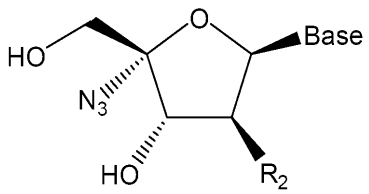
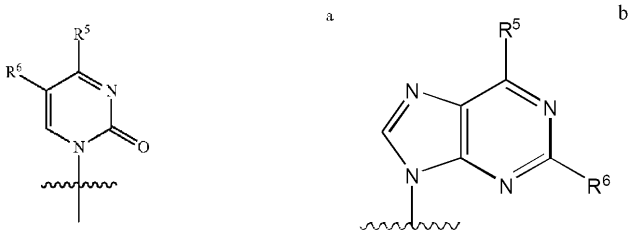
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成26年3月6日(2014.3.6)

【公表番号】特表2011-503234(P2011-503234A)
【公表日】平成23年1月27日(2011.1.27)
【年通号数】公開・登録公報2011-004
【出願番号】特願2010-535016(P2010-535016)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｈ　19/073　(2006.01)
Ｃ０７Ｈ　19/173　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7068　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7076　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/20　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/18　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｈ　19/073
Ｃ０７Ｈ　19/173　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ　31/7068
Ａ６１Ｋ　31/7076
Ａ６１Ｐ　31/14
Ａ６１Ｐ　31/20
Ａ６１Ｐ　31/18

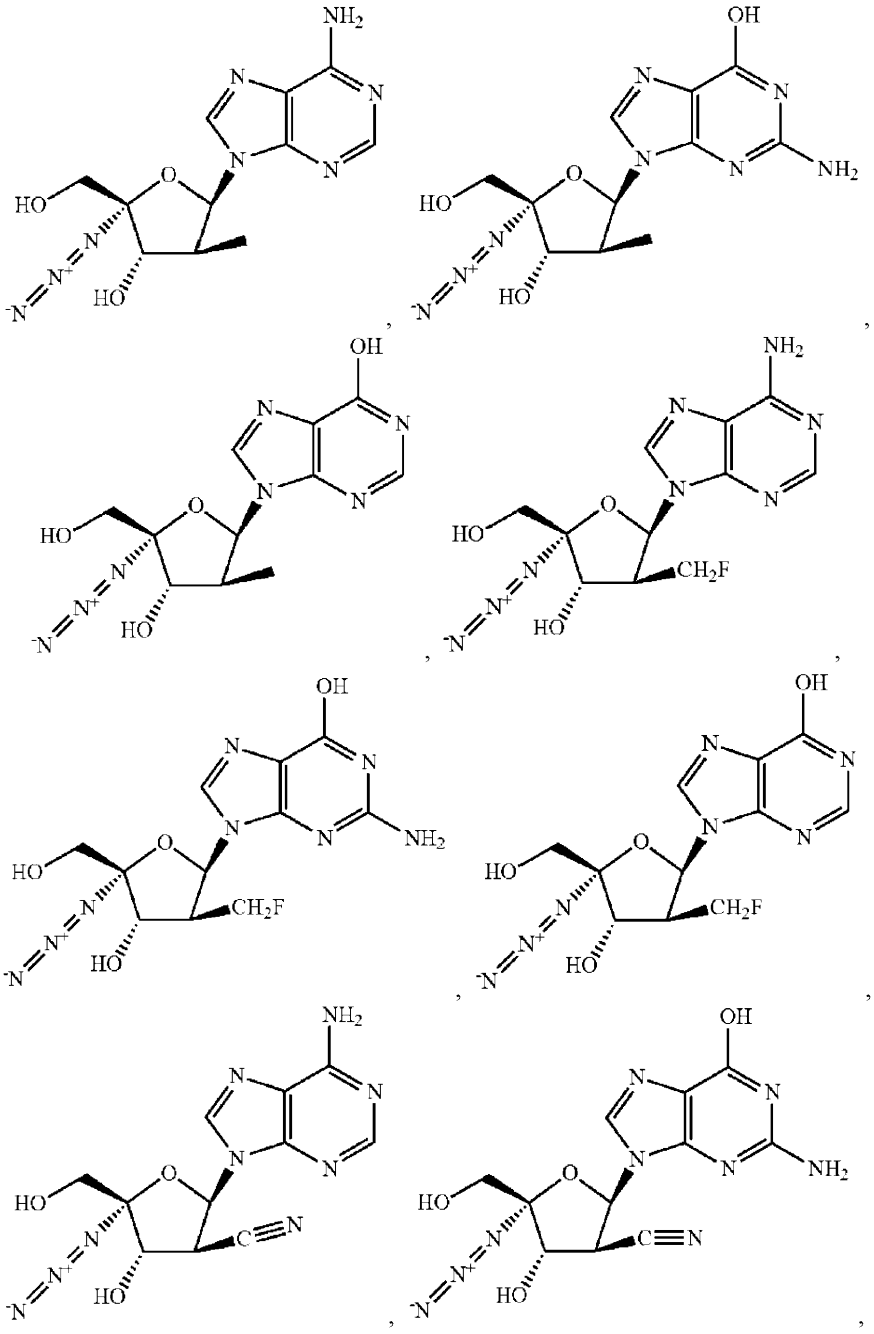
【誤訳訂正書】
【提出日】平成25年12月20日(2013.12.20)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式：

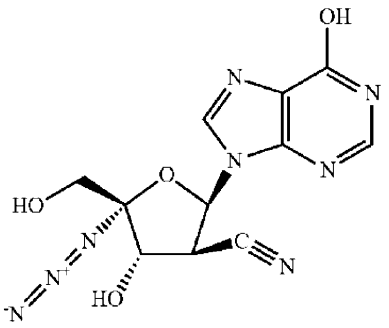
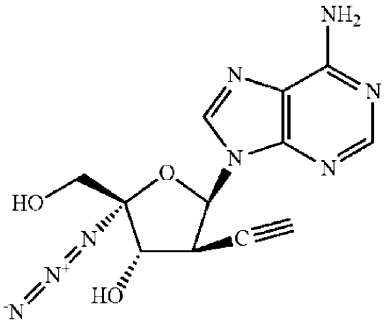
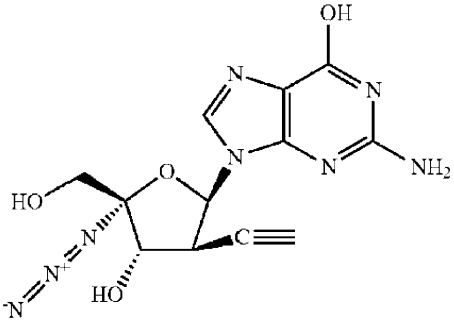
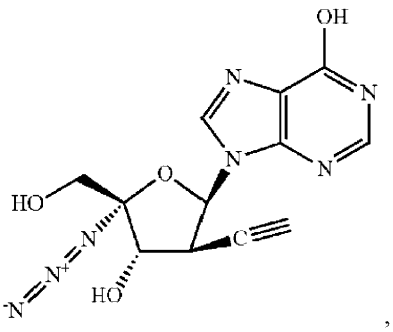
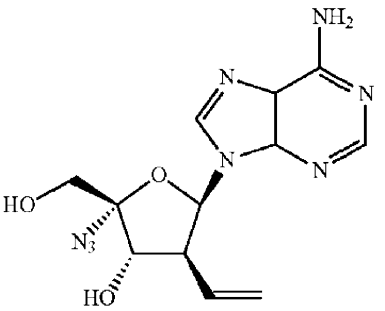
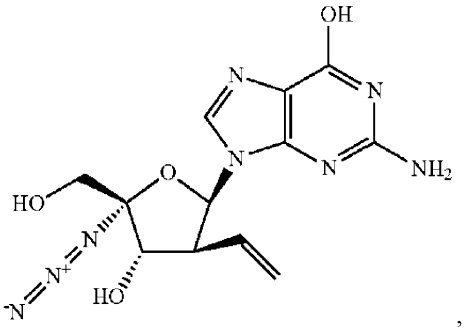
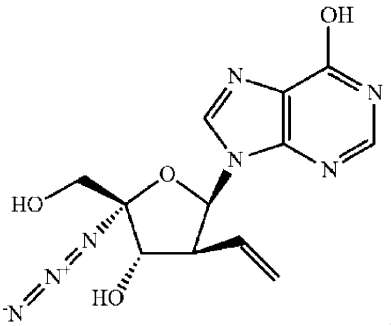
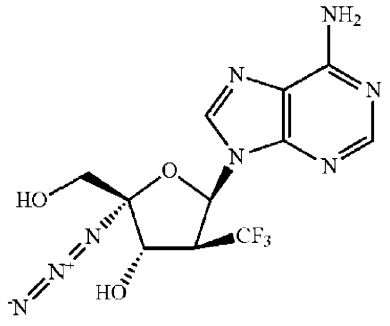


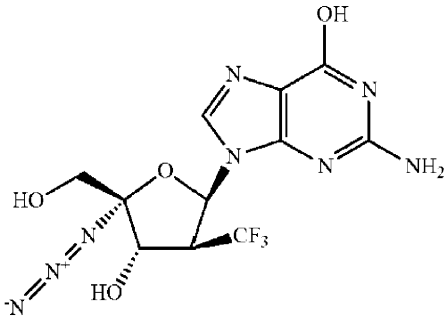
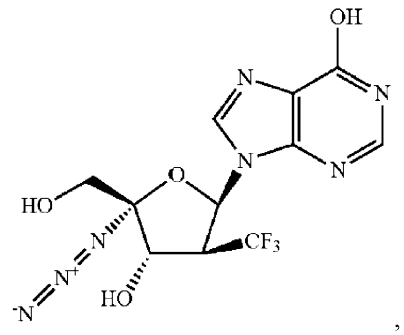
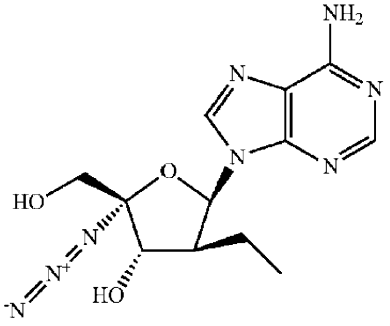
［ここで、
（ａ）R^2は、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、ＣＮ；アミノ、ヒドロキシ又は１から３個のフッ素原子で置換されていてもよい、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、又はC_{1-4}アルキル；であり；
（ｆ）Ｂａｓｅは、以下の構造で表される、天然に存在するまたは修飾されたプリンまたはピリミジン塩基であり：

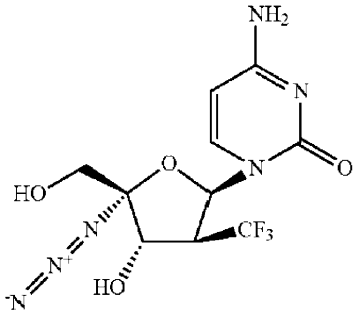
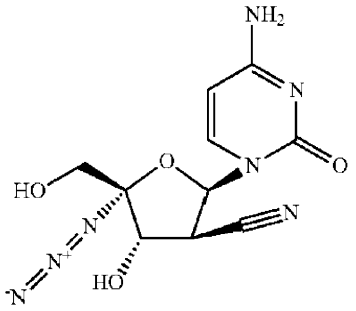
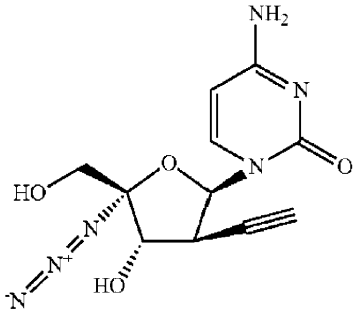
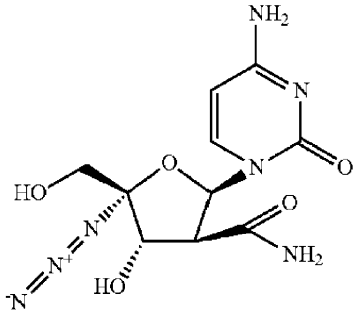
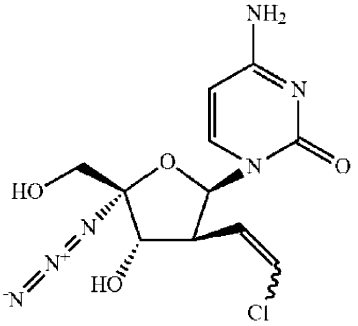
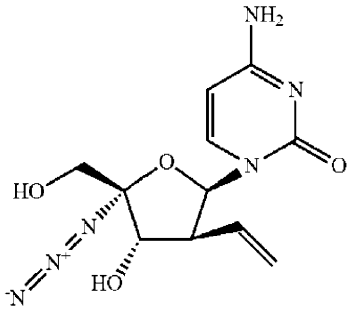
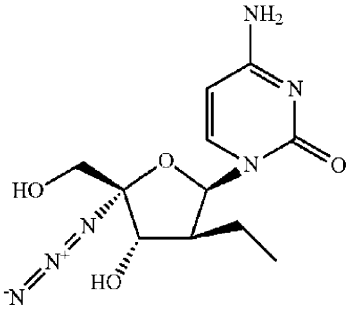
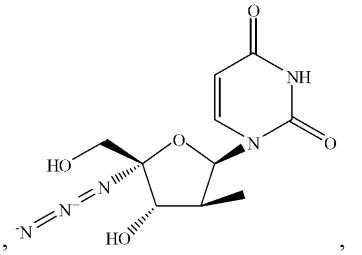


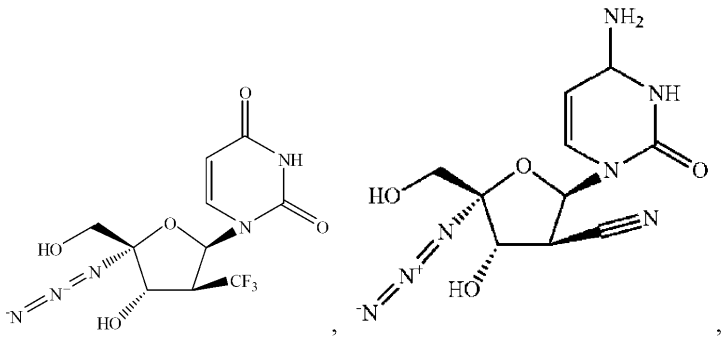
ここでａ及びｂについて
Ｒ５及びＲ６は、Ｈ、ＯＨ又はＮＨ２である］
の化合物又はその薬学的に許容可能な塩
を含んでなる、Ｂ型肝炎ウィルス感染の治療のための医薬。
【請求項２】
化合物が、

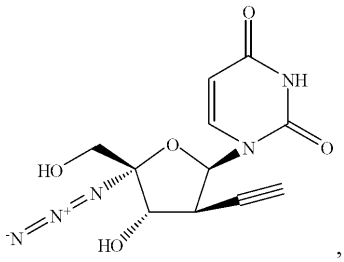
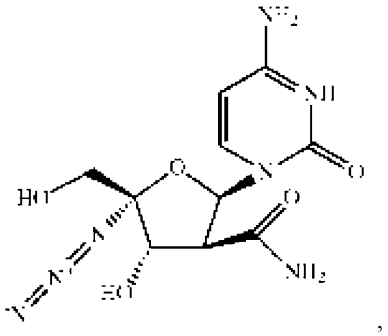
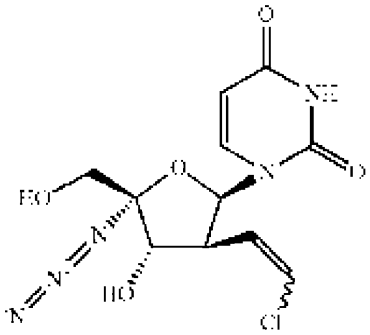
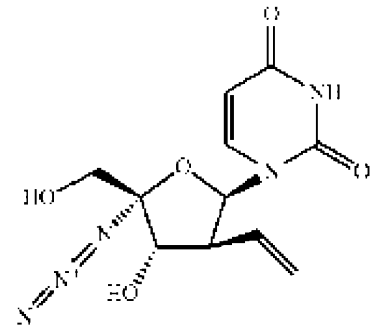
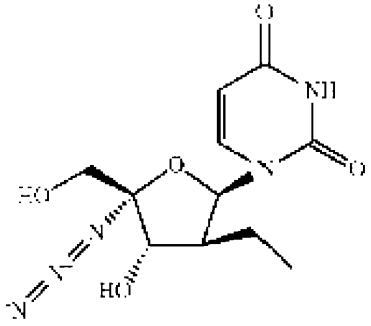



,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,


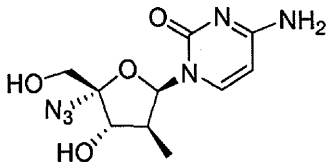

,

,

,

,

,

,および


からなる群から選択される、請求項１に記載の医薬。

【請求項３】

化合物が、

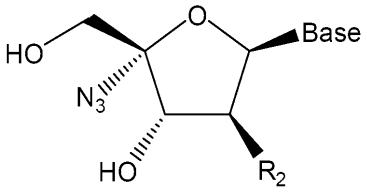


又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項１に記載の医薬。

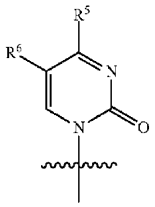
【請求項４】

一又は複数の抗ウイルス剤、抗菌剤、又は抗増殖剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項３に記載の医薬。

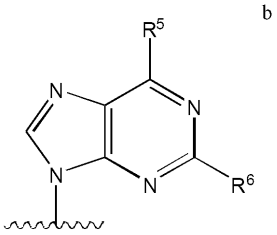
【請求項５】
一又は複数の抗ウイルス剤、抗菌剤、又は抗増殖剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項１に記載の医薬。
【請求項６】
化合物が経口投与される、請求項１に記載の医薬。
【請求項７】
一日に０．１ｇから１０ｇの化合物が、単独療法又は併用療法で投与される、請求項６に記載の医薬。
【請求項８】
一日に０．５ｇから７．５ｇの化合物が投与される、請求項７に記載の医薬。
【請求項９】
一日に１．５ｇから６．０ｇの化合物が投与される、請求項８に記載の医薬。
【請求項１０】
化合物が初回負荷用量に続く減少用量で投与される、請求項６に記載の医薬。
【請求項１１】
次式：



［ここで、
（ａ）R^2は、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、ＣＮ；アミノ、ヒドロキシ又は１から３個のフッ素原子で置換されていてもよい、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、又はC_{1-4}アルキル；であり；
（ｆ）Ｂａｓｅは、以下の構造で表される、天然に存在するまたは修飾されたプリンまたはピリミジン塩基であり：

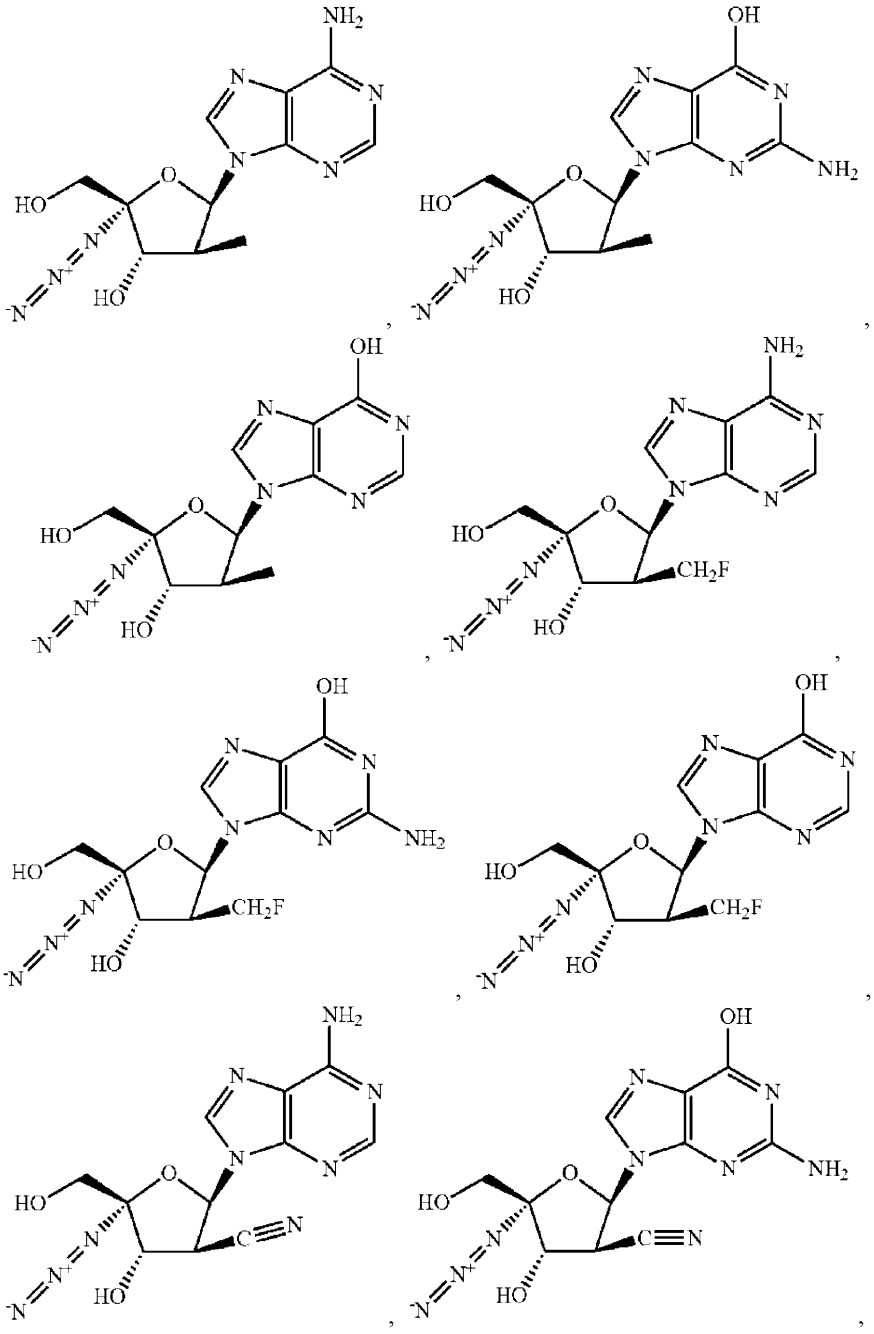


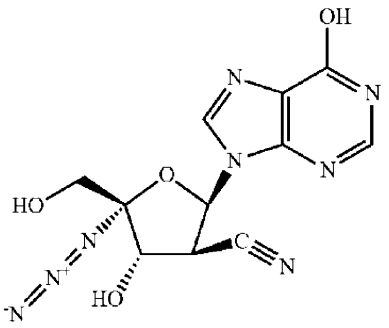
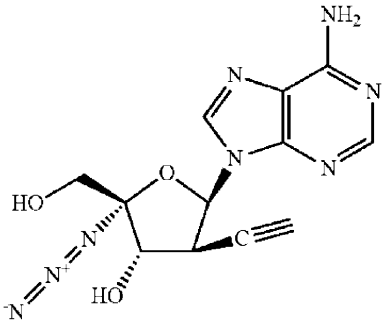
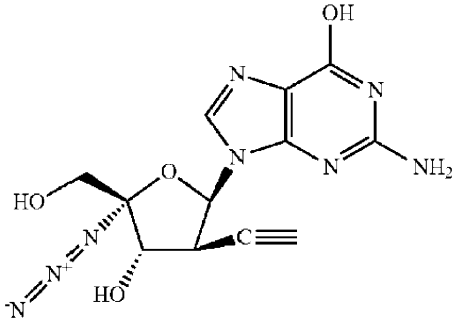
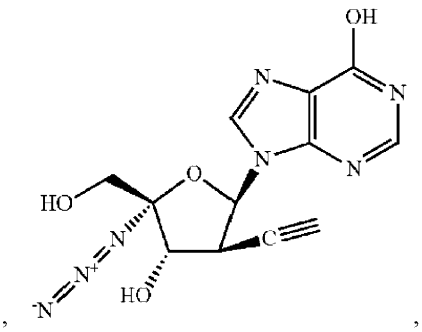
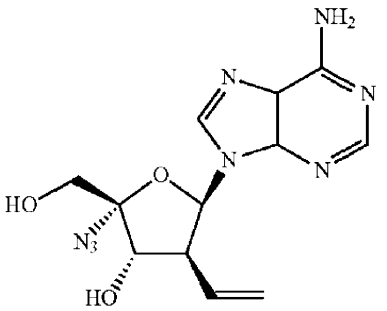
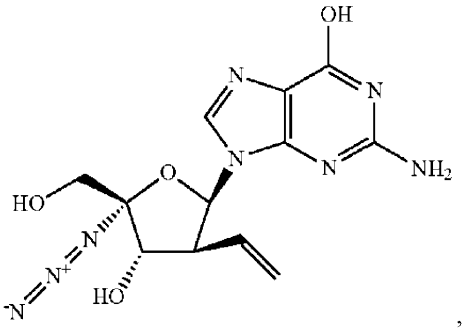
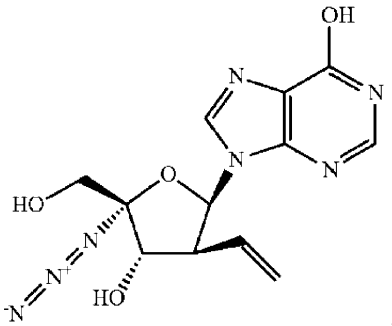
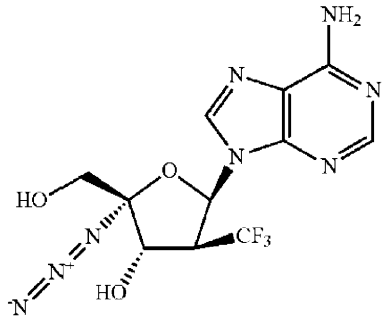
a

