

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-535261

(P2015-535261A)

(43) 公表日 平成27年12月10日(2015.12.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07H 19/06</b> (2006.01)	C07H 19/06	4C057
<b>A61P 31/18</b> (2006.01)	A61P 31/18	4C084
<b>A61P 31/20</b> (2006.01)	A61P 31/20	4C086
<b>A61P 31/14</b> (2006.01)	A61P 31/14	
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00	121

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-539919 (P2015-539919)	(71) 出願人	515114360 コクリスタル ファーマ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国, ジョージア州 30084, タッカ, モントリオール ロード 1860
(86) (22) 出願日	平成25年10月29日 (2013.10.29)	(71) 出願人	509304896 エモリー ユニバーシティ アメリカ合衆国, ジョージア州 30322, アトランタ, 4階, エヌイー, クリフトン ロード 1599, オフィス オブ テクノロジー トランスファー
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月29日 (2015.6.29)	(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/067309		
(87) 國際公開番号	W02014/070771		
(87) 國際公開日	平成26年5月8日 (2014.5.8)		
(31) 優先権主張番号	61/719,696		
(32) 優先日	平成24年10月29日 (2012.10.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/763,534		
(32) 優先日	平成25年2月12日 (2013.2.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ウイルス感染及び癌の治療のためのピリミジンヌクレオチド及びその一リン酸プロドラッグ

## (57) 【要約】

【課題】本発明は、ヒト患者または他の動物宿主における、癌及びウイルス感染、特に、HIV、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2)、デング熱ウイルス、黄熱病、またはHBVを治療するまたは予防するための化合物、組成物、及び方法を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明は、N4-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体を調製し、これを治療上適切なヌクレオチドプロドラッグに変換し、治療上関連する濃度で、対応するヌクレオチド三リン酸を逆転写酵素及びポリメラーゼに最終的に送達する方法を提供する。

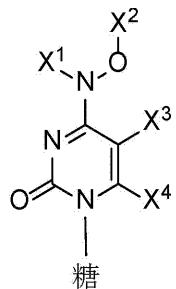
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I )

## 【化 1】



10

( I )

の化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグであって、  
式中、

X<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、  
C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、COR<sup>1</sup>、またはCOOR<sup>1</sup> であり、

X<sup>2</sup> は、水素、COR<sup>1</sup>、またはCOOR<sup>1</sup> であり、

R<sup>1</sup> はそれぞれ、独立して、CH<sub>2</sub>-O(CO)-X<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>-O(CO)O-X<sup>5</sup>  
、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、

前記置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

X<sup>5</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

X<sup>3</sup> 及びX<sup>4</sup> はそれぞれ、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、アルキルアリール、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、OH、SH、CN、またはNO<sub>2</sub> である、前記化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグ。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> はそれぞれ、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

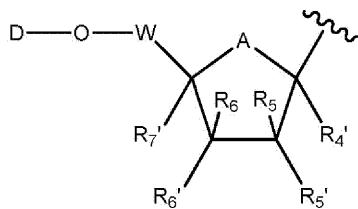
## 【請求項 3】

糖は、一般式 ( II )

40

50

## 【化2】



( I I )

のリボースまたは改質リボースであり、  
式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、前述で定義される通りであり、

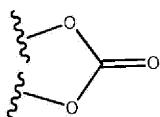
Wは、CL<sub>2</sub>またはCL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはC=CF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NH<sub>2</sub>R、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、一体となって環

## 【化3】



を形成することができ、

AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、COOHであることができず、

AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができず、

Rは、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

R<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、Rは、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項3に記載の化合物。

## 【請求項5】

R<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O

10

20

30

40

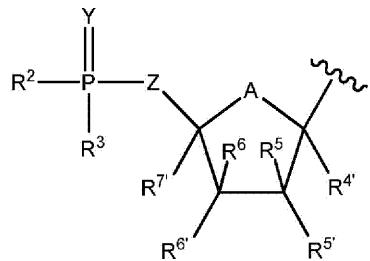
50

H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択され、Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項3に記載の化合物。

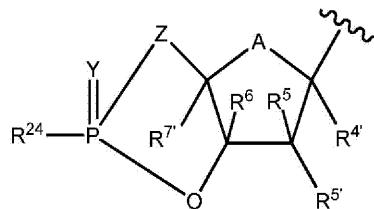
## 【請求項6】

糖は、一般式(I III)または(I V)

## 【化4】



(I III)



(I V)

のリボースまたは改質リボースであり、  
式中、

Yは、OまたはSであり、

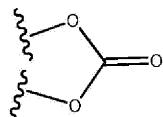
Zは、CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>OCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>SCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>O、OCL<sub>2</sub>、及びCL<sub>2</sub>NHCL<sub>2</sub>からなる群から選択され、Lは、独立して、H、F、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはC=CF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O、H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>が、一体となって環

## 【化5】



を形成することができ、

式中、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができず、且つ、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

R<sup>2～4</sup>は、OR<sup>1～5</sup>、

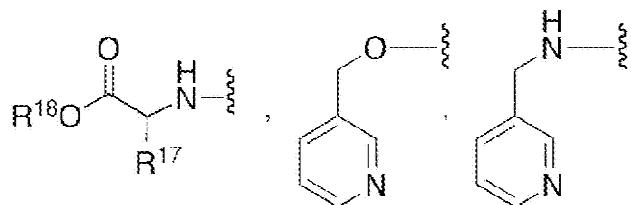
10

20

30

40

【化6】



、及び脂肪族アルコールからなる群から選択され、

R<sup>1~5</sup>は、H、Li、Na、K、フェニル、及びピリジニルからなる群から選択され、  
フェニル及びピリジニルは、(CH<sub>2</sub>)<sub>0~6</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>及び(CH<sub>2</sub>)<sub>0~6</sub>CON(R<sup>1~6</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1~3の置換基によって任意で置換され

、R<sup>1~7</sup>は、天然L-アミノ酸において生じる基、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルから選択され、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

R<sup>1~8</sup>は、H、C<sub>1~20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1~6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3~10</sub>シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1~20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1~5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1~6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3~10</sub>シクロアルキル、またはシクロアルキルによって置換されたC<sub>1~5</sub>アルキルであり

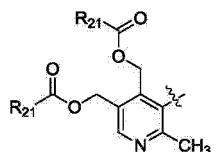
、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、以下からなる群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物：  
(a) OR<sup>8</sup>であって、R<sup>8</sup>は、H、Li、Na、K、C<sub>1~20</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>ハロアルキル、または、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、(CH<sub>2</sub>)<sub>0~6</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9~a</sup>、ハログン、C<sub>1~6</sub>ハロアルキル、-N(R<sup>9~a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アシルアミノ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1~6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9~a</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1~6</sub>アルキル、COR<sup>9~b</sup>、二トロ、シアノからなる群から独立して選択される1~3の置換基によって任意で置換されるアリール、またはヘテロアリール、及び

10

20

30

【化7】



10

20

30

40

であり、

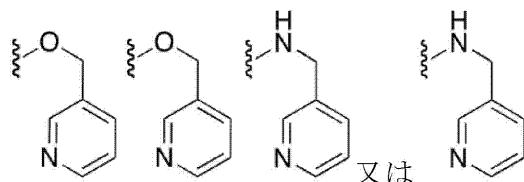
式中、R<sup>21</sup>は、以下に定義される通りであり、

R<sup>9a</sup>は、独立して、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルであり、

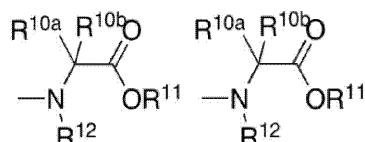
R<sup>9b</sup>は、-OR<sup>9a</sup>または-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>である、OR<sup>8</sup>

50

( b )  
【化 8】



、  
( c )  
【化 9】



10

20

30

40

50

であって、R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> は、

( i ) H、C<sub>1～10</sub> アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub> ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、及びアリール-C<sub>1～3</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基は、ヒドロキシリル、C<sub>1～10</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換される。

( i i ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> と R<sup>10c</sup> は一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( i i i ) R<sup>10a</sup> と R<sup>10b</sup> は一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり環を形成する、

( i v ) R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> はともに C<sub>1～6</sub> アルキルである、或いは、

( v ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)<sub>2</sub>、CH(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>H<sub>3</sub></sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、または C<sub>3～10</sub> シクロアルキルであり、

p は 0～2 であり、

r は 1～6 であり、

n は 4 または 5 であり、

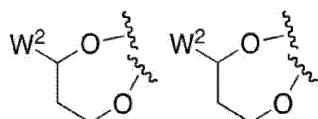
m は 0～3 であり、

R<sup>10c</sup> は、H、C<sub>1～10</sub> アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub> シクロアルキル、C<sub>3～10</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された C<sub>1～10</sub> アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub> シクロアルキル、または C<sub>3～10</sub> シクロアルキルアルキルによって置換された C<sub>1～5</sub> アルキルであり、

R<sup>10d</sup> は、H または C<sub>1～3</sub> アルキルであり、或いは、R<sup>10a</sup> または R<sup>10b</sup> 及び R<sup>10c</sup> は、一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( d ) O 連結脂質(リン脂質を含む)、N または O 連結ペプチド、O 連結コレステロール、または O 連結フィトステロール、

(e) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって環、  
【化 10】



形成することができる、式中、W<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、O R<sup>9</sup><sup>c</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup><sup>a</sup>、COR<sup>9</sup><sup>a</sup>、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキル、-N(R<sup>9</sup><sup>a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシリルアミノ、CO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup><sup>a</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>9</sup><sup>a</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup><sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、COR<sup>9</sup><sup>b</sup>、及びシアノからなる群から独立して選択される1 ~ 3の置換基によって任意で置換されるフェニルまたは単環式ヘテロアリールからなる群から選択され、  
10

a) 2つのヘテロ原子があり、一方がOである場合、他方はOまたはSであることができない、且つ、

b) 2つのヘテロ原子があり、一方がSである場合、他方はOまたはSであることができないという条件で、前記单環式ヘテロアリール及び置換された单環式ヘテロアリールは、N、O、及びSからなる群から独立して選択される1 ~ 2のヘテロ原子を有し、

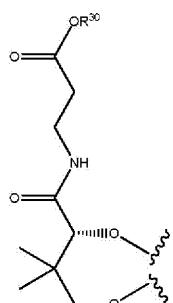
R<sup>9</sup><sup>a</sup> は、独立して、HまたはC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>9</sup><sup>b</sup> は、-OR<sup>9</sup><sup>a</sup> またはN(R<sup>9</sup><sup>a</sup>)<sub>2</sub> であり、

R<sup>9</sup><sup>c</sup> は、HまたはC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシリルである、  
20

(f) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって環、

【化 11】



30

形成することができ、式中、R<sup>3</sup><sup>0</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ <sub>2</sub> <sub>0</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>2</sub> <sub>0</sub> アルケニル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ <sub>2</sub> <sub>0</sub> アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub> ~ <sub>5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> シクロアルキル、またはC<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ <sub>5</sub> アルキルである、  
40

(g)

【化 12】

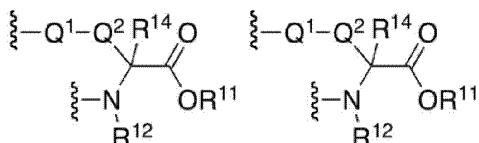


であって、R<sup>1</sup><sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> アルキル、またはC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリール部位によって置換されたC<sub>1</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>0</sub> アルキルからなる群から選択され、前記置換基は、C<sub>1</sub> ~ <sub>5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C  
50

$C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、または $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキルによって置換された $C_1 \sim C_5$  アルキルである。

(h)  $R^2$  と  $R^3$  が一体になって環、

【化13】



10

形成することができ、式中、 $R^{1 \sim 4}$  は、

(i) H、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、- $(CH_2)_rNR_2^9$ <sup>a</sup>、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、- $CH_2SH$ 、- $(CH_2)_2S(O)_pMe$ 、- $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、- $(CH_2)_mCOR^9$ <sup>b</sup>、アリール、アリール-C<sub>1~3</sub>アルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリール-C<sub>1~3</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換され、

(ii)  $R^{1 \sim 4}$  は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2$ -インドール-3-イル、- $CH_2CH_2SCH_3$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2COOH$ 、 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 、 $CH_2$ -イミダゾール-4-イル、 $CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2((4'-OH)-Ph)$ 、 $CH_2SH$ 、または $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルであり、

p は 0 ~ 2 であり、

r は 1 ~ 6 であり、

m は、0 ~ 3 であり、

Q<sup>1</sup> は、 $NR_2^9$ <sup>a</sup>、O、またはS であり、

Q<sup>2</sup> は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、アリール及びアリール-C<sub>1~3</sub>アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C<sub>1~3</sub>アルキルであり、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フルオロ、及びクロロからなる群から選択される基によって任意で置換され、

$R^{1 \sim 1}$  は、H、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、または $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリール部位によって置換された $C_1 \sim C_{10}$  アルキルであり、前記置換基は、 $C_1 \sim C_5$  アルキル、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、または $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキルアルキルによって置換された $C_1 \sim C_5$  アルキルであり、

$R^{1 \sim 2}$  は、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、或いは、 $R^{1 \sim 4}$ <sup>b</sup> 及び  $R^{1 \sim 2}$  は、一緒に  $(CH_2)_{2 \sim 4}$  であり隣接するN原子及びC原子を含む環を形成する、

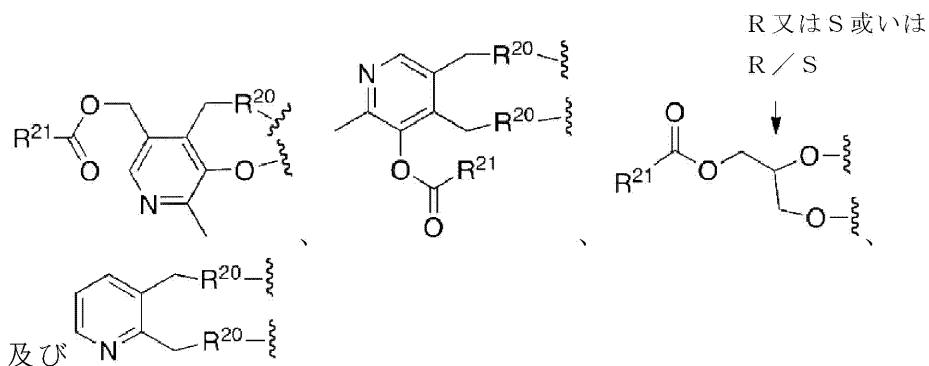
(i)  $R^2$  と  $R^3$  が一体になって、

20

30

40

## 【化14】



からなる群から選択される環を形成することができ、  
式中、R<sup>20</sup>は、OまたはNHであり、

R<sup>21</sup>は、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>1～20</sub>アルケニル、脂肪酸から誘導された炭素鎖、並びに、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルからなる群から選択され、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルである。

(j) R<sup>3</sup>が、OH、O<sup>-</sup>K<sup>+</sup>、O<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>、またはO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>である場合、R<sup>2</sup>が一リン酸エステルまたは二リン酸エステルである。

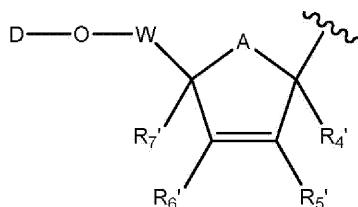
## 【請求項7】

R<sup>7'</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から独立して選択される、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項8】

糖は、一般式(V)

## 【化15】



(V)

のリボースまたは改質リボースであり、  
式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC

10

20

30

40

50

<sub>1 ~ 5</sub> アルキルであり、

Wは、C<sub>1</sub>L<sub>2</sub>またはC<sub>2</sub>L<sub>2</sub>C<sub>2</sub>L<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、請求項1~3に関連して前述で定義される通りであり、

AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>であることができず、

Rは、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1~3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

R<sup>7'</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から独立して選択され、Rは、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項8に記載の化合物。

#### 【請求項10】

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

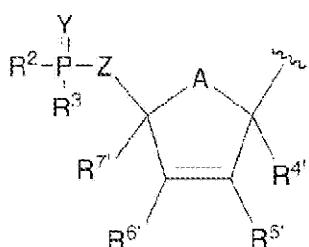
#### 【請求項11】

AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない、請求項8に記載の化合物。

#### 【請求項12】

糖は、一般式(VI)

#### 【化16】



(VI)

の改質リボースであり、

式中、

A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、請求項1~3に関連して前述で定義される通りであり、

AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNNH<sub>2</sub>、

10

20

30

40

50

O R、S R、S S R、N H R、またはN R<sub>2</sub>であることができず、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって任意で置換可能である、請求項1に記載の化合物。

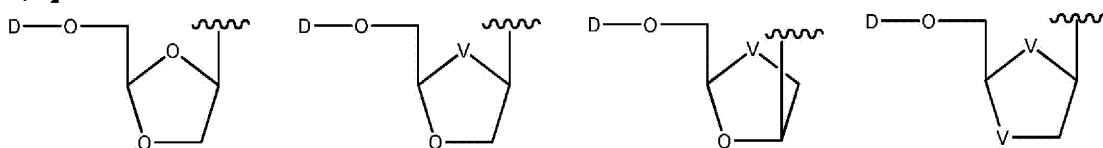
### 【請求項13】

R<sup>7</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択される、請求項12に記載の化合物。

### 【請求項14】

糖は、一般式(VIII)、(VIIII)、(IX)、及び(X)

### 【化17】



(VIII)

(VIIII)

(IX)

(X)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

Vは、個々に、SまたはSeであり、

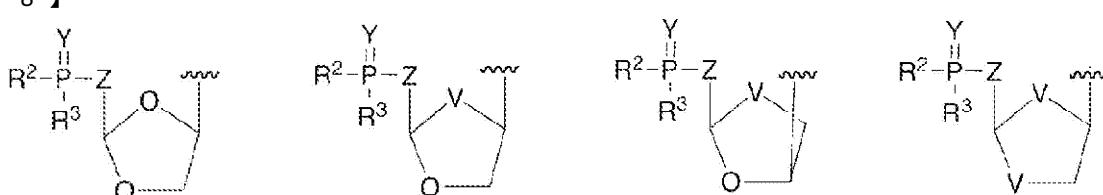
R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

Dは、Hまたはアシルであることができない、請求項1に記載の化合物。

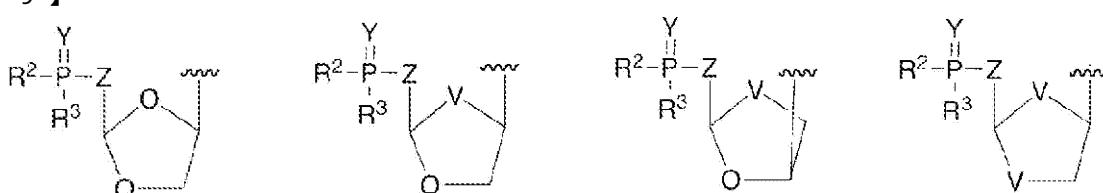
### 【請求項15】

糖は、一般式(XI)、(XIIC)、(XIICI)、及び(XIV)

### 【化18】



### 【化19】



(XI)

(XIIC)

(XIICI)

(XIV)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

式中、

10

20

30

40

50

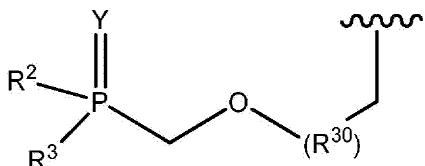
Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、及びZは、請求項1～3に関して前述で定義される通りである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項16】**

糖は、一般式(XV)

**【化20】**



10

(XV)

のホスホニルメトキシアルキルであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、且つ、

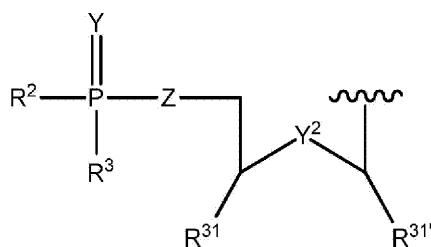
R<sup>30</sup>は、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>2～20</sub>アルキル、C<sub>2～20</sub>アルケニル、及びC<sub>2～20</sub>アルキニル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びアルキルアリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

**【請求項17】**

糖は、一般式(XVI)または(XVII)

20

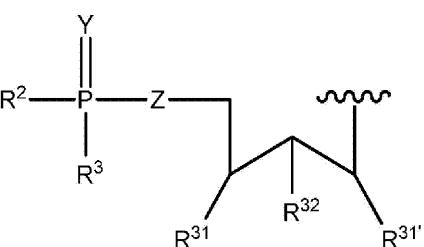
**【化21】**



(XVI)

30

(XVII)



のものであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Z、及びYは、請求項1～3において前述で定義される通りであり、

Y<sup>2</sup>は、O、S、Se、またはNRであり、

Zは、独立して、C<sub>1～C6</sub>アルキル、C<sub>2～C6</sub>アルケニル、C<sub>2～C6</sub>アルキニル、C<sub>3～C6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

R<sup>31</sup>、R<sup>31'</sup>、及びR<sup>32</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、またはCH<sub>2</sub>OR<sup>33</sup>であり、

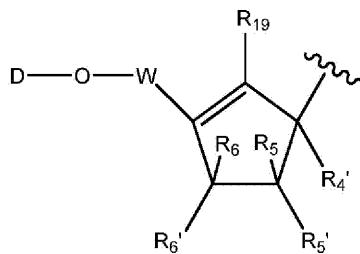
40

R<sup>33</sup>は、HまたはC<sub>1～C6</sub>アシルである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項18】**

糖は、一般式(XVIII)

## 【化22】



(XVII)

10

の改質リボースであり、

式中、

D、W、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>'は、請求項1～3において前述で定義される通りであり、

R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>19</sup>がHであるとき、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項19】

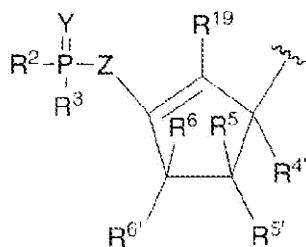
R<sup>6</sup>'は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項20】

糖は、一般式(XIX)

## 【化23】

30



(XIX)

40

の改質リボースであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>6'</sup>は、請求項1～3において前述で定義される通りであり、

R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、且つ、

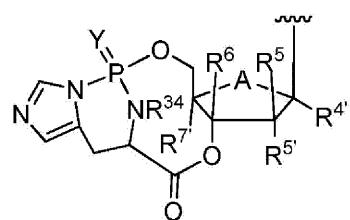
Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって任意で置換可能である、請求項1に記載の化合物。

50

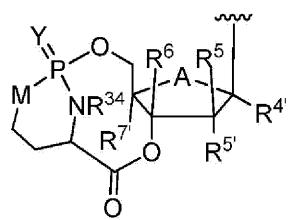
## 【請求項 2 1】

糖は、式(XX)、(XXI)、または(XXII)

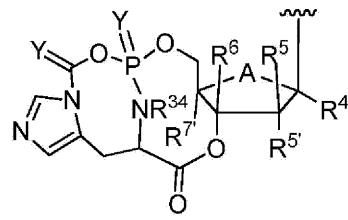
## 【化24】



(XX)



(XXI)



(XXII)

の1つを有し、

式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、Y、A、及び $R^7'$ は、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、

$R^{34}$ は、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキルであり、

Mは、O、S、またはNRであり、

Rは、独立して、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルキニル、 $C_3$ ～ $C_6$ シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項1に記載の化合物。

10

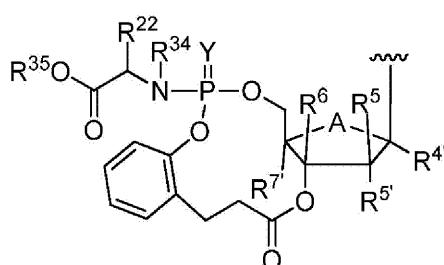
20

30

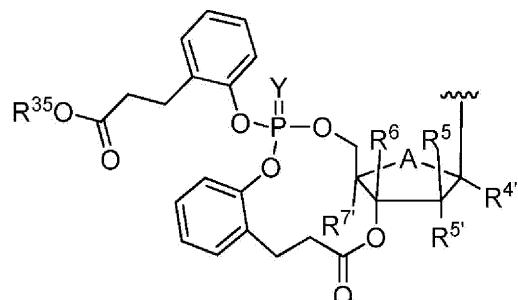
## 【請求項 2 2】

糖は、式(XXIII)または(XXIV)

## 【化25】



(XXIII)



(XXIV)

の1つを有し、

式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、Y、A、 $R^7'$ 、 $R^{34}$ は、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、

$R^{35}$ は、H、 $C_1$ ～ $C_{10}$ アルキル、または $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシ、ジ( $C_1$ ～ $C_6$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリール部位によって置換された $C_1$ ～ $C_{10}$ アルキルであり、前記置換基は、 $C_1$ ～ $C_5$ アルキル、或いは、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシ、ジ( $C_1$ ～ $C_6$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキル、または $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキルアルキルによって置換された $C_1$ ～ $C_5$ アルキルであり、

$R^{22}$ は、H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2$ -インドール-3-イル、- $CH_2C_2H_5CH_3$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2COOH$ 、 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、C

40

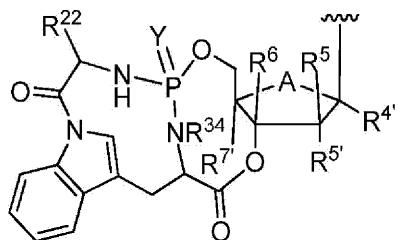
50

$\text{H}_2$  ((4'-OH)-Ph)、 $\text{CH}_2\text{SH}$ 、または $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

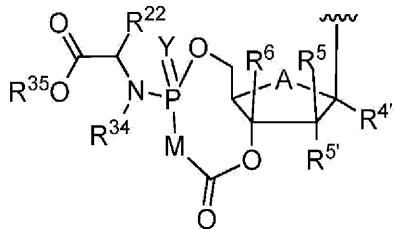
【請求項23】

糖は、式(XXV)または(XXVI)

【化26】



(XXV)



(XXVI)

の1つを有し、

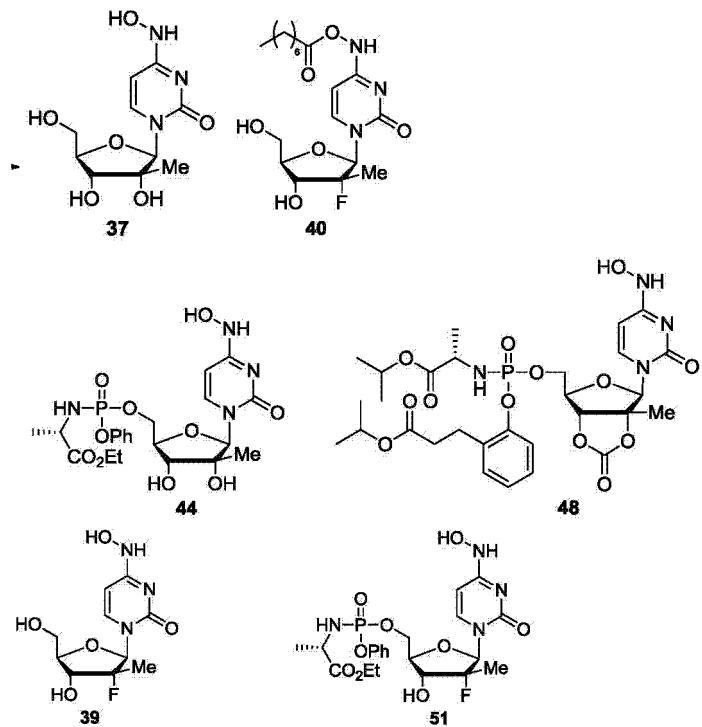
式中、

$\text{R}^{4\prime}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5\prime}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{M}$ 、 $\text{R}^{7\prime}$ 、 $\text{R}^{3\sim 4}$ 、 $\text{R}^{3\sim 5}$ 、 $\text{R}^{2\sim 2}$ は、請求項1～3に関して前述で定義される通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

以下の式

【化 2 7】



10

20

30

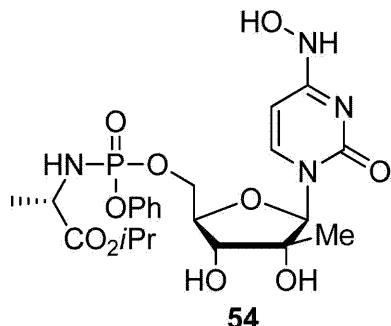
40

の 1 つからなる化合物、または薬学上許容可能なその塩。

【請求項 2 5】

以下の式

## 【化28】



10

の化合物、または薬学上許容可能なその塩。

## 【請求項26】

本明細書に記載される化合物は、-Lまたは-Dの立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項27】

本明細書に記載される化合物のリンの部分が、キラル中心を含む場合、こうしたキラル中心は、R<sub>p</sub>またはS<sub>p</sub>の立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項28】

HIV-1またはHIV-2に感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項29】

HIV-1またはHIV-2感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

30

## 【請求項30】

宿主におけるHIV-1またはHIV-2感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項31】

前記HIV-1またはHIV-2感染は、TAM変異及びM184V変異からなる群から選択される変異を含むウイルスによって引き起こされる、請求項26に記載の方法。

40

## 【請求項32】

別の抗HIV剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、HIV-1またはHIV-2に感染した宿主の治療方法。

## 【請求項33】

前記HIV-1またはHIV-2感染が、TAM変異及びM184V変異からなる群から選択される変異を含むウイルスによって引き起こされる請求項32の方法。

## 【請求項34】

HIV-1またはHIV-2感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗HIV剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項35】

HBVに感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項36】

50

H B V 感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 3 7】

宿主における H B V 感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 3 8】

別の抗 H B V 剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、H B V に感染した宿主を治療する方法。

【請求項 3 9】

H B V 感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗 H B V 剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 0】

ノロウイルスまたはサポロウイルスに感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 1】

ノロウイルスまたはサポロウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 2】

宿主におけるノロウイルスまたはサポロウイルス感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 3】

別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、ノロウイルスまたはサポロウイルスに感染した宿主の治療方法。

【請求項 4 4】

ノロウイルスまたはサポロウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 5】

H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルスに感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 6】

H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 7】

宿主における H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルス感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 8】

別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルスに感染した宿

10

20

30

40

50

主を治療する方法。

**【請求項 4 9】**

H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 0】**

H S V - 1 または H S V - 2 に感染した宿主を治療方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

10

**【請求項 5 1】**

H S V - 1 または H S V - 2 感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 2】**

宿主におけるH S V - 1 または H S V - 2 感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

20

**【請求項 5 3】**

別の抗H S V - 1 及びH S V - 2 剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、H S V - 1 またはH S V - 2 に感染した宿主を治療する方法。

**【請求項 5 4】**

H S V - 1 または H S V - 2 感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗H S V - 1 または抗H S V - 2 剤との併用で薬学上許容可能なキャリアにおける予防上有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 5】**

癌に罹った宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

30

**【請求項 5 6】**

別の抗癌剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、癌に罹った宿主の治療方法。

**【請求項 5 7】**

前記化合物は、生物系において、4 - N H O H、4 - N H<sub>2</sub>、及び4 - O H ピリミジン三リン酸からなる混合物CまたはD

**【化 2 9】**

40

を含む化合物の混合物に変換される、請求項28～56のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5 8】**

H I V - 1 または H I V - 2 に感染した宿主を治療すること、H I V - 1 または H I V - 2 感染を予防すること、或いは、宿主におけるH I V - 1 または H I V - 2 感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

50

**【請求項 5 9】**

前記薬剤は、別の抗 H I V 剤を更に含む、請求項 5 9 に記載の使用。

**【請求項 6 0】**

H B V に感染した宿主を治療すること、H B V 感染を予防すること、或いは、宿主におけるH B V 感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

**【請求項 6 1】**

前記薬剤は、別の抗 H B V 剤を更に含む、請求項 6 0 に記載の使用。

**【請求項 6 2】**

10 フラビウイルス、ノロウイルス、またはサポロウイルスに感染した宿主を治療すること、フラビウイルス、ノロウイルス、またはサポロウイルス感染を予防すること、或いは、宿主におけるフラビウイルス、ノロウイルス、またはサポロウイルス感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

**【請求項 6 3】**

前記薬剤は、別の抗フラビウイルス剤、抗ノロウイルス剤、または抗サポロウイルス剤を更に含む、請求項 6 2 に記載の使用。

**【請求項 6 4】**

H S V - 1 または H S V - 2 に感染した宿主を治療すること、H S V - 1 または H S V - 2 感染を予防すること、或いは、宿主におけるH S V - 1 または H S V - 2 感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

**【請求項 6 5】**

前記薬剤は、別の抗 H S V - 1 剤または抗 H S V - 2 剤を更に含む、請求項 6 4 に記載の使用。

**【請求項 6 6】**

癌の治療に用いる薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

**【請求項 6 7】**

前記薬剤は、別の抗癌剤を更に含む、請求項 6 7 に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、ヌクレオチド類似体を使用するウイルス感染を治療または予防するための化合物、方法、及び組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体及び改質一リン酸プロドラッグ類似体、薬学上許容可能なその塩、またはその他のその誘導体について記載し、並びに、癌またはウイルス感染（複数可）、特に、1)ヒト免疫不全ウイルス（H I V - 1 及び H I V - 2 ）、2)C型肝炎（H C V ）、西ナイルウイルス、デング熱ウイルス、及び黄熱病を含むフラビウイルス科のウイルス、3)ノロウイルス及びサポロウイルスを含むカリシウイルス感染、4)H S V - 1 、H S V - 2 、並びに5)サイトメガロウイルス（C M V ）、6)B型肝炎ウイルス（H B V ）感染の治療におけるその使用について記載する。本発明は、N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体を調製し、これを治療上適切なヌクレオチドプロドラッグに変換し、治療上関連する濃度で、対応するヌクレオチド三リン酸を逆転写酵素及びポリメラーゼに最終的に送達する方法を教示する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

薬剤群としてのヌクレオシド類似体は、確立した調節における経歴を有し、現在 10 を超えるものが、ヒト免疫不全ウイルス（H I V ）、B型肝炎ウイルス（H B V ）、単純ヘルペス C ウィルス（H S V ）を治療するために米国食品医薬品局（U S F D A ）によつ

10

20

30

40

50

て認可されている。抗ウイルス療法を開発する際の課題は、宿主細胞を損傷することなくウイルスの複製を阻害することである。

#### 【0003】

世界で1億8千万を超える人が、HCVに感染している。毎年3~4百万人が新たに感染し、その70%が、慢性肝炎を発症すると推定される。先進国において、すべての肝癌の症例の50~76%について、且つ、すべての肝移植の2/3についてHCVが原因となっている。標準治療法[ペグ化インターフェロンにリバビリン(ヌクレオシド類似体)を加えたもの]は、患者の50~60%に有効であるに過ぎず、且つ、重度の副作用を伴う。2つのHCVプロテアーゼ阻害剤であるIncivek及びVictralixの2011年5月の認可による標準治療に対する影響は、不透明なままであるが、その理由は、その2つの薬剤は、48週からわずか24週までの、早期のウイルス反応を有する感染者のIFN治療の期間を短縮できる治療反応性ガイド療法計画を必要とするが、IFN及びRBVが投与される場合、遺伝子型1HCVについて持続するウイルス学的反応(SVR)が約70~80%で生じるに過ぎないからである(Sheridan, C. Nature Biotech. 2011, 29, 553)。従って、新たなHCV剤の切迫した必要性が存在する。

10

#### 【0004】

HCVゲノムは、ヌクレオカプシドに内包されたプラス鎖RNAと脂質エンベロープを含み、9.6kbのリボヌクレオチドからなり、約3000のアミノ酸からなる大きなポリペプチドをコードする(Dymock et al. Antiviral Chemistry & Chemotherapy 2000, 11, 79)。成熟後、このポリペプチドは少なくとも10のタンパク質に切断される。これらのタンパク質の1つであるNS5Bは、ポリメラーゼ活性を有し、錆型として機能する単鎖ウイルスRNAゲノムからの二本鎖RNAの合成に関与する。HCVの複製を選択的に阻害する新規の抗ウイルス戦略の発見は、HCVの増殖のための好都合な細胞培養モデルの欠如によって長い間妨げられてきた。1999年のHCVのレプリコン系の確立によってこの障害が初めて克服され(Bartenschlager, R., Nat. Rev. Drug Discov. 2002, 1, 911-916及びBartenschlager, R., J. Hepatol. 2005, 43, 210-216)、2005年に、堅牢なHCV細胞培養モデルが開発された(Wakita, T., et al., Nat. Med. 2005, 11, 791-6; Zhong, J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005, 102, 9294-9; Lindenbach, B.D., et al., Science 2005, 309, 623-6)。

20

#### 【0005】

HCVの複製は、NS5Bタンパク質の競合阻害を介したNS5Bのポリメラーゼ活性の操作を通して妨害することができる。或いは、連鎖停止剤ヌクレオシド類似体を、伸張しているRNA鎖に組み入れることもできる。現在では、HCVの治療のための最も高度なヌクレオシドは、PSI-7977(GS-7977)であり、現在、安全で有効な抗HCV剤としての第II相臨床試験にある(Sofia, M.J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P.G.; Ross, B.S.; Wang, P.; Zhang, H.-R.; Bansal, S.; Espiritu, C.; Keilman, M.; Lam, A.M.; Miclochick Steuer, H.M.; Niu, C.; Otto, M.J.; Furman, P.A.J. Med. Chem. 2010, 53, 7202)。HCV NS5Bのヌクレオシド及びヌクレオシドプロドラッグ阻害剤についての論評に関しては、以下を参照されたい。1) Bobeck DR, Coats SJ, Shinazi RF. Advances in nucleoside monophosphate prodrugs as anti-hepatitis C virus agents. Antivir Ther. 2010, 15, 935-50; 2) Ray AS, Hostetler KY. Application of kinase 30

40

50

bypass strategies to nucleoside antivirals. Antiviral Res. 2011, 92, 277-91; 3) Sofia, M. J.; Furman P. A. Symonds, W. T. Chapter 11 in Accounts in Drug Discovery: Case Studies in Medicinal Chemistry by RSC; 4) Brown, N. A. Progress towards improving antiviral therapy for hepatitis C with hepatitis C virus polymerase inhibitors. Part I: Nucleoside analogues. Expert Opin. Invest. Drugs 2009, 709-725; 5) Beaulieu, P. L. Recent advances in the development of NS5B polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C virus infection. Expert Opin. Ther. Pat. 2009, 19, 145-164; 6) Koch, U.; Narjes, F. Recent Progress in the Development of Inhibitors of the Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. Curr. Top. Med. Chem. 2007, 7, 1302-1329.

