上の繰り返しまたは異なる基の組み合わせを含む、二価のリンカーＬ^{1}を含む。リンカーＬ^{1}及び他の化学的に可能な組み合わせの非限定的な例としては、上記の、例えば、式（１）に記載のものが挙げられる。

【００７７】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物のアデノシン誘導体は、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、式（１－Ａ）～（８－Ａ）、式（４－Ｂ）、または式（４－Ｃ）の異性体である。互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、シス／トランス異性体、またはそれらの組み合わせなどの上述の異性体が好適であり得る。いくつかの実施形態では、異性体は、インビボ活性を有する逆転写酵素の阻害剤である。

【００７８】

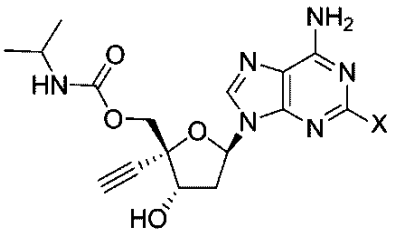
いくつかの実施形態では、Ｘは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素（代替的に、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、及びヨード（Ｉ）と称される）からなる群から選択されるハロゲン原子である。一実施形態では、ＸはＦである。別の実施形態では、ＸはＣｌである。さらに別の実施形態では、ＸはＢｒである。本開示のアデノシン誘導体の非限定的な例を図１Ａ～図１Ｉに示す。

【００７９】

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、

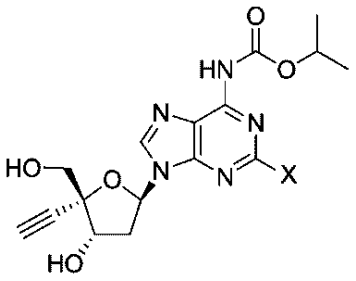
式（２）：

【化３８】



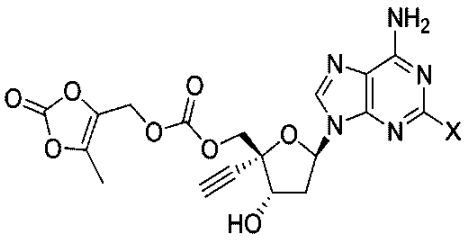
式（３）：

【化３９】



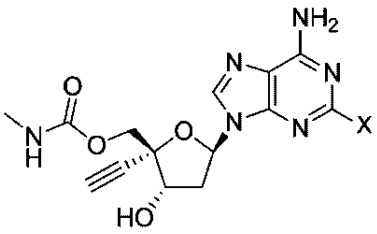
式（４）：

【化４０】



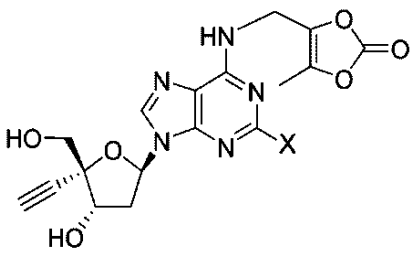
式（５）：

【化４１】



式（６）：

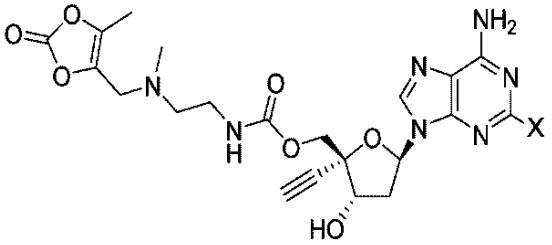
【化４２】



、

式（７）：

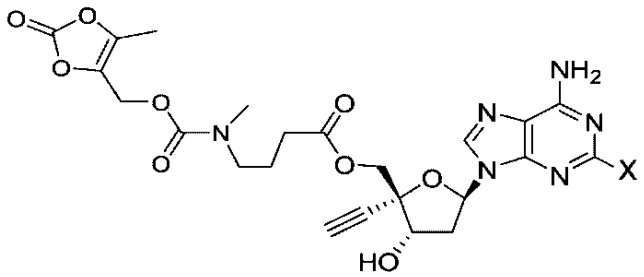
【化４３】



、及び

式（８）：

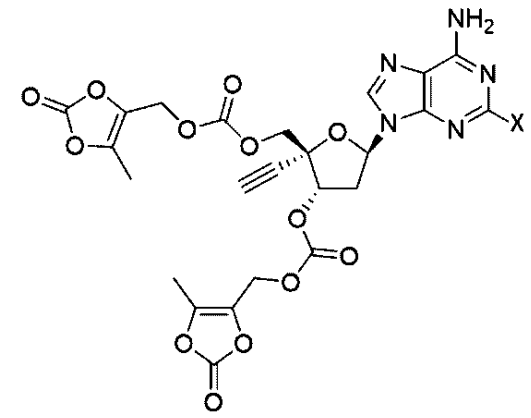
【化４４】



、

式（４－Ｂ）：

【化４５】



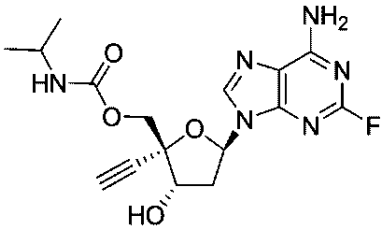
、

からなる群から選択される式を有するアデノシン誘導体、または薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、もしくはそれらの組み合わせを含む。

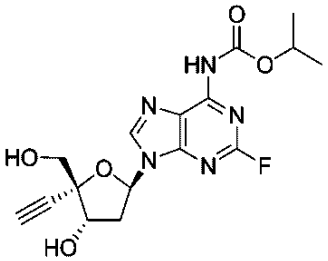
【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃｌ、ＦまたはＢｒである。いくつかの実施形態では、ＸはＦである。

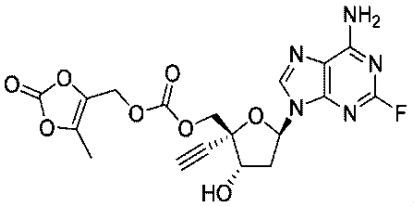
【００８１】
いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、
式（２－Ａ）：
【化４６】



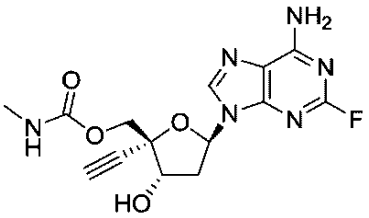
、
式（３－Ａ）：
【化４７】



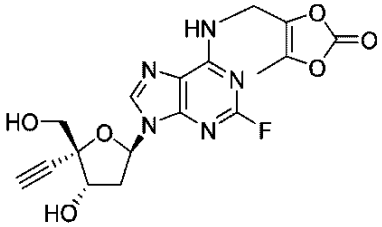
、
式（４－Ａ）：
【化４８】



、
式（５－Ａ）：
【化４９】

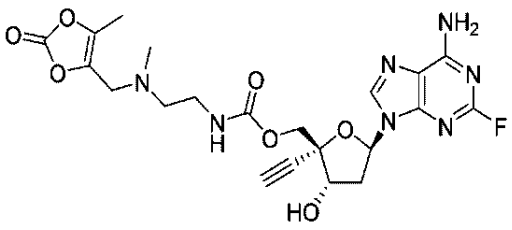


、
式（６－Ａ）：
【化５０】



、
式（７－Ａ）：

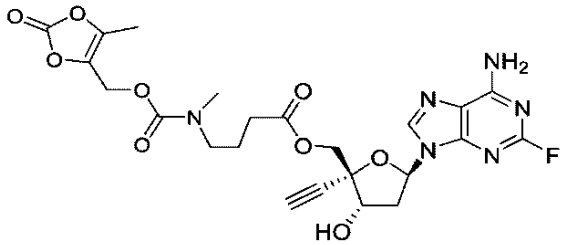
【化５１】



、

式（８－Ａ）：

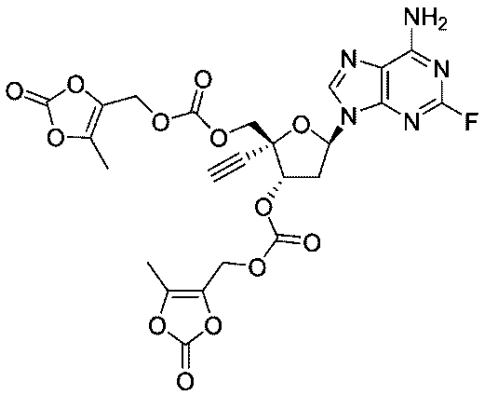
【化５２】



、

式（４－Ｃ）：

【化５３】



、

からなる群から選択される式を有するアデノシン誘導体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、またはそれらの組み合わせを含む（図２Ａ～図２Ｉ）。

【００８２】

いくつかの実施形態では、本開示のアデノシン化合物は、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、式（１－Ａ）～（８－Ａ）、式（４－Ｂ）、または式（４－Ｃ）の異性体である。いくつかの実施形態では、異性体は、立体異性体、例えば、鏡像異性体またはジアステレオマーである。いくつかの実施形態では、異性体は、インビボでの活性を有する逆転写酵素の阻害剤である。

【００８３】

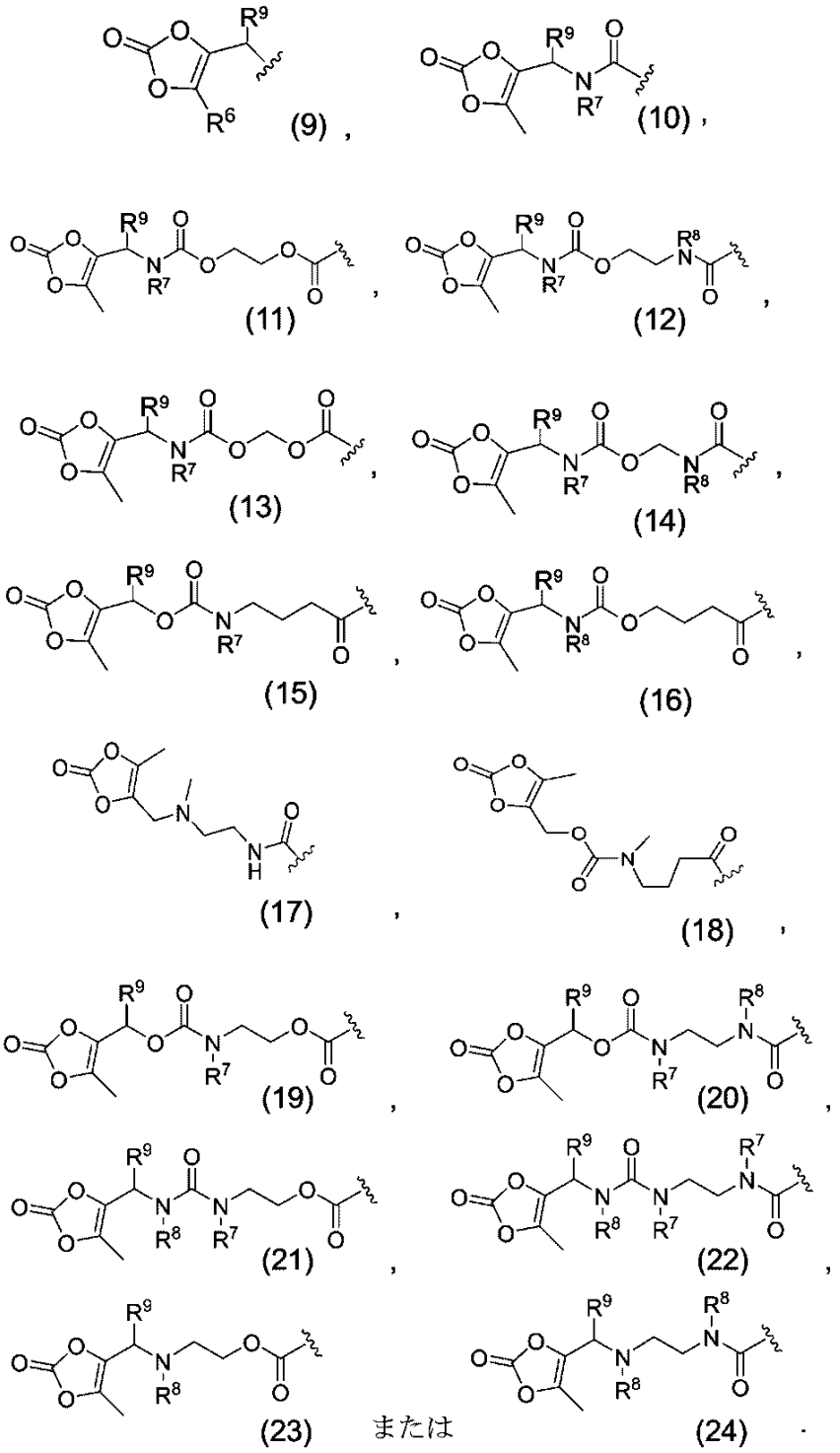
本明細書に開示されるように、本開示の薬学的組成物は、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－

エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメート、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメート、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロープリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエート、及びそれらの任意の薬学的に許容される塩からなる群から選択されるアデノシン誘導体を含む。

【００８４】

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、式９～２４から選択されるＲ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、または－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}を含むアデノシン誘導体を含む。

【化５４】



【００８５】

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、それぞれが－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３）（Ｒ３’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ４であるＲ１及びＲ１’と、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３）（Ｒ３’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ４または式９～２４のうちの１つであるＲ２とを含むアデノシン誘導体を含む。

【００８６】

別の実施形態では、本開示の薬学的組成物は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３）（Ｒ３’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ４であるＲ１と、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ３）（Ｒ３’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ４または式９～２４のうちの１つであるＲ２とを含むアデノシン誘導体を含む。

【００８７】
さらに別の実施形態では、本開示の薬学的組成物は、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}であるＲ^{2}と、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}もしくは式９～２４のうちの１つであるＲ^{1}とを含むアデノシン誘導体を含む。
【００８８】
いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}であるＲ^{2}と、それぞれが－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}または式９～２４のうちの１つであるＲ^{1}及びＲ^{1}’を含むアデノシン誘導体を含む。
【００８９】
さらに別の実施形態では、本開示の薬学的組成物は、それぞれが、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}Ｒ^{5}、または式９～２４のうちの１つの１つであるＲ^{1}及びＲ^{1}’と、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}または式９～２４のうちの１つから選択されるＲ^{2}とを含むアデノシン誘導体を含む。
【００９０】
さらに別の実施形態では、本開示の薬学的組成物は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}Ｒ^{5}、または式９～２４のうちの１つの１つであるＲ^{1}と、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{3}）（Ｒ^{3}’）、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{4}、－Ｒ^{5}、－Ｌ^{1}－Ｒ^{5}、－Ｚ－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}または式９～２４のうちの１つから選択されるＲ^{2}とを含むアデノシン誘導体を含む。
【００９１】
なおさらなる実施形態では、本開示の薬学的組成物は、それぞれが式９～２４のうちの１つから独立して選択されるＲ^{1}、Ｒ^{1}’、及びＲ^{2}を含むアデノシン誘導体を含む。
【００９２】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}、Ｒ^{3}’及びＲ^{4}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、またはＣ３～Ｃ１０シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}、Ｒ^{3}’及びＲ^{4}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ５アルキル、Ｃ２～Ｃ５アルケニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}、Ｒ^{3}’及びＲ^{4}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、またはＣ１～Ｃ５アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｃ１～Ｃ５アルキルは、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、^{3}、Ｒ^{3}’及びＲ^{4}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、メチル、またはイソプロピルである。
【００９３】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、またはＣ３～Ｃ１０シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ５アルキル、Ｃ２～Ｃ５アルケニル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、またはＣ２～Ｃ４アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は、メチルである。
【００９４】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ５アルキル、またはＣ３～Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ、独立して、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【００９５】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{9}は、－Ｈ、Ｆ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ

１０アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^9は、－Ｈ、Ｆ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、またはＣ２～Ｃ４アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^9は、－Ｈ、Ｆ、またはＣ１～Ｃ３アルキルである。いくつかの実施形態では、R^9は、－Ｈである。

【００９６】

記載されるように、本開示の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体を含む。

【００９７】

薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、薬学的賦形剤、界面活性剤、乳化剤、充填剤、担体、等張化剤、分散剤、粘度調節剤、再懸濁化剤、緩衝液、またはそれらの組み合わせが挙げられる。薬学的賦形剤は、典型的には、原薬（ＡＰＩ）としても知られる医薬的または薬物活性成分の特性を有さず、活性成分の製造プロセスもしくは包装を合理化するために、またはＡＰＩを患者もしくは他の対象に送達するために典型的に使用される。米国ＦＤＡ（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｄｒｕｇｓ／ｄｒｕｇ－ａｐｐｒｏｖａｌｓ－ａｎｄ－ｄａｔａｂａｓｅｓ／ｉｎａｃｔｉｖｅ－ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔｓ－ｄａｔａｂａｓｅ－ｄｏｗｎｌｏａｄ）から入手可能な不活性成分データベースからの薬学的に許容される担体、賦形剤または不活性成分が好適であり得る。米国ＦＤＡのＧＲＡＳ物質（ＳＣＯＧＳ）データベース（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｆｏｏｄ／ｇｅｎｅｒａｌｌｙ－ｒｅｃｏｇｎｉｚｅｄ－ｓａｆｅ－ｇｒａｓ／ｇｒａｓ－ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓ－ｓｃｏｇｓ－ｄａｔａｂａｓｅ）から入手可能な一般に安全と認識されている（ＧＲＡＳ）食品物質のうちのいくつかもまた、好適であり得る。

【００９８】

本開示のいくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体は、アカシア、動物油、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ステアリン酸カルシウム、カルボマー、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、シクロデキストリン、デキストロース、ジエタノールアミン、乳化ワックス、パルミトステアリン酸エチレングリコール、グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸グリセロール、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、含水、ヒスチジン、塩酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰＢＣＤ）、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ））、ラノリン、ラノリンアルコール、レシチン、中鎖トリグリセリド、金属石鹸、メチルセルロース、鉱物油、一塩基性リン酸ナトリウム、モノエタノールアミン、オレイン酸、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ３３５０、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー（ポロキサマー）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリソルベート、ポリオキシエチレン（２０）モノラウリン酸ソルビタン（Ｔｗｅｅｎ２０、Ｐｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ２０）、ポリオキシエチレン（２０）モノオレイン酸ソルビタン（Ｔｗｅｅｎ８０、Ｐｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ８０）、ポビドン、アルギン酸プロピレングリコール、生理食塩水、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、水酸化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸ナトリウム一塩基性、リン酸ナトリウム二塩基性、ソルビタンエステル、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ヒマワリ油、トラガカント、トリエタノールアミン、植物油、水、キサンタンガム、またはそれらの組み合わせを含む。

【００９９】

さらなる実施形態では、薬学的に許容される担体は、デキストロース、グリセリン、ヒスチジン、塩酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰＢＣＤ）、ヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ））、ポリオキシエチレン（２０）モノラウリン酸ソルビタン（Ｔｗｅｅｎ２０、ＰｏｌｙｓｏＲｂａｔｅ２０）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００、ＰＥＧ３３５０、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー（Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ１８８、Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ４０７）、ポリオキシエチレン（２０）モノオレイン酸ソルビタン（Ｔｗｅｅｎ８０、ＰｏｌｙｓｏＲｂａｔｅ８０）、

生理食塩水、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム一塩基性、リン酸ナトリウム二塩基性、またはそれらの組み合わせを含む。

【０１００】

本開示の薬学的組成物は、さらに、有効投薬量の、アバカビル、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、アンプレナビル、アタザナビル硫酸塩、ＡＺＴ、ビクタグレビル、カボテグラビル、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エムトリシタビン、テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩、テノフォビルアラフェナミド、４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エトラビリン、ホサンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ラミブジン、ロピナビル、ロピナビルとリトナビルとの組み合わせ、ダルナビル、ダルナビルとコビシスタットとの組み合わせ、マラビロク、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ネビラピン、ＰＰＬ－１００、ラルテグラビル、リルピビリン、スタブジン、チプラナビル、ビクリビロク、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上の抗ＨＩＶ剤（抗ＨＩＶ薬剤とも称される）を含み得る。

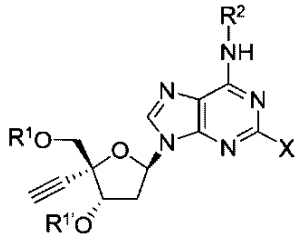
【０１０１】

いくつかの実施形態では、本開示の薬学的組成物は、デノシン誘導体、例えば、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、または式（１－Ａ）～（８－Ａ）と、１つ以上の抗ＨＩＶ剤と、を対象に一緒に投与され得る単一の製剤で含む。本開示の薬学的組成物は、アデノシン誘導体と１つ以上の抗ＨＩＶ剤と、を対象に同時にまたは逐次的に投与され得る別の製剤中に含むことができる。本開示の薬学的組成物はまた、１つ以上の抗ＨＩＶ剤と、対象に同時に投与され得る別の製剤中で混合することができる。

【０１０２】

本開示はさらに、疾患を治療するための方法を対象とする。本方法は、有効投薬量の、式（１）を有するアデノシン誘導体を含む薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含むことができ、

【化５５】



、

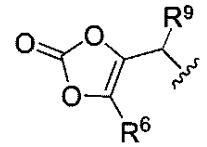
式中、

R^1、$R^{1'}$及びR^2はそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^3）（$R^{3'}$）、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－R^5、－L^1－R^5、またはＺ－L^4－R^5であり、R^1及びR^2のうちの少なくとも１つは、－Ｈではなく、

R^3、$R^{3'}$及びR^4はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^5は、

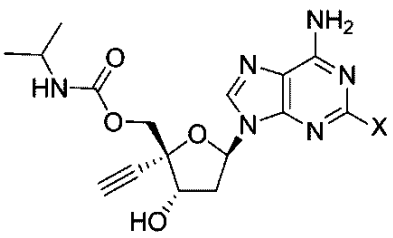
【化５６】



であり、
R^6は、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
$-L^1-R^5$は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｏ－R^5または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｓ－R^5であり、
－Ｚ－は、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－であり、
$-L^4-R^5$は、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキレン）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニレン）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｏ－R^5または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニレン）－Ｓ－R^5であり、
R^7、R^8及びR^9はそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、
L^2及びL^3はそれぞれ、意図的に、二価の－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－であり、
Ｘは、ハロゲン原子である。

【０１０３】
前述のアデノシン誘導体のいずれか（例えば、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、もしくは式（１－Ａ）～（８－Ａ））、またはアデノシン誘導体を含む薬学的組成物のいずれかが好適であり得る。Ｘは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素（代替的に、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、及びヨード（Ｉ）と称される）からなる群から選択されるハロゲン原子である。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｆである。別の実施形態では、Ｘは、Ｃｌである。なお別の実施形態では、ＸはＢｒである。

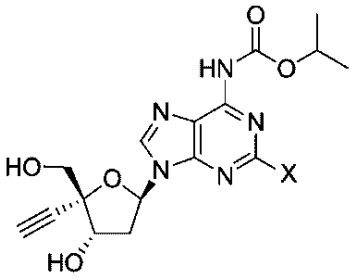
【０１０４】
本方法のいくつかの実施形態では、アデノシン誘導体は、
式（２）：
【化５７】



、

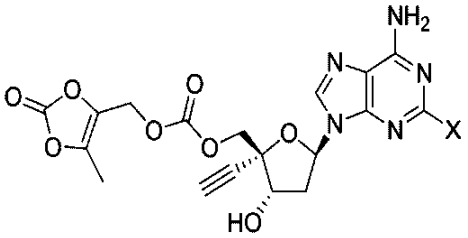
式（３）：

【化５８】



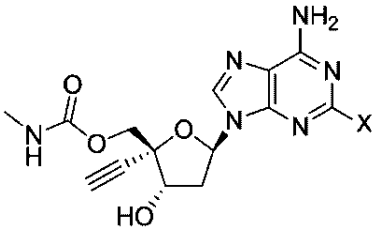
式（４）：

【化５９】



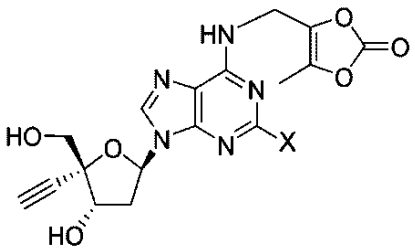
式（５）：

【化６０】



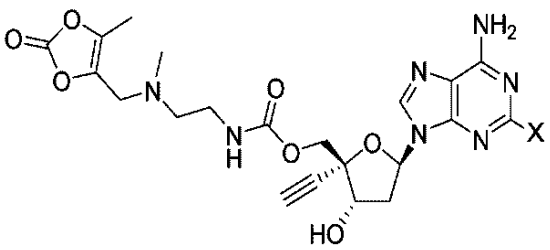
式（６）：

【化６１】



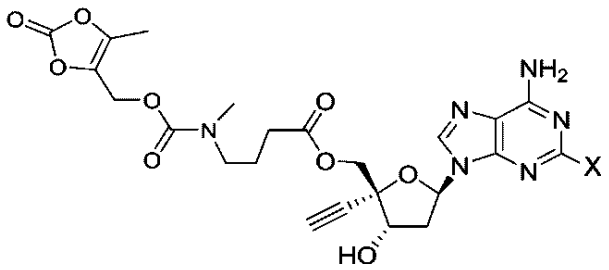
式（７）：

【化６２】



式（８）：

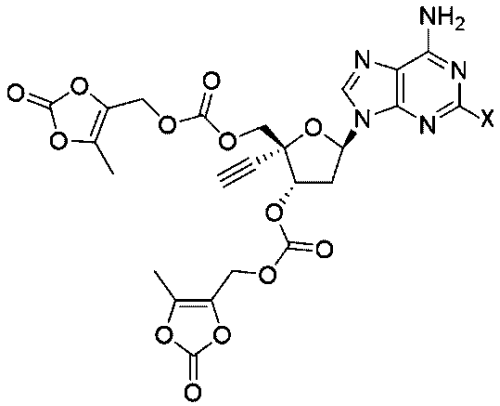
【化６３】



、

式（４－Ｂ）：

【化６４】



、

からなる群から選択される式、その異性体、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１０５】

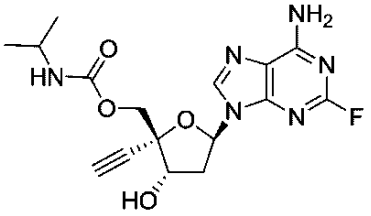
いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃｌ、ＦまたはＢｒである。いくつかの実施形態では、ＸはＦである。

【０１０６】

本方法のいくつかの実施形態では、アデノシン誘導体は、

式（２－Ａ）：

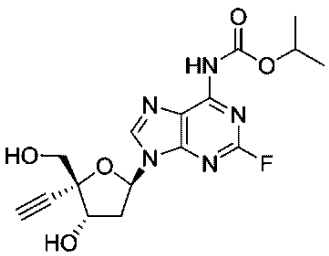
【化６５】



、

式（３－Ａ）：

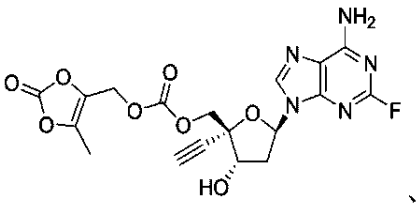
【化６６】



、

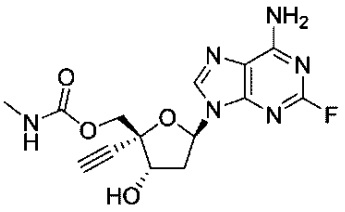
式（４－Ａ）：

【化６７】



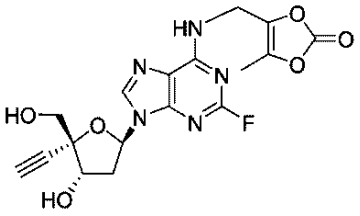
式（５－Ａ）：

【化６８】



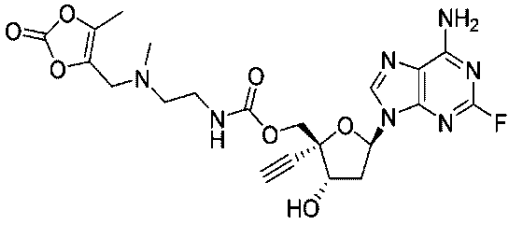
式（６－Ａ）：

【化６９】



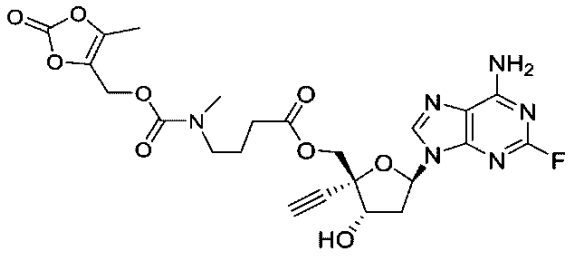
式（７－Ａ）：

【化７０】



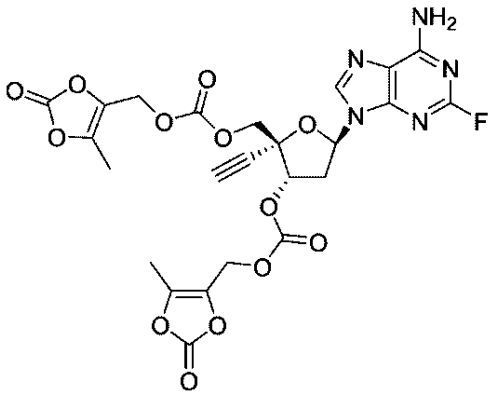
式（８－Ａ）：

【化７１】



式（４－Ｃ）：

【化７２】



からなる群から選択される式、その異性体、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０１０７】

本明細書に開示されるように、本方法は、アデノシン誘導体を含む薬学的組成物を投与することを含み、アデノシン誘導体は、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメート、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

