

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7465416号

(P7465416)

(45)発行日 令和6年4月11日(2024.4.11)

(24)登録日 令和6年4月3日(2024.4.3)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54
A 6 1 K	31/662 (2006.01)	A 6 1 K	31/662
A 6 1 K	31/7072(2006.01)	A 6 1 K	31/7072
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 3
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00

請求項の数 15 (全64頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-572879(P2020-572879)

(86)(22)出願日 令和1年6月26日(2019.6.26)

(65)公表番号 特表2021-528465(P2021-528465
A)

(43)公表日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/039198

(87)国際公開番号 WO2020/006050

(87)国際公開日 令和2年1月2日(2020.1.2)

審査請求日 令和4年6月17日(2022.6.17)

(31)優先権主張番号 62/689,887

(32)優先日 平成30年6月26日(2018.6.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 512251138

ティーエスアールエル インコーポレイ
テッド

TSRL, INC.

アメリカ合衆国 ミシガン州 4 8 1 0 8

アナーバー アヴィス ドライヴ 5 4 0

スイート エイ

5 4 0 Avis Drive, Suit

e A, Ann Arbor, MI 4 8

1 0 8 U. S. A.

(73)特許権者 511000957

ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバー
シティ・オブ・ミシガン

THE REGENTS OF THE U

NIVERSITY OF MICHIG

最終頁に続く

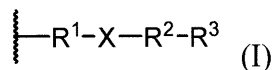
(54)【発明の名称】 代謝安定性プロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)による構造を有するキャップに共有結合した治療剤を含むプロドラッグであつて、

【化1】



式中、

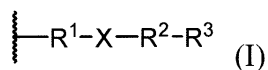
R¹は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C₂ - C₆アルカンジイル、C₂ - C₆アルケンジイル、またはC₂ - C₆アルキンジイルであり；Xは - S(O)₂ - であり；R²は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C₄ - C₂₀アルカンジイル、C₄ - C₂₀アルケンジイル、またはC₄ - C₂₀アルキンジイルであり；およびR³は、C₃ - C₅シクロアルキル、C₃ - C₅シクロヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のフェニルであり；

前記治療剤が式(II)による構造を有するプロドラッグであつて、

10

20

式 (I) による構造を有するキャップに共有結合した治療剤を含むプロドラッグであって、
【化 6】



式中、

R¹は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C 2 - C 6 アルカンジイル、C 2 - C 6 アルケンジイル、または C 2 - C 6 アルキンジイルであり；

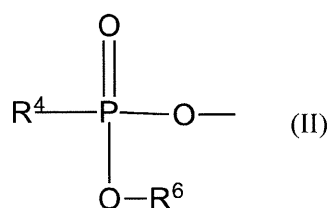
X は - S (O)₂ - であり；

R²は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C 4 - C 20 アルカンジイル、C 4 - C 20 アルケンジイル、または C 4 - C 20 アルキンジイルであり；および

R³は、C 3 - C 5 シクロアルキル、C 3 - C 5 シクロヘテロアルキル、または置換もしくは非置換のフェニルであり；

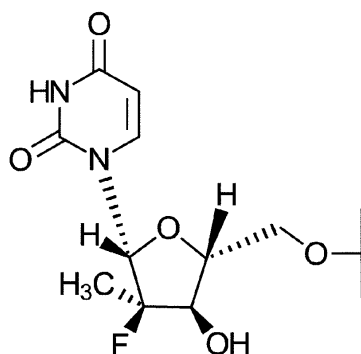
前記治療剤が式 (II) による構造を有するプロドラッグであって、

【化 7】



式中、R⁴ は以下の式であり、および

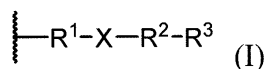
【化 8】



R⁶ は、H、置換もしくは非置換の、環上に 4 ~ 6 個の原子を有する複素環、置換もしくは非置換のフェニル、または - R¹ X R² R³ (式 (I)) である、プロドラッグ。

【請求項 4】

式 (I) による構造を有するキャップに共有結合した治療剤を含むプロドラッグであって、
【化 9】



式中、

R¹は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C 2 - C 6 アルカンジイル、C 2 - C 6 アルケンジイル、または C 2 - C 6 アルキンジイルであり；

X は - S (O)₂ - であり；

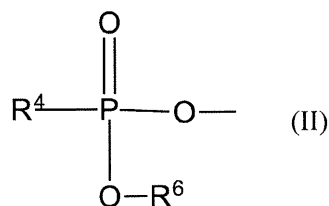
R²は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C 4 - C 20 アルカンジイル、C 4 - C 20 アルケンジイル、または C 4 - C 20 アルキンジイルであり；および

R³は、C 3 - C 5 シクロアルキル、C 3 - C 5 シクロヘテロアルキル、または置換も

しくは非置換のフェニルであり；

前記治療剤が式(ⅠⅠ)による構造を有するプロドラッグであって、

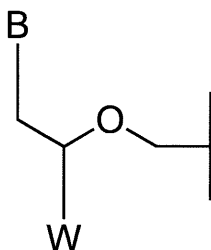
【化10】



10

式中、 R^4 は以下の式であり；

【化11】



20

[式中、 $\text{B} = \text{A}$ および $\text{W} = \text{CH}_2\text{OH}$ および前記治療剤が(S)-HPMPAであり；

または、 $\text{B} = \text{A}$ および $\text{W} = \text{H}$ および前記治療剤がPMEAであり；

または、 $\text{B} = \text{DAP}$ および $\text{W} = \text{CH}_3$ および前記治療剤が(R)-PMPDAPであり；

または、 $\text{B} = \text{A}$ および $\text{W} = \text{CH}_2\text{F}$ および前記治療剤が(S)-FPMPAであり；

または、 $\text{B} = \text{DAP}$ および $\text{W} = \text{CH}_2\text{F}$ および前記治療剤が(S)-FPMPDAPであり；

または、 $\text{B} = \text{G}$ および $\text{W} = \text{CH}_2\text{F}$ および前記治療剤が(S)-FPMPGであり；

または、 $\text{B} = \text{DAP}$ および $\text{W} = \text{CH}_2\text{F}$ および前記治療剤が(R)-FPMPDAPであり；

または、 $\text{B} = \text{G}$ および $\text{W} = \text{CH}_2\text{F}$ および前記治療剤が(R)-FPMPGであり；

30

または、 $\text{B} = 7\text{-deaza-G}$ および $\text{W} = \text{H}$ および前記治療剤が7-deaza-PMEGであり；

または、 $\text{B} = 8\text{-aza-G}$ および $\text{W} = \text{H}$ および前記治療剤がPME-8-aza-Gであり；

または、 $\text{B} = 8\text{-aza-G}$ および $\text{W} = \text{CH}_3$ および前記治療剤が(R)-PMP-8-aza-Gであり；

または、 $\text{B} = \text{DAPy}$ および $\text{W} = \text{H}$ および前記治療剤がPMEODAPyであり；

または、 $\text{B} = \text{DAPy}$ および $\text{W} = \text{CH}_3$ である]

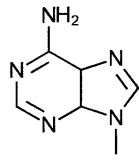
R^6 は、H、置換もしくは非置換の、環上に4～6個の原子を有する複素環、置換もしくは非置換のフェニル、または $-\text{R}^1\text{X}\text{R}^2\text{R}^3$ (式(Ⅰ))である]；

40

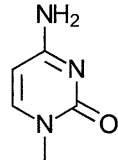
前記構造中、Bで用いられた略称は以下のとおりである、プロドラッグ。

50

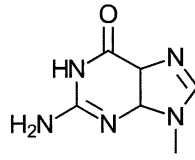
【化 1 2】



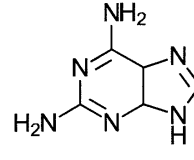
Adenine (A)



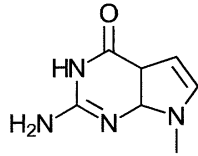
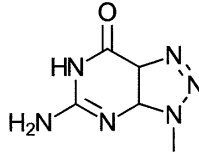
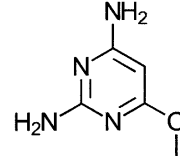
Cytosine (C)



Guanine (G)



2,6-Diaminopurine (DAP)

7-Deaza-Guanine
(7-deaza-G)8-aza-Guanine
(8-aza-G)2,4-Diaminopyrimidine
(DAPy)

10

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、

R³が C 3 - C 4 シクロヘテロアルキルである場合、ヘテロ原子は酸素である、プロドラッグ。

20

【請求項 6】

請求項 1 に記載のプロドラッグであって、前記式 (I I) において、R⁴は - C O O R⁵ であり、ここで、R⁵は、H または置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは直鎖の、C 1 - C 4 アルキル基であり；および R⁶は、H、または - R¹ X R² R³ (式 (I)) である、プロドラッグ。

【請求項 7】

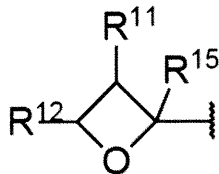
請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、R³は、シクロプロピル、シクロブチル、オキサタン - 2 - イル、2 - トリフルオロメチルシクロプロパン - 1 - イル、1 - トリフルオロメチルシクロプロパン - 1 - イル、3 - メチル - オキサタン - 1 - イルおよび 3 - エチル - 3 - メチル - オキサタン - 1 - イルである、プロドラッグ。

30

【請求項 8】

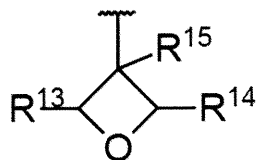
請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、R³は、式 (I I I) または式 (I V) による構造を有する基である、プロドラッグ。

【化 1 3】



(III); または

40



(IV),

[式中、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、および R¹⁵ は、独立して、(C 1 - C 1 2) ア

50

ルキル、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-H$ から選択される]

【請求項 9】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、 R^2 は、直鎖の、 $C_4 - C_{20}$ アルカンジイル、 $C_4 - C_{20}$ アルケンジイル、または $C_4 - C_{20}$ アルキンジイルである、プロドラッグ。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、 R^3 はシクロプロピルであり、 R^2 は $-CH_2(CH_2)_{12}CH_2-$ であり、 X は SO_2 であり、および R^1 は $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ である、プロドラッグ。

【請求項 11】

望ましくない感染性病原体、癌、またはそれらの組み合わせを患う、または患うリスクのある対象における、疾病または症状を治療するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、前記プロドラッグが治療有効量投与されるプロドラッグ。

【請求項 12】

請求項 11 に記載のプロドラッグであって、前記治療有効量が、1日あたりキログラムあたり 0.5 ~ 500 ミリグラムである、プロドラッグ。

【請求項 13】

請求項 11 または 12 に記載のプロドラッグであって、前記感染性病原体がヘルペスウイルス（任意でエプスタインバーウイルス）、またはサイトメガロウイルスである、プロドラッグ。

【請求項 14】

請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、投与する工程が経口である、プロドラッグ。

【請求項 15】

請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載のプロドラッグであって、前記疾病または症状が、帯状疱疹、水痘、口もしくは生殖器の水疱もしくは炎症、臓器移植後のサイトメガロウイルス感染、単核球症、または癌である、プロドラッグ。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本願は、2018年6月26日に出願された米国仮出願第62/689887号に從属し、優先権を主張するものであり、その全内容を参照により本明細書に引用する。

【技術分野】

【0002】

本開示は、一般に、抗ウイルス剤のプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0003】

標的部位に関連する酵素が基質部分 (substrate moiety) に作用して、所望の局所で活性種を発生するよう、基質部分を活性薬種に結合することは従来から行われている。このような、プロドラッグを生体内で活性化する戦略によれば、酵素を切断した局所部位で活性化化合物の濃度を高める可能性があるため有利である。さらに、プロドラッグの当該部分により、活性化化合物への曝露が制限されるため、副作用の低減につながる。米国特許第5,338,678号明細書；米国特許第5,552,311号明細書；米国特許第6,017,896号明細書；および米国特許第6,027,150号明細書には、プロドラッグの活性化に有用な酵素が記載されており、そのような酵素には、例えば、チミジンキナーゼ、シトシンデアミナーゼおよびプリンヌクレオシドホスホリラーゼなどが含まれる。活性種に基質部分を結合する基本概念は公知であるが、このアプローチでは、特定の種類の細胞へプロドラッグを輸送することが困難であり、また活性薬種による治療の対象となる細胞型とは異なる細胞型において、開裂酵素が存在すると、このアプローチによる治療の成功が制限される。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

ウイルス症の治療で利用される活性薬種には、高度に極性で電荷を有し (charge)、その結果高い親水性となる薬種がある。親水性薬物は、細胞膜の脂質二重層を通過 (transport) する能力が低い場合が多く、それによってバイオアベイラビリティが低くなるため、薬物を静脈内で送達することを余儀なくされる。また、高い極性により、感染した細胞に浸透できる抗ウイルス剤の量が制限される。低いバイオアベイラビリティを克服し、活性薬物部位での細胞濃度を高めるために、薬物を化学的变化により変性させ、その親油性を高めることができる。感染細胞の中で放出されるように設計された親油性 (脂肪親和性) プロドラッグは、極性の抗ウイルス剤の親油性を高め、経口バイオアベイラビリティおよび細胞への輸送を改善する。例えば、ホスカルネットとシドフォビルは高度に極性の抗ウイルス物質であり、親油性プロドラッグ戦略の恩恵を受け得る。

10

【 0 0 0 5 】

ホスカルネット (ホスホノギ酸、PFA) は、ヘルペスウイルス、インフルエンザ、およびレトロウイルスのポリメラーゼにおける強力な阻害剤であり、単純ヘルペスウイルス (HSV 1 および HSV 2) サイトメガロウイルス (CMV) およびヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV 1) によって引き起こされるヒト感染症に対する抗ウイルス活性を有する。

【 0 0 0 6 】

シドフォビル (HPMPC) は、すべてのDNAウイルスに対する広域スペクトル活性を有することで知られている。シドフォビルは、アシクロビル耐性ウイルスを含むサイトメガロウイルスだけでなく、単純ヘルペスウイルス 1 と 2、水痘帯状ヘルペスウイルス、エプスタイン - バーウイルスや、ヘルペスウイルス 6、7 および 8 などの他のヘルペスウイルスなどの他のヘルペスウイルスに対しても治療の可能性があることが示されている。シドフォビルは、アデノウイルス、パピローマウイルスやポリオーマウイルスなどのパポバウイルス、ポックスウイルス (天然痘を含む)、およびB型肝炎などのヘパドナウイルスに対する抗ウイルス活性をも有している。

20

【 0 0 0 7 】

2'-F, 2'-C-メチルウリジン-5'-リン酸は、一本鎖RNAウイルス、特にC型肝炎、デング熱、ウエストナイル脳炎、ジカ熱などのヒトの疾病を引き起こすフラビウイルス科のウイルスに対して高い活性を有する。この化合物は、RNAの連鎖停止とウイルス複製の阻害を誘導する天然の基質として認識されているウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼを標的としている。一旦細胞内に入ると、リン酸が三リン酸に変換され、化合物は最大38時間細胞内にとどまることができる。しかしながら、リン酸は、プロドラッグ戦略を必要とする細胞に容易に入ることができない。C型肝炎感染の治療のために、肝臓に特異的かつ完全に薬物を送達するプロドラッグが開発されている (Sofia, et al., J. Med. Chem., 2010; 53:7202-7218)。しかし、他の疾病を治療するには、より広い生体内分布を有するプロドラッグが依然として必要である。

30

【 0 0 0 8 】

ホスカルネットとシドフォビルはCMV網膜炎を治療する上で成功しており、特にアシクロビルとガンシクロビル耐性の単純ヘルペスウイルスに有用である。しかし、これらには制限もあり、一般的な抗レトロウイルス薬としての実用化が妨げられている。そのような制限には、経口的投与で生物が利用できる処方欠如しており、静脈内投与を必要とすることや、所定の毒性を有することが含まれる。シドフォビルとホスカルネットの利用が制限される一因としては、生理学的pHでの極性と陰イオン性が挙げられる。これらの物理化学的特性により、シドフォビルとホスカルネットの細胞内吸収が妨害される。細胞内吸収が低いにより高い治療用量が求められ、それにより毒性が増加する。その結果、シドフォビルとホスカルネットには、腎臓機能障害、血清電解質およびヘモグロビン障害、発作および局所的な生殖の刺激/潰瘍を含む副作用が存在する。

40

【 0 0 0 9 】

多くの活性薬物は、活性薬物の細胞内吸収が本質的に低いのを補うために、比較的高用量で投与されなければならない。活性薬剤の極性および負に帯電した構造により、細胞膜

50

を通過する輸送性が損なわれ、その結果、活性薬が感染細胞に治療レベルで送達されることが脅かされる。現在求められているのは、活性薬（例えば、シドフォビルおよびホスカルネット）の処方と投与の戦略であり、この戦略では、毒性を引き起こさないレベルで活性薬の濃度を維持しつつ、効率的に治療を行うのに十分なレベルで活性薬を感染部位（例えば細胞と組織）へ送達することができる。他の親油性プロドラッグの研究も報告されている（米国特許出願公開第2011/0263535号明細書、米国特許出願公開第2007/003608号明細書）。しかし、これらの戦略では、活性薬に付与される親油性が高すぎるため、水溶解度が低下し、感染細胞に到着する前にプロドラッグが代謝される傾向にある。

【0010】

10

したがって、プロドラッグ戦略において、親水性生物活性分子のバイオアベイラビリティを改善する必要性が存在する。また、高い極性の抗ウイルス物質を利用して、ウイルス感染を治療する方法および組成物に対する要望が存在している。抗ウイルス物質としては、例えば、ガンシクロビルおよびアシクロビル耐性のウイルスに対して効果的であると証明された抗ウイルス物質が挙げられ、そして、このような方法および組成物では、溶解度を改善するために設計された親油性の高いプロドラッグが利用される。それにより、望まれない物質代謝を制限し、かつ親薬物(parent drug)の副作用を低減する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

20

【文献】米国特許第5338678号明細書

【文献】米国特許第5552311号明細書

【文献】米国特許第6017896号明細書

【文献】米国特許第6027150号明細書

【文献】米国特許出願公開第2011/0263535号明細書

【文献】米国特許出願公開第2007/003608号明細書

【非特許文献】

【0012】

【文献】Sofia, et al., J. Med. Chem., 2010; 53:7202-7218

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本開示では、スルホニル基(SO₂)を挿入して導入される脂質鎖によって薬物の親油性を調節でき、前記脂質鎖が、親薬物の欠陥を克服するのに十分な親油性を提供し、また改善された物理的特性を提供することを明らかにする。

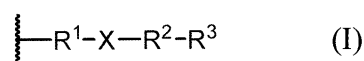
【課題を解決するための手段】

【0014】

いくつかの実施形態によれば、プロドラッグは、治療剤および前記治療剤に結合された1または複数のキャップを含む。任意で、1、2、3、4、または5以上のキャップを治療剤に結合させてもよい。1または複数のキャップは、それぞれ独立して、式(I)による構造を有し得る。

40

【化1】



【0015】

式(I)中、R¹は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C₂-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり；Xは-S(O)₂-であり；R²は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C₄-C₂₀アルキル、C₄-C₂₀アルケニル、またはC₄-C₂₀アルキニルであり；R³は、-H、置換もしくはは

50

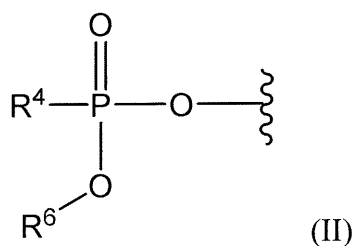
非置換の C 3 - C 5 シクロアルキル、置換もしくは非置換の 4 ~ 6 個の原子を有する複素環、C 3 - C 5 シクロヘテロアルキル、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、または置換もしくは非置換のフェニルである。さらに、 R^3 が 4 ~ 5 個の原子を有する複素環である場合、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、またはそれらの組み合わせであってもよい。任意で、 R^3 が $-H$ である場合、 R^2 は、分岐鎖もしくは直鎖の、置換もしくは非置換の、C 4 - C 16 アルキル、C 4 - C 16 アルケニル、もしくは C 4 - C 16 アルキニル；分岐鎖の、置換もしくは非置換の、C 17 アルキル、C 17 アルケニル、もしくは C 17 アルキニル；または分岐鎖もしくは直鎖の、置換もしくは非置換の、C 18 - C 20 アルキル、C 18 - C 20 アルケニル、もしくは C 18 - C 20 アルキニルから選択される。

10

【0016】

プロドラッグの治療剤は、任意で、式 (II) による構造を有する：

【化2】

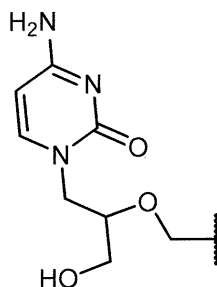


20

【0017】

式 (II) 中、 R^4 は、任意で、次の群： $-COOR^5$ および以下の式：

【化3】



30

から選択され、ここで、 R^5 は、独立して、H、または置換もしくは非置換の、直鎖もしくは分岐鎖の、C 1 - C 4 アルキルであり、および

R^6 は、H または $-R^1XR^2R^3$ (式 (I)) である。

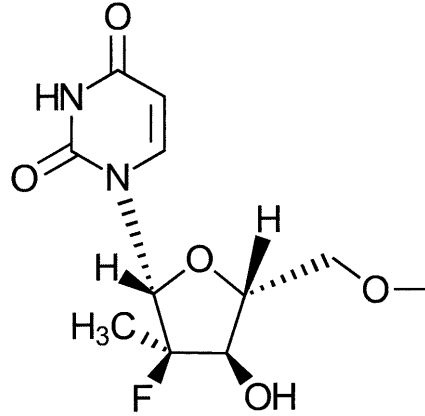
【0018】

任意で、式 (II) の R^4 は以下の式である。

40

50

【化4】

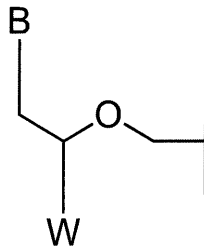


10

【0019】

任意で、式 (I I) の R^4 は以下の式である。

【化5】

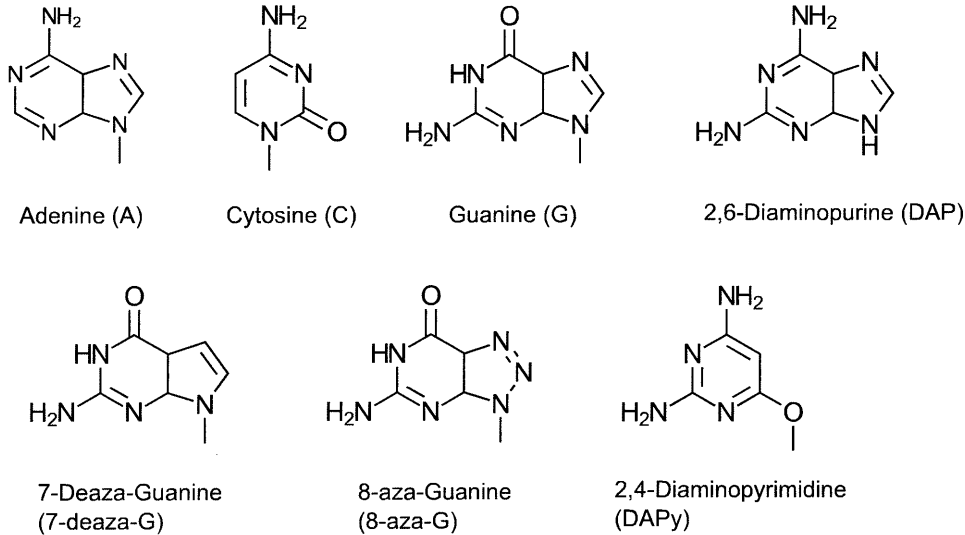


20

式中、 $B = A$ および $W = CH_2OH$ および治療剤が (S) - H P M P A であり；
 または、 $B = A$ および $W = H$ および治療剤が P M E A であり；
 または、 $B = D A P$ および $W = CH_3$ および治療剤が (R) - P M P D A P であり；
 または、 $B = A$ および $W = CH_2F$ および治療剤が (S) - F P M P A であり；
 または、 $B = D A P$ および $W = CH_2F$ および治療剤が (S) - F P M P D A P であり； 30
 または、 $B = G$ および $W = CH_2F$ および治療剤が (S) - F P M P G であり；
 または、 $B = D A P$ および $W = CH_2F$ および治療剤が (R) - F P M P D A P であり；
 または、 $B = G$ および $W = CH_2F$ および治療剤が (R) - F P M P G であり；
 または、 $B = 7 - d e a z a - G$ および $W = H$ および治療剤が 7 - d e a z a - P M E G であり；
 または、 $B = 8 - a z a - G$ および $W = H$ および治療剤が P M E - 8 - a z a - G であり；
 または、 $B = 8 - a z a - G$ および $W = CH_3$ および治療剤が (R) - P M P - 8 - a z a - G であり；
 または、 $B = D A P y$ および $W = H$ および治療剤が P M E O - D A P y であり；
 または、 $B = D A P y$ および $W = CH_3$ および治療剤が (R) - P M P O - D A P y であり、 40
 B の略語の構造定義は次のとおりである。