#### 【0006】

近年では、いくつかの特許出願 (WO 09/086192、WO 12/040124、  
WO 12/040126、WO 12/040127、US 12/070415、WO 08/  
082601、WO 10/014134、WO 11/017389、WO 11/123  
586、WO 10/135569、WO 10/075549、WO 10/075554、  
WO 10/075517、WO 09152095、WO 08/121634、WO 05/  
03147、WO 99/43691、WO 01/32153、  
WO 01160315、WO 01179246、WO 01/90121、WO 01/92  
282、WO 02/48165、WO 02/18404、WO 02/094289、WO  
02/057287、WO 02/100415 (A2)、US 06/040890、WO  
02/057425、EP 1674104 (A1)、EP 1706405 (A1)、US  
06/199783、WO 02/32920、US 04/6784166、  
WO 05/000864、WO 05/021568を含む)が、抗HCV剤としてヌクレオシド類似体について記載している。

#### 【0007】

HIVにおいては、薬剤開発の重要な標的は、特異的なウイルスポリメラーゼである、逆転写酵素 (HIV - RT) である。この酵素は、ウイルスの複製サイクルの早期に活性があり、継続するウイルス複製に必要な過程である、ウイルスの遺伝情報をRNAからDNAに変換することを行う。ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (NRTI) は天然のヌクレオシドを模倣する。三リン酸の形態で、NRTIはそれぞれ、HIV-1 RTの活性部位の近傍での結合及びDNA鎖の伸張について、4つの天然に存在する2' - デオキシヌクレオシド-5' - 三リン酸 (dNTP)、即ち、dCTP、dTTP、dATP、またはdGTPの1つと競合する。

#### 【0008】

逆転写は、HIV-1の複製サイクルで必須の事象であり、抗レトロウイルス剤の開発の主な標的である (Pariniak MA, Sluiss-Cremer N. Inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. Adv. Pharmacol. 2000, 49, 67-109; Painter GR, Almond MR, Mao S, Liotta DC. Biochemical and mechanistic basis for the activity of nucleoside analogue inhibitors of HIV reverse transcriptase. Curr. Top. Med. Chem. 2004, 50

4 , 1 0 3 5 - 4 4 ; Sharma P L , Nurpeisov V , Hernández - Santiago B , Beltran T , Schinazi R F . Nucleoside inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase . Curr . Top . Med . Chem . 2004 , 4 895 - 919 を参照されたい ) 。 H I V - 1 R T を阻害する 2 つの異なった群の化合物が特定されている。これらは、ヌクレオシドまたはヌクレオチドの R T 阻害剤 ( N R T I ) 及び非ヌクレオシドの R T 阻害剤 ( N N R T I ) である。

## 【 0 0 0 9 】

N R T I は、リボース糖において 3 ' - O H 基を欠く 2 ' - デオキシリボヌクレオシドの類似体である。それらは、H I V - 1 感染を治療するのに使用された最初の薬剤であり、ほぼすべての抗レトロウイルス治療計画の不可欠の成分となっている。

## 【 0 0 1 0 】

1985 年、代表的な N R T I の 1 つであり、合成ヌクレオシドである 3 ' - アジド - 3 ' - デオキシチミジン ( ジドブジン、 A Z T ) は、 H I V の複製を阻害することが報告された。それ以来、 2 ' , 3 ' - ジデオキシイノシン ( ジダノシン、 d d I ) 、 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン ( ザルシタビン、 d d C ) 、 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロチミジン ( スタブジン、 d 4 T ) 、 ( - ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - チアシチジン ( ラミブジン、 3 T C ) 、 ( - ) - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロ - 3 ' - チアシチジン ( エムトリシタビン、 F T C ) 、 ( 1 S , 4 R ) - 4 - [ 2 - アミノ - 6 - ( シクロプロピル - アミノ ) - 9 H - ブリン - 9 - イル ] - 2 - シクロペニテン - 1 - メタノールコハク酸 ( アバカビル、 A B C ) 、 ( R ) - 9 - ( 2 - ホスホニルメトキシプロピル ) アデニン ( P M P A 、 テノフォビルジソプロキシルスマレート ) ( T D F ) 、 及び ( - ) - カルボン酸 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 2 ' , 3 ' - ジデオキシグアノシン ( カルボビル ) 及びそのプロドラッグ、アバカビルを含むが、これらに限定されないいくつかの他の N R T I が、 H I V に対して有効であることが判明している。細胞性キナーゼによる 5 ' - 三リン酸へのリン酸化の後、これら N R T I は、 3 ' - ヒドロキシル基を欠くために、ウイルス D N A の増殖中の鎖に導入され、連鎖停止の原因となる。

## 【 0 0 1 1 】

一般的に、抗ウイルス活性を示すには、 N R T I は、宿主細胞のキナーゼによって対応する三リン酸の形態 ( N R T I - T P ) に代謝的に変換されなければならない。 N R T I - T P は、 D N A 合成の連鎖停止剤として作用することによって H I V - 1 R T の D N A 合成を阻害する ( Goody R S , Muller B , Restle T . Factors contributing to the inhibition of H I V reverse transcriptase by chain terminating nucleotides in vitro and in vivo . F E B S Lett . 1991 , 291 , 1 - 5 を参照されたい ) 。 1 つ以上の N R T I を含有する併用療法は、 A I D S に関する罹患率及び死亡率を顕著に下げたが、認可されている N R T I は有意な限界を有し得る。これらには、急性及び慢性の毒性、他の抗レトロウイルス剤との薬物動態上の相互作用、及び他の N R T I に対して交差耐性を示す H I V - 1 の薬剤耐性変異体の選択が挙げられる。

## 【 0 0 1 2 】

個体内における H I V - 1 の薬剤耐性は、ウイルス集団の遺伝的多様性及び治療による耐性変異体の選択から生じる ( Chen R , Quinones - Mateu M E , Mansky L M . Drug resistance , virus fitness and H I V - 1 mutagenesis . Curr . Pharm . Des . 2004 , 10 , 4065 - 70 を参照されたい ) 。 H I V - 1 の遺伝的多様性は、複製の間に、 H I V - 1 R T がヌクレオチド配列を校正できないことによる。この多様性は、 H I V - 1 複製の速い速度、 H I V - 1 感染過程におけるプロウイルス変異体の蓄積、及び異なる配列のウイルスが同一細胞に感染する際の遺伝子組換えによって高められる。その結

10

20

30

40

50

果、最初の感染後何年も経つと個体の中で数え切れない遺伝的に異なる変異体（擬似種と呼ぶ）が進化する。薬剤耐性の発生は、薬物療法の間にウイルス複製が継続する程度、特定の変異（または一連の変異）の獲得の容易さ、及び薬剤の感受性とウイルスの適合性に対する薬剤耐性変異の効果に左右される。一般的に、NRTI療法は、RTで変異を有するウイルスを選択する。選択されたNRTI耐性変異（複数可）によって、変異ウイルスは、通常、NRTIの一部に、または場合によってはNRTIすべてに低下した感受性を示す。臨床的視点から、薬剤耐性HIV-1の発生は、耐性ウイルスに対して能力を保持する利用可能な薬剤の数を効果的に減らすことによって将来の治療の選択肢を限定する。このことは、集中的投薬計画及び薬物毒性による重度の副作用の大きなリスクを含む更に複雑な薬物治療計画を必要とすることが多い。これらの要因は薬物治療計画に対する不完全な順守に寄与することが多い。従って、優れた活性と安全な特性を持ち、現在利用可能な薬剤との限定的な交差耐性を持つ、または交差耐性を持たない新規のNRTIの開発が、HIV-1感染の有効な治療に重要である。

### 【0013】

薬剤耐性HIV-1に対して活性のあるヌクレオシド類似体の開発は、この種の化合物への耐性に関する分子メカニズムの詳細な理解を必要とする。従って、NRTIに耐性のHIV-1の変異と分子メカニズムの簡潔な概説を提供する。NRTIに耐性のHIV-1について2つの動力学的に異なる分子メカニズムが提案されている（Sluis-Cremer N, Arion D, Parniak MA. Molecular mechanisms of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57, 1408-22を参照されたい）。1つのメカニズムは、ウイルスDNAの合成の間に取り込まれる通常のdNTPに対するNRTI-TPの選択的低下が関与する。この耐性メカニズムは差別と呼ばれている。第2のメカニズムは、時期尚早に停止するDNA鎖からの連鎖停止NRTI-リン酸（NRTI-MP）の選択的取り外しが関与する（Arion D, Kaushik N, McCormick S, Borkow G, Parniak MA. Phenotypic mechanism of HIV-1 resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT): increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. *Biochemistry*. 1998, 37, 15908-17; Meyer PR, Matsuura SE, Mian AM, So AG, Scott WA. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Mol. Cell.* 1999, 4, 35-43を参照されたい）。このメカニズムは切り取りと呼ばれている。

### 【0014】

差別メカニズムは、天然のdNTP基質とNRTI-TPの間で差別する酵素の能力を改善するRTにおける1つ以上の耐性変異の獲得が関与する。この点で、耐性は、通常、NRTI-TP取り込みの触媒効率の低下と関連する。NRTI-TP（及びdNTP）の触媒効率は、2つの動態的パラメーター、すなわち（i）RTポリメラーゼの活性部位に対するヌクレオチドの親和性（ $K_d$ ）と（ii）ヌクレオチド取り込みの最高速度（ $k_{pol}$ ）によって駆動され、双方ともに、前定常状態動態解析によって測定することができる（Kati WM, Johnson KA, Jerval LF, Anderson KS. Mechanism and fidelity of HIV reverse transcriptase. *J. Biol. Chem.* 1992, 26: 25988-97を参照されたい）。

### 【0015】

10

20

30

40

50

NRTI耐性の切り取りメカニズムについては、ヌクレオチド取り込みステップで変異 HIV-1 RTは、天然のdNTP基質とNRTI-TPの間で差別しない(Kerr SG, Anderson KS. Pre-steady-state kinetic characterization of wild type and 3'-azido-3'-deoxythymidine(AZT)resistant HIV-1 RT: implication of RNA directed DNA polymerization in the mechanism of AZT resistance. Biochemistry. 1997, 36, 14064-70を参照されたい)。代わりに、「切り取り」変異を含有するRTは、生理的濃度のATP(通常、0.8~4mMの範囲内)またはピロリン酸(PPi)の存在下でNRTI-MP停止プライマーを解除する高い能力を示す(Arion D, Kaushik N, McCormick S, Borkow G, Parniak MA. Phenotypic mechanism of HIV-1 resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine(AZT): increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. Biochemistry. 1998, 37, 15908-17; Meyer PR, Matsuura SE, Mian AM, So AG, Scott WA. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. Mol. Cell. 1999, 4, 35-43を参照されたい)。切り取りメカニズムに関連するNRTI耐性変異には、チミジン類似体変異(TAMS)及びT69S挿入変異が挙げられる。

#### 【0016】

ヒトの深刻な健康問題の原因となる別のウイルスは、B型肝炎ウイルス(HBV)である。HBVは、タバコに次ぐヒトの癌の第二の原因である。HBVが癌を誘導するメカニズムは分かっていない。それは直接、腫瘍の発生を誘発するか、または間接的に、慢性炎症、肝硬変、及び感染に関連する細胞の再生を介して腫瘍の発生を誘発することが仮定されている。

#### 【0017】

宿主が通常感染に気付かない2~6ヶ月の潜伏期間の後、HBV感染は急性の肝炎や肝臓障害をもたらし、その結果、腹痛、黄疸、及びある特定の酵素の血中濃度の上昇を生じ得る。HBVは、急激に進行し、肝臓の大きな部分が破壊される、肝炎の致死性の形態であることが多い劇症肝炎の原因となり得る。

#### 【0018】

患者は、通常、HBV感染の急性期から回復する。しかしながら、一部の患者では、長い間、または無限にウイルスが複製を続け、慢性感染を引き起こす。慢性感染は、慢性の持続性肝炎をもたらし得る。慢性の持続性HBVに感染した患者は開発途上国で最も一般的である。1991年半ばまでに、アジアだけで約2億2500万人のHBV慢性感染者が存在し、世界中ではほぼ3億人の感染者が存在した。現在(2012年7月)、世界中で、20億人がB型肝炎ウイルスに感染しており、2億4千万人を超える人が、慢性の(長期の)肝臓感染にかかっていると、世界保健機関は推定している。毎年、約60万人が、B型肝炎の急性または慢性的な結果のために亡くなっている。慢性の持続性肝炎は、疲労、肝硬変、及び原発肝癌である肝細胞癌の原因となり得る。

#### 【0019】

先進国では、HBV感染の高リスク群には、HBV感染者またはその血液試料と接触した者が含まれる。HBVの疫学は、HIV/AIDSの疫学と非常に類似しており、これが、HBV感染がHIVに感染した患者またはAIDSに罹っている患者で一般的である1つの理由である。しかしながら、HBVはHIVよりも感染しやすい。

10

20

30

40

50

## 【0020】

3TC(ラミブジン)、インターフェロン-2b、ペギインターフェロン-2b、ヘプセラ(アデフォビル、ジピボキシル)、バラクルード(エンテカビル)、及びチゼカ(テルビブジン)は、HBV感染を治療するために現在FDAに認可されている薬剤である。しかしながら、それらの薬剤のいくつかは、重度の副作用を有し、これらの薬剤で治療される患者においてウイルス耐性が急速に発生する。

## 【0021】

ノロウイルスは、エンベロープを持たないプラス鎖RNAのカリシウイルス科で見出される4種のウイルス属の1つである。カリシウイルスの他の3つの種は、ラゴウイルス、ベシウイルス、及びサポウイルスである。サポウイルスは、ヒトを宿主として利用するノロウイルス以外の属の唯一のメンバーである。ノロウイルスのゲノムは、3つのオーブンリーディングフレーム(ORF)を持つ約7.56kbである。最初のORFは、ヘリカーゼ、プロテアーゼ、及びRNAに向けられるRNAポリメラーゼ(RDRP)を含む非構造タンパク質をコードし、そのすべてはそのウイルスの複製に必要とされる。残りの2つのORFは、カプシドタンパク質をコードする(Jiang, X. (1993) *Virology* 195 (1): 51~61)。ノロウイルスの多数の株は5つの属内群に分類されており、そのうちのI、IV及びVがヒトに感染し(Zheng, D. P., et al. (2006) *Virology* 346 (2): 312~323)、米国における毎年の食物関連疾患の40%に相当する約2300万人の胃腸炎の原因となるとCDCによって推定されている(Mead, P. S. (1999) *Emerg. Infect. Dis.* 5 (5): 607~625)。

10

20

30

30

## 【0022】

一般的な症状は、嘔吐、下痢、及び腸痙攣である。嘔吐が小児で最も一般的な症状である一方で、下痢が感染した成人ではより一般的である。脱水が大きな懸念である。このウイルスによる失命は、米国では毎年約300人の患者であり、こうした死は、通常免疫系の弱い患者の間で発生する(Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses: public health consequences and outbreak management. MMWR 2001;50 (No. RR-9): 3)。暴露から完全な感染までの潜伏期間は、通常24~48時間であり、感染個体の約30%は症状を示さない。症状は、一般的に、24~60時間持続する(Adler, J. L. and Zickl, R., J. (1969) *Infect. Dis.* 119: 668~673)。ウイルスの排出は、感染後2週間まで続く可能性があるが、このウイルスが感染性であるのかは明らかではない。

## 【0023】

ノロウイルスは、主に、汚染した食物または水を介した糞便-経口の経路、ヒトからヒトへの接触、嘔吐または糞便の試料の噴霧によって伝染する。糞便試料におけるウイルス力価は、mL当たり $10^6$ ~ $10^7$ 粒子に達することができ、粒子は0(華氏32度)~60(華氏140度)の温度で安定である(Duizer, E. et al. (2004) *Appl. Environ. Microbiol.* 70 (8): 4538~4543)。ウイルスは、高度に感染性であり、様々な情報源によって、感染は、10~100ほどの少ないウイルス粒子の接種を必要とし得ることが示唆されている(Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses: public health consequences and outbreak management. MMR 2001;50 (No. RR-9): 3~6)。このことは、学校、介護施設、観光船、病院、または人々が集まる他の場所で流行をもたらす。

40

## 【0024】

ノロウイルスは、ノーウォーク様ウイルスからその名が付けられ、名称は1968年オハイオ州、ノーウォークの学校での発生に由来する。ノーウォーク病に関与するウイルス

50

粒子は、3名のヒト志願者による直腸スワブ濾液の排せつ後、免疫電子顕微鏡によって1972年に特定された(Kapikian, A.Z. et al. (1972) J. Virol. 10: 1075-1081)。後年、ウイルスは、その電子顕微鏡像によって小型球形ウイルス、それがカリシウイルス科の成員であるためカリシウイルス、及びノまたは、最も一般には最初に単離された株からノーオーク様ウイルスと呼ばれた。そのウイルスの一般名には、冬嘔吐ウイルス、胃インフル、食中毒、及びウイルス性胃腸炎が含まれる。感染の転帰は一般的に命にかかわりないものであるが、施設の使用の損失コスト及び生産性の損失は大きく、その結果、ヒトにおけるノロウイルス感染の治療のための治療法は非常に望まれるものであろう。

## 【0025】

10

現在、ノロウイルス感染の認可された医薬治療はなく(<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus-q-a.htm>)、これは、おそらく少なくとも部分的には細胞培養系の利用性の欠如のためである。近年、元々のノーオークG-I株についてレプリコン系が開発された(Chang, K.O., et al. (2006) Virology 353: 463-473)。ノロウイルスのレプリコン及びC型肝炎レプリコンの双方は、レプリコンの複製が生じるために、ウイルスのヘリカーゼ、プロテアーゼ、及びポリメラーゼが機能することを必要とする。最近では、ノロウイルス属内群I及びIIの植菌体を利用した試験管内細胞培養感染性アッセイが報告された(Straub, T.M. et al. (2007) Emerg. Infect. Dis. 13(3): 396-403)。このアッセイは、マイクロキャリアビーズ上での小腸上皮細胞を利用して回転する壁の生物反応器にて行われるが、少なくとも当初は、この系で意味ある数の化合物をスクリーニングするのは困難であったかのように思われる。最終的に、感染性アッセイは、侵入阻害剤をスクリーニングするのに有用であり得る。例えば、Ligocyte Pharmaceuticals社(<http://www.ligocyte.com/>)などの他のグループは、ノロウイルスに対するワクチンを開発しようと注力したが、その尽力は未だに成功しておらず、低いレプリカーゼの忠実性が進化上の利益であるウイルス系ではよくあるように困難であることが判明するかも知れない。

20

## 【0026】

30

増殖性障害は、生命を脅かす主な疾患の1つであり、数十年間、精力的に研究されている。癌は、今や米国では第2位の死因であり、毎年500,000を超える人が、この増殖性障害で死亡している。腫瘍は、細胞増殖の調節されない、組織されない増殖である。腫瘍は、侵襲性及び転移の特性を有するならば、悪性または癌性である。侵襲性は、周辺組織に侵入し、組織の境界を規定する基底膜を突破し、これによって、多くの場合、生体の循環系に侵入する腫瘍の傾向を意味する。転移は、生体のその他の領域に移動し、最初の出現部位から離れた増殖領域を確立する腫瘍の傾向を意味する。

## 【0027】

40

癌は、分子レベルでは完全には理解されていない。例えば、ある特定のウイルス、ある特定の化学物質などの発癌物質へのまたは放射線への細胞の暴露が、「抑制」遺伝子を不活性化し、または「癌遺伝子」を活性化するDNAの変化をもたらすことが知られている。抑制遺伝子は、増殖調節遺伝子であり、変異とともに細胞増殖を制御することができない。癌遺伝子は、当初、正常な遺伝子(癌原遺伝子と呼ばれる)であり、変異または発現の背景の変化によって形質転換遺伝子になる。形質転換遺伝子の産物は、不適切な細胞増殖の原因となる。20を超える異なる正常の細胞性遺伝子が、遺伝子変化によって癌遺伝子になることができる。形質転換された細胞は、細胞の形態、細胞と細胞の相互作用、膜の含量、細胞骨格の構造、タンパク質の分泌、遺伝子発現、及び致死性(形質転換された細胞は無限に増殖することができる)を含む多数の点で正常細胞と異なる。

## 【0028】

50

生体の様々な細胞のタイプはすべて、良性のまたは悪性の腫瘍細胞に形質転換され得る。最も頻繁な腫瘍部位は、肺であり、次いで、直腸結腸、乳腺、前立腺、膀胱、脾臓、及

び卵巣が続く。癌の他によく見られるタイプには、白血病、脳腫瘍を含む中枢神経系の癌、黒色腫、リンパ腫、赤白血病、子宮癌、及び頭頸部の癌が挙げられる。

#### 【0029】

癌は、現在3つの治療手段、すなわち手術、放射線、及び化学療法の1つまたは併用によって主として治療される。手術は、冒された組織の全体的な除去を含む。手術は、特定の部位、例えば、乳腺、結腸、及び皮膚に位置する腫瘍を取り除くのに有効である場合がある一方で、背骨などのその他の領域に位置する腫瘍の治療、または白血病などの散在性の新生物状態の治療には使用することはできない。

#### 【0030】

化学療法は、細胞の複製または細胞の代謝の攪乱を含む。化学療法は、白血病、並びに乳癌、肺癌、及び睪丸癌の治療に最もよく使用される。癌の治療に現在使用されている化学療法剤には、5つの主な部類、すなわち天然物及びその誘導体、アントラサイクリン類、アルキル化剤、増殖抑制剤（代謝抑制剤とも呼ぶ）、及びホルモン剤がある。化学療法剤は、抗癌剤とも呼ばれることが多い。

10

#### 【0031】

抗癌活性を示す5-フルオロウラシルなどのいくつかの合成ヌクレオシドが特定されている。5-フルオロウラシルは、例えば、癌腫、肉腫、皮膚癌、消化器癌、及び乳癌を含む悪性腫瘍の治療に臨床的に使用されている。しかしながら、5-フルオロウラシルは、例えば、吐き気、脱毛、下痢、胃痛、白血球血小板減少、食欲不振、色素沈着、及び浮腫などの深刻な有害反応を引き起こす。

20

#### 【0032】

ワクチンが利用できるにもかかわらず（Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2004, 41, 391-427）、黄熱病ウイルス（YFV）は、深刻なヒトの健康懸念であり続け、毎年約30,000人の死亡の原因となっている。YFVは、ヒトの最も致死性のウイルス感染の1つである（Expert Rev. Vaccines 2005, 4, 553-574）。感染した個体の約15%が、重篤な疾患を発症し、これらの個体の間で死亡率は20~50%である。YFVの治療に特定的な認可された治療法はない。治療は、症候性の休息であり、流体物、及び、イブプロフェン、ナプロキセン、アセタミノフェン、またはパラセタモールは、発熱及び疼痛の症状を緩和することができる。アスピリンは回避すべきである。このウイルスは、アフリカ及び南アメリカの風土病あるが、これらの地域外でのYFVの発生の可能性があり、これらの輸入症例が報告されている（J. Travel Med. 2005, 12 (Suppl. 1), S3-S11）。

30

#### 【0033】

西ナイルウイルス（WNV）は、フラビウイルス科に由来し、大部分は、蚊が媒介する疾患である。西ナイルウイルスは、1937年にウガンダの西ナイル地区で初めて発見された。米国疾病対策予防センターの報告によれば、WNVは、アフリカ、中近東、ヨーロッパ、オセアニア、西及び中央アジア、及び北アメリカで見つかっている。北アメリカでの最初の発生は、1999年にニューヨーク大都市圏で始まった。西ナイルウイルスは、北アメリカでは、通常、夏に発生し、秋まで続く季節流行性であり、環境的健康に脅威を呈する。その自然界でのサイクルは、鳥-蚊-鳥、及び哺乳類である。蚊、特に、アカイ工カ種は、感染した鳥を刺した場合、感染する。次いで、感染した蚊が刺した場合、他の鳥やヒトを含む哺乳類にWNVを広げる。ヒトやウマでは、致死的な脳炎が、WNV感染の最も深刻な徴候である。WNVは、一部の感染した鳥でも致死性となり得る。WNV感染に特定的な治療はない。軽い症状の場合、人は自然に解消する発熱や疼痛などの症状を経験するが、健康な人でさえ数週間病気となっている。更に重度の場合、人は、通常、支援治療を得ることができる病院に行く必要がある。

40

#### 【0034】

デング熱感染も、フラビウイルス科に由来し、シンガポールでは最も重要な節足動物由来の感染症である（Epidemiol. News Bull. 2006, 32, 62-

50

6)。世界的には、デング熱（DF）の症例は年当たり5000万～1億、デング出血熱（DHF）症例は年当たり数10万と推定されており、平均死亡率は5%である。多数の患者は、最少の後遺症でまたは後遺症なしでデング熱感染から回復する。デング熱感染は、通常、無症候性であるが、古典的なデング熱、デング出血熱、またはデング熱ショック症候群を呈し得る。外来患者でさえ、適当な水分補給を維持する必要性が非常に重要である。デング熱感染は、静脈内輸液交換療法によって効果的に管理することができ、早期に診断されれば、死亡率を1%より低く維持することができる。疼痛や発熱を管理するには、デング熱感染が疑われる患者にはアセタミノフェン製剤を与えるべきである。アスピリン及び非ステロイド性抗炎症剤は、デング熱感染の一部に併発する出血傾向を悪化させる可能性がある。しかしながら、以前記載されたデング熱感染の徵候の一部には、肝不全（Dig Dis Sci 2005, 50, 1146-7）、脳症（J Trop Med Public Health 1987, 18, 398-406）、及びギランバレー症候群（Intern Med 2006, 45, 563-4）が挙げられる。  
10

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0035】

後天性免疫不全症候群、AIDS関連複合体、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、癌、及びHBVが世界中で警告レベルに達しており、関係する患者に重大な、場合によっては悲劇的な影響を有するということの観点から、これらの疾患を治療する、宿主に対して毒性の低い新しい有効な医薬剤を提供する強い必要性が依然として存在する。  
20

#### 【0036】

新しい抗ウイルス剤または化学療法剤、これらの剤を含む組成物、及び特に薬剤耐性の癌または変異ウイルスを治療するためにこれらの薬剤を用いた治療法を提供することが有利である。本発明は、こうした薬剤、組成物、及び方法を提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0037】

本発明は、宿主における癌、またはHIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、サイトメガロウイルス（CMV）、若しくはHBVの感染を治療するまたは予防するための化合物、方法、及び組成物を提供する。方法には、癌、またはHIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、サイトメガロウイルス（CMV）、若しくはHBVによる感染を治療するまたは予防するためには本明細書に記載されるような化合物の少なくとも1つの治療上若しくは予防上有効な量、または癌、またはHIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、サイトメガロウイルス（CMV）、若しくはHBVの感染の生物活性を低下させるのに十分な量を投与することが関与する。医薬組成物は、癌に罹った宿主、またはHIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、サイトメガロウイルス（CMV）、若しくはHBVに感染した宿主を治療するために、薬学上許容可能な担体または賦形剤と併用で、本明細書に記載される1つ以上の化合物を含む。更に、製剤は、少なくとも1つの更なる治療剤を含むことができる。更に、本発明は、このような化合物を調製する方法を含む。  
30

#### 【0038】

C型肝炎のレプリコンと同様に、ノロウイルスのレプリコンは、レプリコンの複製が生じるために、ウイルスのヘリカーゼ、プロテアーゼ、及びポリメラーゼが機能的であることを必要とする。高処理能力アッセイにおいてレプリコンを使用することができ、これは、レプリコンの複製阻害によって証拠付けられるように、活性についてスクリーニングされる化合物が、ノロウイルスのヘリカーゼ、プロテアーゼ、及び／またはポリメラーゼの機能する能力を阻害するかどうかを評価する。  
40  
50

## 【0039】

本明細書に記載される化合物としては、 - D 及び - L - N<sup>4</sup> - ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、並びに、改質一リン酸、ホスホン酸プロドラッグが挙げられる。一実施形態においては、活性化合物は、式(Ⅰ)のものである。

## 【0040】

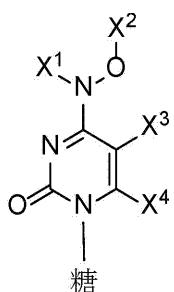
更に、本明細書に記載される化合物は、HIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2)、デング熱ウイルス、黄熱病、サイトメガロウイルス(CMV)、癌、及び/またはHBVの阻害剤である。従ってまた、HIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、癌、及び/またはHBVに感染しているまたは共同感染している患者を治療するために、これらの化合物を使用することができる。

10

## 【0041】

一実施形態においては、化合物は、式(Ⅰ)

## 【化1】



20

(Ⅰ)

の化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグであり、式中、

i) X<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、COR<sup>1</sup>、またはCOOR<sup>1</sup> あり、

30

i i) X<sup>2</sup> は、水素、COR<sup>1</sup>、またはCOOR<sup>1</sup> あり、

R<sup>1</sup> はそれぞれ、独立して、CH<sub>2</sub>-O(CO)-X<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>-O(CO)O-X<sup>5</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、

30

置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

40

X<sup>5</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

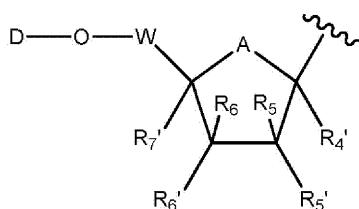
i i i) X<sup>3</sup> 及びX<sup>4</sup> はそれぞれ、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、アルキルアリール、ハログン(F、Cl、Br、I)、NH<sub>2</sub>、OH、SH、CN、またはNO<sub>2</sub> である。

50

## 【0042】

一実施形態においては、糖は、一般式(II)

## 【化2】



10

## (II)

のリボースまたは改質リボースであり、

式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、前述で定義される通りであり、

Wは、CL<sub>2</sub>またはCL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

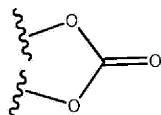
Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはC=CF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、一体となって環

20

## 【化3】



30

を形成することができる。

## 【0043】

一実施形態においては、糖が式(II)である場合、AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない。

## 【0044】

別の実施形態においては、R<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される。

40

## 【0045】

一実施形態においては、糖が式(II)である場合の式(I)において、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができない。

## 【0046】

別の実施形態においては、R<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びR

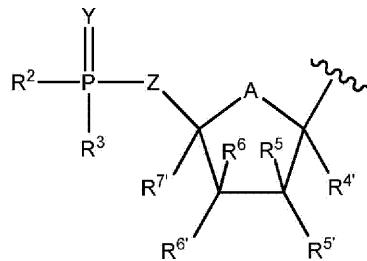
50

からなる群から選択され、Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、代表的な置換基としては、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルが挙げられる。

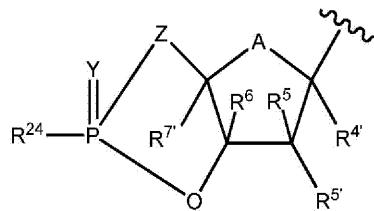
## 【0047】

別の実施形態においては、糖は、一般式(III)または(IV)

## 【化4】



(III)



(IV)

のリボースまたは改質リボースであり、

式中、

Yは、OまたはSであり、

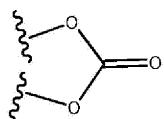
Zは、CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>OCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>SCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>O、OCL<sub>2</sub>、及びCL<sub>2</sub>NHCL<sub>2</sub>からなる群から選択され、Lは、独立して、H、F、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはC=CF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>が、一体となって環

## 【化5】



を形成することができる。

## 【0048】

一実施形態においては、糖が式(III)または(IV)である場合、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができない。

## 【0049】

別の実施形態においては、R<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択される。

## 【0050】

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

10

20

30

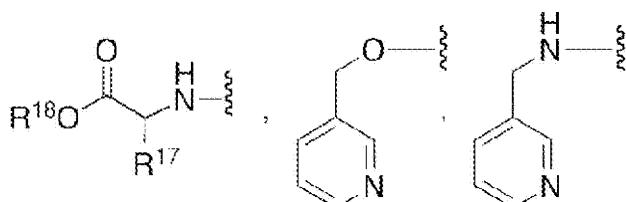
40

50

## 【0051】

$R^{2 \sim 4}$  は、 $O R^{1 \sim 5}$ 、

## 【化6】



10

、及び脂肪族アルコールからなる群から選択され、

$R^{1 \sim 5}$  は、H、Li、Na、K、フェニル、及びピリジニルからなる群から選択され、フェニル及びピリジニルは、 $(C H_2)_{0 \sim 6} CO_2 R^{1 \sim 6}$  及び  $(C H_2)_{0 \sim 6} CON(R^{1 \sim 6})_2$  からなる群から独立して選択される0～3の置換基によって任意で置換され、

$R^{1 \sim 7}$  は、天然L-アミノ酸において生じる基、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $(C_{1 \sim 6} C_6)$ アルキル)、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルから選択され、基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

## 【0052】

$R^{1 \sim 8}$  は、H、 $C_{1 \sim 20}$ アルキル、脂肪族アルコール(例えば、オレイルアルコール、オクタコサノール、トリアコンタノール、リノレイルアルコールなど)から誘導された炭素鎖、或いは、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1 \sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_{1 \sim 20}$ アルキルであり、置換基は、 $C_{1 \sim 5}$ アルキル、或いは、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1 \sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、またはシクロアルキルによって置換された $C_{1 \sim 5}$ アルキルである。

## 【0053】

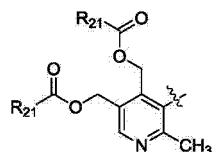
20

代表的な $R^2$ 及び $R^3$ は、以下からなる群から独立して選択される：

(a)  $OR^8$ であって、 $R^8$ は、H、Li、Na、K、 $C_{1 \sim 20}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、または、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $(C H_2)_{0 \sim 6} CO_2 R^{9 \text{ a}}$ 、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、-N( $R^{9 \text{ a}}$ )<sub>2</sub>、 $C_{1 \sim 6}$ アシルアミノ、-NH<sub>2</sub>、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、-SO<sub>2</sub>N( $R^{9 \text{ a}}$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1 \sim 6</sub>アルキル、COR<sup>9 b</sup>、ニトロ、シアノからなる群から独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換されるフェニルまたはナフチルを含むが、これらに限定されないアリール、またはヘテロアリール、及び

30

【化7】



10

20

30

40

であり、

式中、R<sup>21</sup>は、以下に定義される通りであり、

R<sup>9a</sup>は、独立して、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルであり、

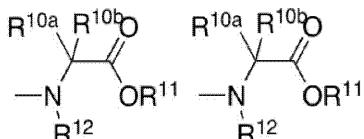
R<sup>9b</sup>は、-OR<sup>9a</sup>または-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>である、OR<sup>8</sup>、

50

( b )  
【化 8】



( c )  
【化 9】



10

20

30

であつて、R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> は、

( i ) H、C<sub>1～10</sub> アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub> ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、及びアリール-C<sub>1～3</sub> アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基は、ヒドロキシリル、C<sub>1～10</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換される、

( ii ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> と R<sup>10c</sup> は一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( iii ) R<sup>10a</sup> と R<sup>10b</sup> は一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり環を形成する、

( iv ) R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> はともに C<sub>1～6</sub> アルキルである、或いは、

( v ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)<sub>2</sub>、CH(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>H<sub>3</sub></sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)N<sub>H<sub>2</sub></sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、または C<sub>3～10</sub> シクロアルキルであり、

p は 0～2 であり、

r は 1～6 であり、

n は 4 または 5 であり、

m は 0～3 であり、

R<sup>10c</sup> は、H、C<sub>1～10</sub> アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub> シクロアルキル、C<sub>3～10</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された C<sub>1～10</sub> アルキルであり、置換基は、C<sub>1～5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>1～6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub> シクロアルキル、または C<sub>3～10</sub> シクロアルキルアルキルによって置換された C<sub>1～5</sub> アルキルであり、

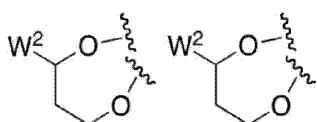
R<sup>10d</sup> は、H または C<sub>1～3</sub> アルキルであり、或いは、R<sup>10a</sup> または R<sup>10b</sup> 及び R<sup>10c</sup> は、一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

、

( d ) O 連結脂質(リン脂質を含む)、N または O 連結ペプチド、O 連結コレステロー

50

ル、またはO連結フィトステロール、  
 (e) R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体になって環、  
 【化10】



を形成することができ、式中、W<sup>2</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、OR<sup>9c</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>、COR<sup>9a</sup>、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub>アシリルアミノ、CO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>9a</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1～6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1～6</sub>アルキル、COR<sup>9b</sup>、及びシアノからなる群から独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換されるフェニル及び単環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

a) 2つのヘテロ原子があり、一方がOである場合、他方はOまたはSであることができない、且つ、

b) 2つのヘテロ原子があり、一方がSである場合、他方はOまたはSであることができないという条件で、前記単環式ヘテロアリール及び置換された単環式ヘテロアリールは、N、O、及びSからなる群から独立して選択される1～2のヘテロ原子を有し、

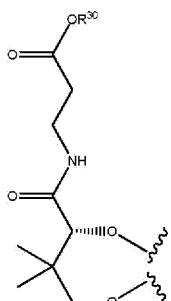
R<sup>9a</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アルキルであり、

R<sup>9b</sup>は、-OR<sup>9a</sup>または-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>であり、

R<sup>9c</sup>は、HまたはC<sub>1～6</sub>アシリルである、

(f) R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体になって環、

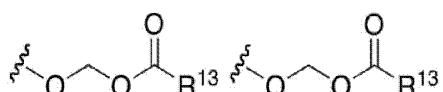
【化11】



を形成することができ、式中、R<sup>30</sup>は、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>1～20</sub>アルケニル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルである、

(g)

【化12】



であって、R<sup>13</sup>は、H、C<sub>1～10</sub>アルキル、またはC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、及び置換ヘテロアリールによって任意で置

10

20

30

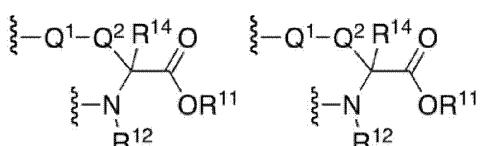
40

50

換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルからなる群から選択され、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、または C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルアルキルによって置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルである、

(h) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって環、

【化 13】



10

を形成することができ、式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、

(i) H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>2</sub><sup>9a</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、アリール-C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリール-C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換され、

20

(ii) R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、または C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルであり、

20

p は 0 ~ 2 であり、

r は 1 ~ 6 であり、

m は、0 ~ 3 であり、

30

Q<sup>1</sup> は、NR<sup>9a</sup>、O、または S であり、

Q<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル、アリール及びアリール-C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであり、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、フルオロ、及びクロロからなる群から選択される基によって任意で置換され、

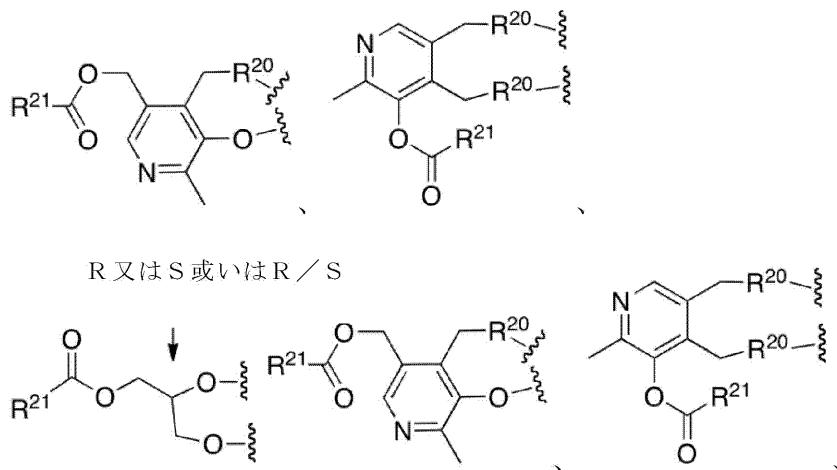
R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって任意で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、または C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルアルキルによって置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであり、

40

R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであり、或いは、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4b</sup> 及び R<sup>1</sup> ~ R<sup>2</sup> は、一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ~ (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

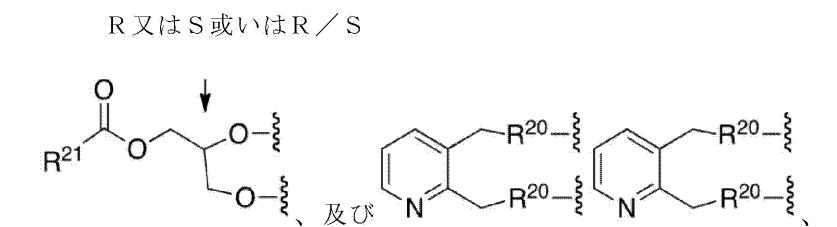
(i) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって、

## 【化14】

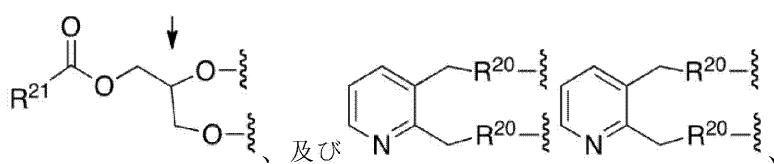


10

## 【化15】



20



20

からなる群から選択される環を形成することができ、

式中、R<sup>20</sup>は、OまたはNHであり、且つ、

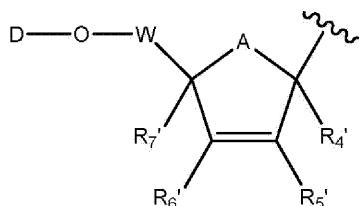
R<sup>21</sup>は、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>1～20</sub>アルケニル、脂肪酸から誘導された炭素鎖、並びに、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、及び置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルからなる群から選択され、置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルである。

(j) R<sup>3</sup>が、OH、O<sup>-</sup>K<sup>+</sup>、O<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>、またはO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>である場合、R<sup>2</sup>が一リン酸エステルまたは二リン酸エステルである。

## 【0054】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(V)

## 【化16】



40

(V)

のリボースまたは改質リボースであり、

式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、二リン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或

50

いは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1\sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_{1\sim 20}$ アルキルであり、置換基は、 $C_{1\sim 5}$ アルキル、或いは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1\sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、または $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルアルキルによって置換された $C_{1\sim 5}$ アルキルであり、

$W$ は、 $CL_2$ または $CL_2CL_2$ であり、 $L$ は、独立して、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群から選択され、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y、Z、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、及び $R^{7'}$ は、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りであり、

糖が式(V)である場合の式(I)において、AがOまたはSであるとき、 $R^{7'}$ は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができない。

#### 【0055】

別の実施形態においては、 $R^{7'}$ は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から独立して選択され、

式中、Rは、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

#### 【0056】

一実施形態においては、糖が式(V)のものである場合、AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、 $R^{4'}$ 及び $R^{7'}$ がHであるとき、 $R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない。

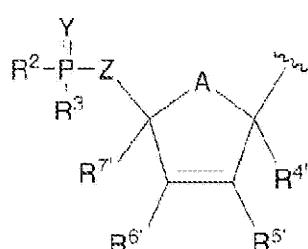
#### 【0057】

別の実施形態においては、 $R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される。

#### 【0058】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(VI)

#### 【化17】



(VI)

の改質リボースであり、

式中、

A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y、Z、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、及び $R^{7'}$ は、式I、II、III

10

20

30

40

50

I、及びIVに関連して前述で定義される通りであり、

糖が式(VI)のものである場合の式(I)において、AがOまたはSであるとき、R<sup>7</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができず、

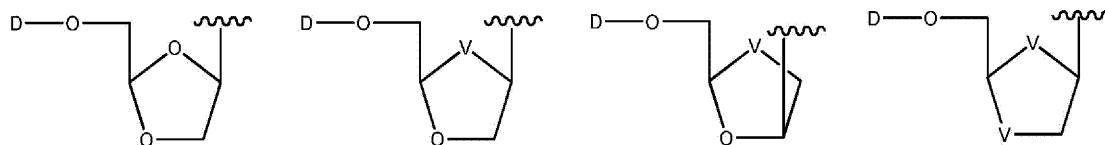
Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

【0059】

10

別の実施形態においては、糖は、一般式(VII)、(VIII)、(IX)、及び(X)

【化18】



(VII)

(VIII)

(IX)

(X)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

20

Dは、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

Vは、個々に、SまたはSeであり、

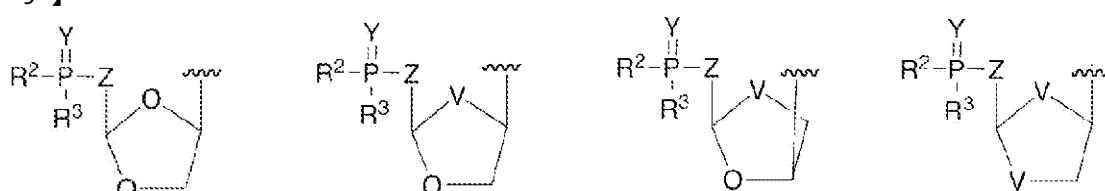
R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

30

【0060】

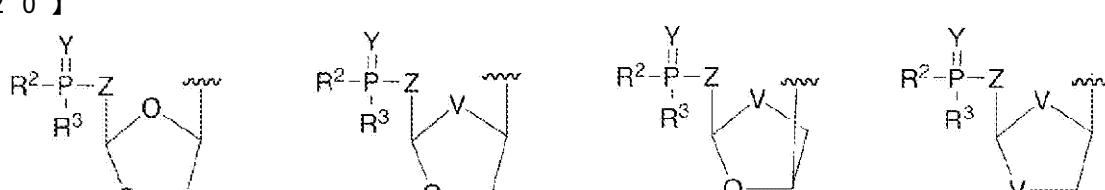
更に別の実施形態においては、糖は、一般式(XI)、(XII)、(XIII)、及び(XIV)

【化19】



40

【化20】



(XI)

(XII)

(XIII)

(XIV)

のジオキソラン、またはオキサチオラン、またはジチオランであり、式中、

50

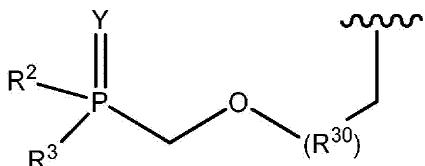
Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、及びZは、式I、II、III、及びIVに関して前述で定義される通りである。

【0061】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(XV)

【化21】



10

(XV)

のホスホニルメトキシアルキルであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、式I、II、III、及びIVに関して前述で定義される通りであり、且つ、

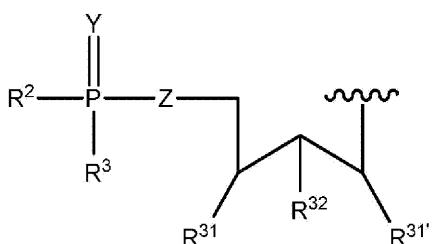
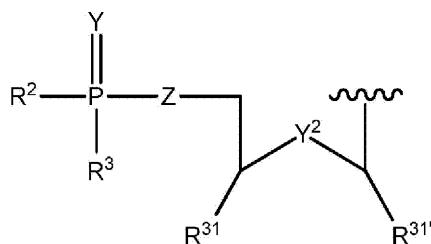
R<sup>30</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>アルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>を含むが、これに限定されない)、アルケニル(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>を含むが、これに限定されない)、及びC<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>を含むが、これに限定されない)、シクロアルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>を含むが、これに限定されない)、アリール(C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>を含むが、これに限定されない)、ヘテロアリール(C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>を含むが、これに限定されない)、アリールアルキル、及びアルキルアリールからなる群から選択される。

20

【0062】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(XVI)または(XVII)

【化22】



30

(XVI)

(XVII)

のものであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Z、及びYは、前述で定義される通りであり、

Y<sup>2</sup>は、O、S、Se、またはNRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

40

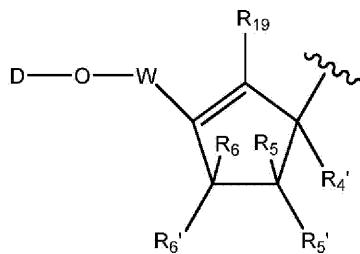
R<sup>31</sup>、R<sup>31'</sup>、及びR<sup>32</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、またはCH<sub>2</sub>OR<sup>33</sup>と定義され、且つ、

R<sup>33</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシルである。

【0063】

別の実施形態においては、糖は、一般式(XVIII)

## 【化23】



(XVIII)

10

の改質リボースであり、

式中、

D、W、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>'は、前述で定義される通りであり、R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

## 【0064】

20

一実施形態においては、糖が式(XVII)のものである場合、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>19</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6</sup>'は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない。

## 【0065】

20

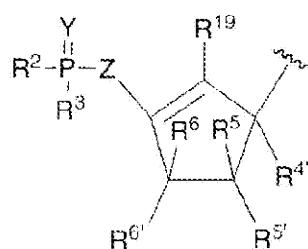
別の実施形態においては、R<sup>6</sup>'は、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から独立して選択することができる。

## 【0066】

30

更なる実施形態においては、糖は、式(XIX)

## 【化24】



(XIX)

40

の改質リボースであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、式I、II、III、及びIVに関して前述で定義される通りであり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>6</sup>'は、前述で定義される通りであり、

R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであ

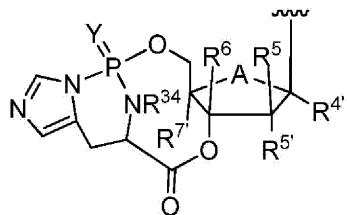
50

り、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りの 1 つ以上の置換基によって置換可能である。

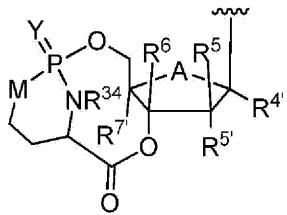
## 【0067】

更に別の実施形態においては、糖は、式 (XX)、(XXXI)、または(XXXII)

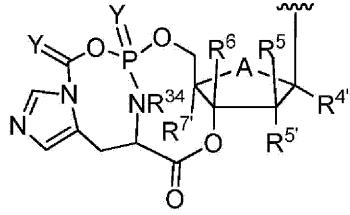
## 【化25】



(XX)



(XXXI)



(XXXII)

の 1 つを有し、式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、Y、A、及び $R^7'$ は、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りであり、

$R^{3-4}$ は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、

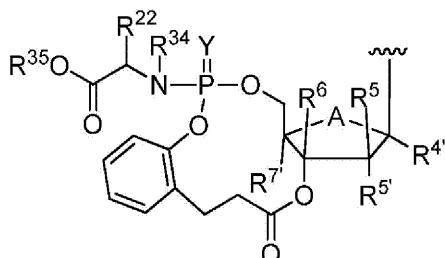
Mは、O、S、またはNRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りの 1 つ以上の置換基によって置換可能である。

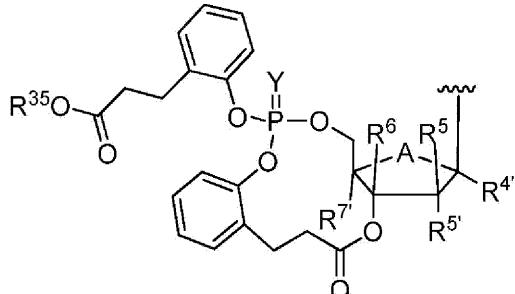
## 【0068】

別の実施形態においては、糖は、式 (XXXIII) または (XXXIV)

## 【化26】



(XXXIII)



(XXXIV)

の 1 つを有し、

式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、Y、A、 $R^7'$ 、 $R^{3-4}$ は、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りであり、

$R^{3-5}$ は、H、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって任意で置換されたC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルであり、