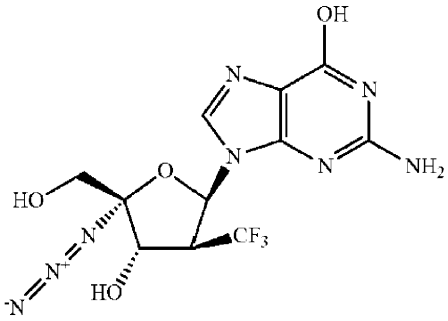
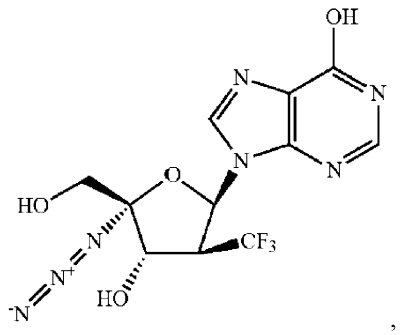
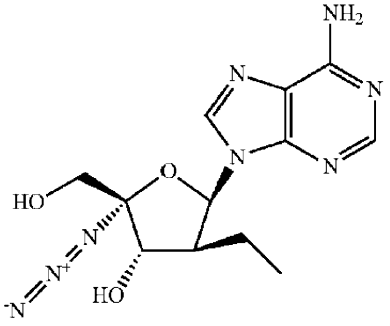
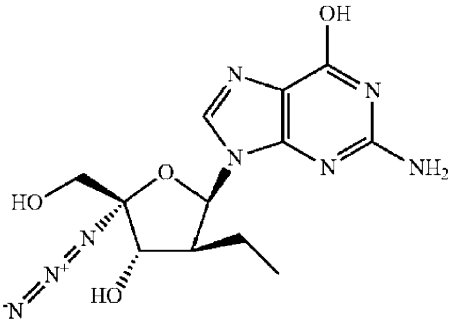
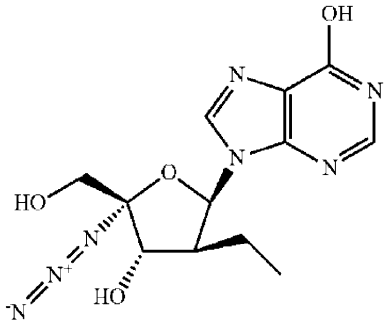
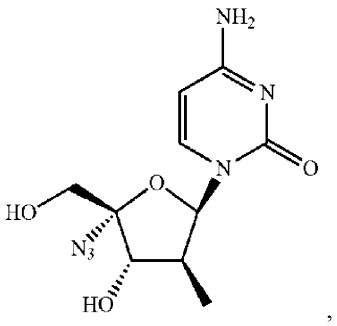
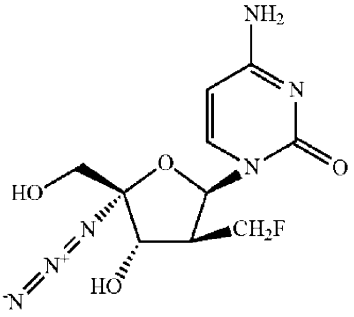
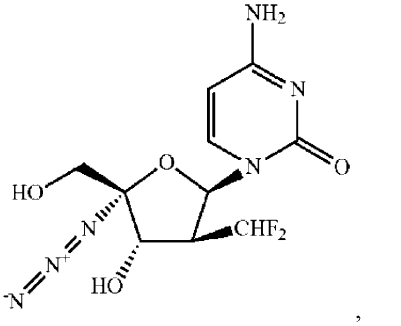


b

ここでａ及びｂについて
R^5及びR^6は、Ｈ、ＯＨ又はNH_2である］
の化合物又はその薬学的に許容可能な塩
の、Ｂ型肝炎ウィルス感染の治療のための医薬の調製における使用。
【請求項１２】
化合物が、

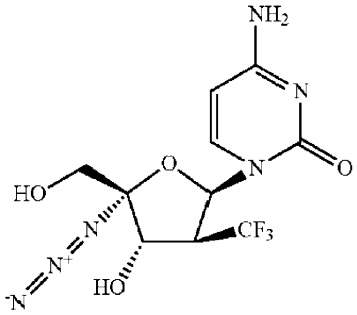
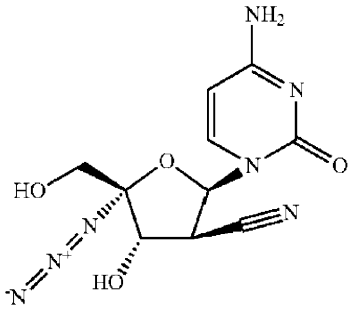
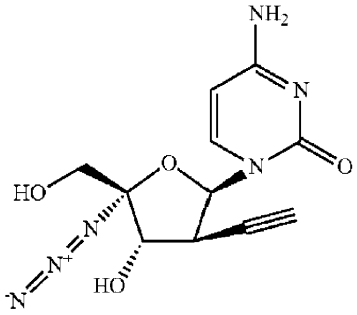
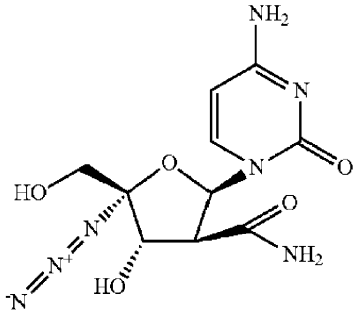
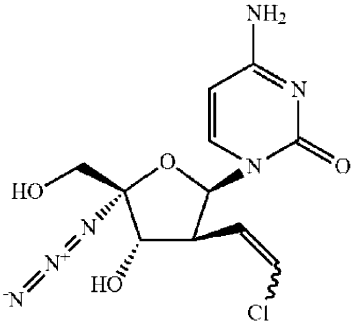
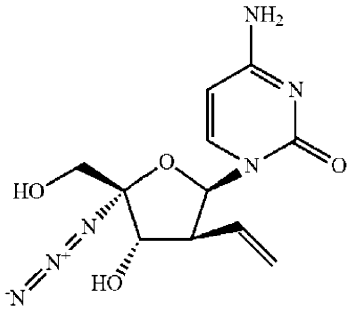
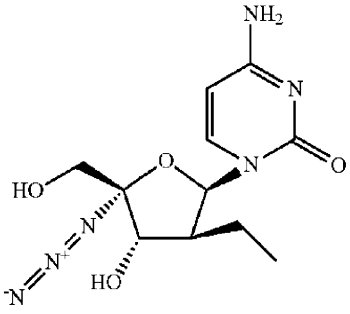
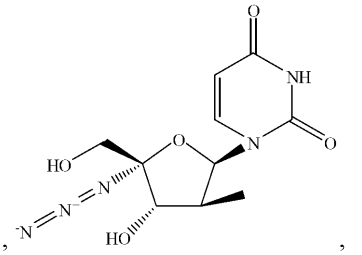


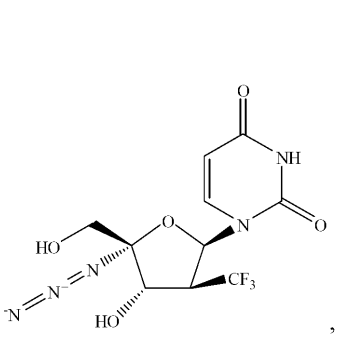
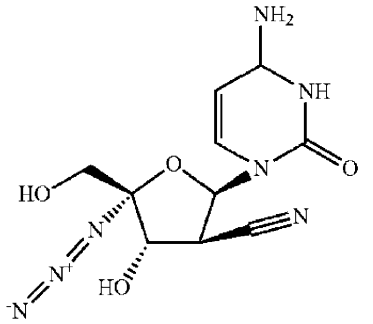
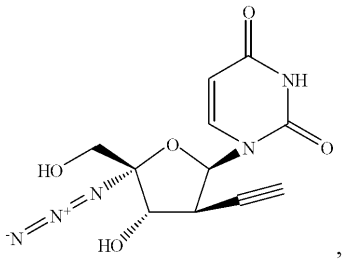
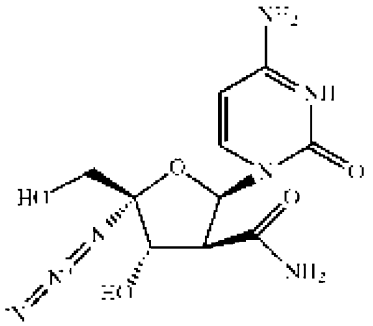
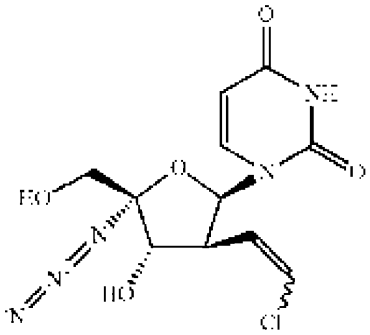
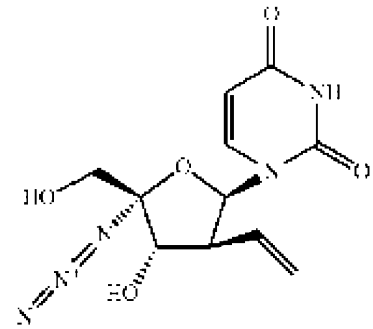
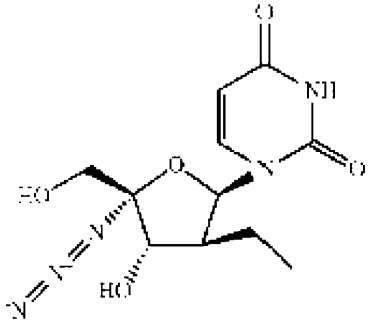

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

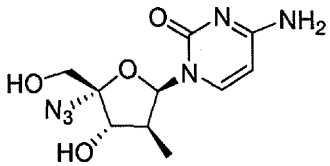

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,および


からなる群から選択される、請求項１１に記載の使用。

【請求項１３】

化合物が、



又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項１１に記載の使用。

【請求項１４】

医薬が一又は複数の抗ウイルス剤、抗菌剤、又は抗増殖剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項１３に記載の使用。

【請求項１５】
医薬が一又は複数の抗ウイルス剤、抗菌剤、又は抗増殖剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項１１に記載の使用。
【請求項１６】
化合物が経口投与される、請求項１１に記載の使用。
【請求項１７】
一日に０．１ｇから１０ｇの化合物が、単独療法又は併用療法で投与される、請求項１６に記載の使用。
【請求項１８】
一日に０．５ｇから７．５ｇの化合物が投与される、請求項１７に記載の使用。
【請求項１９】
一日に１．５ｇから６．０ｇの化合物が投与される、請求項１８に記載の使用。
【請求項２０】
化合物が初回負荷用量に続く減少用量で投与される、請求項１６に記載の使用。
【誤訳訂正２】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】抗ウイルス剤としての２',４'-置換ヌクレオシド
【技術分野】
【０００１】
本発明の実施態様は、ウイルス感染治療における使用のための、化合物、方法、及び組成物に関する。より具体的には、本発明の実施態様は、ＨＩＶ、ＨＣＶ及びＨＢＶ感染のような、ウイルス感染治療に有用な２',４'-置換ヌクレオシド化合物である。
【背景技術】
【０００２】
Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染は、世界人口の２～１５％であると推定される相当な数の感染者に、肝硬変および肝細胞癌等の慢性肝疾患を引き起こす重大な健康問題である。米国疾病管理センターによれば、米国のみで、推定４５０万人の感染者が存在する。世界保健機関によれば、世界的には２億人を超える感染者が存在し、少なくとも３～４百万人が毎年感染している。感染すると、約２０％の人はウイルスを排除するが、残りは死ぬまでＨＣＶを宿し得る。慢性的な感染者の１０から２０パーセントは、最終的に、肝臓を破壊する肝硬変または癌を発症する。ウイルス性疾患は、汚染された血液もしくは血液製剤、汚染された針により非経口的に、または性的に、および感染母体もしくは保菌母体からその出世児へ垂直に感染する。ＨＣＶ感染症に対する現在の治療は、組換えインターフェロンα単独、またはヌクレオシド類似体リバビリンと組み合わせた免疫療法に制限され、臨床的有用性は、限定されている。さらに、ＨＣＶに対する確立されたワクチンはない。このため、慢性的なＨＣＶ感染症を効果的に治療する改善された治療薬の、差し迫った必要性が存在する。
【０００３】
ＨＣＶビリオンは、約３，０１０個のアミノ酸のポリタンパク質をコードする、約９６００個の塩基の単鎖オリゴリボヌクレオチドゲノム配列を有する、被膜正鎖ＲＮＡウイルスである。ＨＣＶ遺伝子のタンパク質生成物は、構造タンパク質Ｃ、Ｅ１、およびＥ２と、非構造タンパク質ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４Ａ、およびＮＳ４Ｂ、ならびにＮＳ５ＡおよびＮＳ５Ｂとから成る。非構造（ＮＳ）タンパク質は、ウイルス複製のための触媒機構を提供すると考えられる。ＮＳ３プロテアーゼは、ポリタンパク質鎖からＮＳ５Ｂ、すなわち、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼを放出する。ＨＣＶの複製周期における鋳型としての役目を果たす１本鎖ウイルスＲＮＡからの２本鎖ＲＮＡの合成には、ＨＣＶのＮＳ５Ｂ

ポリメラーゼが必要とされる。したがって、ＮＳ５Ｂポリメラーゼは、ＨＣＶ複製複合体における必須成分であると見なされる（K. Ishi等, Heptology, 1999, 29: 1227-1235, V. Lohmann等, Virology, 1998,249:108-118）。ＨＣＶのＮＳ５Ｂポリメラーゼの阻害は、２本鎖ＨＣＶ　ＲＮＡの形成を妨げ、したがって、ＨＣＶに特異性を有する抗ウイルス療法の開発に対する興味深い手法である。

【０００４】

ＨＣＶは、多くの共通する特徴を有する、かなり大きなウイルスの科に属する。

【０００５】

フラビウイルス科ウイルス

ウイルスのフラビウイルス科は、ウシおよびブタに疾患を引き起こすペスチウイルス属、デング熱および黄熱病等の疾病の主原因であるフラビウイルス属、およびその唯一のメンバーがＨＣＶであるヘパシウイルス属の、少なくとも３つのはっきり区別できる属から成る。フラビウイルス属には、血清学的関連性に基づいて群に分類される、６８を超えるメンバーを含む（Calisher,J. Gen. Virol,1993,70,37-43）。臨床症状は多様であり、熱、脳炎、および出血熱を含む（Fields Virology,Editors: Fields,B. N.,Knipe,D. M.,及びHowley,P. M.,Lippincott-Raven Publishers,Philadelphia,PA,1996,Chapter 31,931-959）。ヒト疾患に関与する、世界的に懸念されるフラビウイルスは、デング出血熱ウイルス（ＤＨＦ）、黄熱病ウイルス、ショック症候群、および日本脳炎ウイルスを含む（Halstead,S. B.,Rev. Infect. Dis.,1984,6,251-264、Halstead,S. B.,Science,239:476-481,1988、Monath,T. P.,New Eng. J. Med,1988,319,64 1-643）。

【０００６】

ペスチウイルス属は、ウシウイルス性下痢症ウイルス（ＢＶＤＶ）、古典的ブタ熱ウイルス（ＣＳＦＶ、ブタコレラウイルスとも称される）、およびヒツジのボーダー病ウイルス（ＢＤＶ）を含む（Moennig, V.等. Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98）。家畜（ウシ、ブタ、およびヒツジ）のペスチウイルス感染は、深刻な、世界的な経済損失をもたらす。ＢＶＤＶは、ウシの粘膜疾患を引き起こし、畜産業にとって深刻な経済的重要性を持つ（Meyers, G. 及び Thiel, H.J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118、Moennig V.等, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98）。ヒトペスチウイルスは、また、動物ペスチウイルスほど広範に特徴付けられてはいない。しかしながら、血清学的調査は、ヒトにおけるかなりのペスチウイルス曝露を示している。

【０００７】

ペスチウイルスおよびヘパシウイルスは、フラビウイルス科内の密接に関連したウイルス群である。この科の中の密接に関連する他のウイルスには、ＧＢウイルスＡ、ＧＢウイルスＡ様因子、ＧＢウイルス－Ｂ、およびＧＢウイルス－Ｃ（Ｇ型肝炎ウイルス、ＨＧＶとも称される）を含む。ヘパシウイルス群（Ｃ型肝炎ウイルス、ＨＣＶ）は、ヒトに感染する、多くの密接に関連しているが、遺伝子型で識別可能なウイルスから成る。少なくとも６つのＨＣＶ遺伝子型および５０を超える亜型が存在する。ペスチウイルスとヘパシウイルスとの間の類似性のために、ヘパシウイルスの細胞培養における効率的な成長能力の乏しさと相まって、ＨＣＶウイルスを研究するために、しばしば代替として、ウシウイルス性下痢症ウイルス（ＢＶＤＶ）が使用される。

【０００８】

ペスチウイルスおよびヘパシウイルスの遺伝子構成は、非常に類似している。これらの正鎖ＲＮＡウイルスは、ウイルス複製に必要な全てのウイルスタンパク質をコードする、単一の大きなオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を有する。これらのタンパク質は、成熟ウイルスタンパク質を生じるために、細胞性およびウイルスコードプロテイナーゼの両方によって翻訳と同時におよび翻訳後にプロセシングを受けるポリタンパク質として発現される。ウイルスゲノムＲＮＡの複製に関与するウイルスタンパク質は、ほぼカルボキシ末端内に位置する。ＯＲＦの３分の２は、非構造（ＮＳ）タンパク質と称される。ペスチウイルスおよびヘパシウイルスの遺伝子構成、およびＯＲＦの非構造タンパク質部分のポリタンパク質プロセシングは、非常に類似している。ペスチウイルスおよびヘパシウ

イルスの両方にとって、成熟非構造（ＮＳ）タンパク質は、非構造タンパク質コード領域のアミノ末端からＯＲＦのカルボキシ末端へ向かって、順次、ｐ７、ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ｂ、ＮＳ５Ａ、およびＮＳ５Ｂから成る。

【０００９】

ペスチウイルスおよびヘパシウイルスのＮＳタンパク質は、特定のタンパク質機能の特徴を示す配列ドメインを共有する。例えば、両方の群のウイルスのＮＳ３タンパク質は、セリンプロテイナーゼおよびヘリカーゼの特徴を示すアミノ酸配列モチーフを有する（Gorbalenya等., Nature, 1988, 333, 22、Bazan 及び Fletterick Virology , 1989,171,637-639、Gorbalenya等., Nucleic Acid Res.,1989, 17, 3889-3897）。同様に、ペスチウイルスおよびヘパシウイルスのＮＳ５Ｂタンパク質は、ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼの特徴を示すモチーフを有する（Koonin, E.V. 及び Dolja, V.V., Crir. Rev. Biochem. Molec. Biol. 1993, 28, 375-430）。

【００１０】

ウイルスの生活環における、ペスチウイルスおよびヘパシウイルスのＮＳタンパク質の実際の役割および機能は、直接的に類似している。双方の場合において、ＮＳ３セリンプロテイナーゼが、ＯＲＦにおけるその位置の下流のポリタンパク質前駆体の全てのタンパク質分解プロセシングに関与する（Wiskerchen 及び Collett, Virology, 1991, 184, 341-350、Bartenschlager等., J. Virol. 1993, 67, 3835-3844、Eckart等. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1993,192, 399-406、Grakoui等., J. Virol. 1993, 67, 2832-2843、Grakou等., Proc. Natl. Acad Sci. USA 1993, 90, 10583-10587、Hijikata等., J. Virol. 1993, 67, 4665-4675、Tome等., J. Virol., 1993, 67, 4017-4026）。ＮＳ４Ａタンパク質は、双方の場合において、ＮＳ３セリンプロテアーゼと共に補因子として作用する（Bartenschlager等., J. Virol. 1994, 68, 5045-5055、Failla等., J. Virol. 1994, 68, 3753-3760、Xu等., J. Virol., 1997, 71:53 12-5322）。また、双方のウイルスのＮＳ３タンパク質は、ヘリカーゼとして機能する（Kim等., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1995, 215, 160-166、Jin 及び Peterson, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 323, 47-53、Warrener 及び Collett, J. Virol. 1995, 69,1720-1726）。最後に、ペスチウイルスおよびヘパシウイルスのＮＳ５Ｂタンパク質は、予想されるＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ活性を有する（Behrens等., EMBO, 1996, 15, 12-22、Lechmann等., J. Virol., 1997, 71, 8416-8428、Yuan等., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1997, 232, 231-235、Hagedorn, PCT第WO97/12033号、Zhong等, J. Virol., 1998, 72, 9365-9369）。

【００１１】

現在、Ｃ型肝炎ウイルス感染者に対する治療選択肢は、限られている。現在認可されている治療選択肢は、組換えインターフェロン－α単独、またはヌクレオシド類似体リバビリンと組み合わせた免疫療法の使用である。この療法は、その臨床上の有効性が限られており、治療された患者のうちの５０％のみが療法に応答する。したがって、ＨＣＶ感染症により提起される、満たされていない医療上の必要性に取り組むための、より効果的かつ新規の療法の重要な必要性が存在する。

【００１２】

現在、ＮＳ２－ＮＳ３自己プロテアーゼ、Ｎ３プロテアーゼ、Ｎ３ヘリカーゼ、およびＮＳ５Ｂポリメラーゼを含むが、これらに限定されない、抗ＨＣＶ治療薬として直接作用する抗ウイルス剤の創薬のための多くの可能性のある分子標的が同定されている。ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼは、１本鎖の正センスＲＮＡゲノムの複製に対して絶対に必要不可欠であり、本酵素は、医薬品化学者の間に大きな関心を引き起こしている。

【００１３】

ＨＣＶ感染症に対する可能性のある療法としてＨＣＶ　ＮＳ５Ｂの阻害剤が検討されている（Tan, S.-L.等., Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881、Walker, M.P. 等., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280、Ni, Z-J.等., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459、Beaulieu, P. L.等., Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850、Wu, J.等., Current D

rug Targets-Infectious Disorders, 2003, 3, 207-219、Griffith, R.C.等, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237、Carrol, S.等., Infectious Disorders-Drug Targets, 2006, 6, 17-29）。耐性ＨＣＶ株の出現の可能性、および幅広い遺伝子型範囲を有する薬剤を同定する必要性が、ＨＣＶＮＳ５Ｂ阻害剤としての新規およびより効果的なヌクレオシドを同定する継続的な努力の必要性を支持する。ＮＳ５Ｂポリメラーゼのヌクレオシド阻害剤は、連鎖停止をもたらす非天然基質か、あるいはポリメラーゼへのヌクレオチド結合と競合する競合的阻害剤のうちのいずれかとして作用し得る。連鎖停止剤として機能するためには、ヌクレオシド類似体は細胞により取り込まれ、ポリメラーゼヌクレオチド結合部位を求めて競合するように、体内で三リン酸塩に変換されなければならない。三リン酸塩へのこの変換は、通例、潜在的なヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤にさらなる構造上の条件を課す、細胞キナーゼにより媒介される。

【００１４】

有効なワクチンがあるにも関わらず、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染は、４００万人の慢性感染者を伴う世界的な公衆衛生問題のままである。これらの感染患者は、are exposed to a risk of developing 肝硬変及び肝細胞癌を発症するリスクに曝される（Lee, W. M. 1997, N. Eng. J. Med., 337, 1733-1745）。現在、アメリカにおいてだけでも、約１２５万人のＢ型肝炎の慢性感染者がおり、毎年、２０万人が血液又は体液との接触により新たに感染したと考えられている。

【００１５】

Ｂ型肝炎ウイルスは、たばこに次ぐ第２のヒトの癌の原因である。直接癌を引き起こすか、又は慢性的な炎症、肝硬変、及び感染に伴う細胞の再生を通して、間接的に癌発生を引き起こすと推察されているが、ＨＢＶが癌を引き起こす機構は明らかではない。

Ｂ型肝炎ウイルスは感染レベルが世界的規模に達した。宿主が感染に気づいていない２から６ヶ月の潜伏期間後、ＨＢＶ感染は急性肝炎や肝臓の損傷の原因となることもあり、それは腹痛、黄疸、及び特定の酵素の血中レベルを高める原因となる。ＨＢＶは、急速進行性で、しばしば肝臓の大部分が破壊される致死性の病態である劇症肝炎を引き起こすこともある。通常、患者は急性ウイルス性肝炎から回復する。しかし、幾らかの患者においては、長い又は無限の期間、血中に高いレベルのウイルス抗原が留まり、慢性感染を引き起こす。慢性感染は慢性持続性肝炎を引き起こすこともある。慢性持続性ＨＢＶに感染している患者は発展途上国に最も多い。１９９１年の中頃までに、アジアだけで約２２５万人のＨＢＶの慢性キャリア、及び全世界ではほとんど３００万人のキャリアがいた。慢性持続性肝炎は疲労、慢性肝硬変、及び、原発性肝臓癌である肝細胞癌を引き起こすこともある。

【００１６】

西洋の工業先進国では、ＨＢＶ感染の高リスク集団は、ＨＢＶキャリア又はその血液サンプルに接触のある人を含む。ＨＢＶの疫学はＨＩＶに実際非常に類似しており、それは、なぜＨＢＶ感染がＡＩＤＳ又はＨＩＶ関連感染患者において普及しているのかを説明する。しかし、ＨＢＶはＨＩＶよりも感染しやすい。

【００１７】

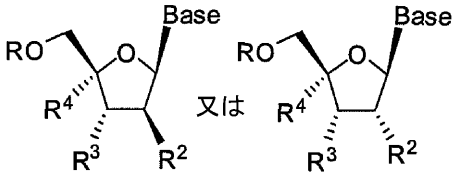
よく知られているように、後天性免疫不全症候群は（ＡＩＤＳ）は、ヒトの免疫系をひどく破壊し、死に至らしめる。ＡＩＤＳの原因はヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）であることが決定された。苦痛を緩和し、感染宿主の寿命を延長するために、ＡＩＤＳを治療し、ＨＩＶウイルスを攻撃する新しい化合物及び方法が求め続けられている。

本明細書において援用される先行の参考文献及び全ての他の参考文献は出典明示によってここに取り込まれる。

【発明の概要】

【００１８】

本発明の実施態様は、ほ乳類におけるウイルス感染治療のための、新規２',４'-置換ヌクレオシド誘導体に関する。したがって、一態様では、抗ウイルス効果のあるヌクレオシドは、一般式：



である２',４'-二置換２’－デオキシヌクレオシド（－Ｄ又は－Ｌ体）、その５’－モノリン酸、その５’，３’－サイクリックリン酸、その５’－二リン酸及びその５’－三リン酸又はその薬学的に許容可能な塩（酸又は塩基を添加した塩）、水和物、溶媒和物、結晶形態又はそのプロドラッグ

［ここで、

（ａ）R^2は独立して、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、Ｆ、ＣＮ；アミノ、ヒドロキシ又は１から３個のフッ素原子で置換されていてもよい、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、又はC_{1-4}アルキル；であり；