50

【化6】



10

【0020】

さらなる特定の実施形態では、治療方法は、ウイルス感染した対象またはウイルス関連疾患を有する対象への、式(I)のキャップおよび式(II)の治療剤を有するプロドラッグの投与を含む。

20

【0021】

実施形態では、治療方法は、式(I)のキャップおよび式(II)の治療剤を有するプロドラッグの経口投与を含む。

【0022】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物の使用を提供する。例えば、ウイルス性疾患を有する対象の治療のための、式(I)のキャップおよび式(II)の治療剤を有するプロドラッグの使用が提供される。例えば、ウイルス性疾患に関して、治療による改善は、ウイルス力価の低下、またはウイルス性疾患に関連する症状もしくは不快感の低減であり得る。低下または低減の量は、ウイルス感染の種類、治療される症状、使用される実際のプロドラッグおよび治療剤、ならびに症状の重症度および対象の特徴などの詳細に応じて変化する。

30

【0023】

さらなる実施形態では、式(I)のプロドラッグおよび式(II)の治療剤による治療は、培養物、摘出臓器、ヒトまたは動物中のウイルス感染細胞におけるウイルス複製を阻害することである。ウイルス複製を阻害する方法またはウイルス感染を治療する方法において、ウイルスは、ヘルペスウイルス科、アデノウイルス科、ポックスウイルス科、およびパピローマウイルス科の群を含み得るがこれらに限定されないDNAウイルスである。特定のウイルスの例には、単純ヘルペスI、単純ヘルペスII、サイトメガロウイルス、ベリセラゾスターウイルス、エプスタイン-バーウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型および8型、パピローマウイルス、BKウイルス、およびアデノウイルスの感受性株および耐性株が含まれるが、これらに限定されない。

40

【図面の簡単な説明】

【0024】

図面に記載された態様は、本質的に例証的かつ例示的なものであり、特許請求の範囲によって定義される主題を限定することを意図するものではない。例証的な態様の以下の詳細な説明は、以下の図面と併せて読むと理解することができる。

【図1】PO投与後に肝臓で測定された、ガンシクロビル(GCV)またはビヒクル対照と比較した、mCMV感染に対する化合物122のインビボ有効性を示す。

【図2】経口投与後に肝臓で測定されたガンシクロビル(GCV)またはビヒクル対照と

50

比較した、m C M V 感染に対する化合物 1 2 2 のインビボ有効性を示す。

【図 3】P O 投与後に脾臓で測定された、ガンシクロビル (G C V) またはビヒクル対照と比較した、m C M V 感染に対する化合物 1 2 2 のインビボ有効性を示す。

【図 4】経口投与後に脾臓で測定されたガンシクロビル (G C V) またはビヒクル対照と比較した、m C M V 感染に対する化合物 1 2 2 のインビボ有効性を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5 】

本開示のプロドラッグは、所望の治療剤のバイオアベイラビリティを増強する。本明細書では、バイオアベイラビリティとは、個体に送達される薬物の総量と比較して全身的に利用可能な薬物の量として定義される。バイオアベイラビリティは通常、パーセント (%) バイオアベイラビリティとして表され、一般に、経口投与後の薬物の血漿レベルを、静脈内投与後の薬物の血漿レベルと比較することによって測定される。この定義には、初回通過代謝 (first pass metabolism)、つまり腸と肝臓での代謝が含まれ、腸と肝臓での代謝が発生する場合、初回通過代謝は、薬剤が全身で利用可能になる前に発生する。したがって、高度に代謝された薬物は完全に吸収される可能性があるが、バイオアベイラビリティは 1 0 0 パーセント未満である。バイオアベイラビリティは、吸収された薬物の割合、すなわち「吸収された割合」に直接関係する。これは、胃腸管の管腔膜を越えて門脈の中へ輸送または拡散された、経口送達された薬物の総投与量のパーセントを指す。

【 0 0 2 6 】

「独立して選択される」という用語は、本明細書では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 などの R 基が同一または異なってもよいことを示すために使用される (例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はすべて置換アルキルであってもよく、または R^1 および R^2 は置換アルキルであってもよく、 R^3 はアリアルであってもよいなど)。R 基に関連する化学名は、化学名の化学構造に対応するものとして当該技術分野で認識されている化学構造を伝えることを意図している。したがって、化学名は、当業者に知られている構造的定義を補足し、説明することを意図しており、排除するものではない。

【 0 0 2 7 】

特定の炭素原子含有化学基を説明するために使用される場合、「 $C_x - C_y$ 」の形を有する括弧内の表現は、x および y を含み、化学基の非置換形態が、x 個の炭素原子から y 個の炭素原子を有することを意味する。例えば、 $C_4 - C_{20}$ アルキルは、その非置換形態で 4 から 20 個の炭素原子を有するアルキル基である。別の例として、 $C_2 - C_6$ アルキルは、その非置換形態で 2 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基である。

【 0 0 2 8 】

用語「アルキル」は、x から y 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基を意味する。当該基中の炭素は、置換または非置換であり得る。

【 0 0 2 9 】

用語「アルケニル」は、x から y 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の不飽和炭化水素基を意味し、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む。当該基中の炭素は、置換または非置換であり得る。

【 0 0 3 0 】

用語「アルキニル」は、x から y 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の不飽和炭化水素基を意味し、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を含む。当該基中の炭素は、置換または非置換であり得る。

【 0 0 3 1 】

用語「シクロアルキル」は、x から y 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基を意味する。例えば、 $C_x - C_y$ シクロアルキルは、x から y 個の炭素原子を有するものとして定義される。非置換 ($C_3 - C_8$) シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

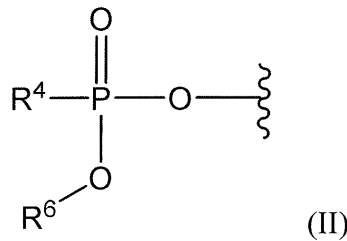
20 アルケニル、あるいはC4 - C20 アルキニルから選ばれ；R³は、-H、置換または非置換のC3 - C5シクロアルキル、環中に4 - 6の原子を有する置換または非置換の複素環、置換フェニル基、-C(CH₃)₃、-CF₃、C(CF₃)₃あるいは-C₆F₅から選ばれる。さらに、R³が環中に4 - 5の原子を有する複素環である場合、ヘテロ原子は酸素、イオウあるいは窒素であってもよい。任意に、R³が-Hである場合、R²は分岐鎖または直鎖の、置換または非置換のC4 - C16アルキル、C4 - C16アルケニル、あるいはC4 - C16アルキニル；分岐鎖の、置換または非置換の、C17アルキル、C17アルケニルあるいはC17アルキニル；あるいは、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C18 - C20アルキル、C18 - C20アルケニルあるいはC18 - C20アルキニルから選択される。

10

【0040】

本開示のプロドラッグの治療剤は、式(II)による構造を有する：

【化8】

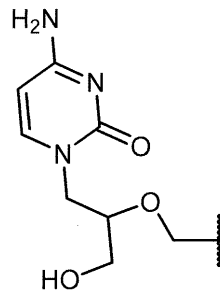


20

【0041】

式(II)のいくつかの態様では、R⁴は以下のグループから選択される：-COOR⁵または

【化9】



30

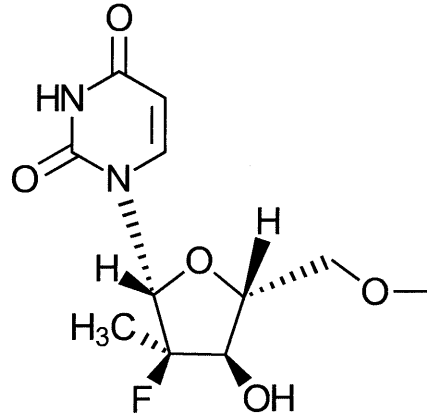
ここで、R⁵は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは直鎖の、C1 - C4アルキルである。R⁶は、H、環中に4 - 6の原子を有する置換または非置換の複素環、置換または非置換のフェニル基、あるいは-R¹XR²R³(式I)である。

【0042】

任意に、式(II)のR⁴は以下である。

40

【化10】

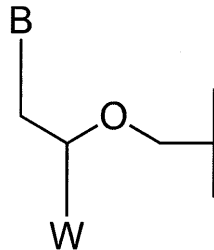


10

【0043】

任意に、式(I I)のR⁴は以下である。

【化11】



20

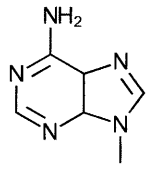
ここで、B = A および W = CH₂OH および前記治療剤が (S) - HPMPA であり；
 または、B = A および W = H および前記治療剤が PME A であり；
 または、B = DAP および W = CH₃ および前記治療剤が (R) - PMPDAP であり；
 または、B = A および W = CH₂F および前記治療剤が (S) - FPMPA であり；
 または、B = DAP および W = CH₂F および前記治療剤が (S) - FPMPDAP であり；
 または、B = G および W = CH₂F および前記治療剤が (S) - FPMPG であり；
 または、B = DAP および W = CH₂F および前記治療剤が (R) - FPMPDAP であり；
 または、B = G および W = CH₂F および前記治療剤が (R) - FPMPG であり；
 または、B = 7 - deaza - G および W = H および前記治療剤が 7 - deaza - PMEG であり；
 または、B = 8 - aza - G および W = H および前記治療剤が PME - 8 - aza - G であり；
 または、B = 8 - aza - G および W = CH₃ および前記治療剤が (R) - PMP - 8 - aza - G であり；
 または、B = DAPy および W = H および前記治療剤が PMEO - DAPy であり；
 または、B = DAPy および W = CH₃ および前記治療剤が (R) - PMP - 8 - aza - G であり；
 前記 B としては、以下の構造が挙げられる。

30

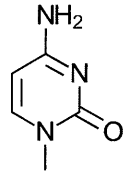
40

50

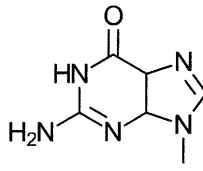
【化 1 2】



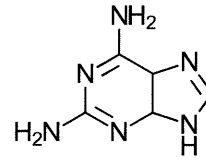
Adenine (A)



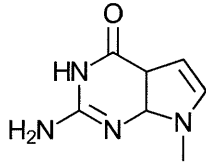
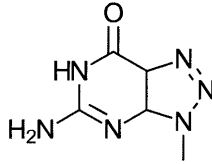
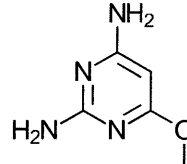
Cytosine (C)



Guanine (G)



2,6-Diaminopurine (DAP)

7-Deaza-Guanine
(7-deaza-G)8-aza-Guanine
(8-aza-G)2,4-Diaminopyrimidine
(DAPy)

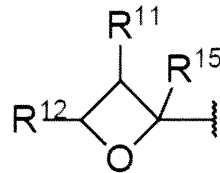
10

【 0 0 4 4】

プロドラッグの式 (I) の 1 または複数の実施形態では、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、2 - トリフルオロメチルシクロプロパン - 1 - イル、1 - トリフルオロメチルシクロプロパン - 1 - イル、または $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、式 (III) または式 (IV) による構造を有する基である：

20

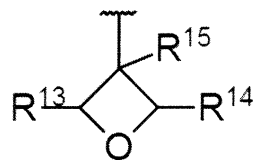
【化 1 3】



(III)

30

【化 1 4】



(IV)

式 (III) および式 (IV) において、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、または R^{15} は、 $C1 - C12$ アルキル基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-H$ から独立して選択される。

40

【 0 0 4 5】

プロドラッグの式 (I) の 1 または複数の実施形態では、 R^2 は直鎖 $C4 - C20$ アルキルである。任意で、 R^2 は $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ から選択される。他の実施形態では、 R^2 は分岐鎖 $C4 - C20$ アルキル、例えば $-CH_2C^*HCH_3$ 、および $-(CH_2)_4C^*(H)(CH_3)$ である。ここで、「 C^* 」は、水素原子が除去されて二級アルキル基を形成する炭素原子を示す。

【 0 0 4 6】

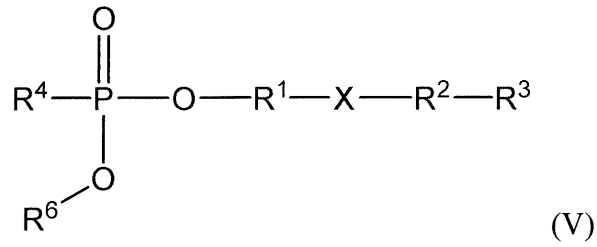
プロドラッグの式 (I) の 1 つまたは複数の実施形態において、 R^3 はシクロブチル、 R^2 は $-CH_2(CH_2)_{12}CH_2-$ 、 R^1 は $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$ である。

50

【 0 0 4 7 】

例示的な態様では、組成物は、式 (V) により提供される :

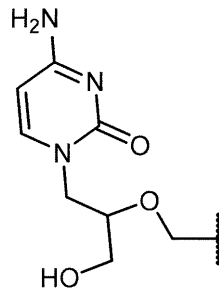
【 化 1 5 】



10

ここで、 R^1 は、置換または非置換の直鎖 C 2 - C 6 アルキル、直鎖 C 2 - C 6 アルケニルあるいは直鎖 C 2 - C 6 アルキニルであり； X は $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり； R^2 は、置換または非置換の、直鎖 C 4 - C 20 アルキル、直鎖 C 4 - C 20 アルケニルあるいは直鎖 C 4 - C 20 アルキニルであり； R^3 は $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、 $-\text{C}_6\text{F}_5$ 、式 (III)、または式 (IV) から選択され； R^4 は、以下の基から選択される： $-\text{COOR}^5$ または

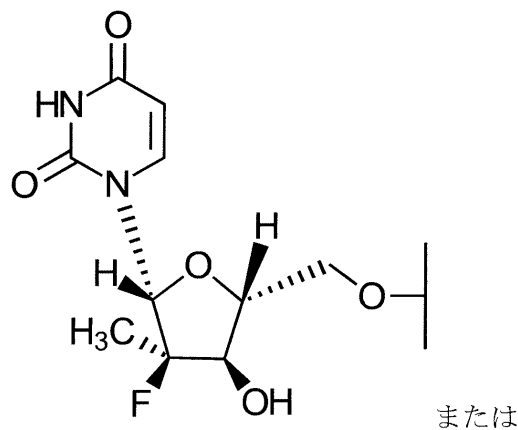
【 化 1 6 】



20

ここで、 R^5 は独立して、 H または置換または非置換の直鎖または分岐鎖の C 1 - C 4 アルキルであり、または、 R^4 は下記式：

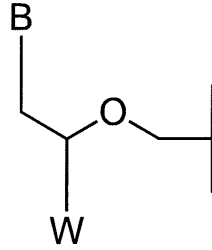
【 化 1 7 】



40

50

【化 1 8】



であり、BおよびWは上記の定義と同様である。ここで、 R^6 はH、環中に4～6の原子を有する、置換または非置換の複素環、置換または非置換フェニル、または $-R^1XR^2R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である。

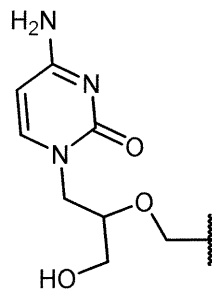
【0048】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式（V）に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、置換または非置換の、直鎖C2-C6アルキル、直鎖C2-C6アルケニル、または直鎖C2-C6アルキニルであり；Xは $-S(O)_2-$ ； R^2 は、置換または非置換の、直鎖C4-C20アルキル、直鎖C4-C20アルケニル、またはC4-C20アルキニルであり； R^3 は、 $-H$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $(CF_3)_3$ 、 $-C_6F_5$ 、式（III）、または式（IV）から選択され； R^4 は、 $-COOR^5$ であり、ここで、 R^5 は、独立して、H、または置換もしくは非置換の、直鎖もしくは分岐鎖の、C1-C4アルキルであり； R^6 は、Hまたは $-R^1XR^2R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である。

【0049】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式（V）に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、置換または非置換の、直鎖C2-C6アルキル、直鎖C2-C6アルケニル、または直鎖C2-C6アルキニルであり；Xは $-S(O)_2-$ ； R^2 は、置換または非置換の、直鎖C4-C20アルキル、直鎖C4-C20アルケニル、または直鎖C4-C20アルキニルであり； R^3 は、 $-H$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CF_3)_3$ 、 $-C_6F_5$ 、式（III）、または式（IV）から選択され； R^4 は、下記式：

【化 1 9】



であり； R^6 は、Hまたは $-R^1XR^2R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である。

【0050】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式（V）に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、置換または非置換の、直鎖C2-C6アルキル、直鎖C2-C6アルケニル、または直鎖C2-C6アルキニルであり；Xは $-S(O)_2-$ ； R^2 は、置換または非置換の、直鎖C4-C20アルキル、直鎖C4-C20アルケニル、または直鎖C4-C20アルキニルであり； R^3 は、 $-H$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $(CF_3)_3$ 、 $-C_6F_5$ 、式（III）、または式（IV）から選択され； R^4 は、下記式：

10

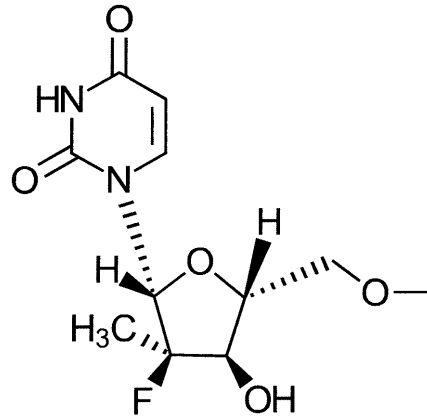
20

30

40

50

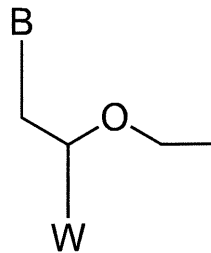
【化 2 0】



または

10

【化 2 1】



20

であり、ここで、BおよびWは上記の定義と同じであり； R^6 は、Hまたは $-R^1XR^2R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である。

【0051】

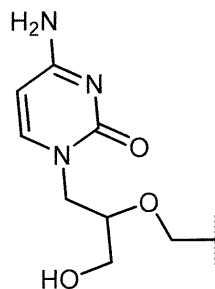
いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式（V）に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2 - C6アルキルであり；Xは $-S(O)_2-$ ； R^2 は、非置換の直鎖C4 - C20アルキルであり； R^3 は、 $-H$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $(CF_3)_3$ 、 $-C_6F_5$ 、式（III）、または式（IV）から選択され； R^4 は、 $-COOR^5$ であり、ここで、 R^5 は、Hまたは非置換の直鎖C1 - C4アルキルであり； R^6 は、Hまたは $-R^1XR^2R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である。

30

【0052】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式（V）に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2 - C6アルキルであり；Xは $-S(O)_2-$ ； R^2 は、非置換の直鎖C4 - C20アルキルであり； R^3 は、 $-H$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $(CF_3)_3$ 、 $-C_6F_5$ 、式（III）、または式（IV）から選択され； R^4 は、下記式：

【化 2 2】



40

であり； R^6 は、Hまたは $-R^1XR^2R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である

50

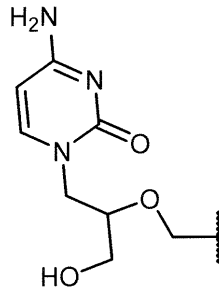
【0053】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式(V)に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2-C6アルキルであり；Xは-S(O)₂-； R^2 は、非置換の直鎖C4-C20アルキルであり； R^3 は、-H、-C(CH₃)₃、-CF₃、(CF₃)₃、-C₆F₅、式(III)、または式(IV)から選択され； R^4 は、-COOR⁵であり、ここで、 R^5 は、独立して、Hまたは非置換の直鎖C1-C4アルキルであり； R^6 は、Hであり；またはそれらの塩である。

【0054】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式(V)に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2-C6アルキルであり；Xは-S(O)₂-； R^2 は、非置換の直鎖C4-C20アルキルであり； R^3 は、-H、-C(CH₃)₃、-CF₃、(CF₃)₃、-C₆F₅、式(III)、または式(IV)から選択され； R^4 は、下記式：

【化23】

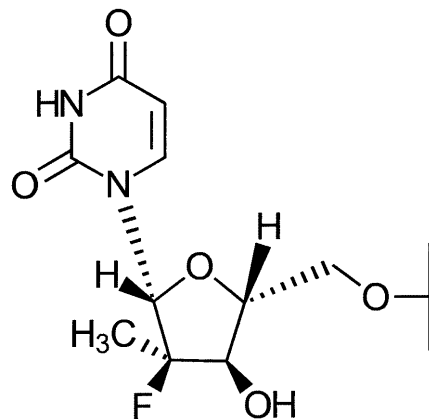


であり； R^6 は、Hであり；またはそれらの塩である。

【0055】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式(V)に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2-C6アルキルであり；Xは-S(O)₂-； R^2 は、非置換の直鎖C4-C20アルキル、C4-C20アルケニル、または、C4-C20アルキニルであり； R^3 は、-H、-C(CH₃)₃、-CF₃、(CF₃)₃、-C₆F₅、式(III)、または式(IV)から選択され； R^4 は、下記式：

【化24】



または

10

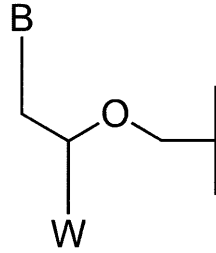
20

30

40

50

【化 2 5】



であり、ここで、BとWは上記の定義と同じであり、 R^6 は、Hであり；またはそれらの塩である。

10

【0056】

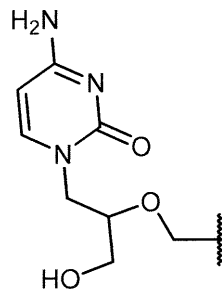
いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式(V)に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2 - C6アルキルであり；Xは - S(O)₂ - ； R^2 は、非置換の直鎖C4 - C20アルキルであり； R^3 は、- H、- C(CH₃)₃、- CF₃、(CF₃)₃、- C₆F₅、式(III)、または式(IV)から選択され； R^4 は、- COOR⁵であり、ここで、 R^5 は、独立して、Hまたは非置換の直鎖C1 - C4アルキルであり； R^6 は、フェニルまたは - R¹XR²R³ (式(I))であり；またはそれらの塩である。