$R^{2-2}$ は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

10

20

30

40

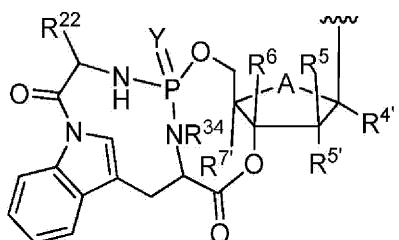
50

$\text{C}_2\text{H}(\text{C}_2\text{H}_3)\text{C}_2\text{H}_2\text{C}_2\text{H}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{Ph}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2$ -インドール-3-イル、- $\text{C}_2\text{H}_2\text{C}_2\text{H}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2$ -イミダゾール-4-イル、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{OH}$ 、 $\text{C}_2\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2((4'-\text{OH})-\text{Ph})$ 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{SH}$ 、または $\text{C}_3\sim_6$ シクロアルキルである。

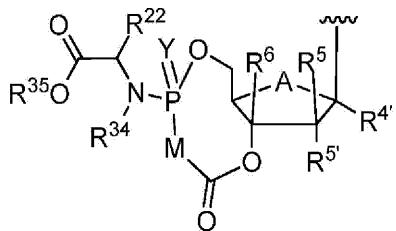
## 【0069】

更に別の実施形態においては、糖は、式(XXV)または(XXVI)

## 【化27】



(XXV)



(XXVI)

の1つを有し、

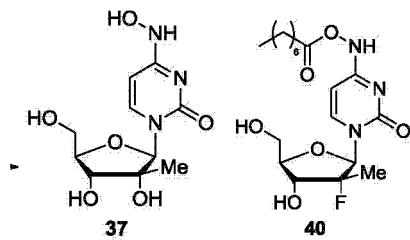
式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $Y$ 、 $M$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{3\sim 4}$ 、 $R^{3\sim 5}$ 、 $R^{2\sim 2}$ は、式I、II  
I、III、及びIVに関して前述で定義される通りである。

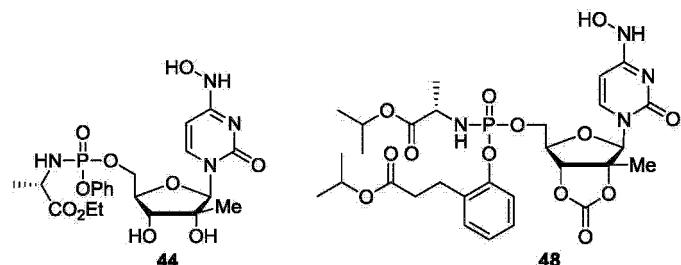
## 【0070】

—実施形態においては、化合物は、以下の式

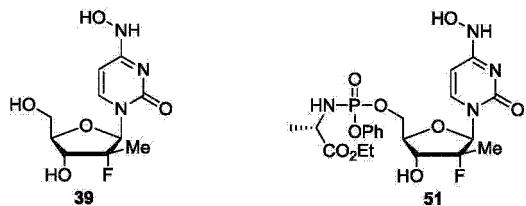
【化28】



10



20



30

の1つ、または薬学上許容可能なその塩を有する。

40

【0071】

一実施形態においては、R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>の少なくとも1つは、F、C1、またはMeである。

【0072】

別の実施形態においては、R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は、それぞれMe及びFである。

【0073】

別の実施形態においては、R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は、それぞれMe及びC1である。

【0074】

別の実施形態においては、Lはメチルである。

【0075】

50

別の実施形態においては、塩基はピリミジンであり、且つ、R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>の1つは、O H、C 1、またはFである。

【0076】

本明細書に記載される化合物は、-Lまたは-Dの立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる。

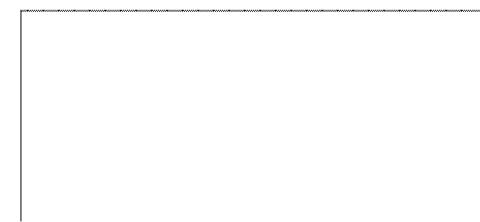
【0077】

本明細書に記載される化合物のリンの部分が、キラル中心を含む実施形態においては、こうしたキラル中心は、R<sub>p</sub>またはS<sub>p</sub>の立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる。

【0078】

一実施形態においては、生物系において、ピリミジン環上の-NH OH部位の-NH<sub>2</sub>部位への部分的な変換、及び、場合により、ピリミジン環上の-NH OH部位または得られた-NH<sub>2</sub>部位のOH部位への部分的な変換のため、化合物は、ピリミジン三リン酸の混合物に変換される。このタイプの部分的な変換の例は、以下に示され、この場合に、ピリミジン三リン酸の混合物CまたはDは、4-NH OH、4-NH<sub>2</sub>、及び4-OHピリミジン三リン酸を含む。例えば、投与される化合物が、糖の5'-OH部位におけるプロドラッグを含む場合、こうした混合物が形成可能である。適切なプロドラッグの例としては、前述で例証されたものが挙げられる。

【化29】



10

20

【0079】

従って、単一の化合物を投与することによって、薬物代謝の間、2つまたは3つの活性化合物の組合せが形成可能であり、これらの薬剤は異なる方法でウイルスを標的とすることができます。例えば、成長するDNAまたはRNA鎖にウイルスによって組み込まれる場合、NH OHが、直接的または間接的に、OH部位に変換される類似体は、ウリジン類似体のように振る舞う。成長するDNAまたはRNA鎖にウイルスによって組み込まれる場合、NH OH部位が、NH<sub>2</sub>部位に変換される類似体は、シトシン類似体のように振る舞う。成長するDNAまたはRNA鎖にウイルスによって組み込まれる場合、NH OH類似体は、シトシン類似体またはウリジン類似体のように振る舞うことができる。3つの活性な三リン酸を組み合わせることによって、通常、投与される単一の三リン酸薬剤のいずれと比較しても異なる且つより困難な変異選択をもたらすことになることが予想される。

30

【0080】

複数の方法でウイルスを攻撃することによって、即ち、U及びCタイプの類似体をウイルスに呈することによって、プロドラッグ化合物は、ウイルス耐性に対して防御する内蔵型機構を有する。即ち、もし、ウイルスが変異してU類似体を取り込むことを止めならば、ウイルスは、依然として1つ以上のC類似体の影響を受けやすい可能性があり、またその逆も同様であり、もし、複数のC類似体が存在するならば、1つのものに対する耐性は、別のものに対する耐性を付与することができない可能性がある。

40

【0081】

従って、本明細書に記載される化合物は、単一成分として投与されるが、併用抗ウイルス治療の利益を提供することができる。更なる抗ウイルス剤、特に非NNRTI抗ウイルス剤と組み合わされる場合、1つのみのヌクレオシドプロドラッグを含むという簡易性を提供する一方で、この組合せは、多くの更なる成分と組み合わせることの利益を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

50

## 【0082】

本明細書に記載されるN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体及び改質一リン酸プロドラッグ類似体は、HIV、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、癌、HBV、並びに、HSV-1、HSV-2、及びサイトメガロウイルス(CMV)などのヘルペスウイルスに対して阻害活性を示す。従って、化合物を使用して宿主におけるウイルス感染を治療する若しくは予防することができ、またはウイルスの生物活性を低減させることができる。宿主は、HIV-1、HIV-2、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、癌、サイトメガロウイルス(CMV)、及び/またはHBVに感染した哺乳類、特にヒトであり得る。方法には、本明細書に記載される1つ以上のヌクレオシドまたはヌクレオチドーリン酸プロドラッグの有効量を投与することが関与する。

10

## 【0083】

薬学上許容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載される1つ以上の化合物を含む医薬製剤も開示される。一実施形態においては、製剤は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの更なる治療剤を含む。

## 【0084】

以下の定義を参照して本発明が更によく理解されるであろう。

## 【0085】

## 1. 定義

「独立して」は、出願毎に独立して適用される、独立して変動する変数を示すために本明細書において使用される。従って、R'が「独立して炭素または窒素」であるR'、XYR'などの化合物では、双方のR'は炭素であることができ、双方のR'は窒素であることができ、または一方のR'が炭素であり、且つ、他方のR'が窒素であることができる。

20

## 【0086】

本明細書において使用される場合、「エナンチオマーとして純粋」という用語は、少なくとも約95%、好ましくは約97%、98%、99%、または100%のそのヌクレオチドの単一のエナンチオマーを含むヌクレオチド組成物を指す。

## 【0087】

本明細書において使用される場合、「実質的に含まない」または「実質的に非存在下で」という用語は、そのヌクレオチドの指定されたエナンチオマーの少なくとも85~90重量%、好ましくは95~98重量%、一層更に好ましくは99~100重量%を含むヌクレオチド組成物を指す。好ましい実施形態においては、本明細書に記載される化合物は実質的にエナンチオマーを含まない。

30

## 【0088】

同様に「単離された」という用語は、少なくとも85~90重量%、好ましくは95~98重量%、一層更に好ましくは99~100重量%のヌクレオチドを含むヌクレオチド組成物を指し、残りは他の化学種またはエナンチオマーを含む。

## 【0089】

場合によっては、本明細書において、リン原子は、「P<sup>\*</sup>」または「P」と呼ばれるキラルであることができ、これは、こうした割り当てのためのカーン-インゴルド-ブレローグ順位則の通義に対応する「R」または「S」の意味を有することを意味する。式Aのプロドラッグは、リンの中心のキラリティーによりジアステレオマーの混合物として存在することができる。キラリティーがリンの中心に存在する場合、それは、完全にまたは部分的にRpまたはSpまたはその任意の混合物であることができる。

40

## 【0090】

「アルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、特定されない限り、飽和した直鎖、分枝鎖、または環状の1級、2級、または3級の炭化水素を指し、置換されたアルキル基及び非置換のアルキル基の双方を含む。例えば、参照によって本明細書に組み入れられるGreeneら、Protective Groups in Organ

50

ic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991で教示されるように、当業者に周知であるように、必要に応じて非保護であるまたは保護されている、例えば、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシリ、カルボキシリ、アシリル、アリール、アシリルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシリ誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化合物、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、リン酸、ホスホン酸を含むが、これらに限定されない、それ以外では反応を妨害せず、または工程に改善を提供する任意の部位によってアルキル基を任意で置換することができる。具体的に含まれるのは、 $\text{CF}_3$  及び  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  である。

10

## 【0091】

本文では、C（アルキルの範囲）という用語が使用される場合はいつでも、その用語は、具体的に、且つ、別々に設定されるかのように、そのクラスの各成員を独立して含む。「アルキル」という用語は、 $\text{C}_{1\sim 2\sim 2}$  のアルキル部位を含み、「低級アルキル」という用語は $\text{C}_{1\sim 6}$  アルキル部位を含む。関連するアルキルラジカルが、接尾辞「-ane」を接尾辞「-yl」で置き換えることによって名付けられることが当業者に理解される。

20

## 【0092】

「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重結合を含んで、直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素ラジカルを指し、「低級アルケニル」という用語は、 $\text{C}_{2\sim 6}$  のアルケニル部位を含む。本明細書で開示されるアルケニル基は、アルキル部位における置換基について記載されるものを含むが、これらに限定されない、反応工程に有害な影響を及ぼさない任意の部位によって任意で置換することができる。アルケニル基の非限定例には、エチレン、メチルエチレン、イソプロピリデン、1,2-エタン-ジイル、1,1-エタン-ジイル、1,3-プロパン-ジイル、1,2-プロパン-ジイル、1,3-ブタン-ジイル、及び1,4-ブタン-ジイルが挙げられる。

20

## 【0093】

「アルキニル」という用語は、1つ以上の三重結合を含んで、直鎖または分枝鎖の不飽和の非環状炭化水素ラジカルを指し、「低級アルキニル」という用語は、 $\text{C}_{2\sim 6}$  のアルキニル部位を含む。アルキニル基は、アルキル部位における置換基について記載されるものを含むが、これらに限定されない、反応工程に有害な影響を及ぼさない任意の部位によって任意で置換することができる。適切なアルキニル基の非限定例には、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシンペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イル、及びヘキシン-3-イル、3,3-ジメチルブチン-1-イルのラジカルが挙げられる。

30

## 【0094】

「アルキルアミノ」または「アリールアミノ」という用語は、それぞれ1または2のアルキルまたはアリールの置換基を有するアミノ基を指す。

40

## 【0095】

「保護された」という用語は、本明細書において使用される場合、特に定義されない限り、更なる反応を防止するため、あるいは他の目的のために酸素原子、窒素原子、またはリン原子に付加される基を指す。多種多様な酸素及び窒素を保護する基が、有機合成の当業者に周知であり、例えば、Greeneらの上記Protective Groups in Organic Synthesisに記載されている。

## 【0096】

「アリール」は、単独でまたは組合せにて、環がペンドントの形式で一緒に連結され得るまたは縮合され得る、1、2、または3の環を含有する炭素環式の芳香族系を指す。アリールの非限定例には、フェニル、ビフェニル、若しくはナフチル、または芳香環から水

50

素を除去した後に残るその他の芳香族基が挙げられる。アリールという用語は、置換された部位及び非置換の部位の双方を含む。アリール基は、アルキル部位について前述されたものを含むが、これらに限定されない、反応工程に有害な影響を及ぼさない任意の部位によって任意で置換することができる。置換されたアリールの非限定例には、ヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、モノアリールアミノスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアリール、アミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、及びヘテロアリールアルケニル、カルボアラルコキシが挙げられる。

10

## 【0097】

「アルカリル」または「アルキルアリール」という用語は、アリール置換基を持つアルキル基を指す。「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、アルキル置換基を持つアリール基を指す。

20

## 【0098】

「ハロ」という用語は、本明細書において使用される場合、クロロ、ブロモ、ヨード及びフルオロを含む。

## 【0099】

「アシル」という用語は、エステル基の非カルボニル部位が、直鎖、分枝鎖、若しくは環状のアルキル若しくは低級アルキル、メトキシメチルを含むが、これに限定されないアルコキシアルキル、ベンジルを含むが、これに限定されないアラルキル、フェノキシメチルなどのアリールオキシアルキル、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、アルキル(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、及びC<sub>4</sub>を含むが、これに限定されない)またはアルコキシ(C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、及びC<sub>4</sub>を含むが、これに限定されない)によって任意で置換されるフェニルを含むが、これに限定されないアリール、メタンスルホニルを含むが、これに限定されないアルキル若しくはアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル、モノ、ジ、若しくはトリ-リン酸エステル、トリチル若しくはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、トリアルキルシリル(例えば、ジメチル-t-ブチルシリル)若しくはジフェニルメチルシリルから選択されるカルボン酸エステルを指す。エステルにおけるアリール基は、最適にはフェニル基を含む。「低級アシル」という用語は、非カルボニル部位が低級アルキルであるアシル基を指す。

30

## 【0100】

「アルコキシ」及び「アルコキシアルキル」という用語は、例えば、メトキシラジカルなどの、直鎖または分枝鎖のオキシを含有する、アルキル部位を有するラジカルを包含する。「アルコキシアルキル」という用語もまた、アルキルラジカルに連結する1つ以上のアルコキシラジカルを有する、即ち、モノアルコキシアルキル及びジアルコキシアルキルのラジカルを形成するアルキルラジカルを包含する。「アルコキシ」ラジカルは更に、1つ以上のハロ原子、例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモによって置換されて、「ハロアルコキシ」ラジカルを提供することができる。このようなラジカルの例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、及びフルオロブロポキシが挙げられる。

40

## 【0101】

「アルキルアミノ」という用語は、それぞれアミノラジカルに連結される1または2のアルキルラジカルを含有する「モノアルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」を示す。

50

用語アリールアミノは、それぞれアミノラジカルに連結される 1 または 2 のアリールラジカルを含有する「モノアリールアミノ」及び「ジアリールアミノ」を示す。「アラルキルアミノ」という用語は、アミノラジカルに連結されるアラルキルラジカルを包含する。アラルキルアミノという用語は、それぞれアミノラジカルに連結される 1 または 2 のアラルキルラジカルを含有する「モノアラルキルアミノ」及び「ジアラルキルアミノ」を示す。アラルキルアミノという用語は更に、アミノラジカルに連結されるアラルキルラジカル 1 つとアルキルラジカル 1 つを含有する「モノアラルキルモノアルキルアミノ」を示す。

#### 【0102】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書において使用される場合、酸素、イオウ、窒素、及びリンを意味する。10

#### 【0103】

「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、本明細書において使用される場合、芳香族環に少なくとも 1 つのイオウ、酸素、窒素、またはリンを含む芳香族を指す。

#### 【0104】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、及びシクロヘテロアルキルという用語は、環に少なくとも 1 つのヘテロ原子、例えば、酸素、イオウ、窒素、またはリンがある非芳香族の環状基を指す。

#### 【0105】

ヘテロアリール基及び複素環基の非限定例には、フリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ブリニル、カルバゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、チオフェン、フラン、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリミジンまたはピリダジン、及びブテリジニル、アジリジン、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、チアジン、ピリジン、ピラジン、ピペラジン、ピロリジン、オキサジラン、フェナジン、フェノチアジン、モルフォリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノキサリニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、ブテリジニル、5 - アザシチジニル、5 - アザウラシリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、アデニン、N<sup>6</sup> - アルキルプリン、N<sup>6</sup> - ベンジルプリン、N<sup>6</sup> - ハロプリン、N<sup>6</sup> - ビニルプリン、N<sup>6</sup> - アセチレン性プリン、N<sup>6</sup> - アシルプリン、N<sup>6</sup> - ヒドロキシアルキルプリン、N<sup>6</sup> - チオアルキルプリン、チミン、シトシン、6 - アザピリミジン、2 - メルカプトピリミジン、ウラシル、N<sup>5</sup> - アルキルピリミジン、N<sup>5</sup> - ベンジルピリミジン、N<sup>5</sup> - ハロピリミジン、N<sup>5</sup> - ビニルピリミジン、N<sup>5</sup> - アセチレン性ピリミジン、N<sup>5</sup> - アシルピリミジン、N<sup>5</sup> - ヒドロキシアルキルプリン、及び N<sup>6</sup> - チオアルキルプリン、及びイソキサゾリルが挙げられる。ヘテロ芳香族基は、アリールについて前述されたように任意で置換することができる。複素環基またはヘテロ芳香族基は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシル誘導体、アミド、アミノ、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノからなる群から選択される 1 つ以上の置換基によって任意で置換することができる。所望であれば、ヘテロ芳香族は、部分的にまたは全体的に水素化することができる。非限定例として、ピリジンの代わりにジヒドロキシピリジンを使用することができる。複素環基またはヘテロアリール基における官能的な酸素及び窒素基は、必要に応じてまたは所望であれば保護することができる。適切な保護基は当業者に周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t - プチルジメチルシリル、及び t - プチルジフェニルシリル、トリチルまたは置換トリチル、アルキル基、アセチルとプロピオニルなどのアシル基、メタンスルホニル、及び p - T

10

20

30

40

50

ルエンスルホニルが挙げられる。複素環基またはヘテロ芳香族基は、アリールについて前述されたものを含むが、これらに限定されない、反応に有害な影響を及ぼさない任意の部位によって置換することができる。

#### 【0106】

「宿主」という用語は、本明細書において使用される場合、細胞株、及び動物、好ましくはヒトを含むが、これらに限定されない、ウイルスが複製できる単細胞生物または多細胞生物を意味する。或いは、宿主は、ウイルスのゲノムの一部を保持していることができ、その複製または機能は、本発明の化合物によって改変することができる。宿主という用語は、具体的には、感染細胞、ウイルスゲノムのすべてまたは一部によって形質転換された細胞、及び動物、特に靈長類（チンパンジーを含むが、これらに限定されない）及びヒトを指す。本発明の動物への適用のほとんどで、宿主はヒト患者である。しかしながら、特定の適応では、獣医領域の適用が、本発明によって明瞭に企図される（例えば、チンパンジーの治療に使用するために）。

10

#### 【0107】

「ペプチド」という用語は、一方のアミノ酸のカルボキシル基によって別のアミノ酸のアミノ基に連結された2～100のアミノ酸を含有する様々な天然のまたは合成の化合物を意味する。

#### 【0108】

「薬学上許容可能な塩またはプロドラッグ」という用語は、明細書全体を通して使用され、患者に投与する際、又クレオチドーリン酸化合物を提供する、又クレオチド化合物の任意の薬学上許容可能な形態（例えば、エステル、リン酸エステル、エステルまたは関連する基の塩）について記載する。薬学上許容可能な塩には、薬学上許容可能な無機または有機の塩基及び酸に由来するものが挙げられる。適切な塩には、薬学の技術分野において周知である多数のその他の酸の中で、例えば、カリウム及びナトリウムなどのアルカリ金属、例えば、カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属に由来するものが挙げられる。薬学上許容可能なプロドラッグは、宿主において代謝されて、例えば、加水分解または酸化されて、本発明の化合物を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例には、活性化合物の官能部位において生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグには、酸化されて、還元されて、アミノ化されて、脱アミノ化されて、水酸化されて、脱水酸化されて、加水分解されて、脱加水分解されて、アルキル化されて、脱アルキル化されて、アシル化されて、脱アシル化されて、リン酸化されて、または脱リン酸化されて、活性化合物を生成することができる化合物が挙げられる。本発明の化合物のプロドラッグ形態は、抗ウイルス活性を持つことができ、代謝されてこのような活性を示す化合物を形成することができ、またはその双方であることができる。

20

#### 【0109】

プロドラッグは、開示された又クレオシドのアミノ酸エステルも含む（例えば、その本文が参照によって組み入れられ、アシクロビル自体と比べて改善された水溶解度を示すアシクロビルのアミノ酸エステル、特にグリシン及びアラニンのエステルについて記載する欧洲特許明細書E P 9 9 4 9 3、並びに、-炭素原子に隣接して分岐する側鎖を特徴とし、アラニン及びグリシンのエステルに比べて経口投与後、改善された生体利用効率を示すアシクロビルのバリンエステルを開示している米国特許U S 4 , 9 5 7 , 9 2 4 (B e a u c h a m p) を参照されたい）。そのようなアミノ酸エステルを調製する過程は、米国特許U S 4 , 9 5 7 , 9 2 4 (B e a u c h a m p) に開示されており、その内容は参考によって組み入れられる。バリン自体の使用に代えて、アミノ酸の機能的同等物を使用することができる（例えば、酸塩化物などの酸ハロゲン化合物、または酸無水物）。このような場合、望ましくない副反応を回避するには、アミノ保護された誘導体を使用することが有利であることができる。

30

#### 【0110】

##### I I . 活性化合物

本発明の一実施形態においては、活性化合物は、式(I)のものである。

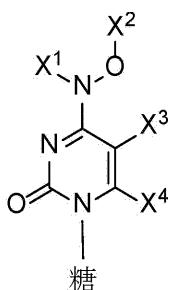
40

50

## 【0111】

—実施形態においては、化合物は、式(Ⅰ)

## 【化30】



10

## (Ⅰ)

の化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグであり、式中、

i v ) X<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、COR<sup>1</sup>、またはCOOR<sup>1</sup> であり、

v ) X<sup>2</sup> は、水素、COR<sup>1</sup>、またはCOOR<sup>1</sup> であり、

R<sup>1</sup> はそれぞれ、独立して、CH<sub>2</sub>-O(CO)-X<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>-O(CO)O-X<sup>5</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、

置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

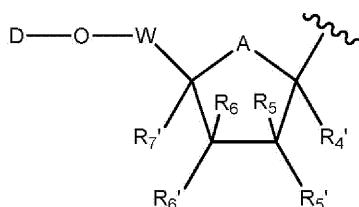
X<sup>5</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、またはC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

v i ) X<sup>3</sup> 及びX<sup>4</sup> はそれぞれ、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、アルキルアリール、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、NH<sub>2</sub>、OH、SH、CN、またはNO<sub>2</sub> である。

## 【0112】

—実施形態においては、糖は、一般式(Ⅱ)

## 【化31】



40

## (Ⅱ)

のリボースまたは改質リボースであり、

50

式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、前述で定義される通りであり、

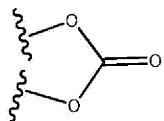
Wは、CL<sub>2</sub>またはCL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=C HF、またはC=CF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、一体となって環

### 【化32】



10

20

を形成することができる。

### 【0113】

一実施形態においては、糖が式(I1)である場合、AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない。

### 【0114】

別の実施形態においては、R<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される。

30

### 【0115】

一実施形態においては、糖が式(I1)である場合の式(I)において、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができない。

### 【0116】

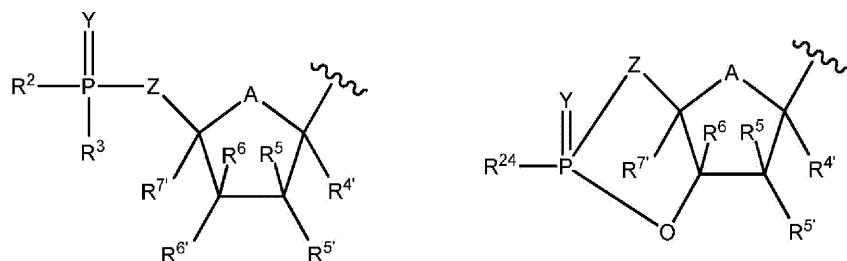
別の実施形態においては、R<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択され、Rは、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3~6</sub>シクロアルキル)アリール、アリルアルキル、またはアリールアルキルであり、基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、代表的な置換基としては、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルが挙げられる。

40

### 【0117】

別の実施形態においては、糖は、一般式(I11)または(IV)

## 【化33】



( I III )

( I V )

10

のリボースまたは改質リボースであり、  
式中、

Yは、OまたはSであり、

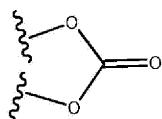
Zは、CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>OCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>SCCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>O、OCL<sub>2</sub>  
、及びCL<sub>2</sub>NHCL<sub>2</sub>からなる群から選択され、Lは、独立して、H、F、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはCF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>が、一体となって環

## 【化34】



30

を形成することができる。

## 【0118】

一実施形態においては、糖が式(I III)または(I V)である場合、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができない。

## 【0119】

別の実施形態においては、R<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択される。

## 【0120】

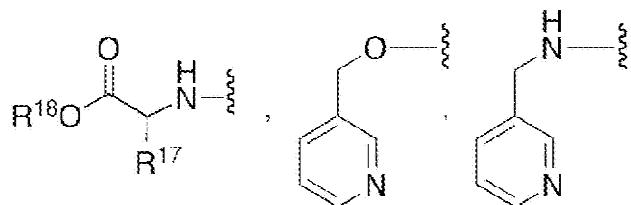
Rは、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、及びC<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

## 【0121】

R<sup>2~4</sup>は、OR<sup>1~5</sup>、

40

## 【化35】



、及び脂肪族アルコールからなる群から選択され、

$R^{15}$ は、H、Li、Na、K、フェニル、及びピリジニルからなる群から選択され、  
フェニル及びピリジニルは、 $(CH_2)_{0~6}CO_2R^{16}$ 及び $(CH_2)_{0~6}CON(R^{16})_2$ からなる群から独立して選択される0~3の置換基によって任意で置換され

、 $R^{17}$ は、天然L-アミノ酸において生じる基、 $C_{1~6}$ アルキル、 $(C_{1~6}$ アルキル)、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{3~6}$ シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルから選択され、基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

## 【0122】

$R^{18}$ は、H、 $C_{1~20}$ アルキル、脂肪族アルコール（例えば、オレイルアルコール、オクタコサノール、トリアコンタノール、リノレイルアルコールなど）から誘導された炭素鎖、或いは、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1~6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3~10}$ シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_{1~20}$ アルキルであり、置換基は、 $C_{1~5}$ アルキル、或いは、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1~6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3~10}$ シクロアルキル、またはシクロアルキルによって置換された $C_{1~5}$ アルキルである。

## 【0123】

代表的な $R^2$ 及び $R^3$ は、以下からなる群から独立して選択される：

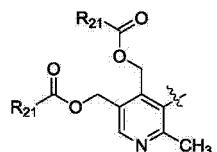
(a)  $OR^8$ であって、 $R^8$ は、H、Li、Na、K、 $C_{1~20}$ アルキル、 $C_{3~6}$ シクロアルキル、 $C_{1~6}$ ハロアルキル、または、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{2~6}$ アルケニル、 $C_{2~6}$ アルキニル、 $C_{1~6}$ アルコキシ、 $(CH_2)_{0~6}CO_2R^{9a}$ 、ハロゲン、 $C_{1~6}$ ハロアルキル、-N( $R^{9a}$ )<sub>2</sub>、 $C_{1~6}$ アシルアミノ、-NH<sub>2</sub>、 $C_{1~6}$ アルキル、-SO<sub>2</sub>N( $R^{9a}$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1~6</sub>アルキル、COR<sup>9b</sup>、二トロ、シアノからなる群から独立して選択される1~3の置換基によって任意で置換されるフェニルまたはナフチルを含むが、これらに限定されないアリール、またはヘテロアリール、及び

10

20

30

【化 3 6】



10

20

30

40

であり、

式中、R<sup>21</sup>は、以下に定義される通りであり、

R<sup>9a</sup>は、独立して、H、C<sub>1~20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1~6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3~10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3~10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1~20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1~5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1~6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3~10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3~10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1~5</sub>アルキルであり、

R<sup>9b</sup>は、-OR<sup>9a</sup>または-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>であるOR<sup>8</sup>、

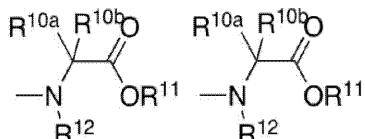
50

( b )  
【化37】



( c )  
【化38】

10



であつて、R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> は、

( i ) H、C<sub>1～10</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub>ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、及びアリール-C<sub>1～3</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基は、ヒドロキシリル、C<sub>1～10</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換される、

( ii ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> と R<sup>10c</sup> は一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( iii ) R<sup>10a</sup> と R<sup>10b</sup> は一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり環を形成する、

( iv ) R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> はともに C<sub>1～6</sub>アルキルである、或いは、

( v ) R<sup>10a</sup> は H であり、R<sup>10b</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、または C<sub>3～10</sub>シクロアルキルであり、

p は 0～2 であり、

r は 1～6 であり、

n は 4 または 5 であり、

m は 0～3 であり、

R<sup>10c</sup> は、H、C<sub>1～10</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された C<sub>1～10</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、または C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換された C<sub>1～5</sub>アルキルであり、

R<sup>10d</sup> は、H または C<sub>1～3</sub>アルキルであり、或いは、R<sup>10a</sup> または R<sup>10b</sup> 及び R<sup>10c</sup> は、一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( d ) O 連結脂質(リン脂質を含む)、N または O 連結ペプチド、O 連結コレステロール、または O 連結フィトステロール、

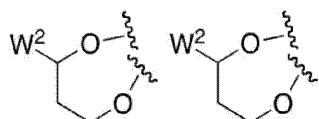
20

30

40

50

(e) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって環、  
【化 3 9】



形成することができ、式中、W<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、O R<sup>9c</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>、COR<sup>9a</sup>、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> ハロアルキル、-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシリルアミノ、CO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>9a</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、COR<sup>9b</sup>、及びシアノからなる群から独立して選択される1 ~ 3の置換基によって任意で置換されるフェニル及び単環式ヘテロアリールからなる群から選択され、  
10

a) 2つのヘテロ原子があり、一方がOである場合、他方はOまたはSであることができない、且つ、

b) 2つのヘテロ原子があり、一方がSである場合、他方はOまたはSであることができないという条件で、前記単環式ヘテロアリール及び置換された単環式ヘテロアリールは、N、O、及びSからなる群から独立して選択される1 ~ 2のヘテロ原子を有し、

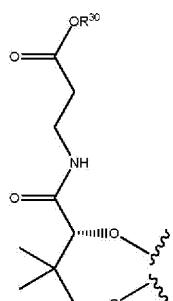
R<sup>9a</sup> は、独立して、HまたはC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>9b</sup> は、-OR<sup>9a</sup> または-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub> であり、

R<sup>9c</sup> は、HまたはC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシリルである、  
20

(f) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって環、

【化 4 0】



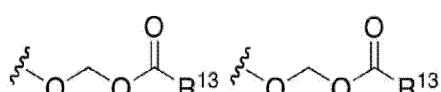
30

形成することができ、式中、R<sup>30</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ <sub>20</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>20</sub> アルケニル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ <sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>10</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub> ~ <sub>20</sub> アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub> ~ <sub>5</sub> アルキル、或いは、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ <sub>10</sub> シクロアルキル、またはC<sub>3</sub> ~ <sub>10</sub> シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub> ~ <sub>5</sub> アルキルである、

(g)

40

【化 4 1】

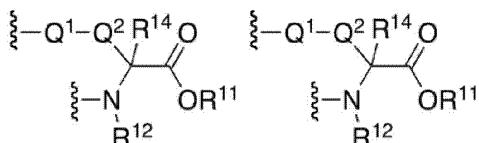


であって、R<sup>13</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ <sub>10</sub> アルキル、またはC<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub> ~ <sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>10</sub> シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、及び置換ヘテロアリールによって任意で置換されたC<sub>1</sub> ~ <sub>10</sub> アルキルからなる群から選択され、置換基は、C<sub>1</sub> ~ <sub>5</sub> アルキル、或  
50

いは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1\sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、または $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルアルキルによって置換された $C_{1\sim 5}$ アルキルである、

(h)  $R^2$ と $R^3$ が一体になって環、

【化42】



10

形成することができ、式中、 $R^{1\sim 4}$ は、

(i) H、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、-( $CH_2$ )<sub>r</sub>NR<sub>2</sub><sup>9a</sup>、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、アリール-C<sub>1~3</sub>アルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリール-C<sub>1~3</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換され、

(ii)  $R^{1\sim 4}$ は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、または $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルであり、

pは0~2であり、

rは1~6であり、

mは、0~3であり、

Q<sup>1</sup>は、NR<sup>9a</sup>、O、またはSであり、

Q<sup>2</sup>は、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、アリール及びアリール-C<sub>1~3</sub>アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C<sub>1~3</sub>アルキルであり、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、フルオロ、及びクロロからなる群から選択される基によって任意で置換され、

R<sup>1~1</sup>は、H、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、または $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1\sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって任意で置換された $C_{1\sim 10}$ アルキルであり、置換基は、 $C_{1\sim 5}$ アルキル、或いは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ジ( $C_{1\sim 6}$ アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、または $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルアルキルによって置換された $C_{1\sim 5}$ アルキルであり、

R<sup>1~2</sup>は、Hまたは $C_{1\sim 3}$ アルキルであり、或いは、R<sup>1~4b</sup>及びR<sup>1~2</sup>は、一緒に( $CH_2$ )<sub>2~4</sub>であり隣接するN原子及びC原子を含む環を形成する、

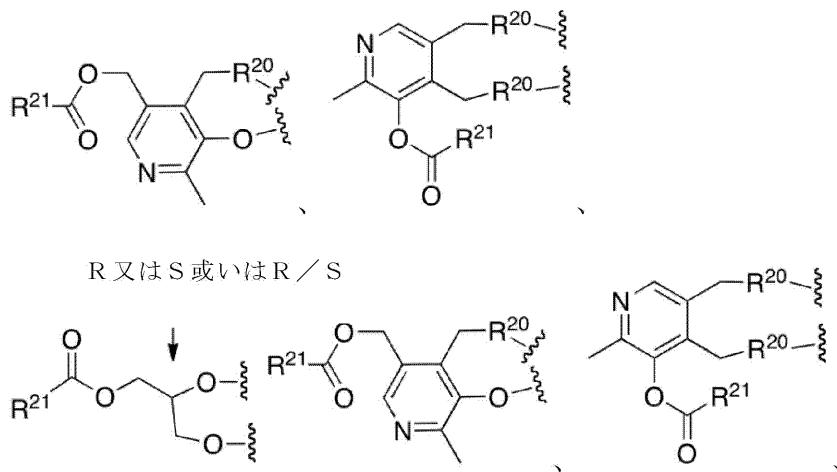
(i)  $R^2$ と $R^3$ が一体になって、

20

30

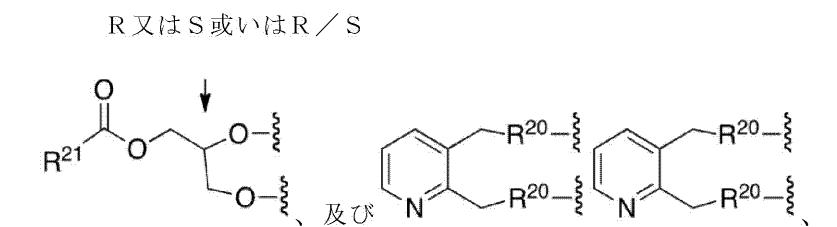
40

## 【化43】



10

## 【化44】



20

からなる群から選択される環を形成することができ、

式中、R<sup>20</sup>は、OまたはNHであり、

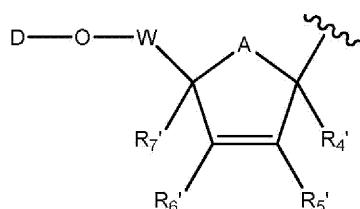
R<sup>21</sup>は、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>1～20</sub>アルケニル、脂肪酸から誘導された炭素鎖、並びに、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、及び置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルからなる群から選択され、置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルである。

(j) R<sup>3</sup>が、OH、O<sup>-</sup>K<sup>+</sup>、O<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>、またはO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>である場合、R<sup>2</sup>が一リン酸エステルまたは二リン酸エステルである。

## 【0124】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(V)

## 【化45】



30

40

(V)

のリボースまたは改質リボースであり、

式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、二リン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或

50

いは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルであり、

Wは、CL<sub>2</sub>またはCL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りであり、

糖が式(V)である場合の式(I)において、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができない。

#### 【0125】

別の実施形態においては、R<sup>7'</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から独立して選択され、

式中、Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

#### 【0126】

一実施形態においては、糖が式(V)のものである場合、AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない。

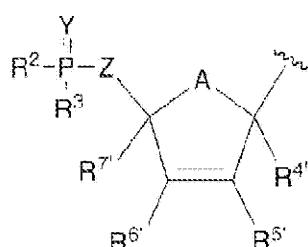
#### 【0127】

別の実施形態においては、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される。

#### 【0128】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(VI)

#### 【化46】



(VI)

の改質リボースであり、

式中、

A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、式I、II、III

10

20

30

40

50

I、及びIVに関連して前述で定義される通りであり、

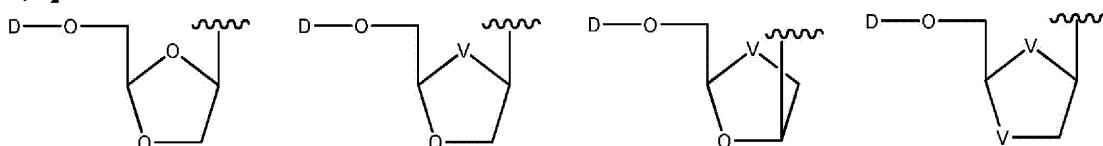
糖が式(VI)のものである場合の式(I)において、AがOまたはSであるとき、R<sup>7</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができず、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

【0129】

別の実施形態においては、糖は、一般式(VII)、(VIII)、(IX)、及び(X)

【化47】



(VII)

(VIII)

(IX)

(X)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

Dは、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

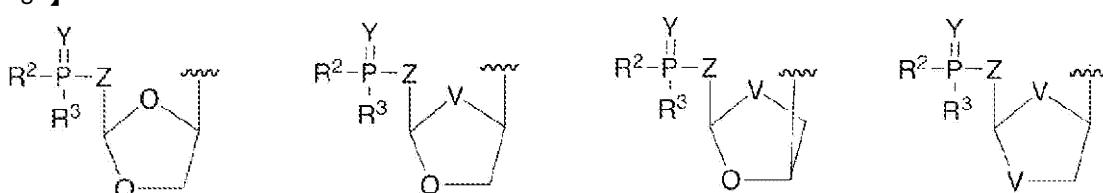
Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである。

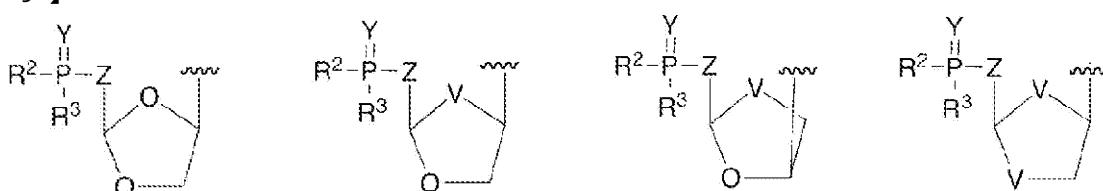
【0130】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(XI)、(XII)、(XIII)、及び(XIV)

【化48】



【化49】



(XI)

(XII)

(XIII)

(XIV)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

式中、

10

20

30

40

50

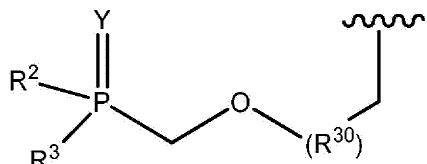
Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、及びZは、式I、II、III、及びIVに関して前述で定義される通りである。

【0131】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(XV)

【化50】



10

(XV)

のホスホニルメトキシアルキルであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、式I、II、III、及びIVに関して前述で定義される通りであり、且つ、

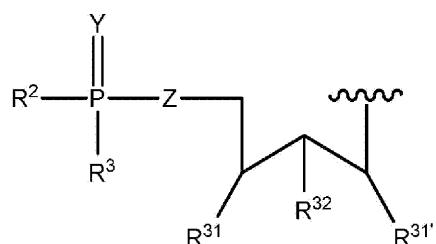
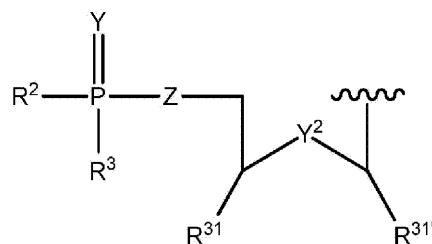
R<sup>30</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>アルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>を含むが、これに限定されない)、アルケニル(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>を含むが、これに限定されない)、及びC<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>を含むが、これに限定されない)、シクロアルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>を含むが、これに限定されない)、アリール(C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>を含むが、これに限定されない)、ヘテロアリール(C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>を含むが、これに限定されない)、アリールアルキル、及びアルキルアリールからなる群から選択される。

20

【0132】

更に別の実施形態においては、糖は、一般式(XVI)または(XVII)

【化51】



30

(XVI)

(XVII)

のものであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Z、及びYは、前述で定義される通りであり、

Y<sup>2</sup>は、O、S、Se、またはNRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

40

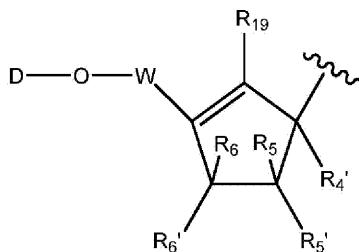
R<sup>31</sup>、R<sup>31'</sup>、及びR<sup>32</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、またはCH<sub>2</sub>OR<sup>33</sup>と定義され、

R<sup>33</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシルである。

【0133】

別の実施形態においては、糖は、一般式(XVIII)

## 【化52】



(XVIII)

10

の改質リボースであり、

式中、

D、W、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>'は、前述で定義される通りであり、R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である。

## 【0134】

20

一実施形態においては、糖が式(XVII)のものである場合、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>19</sup>がHであるとき、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない。

## 【0135】

30

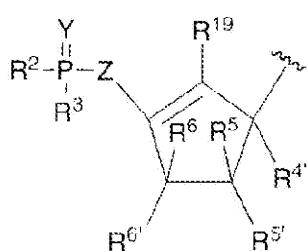
別の実施形態においては、R<sup>6</sup>'は、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から独立して選択することができる。

## 【0136】

30

更なる実施形態においては、糖は、式(XIX)

## 【化53】



(XIX)

40

の改質リボースであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、式I、II、III、及びIVに関して前述で定義される通りであり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>6'</sup>は、前述で定義される通りであり、

R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであ

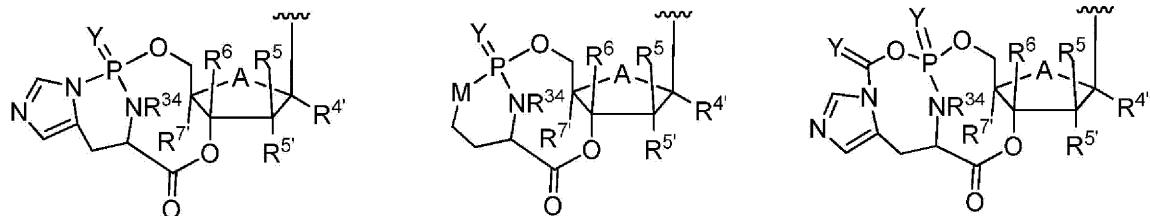
50

り、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りの 1 つ以上の置換基によって置換可能である。

### 【0137】

更に別の実施形態においては、糖は、式 (XX)、(XXI)、または(XXII)

#### 【化 54】



(XX)

(XXI)

(XXII)

の 1 つを有し、

式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、Y、A、及び $R^7$ は、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りであり、