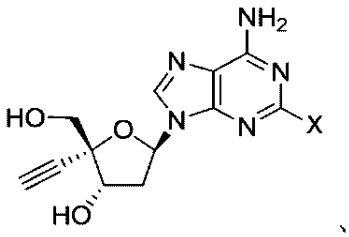
【０１０８】

本開示の方法では、薬学的組成物は、筋肉内（ＩＭ）注射、皮下（ＳＣ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、経口投与、局所適用、インプラント適用、またはそれらの組み合わせを介して対象に投与される。インプラント適用は、本明細書に開示の薬学的組成物を含有する植え込み可能なデバイスまたはフィルムを含み得る。インプラント適用は、膣リング、フィルム、膜、パッチ、他のデバイス、またはそれらの組み合わせを含み得る。

【０１０９】

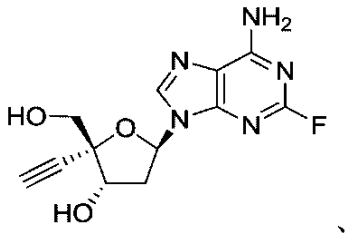
本開示の方法は、対象の試料を測定して、試料中の標的薬物の測定レベルを決定することをさらに含み得、標的薬物は、式（Ｔ－１）：

【化７３】



その異性体、またはその薬学的に許容される塩を有し得る。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ及びＩからなる群から選択されるハロゲンであり、いくつかの実施形態では、ＸはＩである。

【０１１０】
いくつかの実施形態では、標的薬物は、式（Ｔ－１Ａ）：
【化７４】



、
その異性体、またはその薬学的に許容される塩（図５Ａ～図５Ｂ）を有し得る。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、標的薬物は、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、ＥＦｄＡとも称される）、またはその薬学的に許容される塩であり得る。
【０１１２】
いくつかの実施形態では、標的薬物は、化合物（Ｔ－１）、（Ｔ－１Ａ）、またはＥＦｄＡの分解産物または代謝産物であり得る。
【０１１３】
検体は、患者などの対象からの血液試料、尿試料、体液試料、組織試料、またはそれらの組み合わせであり得る。
【０１１４】
標的薬物の測定レベルは、限定されないが、ＨＰＬＣ、ＧＣ、ＭＳ、ＧＣ－ＭＳ、またはそれらの組み合わせなどの、当業者に既知の分析方法で決定することができる。
【０１１５】
本開示の方法は、測定される標的薬物のレベルが所定の標的薬物の標的レベルと異なる場合に、修正された有効投薬量を生じるように有効投薬量を調整することと、修正された有効投薬量を対象に投与することとをさらに含むことができる。
【０１１６】
本方法のいくつかの実施形態では、疾患は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶ、またはＲＮＡウイルス感染症である。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、本開示の方法は、有効投薬量の、アバカビル、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、アンプレナビル、アタザナビル硫酸塩、ＡＺＴ、ビクタグレビル、カボテグラビル、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エムトリシタビン、テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩、テノフォビルアラフェナミド、４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エトラビリン、ホサンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ラミブジン、ロピナビル、ロピナビルとリトナビルとの組み合わせ、ダルナビル、ダルナビルとコビシスタットとの組み合わせ、マラビロク、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ネビラピン、ＰＰＬ－１００、ラルテグラビル、リルピビリン、スタブジン、チプラナビル、及びビクリビロク、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される１つ以上の抗ＨＩＶ剤を対象に投与することをさらに含む。同定または開発された他の抗ＨＩＶ剤、またはそれらの組み合わせもまた、好適であり得る。
【０１１８】
本開示のアデノシン誘導体（例えば、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、または式（１－Ａ）～（８－Ａ））と、本明細書に記載の１つ以上の抗ＨＩＶ剤との組み合わせは、ＡＩＤＳまたは他のＨＩＶ関連症状の治療もしくは予防に有用であり得る。抗Ｈ

ＩＶ剤は、例えば、米医薬品便覧（Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ），Ｔｈｏｍｓｏｎ ＰＤＲ，Ｔｈｏｍｓｏｎ ＰＤＲ，５７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００３），ｔｈｅ ５８ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００４）、またはｔｈｅ ５９ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００５）及び現在の米医薬品便覧（Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ）（６８ｔｈ ｅｄ．）．（２０１４），Ｍｏｎｔｖａｌｅ，Ｎ．Ｊ．：ＰＤＲ Ｎｅｔｗｏｒｋに記載される投薬量を含む、当該技術分野において報告されたそれらの従来の投薬量範囲及びレジメンでこれらの組み合わせで用いることができる。

【０１１９】

本開示のアデノシン誘導体及び本明細書に記載の１つ以上の抗ＨＩＶ剤は、経口投与、非経口投与、またはそれらの組み合わせを介して一緒に、もしくは別々に対象に投与され得る。アデノシン誘導体及び１つ以上の抗ＨＩＶ剤は、毎日、毎週、隔週、または毎月の投与スケジュールで対象に投与され得る。

【０１２０】

本開示は、疾患の治療を必要とする対象における疾患の治療のための薬学的組成物の使用を対象とし、疾患は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶ、またはＲＮＡウイルス感染症である。前述の薬学的組成物のいずれも好適であり得る。薬学的組成物は、本明細書で言及される疾患の治療のために１つ以上の抗ＨＩＶ剤とともに使用され得る。アデノシン誘導体及び１つ以上の抗ＨＩＶ剤は、経口投与、非経口投与、またはそれらの組み合わせを介して一緒に、もしくは別々に対象に投与され得る。アデノシン誘導体及び１つ以上の抗ＨＩＶ剤は、毎日、毎週、隔週、または毎月の投与スケジュールで対象に投与され得る。

【０１２１】

本開示はさらに、アデノシン誘導体、任意に、本明細書に開示される１つ以上の薬学的に許容される担体の、疾患を治療するための医薬品の製造のための使用を対象とし、疾患は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶ、またはＲＮＡウイルス感染症である。前述のアデノシン誘導体が好適であり得る。前述の薬学的に許容される担体が好適であり得る。

【０１２２】

本開示はさらに、感染の予防を必要とする対象において感染を予防するための方法を対象とし、本方法は、有効投薬量の本明細書に開示の本方法の薬学的組成物を、対象に投与することを含み、対象は、感染症の検出可能な症状を有していない。いくつかの実施形態では、感染症は、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶ、ＲＮＡウイルス感染症、またはそれらの組み合わせから選択される疾患を含む。

【０１２３】

検出可能な症状としては、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）の症状、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶを含むＨＩＶウイルスの感染の症状、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。ＨＩＶウイルスの検出は、ＰＣＲ、逆転写ＰＣＲ、抗原またはＡＩＤＳもしくはＨＩＶに関連する抗体の免疫検出によって行うことができる。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、本方法の薬学的組成物は、毎日、毎週、隔週または毎月の投与スケジュールで該対象に投与される。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、有効投薬量の、アバカビル、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、アンプレナビル、アタザナビル硫酸塩、ＡＺＴ、ビクタグレビル、カ

ボテグラビル、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エムトリシタビン、テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩、テノフォビルアラフェナミド、４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エトラビリン、ホサンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ラミブジン、ロピナビル、ロピナビルとリトナビルとの組み合わせ、ダルナビル、ダルナビルとコビシスタットとの組み合わせ、マラビロク、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ネビラピン、ＰＰＬ－１００、ラルテグラビル、リルピビリン、スタブジン、チプラナビル、ビクリビロク、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上の抗ＨＩＶ剤を対象に投与することをさらに含む。１つ以上の抗ＨＩＶ剤は、本開示の薬学的組成物とともに、または別々に対象に投与され得る。

【０１２６】

任意の特定の理論に束縛されることなく、本明細書に開示されるアデノシン誘導体（例えば、式（１）～（８）、式（１ａ）、式（１ｂ）、式（１－Ａ）～（８－Ａ）、式（４－Ｂ）、または式（４－Ｃ））の利点は、標的薬物への高速変換である。以下に記載されるように、本開示のアデノシン誘導体の約６０％を超えるものは、ヒト血漿と接触する約３０分以内に、驚くほどかつ予想外に標的薬物に変換され得る。

【０１２７】

本開示は、以下の非限定的な実施例で例示される。

【実施例】

【０１２８】

本発明は、以下の実施例でさらに定義される。これらの実施例は、発明の好ましい実施形態を示すが、例示としてのみ提供されることが理解されるべきである。上記の考察及びこれらの実施例から、当業者は、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、本発明の本質的な特徴を確認することができ、様々な使用及び条件に適応するように本発明の様々な変更及び修正を行うことができる。

【０１２９】

アデノシン誘導体の特性

アデノシン誘導体の特性を表１に列挙する。

【表１】

表１．命名法及び特性。

式ＩＤ	ＩＵＰＡＣ命名法	分子量
Ｔ－１Ａ（ＥＦｄＡ）	（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール	２９３．２５
２－Ａ	（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート	３７８．３６
３－Ａ	イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート	３７９．３４
４－Ａ	（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート	４４９．３５
５－Ａ	（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルカルバメート	３５０．３１
６－Ａ	４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン	４０５．３４
７－Ａ	（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメート	５０５．４６
８－Ａ	（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル４－（メチル（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ブタノエート	５４８．４８
４－Ｃ	（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－（（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート	６０５．４４

【０１３０】

アデノシン誘導体プロドラッグの合成：

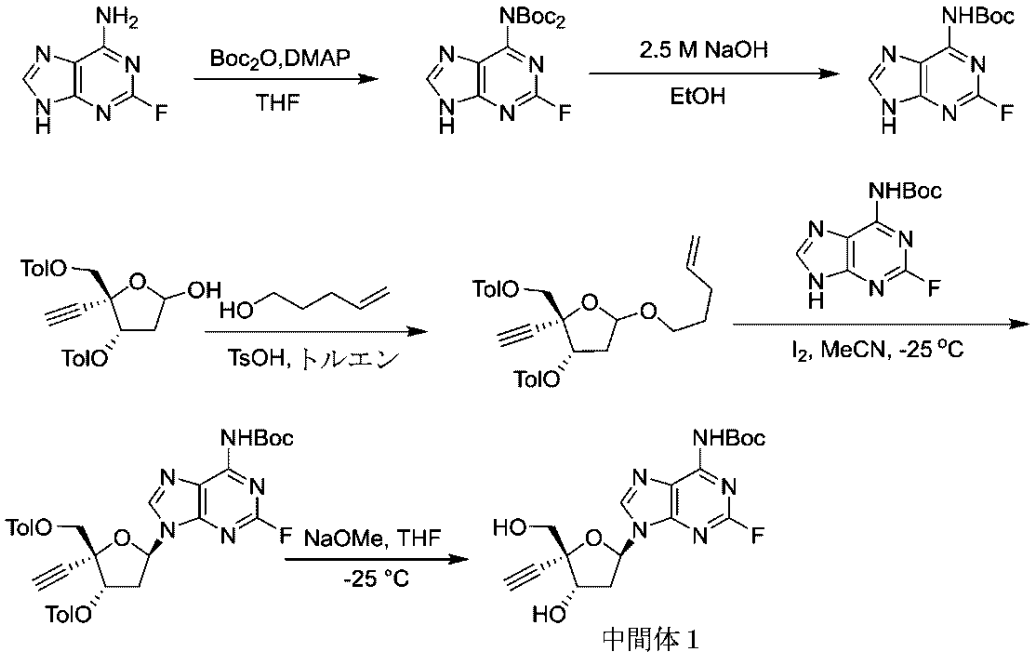
調製方法、中間体及び合成スケジュールを以下に概説する。

【０１３１】

中間体１：

ｔｅｒｔ－ブチルＮ［９［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート

【化７５】

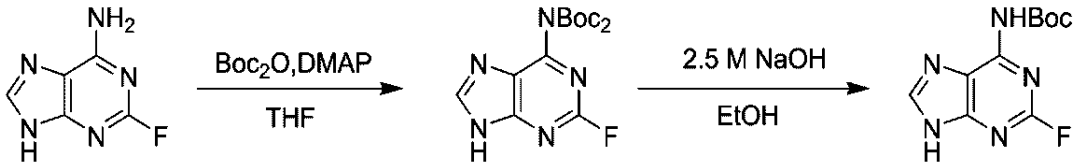


中間体１

【０１３２】

Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメートの調製

【化７６】



【０１３３】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－アミン（５ｇ、３２．６５ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＭＡＰ（３９９ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ、０．１当量）の撹拌懸濁液に、０℃でＴＨＦ（２５ｍＬ）中の（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（２４．９４ｇ、１１４．２９ｍｍｏｌ、２６．３ｍＬ、３．５当量）を添加した。得られた懸濁液を１０℃で１６時間撹拌し、ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、クエン酸水溶液（１０重量％、１００ｍＬ）、水（２×１００ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１１．５ｇ、粗製）を黄色油状物として得て、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【０１３４】

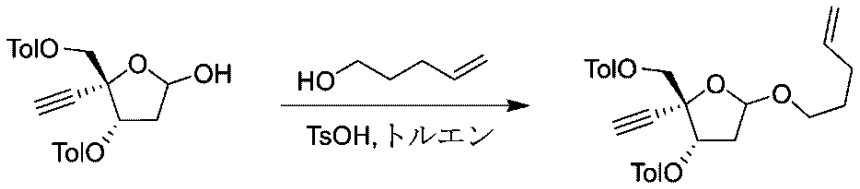
２０℃でＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１１．５ｇ、３２．５５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＮａＯＨ（２．５Ｍ、７８．１ｍＬ、６当量）を３０分かけて添加し、得られた混合物を２０℃で４８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つの主ピークを示した。混合物を温度上昇させ、溶媒を減圧下で蒸留し、水溶液を０℃に冷却し、塩酸（１Ｍ、１５０ｍＬ）で中和してスラリーを得た。固形物を濾過によって回収し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に溶解し、水（２×１５０ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（４ｇ、１５．８０ｍｍｏｌ、収率４８．５％）を白色固形物として得た。粗生成物を、さらに精

製することなく次の反応に使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{10}H_{12}FN_5O_2$：計算値２５３．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５３．９；（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：２７５．９。

【０１３５】

［（２Ｒ，３Ｓ）－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－５－ペンタ－４－エノキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化７７】



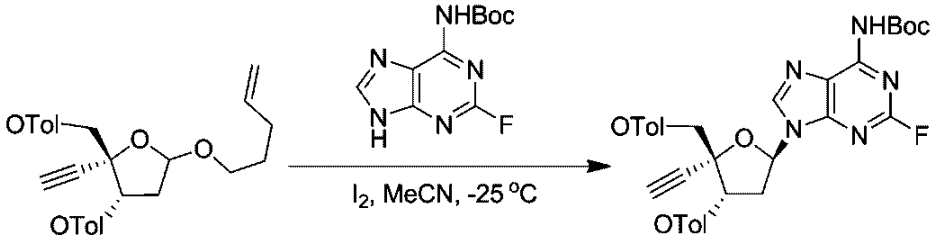
【０１３６】

トルエン（２８ｍＬ）中の４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（９６４ｍｇ、５．０７ｍｍｏｌ、１当量）及びペンタ－４－エン－１－オール（４８０ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ、１．１当量）の撹拌溶液に、０℃で、トルエン（３２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ）－２－エチニル－５－ヒドロキシ－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～８％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液で４０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ）－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－５－ペンタ－４－エノキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１．３８ｇ、収率５８．２％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{28}H_{30}O_6$：計算値４６２．２、実測値（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：４８５．１

【０１３７】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシテトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化７８】



【０１３８】

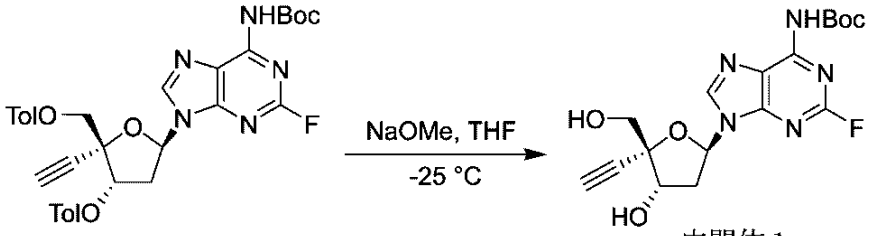
ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ）－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－５－ペンタ－４－エノキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１３１ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、１．２当量）及び４ÅＭＳ（１ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物を－２５℃まで冷却した。I_2（３５１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、３．２当量）を添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下、－２５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を０℃に温め、０℃で２時間撹拌した。反応物を亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水（１０ｍＬ）で希釈した後、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を炭酸水素ナトリ

ウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシテトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１５５ｍｇ、収率５０．０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{35}H_{32}FN_5O_7$：計算値６２９．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：６３０．１

【０１３９】

Ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメートの調製

【化７９】



中間体１

【０１４０】

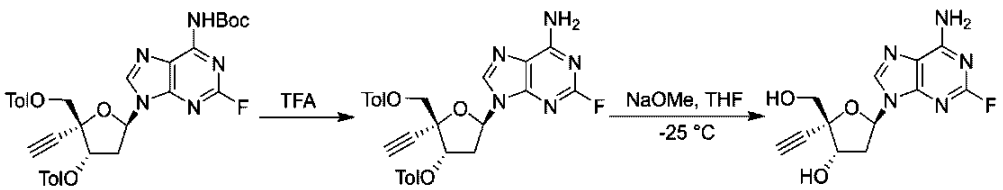
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシテトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１５５ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、－２５℃で、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中のＮａＯＭｅ（１３３ｍｇ、０．７３９ｍｍｏｌ、３０％、３当量）を添加し、得られた混合物を－２５℃で６時間撹拌した。次いで、混合物をＡｃＯＨ（０．２ｍＬ）で中和し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（８２ｍｇ、収率８５．４％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{17}H_{20}FN_5O_5$：計算値３９３．１、実測値（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：４１６．２。

【０１４１】

中間体２（方法１）：

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化８０】



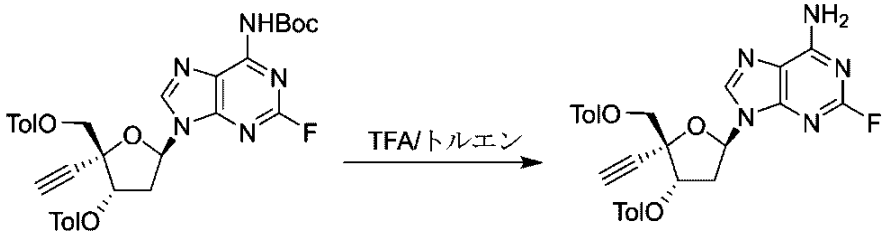
中間体２方法１

【０１４２】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２

－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化８１】



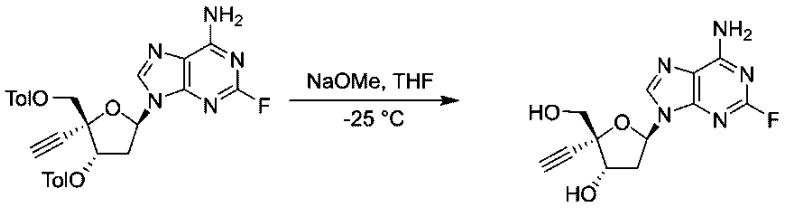
【０１４３】

トルエン（２．５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（２２０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（０．２５ｍＬ）を１０℃で添加した。混合物を１０℃で４８時間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（１０ｍＬ）の添加によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（１３０ｍｇ、収率７０％）を白色固形物として得た。$C_{28}H_{24}FN_5O_5$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値５２９．５、実測値（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：５５２．１。

【０１４４】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロープリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オールの調製

【化８２】



中間体２方法１

【０１４５】

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（１３０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を－２５℃に冷却した。次いで、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中のＮａＯＭｅ（１３３ｍｇ、０．７３７ｍｍｏｌ、３０％純度、３当量）を添加し、混合物を－２５℃で３時間撹拌した。混合物をＡｃＯＨ（０．２ｍＬ）で中和し、混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～８％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロープリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（４６ｍｇ、収率６４％）を白色固形物として得た。$C_{12}H_{12}FN_5O_3$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値２９３．２、実

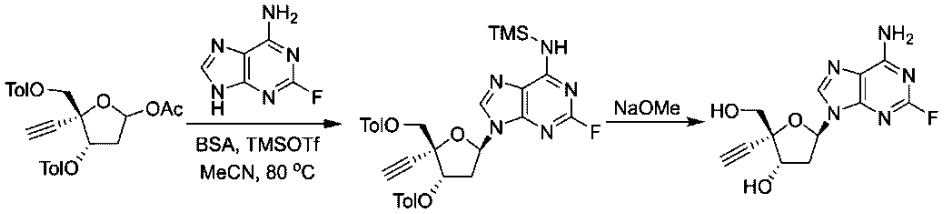
測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－ｄ６， ４００ＭＨｚ） δ （ｐｐｍ） ８．３０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８９ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ６．２４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．２， ５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．５８ （ｄ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３０ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５２－４．６１ （ｍ， １Ｈ）， ３．６２－３．６８ （ｍ， １Ｈ）， ３．５５ （ｄｄ， Ｊ ＝ １２．０， ６．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．５２ （ｓ， １Ｈ）， ２．６４－２．７５ （ｍ， １Ｈ）， ２．３７－２．４７ （ｍ， １Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－ｄ６， ３７６ＭＨｚ） δ （ｐｐｍ） －５１．９８ （ｂｒ ｓ， １Ｆ）．

【０１４６】

中間体２（方法２）：

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化８３】

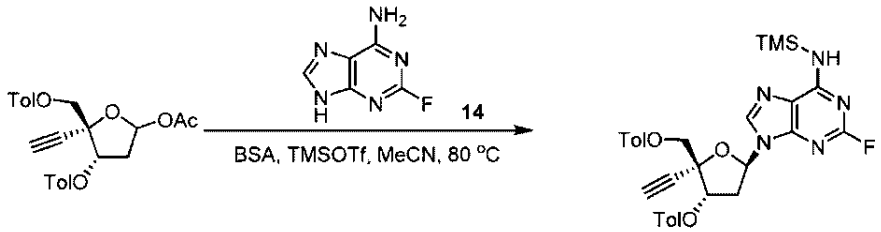


中間体２方法２

【０１４７】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－エチニル－５－（２－フルオロ－６－（（トリメチルシリル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエートの調製

【化８４】



【０１４８】

ＣａＨ$_2$をアセトニトリルに添加し、２時間還流させた後、窒素の保護下で蒸発させ、無水ＣＨ$_3$ＣＮを得た。

【０１４９】

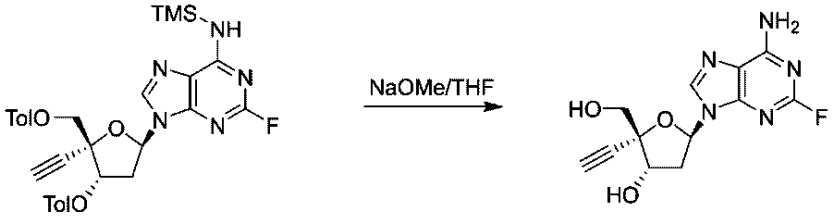
無水ＣＨ$_3$ＣＮ（６０ｍＬ）中の２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－アミン（４．３９ｇ、２８．６４ｍｍｏｌ、１．２５当量）の溶液に、ＢＳＡ（１３．９８ｇ、６８．７４ｍｍｏｌ、１６．９９ｍＬ、３当量）をＮ$_2$下で添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却した後、ＴＭＳＯＴｆ（６．１１ｇ、２７．４９ｍｍｏｌ、４．９７ｍＬ、１．２当量）を添加し、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した後、無水ＣＨ$_3$ＣＮ（６０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ）－５－アセトキシ－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１０ｇ、２２．９１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）を８０℃で１時間かけて添加し、混合物をＮ$_2$下で８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温（１５℃）まで冷却し、２４時間静置した。スラリーを濾過し、冷水無水ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）で洗浄し、混合物を真空下で乾燥させて、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－エチニル－５－［２－フルオロ－６－（トリメチルシリルアミノ）プリン－９－イル］－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（６．５８ｇ、収率

４７．７％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$）δ （ｐｐｍ） ８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．９３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．８６ （ｓ， １Ｈ），７．２９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），７．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， ２Ｈ），６．５１ （ｔ， Ｊ ＝ １２ Ｈｚ， １Ｈ），６．０５ （ｍ， １Ｈ），４．８２ （ｄ， Ｊ ＝ ２０ Ｈｚ， １Ｈ），４．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ２０ Ｈｚ， １Ｈ），３．２３－３．１９ （ｍ， １Ｈ），２．９０－２．８５ （ｍ， １Ｈ），２．６８ （ｓ， １Ｈ），２．４３ （ｄ， Ｊ ＝ １６ Ｈｚ， ６Ｈ），０．４９ － ０．２９ （ｍ， ９Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） －４９．３４ （ｓ， １Ｆ）．

【０１５０】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オールの調製

【化８５】



中間体２方法２

【０１５１】

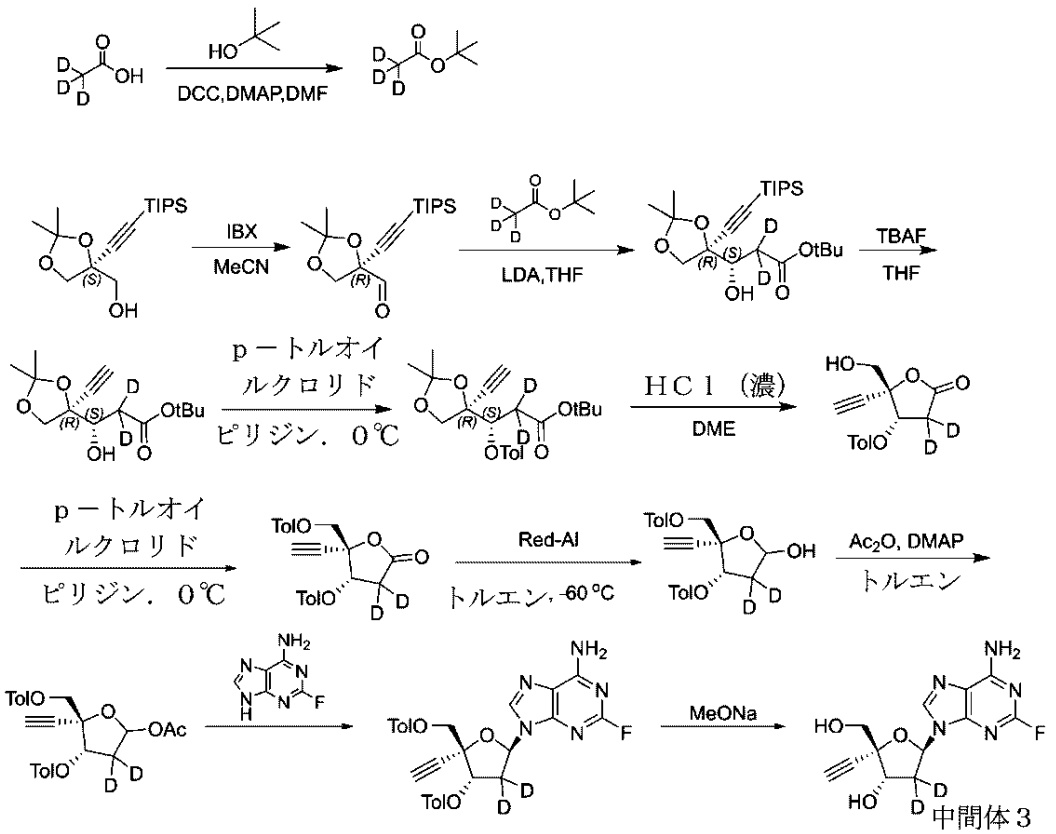
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－エチニル－５－［２－フルオロ－６－（トリメチルシリルアミノ）プリン－９－イル］－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１５．５ｇ、２５．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（６．９６ｇ、３８．６４ｍｍｏｌ、３０％純度、１．５当量）を－２５℃でゆっくりと添加し、反応混合物を－２５℃で１６時間撹拌した。混合物をＡｃＯＨ（０．５ｍＬ）でｐＨ約７に中和し、混合物を濃縮した。粗生成物をＣＨ$_{3}$ＣＮ：Ｈ$_{2}$Ｏ＝７：３（１００ｍＬ）とともに、５℃で１６時間粉砕し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６．７６ｇ、８９％）を白色固形物として得た。Ｃ$_{12}$Ｈ$_{12}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値２９３．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_{3}$ＣＮ） δ （ｐｐｍ） ７．９９ （ｓ， １Ｈ），６．３５ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ），６．２９ （ｔ， Ｊ ＝ １２ Ｈｚ， １Ｈ），４．６５ （ｔ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ），４．４１ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），３．８１－３．７８ （ｍ， １Ｈ），３．７１－３．６８ （ｍ， １Ｈ），３．５５ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），２．９３ （ｓ， １Ｈ），２．８２－２．７７ （ｍ， １Ｈ），２．４９－２．４５ （ｍ， １Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＣＤ$_{3}$ＣＮ） δ （ｐｐｍ） －５３．４ （ｓ，１Ｆ）．

【０１５２】

中間体３：

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

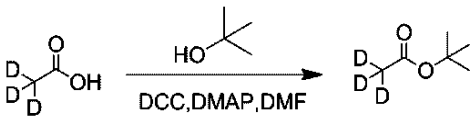
【化８６】



【０１５３】

Ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリジュウテリオアセテートの調製

【化８７】



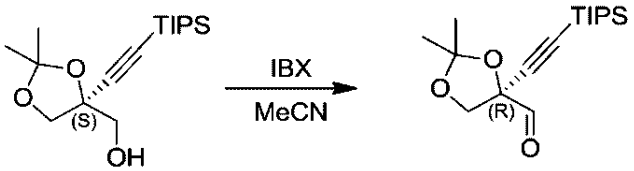
【０１５４】

ＤＭＦ（７００ｍＬ）中の２－メチルプロパン－２－オール（４０ｇ、５３９．６６ｍｍｏｌ、５１．６１ｍＬ、１当量）及びジュウテリオ２，２，２－トリジュウテリオアセテート（５１．８７ｇ、８０９．４９ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、ＤＣＣ（１６７．０２ｇ、８０９．４９ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＤＭＡＰ（１３．１９ｇ、１０７．９３ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加し、混合物を２５℃で６４時間撹拌した。反応混合物を真空（１０５℃、０．１ＭＰａ）で蒸留し、ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリジュウテリオアセテート（２５．３ｇ、収率３９．３％）を無色液状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） １．４５ （ｓ， ９Ｈ）．