【0057】

20

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式(V)に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2 - C6アルキルであり；Xは - S(O)₂ - ； R^2 は、非置換の直鎖C4 - C20アルキルであり； R^3 は、- H、- C(CH₃)₃、- CF₃、(CF₃)₃、- C₆F₅、式(III)、または式(IV)から選択され； R^4 は、下記式：

【化 2 6】



30

であり； R^6 は、フェニルまたは - R¹XR²R³ (式(I))であり；またはそれらの塩である。

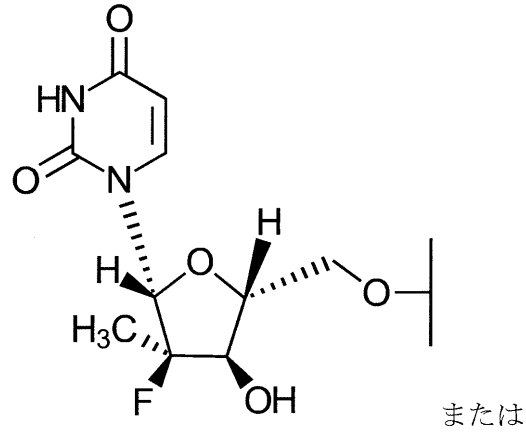
【0058】

いくつかの実施形態において、プロドラッグ組成物は、式(V)に従って本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、非置換の直鎖C2 - C6アルキルであり；Xは - S(O)₂ - ； R^2 は、非置換の直鎖C4 - C20アルキル、C4 - C20アルケニル、または、C4 - C20アルキニルであり； R^3 は、- H、- C(CH₃)₃、- CF₃、(CF₃)₃、- C₆F₅、式(III)、または式(IV)から選択され； R^4 は、下記式：

40

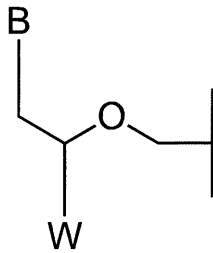
50

【化 2 7】



10

【化 2 8】



20

であり、ここで、BおよびWは上記の定義と同じであり； R^6 は、フェニルまたは $-R^1 \times R^2 R^3$ （式（I））であり；またはそれらの塩である。

【0059】

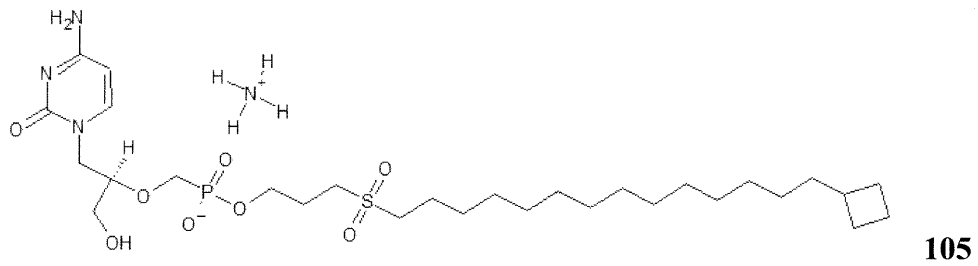
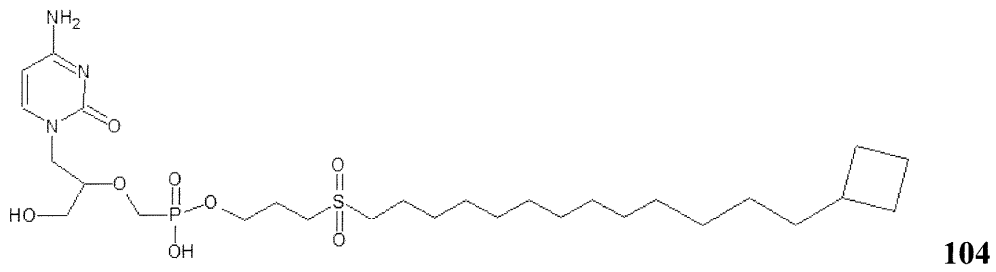
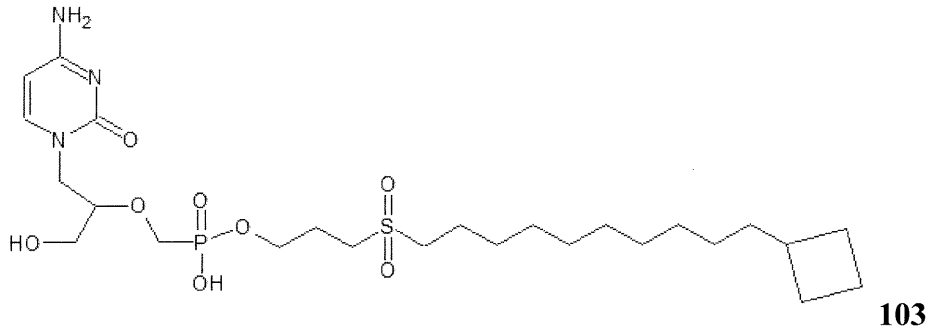
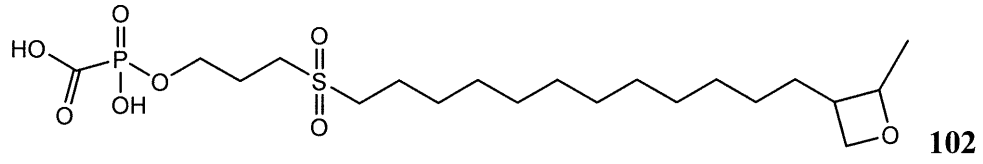
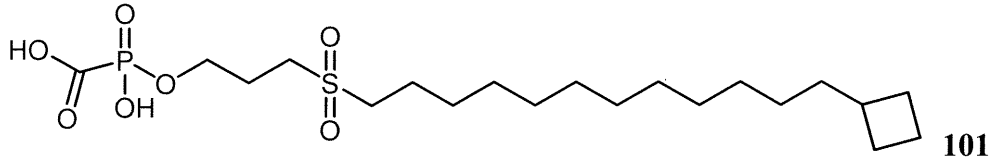
本明細書で提供されるプロドラッグの例示的な実施形態には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

50

【化 2 9】



10

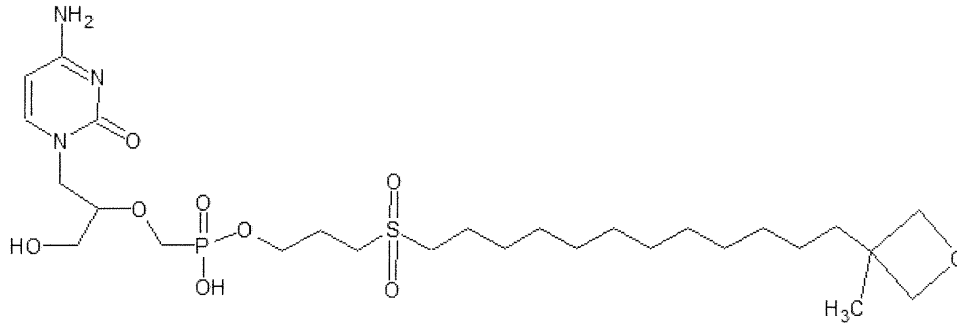
20

30

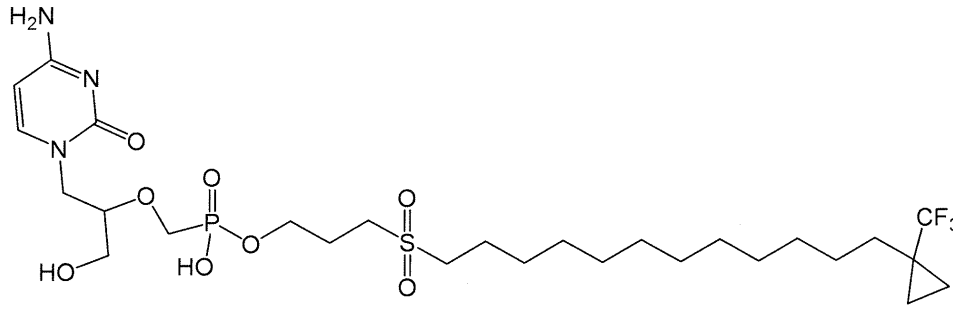
40

50

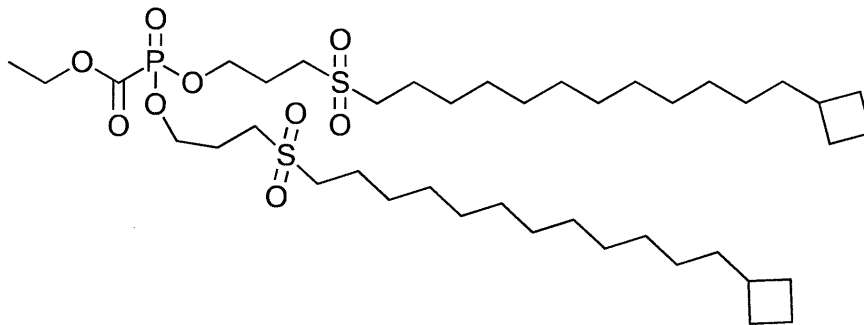
【化 3 1】



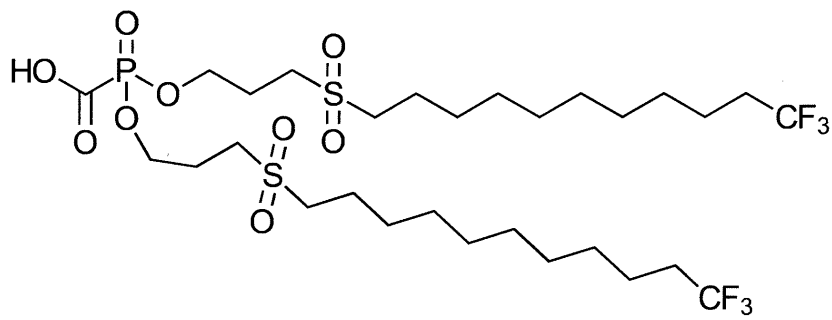
10



20



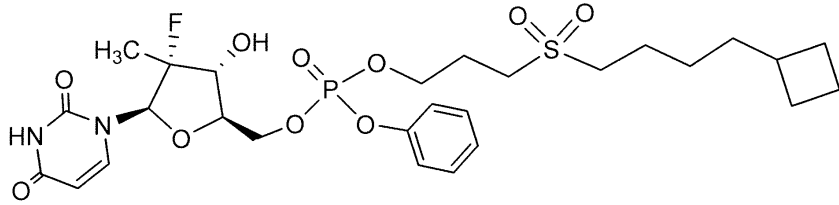
30



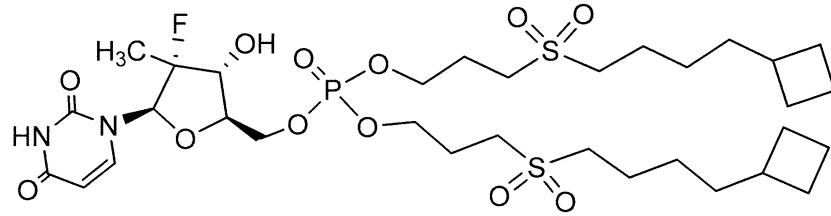
40

50

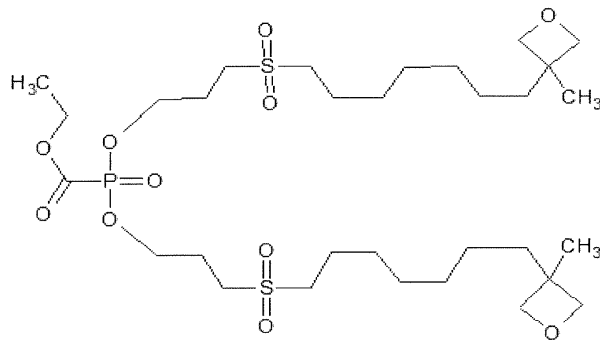
【化 3 2】



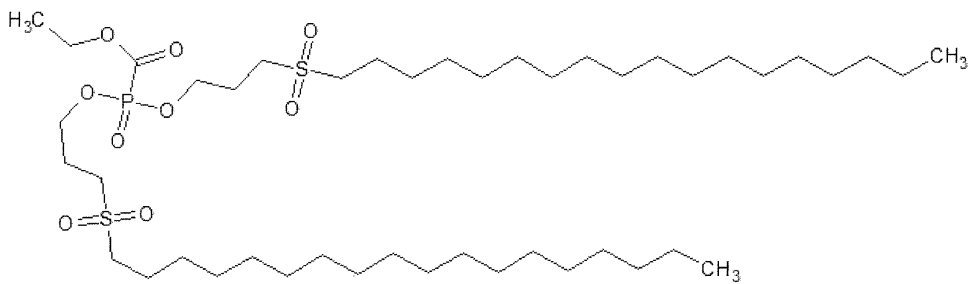
114



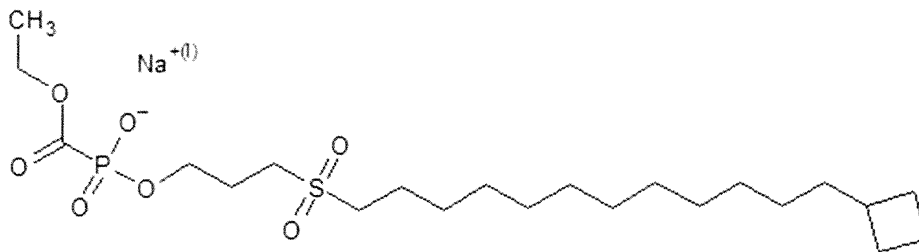
115



116

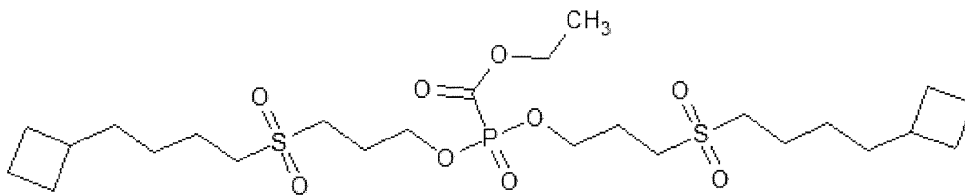


117



118

【化 3 3】



119

【 0 0 6 0 】

10

20

30

40

50

本開示によるプロドラッグは、帯状疱疹、水痘、口または生殖器の水疱またはただれ、臓器移植後のサイトメガロウイルス感染、単核球症、および特定の癌を例示的に含む様々なヘルペスウイルス関連疾患を治療するために容易に調製されることが理解される。一実施形態において、本開示のプロドラッグは、ヒト個体への投与のために処方され、バイオアベイラビリティおよび吸収率測定は、ヒトで行われた測定を指す。しかしながら、本開示のプロドラッグおよび治療方法は、ヒト以外の用途にも示され得ることが理解される。したがって、本発明のプロドラッグは、げっ歯類、ウシ、ウマ、トリ、イヌ、ネコ、またはプロドラッグが基質である酵素および膜輸送体を有する他の種などの非ヒト生物に有利に投与される。

【0061】

一実施形態において、本開示による対象を治療する方法は、式(I)のキャップおよび式(II)の治療剤を有するプロドラッグを、必要とする生物に対して治療有効量で投与することを含む。

【0062】

1または複数の実施形態において、式(II)の治療剤を個体に送達するための方法は、本明細書に記載の1種のプロドラッグまたは2種以上のプロドラッグを、対象の胃腸管腔または他の所望の目的部位に投与することを含む。本明細書では、「対象」および「患者」という用語は同義であり、ヒトまたはヒト以外の動物を指し、任意で、非霊長類を含む哺乳動物(例えば、雌牛、ブタ、馬、ヤギ、羊、猫、犬、鳥類の種およびげっ歯動物など);ヒト以外の霊長類(例えば、猿、チンパンジーおよび類人猿など);ヒト、特に「ヒトの対象または被験者」として任意に示されたヒトを指す。対象は、任意で細胞、組織、または器官であることが理解される。

【0063】

本発明で提供される組成物では、治療剤のバイオアベイラビリティが比較的低いことに対処し、感染部位または感染した細胞、組織、または器官などの所望の作用部位に治療剤をより効果的に標的化し、対象における治療効果を引き出すために、必要な薬物の量を減らすことによって毒性を減らし、対象における治療剤の分布を最適化または標的化させ、あるいはそれらの任意の組み合わせを引き起こす。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるプロドラッグは、治療剤成分として、ヒトにおける30%以下、任意で10%以下、任意で5%以下のバイオアベイラビリティを特徴とする治療剤を含む。任意で、治療剤は、100~1000ダルトンの範囲の分子量を有する。

【0064】

可変的に薬を投与する計画(regimen)が、治療方法において有効である。単回投与治療は治療効果を生み出すのに効果的であるが、数日から数週間などのより長い治療コースがプロドラッグ療法に有効であることが過去に示されていることに留意されたい(Beck et al, Human Gene Therapy, 6:1525-30(1995))。所与の本発明のプロドラッグの薬量測定(dosimetry)は変化するが、薬量測定は、標的細胞量、有効な活性薬種(特に式(II)の治療剤)、細胞の濃度、輸送体効率、全身性のプロドラッグ低下動態および活性薬種の活性期間を低減させる二次的な酵素切断などを含む要因に依存するだろう。

【0065】

本開示のプロドラッグは、当業者によって特定の対象に適切であると決定された経路によって投与され得る。たとえば、プロドラッグは経口的;静脈などの非経口的;筋肉内注射;腹腔内注射;経皮的;または直腸により投与される。必要とされるプロドラッグの正確な用量は、対象の年齢、体重および全身状態、治療される疾患の重症度、特定の医薬種、投与様式などに応じて、対象ごとに異なることが理解される。適切な用量は、本明細書の教示を利用して、単なる日常的な実験を使用して、当業者によって容易に決定される。一般に、投与量は、約0.5~500mg/kg、任意で0.5~100mg/kg、0.5~20mg/kg、または25~100mg/kgの範囲であり、各投与量は1日あたりの値である。

【0066】

10

20

30

40

50

意図される投与様式に応じて、プロドラッグは、固体、半固体、または液体剤形の形態の医薬組成物であり得、例えば、錠剤、坐剤、丸薬、カプセル、粉末、液体、または懸濁液などが挙げられ、好ましくは、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形である。徐放性製剤は、効果的な投薬処方として特に企図されている。組成物は、選択された基質を有効量で含み、薬学的に許容される担体と組み合わせられ、さらに、他の薬剤 (medicinal agents)、医薬品 (pharmaceutical agents)、担体、または希釈剤を含み得る。さらに、プロドラッグは、薬学的に許容される塩として処方され得る。

【0067】

固体製剤は、従来の非毒性固体担体を含み得る。非毒性固体担体としては、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウムが含まれ、これらに限定されない。薬学的に投与可能な液体組成物は、活性化合物を最適な医薬アジュバントと共に水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、またはエタノールなどの補形剤に溶解または分散させ、それによって溶液または懸濁液を形成することによって調製することができる。必要に応じて、投与される医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、例えば、酢酸ナトリウムまたはオレイン酸トリエタノールアミンなどの少量の非毒性補助物質を含み得る。そのような剤形を調製する実際の方法は、この分野の当業者に公知であるか、または明らかであるだろう (たとえば、RemingtonのThe Science and Practice of Pharmacy (20th Edition) を参照)。

【0068】

経口投与の場合、微粉末または顆粒は、希釈剤、分散剤、および/または界面活性剤を含み得、水またはシロップ、乾燥状態のカプセルまたはサシェ (sachets)、または非水溶液または懸濁化剤が含まれる懸濁液、結合剤および潤滑剤が含まれ得る錠剤、または水またはシロップ中の懸濁液により提供され得る。望ましい場合または必要な場合、香味料、保存剤、懸濁化剤、増粘剤、または乳化剤を含むことができる。錠剤および顆粒が好ましい経口投与形態であり、これらはコーティングされ得る。

【0069】

非経口投与は一般的に注射による。注射剤は、従来の形態で調製され、溶液または懸濁液のいずれか、溶液または注射前の溶液に適した固体形態、または注射前の液体中の懸濁液または乳濁液として調製することができる。

【0070】

本発明の様々な態様は、以下の非限定的な例によって示される。実施例は、例示を目的とするものであり、本発明のいかなる実施にも限定されない。本発明の精神および範囲から逸脱することなく、変形および修正を行うことができることが理解される。本明細書に示される試薬は、一般に哺乳動物種間で交差反応性であるか、または同様の特性を有する代替試薬が市販されており、当業者は、そのような試薬がどこで得られ得るかを容易に理解する。

【実施例】

【0071】

[実施例1 . アンモニウム 3 - ((10 - シクロブチルデシル) スルホニル) プロピル水素 ((((S) - 1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ホスホネート (120)]

10

20

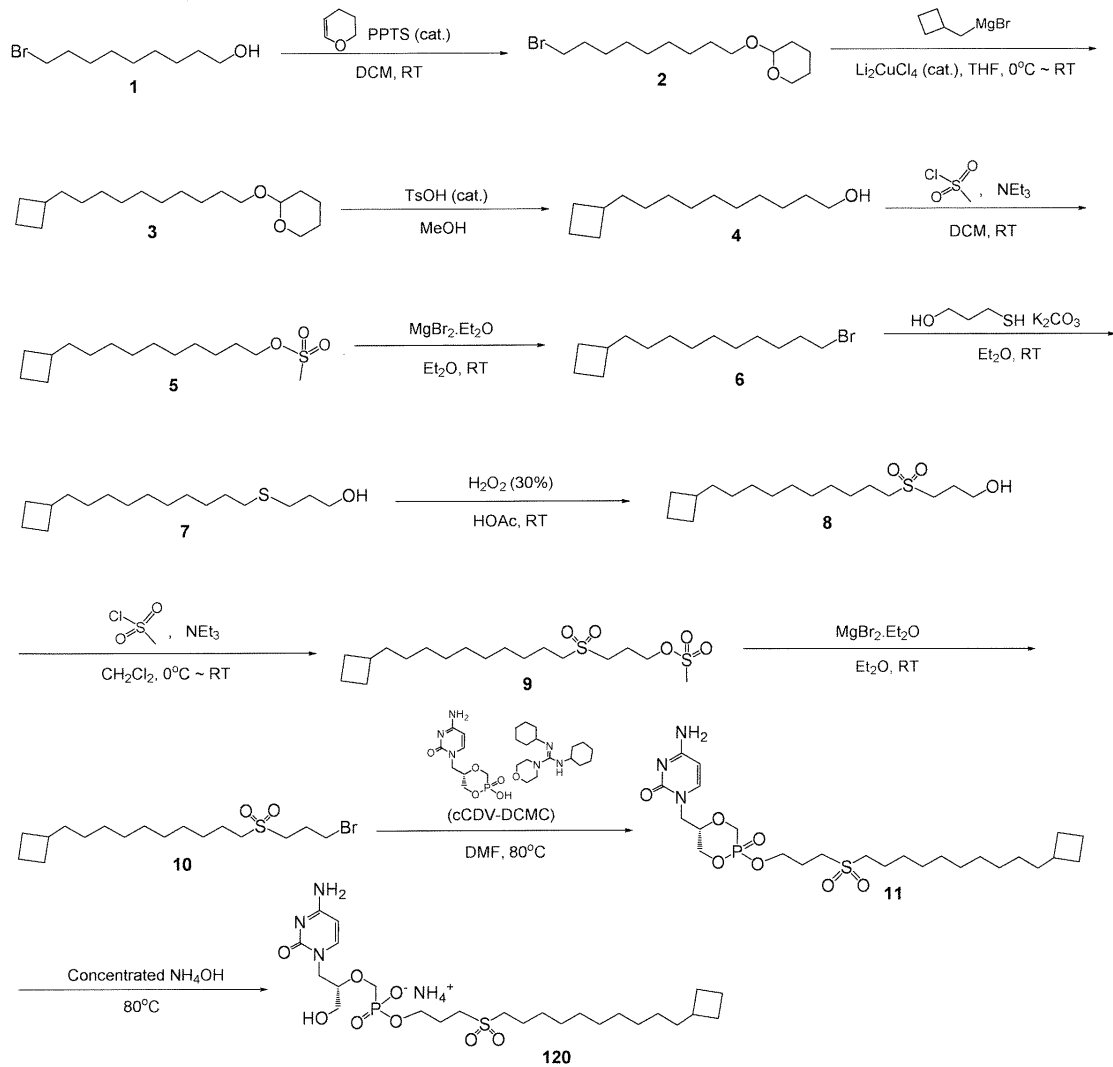
30

40

50

【化34】

スキーム1



10

20

30

【0072】

[2 - ((9 - プロモノニル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (2)]

DCM (100 mL) 中の 1 (10.0 g、44.8 mmol) および 2, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (3.96 g、47.1 mmol) の溶液に、室温で p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS) (1.69 g、6.72 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。その後、濃縮した。残渣をヘキサン中に取り、濾過した。濾液を真空下で濃縮して油が残った。油を 10 mL のヘキサンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc のヘキサン溶液) で精製して、2 (11.7 g、85%) を無色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) 4.57 (dd, J = 4.5, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 11.0, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 3H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 6H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 8H).

