

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-97635

(P2020-97635A)

(43) 公開日 令和2年6月25日(2020.6.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 H 7/06 (2006.01)	C O 7 H 7/06 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 5 7
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 0 1	4 C O 7 2
C O 7 F 9/6558 (2006.01)	C O 7 F 9/6558	4 H O 0 6
C O 7 B 53/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00 G	4 H O 5 0
審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 149 頁)		

(21) 出願番号	特願2020-38878 (P2020-38878)	(71) 出願人	500029420
(22) 出願日	令和2年3月6日 (2020.3.6)		ギリアード サイエンシズ, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2019-664 (P2019-664) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
原出願日	平成27年10月29日 (2015.10.29)		04, フォスター シティ, レイクサイド
(31) 優先権主張番号	62/105,619		ドライブ 333
(32) 優先日	平成27年1月20日 (2015.1.20)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/072,331	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成26年10月29日 (2014.10.29)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(特許庁注：以下のものは登録商標)			
I. C o m b i F l a s h			
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リボシドの調製のための方法

(57) 【要約】

【課題】 フィロウイルス科ウイルス感染症を処置するための化合物、ならびに医薬組成物を調製する方法を提供すること

【解決手段】

フィロウイルス科ウイルス感染症を処置するための化合物、ならびに医薬組成物を調製する方法が提供される。提供される化合物、組成物、ならびに方法は、マールブルグウイルス、エボラウイルスおよびクエバウイルス感染症の処置に対して、とりわけ、有用である。本発明は、一般的に、フィロウイルス科 (F i l o v i r i d a e) ウイルス感染症を処置するための方法および化合物、特にエボラウイルス、マールブルグウイルスおよびクエバウイルスを処置するための方法およびヌクレオシドに関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

リボシドの調製のための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般的に、フィロウイルス科（*Filoviridae*）ウイルス感染症を処置するための方法および化合物、特にエボラウイルス、マールブルグウイルスおよびクエバウイルスを処置するための方法およびヌクレオシドに関する。 10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

フィロウイルス（例えば、エボラウイルス（*EBOV*）およびマールブルグウイルス（*MARV*））は、中でも、最も致命的で、破壊性のあるウイルスである。これらのウイルスは、ヒトおよび非ヒト霊長類（例えば、サル、ゴリラ、およびチンパンジー）において、重症の、多くの場合、致死性のウイルス性出血熱を引き起こす。フィロウイルスは、これらがエアゾール剤の散布および武器化のための能力を有することから、可能な生物兵器として特に懸念されている。 20

【0003】

フィロウイルス感染症の潜伏期間は2～21日の範囲である。疾患の発症は急激であり、高熱、頭痛、関節痛および筋肉痛、のどの痛み、疲労、下痢、嘔吐、ならびに胃痛により特徴付けられる。発疹、目の充血、しゃっくりならびに内出血および外出血が一部の患者において観察されることもある。ウイルスに感染して1週間以内に、大部分の患者は、胸痛および多臓器不全を経験し、ショック状態に陥り、死亡する。また一部の患者は、死亡前に失明および大量出血も経験する。

【0004】

フィロウイルス科はRNAウイルスのファミリーである。フィロウイルス科ファミリーの2つのメンバーが同定されている：EBOVおよびMARVである。フィロウイルス科ファミリーの2種の主要な病原体のタイプ：エボラウイルスおよびMARVが同定されている。MARVの1種の同定された変異形およびエボラウイルスの5種の同定された種：Zaire（すなわちエボラウイルス、EBOV）、Sudan、Tai Forest、Bundibugyo、およびRestonが存在する。フィロウイルス科の正確な起源、場所、および天然生息地は不明である。しかし、入手可能な証拠および類似のウイルスの性質に基づき、フィロウイルス科は、人獣共通伝染病（すなわち、動物媒介性）であり、通常、アフリカ大陸原産の動物宿主において維持されると仮定されている。 30

【0005】

30年超の間、エボラウイルスは、中央アフリカで、感染患者において重症の疾患を生じる出血熱の症状の周期的な発現を伴ってきた。集団発生における死亡率は、エボラウイルス（SEBOV）のSudan種の50%から、エボラウイルスのZaire種（EBOV、ZEBOV）の90%までの範囲に及ぶ（Sanchezら、Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses, in Fields Virology (Knipe, D. M. および Howley, P. M. 編) 1409～1448頁 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia)）。ウガンダにおいて、明らかに新種のエボラウイルスにより引き起こされた2007年後半の集団発生は、約25%の死亡率をもたらした（Towneら、PLoS Pathog., 4巻: e1000212 (2008年)）。ZEBOVはまた、アフリカのこの同じ領域において、野生類人猿の集団を減ぼした（Walsh 40 50

ら、Nature、422巻：611～614頁（2003年））。

【0006】

エボラウイルス（すなわちEBOV）を含むフィロウイルス感染症の予防および処置は多くの難題を提示する。実際には、EBOV感染症を阻止または対処するために使用可能なワクチンまたは曝露後の処置法は存在しない。代わりに、患者は、補助的治療、すなわち、電解質および液体バランス、酸素、血圧維持、および何らかの二次感染に対する処置を受ける。

フィロウイルス科感染症を処置するための新規の治療剤の重要性を考慮して、リボシド、リン酸リボシドおよびプロドラッグを生成する新規の効率的な方法が必要とされる。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Sanchezら、Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses, in Fields Virology (Knipe, D. M. およびHowley, P. M. 編) 1409～1448頁 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia)

【非特許文献2】Townerら、PLOS Pathog.、4巻：e1000212（2008年）

【非特許文献3】Walshら、Nature、422巻：611～614頁（2003年）

20

【発明の概要】

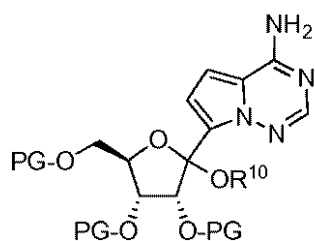
【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の要旨

一部の実施形態では、本発明は、式Vの化合物：

【化1】



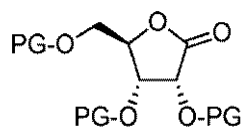
式(V)

30

を調製する方法を提供する。

式Vの化合物を作製する方法は、カップリング剤、ハロシラン、式VIの化合物：

【化2】

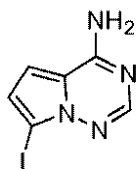


式(VI)

40

および式VIIの化合物：

【化 3】



式(VII)

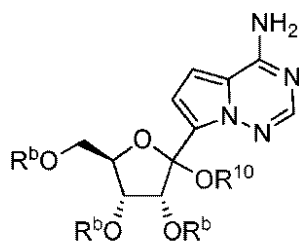
を有する反応混合物を、式 V の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、各 P G は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の 2 つの P G 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{10} は、H またはシリル基であり、 R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである。

10

【0009】

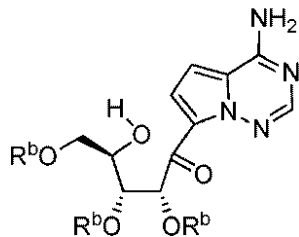
一部の実施形態では、本発明は、式 V-a または V-b の化合物：

【化 4】



式(V-a),

20

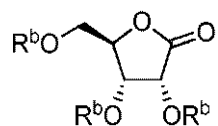


式(V-b)

30

を調製する方法を提供する。式 V-a または式 V-b の化合物を作製する方法は、脱プロトン化剤、シリル化剤、カップリング剤、添加物質、式 V I-a の化合物：

【化 5】

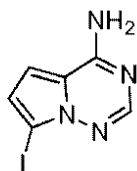


式(VI-a)

40

および式 V I I の化合物：

【化 6】



式(VII)

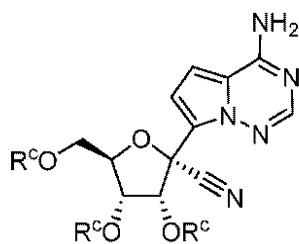
を有する反応混合物を、式 V-a または式 V-b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、各 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の 2 つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{10} は、H またはシリル基であり、 R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである。

10

【0010】

一部の実施形態では、本発明は、式 XI の化合物：

【化 7】



式(XI)

20

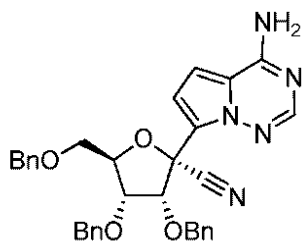
(式中、 R^c は、H もしくはヒドロキシ保護基であるか、または隣接する炭素上の 2 つの R^c が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{19} は、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルである) を調製する方法を提供する。

【0011】

30

一部の実施形態では、本発明は、式 XI-a の化合物：

【化 8】

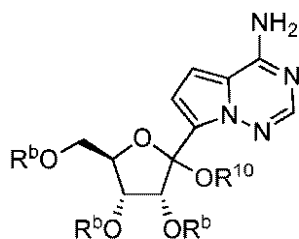


式(XI-a)

40

を調製する方法であって、シアン化剤、ルイス酸、プレンステッド酸、溶媒、および式 V または V-b の化合物：

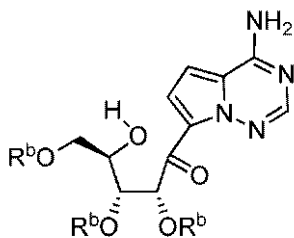
【化 9】



式(V-a)

10

【化 10】



式(V-b)

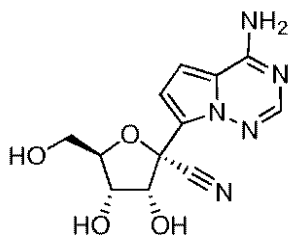
20

を有する反応混合物を、式 X I の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の 2 つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2$ 基を形成していてもよく、 R^{10} は H またはシリル基であり、 R^{19} は H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法を提供する。

【0012】

一部の実施形態では、本発明は、式 X I - b の化合物：

【化 11】

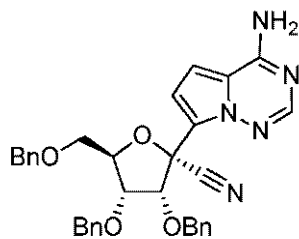


式(XI-b)

30

を調製する方法であって、ルイス酸、塩基、溶媒、濾過剤、および式 X I - a の化合物

【化 12】



式(XI-a)

40

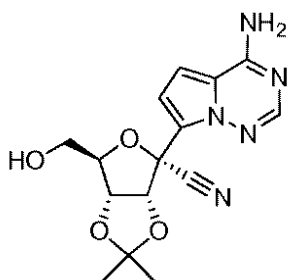
を有する反応混合物を、式 X I - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む、方法を提供する。

50

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態では、本発明は、式 X I - c の化合物：

【化 1 3】

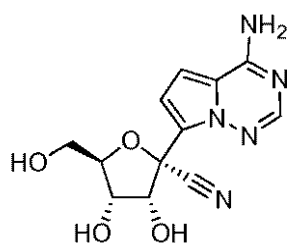


式(XI-c)

10

を調製する方法であって、溶媒、試薬、および式 X I - b の化合物

【化 1 4】



式(XI-b)

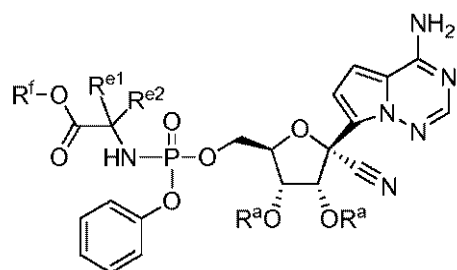
20

を有する反応混合物を、式 X I - c の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

一部の実施形態では、本発明は、式 V I I I の化合物：

【化 1 5】

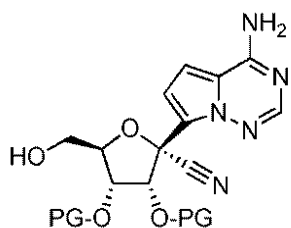


式(VIII)

30

を調製する方法であって、カップリング剤、非求核性塩基、式 I X の化合物：

【化 1 6】



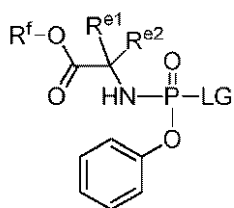
式(IX)

40

50

および式 X の化合物：

【化 17】



式(X)

10

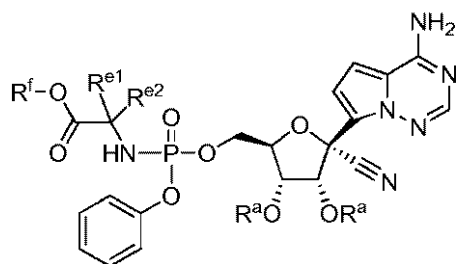
を含む反応混合物を、式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、各 R^a は、H または PG であり、各 PG 基はヒドロキシ保護基であるか、または両方の PG 基が合わされて、 $-C(R^{1-9})_2-$ を形成し、 R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはベンジルであり、 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^{1-9} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、LG は脱離基である、方法を提供する。

【0015】

20

一部の実施形態では、本発明は、式 V I I I の化合物：

【化 18】

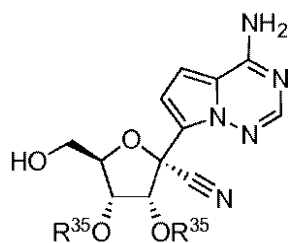


式(VIII)

30

を調製する方法であって、カップリング剤、非求核性塩基、式 I X - a の化合物：

【化 19】

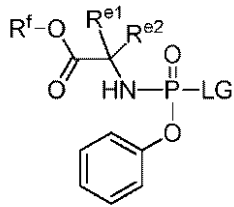


式(IX-a)

40

および式 X の化合物：

【化 2 0】



式(X)

10

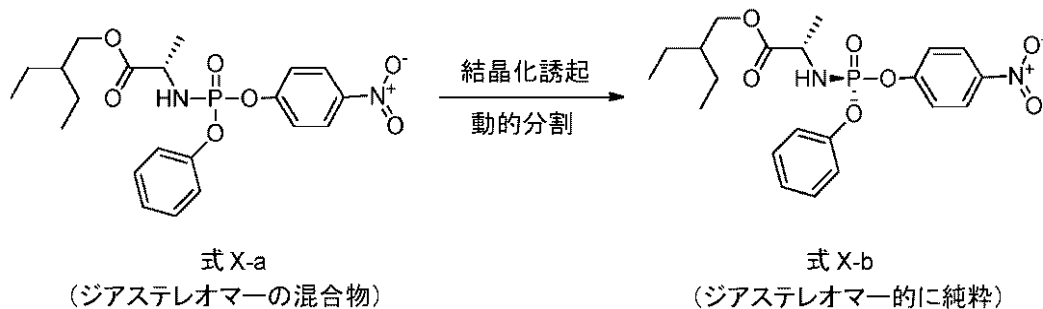
を含む反応混合物を、式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、 R^a は、独立して、Hもしくはヒドロキシ保護基であるか、または隣接する炭素上の 2 つの R^a が合わされて、 $-C(R^{1'9})_2-$ 基を形成していてもよく、 $R^{3'5}$ は、独立して、Hもしくはヒドロキシ保護基であるか、または隣接する炭素上の 2 つの $R^{3'5}$ が合わされて、 $-C(R^{1'9})_2-$ 基を形成していてもよく、 $R^{1'9}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはベンジルであり、 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 $R^{1'9}$ は H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、LG は脱離基である、方法を提供する。

20

【0016】

一実施形態では、(2S)-2-エチルブチル 2-(((4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(式 X-a) を結晶化誘起動的分割することによって、(式 X-b) を得る方法が提供される。

【化 2 1】



30

【発明を実施するための形態】

【0017】

発明の詳細な説明

I. 定義

別途述べられていない限り、以下の用語および句は、本明細書で使用する場合、以下の意味を有することを意図する：

40

【0018】

商標名が本明細書で使用される場合、出願人は、商標名の製品および商標名の製品の活性医薬成分(複数可)を独立して含むことを意図する。

【0019】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」または「式 V の化合物」とは、式 V の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは共結晶を意味する。一部の実施形態では、「本発明の化合物」または「式 V の化合物」は、式 V の化合物または薬学的に許容されるその塩を意味する。同様に、単離可能な中間体に関して、「式(番号)の化合物」という句は、その式の化合物および薬学的に許容されるその塩または共結晶を意味する。一部の実施形態では、単離可能な中間体に関して、「式(番号)の化合物」という句は、その式

50

の化合物および薬学的に許容されるその塩を意味する。

【0020】

「アルキル」とは、ノルマル、第2級、第3級または環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）を有することができる。適切なアルキル基の例として、これらに限定されないが、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2, 3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、3, 3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）、およびオクチル（ $-(CH_2)_7CH_3$ ）が挙げられる。

【0021】

「アルコキシ」とは、上で定義されたようなアルキル基が、酸素原子を介して親分子に結合している式-O-アルキルを有する基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ）、1～12個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）を有することができる。適切なアルコキシ基の例として、これらに限定されないが、メトキシ（ $-O-CH_3$ または $-OMe$ ）、エトキシ（ $-OCH_2CH_3$ または $-OEt$ ）、*t*-ブトキシ（ $-O-C(CH_3)_3$ または $-OtBu$ ）などが挙げられる。

【0022】

「ハロアルキル」とは、アルキル基の1個または複数の水素原子がハロゲン原子で置き換えられている、上で定義されたようなアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部分は1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ ハロアルキル）、1～12個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）を有することができる。適切なハロアルキル基の例として、これらに限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ などが挙げられる。

【0023】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素の sp^2 二重結合を有する、ノルマル、第2級、第3級または環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルケニル基は、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル）、または2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）を有することができる。適切なアルケニル基の例として、これらに限定されないが、エチレンまたはビニル（ $-CH=CH_2$ ）、アリル

($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、シクロペンテニル($-\text{C}_5\text{H}_7$)、および5-ヘキセニル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)が挙げられる。

【0024】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素のsp三重結合を有するノルマル、第2級、第3級または環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキニル基は、2~20個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル)、2~8個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキン)、または2~6個の炭素原子(すなわち、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル)を有することができる。適切なアルキニル基の例として、これらに限定されないが、アセチレン性($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)などが挙げられる。

10

【0025】

「アルキレン」は、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる2つの一価基中心を有する、飽和した、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルキレン基は、1~20個の炭素原子、1~10個の炭素原子、または1~6個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキレン基として、これらに限定されないが、メチレン($-\text{CH}_2-$)、1,1-エチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-エチル($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-プロピル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-プロピル($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-プロピル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-ブチル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)などが挙げられる。

20

【0026】

「アルケニレン」は、親アルケンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる2つの一価基中心を有する、不飽和の、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルケニレン基は、1~20個の炭素原子、1~10個の炭素原子、または1~6個の炭素原子を有することができる。典型的なアルケニレン基として、これらに限定されないが、1,2-エチレン($-\text{CH}=\text{CH}-$)が挙げられる。

【0027】

「アルキニレン」は、親アルキンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる2つの一価基中心を有する、不飽和の、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルキニレン基は、1~20個の炭素原子、1~10個の炭素原子、または1~6個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキニレン基として、これらに限定されないが、アセチレン($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、および4-ペンチニル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)が挙げられる。

30

【0028】

「アミノ」は、一般的に、式 $-\text{N}(\text{X})_2$ (式中、各「X」は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のカルボシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルなどである)を有するアンモニアの誘導体であると考えることができる窒素基を指す。窒素のハイブリダイゼーションは、およそsp³である。非限定のタイプのアミノとして、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}$ (アルキル)₂、 $-\text{NH}$ (アルキル)、 $-\text{N}$ (カルボシクリル)₂、 $-\text{NH}$ (カルボシクリル)、 $-\text{N}$ (ヘテロシクリル)₂、 $-\text{NH}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{N}$ (アリール)₂、 $-\text{NH}$ (アリール)、 $-\text{N}$ (アルキル)(アリール)、 $-\text{N}$ (アルキル)(ヘテロシクリル)、 $-\text{N}$ (カルボシクリル)(ヘテロシクリル)、 $-\text{N}$ (アリール)(ヘテロアリール)、 $-\text{N}$ (アルキル)(ヘテロアリール)などが挙げられる。「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも1つのアルキル基で置換されているアミノ基を指す。アミノ基の非限定的例として、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}$ (フェニル)、 $-\text{N}$ (フェニル)₂、 $-\text{NH}$ (ベンジル)、 $-\text{N}$ (ベンジル)₂などが挙げられる。置換アルキルアミノは、一般的に、本明細書で定義されたような少なくとも1つの置換アルキルがアミノ

40

50

窒素原子に結合している、上で定義されたようなアルキルアミノ基を指す。置換アルキルアミノの非限定的例として、 $-\text{NH}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$ 、 $-\text{N}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{アルキル})_2$ などが挙げられる。

【0029】

「アリール」とは、親芳香族環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって得られる芳香族炭化水素基を意味する。例えば、アリール基は、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、または6～10個の炭素原子を有することができる。典型的なアリール基として、これらに限定されないが、ベンゼン（例えば、フェニル）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル由来の基などが挙げられる。さらに典型的なアリール基として、これらに限定されないが、フェニルが挙げられる。

10

【0030】

「アリールアルキル」は、炭素原子（通常は末端または sp^3 炭素原子）に結合している水素原子の1個がアリール基で置き換えられている非環式アルキル基を指す。典型的なアリールアルキル基として、これらに限定されないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられる。アリールアルキル基は、7～20個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルキル部分は1～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

【0031】

「アリールアルケニル」は、炭素原子（通常は末端または sp^3 炭素原子であるが、 sp^2 炭素原子でもよい）に結合している水素原子の1個が、アリール基で置き換えられている非環式アルケニル基を指す。アリールアルケニルのアリール部分は、例えば、本明細書で開示されているアリール基のいずれかを含むことができ、アリールアルケニルのアルケニル部分は、例えば、本明細書で開示されているアルケニル基のいずれかを含むことができる。アリールアルケニル基は、8～20個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルケニル部分は2～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

20

【0032】

「アリールアルキニル」は、炭素原子（通常は末端または sp^3 炭素原子であるが、 sp 炭素原子でもよい）に結合している水素原子の1個が、アリール基で置き換えられている非環式アルキニル基を指す。アリールアルキニルのアリール部分は、例えば、本明細書で開示されているアリール基のいずれかを含むことができ、アリールアルキニルのアルキニル部分は、例えば、本明細書で開示されているアルキニル基のいずれかを含むことができる。アリールアルキニル基は、8～20個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルキニル部分は2～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

30

【0033】

アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボシクリルなどへの言及の中での「置換（されている）」という用語、例えば、「置換アルキル」、「置換アルキレン」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」および「置換カルボシクリル」は、1個または複数の水素原子が、それぞれ独立して、非水素置換基で置き換えられている、アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カルボシクリルをそれぞれ意味する。「置換フェニル」という用語は、1個または複数の水素原子が、それぞれ独立して、非水素置換基で置き換えられているフェニルを意味する。典型的な置換基として、これらに限定されないが、 $-\text{X}$ 、 $-\text{R}^b$ 、 $-\text{O}^-$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}^-$ 、 $-\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{N}^+\text{R}^b_3$ 、 $=\text{NR}^b$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{NCs}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^b_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$

40

50

、 $-OP(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)SR^b$ 、 $-C(S)SR^b$ 、 $-C(O)NR^b_2$ 、 $-C(S)NR^b_2$ 、 $-C(=NR^b)NR^b_2$ 、(式中、各Xは、独立して、ハロゲン：F、Cl、Br、またはIであり、各 R^b は、独立して、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、または保護基もしくはプロドラッグ部分である)が挙げられる。アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基もまた同様に置換されていてもよい。他に指摘されていない限り、「置換(されている)」という用語が、置換可能な2つまたはそれ超の部分をも有するアリールアルキルなどの基と併せて使用される場合、これらの置換基は、アリール部分、アルキル部分、またはこれらの両方に結合していることができる。

10

【0034】

「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用される場合、生体系に投与された際に、自発的な化学反応(複数可)、酵素触媒された化学反応(複数可)、光分解、および/または代謝性化学反応(複数可)の結果、薬物物質、すなわち、活性成分を生成する任意の化合物を指す。したがって、プロドラッグは、治療的活性のある化合物の、共有結合により修飾された類似体または潜在形態である。

【0035】

当業者であれば、式I～IVの化合物の置換基および他の部分は、許容されるだけの安定した医薬組成物へと製剤化することができる薬学的に有用な化合物を得るのに十分に安定した化合物を得るよう選択されるべきであることを認識している。このような安定性を有する式I～IVの化合物は、本発明の範囲に入ることが想定される。

20

【0036】

「ヘテロアルキル」は、1個または複数の炭素原子が、O、N、またはSなどのヘテロ原子で置き換えられているアルキル基を指す。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)で置き換えられる場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルコキシ基(例えば、 $-OCH_3$ など)、アミン(例えば、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ など)、またはチオアルキル基(例えば、 $-SCH_3$)である。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子がヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)で置き換えられる場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルキルエーテル(例えば、 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ など)、アルキルアミン(例えば、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ など)、またはチオアルキルエーテル(例えば、 $-CH_2-S-CH_3$)である。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)で置き換えられる場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、ヒドロキシアルキル基(例えば、 $-CH_2CH_2-OH$)、アミノアルキル基(例えば、 $-CH_2NH_2$)、またはアルキルチオール基(例えば、 $-CH_2CH_2-SH$)である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子をも有することができる。 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子をも有するヘテロアルキル基を意味する。

30

【0037】

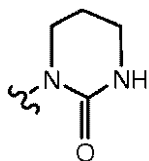
「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、例として、ただしこれらに限定することなく、Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968年)、特に第1、3、4、6、7、および9章; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に第13、14、16、19、および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960年)82巻: 5566頁に記載されているような複素環が挙げられる。本発明の1つの特定の実施形態では、「複素環」は、1個または複数の(例えば1、2、3、または4個)炭素原子

40

50

がヘテロ原子（例えばO、N、またはS）で置き換えられている、本明細書で定義されているような「炭素環」を含む。「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和した環、部分的に不飽和の環、および芳香族環（すなわち、芳香族複素環）を含む。置換ヘテロシクリルは、例えば、カルボニル基を含めた、本明細書で開示されている置換基のいずれかで置換されている複素環を含む。カルボニル置換されているヘテロシクリルの非限定的例は、

【化 2 2】



10

である。

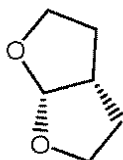
【0038】

複素環の例は、これらに限定することなく例として、ピリジル、ジヒドロピリジル（dihydropyridyl）、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル（indazolyl）、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイル、およびビス-テトラヒドロフラニル：

20

30

【化 2 3】



40

が挙げられる。

【0039】

例として、ただしこれらに限定することなく、炭素結合した複素環は、ピリジンの2、3、4、5、もしくは6位、ピリダジンの3、4、5、もしくは6位、ピリミジンの2、4、5、もしくは6位、ピラジンの2、3、5、もしくは6位、フラン、テトラヒドロフ

50

ラン、チオフラン、チオフエン、ピロールもしくはテトラヒドロピロールの2、3、4、もしくは5位、オキサゾール、イミダゾールもしくはチアゾールの2、4、もしくは5位、イソオキサゾール、ピラゾール、もしくはイソチアゾールの3、4、もしくは5位、アジリジンの2もしくは3位、アゼチジンの2、3、もしくは4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、もしくは8位、またはイソキノリンの1、3、4、5、6、7、もしくは8位で結合している。さらにより典型的には、炭素結合した複素環として、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、または5-チアゾリルが挙げられる。

10

【0040】

例として、ただしこれらに限定することなく、窒素結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール、またはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、およびカルバゾール、またはβ-カルボリンの9位で結合している。さらにより典型的には、窒素結合した複素環として、1-アジリジル、1-アゼチジル (azetedy l)、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、および1-ペペリジニルが挙げられる。

20

【0041】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子（通常は末端または sp^3 炭素原子である）に結合している水素原子の1個が、ヘテロシクリル基で置き換えられている非環式アルキル基（すなわち、ヘテロシクリル-アルキレン-部分）を指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基として、これらに限定されないがヘテロシクリル- CH_2 -、2-（ヘテロシクリル）エタン-1-イルなどが挙げられ、この「ヘテロシクリル」部分は、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものを含めた、上に記載されているヘテロシクリル基のいずれかを含む。当業者であればまた、ヘテロシクリル基は、得られる基が化学的に安定しているという条件で、炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合によりヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合することができることを理解している。ヘテロシクリルアルキル基は、3~20個の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分は1~6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2~14個の炭素原子である。ヘテロシクリルアルキルの例は、これらに限定されないが、例として、5員の硫黄、酸素、および/または窒素を含有する複素環、例えば、チアゾリルメチル、2-チアゾリルエタン-1-イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど、6員の硫黄、酸素、および/または窒素を含有する複素環、例えば、ペペリジニルメチル、ペペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジルメチル (pyridizyl methyl)、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルなどが挙げられる。

30

40

【0042】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、炭素原子（通常は末端または sp^3 炭素原子であるが、 sp^2 炭素原子でもよい）に結合している水素原子の1個がヘテロシクリル基で置き換えられている非環式アルケニル基（すなわち、ヘテロシクリル-アルケニレン-部分）を指す。ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリル部分は、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryにおいて記載されているものを含む、本明細書に記載のヘテロシクリル基のいずれかを含み、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は、本明細書で開示されているアルケニル基のいずれかを含む。当業者であればまた、ヘテロシクリル基は、得られる基が化学的に安定しているという条件で、炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合により、ヘテロシクリルアル

50

ケニルのアルケニル部分に結合することができることも理解している。ヘテロシクリルアルケニル基は、4～20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は2～6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2～14個の炭素原子である。

【0043】

「ヘテロシクリルアルキニル」は、炭素原子（通常は末端または sp^3 炭素原子であるが、 sp 炭素原子でもよい）に結合している水素原子の1個がヘテロシクリル基で置き換えられている非環式アルキニル基（すなわち、ヘテロシクリル-アルキニレン-部分）を指す。ヘテロシクリルアルキニル基のヘテロシクリル部分は、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものを含む、本明細書に記載のヘテロシクリル基のいずれかを含み、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分は、本明細書で開示されているアルキニル基のいずれかを含む。当業者であればまた、ヘテロシクリル基は、得られる基が化学的に安定しているという条件で、炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合により、ヘテロシクリルアルキニルのアルキニル部分に結合することができることを理解している。ヘテロシクリルアルキニル基は、4～20個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルキニル基のアルキニル部分は2～6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2～14個の炭素原子である。

10

【0044】

「ヘテロアリール」は、環内に少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロシクリルを指す。芳香族環内に含まれ得る適切なヘテロ原子の非限定的例として、酸素、硫黄、および窒素が挙げられる。ヘテロアリール環の非限定的例として、「ヘテロシクリル」の定義において列挙された芳香族環のすべてが挙げられ、これは、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジルなどを含む。

20

【0045】

「炭素環」または「カルボシクリル」は、単環として3～7個の炭素原子、二環として7～12個の炭素原子、および多環として約20個までの炭素原子を有する飽和した（すなわち、シクロアルキル）、部分的に不飽和の（例えば、シクロアルケニル（cycloalkenyl）、シクロアルカジエニルなど）、または芳香族の環を指す。単環式炭素環は、3～7個の環原子、さらにより典型的には、5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系として配置された7～12個の環原子、あるいはビスクロ[5, 6]もしくは[6, 6]系またはスピロ縮合環として配置された9または10個の環原子を有する。単環式炭素環の非限定的例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、およびフェニルが挙げられる。ビスクロ炭素環の非限定的例として、ナフチル、テトラヒドロナフタレン（tetrahydronaphthalene）、およびデカリンが挙げられる。

30

40

【0046】

「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子に結合している水素原子の1個が本明細書に記載されているようなカルボシクリル基で置き換えられている非環式アルキル（alkyl）基を指す。カルボシクリルアルキル基の典型的ではあるが、非限定的な例として、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルが挙げられる。

【0047】

「アリールヘテロアルキル」は、水素原子（炭素原子またはヘテロ原子のいずれに結合していてもよい）が本明細書で定義されたようなアリール基で置き換えられている、本明

50

細書で定義されたようなヘテロアルキルを指す。アリール基は、ヘテロアルキル基の炭素原子に結合していても、ヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合していてもよいが、ただし、得られるアリールヘテロアルキル基は化学的に安定した部分を提供するものとする。例えば、アリールヘテロアルキル基は、一般式—アルキレン—O—アリール、—アルキレン—O—アルキレン—アリール、—アルキレン—NH—アリール、—アルキレン—NH—アルキレン—アリール、—アルキレン—S—アリール、—アルキレン—S—アルキレン—アリールなどを有することができる。加えて、上記一般式のアルキレン部分のいずれかは、本明細書で定義または例示された置換基のいずれかでさらに置換されていることができる。

【0048】

「ヘテロアリールアルキル」は、水素原子が本明細書で定義されたようなヘテロアリール基で置き換えられている、本明細書で定義されたようなアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキルの非限定的例として、—CH₂—ピリジニル、—CH₂—ピロリル、—CH₂—オキサゾリル、—CH₂—インドリル、—CH₂—イソインドリル、—CH₂—プリニル、—CH₂—フラニル、—CH₂—チエニル、—CH₂—ベンゾフラニル、—CH₂—ベンゾチオフェニル、—CH₂—カルバゾリル、—CH₂—イミダゾリル、—CH₂—チアゾリル、—CH₂—イソオキサゾリル、—CH₂—ピラゾリル、—CH₂—イソチアゾリル、—CH₂—キノリル、—CH₂—イソキノリル、—CH₂—ピリダジル、—CH₂—ピリミジル、—CH₂—ピラジル、—CH(CH₃)—ピリジニル、—CH(CH₃)—ピロリル、—CH(CH₃)—オキサゾリル、—CH(CH₃)—インドリル、—CH(CH₃)—イソインドリル、—CH(CH₃)—プリニル、—CH(CH₃)—フラニル、—CH(CH₃)—チエニル、—CH(CH₃)—ベンゾフラニル、—CH(CH₃)—ベンゾチオフェニル、—CH(CH₃)—カルバゾリル、—CH(CH₃)—イミダゾリル、—CH(CH₃)—チアゾリル、—CH(CH₃)—イソオキサゾリル、—CH(CH₃)—ピラゾリル、—CH(CH₃)—イソチアゾリル、—CH(CH₃)—キノリル、—CH(CH₃)—イソキノリル、—CH(CH₃)—ピリダジル、—CH(CH₃)—ピリミジル、—CH(CH₃)—ピラジルなどが挙げられる。

【0049】

「任意選択で置換されている」という用語は、式 I ~ I V の化合物の特定の部分への言及（例えば、任意選択で置換されているアリール基）の中で、すべての置換基が水素であるか、またはその部分の水素の 1 個もしくは複数、置換基、例えば、「置換（されている）」という定義の下に列挙されたものなどにより置き換えられていてもよい部分を指す。

【0050】

「任意選択で置き換えられている」という用語は、式 I ~ I V の化合物の特定の部分への言及（例えば、前記（C₁ ~ C₈）アルキルの炭素原子は、—O—、—S—、または—NR^a—で、任意選択で置き換えられていてもよい）の中で、（C₁ ~ C₈）アルキルのメチレン基の 1 つまたは複数、0、1 つ、2 つ、またはそれ超の特定された基（例えば、—O—、—S—、または—NR^a—）で置き換えられていてもよいことを意味する。

【0051】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン部分への言及の中の「非末端炭素原子（複数可）」という用語は、その部分の最初の炭素原子と、その部分の最後の炭素原子との間に介入する部分の炭素原子を指す。したがって、例として、ただしこれらに限定することなく、アルキル部分、—CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ またはアルキレン部分、—CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂—において、C* 原子は非末端炭素原子と考えられる。

【0052】

ある特定の Q および Q¹ の代替は、窒素酸化物、例えば、⁺N(O)(R) または ⁺N(O)(OR) などである。炭素原子に結合している、ここに示されているような窒素酸化物はまた、電荷分離基、例えば、

10

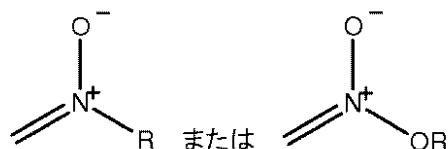
20

30

40

50

【化 2 4】



などでそれぞれ表すことができ、本発明を記載する目的のために、上述の表示と同等であることを意図する。

10

【0053】

「リンカー」または「連結する」とは、共有結合または原子の鎖を含む化学部分を意味する。リンカーとして、アルキルオキシの繰返し単位（例えばポリエチレンオキシ、PEG、ポリメチレンオキシ）およびアルキルアミノの繰返し単位（例えばポリエチレンアミノ、Jeffamine（商標））；ならびにスクシネート、スクシンアミド、ジグリコレート、マロネート、およびカプロアミドを含む二酸のエステルおよびアミドが挙げられる。

【0054】

「酸素連結している」「窒素連結している」「炭素連結している」「硫黄連結している」または「リン連結している」などの用語は、部分内の1種超の原子を使用することによって2つの部分間で結合が形成できる場合、その部分間に形成された結合が特定された原子を介することを意味する。例えば、窒素連結しているアミノ酸は、アミノ酸の酸素原子または炭素原子を介するよりもむしろ、アミノ酸の窒素原子を介して結合している。

20

【0055】

式I～IVの化合物の一部の実施形態では、Z¹またはZ²の1つまたは複数は、独立して、窒素連結している天然に存在するα-アミノ酸エステルの基である。天然に存在するアミノ酸の例として、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セレノシステイン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチンおよびタウリンが挙げられる。これらのアミノ酸のエステルは、置換基Rに対して記載されているもののいずれか、特にRが任意選択で置換されている（C₁～C₈）アルキルであるものを含む。

30

【0056】

「プリン」または「ピリミジン」塩基という用語は、これらに限定されないが、アデニン、N⁶-アルキルプリン、N⁶-アシルプリン（ここでアシルは、C(O)（アルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキル）である）、N⁶-ベンジルプリン、N⁶-ハロプリン、N⁶-ビニルプリン、N⁶-アセチレン性プリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ヒドロキシアルキルプリン、N⁶-アリルアミノプリン、N⁶-チオアリルプリン、N²-アルキルプリン、N²-アルキル-6-チオプリン、チミン、シトシン、5-フルオロシトシン、5-メチルシトシン、6-アザピリミジン（6-アザシトシンを含む）、2-および/または4-メルカプトピリミジン（mercaptopyrimidine）、ウラシル、5-ハロウラシル（5-フルオロウラシルを含む）、C⁵-アルキルピリミジン、C⁵-ベンジルピリミジン、C⁵-ハロピリミジン、C⁵-ビニルピリミジン、C⁵-アセチレン性ピリミジン、C⁵-アシルピリミジン、C⁵-ヒドロキシアルキルプリン、C⁵-アミドピリミジン、C⁵-シアノピリミジン、C⁵-5-ヨードピリミジン、C⁶-ヨード-ピリミジン、C⁵-Br-ビニルピリミジン、C⁶-Br-ビニルピリミジン（pyriniidine）、C⁵-ニトロピリミジン、C⁵-アミノ-ピリミジン、N²-アルキルプリン、N²-アルキル-6-チオプリン、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、およびピラゾロピリミジニルを含む。プリン塩基として、これらに限定され

40

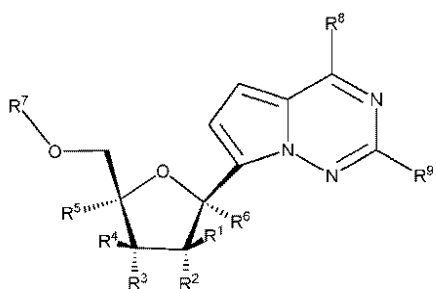
50

ないが、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、2,6-ジアミノプリン、および6-クロロプリンが挙げられる。プリンおよびピリミジン塩基は、塩基の窒素原子を介して、リボース糖、またはその類似体に連結している。塩基上の官能基の酸素および窒素基は、必要に応じてまたは所望する場合、保護することができる。適切な保護基は当業者には周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびt-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基、およびアシル基、例えば、アセチルおよびプロピオニル、メタンスルホニル、ならびにp-トルエンスルホニルなどが挙げられる。

【0057】

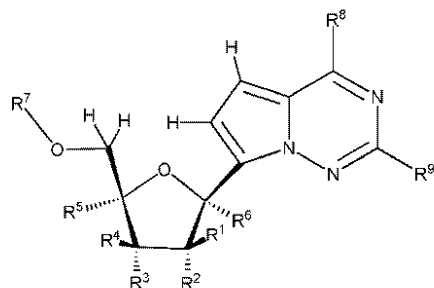
特に明記しない限り、式I～IVの化合物の炭素原子は、4の原子価を有することを意図する。炭素原子が、4の原子価を生成するのに十分な数の変数に結合していない一部の化学構造表示において、4の原子価を得るために必要とされる残りの炭素置換基は水素であると想定されるべきである。例えば、

【化25】



は、

【化26】



と同じ意味を有する。

【0058】

「保護基」は、官能基の特性または全体としての化合物の特性を遮蔽するまたは変化させる化合物の部分を目指す。保護基の化学的下位構造は、広く異なる。保護基の1つの機能は、親薬物物質の合成において中間体としての役目を果たすことである。化学的保護基および保護／脱保護のための戦略は当技術分野で周知である。「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991年を参照されたい。またProtective Groups in Organic Chemistry、Peter G. M. WutsおよびTheodora W. Greene、第4版、2006年も参照されたい。保護基は、多くの場合、ある特定の官能基の反応性を遮蔽して、所望の化学反応の効率を補助するため、例えば、

秩序化したおよび計画された形式で化学結合を作り、破壊するために利用される。化合物の官能基の保護は、保護された官能基の反応性に加えて、他の物理的特性、例えば、極性、親油性（疎水性）、および一般的分析用ツールで測定できる他の特性を変化させる。化学的に保護された中間体は、それ自体、生物活性があっても、または不活性であってもよい。「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ基（ -OH ）を保護するのに有用であるような保護基を指す。

【0059】

保護された化合物はまた、*in vitro*および*in vivo*で変化した特性、ある場合には、最適化された特性、例えば、細胞膜を介した通過および酵素的分解または隔離に対する耐性なども示すことができる。この役割において、意図する治療効果を有する、保護された化合物は、プロドラッグと呼ぶことができる。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグへと変換することであり、これによって、*in vivo*でのプロドラッグの変換の際に、親薬物が放出される。活性のあるプロドラッグは、親薬物よりさらに有効に吸収され得るので、プロドラッグは、*in vivo*で、親薬物より大きな効力を保有し得る。保護基は、化学的中间体の場合、*in vitro*で、またはプロドラッグの場合、*in vivo*で除去される。化学的な中间体では、脱保護後に生成する生成物、例えば、アルコールが生理学的に許容されるものであることはそれほど重要ではないが、ただし、一般的には、この生成物が薬理的に無害であれば、それはさらに望ましい。

【0060】

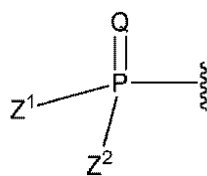
「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせできない特性という性質を有する分子を指すのに対して、「アキラル」という用語は、これらの鏡像パートナー上で重ね合わせできる分子を指す。