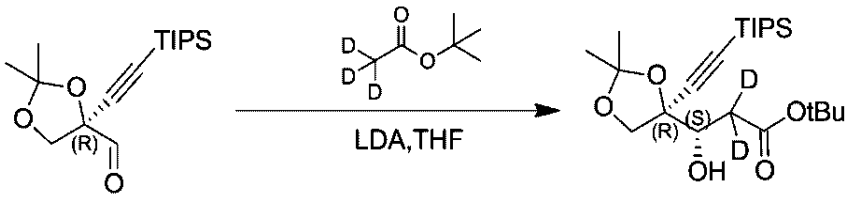
【０１５５】

（４Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－カルバルデヒドの調製

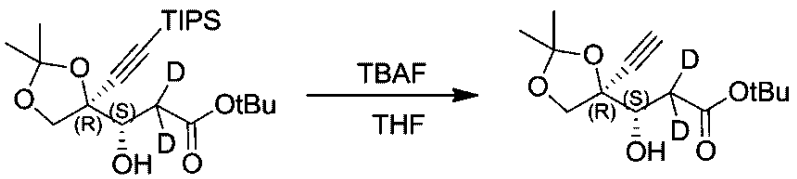
【化８８】



【０１５６】
ＭｅＣＮ（２２０ｍＬ）中の［（４Ｓ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－イル］メタノール（４０．２ｇ、１２８．６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＩＢＸ（１０８．０６ｇ、３８５．９０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を８５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して（４Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－カルバルデヒド（４０ｇ、粗製）を黄色油状物として得た。
【０１５７】
Ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－２，２－ジジュウテリオ３－［（４Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－ヒドロキシプロパノエートの調製
【化８９】



【０１５８】
ＴＨＦ（４５ｍＬ）溶液にＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｍ、２４．１５ｍＬ、１．５当量）を－７８℃で添加し、ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリジュウテリオアセテート（６．１４ｇ、５１．５３ｍｍｏｌ、１．６当量）を－７８℃で添加し、混合物を－７８℃で１時間撹拌し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中（４Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－カルバルデヒド（１０ｇ、３２．２１ｍｍｏｌ、１当量）を－７８℃で添加し、次いで、混合物を－７８℃で２時間撹拌した。D_2O（２０ｍＬ）を添加し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；３３０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～７０％のＤＣＭ／石油エーテル勾配を有する溶離液にて７５ｍＬ／分にて）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－２，２－ジジュウテリオ－３－［（４Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－ヒドロキシプロパノエート（５．１７ｇ、収率３７．５％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）４．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｓ，２１Ｈ）．
【０１５９】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－２，２－ジジュウテリオ－３－［（４Ｒ）－４－エチニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－ヒドロキシ－プロパノエートの調製
【化９０】



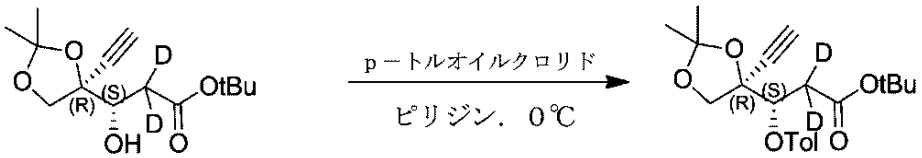
【０１６０】

ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－２，２－ジジュウテリオ－３－［（４Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（２－トリイソプロピルシリルエチニル）－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－ヒドロキシプロパノエート（１３ｇ、３０．３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、３０．３３ｍＬ、１当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）を添加し、次いで、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル勾配で６０ｍＬ／分にて溶出）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－２，２－ジジュウテリオ－３－［（４Ｒ）－４－エチニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－ヒドロキシプロパノエート（６．７ｇ、収率８１．１％）を淡黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ（ｐｐｍ） ４．２６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９６ （ｄ， Ｊ ＝ ４．０Ｈｚ， １Ｈ）， ３．２４－３．２０ （ｍ， １Ｈ）， ２．５５ （ｓ， １Ｈ）， １．６２ （ｓ， ３Ｈ）， １．５０ （ｓ， ９Ｈ）， １．４２ （ｓ， ３Ｈ）．

【０１６１】

［（１Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２，２－ジジュウテリオ－１－［（４Ｒ）－４－エチニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－オキソプロピル］４－メチルベンゾエートの調製

【化９１】



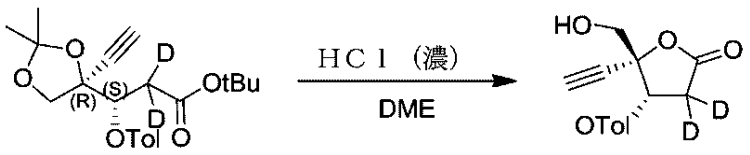
【０１６２】

ピリジン（６０ｍＬ）中の４－メチルベンゾイルクロリド（５．７１ｇ、３６．９０ｍｍｏｌ、４．８８ｍＬ、１．５当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－２，２－ジジュウテリオ－３－［（４Ｒ）－４－エチニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－ヒドロキシ－プロパノエート（６．７ｇ、２４．６０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を０℃で１６時間撹拌した。氷水（１５ｍＬ）を添加した後、混合物を０℃で１５分間撹拌した。混合物を濾過した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％の酢酸エチル／石油エーテル勾配で６０ｍＬ／分にて溶出）により精製し、［（１Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２，２－ジジュウテリオ－１－［（４Ｒ）－４－エチニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－オキソプロピル］４－メチルベンゾエート（９．２ｇ、収率９５．８％）を無色油状物として得た。

【０１６３】

［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－テトラヒドロフラン－３－イル］４－メチルベンゾエートの調製

【化９２】



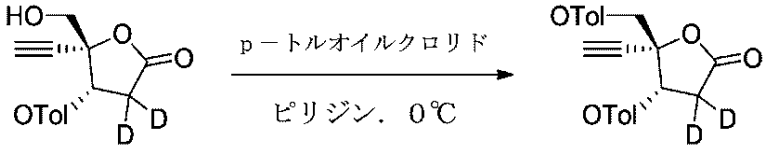
【０１６４】

ＤＭＥ（９０ｍＬ）中の［（１Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２，２－ジジュウテリオ１－［（４Ｒ）－４－エチニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル］－３－オキソプロピル］４－メチルベンゾエート（９．２ｇ、２３．５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液）に、ＨＣｌ（濃）（７．１６ｇ、７０．６８ｍｍｏｌ、７．０２ｍＬ、３６％純度、３当量）を添加した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２５ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％の酢酸エチル／石油エーテル勾配で３０ｍＬ／分にて溶出）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－テトラヒドロフラン－３－イル］４－メチルベンゾエート（６．４ｇ、収率９８．３％）を無色油状物として得た。

【０１６５】

［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－５－オキソ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化９３】



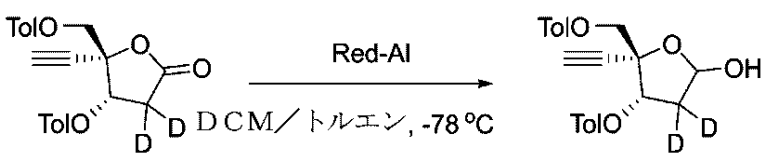
【０１６６】

ピリジン（１５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－テトラヒドロフラン－３－イル］の４－メチルベンゾエート（２ｇ、７．２４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、４－メチルベンゾイルクロリド（１．６８ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を０℃で１６時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を０℃で添加し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル勾配を有する溶離液で６０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－５－オキソ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２．５ｇ、収率８７．６％）を白色固形物として得た。

【０１６７】

［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－５－ヒドロキシ－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化９４】



【０１６８】

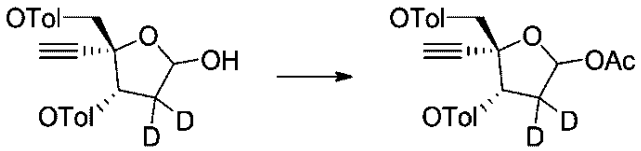
［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－５－オキソ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２．５ｇ、６．３４ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ溶液（１６ｍＬ）及びトルエン（３６ｍＬ）の溶液に、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム（２．７５ｇ、９．５１ｍｍｏｌ、２．６４ｍＬ、７０％純度、１．５当量）を－７８℃で滴加

した。混合物を－７８℃で２時間撹拌した。酢酸（５ｍＬ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）を１０分かけて添加することにより、反応物をクエンチした。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０×３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－５－ヒドロキシ－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２．５ｇ、収率９９．５％）を淡黄色液状物として得た。

【０１６９】

［（２Ｒ，３Ｓ）－５－アセトキシ－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化９５】



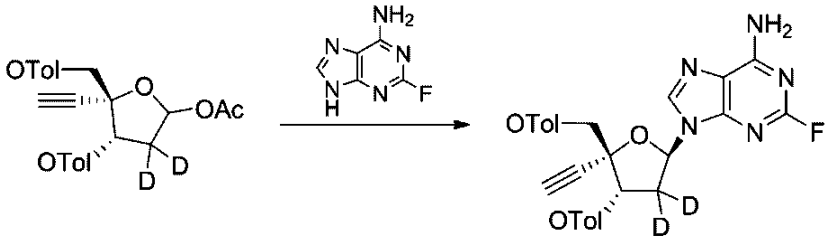
【０１７０】

トルエン（２５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－５－ヒドロキシ－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２．５ｇ、６．３１ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、０℃で４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１３１ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、０．１７当量）及びＴＥＡ（７４７ｍｇ、７．３８ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、１．１７当量）を添加し、次いで、無水酢酸（６４４ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、０．６０ｍＬ、１当量）を添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を周囲温度に温め、クエン酸水溶液（１０重量％、３０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム水溶液（５重量％、３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）で順次洗浄し、有機層を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル勾配を有する溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ）－５－アセトキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２．２ｇ、収率７９．６％）を無色油状物として得た。

【０１７１】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化９６】



【０１７２】

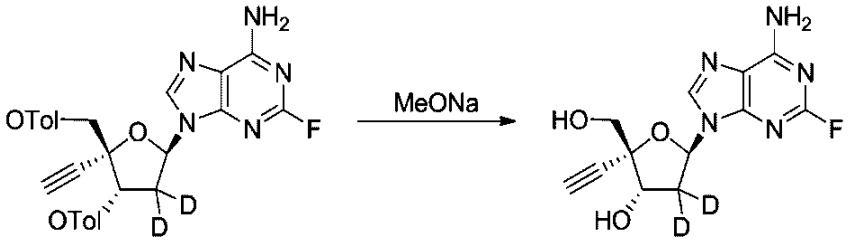
ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－アミン（９６０ｍｇ、６．２７ｍｍｏｌ、１．２５当量）の溶液に、ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（３．０６ｇ、１５．０５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却したときに、ＴＭＳＯＴｆ（１．３４ｇ、６．０２ｍｍｏｌ

、１．０９ｍＬ、１．２当量）を添加し、反応物を２５℃で１時間撹拌し、次いでＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ）－５－アセトキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（２．２ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、１当量）を１時間かけて添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）及びH_2O（５０ｍＬ）を添加し、次いで混合物をＤＣＭ（５０×２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、の０～４０％の酢酸エチル／ＤＣＭを有する溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１．４３ｇ、収率５３．６％）を淡黄色固形物として得た。

【０１７３】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オールの調製

【化９７】



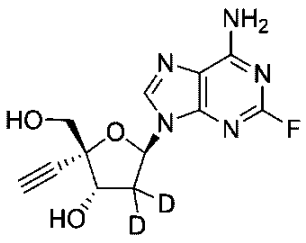
【０１７４】

ＴＨＦ（１６ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１．４ｇ、２．６３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）中のＮａＯＭｅ（１．４２ｇ、７．９０ｍｍｏｌ、３０％純度、３当量）を添加した。混合物を－２５℃で３時間撹拌した。混合物をＡｃＯＨ（０．５ｍＬ）で中和し、混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７１０ｍｇ、収率９１．３％）を白色固形物として得た。

【０１７５】

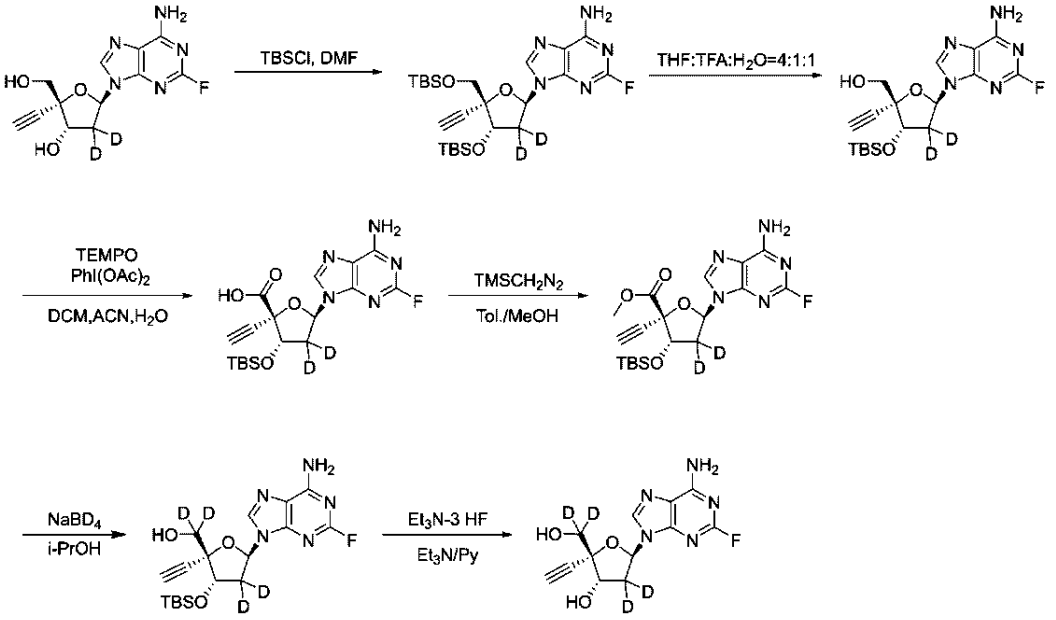
（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オールの精製

【化９８】



【０１７６】
（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（２０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ、１当量）を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６．２ｍｇ、３１．０％収率）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{12}H_{10}D_2FN_5O_3$：計算値２９５．１０、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９６．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， CD_3CN）δ ｐｐｍ ８．０１ （ｓ， １Ｈ）， ６．４０－６．３１ （ｍ， ３Ｈ）， ４．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ４．８Ｈｚ， １Ｈ）， ４．４０－４．３７ （ｍ， １Ｈ）， ３．８４－３．７２ （ｍ， １Ｈ）， ３．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．２Ｈｚ， １Ｈ）， ２．９６ （ｓ， １Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ， ＣＤ３ＣＮ） δ ｐｐｍ －５３．４０ （ｓ， １Ｆ）．

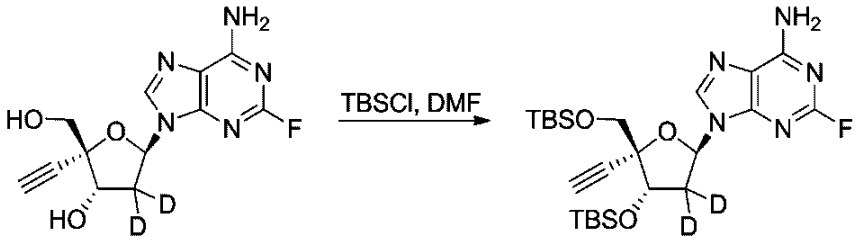
【０１７７】
中間体４：
（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル－ｄ２）テトラヒドロフラン－４，４－ｄ２－３－オール
【化９９】



中間体４

【０１７８】
９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３，３－ジジュウテリオ－５－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－アミンの調製

【化１００】



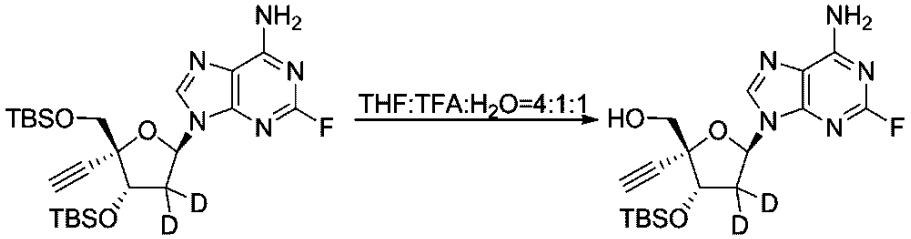
【０１７９】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６９０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＴＢＳＣｌ（１．４１ｇ、９．３６ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、４当量）及び１Ｈ－イミダゾール（９５６ｍｇ、１４．０４ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）により洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％メタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３，３－ジジュウテリオ－５－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－アミン（１．１ｇ、収率８９．８％）を白色固形物として得た。$C_{24}H_{38}D_2FN_5O_3Si_2$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値５２３．３、実測値$(M+H)^+$：５２４．６。

【０１８０】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］メタノールの調製

【化１０１】



【０１８１】

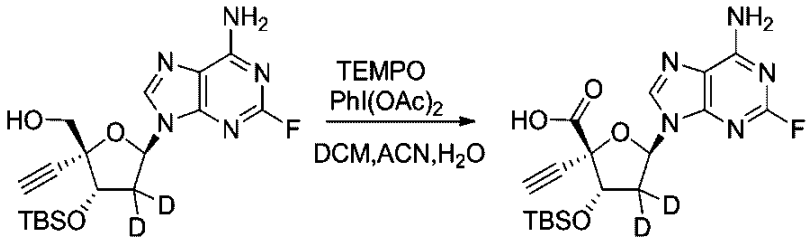
ＴＨＦ（１２ｍＬ）、H_2O（３ｍＬ）、ＴＦＡ（３ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３，３－ジジュウテリオ－５－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－アミン（１．１ｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物。反応混合物を０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％の酢酸エチル／石油エーテル勾配を有する溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］メタノール（５９０ｍｇ、収率６８．６％）を白色固形物として得た。$C_{18}H_{24}D_2FN_5O^3Si$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値４０

９．１９、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４１０．１。

【０１８２】

（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸の調製

【化１０２】



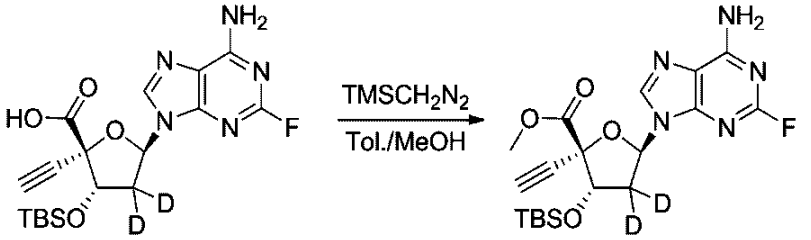
【０１８３】

H_2O（０．０５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］メタノール（５９０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＴＥＭＰＯ（４５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、０．２当量）及び$PhI(OAc)_2$（５５７ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びCH_3CN（０．０５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを石油エーテル（５ｍＬ）で洗浄した後、濃縮して（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸（３３０ｍｇ、収率５４．１％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）８．３０（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，１Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ），０．１３－０．１２（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，６Ｈ）．

【０１８４】

メチル（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－カルボキシレートの調製

【化１０３】



【０１８５】

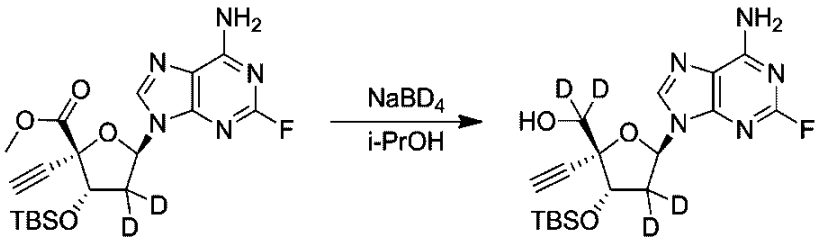
トルエン（４ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３．２ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$TMSCHN_2$（２．０Ｍ、０．２２ｍＬ、３当量）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、

メチル（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－カルボキシレート（４１ｍｇ、収率６７％）を白色固形物として得た。$C_{19}H_{24}D_2FN_5O^4Si$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値４３７．５４、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４３８．５。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ （ｐｐｍ） ８．２０ （ｓ， １Ｈ）， ６．５２ （ｓ， １Ｈ）， ５．８１ （ｓ， ２Ｈ）， ４．８８ （ｓ， １Ｈ）， ３．８６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．７０ （ｓ， １Ｈ）， ０．９６ （ｓ， ９Ｈ）， ０．１８－０．１７ （ｄ，Ｊ ＝ ４ Ｈｚ， ６Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ （ｐｐｍ） －５０．５８８ （ｓ， １Ｆ）．

【０１８６】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－ジジュウテリオ－メタノールの調製

【化１０４】



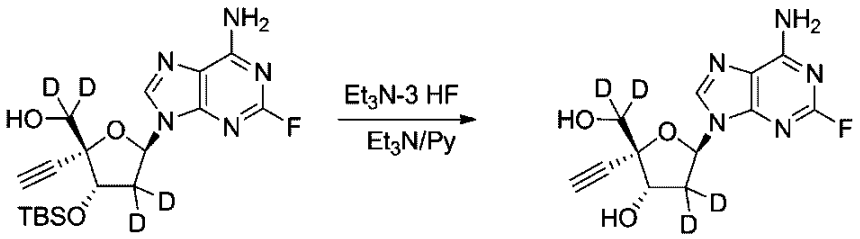
【０１８７】

Ｉ－ＰｒＯＨ（８ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、重水素化ホウ化水素ナトリウム（２９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－ジジュウテリオ－メタノール（１０７ｍｇ、収率７６．４％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，CD_3CN） δ （ｐｐｍ） ７．９８ （ｓ， １Ｈ）， ６．３８ （ｓ， ２Ｈ）， ６．２７ （ｓ， １Ｈ）， ４．７８ （ｓ， １Ｈ）， ４．２８ （ｓ， １Ｈ）， ２．８６ （ｓ， １Ｈ）， ０．９４ （ｓ， ９Ｈ）， ０．１５－０．１４ （ｄ，Ｊ ＝ ４ Ｈｚ， ６Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ， CD_3CN） δ （ｐｐｍ） －５３．４０ （ｓ， １Ｆ）．

【０１８８】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－［ジジュウテリオ（ヒドロキシ）メチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－オールの調製

【化１０５】



【０１８９】

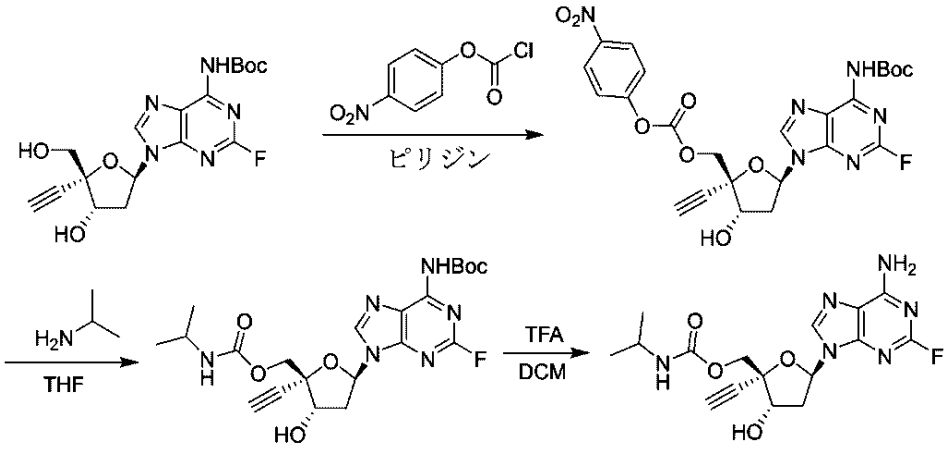
ピリジン（２．３４ｇ、２９．２８ｍｍｏｌ、２．３８ｍＬ、６７当量）及びＥｔ３Ｎ（１．７２ｇ、１７．０４ｍｍｏｌ、２．３７ｍＬ、３９当量）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－ジジュウテリオ－メタノール（１８０ｍｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（４．６８ｇ、２９．０６ｍｍｏｌ、４．７４ｍＬ、６６．５当量）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－［ジジュウテリオ（ヒドロキシ）メチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－オール（８０ｍｇ、収率６１．５％）を白色固形物として得た。$C_{12}H_8D_4FN_5O^3$についてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：計算値２９７．１２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）８．３０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，２Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），５．５７－５．５５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），４．５６－４．５５（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）－５１．９８（ｓ，１Ｆ）．

【０１９０】

実施例１：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート

【化１０６】

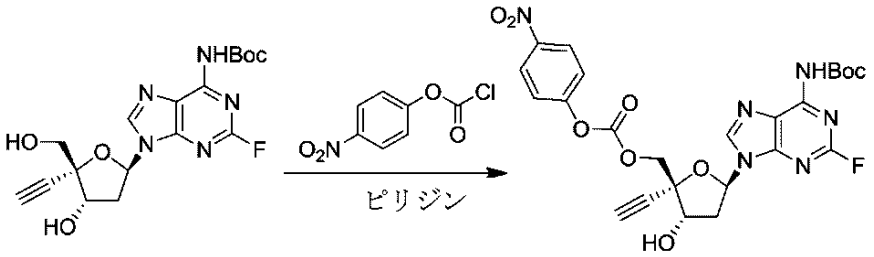


【０１９１】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－

フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネートの調製

【化１０７】



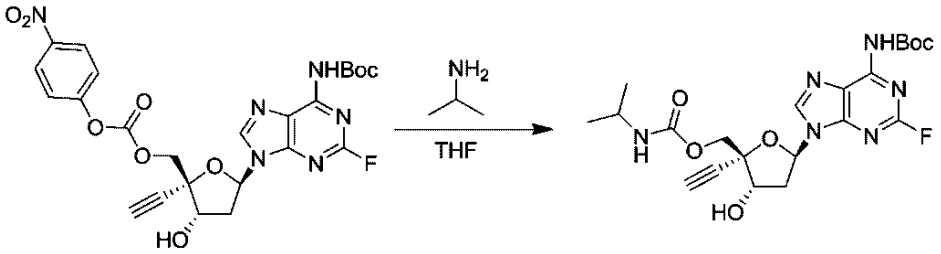
【０１９２】

１０℃でピリジン（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（８０ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（４１ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１当量）を１０℃で添加した。混合物を１０℃で１６時間撹拌し、水（１０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（１１４ｍｇ、粗製）を黄色油状物として得て、さらに精製することなく次の反応に使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{24}H_{23}FN_6O_9$：計算値５５８．２、実測値$(M+H)^+$：５５９．１。

【０１９３】

Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（イソプロピルカルバモイルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－イル］カルバメートの調製

【化１０８】



【０１９４】

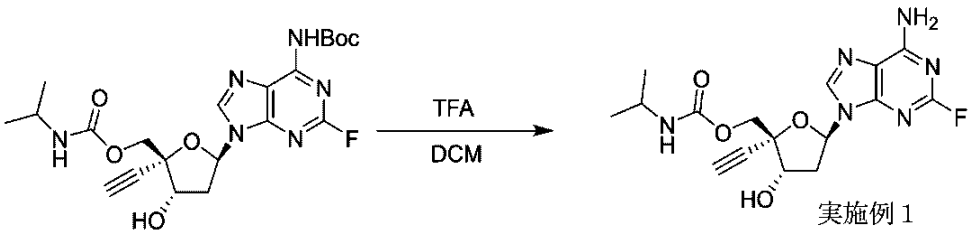
ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、１当量）及びトリエチルアミン（３．６ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、２当量）の混合物に、プロパン－２－アミン（１．３ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を１５℃で２．５時間撹拌し、水（５ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ １５０＊３０ １０ｕ；移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１１分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（イソプロピルカルバモイルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－イル］カルバメート（３．６ｍｇ

、収率４５．０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{21}H_{27}FN_6O_6$：計算値４７８．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４７９．３；（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：５０１．２。

【０１９５】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメートの調製

【化１０９】



実施例１

【０１９６】

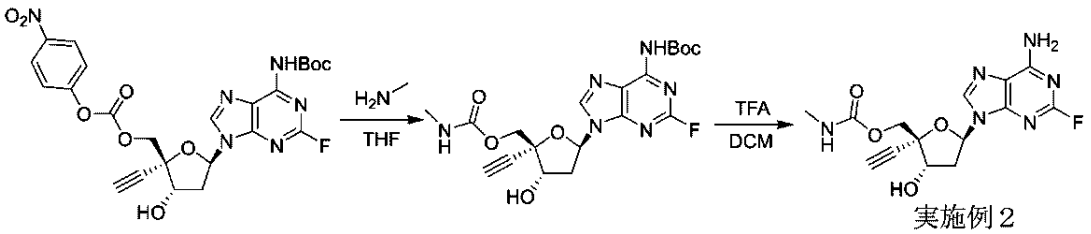
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（イソプロピルカルバモイルオキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（３．６ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、０．０５ｍＬ、８９．８当量）を１０℃で添加した。混合物を１０℃で４０時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ａｇｅｌａ ＤｕｒａＳｈｅｌｌ １５０ｍｍ×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１０％～４０％、８分）で精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート（１．２ｍｇ、収率４０．０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{16}H_{19}FN_6O_4$：計算値３７８．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７９．３；（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：４０１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｂｒｓ，２Ｈ），７．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝ ４．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝ ７．６，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝ １１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｂｒ ｄ，Ｊ＝ １１．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｓ，１Ｈ），２．７０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．４３（ｍ，１Ｈ），０．９８－１．０７（ｍ，７Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）－５１．７９（ｓ）．