$R^{34}$ は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、

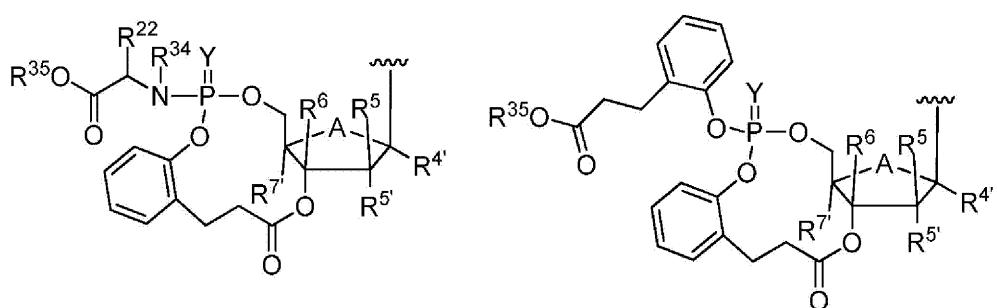
Mは、O、S、またはNRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、基は、例えば、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルなどの、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りの 1 つ以上の置換基によって置換可能である。

### 【0138】

別の実施形態においては、糖は、式 (XXIII) または (XXIV)

#### 【化 55】



(XXIII)

(XXIV)

の 1 つを有し、

式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、Y、A、 $R^7$ 、 $R^{34}$ は、式 I、II、III、及び IV に関する前述で定義される通りであり、

$R^{35}$ は、H、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニルなどのアリール、ピリジニルなどのヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって任意で置換されたC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルであり、

10

20

30

40

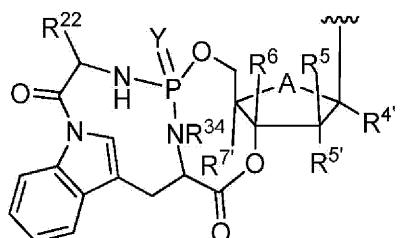
50

$R^{22}$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2Ph$ 、 $CH_2$ -インドール-3-イル、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2COOH$ 、 $CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 、 $CH_2$ -イミダゾール-4-イル、 $CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2((4'-OH)-Ph)$ 、 $CH_2SH$ 、または $C_3\sim_6$ シクロアルキルである。

## 【0139】

更に別の実施形態においては、糖は、式(XXV)または(XXVI)

## 【化56】



(XXV)

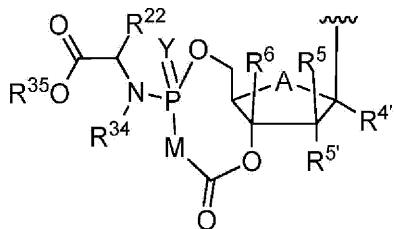
の1つを有し、

式中、

$R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $Y$ 、 $M$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{22}$ は、式I、II、III、IV、Vについて前述で定義される通りである。

## 【0140】

一実施形態においては、化合物は、以下の式

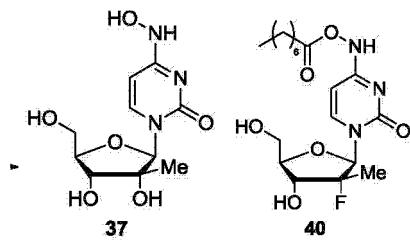


(XXVI)

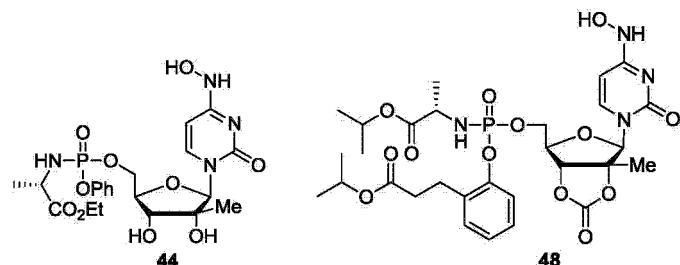
10

20

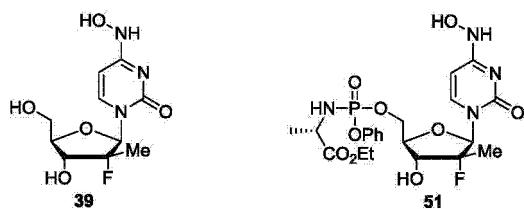
【化57】



10



20



30

の1つ、または薬学上許容可能なその塩を有する。

40

【0141】

一実施形態においては、R<sup>5</sup>またはR<sup>5'</sup>の少なくとも1つは、F、C1、またはMeである。

【0142】

別の実施形態においては、R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は、それぞれMe及びFである。

【0143】

別の実施形態においては、R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は、それぞれMe及びC1である。

【0144】

別の実施形態においては、Lはメチルである。

【0145】

50

別の実施形態においては、塩基はピリミジンであり、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> の 1 つは、OH、C1、または F である。

【0146】

本明細書に記載される化合物は、-L または -D の立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる。

【0147】

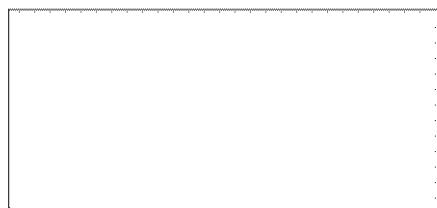
本明細書に記載される化合物のリンの部分が、キラル中心を含む実施形態においては、こうしたキラル中心は、R<sub>p</sub> または S<sub>p</sub> の立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる。

【0148】

一実施形態においては、ピリミジン環上の -NH OH 部位の -NH<sub>2</sub> 部位への部分的な変換、及び、場合により、ピリミジン環上の -NH OH 部位または得られた -NH<sub>2</sub> 部位の OH 部位への部分的な変換のため、化合物は、生物系において、ピリミジン三リン酸の混合物に変換される。このタイプの部分的な変換の例は、以下に示され、この場合に、ピリミジン三リン酸の混合物 C または D は、4-NH OH、4-NH<sub>2</sub>、及び 4-OH ピリミジン三リン酸を含む。例えば、投与される化合物が、糖の 5'-OH 部位におけるプロドラッグを含む場合、こうした混合物が形成可能である。適切なプロドラッグの例としては、前述で例証されたものが挙げられる。

【化58】

10



20

【0149】

従って、単一の化合物を投与することによって、薬物代謝の間、2つまたは3つの活性化合物の組合せが形成可能であり、これらの薬剤は異なる方法でウイルスを標的とすることができます。例えば、成長するDNAまたはRNA鎖にウイルスによって組み込まれる場合、NH OH が、直接的または間接的に、OH 部位に変換される類似体は、ウリジン類似体のように振る舞う。成長するDNAまたはRNA鎖にウイルスによって組み込まれる場合、NH OH 部位が、NH<sub>2</sub> 部位に変換される類似体は、シトシン類似体のように振る舞う。成長するDNAまたはRNA鎖にウイルスによって組み込まれる場合、NH OH 類似体は、シトシン類似体またはウリジン類似体のように振る舞うことができる。3つの活性な三リン酸を組み合わせることによって、通常、投与される単一の三リン酸薬剤のいずれと比較しても異なる且つより困難な変異選択をもたらすことになることが予想される。

30

【0150】

複数の方法でウイルスを攻撃することによって、即ち、U 及び C タイプの類似体をウイルスに呈することによって、プロドラッグ化合物は、ウイルス耐性に対して防御する内蔵型機構を有する。即ち、もし、ウイルスが変異して U 類似体を取り込むことを止めならば、ウイルスは、依然として 1 つ以上の C 類似体の影響を受けやすい可能性があり、またその逆も同様であり、もし、複数の C 類似体が存在するならば、1 つのものに対する耐性は、別のものに対する耐性を付与することができない可能性がある。

40

【0151】

従って、本明細書に記載される化合物は、単一成分として投与されるが、併用抗ウイルス治療の利益を提供することができる。更なる抗ウイルス剤、特に非 N N R T I 抗ウイルス剤と組み合わされる場合、1 つののみのヌクレオシドプロドラッグを含むという簡易性を提供する一方で、この組合せは、多くの更なる成分と組み合わせることの利益を提供することができる。

【0152】

50

### I I I . 立体異性及び多型性

本明細書に記載される化合物は、不斉中心を有してもよく、ラセミ体、ラセミ混合物、個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーとして存在してもよく、異性体形態はすべて本発明に包含される。キラル中心を有する本発明の化合物は、光学活性のある形態及びラセミ形態で存在し、単離することができる。一部の化合物は多型性を呈することができる。本発明は、本明細書に記載される有用な特性を持つ、本発明の化合物のラセミ形態、光学活性のある形態、多型性の形態、または立体異性体の形態、或いはそれらの混合物を包含する。光学活性のある形態は、例えば、再結晶化法によるラセミ形態の分割によって、光学活性のある出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相若しくは酵素分割によるクロマトグラフィー分離によって調製することができる。各又クレオシドを精製し、次いで又クレオシドを誘導体化して本明細書に記載される化合物を形成することができ、または又クレオチド自体を精製することができる。

#### 【 0 1 5 3 】

化合物の光学活性のある形態は、再結晶化法によるラセミ形態の分割による、光学活性のある出発物質からの合成による、キラル合成による、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離によるものを含むが、これらに限定されない当技術分野で周知の任意の方法を用いて調製することができる。

#### 【 0 1 5 4 】

光学活性のある物質を得る方法の例には少なくとも以下が挙げられる。

i ) 結晶の物理的分離：個々のエナンチオマーの巨視的結晶を手動で分離する技法。この技法は、別々のエナンチオマーの結晶が存在する、即ち、物質が集塊であり、結晶が視覚的に区別可能である場合に使用することができる。

i i ) 同時結晶化：ラセミ体の溶液から個々のエナンチオマーを別々に結晶化させる技法、後者が固体状態で集塊である場合にのみ可能。

i i i ) 酵素分割：酵素とのエナンチオマーの反応の異なった速度によるラセミ体の部分的なまたは完全な分離の技法。

i v ) 酵素的不斉合成：合成の少なくとも1つのステップが、酵素反応を用いて所望のエナンチオマーのエナンチオマーとして純粋なまたは濃縮された合成前駆体を得る合成法。

v ) 化学不斉合成：生成物に不斉性（即ち、キラル性）を生成する条件下でアキラル前駆体から所望のエナンチオマーを合成する合成法であり、キラル触媒またはキラル補助剤を用いて実現することができる。

v i ) ジアステレオマー分離：個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換するエナンチオマーとして純粋な試薬（キラル補助剤）とラセミ化合物を反応させる技法。次いでここで、更に識別可能な構造的差異及び後で取り除いて所望のエナンチオマーを得るキラル補助剤によるクロマトグラフィーまたは結晶化によって、得られたジアステレオマーを分離する。

v i i ) 一次及び二次の不斉変換：ラセミ体からのジアステレオマーが平衡化して所望のエナンチオマーからジアステレオマーの溶液で優位を得る、または所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的な結晶化が、最終的に原則として物質すべてを所望のエナンチオマーから結晶性のジアステレオマーに変換するように平衡を乱す技法。次いで、所望のエナンチオマーが、ジアステレオマーから放出される。

v i i i ) 動的分割：この技法は、動的条件下でキラル非ラセミの試薬または触媒によるエナンチオマーの非均等な反応速度によってラセミ体の部分的な若しくは完全な分割（または部分的に分割された化合物の更なる分割）を実現することを意味する。

i x ) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ選択性合成：所望のエナンチオマーが、非キラル性出発物質から得られ、立体化学的完全性が合成の過程にわたって損なわれないまたは最小限のみ損なわれる合成法。

x ) キラル液体クロマトグラフィー：固定相との異なった相互作用によってラセミ体のエナンチオマーが、液体移動相で分離される（キラルHPLCを介することを含むが、こ

れに限定されない) 技法。固定相はキラル物質で構成することができ、または移動相は更なるキラル物質を含有して異なった相互作用を誘発することができる。

x i ) キラルガクロマトグラフィー：固定された非ラセミキラル吸収相を含有するカラムを用いて、気体移動相における異なった相互作用によってラセミ体を気化させ、エナンチオマーを分離する技法。

x i i ) キラル溶媒による抽出：特定のキラル溶媒への一方のエナンチオマーの優先的な溶解によってエナンチオマーが分離される技法。

x i i i ) キラル膜を通過する輸送：ラセミ体を薄膜バリアと接触状態に置く技法。薄膜バリアは、通常、混和性の2つの流体を分離し、一方はラセミ体を含有し、例えば、濃度または圧力の格差などの駆動力が、膜バリアを通過する優先的な輸送を引き起こす。ラセミ体の一方のエナンチオマーのみを通過させることができる膜の非ラセミキラルの性質の結果として分離が生じる。

#### 【0155】

模倣移動床クロマトグラフィーを含むが、これに限定されないキラルクロマトグラフィーが一実施形態において使用される。多種多様なキラル固定相が市販されている。

#### 【0156】

#### I V . ヌクレオチドの塩またはプロドラッグの処方

化合物が、安定な非毒性の酸塩または塩基塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、薬学上許容可能な塩としての化合物の投与が適当である場合がある。薬学上許容可能な塩の例は、生理的に許容可能なアニオンを形成する、酸とともに形成された有機酸付加塩であり、例えば、トシリ酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、-ケトグルタル酸塩、及び-グリセロリン酸塩である。また、適切な無機塩を形成することができ、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、及びカルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0157】

薬学上許容可能な塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を適切な酸と反応させ、生理的に許容可能なアニオンを生成することによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム)或いはアルカリ土類金属(例えば、カルシウム)の塩も作製することができる。

#### 【0158】

本明細書に記載されるヌクレオチドプロドラッグを投与して、活性、生体利用効率、安定性を更に高め、或いは、ヌクレオチドーリン酸の特性を改変することができる。

#### 【0159】

多数のヌクレオチドプロドラッグのリガンドが知られている。一般的に、一リン酸のアルキル化、アシル化、若しくはその他の親油性修飾、またはヌクレオシドのその他の類似体は、ヌクレオチドの安定性を高める。

#### 【0160】

一リン酸部位における1つ以上の水素を置き換えることができる置換基の例は、アルキル、アリール、ステロイド、糖、1,2-ジアシルグリセロール、及びアルコールを含むが、これらに限定されない炭水化物である。多くは、R. Jones & N. Bischoff Berger, Antiviral Research, 1995, 27, 1-17、並びに、S. J. Hecker & M. D. Erion, J. Med. Chem., 2008, 51, 2328-2345に記載されている。これらのいずれも、開示されたヌクレオチドと組み合わせて使用し所望の効果を実現することができる。

#### 【0161】

また、活性のあるヌクレオチドは、参照によって組み入れられる、以下の参考文献で開示されたように5'-ホスホエステル脂質として提供され得る。Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest, E. K., D. L. W. and C. Piantadosi, "Novel membrane-in-

10

20

30

40

50

reactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation,' ' AIDS Res. Hum. Retroviruses, 1990, 6, 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco, C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, and E.J. Modest, ' ' Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity,' ' J. Med. Chem., 1991, 34, 1408-14; Hostettler, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M.T. van Wijk, and H. van den Bosch, ' ' Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3,-deoxythymidine,' ' Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36, 2025-29; Hostettler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, ' ' Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides.' ' J. Biol. Chem., 1990, 265, 61127.

#### 【0162】

ヌクレオシド、好ましくは、本明細書に記載されるヌクレオチドのR<sup>2</sup>及び/またはR<sup>3</sup>の位置に共有結合で組み入れられる得る適切な親油性の置換基、または親油性調製物を開示している米国特許の非限定例には、そのすべてが参照によって組み入れられる、米国特許USS 149,794 (Yatvinら)、同USS 194,654 (Hostettlerら)、同USS 223,263 (Hostettlerら)、同USS 256,641 (Yatvinら)、同USS 411,947 (Hostettlerら)、同USS 463,092 (Hostettlerら)、同USS 543,389 (Yatvinら)、同USS 543,390 (Yatvinら)、同USS 543,391 (Yatvinら)、及び同USS 554,728 (Basavaら)が挙げられる。本発明のヌクレオシドに連結することができる親油性の置換基、または親油性の調製物を開示している外国の特許出願には、WO89/02733、WO90/00555、WO91/16920、WO91/18914、WO93/00910、WO94/26273、WO96/15132、EP0350287、EP93917054.4、及びWO91/19721が挙げられる。

#### 【0163】

#### V. 治療の方法

HIV-1、HIV-2、HBV、HCV、ノロウイルス、サポロウイルス、HSV-1、HSV-2、デング熱ウイルス、黄熱病、またはその遺伝子断片に感染している、ヒトを含むがこれらに限定されない宿主は、薬学上許容可能な担体または希釈剤の存在下で有効量の活性化合物または薬学上許容可能なそのプロドラッグ若しくは塩を患者に投与することによって治療することができる。任意の適当な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所にて液体または固体の形態で活性物質を投与することができる。

#### 【0164】

10

20

30

40

50

また、化合物を使用して癌を治療することができる。本明細書に記載される化合物、及びこれら化合物の薬学上許容可能な塩及びプロドラッグによって、本発明の方法に従って治療することができる患者には、例えば、肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内の黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌若しくは肛門領域の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、婦人科の腫瘍（例えば、子宮肉腫、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、脛の癌腫、または脛前庭の癌腫）、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌（例えば、甲状腺、副甲状腺、または副腎の癌）、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、慢性または急性の白血病、小児の固形腫瘍、リンパ系のリンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管の癌（例えば、腎臓細胞癌、腎孟の癌腫）、または中枢神経系の新生物（例えば、原発CNSリンパ腫、脊髄の軸の腫瘍、脳幹グリオーマ、または下垂体のアデノーマ）であると診断されている患者が挙げられる。10

#### 【0165】

本発明は、ある量の本明細書に記載される化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグと、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、及び増殖抑制剤から選択されるある量の1つ以上の物質を含む、患者において異常な細胞増殖を阻害する方法及び医薬組成物にも関する。

#### 【0166】

本明細書に記載される式Iの化合物及び医薬組成物と併せて、例えば、MMP-2（マトリクスメタロプロテアーゼ2）阻害剤、MMP-9（マトリクスメタロプロテアーゼ9）阻害剤、及びCOX-II（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤などの抗血管新生剤を使用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例には、セレブレックス（商標）（アレコキシブ）、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが挙げられる。有用なマトリクスメタロプロテアーゼ阻害剤の例は、WO96/33172（1996年10月24日公開）、WO96/27583（1996年3月7日公開）、欧州特許出願EP97304971.1（1997年7月8日出願）、欧州特許出願EP99308617.2（1999年10月29日出願）、WO98/07697（1998年2月26日公開）、WO98/03516（1998年1月29日公開）、WO98/34918（1998年8月13日公開）、WO98/34915（1998年8月13日公開）、WO98/333768（1998年8月6日公開）、WO98/30566（1998年7月16日公開）、欧州特許公開EP606,046（1994年7月13日公開）、欧州特許公開EP931,788（1999年7月28日公開）、WO90/05719（1990年5月31日公開）、WO99/52910（1999年10月21日公開）、WO99/52889（1999年10月21日公開）、WO99/29667（1999年6月17日公開）、PCT国際出願PCT/IB98/01113（1998年7月21日出願）、欧州特許出願EP99302232.1（1999年3月25日出願）、英国特許出願GB9912961.1（1999年6月3日出願）、米国特許仮出願No.60/148,464（1999年8月12日出願）、米国特許US5,863,949（1999年1月26日発行）、米国特許US5,861,510（1999年1月19日発行）、及び欧州特許公開EP780,386（1997年6月25日公開）に記載されており、そのすべてが全体として参照によって本明細書に組み入れられる。好ましいMMP阻害剤は、関節痛を示さないものである。更に好ましいのは、その他のマトリクスメタロプロテアーゼ（即ち、MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、及びMMP-13）に比べてMMP-2及び/またはMMP-9を選択的に阻害するものである。203040

#### 【0167】

また、本明細書に記載される化合物は、シグナル伝達阻害剤、例えば、EGFR（上皮増殖因子受容体）反応を阻害することができる剤、例えば、EGFR抗体、EGF抗体、及びEGFR阻害剤である分子、VEGF（血管内皮増殖因子）阻害剤、例えば、VEGF受容体、及びVEGFを阻害することができる分子、並びにerbB2受容体阻害剤、例えば、erbB2受容体に結合する有機分子または抗体、例えば、HERCCEPTIN50

(商標) (米国、カリフォルニア州、サウスサンフランシスコのGenentech社)とともに使用することができる。

### 【0168】

EGFR阻害剤は、例えば、WO 95/19970(1995年7月27日公開)、WO 98/14451(1998年4月9日公開)、WO 98/02434(1998年1月22日公開)、及び米国特許U.S.5,747,498(1998年5月5日発行)に記載されており、このような物質は本明細書に記載されるように本発明で使用することができる。EGFR阻害剤には、モノクローナル抗体C225及び抗-EGFR22Mab(米国、ニューヨーク州、ニューヨークのImClone Systems社)、ABX-EGF(Abgenix/Cel1 Genesys)、EMD-7200(Merck KgaA)、EMD-5590(Merck KgaA)、MDX-447/H-477(米国、ニュージャージー州、アナンデールのMedarex社)、及びMerck KgaA)、及び化合物、ZD-1834、ZD-1838及びZD-1839(AstraZeneca)、PKI-166(Novartis)、PKI-166/CGP-75166(Novartis)、PTK787(Novartis)、CP701(Cephalon)、leflunomide(Pharmacia/Sugen)、CI-1033(Warner Lambert Parke Davis)、CI-1033/PD183,805(Warner Lambert Parke Davis)、CL-387,785(Wyeth-Ayerst)、BBR-1611(Boehringer Mannheim GmbH/Roche)、Naamidine A(Bristol Myers Squibb)、RC-3940-II(Pharmacia)、BIBX-1382(Boehringer Ingelheim)、OLX-103(米国、ニュージャージー州、ホワイトハウスステーションのMerck & Co.)、VRCTC-310(Ventech Research)、EGF融合毒素(マサチューセッツ州、ホプキンソンのSeragen Inc.)、DAB-389(Seragen/Lilgand)、ZM-252808(Imperial Cancer Research Fund)、RG-50864(INSERM)、LFM-A12(Parker Hughes Cancer Center)、WHI-P97(Parker Hughes Cancer Center)、GW-282974(Glaxo)、KT-8391(協和発酵)、及びEGFR Vaccine(York Medical/Centro de Immunologia Molecular(CIM))が挙げられるが、これらに限定されない。これらの及びその他のEGFR阻害剤は本発明で使用することができる。  
10  
20  
30  
40

### 【0169】

VEGF阻害剤、例えば、CP-547,632(ニューヨーク州のPfizer Inc.)、AG-13736(Agouron Pharmaceuticals, Inc. a Pfizer Company)、SU-5416及びSU-6668(米国カリフォルニア州、サウスサンフランシスコのSugen Inc.)、及びSH-268(Schering)は、本発明の化合物と併用することができる。VEGF阻害剤は、例えば、WO 99/24440(1999年5月20日公開)、PCT国際出願PCT/IB 99/00797(1999年5月3日出願)、WO 95/21613(1995年8月17日公開)、WO 99/61422(1999年12月2日公開)、米国特許U.S.5,834,504(1998年11月10日発行)、WO 98/50356(1998年1月12日公開)、米国特許U.S.5,883,113(1999年3月16日発行)、米国特許U.S.5,886,020(1999年3月23日発行)、米国特許U.S.5,792,783(1998年8月11日発行)、WO 99/10349(1999年3月4日公開)、WO 97/32856(1997年9月12日公開)、WO 97/22596(1997年6月26日公開)、WO 98/54093(1998年12月3日公開)、WO 98/02438(1998年1月22日公開)、WO 99/16755(1999年4月8日公開)、及びWO 98/02437(1998年1月22日公開)に記載されてお  
50

り、そのすべてが全体として参照によって本明細書に組み入れられる。本発明で有用な一部の特異的な VEGF 阻害剤の他の例は、IM862（米国、ワシントン州、カーカランドの Cytran Inc.）、カリフォルニア州、サウスサンフランシスコの Genentech, Inc. の抗-VEGF モノクローナル抗体、並びに Ribozyme（コロラド州、Boulder）及び Chiron（カリフォルニア州、Emeryville）からの合成リボザイムであるアンギオザイムである。これらの及びその他の VEGF 阻害剤は、本明細書に記載されるように、本発明で使用することができる。

#### 【0170】

例えば、CP-358,774 (OSI-774) (Tarcerva) (OSI Pharmaceuticals, Inc.)、GW-282974 (Galaxy Wellcome plc)、及びモノクローナル抗体、AR-209（米国、テキサス州、ウッドランドの Aronex Pharmaceuticals Inc.）及び 2B-1 (Chiron) などの erbB2 受容体阻害剤、例えば、そのすべてが全体として参照によって本明細書に組み入れられる WO 98/02434 (1998 年 1 月 22 日公開)、WO 99/35146 (1999 年 7 月 15 日公開)、WO 99/35132 (1999 年 7 月 15 日公開)、WO 98/02437 (1998 年 1 月 22 日公開)、WO 97/13760 (1997 年 4 月 17 日公開)、WO 95/19970 (1995 年 7 月 27 日公開)、米国特許 US 5,587,458 (1996 年 12 月 24 日発行)、及び米国特許 US 5,877,305 (1999 年 3 月 2 日発行) に示されたものは、本発明の化合物と更に併用することができる。本発明で有用な erbB2 受容体阻害剤は、双方ともその全体が参照によって本明細書に組み入れられる 1999 年 1 月 27 日に出願された米国特許出願 No. 60/117,341 及び 1999 年 1 月 27 日に出願された米国特許出願 No. 60/117,346 にも記載されている。前述の PCT 出願、米国特許、及び米国特許出願に記載された erbB2 受容体阻害剤の化合物及び物質、並びに erbB2 受容体を阻害する他の化合物及び物質は、本発明に従って本明細書に記載される化合物とともに使用することができる。

#### 【0171】

また、化合物は、抗腫瘍免疫応答を高めることができる剤、例えば、CTL4 (細胞傷害性リンパ球抗原 4) 抗体、及び CTL4 を遮断することができる他の剤、及びその他のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤などの増殖抑制剤などを含むが、これらに限定されない、異常な細胞増殖または癌を治療するのに有用な他の剤とともに使用することができる。本発明で使用することができる具体的な CTLA4 抗体には、その全体が参照によって組み入れられる米国特許出願 60/113,647 (1998 年 12 月 23 日出願) に記載されたものが挙げられるが、他の CTLA4 抗体も本発明で使用することができる。

#### 【0172】

その他の COX-II 阻害剤、他の MMP 阻害剤、他の抗 VEGF 抗体、または血管形成の他のエフェクターの阻害剤を含むが、これらに限定されない他の抗血管新生剤も使用することができる。

#### 【0173】

1 つ以上のノロウイルス、並びにカリシウイルス科における他のウイルスによる感染を治療するまたは予防するのに、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物を使用することができる。

#### 【0174】

ノロウイルス感染を治療するための治療上の使用では、治療利益を実現するのに適切な投与量レベルでノロウイルス感染と診断された患者に化合物及び / または組成物を投与することができる。「治療利益」及び文法上の同等物は、化合物の投与が時間とともに患者に有益な効果をもたらすことを意味する。例えば、患者におけるノロウイルスの力価またはウイルスの負荷が、低下するまたは増大を止める場合、治療利益を実現することができる。

10

20

30

40

50

**【 0 1 7 5 】**

患者におけるノロウイルスの力価またはウイルスの負荷にかかわりなく、化合物の投与が、通常、ノロウイルス感染に伴う有害症状の発症を遅らすまたは完全に止めれば、治療利益も実現することができる。本明細書に記載される化合物及び／または組成物は、ノロウイルス感染を発症するリスクにある患者、またはノロウイルスに暴露されている患者においてノロウイルス感染の発症を防ぐために予防的に投与されてもよい。例えば、化合物及び／またはその組成物は、ノロウイルスに暴露されている可能性がある患者に投与されてもよい。

**【 0 1 7 6 】**

ノロウイルス疾患の発生は、例えば、いったんウイルスが導入されると、ヒトからヒトへの伝染、または汚染された食物を介して感染が非常に迅速に広がる長期療養施設、病院、刑務所、及び観光船などの閉鎖されたまたは半閉鎖された共同体で生じることが多い。多くのノロウイルスの発生は、1人の感染したヒトによって取り扱われる食物にその跡を辿ってきた。従って、ノロウイルスまたは他のカリシウイルスと接触する可能性があるこれらの施設の個体に本明細書に記載される化合物の予防的用量を提供することは、有利である場合がある。

**【 0 1 7 7 】****V I . 併用療法または代替療法**

一実施形態においては、本発明の化合物は、侵入阻害剤、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、及び免疫に基づいた治療剤から選択される少なくとも1つのその他の抗ウイルス剤と一緒に採用することができる。

**【 0 1 7 8 】**

例えば、H I VまたはH B Vの感染を治療するまたは予防するのに使用する場合、活性化合物またはそのプロドラッグまたは薬学上許容可能な塩は、例えば、上記式のものを含むが、これらに限定されない、例えば、抗-H I V、抗-H B V、または抗-H C V剤などの別の抗ウイルス剤との併用でまたはその代わりに投与することができる。一般的に、併用療法では、有効量の2つ以上の剤と一緒に投与されるが、代替療法の際には有効量の各剤は連続して投与される。投与量は、薬剤の吸収、相互作用、及び排泄率、並びに当業者に周知のその他の因子に左右されることになる。投与量の値は、緩和される症状の重症度によって変動することになることも留意されるべきである。任意の特定の対象について、特定の投与計画及びスケジュールは、個体の必要性、及び組成物の投与を管理するまたは監督するヒトの専門的な判断に従って時間をかけて調整されるべきであることが更に理解されるべきである。

**【 0 1 7 9 】**

本明細書で開示される化合物と併用して使用することができる抗ウイルス剤の非限定例には、以下の表にあるものが挙げられる。

10

20

30

【表1】  
B型肝炎の治療法

薬剤名	薬剤の部類	会社
イントロンA (インターフェロン $\alpha$ -2b)	インターフェロン	Schering-Plough
ペガシス (ペギインターフェロン $\alpha$ -2a)	インターフェロン	Roche
エピビル-HBV (ラミブジン; 3TC)	ヌクレオシド類似体	GlaxoSmithKline
ヘプセラ (アデフォビル、ジピボキシル) ”	ヌクレオシド類似体	Gilead Sciences
エムトリバ® (アムトリシタビン; FTC)	ヌクレオシド類似体	Gilead Sciences <a href="http://www.hivandhepatitis.com/advertisement/triangle.html">http://www.hivandhepatitis.com/advertisement/triangle.html</a>
エンテカビル	ヌクレオシド類似体	Bristol-Myers Squibb
クレブジン (CLV, L-FMAU)	ヌクレオシド類似体	Pharmasset/Bukwang
ACH 126, 443 (L-Fd4C)	ヌクレオシド	Achillion

10

20

30

40

【表2】

薬剤名	薬剤の部類	会社	
	類似体	Pharmaceuticals	
AM 365	ヌクレオシド 類似体	Amrad	10
アムドボビル (AMDX, DAPD)	ヌクレオシド 類似体	RFS Pharma LLC	
LdT (テルビブジン)	ヌクレオシド 類似体	Idenix/Novartis	
CS-1220	ヌクレオシド 類似体	Emory University	
テラジグム	免疫刺激剤	Epimmune	
ザダキシン (チモシン)	免疫刺激剤	SciClone	30
EHT 899	ウイルスタン パク質	Enzo Biochem	
デグセルブエシタビン ／レバーセット／ D-D4FC	ヌクレオシ ド類似体	Pharmasset	
APD	ヌクレオシ ド類似体	RFS Pharma	40

【表3】

薬剤名	薬剤の部類	会社
HBV DNA ワクチン	免疫刺激剤	PowderJect (UK)
MCC 478	ヌクレオシド 類似体	Eli Lilly
valLdC (バルトルシタビン)	ヌクレオシド 類似体	Idenix
ICN 2001	ヌクレオシド 類似体	ICN
ラシビル	ヌクレオシド 類似体	Pharmasset/Emory University
ロブスタフラボン	ヌクレオシド 類似体	Advanced Life Sciences
LM-019c		Emory University
ペンシクロビル	ヌクレオシド 類似体	Novartis
ファムシクロビル	ヌクレオシド 類似体	Novartis
DXG	ヌクレオシド 類似体	RFS Pharma, LLC

10

20

30

40

【表4】

薬剤名	薬剤の部類	会社
ara-AMP プロドラッグ		
HBV/MF59		
HDP-P-アシクロビル	ヌクレオシド 類似体	
ハンマーへッドリボザイム		
グリコシダーゼ阻害剤		
ペグ化インターフェロン		
ヒトモノクローナル抗体		

10

20

30

【表5】

HIVの治療法：プロテアーゼ阻害剤（PIs）

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
インビラ セ®	サクイナビル (硬質ゲルカプセル)	SQV (HGC)	Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
フォルト バセ®	サクイナビル (軟質ゲルカプセル)	SQV (SGC)		Hoffmann-La Roche
ノルビル®	リトナビル	RTV	ABT-538	Abbott Laboratories

10

20

【表6】

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
クリキシ バン®	インジナビル	IDV	MK-639	Merck & Co.
ビラセプ ト®	ネルフィナビル	NFV	AG-1343	Pfizer
アゲネラ セ®	アンプレナビル	APV	141W94 又は VX-478	GlaxoSmithKline
ケレトラ®	ロピナビル+リ トナビル	LPV	ABT-378/r	Abbott Laboratories
レキシバ®	フォサムプレナ ビル		GW-433908 又は VX-175	GlaxoSmithKline
アプチバ ス®	トリプナビル	TPV	PNU-140690	Boehringer Ingelheim
レイアタ ツツ®	アタザナビル		BMS-232632	Bristol-Myers Squibb
	ブレカナビル		GW640385	GlaxoSmithKline
プレジス タ™	ダルナビル		TMC114	Tibotec

10

20

30

40

【表7】

HIVの治療法：ヌクレオシド／ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (NRTIs)

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
レトロビル®	ジドブジン	AZT 又は ZDV		GlaxoSmithKline
エピビル®	ラミブジン	3TC		GlaxoSmithKline
コンビビル®	ジドブジン + ラミブジン	AZT + 3TC		GlaxoSmithKline
トリジビル®	アバカビル + ジドブジン + ラミブジン	ABC + AZT + 3TC		GlaxoSmithKline
ジアゲン®	アバカビル	ABC	1592U89	GlaxoSmithKline
エピジコム™	アバカビル + ラミブジン	ABC + 3TC		GlaxoSmithKline
ヒビド®	ザルシタビン	ddC		Hoffmann-La Roche
ビデックス®	ジダノシン：緩 衝化版	ddI	BMY-40900	Bristol-Myers Squibb
エンテカビル	バラクルデ			Bristol-Myers Squibb
ビデックス® EC	ジダノシン：徐 放性カプセル	ddI		Bristol-Myers Squibb

10

20

30

40

50

【表8】

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
ゼリット®	スタブジン	d4T	BMY-27857	Bristol-Myers Squibb
ビリード™	テノフオビル ジソプロキシ ル蟻酸塩 (DF)	TDF 又は Bis(POC) PMPA		Gilead Sciences
エムトリバ®	エムトリシタ ビン	FTC		Gilead Sciences
トルバダ®	ビリード + エ ムトリバ	TDF + FTC		Gilead Sciences
アトリプラ™		TDF + FTC + サス チバ®		Gilead/BMS/Merck
	アムドキソビ ル	DAPD, AMDX		RFS Pharma LLC
アブリシタビ ン	AVX754		SPD 754	Avexa Ltd
	アロブジン	FLT	MIV-310	Boehringer
	エルブシタビ ン	L-FD4C	ACH-126443,	Achillion

10

20

30

40

【表9】

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
	KP-1461		SN1461, SN1212	Koronis
	ラシビル	RCV		Pharmasset
デキセルブエ シタビン	レバーセット	D-D4FC	DPC 817	Pharmasset/Emory
			GS9148 及び そのプロド ラック	Gilead Sciences

10

20

【表10】

HIVの治療法：非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTIs）

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
ビラムン®	ネビラピン	NVP	BI-RG-587	Boehringer Ingelheim
レスクリ プタ®	デラビルジン	DLV	U-90152S/T	Pfizer
サスチバ®	エファビレン ツ	EFV	DMP-266	Bristol-Myers Squibb
	(+) -カラ ノリドA			Sarawak Medichem
	カプラビリン	CPV	AG-1549 又は S-1153	Pfizer

10

20

30

40

【表11】

			DPC-083	Bristol-Myers Squibb
			TMC-125	Tibotec-Virco Group
			<u>TMC-278</u>	Tibotec-Virco Group
			IDX12899	Idenix
			IDX12989	Idenix

【表12】

HIVの治療法：その他の部類の薬剤

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
ビリード™	テノフォビル ジソプロキシル蟻酸塩(DF) Tenofovir disoproxil fumarate	TDF 又は Bis(POC) PMPA		Gilead Sciences

10

【表13】

細胞阻害剤

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
ドロキシア®	ヒドロキシ尿素	HU		Bristol-Myers Squibb

20

【表14】

侵入阻害剤（融合阻害剤を含む）

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
フゼオン™	エンフビルチド		T-20	Trimeris
			T-1249	Trimeris
			AMD-3100	AnorMED, Inc.
	CD4-IgG2		PRO-542	Progenics Pharmaceuticals
			BMS-488043	Bristol-Myers Squibb
	アプラビロック		GSK-873, 140	GlaxoSmithKline
	ペプチドT			Advanced Immun

30

40

【表15】

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
				i T, Inc.
			TNX-355	Tanox, Inc.
	マラビロック		UK-427, 857	Pfizer
CXCR4阻害剤				
	AMD070		AMD11070	AnorMED, Inc.
CCR5拮抗剤				
ビクリロック		SCH-D	SCH-417690	Schering-Plough

【表16】

HIVの治療法：免疫に基づいた治療法

商品名	一般名	略記	実験コード	製薬会社
プロロイキン®	アルデスロイキン又はインターロイキン-2	IL-2		Chiron Corporation
レムーン®	HIV-1免疫原又はSalkワクチン		AG1661	The Immune Response Corporation
			HE2000	HollisEden Pharmaceuticals

【表17】  
抗C型肝炎の表：現在の臨床開発における化合物

薬剤名	薬剤のカテゴリー	製薬会社
ペガシス ペグ化インターフェロン $\alpha$ -2a	長期作用型インターフェロン	Roche
インフェルゲン インターフェロン $\alpha$ con-1	インターフェロン、長期作用型インターフォロン	InterMune
オムニフェロン 天然のインターフェロン	インターフェロン、長期作用型インターフォロン	Viragen
アルブフェロン	更に長く作用するインターフォロン	Human Genome Sciences
REBIF インターフェロン $\beta$ -1a	インターフェロン	Ares-Serono
オメガインターフェロン	インターフェロン	BioMedicine
経口インターフェロン $\alpha$	経口インターフェロン	Amarillo Biosciences
インターフェロン $\gamma$ -1b	抗線維化	InterMune
IP-501	抗線維化	Interneuron
メリメボジブVX-497	IMPDH阻害剤（イノシンーリン酸脱水素酵素）	Vertex
アマンタジン(シンメトレ)	広範な抗ウイルス剤	Endo Labs

【表18】

)		Solvay
IDN-6556	アボトーシス調節	Idun Pharma.
XTL-002	モノクローナル抗体	XTL
HCV/MF59	ワクチン	Chiron
シバシル	ポリクローナル抗体	NABI
	治療用ワクチン	Innogenetics
ビラミジン	ヌクレオシド類似体	ICN
ザダキシン(チモシンα-1)	免疫調節剤	Sci Clone
セプレン ヒスタミン二塩酸塩	免疫調節剤	Maxim
VX 950 / LY 570310	プロテアーゼ阻害剤	Vertex/ Eli Lilly
ISIS 14803	アンチセンス	Isis Pharmaceutical/ Elan
IDN-6556	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals, Inc. <a href="http://www.idun.com">http://www.idun.com</a>
JTK 003	ポリメラーゼ阻害剤	AKROS Pharma
タルバシン	抗リン脂質療法	Peregrine
HCV-796	ポリメラーゼ阻害剤	ViroPharma /Wye
CH-6	セリンプロテアーゼ	Schering
ANA971	イサトリビン	ANADYS
ANA245	イサトリビン	ANADYS
CPG 10101 (アクチロン)	免疫調節剤	Coley
リツキシマブ(リツキサム)	抗CD20モノクローナル抗体	Genetech/ IDEC
NM283 (バロピシタбин)	ポリメラーゼ阻害剤	Idenix Pharmaceuticals
HepX™-C	モノクローナル抗体	XTL
IC41	治療用ワクチン	Intercell
メデューサインターフェロン	更に長く作用するインターフォロン	Flamel Technologies
E-1	治療用ワクチン	Innogenetics
マルチフェロン	長期作用型インターフェロン	Viragen
BILN 2061	セリンプロテアーゼ	Boehringer - Ingelheim
インターフェロンβ-1a( REBIF)	インターフェロン	Ares-Serono

10

20

30

40

【0180】

V I I . 増殖性症状の治療のための併用療法

50

別の実施形態においては、化合物は、増殖抑制剤として使用される場合、抗葉酸、5-フルオロピリミジン（5-フルオロウラシルを含む）、シチジン類似体、例えば、-L-1, 3-ジオキソラニルシチジン若しくは-L-1, 3-ジオキソラニル5-フルオロシチジン、代謝抑制剤（プリン代謝抑制剤、シタラビン、フダラビン、フロクスリジン、6-メルカプトプリン、メソトレキセート、及び6-チオグアニンを含む）、ヒドロキシ尿素、有糸分裂阻害剤（CPT-11、エトポシド（VP-21）、タキソール、及びビンカアルカロイド、例えば、ビンクリスチン及びビンプラスチンを含む）、アルキル化剤（ブスルファン、クロラムブシリ、サイクロホスファミド、イフォファミド、メクロレタミン、メルファラン、及びチオテバを含むが、これらに限定されない）、非古典的なアルキル化剤、白金含有化合物、プレオマイシン、抗腫瘍抗生素、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン及びダンノマイシン、アントラセネジオン、トポイソメラーゼII阻害剤、ホルモン剤（コルチコステロイド（デキサメタゾン、プレドニゾロン、及びメチルプレドニゾロン）、アンドロゲン、例えば、フルオキシメステロン及びメチルテストステロン、エストロゲン、例えば、ジエチルスチルベスチロール、抗エストロゲン、例えば、タモキシフェン、LHRH類似体、例えば、リュープロリド、抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、及びメドロキシプロゲステロンを含むが、これらに限定されない）、アスパラギナーゼ、カルムスチン、ロムスチン、ヘキサメチルメラミン、ダカルバジン、ミトタン、ストレプトゾシン、シスプラチン、カルボプラチン、レバマソール、及びリューコボリンを含むが、これらに限定されない、治療の有効性を高める別の化合物と併用して投与することができる。本発明の化合物はまた、酵素療法剤及び免疫系調節剤、例えば、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壞死因子、マクロファージコロニー刺激因子、及びコロニー刺激因子と併用して使用することができる。一実施形態においては、本明細書に記載される化合物は、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、侵入阻害剤、及びポリメラーゼ阻害剤から選択される少なくとも1つのその他の抗ウイルス剤と一緒に採用され得る。

#### 【0181】

加えて、本発明による化合物は、本発明のその他の化合物を含むが、これらに限定されない1つ以上の抗レトロウイルス剤、抗HBV剤、インターフェロン、抗癌剤、または抗菌剤と併用してまたはその代わりに投与することができる。本明細書に記載される特定の化合物は、この意図された効果のために同時投与されるように、その他の化合物の代謝、異化、または不活化を低下させることによって本発明による特定の剤の生物活性を高めるのに有効であることができる。

#### 【0182】

##### VIII. ノロウイルス感染を治療するための併用療法

本明細書に記載される抗ウイルス性化合物に加えて、その他の化合物も存在し得る。例えば、I型インターフェロン（IFN）は、ノロウイルスの複製を阻害することが知られている。特定のビタミン、特にビタミンCは、特定のウイルス感染を治療するのに有効であると考えられている。試験の1つは、ビタミンAの補完が、ノロウイルスGIIの感染の流行を減らし、ノロウイルスGI及びGII双方の排出の長さを高め、NoVに関連した下痢の流行を減らしたことを示している（1: J Infect Dis. 2007 Oct 1; 196(7): 978-85. Epub 2007 Aug 22）。リジンは抗ウイルス剤として知られている。属内群II（GII）のノロウイルスに由来するウイルス様粒子（VLPs）が、細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカン及びその他の負に荷電したグリコサミノグリカンに結合することも知られている。感染の症状を治療するのに、制吐剤、下痢止め剤、及び/または鎮痛剤を投与することもできる。

#### 【0183】

##### VIII. 医薬組成物

ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、Flaviviridae科のウイルスまたはCaliciviridae科のウイルス、またはそれらの遺伝子断片に感染した、または癌に罹った、ヒトを含むが、これらに限定されない宿主は、薬学上許容可能な担体

10

20

30

40

50

または希釈剤の存在下で有効量の活性化合物または薬学上許容可能なそのプロドラッグ若しくは塩を患者に投与することによって治療することができる。活性物質は、任意の適当な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所にて、液体または固体の形態で投与することができる。

#### 【0184】

化合物の好ましい用量は、1日当たり、受入者の体重の約0.1～約100mg/kg、更に一般的には約1～50mg/kg、好ましくは約1～約20mg/kgの範囲である。薬学上許容可能な塩及びプロドラッグの有効投与量の範囲は、送達される親ヌクレオシドの重量に基づいて算出することができる。塩またはプロドラッグが、それ自体活性を呈するのであれば、有効投与量は、塩若しくはプロドラッグの重量を用いて、または当業者に周知のその他の手段によって前述のように概算することができる。10