【0061】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0062】

「ジアステレオマー」は、2つまたはそれ超のキラル中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、反応性および生物学的特性を有する。例えば、式 I ~ I V の化合物は、 R^7 が、



であり、 Z^1 および Z^2 が異なる場合、キラルなリン原子を有し得る。 Z^1 または Z^2 のいずれかの少なくとも1つもまたキラル中心を有する場合、例えば、 Z^1 または Z^2 が窒素連結している、キラルな、天然に存在する α アミノ酸エステルである場合、分子内に2つのキラル中心が存在するので、式 I ~ I V の化合物はジアステレオマーとして存在することになる。本明細書に記載のすべてのこのようなジアステレオマーおよびこれらの使用は、本発明に包含される。ジアステレオマー混合物は、高分解能分析用手順により、例えば、電気泳動、結晶化および／またはクロマトグラフィーなどで分離することができる。ジアステレオマーは、異なる物理的特質、例えば、これらに限定されないが、溶解度、化学的安定性および結晶化度を有することができ、また異なる生物学的特性、例えば、これらに限定されないが、酵素的安定性、吸収および代謝安定性なども有することもできる。

【0063】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0064】

量に関連して使用される修飾語「約」は、述べられている値を含み、状況により決定づけられる意味を有する（例えば、特定の量の測定に関連する誤差の程度を含む）。

【0065】

「処置する」という用語は、本明細書で使用する場合、他に指摘されていない限り、このような用語が適用される障害もしくは状態、またはこのような障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状を逆転させる、軽減する、進行を阻害する、または予防することを意味する。「処置」という用語は、本明細書で使用する場合、「処置する」がすぐ上に定義されているように、処置するという行為を指す。

10

【0066】

「治療有効量」という用語とは、明細書で使用する場合、このような組成物が選択された投与経路により投与される際に、処置される対象の気道および肺の分泌物および組織、または代わりに、血流中に、所望のレベルの薬物を提供することによって、予測される生理学的応答または所望の生物学的効果を得るのに必要とされる本明細書に記載の組成物中に存在する式 I ~ I V の化合物の量である。正確な量は、多くの因子、例えば、式 I ~ I V の特定の化合物、組成物の比活性度、利用するデリバリーデバイス、組成物の物理的特徴、その意図される用途、ならびに患者の考慮事項、例えば、病態の重症度、患者の協力などに依存し、本明細書に提供されている情報に基づき、当業者により容易に判定することができる。

20

【0067】

「生理食塩水」という用語は、0.9% (w/v) NaCl を含有する水溶液を意味する。

【0068】

「高張生理食塩水」という用語は、0.9% (w/v) 超の NaCl を含有する水溶液を意味する。例えば、3% 高張生理食塩水は3% (w/v) NaCl を含有する。

【0069】

「反応混合物を形成する」は、少なくとも2つの異なる種を、これらが一緒に混合し、反応できるように接触させるプロセスを指す。しかし、得られる反応生成物は、加えられた試薬間の反応から直接、または加えられた試薬のうちの1つまたは複数の中間体（反応混合物中で生成することができる）から、生成することができることを理解されたい。

30

【0070】

「カップリング剤」は、2つの異なる化合物をカップリングすることが可能な剤を指す。カップリング剤は、触媒量または化学量論的であることができる。例えば、カップリング剤は、リチウムベースのカップリング剤またはマグネシウムベースのカップリング剤、例えば、グリニャール試薬などであることができる。例示的カップリング剤として、これらに限定されないが、 $n\text{-BuLi}$ 、 MgCl_2 、 $i\text{PrMgCl}$ 、 $t\text{BuMgCl}$ 、 PhMgCl またはこれらの組合せが挙げられる。

40

【0071】

「シラン」は、式 SiR_4 （式中、各 R 基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、または他のケイ素を含有する基であることができる）を有する、ケイ素を含有する基を指す。シランが別の化合物に連結している場合、シランは、「シリル」と呼ばれ、式 -SiR_3 を有する。

【0072】

「ハロシラン」は、ケイ素原子に連結している少なくとも1つのハロゲン基を有するシランを指す。代表的なハロシランは、式 ハロSiR_3 （式中、各 R 基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、または他のケイ素を含有する基であることができる）を有する。特定のハロシランとして、 $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_3$ 、および $\text{Cl-Si}(\text{C}$

50

$\text{H}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{Cl}$ が挙げられる。

【0073】

「非求核性塩基」は、電子供与体、ルイス塩基、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N，N-ジエチルアニリン、ピリジン、2，6-ルチジン、2，4，6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、およびキヌクリジンを含む窒素塩基などを指す。

【0074】

「脱離基」は、不均一結合の切断の間、結合電子対を維持する基を指す。例えば、脱離基は、求核置換反応中に容易に置き換えられる。適切な脱離基として、これらに限定されないが、塩化物、臭化物、メシレート、トシレート、トリフレート、4-ニトロベンゼン

10

【0075】

「脱保護剤」は、保護基を除去することが可能な任意の剤を指す。脱保護剤は、使用する保護基のタイプに依存することになる。代表的な脱保護剤は当技術分野で公知であり、Protective Groups in Organic Chemistry、Peter G. M. WutsおよびTheodora W. Greene、第4版、2006年に見出すことができる。

20

II. 化合物の調製

【0076】

本発明の化合物は、様々な手段で調製することができる。例えば、式Vの保護されたヌクレオシドは、適切なカップリング条件下での保護されたラクトンとヨード置換塩基との反応により調製することができる。次いで、部分的に保護されたヌクレオシドと適切なプロドラッグ部分との反応によりヌクレオシドをプロドラッグ部分で修飾することができ、続いて、保護基を除去することによって、本発明の化合物を生成し得る。

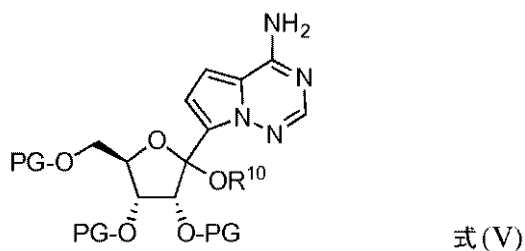
A. ヨード置換塩基を介したヌクレオシドの調製

【0077】

一実施形態では、本発明は、式Vの化合物：

【化28】

30

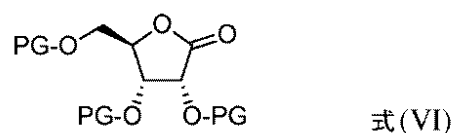


40

を調製する方法を提供する。

式Vの化合物を作製する方法は、カップリング剤、ハロシラン、式VIの化合物：

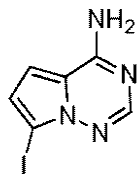
【化29】



および式VIIの化合物：

50

【化 3 0】



式(VII)

を有する反応混合物を、式Vの化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、各PGは、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の2つのPG基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{10} は、Hまたはシリル基であり、 R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである。

【0078】

式Vの化合物を作製する方法において、任意の適切なカップリング剤を使用することができる。カップリング剤は、リチウムカップリング剤、ナトリウムカップリング剤、マグネシウムカップリング剤、またはその他であることができる。例えば、カップリング剤は、脱プロトン化剤、例えば、 n -ブチルリチウム ($n\text{-BuLi}$)、水素化ナトリウム (NaH)、水素化アルミニウムリチウム (LAH または LiAlH_4)、およびその他などであることができる。カップリング剤はまた、マグネシウムベースのカップリング剤、例えば、これらに限定されないが、 MgCl_2 、 $i\text{PrMgCl}$ 、 $t\text{BuMgCl}$ 、 PhMgCl 、またはこれらの組合せであることもできる。一部の実施形態では、カップリング剤は、リチウムカップリング剤またはマグネシウムカップリング剤であることができる。一部の実施形態では、カップリング剤は、 $n\text{-BuLi}$ 、 MgCl_2 、 $i\text{PrMgCl}$ 、 $t\text{BuMgCl}$ 、 PhMgCl 、またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、カップリング剤は $n\text{-BuLi}$ であることができる。一部の実施形態では、カップリング剤は、 PhMgCl および $i\text{PrMgCl}$ であることができる。

【0079】

カップリング剤は任意の適切な量で存在することができる。例えば、カップリング剤は、式Vの化合物に対して少なくとも1.0当量 (mol/mol)、例えば、約1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量 (mol/mol)などの量で存在することができる。カップリング剤はまた、式Vの化合物に対して約1.0～約10.0当量 (mol/mol)、例えば、約1.0～約5.0当量 (mol/mol)、または約1.0～約2.0当量 (mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、カップリング剤は、式Vの化合物に対して約1.0～約5.0当量 (mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、カップリング剤は、式Vの化合物に対して約1.0～約2.0当量 (mol/mol)の量で存在することができる。

【0080】

式Vの化合物を作製する方法において、任意の適切なハロシランを、使用することができる。例えば、ハロシランは、フルオロシラン、クロロシラン、プロモシランまたはヨロシランであることができる。シラン部分は、任意の適切な置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはフェニルなどを有することができる。例示的なハロシランとして、これらに限定されないが、 $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_3$ 、または $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-Cl}$ が挙げられる。一部の実施形態では、ハロシランはクロロシランであることができる。一部の実施形態では、ハロシランは、 $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_3$ 、または $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-Cl}$ であることができる。一部の実施形態では、ハロシランは TMSCl であることができる。

【0081】

R¹⁰のシリル基は任意の適切な基であることができるが、ハロシランの選択に依存し得る。例えば、ハロシランがTMSClである場合、シリル基はトリメチルシリルであることができる。

【0082】

ハロシランは、任意の適切な量で存在することができる。例えば、ハロシランは、式Vの化合物に対して少なくとも1.0当量(mol/mol)例えば、約1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。ハロシランはまた、式Vの化合物に対して約1.0~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約1.0~約5.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、ハロシランは、式Vの化合物に対して約1.0~約5.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、ハロシランは、式Vの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

10

【0083】

ヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ官能基に対して適切な任意の保護基であることができる。代表的なヒドロキシ保護基として、これらに限定されないが、シラン、例えば、トリメチルシラン(TMS)、*t*-ブチルジメチルシラン(TBDMS)、または*t*-ブチルジフェニルシラン(TBDPS)など、エーテル、例えば、メチルメトキシ(MOM)、テトラヒドロピラン(THP)、*t*-ブチル、アリル、またはベンジルなど、およびエステル、例えば、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルなどが挙げられる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基は、トリメチルシラン(TMS)、*t*-ブチルジメチルシラン(TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシラン(TBDPS)、メチルメトキシ(MOM)、テトラヒドロピラン(THP)、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルであることができる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基はベンジルであることができる。

20

【0084】

隣接する炭素上のヒドロキシ基(1,2-ヒドロキシ基と呼ばれる)は、ジエーテルのケトンとの反応によりアセトニドと呼ばれる環状保護基を形成することができる。例示的なアセトニドとして、これらに限定されないがアセトニドおよびベンジリデンアセタールが挙げられる。一部の実施形態では、隣接する炭素上のヒドロキシ基のヒドロキシ保護基が合わされて、アセトニドを形成していてもよい。

30

【0085】

R¹⁹基がC₁~C₈アルキルである場合、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル(*buty*)、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セプチル(*septyl*)またはオクチルであることができる。一部の実施形態では、R¹⁹基はメチルであることができる。

【0086】

本発明の方法において、任意の適切な溶媒を使用することができる。代表的な溶媒として、これらに限定されないが、ペンタン、ペンタン類、ヘキサン、ヘキサン類、ヘプタン、ヘプタン類、石油エーテル、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、トリフルオロメチルベンゼン、ハロベンゼン、例えば、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、ジクロロベンゼンおよびジフルオロベンゼンなど、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはこれらの組合せが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランであることができる。

40

【0087】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約-78℃~約100℃、または約-50℃~約100℃、または約-25℃~

50

約 50℃、または約 -10℃～約 25℃、または約 0℃～約 20℃であることができる。
 一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 0℃～約 20℃であることができる。

【0088】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0089】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式 V の化合物を提供することができる。例えば、式 V の化合物は、少なくとも約 50%、55、60、65、70、75、80、85、90 または少なくとも約 95% の収率で調製することができる。

10

【0090】

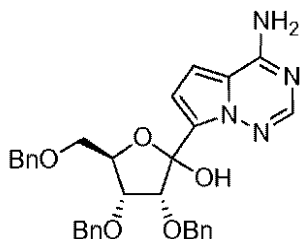
本発明の方法は、任意の適切な純度で式 V の化合物を提供することができる。例えば、式 V の化合物は、少なくとも約 90、95、96、97、98 または少なくとも約 99% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 V の化合物は、少なくとも 95% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 V の化合物は、少なくとも 98% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 V の化合物は、少なくとも 99% の純度で調製することができる。

【0091】

一部の実施形態では、本方法は、式 V の化合物：

【化 3 1】

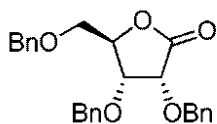
20



を調製することを含み、本方法は、TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、式 V I の化合物：

30

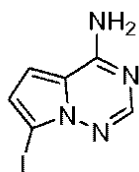
【化 3 2】



および式 V I I の化合物：

40

【化 3 3】



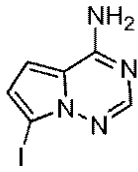
を有する反応混合物を、式 V の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

50

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態では、本発明は、化合物：

【化 3 4】



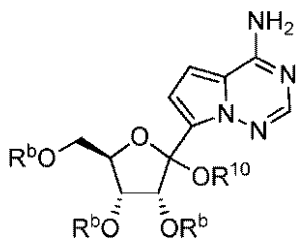
10

を提供する。

【 0 0 9 3 】

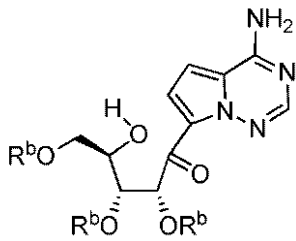
一部の実施形態では、本発明は、式 V - a または V - b の化合物：

【化 3 5】



式(V-a),

20

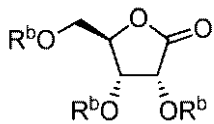


式(V-b)

30

を調製する方法を提供する。式 V - a または式 V - b の化合物を作製する方法は、脱プロトン化剤、シリル化剤、カップリング剤、添加物質、式 V I - a の化合物：

【化 3 6】

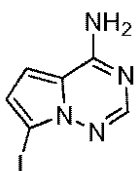


式(VI-a)

40

および式 V I I の化合物：

【化 3 7】



式(VII)

50

を有する反応混合物を、式V-aまたは式V-bの化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、各 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の2つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{10} は、Hまたはシリル基であり、 R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである。

【0094】

式V-aまたは式V-bの化合物を作製する方法において、任意の適切な脱プロトン化剤を使用することができる。脱プロトン化剤は、ナトリウム脱プロトン化剤、マグネシウムベースの脱プロトン化剤、リチウムベースの脱プロトン化剤、カリウムベースの脱プロトン化剤、またはその他であることができる。例えば、脱プロトン化剤は、水素化ナトリウム(NaH)、イソプロピルマグネシウムクロリド(iPrMgCl)、tert-ブチルマグネシウムクロリド(tBuMgCl)、フェニルマグネシウムクロリド(PhMgCl)、フェニルマグネシウムブロミド(PhMgBr)、ブチルリチウム(BuLi)、メチルリチウム(MeLi)、メチルマグネシウムクロリド(MeMgCl)、メチルマグネシウムブロミド(MeMgBr)、tert-ブチルリチウム(tBuLi)、イソプロピルリチウム(iPrLi)、フェニルリチウム(PhLi)、水素化リチウム(LiH)、水素化カリウム(KH)、エチルリチウム(EtLi)、エチルマグネシウムブロミド(EtMgBr)、エチルマグネシウムクロリド(EtMgCl)、プロピルリチウム(PrLi)、プロピルマグネシウムブロミド(PrMgBr)、プロピルマグネシウムクロリド(PrMgCl)、シクロヘキサンリチウム(cyHexLi)、シクロヘキサンマグネシウムブロミド(cyHexMgBr)、シクロヘキサンマグネシウムクロリド(cyHexMgCl)、またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、脱プロトン化剤はPhMgClであることができる。

【0095】

脱プロトン化剤は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、脱プロトン化剤は、式VIIの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。脱プロトン化剤はまた、式VIIの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、脱プロトン化剤は、式VIIの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、脱プロトン化剤は、式VIIの化合物の約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

【0096】

式V-aまたは式V-bの化合物を作製する方法において、任意の適切なシリル化剤を使用することができる。例えば、シリル化剤は、フルオロシラン、クロロシラン、プロモシランまたはヨードシランであることができる。例えば、シリル化剤は、三置換塩化シリル、三置換臭化シリル、三置換ヨウ化シリル、または三置換フッ化シリルであることができる。シリル部分は、任意の適切な置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはフェニルなどを有することができる。例示的なシリル化剤として、これらに限定されないが、 $Cl-Si(CH_3)_3$ 、 $Cl-Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2-Cl$ 、またはtert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)が挙げられる。一部の実施形態では、シリル化剤はクロロシランであることができる。一部の実施形態では、シリル化剤は、 $Cl-Si(CH_3)_3$ 、または $Cl-Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2-Cl$ であることができる。一部の実施形態では、シリル化剤はTMSClであることができる。

【0097】

R^{10} のシリル基は、任意の適切な基であることができるが、シリル化剤の選択に依存し得る。例えば、シリル化剤が $TMSCl$ である場合、シリル基はトリメチルシリルであることができる。

【0098】

シリル化剤は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、シリル化剤は、式 VI の化合物に対して、少なくとも 0.0 当量 (mol/mol)、例えば、約 0.0 、 0.1 、 0.5 、 1.0 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、または約 10.0 当量 (mol/mol) などの量で存在することができる。シリル化剤はまた、式 VI の化合物に対して、約 $0.0 \sim 10.0$ 当量 (mol/mol)、例えば、約 $0.0 \sim 3.0$ 当量 (mol/mol)、または約 $1.0 \sim 2.0$ 当量 (mol/mol) などの量で存在することができる。一部の実施形態では、シリル化剤は、式 VI の化合物に対して、約 $0.0 \sim 1.0$ 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。一部の実施形態では、シリル化剤は、式 VI の化合物に対して、約 $1.0 \sim 2.0$ 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。

10

【0099】

式 $V-a$ または式 $V-b$ の化合物を作製する方法において、任意の適切なカップリング剤を使用することができる。カップリング剤は、リチウムカップリング剤、マグネシウムベースの脱プロトン化剤、またはその他であることができる。例えば、カップリング剤は、 n -ブチルリチウム ($nBuLi$)、塩化マグネシウム ($MgCl_2$)、イソプロピルマグネシウムクロリド ($iPrMgCl$)、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム ($iPrMgCl-LiCl$)、 $tert$ -ブチルマグネシウムクロリド ($tBuMgCl$)、フェニルマグネシウムクロリド ($PhMgCl$)、メチルリチウム ($MeLi$)、メチルマグネシウムクロリド ($MeMgCl$)、メチルマグネシウムブロミド ($MeMgBr$)、 $tert$ -ブチルリチウム ($tBuLi$)、イソプロピルリチウム ($iPrLi$)、フェニルリチウム ($PhLi$)、水素化リチウム (LiH)、水素化カリウム (KH)、水素化ナトリウム (NaH)、エチルリチウム ($EtLi$)、エチルマグネシウムブロミド ($EtMgBr$)、エチルマグネシウムクロリド ($EtMgCl$)、プロピルリチウム ($PrLi$)、プロピルマグネシウムブロミド ($PrMgBr$)、プロピルマグネシウムクロリド ($PrMgCl$)、シクロヘキサンリチウム ($cycHexLi$)、シクロヘキサンマグネシウムブロミド ($cycHexMgBr$)、シクロヘキサンマグネシウムクロリド ($cycHexMgCl$)、またはこれらの組合せであることができる。一部の

20

30

【0100】

カップリング剤は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、カップリング剤は、式 VI の化合物に対して少なくとも 0.1 当量 (mol/mol)、例えば、約 0.1 、 0.5 、 1.0 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、または約 10.0 当量 (mol/mol) などの量で存在することができる。カップリング剤はまた、式 VI の化合物に対して約 $0.1 \sim 10.0$ 当量 (mol/mol)、例えば、約 $0.1 \sim 3.0$ 当量 (mol/mol)、または約 $1.0 \sim 2.0$ 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。一部の実施形態では、カップリング剤は、式 VI の化合物に対して約 $0.1 \sim 1.0$ 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。一部の実施形態では、カップリング剤は、式 VI の化合物に対して約 $1.0 \sim 2.0$ 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。

40

【0101】

式 $V-a$ または式 $V-b$ の化合物を作製する方法において、任意の適切な添加物質を使用することができる。一部の実施形態では、添加物質はルイス酸である。一部の実施形態では、添加物質は、 BF_3-OEt_2 、 $Sm(OTf)_3$ 、 $Sc(OTf)_3$ 、 $FeCl_3$ 、 $LiCl$ 、 $LiBr$ 、 $TiCl(OiPr)_3$ 、 $ScCl_3$ 、 $Bu_4NBr+LaCl_3-2LiCl$ 、 $nLaCl_3+mLiCl$ (式中、 m は $0.5 \sim 50$ であり、 n は $1 \sim 100$ である)、 $LaCl_3+2LiCl$ 、 $Sm(OTf)_3+LiCl$ 、 $SmCl_3$ 、

50

ビス〔2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル〕 エーテル、TMEDA、 NdCl_3 、 $\text{NdCl}_3 + \text{CsCl}$ 、 $n\text{NdCl}_3 + m\text{LiCl}$ (式中、 m は0.5~50であり、 n は1~100である)、 $\text{NdCl}_3 + 2\text{LiCl}$ 、 $\text{NdCl}_3 + \text{LiBr}$ 、 $\text{NdCl}_3 + \text{LiI}$ 、 NdBr_3 、 $\text{NdBr}_3 + \text{CsCl}$ 、 $n\text{NdBr}_3 + m\text{LiCl}$ (式中、 m は0.5~50であり、 n は1~100である)、 $\text{NdBr}_3 + 2\text{LiCl}$ 、 $\text{NdBr}_3 + \text{LiBr}$ 、 $\text{NdBr}_3 + \text{LiI}$ 、 $\text{Nd}(\text{OTf})_3$ 、 CeCl_3 、 $\text{CeCl}_3 + \text{CsCl}$ 、 $n\text{CeCl}_3 + m\text{LiCl}$ (式中、 m は0.5~50であり、 n は1~100である)、 $\text{CeCl}_3 + 2\text{LiCl}$ 、 $\text{CeCl}_3 + \text{LiBr}$ 、 $\text{CeCl}_3 + \text{LiI}$ 、 CeBr_3 、 $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ 、 YCl_3 、 $\text{YCl}_3 + \text{CsCl}$ 、 $n\text{YCl}_3 + m\text{LiCl}$ (式中、 m は0.5~50であり、 n は1~100である)、 $\text{YCl}_3 + 2\text{LiCl}$ 、 $\text{YCl}_3 + \text{LiBr}$ 、 $\text{YCl}_3 + \text{LiI}$ 、 YBr_3 、 $\text{YBr}_3 + \text{CsCl}$ 、 $n\text{YBr}_3 + m\text{LiCl}$ (式中、 m は0.5~50であり、 n は1~100である)、 $\text{YBr}_3 + 2\text{LiCl}$ 、 $\text{YBr}_3 + \text{LiBr}$ 、 $\text{YBr}_3 + \text{LiI}$ 、 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 、 LaCl_3 、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ 、 MgCl_2 、 TiCl_4 、 SnCl_4 、 AlCl_3 、 Bu_4NCl 、ジエチレングリコールジエチルエーテル (DGDE)、 $\text{DGDE} + \text{Bu}_4\text{NCl}$ 、 $\text{DGDE} + \text{Bu}_4\text{NBr}$ 、 $\text{DGDE} + \text{Bu}_4\text{NI}$ 、 CaCl_2 、 CaBr_2 、 CaI_2 、 $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ 、 YCl_3 、 $\text{YCl}_3 - 2\text{LiCl}$ 、 $\text{YCl}_3 - \text{LiCl}$ またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、添加物質は、 LiCl 、 $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ 、 CaCl_2 および MgCl_2 、 CeCl_3 、 LaCl_3 、またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、添加物質は、 YCl_3 、 CeCl_3 、 NdCl_3 、 LaCl_3 、またはこれらの組合せであることができる。

【0102】

添加物質は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、添加物質は、式VIIの化合物に対して少なくとも0.1当量 (mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量 (mol/mol) などの量で存在することができる。添加物質はまた、式VIIの化合物に対して約0.1~約10.0当量 (mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量 (mol/mol)、または約1.0~約2.0当量 (mol/mol) などの量で存在することができる。一部の実施形態では、添加物質は、式VIIの化合物に対して約0.1~1.0当量 (mol/mol) の量で存在することができる。一部の実施形態では、添加物質は、式VIIの化合物に対して約1.0~約2.0当量 (mol/mol) の量で存在することができる。

【0103】

一部の実施形態では、添加物質は $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ であり、式VIIの化合物に対して少なくとも0.1当量 (mol/mol)、例えば、約0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、または約2.0当量 (mol/mol) などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質は $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ であり、式VIIの化合物に対して約0~約2.0当量 (mol/mol)、例えば、約0~約0.3当量 (mol/mol)、または約0~約0.5当量 (mol/mol) などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質は $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ であり、式VIIの化合物に対して約0~0.5当量 (mol/mol) の量で存在する。一部の実施形態では、添加物質は $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ であり、式VIIの化合物に対して約0.5当量 (mol/mol) の量で存在する。

【0104】

一部の実施形態では、添加物質は CeCl_3 であり、式VIIの化合物に対して少なくとも0.1当量 (mol/mol)、例えば、約0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、または約2.0当量 (mol/mol) などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質は CeCl_3 であり、式VIIの化合物に対して約0~約2.0当量 (mol/mol)、例えば、約0~約0.3当量 (mol/mol)、または約0~約0.5当量 (mol/mol) などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質は CeCl_3 で

あり、式V I Iの化合物に対して約0～0.5当量(mol/mol)の量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はCeCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0.5当量(mol/mol)の量で存在する。

【0105】

一部の実施形態では、添加物質はNdCl₃であり、式V I Iの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、または約2.0当量(mol/mol)などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はNdCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0～約2.0当量(mol/mol)、例えば、約0～約0.3当量(mol/mol)、または約0～約0.5当量(mol/mol)などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はNdCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0～0.5当量(mol/mol)の量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はNdCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0.5当量(mol/mol)の量で存在する。

10

【0106】

一部の実施形態では、添加物質はYCl₃であり、式V I Iの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、または約2.0当量(mol/mol)などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はYCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0～約2.0当量(mol/mol)、例えば、約0～約0.3当量(mol/mol)、または約0～約0.5当量(mol/mol)などの量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はYCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0～0.5当量(mol/mol)の量で存在する。一部の実施形態では、添加物質はYCl₃であり、式V I Iの化合物に対して約0.5当量(mol/mol)の量で存在する。

20

【0107】

R¹⁹基がC₁～C₈アルキルである場合、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セブチルまたはオクチルであることができる。一部の実施形態では、R¹⁹基はメチルであることができる。

【0108】

R^b基がヒドロキシ保護基である場合、R^bは、Protective Groups in Organic Chemistry、Peter G. M. WutsおよびTheodora W. Greene、第4版、2006年に記載されている任意の実例の保護基であることができる。一部の実施形態では、R^b基はベンジルであることができる。一部の実施形態では、R^b基はTBSであることができる。

30

【0109】

ヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ官能基に対して適切な任意の保護基であることができる。代表的なヒドロキシ保護基として、これらに限定されないが、シラン、エーテル、エステル、またはその他が挙げられる。代表的なヒドロキシ保護基として、これらに限定されないがトリメチルシラン(TMS)、t-ブチルジメチルシラン(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシラン(TBDPS)、メチルメトキシ(MOM)、テトラヒドロピラン(THP)、t-ブチル、アリル、ベンジル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルが挙げられる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基は、トリメチルシラン(TMS)、t-ブチルジメチルシラン(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシラン(TBDPS)、メチルメトキシ(MOM)、テトラヒドロピラン(THP)、t-ブチル、アリル、ベンジル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルであることができる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基はTBSであることができる。

40

【0110】

隣接する炭素上のヒドロキシ基(1,2-ヒドロキシ基と呼ばれる)は、アルデヒド、アセタール、ケトンまたはケタールとの反応により、アセタールまたはケタールと呼ばれ

50

る環状保護基を形成することができる。例示的なアセタールおよびケタールとして、これらに限定されないが、ベンジリデンアセタールおよびアセトニドが挙げられる。一部の実施形態では、隣接する炭素上のヒドロキシ基のヒドロキシ保護基が合わされて、アセトニドを形成していてもよい。

【0111】

本発明の方法において任意の適切な溶媒を使用することができる。代表的溶媒として、これらに限定されないが、ペンタン、ペンタン類、ヘキサン、ヘキサン類、ヘプタン、ヘプタン類、石油エーテル、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、トリフルオロメチルベンゼン、ハロベンゼン、例えば、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、ジクロロベンゼンおよびジフルオロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、2-メチルテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン（1,4-ジオキサン）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ジイソプロピルエーテル、またはこれらの組合せなどが挙げられる。特定の実施形態では、溶媒は、THF、MeTHF、トルエン、THF+ジオキサン、THF+ピリジン、またはTHF+DCM、またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、溶媒はTHFであることができる。

10

【0112】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約-78℃～約100℃、または約-50℃～約100℃、または約-25℃～約50℃、または約-10℃～約25℃、または約0℃～約20℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は約0℃～約20℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は約-30℃～約-10℃であることができる。

20

【0113】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0114】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式V-aまたは式V-bの化合物を提供することができる。例えば、式V-aまたは式V-bの化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

30

【0115】

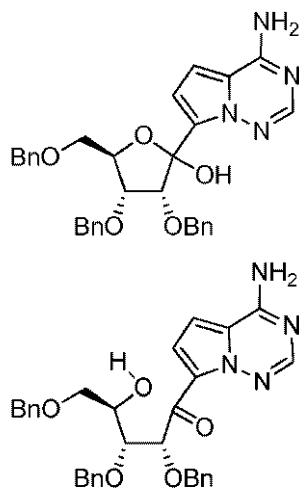
本発明の方法は、任意の適切な純度で式V-aまたは式V-bの化合物を提供することができる。例えば、式V-aまたは式V-bの化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V-aまたは式V-bの化合物は、少なくとも95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V-aまたは式V-bの化合物は、少なくとも98%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V-aまたは式V-bの化合物は、少なくとも99%の純度で調製することができる。

40

【0116】

一部の実施形態では、本方法は、式V-aまたは式V-bの化合物：

【化 3 8】

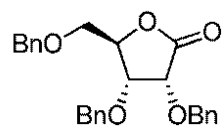


10

を調製することを含み、本方法は、 TMSCl 、 PhMgCl 、 iPrMgCl 、 $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ 、式 V I の化合物：

【化 3 9】

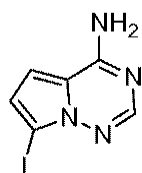
20



および式 V I I の化合物：

【化 4 0】

30

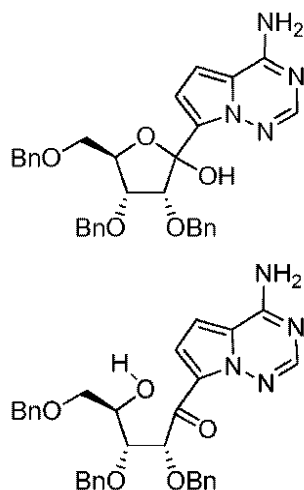


を有する反応混合物を、式 V - a または式 V - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

【0 1 1 7】

一部の実施形態では、本方法は、式 V - a または式 V - b の化合物：

【化 4 1】

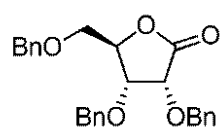


10

を調製することを含み、本方法は、 TMSCl 、 PhMgCl 、 iPrMgCl 、 CeCl_3 、式 V I の化合物：

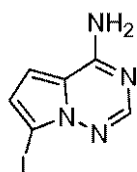
20

【化 4 2】



および式 V I I の化合物：

【化 4 3】



30

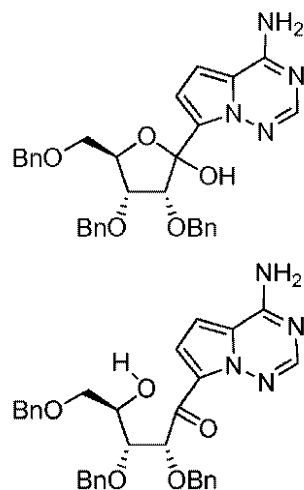
を有する反応混合物を、式 V - a または式 V - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

【0118】

一部の実施形態では、本方法は、式 V - a または式 V - b の化合物：

40

【化 4 4】

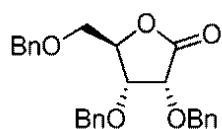


10

を調製することを含み、本方法は、 TMSCl 、 PhMgCl 、 iPrMgCl 、 NdCl_3 、式 V I の化合物：

【化 4 5】

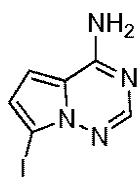
20



および式 V I I の化合物：

【化 4 6】

30



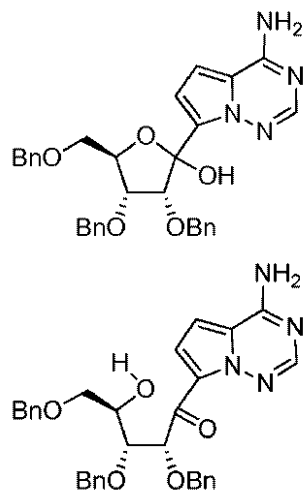
を有する反応混合物を、式 V - a または式 V - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

【0119】

40

一部の実施形態では、本方法は、式 V - a または式 V - b の化合物：

【化 4 7】

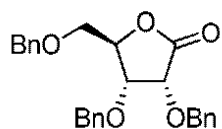


10

を調製することを含み、本方法は、 TMSCl 、 PhMgCl 、 iPrMgCl 、 YCl_3 、式 V I の化合物：

【化 4 8】

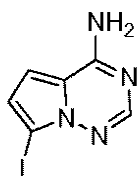
20



および式 V I I の化合物：

【化 4 9】

30



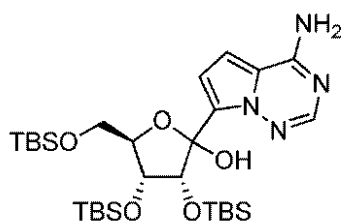
を有する反応混合物を、式 V - a または式 V - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

【0120】

一部の実施形態では、本方法は、式 V - a の化合物：

40

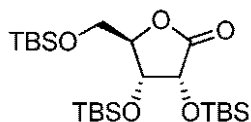
【化 5 0】



50

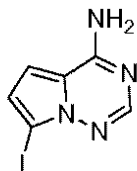
を調製することを含み、本方法は、 TMSCl 、 PhMgCl 、 iPrMgCl-LiCl 、 $\text{LaCl}_3-2\text{LiCl}$ 、式VIの化合物：

【化51】



および式VIIの化合物：

【化52】



10

を有する反応混合物を、式V-aの化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

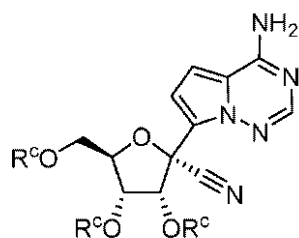
20

B. シアノヌクレオシドの調製

【0121】

一部の実施形態では、本発明は、式XIの化合物：

【化53】



式(XI)

30

(式中、 R^c は、Hもしくはヒドロキシ保護基であるか、または隣接する炭素上の2つの R^c が合わされて、 $-\text{C}(\text{R}^{19})_2$ 基を形成していてもよく、 R^{19} は、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルである)を調製する方法を提供する。

【0122】

R^{19} 基が $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルである場合、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セプチルまたはオクチルであることができる。一部の実施形態では、 R^{19} 基はメチルであることができる。

40

【0123】

R^c 基がヒドロキシ保護基である場合、ヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ官能基に対して適切な任意の保護基であることができる。代表的なヒドロキシ保護基として、これらに限定されないが、シラン、エーテル、エステル、またはその他が挙げられる。代表的なヒドロキシ保護基として、これらに限定されないがトリメチルシラン(TMS)、t-ブチルジメチルシラン(TBDMS)、t-ブチルジフェニルシラン(TBDPS)、メチルメトキシ(MOM)、テトラヒドロピラン(THP)、t-ブチル、アリル、ベンジル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルが挙げられる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基は、トリメチルシラン(TMS)、t-ブチルジメチルシラン(TBDMS)

50

、*t*-ブチルジフェニルシラン (TB DPS)、メチルーメトキシ (MOM)、テトラヒドロピラン (THP)、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルであることができる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基はベンジルであることができる。一部の実施形態では、ヒドロキシ保護基はTBSであることができる。

【0124】

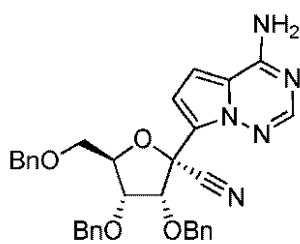
隣接する炭素上のヒドロキシ基 (1, 2-ヒドロキシ基と呼ばれる) は、アルデヒド、アセタール、ケトンまたはケタールとの反応により、アセタールまたはケタールと呼ばれる環状保護基を形成することができる。例示的なアセタールおよびケタールとして、これらに限定されないが、ベンジリデンアセタールおよびアセトニドが挙げられる。一部の実施形態では、隣接する炭素上のヒドロキシ基のヒドロキシ保護基が合わされて、アセトニドを形成していてもよい。

10

【0125】

一部の実施形態では、本発明は、式XI-aの化合物：

【化54】

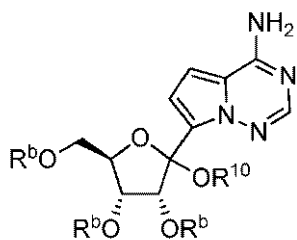


式(XI-a)

20

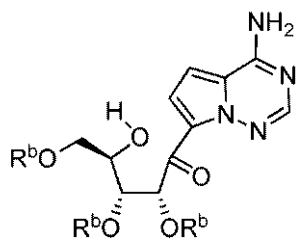
を調製する方法であって、シアン化剤、ルイス酸、プレンステッド酸、溶媒、および式V-aまたはV-bの化合物：

【化55】



式(V-a),

30



式(V-b)

40

を有する反応混合物を、式XI-aの化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の2つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2$ 基を形成していてもよく、 R^{10} はHまたはシリル基であり、 R^{19} はH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法を提供する。

【0126】

50

式X I - aの化合物を作製する方法において、任意の適切なシアン化剤を使用することができる。例えば、シアン化剤は、TMS CN、TBS CN、TES CN、HCN、KCN、NaCN、4-トルエンスルホニルシアニド、CuCN、CuCn * LiCl、LiCN、Zn(CN)₂、K₄[Fe(CN)₆]、シアン化テトラブチルアンモニウム、シアン化テトラメチルアンモニウム(tetramethylammonium cyanide)、シアン化テトラエチルアンモニウム、シアン化テトラブチルアンモニウム(独立して、Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、tertBu、Pent、Hexであるアルキルを有するシアン化テトラアルキルアンモニウムを含む)、シアン化トリブチルスズ(tributyltin cyanide)、シアン化トリメチルスズ、シアン化トリエチルスズ、シアン化トリプロピルスズ(独立して、Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、tertBu、Pent、Hexであるアルキルを有する、シアン化トリアルキルスズを含む)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリルまたはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、シアン化剤はTMS CNであることができる。

10

【0127】

シアン化剤は任意の適切な量で存在することができる。例えば、シアン化剤は、式V - aまたは式V - bの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。シアン化剤はまた、式V - aまたは式V - bの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、シアン化剤は、式V - aまたは式V - bの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、シアン化剤は、式V - aまたは式V - bの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

20

【0128】

式X I - aの化合物を作製する方法において、任意の適切なルイス酸を使用することができる。例えば、ルイス酸は、TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-トルエンスルホニルクロリド(toluenesulfonylchloride)、ベンゼンスルホニルクロリド(benzenesulfonylchloride)、4-トルエンスルホニルトリフレート、ベンゼンスルホニルトリフレート、メチルスルホニルクロリド、メチルスルホン酸無水物、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄；またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、ルイス酸はTMSOTfであることができる。一部の実施形態では、式X I - aの化合物を作製する方法においてルイス酸の代わりに以下を使用することができる：ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゼンスルホン酸、HCl、4-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロベンゾール酸、メチルスルホン酸(methylsulfonic acid)、硫酸、リン酸、HBr、酢酸、ギ

30

40

50

酸、H I；またはこれらの組合せ。

【0129】

ルイス酸は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、ルイス酸は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して少なくとも0.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。ルイス酸はまた、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約0.0～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、ルイス酸は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約0.0～1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、ルイス酸は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

10

【0130】

式XI-aの化合物を作製する方法において、任意の適切なブレンステッド酸を使用することができる。例えば、ブレンステッド酸は、TFA、ベンゼンスルホン酸、HCl、4-トルエンスルホン酸、トリフル酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロ安息香酸、メチルスルホン酸、硫酸、リン酸、HBr、酢酸、ギ酸、HI、トリフルオロメチルスルホン酸、4-フルオロ安息香酸、ピバル酸、HBF₄、硝酸、4-クロロ安息香酸、ペンタフルオロフェノール、HPF₆、カンファースルホン酸またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、ブレンステッド酸はTFAであることができる。

20

【0131】

ブレンステッド酸は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、ブレンステッド酸は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して少なくとも約0.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。ブレンステッド酸はまた、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約0.0～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約0.0～約1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

30

【0132】

式XI-aの化合物を作製する方法において、任意の適切な溶媒を使用することができる。例えば、溶媒は、DCM、THF、MeTHF、Et₂O、MeCN、EtCN、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、フルオロベンゼン(fluorobenzene)、メタノール、エタノール、2-プロパノール、プロパノール、ブタノール、MTBE、EtOAc、iPrOAc、Me₂O、(TMS)₂O、アセトン、2-ブタノン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジグリム、ジオキサン、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メチルイソブチルケトン、DMAc、DMF、NMP、DMSO；またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、溶媒はDCMであることができる。

40

【0133】

溶媒は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、溶媒は、式V-aまたは式V-bの化合物に対して少なくとも0.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0、0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。溶媒はまた、式V-aまたは式V-bの化合物に対して約0.0～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式V-aまたは式V-bの

50

化合物に対して約 0.1 ～ 約 1.0 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式 V-a または式 V-b の化合物に対して約 1.0 ～ 約 2.0 当量 (mol/mol) の量で存在することができる。

【0134】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約 -150°C ～ 約 0°C 、または約 -120°C ～ 約 0°C 、または約 -100°C ～ 約 0°C 、または約 -100°C ～ 約 -50°C 、または約 -100°C ～ 約 -70°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 -120°C ～ 約 -70°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 -120°C ～ 約 -100°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 -80°C ～ 約 -30°C であることができる。

10

【0135】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0136】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式 XI-a の化合物を提供することができる。例えば、式 XI-a の化合物は、少なくとも約 50%、55、60、65、70、75、80、85、90 または少なくとも約 95% の収率で調製することができる。