40

【0073】

[2 - ((10 - シクロブチルデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (3)]

THF (30 mL) 中の 2 (3.5 g、11.4 mmol) の溶液と Li₂CuCl₄ (0.1 M の THF 溶液、5.7 mL、0.57 mmol) との混合溶液に、0 でグリニャール試薬シクロブチルメチルマグネシウムブロミドを加えた。シクロブチルメチルマグネシウムブロミドは、Et₂O (25 mL) 中、(プロモメチル) シクロブタン (4 .

50

0 g、26.8 mmol) および粉砕したマグネシウム削りくず(1.31 g、53.7 mmol) から作製した。添加が完了した後、0 で30分間攪拌し、その後室温で16時間攪拌した。反応を0 でNH₄Clによりクエンチした。室温で20分間攪拌した。次に、混合物をヘキサンと水で処理した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、3(3.3 g、98%)を無色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) 4.58 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 11.0, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 3.38 (dt, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.23 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 11.4, 7.8, 3.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.71 (ddd, J = 12.1, 9.1, 3.2 Hz, 1H), 1.56 (dddd, J = 20.7, 9.1, 6.1, 3.0 Hz, 9H), 1.42 - 1.20 (m, 13H), 1.17 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 2H).

【0074】

[10 - シクロブチルデカン - 1 - オール(4)]

p - トルエンスルホン酸一水和物(106 mg、0.557 mmol)を、メタノール(20 mL)中の3(3.3 g、11.1 mmol)のエマルジョンに加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。メタノールのほとんどを減圧下で除去した。残渣に水(20 mL)を加え、混合物をヘキサン(3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、4(2.3 g、97%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 (hept, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 2H), 1.56 (pd, J = 8.9, 3.1 Hz, 4H), 1.38 - 1.11 (m, 17H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) 62.87, 37.07, 36.19, 32.74, 29.68, 29.62, 29.59, 29.45, 28.38 (2C), 27.17, 25.75, 18.46 (2C).

【0075】

[10 - シクロブチルデシルメタンスルホネート(5)]

4(2.1 g、9.89 mmol)およびトリエチルアミン(1.2 g、11.87 mmol)をDCM(20 mL)に溶解し、その溶液を0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド(1.36 g、DCM(10 mL)中11.87 mmol)を上記溶液に5分かけて滴下した。反応物を室温で3時間攪拌し、0.5 NのHCl水溶液でクエンチし、ヘキサンの3回抽出した。その後、有機層をH₂O、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5(2.74 g、95%)をワックス状の軟質固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.23 (dt, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.66 (m, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.13 (m, 17H).

【0076】

[(10 - プロモデシル)シクロブタン(6)]

マグネシウムプロミドエーテラート(5.78 g、22.38 mmol)とスターラーバーを250 mLの丸底フラスコに加えた。フラスコを窒素で置換した。無水ジエチルエーテル(50 mL)を加えた。その後、20 mLのEt₂O中の5(2.6 g、8.95 mmol)の溶液を加え、懸濁液を室温で16時間攪拌した。懸濁液のEt₂O層を50 mLの冷水に注ぎ、分液漏斗に移した。振とう後、有機相を分離した。その後、水相をエーテル(2 × 60 mL)で抽出し、すべてのエーテル相を合わせた。エーテル相を水(2 × 50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮して、6(2.35 g、95%)を薄オレンジ色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.22 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.14 (m, 16H).

【0077】

[3 - ((10 - シクロブチルデシル)チオ)プロパン - 1 - オール(7)]

窒素下で、アセトン(15 mL)中の6(2.3 g、8.36 mmol)および3 - メルカプトプロパン - 1 - オール(1.16 g、12.53 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(2.31 g、16.71 mmol)を加えた。懸濁液を室温で16時間攪拌した。

混合物を蒸発させ、残渣を水とヘキサンに分けた。有機相を1 N水酸化ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、7 (2.31 g、9.6%) を白色のワックス状の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d)

3.77 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.22 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 5H), 1.40 - 1.14 (m, 15H).

【0078】

[3 - ((10 - シクロブチルデシル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (8)]

AcOH (55 mL) 中の7 (2.0 g、6.98 mmol) の溶液に、30% H₂O₂ (14.3 mL、140 mmol) を加えた。溶液を16時間暗所に置いた。その後、溶媒を減圧下で蒸発させた。白色の固体残渣をDCMおよび飽和NaHCO₃で処理した。

有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させて、8 (2.2 g、9.9%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 3.82 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.22 (h, J = 7.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (dtd, J = 11.4, 7.6, 3.0 Hz, 2H), 1.82 (tddd, J = 19.4, 13.8, 9.1, 6.6 Hz, 5H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.44 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 - 1.09 (m, 12H).

【0079】

[3 - ((10 - シクロブチルデシル) スルホニル) プロピルメタンスルホネート (9)]

8 (1.1 g、3.45 mmol) およびトリエチルアミン (0.42 g、4.14 mmol) をDCM (18 mL) に溶解し、0°Cに冷却した。メタンスルホニルクロリド (0.475 g、4.14 mmol) をシリンジで攪拌溶液に2分かけて滴下した。反応物を室温で3時間攪拌し、0.5 NのHCl水溶液でクエンチし、DCMで2回抽出した。その後、有機層を水、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、9 (1.35 g、9.9%) を白色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.33 (dq, J = 7.1, 5.9 Hz, 2H), 2.22 (dq, J = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 4H), 1.44 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 - 1.10 (m, 12H).

【0080】

[10 - ((3 - ブロモプロピル) スルホニル) デシル) シクロブタン (10)]

THF (25 mL) 中の溶液9 (1.35 g、3.40 mmol) に、ジエチルエーテル (25 mL) 中のマグネシウムプロミドエーテラート (2.2 g、8.51 mmol) を加えた。懸濁液を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をEt₂Oで洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を水 (50 mL) およびEtOAc (2 x 60 mL) で処理した。EtOAc層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、10 (1.26 g、9.7%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 3.56 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.61 - 1.53 (m, 4H), 1.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.38 - 1.10 (m, 12H).

【0081】

[4 - アミノ - 1 - ((5S) - 2 - (3 - ((10 - シクロブチルデシル) スルホニル) プロポキシ) - 2 - オキシド - 1, 4, 2 - ジオキサホスフィナン - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1H) - オン (11)]

乾燥DMF (10 mL) 中のcCDV - DCMC (環状シドフォビル - ジシクロヘキシルモルホリンカルボキサミジン塩、ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (2002), p. 991-995に記載されているようにシドフォビルから調製された) (0.250 g、0.451 mmol) の懸濁液に、10 (0.774 g、2.03 mmol) を加え、混合物を80°Cで16時間攪拌および加熱した。その後、反応混合物を真空で濃縮し、軟質固体残渣を5 mLのDCM / MeOH混合溶媒 (9 : 1) に溶解し、シリカゲル分

10

20

30

40

50

取TLCプレート(DCM/MeOH(9:1))によって2回精製して、11(50mg、19.8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 12.6, 4.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.02 (m, 5H), 3.92 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, J = 14.3, 11.1, 7.4 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 15.7, 7.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.25 (dq, J = 15.7, 7.8 Hz, 3H), 2.03 (dtd, J = 11.2, 7.6, 3.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.57 (dq, J = 11.3, 8.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 - 1.07 (m, 17H). ³¹P NMR(162 MHz, Chloroform-d) 12.63, 11.14. MS: m/z 562.2703 (M+H)⁺. HPLC: 99.03%.

【0082】

[アンモニウム 3 - ((10 - シクロブチルデシル)スルホニル)プロピル 水素 ((((S) - 1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ)メチル)ホスホネート(120)]

11(44mg、0.078mmol)をスクリュウキャップ反応管に入れた。濃NH₄OH(28-30%、5mL)を加えた。反応管をスクリュウキャップで封をした。その後、懸濁液混合物を80で16時間攪拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下45で蒸発させた。軟質固体残渣をアセトンで粉碎し、濾過により収集し、少量のアセトンおよびDCMで洗浄し、真空下で乾燥させて、12(43mg、92%)を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, Methanol-d₄) 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 12.9, 9.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.26 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.58 (dq, J = 11.3, 8.8 Hz, 2H), 1.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 - 1.12 (m, 15H). ³¹P NMR(202 MHz, Methanol-d₄) 16.16. MS: m/z 580.2816 (M+H)⁺, 578.2676 (M-H)⁻. HPLC: 98.03%.

【0083】

[実施例2 . アンモニウム 3 - ((12 - シクロブチルドデシル)スルホニル)プロピル 水素 ((((S) - 1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ)メチル)ホスホネート(121)]

10

20

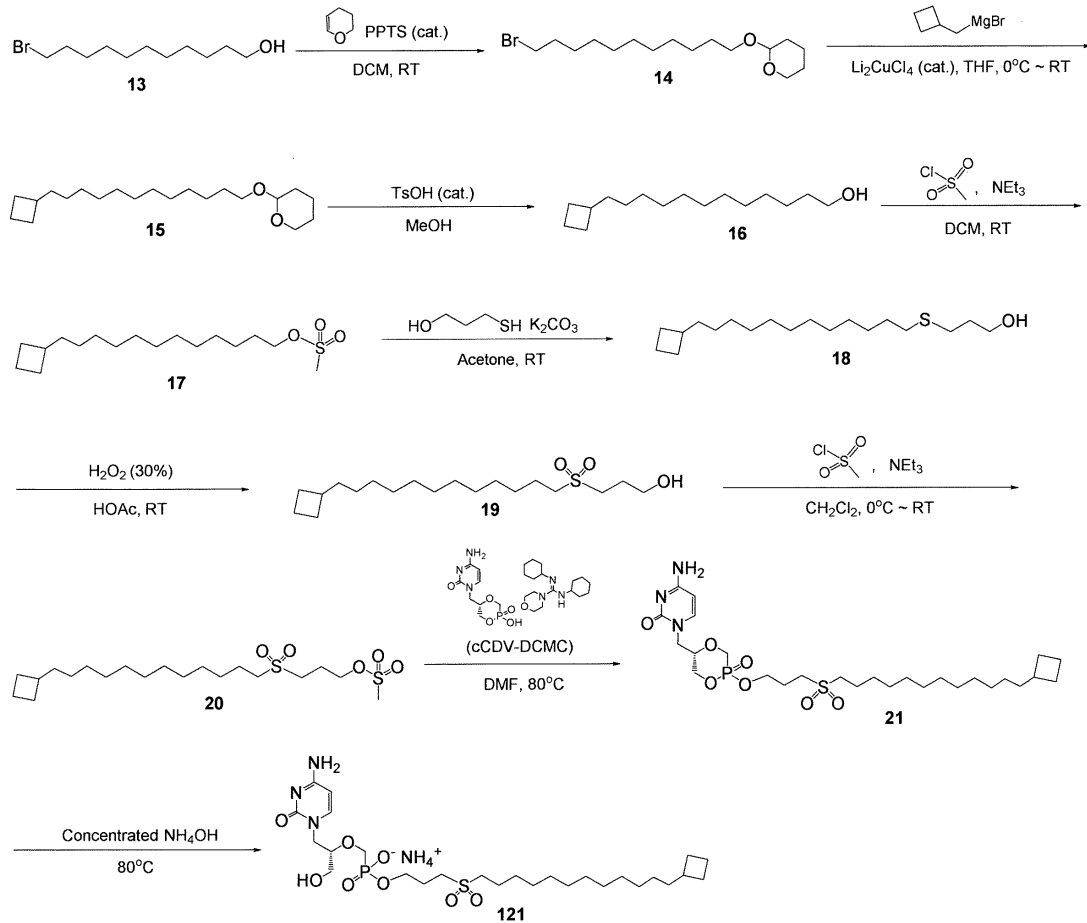
30

40

50

【化 3 5】

スキーム 2



10

20

【 0 0 8 4】

[2 - ((1 1 - プロモウンデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (1 4)] 30
 DCM (1 5 0 m L) 中の 1 3 (2 0 g 、 8 0 m m o l) および 2 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (1 0 . 0 5 g 、 1 1 9 m m o l) の溶液に、室温で p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (P P T S) (3 . 0 g 、 1 1 . 9 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。その後、濃縮された。残渣をヘキサン中に取り、シリカゲルカラム (5 % E t O A c のヘキサン溶液) によって精製して、1 4 (2 6 . 6 g 、 1 0 0 %) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , \text{Chloroform-d}) 4 . 5 8 (d d , J = 4 . 5 , 2 . 7 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 3 . 8 7 (d d d , J = 1 1 . 1 , 7 . 3 , 3 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 3 . 7 3 (d t , J = 9 . 5 , 6 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 3 . 5 5 - 3 . 4 6 (m , 1 \text{ H}) , 3 . 4 5 - 3 . 3 3 (m , 3 \text{ H}) , 1 . 9 1 - 1 . 7 7 (m , 3 \text{ H}) , 1 . 7 2 (d d d , J = 1 2 . 1 , 7 . 7 , 4 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 1 . 6 4 - 1 . 4 7 (m , 7 \text{ H}) , 1 . 4 5 - 1 . 2 5 (m , 1 3 \text{ H}) .

【 0 0 8 5】

[2 - ((1 2 - シクロブチルデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (1 5)] 40
 THF (3 0 m L) 中の 1 4 (3 . 5 g 、 1 0 . 4 4 m m o l) と Li_2CuCl_4 (0 . 1 M の THF 溶液、 5 . 2 m L 、 0 . 5 2 2 m m o l) の混合溶液に、0 でグリニャール試薬シクロブチルメチルマグネシウムプロミドを加えた。シクロブチルメチルマグネシウムプロミドは、 Et_2O (2 5 m L) 中、(プロモメチル)シクロブタン (4 . 0 g 、 2 6 . 8 m m o l) および粉碎したマグネシウム削りくず (1 . 3 1 g 、 5 3 . 7 m m o l) から作製した。添加が完了した後、0 で 3 0 分間攪拌し、その後室温で 1 6 時間攪拌した。反応を 0 で NH_4Cl によりクエンチした。室温で 2 0 分間攪拌した。次に、混合物をヘキサンと水で処理した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、1 5 (3 . 3 g 、 9 7 %) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , 50

Chloroform-d) 4.58 (dd, $J = 4.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 11.1, 7.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.73 (dt, $J = 9.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.23 (hept, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.01 (dddd, $J = 13.4, 6.7, 5.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 9H), 1.39 - 1.14 (m, 19H).

【 0 0 8 6 】

[1 2 - シクロブチルドデカン - 1 - オール (1 6)]

p - トルエンスルホン酸一水和物 (9 7 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を、メタノール (2 0 m l) 中の 1 5 (3 . 3 g 、 1 0 . 2 m m o l) のエマルジョンに加え、混合物を 3 2 で 2 0 時間攪拌した。メタノールのほとんどを減圧下で除去した。残渣に水 (2 0 m L) を加え、混合物をヘキサン (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na H C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して 1 6 (2 . 3 0 g 、 9 4 %) を無色の油として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.23 (hept, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.80 (tddd, $J = 14.8, 11.4, 9.3, 6.3$ Hz, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 5H), 1.41 - 1.11 (m, 20H).

10

【 0 0 8 7 】

[1 2 - シクロブチルドデシルメタンスルホン酸 (1 7)]

1 6 (2 . 3 g 、 9 . 5 7 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 1 6 g 、 1 1 . 4 8 m m o l) を D C M (2 0 m L) に溶解し、0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1 . 3 2 g 、 D C M (1 0 m L) 中 1 1 . 4 8 m m o l) を上記溶液に 5 分かけて滴下した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、0 . 5 N の H C l 水溶液でクエンチし、ヘキサンで 3 回抽出した。その後、有機層を水、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、1 7 (2 . 9 1 g 、 9 6 %) をワックス状の固体として得た。これをさらに精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.23 (hept, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 4H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.47 - 1.11 (m, 19H).

20

【 0 0 8 8 】

[3 - ((1 2 - シクロブチルドデシル) チオ) プロパン - 1 - オール (1 8)]

窒素下で、アセトン (3 0 m L) 中の 1 7 (2 . 9 g 、 9 . 1 m m o l) および 3 - メルカプトプロパン - 1 - オール (1 . 2 6 g 、 1 3 . 7 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (2 . 5 2 g 、 1 8 . 2 m m o l) を加えた。懸濁液を 2 7 で 1 6 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を水とヘキサンに分けた。有機相を 1 N 水酸化ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、1 8 (2 . 6 7 g 、 9 3 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 3.76 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.21 (h, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.66 (m, 5H), 1.64 - 1.51 (m, 5H), 1.38 - 1.15 (m, 19H).

30

【 0 0 8 9 】

[3 - ((1 2 - シクロブチルドデシル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (1 9)]

A c O H (6 5 m L) 中の 1 8 (2 . 6 g 、 8 . 2 7 m m o l) の溶液に、3 0 % H₂O₂ (1 7 m L) を加えた。溶液を暗所中室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。白色の固体残渣を D C M および飽和 Na H C O ₃ で処理した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させて、1 9 (2 . 8 0 g 、 9 8 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 3.81 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.23 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (dddd, $J = 15.2, 7.0, 5.2, 2.9$ Hz, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.49 (m, 4H), 1.48 - 1.09 (m, 19H).

40

【 0 0 9 0 】

[3 - ((1 2 - シクロブチルドデシル) スルホニル) プロピル メタンスルホネート (2 0)]

50

19 (2.8 g, 8.08 mmol) およびトリエチルアミン (0.98 g, 9.7 mmol) を DCM (40 mL) に加え、0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1.1 g, 9.7 mmol) をシリンジで2分かけて攪拌溶液に滴下した。反応物を室温で3時間攪拌し、0.5 N の HCl 水溶液でクエンチし、DCM で2回抽出した。その後、有機層を水、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、20 (3.15 g, 92%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.82 (dddd, J = 21.6, 12.3, 7.6, 5.6 Hz, 4H), 1.59 - 1.50 (m, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 16H).

10

【0091】

[4 - アミノ - 1 - ((5S) - 2 - (3 - (12 - シクロブチルデシル) スルホニル) プロポキシ) - 2 - オキシド - 1, 4, 2 - ジオキサホスフィナン - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1H) - オン (21)]

乾燥 DMF (8 mL) 中の cCDV - DCMC (環状シドフォビル - ジシクロヘキシルモルホリンカルボキサミジン塩、ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (2002), p. 991-995 に記載されているようにシドフォビルから調製された) (0.20 g, 0.36 mmol) の懸濁液に、20 (0.383 g, 0.902 mmol) を加えた。混合物を 80 で 20 時間攪拌および加熱した。その後、反応混合物を真空で濃縮し、軟質固体残渣を DCM / MeOH 混合溶媒 (9 : 1) に溶解し、シリカゲル分取 TLC プレート (DCM / MeOH (9 : 1)) によって3回精製して、21 (0.081 g, 38%) を白い固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.98 (m, 4H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.59 (ddd, J = 39.2, 14.5, 7.7 Hz, 1H), 3.09 (dt, J = 13.4, 7.7 Hz, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 3H), 2.01 (dtd, J = 11.4, 7.5, 2.8 Hz, 2H), 1.81 (dddd, J = 16.6, 10.7, 8.1, 3.2 Hz, 6H), 1.57 (qd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (m, 19H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) 12.42, 10.84. MS: m/z 590.3020 (M+H)⁺, m/z 588.2906 (M-H)⁻. HPLC: 95.63%.

20

【0092】

[アンモニウム 3 - ((12 - シクロブチルデシル) スルホニル) プロピル 水素 ((5S) - 1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ホスホネート (121)]

21 (55 mg, 0.093 mmol) をスクリュウキャップ反応管に入れた。濃 NH₄OH (28 - 30%, 6 mL) を加えた。反応管をスクリュウキャップで封をした。その後、懸濁液混合物を 80 で 18 時間攪拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下 55 で蒸発させた。軟質固体残渣をアセトンとともに粉碎し、濾過により収集し、少量のアセトンで洗浄し、真空下で乾燥させて、22 (50 mg, 86%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.48 (m, 7H), 3.21 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.26 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.81 (dq, J = 16.2, 8.9, 7.8 Hz, 4H), 1.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.41 - 1.11 (m, 19H). ³¹P NMR (162 MHz, Methanol-d₄) 16.15. MS: m/z 608.3124 (M+H)⁺, 606.2981 (M-H)⁻. HPLC: 95.57%.