【０１９７】

実施例２：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルカルバメート（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルカルバメートの調製

【化１１０】



実施例２

【０１９８】

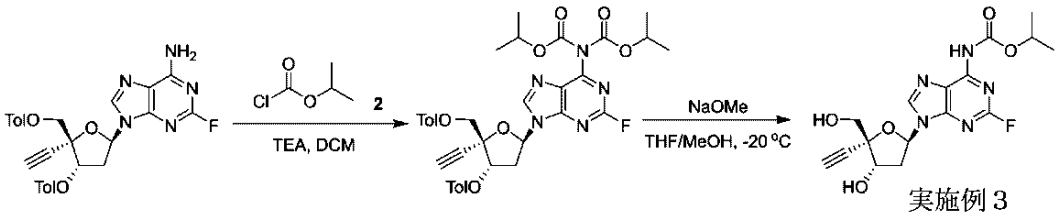
（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメートを、プロパン－２アミンをメチルアミンで置き換えることを除いて、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメートと同じ手順を用いて調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{14}H_{15}FN_6O_4$：計算値３５０．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３５１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ （ｐｐｍ） ８．２６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８７ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ７．１３ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．２４ （ｄｄ， Ｊ ＝７．６， ５．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．７６ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５５ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３５ （ｄ， Ｊ ＝１１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０３ （ｄ， Ｊ ＝１１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．６０ （ｓ， １Ｈ）， ２．７０－２．７９ （ｍ， １Ｈ）， ２．５４ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４０－２．４５ （ｍ， １Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ （ｐｐｍ） －５１．７５ （ｓ）．

【０１９９】

実施例３：

イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

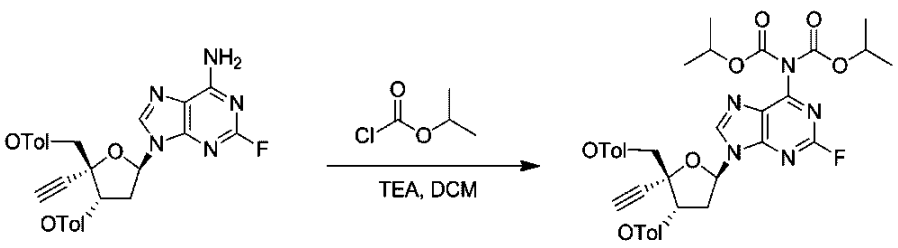
【化１１１】



実施例３

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－［ビス（イソプロポキシカルボニル）アミノ］－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２－エチニル－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）－テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエートの調製

【化１１２】



【０２００】

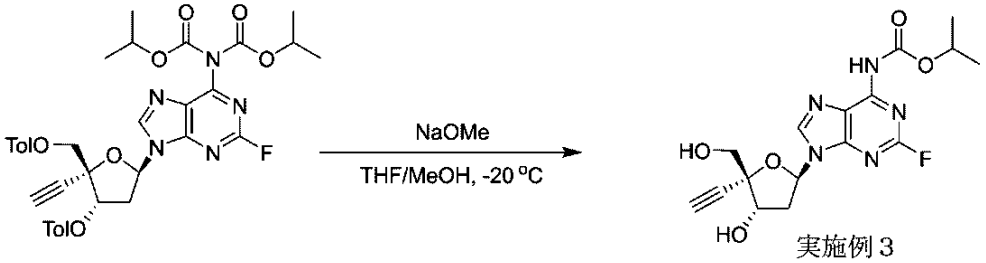
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロープ

リン－９－イル）－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、１当量）及びEt_3N（１０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、０℃でイソプロピルカルボノクロリデート（２３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、混合物を１５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、２ｍＬの水を添加し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（ビス（イソプロポキシカルボニル）アミノ）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエートを粗生成物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{36}H_{36}FN_5O_9$：計算値７０１．３、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７０２．１。

【０２０１】

イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメートの調製

【化１１３】



実施例３

【０２０２】

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－［ビス（イソプロポキシカルボニル）アミノ］－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル］－２－エチニル－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル］４－メチルベンゾエート（６６ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）のに、－２０℃でＮａＯＭｅ（３４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、３０％、２当量）を添加し、得られた混合物を－２０℃で１６時間撹拌した。追加のＮａＯＭｅ（１７ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ、３０％、１当量）を添加し、混合物を－２０℃でさらに４０時間撹拌した。混合物をＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）で中和し、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～８％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配を有する溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、再び分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ １５０×３０ ５ｕ；移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、７分）により精製して、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（３．５ｍｇ、収率１１％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{16}H_{18}FN_5O_9$：計算値３７９．１、実測値（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：４０２．１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ） ８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，２Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｓ，１Ｈ），２．４８－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，６Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）

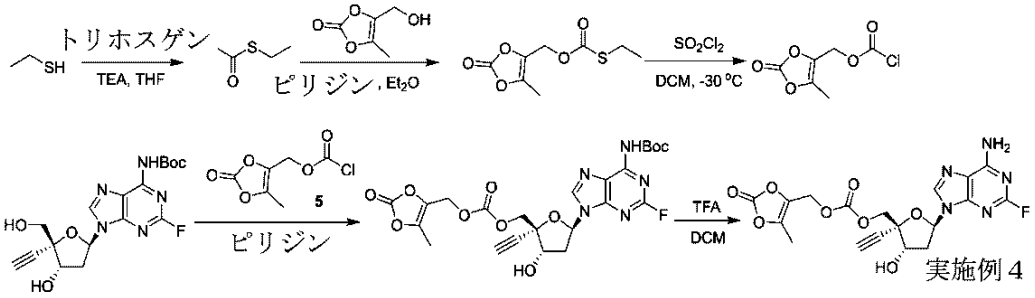
δ （ｐｐｍ） －４６．８９ （ｓ）．

【０２０３】

実施例４（方法１）：

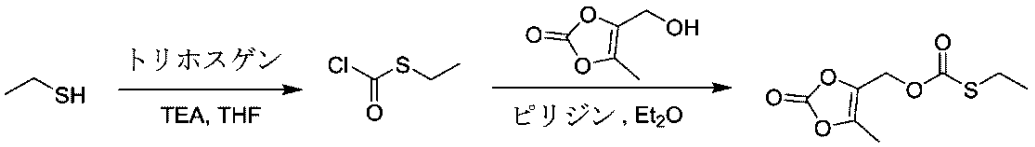
（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート

【化１１４】



Ｓ－エチルＯ－（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カルボノチオエートの調製

【化１１５】



【０２０４】

ＴＨＦ（１Ｌ）中のエタンチオール（１６ｇ、２５７．５ｍｍｏｌ、１９．１ｍＬ、１当量）、トリエチルアミン（２６．１ｇ、２５７．５ｍｍｏｌ、３５．８ｍＬ、１当量）の混合物に、－１５℃で、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の炭酸ビス（トリクロロメチル）（７６．４ｇ、２５７．５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を１８℃まで温め、１８℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、Ｓ－エチルクロロメタンチオエート（１３ｇ、粗製）を黄色油状物として得、これをさらに精製することなく次の反応に直接使用した。

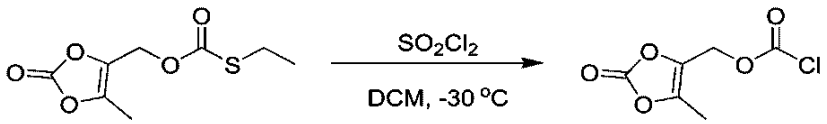
【０２０５】

０℃でEt_2O（８００ｍＬ）中の４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（１３ｇ、９９．９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Et_2O（２００ｍＬ中のピリジン（７．９０ｇ、９９．９ｍｍｏｌ、８．１ｍＬ、１当量）及びＳ－エチルクロロメタンチオエート（１２．４５ｇ、９９．９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、０℃で１時間撹拌し、１８℃に温め、１８℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮し、次いでＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に取り上げ、飽和$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ×２）、水（１５０ｍｍＬ×２）で洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液で７０ｍＬ／分にて）により精製して、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルエチルスルファニルホルメート（９．２ｇ、収率４２．２％）を淡黄色油状物として得た。^1H ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ ４．９５ （ｓ， ２Ｈ）， ２．８９ （ｑ， Ｊ ＝７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．１９ （ｓ， ３Ｈ）， １．３２ （ｔ， Ｊ ＝７．２ Ｈｚ， ３Ｈ）．

【０２０６】

（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデートの調製

【化１１６】



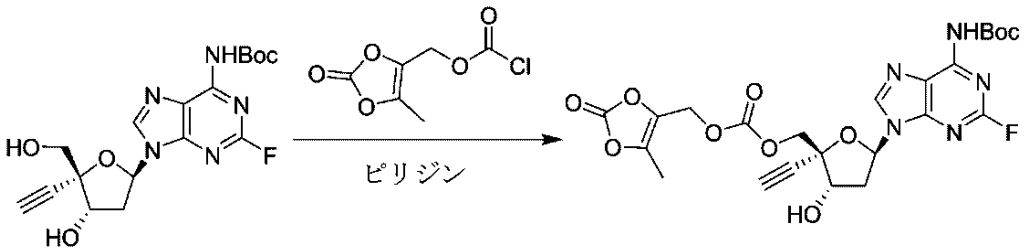
【０２０７】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソ－４－イル）メチルエチルスルファニルホルメート（５００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、塩化スルフリル（６１８．５ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ、０．４６ｍＬ、２当量）を添加した。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ×２）、５％のNa_2CO_3水溶液（５０ｍＬ×２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデート（３５０ｍｇ、粗製）を黄色油状物として得た。生成物を１０ｍＬのＤＣＭ中に溶解し、冷蔵庫で保存した。

【０２０８】

ｔｅｒｔ－ブチル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメートの調製

【化１１７】



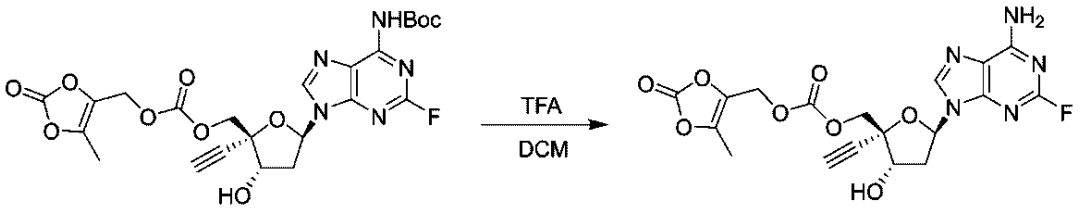
【０２０９】

ピリジン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（１００ｍｇ、０．２５ｎｍｏｌ、１当量）の混合物に、２０℃で（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデート（１４０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、４ｍＬ、２．８６当量、ＤＣＭ中３５ｍｇ／ｍＬ）を添加し、２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配を有する溶離液で２５ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（４５ｍｇ、収率３２．２％）を黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{23}H_{24}FN_5O_{10}$：計算値５４９．２、実測値$(M+H)^+$：５５０．１。

【０２１０】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネートの調製

【化１１８】



実施例４方法１

【０２１１】

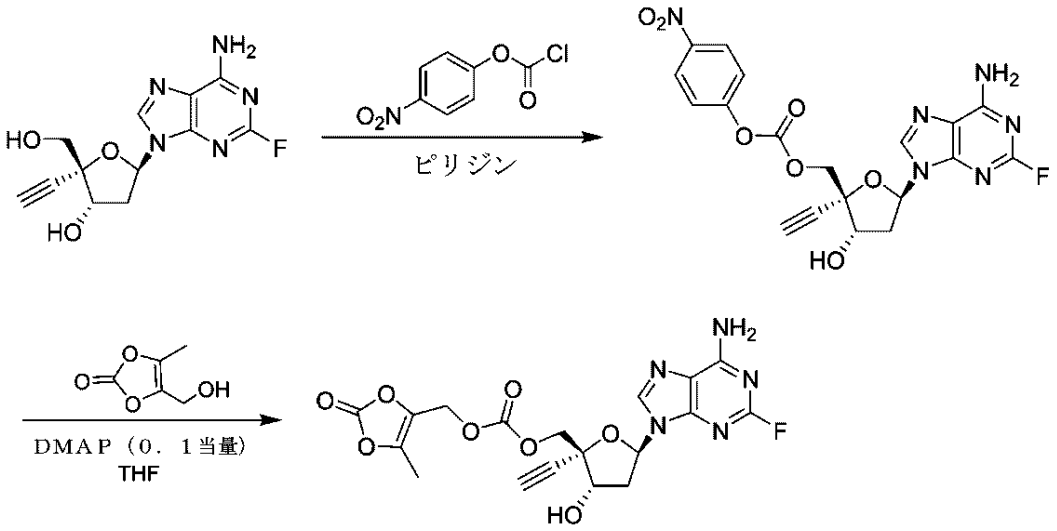
トルエン（１ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（４５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、２０℃でＴＦＡ（１５４ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ、１６．５当量）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｂｏｓｔｏｎ Ｇｒｅｅｎ ＯＤＳ １５０×３０ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（０．２％のＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１３％～４３％、８分）により精製し、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート（１１ｍｇ、収率２５．４％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{16}FN_5O_6$：計算値４４９．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５０．１。^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ，CD_3OD） δ （ｐｐｍ） －５３．００ （ｓ）．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，CD_3CN） ７．９２ （ｓ，１Ｈ），６．４１ － ６．２１ （ｍ，３Ｈ），４．８７ （ｄ，Ｊ＝ ５．２ Ｈｚ，２Ｈ），４．７７ － ４．６７ （ｍ，１Ｈ），４．５１ （ｄ，Ｊ＝ １１．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０ （ｄ，Ｊ＝ １１．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．７５ （ｄ，Ｊ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．００ （ｓ，１Ｈ），２．８９ － ２．８１ （ｍ，１Ｈ），２．６１ － ２．５２ （ｍ，１Ｈ），２．１０ （ｓ，３Ｈ）．

【０２１２】

実施例４（方法２）：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート

【化１１９】

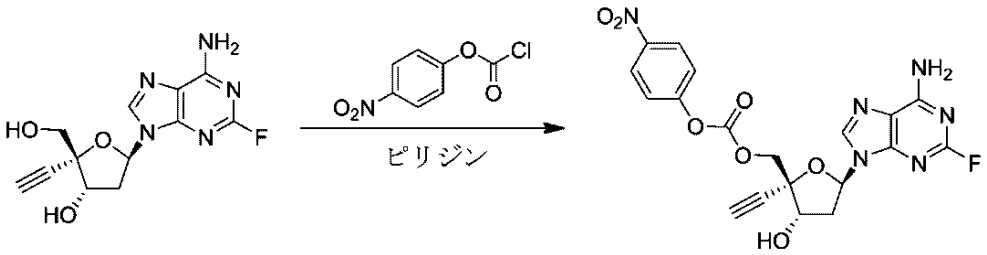


実施例４方法２

【０２１３】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４－ニトロフェニル）カーボネートの調製

【化１２０】



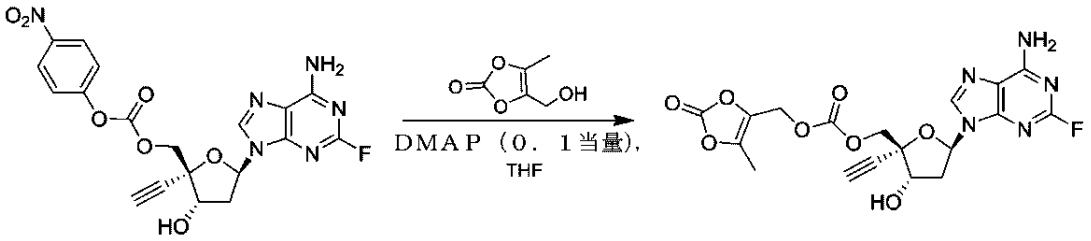
【０２１４】

ピリジン（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（８２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物を２６℃で１６時間撹拌した。（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（８２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物を２６℃で２４時間撹拌した。反応液をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配の溶離液で２５ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（４－ニトロフェニル）炭酸塩（８０ｍｇ、収率５１．２％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{19}H_{15}FN_6O_7$：計算値４５８．４、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５９．１。

【０２１５】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネートの調製

【化１２１】



【０２１６】

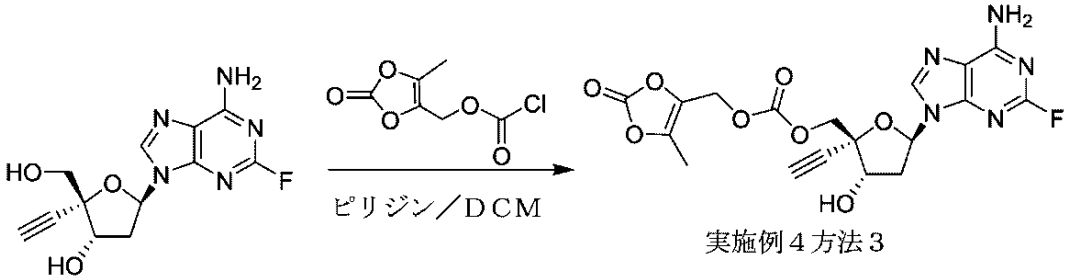
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（１５０ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ、１当量）及び４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（９６ｍｇ、０．７４５ｍｍｏｌ、２．５当量）の混合物に、ＤＭＡＰ（３．６ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、２５℃で２時間撹拌した。反応液をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２．５％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配の溶離液で２５ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（８５ｍｇ、収率６３．５％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{16}FN_5O_8$計算値４４９．４、実測値４５０．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）７．９１（ｓ，１Ｈ），６．４２－６．１６（ｍ，３Ｈ），４．９３－４．７９（ｍ，２Ｈ），４．７６－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）－５２．８７（ｓ，１Ｆ）．

【０２１７】

実施例４（方法３）：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート

【化１２２】

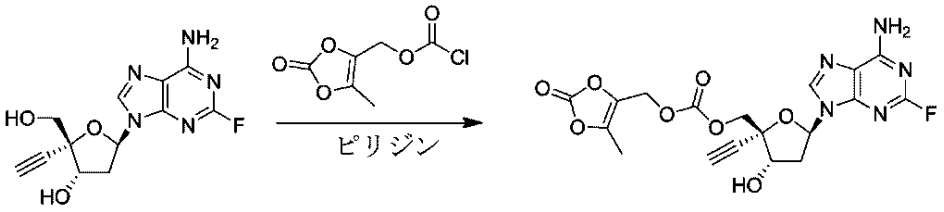


実施例４方法３

【０２１８】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４－ニトロフェニル）カーボネートの調製

【化１２３】



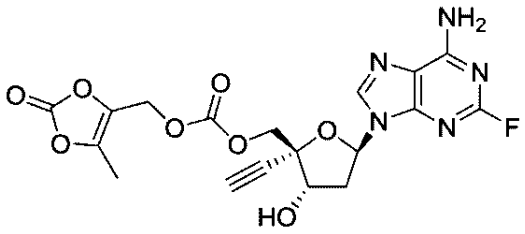
【０２１９】

ピリジン（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（５ｇ、１７．０５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＣＭ（１６ｍＬ）中の（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデート（１６．４２ｇ、８５．２５ｍｍｏｌ、５当量）を２時間にわたって０℃で滴加し、その後、混合物を１６℃で１０分間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水（１５０ｍＬ）、ブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液で６５ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（５．１０ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ、収率６６．６％）を淡黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{16}FN_5O_8$：計算値４４９．４、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）７．９２（ｓ，１Ｈ），６．３４（ｂｒｓ，２Ｈ），６．２９－６．２３（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．８１（ｍ，２Ｈ），４．７７－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．９１－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）－５２．８４（ｓ，１Ｆ）．

【０２２０】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４－ニトロフェニル）カーボネートの再結晶化

【化１２４】



【０２２１】

ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（９．５ｇ、２１．１４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を８０°で３０分間加熱し、固形物の溶解を観察した。室温（２０℃）まで冷却した後、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを真空乾燥させて［（２

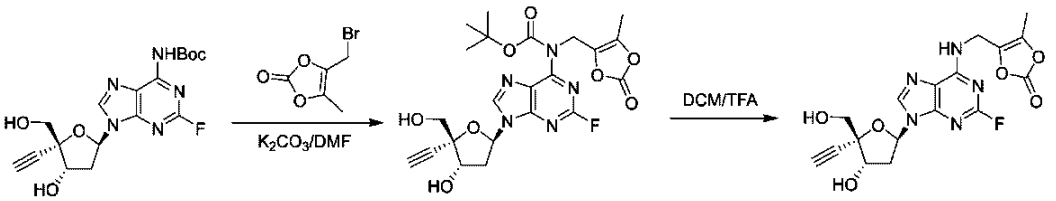
Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（８．０ｇ、１７．８０ｍｍｏｌ、収率８４．２％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{16}FN_5O_8$：計算値４４９．４、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）７．９２（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｂｒｓ，２Ｈ），６．２７－６．２４（ｍ，１Ｈ），４．９２－４．８１（ｍ，２Ｈ），４．７７－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）－５２．８４（ｓ，１Ｆ）．

【０２２２】

実施例５（方法１）：

４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン

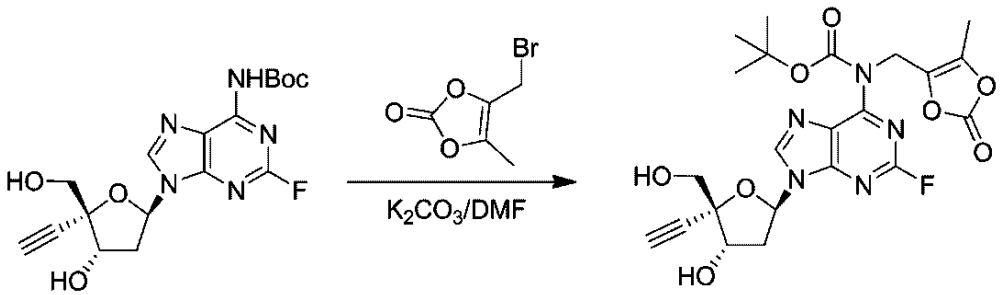
【化１２５】



実施例５方法１

ｔｅｒｔ－ブチル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カルバメートの調製

【化１２６】



【０２２３】

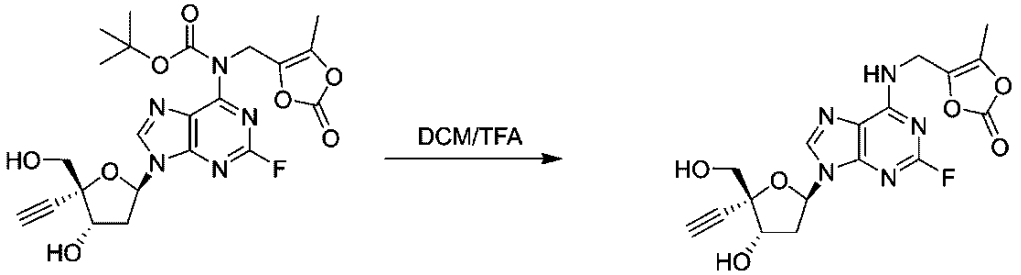
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（１００ｍｇ、０．２５ｎｍｏｌ、１当量）の混合物に、K_2CO_3（７０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、２当量）及び４－（ブロモメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（１４７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。次いで、反応混合物を６０℃で１２時間加熱し、濃縮し、次いでH_2O（３０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３０×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（

登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配の溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］－Ｎ－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］カルバメート（４５ｍｇ、収率３５．０％）を淡黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） ８．０２ （ｓ， １Ｈ）， ６．４０－６．４３ （ｍ， １Ｈ）， ５．０２ （ｓ， ２Ｈ）， ４．７０－４．７３ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０９ （ｄ， Ｊ ＝１２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９０－３．９２ （ｍ， １Ｈ）， ３．１１－３．１４ （ｍ， １Ｈ）， ２．８５ （ｓ， １Ｈ）， ２．５０－２．５５ （ｍ， １Ｈ）， ２．４５ （ｂｓ， １Ｈ）， ２．２２ （ｓ， ３Ｈ）， １．５３（ｓ， ９Ｈ）．

【０２２４】

４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オンの調製

【化１２７】



実施例５方法１

【０２２５】

ジクロロメタン（ＤＣＭ）（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］－Ｎ－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］カルバメート（４０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２５℃でＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｂｏｓｔｏｎ Ｇｒｅｎ ＯＤＳ １５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．２％のＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１５％－４５％、８分）により精製して、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（１．７ｍｇ、収率５％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{17}H_{16}FN_5O_6$：計算値４０５．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４０６．１。（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$：４２８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ （ｐｐｍ） ８．２６ （ｓ， １Ｈ）， ６．３８－６．３５ （ｍ， １Ｈ）， ４．７６－４．７２ （ｍ， １Ｈ）， ４．５１ （ｓ， １Ｈ）， ３．８７－３．８４ （ｄ， Ｊ ＝ １２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７８－３．７５ （ｄ， Ｊ ＝ １２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．０９ （ｓ， ２Ｈ）， ２．８０－２．７５ （ｍ， １Ｈ）， ２．６４－２．５７ （ｍ， １Ｈ）， ２．２４ （ｓ， ３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ、CD_3OD）δ（ｐｐｍ）－５３．００．

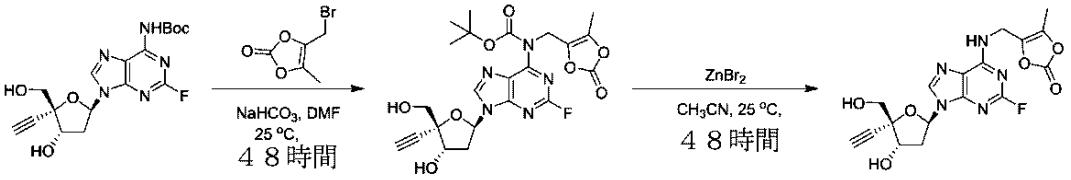
【０２２６】

実施例５（方法２）：

４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒド

ロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン

【化１２８】

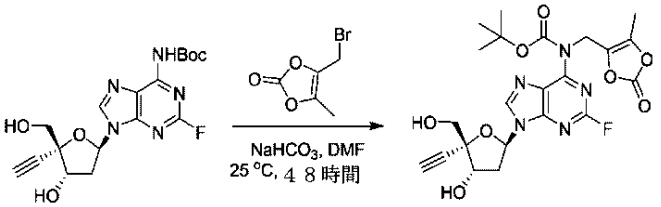


実施例５方法２

【０２２７】

ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］－Ｎ－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］カルバメートの調製

【化１２９】



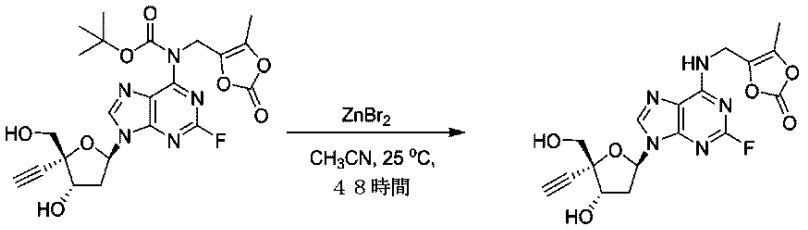
【０２２８】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（３００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（１２８ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、次いで４－（ブロモメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（２９４ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で４８時間撹拌した。混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配を有する溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］－Ｎ－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］カルバメート（２００ｍｇ、収率５２％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ （ｐｐｍ） ７．９８ （ｓ， １Ｈ）， ６．４５－６．３３ （ｍ， １Ｈ）， ４．９９ （ｓ， １Ｈ）， ５．０３－４．９４ （ｍ， １Ｈ）， ４．７８ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ １１．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７１ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ４．１６－４．０２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１１ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ２．８０ （ｓ， １Ｈ）， ２．４９ （ｂｒ ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．４２ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ２．１９ （ｓ， ３Ｈ）， １．５５ （ｓ， ９Ｈ）．

【０２２９】

４－［［［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］アミノ］メチル］－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オンの調製

【化１３０】



実施例５方法２

【０２３０】

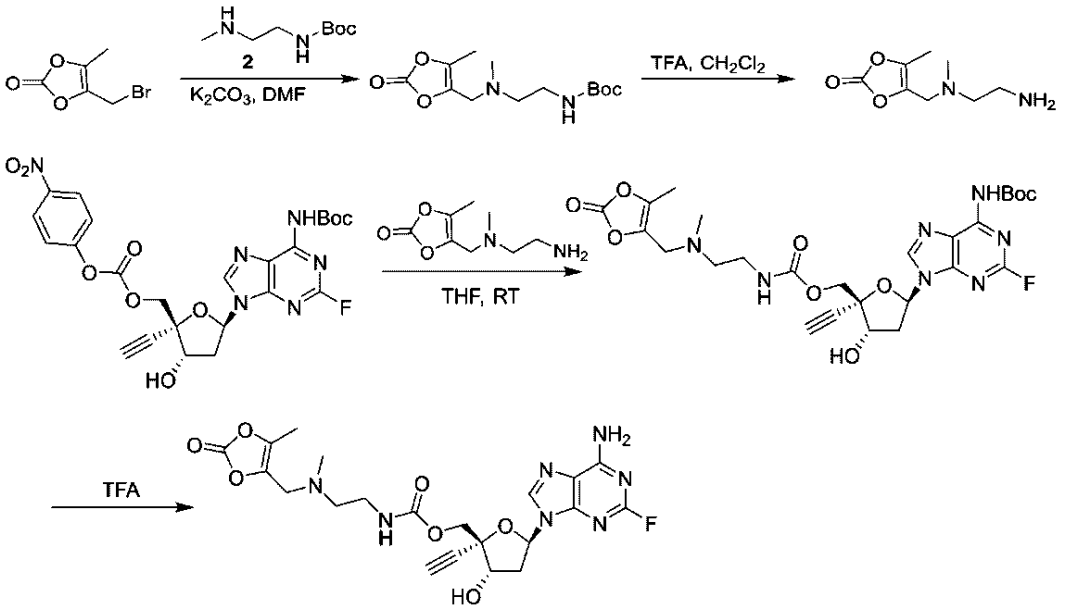
ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］－Ｎ－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］カルバメート（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＺｎＢｒ$_2$（４５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で４８時間撹拌した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件；カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．２％のＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：２２％～５２％、６分）により精製して、４－［［［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］アミノ］メチル］－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（１９．８ｍｇ、収率４８．８％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、Ｃ$_{17}$Ｈ$_{16}$ＦＮ$_5$Ｏ$_6$：計算値４０５．３４、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４０６．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）８．２６（ｓ，１Ｈ），６．３８－６．３５（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．８７－３．８４（ｄ，Ｊ＝１２ Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．７５（ｄ，Ｊ＝１２ Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｓ，１Ｈ），２．８０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）－５２．３３．