【0137】

本発明の方法は、任意の適切な純度で式 XI-a の化合物を提供することができる。例えば、式 XI-a の化合物は、少なくとも約 90、95、96、97、98 または少なくとも約 99% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 XI-a の化合物は、少なくとも約 95% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 XI-a の化合物は、少なくとも約 98% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 XI-a の化合物は、少なくとも約 99% の純度で調製することができる。

20

【0138】

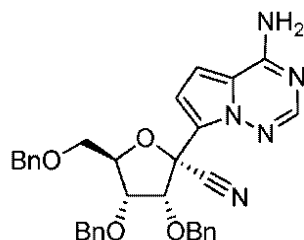
一部の実施形態では、本発明の方法は、バッチモードプロセスとして実施することができる。一部の実施形態では、本発明の方法は、フロープロセスとして実施することができる。

30

【0139】

一部の実施形態では、本方法は、式 XI-a の化合物：

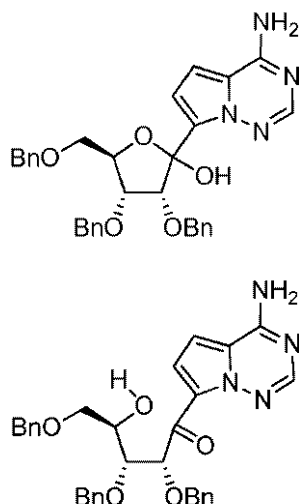
【化 56】



40

を調製することを含み、本方法は、TFA、TMSCN、TMSOTf および式 V-a または式 V-b の化合物：

【化 5 7】



10

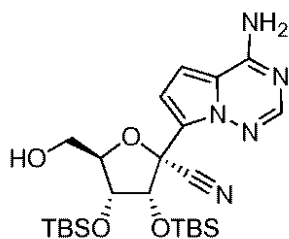
を有する反応混合物を、式 X I - a の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。特定の実施形態では、式 X I - a を調製する方法は、約 -120°C ~ 約 20°C の間で実施される。別の実施形態では、式 X I - a を調製する方法は、約 -120°C ~ 約 0°C の間で実施される。別の実施形態では、式 X I - a を調製する方法は、約 -40°C ~ 約 -20°C の間で実施される。

20

【0140】

一部の実施形態では、本発明は、式 X I - a ² の化合物：

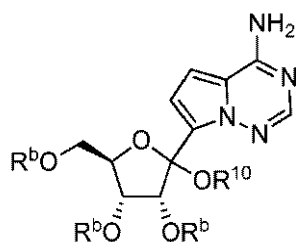
【化 5 8】

式(XI-a²)

30

を調製する方法であって、シアン化剤、ルイス酸、プレンステッド酸、溶媒、および式 V - a の化合物：

【化 5 9】



式(V-a)

40

を有する反応混合物を、式 X I - a ² の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、あるいは、隣接する炭素上の 2 つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2$ 基を形成していてもよく、 R^{10} は

50

Hまたはシリル基であり、 R^{19} はH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法を提供する。

【0141】

式XI-a²の化合物を作製する方法において、任意の適切なシアニ化剤を使用することができる。例えば、シアニ化剤は、TMSCN、TBSCN、TESCN、HCN、KCN、NaCN、4-トルエンスルホニルシアニド、CuCN、 $CuCN^*LiCl$ 、LiCN、 $Zn(CN)_2$ 、 $K_4[Fe(CN)_6]$ 、シアニ化テトラブチルアンモニウム、シアニ化テトラメチルアンモニウム、シアニ化テトラエチルアンモニウム、シアニ化テトラブチルアンモニウム（独立して、Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、tertBu、Pent、Hexであるアルキルを有するシアニ化テトラアルキルアンモニウムを含む）、シアニ化トリブチルスズ、シアニ化トリメチルスズ、シアニ化トリエチルスズ、シアニ化トリプロピルスズ（独立して、Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、tertBu、Pent、Hexであるアルキルを有する、シアニ化トリアルキルスズを含む）、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンニトリルまたはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、シアニ化剤はTMSCNであることができる。

10

【0142】

シアニ化剤は任意の適切な量で存在することができる。例えば、シアニ化剤は、式V-aの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。シアニ化剤はまた、式V-aの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、シアニ化剤は、式V-aの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、シアニ化剤は、式V-aの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

20

【0143】

式XI-a²の化合物を作製する方法において、任意の適切なルイス酸を使用することができる。例えば、ルイス酸は、TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-トルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、4-トルエンスルホニルトリフレート、ベンゼンスルホニルトリフレート、メチルスルホニルクロリド、メチルスルホン酸無水物、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄；またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、ルイス酸はTMSOTfであることができる。一部の実施形態では、式XI-a²の化合物を作製する方法においてルイス酸の代わりに以下を使用することができる：ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゼンスルホン酸、HCl、4-トルエンスルホン酸、トリフル酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロベンゾール酸、メチルスルホン酸、硫酸、リン酸、HBr、酢酸、ギ酸、HI；またはこれらの組合せ。

30

40

50

【0144】

ルイス酸は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、ルイス酸は、式V-aの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。ルイス酸はまた、式V-aの化合物に対して約0.1～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、ルイス酸は、式V-aの化合物に対して約0.1～1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、ルイス酸は、式V-aの化合物に対して約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

10

【0145】

式XI-a²の化合物を作製する方法において、任意の適切なブレンステッド酸を使用することができる。例えば、ブレンステッド酸は、TFA、ベンゼンスルホン酸、HCl、4-トルエンスルホン酸、トリフル酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロ安息香酸、メチルスルホン酸、硫酸、リン酸、HBr、酢酸、ギ酸、HI、トリフルオロメチルスルホン酸、4-フルオロ安息香酸、ピバル酸、HBF₄、硝酸、4-クロロ安息香酸、ペンタフルオロフェノール、HPF₆、カンファースルホン酸またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、ブレンステッド酸はTFAであることができる。

20

【0146】

ブレンステッド酸は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、ブレンステッド酸は、式V-aの化合物に対して少なくとも約0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。ブレンステッド酸はまた、式V-aの化合物に対して約0.1～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、式V-aの化合物に対して約0.1～約1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、ブレンステッド酸は、式V-aの化合物に対して約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

30

【0147】

式XIまたはXI-a²の化合物を作製する方法において、任意の適切な溶媒を使用することができる。例えば、溶媒は、DCM、THF、MeTHF、Et₂O、MeCN、EtCN、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、フルオロベンゼン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、プロパノール、ブタノール、MTBE、EtOAc、iPrOAc、Me₂O、(TMS)₂O、アセトン、2-ブタノン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジグリム、ジオキサソ、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メチルイソブチルケトン、DMAc、DMF、NMP、DMSO；またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、溶媒はDCMであることができる。

40

【0148】

溶媒は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、溶媒は、式V-aの化合物に対して少なくとも0.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0、0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。溶媒はまた、式V-aの化合物に対して約0.0～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式V-aの化合物に対して約0.1～約1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式V-aの化合物に対して約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

50

【0149】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約 -150°C ～約 0°C 、または約 -120°C ～約 0°C 、または約 -100°C ～約 0°C 、または約 -100°C ～約 -50°C 、または約 -100°C ～約 -70°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 -120°C ～約 -70°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 -120°C ～約 -100°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 -80°C ～約 -30°C であることができる。

【0150】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

10

【0151】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式XI-a²の化合物を提供することができる。例えば、式XI-a²の化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

【0152】

本発明の方法は、任意の適切な純度で式XI-a²の化合物を提供することができる。例えば、式XI-a²の化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式XI-a²の化合物は、少なくとも約95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式XI-a²の化合物は、少なくとも約98%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式XI-a²の化合物は、少なくとも約99%の純度で調製することができる。

20

【0153】

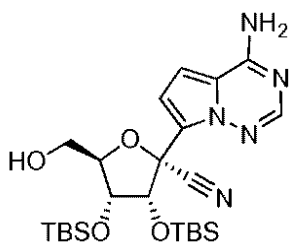
一部の実施形態では、本発明の方法は、バッチモードプロセスとして実施することができる。一部の実施形態では、本発明の方法は、フロープロセスとして実施することができる。

【0154】

一部の実施形態では、本方法は、式XI-a²の化合物：

【化60】

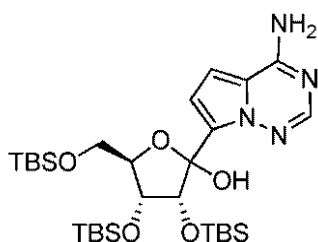
30



を調製することを含み、本方法は、TFA、TMSCN、TMSOTfおよび式Vaの化合物：

40

【化61】



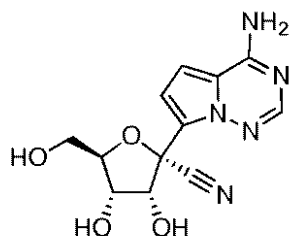
50

を有する反応混合物を、式 X I - a ² の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。特定の実施形態では、式 X I - a ² を調製する方法は、約 - 1 2 0 °C ~ 約 2 0 °C の間で実施される。別の実施形態では、式 X I - a ² を調製する方法は、約 - 1 2 0 °C ~ 約 0 °C の間で実施される。別の実施形態では、式 X I - a ² を調製する方法は、約 - 4 0 °C ~ 約 - 2 0 °C の間で実施される。

【 0 1 5 5 】

一部の実施形態では、本発明は、式 X I - b の化合物：

【化 6 2】



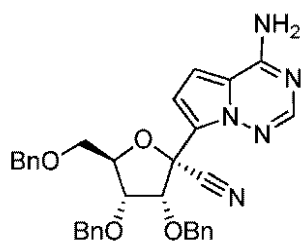
式(XI-b)

10

を調製する方法を提供し、本方法は、ルイス酸、塩基、溶媒、濾過剤、および式 X I - a の化合物

20

【化 6 3】



式(XI-a)

30

を有する反応混合物を、式 X I - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。

【 0 1 5 6 】

式 X I - b の化合物を作製する方法において、任意の適切なルイス酸を使用することができる。例えば、ルイス酸は、TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-トルエンスルホンクロリド、ベンゼンスルホンクロリド、4-トルエンスルホントリフレート、ベンゼンスルホントリフレート、メチルスルホンクロリド、メチルスルホン酸無水物、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄；またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では

40

50

、ルイス酸は BCl_3 であることができる。一部の実施形態では、式XI-bの化合物を作製する方法においてルイス酸の代わりに以下を使用することができる：ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゼンスルホン酸、 HCl 、4-トルエンスルホン酸、トリフル酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロベンゾール酸、メチルスルホン酸、硫酸、リン酸、 HBr 、酢酸、ギ酸、 HI ；またはこれらの組合せ。

【0157】

ルイス酸は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、ルイス酸は、式XI-aの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。ルイス酸はまた、式XI-aの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、ルイス酸は、式XI-aの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、ルイス酸は、式XI-aの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

【0158】

式XI-bの化合物を作製する方法において、任意の適切な塩基を使用することができる。例えば、塩基は($\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル) $_3\text{N}$ であることができる。一部の実施形態では、塩基は Et_3N であることができる。

【0159】

塩基は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、塩基は、式XI-aの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。塩基はまた、式XI-aの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、塩基は、式XI-aの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、塩基は、式XI-aの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

【0160】

式XI-bの化合物を作製する方法において、任意の適切な溶媒を使用することができる。例えば、溶媒は、 MeOH 、 DCM 、 THF 、 MeTHF 、 Et_2O 、 MeCN 、 EtCN 、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、フルオロベンゼン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、プロパノール、ブタノール、 MTBE 、 EtOAc 、 iPrOAc 、 Me_2O 、 $(\text{TMS})_2\text{O}$ 、アセトン、2-ブタノン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジグリム、ジオキサン、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メチルイソブチルケトン、 DMAc 、 DMF 、 NMP 、 DMSO ；またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、溶媒は MeOH であることができる。

【0161】

溶媒は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、溶媒は、式XI-aの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。溶媒はまた、式XI-aの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式XI-aの化合物に対して約0.1~約1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式XI-aの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

【0162】

式X I - bの化合物を作製する方法において、任意の適切な濾過剤を使用することができる。例えば、濾過剤は、シリカゲル、C e l l i t e（登録商標）またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、濾過剤はC e l l i t e（登録商標）であることができる。

【0163】

濾過剤は任意の適切な量で存在することができる。例えば、濾過剤は、式X I - aの化合物に対して少なくとも0.1当量（mol/mol）、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量（mol/mol）などの量で存在することができる。濾過剤はまた、式X I - aの化合物に対して約0.1～約10.0当量（mol/mol）、例えば、約0.1～約3.0当量（mol/mol）、または約1.0～約2.0当量（mol/mol）などの量で存在することができる。一部の実施形態では、濾過剤は、式X I - aの化合物に対して約0.1～約1.0当量（mol/mol）の量で存在することができる。一部の実施形態では、濾過剤は、式X I - aの化合物に対して約1.0～約2.0当量（mol/mol）の量で存在することができる。

10

【0164】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約-50℃～約0℃、または約-40℃～約0℃、または約-30℃～約0℃、または約-20℃～約0℃、または約-20℃～約-10℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約-30℃～約0℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約-20℃～約-10℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約-25℃～約-15℃であることができる。

20

【0165】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0166】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式X I - bの化合物を提供することができる。例えば、式X I - bの化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

30

【0167】

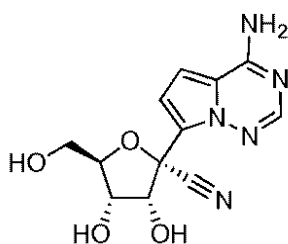
本発明の方法は、任意の適切な純度で式X I - bの化合物を提供することができる。例えば、式X I - bの化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式X I - bの化合物は、少なくとも約95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式X I - bの化合物は、少なくとも約98%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式X I - bの化合物は、少なくとも約99%の純度で調製することができる。

【0168】

一部の実施形態では、本発明は、式X I - bの化合物：

40

【化64】

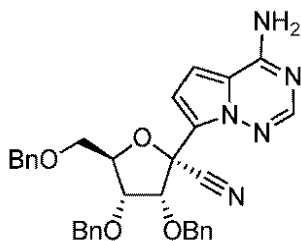


式(XI-b)

50

を調製する方法を提供し、本方法は、 BCl_3 、 Et_2N 、 MeOH 、 Celite （登録商標）、および式 XI-a の化合物

【化 6 5】



式(XI-a)

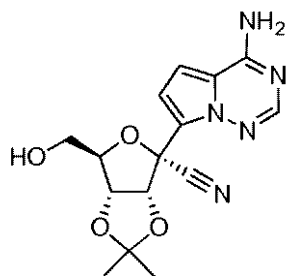
10

を有する反応混合物を、式 XI-b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。特定の実施形態では、式 XI-b を調製する方法は、約 -30°C ～ 約 0°C の間で実施される。別の実施形態では、式 XI を調製する方法は、約 -20°C ～ 約 0°C の間で実施される。

【0169】

一部の実施形態では、本発明は、式 XI-c の化合物：

【化 6 6】

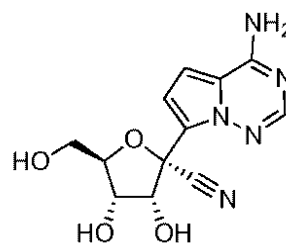


式(XI-c)

30

を調製する方法であって、溶媒、試薬、酸、および式 XI-b の化合物

【化 6 7】



式(XI-b)

40

を有する反応混合物を、式 XI-c の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む、方法を提供する。

【0170】

式 XI-c の化合物を作製する方法において、任意の適切な溶媒を使用することができる。例えば、溶媒は、アセトン、 MeOH 、 DCM 、 THF 、 MeTHF 、 Et_2O 、 MeCN 、 EtCN 、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、フルオロベンゼン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、プロパノール、ブタノール、 MTBE 、 EtOAc 、 iPrOAc 、 Me_2O 、 $(\text{TMS})_2\text{O}$ 、アセトン、2-ブタノン

50

、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジグリム、ジオキサン、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、メチルイソブチルケトン、DMAc、DMF、NMP、DMSOまたはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、溶媒はアセトンであることができる。

【0171】

溶媒は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、溶媒は、式XI-bの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。溶媒はまた、式XI-bの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式XI-bの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、溶媒は、式XI-bの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

10

【0172】

式XI-cの化合物を作製する方法において、任意の適切な試薬を使用することができる。例えば、試薬は、2, 2-ジメトキシプロパン、アセトン、2-メトキシプロペン、2, 2-ジエチルプロパン、2-エトキシプロペン、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサンまたはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、試薬は2, 2-ジメトキシプロパンであることができる。

20

【0173】

試薬は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、試薬は、式XI-bの化合物に対して少なくとも0.1当量(mol/mol)、例えば、約0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。試薬はまた、式XI-bの化合物に対して約0.1~約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.1~約3.0当量(mol/mol)、または約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、試薬は、式XI-bの化合物に対して約0.1~1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、試薬は、式XI-bの化合物に対して約1.0~約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

30

【0174】

式XI-cの化合物を作製する方法において、任意の適切な酸を使用することができる。例えば、酸は、TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-トルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、4-トルエンスルホニルトリフレート、ベンゼンスルホニルトリフレート、メチルスルホニルクロリド、メチルスルホン酸無水物、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゼンスルホン酸、HCl、4-トルエンスルホン酸、トリフル酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロベンゾール酸、メチルスルホン酸、硫酸、リン酸

40

50

、HBr、酢酸、ギ酸、HI、TFA、ベンゼンスルホン酸、HCl、4-トルエンスルホン酸、トリフル酸、トリフルオロ酢酸、4-ニトロ安息香酸、メチルスルホン酸、硫酸、リン酸、HBr、酢酸、ギ酸、HI、トリフルオロメチルスルホン酸、4-フルオロ安息香酸、ピバル酸、 HBF_4 、硝酸、4-クロロ安息香酸、ペンタフルオロフェノール、 HPF_6 、カンファースルホン酸またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、酸は硫酸であることができる。

【0175】

酸は、任意の適切な量で存在することができる。例えば、酸は、式XI-bの化合物に対して少なくとも0.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10.0当量(mol/mol)などの量で存在することができる。酸はまた、式XI-bの化合物に対して約0.0～約10.0当量(mol/mol)、例えば、約0.0～約3.0当量(mol/mol)、または約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、酸は、式XI-bの化合物に対して約0.0～1.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。一部の実施形態では、酸は、式XI-bの化合物に対して約1.0～約2.0当量(mol/mol)の量で存在することができる。

【0176】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約 -50°C ～約 50°C 、または約 0°C ～約 50°C 、または約 0°C ～約 40°C 、または約 0°C ～約 30°C 、または約 0°C ～約 25°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は約 0°C ～約 23°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 0°C ～約 25°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 0°C ～約 30°C であることができる。

【0177】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0178】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式XI-cの化合物を提供することができる。例えば、式XI-cの化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

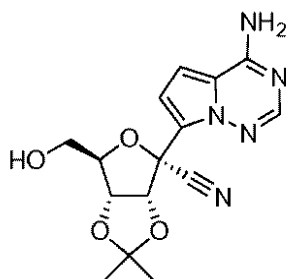
【0179】

本発明の方法は、任意の適切な純度で式XI-cの化合物を提供することができる。例えば、式XI-cの化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式XI-bの化合物は、少なくとも約95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式XI-bの化合物は、少なくとも約98%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式XI-bの化合物は、少なくとも約99%の純度で調製することができる。

【0180】

一部の実施形態では、本方法は、式XI-cの化合物：

【化68】



10

20

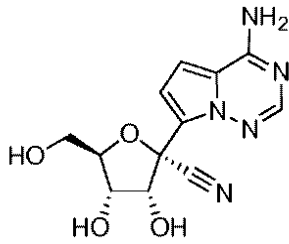
30

40

50

を調製することを含み、本方法は、アセトン、2,2-ジメトキシプロパン、硫酸、および式X I - b の化合物

【化 6 9】



10

を有する反応混合物を、式X I - c の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む。特定の実施形態では、式X I - c を調製する方法は、約0℃～約30℃の間で実施される。別の実施形態では、式X I を調製する方法は、約10℃～約30℃の間で実施される。

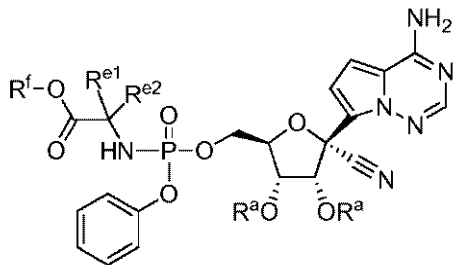
C. プロドラッグ部分の添加

【0181】

本発明はまた、本発明の化合物を得るために、プロドラッグ部分をヌクレオシドにカップリングする方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、式V I I I の化合物：

20

【化 7 0】

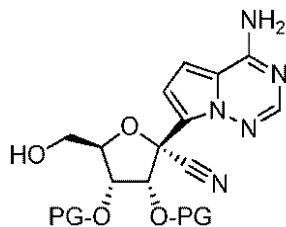


式(VIII)

30

を調製する方法であって、カップリング剤、非求核性塩基、式I X の化合物：

【化 7 1】

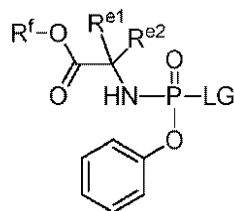


式(IX)

40

および式X の化合物：

【化 7 2】



式(X)

10

を含む反応混合物を、式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、各 R^a は、H または PG であり、各 PG 基はヒドロキシ保護基であるか、または両方の PG 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ を形成し、 R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはベンジルであり、 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、LG は脱離基である、方法を提供する。

【0182】

式 V の化合物を作製する方法に関して上に記載されているように、式 V I I I の化合物を作製する方法において、任意の適切なカップリング剤を使用することができる。一部の実施形態では、カップリング剤はマグネシウムカップリング剤であることができる。一部の実施形態では、カップリング剤は $MgCl_2$ 、 $iPrMgCl$ 、 $tBuMgCl$ 、 $PhMgCl$ 、またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、カップリング剤は $MgCl_2$ であることができる。

20

【0183】

式 V I I I の化合物を作製する方法において、任意の適切な非求核性塩基を使用することができる。代表的な非求核性塩基として、これらに限定されないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、およびキヌクリジンが挙げられる。一部の実施形態では、非求核性塩基はジ-イソプロピルエチルアミン (D I P E A) であることができる。

30

【0184】

保護基 PG は、式 V の化合物を作製する方法に関して上に記載されているような任意の適切なヒドロキシ保護基であることができる。例示的な保護基 PG は、ベンジルであることができるか、または PG 基が合わされてアセトニドを形成することができる。例示的なアセトニドとして、これらに限定されないがアセトニドおよびベンジリデンアセタールが挙げられる。一部の実施形態では、隣接する炭素上のヒドロキシ基のヒドロキシ保護基が合わされて、アセトニドを形成していてもよい。一部の実施形態では、PG 基は合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ を形成する。一部の実施形態では、各 R^a は保護基 PG であり、PG 基が合わされて、 $-C(Me)_2-$ を形成する。

40

【0185】

R^e 基が $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合、各 R^e は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セブチルまたはオクチルであることができる。一部の実施形態では、各 R^e 基はメチルであることができる。

【0186】

R^f 基が $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合、 R^f は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セブチルまたはオクチルであることができる。一部の実施形態では、 R^f 基は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブ

50

チル、またはイソヘキシルであることができる。R^f基がC₃～C₆シクロアルキルである場合、R^fはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであることができる。一部の実施形態では、R^fは、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであることができる。

【0187】

R¹⁹基がC₁～C₈アルキルである場合、R¹⁹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セプチルまたはオクチルであることができる。一部の実施形態では、R¹⁹基はメチルであることができる。

【0188】

脱離基は任意の適切な脱離基であることができる。適切な脱離基LGとして、これらに限定されないが、塩化物、臭化物、メシレート、トシレート、トリフレート、4-ニトロベンゼンスルホネート、4-クロロベンゼンスルホネート、4-ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシなどが挙げられる。一部の実施形態では、脱離基LGは、4-ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシであることができる。一部の実施形態では、脱離基LGは4-ニトロフェノキシであることができる。

【0189】

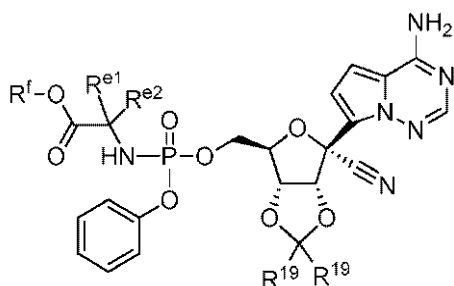
一部の実施形態では、各R^aはPGであり、PG基が合わされて、-C(R¹⁹)₂-を形成し、R^fはC₁～C₈アルキルであり、R¹⁹はC₁～C₈アルキルであり、脱離基LGは4-ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシである。

【0190】

一部の実施形態では、カップリング剤はMgCl₂であり、非求核性塩基はジ-イソプロピルエチルアミンである。

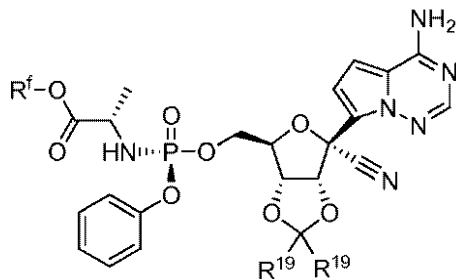
【0191】

一部の実施形態では、式VIIの化合物は、
【化73】



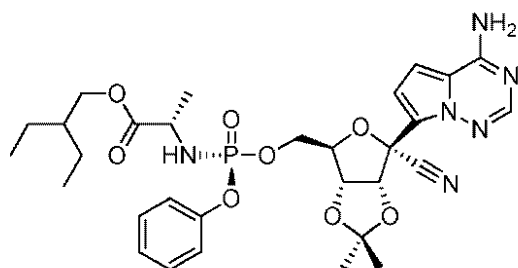
であることができる。

一部の実施形態では、式VIIの化合物は、
【化74】



であることができる。

一部の実施形態では、式VIIの化合物は、
【化75】



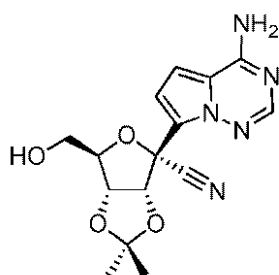
10

であることができる。

【0192】

一部の実施形態では、式VIIの化合物を作製する方法は、MgCl₂、DIPEA、式IXの化合物：

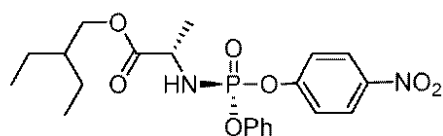
【化76】



20

および式Xの化合物：

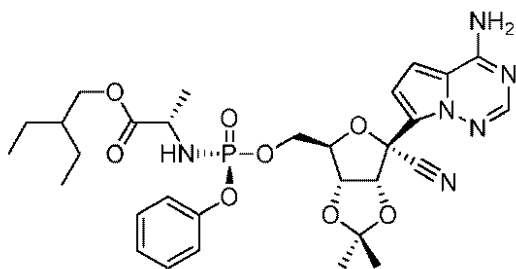
【化77】



30

を含む反応混合物を、式VIIの化合物：

【化78】



40

を形成するのに適切な条件下で形成することを含む。

【0193】

式VIIの化合物のR^a基がヒドロキシ保護基PGである場合、本方法は、各R^aが

50

Hである式V I I Iの化合物を形成するために、保護基を除去する追加のステップを含むことができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物を調製する方法は、脱保護剤および各R^a基が保護基PGである式V I I Iの化合物を含む第2の反応混合物を、各R^aがHである式V I I Iの化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含む。脱保護剤は、保護基PGを除去するのに適切な任意の剤、例えば、水素と水素付加触媒、または酸などであることができる。例えば、保護基PGがベンジルである場合、脱保護剤は、水素および炭素担持白金であることができる。あるいは、保護基PGがアセトニドである場合、脱保護剤は酸であることができる。代表的な酸として、これらに限定されないが、酢酸、氷酢酸、トリフルオロ酢酸(TFA)、塩酸、濃塩酸、およびその他が挙げられる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物を調製する方法は、酸と、R^a基が合わされて-C(R¹⁹)₂-を形成している式V I I Iの化合物とを含む第2の反応混合物を、各R^aがHである式V I I Iの化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含む。一部の実施形態では、酸は塩酸であることができる。

10

【0194】

本発明の方法において任意の適切な溶媒を使用することができる。代表的な溶媒として、これらに限定されないが、ペンタン、ペンタン類、ヘキサン、ヘキサン類、ヘプタン、ヘプタン類、石油エーテル、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、トリフルオロメチルベンゼン、ハロベンゼン、例えば、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、ジクロロベンゼンおよびジフルオロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはこれらの組合せなどが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルであることができる。

20

【0195】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約-78℃～約100℃、または約-50℃～約100℃、または約-25℃～約50℃、または約-10℃～約25℃、または約0℃～約20℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約0℃～約20℃であることができる。

【0196】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

30

【0197】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式V I I Iの化合物を提供することができる。例えば、式V I I Iの化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

【0198】

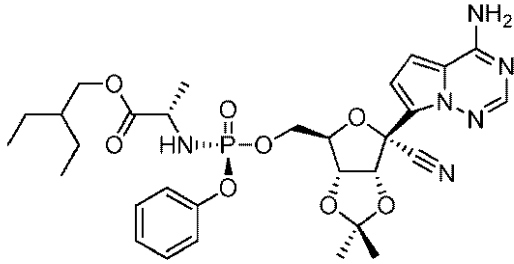
本発明の方法は、任意の適切な純度で式V I I Iの化合物を提供することができる。例えば、式V I I Iの化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物は、少なくとも95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物は、少なくとも98%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物は、少なくとも99%の純度で調製することができる。

40

【0199】

一部の実施形態では、本発明は、化合物

【化 7 9】



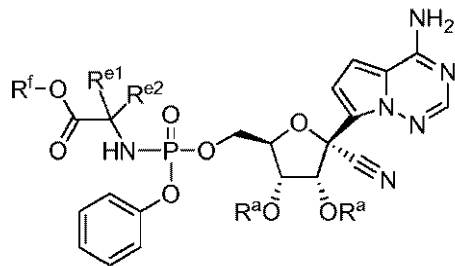
10

を提供する。

【0200】

一部の実施形態では、本発明は、式VIIの化合物：

【化 8 0】

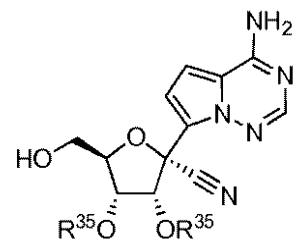


式(VIII)

20

を調製する方法を提供し、本方法は、カップリング剤、非求核性塩基、式IX-aの化合物：

【化 8 1】

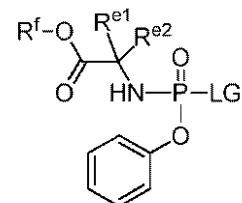


式(IX-a)

30

および式Xの化合物：

【化 8 2】



式(X)

40

を含む反応混合物を、式VIIの化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、R^aは、独立して、Hもしくはヒドロキシ保護基であるか、または隣接する

50

炭素上の 2 つの R^a が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{35} は、独立して、H もしくはヒドロキシ保護基であるか、または隣接する炭素上の 2 つの R^{35} が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、 R^{19} は、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはベンジルであり、 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、 R^{19} は H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、LG は脱離基である。

【0201】

式 V の化合物を作製する方法に関して上に記載されているように、式 V I I I の化合物を作製する方法において、任意の適切なカップリング剤を使用することができる。一部の
10
実施形態では、カップリング剤はマグネシウムカップリング剤であることができる。一部の
実施形態では、カップリング剤は $MgCl_2$ 、 $iPrMgCl$ 、 $tBuMgCl$ 、 $PhMgCl$ 、またはこれらの組合せであることができる。一部の実施形態では、カップリン
グ剤は $MgCl_2$ であることができる。

【0202】

式 V I I I の化合物を作製する方法において、任意の適切な非求核性塩基を使用するこ
とができる。代表的な非求核性塩基として、これらに限定されないが、トリエチルアミン
、ジイソプロピルエチルアミン、N、N-ジエチルアニリン、ピリジン、2，6-ルチジ
ン、2，4，6-コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、およびキヌクリジンが挙げら
れる。一部の実施形態では、非求核性塩基はジ-イソプロピルエチルアミン (D I P E A
20
) であることができる。

【0203】

ヒドロキシ保護基は、式 V の化合物を作製する方法に関して上に記載されている通りで
ある。例示的ヒドロキシ保護基は、ベンジル、 SiR_3 (式中、各 R 基は水素、アルキル
、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、または他のケイ素含有基であることができる
) であることができるか、または PG 基が合わされて、アセトニドを形成することができ
る。例示的シランとして、これに限定されないが $tert$ -ブチルジメチルシリル (T B
S) が挙げられる。例示的アセトニドとして、これらに限定されないがアセトニドおよび
ベンジリデンアセタールが挙げられる。一部の実施形態では、隣接する炭素上のヒドロキ
シ基のヒドロキシ保護基が合わされて、アセトニドを形成していてもよい。一部の実施形
態では、PG 基は合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ を形成する。一部の実施形態では、各
30
 R^a は、保護基 PG であり、PG 基が合わされて、 $-C(Me)_2-$ を形成する。他の実
施形態では、PG は SiR_3 である。他の実施形態では、PG は $tert$ -ブチルジメチ
ルシリル (T B S) である。

【0204】

R^e 基が $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合、各 R^e は、メチル、エチル、プロピル、イソ
プロピル、ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、イソペンチル
、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セブチルまたはオクチルで
あることができる。一部の実施形態では、各 R^e 基はメチルであることができる。

【0205】

R^f 基が $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合、 R^f は、メチル、エチル、プロピル、イソ
プロピル、ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、イソペンチル、
ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セブチルまたはオクチルで
あることができる。一部の実施形態では、 R^f 基は、メチル、エチル、イソプロピル、 t -
ブチル、またはイソヘキシルであることができる。 R^f 基が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで
ある場合、 R^f はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル
であることができる。一部の実施形態では、 R^f は、シクロブチル、シクロペンチルまたは
シクロヘキシルであることができる。

【0206】

R^{19} 基が $C_1 \sim C_8$ アルキルである場合、 R^{19} は、メチル、エチル、プロピル、イ

10

20

30

40

50

ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、セプチルまたはオクチルであることができる。一部の実施形態では、 R^{19} 基はメチルであることができる。

【0207】

R^{35} 基がヒドロキシ保護基である場合、 R^{35} は、Protective Groups in Organic Chemistry、Peter G. M. Wuts および Theodora W. Greene、第4版、2006年に記載されている任意の実例の保護基であることができる。一部の実施形態では、 R^{35} 基はベンジルであることができる。一部の実施形態では、 R^{35} 基はTBSであることができる。

【0208】

10

脱離基は任意の適切な脱離基であることができる。適切な脱離基LGとして、これらに限定されないが、塩化物、臭化物、メシレート、トシレート、トリフレート、4-ニトロベンゼンスルホネート、4-クロロベンゼンスルホネート、4-ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシなどが挙げられる。一部の実施形態では、脱離基LGは、4-ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシであることができる。一部の実施形態では、脱離基LGは4-ニトロフェノキシであることができる。

【0209】

一部の実施形態では、各 R^a はPGであり、PG基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ を形成し、 R^f は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、 R^{19} は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、脱離基LGは4-ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシである。

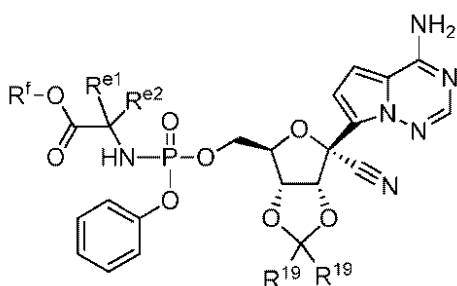
20

【0210】

一部の実施形態では、カップリング剤は $MgCl_2$ であり、非求核性塩基はジ-イソプロピルエチルアミンである。

【0211】

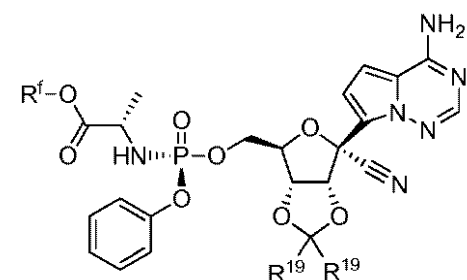
一部の実施形態では、式VIIの化合物は、
【化83】



30

であることができる。

一部の実施形態では、式VIIの化合物は、
【化84】

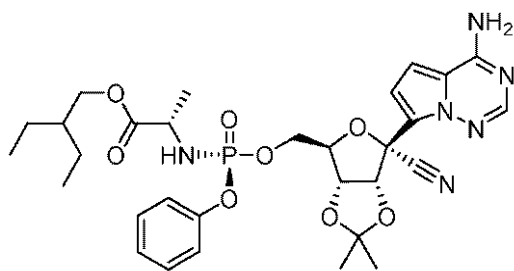


40

であることができる。

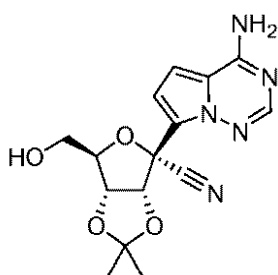
50

10

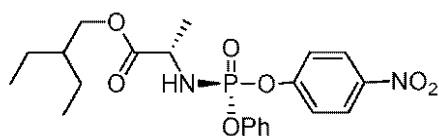


【 0 2 1 2 】

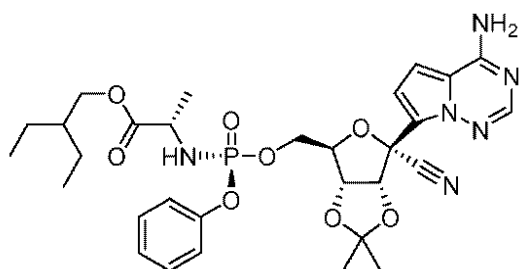
20



【化 8 7】



【化 8 8】



【 0 2 1 3 】

式VIIの化合物のR^a基がヒドロキシ保護基PGである場合、本方法は、各R^aがHである式VIIの化合物を形成するために、保護基を除去する追加のステップを含むことができる。一部の実施形態では、式VIIの化合物を調製する方法は、脱保護剤と、各R^a基が保護基PGである式VIIの化合物とを含む第2の反応混合物を、各R^aがHである式VIIの化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含む。脱保護剤は、保護基PGを除去するのに適切な任意の剤、例えば、水素と水素付加触媒、または酸などであることができる。例えば、保護基PGがベンジルである場合、脱保護剤は、水素および炭素担持白金であることができる。あるいは、保護基PGがアセトニドである場合、脱保護剤は酸であることができる。代表的な酸として、これらに限定されないが、酢酸、氷酢酸、トリフルオロ酢酸(TFA)、塩酸、濃塩酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、硫酸、およびその他が挙げられる。追加の代表的な酸として、これらに限定されないが、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 第4版、John Wiley & Sons: New York、2006年に見出されるものが挙げられる。一部の実施形態では、式VIIの化合物を調製する方法は、酸と、R^a基が合わされて-C(R¹⁹)₂-を形成している式VIIの化合物とを含む第2の反応混合物を、各R^aがHである式VIIの化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含む。一部の実施形態では、酸は塩酸であることができる。あるいは、保護基PGがSiR₃である場合、脱保護剤は、TBAF、ピリジン、HF、HCl、TsOH、カンファースルホン酸、MeOH中AcCl、BF₃·OEt₂、TFA、AcOG、ギ酸、HBr、F、HF、Et₃N-HF、KF-H₂O、KHF₂、NaF、LiF、LiCl、LiBr、LiI、およびその他であることができる。

10

20

30

40

50

【0214】

本発明の方法において任意の適切な溶媒を使用することができる。代表的な溶媒として、これらに限定されないが、ペンタン、ペンタン類、ヘキサン、ヘキサン類、ヘプタン、ヘプタン類、石油エーテル、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、トリフルオロメチルベンゼン、ハロベンゼン、例えば、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、ジクロロベンゼンおよびジフルオロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはこれらの組合せなどが挙げられる。一部の実施形態では、溶媒はアセトニトリルであることができる。一部の実施形態では、溶媒はMeCNであることができる。一部の実施形態では、溶媒はテトラヒドロフランであることができる。

【0215】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約-78℃～約100℃、または約-50℃～約100℃、または約-25℃～約50℃、または約-10℃～約25℃、または約0℃～約20℃であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約0℃～約20℃であることができる。

【0216】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0217】

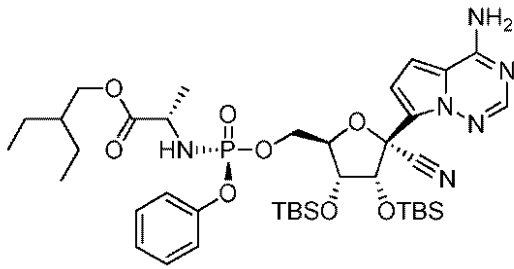
本発明の方法は、任意の適切な収率で式VIIの化合物を提供することができる。例えば、式VIIの化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

【0218】

本発明の方法は、任意の適切な純度で式VIIの化合物を提供することができる。例えば、式VIIの化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式VIIの化合物は、少なくとも約95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式VII

I の化合物は、少なくとも約 98% の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式 V I I I の化合物は、少なくとも約 99% の純度で調製することができる。

一部の実施形態では、式 V I I I の化合物は、
【化 89】



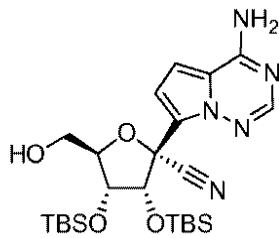
10

であることができる。

【0219】

一部の実施形態では、式 V I I I の化合物を作製する方法は、MgCl₂、DIPEA、式 IX-a² の化合物：

【化 90】

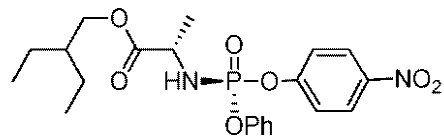


(式 IX-a²)

20

および式 X の化合物：

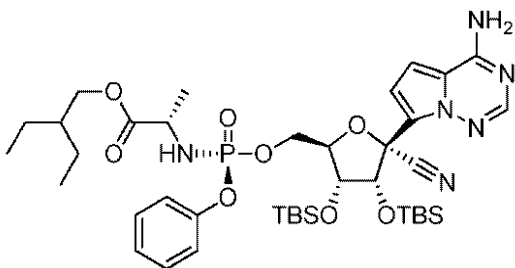
【化 91】



30

を含む反応混合物を、式 V I I I の化合物：

【化 92】



40

を形成するのに適切な条件下で形成することを含む。

50

【0220】

本方法は、各TBSがHである式V I I Iの化合物を形成するために、保護基を除去する追加のステップを含むことができる。

【0221】

本方法の反応混合物は、任意の適切な温度であることができる。例えば、反応混合物の温度は、約 -78°C ～約 100°C 、または約 -50°C ～約 100°C 、または約 -25°C ～約 50°C 、または約 -10°C ～約 25°C 、または約 0°C ～約 20°C であることができる。一部の実施形態では、反応混合物の温度は、約 0°C ～約 20°C であることができる。