#### 【0185】

単位投与形態当たり7～3000mg、好ましくは70～1400mgの有効成分を含有するものを含むが、これらに限定されない任意の適切な投与形態の単位にて化合物を好都合に投与する。50～1000mgの経口投与量が普通好都合である。

#### 【0186】

理想的には、約0.2～70μM、好ましくは約1.0～15μMの活性化合物のピーク血漿濃度を実現するように有効成分が投与されるべきである。例えば、任意で生理食塩水にて0.1～5%の有効成分の溶液の静脈内注射によってこれを実現することができ、または有効成分のボーラスとしてこれを投与することができる。20

#### 【0187】

薬剤組成物における活性化合物の濃度は、薬剤の吸収速度、不活性速度、及び排泄速度、ならびに当業者に周知のその他の因子に左右されるであろう。投与量の値は、緩和される症状の重症度によって変動することになることも留意されるべきである。任意の特定の対象について、個々の必要性と組成物の投与を管理するまたは監督する人の専門的判断に従って、具体的な投与計画が時間をかけて調整されるべきであり、本明細書で言及される濃度範囲は、例示的であるに過ぎず、且つ、請求される組成物の範囲または実践を限定することを意図しないことが更に理解されるべきである。有効成分は、一度に投与することができ、または、様々な時間間隔で投与されるいくつかの更に小さな用量に分割することができる。30

#### 【0188】

活性化合物の投与の好ましい方式は経口である。経口組成物は、一般的に、不活性の希釈剤または可食の担体を含んでいる。それらは、ゼラチンカプセルに内包する、または錠剤に圧縮することができる。経口の治療投与の目的で、活性化合物を、賦形剤とともに組み入れて、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用することができる。薬学上相溶性の結合剤及び/またはアジュバント物質を、組成物の一部として含めることができる。。

#### 【0189】

錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分または類似の性質の化合物：微細結晶性セルロース、ゴムトラガカント、またはゼラチンなどの結合剤、デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸などの崩壊剤、プリモゲル若しくはコーンスターーチ、ステアリン酸マグネシウム若しくはステロートなどの滑沢剤、コロイド状二酸化シリコンなどの流動促進剤、ショ糖またはサッカリンなどの甘味剤、またはペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ風味などの風味剤のいずれかを含有することができる。投与単位形態がカプセルである場合、それは、上記のタイプの物質に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。更に、単位投与量形態は、投与単位の物理的形態を改変する様々なその他の物質、例えば、糖衣、セラック、またはその他の腸溶剤を含有することができる。40

#### 【0190】

エリキシル、懸濁剤、シロップ、ウェハー、チューアンガムなどの成分として化合物を

10

20

30

40

50

投与することができる。シロップは、活性化合物（複数可）に加えて、甘味剤としてのショ糖及び特定の保存剤、染料及び着色剤及び風味剤を含有することができる。

#### 【0191】

化合物または薬学上許容可能なそのプロドラッグ若しくは塩は、所望の作用を損なわぬいその他の活性物質とともに、または、例えば、その他のスクレオシド化合物を含むが、これらに限定されない抗生物質、抗真菌剤、抗炎症剤、またはその他の抗ウイルス剤などの所望の作用を補完する物質とともに混合することもできる。非経口の、皮内の、皮下の、または局所の適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含むことができる：注射用の水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、またはその他の合成溶媒などの無菌の希釈剤、ベンジルアルコール若しくはメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸若しくは重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、若しくはリン酸塩などの緩衝液、及び塩化ナトリウム若しくはデキストロースなどの等張化調整剤。親調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回用量のバイアルの中に入れることができる。10

#### 【0192】

静脈内に投与するのであれば、好ましい担体は、生理食塩水またはリン酸緩衝の生理食塩水（PBS）である。

#### 【0193】

好ましい実施形態においては、生体からの迅速な排除に対して化合物を保護する担体、例えば、インプラント及び微細内包送達系を含むが、これらに限定されない制御放出製剤とともに活性化合物を調製する。例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性のポリマーを使用することができる。例えば、腸溶化合物を用いて胃酸による切断を防御することができる。このような製剤を調製する方法は、当業者に明らかであろう。適切な物質は、市販で得ることもできる。20

#### 【0194】

リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体によって感染細胞を標的とするリポソームを含むが、これらに限定されない）も薬学上許容可能なキャリアとして好ましい。当業者に周知の方法に従って、例えば、米国特許U.S.4,522,811（参照によって組み入れられる）に記載のように、これらを調製することができる。例えば、その後、蒸発して容器表面に乾燥した脂質の薄膜を残す無機溶媒にて、適当な脂質（複数可）（例えば、ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、及びコレステロール）を溶解することによって、リポソーム製剤を調製することができる。次いで、活性化合物、またはその一リン酸、二リン酸、及び／または三リン酸の誘導体の水溶液を容器に導入する。次いで、手で容器を回転させ、容器側面から脂質物質を解放し、脂質凝集物を分散し、これによりてリポソーム懸濁液を形成する。30

#### 【0195】

本発明を記載するのに使用される用語は、一般的に使用され、当業者に周知である。本明細書において使用される場合、以下の略語は、示される意味を有する。40

a q : 水性

C D I : カルボニルジイミダゾール

D M F : N,N-ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

E D C : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

E t O A c : 酢酸エチル

h : 時間（単数）／（複数）

H O B t : N-ヒドロキシベンゾトリアゾール

M : モル

10

20

30

40

50

m i n : 分

r t または R T : 室温

T B A T : テトラブチルアンモニウムトリフェニルジフルオロ珪酸

T B T U : O - (ベンゾトリアゾール-1-イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸

T H F : テトラヒドロフラン

**【 0 1 9 6 】**

I X . 活性化合物を調製するための一般的なスキーム

N<sup>4</sup> - ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及びホスホン酸プロドラッグ類似体の容易な調製方法も提供される。本明細書で開示されるN<sup>4</sup> - ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及びホスホン酸プロドラッグ類似体は、以下で詳細に記載されるように、または当業者に周知のその他の方法によって調製することができる。これらのスキームは、決して限定的ではなく、本発明の精神と範囲から逸脱することなく詳細の変異を為すことができることが当業者によって理解されるであろう。

**【 0 1 9 7 】**

一般的に、式 I I I 、 I V 、 V I 、 X I ~ X I V 、 X I X ~ X X V I のヌクレオチドは、先ず、相当するヌクレオシドを調製し、次いで、化合物の活性のある三リン酸の形態に生体内で容易に変換され得る、本明細書に記載されるような一リン酸またはその他の類似体として 5 ' - ヒドロキシ基にキャッピングを行うことによって調製される。

**【 0 1 9 8 】**

様々な反応スキームを以下に要約する。

**【 0 1 9 9 】**

スキーム 1 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X 、 X X I 、 X X I I の合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 0 】**

スキーム 2 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X 、 X X I 、 X X I I の代わりの合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 1 】**

スキーム 3 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X I I I の合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 2 】**

スキーム 4 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X I V の合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 3 】**

スキーム 5 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X V の合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 4 】**

スキーム 6 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X V の代わりの合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 5 】**

スキーム 7 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X V I の合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 6 】**

スキーム 8 は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ X X V I の代わりの合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 7 】**

スキーム 9 は、本発明の活性化合物の合成、特にヌクレオシド 2 7 の合成法の非限定例である。

**【 0 2 0 8 】**

スキーム 10 は、本発明の活性化合物の合成、特にヌクレオシド 2 7 の代わりの合成法

10

20

30

40

50

の非限定例である。

【0209】

スキーム11は、本発明の活性化合物の合成、特にヌクレオシド29及び30の合成法の非限定例である。

【0210】

スキーム12は、本発明の活性化合物の合成、特にヌクレオシド30の代わりの合成法の非限定例である。

【0211】

スキーム13は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ35の合成法の非限定例である。

【0212】

スキーム14は、本発明の活性化合物の合成、特にN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-C-Meヌクレオシド37の合成法の非限定例である。

【0213】

スキーム15は、本発明の活性化合物の合成、特にN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-Meヌクレオシド39の合成法の非限定例である。

【0214】

スキーム16は、本発明の活性化合物の合成、特にN<sup>4</sup>-(オクタノイルオキシ)シチジン2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-Meヌクレオシド40の合成法の非限定例である。

【0215】

スキーム17は、本発明の活性化合物の合成、特にN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-C-Meヌクレオシドプロドラッグ44の合成法の非限定例である。

【0216】

スキーム18は、本発明の活性化合物の合成、特にN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-C-Meヌクレオシドプロドラッグ48の合成法の非限定例である。

【0217】

スキーム19は、本発明の活性化合物の合成、特にN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-Meヌクレオシドプロドラッグ51の合成法の非限定例である。

【0218】

スキーム20は、本発明の活性化合物の合成、特に本発明の活性化合物の合成法、特にN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-C-Meヌクレオシドプロドラッグ54及び56の合成法の非限定例である。

【0219】

スキーム21は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ35の合成法の非限定例である。

【0220】

スキーム22は、本発明の活性化合物の合成、特に一リン酸プロドラッグ35の合成法の非限定例である。

【0221】

一実施形態においては、式XX、XXI、またはXXIIのヌクレオシドは、TIPSなどの基により化合物1を保護して糖の3'位にて遊離の-ヒドロキシリル基を提供することによって調製される(スキーム1)。化合物1の調製は、(a) Rajagopal an, P. ; Boudinot, F. D ; Chu, C. K. ; Tenant, B. C. ; Baldwin, B. H. ; Antiviral Nucleosides : Chiral Synthesis and Chemotherapy : Chu, C. K. ; Eds. Elsevier : 2003 ; b) Recent Advances in Nucleosides : Chemistry and Chemotherapy : Ch

10

20

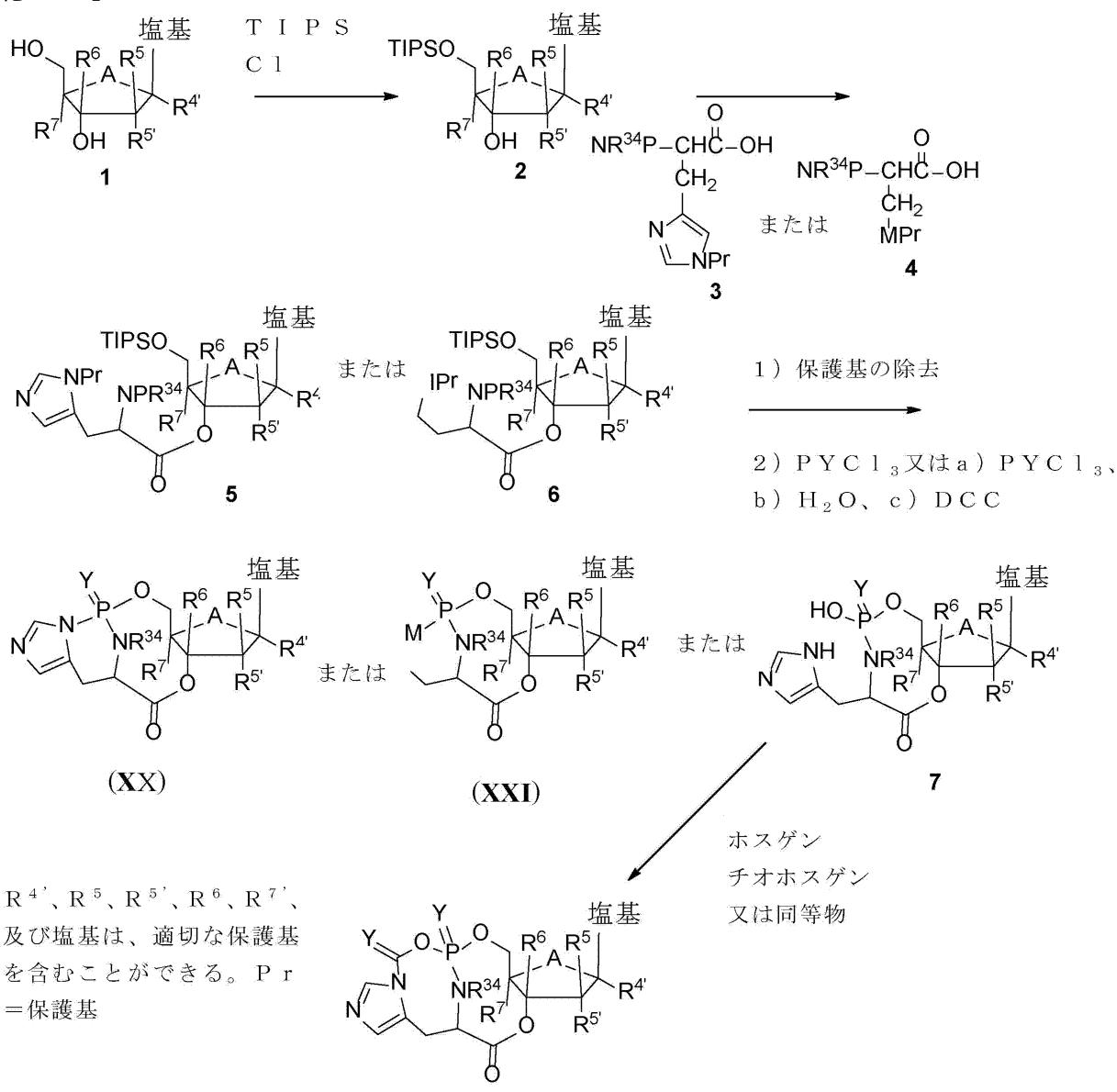
30

40

50

u, C. K.; Eds. Elsevier: 2002; c) Frontiers in Nucleosides & Nucleic Acids, 2004, Eds. R. F. S chinazzi & D. C. Liotta, IHL Press, Tucker, GA, USA, pp: 319 - 37; d) Handbook of Nucleoside Synthesis: Vorbruggen H. & Ruh-Pohlenz C. John Wiley & sons 2001) に概説される方法、並びに、一般スキーム 9 ~ 10 によって、当業者により実現される。酸 3 または 4 との 2 のカップリングは、EDC、EDC / HOBt、TBTU、または CDIなどの剤によって実現されて、エステル 5 または 6 を得ることができる。保護基を除去した後、オキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイル (POCl<sub>3</sub> または PSCl<sub>3</sub>) への暴露によって、得られたアミノアルコールを一リン酸プロドラッグ XX または XXI に変換することができ、または代わりに、オキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルの反応の水後処理の後、DCCなどのカップリング剤を XX または XXI の形成に利用することができる。オキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルの反応の水後処理の後、化合物 7 を得ることができ、ホスゲンまたは CDIなどのホスゲン同等物またはトリホスゲンへのその後の暴露によって、一リン酸プロドラッグ XXII が得られる。

## 【化 5 9】

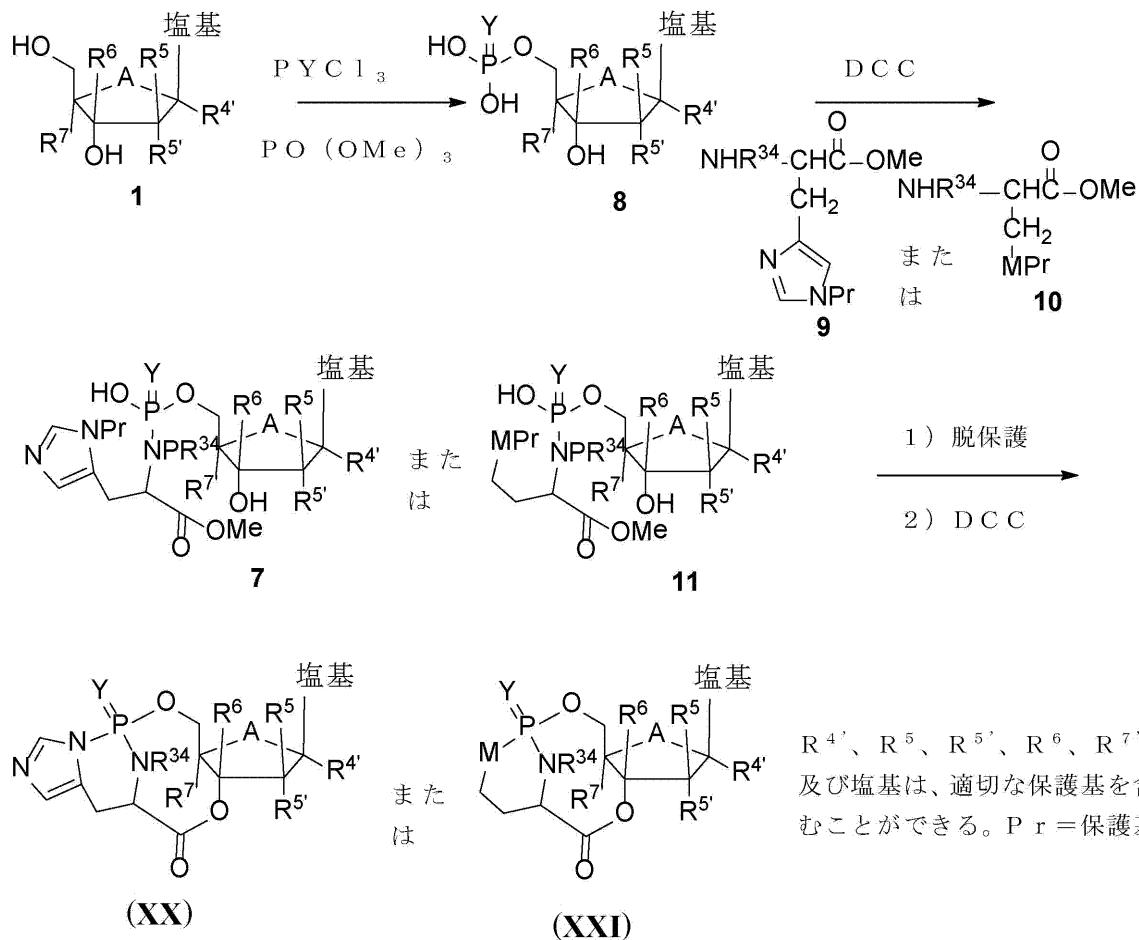


スキーム 1 . 一リン酸プロドラッグ XX、XXI、XXII の合成法（塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基： $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 、 $R^{6'}$ 、Y、M、 $R^{3'4'}$ 、及び $R^{7'}$ は活性化合物の項で定義される通りである）。

【0222】

或いは、一リン酸プロドラッグ XX、XXI、XXII は、スキーム 2 で概説されるように合成することができ、即ち、ヌクレオシド 1 は、リン酸トリメチルにおけるオキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルの作用によって直接、一リン酸 8 に変換することができる。アミノエステル 9 または 10 へのカップリングは、DCC などの標準のカップリング剤によって実現されてホスホルアミデート 7 及び 11 を得ることができる。脱保護及びその後の EDC、EDC/HOBt、TBTU、または CDI などの剤との 7 または 11 のカップリングによって、一リン酸プロドラッグ XX 及び XXI が提供される。一リン酸プロドラッグ XXII は、スキーム 1 に記載されたように 7 から得ることができる。

【化60】

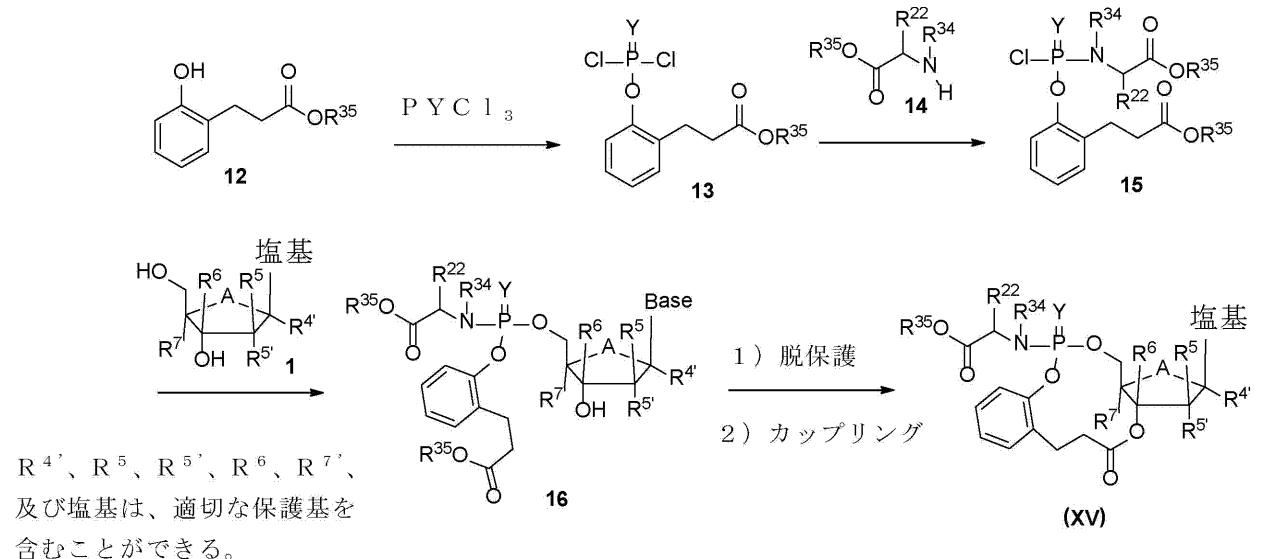


スキーム 2 . 一リン酸プロドラッグ XX、XXI、XXII の代わりの合成法（塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基： $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5''}$ 、 $R^{6'}$ 、Y、M、 $R^{3'4'}$ 、及び $R^{7'}$ は活性化合物の項で定義される通りである）。

【0223】

一リン酸プロドラッグ XXII は、フェノール 12 から出発してスキーム 3 で概説されるように調製することができる（スキーム 3）。オキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルへの 12 の暴露によって 13 が提供され、その後、アミノエステル 14 と反応することができ、ホスホルアミデート 15 を生じる。次に、ヌクレオシド 1 が、クロロホスホリルアミノプロパノエート 15 との 5' - ヒドロキシル基の反応によって、一リン酸類似体 16 に変換され得る。脱保護及びその後の EDC、EDC/HOBt、TBTU、または CDI などの剤との 16 のカップリングによって、一リン酸プロドラッグ XXIII が提供される。

## 【化 6 1】



スキーム 3 . 一リン酸プロドラッグ XXII-XXIV の合成法（塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基： $\text{R}^{4'}, \text{R}^{5}, \text{R}^{5'}, \text{R}^{6}, \text{Y}, \text{R}^{34}, \text{R}^{35}, \text{R}^{22}$ 、及び  $\text{R}^{7}$  は活性化合物の項で定義される通りである）。

10

20

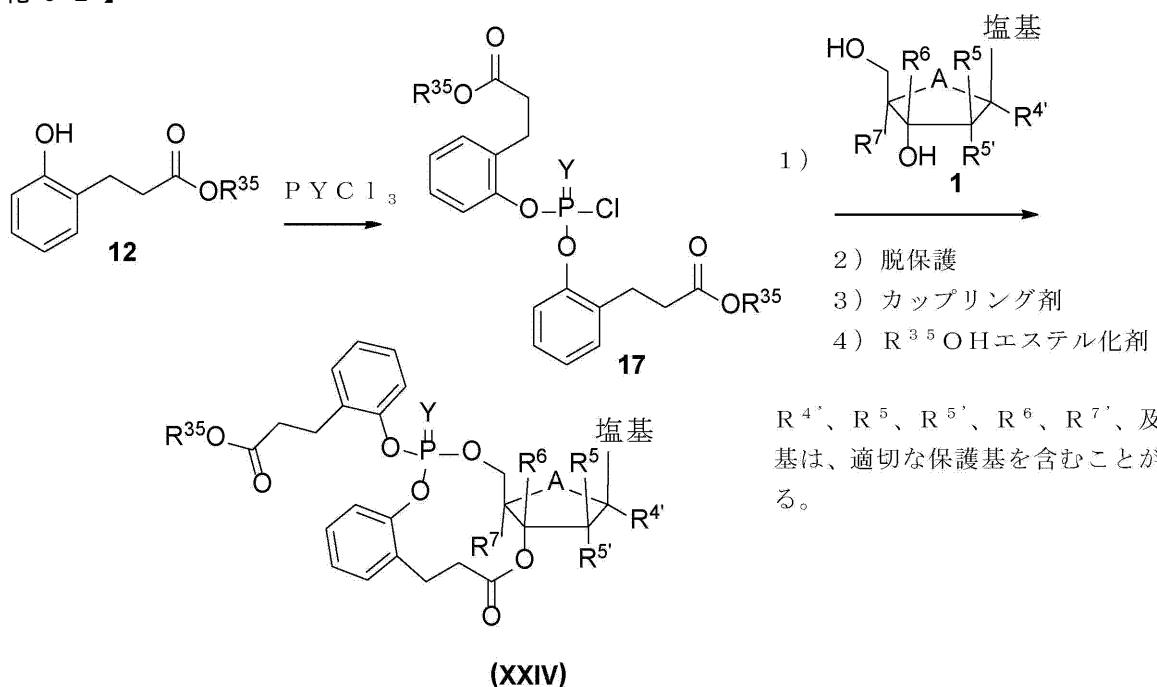
30

40

## 【0224】

オキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルとのフェノール 12 の反応によってジフェニルホスホロクロリデート 17 が提供されることによって、一リン酸プロドラッグ XXIV が調製され得る（スキーム 4）。次に、ジフェニルホスホロクロリデート 17 との 5' - ヒドロキシル基の反応によって、ヌクレオシド 1 が中間体一リン酸類似体に変換され得る。脱保護及びその後の EDC、EDC / HOBt、TBUYU、または CDI などの剤との 3' - ヒドロキシル基のエステル形成、その後の  $\text{R}^{35}\text{OH}$  による再エステル化によって、一リン酸プロドラッグ XXIV が提供される。

## 【化 6 2】



スキーム 4 . 一リン酸プロドラッグ XXIV の合成法（塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基： $\text{R}^{4'}, \text{R}^{5}, \text{R}^{5'}, \text{R}^{6}, \text{Y}, \text{R}^{35}$ 、及び  $\text{R}^{7}$  は活性化合物の項で

50

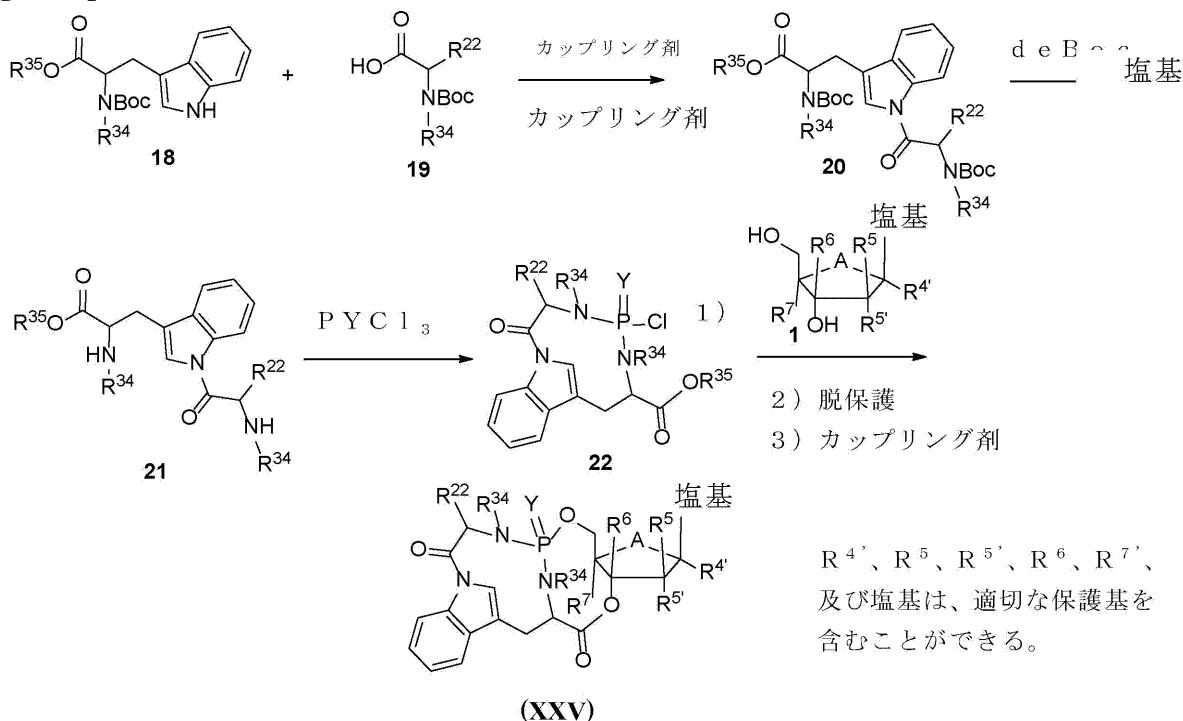
定義される通りである)。

【0225】

EDC、EDC/HOBt、TBUYU、またはCDIなどのカップリング剤を用いた保護されたアミノ酸19との保護されたトリプトファン18の初期反応によってジペプチド20を生成することによって、一リン酸プロドラッグXXVを調製することができる(スキーム5)。次いで、アミン保護基の除去によってジアミン21を生じ、次いでオキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルと反応して環状の塩化ホスホロジアミド22を得ることができる。次に、環状の塩化ホスホロジアミド22との5'-ヒドロキシル基の反応によって、ヌクレオシド1を一リン酸類似体に変換することができる。脱保護及びその後のEDC、EDC/HOBt、TBUYU、またはCDIなどの剤との22のカップリングによって、一リン酸プロドラッグXXVが提供される。

10

【化63】

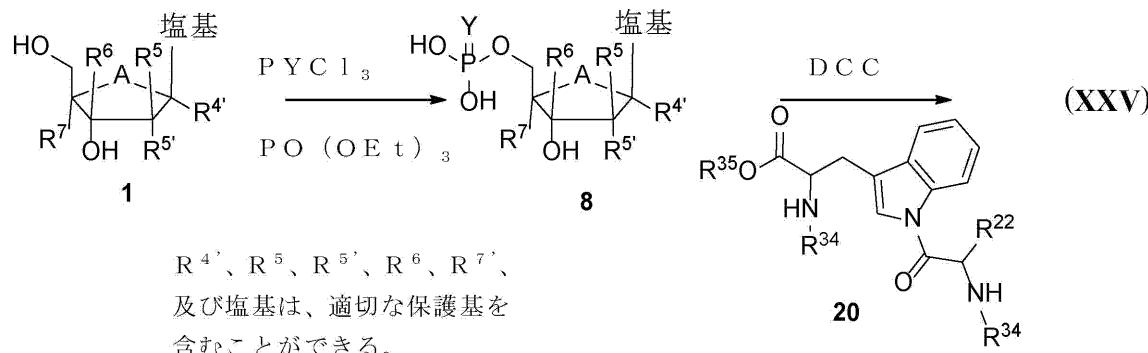


スキーム5. 一リン酸プロドラッグXXVの合成法(塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基: R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y、R<sup>3'4</sup>、R<sup>3'5</sup>、R<sup>2'2</sup>、及びR<sup>7'</sup>は活性化合物の項で定義される通りである)。

【0226】

或いは、一リン酸プロドラッグXXVは、その後のジペプチド20とのカップリングによって一リン酸類似体8から調製することができる(スキーム6)。

【化64】



スキーム6. 一リン酸プロドラッグXXVの代わりの合成法(塩基は天然または非天然の

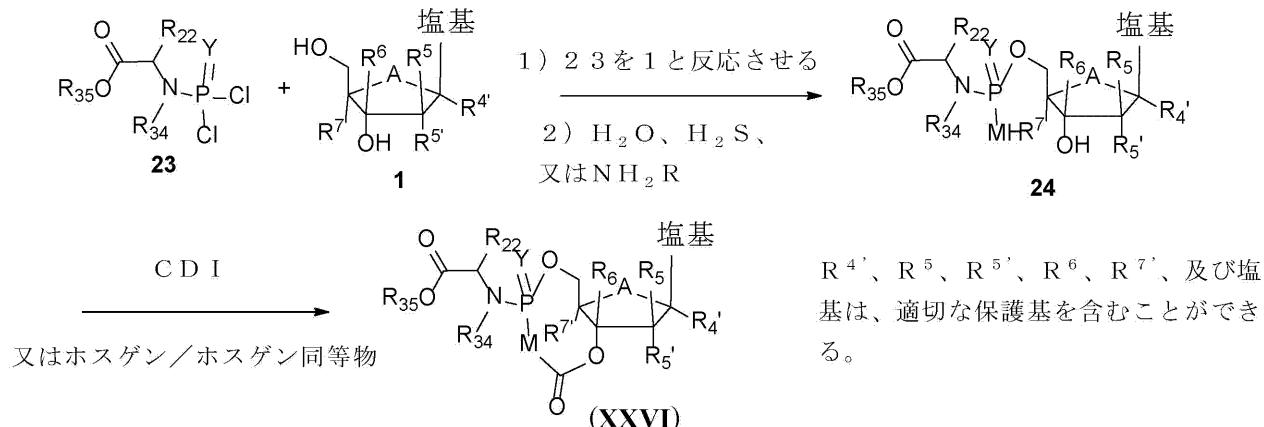
50

ヌクレオシド塩基 : R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、Y、R<sup>3'4'</sup>、R<sup>3'5'</sup>、R<sup>2'2'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は活性化合物の項で定義される通りである)。

### 【0227】

ヌクレオシド1との二塩化ホスホルアミド23の初期反応によって、一リン酸プロドラッグXXVIを調製することができる(スキーム7)。水、硫化水素、またはアミンとの生成した中間体のその後の反応によって、一リン酸類似体24が提供される(スキーム7)。ホスゲンまたはCDIなどのホスゲン同等物へのビス求核試薬24の暴露によって、一リン酸プロドラッグXXVIが提供される。

### 【化65】

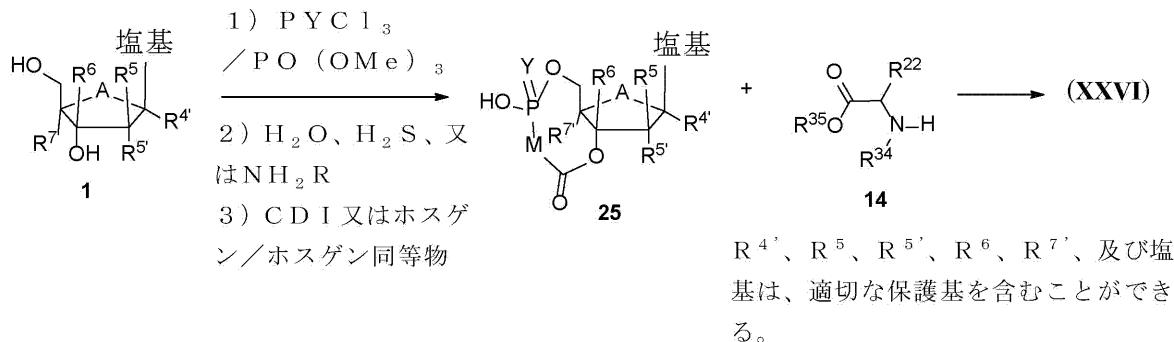


スキーム7. 一リン酸プロドラッグXXVIの合成法(塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基 : R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、Y、M、R<sup>3'4'</sup>、R<sup>3'5'</sup>、R<sup>2'2'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は活性化合物の項で定義される通りである)。

### 【0228】

或いは、スキーム8に示されるように、オキシ塩化リンまたは三塩化ホスホロチオイルとのヌクレオシド1の初期反応によって、一リン酸プロドラッグXXVI(MがNRではない)を調製することができる。水または硫化水素との生成した中間体のその後の反応、それに続くホスゲンまたはCDIなどのホスゲン同等物との反応によって、一リン酸プロドラッグXXVIが提供される(スキーム8)。

### 【化66】

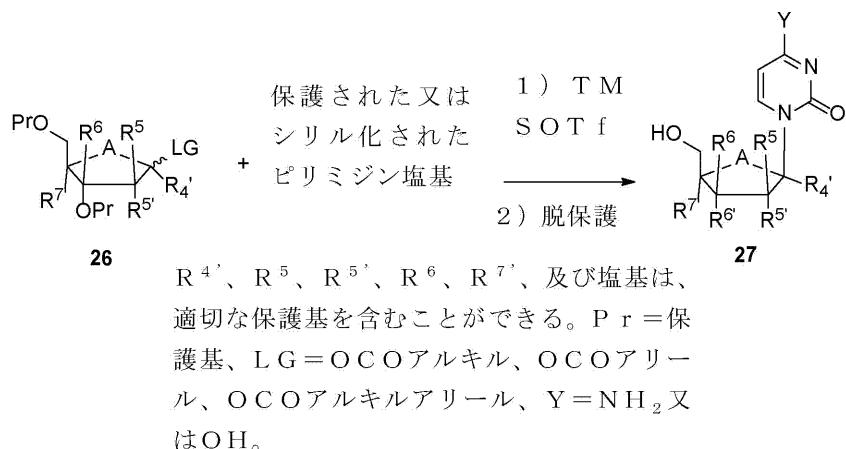


スキーム8. 一リン酸プロドラッグVIIの代わりの合成法(塩基は天然または非天然のヌクレオシド塩基 : R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、Y、R<sup>3'4'</sup>、R<sup>3'5'</sup>、R<sup>2'2'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は活性化合物の項で定義される通りである)。

### 【0229】

TMSOTfなどのルイス酸の存在下で、糖26を保護されたまたはシリル化されたピリミジン塩基とカップリングさせることによって、ヌクレオシド27を調製することができる。5'-ヒドロキシルの脱保護によってヌクレオシド27を得る(スキーム9)。

## 【化67】

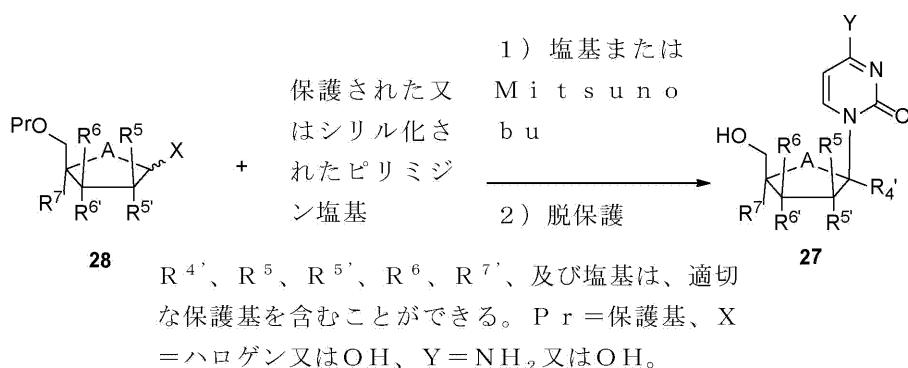


スキーム9. ヌクレオシド27の合成法 (R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、Y、A、及びR<sup>7'</sup>は活性化合物の項で定義される通りである)。

## 【0230】

或いは、1'-ハロまたは1'-ヒドロキシ化合物28からヌクレオシド27を調製することができる。1'-ハロの場合については、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムなどの塩基の存在下で保護されたまたは遊離のピリミジン塩基が、その後の脱保護で、ヌクレオシド27を生じる。1'-ヒドロキシの場合については、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのミツノブカップリング剤の存在下、保護されたまたは遊離のピリミジン塩基が、その後の脱保護で、ヌクレオシド27を生じる(スキーム10)。

## 【化68】

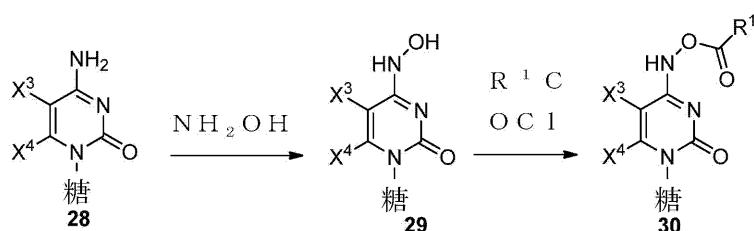


スキーム10. ヌクレオシド27の代わりの合成法 (R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、Y、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は活性化合物の項で定義される通りである)。

## 【0231】

N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド29は、ヒドロキシルアミンとの化合物28の反応によって調製することができる(スキーム11)。様々な酸塩化物とのその後の反応によって、対応するN<sup>4</sup>-アシロキシ誘導体30が提供される。

## 【化69】



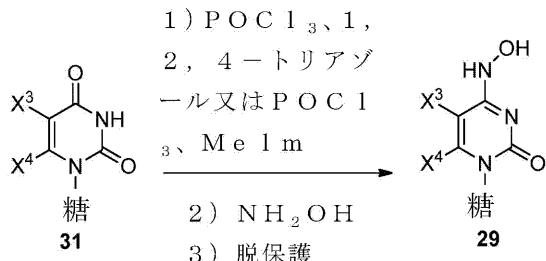
糖は、適切な保護基を含むことができる。

スキーム 11. ヌクレオシド 29 及び 30 の合成方法 ( $X^3$ 、 $X^4$ 、 $R^1$ 、及び糖は活性化合物の項で定義される通りである)。

【0232】

或いは、スキーム 12 に示すように、ヌクレオシド 29 は、オキシ塩化リン及び 1, 2, 4 - トリアゾールまたはメチルイミダゾールとのヌクレオシド 31 の初期反応によって調製することができる。ヒドロキシリルアミンとの生成した中間体のその後の反応の後に、糖部位の脱保護によってヌクレオシド 29 が生じる。

【化70】



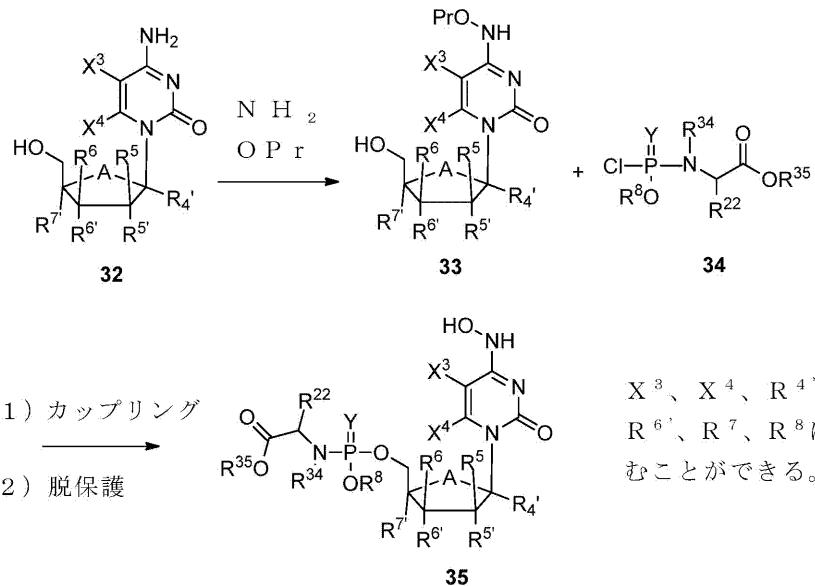
$X^3$ 、 $X^4$ 、及び糖は、適切な保護基を含むことができる。

スキーム 12. ヌクレオシド 29 の代わりの合成法 ( $X^3$ 、 $X^4$ 、 $R^1$ 、及び糖は活性化合物の項で定義される通りである)。

【0233】

一リン酸プロドラッグ 35 は、ヌクレオシド 32 との適切に保護されたヒドロキシリルアミン誘導体の初期反応によって調製することができる(スキーム 13)。ホスホルアミド塩化物 34 との 33 のその後の反応の後、必要な脱保護によって、一リン酸プロドラッグ 35 が提供される。

【化71】



スキーム 13. 一リン酸プロドラッグ 35 の手法 ( $X^3$ 、 $X^4$ 、 $Y$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^6$ 、 $Y$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{22}$ 、及び $R^{7'}$ は活性化合物の項で定義される通りである)。

【0234】

場合によっては、本明細書において、リン原子は、「 $P^*$ 」または「 $P$ 」と呼ばれるキラルであることができ、これは、こうした割り当てのためのカーン - インゴルド - プレローグ順位則の通義に相当する「 $R$ 」または「 $S$ 」の意味を有することを意味する。式 A の

プロドラッグは、リンの中心のキラリティーによりジアステレオマーの混合物として存在することができる。キラリティーがリンの中心に存在する場合、それは、完全にまたは部分的に R p または S p またはそれらの任意の混合物であることができる。

### 【0235】

以下の実施例において本発明を更に説明する。スキーム 14 ~ 19 及び実施例 1 ~ 6 は、N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体及び改質一リン酸プロドラッグ類似体を合成するための調製方法を示し、且つ、実施例 7 ~ 35 は、N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体及び改質一リン酸プロドラッグ類似体の生物学的評価のための方法を示す。これらの実施例は決して限定ではなく、本発明の精神と範囲から逸脱することなく詳細の変異を為すことができる当業者によって理解されるであろう。

10

### 【実施例】

#### 【0236】

##### 具体的な実施例

本発明の代表的なものである具体的な化合物は、以下の実施例及び反応順序のように調製され、反応順序を描く実施例及び図面は、本発明の理解を助ける説明目的で提供され、以下に続く特許請求の範囲で言及される本発明を決して限定するように解釈されるべきではない。本化合物は、本発明の更なる化合物を製造するその後の実施例で中間体としても使用することができる。反応のいずれにおいても得られる収率を最適化する試みは必ずしも為されていない。当業者は、反応時間、温度、溶媒、及び / または試薬における日常の変異を介してこのような収率を高める方法を知るであろう。