（ｂ）ＲはＨ、５’－モノリン酸、５’，３’－サイクリックリン酸、二リン酸、三リン酸、又は安定化リン酸プロドラッグを含むリン酸、安定化Ｈ－リン酸を含むＨ－リン酸、置換されていてもよいフェニル及び低級アシルを含むアシル、低級アルキルを含むアルキル、Ｏ－置換カルボキシアルキルアミノ又はそのペプチド誘導体、フェニル基が置換されていてもよい、メタンスルホン酸及びベンジルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホン酸を含むスルホン酸エステル、リン脂質を含む脂質、Ｌ又はＤ－アミノ酸、炭水化物、ペプチド、コレステロール、又はインビボで投与されるその他の薬学的に許容可能な脱離基であり；

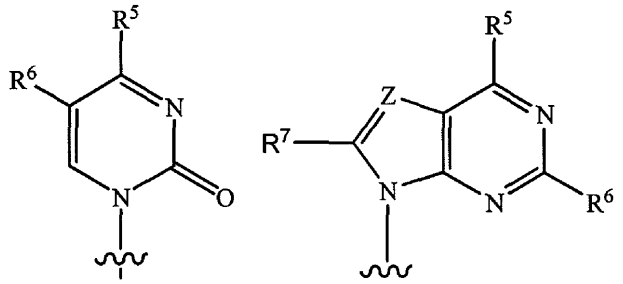
（ｃ）R^3は独立してＯＨ、Ｈ、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ビニル、N_3、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、NO_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルキニル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、Ｏ（C_{1-10}アシル）、Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＨ、Ｓ（C_{1-4}アシル）、Ｓ（C_{1-4}アルキル）、Ｓ（C_{2-4}アルキニル）、Ｓ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＯ（C_{1-4}アシル）、ＳＯ（C_{1-4}アルキル）、ＳＯ（C_{2-4}アルキニル）、ＳＯ（C_{2-4}アルケニル）、SO_2（C_{1-4}アシル）、ＳＯ２（C_{1-4}アルキル）、SO_2（C_{2-4}アルキニル）、SO_2（C_{2-4}アルケニル）、$OS(O)_2$（C_{1-4}アシル）、$OS(O)_2$（C_{1-4}アルキル）、$OS(O)_2$（C_{2-4}アルケニル）、NH_2、ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、ＮＨ（C_{2-4}アルケニル）、ＮＨ（C_{2-4}アルキニル）、ＮＨ（C_{1-4}アシル）、Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、Ｎ（C_{1-18}アシル）$_2$、ここで、アルキル、アルキニル、アルケニル及びビニルは、ＣＮ、１から３個のハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ）、NO_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルキニル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、Ｏ（C_{1-4}アシル）、Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＨ、Ｓ（C_{1-4}アシル）、Ｓ（C_{1-4}アルキル）、Ｓ（C_{2-4}アルキニル）、Ｓ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＯ（C_{1-4}アシル）、ＳＯ（C_{1-4}アルキル）、ＳＯ（C_{2-4}アルキニル）、ＳＯ（C_{2-4}アルケニル）、SO_2（C_{1-4}アシル）、SO_2（Ｃ１－４アルキル）、SO_2（Ｃ２－４アルキニル）、SO_2（C_{2-4}アルケニル）、$OS(O)_2$（C_{1-4}アシル）、$OS(O)_2$（C_{1-4}アルキル）、$OS(O)_2$（C_{2-4}アルケニル）、NH_2、ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、ＮＨ（C_{2-4}アルケニル）、ＮＨ（C_{2-4}アルキニル）、ＮＨ（C_{1-4}アシル）、Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、Ｎ（C_{1-4}アシル）$_2$、N_3で置換されていてもよく；

（ｄ）R^4は独立してＨ、低級アルキル、ＣＮ、ビニル、Ｏ－（低級アルキル）、ヒドロキシル低級アルキル、すなわち、－（CH_2）$_p$ＯＨ、ここで、ｐは１から６であり、ヒドロキシルメチル（CH_2OH）を含み、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、

CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、エチニルアルキン（置換されていてもよい）、又はF、Cl、Br、又はIを含むハロゲン、アルケニル、アルキニル、Br－ビニル、ヒドロキシ、O－アルケニル、NO_2、アミノ、低級アルキルアミノ、又はジ（低級アルキル）アミノであり；

（e）R及びR^3は一緒になって、その安定化プロドラッグを含む、5’，3’－サイクリックリン酸を形成してもよく；

（f）Baseは、以下の構造で表される、天然に存在するまたは修飾されたプリンまたはピリミジン塩基であり：



a **b**

a及びbについて

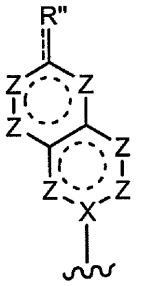
ZはN又はCR^8であり；

R^5、R^6、及びR^7は独立してH、F、Cl、Br、I、OH、OR’、SH、SR’、NH_2、NHR’、$NR’_2$（2個のR’は飽和又は不飽和環、又は飽和又は不飽和複素環であってもよい）、C_1－C_6の低級アルキル、C_1－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、C_2－C_6の低級アルケニル、C_2－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C≡CHのようなC_2－C_6の低級アルキニル、C_2－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C_1－C_6の低級アルコキシ、C_1－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO_2H、$CO_2R’$、$CONH_2$、CONHR’、$CONR’_2$、CH＝CHCO_2H、又はCH＝CH$CO_2R’$、ここで、R’は置換されていてもよいアルキルであり、限定されるものではないが、置換されていてもよいC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいC_1－$_{10}$アルキル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいC_2－C_6のアルキニル、置換されていてもよいC_2－C_6の低級アルケニル、又は、限定されるものではないが、C（O）アルキル、C（O）（C_1－$_{20}$アルキル）、C（O）（C_1－$_{10}$アルキル）、又はC（O）（低級アルキル）を含む、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいC_1－C_4アルキル－アリールオキシ、ヘテロアリール、置換されていてもよいC_1－C_4アルキル－ヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいアミノC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいフッ化C_1－$_{20}$アルキルを含み；

R^8は独立してH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iを含む）、OH、OR’、SH、SR’、NH2、NHR’、$NR’_2$（2個のR’は、飽和又は不飽和環、又は飽和又は不飽和複素環を形成し得る）、NO_2、C_1－C_6の低級アルキル、C_1－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキル、C_2－C_6の低級アルケニル、C_2－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルケニル、C_2－C_6の低級アルキニル、C_2－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルキニル、C_1－C_6の低級アルコキシ、C_1－C_6のハロゲン化（F、Cl、Br、I）低級アルコキシ、CO_2H、$CO_2R’$、$CONH_2$、CONHR’、$CONR’_2$、CH＝CHCO_2H、又はCH＝CH$CO_2R’$であり、ここで、R’は置換されていてもよいアルキルであり、限定されるものではないが、置換されていてもよいC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいC_1－$_{10}$

アルキル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、C_2－C_6の置換されていてもよいアルキニル、C_2－C_6の置換されていてもよい低級アルケニル、又は置換されていてもよいアシル、これは、限定されるものではないが、C（O）アルキル、C（O）（C_1－$_{20}$アルキル）、C（O）（C_1－$_{10}$アルキル）、又はC（O）（低級アルキル）を含み、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいC_1－C_4アルキル－アリールオキシ、ヘテロアリール、置換されていてもよいC_1－C_4アルキル－ヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいアミノC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいフッ化C_1－$_{20}$アルキルを含む、で表される、天然又は修飾プリン又はピリミジン塩基であるか；又は

Ｂａｓｅは式ｃ



ｃ

からなる群から選択されてもよく、

ここで構造ｃにおいて、

Ｚがパイ結合（二重結合）に参加している場合、Ｚは独立してＮ又はＣ－Ｇから選択されるか；又は、Ｚがパイ結合（二重結合）に参加していない場合は、Ｚは独立してＯ、Ｓ、Ｓｅ、ＮＲ、ＮＯＲ、NNR_2、ＣＯ、ＣＳ、ＣＮＲ、ＳＯ、$S(O)_2$、ＳｅＯ、$Se(O)_2$、又は$C(G)_2$から選択され；

それぞれのＧはＨ、ハロゲン、ＯＲ、ＳＲ、NR_2、ＮＲＯＲ、N_3、ＣＯＯＲ、ＣＮ、$CONR_2$、$C(S)NR_2$、$C(=NR)NR_2$、及びＲからなる群から独立して選択され；ここで任意の２個の隣接したＺは、いずれもＯ、Ｓ、及びＳｅから選択されないか、又はいずれもＣＯ、ＣＳ、ＣＮＮＲ、ＳＯ、$S(O)_2$、ＳｅＯ及び$Se(O)_2$から選択されず；

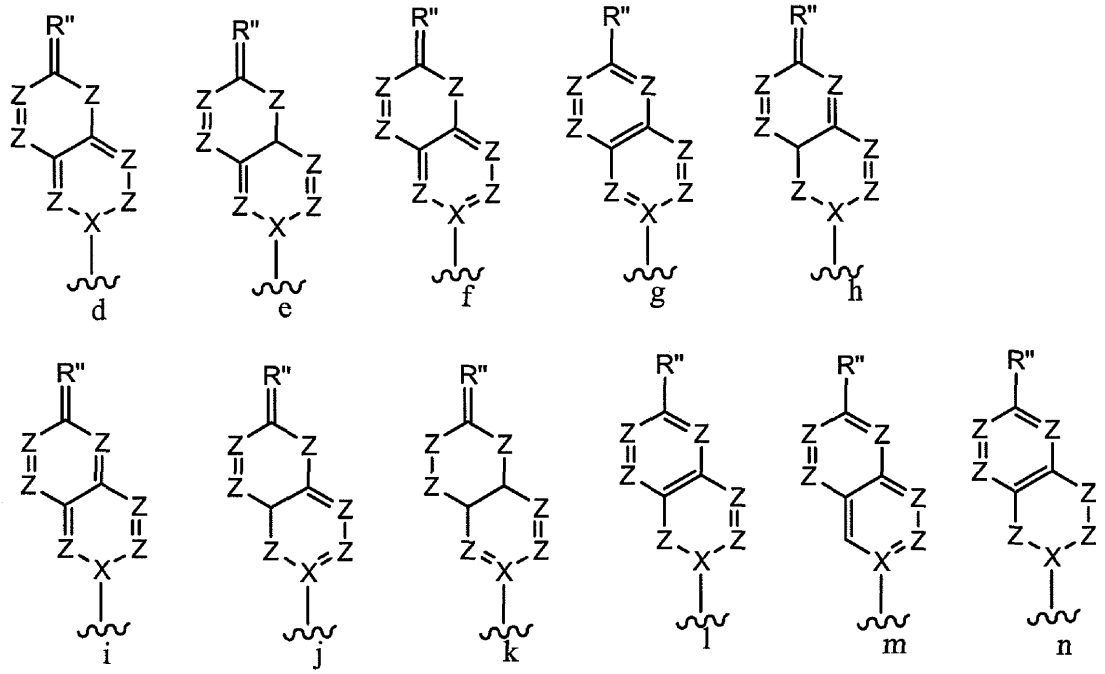
ここで、Ｘがパイ結合（二重結合）に参加している場合、ＸはＣであるか；又はＸがパイ結合（二重結合）に参加していない場合、ＸはＣＲ又はＮであり；

ここで、Ｒ’’がパイ結合（二重結合）に参加している場合、Ｒ’’はＯ、Ｓ、Ｓｅ、ＮＲ、ＮＯＲ又はNNR_2であるか；又はＲ’’がパイ結合（二重結合）に参加していない場合、Ｒ’’はＯＲ、ＳＲ、Ｆ、Ｃｌ、Ｒ、又はＳｅＲであり；及び

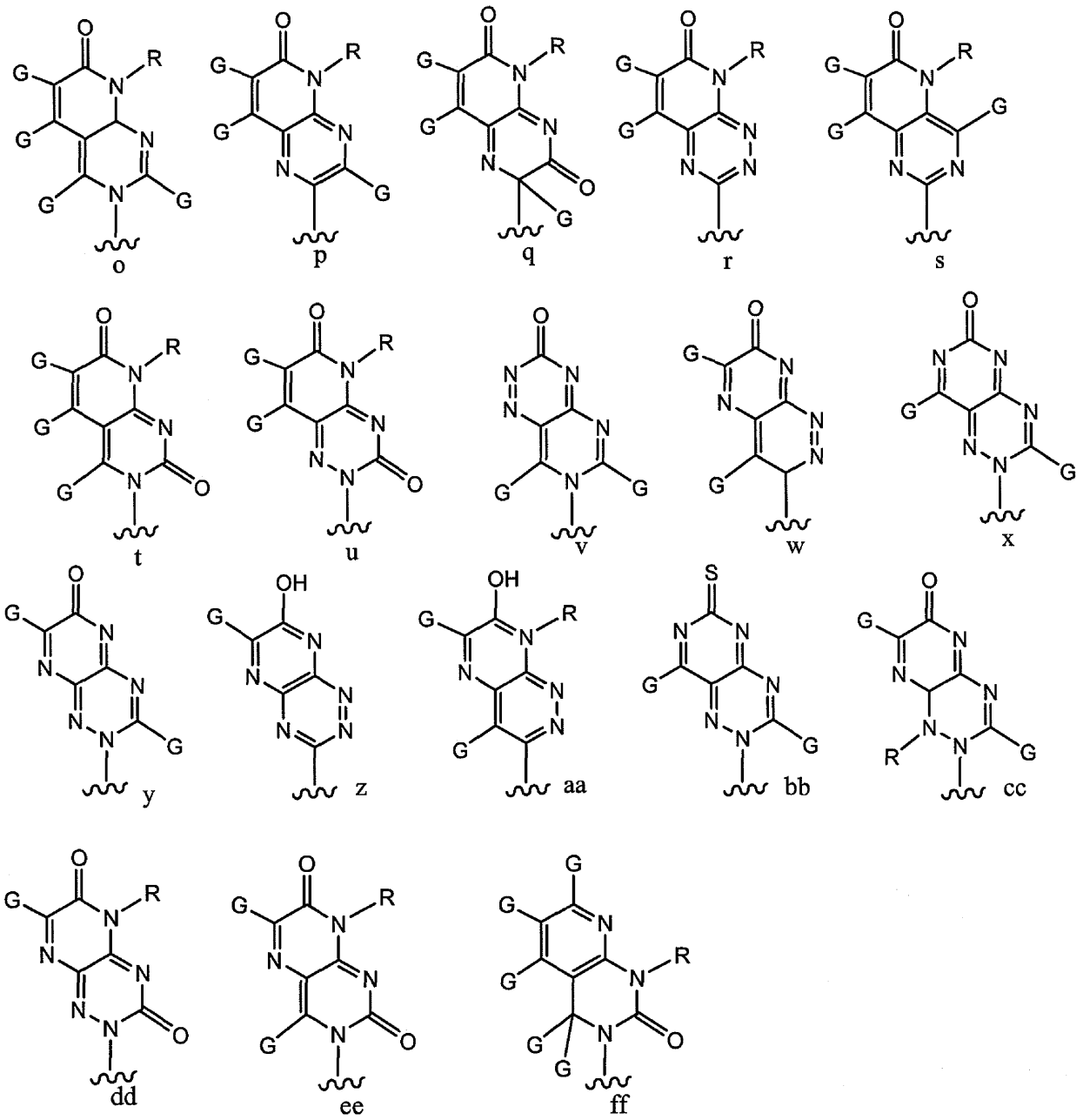
破線（－－－）は可能なパイ又は二重結合を示し；

それぞれのＲは独立してＨ、CF_3、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、及び置換されていてもよいアリールアルキルからなる群から選択されるか；又は

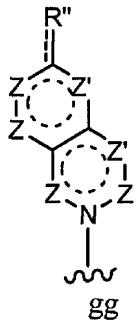
Ｂａｓｅはｄ－ｎの構造



からなる群から選択される構造であってもよく、
ここで、Ｚ、Ｘ、及びＲ’’は構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｏ－ｆｆの構造

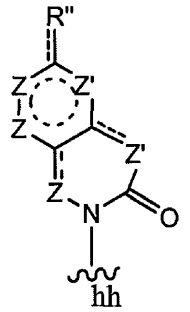


からなる群から選択される構造であってもよく、
ここで、Ｇ及びＲは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｇｇの構造

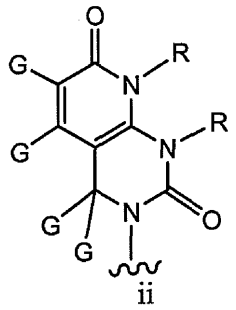


であってもよく、
ここで、それぞれのＺ’は独立してＮ（パイ結合に参加している場合）又はＮＲ（パイ結

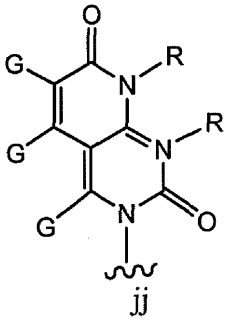
合に参加していない場合）及びＲ’’、Ｒ、及びＺは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｈｈの構造



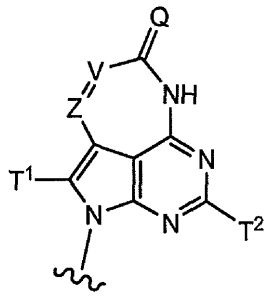
であってもよく、
ここで、それぞれのＺ’は独立してＮ（パイ結合に参加している場合）又はＮＲ（パイ結合に参加していない場合）、及びそれぞれのＺは独立してＣＧ（パイ結合に参加している場合）又は＞Ｃ（Ｇ）２（パイ結合に参加していない場合）、ここでＲ’’及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｉｉの構造



であってもよく、
ここでＲ及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｊｊの構造

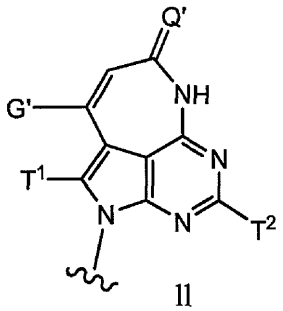


であってもよく、
ここでＲ及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；又は
Ｂａｓｅはｋｋの構造



kk

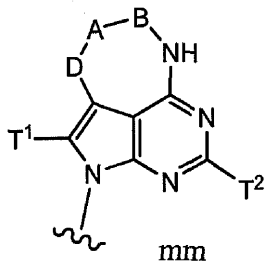
であってもよく、
ここで構造ｋｋにおいて、
Ｒは水素及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_{2}$からなる群から選択され；
Ｑは存在しないか又はＯ、Ｓ、及びＮＨからなる群から選択され、但し、Ｑが存在しない場合は、Ｖ及びＮＨは共にＣＨ$_{2}$基に結合し；
ＶはＮ及びＣ－Ｇからなる群から選択され；
ＺはＮ及びＣ－Ｇ’からなる群から選択され；
Ｇ及びＧ’は独立して水素、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、アルコキシアミノ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、ＨＲ’ＮＣＨＲ’’Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシアミノ及びヒドラジノからなる群から選択され、ここで、Ｒ’は水素で、Ｒ’’はアミノ酸の側鎖であるか又はＲ’及びＲ’’はそれぞれの基に結合しているそれぞれ窒素及び炭素と一緒になってピロリジニル基を形成し；
但し、Ｖ及びＺは同一ではなく；
但し、ＶがＣ－Ｈの場合は、ＺはＮであり；
Ｔ^{1}及びＴ^{2}は独立して水素、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、及びハロゲンであり；及び
それぞれのＷ、Ｗ^{1}、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択されるか；又は
Ｂａｓｅはｌｌの構造



ll

であってもよく、
ここで構造ｌｌにおいて、
ＲはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｑ’はＮＨ、Ｏ、及びＳからなる群から選択され；
Ｇ’はアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ２、アルコキシアミノ、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、ＨＲ’ＮＣＨＲ’’Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミ

ノ、及びヒドラジノからなる群から選択され、ここで、Ｒ’は水素で、Ｒ’’はアミノ酸の側鎖であるか又はＲ’及びＲ’’はそれぞれの基に結合しているそれぞれ窒素及び炭素と一緒になってピロリジニル基を形成し；Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_2$からなる群から選択され；それぞれのＷ、Ｗ^1、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択されるか；又は
Ｂａｓｅはｍｍの構造



mm

であってもよく、
ここで構造ｍｍにおいて、
Ｑは構造ｋｋにおいて定義された通りであり、
Ａ及びＢは独立してＣ＝Ｑ、ＮＨ、及び１から２個のハロゲン基で置換されていてもよいメチレン、但し、Ａ及びＢは共にＮＨではなく；
ＤはＮＨであるか、又は－Ｄ－Ａ－Ｂ－が一緒になって、－Ｎ＝ＣＨ－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｑ）－ＣＨ２－（Ｃ＝Ｑ）－、－（Ｃ＝Ｑ）－ＮＨ－（Ｃ＝Ｑ）－、－（ＣＸ’）＝（ＣＸ’）－（Ｃ＝Ｑ）－、又は－ＣＨ＝ＣＨ－ＮＨ－基、ここでＸ’はハロゲン、を形成し；
それぞれのＱは独立してＯ、Ｓ、及びＮＨからなる群から選択され；Ｒは水素及びＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルからなる群から選択され；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｔ^{1}及びＴ^{2}は独立して水素、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、及びハロゲンであり；
Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_2$からなる群から選択され；それぞれのＷ、Ｗ^1、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択される］
及びその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、互変異性体の薬学的に許容可能な塩、塩（酸又は塩基を添加した塩）、水和物、溶媒物、その結晶形態であって、一又は複数の抗ウイルス、抗菌、又は抗増殖剤と組み合わせられてもよい。

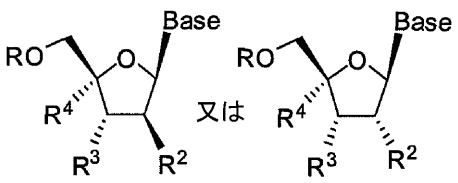
【００１９】

本発明の実施態様の目的は、宿主におけるＨＩＶ、ＨＢＶ、又はＨＣＶ感染の治療又は予防のための、化合物、方法、及び組成物を提供することである。本発明の実施態様の更なる目的は、宿主がヒトの場合、又は宿主が動物の場合に、ＨＩＶ、ＨＢＶ、又はＨＣＶの治療又は予防のための、化合物、方法、及び組成物を提供することである。

【発明を実施するための形態】

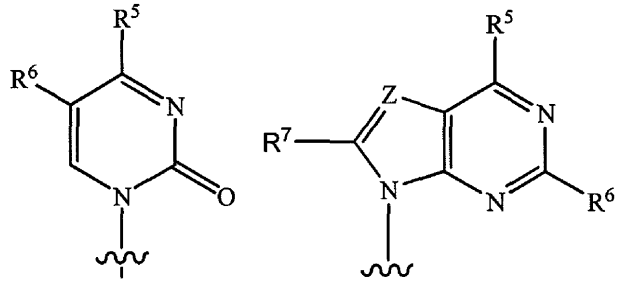
【００２０】

本発明の実施態様は、一又は複数の式：



の化合物を含む、ほ乳類におけるウイルス感染治療のための、新規２',４'-置換ヌクレオシド誘導体

［ここで、
（ａ）R^2は独立して、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、Ｆ、ＣＮ；アミノ、ヒドロキシ又は１から３個のフッ素原子で置換されていてもよい、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、又はC_{1-4}アルキル；であり；
（ｂ）ＲはＨ、５’－モノリン酸、５’，３’－サイクリックリン酸、二リン酸、三リン酸、又は安定化リン酸プロドラッグを含むリン酸、安定化Ｈ－リン酸を含むＨ－リン酸、置換されていてもよいフェニル及び低級アシルを含むアシル、低級アルキルを含むアルキル、Ｏ－置換カルボキシアルキルアミノ又はそのペプチド誘導体、フェニル基が置換されていてもよい、メタンスルホン酸及びベンジルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホン酸を含むスルホン酸エステル、リン脂質を含む脂質、Ｌ又はＤ－アミノ酸、炭水化物、ペプチド、コレステロール、又はインビボで投与されるその他の薬学的に許容可能な脱離基であり；
（ｃ）R^3は独立してＯＨ、Ｈ、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ビニル、N_3、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、NO_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルキニル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、Ｏ（C_{1-10}アシル）、Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＨ、Ｓ（C_{1-4}アシル）、Ｓ（C_{1-4}アルキル）、Ｓ（C_{2-4}アルキニル）、Ｓ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＯ（C_{1-4}アシル）、ＳＯ（C_{1-4}アルキル）、ＳＯ（C_{2-4}アルキニル）、ＳＯ（C_{2-4}アルケニル）、SO_2（C_{1-4}アシル）、ＳＯ２（C_{1-4}アルキル）、SO_2（C_{2-4}アルキニル）、SO_2（C_{2-4}アルケニル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アシル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{2-4}アルケニル）、NH_2、ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、ＮＨ（C_{2-4}アルケニル）、ＮＨ（C_{2-4}アルキニル）、ＮＨ（C_{1-4}アシル）、Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、Ｎ（C_{1-18}アシル）$_2$、ここで、アルキル、アルキニル、アルケニル及びビニルは、ＣＮ、１から３個のハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ）、NO_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルキニル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、Ｏ（C_{1-4}アシル）、Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＨ、Ｓ（C_{1-4}アシル）、Ｓ（C_{1-4}アルキル）、Ｓ（C_{2-4}アルキニル）、Ｓ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＯ（C_{1-4}アシル）、ＳＯ（C_{1-4}アルキル）、ＳＯ（C_{2-4}アルキニル）、ＳＯ（C_{2-4}アルケニル）、SO_2（C_{1-4}アシル）、SO_2（C_{1-4}アルキル）、SO_2（C_{2-4}アルキニル）、SO_2（C_{2-4}アルケニル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アシル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{2-4}アルケニル）、NH_2、ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、ＮＨ（C_{2-4}アルケニル）、ＮＨ（C_{2-4}アルキニル）、ＮＨ（C_{1-4}アシル）、Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、Ｎ（C_{1-4}アシル）$_2$、N_3で置換されていてもよく；
（ｄ）R^4は独立してＨ、低級アルキル、ＣＮ、ビニル、Ｏ－（低級アルキル）、ヒドロキシル低級アルキル、すなわち、－（CH_2）$_p$ＯＨ、ここで、ｐは１から６であり、ヒドロキシルメチル（CH_2OH）を含み、CH_2F、N_3、CH_2CN、CH_2NH_2、CH_2NHCH_3、$CH_2N(CH_3)_2$、エチニルアルキン（置換されていてもよい）、又はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを含むハロゲン、アルケニル、アルキニル、Ｂｒ－ビニル、ヒドロキシ、Ｏ－アルケニル、NO_2、アミノ、低級アルキルアミノ、又はジ（低級アルキル）アミノであり；
（ｅ）Ｒ及びR^3は一緒になって、その安定化プロドラッグを含む、５’，３’－サイクリックリン酸を形成してもよく；
（ｆ）Ｂａｓｅは、以下の構造で表される、天然に存在するまたは修飾されたプリンまたはピリミジン塩基であり：