【0222】

本方法の反応混合物は、任意の適切な圧力下であることができる。例えば、反応混合物は大気圧下であることができる。反応混合物はまた、任意の適切な環境、例えば、大気的气体、または不活性ガス、例えば、窒素もしくはアルゴンなどに曝露することができる。

【0223】

本発明の方法は、任意の適切な収率で式V I I Iの化合物を提供することができる。例えば、式V I I Iの化合物は、少なくとも約50%、55、60、65、70、75、80、85、90または少なくとも約95%の収率で調製することができる。

【0224】

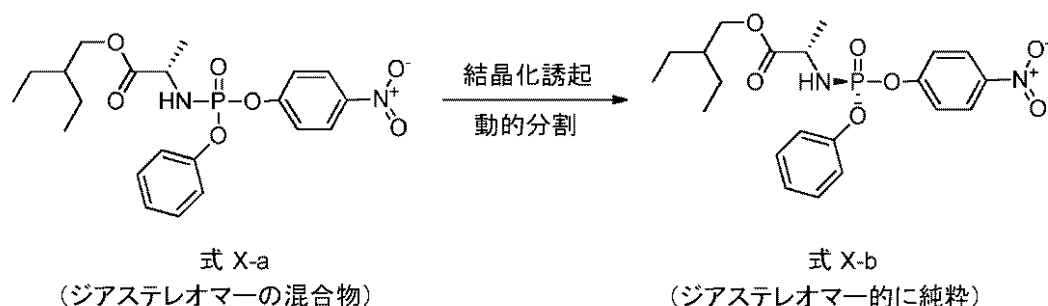
本発明の方法は、任意の適切な純度で式V I I Iの化合物を提供することができる。例えば、式V I I Iの化合物は、少なくとも約90、95、96、97、98または少なくとも約99%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物は、少なくとも約95%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物は、少なくとも約98%の純度で調製することができる。一部の実施形態では、式V I I Iの化合物は、少なくとも約99%の純度で調製することができる。

D. 結晶化誘起動的分割による式X-bの調製

【0225】

一実施形態では、(2S)-2-エチルブチル2-(((4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(式X-a)：

【化93】



の結晶化誘起動的分割により、(S)-2-エチルブチル2-(((S)-(4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(式X-b)を得るための方法が提供される。本方法は、a)適切な溶媒；b)適切な塩基；c)(2S)-2-エチルブチル2-(((4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート；および、任意選択で、d)1つまたは複数の(S)-2-エチルブチル2-(((S)-(4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの種結晶を含む溶液を、(S)-2-エチルブチル2-(((S)-(4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの選択的結晶化も得られる条件下で、リン中心のエピマー化を施す条件に曝すことを含む。

【0226】

結晶化は、任意の適切な溶媒中で行うことができる。例えば、結晶化は、非プロトン性

有機溶媒、またはこれらの混合物中で行うことができる。例えば、非プロトン性有機溶媒は、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトン、メチルエチルケトン、メチル *tert*-ブチルエーテル、トルエン、またはアセトニトリル、あるいはこれらの混合物を含むことができる。一実施形態では、溶媒はアセトニトリルを含む。

【0227】

分割は任意の適切な塩基の存在下で行うことができる。例えば、分割は、フッ化物イオン源（例えば、 $R_4N^+F^-$ 、TASF（トリス（ジメチルアミノ）スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート）、またはTBAT（テトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロシリケート）、およびこれらの混合物と組み合わせて、1, 5-ジアゾビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン（DBN）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）、7-メチル-1, 5, 7-トリアザビシクロ[4. 4. 0]デカ-5-エン（MTBD）、トリエチルアミン（ Et_3N ）、ヒューニツヒ塩基（ iPr_2NEt ）、テトラメチルグアニジン、ベルケイド塩基（例えば、2, 8, 9-トリイソプロピル-2, 5, 8, 9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3. 3. 3]ウンデカン、および2, 8, 9-トリイソブチル-2, 5, 8, 9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3. 3. 3]ウンデカン）、金属炭酸塩（例えば、 M_xCO_3 ）、金属フェノキシド（ M^+OPh^- ）、およびPhOTMSから選択される塩基の存在下で行うことができ、式中、各Mは適切な金属、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属などであり、各Rは、例えば、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルである。1つの特定の実施形態では、塩基はDBUである。

【0228】

分割はまた、任意の適切な温度、例えば、約0℃～約50℃の範囲の温度で行うこともできる。1つの特定の実施形態では、分割は約0℃の温度で行われる。

【0229】

1つの特定の実施形態では、分割はフェノールの存在下で行われる。

【0230】

開始ジアステレオマーの混合物中の（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートのパーセンテージは、約0%～約99%の範囲内のいずれかであることができる。本発明の一実施形態では、開始ジアステレオマーの混合物中の（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートのパーセンテージは、約0%～約20%の範囲である。一実施形態では、開始ジアステレオマーの混合物中の化合物（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートのパーセンテージは、約20%～約99%の範囲である。一実施形態では、開始ジアステレオマーの混合物中の化合物（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートのパーセンテージは、約50%～約99%の範囲である。一実施形態では、最終化合物（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートは、少なくとも約90%、約95%、約97%、または約99%ジアステレオマー的に純粋である。一実施形態では、最終化合物（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートは、1%未満の任意のジアステレオマーの不純物を含む。一実施形態では、最終化合物（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートは、いかなる検出可能なジアステレオマーの不純物をも含まない。

【実施例】

【0231】

ある特定の略語および頭字語が実験の詳細を記載するのに使用される。これらの大部分は当業者により理解されているが、表1にこれらの略語および頭字語のうちの多くの一覧

を示す。

【表 1 - 1】

表 1. 略語および頭字語の一覧。

略語	意味
Ac ₂ O	無水酢酸
AIBN	2, 2' -アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)
Bn	ベンジル
BnBr	臭化ベンジル
BSA	ビス(トリメチルシリル)アセトアミド
BzCl	塩化ベンゾイル
CDI	カルボニルジイミダゾール
DABCO	1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン
DBN	1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン
DDQ	2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン
DBU	1, 5-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-5-エン
DCA	ジクロロアセトアミド
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1, 2-ジメトキシエタン
DMTCI	ジメトキシトリチルクロリド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMTr	4, 4'-ジメトキシトリチル
DMF	ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOAc	酢酸エチル
HMDS	ヘキサメチルジシラザン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LRMS	低分解能質量スペクトル
MCPBA	メタクロロ過安息香酸
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MMTC	モノメトキシトリチルクロリド
m/zまたはm/e	質量電荷比
MH ⁺	質量プラス1
MH ⁻	質量マイナス1
MsOH	メタンスルホン酸
MSまたはms	質量スペクトル
MTBE	tert-ブチルメチルエーテル
NBS	N-ブロモスクシンイミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

Ph	フェニル
rtまたはr. t.	室温
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
THF	テトラヒドロフラン
TMSCl	クロロトリメチルシラン
TMSBr	ブロモトリメチルシラン
TMSI	ヨードトリメチルシラン
TMSOTf	(トリメチルシリル)トリフルオロメチルスルホネート
TEA	トリエチルアミン
TBA	トリブチルアミン
TBAP	ピロリン酸トリブチルアンモニウム
TBSCl	塩化t-ブチルジメチルシリル
TEAB	重炭酸トリエチルアンモニウム
TFA	トリフルオロ酢酸
TLCまたはtlc	薄層クロマトグラフィー
Tr	トリフェニルメチル
Tol	4-メチルベンゾイル
ターボグリニャール	イソプロピルマグネシウムクロリドと塩化リチウムの1:1混合物
δ	テトラメチルシランからの低磁場の百万分率

10

20

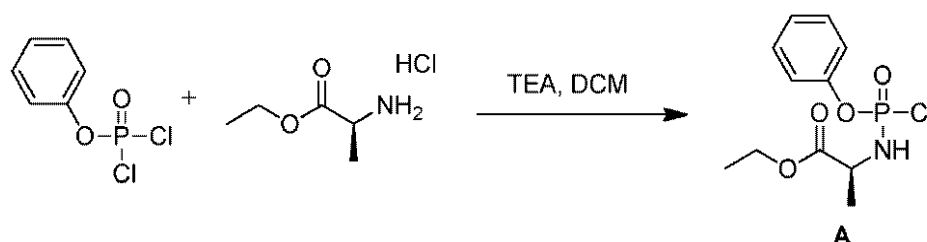
E. 化合物の調製

(実施例 1)

30

(2S)-エチル 2-(クロロ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエート (クロリデート A)

【化 9 4】



40

【0232】

エチルアラニンエステル塩酸塩 (1.69 g、11 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下で 0°C に冷却しながら混合物を攪拌した。ジクロリン酸フェニル (1.49 mL、10 mmol) を加え、続いて約 10 分にわたり Et_3N を滴下添加した。次いで、反応混合物をゆっくりと室温に温め、約 12 時間攪拌した。無水 Et_2O (50 mL) を加え、混合物を約 30 分攪拌した。形成された固体を濾過で除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0~50% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、中間体 A を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 4.

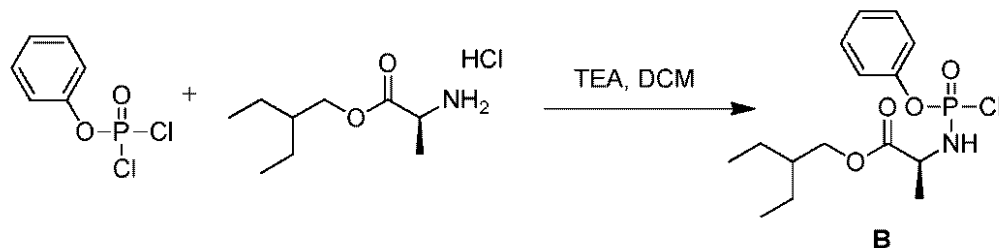
50

2.7 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.32 (m, 3H).
³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 8.2, 7.8.

(実施例2)

(2S)-2-エチルブチル2-(クロロ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエート(クロリデートB)

【化95】



【0233】

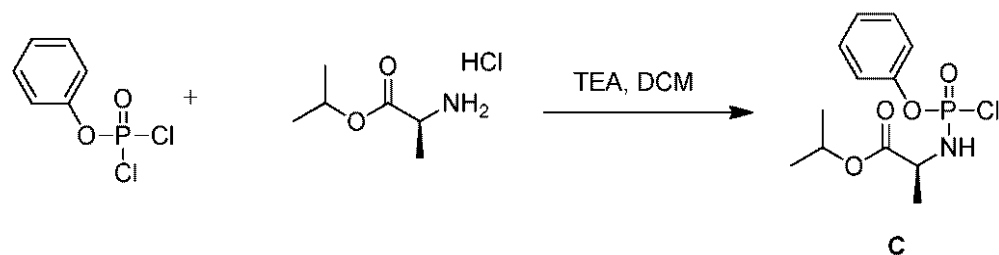
エチルアラニンエステルの代わりに2-エチルブチルアラニンエステルを使用することを除き、クロリデートAと同じ手順を使用して、2-エチルブチルアラニクロロホスホルアミデートエステルBを調製した。次の反応では材料を粗製のまま使用する。メタノールまたはエタノールでの処理により、必要なLCMS信号を有する置き換えられた生成物を形成する。

20

(実施例3)

(2S)-イソプロピル2-(クロロ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエート(クロリデートC)

【化96】



【0234】

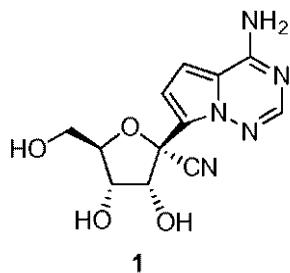
エチルアラニンエステルの代わりにイソプロピルアラニンエステルを使用することを除き、クロリデートAと同じ手順を使用して、イソプロピルアラニクロロホスホルアミデートエステルCを調製した。次の反応では材料を粗製のまま使用する。メタノールまたはエタノールでの処理により、必要なLCMS信号を有する置き換えられた生成物を形成する。

(実施例4)

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル(化合物1)

40

【化 9 7】

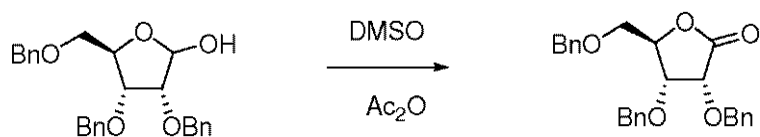


【0 2 3 5】

10

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリルの調製は以下に記載されている。

【化 9 8】



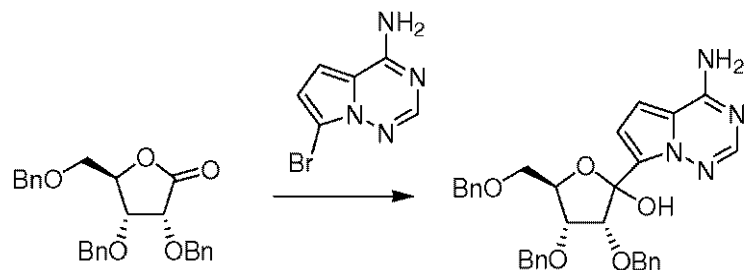
【0 2 3 6】

20

市販のラクトール (10 g、23.8 mmol) を N_2 (g) 下で無水 DMSO (30 mL) に溶解させた。Ac₂O (20 mL) を加え、生成した反応混合物を室温で約 48 時間攪拌した。反応混合物を氷 H₂O (500 mL) 上に注入し、混合物を 20 分攪拌した。混合物を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を H₂O (3 × 200 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ に溶解させ、ヘキサン中 25% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、ラクトンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30–7.34 (m, 13H), 7.19–7.21 (m, 2H), 4.55–4.72 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H). LCMS m/z 436.1 [M+H₂O], 435.2 [M+OH] – Tr = 2.82 分。HPLC Tr = 4.59 [H₂中 2 ~ 98% ACN] 流速 2 mL/分で 5 分。

30

【化 9 9】



40

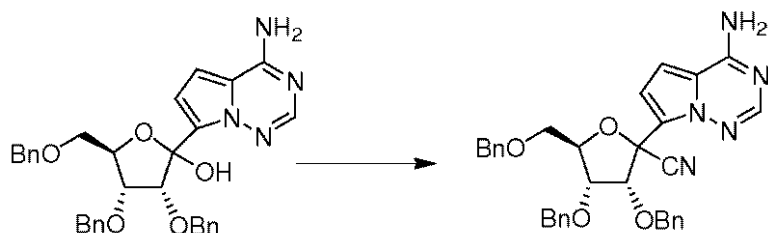
【0 2 3 7】

N_2 (g) 下、プロモピラゾール (WO 2009/132135 に従い調製) (0.5 g、2.4 mmol) を無水 THF (10 mL) 中に懸濁させた。懸濁液を攪拌し、TMSCl (0.67 mL、5.28 mmol) を加えた。混合物を室温で 20 分攪拌し、次いで約 -78 °C に冷却し、その後、n-BuLi の溶液 (6 mL、ヘキサン中 1.6 N、9.6 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を約 -78 °C で 10 分攪拌し、次いで、シリンジを介してラクトン (1 g、2.4 mmol) を加えた。LCMS で測定したときに反応が完了となった時点で、AcOH を加えて反応をクエンチした。混合物を減圧下

50

で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 と H_2O の混合物 (100 mL、1 : 1) に溶解させた。有機層を分離し、 H_2O (50 mL) で洗浄した。次いで、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、アノマーの 1 : 1 混合物として生成物を得た。LCMS m/z 553 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

【化100】



10

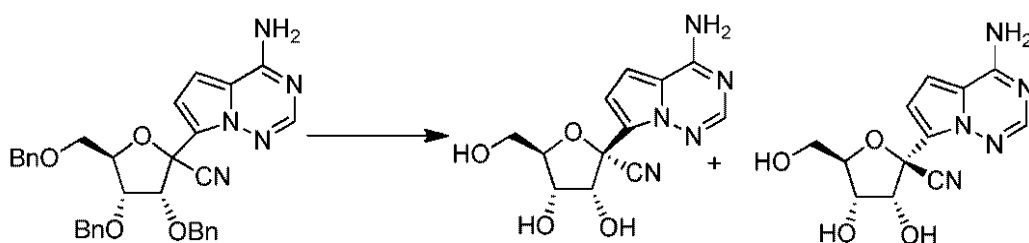
【0238】

ヒドロキシヌクレオシド (1.1 g、2.0 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (40 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下、約 -78°C で攪拌しながら溶液を冷却した。TMSCN (0.931 mL、7 mmol) を加え、混合物をさらに 10 分攪拌した。TMSOTf (1.63 mL、9.0 mmol) をゆっくりと反応物に加え、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を CH_2Cl_2 (120 mL) で希釈し、 NaHCO_3 水溶液 (120 mL) を加えて反応をクエンチした。反応混合物をさらに 10 分攪拌し、有機層を分離した。水層を CH_2Cl_2 (150 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を最小量の CH_2Cl_2 に溶解させ、0 ~ 75 % の EtOAc およびヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、アノマーの混合物として、トリベンジルシアノヌクレオシドを得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7.94 (s, 0.5 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.29–7.43 (m, 1.3 H), 7.11–7.19 (m, 1 H), 6.82–6.88 (m, 1 H), 6.70–6.76 (m, 1 H), 6.41 (bs, 2 H), 5.10 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.5 H), 4.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.5 H), 4.31–4.85 (m, 7 H), 4.09–4.18 (m, 2 H), 3.61–3.90 (m, 2 H). LCMS m/z 562 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

20

30

【化101】



ベータ1

40

【0239】

トリベンジルシアノヌクレオシド (70 mg、0.124 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下約 -20°C に冷却した。BCl₃ 溶液 (CH_2Cl_2 中 1 N、0.506 mL、0.506 mmol) を加え、反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。LC/MS により反応が完了したとされた時点で、MeOH を加えて反応をクエンチした。反応混合物を室温まで温め、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、 H_2O (0.1 % TFA) を用いて 5 分、これに続いて、 H_2O 中 0 ~ 70 % MeCN (0.1 % TFA) の勾配で 35 分にわたり溶出する C18 逆相 HPLC に供することによって

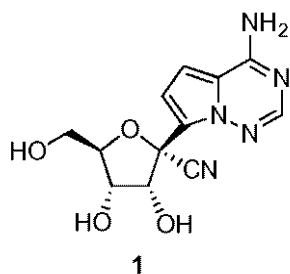
50

、 α アノマー、および β アノマー-1を溶出した。(α アノマー) ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56–4.62 (m, 1H), 4.08–4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H). (β アノマー) ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.80–8.00 (br s, 2H), 6.85–6.89 (m, 2H), 6.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.63 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.02–4.06 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.48–3.64 (m, 2H). LCMS m/z 292.2 [M+H]⁺、290.0 [M-H][−]。Tr=0.35分。13C NMR (400 MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4. HPLC Tr=1.32分

(実施例4-a)

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (化合物1)

【化102】

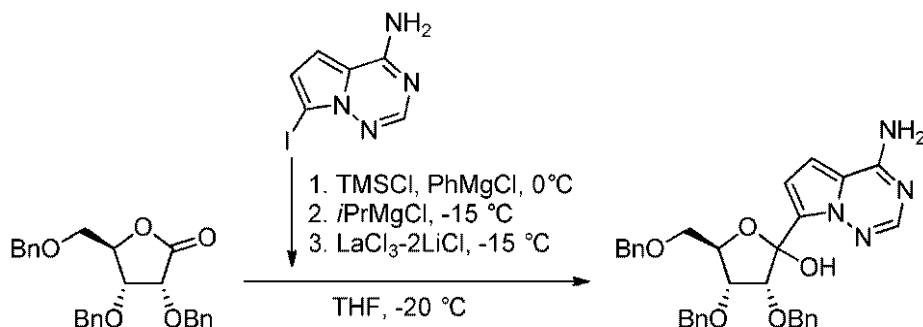


【0240】

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの調製は以下に記載されている。

LaCl₃-2LiClを使用した(3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-(ベンジルオキシ)メチルテトラヒドロフラン-2-オール

【化103】



【0241】

7-ヨードピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (7.5 g、28.8 mmol、1.0当量) 溶液をTHF (67 mL) 中に調製した。溶液を約0℃

に冷却し、TMSCl (3.3 mL、30.3 mmol、1.05 当量) を加えた。反応混合物を約 30 分攪拌し、次いで、内部温度を 5℃ より低く維持しながら PhMgCl (THF 中 2 M; 28 mL、56.8 mmol、1.97 当量) を加えた。反応混合物を約 0℃ で約 35 分攪拌し、次いで約 -15℃ に冷却した。次いで、内部温度を約 -10℃ より低く維持しながら iPrMgCl (THF 中 2 M、14 mL、30.2 mmol、1.05 当量) を加えた。約 -15℃ で約 15 分後、内部温度を約 -15℃ より低く維持しながら LaCl₃・2LiCl (THF 中 0.6 M、50 mL、14.4 mmol、0.5 当量) を加えた。反応混合物を約 -20℃ で約 25 分攪拌した。

【0242】

別のフラスコ内で、(3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (10.0 g、23.9 mmol、0.83 当量) 溶液を THF (45 mL) 中に調製した。溶液を約 -20℃ に冷却し、次いで、内部温度を約 -15℃ より低く維持しながらグリニャール溶液に移した。生成した反応混合物を約 -20℃ で約 30 分攪拌した。

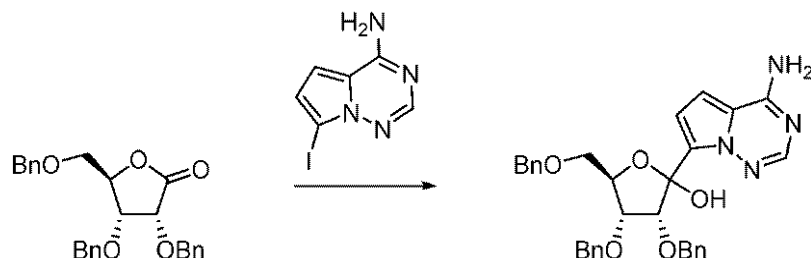
反応を 2 M HCl (53 mL) でクエンチし、混合物を約 15℃ に温めた。iPrOAc (38 mL) を加え、有機相および水相を分離した。下側の水層を放出し、上側の有機層を、2.5 重量%の NaHCO₃ (53 mL)、2.5 重量%の NaHCO₃ (53 mL)、および 10 重量%の NaCl (53 mL) で順次洗浄した。

【0243】

有機相を約 45 mL に濃縮し、次いで iPrOAc (75 mL) で希釈した。溶液を約 45 mL に再び濃縮し、次いで iPrOAc (23 mL) で希釈した。溶液を約 45 mL に濃縮し、次いでセライトのパッド上で濾過した。濾過した溶液を約 26 mL に濃縮し、次いで MTBE (75 mL) で希釈した。2 時間後、ヘプタン (23 mL) をゆっくりと加え、スラリーを約 25℃ で約 2 時間攪拌し、次いで、約 8 時間にわたり約 -5℃ に冷却した。固体を濾過で単離し、フィルターケーキを MTBE/ヘプタン (4:1、23 mL) で洗浄した。真空オーブン内で、約 35℃ 以下で固体を乾燥させることによって、(3R, 4R, 5R)-2-((4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オールを生成した。

CeCl₃ を使用した (3R, 4R, 5R)-2-((4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オールの調製

【化104】



【0244】

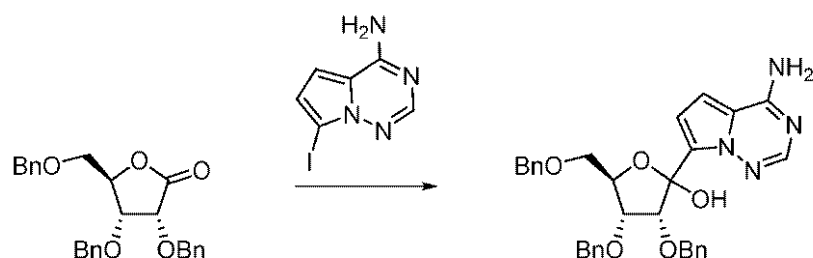
ヨードピラゾール (5.02 g、19.3 mmol) を THF (45 g) に溶解させ、攪拌しながら溶液を約 0℃ に冷却した。TMSCl (2.04 g、18.7 mmol) を加え、約 1 時間後、フェニルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、19.9 g、38.2 mmol) を加えた。反応混合物を約 -20℃ に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、9.99 g、20.5 mmol) をゆっくりと加えた。約 30 分後、約 -20℃ で、反応混合物を THF (22 g) 中の無水塩化セリウム (4.75 g、19.3 mmol) の混合物に移した。約 1.5 時間後、ラクトン (6.73 g、16.1 mmol) の THF (22 g) 溶液をゆっくりと加え、生成した反応混合物を

約 1 時間攪拌した。2 M HCl (41 g) を加え、混合物を約 15 °C に温め、酢酸イソプロピル (35 g) を加えた。層を分離し、有機層を 2.5 % NaHCO₃ (2 × 40 g)、10 % NaCl (1 × 35 g) で洗浄し、約 30 mL の容量に濃縮した。酢酸イソプロピル (44 g) を入れ、溶液を約 30 mL の容量に濃縮した。酢酸イソプロピル (43 g) を入れ、溶液を約 30 mL の容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約 18 mL の容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル (37 g) を加え、これに続いて生成物の種結晶 (10.7 mg) を加えた。約 14 時間後、n-ヘプタン (10.5 g) を加え、混合物を約 -5 °C に冷却し、濾過した。固体を tert-ブチルメチルエーテル (9 g) で約 -5 °C で洗浄し、真空下、約 34 °C で約 15 時間乾燥させることによって、生成物を得た。

10

CeCl₃ および iPrMgCl-LiCl を使用した (3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール

【化 105】



20

【0245】

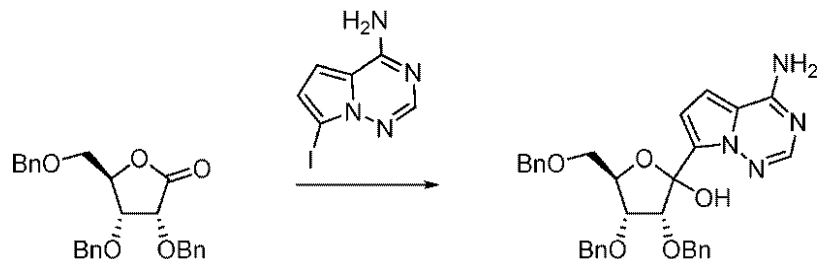
ヨードピラゾール (5.03 g、19.3 mmol) を THF (45 g) に溶解させ、N₂ (g) 下で攪拌しながら溶液を約 0 °C に冷却した。TMSCl (2.06 g、19.0 mmol) を加え、約 1 時間後、フェニルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、20.23 g、38.8 mmol) を加えた。反応混合物を約 -20 °C に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム複合体 (THF 中 2.0 M、15.37 g、21.0 mmol) をゆっくりと加えた。約 1 時間後、約 -20 °C で、反応混合物を、THF (22 g) 中の塩化セリウム (4.77 g、19.4 mmol) の混合物に移した。約 1 時間後、ラクトン (6.75 g、16.1 mmol) の THF (23 g) 溶液をゆっくりと加え、生成した反応混合物を約 1.5 時間攪拌した。2 M HCl (40 g) を加え、混合物を約 15 °C に温め、酢酸イソプロピル (35 g) を加えた。層を分離し、有機層を 2.5 % NaHCO₃ (2 × 40 g)、10 % NaCl (1 × 36 g) で洗浄し、約 30 mL の容量に濃縮した。酢酸イソプロピル (44 g) を加え、溶液を約 30 mL の容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約 18 mL の容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル (37 g) を加え、これに続いて生成物の種結晶 (10.5 mg) を加えた。約 14 時間後、n-ヘプタン (11 g) を加え、混合物を約 -5 °C に冷却し、濾過した。約 -5 °C で、固体を tert-ブチルメチルエーテル (9 g) で洗浄し、真空下で、約 34 °C で約 15 時間乾燥させることによって、生成物を得た。

30

40

YCl₃ を使用した (3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オールの調製

【化 106】



【0246】

10

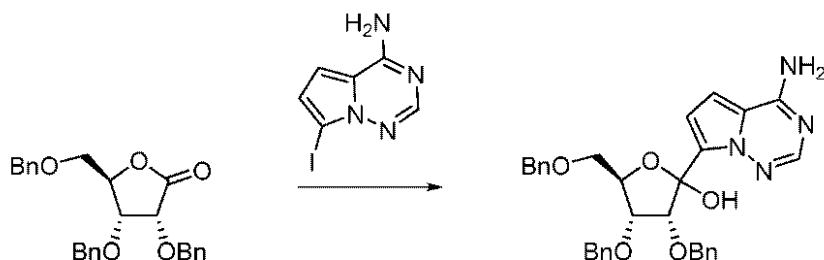
ヨードピラゾール（4.99 g、19.2 mmol）をTHF（44 g）に溶解させ、攪拌しながら溶液を約0℃に冷却した。TMSCl（2.45 mL、19.4 mmol）を加え、約30分後、フェニルマグネシウムクロリド（THF中2.0 M、20.29 g、39.0 mmol）を加えた。反応混合物を約-20℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中2.0 M、9.85 g、20.1 mmol）をゆっくりと加えた。約30分後、約-20℃で、反応混合物を、THF（24 g）中の無水塩化イットリウム（3.76 g、19.3 mmol）とラクトン（6.68 g、16.0 mmol）の混合物に移した。約2.5時間後、2 M HCl（30 g）を加え、混合物を約15℃に温め、酢酸イソプロピル（22 g）を加えた。層を分離し、有機層を2.5% NaHCO₃（2×40 g）、10% NaCl（1×35 g）で洗浄し、約30 mLの容量に濃縮した。酢酸イソプロピル（44 g）を入れ、溶液を約30 mLの容量に濃縮した。酢酸イソプロピル（45 g）を入れ、溶液を約30 mLの容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約18 mLの容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル（37 g）を加え、これに続いて、生成物の種結晶（11.5 mg）を加えた。約1時間後、n-ヘプタン（15 mL）を加え、混合物を約-5℃に冷却し、約17時間攪拌した。スラリーを濾過し、約-5℃に予冷したtert-ブチルメチルエーテル（8 g）／n-ヘプタン（2 g）混合物で固体を洗浄した。生成した固体を、真空下、約34℃で約22時間乾燥させることによって、生成物を生成した。

20

NdCl₃を使用した（3R, 4R, 5R）-2-（4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）-3,4-ビス（ベンジルオキシ）-5-（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-オール調製の調製

30

【化 107】



40

【0247】

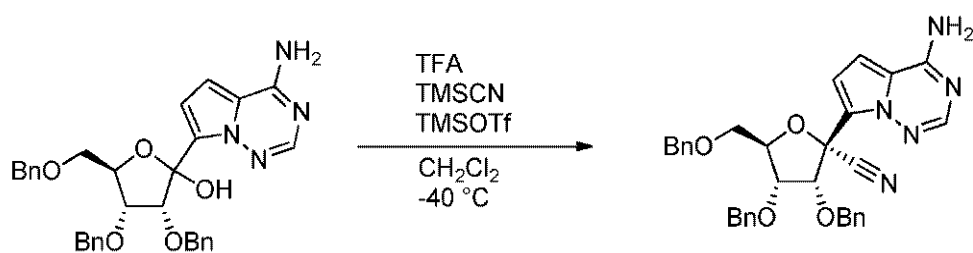
ヨードピラゾール（5.02 g、19.3 mmol）をTHF（38 g）に溶解させ、N₂（g）下で攪拌しながら、溶液を約0℃に冷却した。TMSCl（2.45 mL、19.4 mmol）を加え、約1時間後、フェニルマグネシウムクロリド（THF中2.0 M、19.75 g、38.0 mmol）を加えた。反応混合物を約-20℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中2.0 M、9.40 g、19.2 mmol）をゆっくりと加えた。約1.5時間後、約-20℃で、反応混合物を、THF（22 g）中の無水塩化ネオジム（III）（4.03 g、16.1 mmol）とラクトン（6.70 g、16.0 mmol）の混合物に移し入れた。約1.5時間後、反応混合物を-10℃に温め、さらに2時間後、2 M HCl（36 g）を加えた。混合物を約15℃に温め、

50

酢酸イソプロピル（23 g）を加えた。層を分離し、有機層を2.5% NaHCO₃（2 × 44 g）、10% NaCl（1 × 41 g）で洗浄し、約30 mLの容量に濃縮した。酢酸イソプロピル（44 g）を入れ、溶液を約30 mLの容量に濃縮した。酢酸イソプロピル（45 g）を入れ、溶液を約30 mLの容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約18 mLの容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル（37 g）を加え、これに続いて生成物の種結晶（11.9 mg）を加えた。約1時間後、n-ヘプタン（15 mL）を加え、混合物を約-5℃に冷却し、約15時間攪拌した。スラリーを濾過し、約-5℃に予冷したtert-ブチルメチルエーテル（8 g）／n-ヘプタン（11 g）混合物で固体を洗浄した。真空下で、約34℃で約25時間、生成した固体を乾燥させることによって、生成物を生成した。

10

（2R, 3R, 4R, 5R）-2-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-3, 4-ビス（ベンジルオキシ）-5-（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの調製
【化108】



20

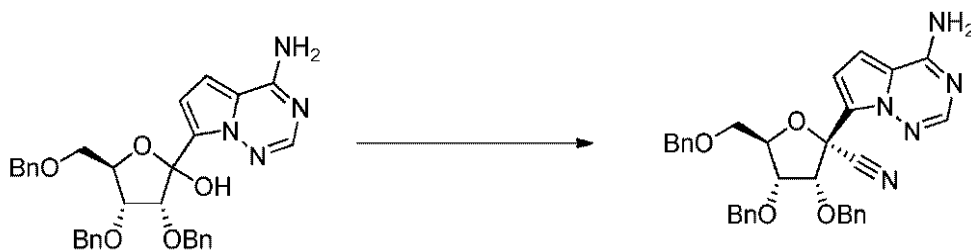
【0248】

DCM（100 mL）中の（3R, 4R, 5R）-2-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-3, 4-ビス（ベンジルオキシ）-5-（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-オール（10.0 g、18.1 mmol、1.0当量）の予冷（-40℃）溶液に、トリフルオロ酢酸（6.19 g、54.3 mmol、3.0当量）を入れ、これに続いて、内部温度を約-25℃より低く維持しながら、DCM（50 mL）中のTMSOTf（24.1 g、108.6 mmol、6.0当量）およびTMSCN（10.8 g、108.6 mmol、6.0当量）の予冷（-30℃）溶液を入れた。約-30℃より低く10分間以上、反応混合物を攪拌し、20重量%の水性KOH（120 mL）の予冷（約-10℃）溶液でクエンチした。二位相の混合物を周辺温度に温めた。有機層を分離し、10重量%のNaCl（3 × 50 mL）水溶液で洗浄した。有機相を濾過し、真空下で約50 mLに濃縮し、トルエン（200 mL）で再希釈し、真空下、約50℃で140 mLに濃縮した。約55℃で溶液に、（2R, 3R, 4R, 5R）-2-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-3, 4-ビス（ベンジルオキシ）-5-（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの種結晶をまいた。約55℃で約1時間攪拌し、約6時間にわたり約0℃に冷却した。固体を濾過で単離し、フィルターケーキをトルエン（30 mL）で洗浄した。固体を真空下、約50℃で乾燥させた。フローケミストリーを介した、（2R, 3R, 4R, 5R）-2-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-3, 4-ビス（ベンジルオキシ）-5-（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの調製

30

40

【化109】



【0249】

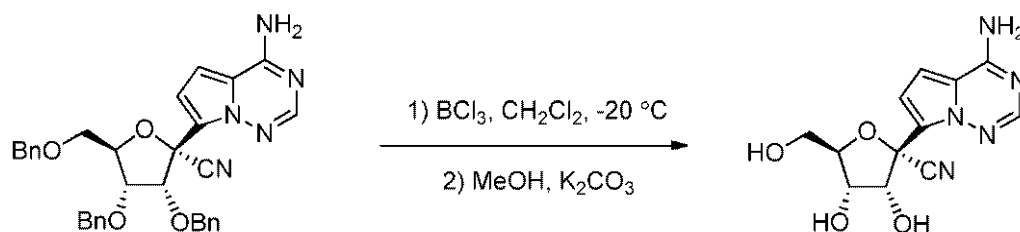
10

(3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 3, 4-ビス(ベンジルオキシ) - 5 - ((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール溶液(460.07gのDCM中23.0g)、TMSOTfの溶液(138.07gのDCM中55.81g)およびTMSCNの溶液(138.10gのDCM中25.03g)を約-40℃で管型反応器に順次ポンプで送り込んだ。20% KOH水溶液(46.91gのKOHおよび210gの水)が入っているフラスコを氷浴内で保持し、そのフラスコの中に反応混合物を収集した。層を分離し、有機相を10% KOH水溶液(10gのKOHおよび90mLの水)および10% ブライン(2×100g)で順次洗浄した。有機相を真空下で約4容量に濃縮し、イソプロピルアルコールを入れ(162.89g)、混合物を真空下で約10容量に濃縮した。内容物を約60℃に温め、次いで、約6.5時間にわたり約0℃に調整し、約0℃で約15.5時間攪拌した。生成したスラリーを濾過し、固体をイソプロピルアルコール(61.79g)ですすぎ、次いで約50℃で、減圧下で一晩乾燥させることによって、生成物を生成した。

20

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-5 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの調製

【化110】



30

【0250】

トリベンジルシアノヌクレオシド(48.8g、86.9mmol、1.0当量)を無水CH₂Cl₂(244mL)に溶解させ、約-20℃に冷却した。内部温度を約-15℃より低く維持しながら、BCl₃溶液(CH₂Cl₂中1M、295mL、295mmol、3.4当量)を滴下添加した。添加に続いて、反応混合物を約-20℃で1時間攪拌した。内部温度を-15℃より低く維持しながら、MeOH(340mL)を滴下添加した。生成した溶液を約250mLまで蒸留し、次いで約250mLのMeOHを再度入れた。生成した溶液を約250mLまで再び蒸留し、次いで約250mLのMeOHで再度入れ、最終的に約125mLまで蒸留した。水(125mL)を加え、これに続いてK₂CO₃溶液(水中20重量%、125mL)を加えた。pHをチェックし、約3であることが判明した。K₂CO₃溶液を加え(水中20重量%、50mL)、pHは約8であることが判明した。生成したスラリーを一晩攪拌し、次いで濾過し、水(50mL)およびMeOH(50mL)で洗浄した。湿性ケーキ生成物を約40℃で一晩乾燥させた。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.96 (s, 1H), 7.2

40

50

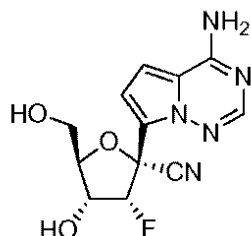
0 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.56–4.62 (m, 1H), 4.08–4.14 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 12.9$, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 13.2$, 4.5 Hz, 1H).

(実施例 5)

(2R, 3R, 4R, 5R)–2–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–3–フルオロ–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–カルボニトリル (化合物 2)

【化 1 1 1】

10



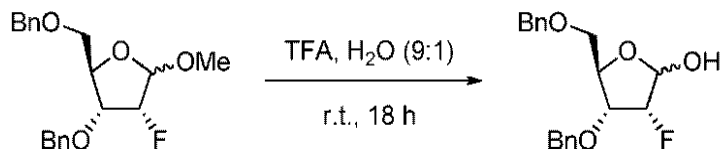
2

【0 2 5 1】

20

(2R, 3R, 4R, 5R)–2–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–3–フルオロ–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–カルボニトリルの調製は以下に記載されている。

【化 1 1 2】



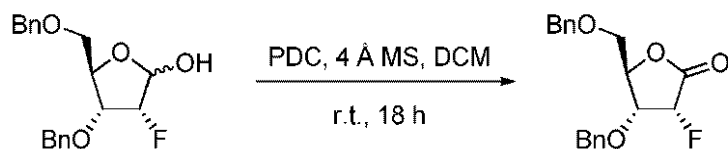
30

【0 2 5 2】

2–デオキシ–2–フルオロ–4, 5–O, O–ジベンジル–D–アラビノース。TFA (13.5 mL) 中 1'–メトキシ–2–デオキシ–2–フルオロ–4, 5–O, O–ジベンジル–D–アラビノース (1.0 g, 2.88 mmol) を H_2O (1.5 mL) で処理し、生成した混合物を 5 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL) で処理した。有機層を分離し、 $NaCl$ (50 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (80 g の SiO_2 Combiflash HP Gold Column) に供することによって、白色の固体として、2–デオキシ–2–フルオロ–4, 5–O, O–ジベンジル–D–アラビノースを生成した: $R_f = 0.52$ (ヘキサン中 25% EtOAc)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (m, 10H), 5.35 (m, 1H), 4.68–4.29 (m, 7H), 3.70 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (282.2 MHz, $CDCl_3$) δ –207 (m), –211 (m). LCMS m/z 350 $[M+H_2O]$.