20

### 【0237】

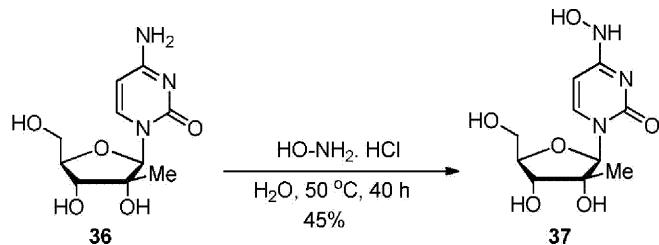
無水溶媒は、Aldrich Chemical 社 (ミルウォーキー) から購入した。試薬は市販品を購入した。特に言及しない限り、実施例で使用した物質は、容易に入手できる業者から得たか、または化学合成の当業者に周知の常法によって合成した。融点 (m.p.) は、電熱数字融点装置で測定し、補正されていない。<sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C の NMR スペクトルは、Varian Unity Plus 400 分光計にて室温でとられ、内部テトラメチルシランからの ppm ダウンフィールドで記録した。重水素交換、デカップリング実験、または 2D-COSY を行って、プロトンの帰属を確認した。シグナル多重性は、s (一重項)、d (二重項)、dd (二重項の二重項)、t (三重項)、q (四重項)、br (広い)、bs (広い一重項)、m (多重) によって表される。J 値はすべて Hz である。質量スペクトルは、電気スプレー技術を用いた微量質量プラットフォーム LC 分光計で測定した。元素分析は、Atlantic Microlab 社 (Norcross, GA) によって行われた。分析用 TLC は、ワットマン LK6F シリカゲルプレートで行い、調製用 TLC は、ワットマン PK5F シリカゲルプレートで行った。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルにてまたは逆相高速液体クロマトグラフィーによって実施した。

30

### 【0238】

#### 実施例 1

##### 【化72】



40

#### スキーム 14 . N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン 2'-C-Me ヌクレオシド 37 の合成

1 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシアミノ) ピリミジン -

50

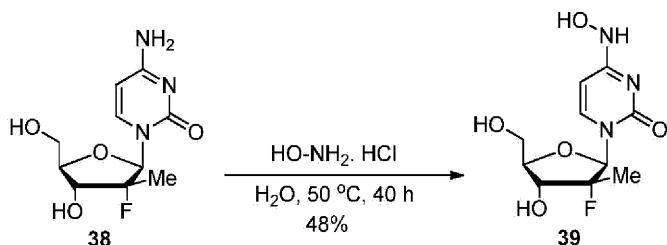
## 2(1H)-オニ37

36(0.175g、0.68ミリモル)を2mLの水に溶解した溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(0.24g、3.4ミリモル)を加えた。反応混合物を、50で攪拌し、TLC及び/またはLC/MSによってモニターした。16時間後、塩酸ヒドロキシルアミン(0.24g、3.4ミリモル)を加え、反応混合物を更に24時間、50で攪拌した。出発物質を完全に消費した後、水溶液を、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=95:5~90:10v/v)によって精製して、45%の収率で37(0.83g、0.30ミリモル)を得た。LCMS(ESI):C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>についての計算値:273.2、観察値(M+1):274.1

## 【0239】

## 実施例2

## 【化73】



10

20

スキーム15.N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-デオキシ-2'--フルオロ-2'--C-Meヌクレオシド39の合成

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)-4-(ヒドロキシアミノ)ピリミジン-2(1H)-オニ39

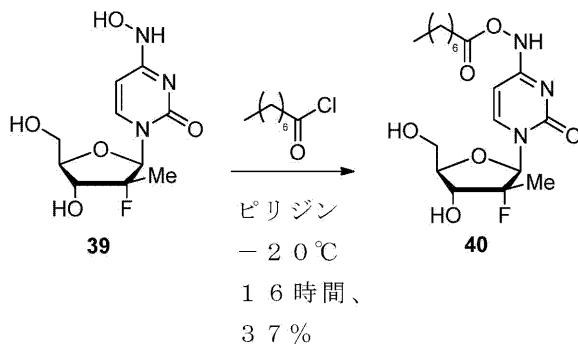
38(1g、3.86ミリモル)を10mLの水に溶解した溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(1.34g、1.9ミリモル)を加えた。反応混合物を、50で攪拌し、TLC及び/またはLC/MSによってモニターした。16時間後、ヒドロキシルアミン(1.34g、1.9ミリモル)を加え、反応混合物を更に24時間、50で攪拌した。出発物質を完全に消費した後、水溶液を、酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=95:5~90:10v/v)によって精製して、48%の収率で39(0.51g、1.85ミリモル)を得た。LCMS(ESI):C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>についての計算値:275.2、観察値(M+1):274.3

30

## 【0240】

## 実施例3

## 【化74】



40

50

スキーム 16. N<sup>4</sup>-（オクタノイルオキシ）シチジン 2'- - デオキシ - 2' - - フルオロ - 2' - - C - Me ヌクレオシド 40 の合成

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) - 4 - ((オクタノイルオキシ)アミノ)ピリミジン - 2 (1H) - オン 40

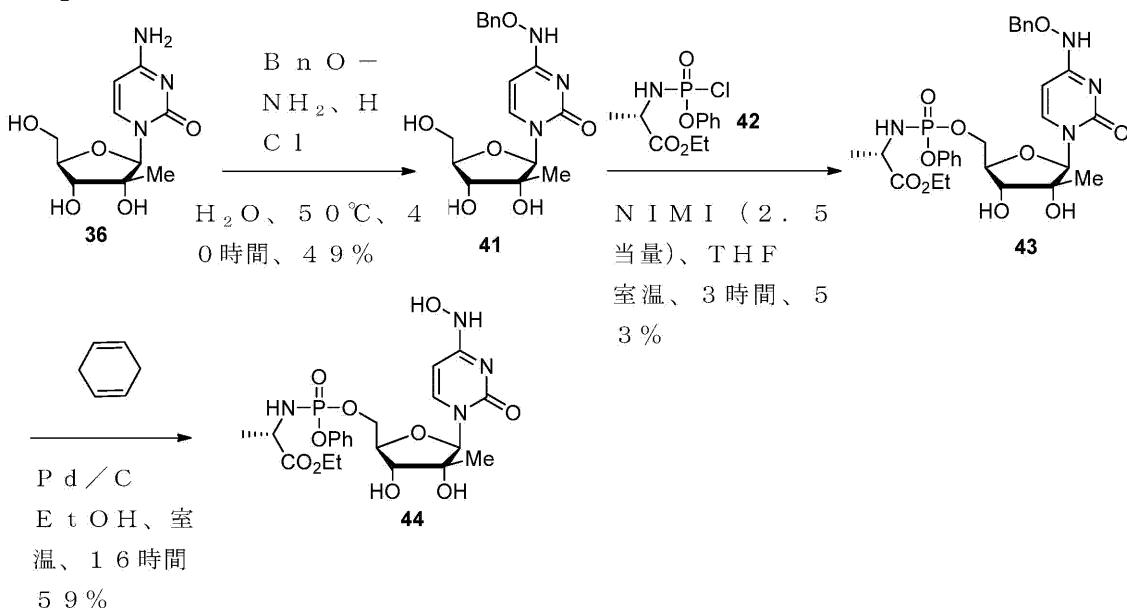
39 (0.06g、0.23ミリモル)を2mLの無水ピリジンに溶解した予め冷却した(-20)溶液に、塩化オクタノイル(44μL、0.26ミリモル)を加えた。4

で16時間、混合物を攪拌した後、反応をメタノール(2mL)で停止処理し、溶液を減圧下にて濃縮した。次いで、酢酸エチル(10mL)を加え、混合物を水(3×5mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=95:5~85:15v/v)によって精製して、37%の収率で40(0.04g、0.09ミリモル)を得た。LCMS(ESI): C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>についての計算値: 401.4、観察値(M+1): 402.3

【0241】

実施例4

【化75】



スキーム 17. N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン 2' - C - Me ヌクレオシドプロドラッグ 44 の合成

4 - ((ベンジルオキシ)アミノ) - 1 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)ピリミジン - 2 (1H) - オン、41

36 (0.175g、0.68ミリモル)を2mLの水に溶解した溶液に、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.70g、4.38ミリモル)を加えた。反応混合物を、50で攪拌し、TLC及び/またはLC/MSによってモニターした。16時間後、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.30g、1.88ミリモル)を加え、反応混合物を50で更に24時間、攪拌した。出発物質を完全に消費した後、水溶液を、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=95:5~90:10v/v)によって精製して、49%の収率で41(0.12g、0.33ミリモル)を得た。LCMS(ESI): C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>についての計算値: 363.4、観察値(M+1): 364.3

【0242】

10

20

30

40

50

(2S)-エチル2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-((ベンジルオキシ)アミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノアート、43

2 mLの41(0.04 g、0.12ミリモル)の溶液に、1-メチルイミダゾール(0.15 mL、0.3ミリモル)と、フェニル-(エトキシ-L-アラニニル)-ホスホロクロリダート42をTHFに溶解した1 M溶液0.3 mLを、アルゴン雰囲気下にて加えた。室温で3時間搅拌した後、酢酸エチル(10 mL)を加え、反応混合物を水(3×3 mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=95:5~90:10 v/v)によって精製して、53%の収率で43(0.04 g、0.06ミリモル)を得た。LCMS(ESI): C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Pについての計算値: 618.6、観察値(M+1): 619.7

#### 【0243】

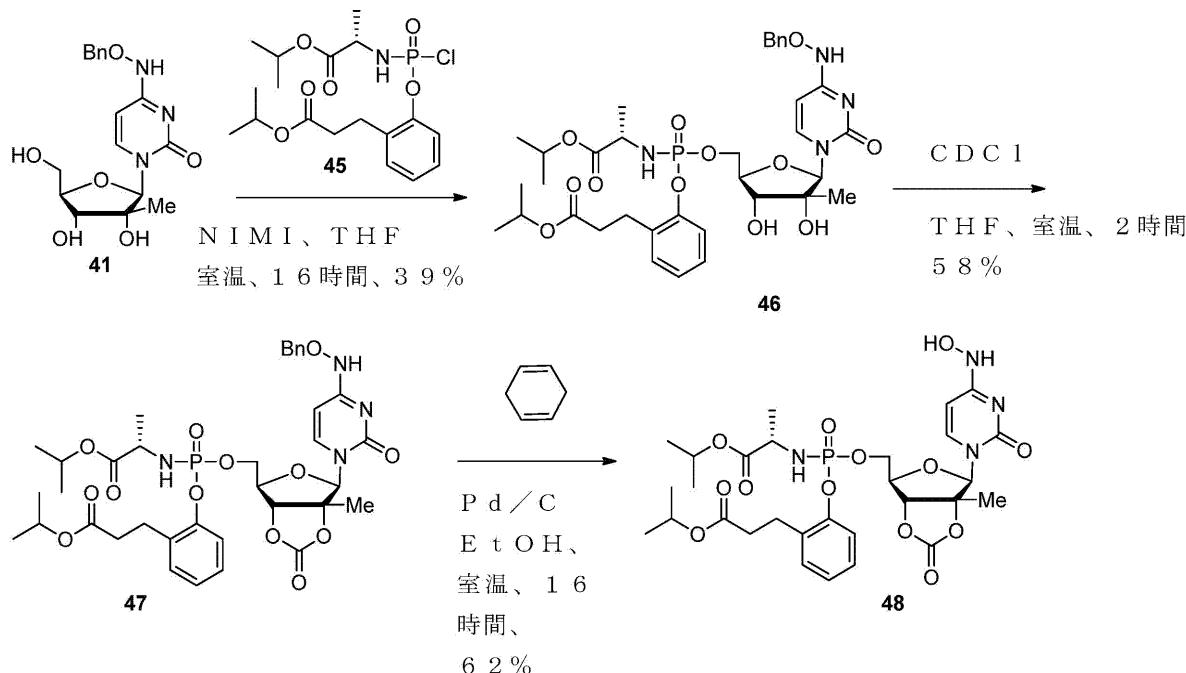
(2S)-エチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(4-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノアート、44

43(0.04 g、0.06ミリモル)を2 mLのエタノールに溶解した溶液に、1,4-シクロヘキサジエン(0.1 mL)とPd/C(0.01 g、活性炭上10%のPd)を室温で加えた。室温で16時間搅拌した後、懸濁液をセライトパッドにて濾過し、収集した溶液を減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=90:10)によって精製して、59%の収率で44(0.02 g、0.04ミリモル)を得た。LCMS(ESI): C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Pについての計算値: 528.4、観察値(M+1): 528.3

#### 【0244】

#### 実施例5

#### 【化76】



スキーム18. N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-C-Meヌクレオシドドラッグ48の合成

イソプロピル3-((2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-((ベンジル

オキシ)アミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)フェニル)プロパノアート46

41(0.15g、0.41ミリモル)を7mLの無水THFに溶解した溶液に、1-メチルイミダゾール(0.07mL、0.83ミリモル)と、ホスホルアミド酸塩化物45をTHFに溶解した1M溶液0.83mLを、アルゴン雰囲気下にて加えた。室温で16時間攪拌した後、酢酸エチル(20mL)を加え、反応混合物を水(3×5mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=95:5~90:10v/v)によって精製して、39%の収率で46(0.12g、0.16ミリモル)を得た。LCMS(ESI)：C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>Pについての計算値：746.7、観察値(M+1)：747.5

#### 【0245】

イソプロピル3-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(ベンジルオキシ)アミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-6a-メチル-2-オキソテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)フェニル)プロパノアート47

46(0.04g、0.05ミリモル)を0.25mLのTHFに溶解した溶液に、N,N'-カルボニルイミダゾール(0.02mg、0.12ミリモル)を0で加えた。室温で2時間攪拌した後、溶液を、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5:5)によって精製して、58%の収率で47(0.02g、0.03ミリモル)を得た。LCMS(ESI)：C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>Pについての計算値：772.7、観察値(M+1)：772.5

#### 【0246】

イソプロピル3-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-6a-メチル-2-オキソテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)((S)-1-イソプロポキシ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)ホスホリル)オキシ)フェニル)プロパノアート48

47(0.02g、0.06ミリモル)を2mLのエタノールに溶解した溶液に、1,4-シクロヘキサジエン(0.1mL)とPd/C(0.01g、活性炭における10%のPd)を室温で加えた。室温で16時間攪拌した後、懸濁液をセライトパッドにて濾過し、収集した溶液を減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=90:10)によって精製して、62%の収率で48(0.02g、0.04ミリモル)を得た。LCMS(ESI)：C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>13</sub>Pについての計算値：682.6、観察値(M+1)：683.4

#### 【0247】

実施例6

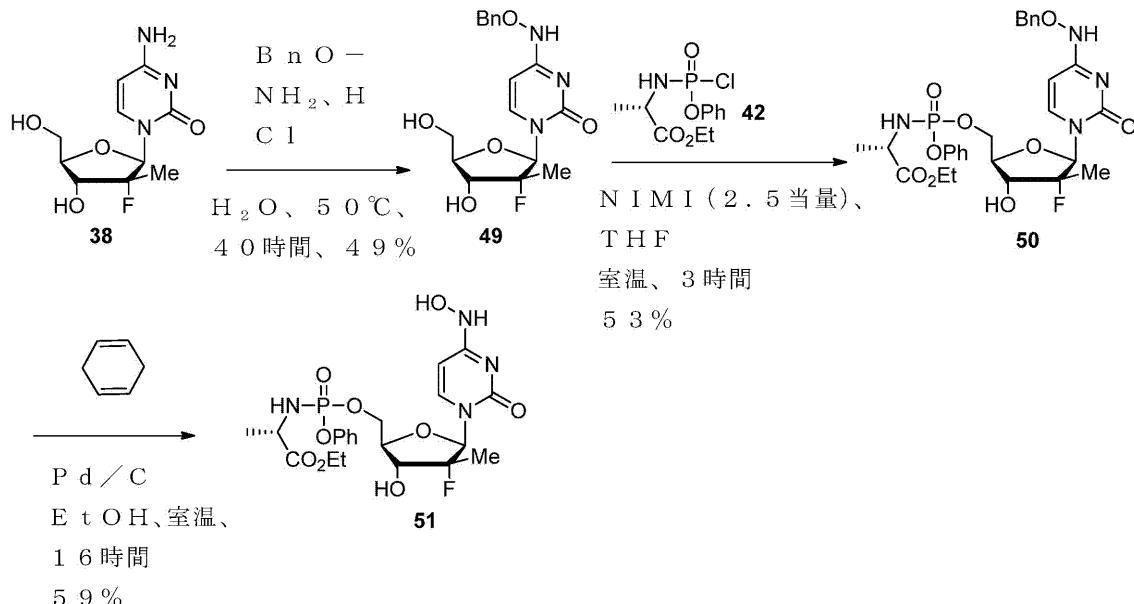
10

20

30

40

## 【化77】



スキーム 19 . N<sup>4</sup> - ヒドロキシシチジン 2' - デオキシ - 2' - - フルオロ - 2' - - C - M e ヌクレオシドプロドラッグ 51 の合成

4 - ((ベンジルオキシ)アミノ) - 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 (1H) - オン 49

38 (0.2 g、0.77ミリモル) を 2 mL の水に溶解した溶液に、O - ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (0.37 g、2.31ミリモル) を加えた。反応混合物を、50 度で攪拌し、TLC 及び / または LC / MS によってモニターした。16 時間後、O - ベンジルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (0.37 g、2.31ミリモル) を加え、反応混合物を 50 度で更に 24 時間、攪拌した。出発物質を完全に消費した後、水溶液を、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 95 : 5 ~ 90 : 10 v/v) によって精製して、39 % の収率で 49 (0.11 g、0.30ミリモル)を得た。LCMS (ESI) : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F についての計算値 : 365.4、観察値 (M + 1) : 366.3

## 【0248】

(2S) - エチル 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (4 - ((ベンジルオキシ)アミノ) - 2 - オキソピリミジン - 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) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノアート 50

3 mL の 49 (0.15 g、0.41ミリモル) の溶液に、1 - メチルイミダゾール (0.10 mL、1.23ミリモル) と、フェニル - (エトキシ - L - アラニニル) - ホスホロクロリダート 42 を THF に溶解した 1 M 溶液 1.23 mL を、アルゴン雰囲気下にて加えた。室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチル (10 mL) を加え、反応混合物を水 (3 × 3 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 95 : 5 ~ 90 : 10 v/v) によって精製して、13 % の収率で 50 (0.03 g、0.05ミリモル)を得た。LCMS (ESI) : C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>PF についての計算値 : 620.6、観察値 (M + 1) : 621.3

## 【0249】

(2S) - エチル 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (4 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) -

10

20

30

40

50

4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノアート 51

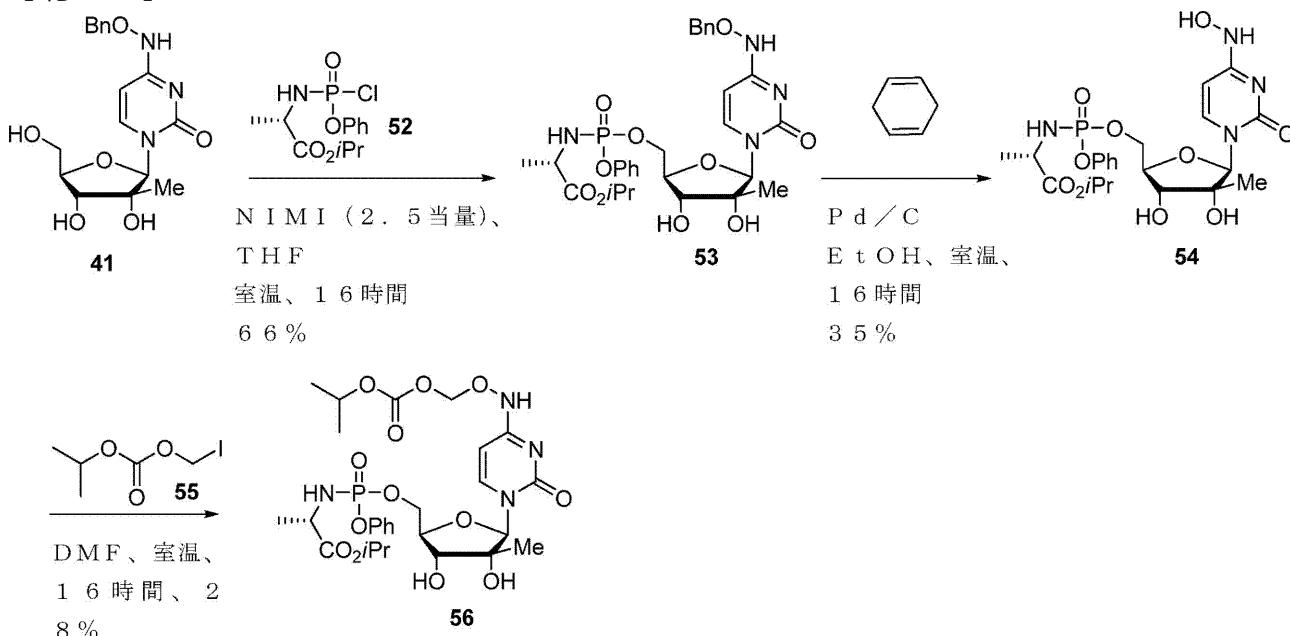
50 (0.03 g、0.06ミリモル) を2 mLのエタノールに溶解した溶液に、1,4-シクロヘキサジエン(0.1 mL)とPd/C(0.01 g、活性炭上10%のPd)を室温で加えた。室温で16時間攪拌した後、懸濁液をセライトパッドにて濾過し、収集した溶液を減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=95:5)によって精製して、40%の収率で51(0.01 g、0.04ミリモル)を得た。LCMS(ESI): C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>Pfについての計算値: 530.4、観察値(M+1): 531.3

【0250】

10

### 実施例7

【化78】



20

30

スキーム20. N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン2'-C-Meヌクレオシドプロドラッグ54及び56の合成

(2S)-イソプロピル2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-(ベンジルオキシ)アミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノアート、53

41(0.13 g、0.36ミリモル) を5 mLのTHFに溶解した溶液に、1-メチルイミダゾール(0.07 mL、0.9ミリモル)と、(2S)-イソプロピル2-((クロロ(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノアート52をTHFに溶解した0.9 mLの1 M溶液をアルゴン雰囲気下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、酢酸エチル(15 mL)を加え、反応混合物を水(3×5 mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=95:5~90:10 v/v)によって精製して、66%の収率で53(0.15 g、0.24ミリモル)を得た。

【0251】

(2S)-エチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(4-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノアート、54

40

53(0.06 g、0.1ミリモル) を1.5 mLのイソプロパノールに溶解した溶液

50

に、1,4-シクロヘキサジエン(0.2mL)とPd/C(0.01g、活性炭における10%のPd)を室温で加えた。室温で16時間攪拌した後、懸濁液をセライトパッドにて濾過し、収集した溶液を減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=90:10)によって精製して、35%の収率で54(0.02g、0.04ミリモル)を得た。

## 【0252】

(2S)-エチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(4-((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メトキシ)アミノ)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノアート56

54(0.03g、0.055ミリモル)を0.6mLのDMFに溶解した溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.054g、0.165ミリモル)と、ヨードメチルイソプロピルカルボナート55(0.027g、0.11ミリモル)を加えた。室温で16時間攪拌した後、塩化メチレン(5mL)を加え、反応混合物を水(3×3mL)で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=95:5v/v)によって精製して、28%の収率で56(0.01g、0.015ミリモル)を得た。

## 【0253】

(2S)-イソプロピル2-((クロロ(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノアート、52

フェニルジクロロホスファート(7.88g、51.4ミリモル)を40mLの塩化メチレンに溶解した溶液に、L-アラニンイソプロピルエステル塩酸塩(8.58g、51.4ミリモル)をアルゴン雰囲気下にて加えた。混合物を、-78まで冷却し、トリエチルアミン(14mL、102.8ミリモル)を40mLの塩化メチレンに溶解した溶液を、2時間にわたり滴下にて加えた。室温で16時間、得られた溶液を攪拌した後、形成した白色固体をセライトパッドにて濾過し、無水ジエチルエーテル(40mL)で洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1:0~1:1v/v)によって精製して、50%の収率で52(7.86g、26ミリモル)を無色の油として得た。

## 【0254】

## 実施例8

以下に示すのは、50μMのN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシドとN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジン-リン酸プロドラッグをHu h - 7細胞にて4時間インキュベートした後に形成されたヌクレオチドのLC/MS定性分析の2つの例である。

## 【0255】

Hu h - 7細胞における37のインキュベートでは、非常に低いレベルのみの37-T Pの検出を得た(表1)。しかしながら、Hu h - 7細胞における-リン酸プロドラッグ44のインキュベートでは、非常に低いレベルの36-D P、36-T P、及び2'-デオキシ-C-Me-U-T Pを伴った、高いレベルの37-M P、37-D P、及び37-T P(表1)の検出を得た。

表1. MPプロドラッグ44及び親ヌクレオシド37についてのHCV及び毒性データ

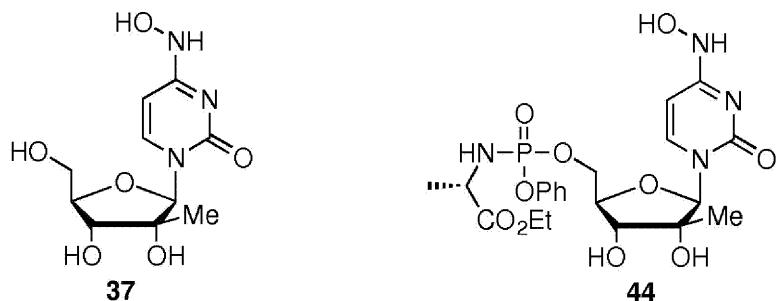
10

20

30

40

## 【化79】



HCV EC<sub>50</sub> = > 10 μM  
 PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM

HCV EC<sub>50</sub> = 0.8 μM  
 PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM

10

## 【0256】

M P プロドラッグ 4 4 のインキュベートの際に生成した、これらの高いレベルの細胞内の 3 7 - M P、3 7 - D P、及び 3 7 - T P は、M P プロドラッグが、第 1 のリン酸化ステップを回避し、3 7 - T P の形成に至ったことを示している。結果を、以下の表 2 に示す。

表 2 . H u h 7 細胞にて 5 0 μ M の 3 7 及び 4 4 の 4 時間のインキュベート後に形成されたヌクレオチドの L C / M S 解析

20

【表 19】

薬剤		
代謝産物 (ピコモル／ $10^6$ 個の 細胞)	<b>37</b>	<b>44</b>
2' -OH-2' -Me-U	BLOQ	BLOQ
2' -OH-2' -Me-UMP	BLOQ	BLOQ
2' -OH-2' -Me-UDP	BLOQ	BLOQ
2' -OH-2' -Me-UTP	BLOQ	4.84 ± 0.23
<b>36</b>	BLOQ	BLOQ
<b>36-MP</b>	BLOQ	BLOQ
<b>36-DP</b>	BLOQ	1.75 ± 0.19
<b>36-TP</b>	BLOQ	33.3 ± 0.15
<b>37</b>	BLOQ	BLOQ
<b>37-MP</b>	BLOQ	239.2 ± 35.2
<b>37-DP</b>	BLOQ	451.4 ± 31.1
<b>37-TP</b>	3.20 ± 1.30	3,075 ± 98.5
<b>44</b>	-	13.3 ± 1.7

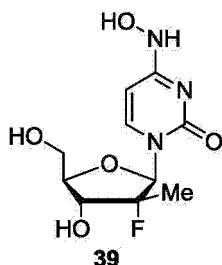
B L O Q は、定量限界未満を意味する。

## 【0257】

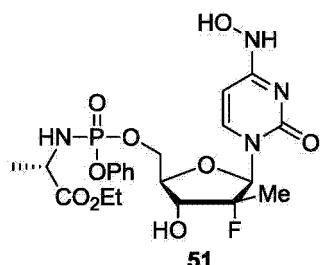
M P プロドラッグ 39 及び親ヌクレオシド 51 についての H C V 及び毒性データを、以下の表 3 に示す。

表 3 .

## 【化 8 0】



HCV EC<sub>50</sub> = > 10 μM  
PBM IC<sub>50</sub> = > 100 μM  
CEM IC<sub>50</sub> = > 100 μM  
Vero IC<sub>50</sub> = > 100 μM  
HuH-7 IC<sub>50</sub> = > 10 μM



HCV EC<sub>50</sub> = 2.6 μM  
PBM IC<sub>50</sub> = > 100 μM  
CEM IC<sub>50</sub> = > 100 μM  
Vero IC<sub>50</sub> = > 100 μM  
HuH-7 IC<sub>50</sub> = > 33 μM

10

20

30

40

## 【0258】

H u h - 7 細胞における 39 のインキュベートでは、2' - デオキシ - 2' - - フルオロ - 2' - - C - M e - U - T P、38 - D P、及び 38 - T P の低いレベルを伴った、高いレベルの 39 の検出を得た。39 - M P、D P、- T P は、検出されない（表 4）。

## 【0259】

しかしながら、H u h - 7 細胞における一リン酸プロドラッグ 51 のインキュベートでは、高いレベルの 39、39 - M P、39 - D P、及び 39 - T P の検出を得た（表 2）

50

。また、低いレベルの 3'8、3'8-MP、3'8-DP、3'8-TP、及び 2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-Me-U-TP が認められた。

【0260】

MP プロドラッグ 51 のインキュベートの際に生成した、これらの高いレベルの細胞内の 3'9-DP 及び 3'9-TP は、MP プロドラッグが、第 1 のリン酸化ステップを回避することができ、3'9-TP の形成に至ったことを示している。

表 4. Hu h 7 細胞にて 50 μM の 3'9 及び 51 の 4 時間のインキュベート後に形成されたヌクレオチドの LC / MS 解析

【表 20】

薬剤 代謝産物 (ピコモル／10 <sup>6</sup> 個の 細胞)	<b>39</b>	<b>51</b>
2' -F-2' -Me-U	BLOQ	BLOQ
2' -F-2' -Me-UMP	BLOQ	BLOQ
2' -F-2' -Me-UDP	BLOQ	BLOQ
2' -F-2' -Me-UTP	0.68 ± 0.07	6.25 ± 0.17
<b>38</b>	BLOQ	5.00 ± 0.34
<b>38-MP</b>	BLOQ	3.24 ± 0.26
<b>38-DP</b>	0.42 ± 0.019	3.01 ± 0.39
<b>38-TP</b>	2.17 ± 0.13	20.3 ± 1.54
<b>39</b>	188.8 ± 15.3	144.6 ± 21.9
<b>39-MP</b>	BLOQ	3,452 ± 247
<b>39-DP</b>	BLOQ	31.6 ± 7.7
<b>39-TP</b>	BLOQ	364.5 ± 10.6
<b>51</b>	-	71.5 ± 2.3

10

20

30

40

50

BLOQは、定量限界未満を意味する。

### 【0261】

#### 実施例9

##### 抗HIV(PBM細胞における)アッセイ

以前記載された(Schinazi R.F., McMillan A., Cannon D., Mathis R., Lloyd R.M.Jr., Peck A., Sommadossi J.-P., St.Clair M., Wilson J., Furman P.A., Painter G., Choi W.-B., Liotta D.C. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 2423; Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D., Xie M.-Y., Hart G., Smith G., Hahn E. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34: 1061を参照されたい)ように、ヒトの末梢血単核(PBM)細胞にて化合物の抗HIV-1活性を測定した。無菌DMSOで化合物のストック溶液(20~40mM)を調製し、次いで増殖培地で所望の濃度に希釈した。感染多重度0.01にて原型HIV-1 LAIによって細胞を感染させた。(rA)<sub>n</sub>・(dT)<sub>12-18</sub>を鑄型-プライマーとして用いた逆転写酵素アッセイによって感染6日後に細胞上清から得られたウイルスを定量した。希釈した溶液に存在するDMSO(<0.1%)は、ウイルスの収率に影響を及ぼさなかった。AZTを陽性対照として含めた。以前記載された半有効法(Chou T.-C. & Talalay P. *Adv Enzyme Regul.* 1984; 22: 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F. *Antiviral Res.* 1994; 25: 1-11を参照されたい)を用いた濃度反応曲線から抗ウイルスEC<sub>50</sub>及びEC<sub>90</sub>を得た。  
10  
20  
30  
40

### 【0262】

#### 実施例10

##### HIV-1 RTによるヌクレオシド-TPの取り込みを評価する

i) タンパク質の発現と精製:p6HRT-PROT発現ベクターを用いて、HIV-1 RT(xxLAIの背景)(Shi C, Mellors JW. A recombinant retroviral system for rapid in vivo analysis of human immunodeficiency virus type 1 susceptibility to reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 2781-5を参照されたい)を細胞にて過剰発現させ、以前記載された(Le Grice SF, Gruninger-Leitch F. Rapid purification of homodimer and heterodimer HIV-1 reverse transcriptase by metal chelate affinity chromatography. *Eur J Biochem.* 1990; 187: 307-14; Le Grice SF, Cameron CE, Benkovic SJ. Purification and characterization of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. Methods Enzymol. 1995; 262: 130-44を参照されたい)ように均質に精製した。260450M-1cm<sup>-1</sup>の吸光係数(280)を用いて280nmにて分光光度計で、精製した酵素のタンパク質濃度を測定した。RTの活性部位濃度は、以前記載された(Kati WM, Johnson KA, Jervai LF, Anderson KS. Mechanism and fidelity of HIV reverse transcriptase. *J Biol Chem.* 1992; 267: 25988-97を参照されたい)のように、前定常状態バースト実験から算出した。以下に記載される反応はすべて、活性部位濃度を用いて実施した。  
30  
40  
50

### 【0263】

i i ) 前定常状態動態解析：5'ヌクレオチドのDNA鑄型（5' - C T C A G A C C C T T T T A G T C A G A A T G G A A A N T C T C T A G C A G T G G C G C C C G A A C A G G G A C A - 3'）にアニーリングされた、[<sup>32</sup>P] - ATPで5'末端標識した2'ヌクレオチドのDNAプライマー（5' - T C G G G C G C C A C T G C T A G A G A - 3'）を、すべての実験で使用した。DNA鑄型は、30位（N）にTまたはCのいずれかを含有したが、それによって同一の2'ヌクレオチドのプライマーを用いた単一ヌクレオチド取り込みの動態の評価を可能にした。Kintek RQF-3機器（Kintek Corporation, Clarence, PA）を用いて迅速クエンチ実験を行った。実験のすべてにおいて、20mMのMgCl<sub>2</sub>を含有する同一の反応緩衝液で相当する体積のヌクレオチドと混合するのに先立って、300nMのRTと60nMのDNA鑄型／プライマー（T/P）を、反応緩衝液（50mMのTris-HCl、pH 7.5、50mMのKCl）にて予備インキュベートした。0.5MのEDTA、pH 8.0によるクエンチによって10ミリ秒～30分に及ぶ時間で反応を終了させた。反応を終了した試料は、等体積のゲル負荷緩衝液（98%脱イオン化ホルムアミド、10mMのEDTA及び1mg/mLのそれぞれプロモフェノールブルーとキシレンシアノール）と混合し、85℃にて5分間変性させ、7M尿素・16%ポリアクリルアミドゲル上で生成物を基質から分離した。生成物の形成は、Bio-Rad GS525 Molecular Imager（Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA）を用いて解析した。

10

20

30

50

## 【0264】

i ii ) データの解析：適切な方程式（Johnson K A. Rapid quench kinetic analysis of polymerases, adenosinetriphosphatases, and enzyme intermediates. Methods Enzymol. 1995; 249: 38-61を参照されたい）を伴ったシグマプロットソフトウェア（Jandel Scientific）を用いた非線形回帰によって、動態アッセイから得られたデータを適合させた。生成物の形成の時間経過を、Aがバーストの振幅を表す方程式：[生成物] = A [1 - exp(-k<sub>obs</sub>t)]に当てはめることによって、dNTPの各特定濃度についての見かけのバースト率定数（k<sub>obs</sub>）を決定した。dNTPの濃度に対して見かけの触媒速度、k<sub>obs</sub>をプロットし、以下の双曲線方程式：k<sub>obs</sub> = (k<sub>pol</sub>[dNTP]) / ([dNTP] + K<sub>d</sub>)にデータを当てはめることによって、代謝回転数（k<sub>pol</sub>）及びdNTPの見かけの解離定数（K<sub>d</sub>）を得た。

30

## 【0265】

## 実施例 1 1

N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及び一リン酸プロドラッグ類似体の抗HIV活性と細胞毒性を評価する

## 【0266】

i ) ウイルス：1.3 × 10<sup>7</sup>個のMT-2細胞に5～10μgのプラスミドDNAをエレクトロポレーション（Gene Pulser、Bio-Rad）により入れることによって××HIV-1LAIクローン75を用いてストックのウイルスを調製することができる。形質転換の7日目に、無細胞上清を回収し、-80℃で保存することができる。ビリオンからのRNAの抽出、DNase Iによる抽出物の処理、RT-PCRによるRTの完全長コーディング領域（アミノ酸1～560）の増幅、PCR産物の精製、及びABI 3100自動DNAシーケンサー（Applied Biosystems, Foster City, Calif.）におけるBig Dyeターミネーターキット（v. 3.1）を用いたPCR産物の配列決定によって、ストックのウイルスの遺伝子型を確認することができる。3倍終点希釈アッセイ（希釈当たり6ウェル）によって、ウイルスのストックについての50%組織培養感染用量（TCID<sub>50</sub>）を、MT-2細胞、P4/R5細胞、またはPBM細胞について測定し、ReedとMuenchの方程式（Reed L J, Muench H. A simple method of estim

40

ating fifty per cent endpoints. Am. J. Hyg. 1938; 27: 493 - 497 を参照されたい) を用いて算出することができる。

#### 【0267】

i i ) 単一複製サイクル薬剤感受性アッセイ：96 ウェルプレートにて、3組にて阻害剤の2倍または3倍の連続希釈をP4/R5細胞に加えた。薬剤のないウイルス感染対照ウェルにおいて100の相対的な光単位値を生じるウイルスの量で細胞を感染させた。感染後48時間で、細胞溶解緩衝液と発光基質(Gal-Screen; Tropix/Applied Biosystems, Waltham, Mass.)を各ウェルに加え、照度計(ThermoLab Systems, Waltham, Mass.)を用いて相対的な光単位値を測定した。ウイルス複製の阻害は、50%のウイルス複製を阻害する(EC<sub>50</sub>)のに必要とされる化合物の濃度として算出した。

10

#### 【0268】

i i i ) 多重複製サイクル薬剤感受性アッセイ：96 ウェルプレートにて、3組にて阻害剤の3倍連続希釈をMT-2細胞に加えることができる。MT-2細胞における終点希釈によって決定されるように、細胞を0.01の感染多重度で感染させることができる。感染後7日目で、培養上清を回収し、0.5%のTriton X-100で処理した。市販の酵素連結免疫吸収アッセイ(DuPont, NEN Products, Wilmington, Del.)を用いて上清におけるp24抗原の濃度を決定することができる。EC<sub>50</sub> 値は、前述のように算出することができる。

20

#### 【0269】

i v ) PBM細胞における薬剤感受性アッセイ：以前記載された(Schinazi RF, Cannon DL, Arnold BH, Martino-Saltzman D. Combinations of isoprinosine and 3'-azido-3'-deoxythymidine in lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob. Agents Chemother. 1988; 32: 1784 - 1787; Schinazi RF, Sommadossi JP, Saalmann V, Cannon DL, Xie MY, Hart GC, Smith GA. Hahn E. F. Activities of 3'-azido-3'-deoxythymidine nucleotide dimers in primary lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob. Agents Chemother. 1990; 34: 1061 - 1067 を参照されたい) ように、健常な血清陰性供血者からファイコール-ハイバック不連続勾配遠心によってPBM細胞を単離した。使用に先立って、植物凝集素A(PHA, Difco, Sparks, MD)によって2~3日間細胞を刺激した。フラスコ(T25)アッセイには100TCID<sub>50</sub>/1×10<sup>7</sup>個の細胞によって、または24ウェルプレートアッセイには200TCID<sub>50</sub>/6×10<sup>7</sup>個の細胞によって、感染はまとめて1時間行った。10倍連続希釈の試験化合物を含有するプレートまたはフラスコに細胞を加えた。感染後5日目に、培養上清を回収し、0.5%のTriton X-100で処理した。上清におけるp24抗原の濃度を前述のように測定した。EC<sub>50</sub> 及び集約耐性値を前述のように算出した。

30

#### 【0270】

v ) 細胞毒性アッセイ：P4/R5細胞、MT-2細胞、及び非感染のPHA刺激ヒトPBM細胞にて、その潜在的な毒性効果についてヌクレオシド及びヌクレオシドーリン酸プロドラッグを評価することができる。10倍連続希釈の試験薬剤を含有する96ウェル細胞培養プレートにて、5×10<sup>3</sup>~5×10<sup>4</sup>個の細胞/ウェルで、対数相のP4/R5細胞、MT-2細胞、及びPHA刺激ヒトPBM細胞を播くことができる。培養物を2~4日間インキュベートし、その後、臭化3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム(MTT)色素溶液(Promega, Madison, WI)を各ウェルに加え、一晩インキュベートすることができる。停止可溶化溶

40

50

液 (Promega, Madison, WI) によって反応を止め、570 nm の波長にてプレートを読み取ることができる。半有効法を用いた濃度 - 反応曲線から、平均 50 % 細胞傷害性濃度 ( $EC_{50}$ ) を決定することができる。

#### 【0271】

##### 実施例 1 2

薬剤耐性 HIV に対する N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及びホスホン酸プロドラッグ類似体の活性を評価する

#### 【0272】

親類似体と比べて改善された活性を有し、且つ、細胞毒性が少ないと前記で確認された類似体を更に、薬剤耐性ウイルスのパネルに対する活性について評価することができる。  
この試験に使用した薬剤耐性ウイルスは、HIV-1<sub>K65R</sub>、HIV-1<sub>K70E</sub>、HIV-1<sub>L74V</sub>、HIV-1<sub>M184V</sub>、HIV-1<sub>AZT2</sub>、HIV-1<sub>AZT3</sub>、HIV-1<sub>AZT7</sub>、HIV-1<sub>AZT9</sub>、HIV-1<sub>Q151M</sub>、及び HIV-1<sub>69Insertion</sub> を含むことができる。これら変異体ウイルスはすべて、我々の HIV-1<sub>xxxLA1</sub> クローンにおいて生成することができる。

10

#### 【0273】

##### 実施例 1 3

薬剤耐性 HIV に対する N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及びホスホン酸プロドラッグ類似体の活性を評価する

#### 【0274】

i) ウィルス及び薬剤感受性アッセイ：前述のようにウイルスのストックを調製することができる。前述の単一及び複数の複製サイクルアッセイを用いて薬剤感受性アッセイを行うことができる。ウイルスの複製を 50 % 阻害する ( $EC_{50}$ ) のに必要とされる化合物の濃度として、ウイルス複製の阻害を算出することができる。変異体 HIV-1 の  $EC_{50}$  を WT HIV-1 の  $EC_{50}$  で割ることによって、倍数耐性値を決定することができる。

20

#### 【0275】

i i ) 統計解析：倍数耐性値が統計学的に有意であるかを判定するために、少なくとも 3 回の独立した実験からの  $EC_{50}$  値を log10 変換し、Sigma Stat ソフトウェア (Jandel Scientific) による 2 標本スチュードント t 検定を用いて比較することができる。0.05 より低い P 値を、統計学的に有意であるとみなす。

30

#### 【0276】

##### 実施例 1 4

変異体 HIV-1 RT によるヌクレオチドの取り込みと切り取りを評価する

#### 【0277】

i) 酶素：この試験には以下の変異体 HIV-1 RT 酶素を用いることができる：K65R RT、K70E RT、L74V RT、M184V RT、AZT2 RT、AZT3 RT、Q151M RT、及び 69 Insert RT。これら変異体 RT のそれぞれについて大腸菌のタンパク質発現ベクターを開発することができ、以前記載されたようにタンパク質の発現及び精製を行うことができる。タンパク質濃度及び活性部位濃度は、前述のように決定することができる。

40

#### 【0278】

i i ) ヌクレオチド取り込みの動態解析：K65R、K70E RT、L74V RT、M184V RT、及び Q151M RT の新規ヌクレオシド - TP それぞれについての動態パラメーター Kd 及び kpol を決定するのに前定常状態動態アッセイを使用することができる。実験設定とデータ解析は、前述のように行うことができる。

#### 【0279】

i i i ) 切り取りアッセイ：

連鎖停止錆型 / プライマーからの新規類似体の ATP が介在する加リン酸分解切り取りは、WT RT、AZT2 RT、AZT3 RT、及び 69 Insert RT を用いて