【０２３１】

実施例６：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメート

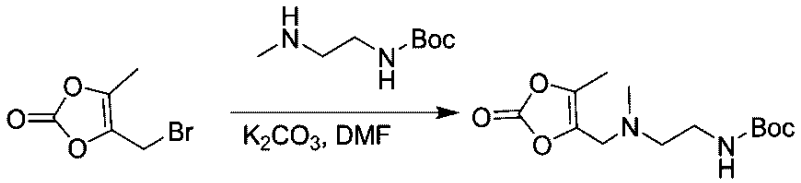
【化１３１】



実施例６

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメートの調製

【化１３２】



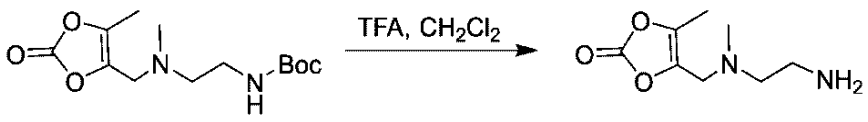
【０２３２】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバメート（４５１ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、１当量）及びK_2CO_3（３９３．９ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、１．１当量）の混合物に、４－（ブロモメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（５００ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液で３０ｍＬ／分にて）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］アミノ］エチル］カルバメート（５００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、収率６７．４％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ （ｐｐｍ） ６．６５ （ｍ， １Ｈ）， ３．３７ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９９ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３９ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０９ （ｓ， ３Ｈ）， １．３７ （ｓ， ９Ｈ）．

【０２３３】

４－（（（２－アミノエチル）（メチル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オンの調製

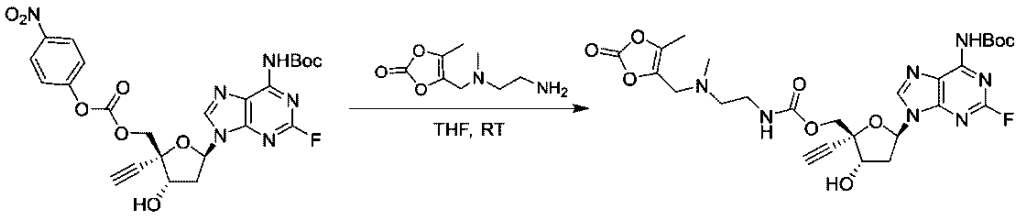
【化１３３】



【０２３４】
２０℃でジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］アミノ］エチル］カルバメート（２００ｍｇ、０．６９９ｎｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１９．３４当量）を添加し、２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮し、４－［［２－アミノエチル（メチル）アミノ］メチル］－５メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（１２０ｍｇ、粗製、３ＴＦＡ）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_8H_{14}N_2O_3$：計算値１８６．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１８７．２。

【０２３５】
ｔｅｒｔ－ブチル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（（（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバモイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメートの調製

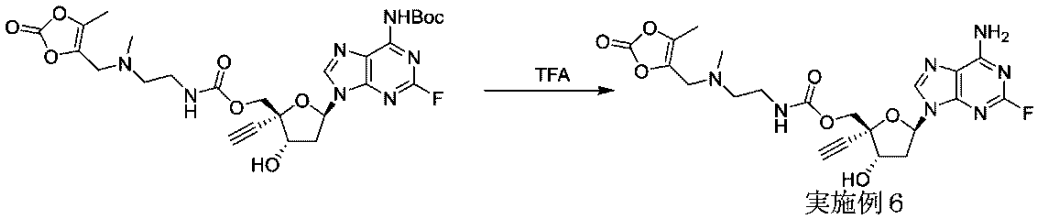
【化１３４】



【０２３６】
ジクロロメタン（２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（４－ニトロフェニル）カーボネート（３４ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ、１当量）及びトリエチルアミン（３０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５当量）の混合物に、２０℃にて４－［［２－アミノエチル（メチル）アミノ］－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（３８ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ、１．２当量、３ＴＦＡ）を添加し、２０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下にて濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のジクロロメタン／ＭｅＯＨ勾配の溶離液で２５ｍＬ／分にて）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－［２－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］アミノ］エチルカルバモイルオキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（３４ｍｇ、収率９２．１％）を黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{26}H_{32}FN_7O_9$：計算値６０５．２、実測値（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：６２８．２。

【０２３７】
（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメートの調製

【化１３５】



【０２３８】

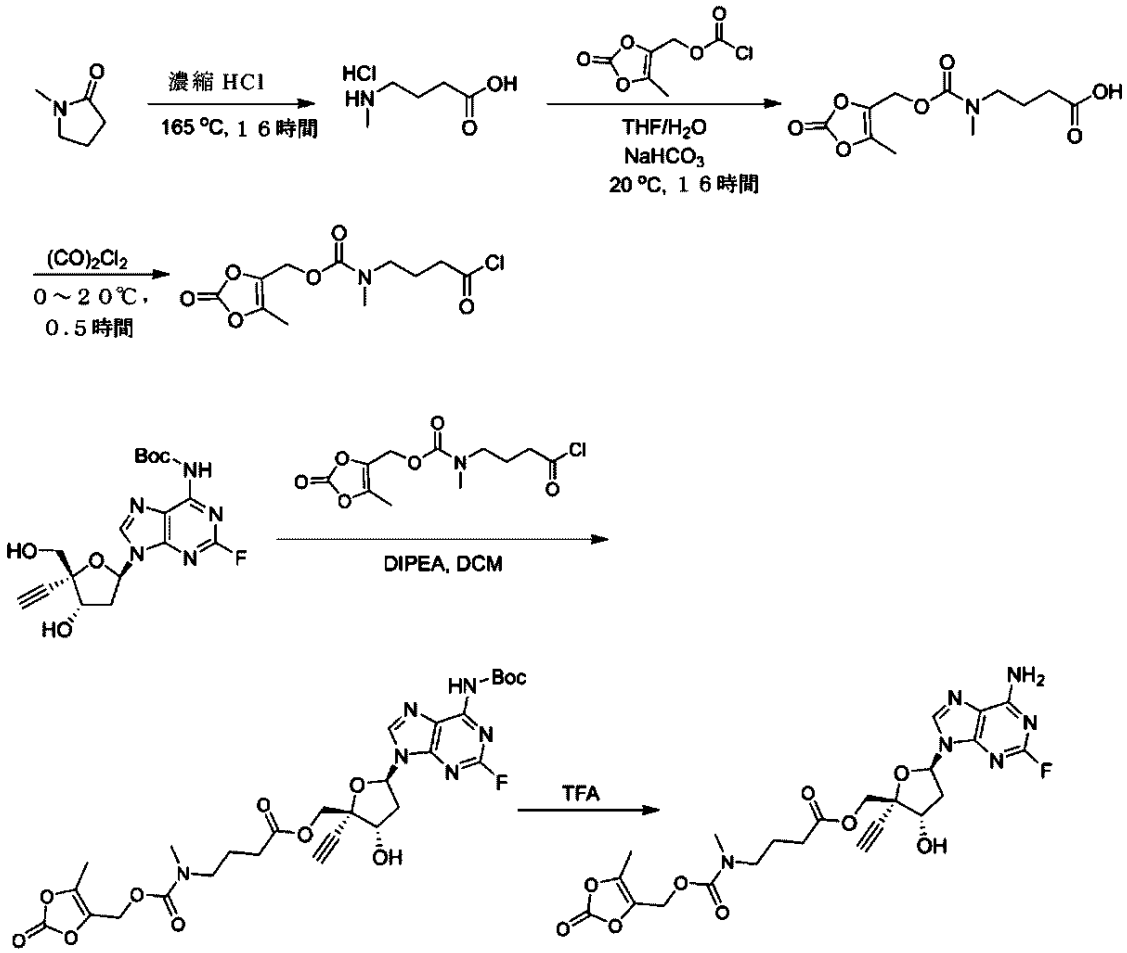
トルエン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－［２－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル］アミノ］エチルカルバモイルオキシメチル］テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（３４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＴＦＡ（１２９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、０．０８４ｍＬ、２０．４５当量）を添加し、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ １５０×３０ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（０．０５％ＨＣｌ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：０％～３０％、７分）により精製し、次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×５ｕｍ；移動相：［水（０．２％のＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１％～２０％、８分）にて再精製して、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（２．０ｍｇ、収率２０．０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{21}H_{24}FN_7O_7$：計算値５０５．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０６．３、（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：５２８．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ （ｐｐｍ） ８．１５ （ｓ， １Ｈ）， ６．３２ （ｄｄ， Ｊ ＝８．０， ４．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．８０ （ｍ， １Ｈ）， ４．４７ （ｄ， Ｊ ＝１１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．２４ （ｄ， Ｊ ＝１１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．１９ （ｔ， Ｊ ＝６．８， ２Ｈ）， ３．１７ （ｓ， １Ｈ）， ２．８４ （ｍ， １Ｈ）， ２．６６ （ｍ， １Ｈ）， ２．５１ （ｔ， Ｊ ＝６．８， ２Ｈ）， ２．３０ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１４ （ｓ， ３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ ＭＨｚ， CD_3OD） δ （ｐｐｍ） －５２．９３ （ｓ）．

【０２３９】

実施例７：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル４－（メチル（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ブタノエート

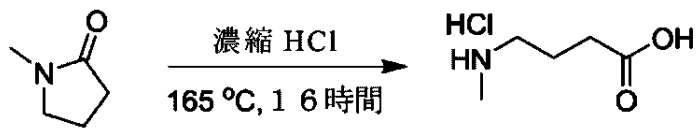
【化１３６】



実施例７

４－（メチルアミノ）ブタン酸の調製

【化１３７】



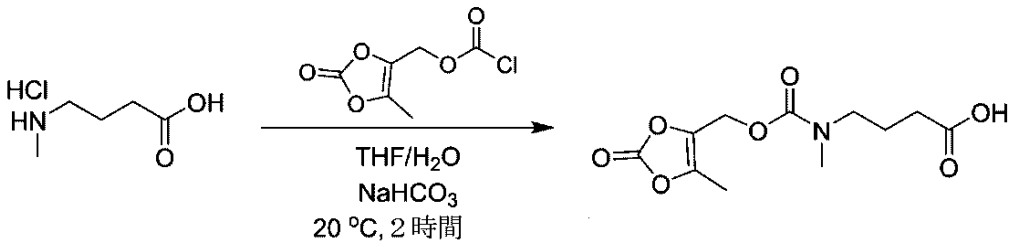
【０２４０】

１－メチルピロリジン－２－オン（５．０ｇ、５０．４４ｍｍｏｌ、４．９０ｍＬ、１当量）、ＨＣｌ（５１．０ｇ、５３１．５３ｍｍｏｌ、５０ｍＬ、３８％純度、１０．５４当量）の混合物を１６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をアセトンから粉砕し、４－（メチルアミノ）ブタン酸（４ｇ、収率５１．６％、ＨＣｌ塩）を白色固形物として得た。

【０２４１】

４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタン酸の調製

【化１３８】



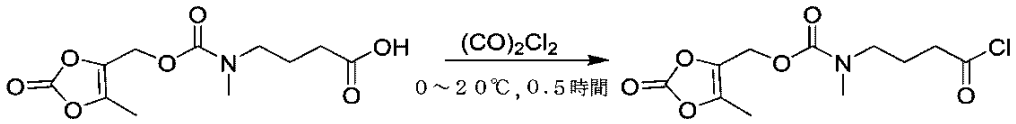
【０２４２】

Ｈ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）中の４－（メチルアミノ）ブタン酸ＨＣｌ塩（１．３６ｇ、８．８３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（２．２３ｇ、２６．４９ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、３当量）、続いてＴＨＦ（２５ｍＬ）中の（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデート（１．７ｇ、８．８３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％メタノール／ジクロメタンの溶離液で２０ｍＬ／分にて）により精製して、４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタン酸（１．５ｇ、収率６２．２％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） １２．０７ （ｂｒ ｓ， １Ｈ），４．８９ （ｓ， ２Ｈ），３．２２ （ｂｒ ｔ， Ｊ＝７．２ Ｈｚ， ２Ｈ），２．８１ （ｓ， ３Ｈ），２．２８ － ２．０３ （ｍ， ５Ｈ），１．６９ （ｍ， ２Ｈ）．

【０２４３】

（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルＮ－（４－クロロ－４－オキソ－ブチル）－Ｎ－メチル－カルバメートの調製

【化１３９】



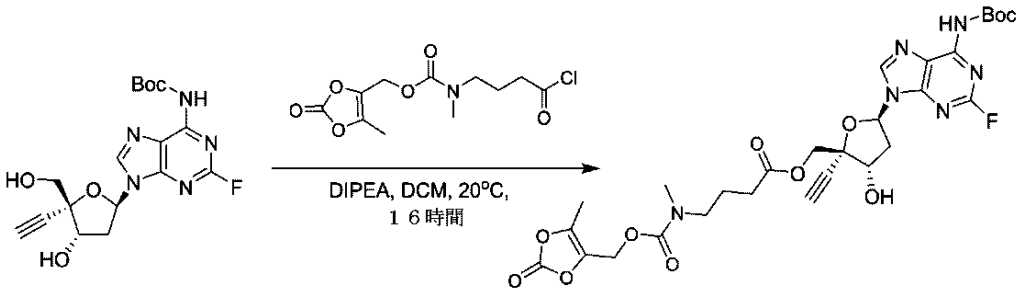
【０２４４】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソ－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタン酸（７０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃でＤＭＦ（０．２ｍｇ、０．００２６ｍｍｏｌ、０．０１当量）及び塩化オキサリル（６５ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ、０．０４５ｍＬ、２当量）を添加した。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応物を濃縮して乾燥させ、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルＮ－（４－クロロ－４－オキソ－ブチル）－Ｎ－メチル－カルバメート（５０ｍｇ、粗製）を黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【０２４５】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエートの調製

【化１４０】



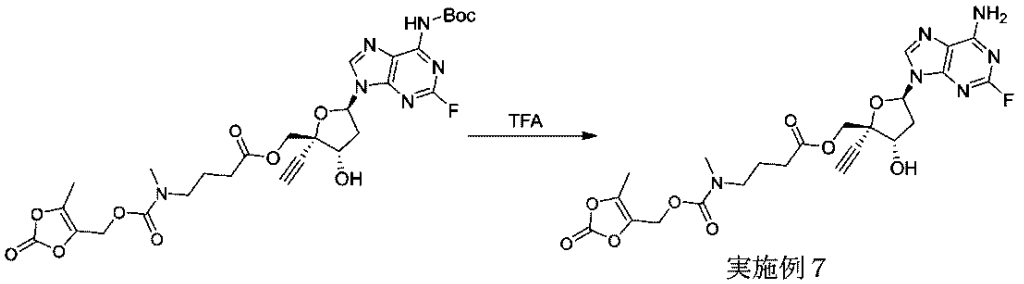
【０２４６】

ピリジン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］カルバメート（２０ｍｇ、０．０５０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル－（４－クロロ－４－オキソ－ブチル）－Ｎ－メチル－カルバメート（６６ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、４．４５当量）を添加した混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応物を濃縮して［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエート（３５ｍｇ、粗製）を黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

【０２４７】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル４－（メチル（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ブタノエートの調製

【化１４１】



実施例７

【０２４８】

トルエン（２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエート（２５ｍｇ、０．０３８６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０ｍｇ、０．６７５ｍｍｏｌ、０．５０ｍＬ、１０％、１７．５２当量）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌し、次いで、濃縮して乾燥させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件；カラム：Ｂｏｓｔｏｎ Ｇｒｅｅｎ ＯＤＳ １５０＊３０ｍｍ＊５ｕｍ；移動相：［水（０．０７５％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：２０％～５０％、１２分）により精製して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル４－（メチル（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）ブタノエ

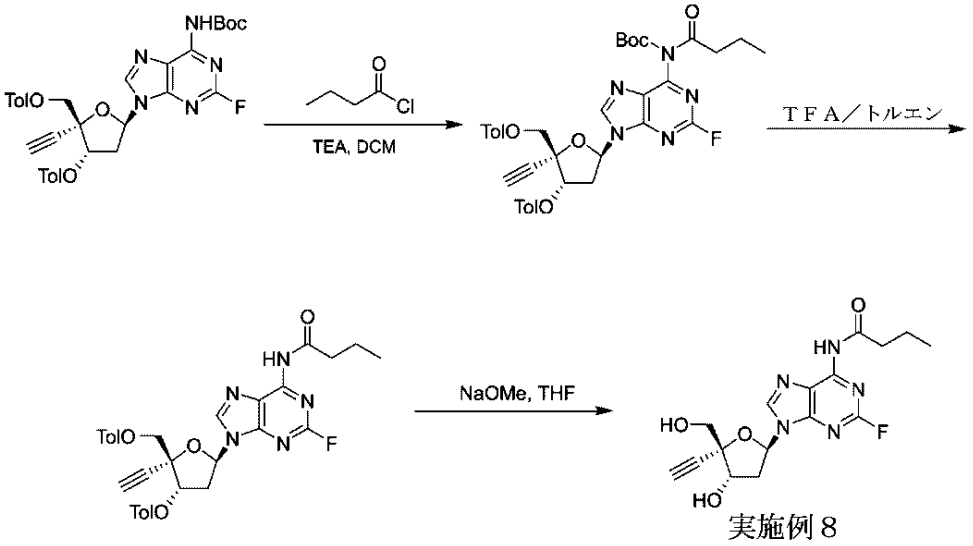
ート（１．８ｍｇ、収率８．５１％）を淡黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{23}H_{26}FN_6O_9$、計算値５４８．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４９．２。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）８．１４（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，１Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）－５２．８２（ｓ）．

【０２４９】

実施例８：

Ｎ－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）ブチルアミド

【化１４２】

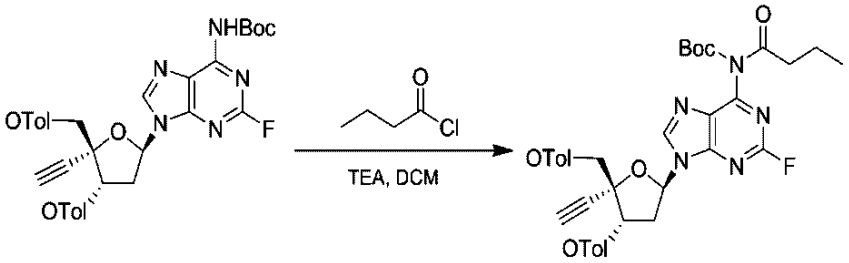


実施例８

【０２５０】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－［ブタノイル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化１４３】



【０２５１】

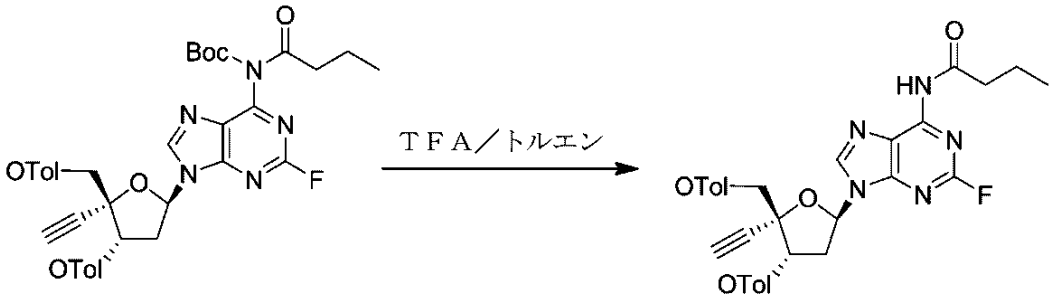
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（７４ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＴＥＡ（３６ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、３．０当量）及び塩化ブタノイル（２５ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で

１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（１５×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液で１８ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－［ブタノイル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（３０ｍｇ、収率３０％）を淡黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{37}H_{38}FN_5O_8$：計算値７００．３、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７０１．３。

【０２５２】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ブタノイルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエートの調製

【化１４４】



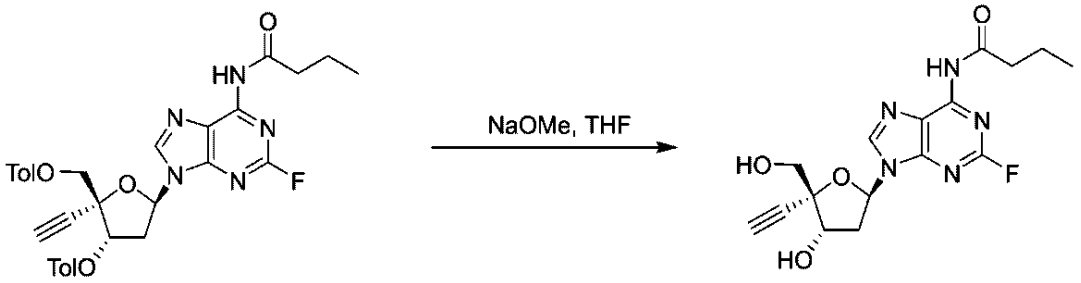
【０２５３】

トルエン（１ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－［ブタノイル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（３０ｍｇ、０．０４２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（０．１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１５×３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ブタノイルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１８ｍｇ、収率６４％）を淡黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{32}H_{30}FN_5O_6$：計算値６００．２、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：６０１．３。

【０２５４】

Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］ブタンアミドの調製

【化１４５】



【０２５５】

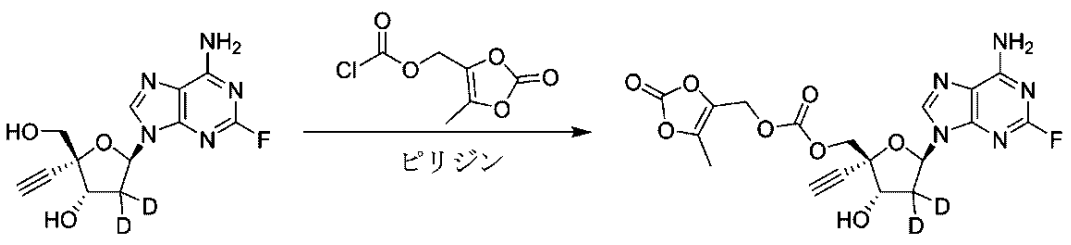
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［６－（ブタノイルアミノ）－２－フルオロ－プリン－９－イル］－２－エチニル－３－（４－メチルベンゾイル）オキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１８ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、CH_3ONa（５４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、ＭｅＯＨ中３０％純度、１０当量）を添加した。混合物を－２５℃で４時間撹拌した。混合物をＨＯＡｃでｐＨ＝７に酸性化した後、混合物を濃縮した。得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件；カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ７５×３０ｍｍ×３ｕｍ；移動相：［水（０．２％のＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１５％～４５％、６分）により精製して、Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－フルオロ－プリン－６－イル］ブタンアミド（４．４ｍｇ、収率４０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{16}H_{18}FN_5O_4$：計算値３６４．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）９．１５（ｂｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），６．３７－６．３４（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝６．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）－５１．９（ｓ，１Ｆ）．

【０２５６】

実施例９：

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート

【化１４６】



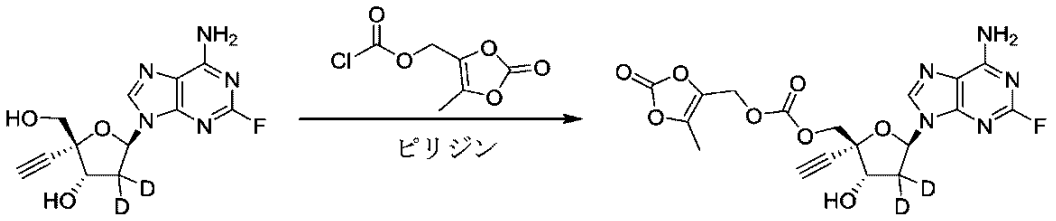
実施例９

【０２５７】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネー

トの調製

【化１４７】



実施例９

【０２５８】

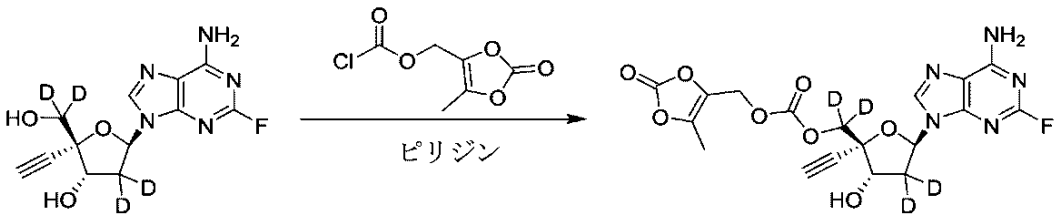
ピリジン（０．５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６０ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデート（１９５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、５当量）を滴加した。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で１８ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（２１ｍｇ、収率２２．９％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{14}D_2FN_5O_8$：計算値４５１．１１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＣＮ） δ （ｐｐｍ） ７．９２ （ｓ，１Ｈ），６．３１ （ｓ，２Ｈ），６．２５ （ｓ，１Ｈ），４．９－４．８２ （ｍ，２Ｈ），４．７３－４．７１（ｄ，Ｊ ＝ ８ Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ８ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２９ （ｄ，Ｊ ＝ １２ Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．７２（ｄ，Ｊ ＝ ８ Ｈｚ，１Ｈ），３．００ （ｓ，１Ｈ），２．１０ （ｓ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ，ＣＤ３ＣＮ） δ （ｐｐｍ） －５２．８４（ｓ，１Ｆ）．

【０２５９】

実施例１０：

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－ジジュウテリオ－メチル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート

【化１４８】



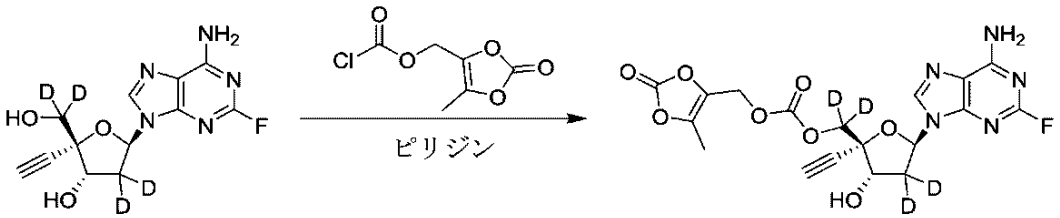
実施例１０

【０２６０】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル

]－ジジュウテリオ－メチル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネートの調製

【化１４９】



実施例１０

【０２６１】

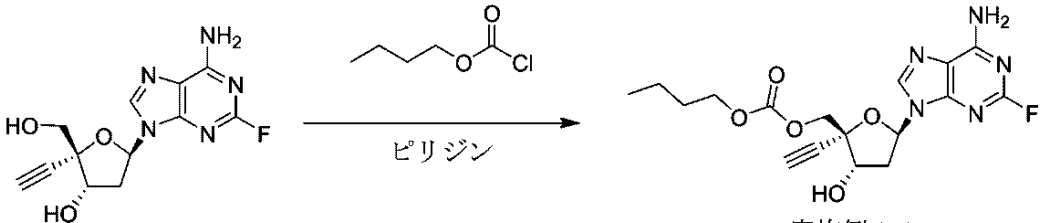
ピリジン（０．５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ－２－［ジジュウテリオ（ヒドロキシ）メチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－オール（５０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカルボノクロリデート（１６２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、５当量）を滴加した。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を有する溶離液で１８ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－４，４－ジジュウテリオ２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－ジジュウテリオメチル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（４０．６ｍｇ、収率５３％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{12}D_4FN_5O_8$：計算値４５３．３、実測値$(M+H)^+$：４５４．２。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）７．９２（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｓ，２Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．７１（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．７２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）．^{19}F ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）－５２．８５（ｓ，１Ｆ）．