40

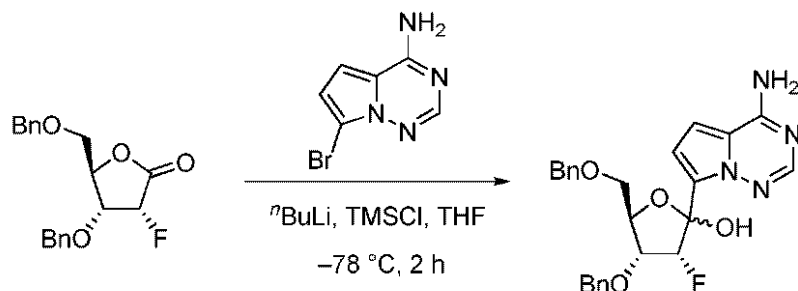
【化 1 1 3】



【0 2 5 3】

(3R, 4R, 5R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロジヒドロフラン - 2 (3H) - オン。CH₂Cl₂ (85 mL) に溶解させた 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 4, 5 - O, O - ジベンジル - D - アラビノース (4.3 g、12.8 mmol) を 4 Å MS (10 g) およびニクロム酸ピリジニウム (14.4 g、38.3 mmol) で処理した。生成した混合物を 24 時間攪拌し、次いで Celite (登録商標) のパッドを通して濾過した。溶出液を減圧下で濃縮し、残留物を、ヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (120 g の SiO₂ HP Gold Combiflash Column) に供することによって、透明な油として、(3R, 4R, 5R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロジヒドロフラン - 2 (3H) - オンを生成した (3.5 g、83%) : R_f = 0.25 (ヘキサン中 25 % EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 10H), 5.45 (dd, J = 4.9, 5.7, Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (m, 4H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 15.3, 10.2 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -216. LCM S m/z 348 [M+H₂O]。HPLC (6 ~ 98 % MeCN - H₂O 勾配、0.05 % TFA 改質剤) t_R = 5.29 分。Phenomenex Synergi 4m Hydro-RP 80A、50 × 4.60 mm、4 ミクロン; 流速 2 mL / 分。

【化 1 1 4】

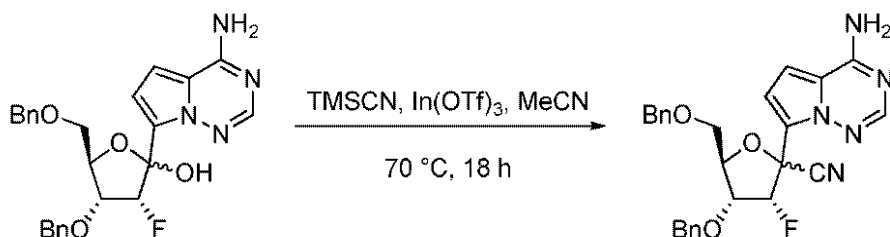


【0 2 5 4】

(3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - オール。THF (1.4 mL) 中 7 - ブロモピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] - トリアジン - 4 - アミン (68 mg、0.319 mmol) を TMSCl (89 μL、0.703 mmol) で処理し、混合物を 2 時間攪拌した。次いで、混合物を約 -78 °C に冷却し、nBuLi (ヘキサン中 1.0 M、1.09 mL、1.09 mmol) で処理した。溶液を約 30 分攪拌し、次いで、THF (1.4 mL) 中の (3R, 4R, 5R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (106 mg、0.319 mmol) を滴下して処理した。生成した混合物を 30 分攪拌し、次いで THF (1.0 mL) 中 AcOH (83 μL、1.44 mmol) を加えて反応をクエンチした。混合物を室温に温め、次いで減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) で希釈し、NaCl 飽和溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮

した。残留物を、ヘキサン中0～100% EtOAc、これに続いて、EtOAc中の (EtOAc中20% MeOH) の0～100% 勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g SiO₂ HP Gold Combiflash Column) に供することによって、白色の固体として、(3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - オールを生成した (68 mg、44%、 α/β 異性体の60/40混合物)。R_f = 0.32 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (m, 10H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.65 (m, 6H), 4.71 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -211 (m). LCMS m/z 465 [M+H]. HPLC (6～98% MeCN-H₂O 勾配、0.05% TFA 改質剤) t_R = 4.37 分。 (α 異性体)、4.54 分。 (β 異性体)。

【化115】

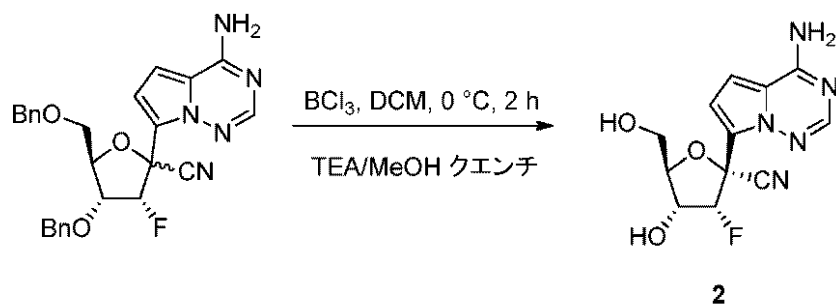


【0255】

(3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリル: MeCN (1.4 mL) 中に溶解させた (3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - オール (195 mg、0.42 mmol) を TMSCN (336 μ L、2.52 mmol) および In(OTf)₃ (708 mg、1.26 mmol) で処理した。溶液を約70℃で18時間攪拌し、次いで約0℃に冷却した。混合物を NaHCO₃ 飽和溶液 (20 液滴) で処理し、次いで室温に温め、EtOAc (100 mL) および H₂O (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、NaCl 飽和溶液 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0～100% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g の SiO₂ HP Gold Combiflash Column) に供することによって、白色の固体として、(3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリルを生成した (α/β 異性体の60/40混合物)。両方の異性体についてのデータ: R_f = 0.53 (EtOAc)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 5.2, 3.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 5.3, 4.5 Hz, 1H), 4.71 (m, 7H), 3.87 (m, 2H), 3.72 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -196 (m), -203

(m). LCMS m/z 474 [M+H]. HPLC (6~98% MeCN-H₂O 勾配、0.05% TFA 改質剤) t_R = 4.98 分。

【化 116】



10

【0256】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 3-フルオロ-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-カルボニトリル (2) (3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 4-(ベンジルオキシ) - 5-(ベンジルオキシメチル) - 3-フルオロテトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (110 mg、0.23 mmol) を CH₂Cl₂ (1.5 mL) に溶解させ、約 0 °C に冷却した。反応混合物を BCl₃ (CH₂Cl₂ 中 1.0 M、766 μL、0.77 mmol) で処理し、2 時間攪拌した。次いで、混合物を約 -78 °C に冷却し、Et₃N (340 μL、2.44 mmol)、これに続いて MeOH (2 mL) で処理してから、室温に温めた。反応物を減圧下で濃縮し、次いで MeOH (3 × 5 mL) で同時蒸発させた。次いで、残留物を H₂O (5 mL) 中に懸濁させ、NaHCO₃ (1 g) で処理した。溶液を 10 分攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をフリットガラス漏斗 (粗い) で濾過し、その漏斗上で、MeOH (3 × 10 mL) で洗浄し、溶出液を減圧下で濃縮した。残留物を、逆相 HPLC (0.05% TFA 改質剤と共に、H₂O 中 6~98% MeCN 勾配) に供することによって、白色の固体および α 異性体として、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 3-フルオロ-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-カルボニトリル 2 を生成した。β 異性体についてのデータ: R_f = 0.13 (EtOAc 中 10% MeOH)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 5.3, 3.3 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H)。

20

30

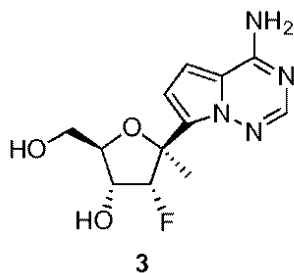
¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -197 (m)。LCMS m/z 294 [M+H]。HPLC (2~98% MeCN-H₂O 勾配、0.05% TFA 改質剤) t_R = 1.49 分。

(実施例 6)

40

(2R, 3R, 4R, 5S) - 5-(4-アミノピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) - 5-メチルテトラヒドロフラン-3-オール (化合物 3)

【化 1 1 7】

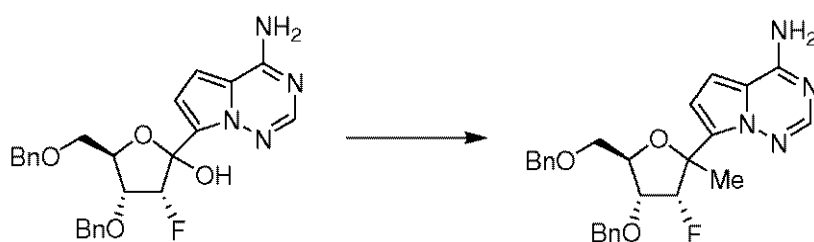


【0 2 5 7】

10

(2R, 3R, 4R, 5S) - 5 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - オールの調製は以下に記載されている。

【化 1 1 8】



20

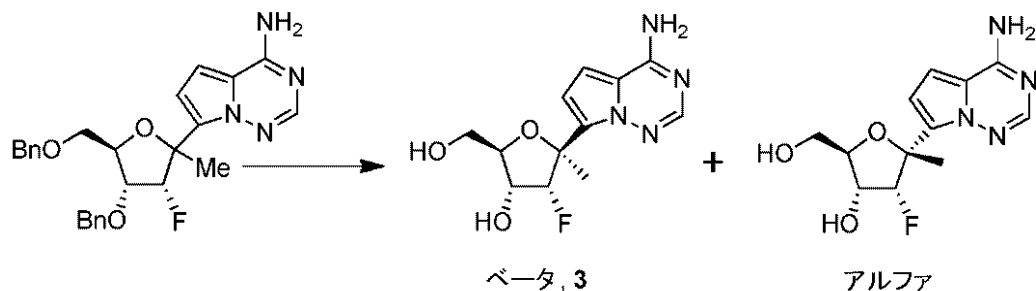
【0 2 5 8】

開始ヌクレオシド (化合物 2 の合成に記載のとおり調製) (0.355 g、0.765 mmol) を無水 THF (35 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下で攪拌しながら、約 0 °C に冷却した。メチルマグネシウムクロリド (2 mL、6 mmol) 溶液 (THF 中 3 N) を加え、生成した混合物を一晩攪拌した。酢酸 (7 mmol) を加えて、反応をクエンチし、次いで、減圧下、回転により溶媒を除去した。残留物を CH_2Cl_2 に再度溶解させ、溶液をシリカゲルプラグに供することによって、粗製の混合物として、生成物 (0.355 g) を単離した。LC/MS (m/z : 480、 $M^+ 1$)。粗材料を無水 CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下に置いた。溶液を攪拌し、メタンスルホン酸 (0.2 mL、2.74 mmol) で処理した。反応混合物を室温で約 12 時間攪拌し、次いで Et_3N (3.5 mmol) の添加によりクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、メチル置換ヌクレオシドを、ベータアノマーとアルファアノマーの 4 : 1 混合物としてそれぞれ得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) 主アノマー δ 7.87 (s, 1H), 7.27–7.40 (m, 10 H), 6.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H), 5.53 (dd, $J = 5.5, 3.3$ Hz, 1H), 4.42–4.75 (m, 4H), 4.19–4.26 (m, 1H), 3.65–4.00 (m, 3H), 1.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282.2 MHz, CD_3CN) 主アノマー δ -207 (m, 1F). LCMS m/z 463 [$M+H$]。

30

40

【化 1 1 9】



10

【0 2 5 9】

ベンジル化ヌクレオシド物質 (0.134 g、0.290 mmol)、Degussa 触媒 (0.268 g) および AcOH (30 mL) を一緒に混合した。反応雰囲気中に H_2 (g) を充填し、反応物を約 2 時間攪拌した。触媒を濾過で除去し、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を最小量の H_2O に溶解させ、逆相 HPLC (C^{18} ヒドロ RP カラム) に供することによって、 β アノマー 3 を単離した。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.97–4.10 (m, 2H), 3.81 (dd, $J = 12.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 12.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282.2 MHz, CD_3CN) δ -207 (m, 1F).

20

【0 2 6 0】

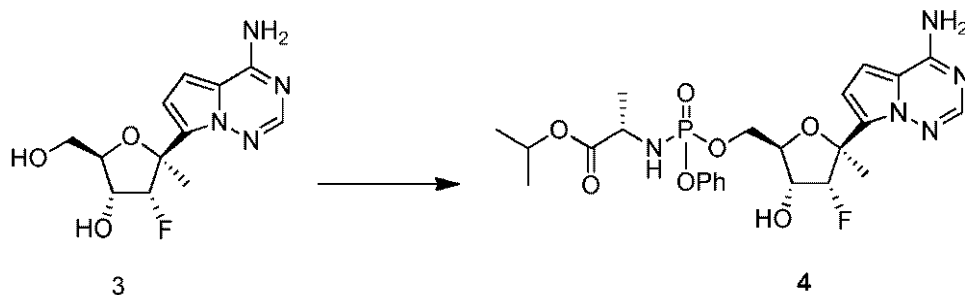
少量のアルファアノマーを以下のとおり特徴付けた。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.86 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 5.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.39 (ddd, $J = 26.1, 9.9, 3.6$ Hz, 2H), 4.00 – 4.05 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 12.6, 4.8$, 1H), 1.56 (s, 3H). ^{19}F NMR (282.2 MHz, CD_3CN) δ -198 (dd, $J = 5.4, 26$ Hz, 1F).

30

(実施例 7)

(2S)-イソプロピル 2-(((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (化合物 4)

【化 1 2 0】



40

【0 2 6 1】

ヌクレオシド 3 (0.011 g、0.04 mmol) をトリメチルホスフェート (2 m

50

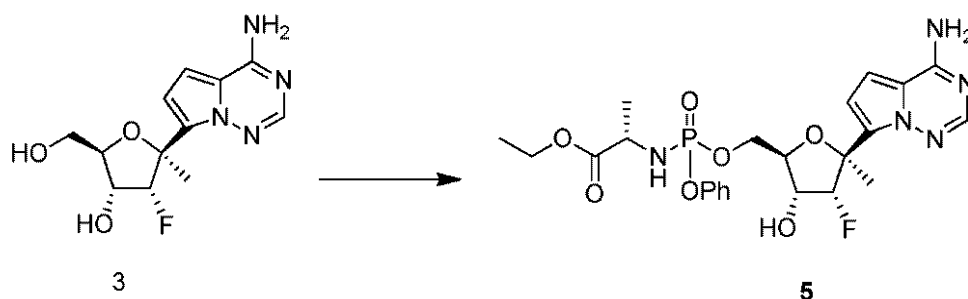
L) に溶解させ、0℃に冷却した。混合物をN₂ (g) 雰囲気下で攪拌し、1-メチルイミダゾール (0.320 mL、5 mmol)、これに続いて、アラニニルモノイソプロピル (alaninylmonoisopropyl)、モノフェノールホスホクロリデートC (0.240 mL、4.4 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、LC/MSでモニタリングしながらゆっくりと室温に温めた。LCMSにより完了とされた時点で、反応混合物をH₂O (5 mL) で処理し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をCH₂Cl₂に溶解させ、ヘキサン中0~100% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物画分を収集し、濃縮した。残留物をprep

HP LCに供することによって、異性体混合物として、アラニンイソプロピルモノアミデートプロドラッグ4を生成した。¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.87 (s, 1H), 7.17-7.44 (m, 5H), 6.71-6.83 (m, 2H), 6.14 (br, s, 2H), 5.38 (dd, J = 56, 3.3 Hz, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 3.86-4.46 (m, 6H), 3.58 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.18-1.34 (m, 9H). LCMS m/z 552 [M+H]。

(実施例8)

(2S)-エチル2-(((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (化合物5)

【化121】



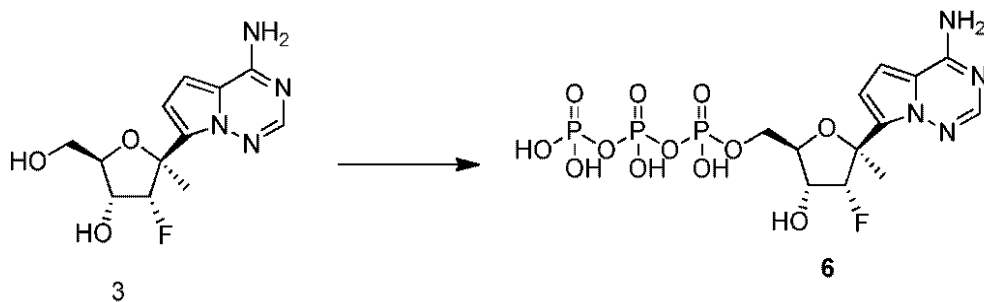
【0262】

ヌクレオシド3 (0.026 g、0.092 mmol) をトリメチルホスフェート (2 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。混合物をN₂ (g) 下で攪拌し、1-メチルイミダゾール (0.062 mL、0.763 mmol)、これに続いてクロリデートA (0.160 g、0.552 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いでゆっくりと室温に温めた。H₂O (5 mL) を加えて反応をクエンチし、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残留物をCH₂Cl₂に溶解させ、ヘキサン中0~100% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物画分を収集し、濃縮した。ヘキサン中0~100パーセントEtOAcを使用して、粗生成物を溶出した。粗生成物を収集し、減圧下で濃縮した。残留物をprep HP LCに供することによって、化合物5を生成した。LCMS m/z 538 [M+H]。

(実施例9)

((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル四水素トリホスフェート (化合物6)

【化 1 2 2】



10

【0 2 6 3】

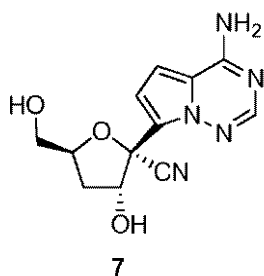
ヌクレオシド 3 (0.022 g、0.056 mmol) をトリメチルホスフェート (1 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下で攪拌した。オキシ塩化リン (0.067 mL、0.73 mmol) を加え、混合物を約 2 時間攪拌した。分析用イオン交換カラムによるモニタリングにより、>80 パーセントのモノホスフェートが形成される時間を測定した。無水 DMF (1 mL) に溶解させたトリブチルアミン (0.44 mL、1.85 mmol) およびトリエチルアンモニウムピロホスフェート (0.327 g、0.72 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 20 分攪拌し、次いで、 H_2O (5 mL) 中 1 N の炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液の添加によりクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を H_2O に再度溶解させた。溶液をイオン交換クロマトグラフィーに供することによって、表題生成物の化合物 6 を生成した。LCMS m/z 521 [M-H]。Tr = 0.41。HPLC イオン交換 TR = 9.40 分

20

(実施例 10)

(2R, 3R, 5S) - 2 - (4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル) - 3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (化合物 7)

【化 1 2 3】

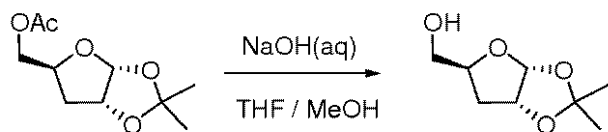


30

【0 2 6 4】

(2R, 3R, 5S) - 2 - (4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル) - 3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの調製は以下に記載されている。

【化 1 2 4】



40

【0 2 6 5】

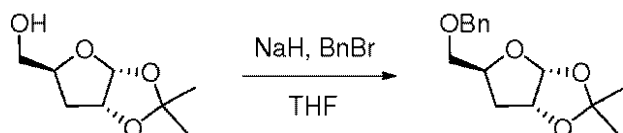
((3αR, 5S, 6αR) - 2,2-ジメチル-テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-5-イル)メタノール。アセテート物質 (1.2 g、5.5 mmol) (J. Org. Chem.、1985 年、50 巻、3457 頁、De Bernardor) を MeOH および THF の 1:1 混合物 (10 mL) に溶解させた。pH

50

が13になるまで、NaOH（水溶液）（10 mL）の1 N溶液を加えた。反応混合物を約2時間攪拌し、次いでAcOHの添加によりpH 8～9に中和した。混合物をEtOAc（10×30 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0～70% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、所望の生成物を得た（866 mg、90%）。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 5.84（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 4.78（t, J = 4.5 Hz, 1H）, 4.38（m, 1H）, 3.93–3.54（m, 2H）, 2.04–1.84（m, 2H）, 1.52（s, 3H）, 1.33（s, 3H）。

10

【化125】



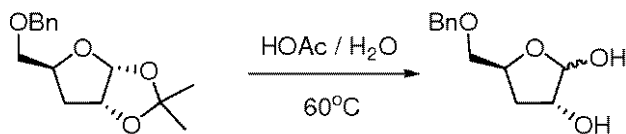
【0266】

（3αR, 5S, 6αR）-5-（ベンジルオキシメチル）-2,2-ジメチルーテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール。水素化ナトリウム（188 mg、7.46 mmol）を無水THF（5 mL）に溶解させ、N₂（g）下、室温で攪拌した。アルコール（866 mg、4.97 mmol）を無水THF（3 mL）に溶解させ、次いで5分にわたり、水素化ナトリウム混合物に少しずつ加えた。生成した混合物を約20分攪拌し、次いで臭化ベンジル（892 μL、7.46 mmol）を加えた。反応物を約2時間攪拌し、次いで氷冷したNaHCO₃水溶液とEtOAc（30 mL）の混合物に注入した。有機層を分離し、次いで水層をEtOAc（30 mL）で再抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0～40% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、ベンジルエーテル生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.35–7.27（m, 5H）, 5.86（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 4.74（t, J = 4.2 Hz, 1H）, 4.60（s, 2H）, 4.42（m, 1H）, 3.69–3.53（m, 2H）, 2.10–2.04（m, 1H）, 1.83–1.77（m, 1H）, 1.52（s, 3H）, 1.33（s, 3H）。

20

30

【化126】



【0267】

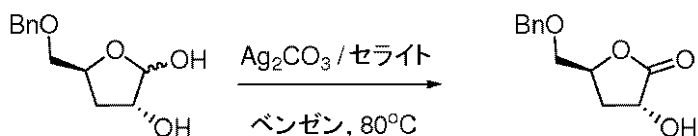
（3R, 5S）-5-（ベンジルオキシメチル）-テトラヒドロフラン-2,3-ジオール。ベンジルエーテル（910 mg、3.44 mmol）をAcOHおよびH₂O（20 mL）1：1混合物に溶解させ、約60℃で約7時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、ヘキサン中0～70% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、ジオール生成物を得た（705 mg、91%）。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.36–7.27（m, 5H）, 5.40（d, J = 3.9 Hz, 0.5H）, 5.17（s, 0.5H）, 4.67–4.56（m, 3H）, 4.33（m, 0.5H）, 4.24（d, J = 4.8 Hz, 0.5H）, 3.71–3.67（m, 1H）, 3.56–3.42（m, 2H）, 2.31–2.22（m, 1H）。

40

50

), 2.08–1.89 (m, 2H).

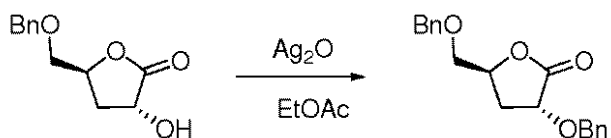
【化127】



【0268】

(3R, 5S)–5–(ベンジルオキシメチル)–3–ヒドロキシ–ジヒドロフラン–2(3H)–オン。ジオール(705mg、3.14mmol)をベンゼン(30mL)に溶解させ、炭酸銀セライト混合物(3.46g、6.28mmol)で処理した。生成した混合物をN₂(g)下、約80℃で約2時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0～70%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、ラクトン生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 4.75–4.68 (m, 1H), 4.60–4.49 (m, 2H), 3.74–3.54 (m, 2H), 2.61–2.35 (m, 2H), 2.38–2.28 (m, 1H).

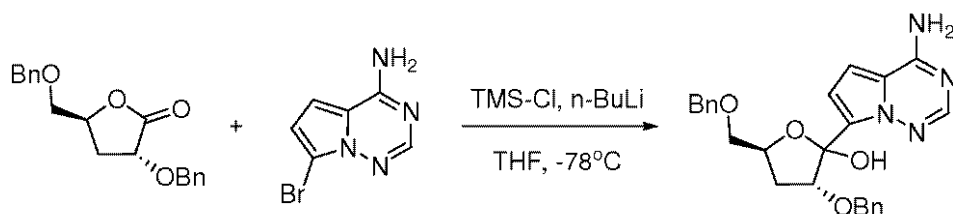
【化128】



【0269】

(3R, 5S)–3–(ベンジルオキシ)–5–(ベンジルオキシメチル)–ジヒドロフラン–2(3H)–オン。ラクトン(600mg、2.7mmol)をEtOAc(30mL)に溶解させ、酸化銀(626mg、2.7mmol)、これに続いて臭化ベンジル(387μL、3.24mmol)で処理した。次いで、反応混合物をN₂(g)下、約50℃で約8時間攪拌した。次いで、さらなる酸化銀(300mg)を加え、生成した混合物を約50℃で約16時間攪拌した。さらなる臭化ベンジル(50μL)および酸化銀(150mg)を加え、混合物をさらに約8時間攪拌した。反応混合物を冷却させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0～20%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、表題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (m, 10H), 4.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72–3.51 (m, 2H), 2.42–2.25 (m, 2H).

【化129】

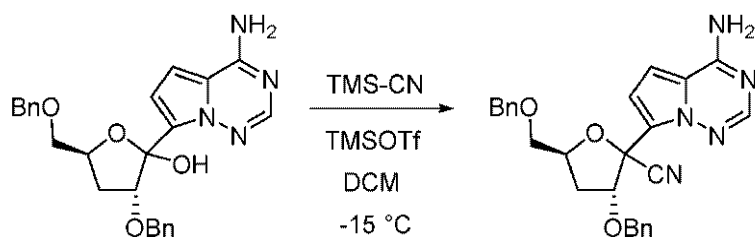


【0270】

(3R, 5S)–2–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–3–(ベンジルオキシ)–5–(ベンジルオキシメチル)–テトラヒドロフラン–2–オール。7–ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–4–アミ

ン (607 mg、2.85 mmol) を無水 THF (10 mL) に溶解させ、Ar (g) 下、室温で撹拌した。TMSCl (1.1 mL、8.55 mmol) を滴下添加し、混合物を約 2 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、次いで高真空下で乾燥させた。残留物を THF (20 mL) 中に懸濁させ、Ar (g) 下、約 -78°C で撹拌した。ヘキサン中 2.5 M *n*-BuLi 溶液 (2.28 mL、5.7 mmol) を約 10 分にわたり滴下添加し、生成した混合物を約 60 分撹拌した。無水 THF (7 mL) 中に溶解させたラクトン (742 mg、2.37 mmol) を約 20 分にわたり上記混合物に加えた。反応混合物を約 2 時間撹拌し、次いで、pH が 5~6 になるまで AcOH でクエンチした。混合物を室温に温め、次いで EtOAc で希釈した。溶液を NaHCO_3 飽和溶液、飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0~80% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、表題生成物を得た。LCMS m/z 447.2 [M+H]⁺、445.1 [M-H]⁻。

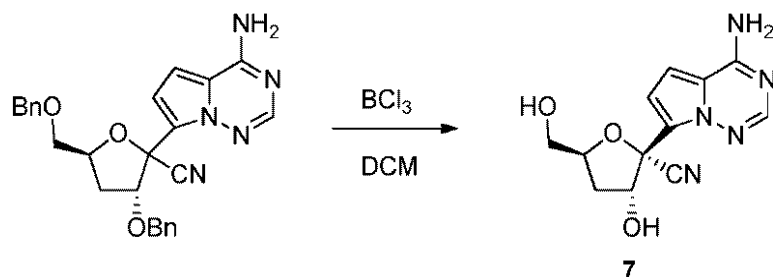
【化 130】



【0271】

(3R, 5S)-2-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3-(ベンジルオキシ)-5-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル。アルコール (250 mg、0.56 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させ、Ar (g) 下、約 -15°C で撹拌した。TMSCN (448 μL 、3.36 mmol) を滴下添加し、混合物を約 10 分撹拌した。TMSOTf (466 μL 、2.58 mmol) を 10 分にわたり滴下添加し、生成した混合物を約 -15°C で約 90 分撹拌した。さらなる TMSCN (224 μL 、3 eq.) および TMSOTf (202 μL 、2 eq.) を加え、撹拌を約 5 時間継続した。 NaHCO_3 飽和水溶液を加えて、反応をクエンチし、混合物を約 10 分撹拌した。有機層を分離し、 NaHCO_3 飽和水溶液、NaCl 飽和溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0~70% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、表題生成物を得た。LCMS m/z 456.3 [M+H]⁺、454.1 [M-H]⁻。

【化 131】



【0272】

(2R, 3R, 5S)-2-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (7)。ベンジルエーテル (150 mg、0.329 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解させ、混合物を Ar (g) 下、約 -20°C で撹拌した。 CH_2Cl_2 中 1 M BCl_3 溶液 (724 μL 、0.724 mmol) を滴下添加し、生成した混合物を約 2 時間撹拌した。さらなる CH_2Cl_2 中 1 M BCl_3 (724 μL

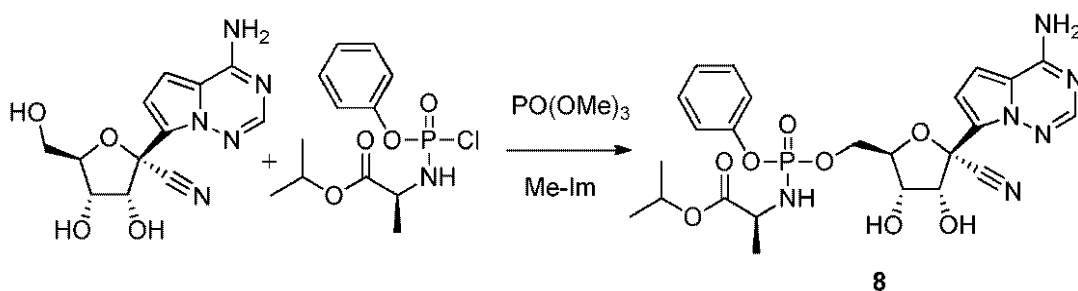
、0.724 mmol)を加え、攪拌を2時間継続した。次いで、混合物を約-78℃に冷却し、Et₃NとMeOHの2:1混合物(3 mL)でゆっくりと処理した。混合物を約10分攪拌し、次いでMeOH(10 mL)で処理した。反応物を室温に温め、次いで減圧下で濃縮した。残留物をMeOH中に溶解させ、減圧下で濃縮した。残留物をMeOHに再び溶解させ、固体NaHCO₃で処理した。混合物を約5分攪拌し、次いで固体を濾過で除去した。溶液を減圧下で濃縮し、分取HPLCに供することによって、所望の生成物7を得た。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.71 (s, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 2H), 2.18 (m, 2H). LCMS m/z 276.1 [M+H]⁺、274.0 [M-H]⁻。

10

(実施例11)

(2S)-イソプロピル2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)-ホスホリルアミノ)プロパノエート(化合物8)

【化132】



20

【0273】

ヌクレオシド1(45 mg、0.15 mmol)を無水トリメチルホスフェート(0.5 mL)に溶解させ、溶液をN₂(g)下、約0℃で攪拌した。メチルイミダゾール(36 μL、0.45 mmol)を溶液に加えた。クロロホスホラミデートC(69 mg、0.225 mmol)を無水THF(0.25 mL)に溶解させ、ヌクレオシド混合物に滴下添加した。LCMSにより反応が完了したとされた時点で、反応混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液、飽和NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂中0~5% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー、これに続いて分取HPLCに供することによって、生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.31-6.97 (m, 7H), 4.94 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.43 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 1.30-1.18 (m, 9H). ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃OD) δ 3.8. LCMS m/z 561.0 [M+H]⁺、559.0 [M-H]⁻。

30

40

(実施例12)

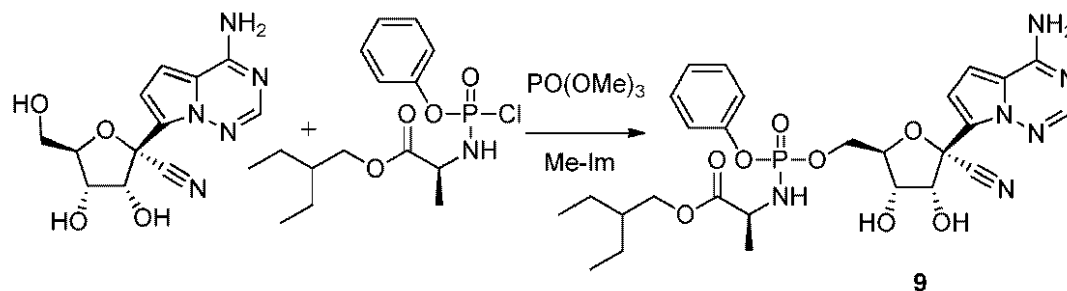
(2S)-2-エチルブチル2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエート(化合物9)

【0274】

化合物9は、以下に記載されているいくつかの方法で調製することができる。

手順1

【化 1 3 3】



【0 2 7 5】

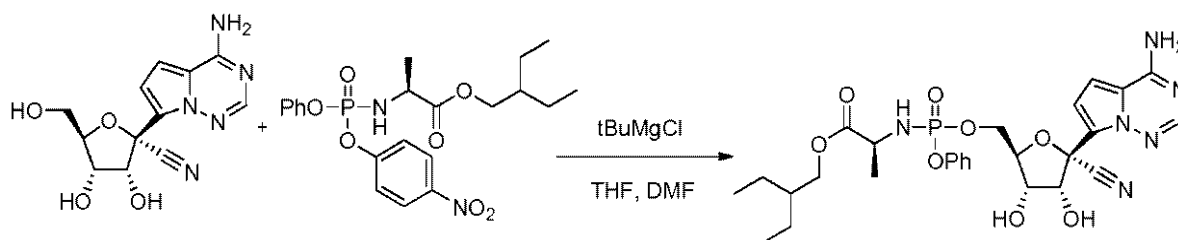
10

化合物 8 の調製方法と同じ方法により、化合物 1 およびクロリデート B から調製した。
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 5H), 6.92–6.89 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.50–3.80 (m, 7H), 1.45–1.24 (m, 8H), 0.95–0.84 (m, 6H). ^3P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.7. LCMS m/z 603.1 [M+H], 601.0 [M-H].

手順 2

【化 1 3 4】

20



【0 2 7 6】

30

(2S)-2-エチルブチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート。(2S)-2-エチルブチル 2-(((4-ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (1.08 g, 2.4 mmol) を無水 DMF (9 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (350 mg, 1.2 mmol) を反応混合物に一度に加えた。次いで、t-ブチルマグネシウムクロリドの THF 溶液 (1M, 1.8 mL, 1.8 mmol) を、反応物に約 10 分間にわたり滴下添加した。反応物を約 2 時間攪拌し、それを終えた時点で反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3×15 mL)、これに続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~10% MeOH) で精製することによって、白色の固体として (2S)-2-エチルブチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートを生成した (311 mg, 43%、リンでのジアステレオマーの 1:0.4 混合物)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.94–6.84 (m, 2H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46–4.33 (m, 2H),

40

50

4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 7H), 0.85 (m, 6H). ^3P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.71, 3.65. LCMS m/z 603.1 [M+H], 600.9 [M-H]. HPLC (0.1% TFA改質剤と共に、2～98% MeCN- H_2O 勾配で、8.5分にわたり、1.5 mL/分、カラム: Phenomenex Kinetex C18、2.6 μm 100 Å、4.6 × 100 mm) t_R = 5.544分、5.601分

(S)と(R)ジアステレオマーの分離

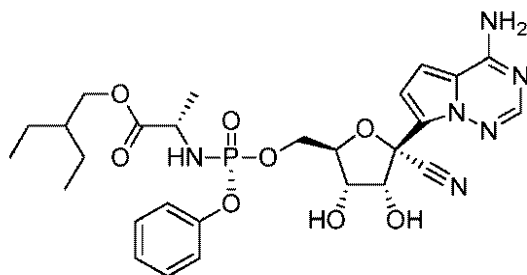
【0277】

(2S)-2-エチルブチル2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)プロパノエートをアセトニトリルに溶解させた。生成した溶液をLux Cellulose-2キラルカラムにロードし、アセトニトリル中で平衡化し、均一濃度のアセトニトリル/メタノール(95:5 vol/vol)で溶出した。溶出する第1のジアステレオマーは保持時間17.4分を有し、溶出する第2のジアステレオマーは保持時間25.0分を有した。

【0278】

溶出する第1のジアステレオマーは、(S)-2-エチルブチル2-(((R)-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)プロパノエートである:

【化135】



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (br t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 1.48 (七重線, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.34 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ^3P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.71 (s). HPLC (0.1% TFA改質剤と共に、2～98% MeCN- H_2O 勾配で、8.5分にわたり、1.5 mL/分、カラム: Phenomenex Kinetex C18、2.6 μm 100 Å、4.6 × 100 mm) t_R = 5.585分。

【0279】

第2の溶出するジアステレオマーは、(S)-2-エチルブチル2-(((S)-((S)-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)プロパノエートである:

10

20

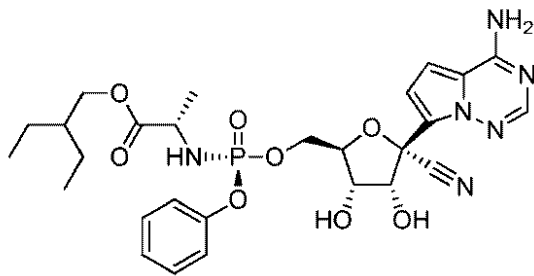
30

40

50

(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートである:

【化 1 3 6】



10

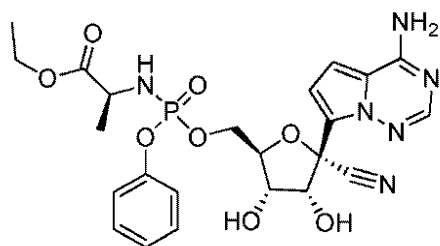
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 1.47 (七重線, J = 6.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 7H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 6H). $^3\text{P NMR}$ (162 MHz, CD_3OD) δ 3.73 (s). HPLC (0.1% TFA 改質剤と共に、2~98% MeCN- H_2O 勾配で、8.5分にわたり、1.5 mL/分、カラム: Phenomenex Kinetex C18、2.6 μm 100 Å、4.6 × 100 mm) t_R = 5.629 分。

(実施例 13)

(2S) - エチル 2 - ((((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (化合物 10)

30

【化 1 3 7】



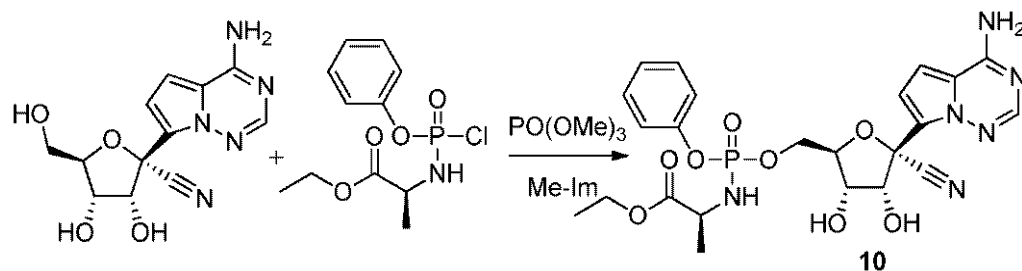
40

【0 2 8 0】

(2S) - エチル 2 - (((((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートの調製は以下に記載されている。

手順 1. クロリデート A を介した調製

【化 1 3 8】



【0 2 8 1】

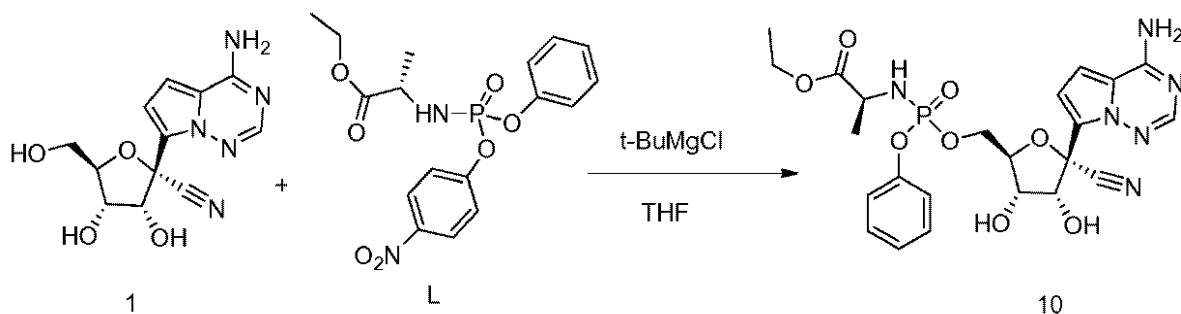
10

化合物 8 の調製方法と同じ方法を使用して、化合物 1 およびクロリデート A から調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.32–6.97 (m, 7H), 4.78 (m, 1H), 4.43–4.08 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 1.31–1.18 (m, 6H). ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃OD) δ 3.7. LCMS m/z 547.0 [M+H]⁺, 545.0 [M-H]⁻.

手順 2。ニトロベンゼン化合物 L を介した調製

【化 1 3 9】

20



【0 2 8 2】

30

化合物 1 (50 mg、0.17 mmol) を NMP–THF (1 : 1 mL) に溶解させ、氷浴で冷却した。次いで、t Bu Mg Cl (0.257 mL、0.257 mmol) を約 5 分にわたり加えた。生成した混合物を室温に温め、約 30 分撹拌した。次いで化合物 L (US 20120009147 により調製、74.6 mg、0.189 mmol) の THF (2 mL) 溶液を加えた。約 30 分後、反応混合物を HPLC (水中アセトニトリル 10～80%) で精製することによって、黄色の固体として、化合物 29 を得た。この固体を、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH 0～20% DCM) でさらに精製することによって、化合物 29 を生成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.11 – 6.99 (m, 3H), 6.87 – 6.72 (m, 2H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 2H), 4.20 (dddd, J = 9.7, 7.9, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.72 (ddq, J = 14.3, 9.3, 7.1 Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 1.14 – 1.06 (m, 5H). ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ 3.73, 3.68. MS m/z = 547 (M+1)⁺.