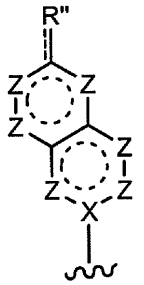


a b

ａ及びｂについて
ＺはＮ又はＣＲ[8]であり；
Ｒ[5]、Ｒ[6]、及びＲ[7]は独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＯＲ’、ＳＨ、ＳＲ’、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ’、ＮＲ’$_2$（２個のＲ’は飽和又は不飽和環、又は飽和又は不飽和複素環であってもよい）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の低級アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルケニル、Ｃ≡ＣＨのようなＣ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルキニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の低級アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルコキシ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨＲ’、ＣＯＮＲ’$_2$、ＣＨ＝ＣＨＣＯ$_2$Ｈ、又はＣＨ＝ＣＨＣＯ$_2$Ｒ’、ここで、Ｒ’は置換されていてもよいアルキルであり、限定されるものではないが、置換されていてもよいＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_1$－$_{10}$アルキル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$のアルキニル、置換されていてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルケニル、又は、限定されるものではないが、Ｃ（Ｏ）アルキル、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－$_{20}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－$_{10}$アルキル）、又はＣ（Ｏ）（低級アルキル）を含む、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル－アリールオキシ、ヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル－ヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいアミノＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいフッ化Ｃ$_1$－$_{20}$アルキルを含み；
Ｒ[8]は独立してＨ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉを含む）、ＯＨ、ＯＲ’、ＳＨ、ＳＲ’、ＮＨ2、ＮＨＲ’、ＮＲ’$_2$（２個のＲ’は、飽和又は不飽和環、又は飽和又は不飽和複素環を形成し得る）、ＮＯ$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の低級アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルキニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の低級アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルコキシ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨＲ’、ＣＯＮＲ’$_2$、ＣＨ＝ＣＨＣＯ$_2$Ｈ、又はＣＨ＝ＣＨＣＯ$_2$Ｒ’であり、ここで、Ｒ’は置換されていてもよいアルキルであり、限定されるものではないが、置換されていてもよいＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_1$－$_{10}$アルキル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$の置換されていてもよいアルキニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$の置換されていてもよい低級アルケニル、又は置換されていてもよいアシル、これは、限定されるものではないが、Ｃ（Ｏ）アルキル、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－$_{20}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－$_{10}$アルキル）、又はＣ（Ｏ）（低級アルキル）を含み、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル－アリールオキシ、ヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル－ヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいアミノＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいフッ化Ｃ$_1$

－$_{20}$アルキルを含む、で表される、天然又は修飾プリン又はピリミジン塩基であるか；又は

Ｂａｓｅは式ｃ



ｃ

からなる群から選択されてもよく、

ここで構造ｃにおいて、

Ｚがパイ結合（二重結合）に参加している場合、Ｚは独立してＮ又はＣ－Ｇから選択されるか；又は、Ｚがパイ結合（二重結合）に参加していない場合は、Ｚは独立してＯ、Ｓ、Ｓｅ、ＮＲ、ＮＯＲ、ＮＮＲ$_2$、ＣＯ、ＣＳ、ＣＮＲ、ＳＯ、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＳｅＯ、Ｓｅ（Ｏ）$_2$、又はＣ（Ｇ）$_2$から選択され；

それぞれのＧはＨ、ハロゲン、ＯＲ、ＳＲ、ＮＲ$_2$、ＮＲＯＲ、Ｎ$_3$、ＣＯＯＲ、ＣＮ、ＣＯＮＲ$_2$、Ｃ（Ｓ）ＮＲ$_2$、Ｃ（＝ＮＲ）ＮＲ$_2$、及びＲからなる群から独立して選択され；ここで任意の２個の隣接したＺは、いずれもＯ、Ｓ、及びＳｅから選択されないか、又はいずれもＣＯ、ＣＳ、ＣＮＮＲ、ＳＯ、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＳｅＯ及びＳｅ（Ｏ）$_2$から選択されず；

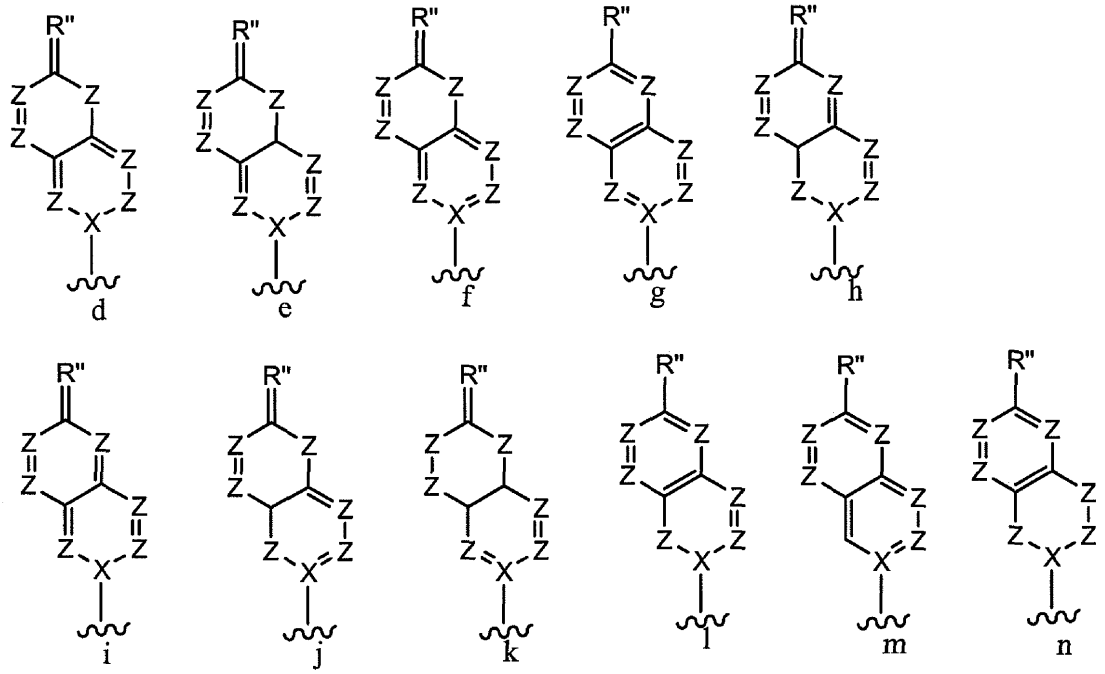
ここで、Ｘがパイ結合（二重結合）に参加している場合、ＸはＣであるか；又はＸがパイ結合（二重結合）に参加していない場合、ＸはＣＲ又はＮであり；

ここで、Ｒ’’がパイ結合（二重結合）に参加している場合、Ｒ’’はＯ、Ｓ、Ｓｅ、ＮＲ、ＮＯＲ又はＮＮＲ$_2$であるか；又はＲ’’がパイ結合（二重結合）に参加していない場合、Ｒ’’はＯＲ、ＳＲ、Ｆ、Ｃｌ、Ｒ、又はＳｅＲであり；及び

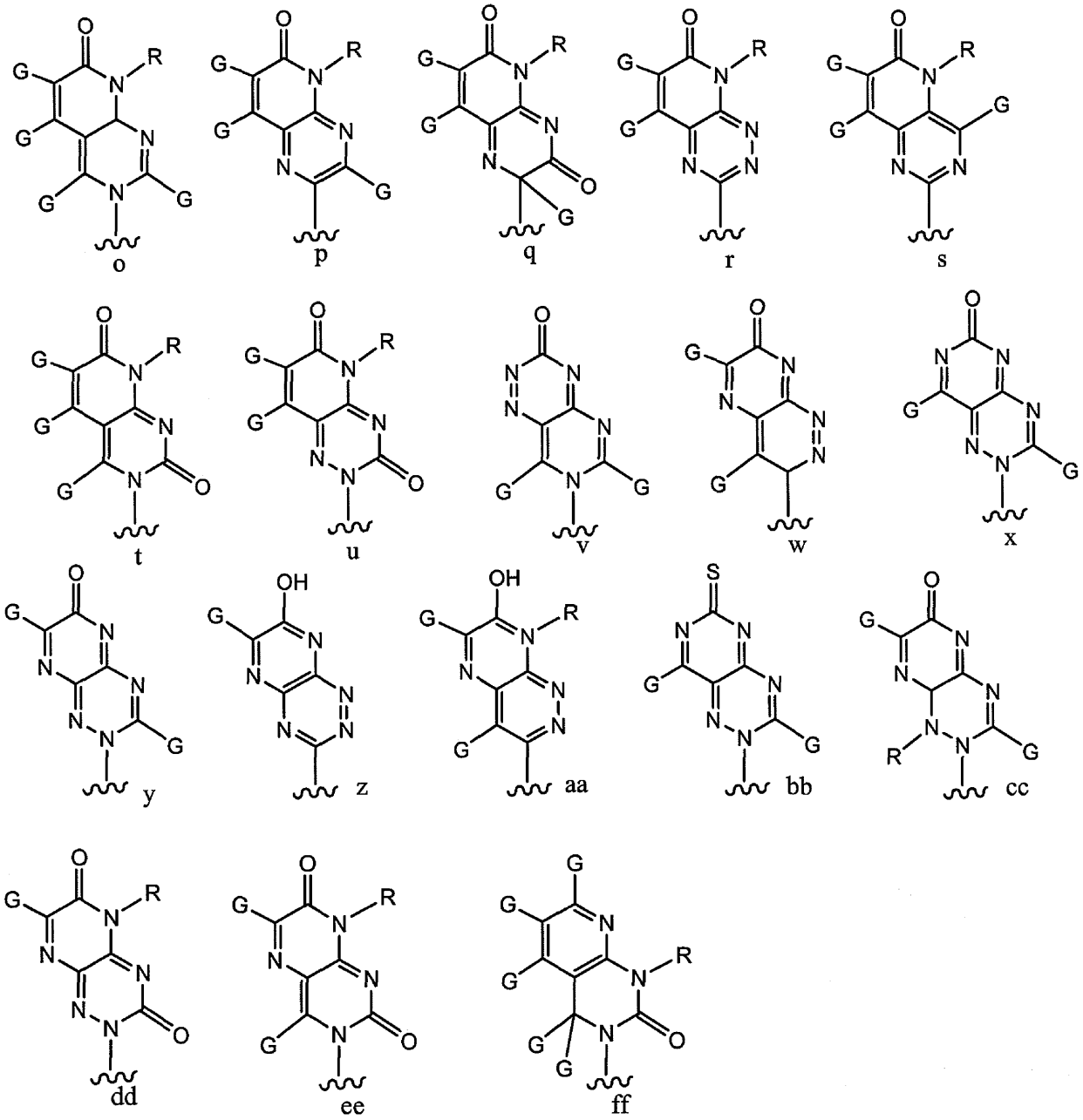
破線（－－－）は可能なパイ又は二重結合を示し；

それぞれのＲは独立してＨ、ＣＦ$_3$、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、及び置換されていてもよいアリールアルキルからなる群から選択されるか；又は

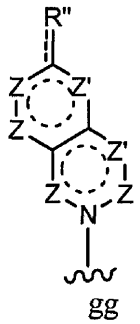
Ｂａｓｅはｄ－ｎの構造



からなる群から選択される構造であってもよく、
ここで、Ｚ、Ｘ、及びＲ’’は構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｏ－ｆｆの構造

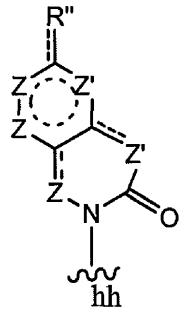


からなる群から選択される構造であってもよく、
ここで、Ｇ及びＲは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅ（Ｂ）はｇｇの構造

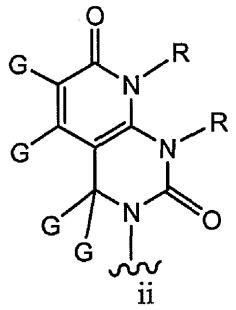


であってもよく、
ここで、それぞれのＺ’は独立してＮ（パイ結合に参加している場合）又はＮＲ（パイ結

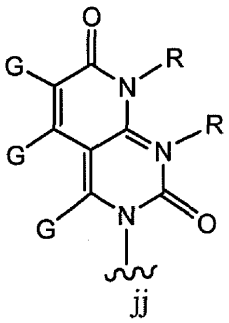
合に参加していない場合）及びＲ’’、Ｒ、及びＺは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｈｈの構造



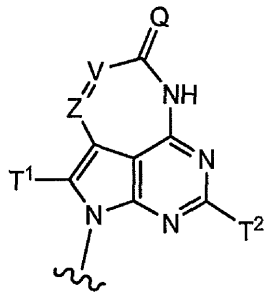
であってもよく、
ここで、それぞれのＺ’は独立してＮ（パイ結合に参加している場合）又はＮＲ（パイ結合に参加していない場合）、及びそれぞれのＺは独立してＣＧ（パイ結合に参加している場合）又は＞Ｃ（Ｇ）２（パイ結合に参加していない場合）、ここでＲ’’及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｉｉの構造



であってもよく、
ここでＲ及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｊｊの構造

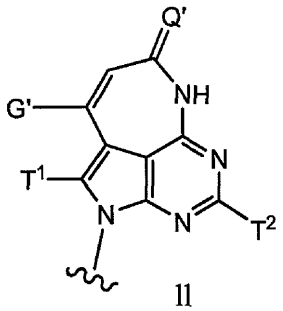


であってもよく、
ここでＲ及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；又は
Ｂａｓｅはｋｋの構造



kk

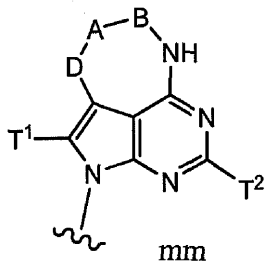
であってもよく、
ここで構造ｋｋにおいて、
Ｒは水素及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_{2}$からなる群から選択され；
Ｑは存在しないか又はＯ、Ｓ、及びＮＨからなる群から選択され、但し、Ｑが存在しない場合は、Ｖ及びＮＨは共にＣＨ$_{2}$基に結合し；
ＶはＮ及びＣ－Ｇからなる群から選択され；
ＺはＮ及びＣ－Ｇ’からなる群から選択され；
Ｇ及びＧ’は独立して水素、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、アルコキシアミノ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、ＨＲ’ＮＣＨＲ’’Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシアミノ及びヒドラジノからなる群から選択され、ここで、Ｒ’は水素で、Ｒ’’はアミノ酸の側鎖であるか又はＲ’及びＲ’’はそれぞれの基に結合しているそれぞれ窒素及び炭素と一緒になってピロリジニル基を形成し；
但し、Ｖ及びＺは同一ではなく；
但し、ＶがＣ－Ｈの場合は、ＺはＮであり；
Ｔ^{1}及びＴ^{2}は独立して水素、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、及びハロゲンであり；及び
それぞれのＷ、Ｗ^{1}、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択されるか；又は
Ｂａｓｅはｌｌの構造



ll

であってもよく、
ここで構造ｌｌにおいて、
ＲはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｑ’はＮＨ、Ｏ、及びＳからなる群から選択され；
Ｇ’はアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ２、アルコキシアミノ、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、ＨＲ’ＮＣＨＲ’’Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミ

ノ、及びヒドラジノからなる群から選択され、ここで、Ｒ’は水素で、Ｒ’’はアミノ酸の側鎖であるか又はＲ’及びＲ’’はそれぞれの基に結合しているそれぞれ窒素及び炭素と一緒になってピロリジニル基を形成し；Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_2$からなる群から選択され；それぞれのＷ、Ｗ^1、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択されるか；又は
Ｂａｓｅはｍｍの構造



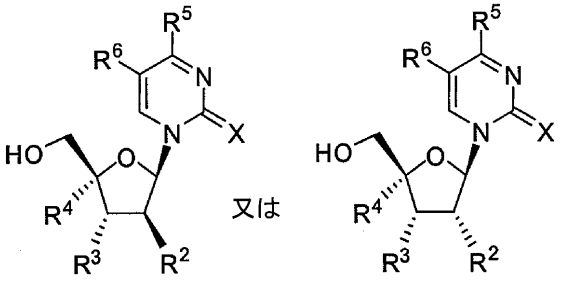
mm

であってもよく、
ここで構造ｍｍにおいて、
Ｑは構造ｋｋにおいて定義された通りであり、
Ａ及びＢは独立してＣ＝Ｑ、ＮＨ、及び１から２個のハロゲン基で置換されていてもよいメチレン、但し、Ａ及びＢは共にＮＨではなく；
ＤはＮＨであるか、又は－Ｄ－Ａ－Ｂ－が一緒になって、－Ｎ＝ＣＨ－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｑ）－ＣＨ２－（Ｃ＝Ｑ）－、－（Ｃ＝Ｑ）－ＮＨ－（Ｃ＝Ｑ）－、－（ＣＸ’）＝（ＣＸ’）－（Ｃ＝Ｑ）－、又は－ＣＨ＝ＣＨ－ＮＨ－基、ここでＸ’はハロゲン、を形成し；
それぞれのＱは独立してＯ、Ｓ、及びＮＨからなる群から選択され；Ｒは水素及びＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルからなる群から選択され；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｔ^{1}及びＴ^{2}は独立して水素、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、及びハロゲンであり；
Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_2$からなる群から選択され；それぞれのＷ、Ｗ^1、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択される］及びその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、互変異性体の薬学的に許容可能な塩、塩（酸又は塩基を添加した塩）、水和物、溶媒和物、結晶形態に関し、一又は複数の抗ウイルス、抗菌、又は抗増殖剤と組み合わせられてもよい。

【００２１】

本発明の特に好ましい実施態様は、限定されるものではないが、下の表１及び２に記載される。

表１



R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CH_3	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	CH=CH_2	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	OMe	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	F	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	Me	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	F	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	Me	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	OMe	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CN	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CN	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CN	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CF_3	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH

【００２２】

ここでより好ましい実施態様は、下の構造を有するものであるが、表１に記載の置換様式と同一である。

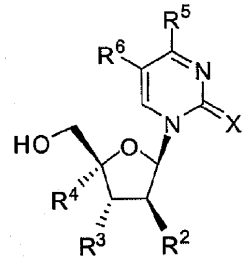
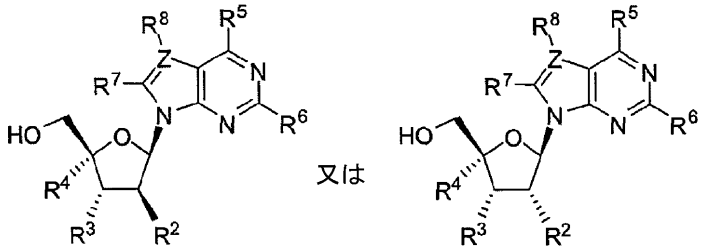


表２



R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

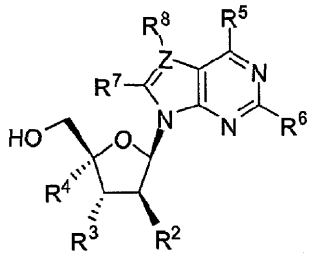
R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

【００２３】

ここでより好ましい実施態様は、下の構造を有するものであるが、表２に記載の置換様式と同一である。



【００２４】

定義

本明細書で使用される「ａ」または「ａｎ」対象物という句は、その対象物のうちの１つ以上を指し、例えば、（「ａ」）化合物は、１つ以上の化合物または少なくとも１つの化合物を指す。したがって、「ａ」（または「ａｎ」）、「１つ以上」、および「少なくとも１つ」は、本明細書において代替可能に使用され得る。

【００２５】
「上記本明細書で定義した通り」という句は、発明の概要で提供される最初の定義を指す。
【００２６】
本明細書で使用される「してもよい」または「してもよく」なる用語は、続いて記載される事象または状況が発生するかもしれないが、発生する必要はなく、その記載は、事象または状況が発生する場合と、それが発生しない場合とを含むことを意味する。例えば、「結合であってもよい」は、結合が存在してもよく、しなくてもよく、その記載には一重結合、二重結合、三重結合を含むことを意味する。
【００２７】
「独立して」なる用語は、本明細書において、同一化合物内のその同一または異なる定義を有する変数の存否を考慮に入れずに、変数が任意の一例に適用されることを示すために使用される。したがって、Ｒが２回現れ、「独立して炭素または窒素」として定義される化合物において、両方のＲ'は炭素であり得、両方のＲ'は窒素であり得、または１つのＲ'は炭素であり、もう一方が窒素であり得る。
【００２８】
「アルケニル」なる用語は、１つまたは２つのオレフィン二重結合、好ましくは１つのオレフィン二重結合を有する、２から１０個の炭素原子を有する非置換炭化水素鎖ラジカルを指す。「C_{2-N}アルケニル」なる用語は、Ｎが次の値、４、５、６、７、８、９、または１０を有する整数である、２からＮ個の炭素原子を含むアルケニルを指す。「C_{2-10}アルケニル」なる用語は、２から１０個の炭素原子を含むアルケニルを指す。例としては、ビニル、１－プロペニル、２－プロペニル（アリル）、または２－ブテニル（クロチル）が挙げられるが、これらに限定されない。
【００２９】
「ハロゲン化アルケニル」なる用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちの少なくとも１つを含むアルケニルを指す。
【００３０】
「アルキル」なる用語は、１から３０個の炭素原子を含む非分岐または分岐鎖の、飽和１価炭化水素残基を指す。「C_{1-N}アルキル」なる用語は、Ｎが次の値：１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０を有する整数である、１からＮ個の炭素原子を含むアルキルを指す。「C_{1-4}アルキル」なる用語は、１から４個の炭素原子を含むアルキルを指す。「低アルキル」又は「低級アルキル」なる用語は、１から８個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素残基を示す。本明細書で使用される「C_{1-20}アルキル」は、１から２０個の炭素原子を含むアルキルを指す。本明細書で使用される「C_{1-10}アルキル」は、１から１０個の炭素を含むアルキルを指す。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含む低級アルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。（アル）アルキルまたは（ヘテロアリール）アルキルは、アルキル基がそれぞれアリールまたはヘテロアリール基により置換されていてもよいことを示す。
【００３１】
「ハロゲン化アルキル」（または「ハロアルキル」）なる用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちの少なくとも１つを含む非分岐または分岐鎖アルキルを指す。「C_{1-3}ハロアルキル」は、１から３個の炭素と、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちの少なくとも１つとを含むハロアルキルを指す。「ハロゲン化低級アルキル」なる用語は、１から８個の炭素原子と、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちの少なくとも１つとを含むハロアルキルを指す。例としては、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、１－フルオロエチル、１－

クロロエチル、１－ブロモエチル、１－ヨードエチル、２－フルオロエチル、２－クロロエチル、２－ブロモエチル、２－ヨードエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２－ジクロロエチル、２，２－ジブロモエチル、２－２－ジヨードエチル、３－フルオロプロピル、３－クロロプロピル、３－ブロモプロピル、３－ヨードプロピル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル、１－フルオロ－１クロロエチル、又は１－フルオロ－クロロ－１－ブロモエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３２】

「アルキニル」なる用語は、２から１０個の炭素原子、好ましくは２から５個の炭素原子を有し、１つの三重結合を有する、非分岐または分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。「C_{2-N}アルキニル」なる用語は、２からＮ個の炭素原子を含むアルキニルを指し、Ｎは次の値、３、４、５、６、７、８、９、または１０を有する整数である。「C_{2-4}アルキニル」なる用語は、２から４個の炭素原子を含むアルキニルを指す。「C_{2-10}アルキニル」なる用語は、２から１０個の炭素を含むアルキニルを指す。例としては、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、または３－ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３３】

「ハロゲン化アルキニル」なる用語は、２から１０個の炭素原子、好ましくは２から５個の炭素原子を有し、１つの三重結合とＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちの少なくとも１つとを有する非分岐または分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。

【００３４】

「シクロアルキル」なる用語は、３から８個の炭素原子を含む飽和炭素環、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを指す。本明細書で使用される「C_{3-7}シクロアルキル」なる用語は、炭素環中に３から７個の炭素を含むシクロアルキルを指す。

【００３５】

「アルコキシ」なる用語は、－Ｏ－アルキル基を指し、アルキルは上で定義した通りである。例には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、ｉ－プロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、ｉ－ブチルオキシ、ｔ－ブチルオキシを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される「低級アルコキシ」又は「低アルコキシ」又は「低アルコキシル」は、すでに定義した通りの「低級アルキル」基を伴うアルコキシ基を示す。「C_{1-10}アルコキシ」は、アルキルがC_{1-10}である－Ｏ－アルキルを指す。

【００３６】

「ハロゲン化アルコキシ」なる用語は、アルキル基がＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちのいずれか１つを含む、－Ｏ－アルキル基を指す。

【００３７】

「ハロゲン化低級アルコキシ」又は「ハロゲン化低アルコキシ」なる用語は、低級アルキル基がＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのうちのいずれか１つを含む－Ｏ－（低級アルキル）基を指す。

【００３８】

本明細書で使用される「置換された」なる用語は、指定された原子上の一又は複数の水素が、示された基からの選択により置換され、但し、指定された原子の価数は過剰ではなく、置換の結果、安定な化合物となることを意味する。

【００３９】

本明細書で使用される「保護」なる用語は、別途定義されない限り、そのさらなる反応を防ぐため、または他の目的で酸素、窒素、またはリン原子に添加される基を指す。多岐にわたる酸素および窒素保護基が、有機合成の当業者に既知である。非限定例には、Ｃ（Ｏ）－アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｐｈ、Ｃ（Ｏ）アリール、CH_3、CH_2－アルキル、CH_2－アルケニル、CH_2Ph、CH_2－アリール、CH_2O－アルキル、CH_2O－アリール、SO_2－アルキル、SO_2－アリール、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ

－ブチルジフェニルシリル、および１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）を含む。

【００４０】

本明細書で使用される「ハロ」なる用語は、クロロ、ブロモ、ヨード、およびフルオロを含む。

【００４１】

「プリン」または「ピリミジン」塩基なる用語は、アデニン、N^6－アルキルプリン、N^6－アシルプリン（アシルはＣ（Ｏ）（アルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルである）、N^6－ベンジルプリン、N^6－ハロプリン、N^6－ビニルプリン、N^6－アセチレンプリン、N^6－アシルプリン、N^6－ヒドロキシアルキルプリン、N^6－アルキルアミノプリン、N^6－チオアルキルプリン、N^2－アルキルプリン、N^2－アルキル－６－チオプリン、チミン、シトシン、５－フルオロシトシン、５－メチルシトシン、６－アザシトシン、２－および／または４－メルカプトピリミジンを含む６－アザピリミジン、ウラシル、５－フルオロウラシルを含む５－ハロウラシル、C^5－アルキルピリミジン、C^5－ベンジルピリミジン、C^5－ハロピリミジン、C^5－ビニルピリミジン、C^5－アセチレンピリミジン、C^5－アシルピリミジン、C^5－ヒドロキシアルキルプリン、C^5－アミドピリミジン、C^5－シアノピリミジン、C^5－ヨードピリミジン、C^6－ヨード－ピリミジン、C^5－Ｂｒ－ビニルピリミジン、C^6－Ｂｒ－ビニルピリミジン、C^5－ニトロピリミジン、C^5－アミノ－ピリミジン、N^2－アルキルプリン、N^2－アルキル－６－チオプリン、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、およびピラゾロピリミジニルを含むが、これらに限定されない。プリン塩基には、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、２，６－ジアミノプリン、および６－クロロプリンを含むが、これらに限定されない。該塩基上の酸素および窒素官能基は、必要または所望に応じて保護され得る。好適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－ブチルジメチルシリル、およびｔ－ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基、およびアセチルおよびプロピオニル等のアシル基、メタンスルホニル、およびｐ－トルエンスルホニルを含む。

【００４２】

「互変異性」および「互変異性体」なる用語は、それらの一般的に認められている平易な意味を有する。

【００４３】

「薬学的に許容可能な塩又はプロドラッグ」なる用語は、ほ乳類への投与の際に活性化合物を提供する化合物の任意の薬学的に許容される形態（例えば、エステル、リン酸エステル、エステルの塩又は関連基）を記載するために明細書において使用される。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機又は有機塩基及び酸から得られるものを含む。薬学的に許容されるプロドラッグは、本発明の化合物を形成するために、宿主において代謝される、例えば加水分解又は酸化される化合物を意味する。プロドラッグは、活性化合物を生成するために、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、水酸化、脱水酸化、加水分解化、脱加水分解化、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化され得る化合物を含む。本発明の化合物はＨＩＶ、ＨＢＶ及びＨＣＶウイルスに対する抗ウイルス活性を含むか、又はそのような活性を示す化合物に代謝される。

【００４４】

化合物が安定な非毒性の酸又は塩基性塩を形成できるくらいに十分に酸性又は塩基性である場合には、薬学的に許容される塩としての化合物の投与は、好適であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する、酸との有機酸付加塩、例えば、トシレート、メタンスルホネート、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、α-ケトグルタル酸塩及びα-グリセロリン酸塩である。硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩を含む、好適な無機塩も形成することができる。

【００４５】
その代わりに、薬学的に許容される塩は、例えば、アミンのような著しく塩基性の化合物と好適な酸とを反応させることによって、生理学的に許容されるアニオンを与える。例えば、カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム又はリチウム）塩又はアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も作られ得る。
【００４６】
ここに記載される何れかの化合物は、活性、生物学的利用速度、安定性を増加させるか、又はそうでなければ、選択された化合物の性質を変えるために、プロドラッグとして投与され得る。幾つかのプロドラッグリガンドが知られている。
【００４７】
本明細書で用いる「宿主」なる用語は、限定されるものではないが、細胞株及び動物、及び好ましくはヒトを含む、ウイルスが複製できる単細胞又は多細胞の生物を意味する。あるいは、宿主は、複製又は機能が本発明の化合物によって改変され得る、ウイルスゲノムの一部を有し得る。宿主なる用語は、具体的には、感染された細胞、即ち、ウイルスゲノムの全て又は一部により感染された細胞、及び動物を意味する。
【００４８】
本発明の化合物は、広範囲の種々の経口投与形態及び担体に製剤化されてもよい。経口投与は錠剤、コーティング錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、溶液剤、乳剤、シロップ剤又は懸濁剤の形態を取りうる。他の投与経路の中では座薬投与によって投与される時、本発明の化合物は効果的である。投与の最も簡便な方法は、通常は、疾患の重篤度及び抗ウイルス性薬物療法に対する患者の応答によって調節できる一日量療法である。
【００４９】
本発明の化合物、並びに、薬学的に許容可能な塩は、一又は複数の通常の賦形剤、担体又は希釈剤と共に、医薬組成物および投薬単位の形態にされてもよい。医薬組成物および投薬単位の形態は、付加的な活性化合物があってもなくても、通常の割合の通常の成分から成ってもよく、投薬単位の形態は、使用される所望の一日量の範囲に比例した活性成分の任意の適切な有効量を含んでもよい。医薬組成物は、錠剤又は充填されたカプセル、半固形剤、粉剤、持続解放性配合物のような固形剤、又は懸濁剤、乳剤又は充填されたカプセル剤のような液剤を使用してもよく、又は直腸又は膣投与用の座薬の形態でもよい。典型的な調剤は約５％から約９５％の活性化合物（ｗ／ｗ）を含有する。「調剤」又は「用量形態」なる用語は、活性化合物の固体及び液体製剤の両方を含むことを意図するものであり、当業者は活性成分が所望の用量及び薬物動態学的パラメータによって異なる調剤として存在しうることを理解する。
【００５０】
本明細書で使用される「賦形剤」なる用語は、医薬組成物を調製するために使用される化合物を示し、一般に安全で、非毒性であり、及び生物学的でもその他望ましくないものでもなく、ヒトへの医薬用途に加えて獣医学的使用に許容可能である賦形剤を含む。本発明の化合物は単独で投与されてもよいが、通常、目的の投与経路及び標準的製薬実務に関して選択された一又は複数の適切な薬学的賦形剤、希釈剤又は担体と混合して投与される。
【００５１】
活性成分の「薬学的に許容可能な塩」形態は、初めに非塩の形態にない活性成分の所望の薬物動態学的特性を与えてもよく、体内での治療活性に関して活性成分の薬力学を更に高めさえしてもよい。本明細書で使用される化合物の「薬学的に許容可能な塩」なる語句は、薬学的に許容可能であって親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩は（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等のような無機酸と形成されるか、又はグリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、１，２－エタン－ジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、樟脳スルホン酸、ラウリル

硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、サリチル酸、ムコ酸等のような有機酸と形成される、酸添加塩又は（２）上に記載の無機酸の何れかの共役塩基、ここで共役塩基は、Na^{+}、K^{+}、Mg^{+2}、Ca^{+2}、$NHgR'''_{4-g+}$、ここでR'''はC_{1-3}アルキルであり、ｇは０、１、２、３、又は４から選択される番号である、から選択されるカチオン成分を含む、と形成される、塩基添加塩を含む。薬学的に許容可能な塩の全ての参考文献は、ここで定義する同じ酸付加塩の溶媒付加形態（溶媒和物）、水付加形態（水和物）、又は結晶形態（多形）を含むと理解されなければならない。

【００５２】

固体形態の調剤は、粉剤、錠剤、ピル、カプセル、座薬、及び分散粒剤を含む。固体担体は希釈剤、香味料、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤又はカプセル化材としても働きうる一又は複数の物質であってもよい。粉剤において、担体は、通常微粉化した活性成分との混合物である微粉化固体である。錠剤において、通常活性成分は、適切な割合で必要な結合能力を有する担体と混合され、所望の形と大きさに圧縮される。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバター、及びその類を含む。固体形態の製剤は、活性成分に加えて、着色剤、香料、安定剤、緩衝液、人工及び天然甘味料、分散剤、贈粘剤、可溶化剤等を含んでもよい。

【００５３】

液体製剤もまた、経口投与に適切であり、液体製剤は乳剤、シロップ剤、エリキシル剤及び水性懸濁剤を含む。これらは、使用の直前に液体形態製剤に変換することを目的とする固体形態製剤を含む。乳剤は溶液中、例えば水性プロピレングリコール溶液中で調製されてもよく、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン又はアラビアゴムのような乳化剤を含んでもよい。水性懸濁剤は、微粉化された活性成分を、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボシメチルセルロースナトリウム及びその他のよく知られた懸濁剤のような粘ちょう物質と共に、水中に分散させることによって調製されうる。

【００５４】

本発明の化合物は座薬として投与されるように製剤化されてよい。脂肪酸グリセリド又はカカオバターのような低融点ワックスは最初に融解され、活性生物は例えば撹拌によって均一に分散させる。融解した均一な混合物は、その後都合のよい大きさの型に注がれ、冷却させて凝固させる。

【００５５】

本発明の化合物は膣投与のために調製されてもよい。活性成分に加えて、当分野で知られている担体を含む、膣坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡又はスプレーが適している。

【００５６】

製剤担体、希釈剤及び賦形剤を伴う適切な製剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin編, Mack Publishing Company, 第１９版, Easton, Pennsylvaniaに記載されており、出典明示によりここに援用される。製薬学の熟練した科学者は、本発明の化合物を不安定化させることなしに、又は治療活性を落とすことなしに、特定の投与経路用の多数の製剤を提供するために、本願明細書の教示の範囲内で製剤を変えてもよい。

【００５７】

水又はその他のベヒクルへの溶解性を向上させるための本発明の化合物の修飾は、例えば、マイナーな修飾（例えば、塩型の製剤）により容易に達成され得、十分に当該分野の通常の技術の範囲内にある。患者における有効作用の最大化のために本発明の化合物の薬物動態を管理するために、投与経路及び特定化合物の投与計画を変えることも、また十分に当該分野の通常の技術の範囲内にある。

【００５８】

「医薬」なる用語は、それを必要とする患者の治療及び／又は予防法に使用される物質

を意味し、ここで、物質は、限定されるものではないが、式１の化合物を含む、組成物、製剤、投与形態等を含む。ここで開示される抗ウイルス条件の何れかの治療のための医薬の製造において、式１で表される化合物の使用は、本発明の態様の何れかにおいて、単独又は本発明の他の化合物と組み合わせて考慮される化合物の何れかであり得る、と考慮される。

【００５９】

「検体」なる用語はほ乳類を意味し、限定されるものではないが、ネコ、ブタ、ヒツジ、ニワトリ、シチメンチョウ、バッファロー、ラマ、ダチョウ、イヌ、ネコ、及びヒトを含み、好ましくは、検体はヒトである。

【００６０】

ここで使用される「治療的有効投与量」なる用語は、一患者において疾患の症状を軽減するために必要とされる量を意味する。用量は各々の特定の場合において、個々の要求に応じて調整される。その用量は、治療される疾患の重篤度、患者の年齢及び通常の健康状態、治療する患者が用いる他の医薬、投与の経路と形態、及び携わっている医療担当者の好みと経験のような多数の要因に依存する幅広い制限の範囲内で変化し得る。経口投与の場合、単独療法及び／又は併用療法において、０．２５、０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、及び９．５ｇの一日量が適当であるべきである。好ましい一日量は約０．５と約７．５ｇ／日の間であり、より好ましくは約１．５と約６．０ｇ／日の間である。通常、治療は、迅速にウイルスを減らし除外するために大量の初回「負荷用量」で開始され、続いて感染の再発を防ぐために十分なレベルに用量を減らす。ここに記載された疾患の治療における当業者は、過度の実験なしに個人の知識、経験及び本願の開示によって、所定の疾患および患者のための、本発明の化合物の治療的有効投与量を確かめることができる。

【００６１】

ＨＢＶ及びＨＣＶ治療の治療効果は、血清タンパク質のようなタンパク質レベル（例えば、アルブミン、凝固因子、アルカリホスファターゼ、アミノ転移酵素（例えば、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ）、５’－ヌクレオシダーゼ、Ｃ－グルタミニルトランスペプチダーゼ等)、ビリルビンの合成、コレステロールの合成、及び胆汁酸の合成を含む肝臓機能の試験から確かめることができるがこれに限定されるものではなく、糖代謝、アミノ酸及びアンモニア代謝を含む肝臓の代謝機能の試験から確かめることができるがこれに限定されるものではない。あるいは、治療の有効性はＨＢＶ又はＨＣＶ-ＲＮＡの測定によって監視してもよい。これらの試験の結果により、用量は最適化される。ＨＩＶについては、ＨＩＶ感染の治療効果は、血漿サンプルのＨＩＶ－ＲＮＡレベルを測定すること及びＣＤ４細胞のレベルを測定することにより確かめ得る。

【００６２】

開示された化合物又はその薬学的に許容される誘導体もしくは塩、あるいはこれらの化合物を含む薬学的に許容される製剤は、ＨＩＶ感染症及び他の関連する症状、例えば、ＡＩＤＳ－関連複合体（ＡＲＣ）、持続性全身性リンパ節腫（ＰＧＬ）、ＡＩＤＳ－関連神経的症状、抗－ＨＩＶ抗体陽性及びＨＩＶ－陽性症状、カポジ肉腫、血小板減少紫斑病及び日和見感染症、の予防及び治療に有用である。加えて、これらの化合物又は製剤は、抗－ＨＩＶ抗体又はＨＩＶ－抗原陽性の個体、又はＨＩＶに曝露されたことのある個体の臨床的疾患の進行を抑制し又は遅らせるために予防的に使用できる。

【００６３】

本発明の別の実施態様は式１で表される化合物の治療的有効量及び他の抗ウイルス剤の治療的有効量の投与を含み；ここで投与は、同時又は交互又は連続的である。交互（又は連続的）投与間の時間は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、及び２３時間の幾つかの下位範囲を含む、１から２４時間の範囲であり得る。

【００６４】

別の抗ウイルス剤は限定されるものではないがインターフェロン－α、インターフェロン－Ｂ、ペグ化インターフェロンα、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、他のヌクレオシドＨＩＶ、ＨＢＶ又はＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＩＶ、ＨＢＶ、又はＨＣＶ非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ＨＩＶ、ＨＢＶ、又はＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＩＶ、ＨＢＶ、又はＨＣＶヘリカーゼ阻害剤又はＨＩＶ、ＨＢＶ、又はＨＣＶ融合阻害剤である。活性化合物又はその誘導体又は塩が他の抗ウイルス剤と組み合わせて投与される場合、活性は親化合物を超えて増加し得る。治療が併用治療の場合、そのような投与は、そのヌクレオシド誘導体に関して、同時又は連続的であり得る。ここで使用される「併用投与」は従って同時又は異なる時間における医薬の投与を含む。２又はそれ以上の医薬の同時投与は、２又はそれ以上の活性材料を含む単一の製剤又は単一の活性医薬の２回又はそれ以上の投与形態である実質的な同時投与により達成され得る。

【００６５】

ＨＩＶ感染治療のための他の実施態様では、活性化合物又はそのプロドラッグ又は薬学的に許容可能な塩は、他の抗ウイルス剤、例えば、他の活性抗ＨＩＶ剤、限定されるものではないが、上記の組成物、下記又は当該分野で既知の他のものと組み合わせて、又は交互に投与され得る。一般的に、併用治療において、２個又はそれ以上の医薬の有効量が一緒に投与され、それに対し、交互治療においては、それぞれの医薬の有効量が連続的に投与去れる。投与量は、当業者に知られている他の因子だけでなく、吸収、非活性化、及び排出速度に依存する。投与量はまた危篤な症状がが緩和されると共に変化することに注意されたい。幾らかの特定の患者において、特別の投与形態及び計画は、個人の必要性及び投与又は組成物の投与を監督する人の専門的な判断に従って経時的に調整すべきであることを、更に理解されたい。

【００６６】

ここで開示される化合物と組み合わせて使用され得る抗ウイルス剤の非限定的な例は以下を含む：インビラーゼ（登録商標）、フォートベイス（登録商標）、ノービア（登録商標）、クリキシバン（登録商標）、ビラセプト（登録商標）、アジェネレース（登録商標）、カレトラ（登録商標）、レトロビル（登録商標）、エピビル（登録商標）、コンビビル（登録商標）、トリアジビル（登録商標）、ザイアジェン（登録商標）、ハイビッド（登録商標）、ヴァイデックス（登録商標）、ダイデックス（登録商標）ＥＣ、ゼリット（登録商標）、ビリアード（登録商標）、コビンシル（商標）、ビラミューン（登録商標）、レスクリプター（登録商標）、サスティバ（登録商標）、ドロキシア（登録商標）、フューゼオン（登録商標）、アタザナビル（登録商標）、プロリュウキン（登録商標）、レミューン（登録商標）、プロクリット（登録商標）、ダルナビル（登録商標）、及びセロスティム（登録商標）。

【００６７】

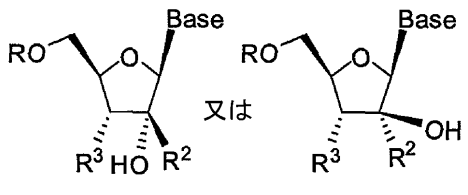
実験結果

ここの引用文献は、既存の症状の治療だけでなく、予防に及ぶ治療に関すると理解される。更に、ウイルス感染の「治療」なる用語は、ここで使用される場合、ウイルス感染に関連するか又は媒介される病気又は症状、又はその臨床症状の治療又は予防

別の実際態様は、Ａ又はＡ’で表される化合物の調製の工程、該工程から得られる化合物Ａ又はＡ’、及び該工程から得られるＡまたはＡ’を含む組成物

［該工程は、

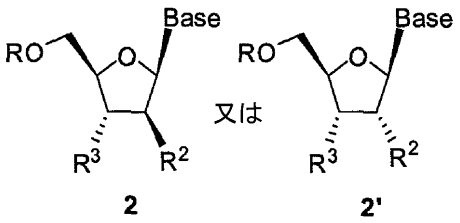
（１）１又は１’



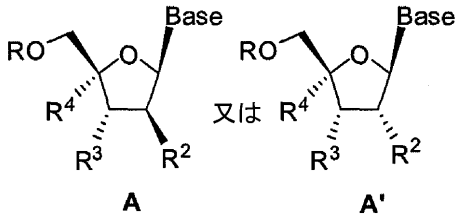
1 1'

で表される化合物の２’－Ｃの位置をデオキシ化し、

２又は２’



で表される化合物を得、
（２）Ａ又はＡ’



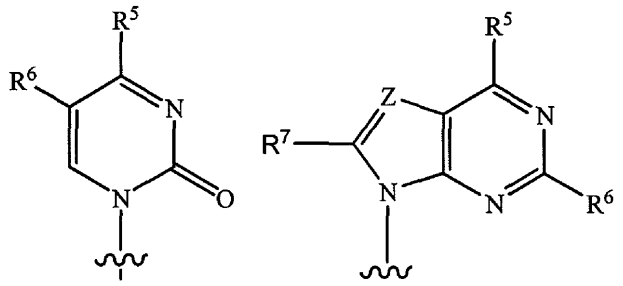
で表される化合物を得るために、２又は２’で表される化合物を誘導体化することを含み、
ここで、構造１、１’、２、２’、Ａ、及びＡ’について、
（ａ）R^2は独立して、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、Ｆ、ＣＮ；アミノ、ヒドロキシ又は１から３個のフッ素原子で置換されていてもよい、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、又はC_{1-4}アルキル；であり；
（ｂ）ＲはＨ、５’－モノリン酸、５’，３’－サイクリックリン酸、二リン酸、三リン酸、又は安定化リン酸プロドラッグを含むリン酸、安定化Ｈ－リン酸を含むＨ－リン酸、置換されていてもよいフェニル及び低級アシルを含むアシル、低級アルキルを含むアルキル、Ｏ－置換カルボキシアルキルアミノ又はそのペプチド誘導体、フェニル基が置換されていてもよい、メタンスルホン酸及びベンジルを含むアルキル又はアリールアルキルスルホン酸を含むスルホン酸エステル、リン脂質を含む脂質、Ｌ又はＤ－アミノ酸、炭水化物、ペプチド、コレステロール、又はインビボで投与されるその他の薬学的に許容可能な脱離基であり；
（ｃ）R^3は独立してＯＨ、Ｈ、C_{1-4}アルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ビニル、N_3、ＣＮ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ、NO_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルキニル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、Ｏ（C_{1-10}アシル）、Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＨ、Ｓ（C_{1-4}アシル）、Ｓ（C_{1-4}アルキル）、Ｓ（C_{2-4}アルキニル）、Ｓ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＯ（C_{1-4}アシル）、ＳＯ（C_{1-4}アルキル）、ＳＯ（C_{2-4}アルキニル）、ＳＯ（C_{2-4}アルケニル）、SO_2（C_{1-4}アシル）、ＳＯ２（C_{1-4}アルキル）、SO_2（C_{2-4}アルキニル）、SO_2（C_{2-4}アルケニル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アシル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（C_{2-4}アルケニル）、NH_2、ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、ＮＨ（C_{2-4}アルケニル）、ＮＨ（C_{2-4}アルキニル）、ＮＨ（C_{1-4}アシル）、Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、Ｎ（C_{1-18}アシル）$_2$、ここで、アルキル、アルキニル、アルケニル及びビニルは、ＣＮ、１から３個のハロゲン（Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉ）、NO_2、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルキニル）、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、Ｏ（C_{1-4}アシル）、Ｏ（C_{1-4}アルキル）、Ｏ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＨ、Ｓ（C_{1-4}アシル）、Ｓ（C_{1-4}アルキル）、Ｓ（C_{2-4}アルキニル）、Ｓ（C_{2-4}アルケニル）、ＳＯ（C_{1-4}アシル）、ＳＯ（C_{1-4}アルキル）、ＳＯ（C_{2-4}アルキニル）、ＳＯ（C_{2-4}アルケニル）、SO_2（C_{1-4}アシル）、SO_2（Ｃ１－４アルキル）、SO_2

（Ｃ２－４アルキニル）、ＳＯ$_2$（Ｃ$_{2-4}$アルケニル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-4}$アシル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、ＯＳ（Ｏ）$_2$（Ｃ$_{2-4}$アルケニル）、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、ＮＨ（Ｃ$_{2-4}$アルケニル）、ＮＨ（Ｃ$_{2-4}$アルキニル）、ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アシル）、Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アシル）$_2$、Ｎ$_3$で置換されていてもよく；

（ｄ）Ｒ^{4}は独立してＨ、低級アルキル、ＣＮ、ビニル、Ｏ－（低級アルキル）、ヒドロキシル低級アルキル、すなわち、－（ＣＨ$_2$）$_p$ＯＨ、ここで、ｐは１から６であり、ヒドロキシルメチル（ＣＨ$_2$ＯＨ）を含み、ＣＨ$_2$Ｆ、Ｎ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＮ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、エチニルアルキン（置換されていてもよい）、又はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを含むハロゲン、アルケニル、アルキニル、Ｂｒ－ビニル、ヒドロキシ、Ｏ－アルケニル、ＮＯ$_2$、アミノ、低級アルキルアミノ、又はジ（低級アルキル）アミノであり；

（ｅ）Ｒ及びＲ^{3}は一緒になって、その安定化プロドラッグを含む、５’，３’－サイクリックリン酸を形成してもよく；

（ｆ）Ｂａｓｅは、以下の構造で表される、天然に存在するまたは修飾されたプリンまたはピリミジン塩基であり：



a **b**

ａ及びｂについて

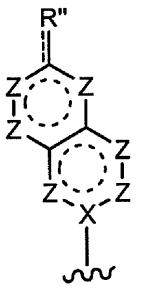
ＺはＮ又はＣＲ^{8}であり；

Ｒ^5、Ｒ^6、及びＲ^{7}は独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、ＯＲ’、ＳＨ、ＳＲ’、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ’、ＮＲ’$_2$（２個のＲ’は飽和又は不飽和環、又は飽和又は不飽和複素環であってもよい）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の低級アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルケニル、Ｃ≡ＣＨのようなＣ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルキニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$の低級アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルコキシ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨＲ’、ＣＯＮＲ’$_2$、ＣＨ＝ＣＨＣＯ$_2$Ｈ、又はＣＨ＝ＣＨＣＯ$_2$Ｒ’、ここで、Ｒ’は置換されていてもよいアルキルであり、限定されるものではないが、置換されていてもよいＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいＣ$_1$－$_{10}$アルキル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$のアルキニル、置換されていてもよいＣ$_2$－Ｃ$_6$の低級アルケニル、又は、限定されるものではないが、Ｃ（Ｏ）アルキル、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－$_{20}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－$_{10}$アルキル）、又はＣ（Ｏ）（低級アルキル）を含む、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル－アリールオキシ、ヘテロアリール、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル－ヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいアミノＣ$_1$－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいフッ化Ｃ$_1$－$_{20}$アルキルを含み；

Ｒ^{8}は独立してＨ、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉを含む）、ＯＨ、ＯＲ’、ＳＨ、ＳＲ’、ＮＨ２、ＮＨＲ’、ＮＲ’$_2$（２個のＲ’は、飽和又は不飽和環、又は飽和又は不飽

和複素環を形成し得る）、NO_2、C_1－C_6の低級アルキル、C_1－C_6のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキル、C_2－C_6の低級アルケニル、C_2－C_6のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルケニル、C_2－C_6の低級アルキニル、C_2－C_6のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルキニル、C_1－C_6の低級アルコキシ、C_1－C_6のハロゲン化（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）低級アルコキシ、CO_2H、CO_2R'、$CONH_2$、$CONHR'$、$CONR'_2$、CH＝CHCO_2H、又はCH＝CHCO_2R'であり、ここで、Ｒ’は置換されていてもよいアルキルであり、限定されるものではないが、置換されていてもよいC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいC_1－$_{10}$アルキル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、C_2－C_6の置換されていてもよいアルキニル、C_2－C_6の置換されていてもよい低級アルケニル、又は置換されていてもよいアシル、これは、限定されるものではないが、Ｃ（Ｏ）アルキル、Ｃ（Ｏ）（C_1－$_{20}$アルキル）、Ｃ（Ｏ）（C_1－$_{10}$アルキル）、又はＣ（Ｏ）（低級アルキル）を含み、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいC_1－C_4アルキル－アリールオキシ、ヘテロアリール、置換されていてもよいC_1－C_4アルキル－ヘテロアリール、置換されていてもよいアルコキシC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいアミノC_1－$_{20}$アルキル、置換されていてもよいフッ化C_1－$_{20}$アルキルを含む、で表される、天然又は修飾プリン又はピリミジン塩基であるか；又は