40

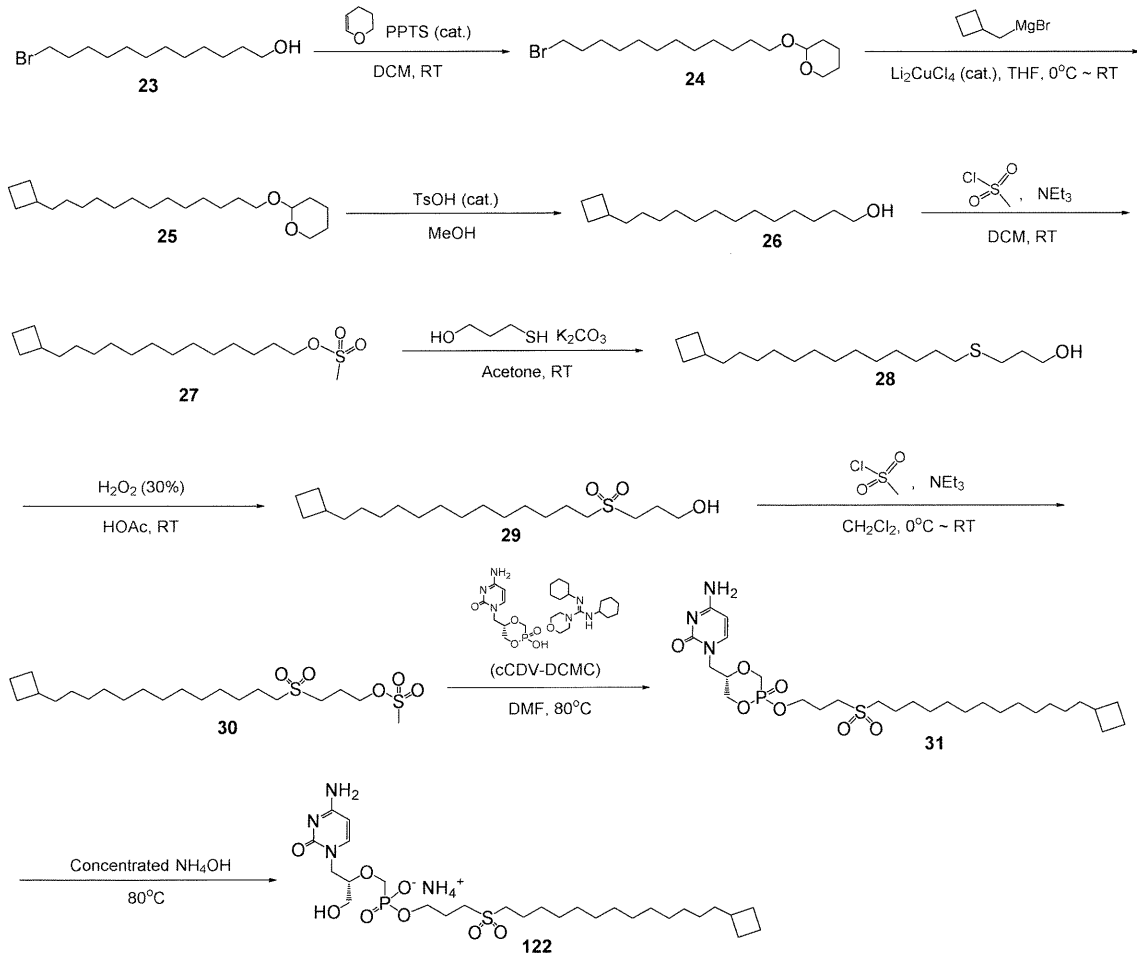
【0093】

[実施例 3 . アンモニウム 3 - ((13シクロブチルトリデシル) スルホニル) プロピル 水素 ((5S) - 1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ホスホネート (122)]

50

【化 3 6】

スキーム 3



10

20

【 0 0 9 4】

[2 - ((1 2 - ブロモドデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (2 4)]

DCM (3 5 mL) 中の 2 3 (5 . 2 g , 1 9 . 6 1 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (2 . 4 7 g , 2 9 . 4 mmol) の溶液に、室温で p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (P P T S) (0 . 7 4 g , 2 . 9 4 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をヘキサン溶液とし、シリカゲルカラム (5 % E t O A c のヘキサン溶液) によって精製して、2 4 (6 . 8 g , 9 9 %) を無色の油として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , Chloroform-d) 4.58 (dd , J = 4.5 , 2.7 Hz , 1H) , 3.87 (ddd , J = 11.1 , 7.4 , 3.4 Hz , 1H) , 3.73 (dt , J = 9.5 , 6.9 Hz , 1H) , 3.55 - 3.47 (m , 1H) , 3.45 - 3.33 (m , 3H) , 1.90 - 1.78 (m , 3H) , 1.76 - 1.68 (m , 1H) , 1.64 - 1.47 (m , 6H) , 1.46 - 1.23 (m , 16H) .

40

【 0 0 9 5】

[2 - ((1 3 - シクロブチルトリデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (2 5)]

THF (3 0 mL) 中の 2 4 (3 . 6 4 g , 1 0 . 4 2 mmol) と Li₂CuCl₄ (0 . 1 M の THF 溶液 , 5 . 2 mL , 0 . 5 2 2 mmol) の混合溶液に、0 でグリニヤール試薬シクロブチルメチルマグネシウムプロミドを加えた。シクロブチルメチルマグネシウムプロミドは、Et₂O (2 5 mL) 中、(プロモメチル) シクロブタン (4 . 0 g , 2 6 . 8 mmol) および粉砕したマグネシウム削りくず (1 . 3 1 g , 5 3 . 7 mmol) から作製した。添加が完了した後、0 で 3 0 分間攪拌し、その後室温で 1 6 時間攪拌した。反応を 0 で NH₄Cl によりクエンチした。室温で 2 0 分間攪拌した。

50

次に、混合物をヘキサンと水で処理した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、25 (3.5 g、99%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 4.58 (dd, $J = 4.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 11.0, 7.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.73 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.23 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.01 (dddd, $J = 13.6, 6.7, 5.2, 3.0$ Hz, 2H), 1.91 - 1.66 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 9H), 1.40 - 1.11 (m, 21H).

【0096】

[13 - シクロブチルトリデカン - 1 - オール (26)]

p - トルエンスルホン酸一水和物 (97 mg、0.51 mmol) を、メタノール (20 mL) 中の 25 (3.45 g、10.2 mmol) のエマルジョンに加えた。混合物を 40 で 48 時間攪拌した。メタノールのほとんどを減圧下で除去した。残渣に水 (20 mL) を加え、混合物をヘキサン (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、26 (2.42 g、93%) をワックス状の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.22 (h, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.80 (tddd, $J = 14.8, 11.4, 9.3, 6.4$ Hz, 2H), 1.57 (dtd, $J = 11.2, 7.4, 6.2, 2.3$ Hz, 4H), 1.42 - 1.06 (m, 23H).

10

【0097】

[13 - シクロブチルトリデシルメタンスルホネート (27)]

26 (2.4 g、9.43 mmol) およびトリエチルアミン (1.15 g、11.32 mmol) を DCM (30 mL) に溶解し、溶液を 0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1.30 g、11.32 mmol) を滴下した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、0.5 N の HCl 水溶液でクエンチし、ヘキサンで 2 回抽出した。その後、有機層を H_2O 、 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、27 (3.0 g、96%) をワックス状の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.23 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.68 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.12 (m, 22H).

20

【0098】

[3 - ((13 - シクロブチルトリデシル) チオ) プロパン - 1 - オール (28)]

窒素下で、アセトン (30 mL) 中の 27 (3.0 g、9.02 mmol) および 3 -メルカプトプロパン - 1 - オール (1.25 g、13.53 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.49 g、18.04 mmol) を加えた。懸濁液を 30 で 16 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を水とヘキサンの分けた。有機相を 1 N 水酸化ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発性物質を真空下で除去して、28 (2.9 g、98%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 3.77 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.53 (dd, $J = 8.1, 6.8$ Hz, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.48 (m, 5H), 1.47 - 1.07 (m, 22H).

30

【0099】

[3 - ((13 - シクロブチルトリデシル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (29)]

AcOH (65 mL) 中の 28 (2.85 g、8.67 mmol) の溶液に、30% H_2O_2 (17.7 mL、30%、173 mmol) を加えた。溶液を暗所室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。白色の固体残渣を DCM および飽和 NaHCO_3 で処理した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させて、29 (2.98 g、95%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 3.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.38 - 1.10 (m, 22H).

40

【0100】

50

[3 - ((13 - シクロブチルトリデシル) スルホニル) プロピルメタンスルホネート (30)]

29 (2.95 g, 8.18 mmol) およびトリエチルアミン (0.99 g, 9.82 mmol) を DCM (40 mL) に加え、0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1.12 g, 9.82 mmol) をシリンジで攪拌溶液に2分かけて滴下した。反応物を室温で3時間攪拌し、0.5 N の HCl 水溶液でクエンチし、DCM で2回抽出した。その後、有機層を H₂O、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、30 (3.3 g, 92%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 4H), 1.59 - 1.50 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 35.3 Hz, 19H).

10

【 0 1 0 1 】

[4 - アミノ - 1 - (((5 S) - 2 - (3 - ((13 - シクロブチルトリデシル) スルホニル) プロボキシ) - 2 - オキシド - 1, 4, 2 - ジオキサホスフィナン - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン (3 1)]

乾燥 DMF (10 mL) 中の cCDV - DCMC (環状シドフォビル - ジシクロヘキシルモルホリンカルボキサミジン塩、ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (2002), p. 991-995 に記載されているようにシドフォビルから調製された) (0.270 g, 0.487 mmol) の懸濁液に、30 (0.534 g, 1.22 mmol) を加え、混合物を 80 で16時間攪拌および加熱した。その後、反応混合物を真空で濃縮し、軟質固体残渣を 6 mL の DCM / MeOH 混合溶媒 (9 : 1) に溶解し、シリカゲル分取 TLC プレート (DCM / MeOH (9 : 1)) によって精製して、31 (0.147 g, 50%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.28 (d, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 14.8, 3.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 15.4, 8.7 Hz, 2H), 2.01 (dt, J = 9.7, 3.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 9H), 1.64 - 1.49 (m, 3H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 20H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) 12.52, 11.12. MS: m/z 604.3185 (M+H)⁺, m/z 602.3011 (M-H)⁻.

20

30

【 0 1 0 2 】

[アンモニウム 3 - ((13 - シクロブチルトリデシル) スルホニル) プロピル 水素 ((((S) - 1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ホスホネート (1 2 2)]

31 (0.135 g, 0.224 mmol) をスクリュウキャップ反応管に入れた。濃 NH₄OH (28 - 30% , 15 mL) を加えた。反応管をスクリュウキャップで封をした。その後、懸濁液混合物を 80 で18時間攪拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下 55 で蒸発させた。軟質固体残渣をアセトンとともに粉碎し、濾過により収集し、少量のアセトンおよび DCM で洗浄し、真空下で乾燥させて、32 (76 mg, 53%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.48 (m, 6H), 3.21 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.24 (dt, J = 16.6, 8.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 5H), 1.96 - 1.72 (m, 3H), 1.60 (qd, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 1.46 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.40 - 1.09 (m, 20H). ³¹P NMR (162 MHz, Methanol-d₄) 16.13. MS: m/z 622.3294 (M+H)⁺, 620.3132 (M-H)⁻. HPLC: 97.57%.

40

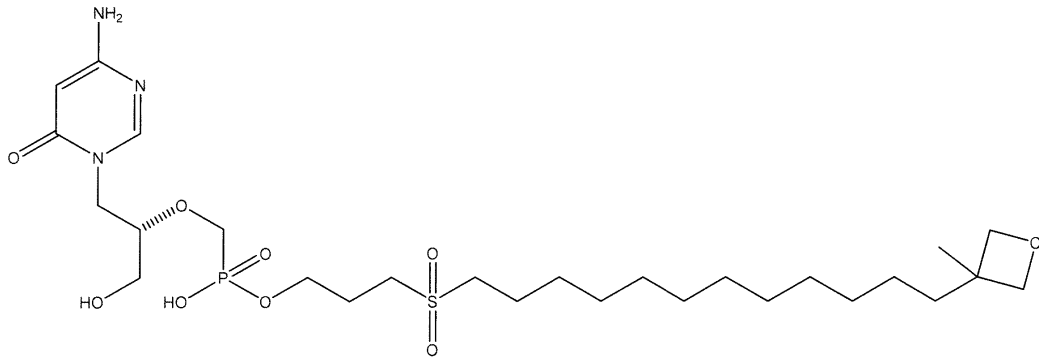
【 0 1 0 3 】

[実施例 4 . アンモニウム 3 - ((12 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ドデシル) スルホニル) プロピル 水素 ((((S) - 1 - (4 - アミノ - 6 - オキソピリミジ

50

ン - 1 (6 H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ホスホ
ネート (1 1 0)]

【化 3 7】



10

110

【 0 1 0 4】

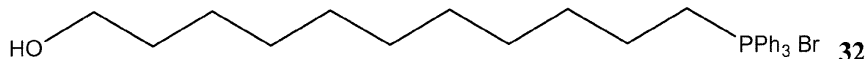
[(1 1 - ヒドロキシウンデシル) トリフェニルホスホニウムブロミド]

【 0 1 0 5】

アセトニトリル (1 0 0 m L) 中の 1 1 - ブロモウンデカン - 1 - オール (5 . 0 g 、
2 0 m m o l) の溶液に、トリフェニルホスフィン (7 . 8 g 、 3 0 m m o l) を加えた
。反応物を 8 0 に加熱し、一晩放置した。追加のトリフェニルホスフィン (2 g 、 7 .
6 m m o l) を加え、反応物を再び 8 0 で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、濾過
し、濃縮した。反応混合物をトルエンとメタノール / 水 (1 : 1) に分けた。水層を別の
トルエンで洗浄し、次にヘキサンで洗浄した。水層を濃縮して、以下に示す表題化合物を
透明な無色のゴム (1 0 g 、 9 7 %) として得た。

20

【化 3 8】



【 0 1 0 6】

[(Z) - 1 2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ドデカ - 1 1 - エン - 1 - オール]

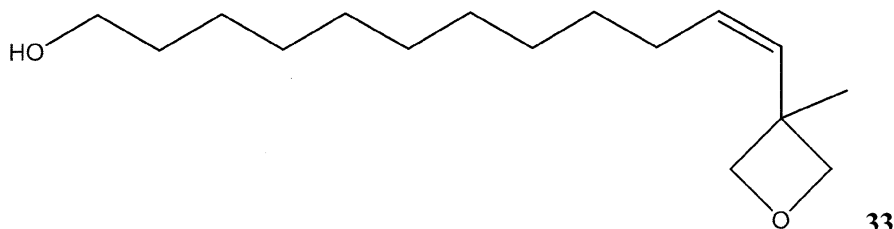
30

【 0 1 0 7】

ジオキサン (2 0 m L) 中の (1 1 - ヒドロキシウンデシル) トリフェニルホスホニウ
ムブロミド (3 . 1 g 、 6 . 0 m m o l) に、炭酸カリウム (1 . 7 g 、 1 2 m m o l)
、水 (9 0 μ L 、 5 . 0 m m o l) 、および 3 - メチルオキセタン - 3 - カルバルデヒド
(5 0 0 m g 、 5 . 0 m m o l) を加えた。反応物を加熱還流し、4 時間撹拌した。反応
物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫
酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、2 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルのヘキ
サン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、以下に示す表題化合物
を無色の油 (7 6 0 m g 、 6 0 %) として得た。

【化 3 9】

40



33

【 0 1 0 8】

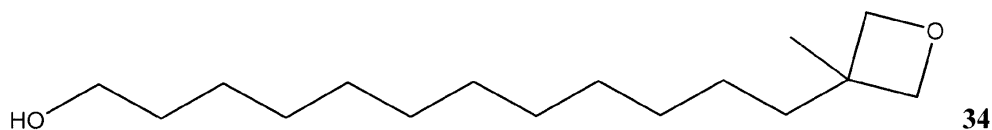
[1 2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ドデカン - 1 - オール]

50

【0109】

10%パラジウム炭素（触媒）を、エタノール（50 mL）中の（Z）-12-（3-メチルオキセタン-3-イル）ドデカ-11-エン-1-オール（1.5 g、6.0 mmol）の溶液に加えた。フラスコを排気し、バルーンにより水素ガスで満たした。反応物を一晩攪拌した。反応混合物を排気し、窒素ガスで充填し、次にセライトで濾過し、濃縮して、以下に示す表題化合物を無色の油（1.5 g、98%）として得た。

【化40】



10

【0110】

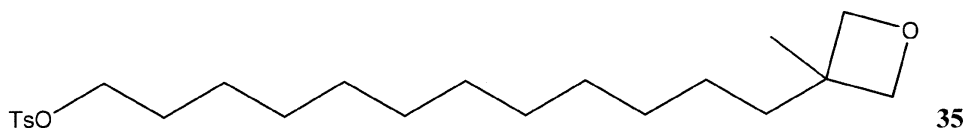
[12-（3-メチルオキセタン-3-イル）ドデシル4-メチルベンゼンスルホネート]

【0111】

ジクロロメタン（30 mL）中の12-（3-メチルオキセタン-3-イル）ドデカ-1-オール（1.5 g、5.9 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（1.6 mL、12 mmol）、続いてTsCl（1.7 g、8.9 mmol）を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をジクロロメタンに注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、0~20%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、以下に示す表題化合物を無色の油（1.9 g、79%）として得た。

20

【化41】



【0112】

[3-（（12-（3-メチルオキセタン-3-イル）ドデシル）チオ）プロパン-1-オール]

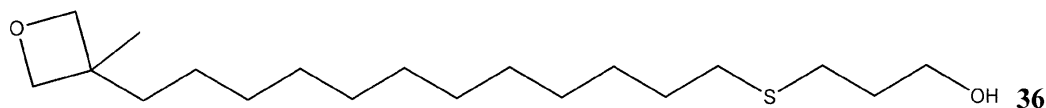
30

【0113】

エタノール（15 mL）中の3-メルカプトプロパン-1-オール（520 μL、6.0 mmol）の溶液に、水酸化カリウム（310 mg、5.6 mmol）を加えた。25分後、エタノール（20 mL）中の溶液として、12-（3-メチルオキセタン-3-イル）ドデシル4-メチルベンゼンスルホネート（1.9 g、4.6 mmol）を加えた。3時間後、追加の3-メルカプトプロパン-1-オール（520 μL、6.0 mmol）、続いて水酸化カリウム（310 mg、5.6 mmol）を加えた。2時間後、反応物を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、1NのHCl、水、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を透明な無色の油（1.4 g、90%）として得た。

40

【化42】



【0114】

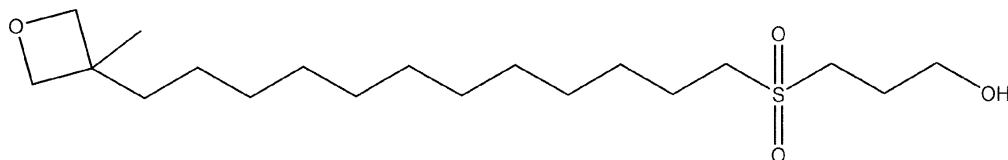
[3-（（12-（3-メチルオキセタン-3-イル）ドデシル）スルホニル）プロパン-1-オール]

50

【0115】

メタノール(20 mL)中の3-(12-(3-メチルオキサタン-3-イル)ドデシル)チオ)プロパン-1-オール(1.3 g、3.9 mmol)の溶液に、水(25 mL)中のオキソソ(7.2 g、12 mmol)の溶液を加えた。反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと水に分けた。水層をジクロロメタンでさらに2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、以下に示す表題化合物を白色の固体(1.2 g、82%)として得た。

【化43】



37

10

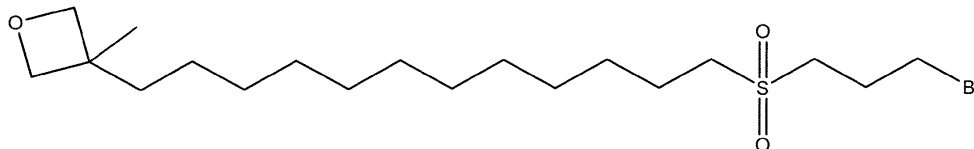
【0116】

[3-(12-(3-ブロモプロピル)スルホニル)ドデシル)-3-メチルオキサタン]

【0117】

ジクロロメタン(30 mL)中の3-(12-(3-メチルオキサタン-3-イル)ドデシル)スルホニル)プロパン-1-オール(1.2 g、3.2 mmol)にトリフェニルホスフィン(1.7 g、6.4 mmol)を加え、続いて四臭化炭素(1.6 g、4.8 mmol)を加えた。反応物を室温で2時間撹拌した。反応物を濃縮し、次いで20~30%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、以下に示す表題化合物を白色固体(900 mg、65%)として得た。

【化44】



38

30

【0118】

[4-アミノ-1-((5S)-2-(3-(12-(3-メチルオキサタン-3-イル)ドデシル)スルホニル)プロポキシ)-2-オキシド-1,4,2-ジオキサホスフィナン-5-イル)メチル)ピリミジン-2(1H)-オン]

【0119】

DMF(10 mL)中のcCDV-DCMC(環状シドフォビル-ジシクロヘキシルモルホリンカルボキサミジン塩、ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (2002), p. 991-995に記載されているようにシドフォビルから調製された)(300 mg、0.54 mmol)の懸濁液に、3-(12-(3-ブロモプロピル)スルホニル)ドデシル)-3-メチルオキサタン(230 mg、0.54 mmol)を加えた。反応物を80℃に加熱し、6.5時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、一晚撹拌し、濃縮し、0~10%メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物110(160 mg、49%)を得た。

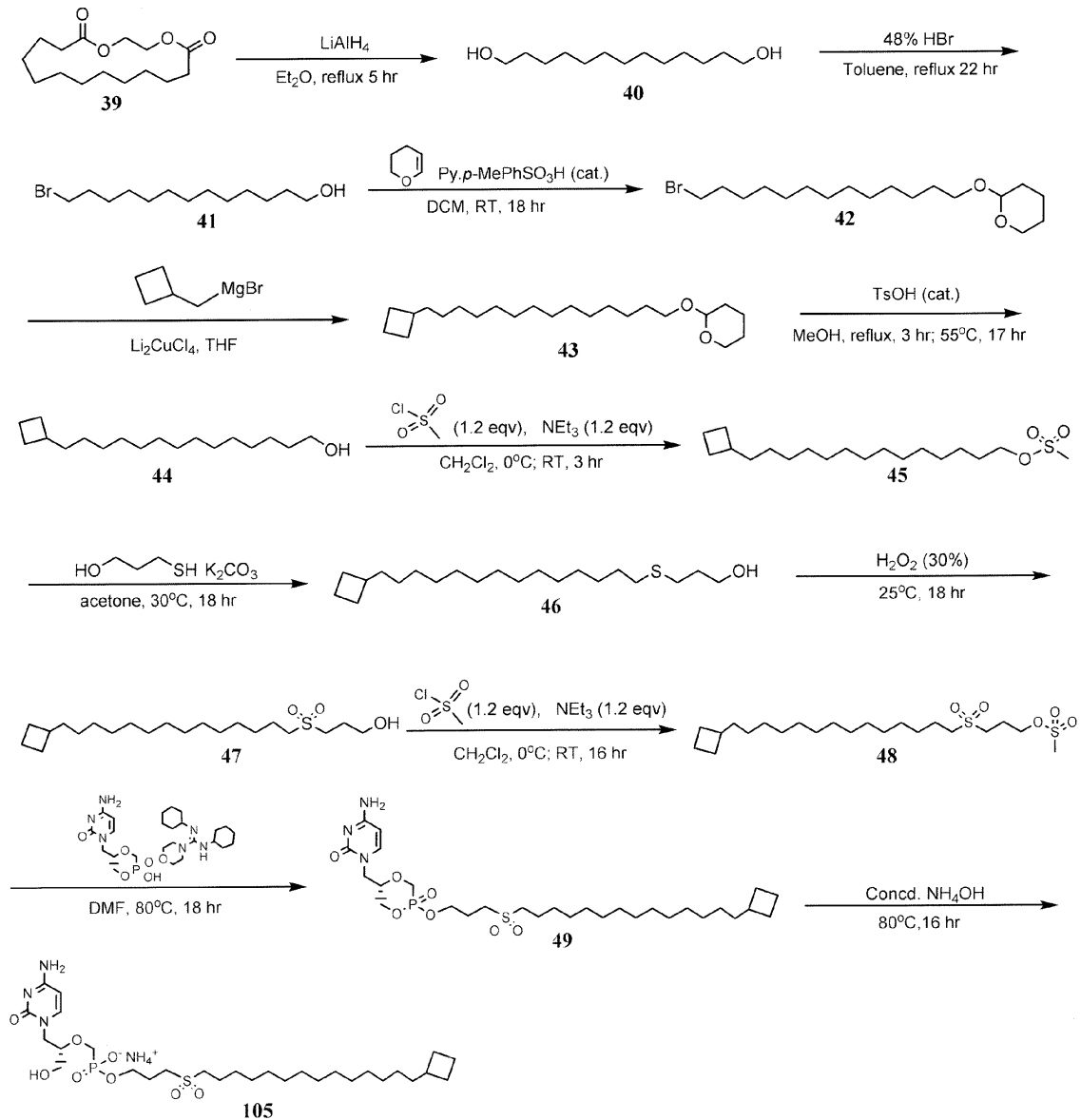
【0120】

[実施例5.アンモニウム 3-(14-シクロブチルテトラデシル)スルホニル)プロピル(S)-((1-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)メチル)ホスホネート(105)]

50

【化 4 5】

スキーム 5



10

20

30

【 0 1 2 1】

[トリデカン - 1, 13 - ジオール (40)]

0 の Et_2O (50 mL) 中の LiAlH_4 (33.5 mL、THF 中 2 M、67.0 mmol) の懸濁液に、 Et_2O (100 mL) 中の 1, 4 - ジオキサシクロヘプタデカン - 5, 17 - ジオン (39) (8.25 g、30.5 mmol) を滴下漏斗でゆっくりと加えた。その後、混合物を室温に温め、5 時間還流した後、室温で一晩静置した。0 に冷却した後、泡がほとんど放出されなくなるまで水 (約 10 mL) をゆっくりと滴下することにより反応をクエンチした。その後、混合物を 4 N の HCl (60 mL) および水 (40 mL) によって pH 約 6 に酸性化し、 Et_2O (2 x 200 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて 40 (5.0 g、76%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-d) 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 20H).