40

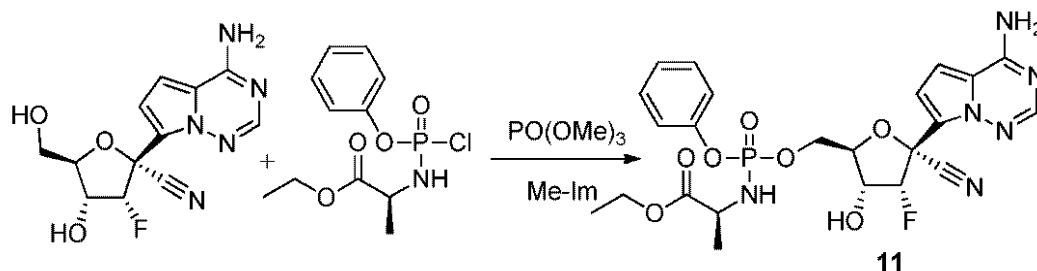
(実施例 14)

(2S)–エチル 2–((((2R, 3R, 4R, 5R)–5–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–5–シアノ–4–フルオロ–3–ヒ

50

ドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエート(化合物11)

【化140】



10

【0283】

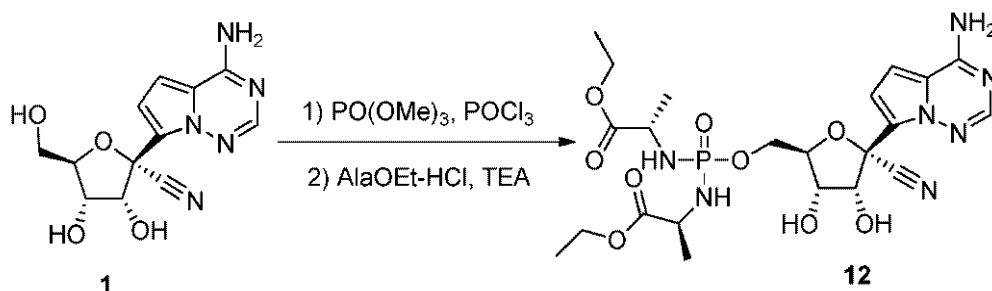
化合物8の調製方法と同じ方法を使用して、化合物11を化合物2およびクロリデートAから調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (m, 1H), 7.33–7.16 (m, 5H), 6.98–6.90 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 4.50–4.15 (m, 4H), 4.12–3.90 (m, 3H), 1.33–1.18 (m, 6H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 3.8. LCMS m/z 549.0 [M+H] $^+$ 、547.1 [M–H] $^-$ 。

(実施例15)

20

(2S, 2'S)–ジエチル2, 2'–(((2R, 3S, 4R, 5R)–5–(4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)–5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)ビス(アザンジイル)ジプロパノエート(化合物12)

【化141】



30

【0284】

ヌクレオシド1 (14.6 mg, 0.05 mmol)を、無水トリメチルホスフェート (0.5 mL)に溶解させ、 N_2 (g)下、室温で攪拌した。 POCl_3 (9.2 μL , 0.1 mmol)を加え、混合物を約60分攪拌した。アラニンエチルエステル塩酸塩 (61 mg, 0.4 mmol)、次いで Et_3N (70 μL , 0.5 mmol)を加えた。生成した混合物を約15分攪拌し、次いでさらなる Et_3N (70 μL , 0.5 mmol)を加えることによって、pH 9–10の溶液を得た。混合物を約2時間攪拌し、次いで、 EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液、これに続いて NaCl 飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C_{18} カラム)に供することによって、生成物12を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25–4.08 (m, 7H), 3.83 (m, 2H), 1.33–1.23 (m, 12H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 13.8. LCMS m/z 570.0 [M+H] $^+$ 、568.0 [M–H] $^-$

40

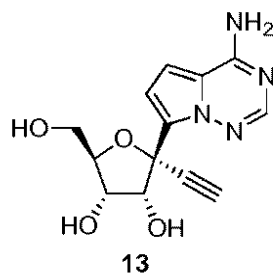
50

]

(実施例 16)

(2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 2-エチニル-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオール (化合物 13)

【化 142】

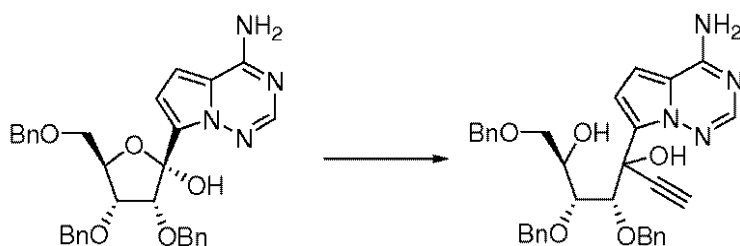


10

【0285】

(2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 2-エチニル-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールの調製は以下に記載されている。

【化 143】



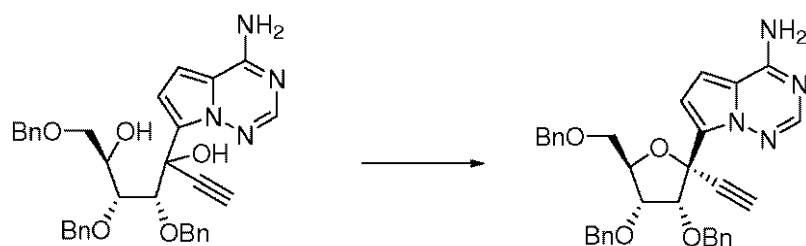
20

【0286】

ヌクレオシドアルコール (0.6 g、1.08 mmol) (化合物 1 の合成に記載のとおり調製) を無水 THF (8 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下に置いた。反応混合物を攪拌し、約 0 °C に冷却し、次いで、THF 中のエチニルマグネシウムブロミドの 0.5 N 溶液 (17.2 mL、17.2 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。AcOH (1.5 mL) を加えて反応をクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 に再び溶解させた。溶液を、ヘキサン中 0 ~ 80 % EtOAc で溶出するシリカゲルのプラグに供することによって、粗製の混合物として表題生成物を得た。LCMS m/z 579 [M+H]。

30

【化 144】



40

【0287】

粗製のエチニルアルコール (0.624 g、1.08 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下に置いた。混合物を攪拌し、スルホン酸 (0.2 mL、2.74 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 12 時間攪拌した。LCMS により完了とされた時点で、 Et_3N (0.56 mL) を加えて反応をクエンチした。反応物を減圧下で濃縮し、残留物を、ヘキサン中 0 ~ 75 % EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、アノマー混合物として、エチニルヌクレオシ

50

ドを生成した。LCMS m/z 561 $[M+H]$ 。

【化145】



10

【0288】

トリベンジルヌクレオシド (0.650 g、1.16 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下、 $-78^\circ C$ に冷却した。三臭化ホウ素 (CH_2Cl_2 中 1 N、5.5 mL) の溶液を加え、反応混合物を $-78^\circ C$ で 1 時間攪拌した。MeOH (10 mL) およびピリジン (2 mL) の溶液を加えることによって、反応をクエンチし、混合物を室温まで上昇させた。混合物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC に供することによって、 α アノマー (20 mg) と β アノマー 13 (110 mg) を得た。 (β アノマー) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 6.80–6.85 (m, 2H), 5.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.95–3.99 (m, 1H), 3.85–3.91 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.61–3.67 (m, 1H), 3.47–3.55 (m, 1H), 3.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H). (α アノマー) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.64–3.72 (m, 1H), 3.51–3.59 (m, 1H), 3.48 (d, J = 0.6 Hz, 1H). LCMS m/z 291 $[M+H]$ 。

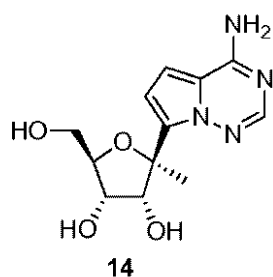
20

30

(実施例 17)

(2R, 3R, 4R)–5–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–1, 3, 4–トリス(ベンジルオキシ)ヘキサン–2, 5–ジオール (化合物 14)

【化146】



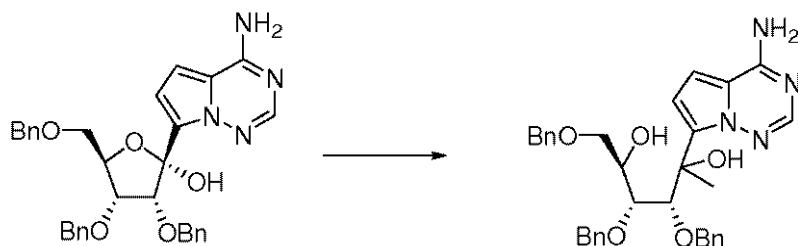
40

【0289】

(2R, 3R, 4R)–5–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–1, 3, 4–トリス(ベンジルオキシ)ヘキサン–2, 5–ジオールの調製は以下に記載されている。

50

【化 1 4 7】



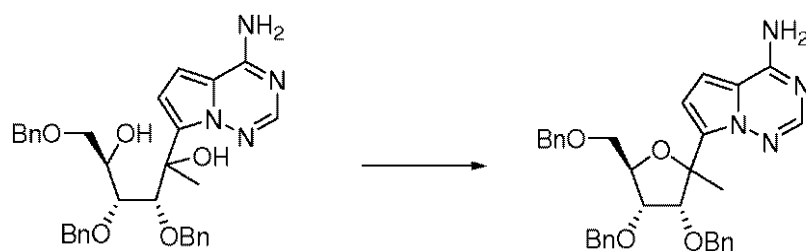
【0 2 9 0】

10

化合物 1 の合成由来のトリベンジルアルコール (0.250 g、0.453 mmol) を無水 THF (25 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下で撹拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、次いで、THF 中のメチルマグネシウムクロリドの 3.0 N 溶液 (1.2 mL、3.62 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。酢酸 (1.5 mL) を加えて、反応をクエンチし、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 に再び溶解させ、ヘキサン中 0~80% EtOAc で溶出するシリカゲルプラグに供した。次いで、粗生成物 (0.452 g) をさらに精製せずに次の反応に使用した。LCMS m/z 569 [M+H]。

【化 1 4 8】

20

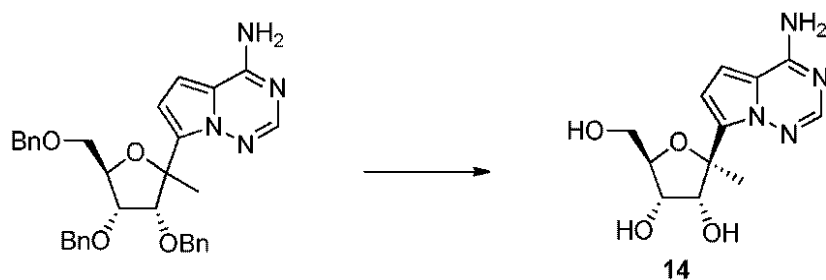


【0 2 9 1】

粗製メチルヌクレオシド (0.452 g、0.796 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解させ、 N_2 (g) 下で撹拌した。メタンスルホン酸 (0.2 mL、2.78 mmol) を加え、反応物を室温で約 12 時間撹拌した。Et₃N (0.56 mL) を加えることによって、反応をクエンチし、次いで混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中 0~75% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、アノマーの混合物として生成物を生成した。LCMS m/z 551 [M+H]。

30

【化 1 4 9】



40

【0 2 9 2】

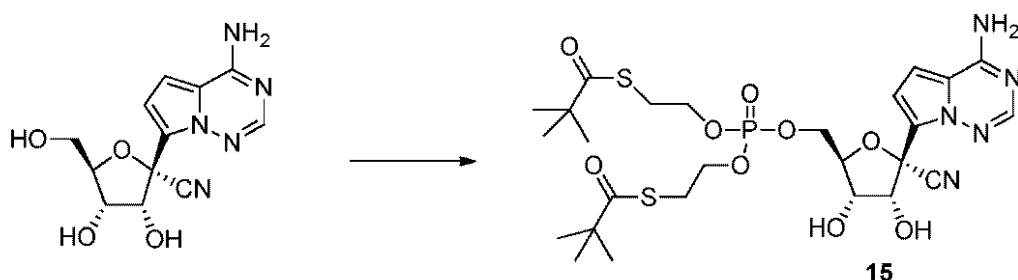
トリベンジルヌクレオシド (0.20 g、0.364 mmol) を AcOH (30 mL) に溶解させ、Pd/C (Degussa) (400 mg) を入れた。撹拌した混合物を N_2 (g) で 3 回フラッシュし、次いで H_2 (g) を導入した。反応物を H_2 (g) 下で 2 時間撹拌し、次いで、触媒を濾過で除去した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物を H_2O に再度溶解させた。溶液を、中性の条件下で分取 HPLC に供することによって、 α アノマーおよび β アノマー 14 を得た。(α アノマー) ^1H NMR (300 MHz,

50

D₂O) δ 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.25–4.31 (m, 1H), 3.88–4.95 (m, 1H), 3.58–3.86 (dd, 2H), 1.50 (s, 3H). (βアノマー) ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.00–4.09 (m, 2H), 3.63–3.82 (dd, 2H), 1.67 (s, 3H). LCMS m/z 281 [M+H].

(実施例 18)

S, S'-2, 2'-((((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)ビス(オキシ)ビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(2, 2-ジメチルプロパンチオエート) (化合物 15)
【化 150】



15

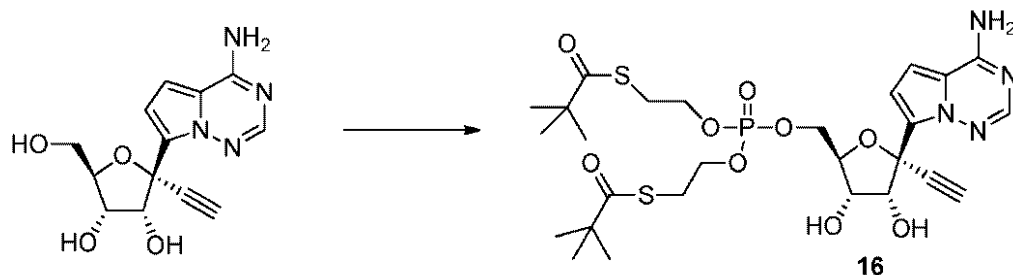
【0293】

ヌクレオシド 1 (0.028 g、0.096 mmol) をトリメチルホスフェート (1 mL) に溶解させた。反応物を N₂ (g) 下で攪拌し、次いで 1H-テトラゾール (0.021 g、0.29 mmol) で処理した。反応混合物を 0℃ に冷却し、ホスファン (Nucleoside Nucleotides、Nucleic acids; 14 巻; 3~5 号; 1995 年; 763~766 頁。Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles ら) (87 mg、0.192 mmol) を加えた。反応物を 2 時間攪拌し、次いで 30% 過酸化水素 (0.120 mL) でクエンチした。混合物を室温で 30 分攪拌し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1 mL) で処理した。混合物を 10 分攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC に供することによって、表題生成物 15 を単離した。¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.24 (s, 9H). ³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃CN) δ -1.85 (s). LCMS m/z 661 [M+H].

(実施例 19)

S, S'-2, 2'-((((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)ビス(オキシ)ビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(2, 2-ジメチルプロパンチオエート) (化合物 16)

【化 1 5 1】



【0 2 9 4】

10

開始ヌクレオシドとして化合物 1 3 を代わりに用いることを除き、化合物 1 5 と同じ方法を使用して化合物 1 6 を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃CN)

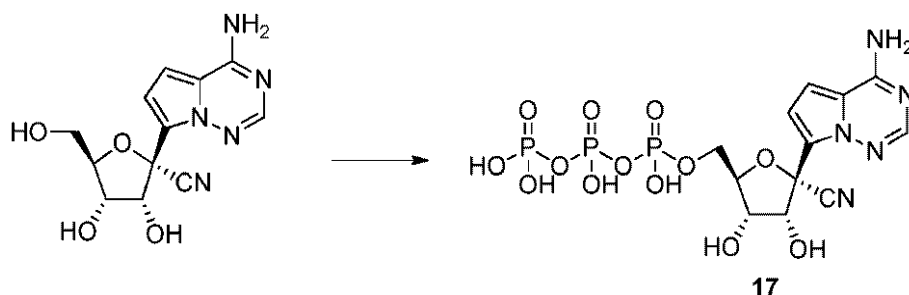
δ 7.91 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.29 (bs, 2H), 4.69 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.14–4.33 (m, 5H), 3.99–4.07 (m, 4H), 3.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 1.22 (s, 18H). LCMS m/z 658.9 [M⁺]. Tr = 2.31

(実施例 20)

20

((2R, 3S, 4R, 5R)–5–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–5–シアノ–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロフラン–2–イル)メチル四水素トリホスフェート(化合物 17)

【化 1 5 2】



30

【0 2 9 5】

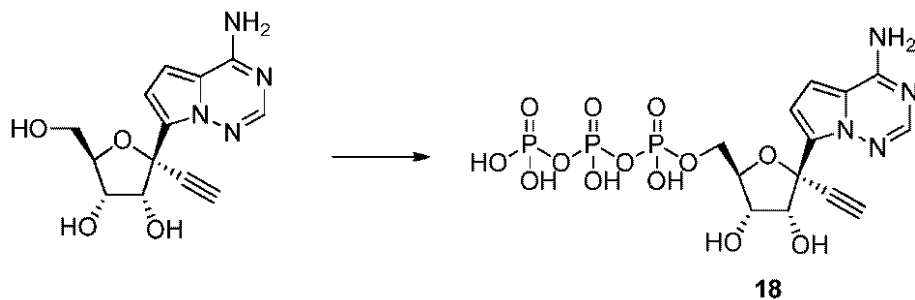
化合物 6 の調製と同様の手順を使用して化合物 1 7 を化合物 1 から調製した。生成物をナトリウム塩として単離した。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.76 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H). ³¹P NMR (121.4 MHz, D₂O) δ –5.4 (d, 1P), –10.8 (d, 1P), –21.1 (t, 1P). LCMS m/z 530 [M–H], 531.9 [M+H] Tr = 0.22 分。HPLC イオン交換 Tr = 9.95 分。

40

(実施例 21)

((2R, 3S, 4R, 5S)–5–(4–アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン–7–イル)–5–エチニル–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロフラン–2–イル)メチル四水素トリホスフェート(化合物 18)

【化 1 5 3】



【0 2 9 6】

10

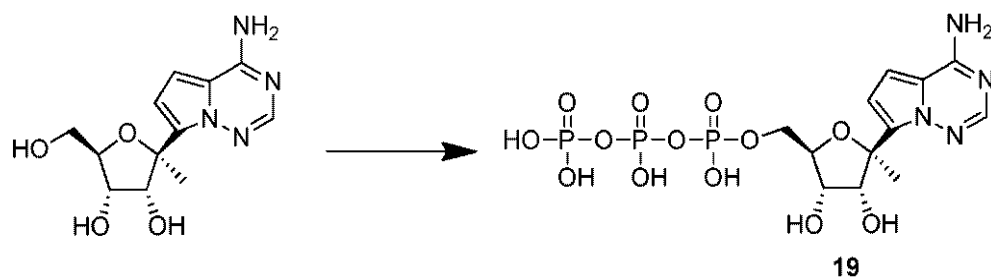
化合物 6 の調製と同様の手順を使用して化合物 18 を化合物 13 から調製した。生成物を TEA 塩として単離した。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 20H), 1.14 (t, $J = 7.3$ Hz, 30H). ^3P NMR (121.4 MHz, D_2O) δ -10.8 (d, 1P), -11.2 (d, 1P), -23.2 (t, 1P). LCMS m/z 530.8 [M+H], Tr = 0.46。HPLC イオン交換 Tr = 9.40 分。

(実施例 22)

20

((2R, 3S, 4R, 5S) - 5 - (4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル四水素トリホスフェート (化合物 19)

【化 1 5 4】



30

【0 2 9 7】

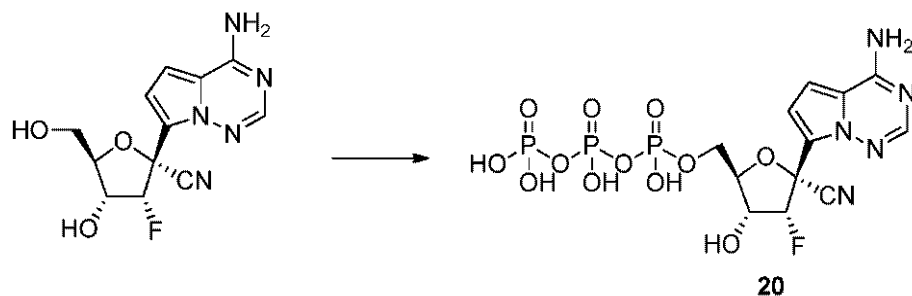
化合物 6 の調製と同様の手順を使用して、化合物 19 を化合物 14 から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 1.54 (s, 3H). ^3P NMR (161 MHz, D_2O) δ -10.6 (m), -23.0 (m). LCMS m/z 521.0 [M+H]。

(実施例 23)

40

((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 5-シアノ-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル四水素トリホスフェート (化合物 20)

【化 1 5 5】



10

【0 2 9 8】

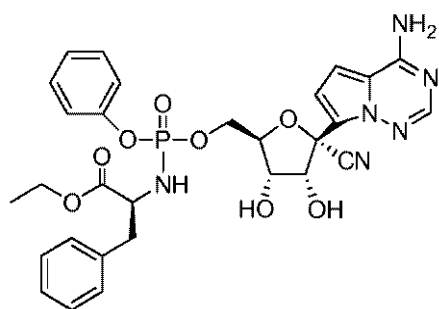
化合物 6 の調製と同様の手順を使用して、化合物 20 を化合物 2 から調製した。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 5.3, 4.4 Hz, 1H), 4.38–4.50 (m, 2H), 4.13–4.20 (m, 2H). ³¹P NMR (161 MHz, D₂O) δ -5.7 (d, 1P), -11.0 (d, 1P), -21.5 (t, 1P). LCMS m/z 533.9. 0 [M+H]⁺, 532.0 [M-H]⁻ Tr = 1.25 分。HPLC イオン交換 Tr = 11.0 分。

20

(実施例 2 4)

(2S)-エチル 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエート (21)

【化 1 5 6】



30

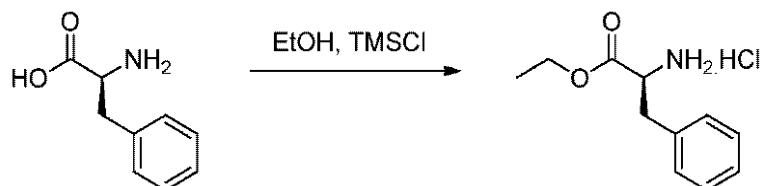
【0 2 9 9】

(2S)-エチル 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエートの調製は以下に記載されている。

40

(S)-エチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩の調製。

【化 1 5 7】



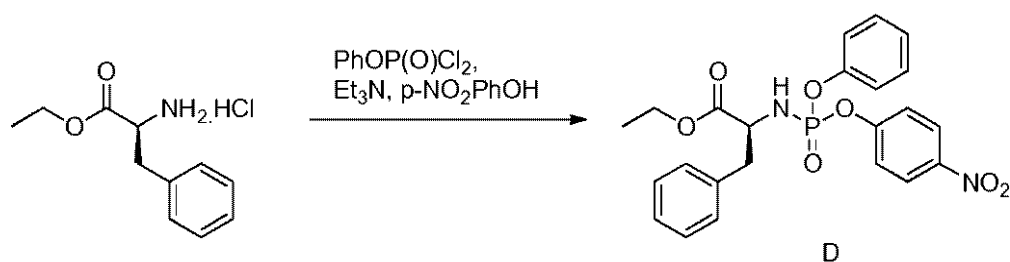
【0 3 0 0】

L-フェニルアラニン (5 g、30 mmol) を EtOH (30 mL) 中に溶解させた

50

。TMSCl (6.915 mL、54 mmol) を室温で反応物に加えた。反応容器に還流冷却器を装着し、反応物を 80 °C 浴槽内に配置した。反応物を一晩攪拌した。翌日、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、生成した残留物を Et₂O 中に溶解させた。生成したスラリーを濾過し、単離した固体を Et₂O でさらに洗浄した。洗浄した固体を高真空下に配置することによって、例示の (S) -エチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 3H), 7.30 (m, 5H), 4.24 (ABX, J_{AX} = 7.8 Hz, J_{BX} = 6.2 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.17, 3.05 (ABX, J_{AB} = -1.4 Hz, J_{BX} = 5.8 Hz, J_{AX} = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

(2S) -エチル 2-((4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ-3-フェニルプロパノエート (化合物 D) の調製
【化 158】

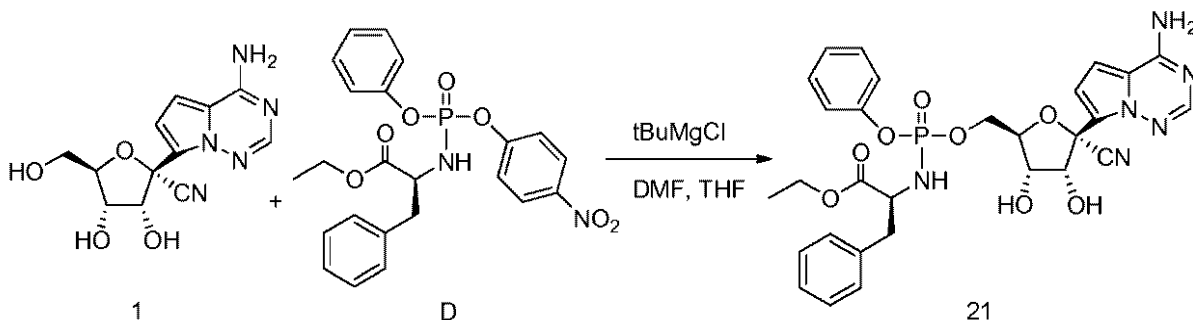


【0301】

(S) -エチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩 (1.01 g、4.41 mmol) を DCM (50 mL) に溶解させた。この溶液を約 0 °C に冷却し、PhOP(O)Cl₂ (0.656 mL、4.41 mmol) を加え、これに続いて、5 分にわたり Et₃N (1.62 mL、11.5 mmol) をゆっくりと加えた。冷浴を除去し、反応物を室温に温め、80 分間にわたり攪拌した。p-NO₂PhOH (0.583 g、4.19 mmol)、これに続いてさらなる Et₃N (0.3 mL、2.1 mmol) を加えた。反応進行を LC/MS でモニターした。反応完了時に、これを Et₂O で希釈し、生成した固体を濾過で除去した。濾液を濃縮し、化合物 D をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離した (25 g の乾式ロードカートリッジ、120 g カラム; 溶出液: 100% ヘキサンから、ヘキサン中 55% EtOAc への勾配)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.09-7.25 (m, 10H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.14 (m, 3H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ -1.479 (s), -1.719 (s)。MS m/z = 471.01 [M + 1]。

(2S) -エチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) -5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェキシ) ホスホリル) アミノ) -3-フェニルプロパノエート (化合物 21) の調製

【化 1 5 9】



10

【0 3 0 2】

化合物 1 (0.030 g、0.103 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させ、次いで THF (0.5 mL) を加えた。t-BuMgCl (1 M / THF、154.5 μ L、0.154 mmol) を、激しく攪拌しながら滴下方式で反応物に加えた。生成した白色スラリーを室温で約 30 分攪拌した。化合物 D (0.058 g、0.124 mmol) の THF (1 mL) 溶液を滴下方式で、室温で、反応物に加えた。反応進行を LC/MS でモニターした。反応が 50% 変換まで進行したら、反応物を氷浴内で冷却し、氷酢酸 (70 μ L) でクエンチした。反応物を濃縮し、化合物 21 を逆相 HPLC で残留物から単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (brs, 2H), 7.09–7.30 (m, 8H), 7.01, (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78–4.01 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.04 (m, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 3.69 (s), 3.34 (s). MS m/z = 623.0 [M+H].

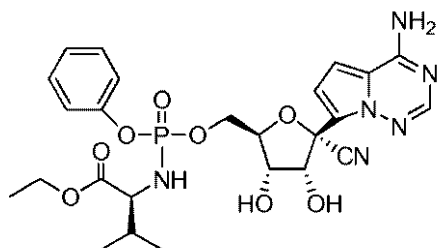
20

(実施例 25)

30

(2S)-エチル 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-メチルブタノエート (22)

【化 1 6 0】



40

【0 3 0 3】

(2S)-エチル 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-メチルブタノエートの調製は以下に記載されている。

(2S)-エチル 3-メチル-2-(((4-ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)ブタノエート (化合物 E) の調製

50

(2 S) - エチル 2 - ((((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) - 3 - メチルブタノエート (化合物 22) の調製

化合物 1 (0.040 g、0.137 mmol) を NMP (1.5 mL) に溶解させ、次いで THF (0.25 mL) を加えた。この溶液を氷浴内で冷却し、 $t\text{-BuMgCl}$ (1 M / THF、425.7 μL 、0.426 μmol) を、激しく攪拌しながら滴下方式で加えた。氷浴を除去し、生成した白色のスラリーを室温で約 15 分攪拌した。化合物 E (0.081 g、0.192 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を、滴下方式で、室温で反応物に加えた。反応進行を LC / MS でモニターした。反応が 50 % 変換まで進行した時点で、反応物を氷浴内で冷却し、氷酢酸 (70 μL) でクエンチした。反応物を濃縮し、残留物から逆相 HPLC により化合物 22 を半精製した。半純粋物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g の乾式ロードカートリッジ、40 g カラム; 溶出液

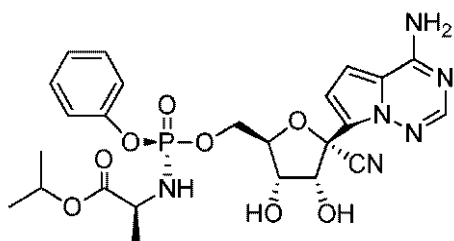
: 100% EtOAc から、EtOAc 中 10% MeOH への勾配) でさらに精製することによって、化合物 22 を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.90 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 5.87 (四重線 J = 11.2 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.93–4.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.09–1.16 (m, 3H), 0.70–0.83 (m, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 4.59 (s), 4.47 (s). MS m/z = 575.02 [M+H].

10

(実施例 26)

(S)-イソプロピル 2-(((R)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (23)

【化 163】



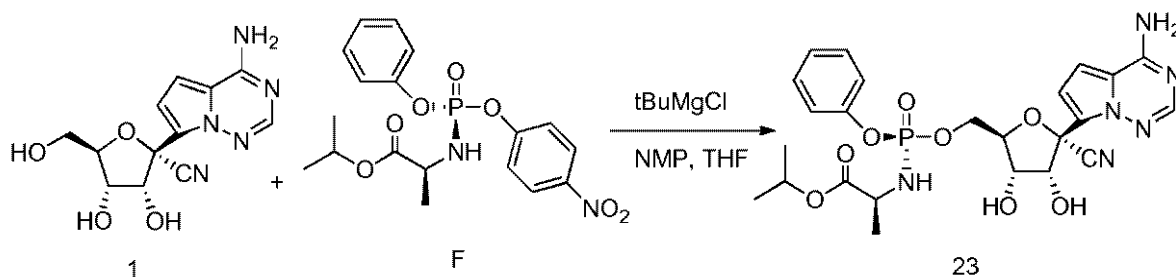
20

【0306】

(S)-イソプロピル 2-(((R)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの調製は以下に記載されている。

30

【化 164】



23

40

【0307】

化合物 1 (60.0 mg、206 μmol) を NMP (0.28 mL) に溶解させた。THF (0.2 mL) を加え、これに続いて tert-ブチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン中 1.0 M 溶液、0.309 mL) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。20 分後、化合物 F (Cho, A. ら、J. Med. Chem、2014 年、57 巻、1812~1825 頁に従い調製、81 mg、206 μmol) の THF (0.2 mL) 溶液を加え、生成した混合物を約 50 °C に温めた。3 時間後、反応混合物を室温に冷却し、分取 HPLC (Phenomenex Synergi 4u Hydro-R R80 Å 150 × 30 mm カラム、5~100% アセトニトリル/水勾配) でそのまま

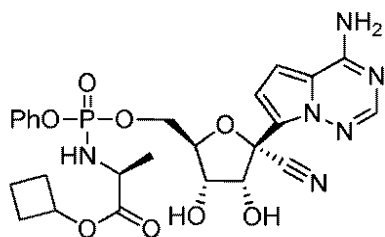
50

精製することによって、化合物 23 を生成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.92 (七重線, J = 6.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 2H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 1.18 (dd, J = 6.3, 4.8 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ 3.72 (s). LC/MS: t_R = 1.39 分、MS m/z = 561.11 [M+H]⁺; LC 装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6 μm XB-C18 100 Å、50 × 4.6 mm; 溶媒: 0.1% 酢酸を含む ACN、0.1% 酢酸を含む水; 勾配: 2 μl/分での、0 分 ~ 2.0 分、2 ~ 100% ACN、2.0 分 ~ 3.05 分、100% ACN、3.05 分 ~ 3.2 分、100% ~ 2% ACN、3.2 分 ~ 3.5 分、2% ACN。HPLC: t_R = 2.523 分; HPLC 装置: Agilent 1100 シリーズ; カラム: Gemini 5 μm C18 110 Å、50 × 4.6 mm; 溶媒: 0.1% TFA を含む ACN、0.1% TFA を含む水; 勾配: 2 mL/分での、0 分 ~ 5.0 分、2 ~ 98% ACN、5.0 分 ~ 6.0 分、98% ACN。

(実施例 27)

(2S)-シクロブチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (24)

【化 165】

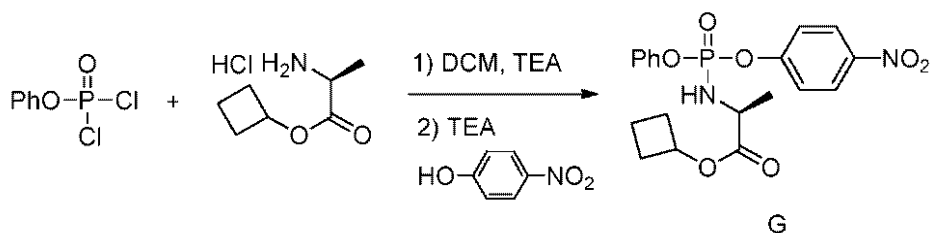


【0308】

(2S)-シクロブチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの調製は以下に記載されている。

(2S)-シクロブチル 2-(((4-ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (化合物 G) の調製

【化 166】



【0309】

ジクロロリン酸フェニル (1.49 mL、10 mmol) を 10 mL の無水 DCM に溶

10

20

30

40

50

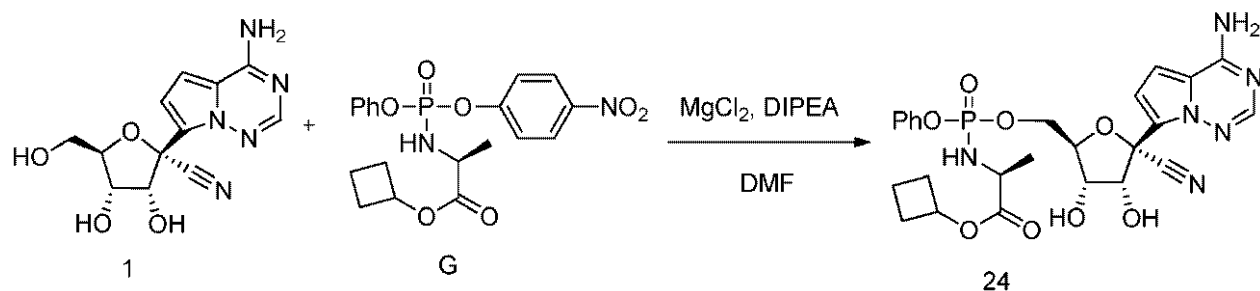
解させ、窒素雰囲気下、氷浴内で攪拌した。L-アラニンイソブチルエステル塩酸塩（0.9 g、5 mmol）を一度に加えた。次いで、トリエチルアミン（765 μ L、5.5 mmol）を滴下添加した。反応物を約1時間攪拌した。さらなるトリエチルアミン（765 μ L、5.5 mmol）を滴下添加し、反応物を約45分攪拌した。p-ニトロフェノール（1.25 g、9 mmol）を一度に加え、約30分攪拌した。トリエチルアミン（765 μ L、5.5 mmol）を加え、反応混合物を約2時間攪拌した。次いで、さらなるp-ニトロフェノール（1.25 g、9 mmol）およびトリエチルアミン（765 μ L、5.5 mmol）を加え、反応物をさらに約2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。生成した粗生成物をEtOAcで希釈し、5%クエン酸水溶液で2回、続いて塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（ヘキサン中0~20~50% EtOAc）で精製することによって、化合物Gを得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 8.33 – 8.23（m, 2H）, 7.52 – 7.33（m, 4H）, 7.33 – 7.17（m, 3H）, 4.96 – 4.85（m, 1H）, 4.07 – 3.96（m, 1H）, 2.27（m, 2H）, 2.07 – 1.91（m, 2H）, 1.83 – 1.70（m, 1H）, 1.70 – 1.55（m, 1H）, 1.32（m, 3H）。³¹P NMR（162 MHz, CD₃OD） δ –1.36, –1.59。MS m/z = 420.9 [M+H]。

10

20

（2S）-シクロブチル2-（（（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエート（化合物24）の調製

【化167】



30

【0310】

化合物1（58 mg、0.2 mmol）を、2 mLの無水DMF中で化合物G（101 mg、0.24 mmol）と混合した。塩化マグネシウム（42 mg、0.44 mmol）を一度に加えた。反応混合物を約50℃に加熱した。DIPEA（87 μ L、0.5 mmol）を加え、反応物を約50℃で約2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、5%クエン酸水溶液、これに続いて塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（DCM中0~2~5% MeOH）で精製することによって、化合物24を生成した。¹H NMR（400 MHz, Me₂SO-d₆） δ 7.85（m, 1H）, 7.34 – 7.22（m, 2H）, 7.22 – 7.08（m, 3H）, 6.94 – 6.84（m, 2H）, 4.95 – 4.85（m, 1H）, 4.79（m, 1H）, 4.46 – 4.34（m, 2H）, 4.34 – 4.24（m, 1H）, 4.19（m, 1H）, 3.81（m, 1H）, 2.27（m, 2H）, 2.01（m, 2H）, 1.84 – 1.68（m, 1H）, 1.62（m, 1H）, 1.30 – 1.16（m, 3H）。³¹P NMR（162 MHz, CD₃OD） δ 3.70, 3.65。MS m/z = 573.0 [M+H]。

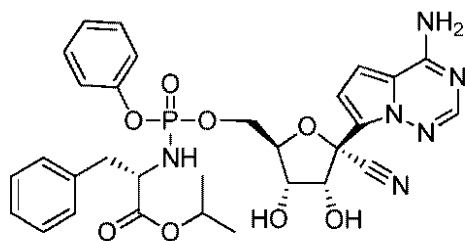
40

（実施例28）

50

(2S)-イソプロピル 2-(((4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエート(25)

【化168】



10

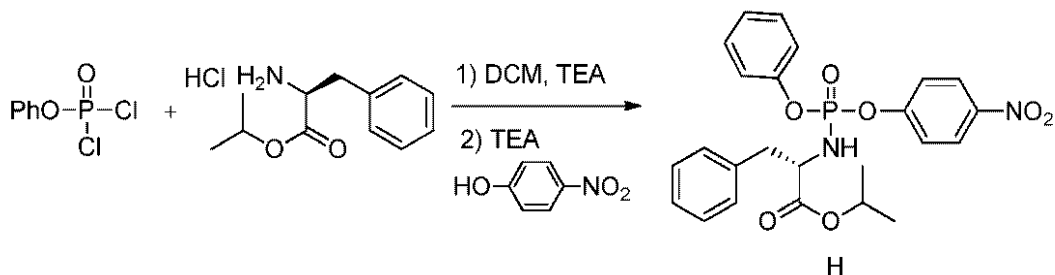
【0311】

(2S)-イソプロピル 2-(((4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエートの調製が以下に記載されている。

(2S)-イソプロピル 2-(((4-ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエート(化合物H)の調製

20

【化169】



H

【0312】

30

ジクロロリン酸フェニル(718 μ L、4.8 mmol)を10 mLの無水DCMに溶解させ、氷浴内、窒素雰囲気下で攪拌した。L-フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩(1 g、4.1 mmol)を一度に加えた。さらに10 mLの無水DCMを加えた。トリエチルアミン(736 μ L、5.3 mmol)を滴下添加し、反応混合物を約30分攪拌した。次いで、さらなるトリエチルアミン(736 μ L、5.3 mmol)を滴下添加し、反応混合物を30分攪拌した。次いで、さらなるトリエチルアミン(736 μ L、5.3 mmol)を滴下添加し、反応混合物を約15分攪拌した。次いで、p-ニトロフェノール(600 mg、4.32 mmol)を加えた。次いで、氷浴を除去し、反応混合物を室温に温め、約2時間攪拌した。さらなるp-ニトロフェノール(50 mg)およびトリエチルアミン(736 μ L、5.3 mmol)を加え、反応混合物を約1時間攪拌した。

40

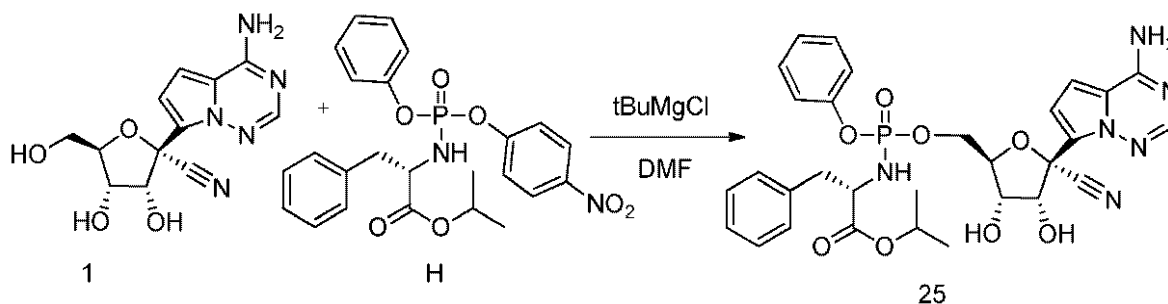
【0313】

次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈し、5%クエン酸水溶液で2回、続いて、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン中0~15% EtOAc)で精製することによって、化合物Hを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (m, 2H), 7.38 – 7.13 (m, 10H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 6H).

50

^3P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -2.96, -2.98.
MS m/z = 485.0 $[\text{M}+\text{H}]$.

(2S)-イソプロピル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエート (化合物 25) の調製
【化 170】



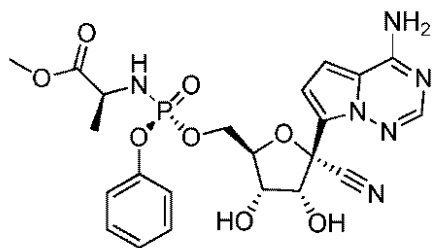
【0314】

化合物 1 (58 mg、0.2 mmol) および化合物 H (116 mg、0.24 mmol) を混合し、2 mL の無水 DMF を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。THF 中 1 M の $t\text{BuMgCl}$ (300 μL 、0.3 mmol) を 3 分間にわたり滴下添加し、次いで、反応混合物を約 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、5% クエン酸水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液および次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (DCM 中 0~5% MeOH) で精製することによって、化合物 25 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (m, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 8H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.14 (m, 3H), 1.06 (m, 3H). ^3P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.63, 3.25. MS m/z = 637.0 $[\text{M}+\text{H}]$.