【０２６２】

実施例１１：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルブチルカーボネート

【化１５０】

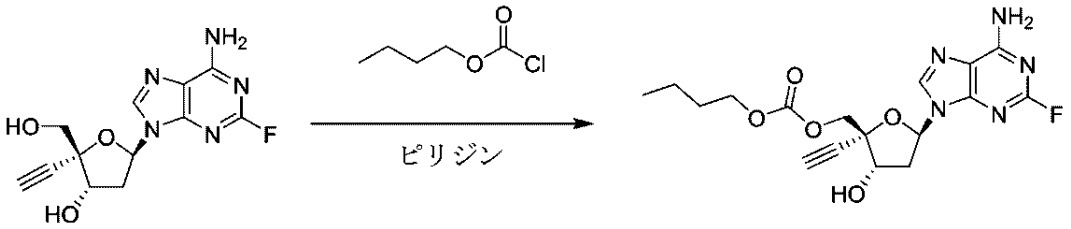


実施例１１

【０２６３】

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルブチルカーボネートの調製

【化１５１】



【０２６４】

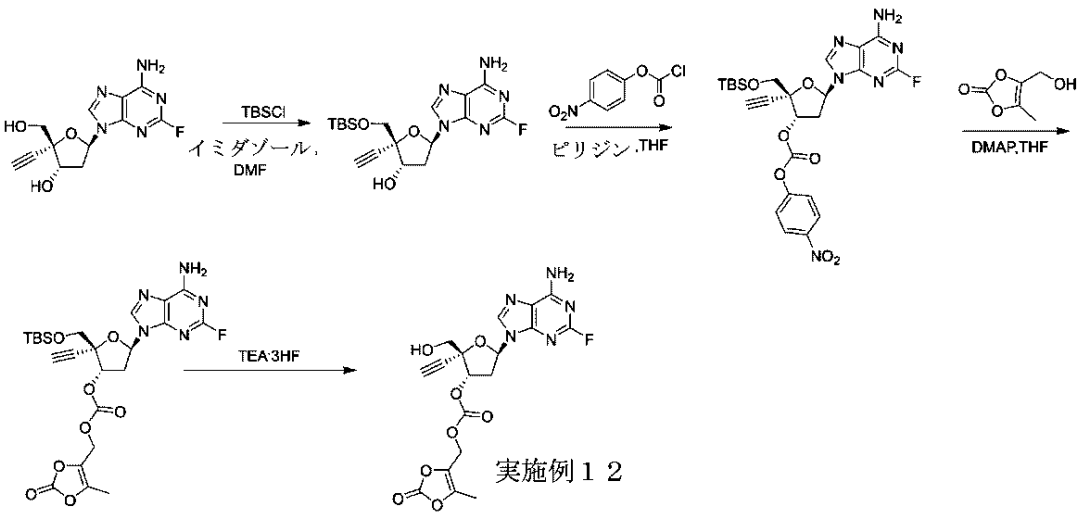
ピリジン（０．５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ブチルカルボノクロリデート（２６ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、０．０２４ｍＬ、１．１当量）を０℃でゆっくりと添加し、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで３０ｍＬ／分にて溶出）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルブチルカーボネート（７．６ｍｇ、収率１１．３％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{17}H_{20}FN_5O_5$：計算値３９３．１４、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：７．９６（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｍ，３Ｈ），４．７３（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），２．８５（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８７（ｍ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：－５２．８６（ｓ、１Ｆ）．

【０２６５】

実施例１２：

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート

【化１５２】



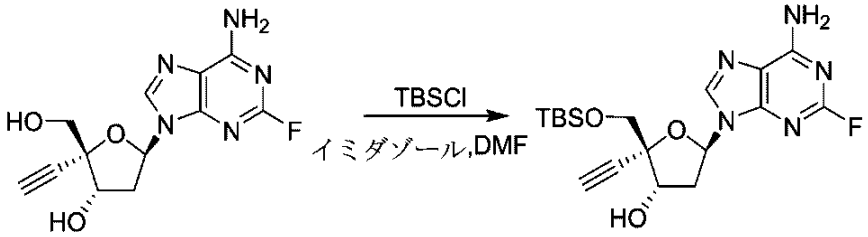
実施例１２

【０２６６】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）

－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－エチニルテトラヒドロフラン－３－オールの調製

【化１５３】



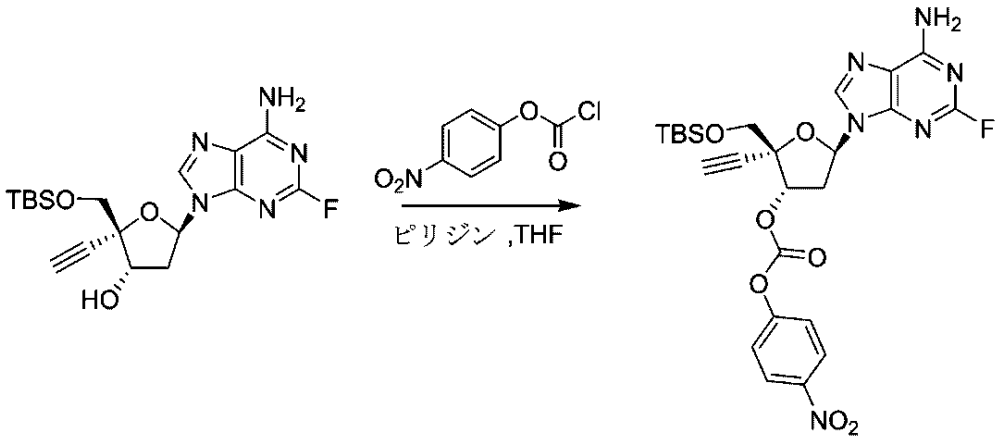
【０２６７】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（０．５ｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、イミダゾール（３４９ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、３当量）及びＴＢＳＣｌ（３８６ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで１８ｍＬ／分にて溶出）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－エチニルテトラヒドロフラン－３－オール（３３１ｍｇ、収率４７．５％）を淡黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＣＮ） δ （ｐｐｍ） ８．０３ （ｓ，１Ｈ），６．３９－６．１７ （ｍ，３Ｈ），４．７１ （ｑ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８７ （ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７６ （ｍ，１Ｈ），３．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９１ （ｓ，１Ｈ），２．８５－２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．５５ （ｍ，１Ｈ），２．５０ （ｓ，２Ｈ），０．８８－０．８２ （ｍ，９Ｈ），０．０２ （ｄ，Ｊ ＝ １６ Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＣＮ） δ （ｐｐｍ） －５３．０４ （ｓ，１Ｆ）．

【０２６８】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－イル］（４－ニトロフェニル）カーボネートの調製

【化１５４】



【０２６９】

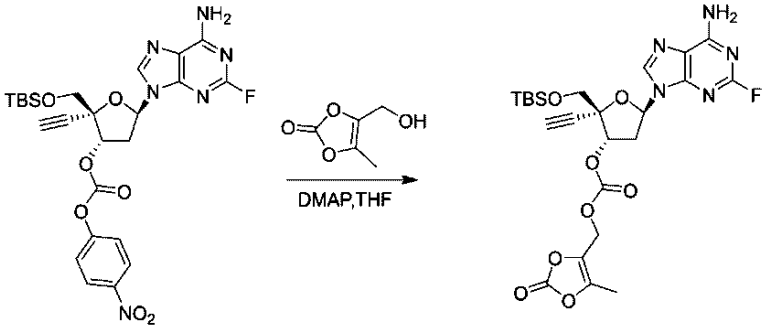
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）

－２－エチニルテトラヒドロフラン－３－オール（１００ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液（２ｍＬ）に、ピリジン（０．４０ｍＬ、２０当量）及び（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（４９４ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を２５℃で５０時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで１８ｍＬ／分にて溶出）により精製し、化合物［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－イル］（４－ニトロフェニル）カーボネート（１７８ｍｇ、粗製）を淡黄色固形物として得た。

【０２７０】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－イル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネートの調製

【化１５５】



【０２７１】

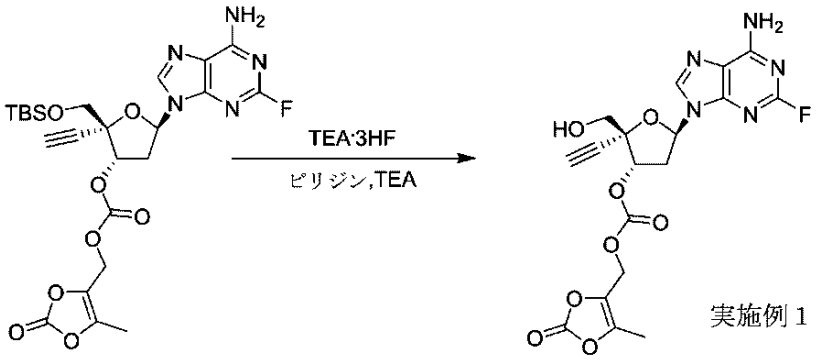
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－イル］（４－ニトロフェニル）カーボネート（２４９ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（５ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、０．１当量）及び４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン（１７０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで１８ｍＬ／分にて溶出）により精製し、化合物［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－イル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（２３９ｍｇ、収率９７．６％）を褐色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：８．０６－７．９５（ｍ，１Ｈ），６．４２－６．２６（ｍ，３Ｈ），５．６１（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．７０（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：－５２．６６（ｓ、１Ｆ）．

【０２７２】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル（（５－メチ

ル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネートの調製

【化１５６】



実施例１２

【０２７３】

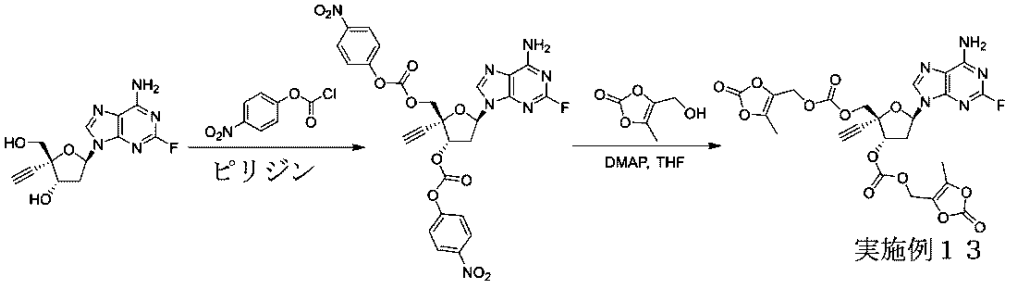
ピリジン（３．５ｍＬ）及びＴＥＡ（３．５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－２－エチニル－テトラヒドロフラン－３－イル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（３５９ｍｇ、０．６３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（３．５５ｇ、２２．０２ｍｍｏｌ、３４．５８当量）を０℃で添加し、次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで１８ｍＬ／分にて溶出）により精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート（２３０ｍｇ、収率８０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{18}H_{16}FN_5O_8$：４４９．１、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：７．９５ （ｓ， １Ｈ）， ６．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ６．３４ （ｍ， １Ｈ）， ５．５３ （ｍ， １Ｈ）， ５．０２－４．９３ （ｍ， ３Ｈ）， ３．９２－３．７０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０７ （ｍ， １Ｈ）， ２．９５ （ｓ， １Ｈ）， ２．６１ （ｍ， １Ｈ）， ２．１５ （ｓ， ３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ， CD_3CN） δ （ｐｐｍ）： －５３．２７（ｓ、１Ｆ）。

【０２７４】

実施例１３：

（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－（（（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）カルボニル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート

【化１５７】

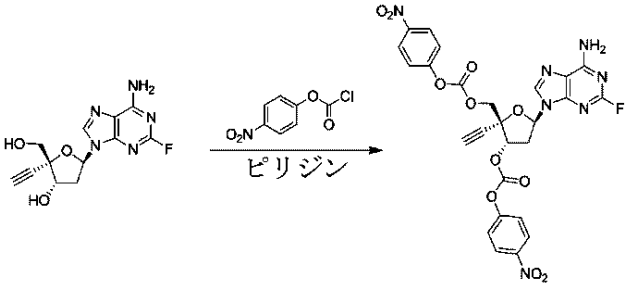


実施例１３

【０２７５】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］（４－ニトロフェニル）カーボネートの調製

【化１５８】



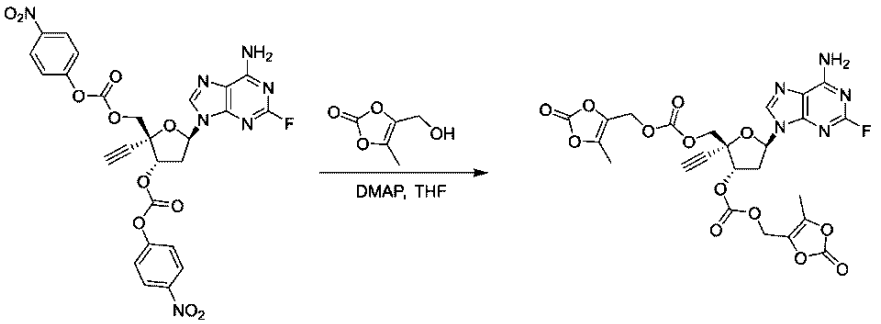
【０２７６】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１００ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ピリジン（６７４ｍｇ、８．５３ｍｍｏｌ、２５当量）及び（４－ニトロフェニル）カルボノクロリデート（１．０３ｇ、５．１２ｍｍｏｌ、１５当量）を２６℃で添加した。混合物を２６℃で４時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）でクエンチした。混合物にＤＣＭ（３０ｍＬ）を添加し、H_2O（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～６％のメタノール／ジクロロメタン勾配の溶離液で１８ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］（４－ニトロフェニル）炭酸塩（１３７ｍｇ、収率５１％、純度８０％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{26}H_{18}FN_7O_{11}$：、計算値６２３．１０、実測値６２４．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２７７】

［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニルオキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネートの調製

【化１５９】



【０２７８】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－［（４－ニトロフェノキシ）カルボニルオキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］（４－ニトロフェニル）カーボネート（９９ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、０．１当量）及び４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２

－オン（２４８ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、１２当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）でクエンチした。混合物に、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を添加した。混合物を、H_2O（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇのＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配の溶離液で１８ｍＬ／分にて）により精製し、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］テトラヒドロフラン－３－イル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネート（８９ｍｇ、収率５６％、純度６０％）を得た。物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製し、再結晶化し（CH_3CN／Ｈｅｐ）、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニルオキシメチル］テトラヒドロフラン－３－イル］（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチルカーボネートを白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ、$C_{24}H_{20}FN_5O_{13}$：計算値６０５．１０、実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：６０６．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） ８．３０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８９ （ｂｒ ｓ， ２Ｈ）， ６．３８－６．３４ （ｍ， １Ｈ）， ５．６２－５．５９ （ｍ， １Ｈ）， ５．１４－５．０６ （ｍ， ２Ｈ）， ４．９９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．５３ （ｄ， Ｊ ＝ １１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．３７ （ｄ， Ｊ ＝ １１．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．８３ （ｓ， １Ｈ）， ３．２１－３．１７ （ｍ， １Ｈ）， ２．７３－２．７０ （ｍ， １Ｈ）， ２．１９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１４ （ｓ， ３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ （３７６ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） －５１．４７ （ｓ， １Ｆ）．

【０２７９】

実施例１４：

アデノシン誘導体プロドラッグの変換及び安定性

血漿及び肝臓Ｓ９アッセイの両方において、プロドラッグの安定性及びプロドラッグの親ＥＦｄＡ（式Ｔ－１Ａ）への変換を測定し、データを表２に示す。

【０２８０】

血漿の安定性

プールした凍結血漿を、実験の前に３７℃の水浴で解凍した。血漿を４０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、凝塊があれば除去した。必要に応じて、ｐＨを７．４±０．１に調整する。

試験化合物及び陽性対照（臭化プロパンテリン）の調製：１ｍＭの中間溶液を１０μＬの原液を９０μＬのＭｅＯＨで希釈することによって調製し、１ｍＭの陽性対照プロパンテリンの中間溶液を１０μＬの原液を９０μＬの超純水で希釈することによって調製した。１００μＭの投与溶液を、２０μＬの中間溶液（１ｍＭ）を１８０μＬのＭｅＯＨで希釈することによって調製した。ブランク血漿９８μＬに２μＬの投与溶液（１００μＭ）をスパイクして、２μＭの最終濃度を二通りで達成し、試料を水浴中３７℃でインキュベートした。各時点（０．１０、３０、６０及び１２０分）で、４００μＬの停止溶液（２００ｎｇ／ｍＬのトルブタミド及び２００ｎｇ／ｍＬのラベタロールを含有するＭｅＯＨ中の０．１％ＦＡ）を添加してタンパク質を沈殿させ、十分に混合した。試料プレートを４，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。上清のアリコート（１００μＬ）を各ウェルから別のプレートに移した。

データ分析：血漿中でインキュベーションした後の残存する試験化合物の割合を、以下の式を使用して計算した：

残存する割合＝１００ｘ（指定されたインキュベーション時間でのＰＡＲ／Ｔ０時間でのＰＡＲ）

式中、ＰＡＲは、分析対象物対内部標準（ＩＳ）のピーク面積比である（ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ移動相条件：水中０．１％のギ酸／アセトニトリル中０．１％のギ酸。指定されたインキュベーション時点は、Ｔ０（０分）、Ｔｎ（ｎ＝０、１０、３０、６０、１２０分）である。

【０２８１】

肝臓Ｓ９安定性

中間溶液：原液（１０ｍＭ）からの５μＬの化合物または対照（７－エトキシクマリン）を、４９５μＬのＭｅＯＨ（濃度：１００μＭ、１％ＤＭＳＯ、９９％ＭｅＯＨ）で希釈する。停止溶液：冷ＡＣＮ（１００ｎｇ／ｍＬのトルブタミド及びラベタロールを内部標準として含む）。マトリックスブランクを除くすべてのプレート（Ｔ０、Ｔ５、Ｔ１０、Ｔ２０、Ｔ３０、Ｔ６０、ＮＣＦ６０）に２μＬの試験化合物または対照作用溶液／ウェルを添加する。６００μＬ／ウェルの停止溶液（４℃に冷却、１００ｎｇ／ｍＬのトルブタミド／１００ｎｇ／ｍＬのラベタロールを含む）を添加し、Ｔ０プレートを終了させ、氷上に置く。８４０μＬ／ウェルのＳ９溶液を、リザーバとしての９６ウェルプレートにプレートマップに従って分配する。次に、Ａｐｒｉｃｏｔによるすべてのプレートに１００μＬ／ウェルを添加する。ＮＣＦ６０及びＴ０を除き、Ｓ９溶液及び化合物を３７℃で約１０分間インキュベートする。Ｓ９溶液と９８μＬのＰＢ緩衝液をＮＣＦ６０に添加した後、予熱なしで３７℃でインキュベートし、タイマー１を開始した。６０分後、６００μＬ／ウェルの停止溶液を添加して反応を終了させる。予熱後、プレートマップに従ってリザーバとして９６ウェルプレートに７６０μＬ／ウェルの補因子溶液を分配する。次に、Ａｐｒｉｃｏｔにより各プレートに９８μＬ／ウェルを添加して、反応を開始させる。３７℃でインキュベートし、タイマー２を開始し、６００μＬ／ウェルの停止溶液（４℃、１００ｎｇ／ｍＬのトルブタミド及びラベタロールを含む）を添加し、反応を終了させる。試料を４０００ｒｐｍで２０分間遠心分離する。遠心分離しながら、８×新しい９６ウェルプレートに３００μＬのＨＰＬＣ用水を充填し、次いで１００μＬの上清を移しＬＣ／ＭＳ／ＭＳ用の水と混合し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析用のＢｉｏａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓに移す。一次速度則の式を使用して、$t_{1/2}$及びＣＬを計算する：

一次速度則の式：

【数１】

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$C_t = \frac{1}{2} C_0 . \; T_{1/2} = \frac{\mathrm{Ln}\, 2}{-k_e} = \frac{0.693}{-k_e}$$

$CL_{int(S9)} = Vd \cdot k_e$

Ｖｄ＝１ｍＬ／ｍｇ

ヒト血漿及びヒト肝臓Ｓ９における例示的な化合物の安定性結果を、以下の表２に列挙した。

【表２】

表２．変換及び半減期データ。

式	ヒト血漿における安定性		ヒト肝臓Ｓ９における安定性	
	半減期	ＥＦｄＡの形成	半減期	ＥＦｄＡの形成
２－Ａ	Ａ	なし	Ｂ	なし
３－Ａ	Ａ	なし	Ｂ	なし
４－Ａ	Ｃ	あり	Ｃ	あり
５－Ａ	Ａ	なし	Ｂ	なし
６－Ａ	Ｃ	なし	Ｃ	あり
７－Ａ	Ｂ	なし	Ｃ	なし
４－Ｃ	Ｃ	あり	Ｃ	あり

半減期の範囲：Ａ：＞２００分；Ｂ：５０～２００分；Ｃ＜５０分。

【０２８２】

データは、ヒト血漿及び肝臓Ｓ９アッセイにおいて、アデノシン誘導体４－Ａ及び４－Ｃを標的薬物に効率的に変換することができ、肝臓Ｓ９アッセイにおいて、６－Ａを標的薬物に効率的に変換することができることを示した。

【０２８３】

実施例１５：

ビーグル犬へのプロドラッグの経口投与後の血漿曝露

５ｍｇ当量／ｋｇのＥＦｄＡ用量の経口投与後、ＥＦｄＡ及びプロドラッグ式４－Ａの薬物動態をイヌにおいて試験した。

【０２８４】

製剤：プロドラッグを、投与前０．５時間以内に２０％のＰＥＧ４００水溶液中の１．６５ｍｇ／ｍＬの溶液として製剤化した。

【０２８５】

用量投与及び試料採集：本試験のインライフ相は、ＣＲＬ動物実験委員会（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ（ＩＡＣＵＣ）の標準動物処置法とともに動物福祉法、実験動物の管理と使用に関する指針に準拠するＩＡＣＵＣガイドラインに従ってＣｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（ＣＲＬ）ａｔ Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒ，ＭＡで実施され、ＩＡＣＵＡ委員会によって承認された。試験には、絶食した雄ビーグル犬（１０＋／－２ｋｇ）を使用した。各薬物は、共生経口投与（５ｍｌ／ｋｇ）によって単回用量として投与した。プロドラッグ式４－Ａ用量（８．２５ｍｇ／ｋｇ）は、５ｍｇ／ｋｇのＥＦｄＡと等価用量であった。血漿試料を、投与後０（投与前）、３０分、１、２、４、６、８、１２、及び２４時間で採集した。血液（約０．１～０．２ｍＬ）を、採集直後に、５℃で、３，５００ｒｐｍで１０分間遠心分離することによって、血漿に対して直ちに処理した。血漿試料を凍結し、分析するまで－７０℃で維持した。試料採集及びその後の分析でプロドラッグを安定化するために、以下の安定化試薬を、試料収集前にウェット氷上で採血用Ｋ２ＥＤＴＡチューブに添加した：１００ｍＬの血液ごとに、１５ｍＬの予め作られた阻害剤カクテルは、１ｍＭのＤＦＰ、１００ｍＭのジクロルボス、１００ｍＭの２－ヒドロキシキノリン、１００ｍＭのＰＣＭＢ、１ｍＭのパラオキソン、１００ｍＭのＰＭＳＦ、１００ｍＭのＮａＦ、３０．０ｍＭのＥＤＴＡ、及び１５ｍＭのクエン酸、１０ｍＬの０．２Ｍのエセリン、ならびに１０ｍＬの０．２ＭのＢＮＰＰ溶液からなる。

【０２８６】

血漿中のＥＦｄＡ及びプロドラッグの決定：簡単に述べると、血漿（２０μＬ）を１０

０μＬのアセトニトリルと混合してタンパク質を沈殿させた。試料採集手順と同様に、同じカクテルプロトコルも添加し、標準試料及びＱＣ試料中のプロドラッグを安定化させた。

【０２８７】

バイオアナリシス：血漿試料の定量分析には、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＨＰＬＣシステム（Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ、ＭＡ ０１７０１）と連結したＳｃｉｅｘ ＡＰＩ－６５００三連四重極型質量分析計を使用した。カラムは、Ｗａｔｅｒｓ ＨＳＳ Ｔ３カラム（２．１×５０ｍｍ、１．８ｍｍ）であった。使用された移動相は次の通りであった：Ａ、２ｍＭのギ酸アンモニウム緩衝液中の５％アセトニトリル；Ｂ、２ｍＭギ酸アンモニウム緩衝液中の９５％アセトニトリル、ｐＨ６．０。流量は０．６ｍＬ／分であり、合計運転時間は３．０分であった。ＨＰＬＣ勾配を、９８％のＡ／２％のＢで０．２０分間、続いて次の１．４０分間にわたって直線勾配を２５％に増加させ、次の１．０分間にわたって勾配を１００％の移動相Ｂに増加させ、次いでさらに０．２分間保持した後、その後の０．２分以内に移動相Ｂを２％に下降させた。プロドラッグ及びＥＦｄＡの検出は、単位分解能モードを用いた正イオンエレクトロスプレー質量分析モードを用いて達成した。プロドラッグ及びＥＦｄＡの両方を定量化するために、多重反応モニタリング（ＭＲＭ）モードを使用し、例えば、ＥＦｄＡのＭＲＭトランジションは２９４．０～１５３．９０Ｄａであり、プロドラッグ４－Ａのトランジションは４５０．０～１５３．９Ｄａであった。ピーク面積は、Ｗｉｎｄｏｗｓ（登録商標） ７コンピュータ上で動作するＳｃｉｅｘプログラム Ａｎａｌｙｓｔ（登録商標）バージョン１．６．３によって積分され、ここでが、血漿較正基準の公称濃度に対するピーク面積比（対応するＩＳのＥＦｄＡ／ピーク面積のピーク面積）の重み付き（１／ｘ２）線形回帰によって濃度を決定した。値丸めを行わない数値に対して計算を行った。全体として、Ａｎａｌｙｓｔ（登録商標）は、校正基準及びＱＣ試料について精度と正確度を決定した。

【０２８８】

薬物動態計算：ＥＦｄＡ及びプロドラッグの個々の血漿濃度－時間データのノンコンパートメント（ＮＣＡ）解析を、ＰＫ／ＰＤプラットフォームにおけるＷｉｎＮｏｎｌｉｎモジュール（バージョン８．３．０．５００５、Ｃｅｒｔａｒａ Ｉｎｃ．，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ ０８５４０）を使用して実施した。値丸めを行う前に計算を実行し、薬物動態解析に公称サンプリング時間を使用した。曝露は、ゼロ～２４時間の血漿中の濃度曲線下面積（$ＡＵＣ_{０～２４時間}$）として表現した。ＡＵＣ値は、線形台形則を使用して計算した。

【０２８９】

血漿濃度：ＰＫ試験の結果を表３及び４に示す。これらのデータは、プロドラッグ式４－Ａが経口で容易に送達され、最小限のプロドラッグが体循環で検出される状態で、インビボで効率的にＥＦｄＡを放出することができることをインビボで確立する。例えば、プロドラッグ式４－Ａは、等価用量のＥＦｄＡよりも著しく多くのＥＦｄＡを、すなわち、０．２５、０．５、１、２、及び４時間の時点で、９１％、１０２％、５５％、７９％、及び２００％多く、インビボで放出することができる（表３を参照されたい）。さらに、プロドラッグ式４－Ａは、等価用量のＥＦｄＡよりも高いＡＵＣ及び$Ｃ_{ｍａｘ}$を生じることができる（表４を参照されたい）。

【表３－１】

表３：雄ビーグル犬への単回経口用量後のＥＦｄＡ及びプロドラッグ式４－Ａの血漿濃度

イヌ血漿中のＥＦｄＡ濃度（ｎｇ／ｍＬ）						
プロドラッグ式４－Ａ ＰＯ（８．２５ｍｇ／ｋｇ）	動物ＩＤ					
時点（時間）	２００１	２００２	２００３	平均値	ＳＤ	ＣＶの％
０．２５０	４６３	５３３	１０４０	６７９	３１５	４６．４％
０．５００	５９３	６２１	７４９	６５４	８３．２	１２．７％
１．００	５８５	５５５	５３８	５５９	２３．８	４．３％
２．００	３６９	４１０	２３９	３３９	８９．３	２６．３％
４．００	３３．４	４５．４	３１．９	３６．９	７．４０	２０．１％
６．００	４．９３	５．３９	２．４５	４．２６	１．５８	３７．１％
８．００	１．３０	１．８４	１．７６	１．６３	０．２９１	１７．９％
１２．０	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
２４．０	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
イヌ血漿中のプロドラッグ式４－Ａ濃度（ｎｇ／ｍＬ）						
プロドラッグ式４－Ａ ＰＯ（８．２５ｍｇ／ｋｇ）	動物ＩＤ					
時点（時間）	２００１	２００２	２００３	平均値	ＳＤ	ＣＶの％
０．２５０	１．１３	１．６３	１．０９	１．２８	０．３０１	２３．５％

【表３－２】

０．５００	ＢＱＬ	１．６８	ＢＱＬ	１．６８	ＮＡ	ＮＡ
１．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	１．４３	１．４３	ＮＡ	ＮＡ
２．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
４．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
６．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
８．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
１２．０	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
２４．０	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
イヌ血漿中のＥＦｄＡ濃度（ｎｇ／ｍＬ）						
ＥＦｄＡ　ＰＯ（５ｍｇ／ｋｇ）	動物ＩＤ					
時点（時間）	４００１	４００２	４００３	平均値	ＳＤ	ＣＶの％
０．２５０	４５６	３３３	２７６	３５５	９２．０	２５．９％
０．５００	３９１	２９９	２８０	３２３	５９．４	１８．４％
１．００	３６９	３５３	３６１	３６１	８．００	２．２％
２．００	２１１	２１２	１４３	１８９	３９．６	２１．０％
４．００	１２．６	１７．９	６．３０	１２．３	５．８１	４７．２％
６．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
８．００	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
１２．０	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
２４．０	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＢＱＬ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ

ＢＱＬ＝定量限界以下；ＮＡ＝該当なし

【表４】

表４：イヌにおけるＥＦｄＡ及びプロドラッグ式４－Ａの経口投与からの血漿中のＥＦｄＡ曝露

化合物	用量（ｍｇ／ｋｇ）	ＡＵＣ（ｎｇ＊時／ｍＬ）	C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）
ＥＦｄＡ	５	７９２	３９２
プロドラッグ式４－Ａ	８．２５（約５ｍｇ当量ＥＦｄＡ）	１４３２	７５３

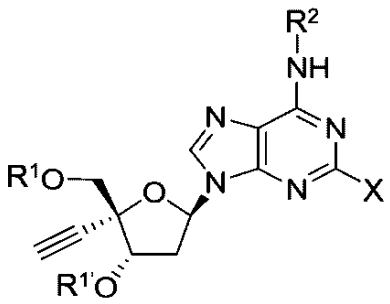
【０２９０】

本開示の番号付き実施形態

本開示によって企図される他の主題は、以下の番号付き実施形態に記載されている。

１．式（１）を有するアデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物であって、

【化１６０】



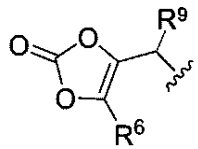
式中、

R^1、$R^{1'}$、及びR^2がそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^3）（$R^{3'}$）、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－R^5、－L^1－R^5、またはＺ－L^4－R^5であり、R^1及びR^2のうちの少なくとも１つが、－Ｈではなく、