50

実施することができる。前述の 2'ヌクレオチドの DNA プライマーの 5' 末端を [ $^{32}\text{P}$ ] - ATP で標識し、次いで適當な 5'ヌクレオチドの DNA 鑄型にアニーリングすることができる。WT RT 及び 100 μM の適當な修飾ヌクレオチド類似体とともに 37 にて 30 分間インキュベートすることによってプライマーの 3' 末端を連鎖停止することができる。7 M 尿素 - 16% アクリルアミド変性ゲル電気泳動の後、適當なバンドの抜き取りによって  $^{32}\text{P}$  - 標識した連鎖停止の 2'ヌクレオチドプライマーを更に精製することができる。次いで、加リン酸分解実験に使用するために、精製した連鎖停止プライマーを、適當な DNA 鑄型にリアニーリングすることができる。50 mM のトリス - HCl、pH 8.0、50 mM の KCl にて 300 nM の（活性部位）WT または変異体の RT を 60 nM の当該の連鎖停止 T / P 複合体とともにインキュベートすることによってヌクレオシド - MP の加リン酸分解除去を実現することができる。3.0 mM の ATP と 10 mM の MgCl<sub>2</sub> の添加によって反応を開始することができる。反応の全体を通して無機ピロホスファターゼ (0.01 U) が存在することができる。規定したインキュベート時間の後、反応チューブからアリコートを取り出し、等容量のゲル負荷色素 (98% 脱イオン化ホルムアミド、10 mM の EDTA、及び 1 mg / mL のそれぞれプロモフェノールブルーとキシレンシアノール) によって反応を止めることができる。変性ゲル電気泳動によって生成物を分離することができ、生成物の形成と一致する基質の消失は、Bio-Rad GS 525 Molecular Imager を用いて解析することができる。データを以下の単純指數方程式：A が生成物形成の振幅を表す、[生成物] = A [exp(-kATPt)] に適合させて、ATP が介在する切り取りの見かけの速度 (kATP) を決定することができる。端末複合体形成は、以前記載された (Meyer PR, Matsuurase, Mian AM, So AG, Scott WA. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. Mol Cell. 1999; 4: 35-43; Sluiss-Cremer N, Arion D, Parikh U, Koontz D, Schinazi RF, Mellors JW, Parniak MA. The 3'-azido group is not the primary determinant of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) responsible for the excision phenotype of AZT-resistant HIV-1. J Biol Chem. 2005; 280: 29047-52 を参照されたい) ように測定することができる。

## 【0280】

## 実施例 15

HepG2 細胞におけるミトコンドリア毒性のアッセイ

## 【0281】

i) 細胞増殖及び乳酸産生に対するヌクレオシド及びヌクレオシドーリン酸プロドラッグの効果：0 μM、0.1 μM、1 μM、10 μM、及び 100 μM の薬剤の存在下で、細胞をインキュベートすることによって、HepG2 細胞の増殖に対する効果を測定することができる。10% ウシ胎児血清、1% ピルビン酸ナトリウム、及び 1% ペニシリノ / ストレプトマイシンを補完した非必須アミノ酸を伴った最低必須培地における 12 ウエル細胞培養クラスターに細胞（ウェル当たり  $5 \times 10^4$  個）を入れ、37 にて 4 日間インキュベートすることができる。インキュベート期間の終了時、血球計算盤を用いて細胞数を決定することができる。また、Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. 'Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells' 'Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 496-503 によって教示される。乳酸産生に対するヌクレ

10

20

30

40

50

オシド類似体の効果を測定するために、ストック培養のHepG2細胞を希釈し、ウェル当たり $2.5 \times 10^4$  個の細胞にて12ウェル培養プレートに入れることができる。様々な濃度(0 μM、0.1 μM、1 μM、10 μM、及び100 μM)のヌクレオシド類似体を加えることができ、5%CO<sub>2</sub>の湿潤雰囲気にて37℃で4日間、培養物をインキュベートすることができる。4日目に、各ウェルの細胞数を決定することができ、培養培地を回収することができる。培養培地を濾過し、比色乳酸アッセイ(Sigma-Aldrich)を用いて培地における乳酸含量を測定することができる。乳酸の产生は損傷したミトコンドリア機能のマーカーとみなすことができることから、N<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及びホスホン酸プロドラッグ類似体の存在下での細胞増殖で検出される乳酸产生の高いレベルを使用して、薬剤が誘導する細胞傷害性効果を示すことができる。

10

## 【0282】

i i ) ミトコンドリアのDNA合成に対するN<sup>4</sup>-ヒドロキシシチジンヌクレオシド誘導体、改質一リン酸、及びホスホン酸プロドラッグ類似体の効果：ミトコンドリアのDNA含量を正確に定量するリアルタイムPCRアッセイが開発されている(Stuyver L J, Lostia S, Adams M, Mathew JS, Pai BS, Grierz J, Tharnish PM, Choi Y, Chong Y, Choo H, Chu CK, Otto MJ, Schinazi RF. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehydrocytidine analogs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3854-60を参照されたい)。ミトコンドリアのDNA含量に対するヌクレオシド類似体の効果を決定するこのアッセイを、本出願で記載される試験すべてで用いることができる。このアッセイでは、コラーゲンを被覆した96ウェルプレートに、継代の少ないHepG2細胞を5,000個の細胞/ウェルで播くことができる。ヌクレオシドーリン酸類似体を培地に加えて、最終濃度、0 μM、0.1 μM、10 μM、及び100 μMを得ることができる。培養7日目に、市販のカラム(RNeasy 96 kit; Qiagen)を用いて、細胞の核酸を調製することができる。これらのキットは、RNA及びDNAを同時に精製するので、合計した核酸がカラムから溶出される。双方の標的及び参照の増幅のための適切なプライマー及びプローブとともにマルチブレックスQ-PCRプロトコールを用いて、5 μLの溶出核酸から、ミトコンドリアのチトクロームcオキシダーゼサブユニットII(COXII)遺伝子と アクチンまたはrRNAの遺伝子を増幅することができる。COXIIについては、以下のセンス、プローブ、及びアンチセンスプライマーをそれぞれ用いることができる：5' - T G C C C G C C A T C A T C C T A - 3'、5' - テトラクロロ-6-カルボキシフルオレセイン-T C C T C A T C G C C C T C C C A T C C C - T A M R A - 3' 及び 5' - C G T C T G T T A T G T A A A G G A T G C G T - 3'。- アクチン遺伝子(GenBank accession number E01094)のエクソン3については、センス、プローブ、及びアンチセンスプライマーはそれぞれ、5' - G C G C G G C T A C A G C T T C A - 3'、5' - 6 - F A M C A C C A C G G C C G A G C G G G A T A M R A - 3' 及び 5' - T C T C C T T A A T G T C A C G C A C G A T - 3'である。rRNA遺伝子のプライマー及びプローブは、Applied Biosystemsから市販されている。遺伝子すべてについて等しい増幅効率を得ることができることから、比較CT法を用いて、ミトコンドリアDNA合成の阻害の可能性を検討することができる。比較CT法は、標的(COXII遺伝子)の量を内因性の参照(-アクチンまたはrRNA遺伝子)の量に正規化し、校正值(7日目での薬剤を含まない対照)と比較する算術式を用いる。この方式の算術式は、2 - CTによって与えられ、式中、CTは、(平均の標的試験試料のCT - 標的対照のCT) - (平均の参考試験のCT - 参照対照のCT)である(Johnson MR, K Wang, JB Smith, MJ Heslin, RB Diasio. Quantitation of dihydropyrimidine d

20

30

40

50

hydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Anal. Biochem. 2000; 278: 175-184を参照されたい)。薬剤の存在下での細胞増殖におけるミトコンドリアDNA含量の低下は、ミトコンドリア毒性を示す。

### 【0283】

i i i ) 電子顕微鏡での形態評価：NRTI誘導の毒性は、透過型電子顕微鏡を用いた超構造解析で観察することができるミトコンドリアの形態変化(例えば、クリスタの喪失、マトリクスの溶解及び膨張、並びに脂質滴の形成)を引き起こすことが示されている(Cui L, Schinazi RF, Gosselin G, Imbach JL, C hu CK, Rando RF, Revankar GR, Sommadossi JP. Effect of enantiomeric and racemic nucleoside analogs on mitochondrial function s in HepG2 cells. Biochem. Pharmacol. 1996, 52, 1577-1584; Lewis W, Levine ES, Griniuvie ne B, Tankersley KO, Colacino JM, Sommadossi JP, Watanabe KA, Perrino FW. Fialuridine and its metabolites inhibit DNA polymerase gamma at sites of multiple adjacent analog incorporation, decrease mtDNA abundance, and cause mitochondrial structural defects in cultured hepatoblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93: 3592-7; Pan-Zhou XR, Li Cui, XJ Zhou, JP Sommadossi, VM Darley-Usmar. Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 496-503を参照されたい)。例えば、10 μMのフィアルリジン(FIAU: 1', 2' - デオキシ-2' - フルオロ-1' - D - アラビノフラノシリル-5' - ヨード - ウラシル)とともにインキュベートしたHepG2細胞の電子顕微鏡写真は、ミトコンドリアの機能不全と一致する形態変化を伴った拡張したミトコンドリアの存在を示すことができる。ヌクレオシド及びヌクレオシドーリン酸プロドラッグがミトコンドリアにおける形態変化を促進するかどうかを判定するために、0 μM、0.1 μM、1 μM、10 μM、及び100 μMのヌクレオシド類似体の存在下で、細胞培養皿(35 × 10 mm)にHepG2細胞(2.5 × 10<sup>4</sup> 個の細胞 / mL)を播くことができる。8日目に、細胞を固定し、脱水し、以前記載されたEpoxonantsに包埋することができる。薄い切片を調製し、酢酸ウラシルとクエン酸鉛で染色し、次いで透過型電子顕微鏡を用いて調べることができる。

### 【0284】

#### 実施例 16

##### Neuro2A細胞におけるミトコンドリア毒性アッセイ

ニューロン毒性を起こすヌクレオシド類似体の可能性を推定するために、マウスのNeuro2A細胞(American Type Culture Collection 131)をモデル系として用いることができる(Ray AS, Hernandez-Santiago BI, Mathew JS, Murakami E, Bozeman C, Xie MY, Duttschman GE, Gullen E, Yang Z, Hurwitz S, Cheng YC, Chu CK, McClure H, Schinazi RF, Anderson KS. Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2', 3'-didehydro-

10

20

30

40

50

2',3'-dideoxyguanosine. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 1994-2001を参照されたい)。記載の通り、臭化3-(4,5-ジメチル-チアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム色素に基づいたアッセイを用いて、細胞増殖を50%阻害する(CC<sub>50</sub>)に必要な濃度を測定することができる。薬剤の規定された濃度での細胞性乳酸及びミトコンドリアのDNAレベルにおける搅乱を前述のように行うことができる。実験すべてにおいて、対照のヌクレオシド類似体としてddC及びAZTを使用することができる。

## 【0285】

## 実施例17

ミトコンドリアDNAポリメラーゼのDNAポリメラーゼ活性及びエンドヌクレアーゼ活性に対するヌクレオチド類似体の効果

## 【0286】

i) ヒトのポリメラーゼの精製：以前記載された(Graves SW, Johnson AA, Johnson KA. Expression, purification, and initial kinetic characterization of the large subunit of the human mitochondrial DNA polymerase. Biochemistry. 1998, 37, 6050-8; Johnson AA, Tsai Y, Graves SW, Johnson KA. Human mitochondrial DNA polymerase holoenzyme: reconstitution and characterization. Biochemistry 2000; 39: 1702-8を参照されたい)ように、ポリメラーゼの組換え大型及び小型のサブユニットを精製することができる。ポリメラーゼの大型及び小型のサブユニットについて、234, 420及び71, 894 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>の吸光係数によって280 nmにて分光光度計でタンパク質濃度を決定することができる。

## 【0287】

ii) ヌクレオチド取り込みの動態解析：ヌクレオシド-TPと天然のdNTPの基質に対するDNAポリメラーゼの取り込み(k/K)の触媒効率を決定するために前定常状態動態解析を行うことができる。これによって、修飾された類似体を取り込み、毒性を予測するこの酵素の相対的能力を決定することができる。DNAポリメラーゼによるヌクレオチド類似体の取り込みの前定常状態動態解析は、基本的に以前記載された(Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. Antiviral Res. 2004, 62, 57-64; Feng JY, Murakami E, Zorca SM, Johnson AA, Johnson KA, Schinazi RF, Furman PA, Anderson KS. Relationship between antiviral activity and host toxicity: comparison of the incorporation efficiencies of 2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine-triphosphate analogs by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human mitochondrial DNA polymerase. Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48, 1300-6を参照されたい)ように実施することができる。簡潔には、MgCl<sub>2</sub>(2.5 mM)と様々な濃度のヌクレオチド類似体を含有する溶液に、50 mMのトリス-HCl、100 mMのNaCl、pH 7.8におけるポリメラーゼの大型サブユニット(250 nM)と小型サブユニット(1

10

20

30

40

50

. 25 mM) 及び 60 nM の DNA 鑄型 / プライマーの予備インキュベートした混合物を加えることができる。以前記載されたように反応を止め、分析することができる。前述と同一の方程式にデータを適合させることができる。

#### 【0288】

i i i ) ヒトのポリメラーゼの 3' , 5' エンドヌクレアーゼ活性についてのアッセイ : d NTP の非存在下での切断産物の形成の速度を測定することによって、ヒトのポリメラーゼのエンドヌクレアーゼ活性を検討することができる。50 mM のトリス - HCl 、 100 mM の NaCl 、 pH 7.8 におけるポリメラーゼの大型サブユニット (40 nM) と小型サブユニット (270 nM) 及び 1500 nM の連鎖停止鑄型 / プライマーの予備インキュベートした混合物に MgCl<sub>2</sub> (2.5 mM) を加えることによって、反応を開始することができ、指定した時点で 0.3 M の EDTA によって反応を止めることができる。反応混合物はすべて、20% 変性ポリアクリルアミド配列決定ゲル (8 M 尿素) にて解析し、Bio-Rad GS-525 分子画像システムで画像化し、Molecular Analyst (Bio-Rad) によって定量することができる。早い時点から形成される生成物を時間の関数としてプロットした。Sigma Plot (Jandel Scientific) による線形回帰によってデータを適合させることができる。線の傾きを反応中の活性酵素の濃度で割ってエクソヌクレアーゼ活性についての  $k_{exo}$  を算出することができる (Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. Antiviral Res. 2004; 62: 57-64; Feng JY, Murakami E, Zorca SM, Johnson AA, Johnson KA, Schinazi RF, Furman PA, Anderson KS. Relationship between antiviral activity and host toxicity: comparison of the incorporation efficiencies of 2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine-triphosphate analogs by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human mitochondrial DNA polymerase. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 1300-6 を参照されたい)。

10

20

30

40

50

#### 【0289】

##### 実施例 18

###### 骨髄毒性についてのアッセイ

一次ヒト骨髄単核細胞を、Cambrex Bioscience (Walkersville, MD) から商業的に得ることができる。50 単位 / mL のヒト組換え顆粒球 / マクロファージコロニー刺激因子の存在下で二重層軟寒天を用いて CFU-GM アッセイを行うことができるが、BFU-E アッセイは、1 単位 / mL のエリスロポイエチンを含有するメチルセルロースマトリクスを用いる (Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 452-454; Sommadossi JP, Schinazi RF, Chu CK, and Xie MY. Comparison of Cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine

in normal human bone marrow progenitor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44: 1921 - 1925 を参照されたい)。各実験は、3人の異なった提供者からの細胞で2組にて行った。AZTを陽性対照として用いることができる。5%のCO<sub>2</sub>とともに37℃にて14~18日間、化合物の存在下で細胞をインキュベートすることができ、倒立顕微鏡を用いて50個の細胞を超えるコロニーを計数してIC<sub>50</sub>を決定することができる。BFU-E生き残り分画に対する薬剤濃度の対数の最小2乗線形回帰分析によって50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を得ることができる。独立非対応の標本のためのスチューデントt検定によって統計解析を行うことができる。

## 【0290】

10

## 実施例19

## 抗HBVアッセイ

テトラサイクリンの制御のもとで野生型HBVを担持するAD-38細胞株を処理することによって、化合物の抗HBV活性を決定することができる(Ladner S. K., Otto M. J., Barker C. S., Zaifert K., Wang G. H., Guo J. T., Seeger C. & King R. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1715 - 20を参照されたい)。培地からのテトラサイクリンの除去[Tet(-)]によってHBVの産生を生じる。化合物で処理した細胞からの培養上清流体におけるHBVのレベルを未処理の対照のものと比較することができる。また、テトラサイクリンを伴った[Tet(+)]対照の培養を維持してHBV発現の基準レベルを決定することができる。3TCを陽性対照として含めることができる。

20

## 【0291】

## 実施例20

## 細胞傷害性アッセイ

以前記載された(Schinazi R. F., Sommadossi J.-P., Saalmann V., Cannon D. L., Xie M.-Y., Hart G. C., Smith G. A. & Hahn E. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061 - 67を参照されたい)ように、Vero、ヒトPBM、CEM(ヒトリンパ芽球)にて化合物の細胞傷害性を評価して、且つ、MT-2及びHepG2の細胞にて化合物の細胞傷害性を評価することができる。サイクロヘキシミドを陽性の細胞傷害性対照として含め、溶媒に暴露した未処理の細胞を陰性対照として含めた。以前記載された(Chou T.-C. & Talalay P. A. *adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27 - 55; Belen'kii M. S. & Schinazi R. F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1 - 11を参照されたい)半有効法を用いた濃度-反応曲線から細胞傷害性(IC<sub>50</sub>)を得た。

30

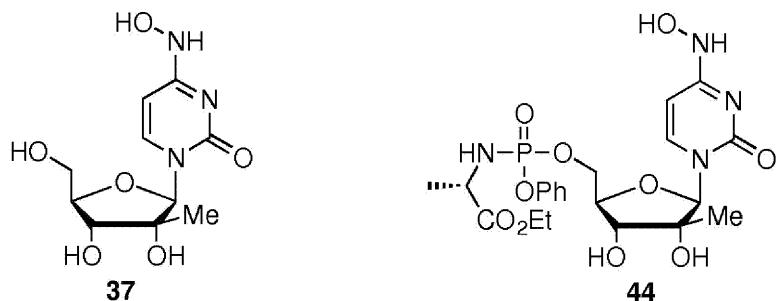
## 【0292】

40

Vero、ヒトPBM、CEM(ヒトリンパ芽球)細胞についてのデータを以下の表5に示す。

表5. 選択された化合物についてのHCV EC<sub>50</sub>、PBM IC<sub>50</sub>、CEM IC<sub>50</sub>、Vero IC<sub>50</sub>、及びHuH 7 IC<sub>50</sub>のデータ

【化 8 1】

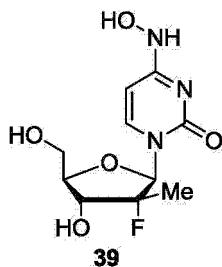


HCV EC<sub>50</sub> = > 10 μM  
 PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM

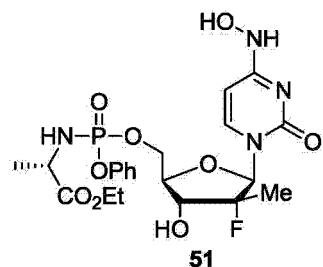
HCV EC<sub>50</sub> = 0.8 μM  
 PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM

10

## 【化 8 2】



HCV EC<sub>50</sub> = > 10 μM  
PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM



HCV EC<sub>50</sub> = 2.6 μM  
PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Huh-7 IC<sub>50</sub> = >33 μM

10

20

30

## 【0 2 9 3】

## 実施例 2 1

40

## ヌクレオチドーリン酸プロドラッグに耐性のウイルスの選択

例えば、1つは対照（未処理）でもう1つは薬剤処理する2つのT 2 5 フラスコにて、100 mLの熱非働化したウシ胎児血清（Hyclone, Logan, Utah）、83.3 IU/mLのペニシリン、83.3 μg/mLのストレプトマイシン（Mediatech Inc., Herndon, VA）、1.6 mMのL-グルタミン（Mediatech Inc., Herndon, VA）、0.0008%のDEAE-デキストラン（Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）、0.047%の重炭酸ナトリウム、及び26 IU/mLの組換えインターロイキン-2（Chiron Corporation, Emeryville, CA）を含有する合計5 mLのRPMI-1640（Mediatech Inc., Herndon, VA）に、末梢血単核（PB

50

M) 細胞<sup>1</sup>を1×10<sup>7</sup>個の細胞の濃分で播くことができる。

1. 米国赤十字(Atlanta, GA)から得たバフィコートからファイコール-ハイパック(Histopaque 1077: Sigma)密度勾配遠心分離によって、PBM細胞を分離することができる。健常な血清陰性の供血者からバフィコートを得ることができる。細胞は、使用に先立って2~3日間、100mLの熱非効化したウシ胎児血清(Hyclone, Logan, Utah)、83.3IU/mLのペニシリン、83.3μg/mLのストレプトマイシン、1.6mMのL-グルタミン(Mediatech Inc., Herndon, VA)を含有する500mLのRPMI-1640(Mediatech Inc., Herndon, VA)にて3μg/mLの植物凝集素A(Sigma-Aldrich, St. Louis MO)によって活性化することができる。10

#### 【0294】

未処理のPBM細胞を、0.1μMのヌクレオチドーリン酸プロドラッグで1時間処理し、その後、100×TCID<sub>50</sub>でのHIV-1<sub>LAI</sub><sup>2</sup>を植菌することができる。処理したPBM細胞群及び未処理の対照PBM細胞群に、例えば、1時間感染させることができる。追加の5mLのRTU培地を各フラスコに加え、例えば、37にて6日間、細胞をインキュベートすることができる。

2. HIV-1/LAIは米国疾病対策予防センターから入手することができ、耐性プール用のウイルスとして使用でき、PBM細胞における限界希釈法によって決定されるような0.1の感染多重度(MOI)を選択して感染プールを開始することができる。20

#### 【0295】

6日目に、各フラスコから1mLの上清を取り出し、4にて2時間、9,740gで遠心することができる。次いで、得られたウイルス沈殿物をRT分析用のウイルス可溶化緩衝液に再懸濁することができる。市販のQIAampウイルスRNAミニキット(Quiagene)を用いて培養上清から全RNAを単離することができる。対照ウイルスとヌクレオチドーリン酸プロドラッグで処理したウイルスの間で並行して配列決定を行って、ウイルスが耐性であると思われる、数週間適用された薬剤圧によって創られた変異があるかどうかを判定することができる。

#### 【0296】

未処理のウイルスプールと比較した処理されたウイルスプールのパーセント阻害を算出することができ、処理に先立って、毎週、密接にモニターすることができる。ウイルスプールに対する選択圧は、47週間以上にもわたって、0.1μMから3.5μM(EC<sub>50</sub>値の40倍)に増大し得る。30

#### 【0297】

##### 実施例22

###### ヌクレオシド類似体三リン酸の合成

Ludwig及びEcksteinの方法(Ludwig J, Eckstein F. 'Rapid and efficient synthesis of nucleoside 5'-O-(1-thiotriphosphates), 5'-triphosphates and 2',3'-cyclophosphorothioates using 2-chloro-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-4-one' J. Org. Chem. 1989, 54 631-5)を用いて、適切に保護されたヌクレオシドからヌクレオシド類似体三リン酸を合成した。粗精製のヌクレオシド類似体三リン酸は、例えば、HiLoad 26/10 Q Sepharose Fast Flow Pharmaciaカラムと、TEAB緩衝液(pH 7.0)のグラジェュエントを用いたFPLCによって精製することができる。UV分光法、プロトン及びリンNMR、質量分光法、並びにHPLCによって生成物を特性分析する。40

#### 【0298】

得られる三リン酸は、前述の細胞性薬理学アッセイの対照として、且つ、HIV-RT

10

20

30

40

50

、 H C V ポリメラーゼ、並びにその他のウイルスの及びヒトのポリメラーゼによる動態ワーカーの対照として使用することができる。

### 【 0 2 9 9 】

#### 実施例 2 3

H S V - 1 及び H S V - 2 に対する活性のためのスクリーニングアッセイ

C P E 阻害アッセイにおいては、薬剤を感染の 1 時間前に添加することができるので、アッセイ系は、最大の感受性を有し、後期の事象と同様に、例えば、吸収または貫通などの早期複製段階の阻害剤も検出する。細胞に結合するウイルスの非特異的な阻害を除外するために、薬剤を感染の 1 時間後に添加する従来のブラーク減少アッセイを用いて、C P E アッセイにて理に適った活性を示す化合物すべてを確認する。化合物が連結を阻止する場合、C P E アッセイでは陽性に見えるが、ブラークアッセイでは陰性である場合がある。有効性： 1 0 0 m g / m L ~ 0 . 0 3 m g / m L の範囲を網羅するのに 5 倍増分にて最低 6 つの薬剤濃度を使用する。これらのデータから、ウイルスの複製を 5 0 % 阻害した用量（有効濃度 5 0 、 E C <sub>50</sub> ）を算出する。毒性：また、有効性を決定するのに用いた同一の薬剤濃度を、各アッセイでの未感染細胞に用いて、各実験化合物の毒性を判定することができる。ウイルス株を取り込むことの失敗によって判定されるような細胞に対して細胞傷害性である薬剤濃度、ニュートラルレッド。

### 【 0 3 0 0 】

H S V - 1 の薬剤感受性アッセイは、 Schinazi , R . F . , Peters , J . , Williams , C . C . , Chance , D . , Nahmias , A . J . ‘ ‘ Effect of combinations of acyclovir with vidarabine or its 5' - monophosphate on herpes simplex virus in cell culture and in mice . ’ ’ Antimicrob . Agents Chemother . 1 9 8 2 , 2 2 , 4 9 9 - 5 0 7 で以前記載されたように実施することもできる。

### 【 0 3 0 1 】

#### 実施例 2 4

H C V レプリコンアッセイ<sup>1</sup>

H C V レプリコン R N A を含有する H u h 7 クローン B 細胞を 5 0 0 0 個の細胞 / ウェルにて 9 6 ウエルプレートに播き、播いた直後に 3 組にて 1 0 μ M で化合物を試験した。 5 日間のインキュベート ( 3 7 ° C 、 5 % C O <sub>2</sub> ) に続いて、 G en tra の v e r s a G ene R N A 精製キットを用いて細胞の全 R N A を単離した。一段階マルチプレックスリアルタイム R T - P C T アッセイにてレプリコン R N A と内部対照 ( T a q M a n r R N A 対照試薬、 A p p l i e d B i o s y s t e m s ) を増幅した。薬剤なしの対照の閾値 R T - P C R サイクルから試験化合物の閾値 R T - P C R サイクルを差し引く ( C t H C V ) ことによって、化合物の抗ウイルス有効性を算出した。 3 . 3 の C t は、レプリコン R N A レベルにおける 1 ログ低下（出発物質の 9 0 % 低下に等しい）に等しい。化合物の細胞傷害性はまた、 C t r R N A 値を用いて算出された。 ( 2 ' - M e - C ) を対照として用いた。 E C <sub>90</sub> 及び I C <sub>50</sub> 値<sup>2</sup> を決定するために、 C t : 値を初めに出発物質<sup>3</sup> の分画に変換し、次いでそれを用いて % 阻害を算出した。

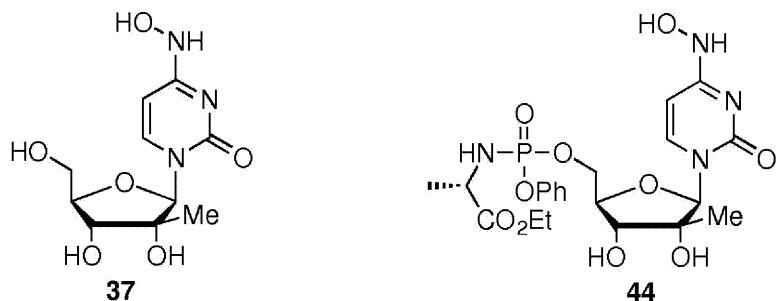
10

20

30

40

【化 8 3】

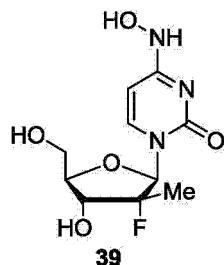


HCV EC<sub>50</sub> = > 10 μM  
 PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM

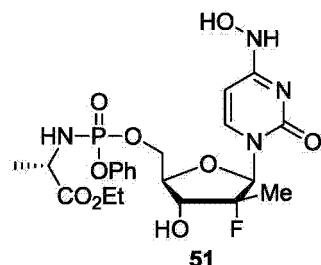
HCV EC<sub>50</sub> = 0.8 μM  
 PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
 Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM

10

## 【化 8 4】



HCV EC<sub>50</sub> = > 10 μM  
PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Huh-7 IC<sub>50</sub> = >10 μM



HCV EC<sub>50</sub> = 2.6 μM  
PBM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
CEM IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Vero IC<sub>50</sub> = >100 μM  
Huh-7 IC<sub>50</sub> = >33 μM

10

20

30

## 【0302】

## 参考文献

1. Stuyver Lら、Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhoea and hepatitis C viruses in culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003, 47, 244-254.
2. Reed I J & Muench H, A simple method for estimating fifty percent end points. *Am. J. Hyg.* 1938, 27: 497.
3. Applied Biosystems Handbook

40

50

## 【0303】

## 実施例 25

西ナイルウイルスの薬剤の感受性も、Song, G. Y., Paul, V., Choo, H., Morrey, J., Sidwell, R. W., Schinazi, R. F., Chu, C. K. Enantiomeric synthesis of D- and L-cyclopentenyl nucleosides and their antiviral activity against HIV and West Nile virus. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3985 - 3993にて以前記載されたように測定することができる。

## 【0304】

## 実施例 26

黄熱病の薬剤の感受性も、Julander, J. G., Furuta, Y., Shaffer, K., Sidwell, R. W. Activity of T-1106 in a Hamster Model of Yellow Fever Virus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 1962 - 1966にて以前記載されたように測定することができる。

## 【0305】

## 実施例 27

例えば、ヒトウイルス及びデング熱ウイルスのポリメラーゼアッセイを、Replizyme Ltd.により行うことができる。簡潔には、酵素 / 化合物の組合せそれぞれを、0.8 mMから100 mMまでの濃度範囲にわたり、2組で試験することができる。化合物は、対照（阻害剤ではない）、溶媒希釈剤（例えば、0.016% ~ 2% のDMSO）、及び関連するReplizyme標準阻害剤とともに試験することができる。

## 【0306】

デング熱に対して活性を有する化合物を特定するための高処理能力アッセイの代表的な1つは、Limら、A scintillation proximity assay for dengue virus NS5 2'-O-methyltransferase-kinetic and inhibition analyses, Antiviral Research, Volume 80, Issue 3, December 2008, Pages 360 - 369に開示されている。

## 【0307】

デング熱ウイルス(DENV) NS5は、そのN末端アミノ酸配列にメチルトランスフェラーゼ(MTase)活性を持ち、ウイルスのゲノムRNAで1型のキャップ構造、m7GpppAm2'-Oの形成に関与する。精製した組換えタンパク質と短いビオチン化GTPキャップしたRNA鑄型を用いて、DENV2 2'-O-MTase活性の最適な試験管内条件を特徴付けることができる。初速に由来する定常状態動態パラメーターを用いて、化合物試験のための頑強なシンチレーション近接アッセイを確立することができる。LimらのAntiviral Research, Volume 80, Issue 3, December 2008, Pages 360 - 369による予備インキュベート試験は、MTase-AdoMetとMTase-RNAの複合体が、同等に触媒として有能であり、酵素が無作為なbibidi動態メカニズムを支えることを示した。Limは、競合阻害剤、S-アデノシル-ホモシステイン及び2つの相同体、シネフンギン及びデヒドロシネフンギンによるアッセイを検証した。DENV2 MTaseのN末端に存在するGTP結合ポケットは、以前には、キャップ結合部位であるとみなされていた。このアッセイによって2'-O-MTase活性の迅速で高い感度の検出が可能になり、阻害性化合物についての高処理能力スクリーニングに容易にこのアッセイを適合させることができる。多種多様なRNAキャッピングMTaseの酵素活性を決定するのにこのアッセイは適切である。

## 【0308】

このアッセイを用いて、抗デング熱活性について、本明細書に記載される化合物をスクリーニングすることができる。

10

20

30

40

50

## 【0309】

## 実施例28

## 抗ノロウイルス活性

ノロウイルスのポリメラーゼ及び／またはヘリカーゼを阻害することによって、複製サイクルに必要とされるその他の酵素を阻害することによって、またはその他の経路によって、化合物は抗ノロウイルス活性を示すことができる。

## 【0310】

現在のところ、ノロウイルス感染のための認可された医薬治療はなく、これは、おそらく、少なくとも部分的には細胞培養系の利用性の欠如による。近年、元々のノーウォークG-I株についてのレブリコン系が開発された (Chang, K.O., et al. (2006) *Virology* 353: 463-473)。  
10

## 【0311】

ノロウイルスのレブリコン及びC型肝炎のレブリコンの双方は、レブリコンの複製が生じるために機能的であるウイルスのヘリカーゼ、プロテアーゼ、及びポリメラーゼを必要とする。つい最近、ノロウイルスの属内群I及びIIの植菌材を利用した試験管内の細胞培養感染性アッセイが報告された (Straub, T.M. et al. (2007) *Emerg. Infect. Dis.* 13(3): 396-403)。このアッセイは、微量キャリアビーズ上での小腸上皮細胞を利用した回転壁生物反応器にて行われる。感染性アッセイは、侵入阻害剤のスクリーニングに用いることができる。

## 【0312】

## 実施例29

## Hep G2細胞におけるヌクレオシドの活性三リン酸へのリン酸化アッセイ

化合物の細胞での代謝を測定するために、アメリカンタイプカルチャコレクション (Rockville, MD) から Hep G2 細胞入手することができ、非必須アミノ酸、1%のペニシリン・ストレプトマイシンを補完した最小必須培地にて 225 cm<sup>2</sup> の組織培養フラスコで増殖させる。培地を 3 日に一度交換し、1 週間に 1 回細胞を継代することができる。30 mL のトリプシン - EDTA への 10 分間の暴露、及び培地による 3 回の連続的な洗浄によって付着单層を剥離した後、6 ウェルプレートにてウェル当たり  $2 \cdot 5 \times 10^6$  個の細胞の密度にて集密な Hep G2 細胞を播き、特定の時間、10 μM の [<sup>3</sup>H] 標識した活性化合物 (500 dpm / ピコモル) に暴露することができる。  
30

## 【0313】

5% CO<sub>2</sub> の雰囲気下で 37° にて細胞を維持する。選択した時点で、氷冷したリン酸緩衝の生理食塩水 (PBS) で細胞を 3 回洗浄する。

## 【0314】

細胞沈殿物を 60% メタノールを用いて -20° にて一晩インキュベートすることによって、細胞内の活性化合物とその各代謝産物を抽出する。次いで、抽出物を合わせて、穏やかに濾過気流のもとで乾燥させ、HPLC 分析まで -20° で保存する。

## 【0315】

## 実施例30

## カニクイザルにおける生体利用効率アッセイ

以下の手順を用いて化合物が生体利用可能であるかを判定することができる。試験の開始前 1 週間以内に、カニクイザルに長期静脈カテーテルと皮下静脈アクセスポート (VAP) を外科的に埋め込んで採血を円滑にし、血液学及び血清化学評価を含む身体検査及び体重の記録を受けさせることができる。各サル (合計 6 匹) は、静脈内ボーラス (3 匹、IV) または経口強制投与 (3 匹、PO) を介して、用量濃度 5 mg / mL での用量レベル 10 mg / kg の活性化合物の各投与によって、約 250 μCi の <sup>3</sup>H 活性を受ける。各投与シリンジを投与前に秤量して投与された製剤の量を重量測定する。指定した間隔 (投与前約 18 ~ 0 時間、投与後 0 ~ 4、4 ~ 8、及び 8 ~ 12 時間) で受け皿を介して尿試料を採取し処理する。長期静脈カテーテル及び VAP を介して、或いは長期静脈カテーテルの手順が可能でない場合、末梢血管から、血液試料を同様に (投与前、投与後 0 ~ 2  
40

10

20

30

40

50

5、0.5、1、2、3、6、8、12、及び24時間)採取する。血液試料及び尿試料を、最大濃度が達成される時( $T_{max}$ )の、最大濃度( $C_{max}$ )、曲線下面積(AUC)、投与量濃度の半減期( $T_{1/2}$ )、クリアランス(CL)、定常状態の容積及び分布( $V_{ss}$ )、並びに生体利用効率(F)について分析する。

#### 【0316】

##### 実施例31

###### 細胞保護アッセイ(CPA)

アッセイは、原則として Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. and M. S. Collett 'Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound', PNAS, USA, 2000, 97(14), 7981-7986 によって記載されたように行うことができる。96ウェル培養プレート(ウェル当たり4,000個の細胞)にて使用前24時間にMDBK細胞(ATCC)を播く。細胞当たり0.02プラーク形成単位(PFU)の感染多度(MOI)にてBVDV(株NADL、ATCC)によって感染させた後、増殖培地における0.5%DMSOの最終濃度にて、感染細胞及び未感染細胞の双方に連続希釈した試験化合物を加える。各希釈は4組で試験する。細胞の密度とウイルスの植菌を調整して、実験全体を通して継続した細胞増殖を確保し、感染4日後の未処理対照にて90%を超えるウイルスが誘導する細胞の破壊を実現する。4日後、50%のTCAでプレートを固定し、スルホローダミンBによって染色する。ウェルの光学密度を550nmにてマイクロプレートリーダーで読み取る。  
10  
20

#### 【0317】

ウイルスの細胞変性効果の50%低減を実現する化合物の濃度として50%有効濃度(EC<sub>50</sub>)値が定義される。

#### 【0318】

##### 実施例32

###### プラーク減少アッセイ

所定の化合物について、プラーク減少アッセイによって2組の24ウェルプレートにて有効濃度を決定することができる。100PFU/ウェルのウイルスを細胞の単層に感染させる。次いで、2%の非働化血清と0.75%のメチルセルロースで補完したMEMにおける試験化合物の連続希釈を単層に加える。培養物を更に37℃で3日間インキュベートし、次いで50%のエタノールと0.8%のクリスタルバイオレットで固定し、洗浄して風乾する。次いで、プラークを計数して90%のウイルス抑制を得る濃度を決定する。  
30

#### 【0319】

##### 実施例33

###### 収率低下アッセイ

所定の化合物について、収率低下アッセイによって2組の24ウェルプレートにてウイルス負荷の6-ログ減少を得る濃度を決定することができる。このアッセイは、少しの改変を伴って、 Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. and M. S. Collett 'Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound', PNAS, USA, 2000, 97(14), 7981-7986 によって記載されるように実施する。  
40

#### 【0320】

簡潔には、細胞当たり0.1PFUの感染多度(MOI)にてBVDV(NADL株)に感染させる24時間前に、24ウェルプレート(ウェル当たり $2 \times 10^5$ 個の細胞)にMDBK細胞を播く。増殖培地における0.5%DMSOの最終濃度にて、連続希釈の試験化合物を細胞に加える。各希釈は3組で試験する。3日後、3回の凍結融解サイクルによって細胞培養物(細胞の単層及び上清)を溶解し、プラークアッセイによってウイル  
50

スの収率を定量する。簡潔には、使用 24 時間前に M D B K 細胞を 6 ウェルプレート（ウェル当たり  $5 \times 10^5$  個の細胞）に播く。細胞に 0.2 mL の試験溶解物を 1 時間植菌し、洗浄し、増殖培地での 0.5% アガロースによって重層する。3 日後、細胞の単層を 3.5% のホルムアルデヒドで固定し、1% のクリスタルバイオレット（50% エタノールにて w/v）で染色して、ブラークを可視化する。ブラークを計数してウイルス負荷にて 6 - ログ低下を得るように濃度を決定する。

### 【0321】

#### 実施例 34

##### ノロウイルス感染の診断

逆転写ポリメラーゼ鎖反応（R T - P C R）アッセイを用いて、罹患患者の糞便でウイルス R N A を検出することによってノロウイルス感染を診断することができる。症状の発症後 7 日もの時間をかけて、試料に対する R T - P C R を用いて満足の行く結果を得ることができるが、ウイルスは、症状の発症後 48 ~ 72 時間以内に取られた糞便試料から特定することができる。その他の診断法には、電子顕微鏡法、及び少なくとも 3 週間離して採取した対合血清における力価の上昇についての血清アッセイが挙げられる。市販の酵素結合免疫アッセイも利用可能ではあるが、これらは相対的に低い感度を有する傾向があり、発生の病因を診断するのに使用するには限定されている。特に胃腸炎のその他の原因因子が除外されている場合、ノロウイルス感染の臨床的診断が使用されることが多い。

### 【0322】

#### 実施例 35

##### 試験管内の抗ウイルス活性

試験管内の抗ウイルス活性は以下の細胞株で評価することができる。

ノーウォーク G - I 株（C h a n g , K . O . , e t a l . ( 2 0 0 6 ) V i r o l o g y 3 5 3 : 4 6 3 - 4 7 3 ）、G I I - 4 株のレプリコン、並びにその他のノロウイルスのレプリコンをアッセイに用いて、本明細書に記載される化合物、またはその他の化合物または化合物ライブラリの試験管内の抗ウイルス活性を測定することができる。一部の実施形態においては、レプリコン系は、サブゲノムであり、従って、非構造タンパク質の小分子阻害剤を評価することが可能になる。これは、C型肝炎のレプリコンがそのウイルスの治療に有用な治療剤の発見に寄与したというノロウイルス薬剤の発見に同様の利益を提供することができる（S t u y v e r , L . J . , e t a l . ( 2 0 0 6 ) A n t i m i c r o b . A g e n t s C h e m o t h e r . 4 7 : 2 4 4 - 2 5 4 ）。ノロウイルスのレプリコン及び C 型肝炎のレプリコンは双方とも、レプリコンの複製が生じるために機能的であるウイルスのヘリカーゼ、プロテアーゼ、及びポリメラーゼを必要とする。本明細書に記載される化合物は、ウイルスのポリメラーゼ及び / またはウイルスのヘリカーゼを阻害すると考えられている。

### 【0323】

ノロウイルスの属内群 I 及び II の植菌体を用いて報告された試験管内の細胞培養感染性アッセイ（S t r a u b , T . M . e t a l . ( 2 0 0 7 ) E m e r g . I n f e c t . D i s . 1 3 ( 3 ) : 3 9 6 - 4 0 3 ）も使用することができる。このアッセイは、マイクロキャリアビーズ上で小腸上皮細胞を利用して回転する壁の生物反応器にて行うことができる。所望のウイルスを阻害する能力について化合物をスクリーニングするのに感染性アッセイを使用することができる。

### 【0324】

本出願において確認される参考文献それぞれが、全体として参照によって本明細書に組み入れられる。

### 【0325】

前述の明細書が、説明目的で提供された実施例とともに本発明の原理を教示しているが、本発明の実践は、以下の特許請求の範囲及びその同等物の範囲内で生じるような通常の変異、適応及び / または改変のすべてを包含することが理解されるであろう。

### 【手続補正書】

10

20

30

40

【提出日】平成26年6月27日(2014.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

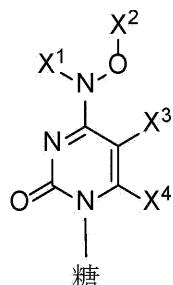
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

の化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグであって、式中、

$X^1$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $COR^1$ 、または $COOR^1$  であり、 $X^2$  は、水素、 $CH_2 - O(CO) - X^5$ 、 $CH_2 - O(CO)O - X^5$ 、 $COR^1$ 、または $COOR^1$  であり、

$R^1$  はそれぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

前記置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、または $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$X^5$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、前記置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、または $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$X^3$  及び $X^4$  はそれぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、アリール、アルキルアリール、ハロゲン、 $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、または $NO_2$  である、前記化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグ。

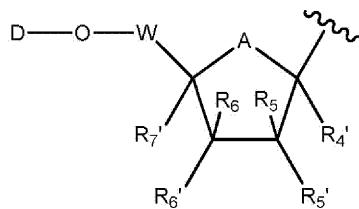
【請求項2】

$R^2$  は $COR^1$  または $COOR^1$  である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

糖は、一般式(I)

## 【化2】



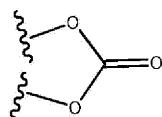
( I I )

のリボースまたは改質リボースであり、

式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、R<sup>1</sup>は、前述で定義される通りであり、Wは、CL<sub>2</sub>またはCL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、及びC<sub>2～6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、及びC<sub>2～6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはC=CF<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NH<sub>2</sub>R、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、一体となって環

## 【化3】



を形成することができ、

AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができず、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができず、Rは、独立して、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3～6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

R<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、Rは、独立して、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>2～6</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3～6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項3に記載の化合物。

## 【請求項5】

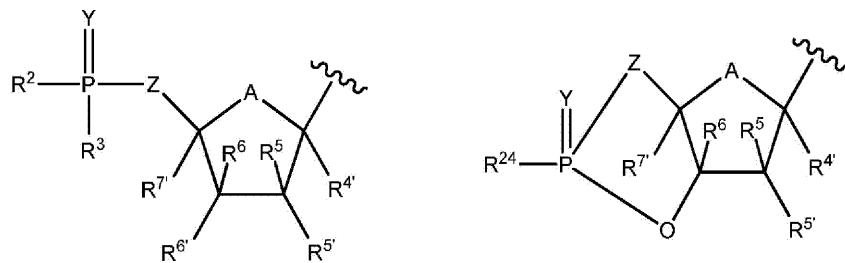
R<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O