(実施例 29)

(S)-メチル 2-(((S)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (26)

【化 171】

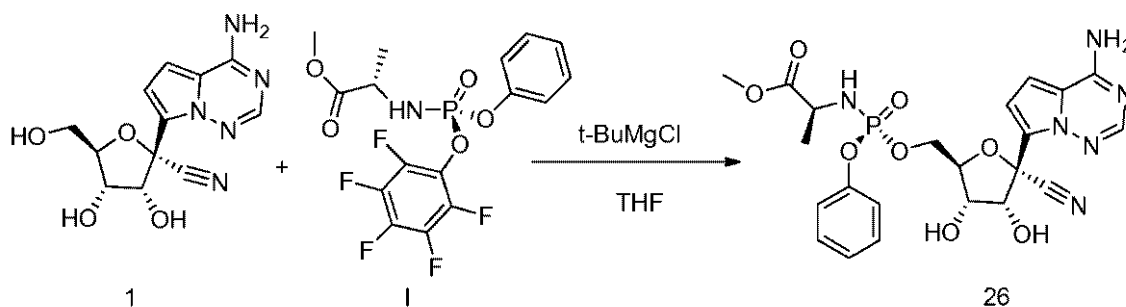


【0315】

(S)-メチル 2-(((S)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)

）プロパノエートの調製は以下に記載されている。

【化 1 7 2】



10

【0 3 1 6】

化合物 1 (100 mg、0.34 mmol) を THF (2 mL) に溶解させ、氷水浴で冷却した。次いで、1 M の $t\text{-BuMgCl}$ (0.52 mL、0.77 mmol) をゆっくりと滴下添加した。生成した混合物を室温で約 30 分攪拌した。次いで、THF (2 mL) 中の化合物 I (WO 2012142085 に従い調製、219 mg、0.52 mmol) を 5 分にわたり加え、生成した混合物を室温で約 24 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、氷水浴で冷却し、 NaHCO_3 水溶液 (2 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0 ~ 20%) および分取 HPLC (水中アセトニトリル 10 ~ 80%) で精製することによって、化合物 26 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.38 (ddq, $J = 10.8, 5.3, 2.7$ Hz, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.86 (dq, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.27 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 3H). MS $m/z = 533$ ($M+1$) $^+$ 。

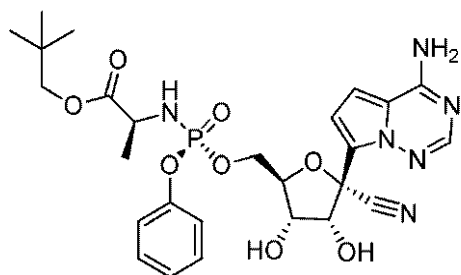
20

(実施例 30)

30

(S) – ネオペンチル 2 – ((S) – ((2R, 3S, 4R, 5R) – 5 – (4 – アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン – 7 – イル) – 5 – シアノ – 3, 4 – ジヒドロキシテトラヒドロフラン – 2 – イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (27)

【化 1 7 3】

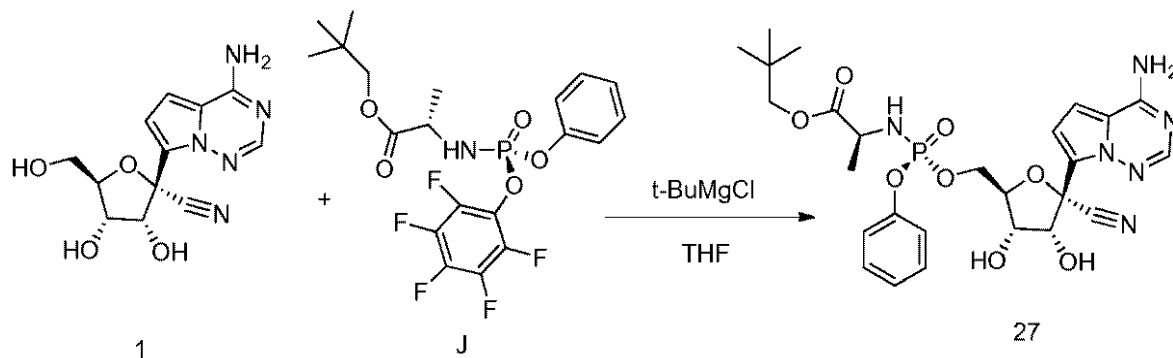


40

【0 3 1 7】

(S) – ネオペンチル 2 – ((S) – ((2R, 3S, 4R, 5R) – 5 – (4 – アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン – 7 – イル) – 5 – シアノ – 3, 4 – ジヒドロキシテトラヒドロフラン – 2 – イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートの調製は以下に記載されている。

【化 1 7 4】



10

【0 3 1 8】

化合物 1 (100 mg、0.34 mmol) を THF (2 mL) に溶解させ、氷水浴で冷却した。次いで、1 M の $t\text{-BuMgCl}$ (0.52 mL、0.77 mmol) をゆっくりと滴下添加した。生成した混合物を室温で約 30 分攪拌した。次いで、化合物 J (W O 2 0 1 2 0 7 5 1 4 0 に従い調製、248 mg、0.52 mmol) を約 5 分にわたり加え、生成した混合物を室温で約 24 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、氷水浴で冷却し、 NaHCO_3 水溶液 (2 mL) で処理し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0 ~ 20 %) および prep-HPLC (水中アセトニトリル 10 ~ 80 %) で精製することによって、化合物 27 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.38 (tdd, $J = 10.0, 4.9, 2.5$ Hz, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.91 (dq, $J = 9.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.31 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H). MS $m/z = 589$ ($M+1$)⁺.

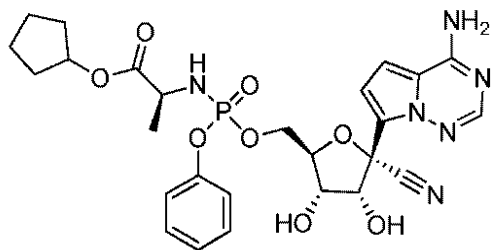
20

30

(実施例 3 1)

(2S)-シクロペンチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (28)

【化 1 7 5】



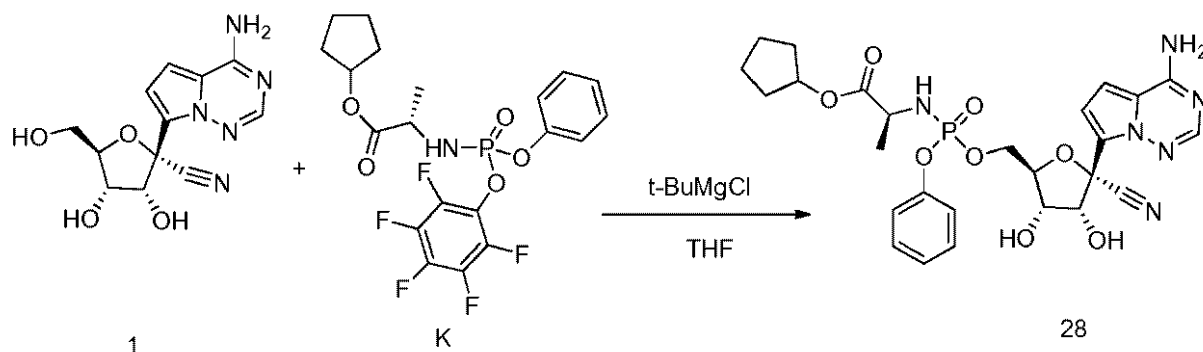
40

【0 3 1 9】

(2S)-シクロペンチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの調製は以下に記載されている。

50

【化 1 7 6】



10

【0 3 2 0】

化合物 1 (100 mg、0.34 mmol) を THF (2 mL) に溶解させ、氷水浴で冷却した。次いで 1 M の $t\text{-BuMgCl}$ (0.52 mL、0.77 mmol) をゆっくりと滴下添加した。生成した混合物を室温で約 30 分攪拌した。次いで、THF (2 mL) 中の化合物 K (WO 2012075140 に従い調製、247 mg、0.52 mmol) を約 5 分にわたり加え、生成した混合物を室温で約 24 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、氷水浴で冷却し、 NaHCO_3 水溶液 (2 mL) で処理し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0 ~ 20%) および prep-HPLC (水中アセトニトリル 10 ~ 80%) で精製することによって、実施例 28 を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (tdd, $J = 7.6, 2.1, 1.1$ Hz, 3H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, $J = 10.6, 5.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.78 (dq, $J = 9.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.81 (dtd, $J = 12.5, 5.9, 2.4$ Hz, 2H), 1.74 – 1.49 (m, 6H), 1.21 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 3H). MS $m/z = 587$ ($M+1$)⁺.

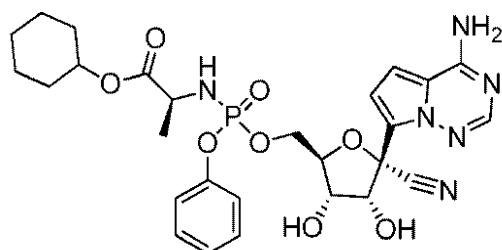
20

30

(実施例 32)

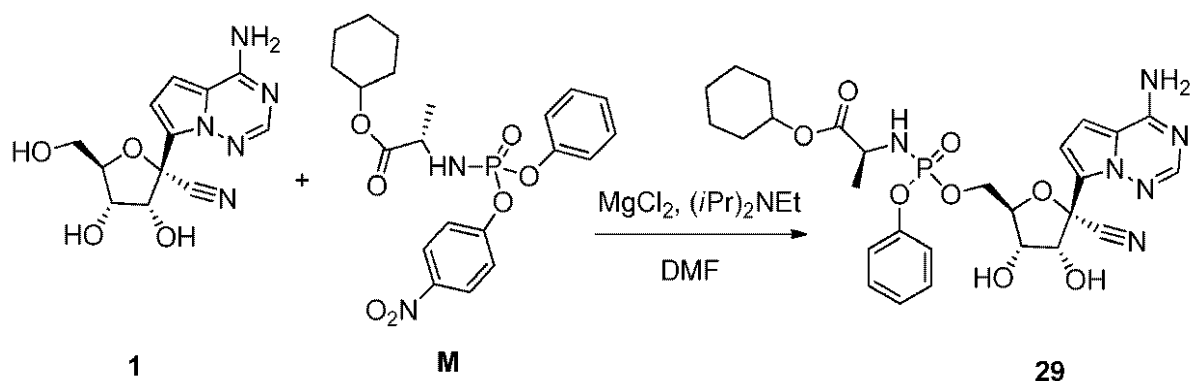
(2S)-シクロヘキシル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (29)

【化 1 7 7】



40

【化 1 7 8】



10

【0 3 2 1】

DMF (1 mL) 中の化合物 1 (50 mg、0.343 mmol)、化合物 M (US 20130143835 に従い調製、93 mg、0.209 mmol)、および $MgCl_2$ (24.5 mg、0.257 mmol) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (0.075 mL、0.43 mmol) を約 0℃ で約 5 分にわたり滴下添加した。生成した混合物を約 50℃ で約 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水浴で冷却し、1 M クエン酸 (0.5 mL) で処理し、prep-HPLC (水中 ACN 0~70%) でそのまま精製することによって、化合物 29 を生成した。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.67 (td, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, $J = 10.8, 5.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 4H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.46 – 1.24 (m, 5H), 1.24 (s, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 3.75. MS $m/z = 601$ ($M+1$)⁺.

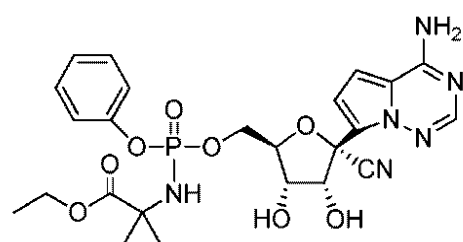
20

30

(実施例 33)

エチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート (30)

【化 1 7 9】



40

【0 3 2 2】

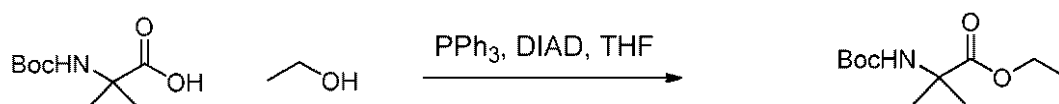
エチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエートの調製は以下に記載されている。

エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノエートの

50

調製

【化180】



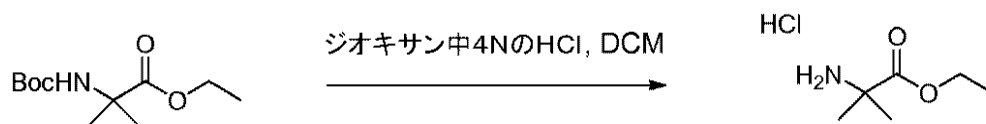
【0323】

トリフェニルホスフィン（6.18 g、25.00 mmol）をTHF（30 mL）中に溶解させた。次に、DIAD（4.92 mL、25.00 mmol）を入れ、室温で10分攪拌する。2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチルプロパン酸（5.08 g、25.00 mmol）をTHF（20 mL）に溶解させ、反応混合物に加え、これに続いて、エタノール（2.19 mL、37.49 mmol）を加える。反応物を室温で約1時間攪拌させる。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を1:1 Et₂O:ヘキサン（120 mL）中に溶解させた。固体のトリフェニルホスフィンオキシドを濾別し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を最小量のCH₂Cl₂中に溶解させ、シリカゲルクロマトグラフィー0~50% EtOAc/Hexで精製することによって、エチル2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチルプロパノエートを生成した。

¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 4.18（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 1.49（s, 6H）, 1.43（s, 9H）, 1.27（t, J = 7.1 Hz, 3H）.

エチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩の調製

【化181】

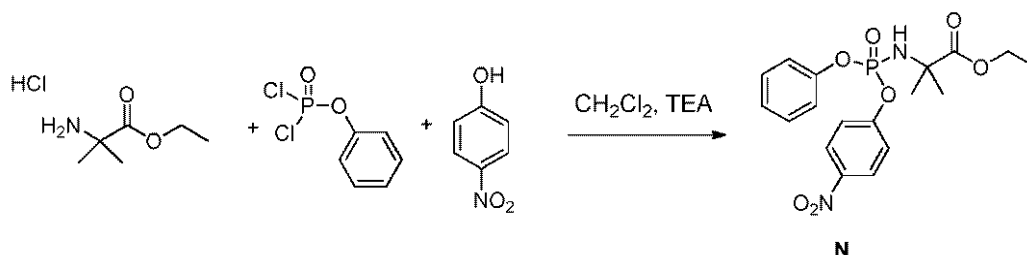


【0324】

エチル2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-メチルプロパノエート（2.71 g、11.72 mmol）をCH₂Cl₂（25 mL）中に溶解させ、ジオキサン（25 mmol）中4NのHClにゆっくりと加え、室温で攪拌する。1時間の時点で、TLCにより反応が完了したと判定された。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をEt₂Oで2回共蒸発させ、次いで高真空下に置くことによって、エチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩を生成した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.70（s, 3H）, 4.18（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 1.46（s, 6H）, 1.21（t, J = 7.1 Hz, 3H）.

エチル2-メチル-2-（（（4-ニトロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエート（化合物N）の調製

【化182】



【0325】

ジクロロリン酸フェニル（0.97 mL、6.50 mmol）およびエチル2-アミノ

10

20

30

40

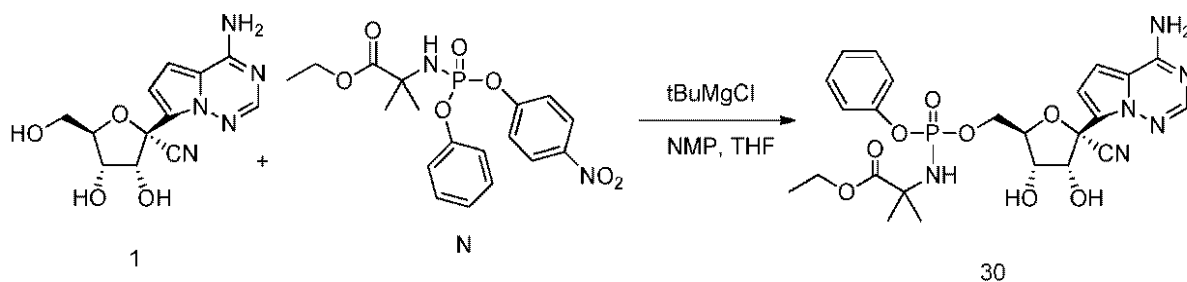
50

-2-メチルプロパノエート塩酸塩 (1.09 g、6.50 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に溶解させる。反応混合物を約 0°C に冷却し、ゆっくりと TEA (1.75 mL、12.45 mmol) を加える。冷浴を除去し、反応混合物を室温で攪拌させる。約 2 時間後、アミノ酸の添加は、 ^3P NMR により完了したと判定された。p-ニトロフェノール (0.860 g、6.17 mmol) を入れ、これに続いて、TEA (0.87 g、7.69 mmol) を加える。反応物を室温で攪拌させる。約 2 時間後、反応が完了したと LCMS により判定された。反応物を Et_2O で希釈し、TEA・HCl 塩を濾別した。粗生成物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/Hex) で精製することによって、化合物 N を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 – 8.21 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.09 (m, 3H), 6.57 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^3P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -2.87. LC/MS: $t_R = 1.65$ 分、MS $m/z = 408.97$ [M+1]. ; LC 装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinex 2.6 μ XB-C18 100A、50 $\times$ 3.00 mm; 溶媒: 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル、0.1% ギ酸を含む水; 勾配: 1.8 mL/分で、0 分~2.4 分 2~100% ACN、2.4 分~2.80 分 100% ACN、2.8 分~2.85 分 100%~2% ACN、2.85 分~3.0 分 2% ACN。

10

20

エチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート (化合物 30) の調製
 【化 183】



30

30

【0326】

化合物 1 (66 mg、0.23 mmol) を NMP (2.0 mL) 中に溶解させる。混合物を約 0°C に冷却し、 $t\text{BuMgCl}$ (THF 中 1.0 M、0.34 mL、0.34 mmol) をゆっくりと加える。反応物を約 0°C で約 30 分攪拌させ、次いで、THF (1.0 mL) 中に溶解させた化合物 N (139 mg、0.34 mmol) の溶液を加える。冷浴を除去し、反応物を約 50°C に予熱した油浴内に配置する。約 2 時間後、反応物を室温に冷却し、酢酸およびメタノールでクエンチした。粗生成物を濃縮し、改質剤なしで、逆相 HPLC で精製することによって、化合物 30 を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (m, 3H), 7.31 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 4.5$, 1H), 6.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 11.7$, 1H), 5.81 (d, $J = 9.7$, 1H), 5.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.64 (dt, $J = 9.0$, 5.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 1.39 – 1.23 (m, 6H), 1.10 (t, $J = 7.1$,

40

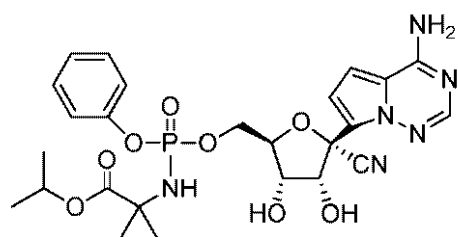
50

3 H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 2.45, 2.41. LC/MS: t_R = 1.03分、MS m/z = 561.03 [M+1]; LC装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A、50 $\times$ 3.00 mm; 溶媒: 0.1%ギ酸を含むアセトニトリル、0.1%ギ酸を含む水; 勾配: 1.8 mL/分で、0分~2.4分 2~100% ACN、2.4分~2.80分 100% ACN、2.8分~2.85分 100%~2% ACN、2.85分~3.0分 2% ACN。

(実施例 34)

イソプロピル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート (31)

【化 184】

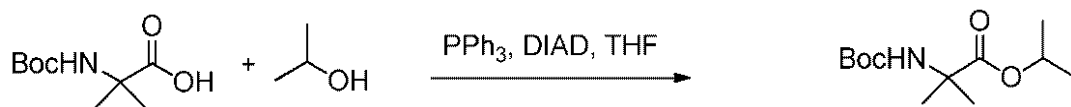


【0327】

イソプロピル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエートの調製は以下に記載されている。

イソプロピル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノエートの調製

【化 185】

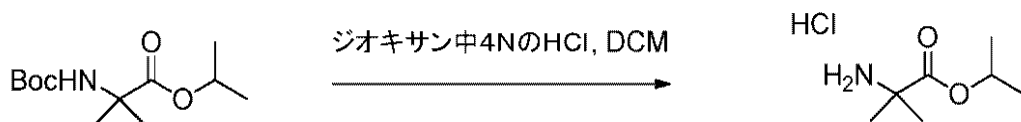


【0328】

トリフェニルホスフィン (6.17 g、25.00 mmol) を THF (30 mL) 中に溶解させる。次に、DIAD (4.92 mL、25.00 mmol) を入れ、室温で約 10 分攪拌する。THF (20 mL) に溶解させた 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸 (5.07 g、25.00 mmol) を溶解させ、反応混合物を加え、これに続いて、イソプロパノール (1.91 mL、25.00 mmol) を加える。反応物を室温で約 1 時間攪拌させる。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を 1:1 Et₂O:ヘキサン (120 mL) 中に溶解させた。固体のトリフェニルホスフィンオキシドを濾別し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を最小量の CH₂Cl₂ 中に溶解させ、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/Hex) で精製することによって、イソプロピル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノエートを生成した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 5.03 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 9H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

イソプロピル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩の調製

【化 1 8 6】

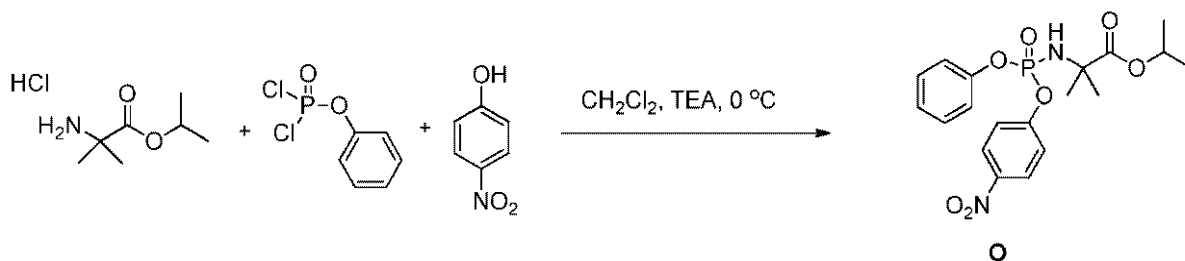


【0 3 2 9】

イソプロピル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノエート (4.09 g、16.67 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に溶解させ、ジオキサン (50 mmol) 中 4 N の HCl をゆっくりと加え、室温で攪拌する。約 1 時間の時点で、反応が完了したと TLC により判定された。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を Et_2O で 2 回共蒸発させ、次いで高真空下に配置することによって、イソプロピル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (s, 3H), 4.96 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

イソプロピル 2-メチル-2-(((4-ニトロフェキシ)(フェキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (化合物 O) の調製

【化 1 8 7】



【0 3 3 0】

ジクロロリン酸フェニル (0.83 mL、5.58 mmol) およびイソプロピル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩 (1.01 g、5.58 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) 中に溶解させる。反応混合物を 0 °C に冷却し、TEA (1.61 mL、11.45 mmol) をゆっくりと加える。冷浴を除去し、反応混合物を室温で攪拌する。約 2 時間後、アミノ酸の付加は、 ^31P NMR により完了したと判定された。p-ニトロフェノール (0.74 g、5.30 mmol) を入れ、これに続いて、TEA (0.81、5.84 mmol) を加える。反応物を室温で攪拌させる。約 2 時間後、反応が完了したと LCMS により判定された。反応物を Et_2O で希釈し、TEA・HCl 塩を濾別した。粗生成物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc/Hex) で精製することによって、化合物 O を生成した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 - 8.19 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 6.53 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.82 (七重線, J = 6.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.3, 6H).

^31P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -2.84. LC/MS: t_R = 1.73 分、MS m/z = 422.92 [M+1]; LC 装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6 μ XB-C18 100A、50 $\times$ 3.00 mm; 溶媒: 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル、0.1% ギ酸を含む水; 勾配: 1.8 mL/分で、0 分~2.4 分 2~100% ACN、2.4 分~2.80 分 100% ACN、2.8 分~2.85 分 100%~2% ACN、2.85 分~3.0 分 2% ACN.

10

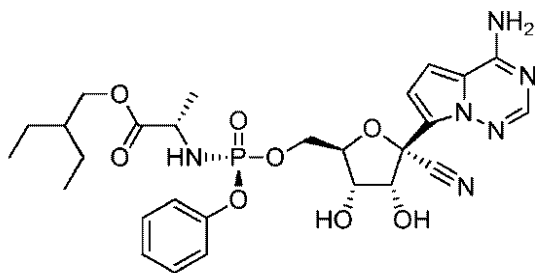


30

40

(S) - 2 - エチルブチル 2 - (((S) - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (3 2)

【化 1 8 9】



【0 3 3 2】

10

(S)-2-エチルブチル 2-((S)-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの調製は以下に記載されている。

(3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オンの調製。

【化 1 9 0】



20

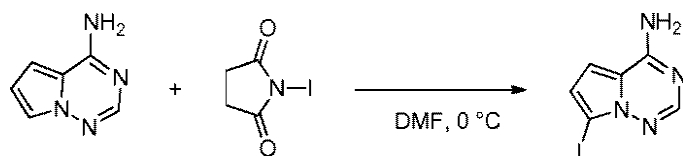
【0 3 3 3】

(3R, 4R, 5R)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール(15.0 g)をMTBE(60.0 mL)、KBr(424.5 mg)、K₂HPO₄水溶液(2.5 M、14.3 mL)、およびTEMPO(56 mg)と合わせた。この混合物を約1℃に冷却した。デンプン/ヨウ化物物試験によって示しながら、出発物質の消費が完了するまで、ブリーチ水溶液(7.9重量%)をゆっくりと少しずつ入れた。層を分離し、水層をMTBEで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、生成物を固体として生成した。

30

(4-アミノ-7-ヨードピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン)の調製

【化 1 9 1】



【0 3 3 4】

40

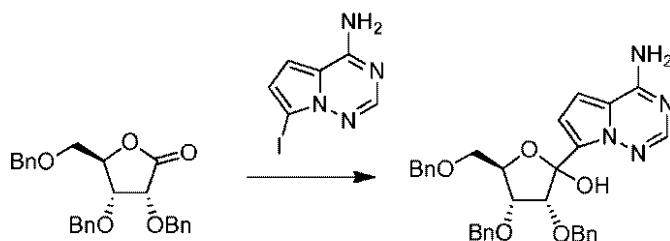
N, N-ジメチルホルムアミド(70.27 g)中の4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン(10.03 g; 74.8 mmol)の冷溶液に、内容物を約0℃で保ちながら、N-ヨードスクシンイミド(17.01 g; 75.6 mmol)を少しずつ入れた。反応が完了(約0℃で約3時間)した時点で、内容物を約20~30℃で保ちながら、反応混合物を1 Mの水酸化ナトリウム水溶液(11 gのNaOHおよび276 mLの水)に移し入れた。生成したスラリーを約22℃で1.5時間攪拌し、次いで濾過した。固体を水(50 mL)ですすぎ、真空下、約50℃で乾燥させることによって、固体として、4-アミノ-7-ヨードピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジンを生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 6.98 (d, J = 4.

50

4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 155.7, 149.1, 118.8, 118.1, 104.4, 71.9. MS m/z = 260.97 [M+H].

(4-アミノ-7-ヨードピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン)を介した(3R,4R,5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール の調製

【化192】

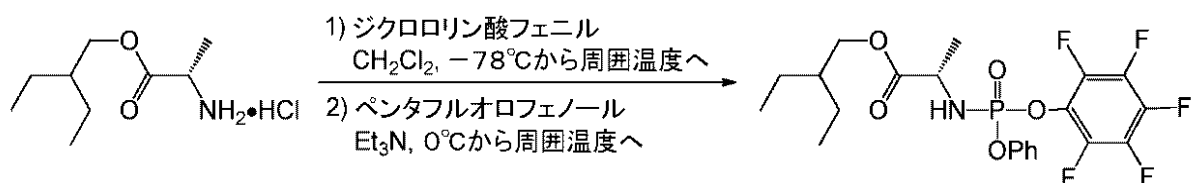


【0335】

窒素雰囲気下、反応器にヨードベース2 (81 g) および THF (1.6 L) を入れた。生成した溶液を約 5℃ に冷却し、TMSCl (68 g) を入れた。次いで、内部温度を約 ≤ 5℃ に維持しながら、PhMgCl (345 mL、THF 中 1.8 M) をゆっくりと入れた。反応混合物を約 0℃ で 30 分攪拌し、次いで約 -15℃ に冷却した。内部温度を約 -12℃ より低く維持しながら、iPrMgCl-LiCl (311 mL、THF 中 1.1 M) をゆっくりと入れた。約 -15℃ で約 10 分間攪拌後、反応混合物を約 -20℃ に冷却し、ラクトン1 (130 g) の THF (400 mL) 溶液を入れた。次いで、反応混合物を約 -20℃ で約 1 時間攪拌し、AcOH (57 mL) でクエンチした。反応混合物を約 0℃ に温め、NaHCO₃ 水溶液 (5 重量%、1300 mL) で pH 7~8 に調節した。次いで、反応混合物を EtOAc (1300 mL) で希釈し、有機層および水層を分離した。有機層を 1N HCl (1300 mL)、NaHCO₃ 水溶液 (5 重量%、1300 mL)、およびブライン (1300 mL) で洗浄し、次いで無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させた。MeOH と EtOAc の混合物からなる勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物を生成した。

((2S)-2-エチルブチル 2-(((ペルフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート) (Sp と Rp の混合物) の調製:

【化193】



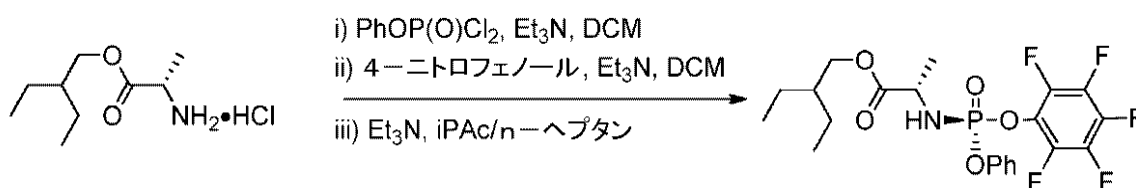
【0336】

L-アラニン 2-エチルブチルエステル塩酸塩 (5.0 g、23.84 mmol) を塩化メチレン (40 mL) と合わせ、約 -78℃ に冷却し、ジクロロリン酸フェニル (3.65 mL、23.84 mmol) を加えた。トリエチルアミン (6.6 mL、47.68 mmol) を約 -78℃ で約 60 分にわたり加え、生成した混合物を周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を約 0℃ に冷却し、ペンタフルオロフェノール (4.4 g、23.84 mmol) を加えた。トリエチルアミン (3.3 mL、23.84 mmol) を約 60 分にわたり加えた。混合物を周辺温度で約 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc に溶解させ、炭酸ナトリウム水溶液で数回洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc およびヘキサン (0~30%) の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマト

グラフィーで精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮することによって、固体として、(2S)-2-エチルブチル2-(((ペルフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.17 (m, 6H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 4H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 8H), 1.40 – 1.31 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 12H). ³¹P NMR (162 MHz, クロロホルム-d) δ -1.52. ¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -153.63, -153.93 (m), -160.05 (td, J = 21.9, 3.6 Hz), -162.65 (qd, J = 22.4, 20.5, 4.5 Hz). MS m/z = 496 [M+H].

((2S)-2-エチルブチル2-(((ペルフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート)の調製:

【化194】



L-アラニン-2-エチルブチルエステル塩酸塩 (40.10 g、0.191 mmol) をジクロロメタン (533 g) に溶解させ、N₂ (g) 下、約-15℃で攪拌しながら溶液を冷却した。ジクロロリン酸フェニル (40.32 g、0.191 mmol) を加え、これに続いて、トリエチルアミン (41.58 g、0.411 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を約-15℃で約1.5時間攪拌した。ペンタフルオロフェノール (35.14 g、0.191 mmol) を加え、これに続いて、トリエチルアミン (19.23 g、0.190 mmol) を加え、反応混合物を約2時間攪拌した。反応混合物を約0℃に温め、0.5 M HCl (279.19 g) を加えた。混合物を約22℃に温め、有機層を分離し、5% KHC₃O₃ 水溶液 (281 g)、次いで水 (281 g) で洗浄した。有機層のアリコート (604.30 gの溶液の453.10 g) を約120 mLの容量に濃縮し、酢酸イソプロピル (157 g) を加え、溶液を濃縮乾固した。残留物を酢酸イソプロピル (158 g) に溶解させた。生成した溶液を約120 mLの体積に濃縮し、温度を約45℃に調節した。n-ヘプタン (165 g) を加え、混合物を22℃に、約1時間にわたり冷却した。n-ヘプタン (167 g) を加え、混合物を約0℃に冷却した。トリエチルアミン (2.90 g、0.0287 mmol) を加え、混合物を0℃で約17時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をn-ヘプタン (145 g) ですすぎ、固体を真空下、約40℃で約15時間乾燥させることによって、2-エチルブチル((S)-((ペンタフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート)を得た。

2-エチルブチル((S)-((4-ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート)の調製:

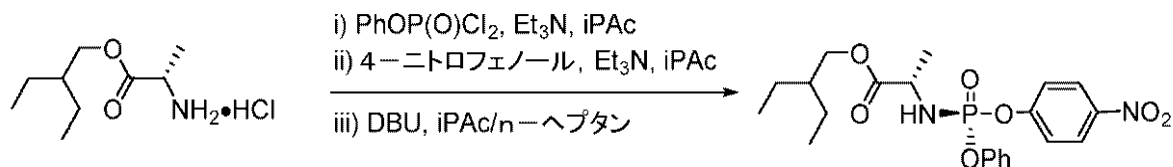
10

20

30

40

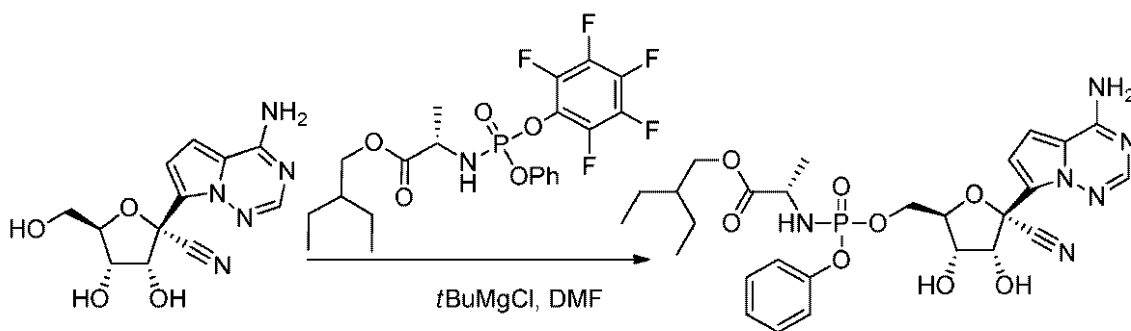
【化 1 9 5】



L-アラニン-2-エチルブチルエステル塩酸塩 (20.08 g、95.8 mmol) および酢酸イソプロピル (174 g) のスラリーを攪拌しながら約 -20°C に冷却した。ジクロロリン酸フェニル (20.37 g、96.5 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (20.97 g、207.2 mmol) をゆっくりと加え、混合物を約 -20°C で約 1 時間攪拌した。4-ニトロフェノール (13.23 g、95.1 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (10.01 g、98.8 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を約 1.5 時間攪拌した。反応混合物を約 0°C に温め、0.5 M HCl (140 g) を加えた。有機層を分離し、5% Na_2CO_3 (2×100 g) および 10% NaCl (2×100 g) で洗浄した。次いで、有機層を約 80 mL の容量に濃縮し、酢酸イソプロピル (4 g)、これに続いて n -ヘプタン (110 g) を加えた。生成物の種結晶 (0.100 g) を加え、これに続いて、第 2 の n -ヘプタン (110 g) を加え、混合物を約 0°C に冷却した。1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン (1.49 g、9.79 mmol) を加え、混合物を約 0°C で約 21 時間攪拌した。生成した固体を濾過し、最初に n -ヘプタン (61 g) で、次いで H_2O (2×100 g) で洗浄した。固体を H_2O (200 g) で約 1.5 時間攪拌し、濾過し、 H_2O (3×100 g)、次いで n -ヘプタン (61 g) ですすいだ。得た固体を真空下、約 40°C で約 19 時間乾燥させることによって、2-エチルブチル ((S)- (4-ニトロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネートを得た。

表題化合物 (Sp と Rp の混合物) の調製：

【化 1 9 6】

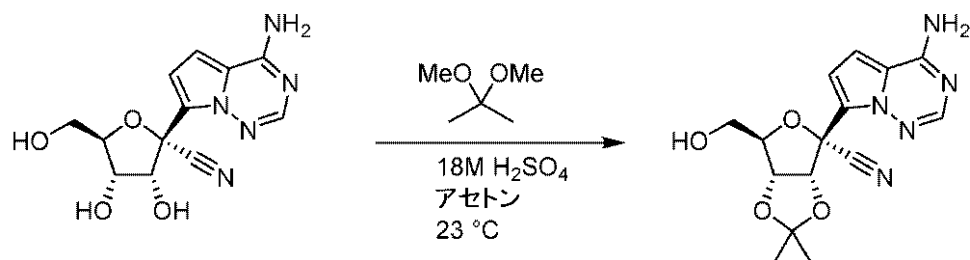


【0 3 3 7】

ヌクレオシド (29 mg、0.1 mmol) およびホスホンアミド (60 mg、0.12 mmol) および N , N -ジメチルホルムアミド (2 mL) を周辺温度で合わせた。 t ert-ブチルマグネシウムクロリド (THF 中 1 M、0.15 mL) をゆっくりと加えた。約 1 時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液 (5 重量%)、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブライン飽和溶液で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。メタノールおよび CH_2Cl_2 (0~5%) の勾配を使用して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮することによって、生成物を得た。

(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4-アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロ

フロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-カルボニトリルの調製：
【化197】



10

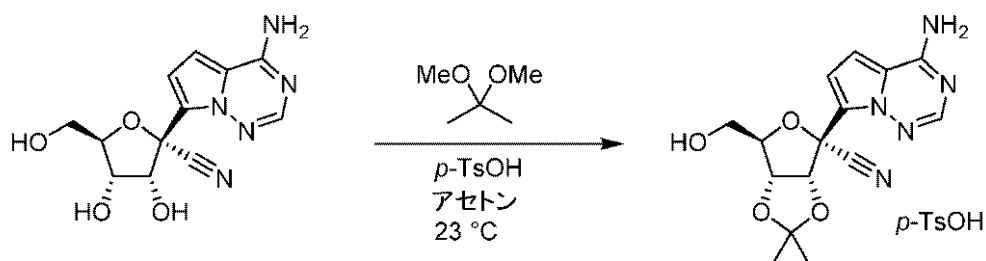
【0338】

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (5.8 g、0.02 mol)、2,2-ジメトキシプロパン (11.59 mL、0.09 mol) およびアセトン (145 mL) の混合物に、周辺温度で硫酸 (18 M、1.44 mL) を加えた。混合物を約 45℃ に温めた。約 30 分後、混合物を周辺温度に冷却し、炭酸水素ナトリウム (5.8 g) および水 (5.8 mL) を加えた。15 分後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (150 mL) および水 (50 mL) 中に溶解させた。水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、粗製 (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). MS m/z = 332.23 [M+1]。

20

(3aR, 4R, 6R, 6aR)-4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-カルボニトリル TsOH 塩の調製：
【化198】

30



40

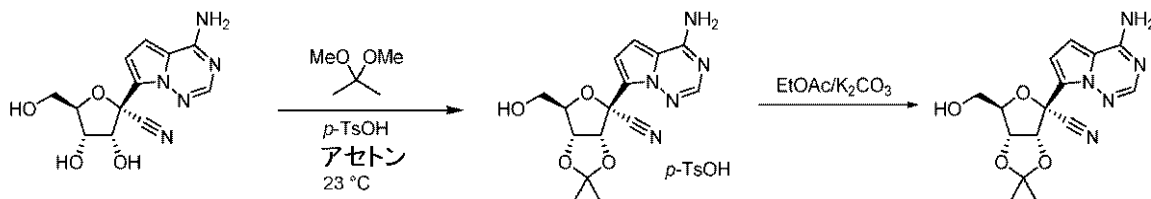
【0339】

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (5.0 g、17.2 mmol、1.0 当量)、2,2-ジメトキシプロパン (10.5 mL、86 mmol、5.0 当量) およびアセトン (25 mL) の混合物に、周辺温度で p-トリルスルホン酸 (3.59 g、1.1 当量) を加えた。混合物を周辺温度で攪拌した。約 30 分後、酢酸イソプロピル (25 mL) を約 1 時間にわたり加えた。生成したスラリーを濾過し、2:1 ヘプタン:酢酸イソプロピル (25 mL) ですすいだ。生成物を真空下、約 40℃ で乾燥させた。

50

(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-カルボニトリルの調製:

【化199】



10

【0340】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (5 g、17.2 mmol、1.0 当量)、2, 2-ジメトキシプロパン (10.5 mL、86 mmol、5.0 当量) およびアセトン (25 mL) の混合物に、周辺温度で、p-トリルスルホン酸 (3.59 g、1.1 当量) を加えた。混合物を周辺温度で攪拌した。30分後、酢酸イソプロピル (25 mL) を1時間にわたり加えた。生成したスラリーを濾過し、2:1ヘプタン:酢酸イソプロピル (25 mL) ですすいだ。生成物を真空下、40°Cで乾燥させた。単離した固体を反応器に加え、5% K₂CO₃ 溶液 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) を加えた。層を分離し、水層を酢酸エチル (25 mL) で洗浄した。合わせた有機層を水で洗浄し (25 mL)、次いで約25 mLに濃縮した。反応器に酢酸イソプロピル (25 mL) を再度入れ、約25 mLに濃縮した。反応器に酢酸イソプロピル (25 mL) を再度入れ、25 mLに濃縮した。生成した溶液に種結晶をまき、高粘度スラリーを生成した。これに、1時間にわたりヘプタン (25 mL) を加えた。生成したスラリーを濾過し、2:1ヘプタン:酢酸イソプロピル (25 mL) ですすいだ。生成物を真空下、40°Cで乾燥させた。(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). MS m/z = 332.23 [M+1].