Ｂａｓｅは式ｃ



ｃ

からなる群から選択されてもよく、

ここで構造ｃにおいて、

Ｚがパイ結合（二重結合）に参加している場合、Ｚは独立してＮ又はＣ－Ｇから選択されるか；又は、Ｚがパイ結合（二重結合）に参加していない場合は、Ｚは独立してＯ、Ｓ、Ｓｅ、ＮＲ、ＮＯＲ、NNR_2、ＣＯ、ＣＳ、ＣＮＲ、ＳＯ、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＳｅＯ、Ｓｅ（Ｏ）$_2$、又はＣ（Ｇ）$_2$から選択され；

それぞれのＧはＨ、ハロゲン、ＯＲ、ＳＲ、NR_2、ＮＲＯＲ、N_3、ＣＯＯＲ、ＣＮ、$CONR_2$、Ｃ（Ｓ）NR_2、Ｃ（＝ＮＲ）NR_2、及びＲからなる群から独立して選択され；ここで任意の２個の隣接したＺは、いずれもＯ、Ｓ、及びＳｅから選択されないか、又はいずれもＣＯ、ＣＳ、ＣＮＮＲ、ＳＯ、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＳｅＯ及びＳｅ（Ｏ）$_2$から選択されず；

ここで、Ｘがパイ結合（二重結合）に参加している場合、ＸはＣであるか；又はＸがパイ結合（二重結合）に参加していない場合、ＸはＣＲ又はＮであり；

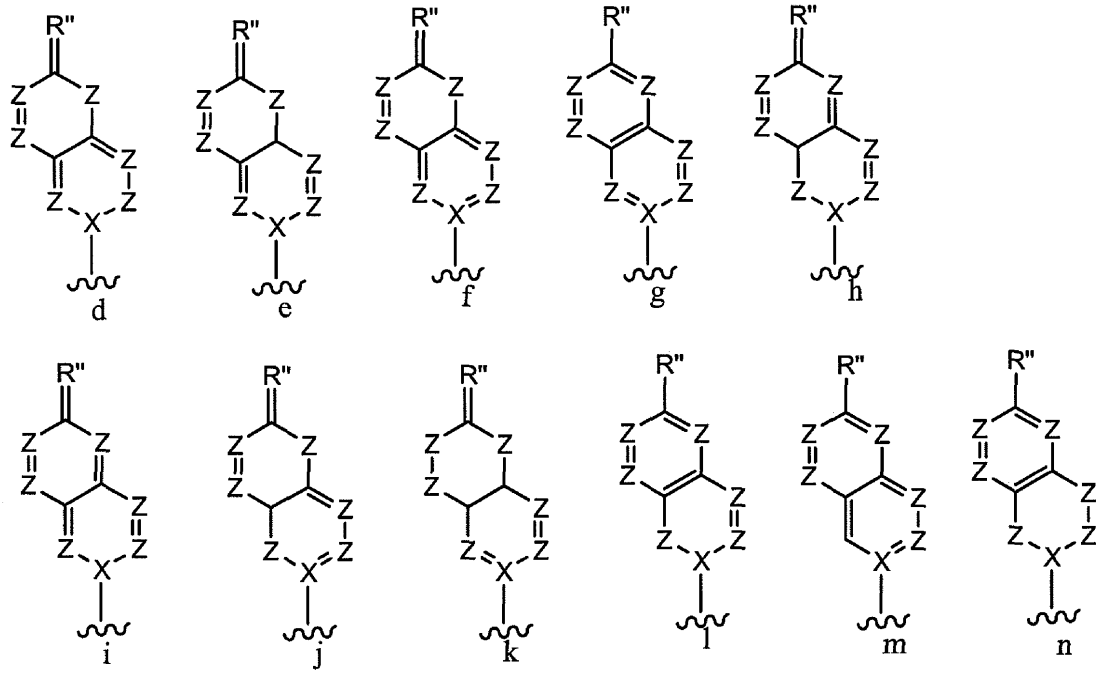
ここで、Ｒ’’がパイ結合（二重結合）に参加している場合、Ｒ’’はＯ、Ｓ、Ｓｅ、ＮＲ、ＮＯＲ又はNNR_2であるか；又はＲ’’がパイ結合（二重結合）に参加していない場合、Ｒ’’はＯＲ、ＳＲ、Ｆ、Ｃｌ、Ｒ、又はＳｅＲであり；及び

破線（－－－）は可能なパイ又は二重結合を示し；

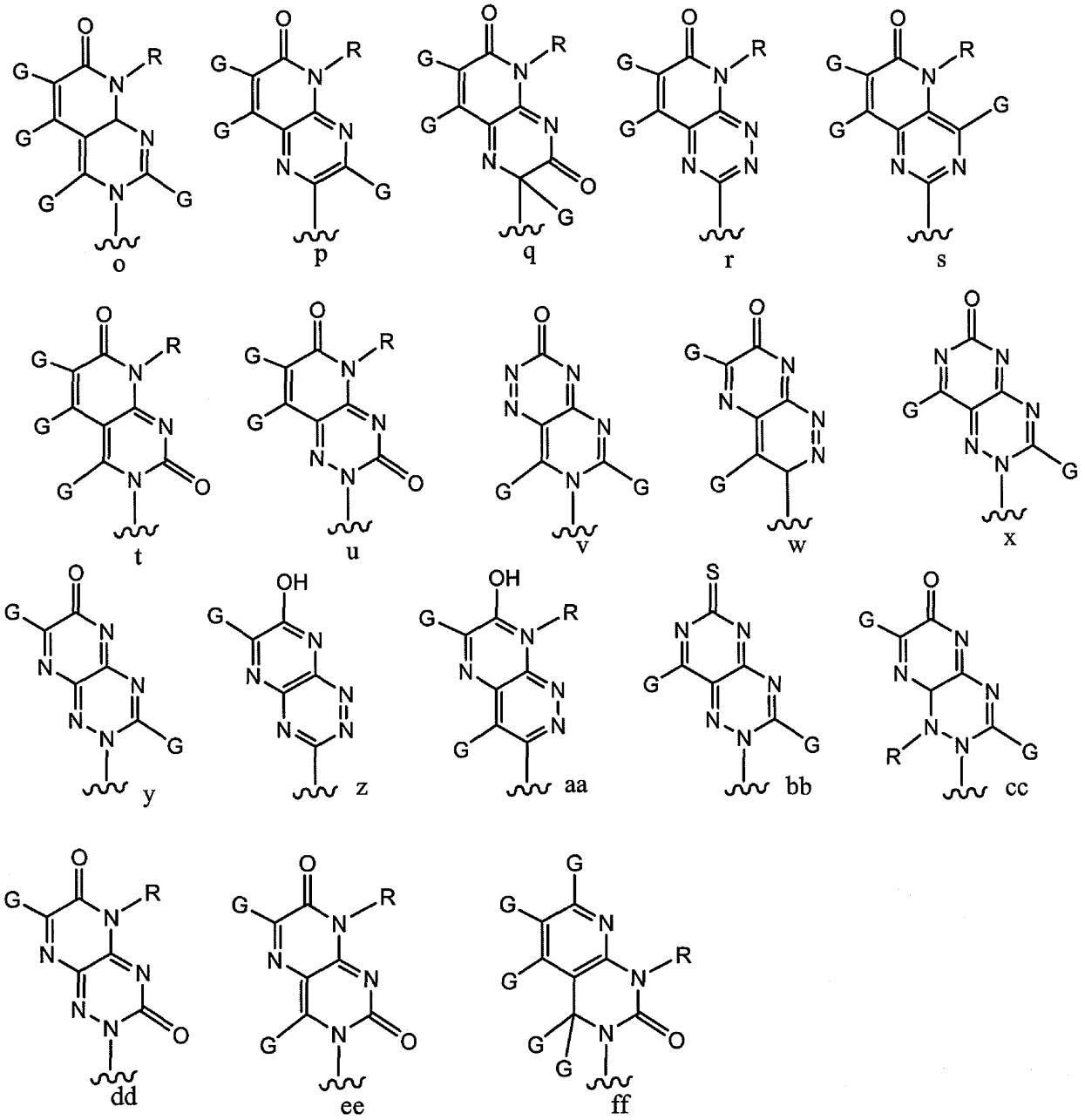
それぞれのＲは独立してＨ、CF_3、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテ

ロシクリル、及び置換されていてもよいアリールアルキルからなる群から選択されるか；
又は

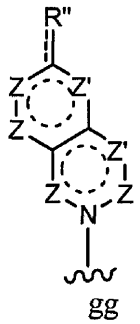
Ｂａｓｅはｄ－ｎの構造



からなる群から選択される構造であってもよく、
ここで、Ｚ、Ｘ、及びＲ’’は構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｏ－ｆｆの構造

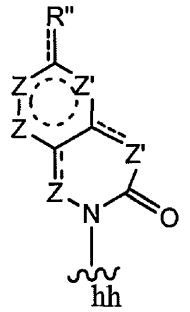


からなる群から選択される構造であってもよく、
ここで、Ｇ及びＲは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｇｇの構造

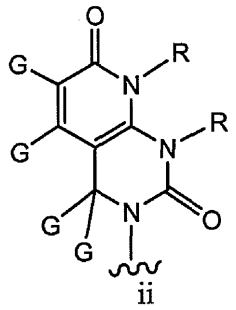


であってもよく、
ここで、それぞれのＺ’は独立してＮ（パイ結合に参加している場合）又はＮＲ（パイ結

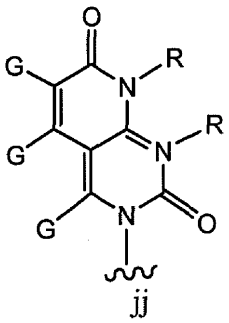
合に参加していない場合）及びＲ’’、Ｒ、及びＺは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｈｈの構造



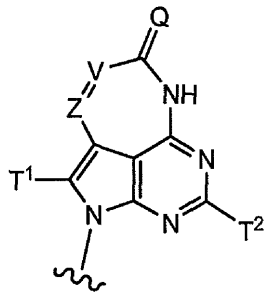
であってもよく、
ここで、それぞれのＺ’は独立してＮ（パイ結合に参加している場合）又はＮＲ（パイ結合に参加していない場合）、及びそれぞれのＺは独立してＣＧ（パイ結合に参加している場合）又は＞Ｃ（Ｇ）２（パイ結合に参加していない場合）、ここでＲ’’及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｉｉの構造



であってもよく、
ここでＲ及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；
Ｂａｓｅはｊｊの構造

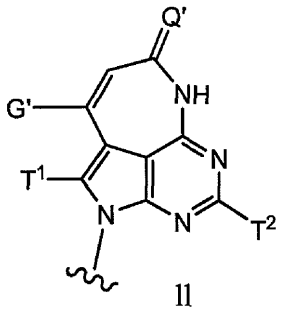


であってもよく、
ここでＲ及びＧは構造ｃにおいて定義された通りであり；又は
Ｂａｓｅはｋｋの構造



kk

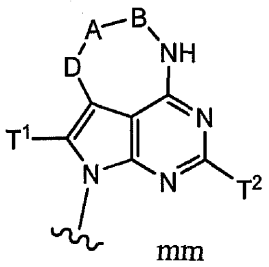
であってもよく、
ここで構造ｋｋにおいて、
Ｒは水素及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群から選択され；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_{2}$からなる群から選択され；
Ｑは存在しないか又はＯ、Ｓ、及びＮＨからなる群から選択され、但し、Ｑが存在しない場合は、Ｖ及びＮＨは共にＣＨ$_{2}$基に結合し；
ＶはＮ及びＣ－Ｇからなる群から選択され；
ＺはＮ及びＣ－Ｇ’からなる群から選択され；
Ｇ及びＧ’は独立して水素、アミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、アルコキシアミノ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、ＨＲ’ＮＣＨＲ’’Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシアミノ及びヒドラジノからなる群から選択され、ここで、Ｒ’は水素で、Ｒ’’はアミノ酸の側鎖であるか又はＲ’及びＲ’’はそれぞれの基に結合しているそれぞれ窒素及び炭素と一緒になってピロリジニル基を形成し；
但し、Ｖ及びＺは同一ではなく；
但し、ＶがＣ－Ｈの場合は、ＺはＮであり；
Ｔ^{1}及びＴ^{2}は独立して水素、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$－チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、及びハロゲンであり；及び
それぞれのＷ、Ｗ^{1}、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択されるか；又は
Ｂａｓｅはｌｌの構造



ll

であってもよく、
ここで構造ｌｌにおいて、
ＲはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｑ’はＮＨ、Ｏ、及びＳからなる群から選択され；
Ｇ’はアミノ、アミノカルボニル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アシルアミノ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ２、アルコキシアミノ、アミノカルボニルアミノ、オキシカルボニルアミノ、ＨＲ’ＮＣＨＲ’’Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシアミ

ノ、及びヒドラジノからなる群から選択され、ここで、Ｒ’は水素で、Ｒ’’はアミノ酸の側鎖であるか又はＲ’及びＲ’’はそれぞれの基に結合しているそれぞれ窒素及び炭素と一緒になってピロリジニル基を形成し；Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_2$からなる群から選択され；それぞれのＷ、Ｗ^1、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択されるか；又は
Ｂａｓｅはｍｍの構造



mm

であってもよく、
ここで構造ｍｍにおいて、
Ｑは構造ｋｋにおいて定義された通りであり、
Ａ及びＢは独立してＣ＝Ｑ、ＮＨ、及び１から２個のハロゲン基で置換されていてもよいメチレン、但し、Ａ及びＢは共にＮＨではなく；
ＤはＮＨであるか、又は－Ｄ－Ａ－Ｂ－が一緒になって、－Ｎ＝ＣＨ－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｑ）－ＣＨ２－（Ｃ＝Ｑ）－、－（Ｃ＝Ｑ）－ＮＨ－（Ｃ＝Ｑ）－、－（ＣＸ’）＝（ＣＸ’）－（Ｃ＝Ｑ）－、又は－ＣＨ＝ＣＨ－ＮＨ－基、ここでＸ’はハロゲン、を形成し；
それぞれのＱは独立してＯ、Ｓ、及びＮＨからなる群から選択され；Ｒは水素及びＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルからなる群から選択され；
Ｘは水素、ハロゲン、及びＯＷ^{2}からなる群から選択され；
Ｔ^{1}及びＴ^{2}は独立して水素、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$－チオアルコキシ、アミノ、置換アミノ、及びハロゲンであり；
Ｙは単結合、Ｏ、及びＣＨ$_2$からなる群から選択され；それぞれのＷ、Ｗ^1、及びＷ^{2}は独立して水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びプロドラッグ基からなる群から選択される］
及びその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、互変異性体の薬学的に許容可能な塩、塩（酸又は塩基を添加した塩）、水和物、溶媒和物、その結晶形態に関し、一又は複数の抗ウイルス、抗菌、又は抗増殖剤と組み合わせられてもよい。

【００６８】

実施例の方法に限定しないように、以下の例示的な実施態様は、開示及び請求された化合物を調製及び使用する方法に関する情報を伝えることを意図する。

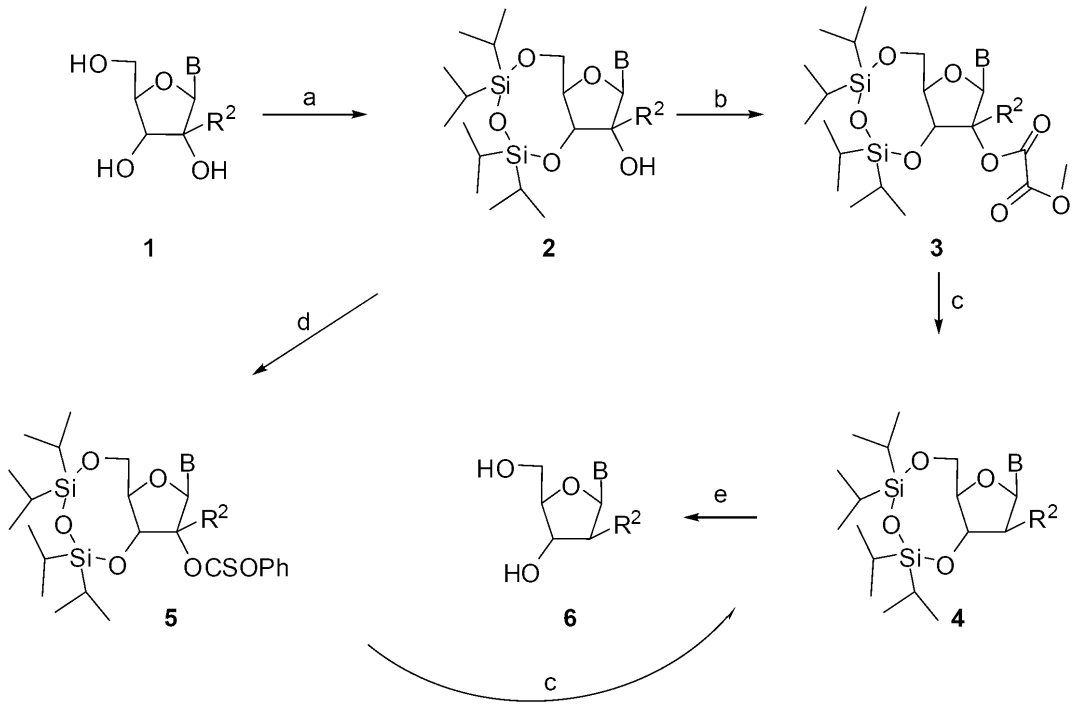
【００６９】

化合物調製

２’－（Ｒ）－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシヌクレオシドの一般的な調製

２’－置換－２’－デオキシヌクレオシドの調製は、下のスキーム１に示される。化合物１をＴＩＰＤＳＣｌで処理し、得られた中間体をモノ－メチルオキサリルクロリドと反応させることにより、化合物３を得る。３をＡＩＢＮ／ｎ－ＢｕＳｎ$_3$Ｈで処理し、ＴＢＡＦで脱シリル化することにより、２’－置換－２’－デオキシヌクレオシド６を得る。中間体４はまた２をＰｈＯＣＳＣｌで処理することにより調製することができ、続いて、３から４を得るために、還元的デオキシ化する。Ｂ及びＲ^2’は上で定義した通りである。

スキーム 1



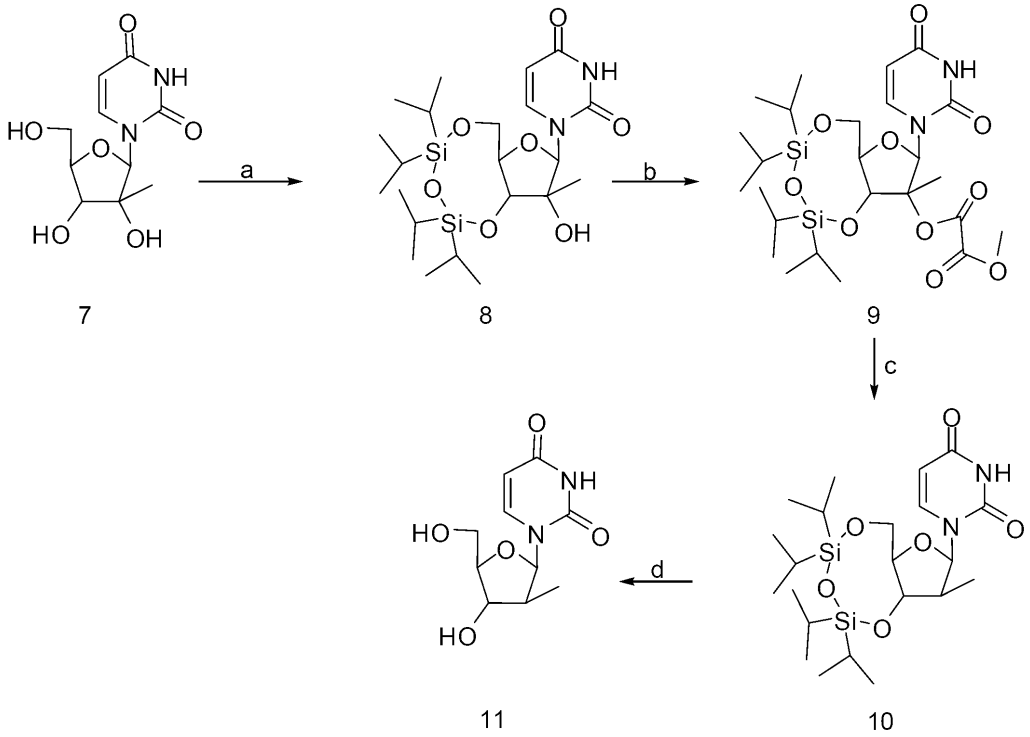
条件： a）ＴＩＰＤＳＣｌ／イミダゾール；b）モノ-メチルオキサリルクロライド；c）ＡＩＢＮ／ｎ-Bu_3SnH；d）ＰｈＯＣＳＣｌ／ＤＭＡＰ；ｅ）ＴＢＡＦ

【００７０】

２’－（Ｒ）－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシウリジンの調製

２’－置換－２’－デオキシヌクレオシドの調製の上記の一般的な方法が、２－（Ｒ）－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシウリジンの合成のためのスキーム２に例示される。２’－Ｃ－メチル－ウリジンをピリジン中又はイミダゾールの存在下、ＴＩＰＤＳＣｌで処理し、得られた中間体８をモノ－メチルオキサリルクロリドと反応させることにより、化合物９を良好な収率で得た。９をＡＩＢＮ／ｎ－Bu_3SnHで処理し１０を得ることにより、９をデオキシ化し、脱保護して２’－（Ｒ）－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシウリジン（１１）を得た。

スキーム 2



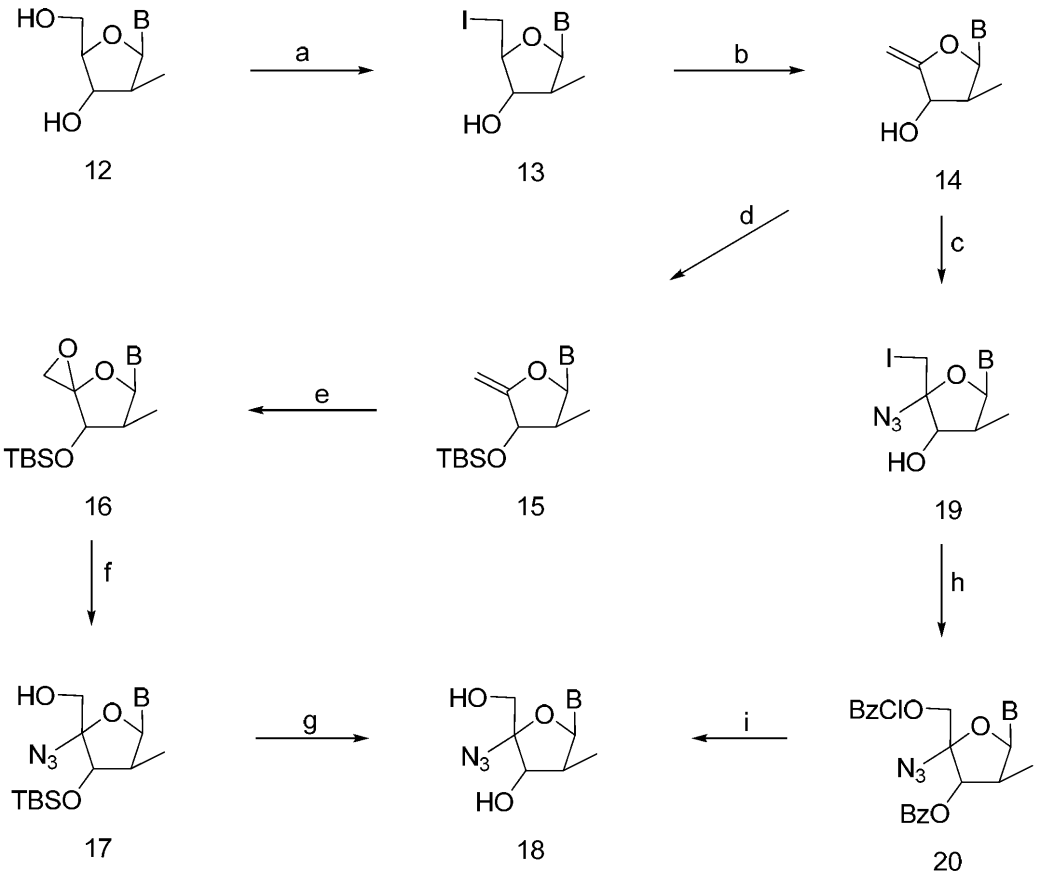
条件： a）ＴＩＰＤＳＣｌ／イミダゾール；b）モノ-メチルオキサリルクロライド；c）ＡＩＢＮ／n-Bu_3SnH；d）ＴＢＡＦ

【００７１】

２’－（Ｒ）－４’－アジド－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシヌクレオシドの一般的な調製

２’－（Ｒ）－４’－アジド－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシヌクレオシドの一般的な合成をスキーム３に示す。化合物１２をトリフェニルホスフィンの存在下でヨウ素で処理し、次いで、ＮａＯＭｅ又はＤＢＵ等のような塩基の存在下で脱離し、４’－メチレン－ヌクレオシド１４を得る。イミダゾールの存在下、ＴＢＳＣｌで処理することにより、１４の３’－ＯＨを保護し、化合物１５を得る。１５をエポキシ化し、次いでエポキシドを$SnCl_4$の存在下、$TMSN_3$で処理することにより、開環し、ＴＢＡＦで１７を脱保護した後に４’－アジド－ヌクレオシド１８をまた得る。化合物１８はまた１４のアジドヨウド化により調製し得る。１４をＩＣｌ及びNaN_3で処理し、４’－アジド－５’－ヨード－ヌクレオシド１９を良好な収率で得る。ＢｚＣｌで３’－ＯＨを保護し、次いで、ｍ－クロロ安息香酸の存在下、ｍ－クロロ過安息香酸で５’－ヨードを酸化し、保護されたヌクレオシド２０を得る。２０を脱保護し、４’－アジド－ヌクレオシド１８をまた得る。