40

【 0 1 2 2】

[13 - プロモトリデカン - 1 - オール (41)]

トルエン (130 mL) 中の 40 (5.0 g、23.1 mmol) の懸濁液に HBr (48% 水溶液、2.9 mL、25.4 mmol) を加えた。ディーンスタークトラップを

50

使用して水をトラップしながら、混合物を17時間還流した。一定分量を取り、蒸発乾固させた。NMRによりまだ40を含んでいることが示された。追加のHBr(48%水溶液、8.1mL、71mmol)およびトルエン(60mL)を加え、さらに5時間還流を続け、ディーンスタークトラップを使用して水をトラップした。反応を停止した。反応混合物を蒸発乾固させて、粗生成物41(6.3g、98%)がオフホワイトの固体として残った。¹H NMR(500 MHz, Chloroform-d) 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.85 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.17 (m, 19H).

【0123】

[2 - ((13 - ブロモトリデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (42)]

10

DCM(80mL)中の41(6.3g、22.2mmol)および2,3-ジヒドロ-2H-ピラン(3.80g、45.1mmol)の懸濁液に、室温でp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0.567g、2.26mmol)を加えた。混合物を溶液に変え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮してDCMを除去した。残渣をヘキサンと水で処理した。ヘキサン相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させて、42(8.8g、99%)を油として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 4.60 - 4.56 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 3H), 1.71 (dd, J = 7.7, 4.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 8H), 1.44 - 1.18 (m, 16H).

【0124】

20

[2 - ((14 - シクロブチルテトラデシル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン (43)]

THF(30mL)中の42(4.1g、11.3mmol)およびLi₂CuCl₄(0.1MのTHF溶液、5.6mL、0.56mmol)の混合溶液に、0でグリニャール試薬シクロブチルメチルマグネシウムブロミドを加えた。シクロブチルメチルマグネシウムブロミドは、Et₂O(25mL)中、(プロモメチル)シクロブタン(4.2g、28.2mmol)および粉碎したマグネシウム削りくず(1.37g、56.4mmol)から作製した。添加が完了した後、0で30分間攪拌し、その後室温で18時間攪拌した。反応を0でNH₄Clによりクエンチした。室温で20分間攪拌した。次に、混合物をヘキサンと水で処理した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、43(3.9g、98%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 4.58 (dd, J = 4.5, 2.7 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 11.0, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 3.73 (dt, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.22 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.44 (m, 9H), 1.44 - 1.08 (m, 23H).

30

【0125】

[14 - シクロブチルテトラデカン - 1 - オール (44)]

p-トルエンスルホン酸一水和物(105mg、0.553mmol)を、メタノール(40mL)中の43(3.90g、11.1mmol)のエマルジョンに加え、混合物を3時間還流した。メタノールのほとんどを減圧下で除去し、水(20mL)および飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を残渣に加え、混合物をヘキサン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、3.3gのオフホワイトの固体を得た。NMRにより出発物質を17%含んでいたことが示された。固体を40mLのMeOHに再び溶解した。p-トルエンスルホン酸一水和物(105mg、0.553mmol)を用いて反応を繰り返し、55で17時間攪拌した。メタノールのほとんどを減圧下で除去し、水(20mL)を残渣に加え、混合物をヘキサン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、44(2.8g、94%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 3.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.01 (tdd, J = 11.3, 7.6, 2.9 Hz, 2H), 1.9

40

50

0 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 25H).

【 0 1 2 6 】

[1 4 - シクロブチルテトラデシルメタンスルホネート (4 5)]

4 4 (2 . 8 g、1 0 . 4 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 4 2 g、1 4 . 1 m m o l) を D C M (4 0 m L) に溶解し、0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1 . 6 1 g、1 4 . 1 m m o l) を 1 分かけて攪拌溶液に滴下した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、0 . 5 N の H C l 水溶液でクエンチし、ヘキサンで 3 回抽出した。その後、有機層を水、N a H C O ₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 5 (3 . 4 5 g、9 5 %) をワックス状の軟質固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、C h l o r o f o r m - d) 4 . 2 2 (t、J = 6 . 6 H z、2 H)、3 . 0 1 (s、3 H)、2 . 2 3 (p、J = 7 . 8 H z、1 H)、2 . 0 8 - 1 . 9 6 (m、2 H)、1 . 8 9 - 1 . 6 8 (m、4 H)、1 . 6 4 - 1 . 4 9 (m、2 H)、1 . 4 9 - 1 . 0 9 (m、2 4 H)。

10

【 0 1 2 7 】

[3 - ((1 4 - シクロブチルテトラデシル) チオ) プロパン - 1 - オール (4 6)]

窒素下、アセトン (5 0 m L) 中の 4 5 (3 . 4 5 g、9 . 9 5 m m o l) および 3 - メルカプトプロパン - 1 - オール (1 . 8 3 g、1 9 . 9 m m o l) の溶液に炭酸カリウム (3 . 4 4 g、2 4 . 9 m m o l) を加えた。懸濁液を 1 8 時間 3 0 にした。T L C により S M が消費されたことが示された。混合物を蒸発させ、残渣を水と E t ₂ O に分けた。有機相を 1 N 水酸化ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、4 6 (3 . 3 0 g、9 7 %) を油として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、C h l o r o f o r m - d) 3 . 7 6 (t、J = 6 . 0 H z、2 H)、2 . 6 4 (t、J = 7 . 0 H z、2 H)、2 . 5 3 (t、J = 7 . 4 H z、2 H)、2 . 3 0 - 2 . 1 3 (m、1 H)、2 . 1 0 - 1 . 9 0 (m、2 H)、1 . 9 0 - 1 . 6 5 (m、6 H)、1 . 6 2 - 1 . 4 7 (m、4 H)、1 . 4 3 - 1 . 1 0 (m、2 3 H)。

20

【 0 1 2 8 】

[3 - ((1 4 - シクロブチルテトラデシル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (4 7)]

A c O H (8 5 m L) 中の 4 6 (3 . 3 0 g、9 . 6 3 m m o l) の溶液に、3 0 % H ₂ O ₂ (1 9 . 7 m l、1 9 3 m m o l) を加えた。溶液を室温で 1 8 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて、白色の固体が残った。固体を E t ₂ O で洗浄し、真空下で乾燥させて、4 7 (2 . 8 3 g) の最初のバッチを白色の固体として得た。E t ₂ O 濾液からいくつかの白色固体が沈殿し、それを濾過により収集し、真空下で乾燥させて、4 7 (0 . 2 3 g) の 2 番目のバッチを白色固体として得た。総収率 8 5 %。¹H NMR (4 0 0 M H z、C h l o r o f o r m - d) 3 . 8 2 (t、J = 5 . 9 H z、2 H)、3 . 1 7 - 3 . 0 9 (m、2 H)、3 . 0 3 - 2 . 9 4 (m、2 H)、2 . 2 2 (d q、J = 1 4 . 4、7 . 2、6 . 6 H z、1 H)、2 . 1 5 - 2 . 0 6 (m、2 H)、2 . 0 1 (d d d d、J = 1 5 . 3、7 . 0、5 . 2、2 . 9 H z、2 H)、1 . 9 0 - 1 . 6 6 (m、7 H)、1 . 5 7 (q d、J = 8 . 7、2 . 4 H z、2 H)、1 . 4 3 (q、J = 7 . 3 H z、2 H)、1 . 3 7 - 1 . 1 1 (m、2 0 H)。

30

【 0 1 2 9 】

[3 - ((1 4 - シクロブチルテトラデシル) スルホニル) プロピルメタンスルホネート (4 8)]

D C M (1 2 0 m L) 中の 4 7 (3 . 0 g、8 . 0 1 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 3 0 g、1 2 . 8 m m o l) の懸濁液混合物を 0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (1 . 4 7 g、1 2 . 8 m m o l) をシリンジで攪拌混合物に 1 分かけて滴下した。反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラム (2 . 0 % M e O H の D C M 溶液) によって精製して、4 8 (0 . 8 7 g、2 4 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、C h l o r o f o r m - d) 4 . 4 1 (t、J = 5 . 9 H z、2 H)、3 . 1 1 (t、J = 7 . 4 H z、2 H)、3 . 0 5 (s、3 H)、3 . 0 2 - 2 . 9 6 (m、2 H)、2 . 3 7 - 2 . 2 9 (m、2 H)、2 . 2 7 - 2 . 1 8 (m、1 H)、2 . 0 1 (d t d、J = 1 1 . 5、7 . 6、7 . 1、3 . 0 H z、2 H)、1 . 8 2 (d d d d、J = 1 9 . 8、1 2 . 5、1 0 . 2、7 . 9 H z、5 H)、1 . 5 6 (d q、J = 1 1 . 4、8 . 9 H z、3 H)、1 . 4 4 (p、J = 7 . 2 H z、2 H)、1 . 3 8 - 1 . 0 6 (m、2 0 H)。¹³C NMR (1 0 1 M H z、C h l o r o f o r m - d) 6 7 . 5 4、5 3 . 5 5、4 8 . 4 1、3 7 . 4 7、3 7 . 4 5、3 7 . 0 9、3 6 . 2 0、2 9 . 7 1、2 9 . 6 9、2 9 . 6 6、2 9 . 6 4、2 9 . 5 8、2 9 . 5 0、

40

50

29.26, 29.05, 28.45, 28.41 (2C), 27.18, 21.97, 21.95, 18.49.

【0130】

[4 - アミノ - 1 - (((5 S) - 2 - (3 - ((1 4 - シクロブチルテトラデシル) スルホニル) プロポキシ) - 2 - オキシド - 1 , 4 , 2 - ジオキサホスフィン - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン (4 9)]

乾燥 DMF (2 0 m L) 中の c C D V - D C M C (環状シドフォビル - ジシクロヘキシルモルホリンカルボキサミジン塩、ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, (2002), p. 991-995に記載されているようにシドフォビルから調製された) (0 . 4 1 g、0 . 7 4 m m o l) の懸濁液に、4 8 (0 . 8 3 6 g、1 . 8 5 m m o l) を加え、混合物を攪拌し、8 0 ° で 1 8 時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、軟質固体残渣を 1 0 m l の混合溶媒 (D C M / M e O H (9 0 : 1 2)) に溶解し、2 回のシリカ分取 T L C プレート (2 0 c m × 2 0 c m、2 0 0 0 μ m、D C M / M e O H (9 0 : 1 2)) を使用して精製し、4 9 (0 . 3 5 g、7 7 %) を白色のワックス状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.00 (m, 5H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.10 (dt, J = 15.5, 7.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.00 (ddt, J = 11.3, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 5H), 1.56 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 4H), 1.25 - 1.08 (m, 19H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) 12.43, 10.88. MS: m/z 618.3336 (M+H)⁺, 616.3210 (M-H)⁻.

【0131】

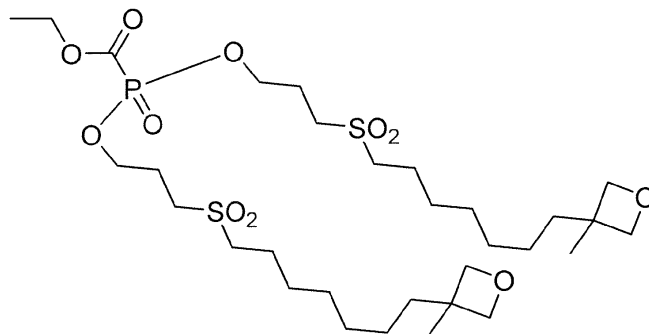
[アンモニウム 3 - ((1 4 - シクロブチルテトラデシル) スルホニル) プロピル (S) - (((1 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ホスホネート (1 0 5)]

4 9 (0 . 3 5 g、0 . 5 6 7 m m o l) をスクリュウキャップ反応管に入れた。濃 N H ₄ O H (2 8 - 3 0 %、2 0 m L) を加えた。反応管をスクリュウキャップで封をした。その後、懸濁液混合物を 8 0 ° で 1 6 時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、減圧下 4 5 ° で蒸発させた。軟質の固体残渣をアセトンとともに粉碎し、濾過により収集し、アセトンで洗浄し、真空下で乾燥させて、1 2 3 (1 8 9 m g、5 1 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) 7.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 - 3.50 (m, 6H), 3.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.28 (s, 22H). ³¹P NMR (162 MHz, Methanol-d₄) 16.18. MS: m/z 636.3438 (M+H)⁺, 634.3319 (M-H)⁻. HPLC: 98.14%.

【0132】

[実施例 6 . エチル (ビス (3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプチル) スルホニル) - プロポキシ) ホスホリル) ホルメート (1 1 6)]

【化 4 6】



116

10

20

30

40

50

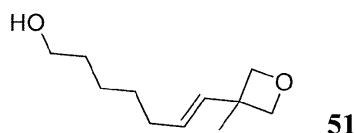
【0133】

[(E)-7-(3-メチルオキセタン-3-イル)ヘプト-6-エン-1-オール(51)]

【0134】

ジオキサン(23 mL)中の6-(プロモトリフェニル-15-ホスファネイル)ヘキサン-1-オール50(12.6 g、28.4 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(12.6 g、90.9 mmol)、水(0.050 g、0.097 Eq、2.77 mmol)および3-メチルオキセタン-3-カルバルデヒド(3.41 g、1.2 Eq、34.1 mmol)を加えた。18時間加熱還流した。冷却して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)(イスコ社製のCombiFlash(登録商標))により精製した。以下に示す(E)-7-(3-メチルオキセタン-3-イル)ヘプト-6-エン-1-オール(2.5 g、48%)を得た。

【化47】



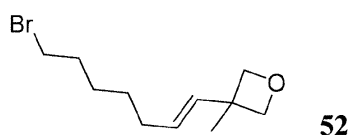
【0135】

[(E)-3-(7-ブロモヘプト-1-エン-1-イル)-3-メチルオキセタン(52)]

【0136】

CH₂Cl₂(15 mL)中の(E)-7-(3-メチルオキセタン-3-イル)ヘプト-6-エン-1-オール51(2.5 g、14 mmol)の溶液に、四臭化炭素(5.4 g、1.2 Eq、16 mmol)を加え、続いてトリフェニルホスファン(4.3 g、16 mmol)を加えた。得られた混合物を18時間撹拌した。CH₂Cl₂で希釈し、飽和NaCl溶液で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により精製した。以下に示す(E)-3-(7-ブロモヘプト-1-エン-1-イル)-3-メチルオキセタン(2.9 g、86%)の油を得た。

【化48】



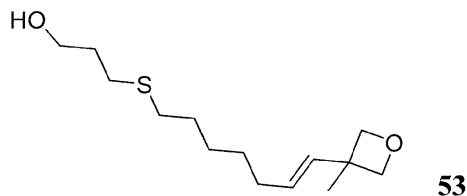
【0137】

[(E)-3-((7-(3-メチルオキセタン-3-イル)ヘプト-6-エン-1-イル)チオ)プロパン-1-オール(53)]

【0138】

EtOH(7 mL)中の(E)-3-(7-ブロモヘプト-1-エン-1-イル)-3-メチルオキセタン52(2.1 g、8.5 mmol)の溶液に、1.0 NのNaOH(0.44 g、11 mmol)を加えた。得られた混合物を15分間撹拌した後、3-メルカプトプロパン-1-オール(1.0 g、11 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。濃縮した。エーテルで希釈し、2 M HClで洗浄し、再びEtOAcで水層を抽出した。有機層を合わせ、飽和NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製した(10% EtOAc/ヘキサン)。ヨウ素で視覚化した。以下に示す(E)-3-((7-(3-メチルオキセタン-3-イル)ヘプト-6-エン-1-イル)チオ)プロパン-1-オール(0.80 g、36%)を得た。

【化 4 9】



【 0 1 3 9】

[(E) - 3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプト - 6 - エン - 1 - イル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (5 4)]

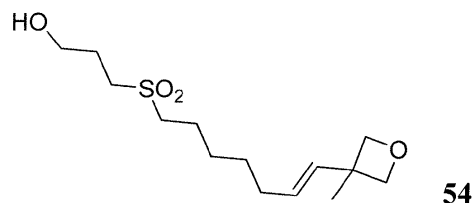
10

【 0 1 4 0】

MeOH (2 0 m L) 中の (E) - 3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプト - 6 - エン - 1 - イル) チオ) プロパン - 1 - オール 5 3 (0 . 8 g 、 3 m m o l) の溶液に、0 で、水 (2 0 m L) 中のオキソン (6 g 、 9 m m o l) の溶液を加えた。室温で 2 時間攪拌した。CH₂Cl₂ で希釈し、水、飽和 NaCl で 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。ろ過し、濃縮した。以下に示す (E) - 3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプト - 6 - エン - 1 - イル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (0 . 4 5 g 、 5 0 %) の油を得た。

【化 5 0】

20



【 0 1 4 1】

[3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプチル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (5 5)]

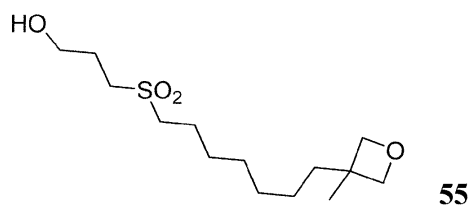
30

【 0 1 4 2】

MeOH (2 0 m L) 中の (E) - 3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプト - 6 - エン - 1 - イル) スルホニル) プロパン - 1 - オール 5 4 (0 . 6 g 、 2 m m o l) の溶液に、10% Pd-C (0 . 1 0 g 、 9 4 μ m o l) を加えた。水素ガス雰囲気下、室温で 1 8 時間攪拌した。水素ガスを排気し、MeOH 溶離液でセライトを通して濾過した。濃縮し、その後フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) による精製により、以下に示す 3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプチル) スルホニル) プロパン - 1 - オール 5 5 (0 . 4 9 g 、 8 2 %) の透明な油を得た。

【化 5 1】

40



【 0 1 4 3】

[エチル (ビス (3 - ((7 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) ヘプチル) スルホニル) - プロボキシ) ホスホリル) ホルメート (1 1 6)]

【 0 1 4 4】

50

3 - ((7 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) ヘプチル) スルホニル) プロパン - 1 - オール 55 (0 . 57 g , 2 . 2 Eq , 1 . 9 mmol) のフラスコに、室温で、T H F (15 mL) 中のエチル (ジクロロホスホリル) ホルメート (0 . 17 g , 1 Eq , 0 . 89 mmol) の溶液および DMAP (0 . 11 g , 1 Eq , 0 . 89 mmol) を滴下した。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。E t O A c / エーテル (1 : 1) で希釈し、10% クエン酸、飽和 N a C l で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥した。E L S D 検出器を備えたイスコ社製のフラッシュクロマトグラフィーで精製した。エチル (ビス (3 - ((7 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) ヘプチル) スルホニル) - プロポキシ) ホスホリル) ホルメート (0 . 24 g , 39%) のワックス状固体を得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.52 - 4.24 (m , 10H) , 4.11 (q , J = 7.1 Hz , 4H) , 3.26 - 3.04 (m , 4H) , 3.04 - 2.83 (m , 4H) , 2.28 (m , 4H) , 1.72 - 1.53 (m , 4H) , 1.49 - 1.26 (m , 23H) , 1.25 (s , 6H) . ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) -4.43.

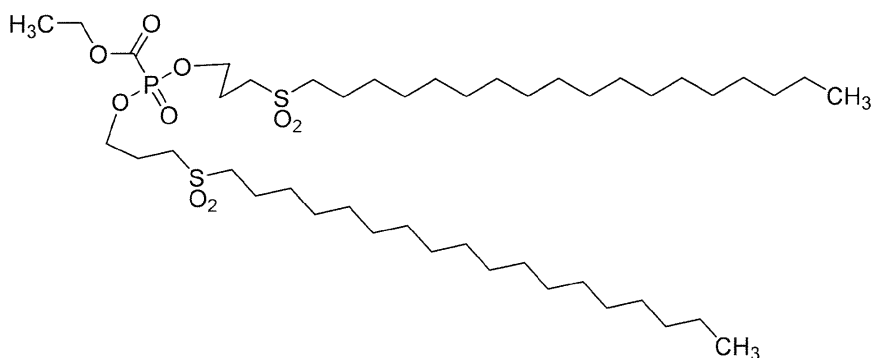
【 0 1 4 5 】

表題化合物 124 (Vaghefi, Morteza M.; McKernan, Patricia A.; Robins, Roland K. Journal of Medicinal Chemistry 29 (8) 1389-1393, 1986)

【 0 1 4 6 】

[実施例 7 . エチル (ビス (3 - (オクタデシルスルホニル) プロポキシ) ホスホリル) ホルメート (125)]

【 化 5 2 】



125

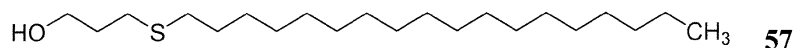
【 0 1 4 7 】

[3 - (オクタデシルチオ) プロパン - 1 - オール (57)]

【 0 1 4 8 】

E t O H (20 mL) 中の 1 - ブロモオクタデカン 56 (2 . 6 g , 7 . 8 mmol) の溶液に、3 - メルカプトプロパン - 1 - オール (0 . 93 g , 10 mmol) を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌した後、1 N N a O H (0 . 53 g , 9 . 4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。濃縮した。エーテルで希釈し、2 M H C l で洗浄した。E t O A c で水層を再度抽出した。有機層を合わせ、飽和 N a C l で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥した。イスコ社製の C o m b i F l a s h でのフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン) により精製した。以下に示す 3 - (オクタデシルチオ) プロパン - 1 - オール 57 (1 . 9 g , 71%) を得た。

【 化 5 3 】



57

【 0 1 4 9 】

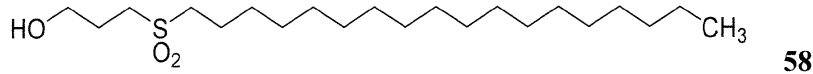
[3 - (オクタデシルスルホニル) プロパン - 1 - オール (58)]

【 0 1 5 0 】

M e O H (20 mL) 中の 3 - (オクタデシルチオ) プロパン - 1 - オール 57 (2 . 00 g , 1 Eq , 5 . 80 mmol) の溶液に、0 で、水 (20 mL) 中のオキソン (

10.7 g、3 Eq、17.4 mmol) の溶液を加えた。室温で2時間攪拌した。CH₂Cl₂で希釈し、水、飽和NaClで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した。高真空下で一晩乾燥させた。TLC (10% MeOH / CH₂Cl₂) により1つの主生成物が示された。以下に示す3-(オクタデシルスルホニル)プロパン-1-オール58 (1.4 g、64%) の油を得た。

【化54】



10

【0151】

[エチル (ビス(3-(オクタデシルスルホニル)プロポキシ)ホスホリル)ホルメート(125)]

【0152】

3-(オクタデシルスルホニル)プロパン-1-オール58 (1.10 g、2.92 mmol) のフラスコに、室温で、THF (15 mL) 中のエチル(ジクロロホスホリル)ホルメート (253 mg、1.33 mmol) の溶液を滴下し、続いてリン酸トリメチル (8 mL) およびDMAP (162 mg、1.33 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。EtOAc / エーテルで希釈し、10%クエン酸、飽和NaClで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。ELSD検出器を備えたイスコ社製のフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) により精製した。エチル(ビス(3-(オクタデシルスルホニル)プロポキシ)ホスホリル)ホルメート125 (0.43 g、37%) をワックス状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.58 - 4.19 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.27 - 3.07 (m, 4H), 2.99 (dt, J = 11.1, 3.9 Hz, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 2.00 - 1.77 (m, 4H), 1.25 (s, 59H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) -4.42.