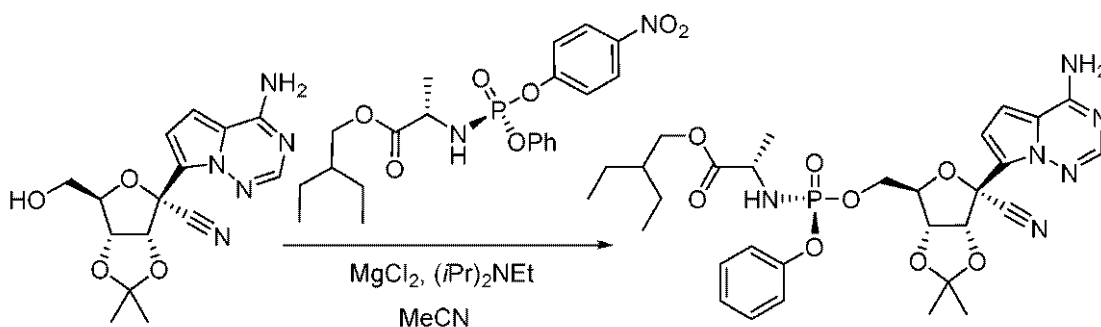
20

30

(2S) - 2-エチルブチル 2 - (((((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートの調製:

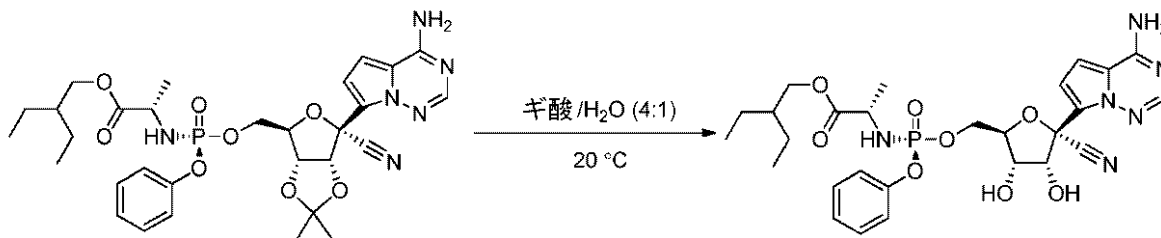
【化200】

40



50

【化 2 0 2】



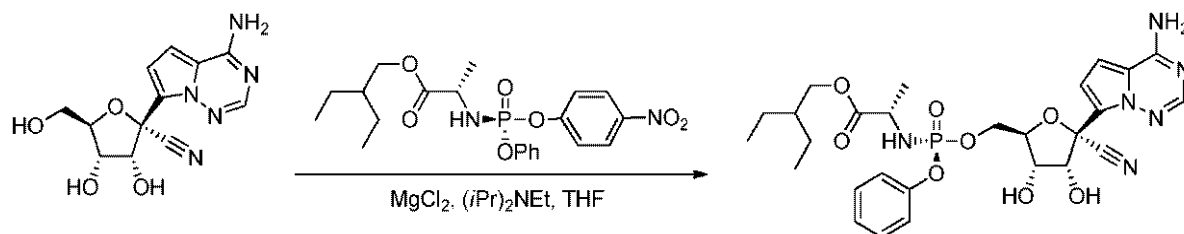
10

(S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-((4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxymethyl)amino)propanoate) (30 mg, 0.05 mmol) を含有するバイアルに、80%ギ酸水溶液 (1.5 mL) を加えた。約 20 °C で 18 時間後、完全な変換が HPLC および LC-MS により確認された。MS (m/z) = 603 ($M+1$)⁺。

直接カップリングを介した (S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-((4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxymethyl)amino)propanoate) (化合物 32) の調製

20

【化 2 0 3】



30

【0 3 4 3】

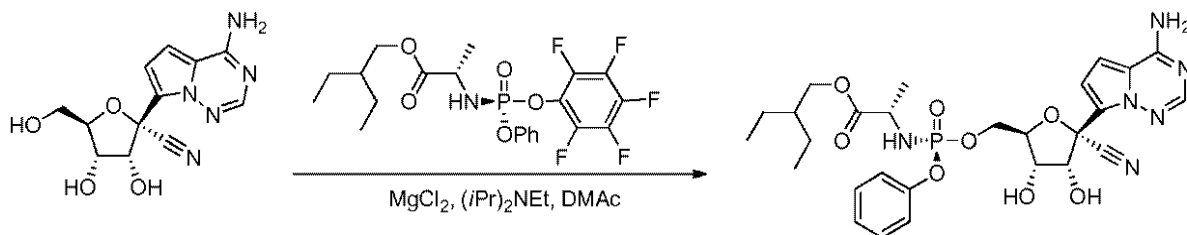
(2R,3R,4S,5R)-2-((4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-yl)-3,4-dihydroxy-5-((hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-carbonyl) (0.5 g, 2 mmol)、(S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-((4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxymethyl)amino)propanoate) (0.9 g, 2 mmol)、および $MgCl_2$ (0.2 g, 2 mmol) の混合物に、N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) を入れた。生成した混合物を、絶えず攪拌しながら約 30 °C に温めた。次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を約 6 時間攪拌した。水 (10 mL) を入れ、 H_2O を入れ、これに続いて 2-Me THF (10 mL) を入れ、有機相と水相を分離した。次いで、水層から 2-Me THF (10 mL) で抽出し戻した。有機相を合わせ、10 重量%のクエン酸溶液 (10 mL)、これに続いて 10 重量%の K_2CO_3 溶液 (10 mL)、および H_2O (10 mL) で洗浄した。少量のブラインを加えて、水洗浄液中の乳濁液を分解してから、層を分離した。有機層を蒸発乾固させることによって、0.65 g の泡状物質を生成した。次いで、 $iPrOAc$ (2.6 mL) を加え、混合物を約 40 °C に温めることによって、溶解を達成した。溶液を約 20 °C に冷却し、混合物を約 3 日間攪拌した。固体を濾過で単離し、フィルターケーキを少量の $iPrOAc$ で洗浄した。固体を乾燥させることによって、(S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((S)-2-ethylbutyl 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-((4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxymethyl)amino)propanoate) (化合物 32) の調製

40

50

トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートを生成した。

【化204】



10

【0344】

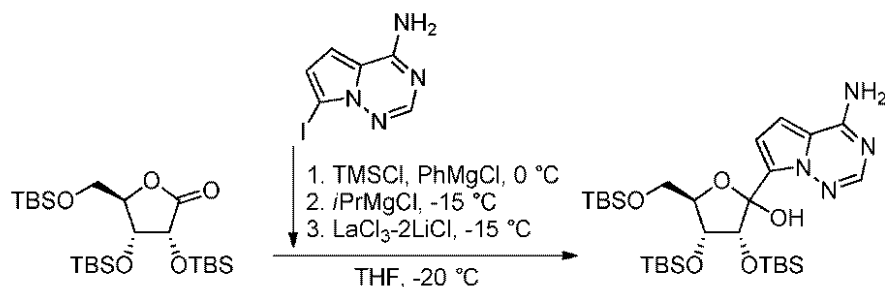
(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル(0.2g、0.7mmol)、(S)-2-エチルブチル2-((S)-(ペルフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(0.3g、0.7mmol)、およびMgCl₂(0.1g、1mmol)の混合物に、N,N-ジメチルアセトアミド(4mL)を入れた。生成した混合物を、絶え間なく攪拌しながら約30℃に温めた。次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3mL、2mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を5時間攪拌した。生成物への変換を、UPLC分析によって確認した。

20

(3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール

の調製

【化205】



30

【0345】

7-ヨードピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(13.9g、53.5mmol)の溶液を、THF(280mL)で調製した。溶液を約0℃に冷却し、TMSCl(13.6mL、107mmol)を加えた。反応混合物を約20分攪拌し、次いで、内部温度を約5℃より低く維持しながらPhMgCl(THF中2M; 53.5mL、56.8mmol)を加えた。反応混合物を約0℃で約30分攪拌し、次いで約-20℃に冷却した。次いで、内部温度を約-15℃より低く維持しながら、iPrMgCl-LiCl(THF中1.3M、43.1mL、56mmol)を加えた。反応混合物を約-20℃で約30分攪拌した。

40

【0346】

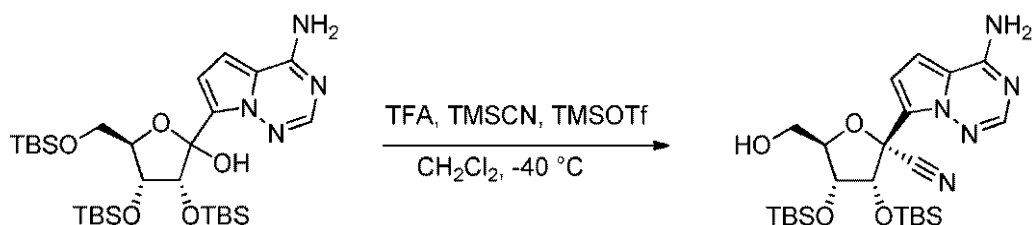
別のフラスコ内で、(3R, 4R, 5R)-3,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(25.0g、50.9mmol、0.83当量)の溶液をLaCl₃-2LiCl(THF中0.6M、85mL、50.9mmol)で調製した。次いで、内部温度を-20℃より低く維持しながら、溶液をグリニャール溶液に移した。生成した反応混合物を約-20℃で約4時間攪拌した。

【0347】

50

反応物を 1 M HCl (140 mL) でクエンチし、混合物を周辺温度に温めた。EtOAc (140 mL) を加え、有機相と水相を分離した。水層を EtOAc (200 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×200 mL)、水 (200 mL)、およびブライン (200 mL) で順次抽出した。有機層を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (30% EtOAc/ヘキサン) で精製することによって、(3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ビス ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - オールを生成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 0.5 H), 7.02 - 6.92 (m, 0.5 H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.66 - 5.24 (m, 3H), 4.49 - 3.50 (m, 4H), 0.97 - 0.78 (26H), 0.65 (s, 1.5H), 0.19 - 0.00 (m, 15.5H), -0.22 (s, 1H), -0.55 (s, 1H). MS m/z = 626 (M+H).

(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ビス ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリルの調製
【化 206】



【0348】

(3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ビス ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール (1.50 g、2.40 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液を約 -40 °C に冷却した。温度を -20 °C より低く保ちながら、トリフルオロ酢酸 (0.555 mL、7.20 mmol) を加えた。別のフラスコ内で、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (2.60 mL、14.4 mmol) を、5 mL の CH₂Cl₂ (5 mL) に約 15 °C で加え、これに続いてトリメチルシリルシアニド (1.92 mL、14.4 mmol) を加え、溶液を約 -30 °C に冷却した。温度を -25 °C より低く保ちながら、冷却した溶液を (3R, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ビス ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール溶液に加えた。反応混合物を約 -30 °C で 15 分攪拌した。反応物をトリエチルアミン (3.34 mL、24.0 mmol) でクエンチし、混合物を約 0 °C に温めた。温度を約 20 °C より低く保ちながら、水 (50 mL) を加えた。添加が完了したら、混合物を室温で 15 分攪拌した。層を分離し、有機層を KOH (20 mL)、水 (20 mL)、およびブライン (20 mL) で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (30% EtOAc/ヘキサン) で精製することによって、ジアステレオマーの 3.8 : 1 混合物として生成物を生成した。混合物を prep-HPLC (水中 ACN 0~95%) でさらに精製することによって、単一ジアステレオマーとして生成物を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J =

(S) - 2 - エチルブチル 2 - (((S) - (((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ビス ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - シアノテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートの調製

10



30

40

50

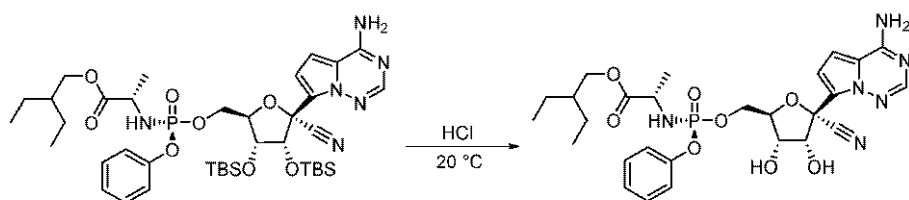
縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン）で精製することによって、生成物を生成した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.97（s, 1H）, 7.38 – 7.29（m, 2H）, 7.25 – 7.21（m, 2H）, 7.21 – 7.13（m, 1H）, 7.11（d, J = 4.6 Hz, 1H）, 6.65（d, J = 4.6 Hz, 1H）, 5.88（br s, 2H）, 5.35（d, J = 4.4 Hz, 1H）, 4.49 – 4.41（m, 1H）, 4.41 – 4.35（m, 1H）, 4.32 – 4.26（m, 1H）, 4.24（dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H）, 4.10 – 3.99（m, 2H）, 3.96（dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H）, 3.80 – 3.72（m, 1H）, 1.48（h, J = 6.2 Hz, 1H）, 1.39 – 1.28（m, 7H）, 0.96（s, 9H）, 0.85（t, J = 7.5 Hz, 6H）, 0.80（s, 9H）, 0.08（s, 3H）, 0.07（s, 3H）, -0.13（s, 3H）, -0.56（s, 3H）。³¹P NMR（162 MHz, CDCl₃） δ 2.74（s）。MS m/z = 831（M+H）。

10

（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートの調製

20

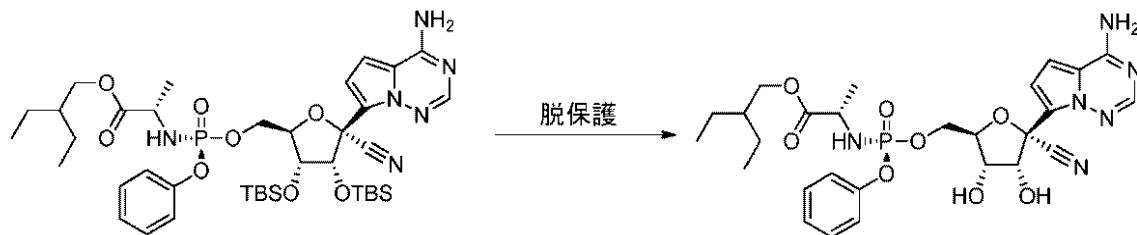
【化209】



（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-3, 4-ビス（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-5-シアノテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートの粗製の溶液を約0℃に冷却し、濃HCl（0.05 mL、0.62 mmol）をゆっくりと加えた。反応混合物を約20℃で約72時間攪拌した。UPLCおよびLC-MS分析によって、生成物への変換を確認した。MS m/z = 603（M+H）。

30

【化210】



40

フッ化物または酸中の（S）-2-エチルブチル2-（（（S）-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）-3, 4-ビス（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-5-シアノテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエ

50

ートの溶液は、(S)-2-エチルブチル 2-(((S)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの溶液へと脱保護することができる。代表的フッ化物として、これらに限定されないが、TBAF、KF、ピリジニウムフッ化水素酸塩、トリエチルアンモニウムフッ化水素酸塩、フッ化水素、塩酸、トルエンスルホン酸、または任意の他の適切なフッ化物供給源が挙げられる。代表的酸として、これらに限定されないが、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 第4版、John Wiley & Sons: New York、2006年に見出されるものが挙げられる。

10

【0349】

上記本明細書で引用されたすべての公報、特許、および特許文献は、これらがまるで個々に参照により援用されているかのように本明細書に参照により援用されている。

【0350】

本発明は、様々な特定および好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかし、当業者であれば、本発明の趣旨および範囲内にとどまりつつ、多くの変形形態および修正形態が作られ得ることを理解している。

【0351】

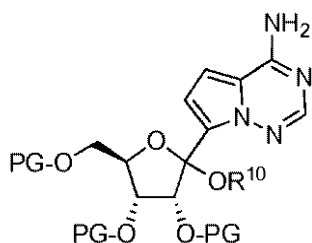
本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

20

(項1)

式Vの化合物：

【化211】



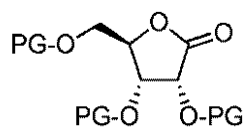
式(V)

30

を調製する方法であって、

カップリング剤、ハロシラン、式VIの化合物：

【化212】

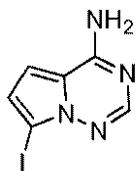


式(VI)

40

および式VIIの化合物：

【化 2 1 3】



式(VII)

を含む反応混合物を、式 V の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること
 を含み、式中、
 各 P G は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、
 あるいは、隣接する炭素上の 2 つの P G 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成し
 てもよく、
 R^{10} は、H またはシリル基であり、
 R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法。

(項 2)

前記カップリング剤が、リチウムカップリング剤またはマグネシウムカップリング剤で
 あり、

前記ハロシランが、 $Cl-Si(CH_3)_3$ 、または $Cl-Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2-Cl$ であり、

前記ヒドロキシ保護基が、トリメチルシラン (TMS)、*t*-ブチルジメチルシラン (TBDMs)、*t*-ブチルジフェニルシラン (TBDPS)、メチル-メトキシ (MOM)、
 テトラヒドロピラン (THP)、*t*-ブチル、アリル、ベンジル、アセチル、ピバロイル、
 またはベンゾイルである、上記項 1 に記載の方法。

(項 3)

前記カップリング剤が $PhMgCl$ および $iPrMgCl$ であり、

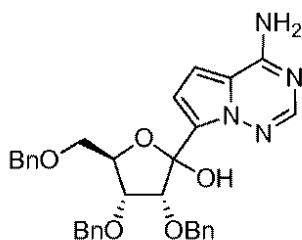
前記ハロシランが $TMS-Cl$ であり、

前記ヒドロキシ保護基がベンジルである、上記項 1 に記載の方法。

(項 4)

前記式 V の化合物：

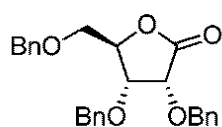
【化 2 1 4】



を調製する方法であって、

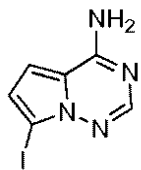
$TMS-Cl$ 、 $PhMgCl$ 、 $iPrMgCl$ 、前記式 V I の化合物：

【化 2 1 5】



および前記式 V I I の化合物：

【化 2 1 6】



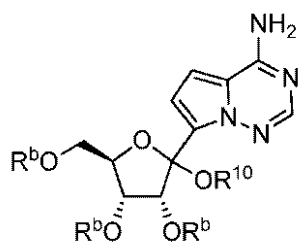
10

を含む前記反応混合物を、前記式 V の化合物を調製するのに適切な条件下で形成することを含む、上記項 1 に記載の方法。

(項 5)

式 V - a または V - b の化合物：

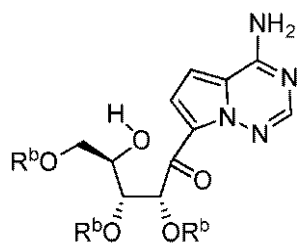
【化 2 1 7】



式(V-a)

20

【化 2 1 8】



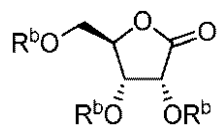
式(V-b)

30

を調製する方法であって、

脱プロトン化剤、シリル化剤、カップリング剤、添加物質、式 V I - a の化合物：

【化 2 1 9】

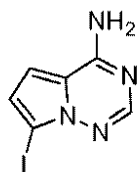


式(VI-a)

40

および式 V I I の化合物：

【化 2 2 0】



式(VII)

を含む反応混合物を、前記式 V - a または V - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

を含み、式中、

各 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、

あるいは、隣接する炭素上の 2 つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、

R^{10} は、H またはシリル基であり、

R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法。

(項 6)

前記脱プロトン化剤がリチウムカップリング剤またはマグネシウムカップリング剤であり、前記シリル化剤がクロロシランであり、前記カップリング剤がマグネシウムベースのカップリング剤であり、前記添加物質が、 $LaCl_3 - 2LiCl$ 、 YCl_3 、 $CeCl_3$ 、 $NdCl_3$ 、または $LaCl_3$ である、上記項 5 に記載の方法。

(項 7)

前記脱プロトン化剤が $PhMgCl$ であり、

前記シリル化剤が $TMSCl$ であり、

前記カップリング剤が $iPrMgCl$ であり、

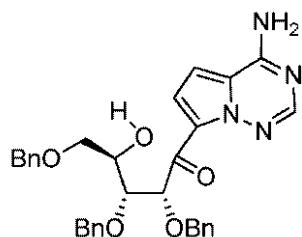
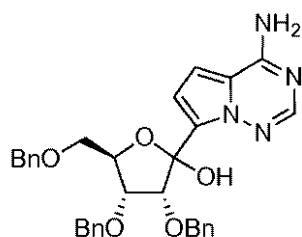
前記添加物質が $LaCl_3 - 2LiCl$ 、 YCl_3 、 $CeCl_3$ 、 $NdCl_3$ 、または $LaCl_3$ であり、

前記ヒドロキシ保護基がベンジルである、上記項 5 に記載の方法。

(項 8)

前記式 V - a または式 V - b の化合物：

【化 2 2 1】



を調製する方法であって、

$TMSCl$ 、 $PhMgCl$ 、 $iPrMgCl$ 、添加物質、前記式 VI - a の化合物：

10

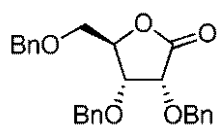
20

30

40

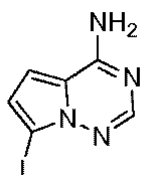
50

【化 2 2 2】



および前記式 V I I の化合物：

【化 2 2 3】



10

を含む前記反応混合物を、前記式 V - a または式 V - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

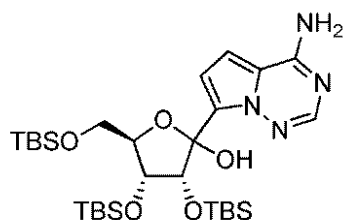
を含み、前記添加物質が $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ 、 LaCl_3 、 CeCl_3 、 NdCl_3 、または YCl_3 である、上記項 5 に記載の方法。

20

(項 9)

前記式 V - a の化合物：

【化 2 2 4】

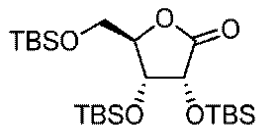


30

を調製する方法であって、

TMSCl 、 PhMgCl 、 $\text{iPrMgCl} - \text{LiCl}$ 、添加物質、前記式 V I - a の化合物：

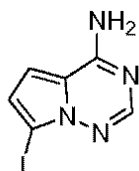
【化 2 2 5】



40

および前記式 V I I の化合物：

【化 2 2 6】



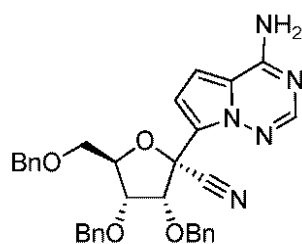
を含む前記反応混合物を、前記式 V-a の化合物を調製するのに適切な条件下で形成する 10
こと

を含み、前記添加物質が $\text{LaCl}_3 - 2\text{LiCl}$ 、 LaCl_3 、 CeCl_3 、 NdCl_3 、
または YCl_3 である、上記項 5 に記載の方法。

(項 10)

式 XI-a の化合物

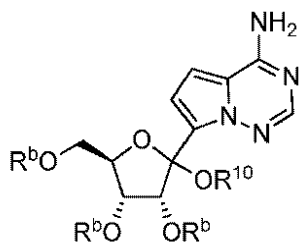
【化 2 2 7】



式 (XI-a)

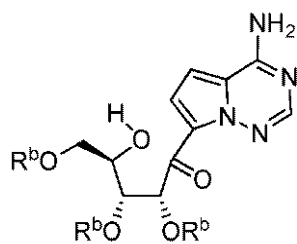
を調製する方法であって、
シアン化剤、ルイス酸、プレンステッド酸、溶媒、および式 V-a または V-b の化合物
:

【化 2 2 8】



式 (V-a)

【化 2 2 9】



式 (V-b)

20

30

40

50

を含む反応混合物を、前記式 X I - a の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

を含み、式中、

各 R^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、

あるいは、隣接する炭素上の 2 つの R^b 基が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ 基を形成していてもよく、

R^{10} は、H またはシリル基であり、

R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法。

(項 11)

前記シアン化剤が TMSCN であり、

10

前記ルイス酸が TMSOTf であり、

前記プレンステッド酸が TFA であり、

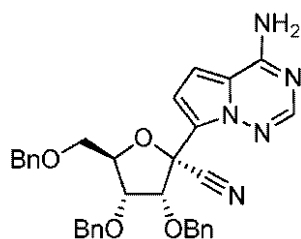
前記溶媒が DCM であり、

前記ヒドロキシ保護基がベンジルである、上記項 10 に記載の方法。

(項 12)

前記式 X I - a の化合物：

【化 230】



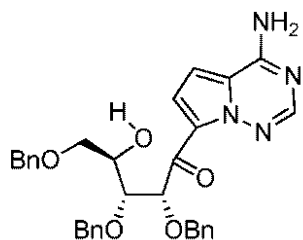
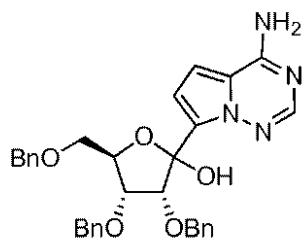
20

を調製する方法であって、

TFA、TMSCN、TMSOTf および前記式 V a または式 V - b の化合物：

【化 231】

30



40

を含む前記反応混合物を、前記式 X I - a の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

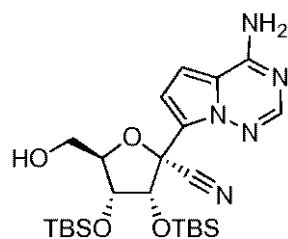
を含む、上記項 10 に記載の方法。

50

(項 1 3)

式 X I - a ² の化合物

【化 2 3 2】

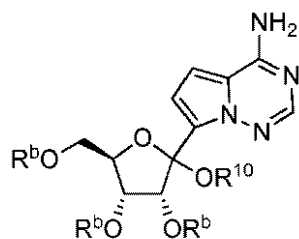
式 (XI-a²)

10

を調製する方法であって、

シアン化剤、ルイス酸、プレンステッド酸、溶媒、および式 V - a の化合物：

【化 2 3 3】



式 (V-a)

20

を含む反応混合物を、前記式 X I - a ² の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

を含み、式中、

各 R ^b は、独立して、ヒドロキシ保護基であるか、

あるいは、隣接する炭素上の 2 つの R ^b 基が合わされて、- C (R ^{1 9}) ₂ - 基を形成していてもよく、

R ^{1 0} は H またはシリル基であり、

R ^{1 9} は、H、C ₁ ~ C ₈ アルキル、フェニルまたは置換フェニルである、方法。

30

(項 1 4)

前記シアン化剤が T M S C N であり、

前記ルイス酸が T M S O T f であり、

前記プレンステッド酸が T F A であり、

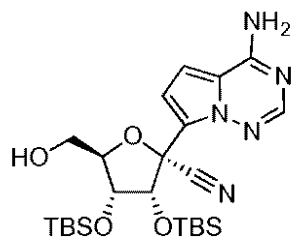
前記溶媒が D C M であり、

前記ヒドロキシ保護基が T B S である、上記項 1 3 に記載の方法。

(項 1 5)

前記式 X I - a ² の化合物：

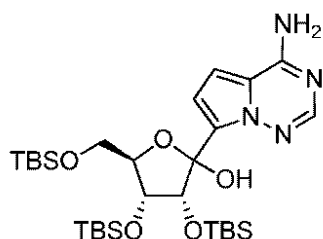
【化 2 3 4】



40

50

を調製する方法であって、
T F A、T M S C N、T M S O T f および前記式 V a の化合物：
【化 2 3 5】



10

を含む前記反応混合物を、前記式 X I - a の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

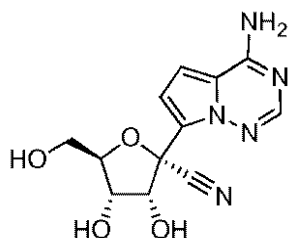
を含む、上記項 1 3 に記載の方法。

(項 1 6)

式 X I - b の化合物

【化 2 3 6】

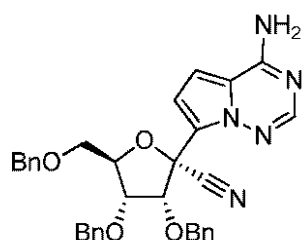
20



式(XI-b)

を調製する方法であって、
ルイス酸、塩基、溶媒、濾過剤、および式 X I - a の化合物：
【化 2 3 7】

30



式(XI-a)

40

を含む反応混合物を、前記式 X I - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

を含む、方法。

(項 1 7)

前記ルイス酸が B C L₃ であり、

前記塩基が E t₃ N であり、

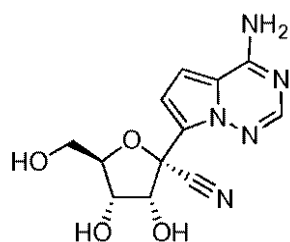
前記溶媒が M e O H であり、

前記濾過剤が C e l i t e (登録商標) である、上記項 1 6 に記載の方法。

(項 1 8)

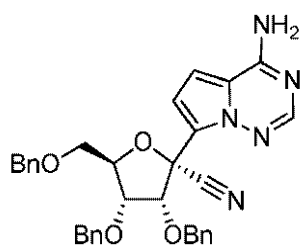
50

前記式 X I - b の化合物：
【化 2 3 8】



10

を調製する方法であって、
B C L 3、E t 2 N、M e O H、C e l l i t e（登録商標）、および：
【化 2 3 9】

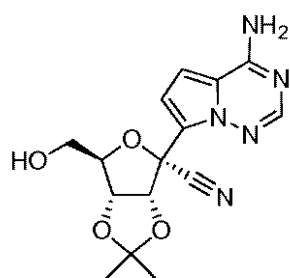


20

の化合物を含む前記反応混合物を、前記式 X I - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること
を含む、上記項 1 6 に記載の方法。

（項 1 9）

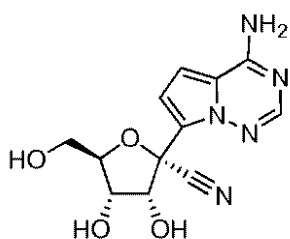
式 X I - c の化合物
【化 2 4 0】



式 (XI-c)

30

を調製する方法であって、
溶媒、試薬、酸、および式 X I - b の化合物：
【化 2 4 1】



式 (XI-b)

40

50

を含む反応混合物を、前記式 X I - b の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

を含む、方法。

(項 20)

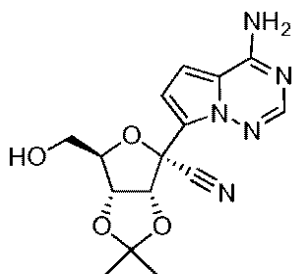
前記溶媒がアセトンであり、
前記試薬が 2, 2-ジメトキシプロパンであり、
前記酸が硫酸である、上記項 19 に記載の方法。

(項 21)

前記式 X I - c の化合物：

10

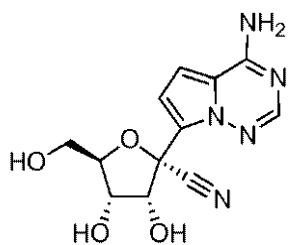
【化 2 4 2】



20

を調製する方法であって、
アセトン、2, 2-ジメトキシプロパン、硫酸、および：

【化 2 4 3】



30

の化合物を含む前記反応混合物を、前記式 X I - c の化合物を調製するのに適切な条件下で形成すること

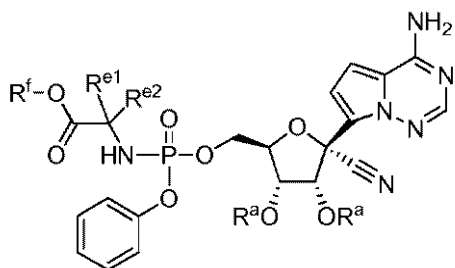
を含む、上記項 19 に記載の方法。

(項 22)

式 V I I I の化合物：

【化 2 4 4】

40

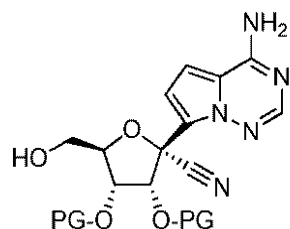


式(VIII)

を調製する方法であって、カップリング剤、非求核性塩基、式 I X の化合物：

50

【化 2 4 5】

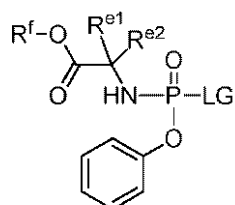


式(IX)

10

および式 X の化合物：

【化 2 4 6】



式(X)

20

を含む反応混合物を、前記式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、

各 R^a は H または P G であり、

各 P G 基はヒドロキシ保護基であるか、または両方の P G 基が合わされて、-C(R¹⁹)₂-を形成し、

R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆ アルキルまたはベンジルであり、

R^f は、H、C₁～C₈ アルキル、ベンジル、C₃～C₆ シクロアルキル、または -CH₂-C₃～C₆ シクロアルキルであり、

R¹⁹ は、H、C₁～C₈ アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、

L G は脱離基である、方法。

30

(項 2 3)

各 R^a が P G であり、前記 P G 基が合わされて、-C(R¹⁹)₂-を形成し、

R^f が C₁～C₈ アルキルであり、

R¹⁹ が C₁～C₈ アルキルであり、

前記脱離基 L G が 4-ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシである、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 2 4)

前記カップリング剤が M g C l₂ であり、

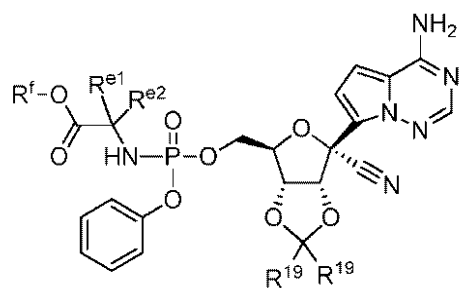
前記非求核性塩基がジ-イソプロピルエチルアミンである、上記項 2 2 に記載の方法。

40

(項 2 5)

前記式 V I I I の化合物が、

【化 2 4 7】



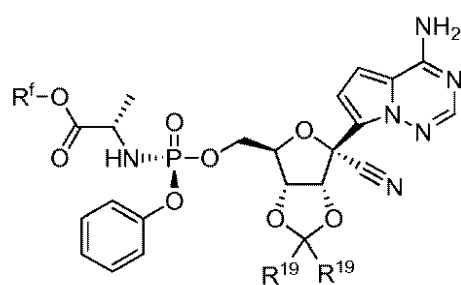
10

である、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 2 6)

前記式 V I I I の化合物が、

【化 2 4 8】



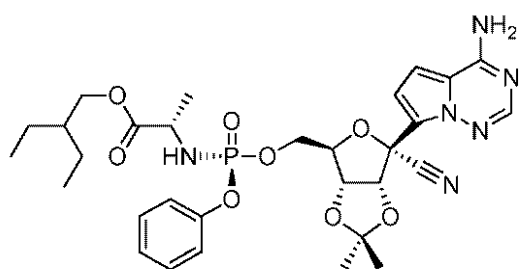
20

である、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 2 7)

前記式 V I I I の化合物が、

【化 2 4 9】



30

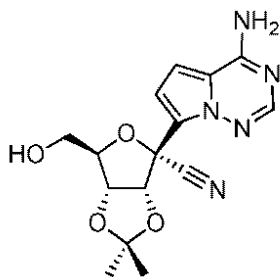
である、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 2 8)

M g C l₂、D I P E A、前記式 I X の化合物：

40

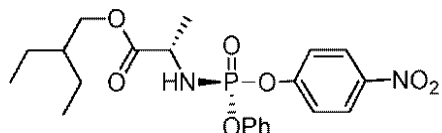
【化 2 5 0】



10

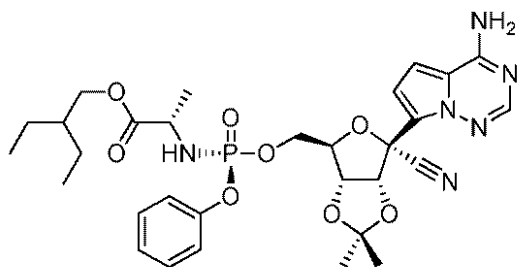
および前記式 X の化合物：

【化 2 5 1】



を含む前記反応混合物を、前記式 V I I I の化合物：

【化 2 5 2】



20

30

を形成するのに適切な条件下で形成することを含む、上記項 2 2 に記載の方法。

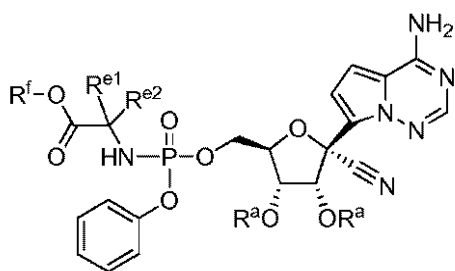
(項 2 9)

脱保護剤と、各 R^a 基が前記保護基 PG である前記式 V I I I の化合物を含む第 2 の反応混合物を、各 R^a が H である前記式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することをさらに含む、上記項 2 2 に記載の方法。

(項 3 0)

式 V I I I の化合物：

【化 2 5 3】



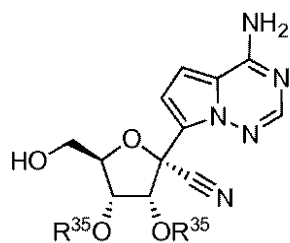
式(VIII)

40

を調製する方法であって、カップリング剤、非求核性塩基、式 I X - a の化合物：

50

【化 2 5 4】

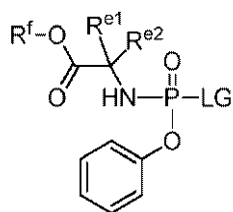


式 (IX-a)

10

および式 X の化合物：

【化 2 5 5】



式 (X)

20

を含む反応混合物を、前記式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することを含み、式中、

各 R^a は H またはヒドロキシ保護基であり、

各 R^{35} は、独立して、H またはヒドロキシ保護基であるか、あるいは両方の R^{35} が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ を形成し、

R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはベンジルであり、

R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり、

R^{19} は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、フェニルまたは置換フェニルであり、

LG は脱離基である、方法。

(項 3 1)

各 R^{35} が合わされて、 $-C(R^{19})_2-$ を形成し、

R^f が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

R^{19} が $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

前記脱離基 LG が 4-ニトロフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシである、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 2)

40

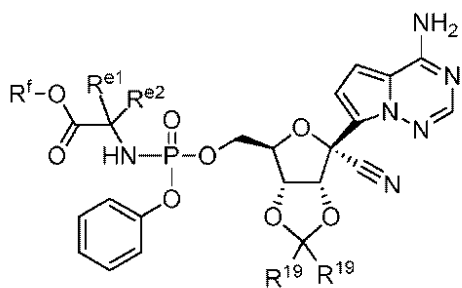
前記カップリング剤が $MgCl_2$ であり、

前記非求核性塩基がジ-イソプロピルエチルアミンである、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 3)

前記式 V I I I の化合物が、

【化 2 5 6】



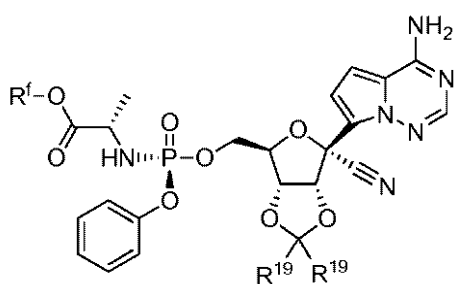
10

である、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 4)

前記式 V I I I の化合物が、

【化 2 5 7】



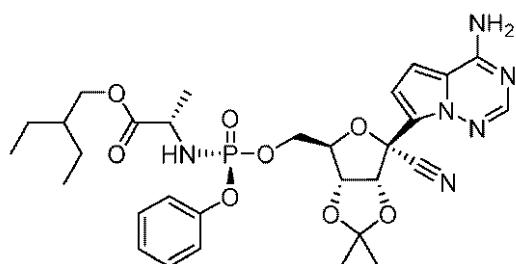
20

である、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 5)

前記式 V I I I の化合物が、

【化 2 5 8】



30

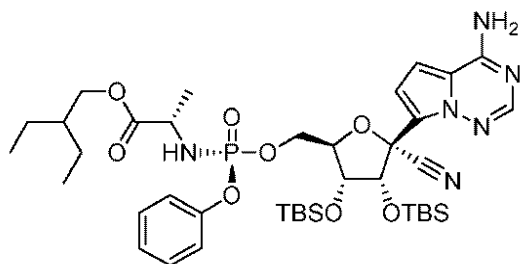
である、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 6)

前記式 V I I I の化合物が、

40

【化 2 5 9】



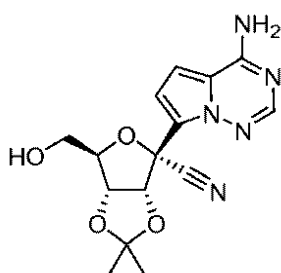
10

である、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 7)

MgCl₂、DIPEA、前記式 I X の化合物：

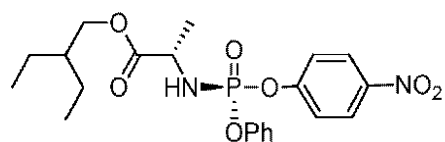
【化 2 6 0】



20

および前記式 X の化合物：

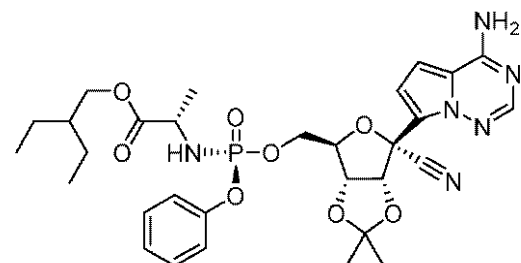
【化 2 6 1】



30

を含む前記反応混合物を、前記式 V I I I の化合物：

【化 2 6 2】



40

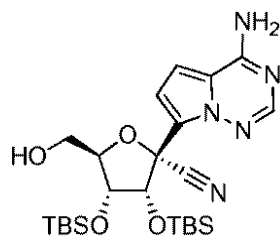
を形成するのに適切な条件下で形成すること

を含む、上記項 3 0 に記載の方法。

(項 3 8)

MgCl₂、DIPEA、式 I X - a² の化合物：

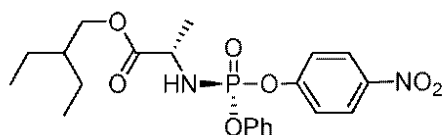
【化 2 6 3】



10

および前記式 X の化合物：

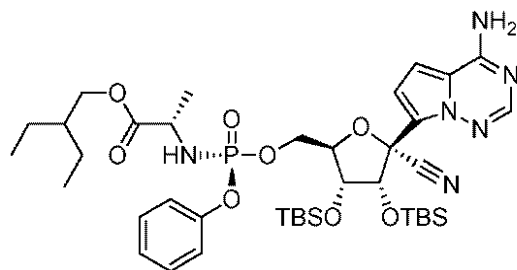
【化 2 6 4】



を含む前記反応混合物を、前記式 V I I I の化合物：

20

【化 2 6 5】



30

を形成するのに適切な条件下で形成すること

を含む、上記項 30 に記載の方法。

(項 39)

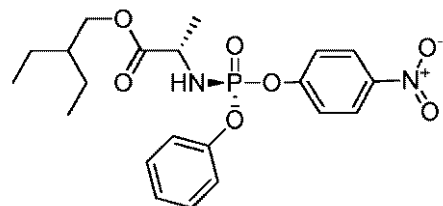
脱保護剤と、各 R^{3 5} 基がヒドロキシ保護基である前記式 V I I I の化合物とを含む第 2 の反応混合物を、各 R^a が H である前記式 V I I I の化合物を形成するのに適切な条件下で形成することをさらに含む、上記項 30 に記載の方法。

(項 40)

式 X-b の化合物：

【化 2 6 6】

40



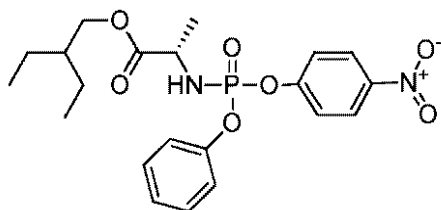
式 X-b

(ジアステレオマー的に純粋)

50

を調製する方法であって、
適切な溶媒、適切な塩基、および式 X-a の化合物：

【化 2 6 7】



式 X-a

(ジアステレオマーの混合物)

式(X-a)

10

ならびに、任意選択で、1つまたは複数の式 X-b の種結晶を含む反応混合物を、
前記式 X-b の化合物を形成するのに適切な条件下で形成すること
を含む、方法。

(項 4 1)

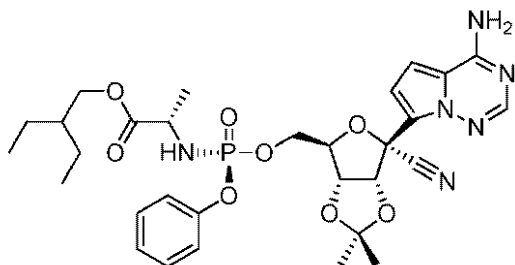
前記適切な溶媒がアセトニトリルであり、
前記適切な塩基が DBU である、上記項 4 0 に記載の方法。

20

(項 4 2)

式

【化 2 6 8】



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物またはエステル。

フロントページの続き

- (72)発明者 スティーブン ドナルド アクスト
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 パーベル ロヴェルトヴィチ バタロフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 カトリエン ブラク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シルビオカンパーニャ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 アンドレイ チュッチャメリーニネ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 エドワード ドーフラー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 モリン マエ フリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 デチアン ガオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ラース ブイ. ヘウマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ブリタニー ホアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウィラード リュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ロバート ロナルド ミルバーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ショーン ティモシー ネビル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ブルース ロス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 エリック ルーデン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ロバート ウィリアム スコット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

- (72)発明者 ダスティン シーゲル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 アンドリュウ シー. スティーブンス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 クラリサ タデウス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ティアゴ ヴィエイラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 アンドリュウ ダブリュ. ワルトマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シャンホン ワン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マーク チャールズ ウィットコム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リディア ウルフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チアーユン ユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC07 EE03 FF10 GG04 HH02

4C057 AA17 BB02 DD03 EE05

4C072 MM08 UU01

4H006 AA02 AC81

4H050 AA01 AA02 AB20 AB29 AC70

【外国語明細書】
2020097635000001.pdf