R^3、$R^{3'}$及びR^4がそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^5が、

【化１６１】



であり、

R^6が、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

－L^1－R^5が、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０

アルケニレン）－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｓ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}であり、

－Ｚ－が、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、

－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}が、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニル）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｏ－Ｒ^{5}または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｓ－Ｒ^{5}であり、

Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}がそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、

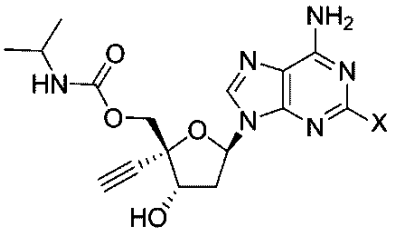
Ｌ^{2}及びＬ^{3}はそれぞれ、意図的に、二価の－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－であり、

Ｘが、ハロゲン原子である、前記アデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物。

【０２９１】

２．前記アデノシン誘導体が、式（２）：

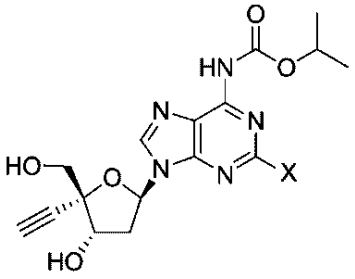
【化１６２】



、

式（３）：

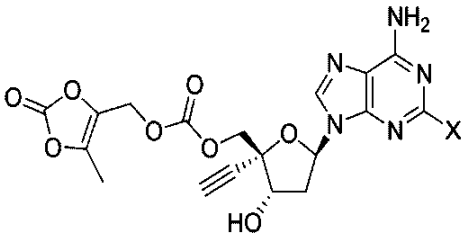
【化１６３】



、

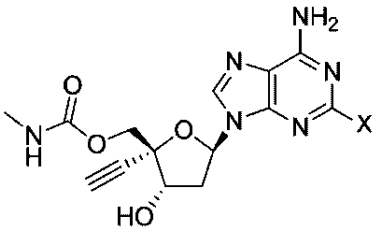
式（４）：

【化１６４】



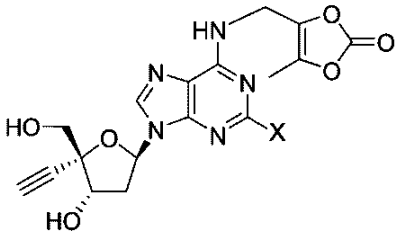
式（５）：

【化１６５】



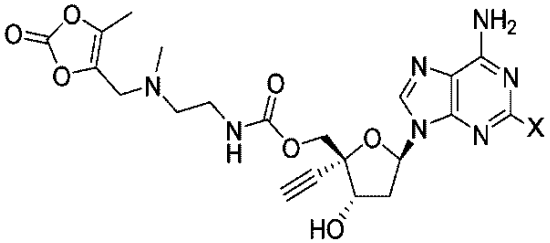
式（６）：

【化１６６】



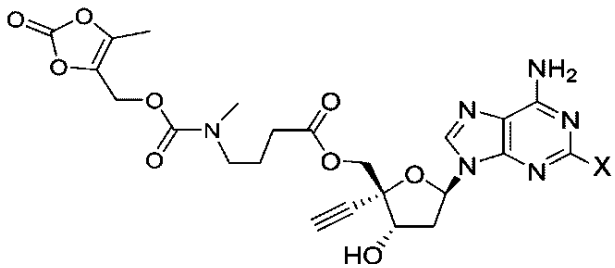
式（７）：

【化１６７】



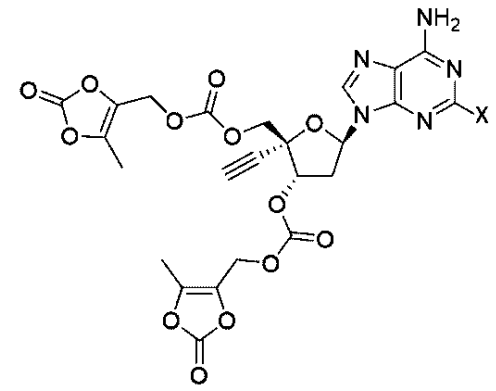
式（８）：

【化１６８】



式（４－Ｂ）：

【化１６９】

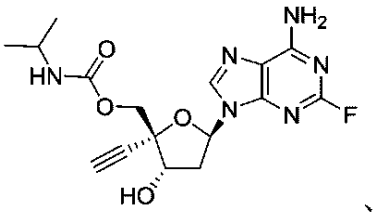


を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物である、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。

【０２９２】

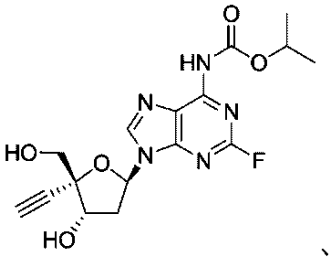
３．前記アデノシン誘導体が、式（２－Ａ）：

【化１７０】



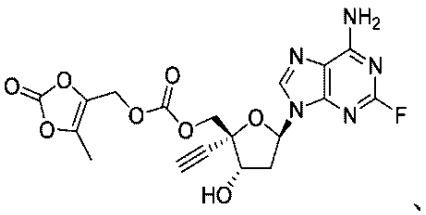
式（３－Ａ）：

【化１７１】



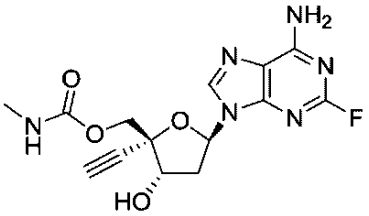
式（４－Ａ）：

【化１７２】



式（５－Ａ）：

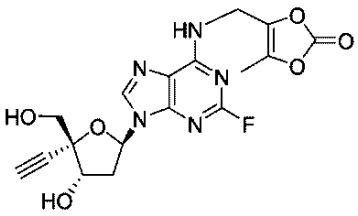
【化１７３】



、

式（６－Ａ）：

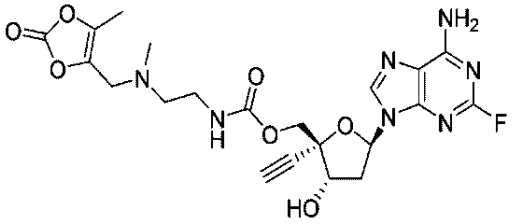
【化１７４】



、

式（７－Ａ）：

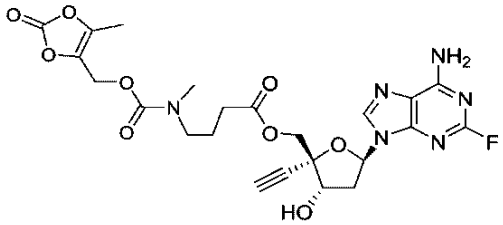
【化１７５】



、

式（８－Ａ）：

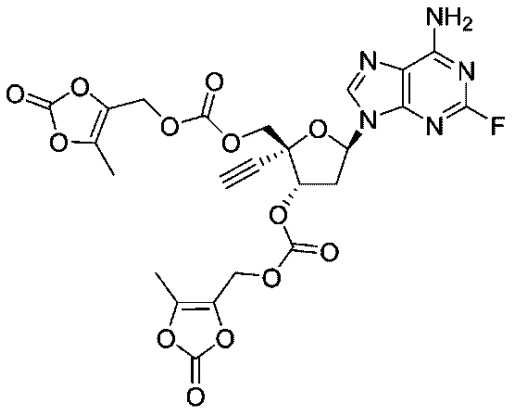
【化１７６】



、

式（４－Ｃ）：

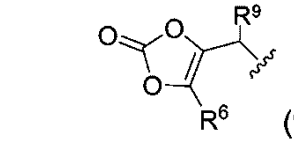
【化１７７】

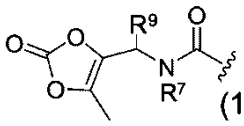


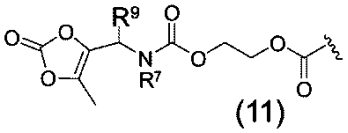
を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしく

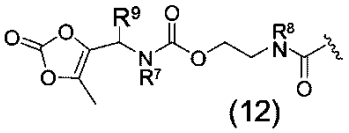
は溶媒和物である、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９３】
４．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメートである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９４】
５．前記アデノシン誘導体が、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメートである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９５】
６．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネートである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９６】
７．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメートである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９７】
８．前記アデノシン誘導体が、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オンである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９８】
９．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメートである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０２９９】
１０．前記アデノシン誘導体が、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエートである、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。
【０３００】
１１．前記R^5、$-L^1-R^5$、または$-Z-L^4-R^5$が、式９～２４から選択される、実施形態１に記載のアデノシン誘導体。

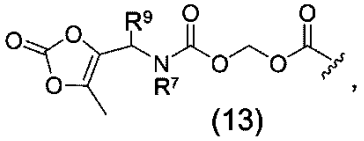
【化１７８】

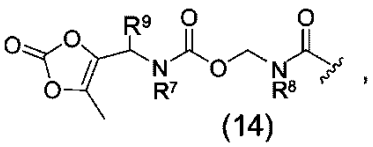

(9)，

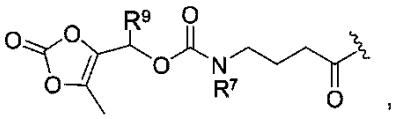

(10)，

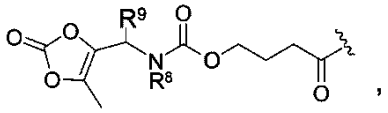

(11)，

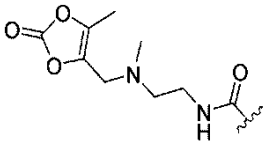

(12)，

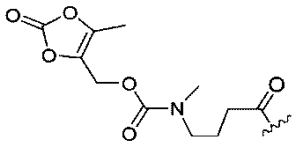

(13)，

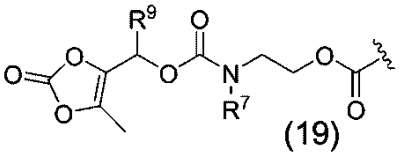

(14)，

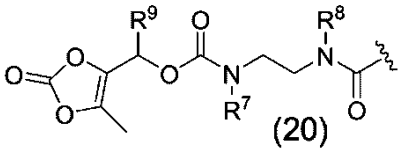

(15)，

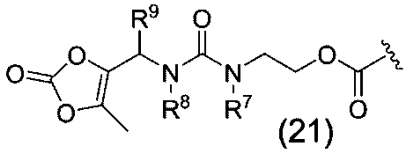

(16)，

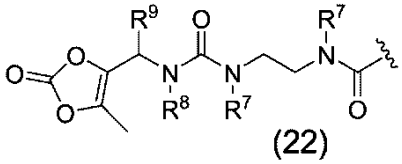

(17)，

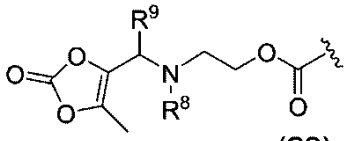

(18)，


(19)，

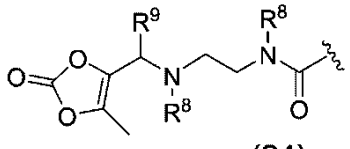

(20)，


(21)，


(22)，


(23)

または


(24)．

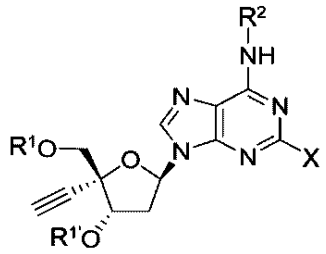
【０３０１】

１２．前記アデノシン誘導体が、インビボでの逆転写酵素阻害剤活性、インビボでの逆転写酵素連鎖停止剤活性、インビボでのＤＮＡ転座阻害剤活性、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態１～１１のいずれか１つに記載のアデノシン誘導体。

【０３０２】

１３．式（１）を有するアデノシン誘導体を含む薬学的組成物であって、

【化１７９】



、

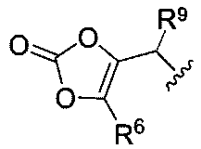
式中、

R^1、$R^{1'}$、及びR^2がそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^3）（$R^{3'}$）、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－R^5、－L^1－R^5、またはＺ－L^4－R^5であり、R^1及びR^2のうちの少なくとも１つが、－Ｈではなく、

R^3、$R^{3'}$及びR^4がそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^5が、

【化１８０】



であり、

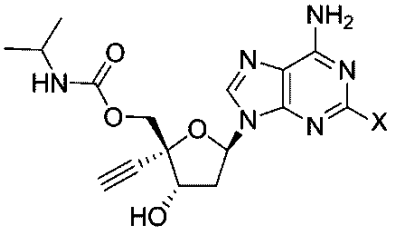
R^6が、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

－L^1－R^5が、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｏ－R^5または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｓ－R^5であり、

－Ｚ－が、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－であり、

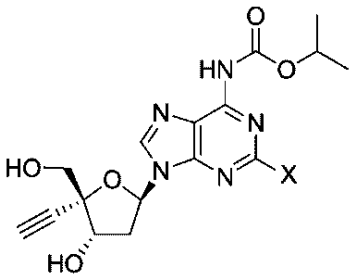
－L^4－R^5が、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｏ－R^5または－（Ｃ２～Ｃ

１０アルケニル）－Ｓ－Ｒ^{5}であり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}がそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、
Ｌ^{2}及びＬ^{3}はそれぞれ、意図的に、二価の－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－であり、
Ｘが、ハロゲン原子である、前記薬学的組成物。
【０３０３】
１４．前記アデノシン誘導体が、式（２）：
【化１８１】



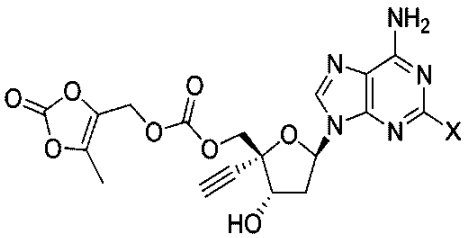
、

式（３）：
【化１８２】



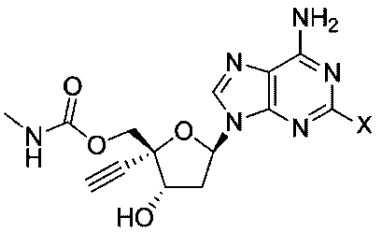
、

式（４）：
【化１８３】



、

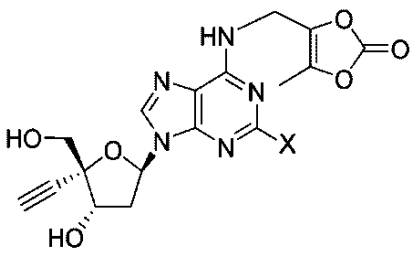
式（５）：
【化１８４】



、

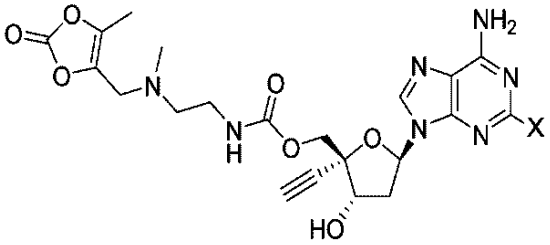
式（６）：

【化１８５】



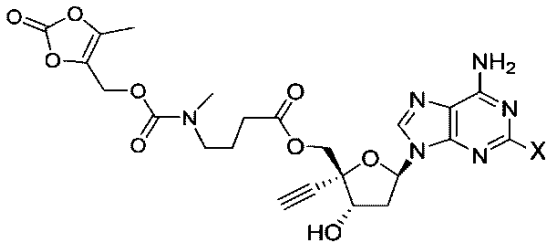
式（７）：

【化１８６】



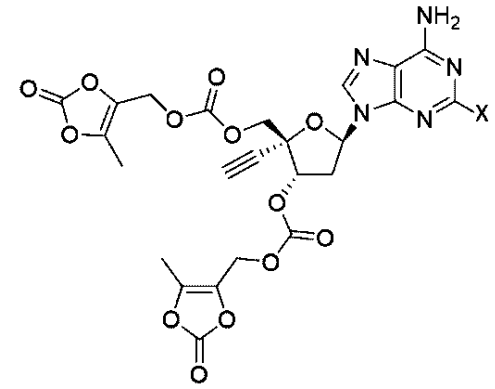
式（８）：

【化１８７】



式（４－Ｂ）：

【化１８８】

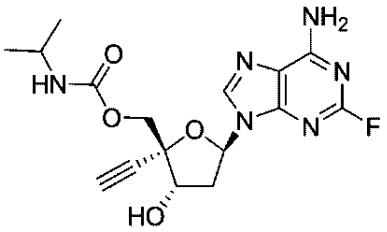


を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物である、実施形態１３に記載のアデノシン誘導体。

【０３０４】

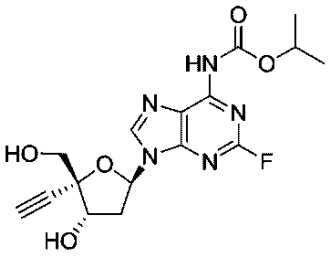
１５．前記アデノシン誘導体が、式（２－Ａ）：

【化１８９】



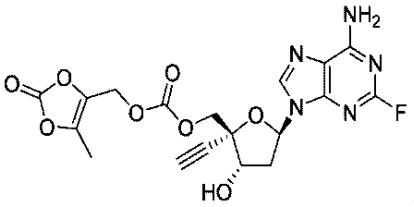
式（３－Ａ）：

【化１９０】



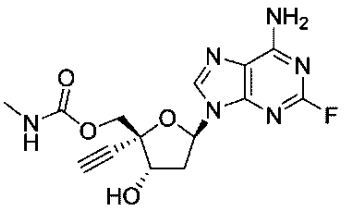
式（４－Ａ）：

【化１９１】



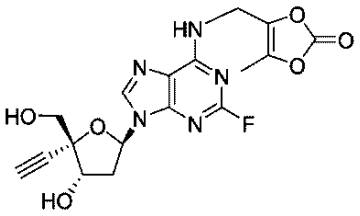
式（５－Ａ）：

【化１９２】



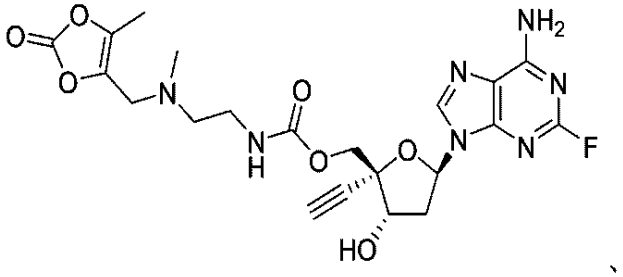
式（６－Ａ）：

【化１９３】



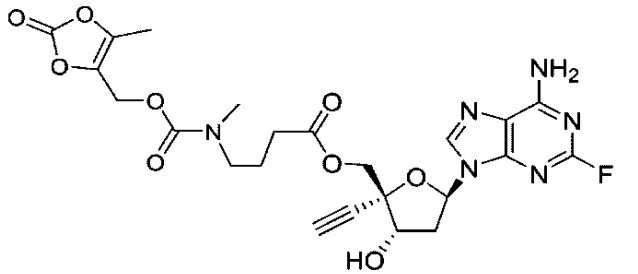
式（７－Ａ）：

【化１９４】



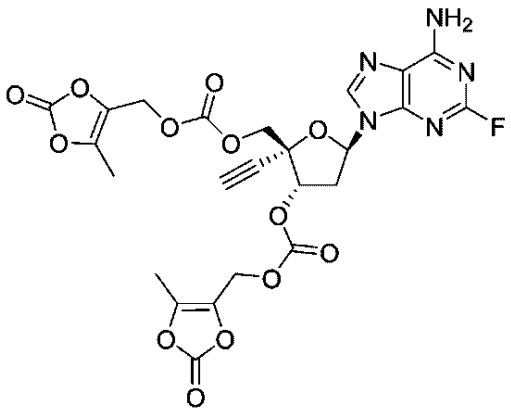
式（８－Ａ）：

【化１９５】



式（４－Ｃ）：

【化１９６】



を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物である、実施形態１３に記載のアデノシン誘導体。

【０３０５】

１６．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【０３０６】

１７．前記アデノシン誘導体が、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【０３０７】

１８．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン

－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【０３０８】

１９．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【０３０９】

２０．前記アデノシン誘導体が、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【０３１０】

２１．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメート、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

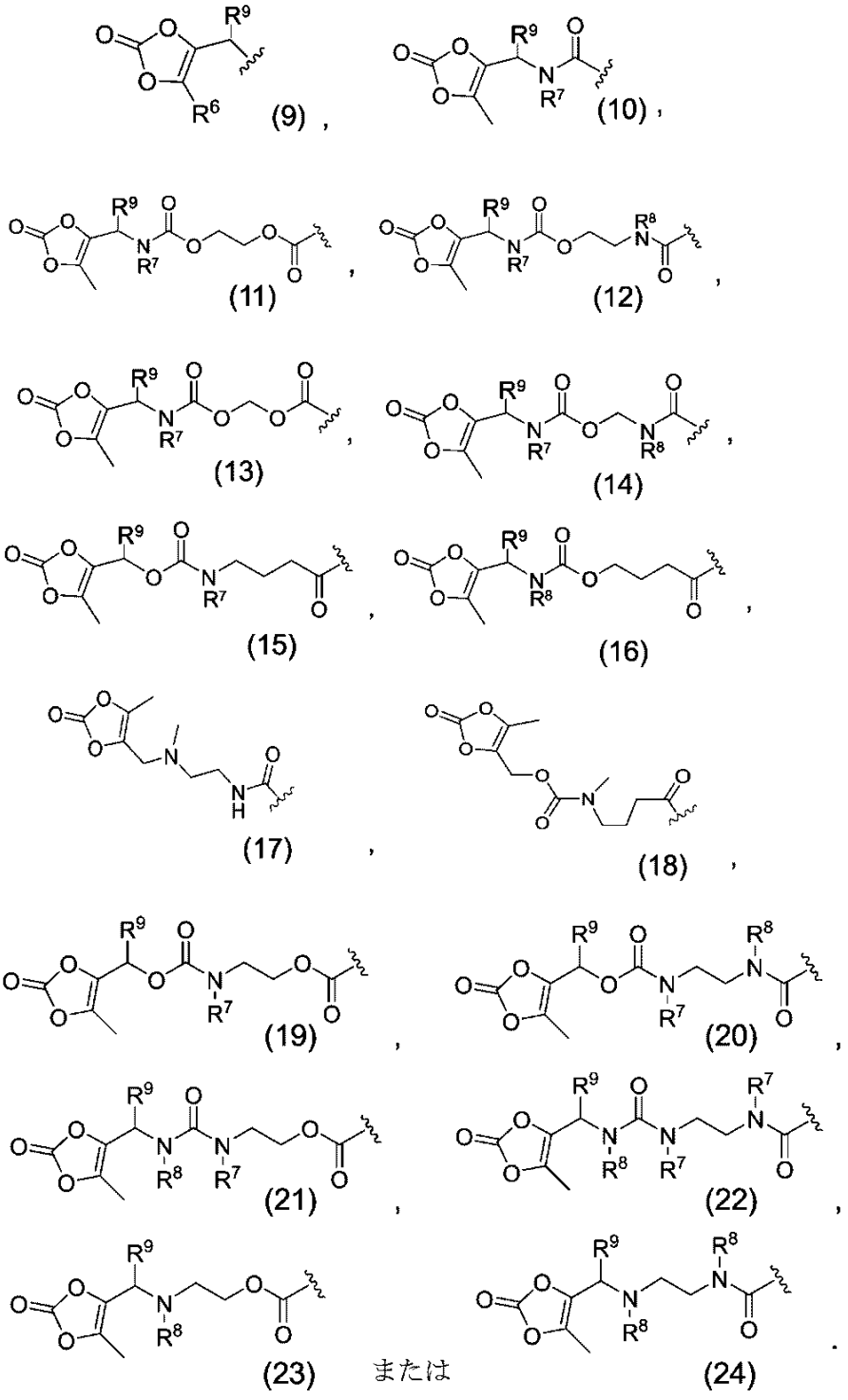
【０３１１】

２２．前記アデノシン誘導体が、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエート、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【０３１２】

２３．前記R^5、$-L^1-R^5$、または$-Z-L^4-R^5$が、式９～２４から選択される、実施形態１３に記載の薬学的組成物。

【化１９７】



【０３１３】

２４．薬学的に許容される担体をさらに含む、実施形態１３～２３のいずれか１つに記載の薬学的組成物。

【０３１４】

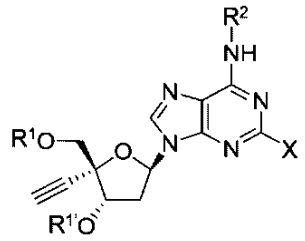
２５．有効投薬量の、アバカビル、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、アンプレナビル、アタザナビル硫酸塩、ＡＺＴ、ビクタグレビル、カボテグラビル、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エムトリシタビン、テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩、テノフォビルアラフェナミド、４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エトラビ

リン、ホサンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ラミブジン、ロピナビル、ロピナビルとリトナビルとの組み合わせ、ダルナビル、ダルナビルとコビシスタットとの組み合わせ、マラビロク、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ネビラピン、ＰＰＬ－１００、ラルテグラビル、リルピビリン、スタブジン、チプラナビル、ビクリビロク、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上のＨＩＶ抗ウイルス剤をさらに含む、実施形態１３～２４のいずれか１つに記載の薬学的組成物。

【０３１５】

２６．疾患の治療方法であって、治療を必要とする対象に、式（１）を有するアデノシン誘導体、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物を含む、有効投薬量の薬学的組成物を投与することを含み、

【化１９８】



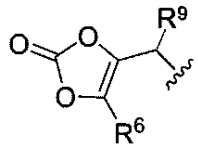
式中、

R^1、$R^{1'}$、及びR^2がそれぞれ、独立して、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^3）（$R^{3'}$）、－Ｃ（Ｏ）ＯR^4、－R^5、－L^1－R^5、またはＺ－L^4－R^5であり、R^1及びR^2のうちの少なくとも１つが、－Ｈではなく、

R^3、$R^{3'}$及びR^4がそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^5が、

【化１９９】



であり、

R^6が、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

－L^1－R^5が、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｎ（R^7）－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｏ－R^5、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^3－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｓ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）－L^2－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^3－Ｎ（R^7）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）－L^2－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｏ

－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｏ－Ｒ^{5}または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｌ^{2}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）－Ｌ^{3}－Ｓ－Ｒ^{5}であり、

－Ｚ－が、二価の－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－であり、

－Ｌ^{4}－Ｒ^{5}が、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｏ－Ｒ^{5}、－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－Ｓ－Ｒ^{5}、－（Ｃ２－Ｃ１０アルケニル）－Ｎ（Ｒ^{7}）－Ｒ^{5}、－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｏ－Ｒ^{5}または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－Ｓ－Ｒ^{5}であり、

Ｒ^{7}、Ｒ^{8}及びＲ^{9}がそれぞれ、独立して、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、またはＣ２～Ｃ１０アルケニルであり、

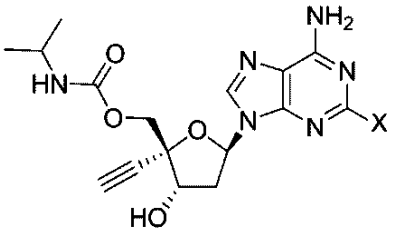
Ｌ^{2}及びＬ^{3}はそれぞれ、意図的に、二価の－（Ｃ１～Ｃ１０アルキル）－、または－（Ｃ２～Ｃ１０アルケニル）－であり、