20

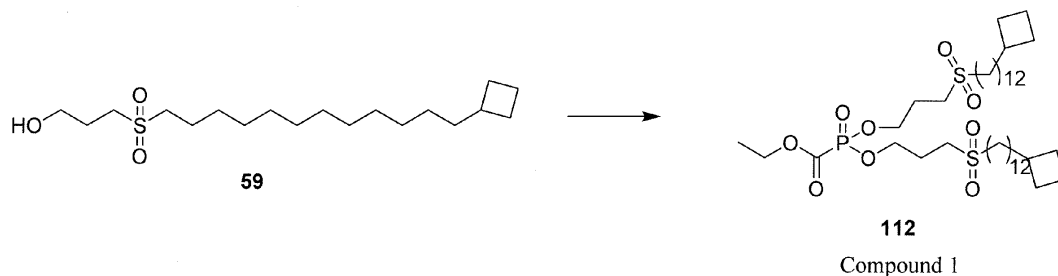
【0153】

[実施例8.3-(12-シクロブチルドデシル)スルホニル)プロピル(エトキシカルボニル)-ホスホン酸ナトリウム(112)]

【化55】

30

スキーム6



40

【0154】

[エチル (ビス(3-(12-シクロブチルドデシル)スルホニル)プロポキシ)ホスホリル)ホルメート(112)]

【0155】

50

3 mL のジクロロメタン中の (3 - ((12 - シクロブチルドデシル) スルホニル) プロパン - 1 - オール 59 (240 mg、0.70 mmol) の溶液に、エチル (ジクロロホスホリル) ホルメート (67 mg、0.35 mmol)、続いてトリエチルアミン (150 μ L、1.1 mmol) を加えた。室温で5時間攪拌した後、追加の24 mg の3 - ((12 - シクロブチルドデシル) スルホニル) プロパン - 1 - オールを加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、その後ジクロロメタンに注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、40 ~ 60 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、112 を白色固体 (144 mg、51%) として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.47 - 4.25 (m, 6H), 3.11 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 4H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.34 - 2.14 (m, 6H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.88 - 1.68 (m, 8H), 1.54 (m, 4H), 1.48 - 1.06 (m, 43H).

10

【0156】

[3 - ((12 - シクロブチルドデシル) スルホニル) プロピル (エトキシカルボニル) ホスホン酸ナトリウム (118)]

【0157】

メチルエチルケトン (2 mL) 中のエチル (ビス (3 - ((12 - シクロブチルドデシル) スルホニル) プロポキシ) ホスホリル) ホルメート 112 (118 mg、0.145 mmol) にヨウ化ナトリウム (33 mg、0.218 mmol) を加えた。反応物を50 に加熱し、一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例8の表題化合物118 (45 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J=6.2 Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.31-1.06 (m, 23H). MS: m/z 483.2533 (M+H)⁺, 505.2360 (M+Na)⁺.

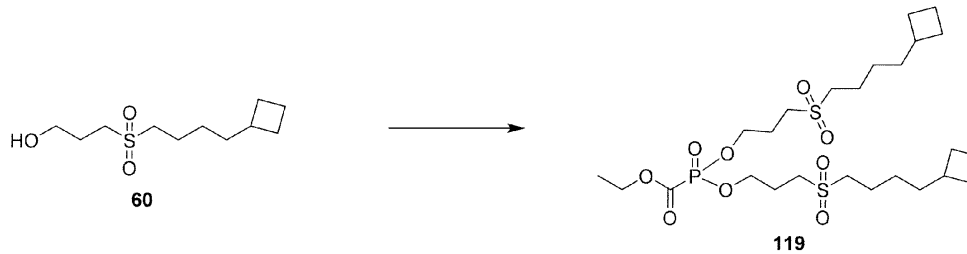
20

【0158】

[実施例9 . エチル (ビス (3 - ((4 - シクロブチルブチル) スルホニル) プロポキシ) ホスホリル) ホルメート (119)]

【化56】

スキーム7



30

【0159】

3 mL のジクロロメタン中の3 - ((4 - シクロブチルブチル) スルホニル) プロパン - 1 - オール 60 (330 mg、1.41 mmol) の溶液に、エチル (ジクロロホスホリル) ホルメート (134 mg、0.70 mmol)、続いてトリエチルアミン (294 μ L、2.11 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。追加の30 mg のエチル (ジクロロホスホリル) ホルメートを加え、反応物をさらに16時間攪拌した。反応物をジクロロメタンに注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、ジクロロメタン中の0 ~ 10 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物119を白色のワックス状固体 (311 mg、75%) として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.48-4.25 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.35-2.17 (m, 6H), 2.02 (m, 4H), 1.82

40

50

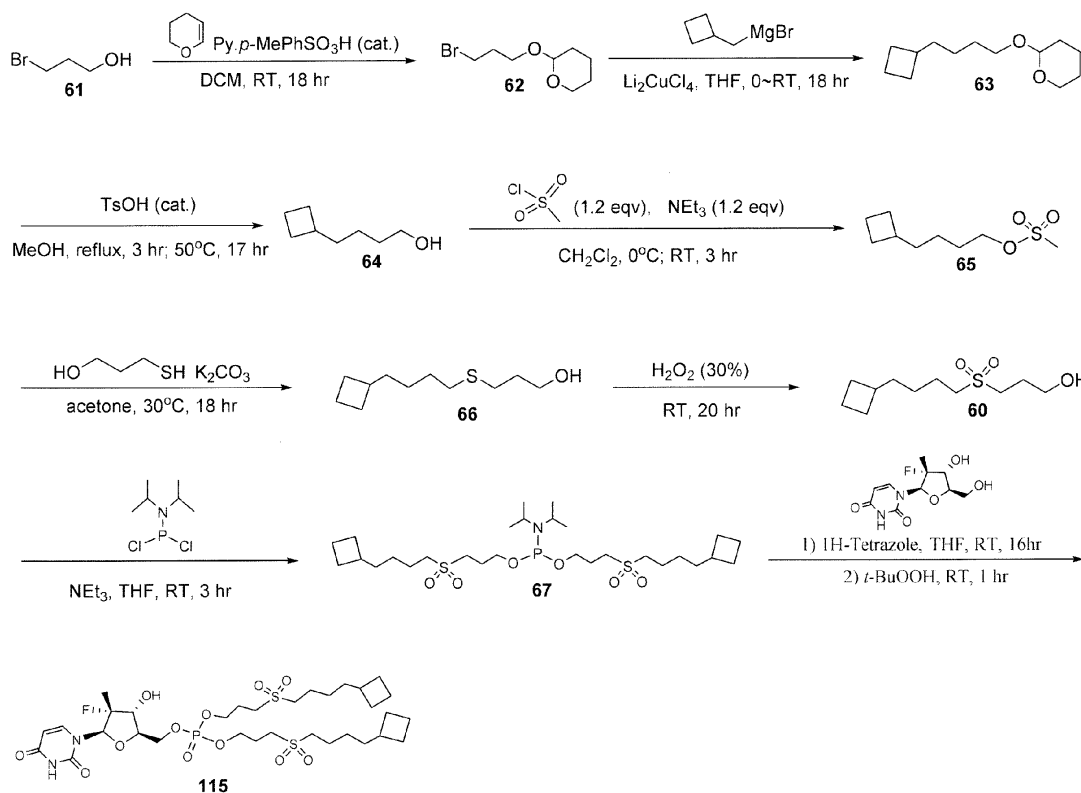
(m, 8H), 1.55 (m, 4H), 1.38 (m, 11 H). MS: m/z 587.2453 (M+H)⁺, 609.2273 (M+Na)⁺.

【 0 1 6 0 】

[実施例 10 . ビス (3 - ((4 - シクロブチルブチル) スルホニル) プロピル) (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) ホスフェート (1 1 5)]

【 化 5 7 】

スキーム 8



10

20

30

【 0 1 6 1 】

[2 - (3 - プロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (6 2)]

DCM (80 mL) 中の 3 - プロモプロパン - 1 - オール 6 1 (7 . 0 g 、 5 0 . 4 mmol) および 2 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (8 . 4 7 g 、 1 0 1 mmol) の懸濁液に、室温で p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (1 . 2 7 g 、 5 . 0 4 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。その後、濃縮して DCM を除去した。残渣をヘキサンと水で処理した。ヘキサン相をプラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を褐色の油として得た。褐色の油をヘキサン溶液とし、シリカゲルカラム (2 % EtOAc のヘキサン溶液) によって精製し、第 1 フラクションを集めて、6 2 (7 . 6 5 g 、 6 8 %) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 4.61 (dd, J = 4.3, 2.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 4H), 2.14 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.45 (m, 6H).

40

【 0 1 6 2 】

[2 - (4 - シクロブチルブトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (6 3)]

THF (50 mL) 中の 6 2 (7 . 2 5 g 、 3 2 . 5 mmol) および Li₂CuCl₄ (1 6 . 2 mL 、 0 . 1 M の THF 溶液、 1 . 6 2 mmol 、 5 mol %) の混合溶液に、0 でグリニャール試薬 ((シクロブチルメチル) マグネシウムプロミド) をゆっくり加えた。(シクロブチルメチル) マグネシウムプロミドは、Et₂O (50 mL) 中、(プロモメチル) シクロブタン (9 . 6 9 g 、 6 5 . 0 mmol) および粉砕したマグネシ

50

ウム削りくず (3 . 1 6 g 、 1 3 0 m m o l) から作製した。添加が完了した後、0 で 3 0 分間攪拌し、その後室温で 1 8 時間攪拌した。反応を 0 で NH_4Cl によりクエンチし、室温で 2 0 分間攪拌した。次に、混合物をヘキサンと水で処理した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、6 3 (6 . 9 g 、 1 0 0 %) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 4.57 (dd , J = 4.5 , 2.7 H z , 1 H) , 3.87 (ddd , J = 11.1 , 7.4 , 3.4 H z , 1 H) , 3.72 (dt , J = 9.6 , 6.9 H z , 1 H) , 3.56 - 3.45 (m , 1 H) , 3.37 (dt , J = 9.6 , 6.7 H z , 1 H) , 2.24 (dq , J = 15.5 , 7.8 H z , 1 H) , 2 . 1 0 - 1.93 (m , 3 H) , 1.91 - 1.64 (m , 4 H) , 1.62 - 1.45 (m , 7 H) , 1.39 (q , J = 7.4 H z , 2 H) , 1.25 (tdd , J = 10.0 , 7.2 , 3.9 H z , 2 H) . $^{13}\text{C NMR}$ (1 0 1 M H z , C h l o r o f o r m - d) 98.78 , 67.65 , 62.28 , 36.79 , 36.06 , 30.73 , 29.70 , 28.32 (2 C) , 25.46 , 23.77 , 19.66 , 18.43 .

10

【 0 1 6 3 】

[4 - シクロブチルブタン - 1 - オール (6 4)]

メタノール (4 0 m L) 中の 6 3 (6 . 9 g 、 3 2 . 5 m m o l) の溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 0 9 m g 、 1 . 6 2 m m o l) を加えた。混合物を 3 時間還流し、その後 5 0 で 1 6 時間攪拌した。メタノールのほとんどを減圧下で除去した。残渣に水 (2 0 m L) を加え、混合物をヘキサン (4 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、6 4 (4 . 1 g 、 9 8 %) を油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 4.56 (s , 1 H) , 3.64 (t , J = 6.7 H z , 2 H) , 2.24 (p , J = 7.8 H z , 1 H) , 2.06 - 1.95 (m , 2 H) , 1.88 - 1.71 (m , 2 H) , 1.60 - 1.51 (m , 4 H) , 1.38 (q , J = 7.4 H z , 2 H) , 1.31 - 1.17 (m , 2 H) .

20

【 0 1 6 4 】

[4 - シクロブチルブチルメタンスルホネート (6 5)]

6 4 (4 . 1 g 、 3 2 . 0 m m o l) およびトリエチルアミン (4 . 3 7 g 、 4 3 . 2 m m o l) を DCM (6 0 m L) に溶解し、0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (4 . 9 4 g 、 4 3 . 2 m m o l) を攪拌した溶液に滴下した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、0 . 5 N の HCl 水溶液でクエンチした。2 5 m l のヘキサンを加えた。有機相を分離して蒸発させた。残渣油および上記水相を合わせ、ヘキサン (3 × 5 0 m L) で抽出した。その後、有機層を H_2O 、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 5 (6 . 2 3 g 、 9 4 %) をオレンジ色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 4.21 (t , J = 6.6 H z , 2 H) , 3.00 (s , 3 H) , 2.25 (p , J = 7.8 H z , 1 H) , 2.08 - 1.97 (m , 2 H) , 1.88 - 1.68 (m , 4 H) , 1.57 (td , J = 8.7 , 2.5 H z , 2 H) , 1.45 - 1.36 (m , 2 H) , 1.34 - 1.20 (m , 2 H) .

30

【 0 1 6 5 】

[3 - ((4 - シクロブチルブチル) チオ) プロパン - 1 - オール (6 6)]

窒素下で、アセトン (1 5 0 m L) 中の 6 5 (6 . 2 3 g 、 3 0 . 2 m m o l) および 3 - メルカプトプロパン - 1 - オール (5 . 5 7 g 、 6 0 . 4 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (1 0 . 4 g 、 7 5 . 5 m m o l) を加えた。懸濁液混合物を 3 0 で 1 8 時間攪拌した。TLCによりSMが消費されたことが示された。混合物を蒸発させ、残渣を水とヘキサンに分けた。ヘキサン相を 1 N 水酸化ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発性物質を真空下で除去して、6 6 (6 . 0 g 、 9 8 %) を油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) 3.75 (d , J = 6.0 H z , 2 H) , 2.63 (t , J = 7.0 H z , 2 H) , 2.56 - 2.45 (m , 2 H) , 2.24 (p , J = 7.8 H z , 1 H) , 2.08 - 1.93 (m , 2 H) , 1.93 - 1.68 (m , 5 H) , 1.63 - 1.47 (m , 4 H) , 1.45 - 1.35 (m , 2 H) , 1.28 (t dd , J = 12.4 , 6.5 , 3.5 H z , 2 H) . MS: m/z 203.1460 (M+H)⁺.

40

【 0 1 6 6 】

[3 - ((4 - シクロブチルブチル) スルホニル) プロパン - 1 - オール (6 0)]

AcOH (1 2 0 m L) 中の 6 6 (6 . 0 g 、 2 9 . 7 m m o l) の溶液に、3 0 % H_2O_2 (2 7 . 3 m l 、 2 6 7 m m o l) を加えた。溶液を室温で 2 0 時間攪拌した。減

50

圧下50で溶媒を蒸発させた。残渣油をDCM及び飽和NaHCO₃で処理した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて白色の固体が残った。固体をヘキサン(3×35mL)で洗浄して、60(5.77g、83%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.24 (h, J = 7.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 5H), 1.69 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.30 (m, 3H). MS: m/z 235.1361 (M+H)⁺.

【0167】

[ビス(3-(4-シクロブチルブチル)スルホニル)プロピル)ジイソプロピルホスホルアミダイト(67)]

1,1-ジクロロ-N,N-ジイソプロピルホスファンアミン(1.0g、4.95mmol)を、N₂下、0でTHF(5mL)中に加えた。トリエチルアミン(1.05g、10.4mmol)を加えた。その後、THF(6mL)中の60(2.32g、9.90mmol)の溶液を、シリンジで攪拌しながら加えた。室温で3時間攪拌を続けた。反応混合物を濾過した。固体をTHFで洗浄した。濾液を蒸発させて、67(2.94g、99%)を薄オレンジ色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 3.85 - 3.64 (m, 4H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.24 (h, J = 7.7 Hz, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 6H), 1.93 - 1.73 (m, 10H), 1.57 (td, J = 8.7, 2.5 Hz, 4H), 1.44 - 1.23 (m, 8H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 12H). ¹³C NMR(101 MHz, Chloroform-d) 61.45, 61.27, 52.96 (2C), 49.74 (2C), 43.00, 42.88, 36.28 (2C), 35.63 (2C), 28.25 (4C), 26.11 (2C), 25.59, 24.67, 24.59 (2C), 23.96, 23.89, 21.87 (2C), 18.40 (2C). ³¹P NMR(162 MHz, Chloroform-d) 147.14. MS: m/z 598.3358 (M+H)⁺.

【0168】

[ビス(3-(4-シクロブチルブチル)スルホニル)プロピル)((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ホスフェート(115)]

67(300mg、0.502mmol)をN₂下、THF(10mL)中に加えた。1H-テトラゾール(1.67mL、0.45Mのアセトニトリル溶液、0.753mmol)を加えた。その後、1-(2R,3R,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(131mg、0.502mmol)を0で加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を0に冷却した。2-ヒドロペルオキシ-2-メチルプロパン(5.5Mのノナン溶液、0.55mL、3.01mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した。DCM(5mL)および10%Na₂SO₃水溶液(6mL)を加え、抽出した。有機相を分離した。水相をDCMで洗浄した。有機相を飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させて無色の油が残った。それを分取TLCプレート(DCM/MeOH(100:5.5))によって精製して、115(58mg、15%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) 9.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 11.1, 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.12 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 2.33 - 2.12 (m, 8H), 2.03 (dtd, J = 11.3, 7.7, 7.3, 2.9 Hz, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 8H), 1.58 (qd, J = 8.8, 2.4 Hz, 4H), 1.48 - 1.30 (m, 11H). ³¹P NMR(162 MHz, Chloroform-d) -1.35. MS: m/z 773.2905 (M+H)⁺, 771.2777 (M-H)⁻. HPLC: 96.14%.

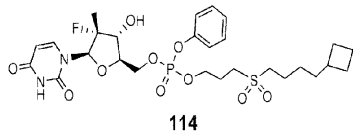
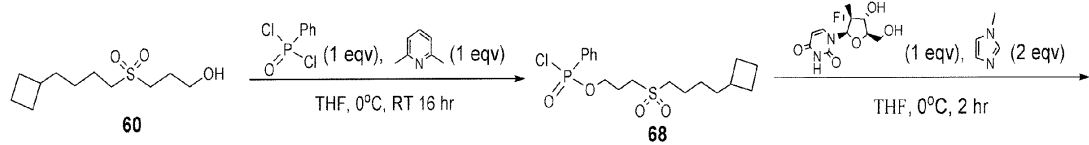
【0169】

[実施例11.3-(4-シクロブチルブチル)スルホニル)プロピル((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)

-イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)フェニルホスフェート(114)]

【化58】

スキーム9



【0170】

[3 - ((4 - シクロブチルブチル)スルホニル)プロピルフェニル(S) - ホスホロクオリデート(68)]

THF (5 mL) 中のフェニルホスホロジクオリデート (300 mg、1.42 mmol) の冷却 (0) 溶液に、THF (2 mL) 中の60 (340 mg、1.45 mmol) の溶液をゆっくりと加え、続いてTHF (1 mL) 中の2,6-ルチジン (152 mg、1.42 mmol) を10分以内にシリンジで滴下した。0 で5分間攪拌した後、冷却浴を取り外した。室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体をTHFで洗浄した。濾液を蒸発させて、粗生成物68 (0.58 g、100%) が無色の油として残った。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 4.49 (dt, J = 8.5, 5.9 Hz, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.36 (ddt, J = 10.9, 5.9, 1.6 Hz, 2H), 2.24 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-d) -0.39.

【0171】

[3 - ((4 - シクロブチルブチル)スルホニル)プロピル((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1(2H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)フェニルホスフェート(114)]

THF (10 mL) 中の1 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (369 mg、1.42 mmol) の懸濁液に、0 で1 - メチル - 1H - イミダゾール (233 mg、2.84 mmol) を加え、続いてTHF (6 mL) 中の68 (580 mg、1.42 mmol) の溶液を滴下した。0 で2時間攪拌した。冷却浴を取り外し、混合物を室温で5分間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液 (3 mL) によりクエンチさせた。THFのほとんどを減圧下で除去した。残渣をEtOAc/水で処理した。有機相をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させて、0.78 gの無色の粘着性油が残った。それをDCMに溶解し、2回の分取TLCプレート (20 cm x 20 cmサイズ、1000 μm厚、DCM/MeOH (100:5)) によって精製して、0.34 gの固体泡を得た。それをDCMに溶解し、1回の分取TLCプレート (20 cm x 20 cmサイズ、1000 μm厚、EtOAc/DCM (3:1)) によって2回目の精製をして、0.31 gの無色のゴムを得た。それをDCMに溶解し、4回の分取TLCプレート (20 cm x 20 cmサイズ、250 μm厚、EtOAc/DCM (3:1)) によって3回目の精製をして、280 mgの無色のゴムを得た。TLCによりまだ純粋ではないことが示された。それをDCMに溶解し、4回の分

10

20

30

40

50

取 T L C (2 0 c m × 2 0 c m サイズ、 2 5 0 μ m 厚、 E t O A c / D C M (3 : 1))
 によって 4 回目の精製をして、 1 2 6 (2 5 2 m g、 2 8 %) を白色の固体として得た。 ¹
 H N M R (4 9 9 M H z、 C h l o r o f o r m - d) 9.24 (s、 1 H)、 7.51 - 7.28 (m、 3 H)、 7.22 (t、
 J = 7.3 H z、 3 H)、 6.12 (s、 1 H)、 5.63 (t、 J = 7.8 H z、 1 H)、 4.59 (t、 J = 9.1 H z、 1 H)、
 4.49 (d d d、 J = 11.7、 7.3、 3.5 H z、 1 H)、 4.36 (d q、 J = 12.8、 5.8 H z、 2 H)、 4.12 (d、
 J = 9.1 H z、 1 H)、 3.92 (s、 1 H)、 3.54 (d d、 J = 31.6、 8.8 H z、 1 H)、 3.05 (t、 J = 7.9
 H z、 2 H)、 2.94 (t、 J = 8.1 H z、 2 H)、 2.25 (h、 J = 8.0、 7.4 H z、 3 H)、 2.09 - 1.96 (m、
 2 H)、 1.90 - 1.74 (m、 5 H)、 1.65 - 1.50 (m、 2 H)、 1.37 (d、 J = 23.3 H z、 6 H)。 ³¹P
 N M R (2 0 2 M H z、 C h l o r o f o r m - d) -6.39、 -6.49。 M S m / z 633.2038 (M + H) +、 631
 .1923 (M - H) -。 H P L C : 96.33%.