H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択され、Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項3に記載の化合物。

## 【請求項6】

糖は、一般式(I II I)または(I V)

## 【化4】



(I II I)

(I V)

のリボースまたは改質リボースであり、  
式中、

Yは、OまたはSであり、

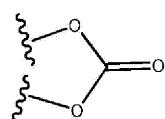
Zは、CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>OCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>SCL<sub>2</sub>、CL<sub>2</sub>O、OCL<sub>2</sub>、及びCL<sub>2</sub>NHCL<sub>2</sub>からなる群から選択され、Lは、独立して、H、F、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C=CH<sub>2</sub>、C=CHF、またはCF<sub>2</sub>であり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5''</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>6''</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>が、一体となって環

## 【化5】



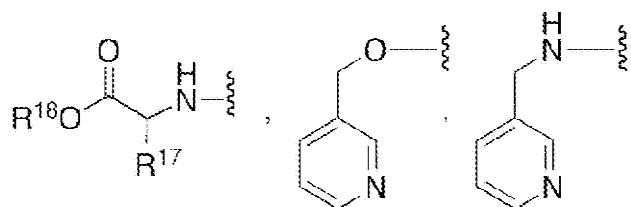
を形成することができ、

式中、AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、またはNR<sub>2</sub>であることができず、且つ、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、及びC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

R<sup>2～4</sup>は、OR<sup>1～5</sup>、

【化6】



、及び脂肪族アルコールからなる群から選択され、

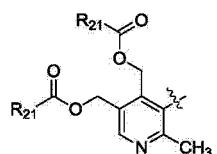
R<sup>1~5</sup>は、H、Li、Na、K、フェニル、及びピリジニルからなる群から選択され、フェニル及びピリジニルは、(CH<sub>2</sub>)<sub>0~6</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1~6</sup>及び(CH<sub>2</sub>)<sub>0~6</sub>CON(R<sup>1~6</sup>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1~3の置換基によって任意で置換され、

R<sup>1~7</sup>は、天然L-アミノ酸において生じる基、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルから選択され、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

R<sup>1~8</sup>は、H、C<sub>1~20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1~6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3~10</sub>シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1~20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1~5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1~6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3~10</sub>シクロアルキル、またはシクロアルキルによって置換されたC<sub>1~5</sub>アルキルであり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、以下からなる群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物：  
(a) OR<sup>8</sup>であって、R<sup>8</sup>は、H、Li、Na、K、C<sub>1~20</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、C<sub>1~6</sub>ハロアルキル、または、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>1~6</sub>アルコキシ、(CH<sub>2</sub>)<sub>0~6</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>、ハロゲン、C<sub>1~6</sub>ハロアルキル、-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アシルアミノ、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1~6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1~6</sub>アルキル、COR<sup>9b</sup>、二トロ、シアノからなる群から独立して選択される1~3の置換基によって任意で置換されるアリール、またはヘテロアリール、及び

## 【化7】



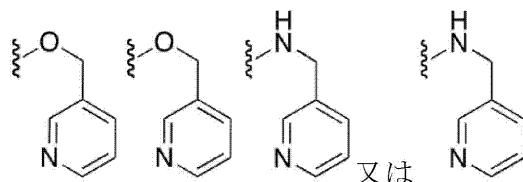
であり、

式中、R<sup>2-1</sup>は、以下に定義される通りであり、

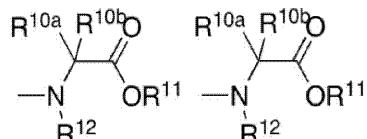
R<sup>9-a</sup>は、独立して、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルであり、

R<sup>9-b</sup>は、-OR<sup>9-a</sup>または-N(R<sup>9-a</sup>)<sub>2</sub>である、OR<sup>8</sup>

( b )  
【化 8】



( c )  
【化 9】



であつて、R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> は、

( i ) H、C<sub>1～10</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>9a</sup><sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub>ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、及びアリール-C<sub>1～3</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基は、ヒドロキシリル、C<sub>1～10</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換される、

( ii ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> と R<sup>10c</sup> は一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( iii ) R<sup>10a</sup> と R<sup>10b</sup> は一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり環を形成する、

( iv ) R<sup>10a</sup> 及び R<sup>10b</sup> はともに C<sub>1～6</sub>アルキルである、或いは、

( v ) R<sup>10a</sup> は H であり、且つ、R<sup>10b</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(C<sub>H</sub><sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(C<sub>H</sub><sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(C<sub>H</sub><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>H</sub><sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、または C<sub>3～10</sub>シクロアルキルであり、

p は 0～2 であり、

r は 1～6 であり、

n は 4 または 5 であり、

m は 0～3 であり、

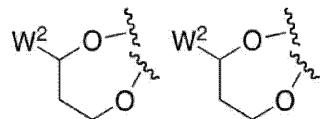
R<sup>10c</sup> は、H、C<sub>1～10</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された C<sub>1～10</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、または C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換された C<sub>1～5</sub>アルキルであり、

R<sup>10d</sup> は、H または C<sub>1～3</sub>アルキルであり、或いは、R<sup>10a</sup> または R<sup>10b</sup> 及び R<sup>10c</sup> は、一緒に (CH<sub>2</sub>)<sub>2～4</sub> であり隣接する N 原子及び C 原子を含む環を形成する、

( d ) O 連結脂質(リン脂質を含む)、N または O 連結ペプチド、O 連結コレステロール、または O 連結フィトステロール、

( e ) R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> が一体になって環、

## 【化10】



形成することができる、式中、W<sup>2</sup>は、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～6</sub>アルケニル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、OR<sup>9c</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>、COR<sup>9a</sup>、ハロゲン、C<sub>1～6</sub>ハロアルキル、-N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1～6</sub>アシリルアミノ、CO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>9a</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1～6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1～6</sub>アルキル、COR<sup>9b</sup>、及びシアノからなる群から独立して選択される1～3の置換基によって任意で置換されるフェニルまたは単環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

a) 2つのヘテロ原子があり、一方がOである場合、他方はOまたはSであることができない、且つ、

b) 2つのヘテロ原子があり、一方がSである場合、他方はOまたはSであることができないという条件で、前記単環式ヘテロアリール及び置換された単環式ヘテロアリールは、N、O、及びSからなる群から独立して選択される1～2のヘテロ原子を有し、

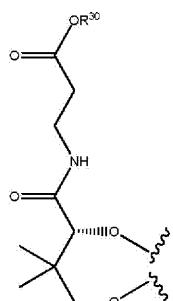
R<sup>9a</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アルキルであり、

R<sup>9b</sup>は、-OR<sup>9a</sup>またはN(R<sup>9a</sup>)<sub>2</sub>であり、

R<sup>9c</sup>は、HまたはC<sub>1～6</sub>アシリルである、

(f) R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体になって環、

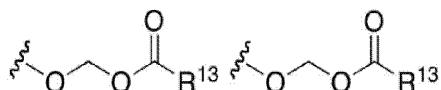
## 【化11】



形成することができ、式中、R<sup>30</sup>は、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>1～20</sub>アルケニル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルである、

(g)

## 【化12】

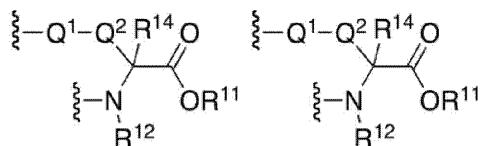


であって、R<sup>13</sup>は、H、C<sub>1～10</sub>アルキル、またはC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリール部位によって置換されたC<sub>1～10</sub>アルキルからなる群から選択され、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアル

キル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルである、

(h) R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体になって環、

【化13】



形成することができ、式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、

(i) H、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>2</sub><sup>9a</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>p</sub>Me、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-イミダゾール-4-イル)メチル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sup>9b</sup>、アリール、アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される基によって任意で置換され、

(ii) R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph)、CH<sub>2</sub>SH、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルであり、

pは0～2であり、

rは1～6であり、

mは、0～3であり、

Q<sup>1</sup>は、NR<sup>9a</sup>、O、またはSであり、

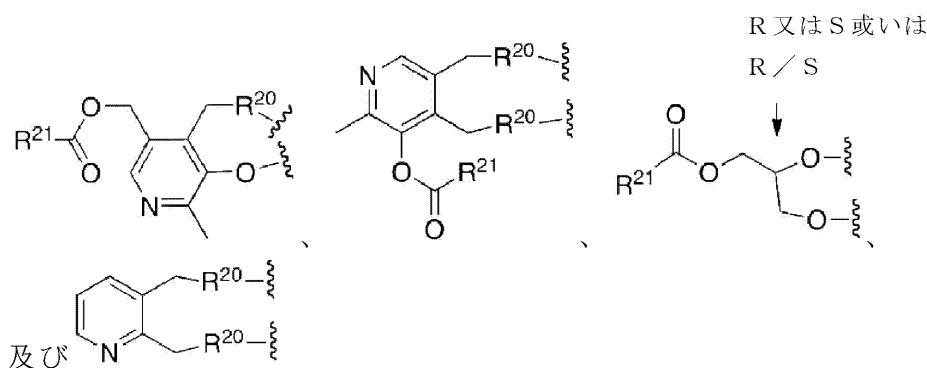
Q<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、アリール及びアリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり、前記アリール基及びヘテロアリール基は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、フルオロ、及びクロロからなる群から選択される基によって任意で置換され、

R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリール部位によって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり、或いは、R<sup>1</sup>～R<sup>4b</sup>及びR<sup>1</sup>～R<sup>2</sup>は、一緒に(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>～<sub>4</sub>であり隣接するN原子及びC原子を含む環を形成する、

(i) R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体になって、

## 【化14】



からなる群から選択される環を形成することができ、  
式中、R<sup>20</sup>は、OまたはNHであり、

R<sup>21</sup>は、H、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>1～20</sub>アルケニル、脂肪酸から誘導された炭素鎖、並びに、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルからなる群から選択され、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1～5</sub>アルキルである。

(j) R<sup>3</sup>が、OH、O<sup>-</sup>K<sup>+</sup>、O<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>、またはO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>である場合、R<sup>2</sup>が一リン酸エステルまたは二リン酸エステルである。

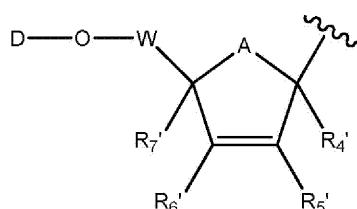
## 【請求項7】

R<sup>7'</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から独立して選択される、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項8】

糖は、一般式(V)

## 【化15】



(V)

のリボースまたは改質リボースであり、  
式中、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、二リン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1～20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1～20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1～5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1～6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3～10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC

<sub>1 ~ 5</sub> アルキルであり、

Wは、CL<sub>2</sub>またはCL<sub>2</sub>CL<sub>2</sub>であり、Lは、独立して、H、C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub>アルケニル、及びC<sub>2 ~ 6</sub>アルキニルからなる群から選択され、C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub>アルケニル、及びC<sub>2 ~ 6</sub>アルキニルはそれぞれ、1つ以上のヘテロ原子を任意で含むことができ、

A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りであり、

AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>であることができず、

Rは、独立して、C<sub>1 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub>アルケニル、及びC<sub>2 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキニル、C<sub>3 ~ C<sub>6</sub></sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

R<sup>7'</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から独立して選択され、Rは、独立して、C<sub>1 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキル、C<sub>2 ~ 6</sub>アルケニル、C<sub>2 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキニル、C<sub>3 ~ C<sub>6</sub></sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、式I、II、III、及びIVに関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項8に記載の化合物。

#### 【請求項10】

R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

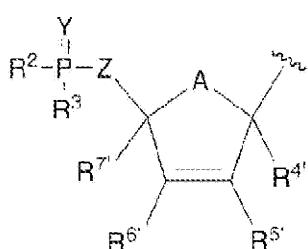
#### 【請求項11】

AがOまたはCH<sub>2</sub>であり、DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>7'</sup>がHであるとき、R<sup>5'</sup>及びR<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない、請求項8に記載の化合物。

#### 【請求項12】

糖は、一般式(VI)

#### 【化16】



(VI)

の改質リボースであり、

式中、

A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6'</sup>、及びR<sup>7'</sup>は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りであり、

AがOまたはSであるとき、R<sup>7'</sup>は、OH、SH、NH<sub>2</sub>、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、

O R、S R、S S R、N H R、またはN R<sub>2</sub>であることができず、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって任意で置換可能である、請求項1に記載の化合物。

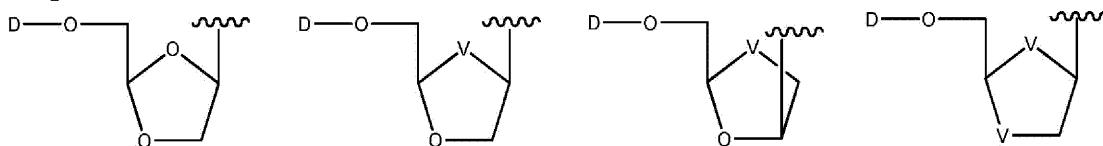
#### 【請求項13】

R<sup>7</sup>’は、独立して、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、CH<sub>2</sub>O H、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、及びRからなる群から選択される、請求項12に記載の化合物。

#### 【請求項14】

糖は、一般式(VIII)、(VIIII)、(IX)、及び(X)

#### 【化17】



(VIII)

(VIIII)

(IX)

(X)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

Dは、H、C(O)R<sup>1</sup>、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

Vは、個々に、SまたはSeであり、

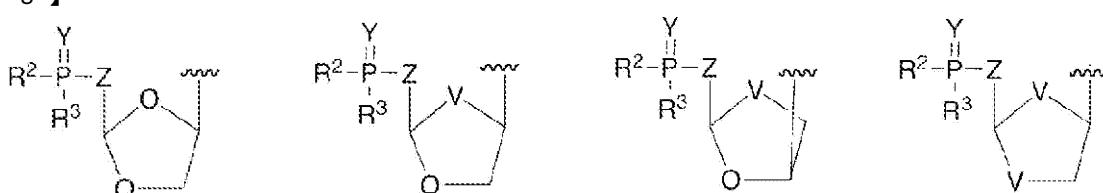
R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、

Dは、Hまたはアシルであることができない、請求項1に記載の化合物。

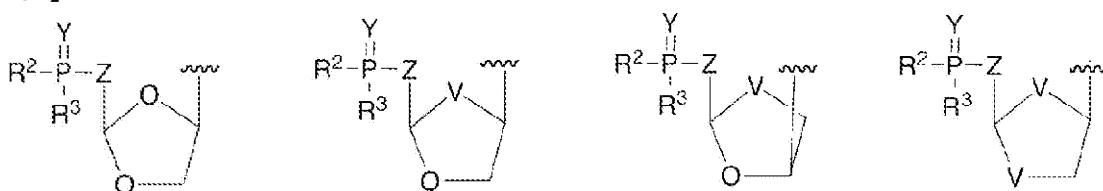
#### 【請求項15】

糖は、一般式(XI)、(XIIC)、(XIICI)、及び(XIV)

#### 【化18】



#### 【化19】



(XI)

(XIIC)

(XIICI)

(XIV)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

式中、

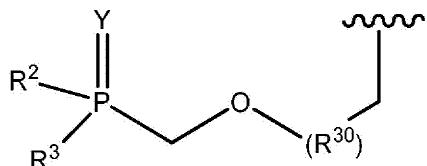
Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、及びZは、請求項1～3に関して前述で定義される通りである、請求項1に記載の化合物。

**【請求項16】**

糖は、一般式(XV)

**【化20】**



(XV)

のホスホニルメトキシアルキルであり、

式中、

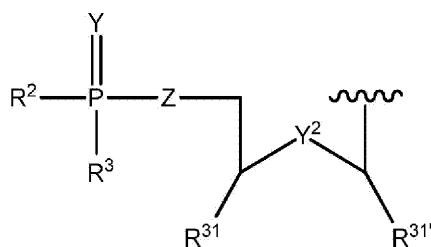
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、且つ、

R<sup>30</sup>は、C<sub>1～20</sub>アルキル、C<sub>2～20</sub>アルキル、C<sub>2～20</sub>アルケニル、及びC<sub>2～20</sub>アルキニル、C<sub>3～10</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びアルキルアリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

**【請求項17】**

糖は、一般式(XVI)または(XVII)

**【化21】**



(XVI)

のものであり、

式中、

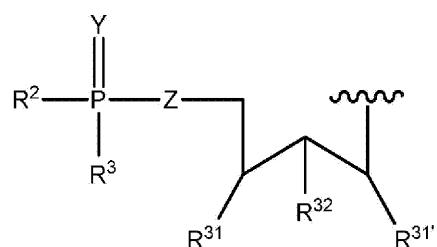
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Z、及びYは、請求項1～3において前述で定義される通りであり、

Y<sup>2</sup>は、O、S、Se、またはNRであり、

Zは、独立して、C<sub>1～C6</sub>アルキル、C<sub>2～C6</sub>アルケニル、C<sub>2～C6</sub>アルキニル、C<sub>3～C6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1において前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

R<sup>31</sup>、R<sup>31'</sup>、及びR<sup>32</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、またはCH<sub>2</sub>OR<sup>33</sup>であり、

R<sup>33</sup>は、HまたはC<sub>1～C6</sub>アシルである、請求項1に記載の化合物。

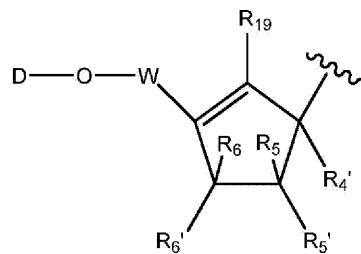


(XVII)

**【請求項18】**

糖は、一般式(XVIII)

## 【化22】



(XVII)

の改質リボースであり、

式中、

D、W、R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>'は、請求項1～3において前述で定義される通りであり、

R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能であり、

DがHまたはアシルであり、WがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>4'</sup>及びR<sup>19</sup>がHであるとき、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、OH、SH、OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH=CH<sub>2</sub>、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OH、またはCOOHであることができない、請求項1に記載の化合物。

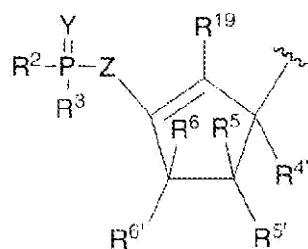
## 【請求項19】

R<sup>6</sup>'は、独立して、NHOH、NHNH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、R、OR、SR、SSR、NHR、及びNR<sub>2</sub>からなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項20】

糖は、一般式(XIX)

## 【化23】



(XIX)

の改質リボースであり、

式中、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びYは、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>6'</sup>は、請求項1～3において前述で定義される通りであり、

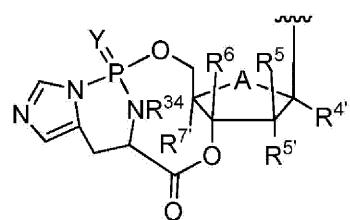
R<sup>19</sup>は、H、F、Cl、Br、I、N<sub>3</sub>、C(O)OH、CN、C(O)NH<sub>2</sub>、C(S)NH<sub>2</sub>、C(O)OR、またはRであり、且つ、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって任意で置換可能である、請求項1に記載の化合物。

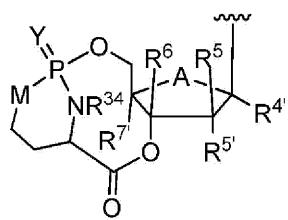
## 【請求項 2 1】

糖は、式(XX)、(XXI)、または(XXII)

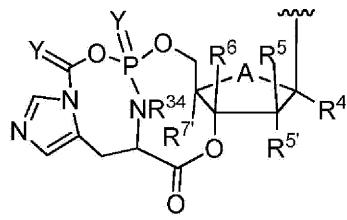
## 【化24】



(XX)



(XXI)



(XXII)

の1つを有し、

式中、

R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y、A、及びR<sup>7'</sup>は、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、R<sup>3</sup>～R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、

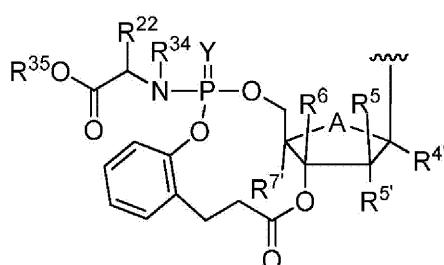
Mは、O、S、またはNRであり、

Rは、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、前記基は、請求項1～3に関連して前述で定義される通りの1つ以上の置換基によって置換可能である、請求項1に記載の化合物。

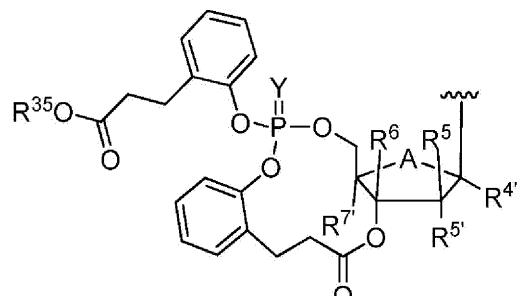
## 【請求項 2 2】

糖は、式(XXIII)または(XXIV)

## 【化25】



(XXIII)



(XXIV)

の1つを有し、

式中、

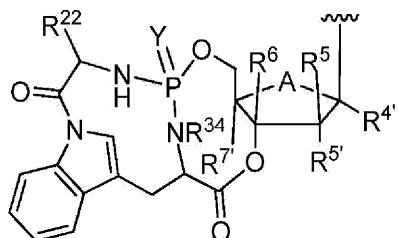
R<sup>4'</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Y、A、R<sup>7'</sup>、R<sup>3</sup>～R<sup>4</sup>は、請求項1～3に関して前述で定義される通りであり、R<sup>3</sup>～R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリール部位によって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキルであり、前記置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>～R<sup>2</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Ph、CH<sub>2</sub>-インドール-3-イル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-イミダゾール-4-イル、CH<sub>2</sub>OH、CH(OH)CH<sub>3</sub>、C

$\text{H}_2$  ((4'-OH)-Ph)、 $\text{CH}_2\text{SH}$ 、または $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

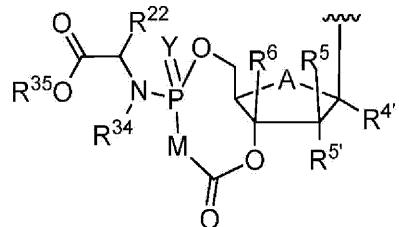
【請求項23】

糖は、式(XXV)または(XXVI)

【化26】



(XXV)



(XXVI)

の1つを有し、

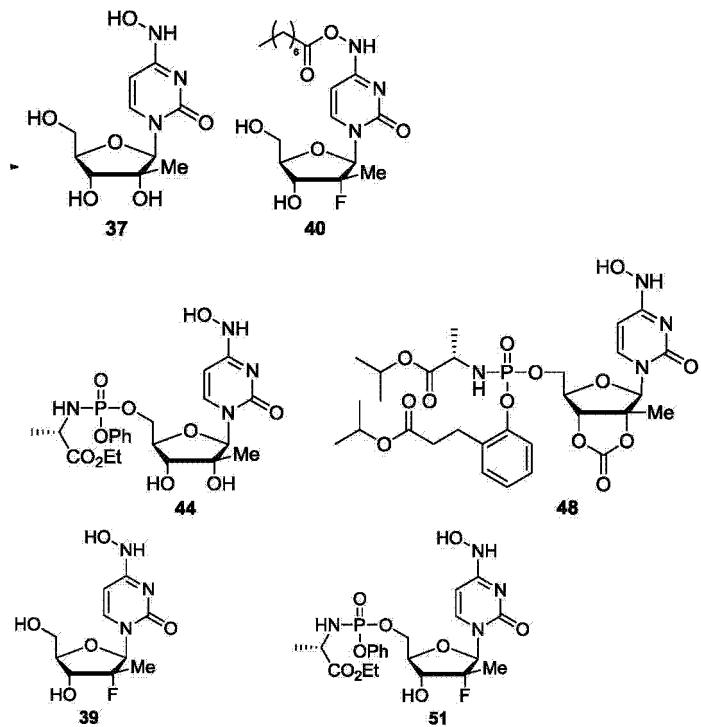
式中、

$\text{R}^{4\prime}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5\prime}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{M}$ 、 $\text{R}^{7\prime}$ 、 $\text{R}^{3\sim 4}$ 、 $\text{R}^{3\sim 5}$ 、 $\text{R}^{2\sim 2}$ は、請求項1～3に関して前述で定義される通りである、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

以下の式

【化27】

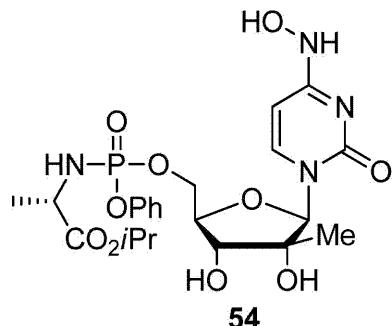


の1つからなる化合物、または薬学上許容可能なその塩。

【請求項25】

以下の式

## 【化28】



の化合物、または薬学上許容可能なその塩。

## 【請求項26】

本明細書に記載される化合物は、 $-L$  または  $-D$  の立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項27】

本明細書に記載される化合物のリンの部分が、キラル中心を含む場合、こうしたキラル中心は、 $R_p$  または  $S_p$  の立体配置の形態で、或いは、そのラセミ混合物を含むその混合物の形態であることができる、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項28】

HIV-1またはHIV-2に感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項29】

HIV-1またはHIV-2感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項30】

宿主におけるHIV-1またはHIV-2感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項31】

前記HIV-1またはHIV-2感染は、TAM変異及びM184V変異からなる群から選択される変異を含むウイルスによって引き起こされる、請求項28に記載の方法。

## 【請求項32】

別の抗HIV剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、HIV-1またはHIV-2に感染した宿主の治療方法。

## 【請求項33】

前記HIV-1またはHIV-2感染が、TAM変異及びM184V変異からなる群から選択される変異を含むウイルスによって引き起こされる請求項32の方法。

## 【請求項34】

HIV-1またはHIV-2感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗HIV剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項35】

HBVに感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項36】

H B V 感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 3 7】

宿主における H B V 感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 3 8】

別の抗 H B V 剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、H B V に感染した宿主を治療する方法。

【請求項 3 9】

H B V 感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗 H B V 剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 0】

ノロウイルスまたはサポロウイルスに感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 1】

ノロウイルスまたはサポロウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 2】

宿主におけるノロウイルスまたはサポロウイルス感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 3】

別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、ノロウイルスまたはサポロウイルスに感染した宿主の治療方法。

【請求項 4 4】

ノロウイルスまたはサポロウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 5】

H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルスに感染した宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 6】

H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 7】

宿主における H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルス感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 8】

別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、H C V、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルスに感染した宿

主を治療する方法。

**【請求項 4 9】**

HCV、黄熱病、デング熱、及び西ナイルウイルスを含むフラビウイルス科のウイルス感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗ノロウイルスまたは抗サポロウイルス剤との併用で薬学上許容可能な担体内の予防上有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 0】**

HSV-1またはHSV-2に感染した宿主を治療方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 1】**

HSV-1またはHSV-2感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に予防上有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 2】**

宿主におけるHSV-1またはHSV-2感染の生物活性を低減させる方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 3】**

別の抗HSV-1及びHSV-2剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、HSV-1またはHSV-2に感染した宿主を治療する方法。

**【請求項 5 4】**

HSV-1またはHSV-2感染を予防する方法であって、その予防を必要とする患者に、別の抗HSV-1または抗HSV-2剤との併用で薬学上許容可能なキャリアにおける予防上有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

**【請求項 5 5】**

癌に罹った宿主を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

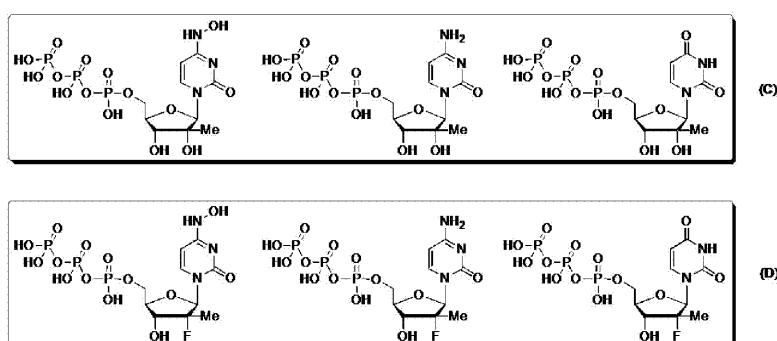
**【請求項 5 6】**

別の抗癌剤との併用で薬学上許容可能な担体内の有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、癌に罹った宿主の治療方法。

**【請求項 5 7】**

前記化合物は、生物系において、4-NHOH、4-NH<sub>2</sub>、及び4-OHピリミジン三リン酸からなる混合物CまたはD

**【化29】**



を含む化合物の混合物に変換される、請求項28～56のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5 8】**

HIV-1またはHIV-2に感染した宿主を治療すること、HIV-1またはHIV

- 2 感染を予防すること、或いは、宿主におけるHIV-1またはHIV-2感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項59】

前記薬剤は、別の抗HIV剤を更に含む、請求項58に記載の使用。

【請求項60】

HBVに感染した宿主を治療すること、HBV感染を予防すること、或いは、宿主におけるHBV感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項61】

前記薬剤は、別の抗HBV剤を更に含む、請求項60に記載の使用。

【請求項62】

ラビウイルス、ノロウイルス、またはサポロウイルスに感染した宿主を治療すること、ラビウイルス、ノロウイルス、またはサポロウイルス感染を予防すること、或いは、宿主におけるラビウイルス、ノロウイルス、またはサポロウイルス感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項63】

前記薬剤は、別の抗ラビウイルス剤、抗ノロウイルス剤、または抗サポロウイルス剤を更に含む、請求項62に記載の使用。

【請求項64】

HSV-1またはHSV-2に感染した宿主を治療すること、HSV-1またはHSV-2感染を予防すること、或いは、宿主におけるHSV-1またはHSV-2感染の生物活性を低減させることに用いる薬剤の調製における請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項65】

前記薬剤は、別の抗HSV-1剤または抗HSV-2剤を更に含む、請求項64に記載の使用。

【請求項66】

癌の治療に用いる薬剤の調製における、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項67】

前記薬剤は、別の抗癌剤を更に含む、請求項66に記載の使用。

【請求項68】

前記X<sup>2</sup>は、CH<sub>2</sub>-O(CO)O-X<sup>5</sup>である、請求項1に記載の化合物。

【請求項69】

HSV-1またはHSV-2感染を治療または予防するための薬剤の調製における請求項68に記載の化合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

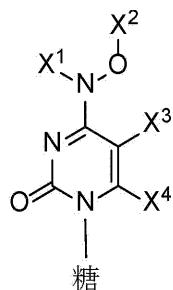
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

—実施形態においては、化合物は、式(I)

## 【化1】



( I )

の化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグであり、式中、

i)  $X^1$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $COR^1$ 、または $COOR^1$  であり、

ii)  $X^2$  は、水素、 $CH_2 - O(CO) - X^5$ 、 $CH_2 - O(CO)O - X^5$ 、 $CO$   
 $R^1$  または $COOR^1$  であり、

$R^1$  はそれぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、または $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$X^5$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、或いは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ジ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)-アミノ、フルオロ、または $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

iii)  $X^3$  及び  $X^4$  はそれぞれ、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、アリール、アルキルアリール、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、 $NH_2$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、または $NO_2$  である。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0057】

別の実施形態においては、 $R^5$  及び  $R^6$  は、独立して、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $N_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(S)NH_2$ 、 $C(O)OR$ 、 $ROR$ 、 $SR$ 、 $SSR$ 、 $NHR$ 、及び $NR_2$  からなる群から選択される。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

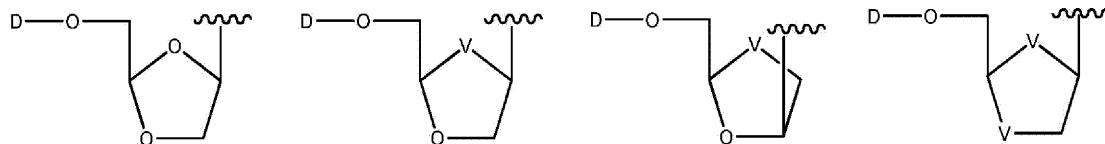
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0059】

別の実施形態においては、糖は、一般式（VII）、（VIII）、（IX）、及び（X）

## 【化18】



(VII)

(VIII)

(IX)

(X)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

Dは、H、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルである。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

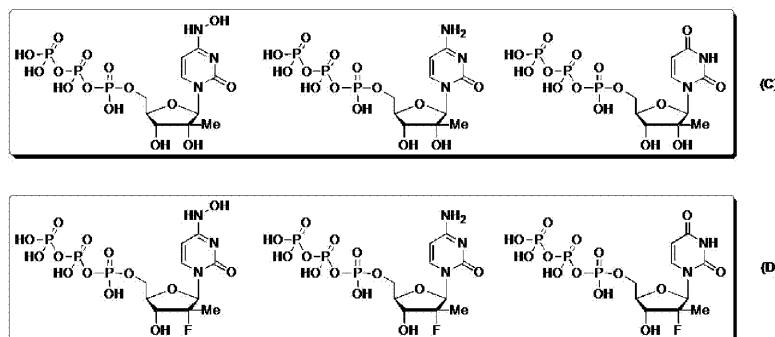
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0078】

一実施形態においては、生物系において、ピリミジン環上の-NH<sub>2</sub>部位の-NH<sub>2</sub>部位への部分的な変換、及び、場合により、ピリミジン環上の-NH<sub>2</sub>部位または得られた-NH<sub>2</sub>部位のOH部位への部分的な変換のため、化合物は、ピリミジン三リン酸の混合物に変換される。このタイプの部分的な変換の例は、以下に示され、この場合に、ピリミジン三リン酸の混合物CまたはDは、4-NHOH、4-NH<sub>2</sub>、及び4-OHピリミジン三リン酸を含む。例えば、投与される化合物が、糖の5'-OH部位におけるプロドラッグを含む場合、こうした混合物が形成可能である。適切なプロドラッグの例としては、前述で例証されたものが挙げられる。

## 【化29】



## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

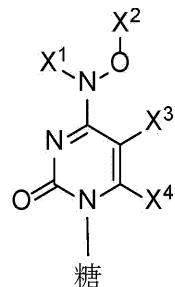
【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0111】

一実施形態においては、化合物は、式(Ⅰ)

## 【化30】



(Ⅰ)

の化合物、または薬学上許容可能なその塩若しくはプロドラッグであり、

式中、

i v ) X<sup>1</sup> は、 H、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、 CO R<sup>1</sup>、 または COOR<sup>1</sup> であり、

v ) X<sup>2</sup> は、水素、 CH<sub>2</sub>-O(CO)-X<sup>5</sup>、 CH<sub>2</sub>-O(CO)O-X<sup>5</sup>、 COR<sup>1</sup>、 または COOR<sup>1</sup> であり、

R<sup>1</sup> はそれぞれ、独立して、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ジ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アミノ、フルオロ、 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、

置換基は、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アミノ、フルオロ、または C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

X<sup>5</sup> は、独立して、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、 C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルであり、置換基は、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、或いは、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ジ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - アミノ、フルオロ、または C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> シクロアルキルによって置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

v i ) X<sup>3</sup> 及び X<sup>4</sup> はそれぞれ、独立して、 H、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、アリール、アルキルアリール、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、NH<sub>2</sub>、OH、SH、CN、またはNO<sub>2</sub> である。

## 【手続補正7】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0129

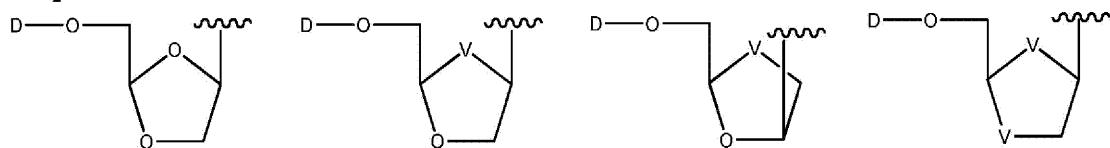
## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0129】

別の実施形態においては、糖は、一般式(VIII)、(VII)、(IX)、及び(X)

## 【化47】



(VIII)

(IX)

(X)

(X)

のジオキソラン、オキサチオラン、またはジチオランであり、

Dは、H、C(O)OR<sup>1</sup>、ニリン酸エステル、または三リン酸エステルであり、

Vは、個々に、SまたはSeであり、

R<sup>1</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキル、脂肪族アルコールから誘導された炭素鎖、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、または置換ヘテロアリールによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>20</sub>アルキルであり、置換基は、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル、或いは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-アミノ、フルオロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルアルキルによって置換されたC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキルである。

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

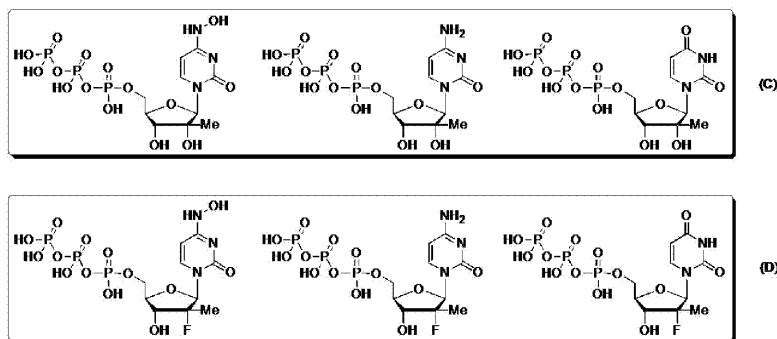
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

一実施形態においては、ピリミジン環上の-NH<sub>2</sub>部位の-NH<sub>2</sub>部位への部分的な変換、及び、場合により、ピリミジン環上の-NH<sub>2</sub>部位または得られた-NH<sub>2</sub>部位のOH部位への部分的な変換のため、化合物は、生物系において、ピリミジン三リン酸の混合物に変換される。このタイプの部分的な変換の例は、以下に示され、この場合に、ピリミジン三リン酸の混合物CまたはDは、4-NH<sub>2</sub>OH、4-NH<sub>2</sub>、及び4-OHピリミジン三リン酸を含む。例えば、投与される化合物が、糖の5'-OH部位におけるプロドラッグを含む場合、こうした混合物が形成可能である。適切なプロドラッグの例としては、前述で例証されたものが挙げられる。

## 【化58】



## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 2013/067309																								
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (see extra sheet)																										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>C07H 19/06, 19/10, A61K 31/7068, A61P 31/18, 31/22, 31/14, 35/00, 31/12, C07H 19/04, A61K 31/55, 31/7076, C07H 19/00</b>																										
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																										
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>STN, VINITI, DWPI, EAPATIS, Espacenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATISnet, Patentscope</b>																										
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2005/020885 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 10.03.2005, pp. 169, 209</td> <td style="padding: 2px;">1, 24, 26, 27 2, 16-17, 19-23, 25</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2005/0043268 A1 (DAVID LOAKES et al.) 24.02.2005, fig. 9, claims, table 1</td> <td style="padding: 2px;">1, 28-30, 35-37, 40- 42, 58, 60, 62 31, 33</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2005/0026902 A1 (TIMOTHY MAZIASZ) 03.02.2005, p. 53, compound 30, abstract</td> <td style="padding: 2px;">1, 3-5, 28-30, 58 31, 33</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/037159 A2 (OBETHERAPY BIOTECHNOLOGY et al.) 06.05.2004, pp. 121, 124</td> <td style="padding: 2px;">1</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2005/020885 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 10.03.2005, pp. 169, 209	1, 24, 26, 27 2, 16-17, 19-23, 25	A			X	US 2005/0043268 A1 (DAVID LOAKES et al.) 24.02.2005, fig. 9, claims, table 1	1, 28-30, 35-37, 40- 42, 58, 60, 62 31, 33	Y			X	US 2005/0026902 A1 (TIMOTHY MAZIASZ) 03.02.2005, p. 53, compound 30, abstract	1, 3-5, 28-30, 58 31, 33	Y			X	WO 2004/037159 A2 (OBETHERAPY BIOTECHNOLOGY et al.) 06.05.2004, pp. 121, 124	1
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X	WO 2005/020885 A2 (ISIS PHARMACEUTICALS, INC.) 10.03.2005, pp. 169, 209	1, 24, 26, 27 2, 16-17, 19-23, 25																								
A																										
X	US 2005/0043268 A1 (DAVID LOAKES et al.) 24.02.2005, fig. 9, claims, table 1	1, 28-30, 35-37, 40- 42, 58, 60, 62 31, 33																								
Y																										
X	US 2005/0026902 A1 (TIMOTHY MAZIASZ) 03.02.2005, p. 53, compound 30, abstract	1, 3-5, 28-30, 58 31, 33																								
Y																										
X	WO 2004/037159 A2 (OBETHERAPY BIOTECHNOLOGY et al.) 06.05.2004, pp. 121, 124	1																								
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.																								
* Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																										
Date of the actual completion of the international search  19 December 2013 (19.12.2013)	Date of mailing of the international search report  27 March 2014 (27.03.2014)																									
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1  Facsimile No. +7 (499) 243-33-37	Authorized officer  E. Guseva  Telephone No. (495)531-64-81																									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2013/067309
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/068162 A2 (PHARMASSET LTD. et al.) 21.08.2003, example 13, abstract, pp.11-13	1, 45-49, 55-56, 62-63, 66-67 43-44, 53-54, 65
Y		
X	WO 2002/032920 A2 (PHARMASSET LIMITED et al.) 25.04.2002, pp. 16-17, 26-28, 47, 52, 57, 93, 168-173, examples 39-40	1, 3-5, 18, 28-30, 35-37, 45-47, 50-52, 55-56, 58, 60, 62, 64 31, 33
Y		
X	EP 0576230 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 29.12.1993, example 1, abstract, tables, claims	1, 3-5, 26, 50-52, 64, 55, 66
X	US 5496935 A (MAX-DELBRUCK-CENTRUM) 05.03.1996, claims, examples 4-5, 7-8, table	1, 26, 28-30, 58 31, 33
Y		
X	US 2009/0105186 A1 (MAX-DELBRUECK-CENTRUM FUER MOLEKULARE MEDIZIN) 23.04.2009, paragraphs [0107] - [0167], claims	1, 6-9, 11-15, 26, 28-30 32, 34, 38-39, 55, 59, 58, 60-61, 66 31, 33, 43-44, 53-54, 65
Y		
X	CN 102351931 A (HIGH & NEW TECHNOLOGY RES CT OF HENAN ACADEMY OF SICENCES et al.) 15.02.2012, pp. 48, 58, compound 5-17, abstract	1, 3-5, 55, 66
X	CN 1626543 A (RES CT FOR QUALITY EXAMINATION et al.) 15.06.2005, pp. 5, 6, abstract	1
X	FOX, Jack J. et al. Thiation of Nucleosides. II. Synthesis of 5-methyl-2'-deoxycytidine and Related Pyrimidine Nucleosides. <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1959, 81, pp.178-187, especially pp. 179, 181, 182, Experimental	1
X	SHI, Junxing et al. Synthesis and anti-viral activity of a series of D- and L-2'-deoxy-2'-fluororibonucleosides in the subgenomic HVC replicon system. <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i> , 2005, 13(5), pp. 1641-1652, especially, pp.1641-1643, Experimental	1, 45-47, 62
X	BANKS, G. R. et al. Mutagenic Analogues of Cytosine: RNA Polymerase Template and Substrate Studies. <i>Journal of Molecular Biology</i> , 1971, 60(3), pp. 425-439, especially, pp. 425-427, 438	1
X	SUZUKI, Tetsuya et al. Template properties of mutagenic cytosine analogues in reverse transcription. <i>Nucleic Acids Research</i> , 2006, 34(22), pp. 6438-6449, especially, pp.6438-6440	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2013/067309

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 10  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Dependent claim 10 is unclear and therefore has not been searched. Claim 10 specifies the meanings of radical R<sup>5</sup>, however, such radical is absent in the structural formula (V) defined in independent claim 8.
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b> Classification of subject matter	International application No.  PCT/US 2013/067309
<p><b>C07H 19/06</b> (2006.01) <b>C07H 19/10</b> (2006.01) <b>A61K 31/7068</b> (2006.01) <b>A61P 31/18</b> (2006.01) <b>A61P 31/22</b> (2006.01) <b>A61P 31/14</b> (2006.01) <b>A61P 35/00</b> (2006.01) <b>A61P 31/12</b> (2006.01)</p>	

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
C 0 7 H 19/10 (2006.01)	C 0 7 H 19/10	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 アンブラーード, フランク

アメリカ合衆国, ジョージア州 30084, タッカー, ウィンドフィールド サークル 2975

(72)発明者 コーツ, スティーブン, ジェー.

アメリカ合衆国, ジョージア州 30252, マクドナー, アルバータ ドライブ 764

(72)発明者 シナジ, レイモンド, エフ.

アメリカ合衆国, フロリダ州 33132,マイアミ,ビスケーン ブールバード 1100, アパートメント 2101

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC02 CC03 DD01 DD03 LL17 LL21

4C084 AA19 NA14 ZB262 ZB33 ZB332 ZC552 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 GA16 MA01 MA02 MA04 NA14 NA15  
ZB26 ZB33 ZC55 ZC75