スキーム 3



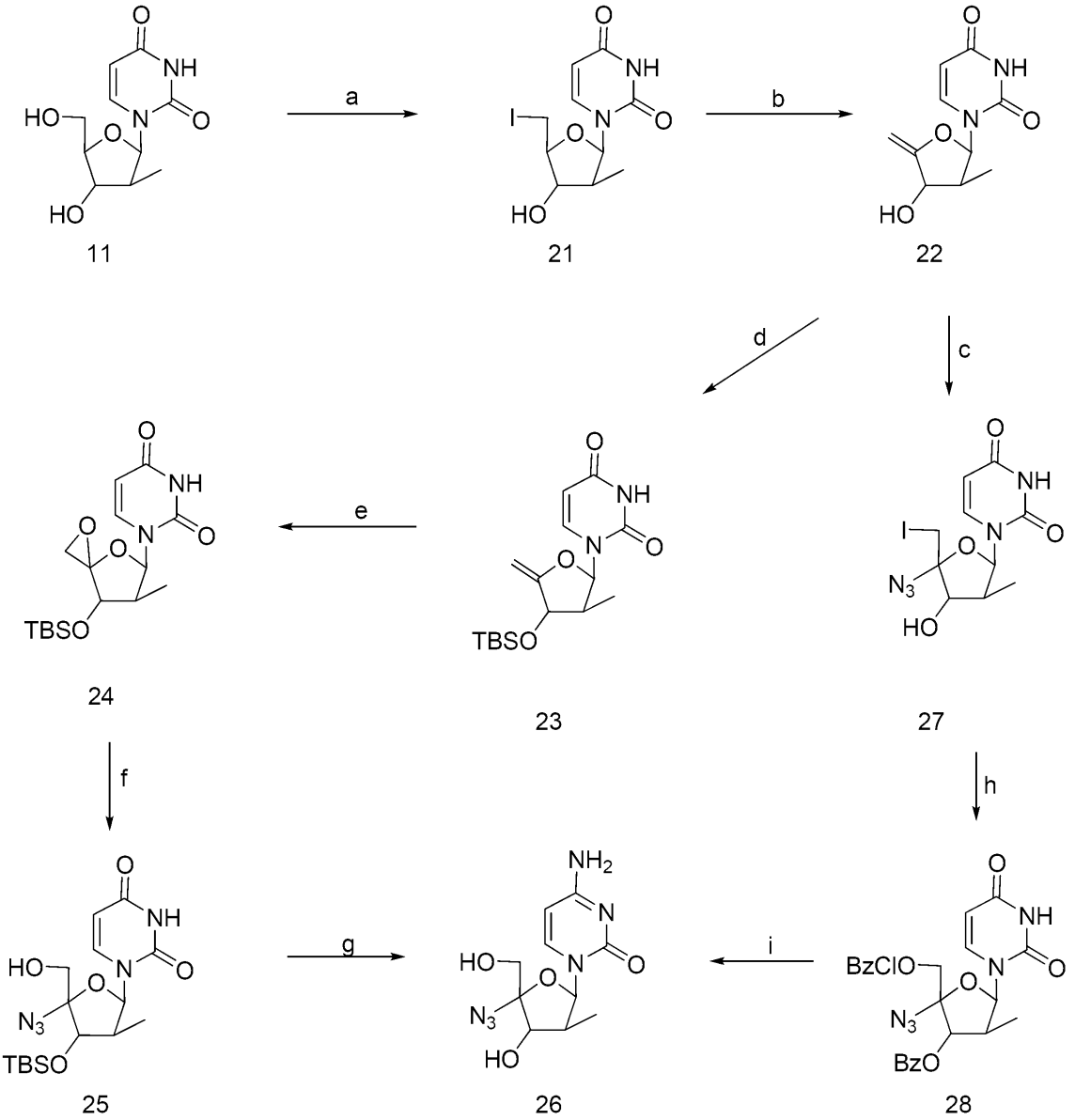
条件： a）I_2／Ph_3P；b）NaOMe又はDBU；c）ICl／NaN_3；d）TBSCl；e）DMDO／アセトン；f）$TMSN_3$／$SnCl_4$；g）TBAF；h）1．BzCl；2．MCPBA／MCBA；i）NH_3

【００７２】

２’－（Ｒ）－４’－アジド－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシシチジンの調製（スキーム４）

スキーム４は２’－（Ｒ）－４’－アジド－２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシシチジンの調製を示す。化合物１１をトリフェニルホスフィンの存在下、ヨウ素で処理し、次いで、メタノール中、ナトリウムメトキシドで触媒される脱離により、化合物２２を良好な収率で得た。２２をIN_3と反応させ、中間体２７を得た。２７の３’－ＯＨをＢｚＣｌで処理し、２７の３’－ＯＨを保護し、ｍＣＢＡの存在下でｍＣＰＢＡを用いて５’－ヨウ素を酸化し、保護されたウリジンアナログ２８を得た。標的ヌクレオシドの２６は、２８をＤＭＡＰの存在下で塩化トリイソプロピルベンゼンスルホン酸、次いで、水酸化アンモニウム、続いてメタノール性アンモニアで処理することにより調製した。化合物２６はまた、２３をＤＭＤＯ／アセトンで処理し、次いで$SnCl_4$の存在下、$TMSN_3$を用いて開環し、ウリジンアナログをシチジン誘導体に変換することにより、エポキシド中間体２４を経て調製し得る。

スキーム 4

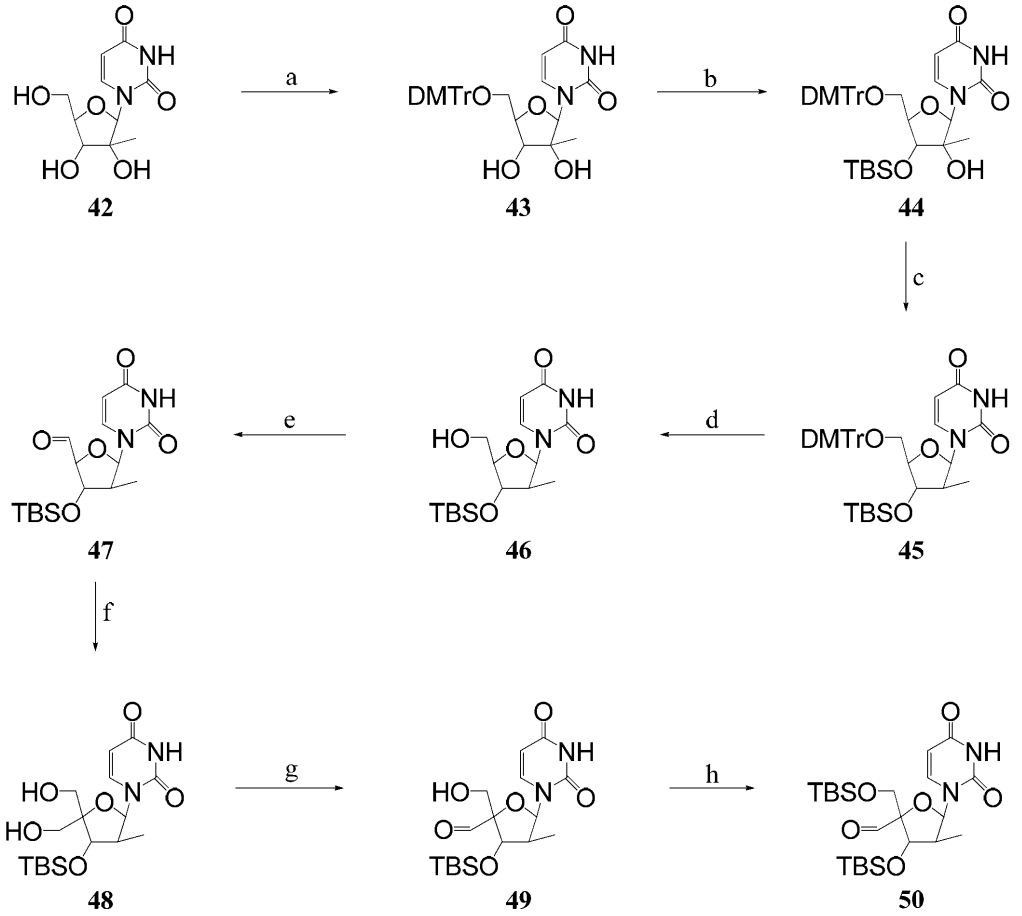


【００７３】

アルデヒド中間体４９及び５０の調製（スキーム５）

化合物４２をＤＭＡＰの存在下、ピリジン中のＤＭＴｒＣｌ、次いで、ＴＢＳＣｌ／イミダゾールで処理することにより、極めて良好な収率で選択的に化合物４４を得た。

スキーム 5



条件： a）ＤＭＴｒＣｌ／ＤＭＡＰ／Ｐｙｒ．；ｂ）ＴＢＳＣｌ／イミダゾール；ｃ）ｉ．ＣｌＣＯＣＯ$_2$Ｍｅ／ＤＭＡＰ／Ｅｔ$_3$Ｎ，ｉｉ．ＡＩＢＮ／（ＴＭＳ）$_3$ＳｉＨ；ｄ）ＴＦＡ；ｅ）デスマーチン酸化；ｆ）ｉ．ＣＨ$_2$Ｏ／ＮａＯＨ，ｉｉ．ＮａＢＨ$_4$；ｇ）デスマーチン酸化；ｈ）ＴＢＳＣｌ／イミダゾール。

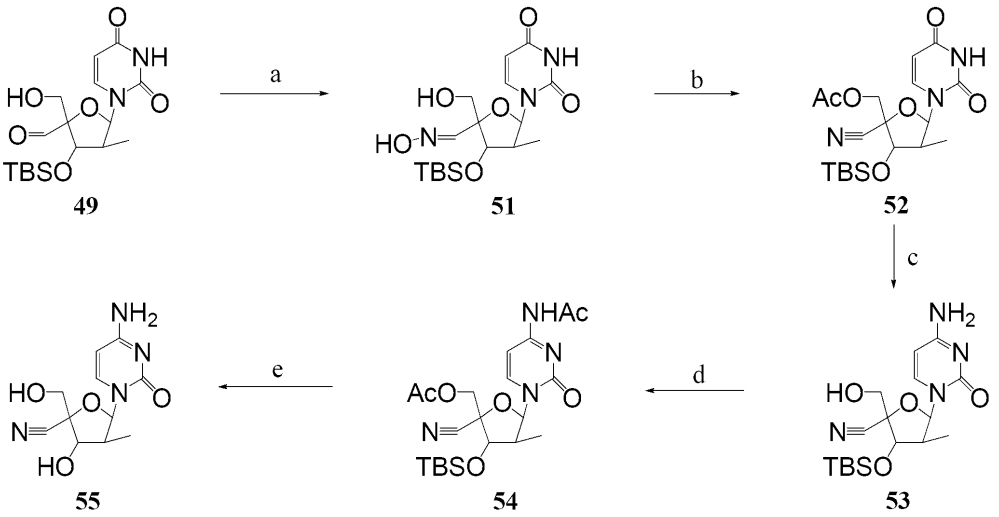
化合物４４のデオキシ化は、ＤＭＡＰの存在下、メチルクロロオキソアセテートで、次いで、トルエン中ＡＩＢＮＡＩＢＮ／（ＴＭＳ）$_3$ＳｉＨで処理することにより行われ、２’－デオキシヌクレオシド中間体である４５を得た。４５の脱トリチル化に続いてデスマーチン酸化を行いアルデヒド４７を得た。化合物４７をアルドール縮合し、ＮａＢＨ$_4$で還元することによりジオール４８を得た。デスマーチン試薬による４８の選択的酸化により中間体４９を得た。４９の５’－ヒドロキシル基をシリル基で保護し、中間体５０を得た。

【００７４】

４’－Ｃ－シアノ－２’－メチル－２’－デオキシシチジンの調製（スキーム６）

化合物４９をピリジン中、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理した後、酢酸ナトリウムの存在下、無水酢酸を用いて１２０℃で加熱することにより化合物５２を得た。５２のアミノ化は、５２をＮ－メチルピペリジン及びトリエチルアミンの存在下、塩化トシルで、次いで、水酸化アンモニウムで処理することにより行われ、シチジン中間体５３を得た。５３の脱シリル化はＴＥＡＦ及びアセチル化を用いて行い、次いでメタノール性アンモニアで処理することにより化合物５５を得た。

スキーム 6



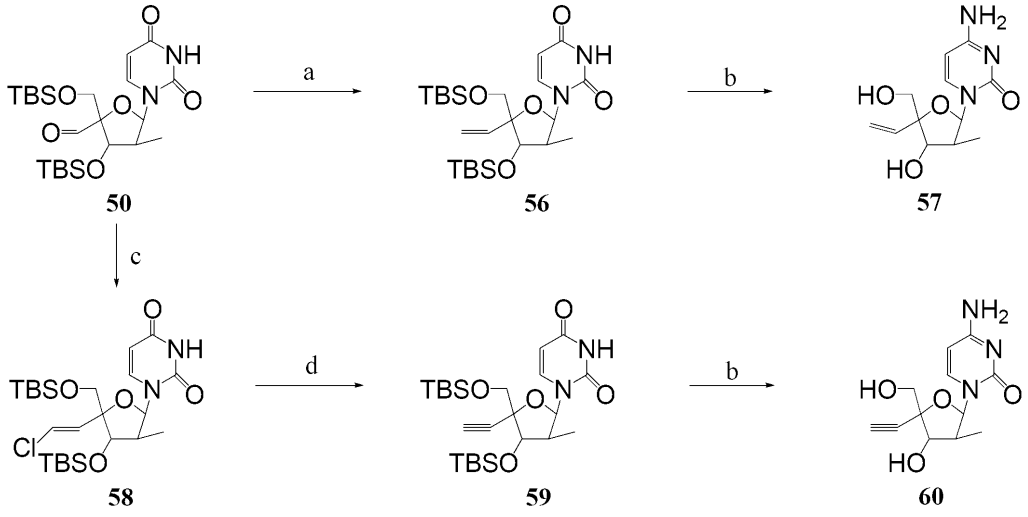
試薬と条件：a）NH_2-HCl／Pyr；b）NaOAc／Ac_2O；c）i．TsCl／N-メチルピペラジン／Et_3N,ii．NH_4OH；d）i．TEAF,ii．Ac_2O／Pyr；e）NH_3。

【００７５】

４’－Ｃ－ビニル－２’－メチル－２’－デオキシシチジンの調製（スキーム７）

アルデヒド５０を、ＬｉＢｕの存在下、塩化メチルトリホスホニウムで処理し、４’－Ｃ－ビニル中間体５６を得た。化合物５８は類似の様式で調製した。５８をＬｉＢｕで処理することにより、５８を更に脱離し４’－Ｃ－エチニルアナログとした。５２から化合物５３を調製するための類似の方法を用いて、化合物５６及び５９をアミノ化し、それぞれ、化合物５７及び６０を得た。

スキーム 7



試薬と条件：a）塩化メチルトリホスホニウム／ＬｉＢｕ；b）i．TsCl／N-Me-ピペラジン／Et_3N,ii．NH_4OH, ii．NH_4F；c）塩化クロロメチルトリホスホニウム／ＬｉＢｕ；d）ＬｉＢｕ。

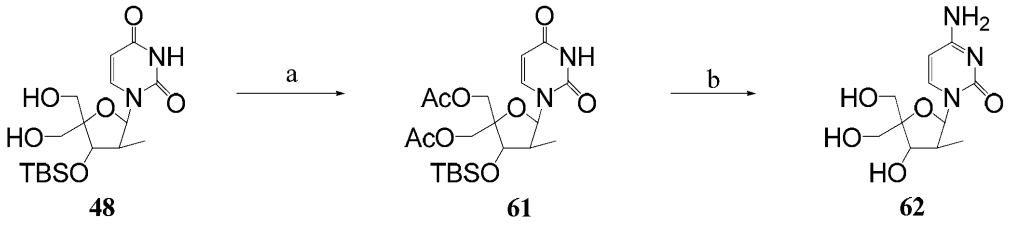
【００７６】

４’－Ｃ－ヒドロキシメチル－２’－メチル－２’－デオキシシチジンの調製（スキーム８）

４８を無水酢酸でアセチル化することにより完全に保護された中間体６１を得た。同様に

、６１をアミノ化し、次いで脱保護することにより、４’－Ｃ－ヒドロキシメチル－２’－メチル－２’－デオキシシチジン６２を得た。

スキーム 8



試薬と条件：ａ）Ac_2O／Ｐｙｒ．；ｂ）ｉ．ＴｓＣｌ／N-Me-ピペラジン／Et_3N,ｉｉ．NH_4OH,ｉｉ．NH_4F。

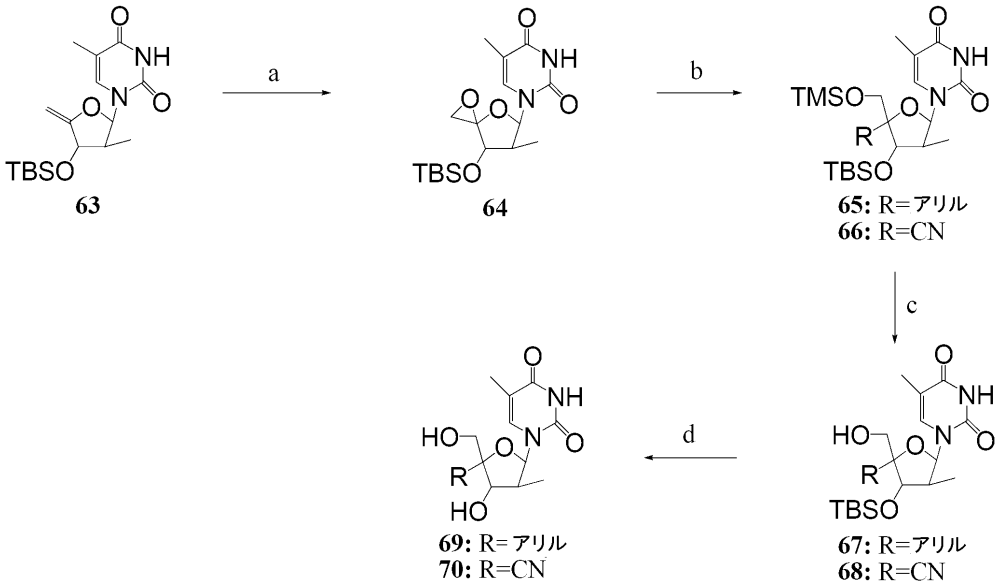
【００７７】

４’－Ｃ－アリル－及び４’－Ｃ－シアノ－２’－メチルチミジンの調製（スキーム９）

ＤＭＳＯを用いて化合物６３をエポキシ化し、次いで得られたエポキシドを、$SnCl_4$の存在下、アリルトリメチルシランで処理することによって、シリル保護された中間体６５を得た。６５をメタノール性アンモニアで処理し、次いで、メタノール中でフッ化アンモニウムで処理することにより、４’－Ｃ－アリル－ヌクレオシド６９を得た。

同様に、エポキシドの開環のため、求核剤として、トリメチルシリルシアニドを使用した場合、中間体６４から化合物７０を調製した。

スキーム 9



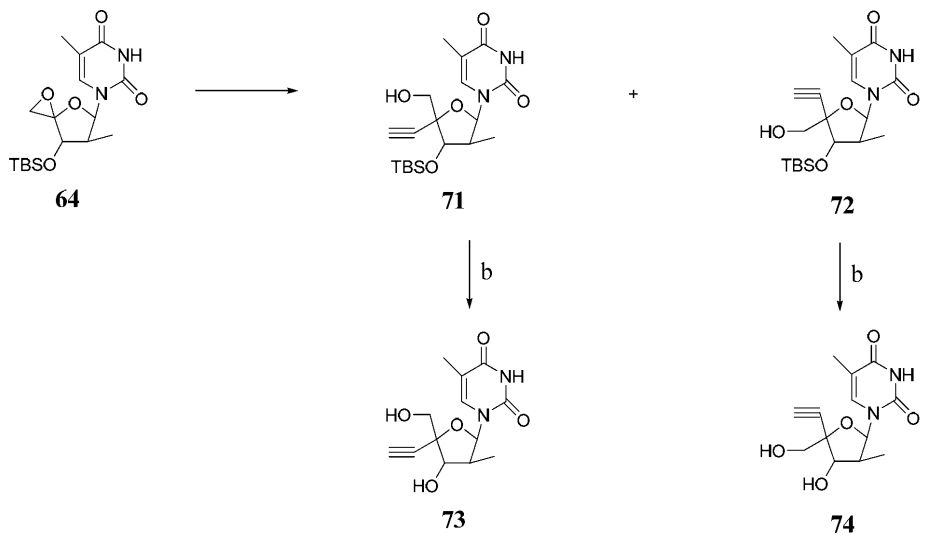
試薬と条件：ａ）DMDO；ｂ）６５についてアリルトリメチルシラン／$SnCl_4$、６６についてトリメチルシリルシアニド／$SnCl_4$；NH_3／ＭｅＯＨ；NH_4F／ＭｅＯＨ

【００７８】

４’－Ｃ－エチニル－２’－メチルチミジンの調製（スキーム１０）

化合物６４をトリ（アリル）アンモニアで処理し、次いで、脱シリル化を行い、分離後に化合物７３及び７４を得た。

スキーム 10



試薬と条件：ａ）（アリル）$_3$Ａｌ；ｂ）NH_4F。

【実施例】

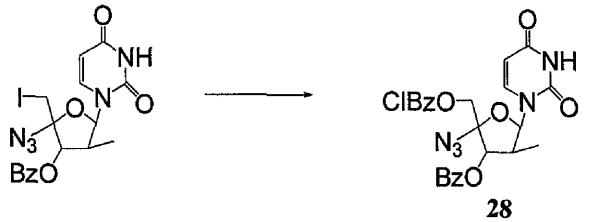
【００７９】

化合物２８の合成



化合物２７は、ヌクレオシドの２’－Ｃ－メチル－２’－デオキシウリジンから開始し、I_2／Ph_3Pで処理し、ＮａＯＭｅで触媒される脱離後、ＮＣｌ／NaN_3を用いたアジド－ヨウ素化を行うことにより調製した。

ジクロロメタン（ＤＣＭ）中アルコール溶液（２０３．７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１．０等量）にトリエチルアミン（ＴＥＡ）（１４８μｌ、１．０６ｍｍｏｌ、２．０等量）及びジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ、触媒量）を添加した。５分後、ベンゾイルクロライド（ＢｚＣｌ、６８μｌ、－．５８ｍｍｏｌ、１．１等量）を添加し、反応をＬＣＭＳで監視した（液体クロマトグラフィー－質量分析）。１０分後反応は完了した。水及び$NaHCO_3$を添加し、混合物をＤＣＭ（２ｘ）で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルで、ＥｔＯＡＣ－ヘプタンの３：７から６：４で溶出することで精製し、白色固体の生成物の保護されたヨウ化物（１８０ｍｇ、６８％）を得た。

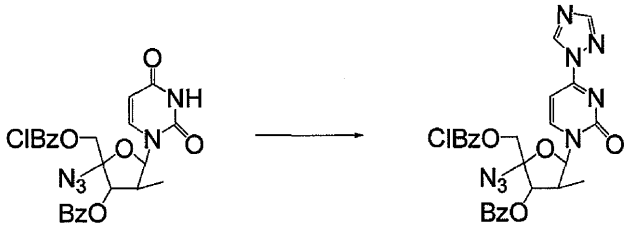


ＤＣＭ（１８ｍｌ）及び水（９ｍｌ）中のヨウ化物溶液（１８０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ、１．０等量）に、連続的にK_2HPO_4（１２６ｍｇ、０．７２４ｍｍｏｌ、２．０等量）、nBu_4NHSO_4（１３５ｍｇ、０．３９８ｍｍｏｌ、１．１等量）及びｍＣＢＡ（メタクロロ安息香酸）（７２ｍｇ、０．３９８ｍｍｏｌ、１．１等量）を添加し

た。反応混合物を０℃に冷却し、ｍＣＰＢＡ（メタクロロ過安息香酸）７７％（２４３ｍｇ、１．０８６ｍｍｏｌ、３．０等量）を添加し、反応は室温に達するまで放置した。１４時間後ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び硫酸ナトリウムを反応混合物に添加し、混合物を酢酸エチル（１００ｍｌ）で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのＦＣＣで、ＥｔＯＡｃ－ヘプタンの７：３から５：５で溶出することで、１４５ｍｇ（７６％）の生成物２８を白色固体として得た。

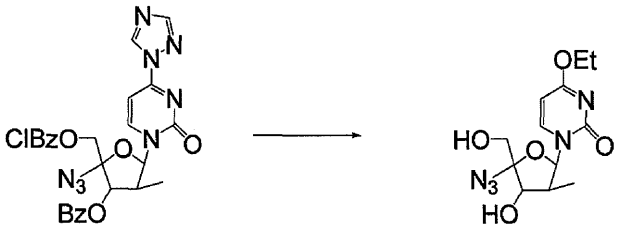
【００８０】

化合物２６の合成

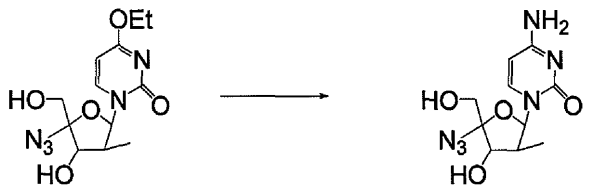


28

乾燥ＭｅＣＮ（５ｍｌ）中の$POCl_3$（９４μｌ、１．００９ｍｍｏｌ、４．０等量）とトリアゾール（３３１ｍｇ、４．７９３ｍｍｏｌ、１９．０等量）の混合物を０℃で５分間攪拌し、次いで、ＴＥＡ（０．７４ｍｌ）をゆっくりと添加した。得られた混合物を０℃で１時間放置し、乾燥ＭｅＣＮ（５ｍｌ）中のウリジン（２８、１６３ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、１．０等量）溶液を添加した。反応混合物を室温で１４時間攪拌し、次いでセライトパッドを通して濾過し、固体を３ｍｌのＭｅＣＮで洗浄した。ＥｔＯＡｃ（７０ｍｌ）を添加し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄し、溶液を濃縮した。残渣をジオキサン（２０ｍｌ）で共させた。残渣を精製せずに次の工程に使用した。