10

【 0 1 7 2 】

[実施例 1 2 . プロドラッグの抗ウイルス活性]

[H S V - 1、 H S V - 2、 C M V および V Z V のスクリーニングアッセイ]

細胞

ヒト包皮線維芽 (H F F) 細胞は、ヒト包皮組織から調製された。組織を臨床培地で 4
 4 時間インキュベートした後、リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) に入れて赤血球を除去
 し、トリプシン / E D T A 溶液において再懸濁した。組織懸濁液を 3 7 ° C でインキュベ
 ートし、穏やかに撹拌して細胞を分散させ、遠心分離によって収集した。細胞を 4 m l の臨
 床培地に再懸濁し、フラスコに入れ、加湿された C O 2 インキュベーター内で 3 7 ° C
 2 4 時間インキュベートした。次に、培地を新しい臨床培地と交換し、コンフルエントな単層
 (confluent monolayer) が形成されるまで細胞増殖を毎日モニタした。次に、 H F F
 細胞を、 1 0 % F B S および抗生物質を添加したアール塩 (Earl's salts) を含む M E M
 の標準増殖培地で連続継代して増殖させた。細胞を日常的に継代し、継代 1 0 以下でアッ
 セイに使用した。

20

【 0 1 7 3 】

一次細胞変性効果 (C P E) 還元アッセイ

低継代 (3 - 1 0) H F F 細胞をトリプシン処理し、カウントし、 1 0 % F B S を添加
 した 0 . 1 m l の M E M 中の 9 6 ウェル組織培養プレートに播種した。次に、細胞を 3 7 ° C
 で 2 4 時間インキュベートした。そして、培地を除去し、 2 % F B S を含む 1 0 0 μ l
 の M E M を、プレートの最初の行 (first row) を除くすべてのウェルに添加した。プレ
 ートの最初の行では、試験化合物を含む 1 2 5 μ l の培地を 3 つのウェルに加えた。培地単
 体を、細胞およびウイルス対照ウェルの両方に加えた。次に、ウェルの最初の行の薬剤を
 残りの部分全体で 1 : 5 に段階的に希釈した。次に、プレートを 6 0 分間インキュベ
 ートし、 1 0 0 μ l の M E M を用いた細胞対照ウェルを除いて、 1 0 0 μ l のウイルス懸濁液
 を各ウェルに加えた。次に、プレートを 3 7 ° C、 C O 2 インキュベーター内で H S V - 1
 および H S V - 2 の場合は 3 日間、 V Z V の場合は 1 0 日間、 C M V の場合は 1 4 日間イ
 ンキュベートした。インキュベーション期間後、培地を吸引し、細胞をホルマリン中のク
 リスタルバイオレットで 4 時間染色した。次に、染料を取り除き、余分な染料がすべて取
 り除かれるまでプレートをすすいだ。プレートを 2 4 時間乾燥させ、 BioTek Multiplate
 Autoreader を使用して各行の C P E の量を決定した。 E C 5 0 および C C 5 0 値は、コン
 ピュータープログラムを使用して薬物処理細胞と未処理細胞を比較することによって決定
 された。

30

40

【 0 1 7 4 】

50

【表 1】

表 1. プロドラッグの *in vitro* 抗ウイルス活性。EC₅₀は、ウイルスの細胞変性効果 (CPE) を 50% 減少させる、 μ M 単位の試験薬濃度である。TI は、EC₅₀/CC₅₀に由来する治療指数である。

試験化合物 番号	EC50 および TI	HSV1 E377	HSV2 G	hCMV1 AD169	hCMV2 GDGRK17	mCMV Smith	VZV Ellen
120	EC50 TI	0.07 149	0.01 >3950	0.008 74	<0.0003 >2772	<0.0003 >3125	0.02 25
121	EC50 TI	0.01 1159	0.01 498	<0.01 >19	<0.0003 >2753	<0.0003 >3125	0.01 23
122	EC50 TI	0.02 469	0.14 >14	<0.01 >19	<0.0003 >2209	<0.0003 >3125	0.007 31
110	EC50 TI	0.16 >313	0.04 >1250	0.01 184	<0.0003 >3125	<0.0003 2213	0.01 225
123	EC50 TI	<0.05 ^a >142 ^a		<0.05 >5			
124	EC50 TI	>150 1		>150 1			
125	EC50 TI			132 >1			
118	EC50 TI	0.63 128		0.23 198			
119	EC50 TI			>30 <3			
対照 アシクロビル (Acy) または ガンシクロビル (Gan)	対照 EC50 TI	Acy. 0.96 >156	Acy. 0.38 >395	Gan. 1.63 >92	Gan. 0.15 >1030	Gan. 0.17 >882	Acy. 3.24 >46

HSV1 は単純ヘルペスウイルス 1、HSV2 は単純ヘルペスウイルス 2、hCMV はヒトサイトメガロウイルス、mCMV はマウスサイトメガロウイルス、VZV は水痘帯状ヘルペスウイルスである。

(a) 使用した HSV1 株は DM2. 1 であった。

【0175】

[mCMV 感染マウスにおける化合物 122 の抗ウイルス効果]

【0176】

インビボでの有効性研究のために、5 mg / kg および 15 mg / kg (n = 8 / グループ) で化合物 122 を Balb / c マウスに対して 1 日 2 回 4 日間 PO 投与した。投与の 1 日前に、Balb / c マウスに対して mCMV 株 K181 によるウイルス投与が行われた。第 2 の研究では、同じ手順が使用されたが、経口投与量は 0.5 mg / kg および 1.5 mg / kg とした。この研究の対照には、ピヒクル群 (0.5% CMC) およびガンシクロビル (GCV) 群 (n = 4、25 mg / kg bid IP) が含まれる。研究の最終段階で、マウスを殺し、脾臓および肝臓を採取し、-80 で保存したルイジアナ州立大学 (ロング・カルダン (パトンルージュ (LA))) に組織を送り、mCMV 感染に対する肝臓または脾臓の力価 (titers) を評価した。結果を図 1 ~ 4 に示す。

【0177】

HFF 細胞での追加の研究は、化合物 120、121、および 122 を使用した米国特許出願公開第 2011 / 0263535 号明細書に概説されている手順を使用して実行された。対照薬としてガンシクロビルを使用して、HFF 細胞で各化合物をヒトサイトメガ

ロウイルス株 A D 1 6 9 に対して試験した。結果を表 2 に示す。

【 0 1 7 8 】

【表 2】

表 2

化合物	EC ₉₀ μM	治療指数 EC ₉₀ /HFF 50%細胞毒性
ガンシクロビル	>150	1
120	< 0.02	>37
121	< 0.02	>15
122	< 0.02	>13

10

【 0 1 7 9 】

特定の実施形態の前述の説明は、本質的に単なる例示であり、本発明の範囲、その適用、または使用を限定することを決して意図するものではなく、もちろん変化する可能性がある。本発明は、本明細書に含まれる非限定的な定義および用語に関連して説明される。これらの定義および用語は、本発明の範囲または実施に対する制限として機能するようには意図されていないが、例示および説明の目的でのみ提示されている。プロセスまたは組成物は、個々のステップの順序として、または特定の材料を使用して説明されるが、ステップまたは材料は、本発明の説明が、当業者により容易に理解できるように多くの方法で配置された複数の部分またはステップを含み得るように交換可能であり得ることが理解される。

20

【 0 1 8 0 】

「第 1」、「第 2」、「第 3」などの用語は、本明細書では様々な要素、構成要素、領域、層、および/またはセクションを説明するために使用され得るが、これらの要素、構成要素、領域、層、および/またはセクションは、これらの用語によって制限されるべきではない。これらの用語は、1つの要素、構成要素、領域、層、またはセクションを別の要素、構成要素、領域、層、またはセクションから区別するためにのみ使用される。したがって、以下で説明する「第 1の要素」、「構成要素」、「領域」、「層」、または「セクション」は、本発明の教示から逸脱することなく、第 2の(または他の)要素、構成要素、領域、層、またはセクションと呼ぶことができる。

30

【 0 1 8 1 】

本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図するものではない。本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、内容が他に明確に示さない限り、「少なくとも1つ」を含む複数形を含むことを意図する。「または」は「および/また」を意味する。本明細書で使用される場合、「および/または」という用語は、関連するリスト化されたアイテムの1つまたは複数のありとあらゆる組み合わせを含む。本明細書で使用される場合、「構成され (comprises)」、「および/または」構成されている (comprising) または「含む (includes)」、「および/または」含んでいる (including) という用語は、明示されている特徴、部位、整数、ステップ、操作、要素および/または構成要素の存在を特定しているが、その一方で、1または複数の他の特徴、部位、整数、ステップ、操作、要素、構成要素、および/またはそれらのグループの存在または追加を排除するものではない。「またはその組み合わせ」という用語は、前述の要素の少なくとも1つを含む組み合わせを意味する。

40

【 0 1 8 2 】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての用語(技術用語および科学用語を含む)は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。さらに、一般的に使用される辞書で定義されている用語は、関連技術および本開

50

示の文脈におけるそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、明示的に定義されていない限り、理想化されたまたは過度に形式的な意味では解釈されないことが理解される。

【0183】

プロドラッグの特定の実施形態が本明細書に記載されている。本開示のプロドラッグは、異なる形態で具体化され得るものであり、本開示に記載された特定の実施形態に限定されると解釈されるべきではないことを理解されたい。

【0184】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての用語（技術用語および科学用語を含む）は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。さらに、一般的に使用される辞書で定義されている用語は、関連技術および本開示の文脈におけるそれらの意味と一致する意味を有すると解釈されるべきであり、明示的に定義されていない限り、理想化されたまたは過度に形式的な意味では解釈されないことが理解される。

【0185】

本明細書に示され、説明されたものに加えて、本発明の様々な修正が、上記の説明の当業者には明らかであろう。このような変更は、添付の特許請求の範囲内に含まれる。

【0186】

特に明記しない限り、すべての試薬は当技術分野で知られている供給源から入手可能であることが理解される。

【0187】

本明細書に記載されている特許、刊行物、および出願は、本発明が関係する当業者のレベルを示している。これらの特許、刊行物、および出願は、個々の特許、刊行物、または出願が参照により本明細書に具体的かつ個別に組み込まれた場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0188】

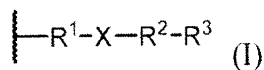
前述の説明は、本発明の特定の実施形態を例示するものであるが、その実施を制限することを意味するものではない。

なお、本発明は実施の態様として以下の内容を含む。

〔態様1〕

式(I)による構造を有するキャップに共有結合した治療剤を含むプロドラッグ。

【化59】



〔式中、

R^1 は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C2 - C6アルキル、C2 - C6アルケニル、またはC2 - C6アルキニルであり；

Xは、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり；

R^2 は、分岐鎖または直鎖の、置換または非置換の、C4 - C20アルキル、C4 - C20アルケニル、またはC4 - C20アルキニルであり；および

R^3 は、 $-\text{H}$ 、C3 - C5シクロアルキル、C3 - C5シクロヘテロアルキル、 $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ 、または置換もしくは非置換のフェニルである]

〔態様2〕

態様1に記載のプロドラッグであって、

R^3 がC3 - C4シクロヘテロアルキルである場合、ヘテロ原子は酸素であり；または、 R^3 が $-\text{H}$ である場合、 R^2 は、分岐鎖もしくは直鎖の、C4 - C16アルキル、C4 -

10

20

30

40

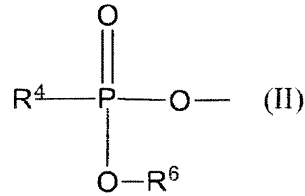
50

C 1 6 アルケニル、もしくは C 4 - C 1 6 アルキニル；分岐鎖の、C 1 7 アルキル、C 1 7 アルケニル、もしくは C 1 7 アルキニル；または分岐鎖もしくは直鎖の、C 1 8 - C 2 0 アルキル、C 1 8 - C 2 0 アルケニル、もしくは C 1 8 - C 2 0 アルキニルから選択される、プロドラッグ。

〔態様 3〕

態様 1 に記載のプロドラッグであって、前記治療剤が式 (I I) による構造を有するプロドラッグ。

【化 6 0】

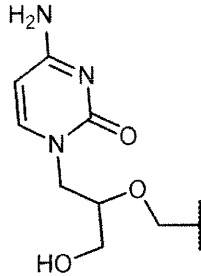


10

〔式中、

R⁴は、-COOR⁵および以下の式：

【化 6 1】



20

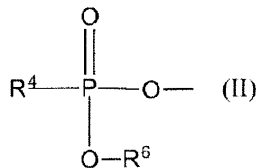
30

からなる群から選択され、ここで、R⁵は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは直鎖の、C 1 - C 4 アルキルであり、および R⁶は、Hまたは -R¹-X-R²-R³ (式 (I)) である]

〔態様 4〕

態様 1 に記載のプロドラッグであって、前記治療剤が式 (I I) による構造を有するプロドラッグ。

【化 6 2】



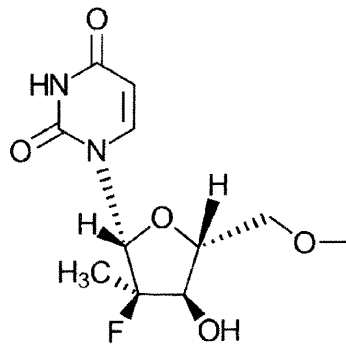
40

〔式中、

R⁴は以下の式であり、および

50

【化 6 3】



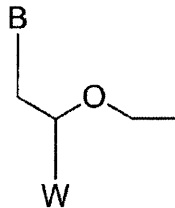
10

R⁶は、H、置換もしくは非置換の、環上に4～6個の原子を有する複素環、置換もしくは非置換のフェニル、または - R¹X R²R³ (式 (I)) である]

〔態様 5〕

態様 1 に記載のプロドラッグであって、R⁴は以下の式であり；

【化 6 4】



20

〔式中、B = A および W = CH₂OH および前記治療剤が (S) - HPMPA であり；

または、B = A および W = H および前記治療剤が PMEA であり；

または、B = DAP および W = CH₃ および前記治療剤が (R) - PMPDAP であり；

または、B = A および W = CH₂F および前記治療剤が (S) - FPMPA であり；

30

または、B = DAP および W = CH₂F および前記治療剤が (S) - FPMPDAP であり；

または、B = G および W = CH₂F および前記治療剤が (S) - FPMPG であり；

または、B = DAP および W = CH₂F および前記治療剤が (R) - FPMPDAP であり；

または、B = G および W = CH₂F および前記治療剤が (R) - FPMPG であり；

または、B = 7 - deaza - G および W = H および前記治療剤が 7 - deaza - PMEG であり；

または、B = 8 - aza - G および W = H および前記治療剤が PME - 8 - aza - G であり；

40

または、B = 8 - aza - G および W = CH₃ および前記治療剤が (R) - PMP - 8 - aza - G であり；

または、B = DAPy および W = H および前記治療剤が PMEO - DAPy であり；

または、B = DAPy および W = CH₃ である]

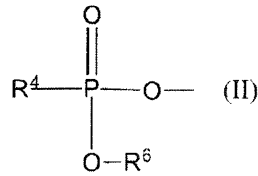
R⁶は、H、置換もしくは非置換の、環上に4～6個の原子を有する複素環、置換もしくは非置換のフェニル、または - R¹X R²R³ (式 (I)) である、プロドラッグ。

〔態様 6〕

態様 1 に記載のプロドラッグであって、前記治療剤が式 (II) による構造を有するプロドラッグ。

50

【化 6 5】



〔式中、 R^4 は $-\text{COOR}^5$ であり、ここで、 R^5 は、Hまたは置換もしくは非置換の、分岐鎖もしくは直鎖の、 $\text{C}1 - \text{C}4$ アルキル基であり；および R^6 は、H、置換もしくは非置換の、環上に4～6個の原子を有する複素環、置換もしくは非置換のフェニル、または $-\text{R}^1\text{XR}^2\text{R}^3$ (式(I))である〕

10

〔態様7〕

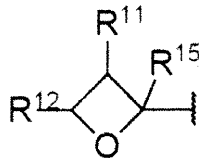
態様1～6のいずれか一つに記載のプロドラッグであって、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、オキサタン-2-イル、2-トリフルオロメチルシクロプロパン-1-イル、1-トリフルオロメチルシクロプロパン-1-イル、 $-\text{CF}_3$ 、3-メチル-オキサタン-1-イルおよび3-エチル-3-メチル-オキサタン-1-イルである、プロドラッグ。

〔態様8〕

態様1～6のいずれか一つに記載のプロドラッグであって、 R^3 は、式(III)または式(IV)による構造を有する基である、プロドラッグ。

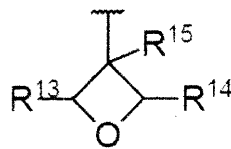
20

【化 6 6】



(III) または

30



(IV)

〔式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、独立して、($\text{C}1 - \text{C}12$)アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、または $-\text{H}$ から選択される〕

〔態様9〕

態様1～6のいずれか一つに記載のプロドラッグであって、 R^2 は、直鎖の、 $\text{C}4 - \text{C}20$ アルキル、 $\text{C}4 - \text{C}20$ アルケニル、または $\text{C}4 - \text{C}20$ アルキニルである、プロドラッグ。

40

〔態様10〕

態様1～6のいずれか一つに記載のプロドラッグであって、 R^3 はシクロプロピルであり、 R^2 は $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2-$ であり、 X は SO_2 であり、および R^1 は $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$ である、プロドラッグ。

〔態様11〕

対象の疾病または症状を治療する方法であって、望ましくない感染性病原体、癌、またはそれらの組み合わせを患う、または患うリスクのある対象に対して、態様1～6のいずれ

50

か一つに記載のプロドラッグを投与する工程を含み疾病または症状、前記プロドラッグが治療有効量投与される方法。

〔態様 1 2〕

態様 1 1に記載の方法であって、前記治療有効量が、1日あたりキログラムあたり0.5~500ミリグラムである、方法。

〔態様 1 3〕

態様 1 1または 1 2に記載の方法であって、前記感染性病原体がヘルペスウイルス(任意でエプスタインバーウイルス)、またはサイトメガロウイルスである、方法。

〔態様 1 4〕

態様 1 ~ 6のいずれか一つに記載のプロドラッグを患者に投与する工程を含む、対象における疾病または症状の治療方法。

10

〔態様 1 5〕

態様 1 4に記載の方法であって、投与する工程が経口である、方法。

〔態様 1 6〕

態様 1 4または 1 5に記載の方法であって、前記疾病または症状が、帯状疱疹、水痘、口もしくは生殖器の水疱もしくは炎症、臓器移植後のサイトメガロウイルス感染、単核球症、または癌である、方法。

【図面】

【図 1】

【図 2】

20

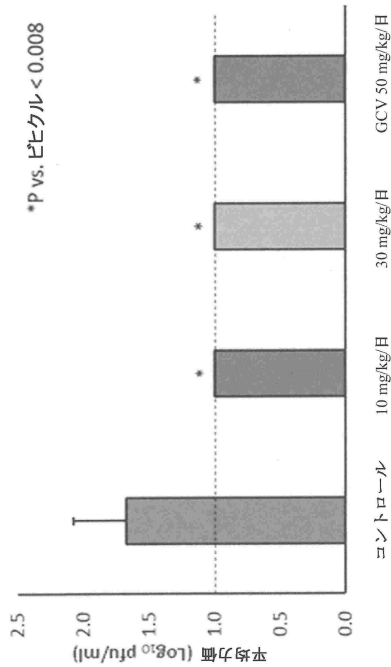


FIG. 1

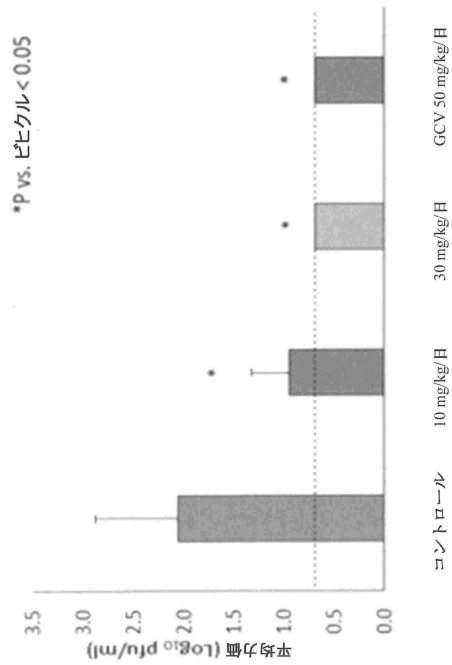


FIG. 2

30

40

50

【 3 】

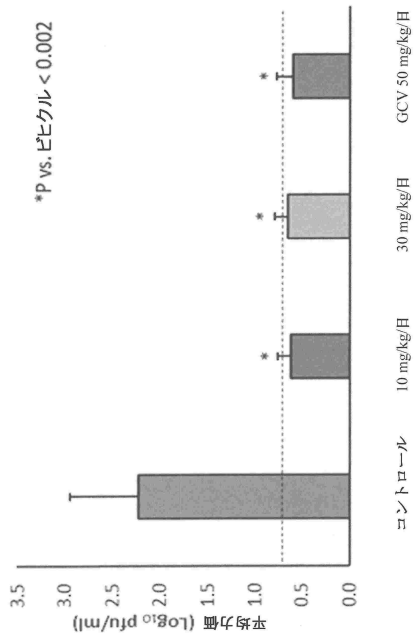


FIG. 3

【 4 】

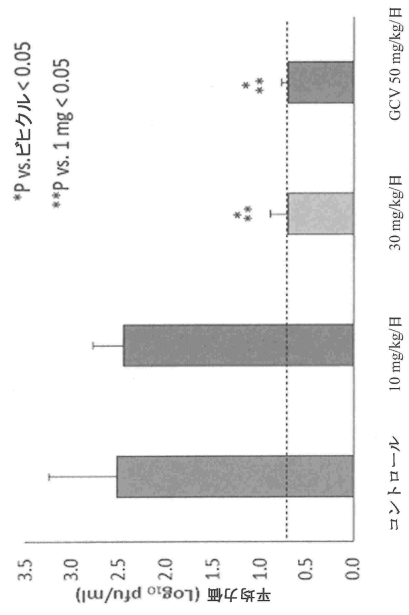


FIG. 4

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P	31/22 (2006.01)	F I	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	31/12 (2006.01)		A 6 1 P	31/12

A N

アメリカ合衆国、4 8 1 0 9 - 2 5 9 0 ミシガン州、アナーバー、ヒューロン・パークウェイ、
1 6 0 0、オフィス・オブ・テクノロジー・トランスファー、セカンド・フロア

(74)代理人 110003007

弁理士法人謝国際特許商標事務所

(74)代理人 100087941

弁理士 杉本 修司

(74)代理人 100112829

弁理士 堤 健郎

(74)代理人 100142608

弁理士 小林 由佳

(74)代理人 100154771

弁理士 中田 健一

(74)代理人 100155963

弁理士 金子 大輔

(74)代理人 100150566

弁理士 谷口 洋樹

(74)代理人 100213470

弁理士 中尾 真二

(74)代理人 100220489

弁理士 笹沼 崇

(72)発明者 リпка・エルケ・ディー

アメリカ合衆国、ミシガン州 4 8 1 0 8 , アナーバー , アヴィス ドライブ 5 4 0

(72)発明者 サイモン・エリック

アメリカ合衆国、ミシガン州 4 8 1 1 8 , チェルシー , ウォータールー ロード 1 4 1 4 5

(72)発明者 ホワイト・アンディ・ディー

アメリカ合衆国、ミシガン州 4 8 1 6 9 , ピンクニー , ウェスト スプリットストーン 1 0 6 0 8

(72)発明者 ハッチングス・キム・エム

アメリカ合衆国、ミシガン州 4 8 1 3 0 , デクスター , ブルーバード コート 4 7 1 7

(72)発明者 ガン・シンミン

アメリカ合衆国、ミシガン州 4 8 1 0 4 , アナーバー , メドサイド ドライブ 1 8 3 0

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献 特表2000-515113(JP,A)

特表2006-520359(JP,A)

特表平10-508858(JP,A)

米国特許出願公開第2006/0111276(US,A1)

国際公開第2005/080406(WO,A2)

米国特許出願公開第2014/0288025(US,A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)