Ｘが、ハロゲン原子である、前記方法。

【０３１６】

２７．前記アデノシン誘導体が、式（２）：

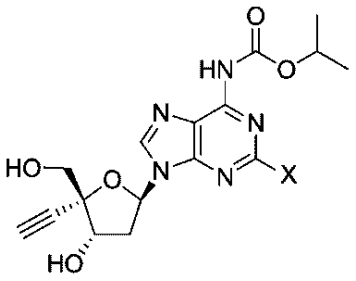
【化２００】



、

式（３）：

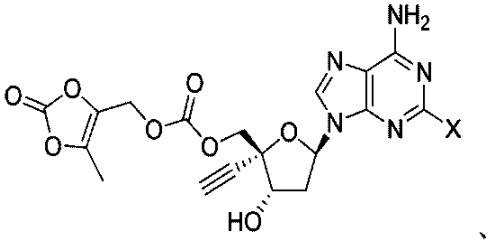
【化２０１】



、

式（４）：

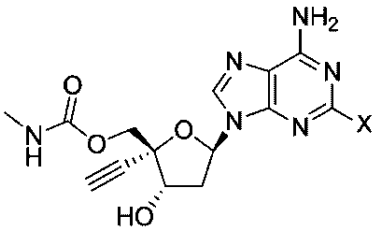
【化２０２】



、

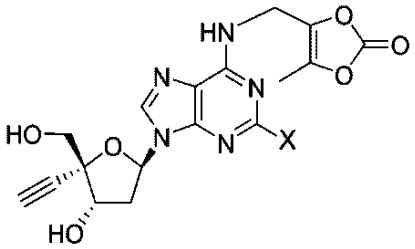
式（５）：

【化２０３】



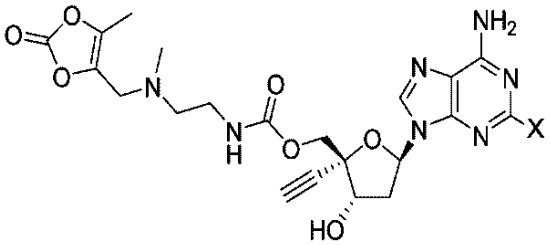
式（６）：

【化２０４】



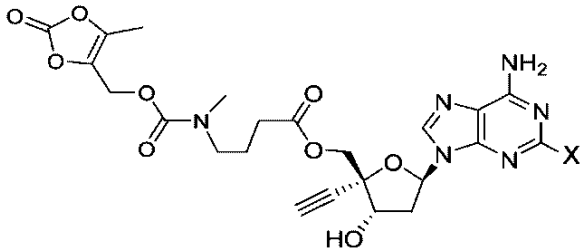
式（７）：

【化２０５】



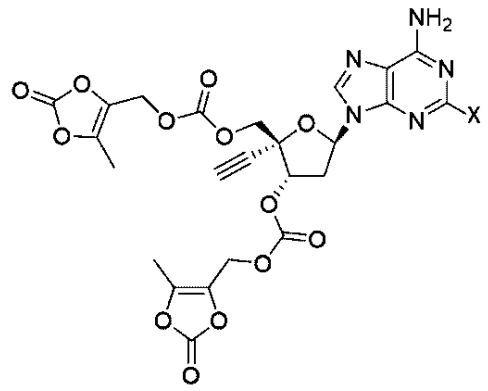
式（８）：

【化２０６】



式（４－Ｂ）：

【化２０７】

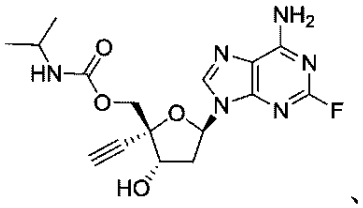


を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物である、実施形態２６に記載のアデノシン誘導体。

【０３１７】

２８．前記アデノシン誘導体が、式（２－Ａ）：

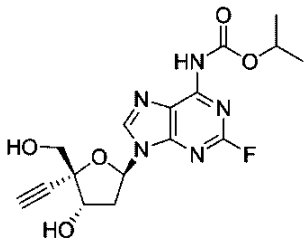
【化２０８】



、

式（３－Ａ）：

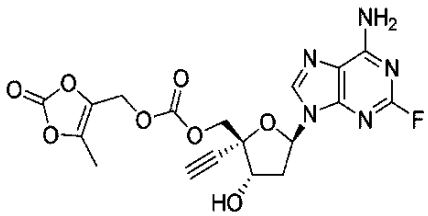
【化２０９】



、

式（４－Ａ）：

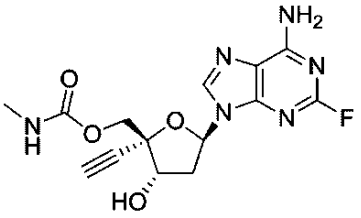
【化２１０】



、

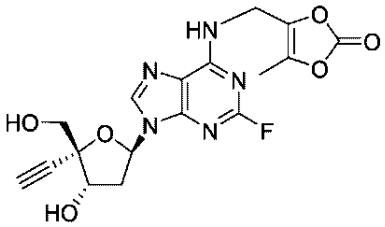
式（５－Ａ）：

【化２１１】



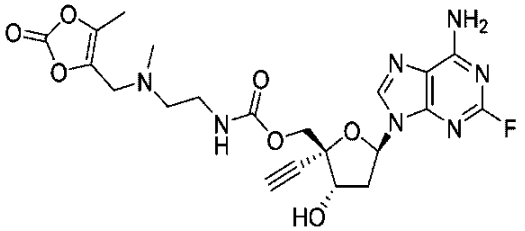
式（６－Ａ）：

【化２１２】



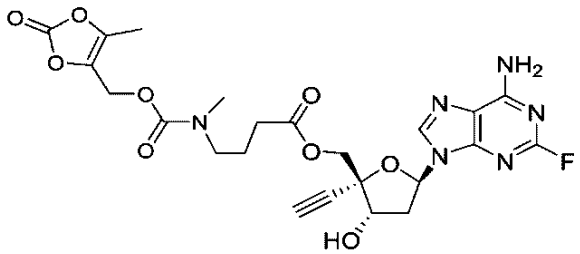
式（７－Ａ）：

【化２１３】



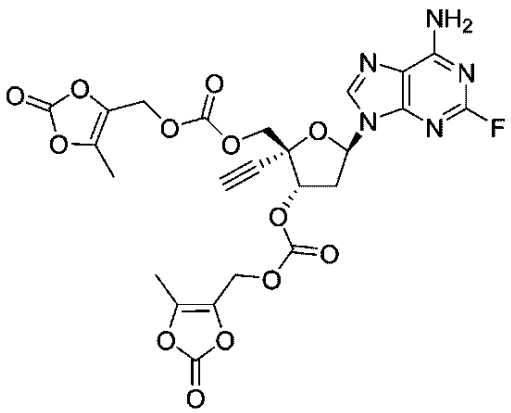
式（８－Ａ）：

【化２１４】



式（４－Ｃ）：

【化２１５】



を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくは溶媒和物である、実施形態２６に記載のアデノシン誘導体。

【０３１８】

２９．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルイソプロピルカルバメート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態２６に記載の方法。

【０３１９】

３０．前記アデノシン誘導体が、イソプロピル（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態２６に記載の方法。

【０３２０】

３１．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）カーボネート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態２６に記載の方法。

【０３２１】

３２．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルメチルカルバメート、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態２６に記載の方法。

【０３２２】

３３．前記アデノシン誘導体が、４－（（（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－イル）アミノ）メチル）－５－メチル－１，３－ジオキソール－２－オン、またはその薬学的に許容される塩を含む、実施形態２６に記載の方法。

【０３２３】

３４．前記アデノシン誘導体が、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２－（メチル（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル）アミノ）エチル）カルバメート、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態２６に記載の方法。

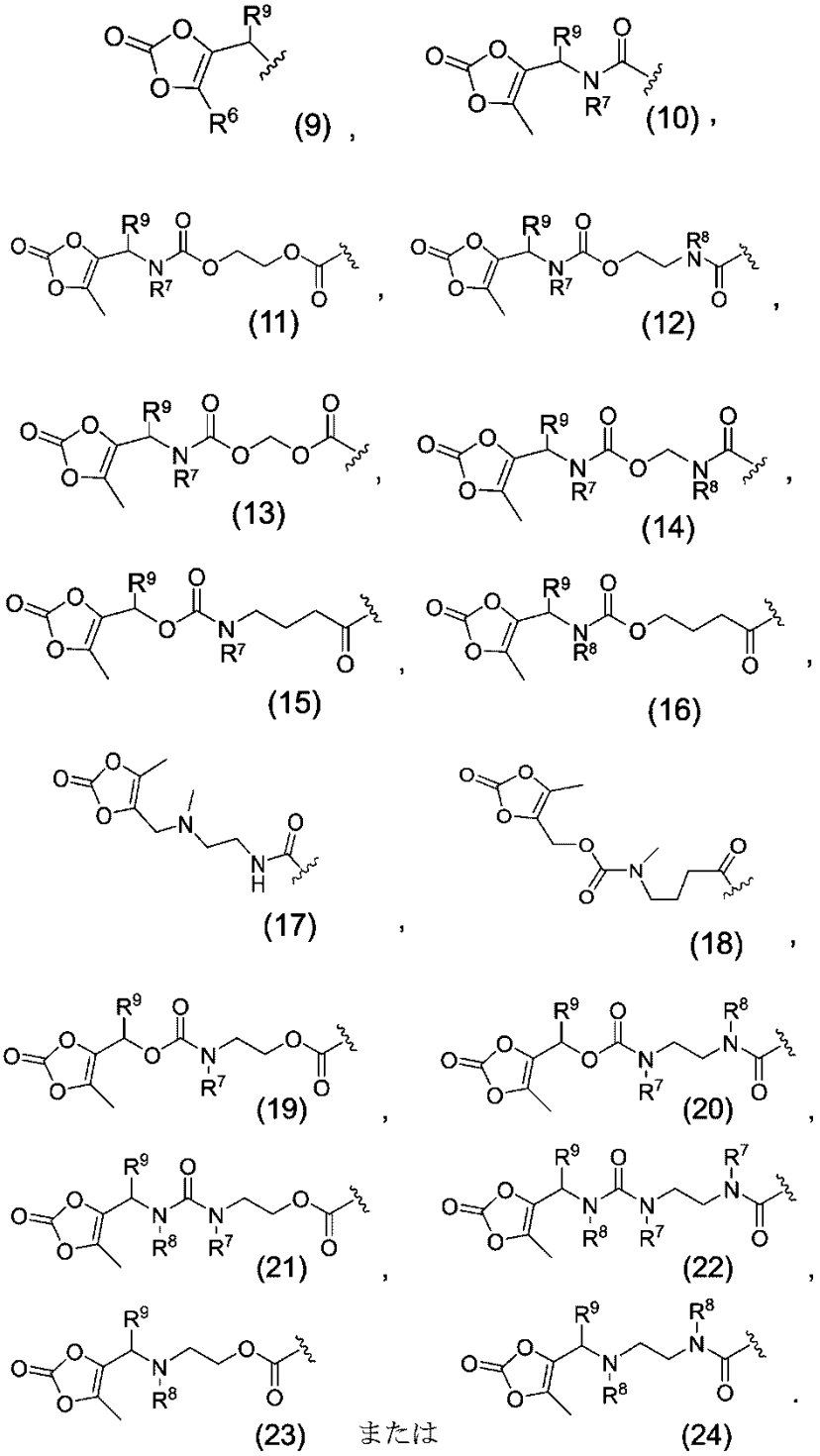
【０３２４】

３５．前記アデノシン誘導体が、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］メチル４－［メチル－［（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシカルボニル］アミノ］ブタノエート、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態２６に記載の方法。

【０３２５】

３６．前記アデノシン誘導体が、前記R^5、$-L^1-R^5$、または式９～２４から選択される$-Z-L^4-R^5$を含む実施形態２６に記載の方法。

【化２１６】



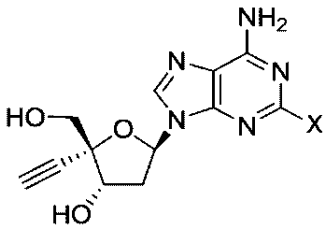
【０３２６】

３７．前記薬学的組成物が、筋肉内（ＩＭ）注射、皮下（ＳＣ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、経口投与、局所適用、インプラント適用、またはそれらの組み合わせを介して前記対象に投与される、実施形態２６～３６のいずれか１つに記載の方法。

【０３２７】

３８．前記対象の検体を測定して、前記検体中の標的薬物の測定レベルを決定することをさらに含み、前記標的薬物が、式（Ｔ－１）を有し、

【化２１７】



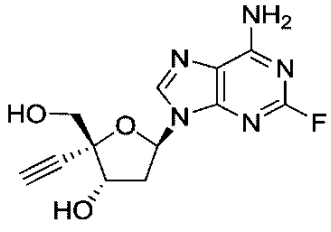
、

その異性体、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態２６～３７のいずれか１つに記載の方法。

【０３２８】

３９．前記標的薬物が、式（Ｔ－１Ａ）を有し、

【化２１８】



、

その異性体、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３８に記載の方法。

【０３２９】

４０．前記標的薬物が、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態３８に記載の方法。

【０３３０】

４１．前記標的薬物の前記測定されるレベルが前記標的薬物の所定の標的レベルと異なる場合に、修正された有効投薬量を生じるように有効投薬量を調整することと、前記修正された有効投薬量を前記対象に投与することとをさらに含む、実施形態３８～４０のいずれか１つに記載の方法。

【０３３１】

４２．前記疾患が、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶである、実施形態２６～４１のいずれか１つに記載の方法。

【０３３２】

４３．有効投薬量の、アバカビル、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、アンプレナビル、アタザナビル硫酸塩、ＡＺＴ、ビクタグレビル、カボテグラビル、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エムトリシタビン、テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩、テノフォビルアラフェナミド、４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エトラビリン、ホサンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ラミブジン、ロピナビル、ロピナビルとリトナビルとの組み合わせ、ダルナビル、ダルナビルとコビシスタットとの組み合わせ、マラビロク、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ネビラピン、ＰＰＬ－１００、ラルテグラビル、リルピビリン、スタブジン、チプラナビル、ビクリビロク、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上の抗ＨＩＶ剤を、前記対象に投与することをさらに含む、実施形態２６～４２のいずれか１つに記載の方法。

【０３３３】

４４．前記アデノシン誘導体及び前記１つ以上の抗ＨＩＶ剤が、経口投与、非経口投与、またはそれらの組み合わせを介して一緒に、もしくは別々に前記対象に投与される、実施形態４３に記載の方法。

【０３３４】
４５．前記アデノシン誘導体及び前記１つ以上の抗ＨＩＶ剤が、毎日、毎週、隔週、または毎月の投与スケジュールで前記対象に投与される、実施形態４４に記載の方法。
【０３３５】
４６．実施形態１３～２５のいずれか１つに記載の薬学的組成物の、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療するための使用であって、前記疾患が、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶである、前記使用。
【０３３６】
４７．実施形態２６～４５のいずれか１つに記載の方法の、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療するための使用であって、前記疾患が、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶである、前記使用。
【０３３７】
４８．実施形態１～１２のいずれか１つに記載のアデノシン誘導体の、疾患を治療するための医薬品の製造のための私用であって、前記疾患が、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶである、前記使用。
【０３３８】
４９．感染の予防を必要とする対象において感染を予防するための方法であって、前記方法が、有効投薬量の実施形態１３～２５のいずれか１つに記載の薬学的組成物を、前記対象に投与することを含み、前記対象が、前記感染症の検出可能な症状を有していない、前記方法。
【０３３９】
５０．前記感染症が、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶ、感染症、またはそれらの組み合わせから選択される疾患を含む、実施形態４９に記載の方法。
【０３４０】
５１．前記検出可能な症状が、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）の症状、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、多剤耐性ＨＩＶを含むＨＩＶウイルスの感染の症状、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態５０に記載の方法。
【０３４１】
５２．前記薬学的組成物が、毎日、毎週、隔週、または毎月の投与スケジュールで前記対象に投与される、実施形態５１に記載の方法。
【０３４２】
５３．有効投薬量の、アバカビル、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、アンプレナビル、アタザナビル硫酸塩、ＡＺＴ、ビクタグレビル、カボテグラビル、ダルナビル、ジデオキシシチジン、ジデオキシイノシン、ドルテグラビル、ドラビリン、エファビレンツ、エムトリシタビン、テノフォビルジソプロキシルフマル酸塩、テノフォビルアラフェナミド、４’－エチニル－２－フルオロ－２’－デオキシアデノシン、エルビテグラビル、エトラビリン、ホサンプレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ラミブジン、ロピナビル、ロピナビルとリトナビルとの組み合わせ、ダルナビル、ダルナビルとコビシスタットとの組み合わせ、マラビロク、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、ネビラピン、ＰＰＬ－１００、ラルテグラビル、リルピビリン、スタブジン、チプラナビル、ビクリビロク、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上の抗ＨＩＶ剤を、前記対象に投与することをさらに含む、実施形態５２に記載の方法。
【０３４３】

５４．前記１つ以上の抗ＨＩＶ剤が、該薬学的組成物とともに、または別々に前記対象に投与される、実施形態５３に記載の方法。

【０３４４】

５５．ＨＩＶ感染症を治療するための方法であって、治療を必要とする対象に、有効投薬量の実施形態１～２５のいずれか１つに記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

【０３４５】

５６．ＨＩＶ感染症を予防するための方法であって、予防を必要とする対象に、有効投薬量の実施形態１～２５のいずれか１つに記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

【０３４６】

５７．前記ＨＩＶ感染症が、野生型ＨＩＶ－１、ＮＲＴＩ耐性ＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、Ｍ１８４Ｖ変異を有するＨＩＶ、Ｋ６５Ｒを有するＨＩＶ、または多剤耐性ＨＩＶによって引き起こされる、実施形態５５または５６に記載の方法。

【０３４７】

５８．前記投与が、経口投与による、実施形態５５～５７のいずれか１つに記載の方法。

【０３４８】

５９．前記投与が、非経口投与による、実施形態５５～５７のいずれか１つに記載の方法。

【０３４９】

６０．前記非経口投与が、筋肉内または皮下注射による、実施形態５９に記載の方法。

【０３５０】

６１．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での用量相当のＥＦｄＡの投与と比較した場合に、より高いＥＦｄＡの血漿濃度をもたらす、実施形態５５～６０のいずれか１つに記載の方法。

【０３５１】

６２．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、または２００％高いＥＦｄＡの血漿濃度をもたらす、実施形態６１に記載の方法。

【０３５２】

６３．前記薬学的組成物前記の投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、５０％～８０％、５０％～１００％、または５０％～２００％高いＥＦｄＡの血漿濃度をもたらす、実施形態６１に記載の方法。

【０３５３】

６４．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、ＥＦｄＡの長期放出をもたらす、実施形態５５～６３のいずれか１つに記載の方法。

【０３５４】

６５．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、ＥＦｄＡのより高いＡＵＣをもたらす、実施形態５５～６４のいずれか１つに記載の方法。

【０３５５】

６６．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％高いＥＦｄＡのＡＵＣをもたらす、実施形態６５に記載の方法。

【０３５６】

６７．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、５０％～２００％、５０％～１５０％、または８０％～１２０％高いＥＦｄ

ＡのＡＵＣをもたらす、実施形態６５に記載の方法。

【０３５７】

６８．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、より高いＥＦｄＡのC_{max}をもたらす、実施形態５５～６７のいずれか１つに記載の方法。

【０３５８】

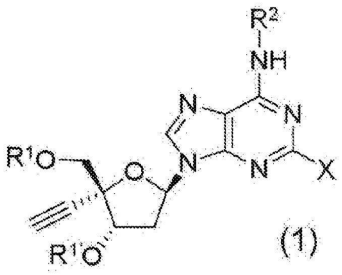
６９．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％高いＥＦｄＡのC_{max}をもたらす、実施形態６８に記載の方法。

【０３５９】

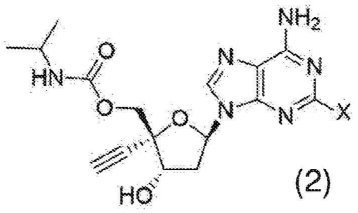
７０．前記薬学的組成物の前記投与が、同じ条件下での等価用量のＥＦｄＡの投与と比較するとき、５０％～２００％、５０％～１５０％、または８０％～１００％高いＥＦｄＡのC_{max}をもたらす、実施形態６８に記載の方法。

【図面】

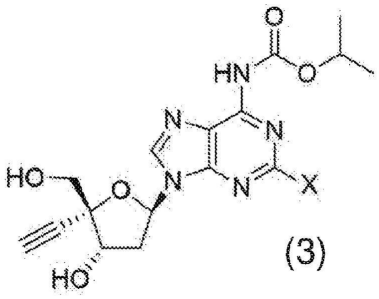
【図１Ａ】



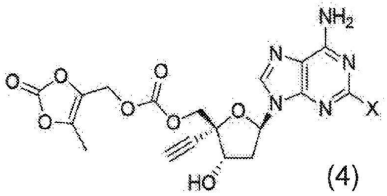
【図１Ｂ】



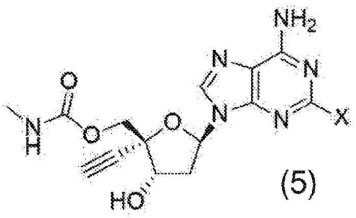
【図１Ｃ】



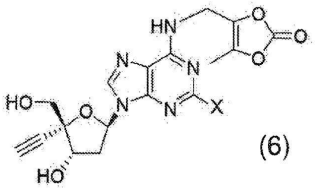
【図１Ｄ】



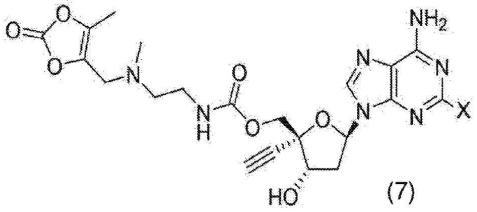
【図１Ｅ】



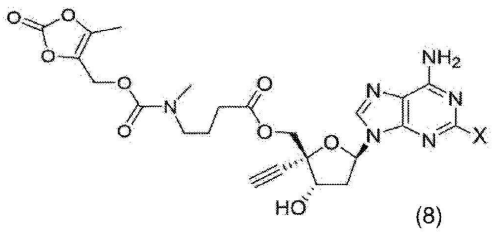
【図１Ｆ】



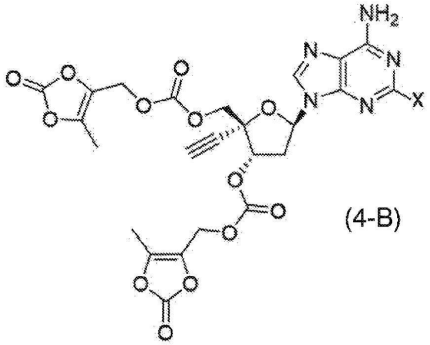
【図１Ｇ】



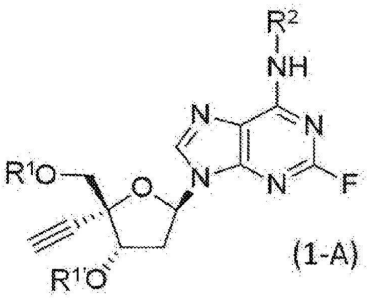
【図１Ｈ】



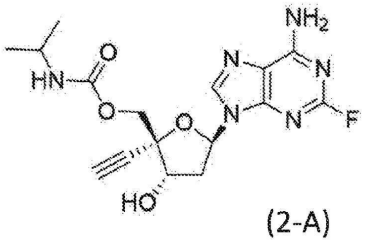
【図１Ｉ】



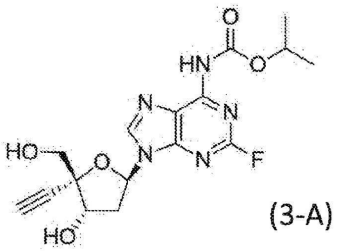
【図２Ａ】



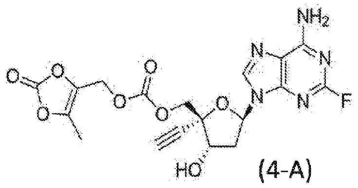
【図２Ｂ】



【図２Ｃ】

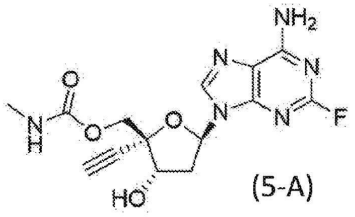


【図２Ｄ】



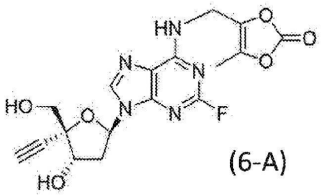
(4-A)

【図２Ｅ】



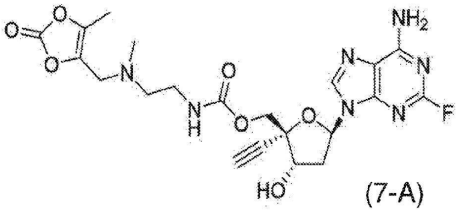
(5-A)

【図２Ｆ】



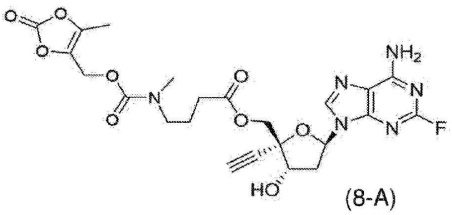
(6-A)

【図２Ｇ】



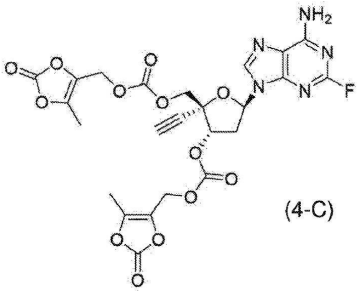
(7-A)

【図２Ｈ】



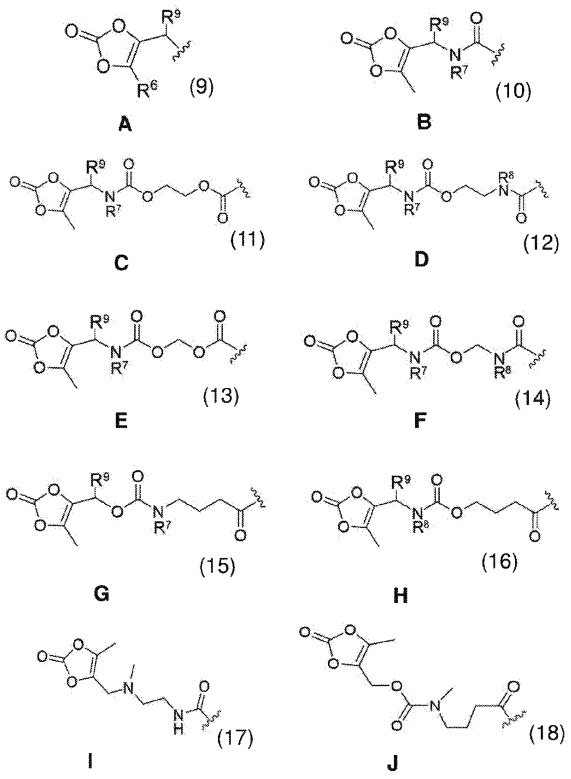
(8-A)

【図２Ｉ】

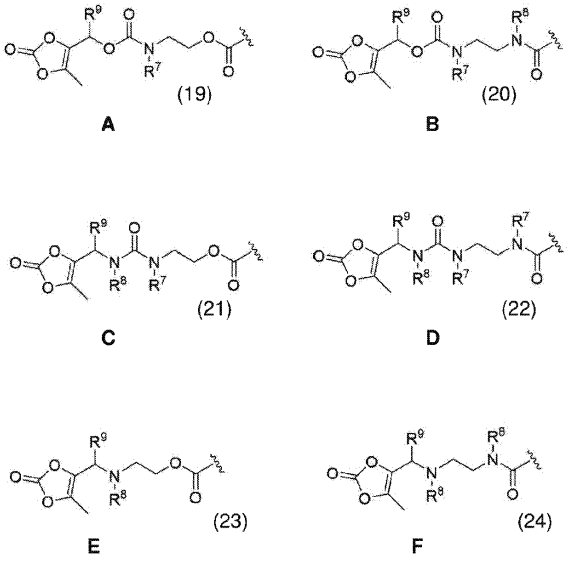


(4-C)

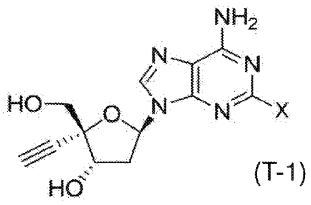
【図３】

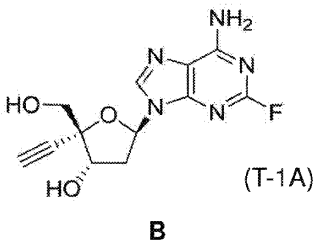

(9)
A
(10)
B
(11)
C
(12)
D
(13)
E
(14)
F
(15)
G
(16)
H
(17)
I
(18)
J

【図４】


(19)
A
(20)
B
(21)
C
(22)
D
(23)
E
(24)
F

【図５】


(T-1)
A


(T-1A)
B

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
A61K	*9/48*	*(2006.01)*	A61K	9/48
A61K	*9/16*	*(2006.01)*	A61K	9/16
A61K	*9/14*	*(2006.01)*	A61K	9/14
A61K	*9/72*	*(2006.01)*	A61K	9/72
A61K	*9/68*	*(2006.01)*	A61K	9/68
A61K	*47/46*	*(2006.01)*	A61K	47/46
A61K	*47/44*	*(2017.01)*	A61K	47/44
A61K	*47/10*	*(2017.01)*	A61K	47/10
A61K	*47/12*	*(2006.01)*	A61K	47/12
A61K	*47/32*	*(2006.01)*	A61K	47/32
A61K	*47/28*	*(2006.01)*	A61K	47/28
A61K	*47/40*	*(2006.01)*	A61K	47/40
A61K	*47/24*	*(2006.01)*	A61K	47/24
A61K	*47/36*	*(2006.01)*	A61K	47/36
A61K	*47/18*	*(2017.01)*	A61K	47/18
A61K	*47/14*	*(2017.01)*	A61K	47/14
A61K	*47/04*	*(2006.01)*	A61K	47/04
A61K	*47/38*	*(2006.01)*	A61K	47/38
A61K	*47/02*	*(2006.01)*	A61K	47/02
A61K	*47/34*	*(2017.01)*	A61K	47/34
A61K	*47/22*	*(2006.01)*	A61K	47/22
A61K	*47/20*	*(2006.01)*	A61K	47/20
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	31/18

(72)発明者 シュー， リャンホン
アメリカ合衆国 ノースカロライナ ２７７０１， ダーラム， コーコラン ストリート １１０， ウィーワーク ワン シティ センター， ユニット ０５－１３０， ブリー バイオサイエンシーズ ， インコーポレイテッド 気付

審査官 早川 裕之

(56)参考文献
国際公開第２０２１／０３８５０９（WO，A１）
国際公開第２０２１／０５０９６１（WO，A１）
中国特許出願公開第１０９０５３８０３（ＣＮ，A）
特表２０１８－５３２７２６（ＪＰ，A）
国際公開第２０２０／０３１１３１（WO，A１）
国際公開第２０２０／０４４２５７（WO，A１）
国際公開第２０２０／１７８７６７（WO，A１）
ACS Med. Chem. Lett.，2015年，6，244-248
Chem. Biol. Drug Des.，2012年，80，947-952

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｈ
Ａ６１Ｋ ３１／
Ａ６１Ｋ ９／
Ａ６１Ｋ ４７／
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）