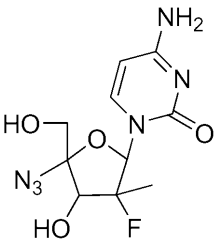
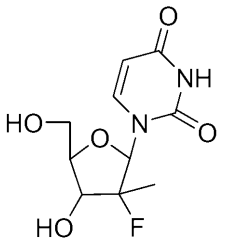
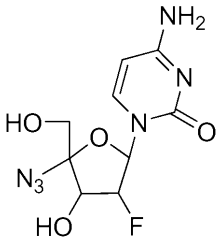
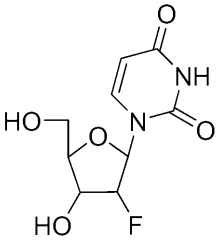
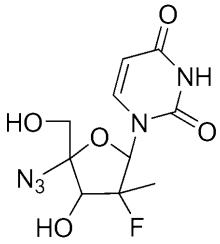
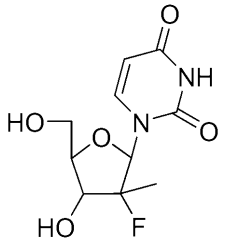
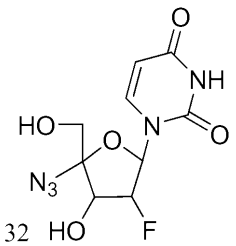
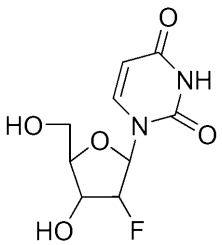
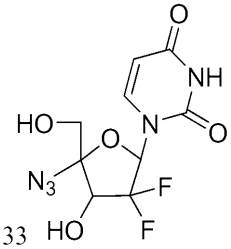
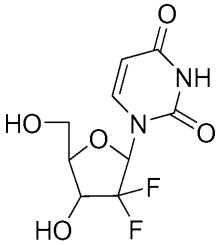
ＭｅＯＨ（５ｍｌ）中トリアゾール（１５９ｍｇ）の溶液に、ナトリウムメトキシド（約２４０μｌ、メタノール中２５重量％、４．０等量）を添加した。３０分後、ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応混合物に、ＨＣｌ（１．１ｍｌ、１Ｎ、４．０等量）を添加し、混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルで精製し、１％から６％のＤＣＭ－ＭｅＯＨで溶出し、４４ｍｇ（５４％）の油状の生成物を得た。

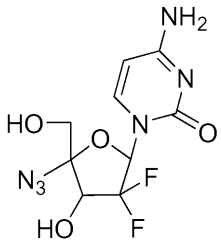
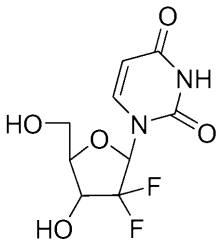
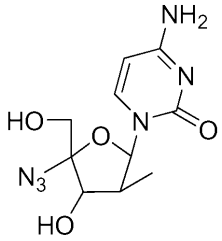
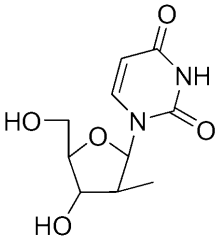
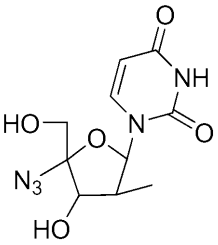
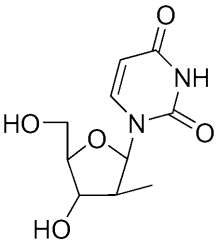
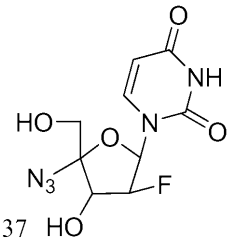
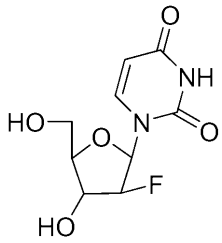
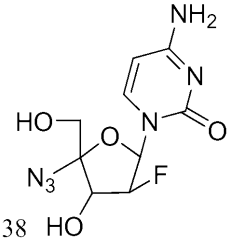
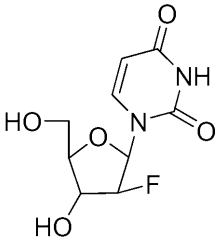
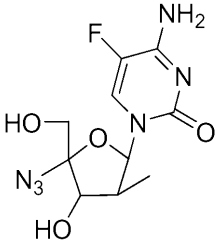
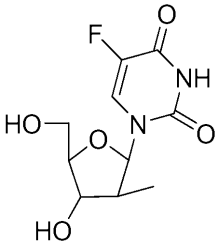


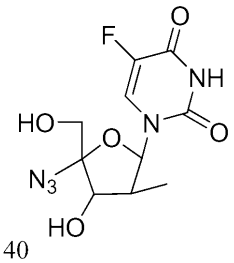
26

メトキシ化合物（４０ｍｇ、１３５ｍｍｏｌ、１．０等量）をジオキサン（５ｍｌ）中０．５Ｎアンモニアに溶解した。反応混合物を３時間電子レンジ（２５０Ｗ、１５０ＰＳＩ）で１２０℃まで加熱した。反応の進行は、ＬＣＭＳで追跡した。反応完了時に溶媒を取り除き、９５：５から８０：２０のＤＣＭ－ＥｔＯＨで溶出することにより、残渣をシリカゲルで精製し、１６．８ｍｇのシロップ状の所望の生成物を得た。下に記載した生成

物は上記と類似の方法を使用することにより調製した。

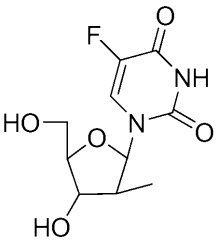
生成物	H-NMR 生成物データ	MS	開始物質
 29	(360 MHz, CD3OD) : 1.33 (d, J = 25.2Hz, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.13 (d, J= 21.6Hz, 1H), 5.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.1Hz, 1H).	M+1= 301.13 (計算値 300.10) C10H13FN6O4)	
 30	(360MHz, CD3OD): 3.80 (m, 2H), 4.57 (dd, J=3.6, 21.6Hz, 1H), 5(dd, J=3.6, 50.4Hz, 1H), 5.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.16 (d, J=21.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.2Hz, 1H).	M+1= 287.10 (計算値 286.08) C9H11FN6O4)	
 31	(360MHz, CD3OD): 1.39 (d, J=22.3Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.20 (d, 25.2Hz, 1H), 5.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.40 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 1H).	M+1= 302.12 (計算値 301.08) C10H12FN5O5)	
 32	(360 MHz, CD3OD): 3.76 (m, 2H), 4.59 (dd, J=3.6, 21.6Hz, 1H), 5.22 (dd, J=3.6, 54.0Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.16 (dd, J=1.4, 18.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H).	M+1= 288.10 (計算値 287.07) C9H10FN5O5)	
 33	(400 MHz, CD3OD): 3.90 (dd, J=12.4Hz, 2H), 4.50 (t, 12.8Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.40 (br. S, 1H), 7.71 (d, J=7.6Hz, 1H).	M+1= 305.10 (計算値 304.07) C9H10F2N6O4)	

34		(400 MHz, DMSO-d6): 4.52 (m, 1H), 5.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.86 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.20 (t, J=7.6Jz, 1H), 6.78 (d, 6.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.66 (s, 1H).	M+1= 306.05 (計算値 305.06) C9H9F2N5O5)	
35		(250 MHz, CD3OD): 0.93 (d, J=2.5Hz, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 5.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 7.95 (d, J=7.5Hz, 1H).	M+1= 283.12 (計算値 282.11) C10H14N6O4)	
36		(250 MHz, CD3OD): 0.99 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.04 (d, J=12.5Hz, 1H), 5.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.37 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=10.0Hz, 1H).	M+1= 284.29 (計算値 283.09) C10H13N5O5)	
37		(250 MHz, CD3OD): 3.85 (s, 2H), 4.50 (dd, 5.0, 22.5Hz, 1H), 5.20 (td, 5.0, 55.0Hz, 1H), 5.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.5, 12.5Hz, 1H), 7.75 (dd, 2.5, 7.5Hz, 1H).	M+1= 288.19 (計算値 287.07) C9H10FN5O5)	
38		(250 MHz, CD3OD): 3.85 (s, 2H), 4.49 (dd, 5.0, 22.5Hz, 1H), 5.22 (td, 2.5, 57.5Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.49 (dd, J=5.0, 12.5Hz, 1H), 7.76 (d, 7.5Hz, 1H).	M+1= 287.12 (計算値 286.08) C9H11FN6O4)	
39		(250 MHz, CD3OD): 0.96 (d, J=7.5Hz, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.84 (dd, J=12.5Hz, 1H), 4.03 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.25 (7.5Hz, 1H).	M+1= 301.16 (計算値 300.10) C10H13FN6O4)	

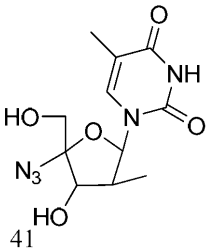


40

(250 MHz, CD3OD): 1.02 (d, J=7.5Hz, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.92 (dd, 12.5Hz, 1H), 4.07 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.30 (J=7.5Hz, 1H).

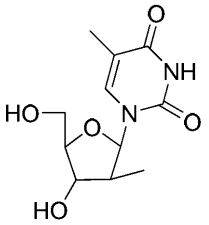


M+Na= 323.90
(計算値324.08
C10H12FN5O5Na)



41

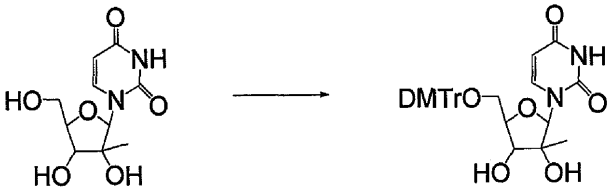
(450 MHz, CDCl3): 0.97 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.86 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.08 (d, OH), 2.19 (t, OH), 2.68 (m, 1H), 3.84 (d, J=12Hz, 1H), 3.92 (d, J=12Hz, 1H), 4.07 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H).



M+1=298.10 (計算値
297.11
C11H15N5O5

【００８１】

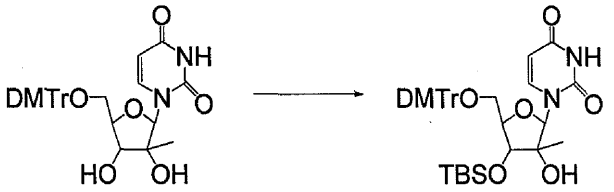
化合物４３の合成



無水ピリジン（５０ｍＬ）中の化合物４２（１．１ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＴｒＣｌ（２．１７ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を５時間攪拌し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍｌで４回）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をトルエン（３０ｍＬ）で共し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０から５％のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中ＭｅＯＨ）で精製し、４３を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）（ｐｐｍ）９．９４（ｓ、１Ｈ、ＮＨ）、８．１７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－６）、７．４０－７．２４（ｍ、９Ｈ、芳香族）、６．８４（ｍ、４Ｈ、芳香族）、６．０８（ｓ、１Ｈ、Ｈ－１’）、５．２８（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０、８．４Ｈｚ、Ｈ－５）、４．８０（ｓ、１Ｈ、ＨＯ）、４．１１－４．０１（ｍ、２Ｈ、Ｈ－３’及び４’）、３．７９（ｓ、６Ｈ、（ＯＣＨ$_3$）２個）、３．６１（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．４、１１．６Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．５５（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．４、１１．２Ｈｚ、Ｈ－５’’）、２．８７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、ＨＯ）、１．３２（ｓ、３Ｈ、ＣＨ$_3$）。

【００８２】

化合物４４の合成

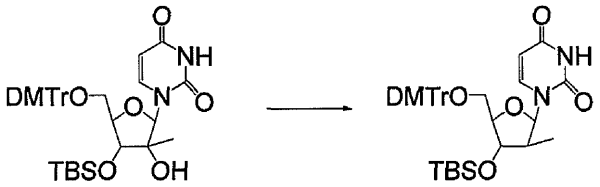


無水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）中の４３（１．９ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（０．６９ｇ、１０．１７ｍｍｏｌ）溶液に、ＴＢＳＣｌ（０．７７ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で４８時間攪拌した。更にイミダゾール（０．６９ｇ）及びＴＢＳＣｌ（０．７７ｇ）を添加した。次いで、混合物を室温で７

２時間攪拌し、CH_2Cl_2（８０ｍＬ）で希釈し、水で洗浄し、（４０ｍＬで２回）、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０－２０－３５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、白色固体の化合物４４（２ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）（ｐｐｍ）８．３４（ｓ、１Ｈ、ＮＨ）、８．１６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－６）、７．３２－７．１７（ｍ、９Ｈ、芳香族）、６．８５（ｍ、４Ｈ、芳香族）、６．１３（ｓ、１Ｈ、Ｈ－１’）、５．０８（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．４、８．０Ｈｚ、Ｈ－５）、４．１９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－３’）、４．０１（ｍ、１Ｈ、Ｈ－４’）、３．８７（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０、１０．８Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．８０（ｓ、６Ｈ、（ＯＣＨ３）ｘ２）、３．３２（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０、１０．８Ｈｚ、Ｈ－５’’）、１．１９（ｓ、３Ｈ、ＣＨ３）、０．７９（ｓ、９Ｈ、Ｃ（ＣＨ３）３）、０．０７（ｓ、３Ｈ、ＣＨ３Ｓｉ）、－０．３０（ｓ、３Ｈ、ＣＨ３Ｓｉ）。

【００８３】

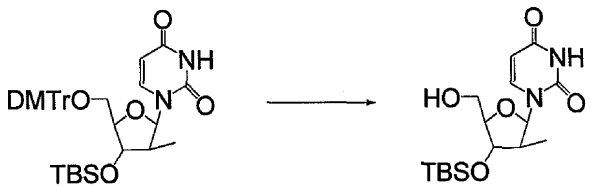
化合物４５の合成



アセトニトリル（４０ｍＬ）中の４４（２．０ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）、ＤＡＭＰ（２．１７ｇ、１７．７８ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（２．４８ｍＬ、１７．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、氷水浴に浸し、クロロオキソ酢酸メチル（１．６４ｍＬ、１７．７８ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合物を、室温で１時間攪拌し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、食塩で洗浄し（３０ｍＬで４回）、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮後、残渣をトルエン（２０ｍＬで２回）共沸し、高圧で１０分間乾燥した。次いで、残渣を無水のトルエン（４０ｍＬ）に溶解し、１０分間窒素ガスでバブリングし、ＴＭＳシリルヒドリド（５．４９ｍＬ、１７．７８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＡＩＢＮ（１．４６ｇ、８．８９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を予め加熱した油浴中で、１２０℃で１．５時間還流し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０－２０－３５％ＥｔＯＡｃ）で精製し、白色固体の化合物４５（１．３ｇ、６７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）（ｐｐｍ）８．１５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－６）、８．０２（ｓ、１Ｈ、ＮＨ）、７．３４－７．２０（ｍ、９Ｈ、芳香族）、６．８４（ｍ、４Ｈ、芳香族）、６．３０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．１１（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．４、８．４Ｈｚ、Ｈ－５）、４．１４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．８３－３．７４（ｍ、８Ｈ、Ｈ－４’、５’及び（CH_3O）２）、３．３３（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．４、１０．８Ｈｚ、Ｈ－５’’）、２．５４（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９８（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、CH_3）、０．７６（ｄ、９Ｈ、Ｃ（CH_3）３）、０．０４（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）、－０．２８（ｓ、３Ｈ、ＣＨ３Ｓｉ）。

【００８４】

化合物４６の合成

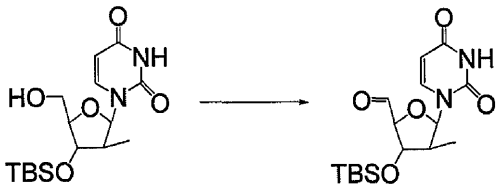


無水CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の化合物４５（１．３ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液

を、氷水浴に浸し、ＴＦＡ（０．３ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１時間攪拌し、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬで２回）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：１）で精製し、白色固体の化合物４６（６００ｍｇ、８５％）を得た。

【００８５】

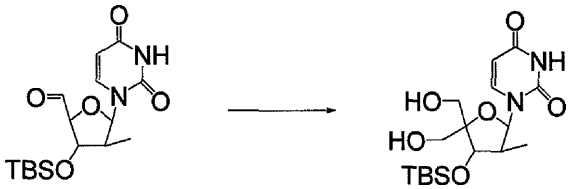
化合物４７の合成



無水CH_2Cl_2（３０ｍＬ）中化合物４６（３ｇ、８．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、１５％のデスマーチンペルヨージナンを０℃で滴下した。反応混合物を０℃で３時間攪拌し、CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液、（５０ｍＬで３回）、次いで、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（５０ｍＬで３回）で洗浄し、硫酸ナトリウムで油層を乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：２０）で精製し、化合物４７を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）（ｐｐｍ）９．７９（ｓ、１Ｈ、Ｈ－５’）、８．８６（ｓ、１Ｈ、ＮＨ）、８．２６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、Ｈ－６）、６．１５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．７７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－５）、４．４０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、Ｈ－４’）、４．２６（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、Ｈ－３’）、２．７０（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９２（ｓ、９Ｈ、Ｃ（CH_3）$_3$）、０．７６（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、CH_3）、０．１４（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）、０．１３（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）。

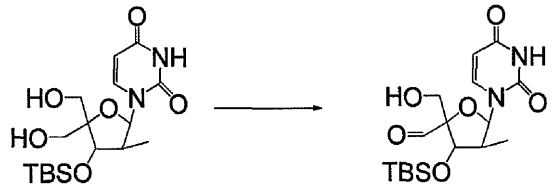
【００８６】

化合物４８の合成

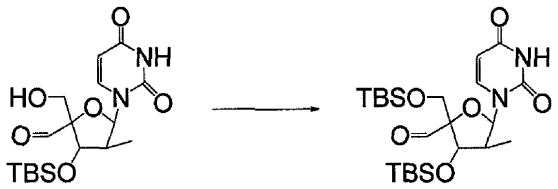


得られた化合物４７を続いてジオキサン（１００ｍＬ）に溶解し、３７％のホルムアルデヒド（３ｍＬ、３６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液に、２Ｎの水酸化ナトリウム（５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた反応混合物を室温で１５分間攪拌し、冷却した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム（８９０ｍｇ、２３．５３ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。得られた混合物を室温で６時間攪拌し、水浴に浸し、ＡｃＯＨ－ピリジン溶液（２．５：７．５ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）を添加した。次いで、混合物をCH_2Cl_2（５０ｍＬで４回）で抽出し、硫酸ナトリウムで油層を乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４０から１：２０）で精製し、白色固体の化合物４８（２．１ｇ、６４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ）（ｐｐｍ）８．３０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－６）、６．３１（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．６８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－５）、４．２９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．８６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、ＣＨ－４’）、３．７８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、ＣＨ－４’）、３．５４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、ＣＨ－４’）、３．４５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、ＣＨ－４’）、２．８３（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９８－０．８８（ｍ、１２Ｈ、CH_3－２’及びＣ（CH_3）$_3$）、０．１５（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）、０．

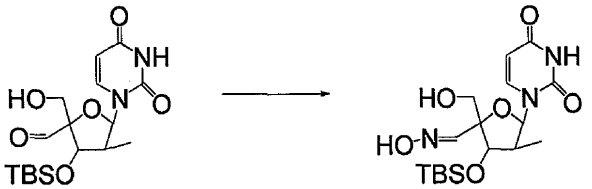
１３（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）。
【００８７】
化合物４９の合成



CH_2Cl_2－ＴＨＦ（４６：１０ｍＬ）中の化合物４８（１．４ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でデスマーチンペルヨージナン（１．８ｇ、４．２４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を０℃で２時間攪拌した。温度を１０℃に上げた後、混合物を１時間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム（１．０ｇ）を添加した。次いで、混合物を３０分間攪拌し、シリカゲルクロマトグラフィーの上部に添加し、次いで、CH_2Cl_2及びCH_2Cl_2－ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出して、白色固体（９００ｍｇ、６４％）の化合物４９（所望のα／β＝２の混合物）を得た。
【００８８】
化合物５０の合成



CH_2Cl_2（２０ｍＬ）中の化合物４９（５００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）とイミダゾール（５３０ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（５９０ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を３時間攪拌し、CH_2Cl_2で攪拌し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０から２５％のＥｔＯＡｃ）で精製し、白色固体の化合物５０（２７０ｍｇ、４０％）を得た。
【００８９】
化合物５１の合成

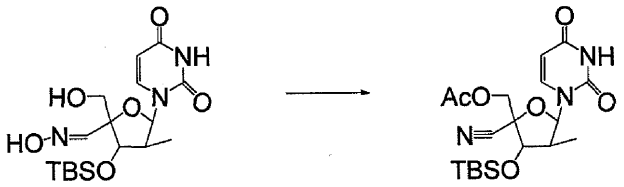


無水CH_2Cl_2－ＴＨＦ（１０ｍＬ：２ｍＬ）中、化合物４８（２２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、デスマーチンペルヨージナン（３００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。得られた反応混合物を２時間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム（３９０ｍｇ）を添加した。混合物を０℃で１５分間攪拌し、次いでショートシリカゲルカラムの上部に注ぎ、CH_2Cl_2－ＥｔＯＡｃ（１：１）で徹底的に溶出した。画分を集めて、真空で濃縮して残渣とし、次いでピリジン（１０ｍＬ）に溶解し、NH_2OH－ＨＣｌ（３００ｍｇ）を添加した。得られた混合物を室温で１５時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクリマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＣＨ２Ｃｌ２＝１：４０から１：２０）で精製し、４’－β－異性体（５３ｍｇ、１８％）と共に、白色個体の化合物５１（１０７ｍｇ、４７％）を得た。^1H ＮＭＲ（CD_3OD）（ｐｐｍ）８．２０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－６）、７．４（ｓ、１Ｈ、ＨＣ＝Ｎ）、６．３１（ｄ

、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．７０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－５）、４．３２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．８４（ｓ、２Ｈ、Ｈ－５’）、２．６４（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９４（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、CH_3）、０．９２（ｓ、９Ｈ、Ｃ（CH_3）$_3$）、０．１７（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）、０．１３（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）；マイナー異性体の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）（ｐｐｍ）７．７１（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－６）、７．５５（ｓ、１Ｈ、ＨＣ＝Ｎ）、６．２９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．７０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－５）、４．３７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．９２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．７３（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５’’）、２．８６（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９３－０．８８（ｍ、１２Ｈ、CH_3－２’及びＣ（CH_3）３）、０．１２（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）、０．１０（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）。

【００９０】

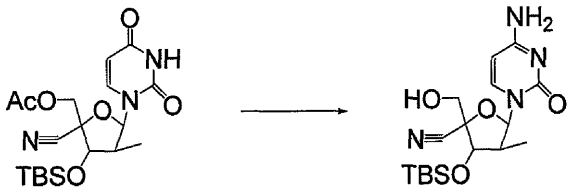
化合物５２の合成



無水酢酸（５ｍＬ）中の、化合物５１（１６０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）と酢酸ナトリウム（１２３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で３時間加熱し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで、ＭｅＯＨ－CH_2Cl_2（１：４０）で溶出することにより、クロマトグラフし、白色固体の化合物５２（９７ｍｇ、５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）（ｐｐｍ）１０．０３（ｓ、１Ｈ、ＮＨ）、７．２６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－６）、６．１７（ｂｓ、１Ｈ、Ｈ－１’）、５．７８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－５）、４．５２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５’）、４．４２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５’’）．４．１９（ｂｓ、１Ｈ、Ｈ－３’）、２．８６（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、２．１７（ｓ、３Ｈ、CH_3CO）、１．０３（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．２、CH_3）、０．９５（ｓ、９Ｈ、Ｃ（CH_3）$_3$）、０．１５（ｓ、６Ｈ、CH_3Si）。

【００９１】

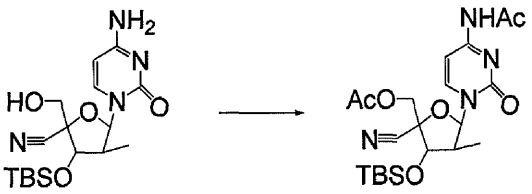
化合物５３の合成



トリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）とＮ－メチルピペリジン（０．１１ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）を含む無水CH_3CN（４ｍＬ）中の化合物５２（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）に、ＴｓＣｌ（２７０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌し、水浴に浸して２９％のNH_4OH（４ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間攪拌し、３５℃以下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０から１：４）で精製し、シロップ状の化合物５３（１６０ｍｇ、８９％）を得た。

【００９２】

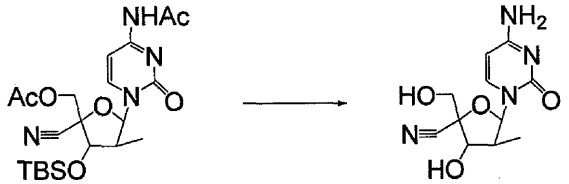
化合物５４の合成



ＭｅＯＨ－ＴＨＦ（２：４ｍＬ）中、化合物５３（１６０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）とＴＥＡＦ（２００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１５時間攪拌し、６０℃で４時間加熱した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０から１：４）で精製し、粗化合物５５（１００ｍｇ、クルード、ＴＥＡＦが混入）を得、次いで、無水ピリジンに溶解し、次いで、無水酢酸で処理し、室温で３時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４０）で精製し、シロップ状の化合物５４を得、次の反応に使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD）（ｐｐｍ）７．９７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－６）、７．４６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－５）、６．２３（ｂｓ、１Ｈ、Ｈ－１’）、５．５２（ｂｓ、１Ｈ、Ｈ－３’）、４．６５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、Ｈ－５’）、４．６２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、Ｈ－５’’）、３．１１（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、２．１９（ｓ、３Ｈ、CH_3CO）、２．１９（ｓ、３Ｈ、CH_3CO）、２．１２（ｓ、３Ｈ、CH_3CO）、０．９７（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、CH_3）；ＭＳＥＳ（Ｍ＋１）：３９３。

【００９３】

化合物５５の合成



化合物５４をメタノール（５ｍＬ）中、７Ｍのアンモニアに溶解し、密封したフラスコで１５時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムでクロマトグラフィーし、ＭｅＯＨ－CH_2Cl_2（１：４）で溶出し、白色固体の化合物５５（３０ｍｇ、５３から２７％）を得た。ＵＶ（ｍａｘ）２７３ｎｍ（ＭｅＯＨ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD）（ｐｐｍ）７．８５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、Ｈ－６）、６．４０（ｂｓ、１Ｈ、Ｈ－１’）、５．８８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－５）、４．１０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、Ｈ－３’）、４．００（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．９２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５”）、２．７５（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９５（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、CH_3）；ＭＳＥＳ（Ｍ＋１）：２６７。

【００９４】

化合物５６の合成



ＴＨＦ（２ｍＬ）中の臭化メチルトリフェニルホスホニウムの懸濁液に、無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．２Ｍ、０．２４ｍＬ、０．５２８ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を０℃で１時間攪拌し、無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中、化合物５０（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で１時間攪拌し

、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４０）で精製し、白色固体（４５ｍｇ、７５％）の化合物５６を得た。

【００９５】

化合物５７の合成



トリエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）とＮ－メチルピペリジン（０．０５ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を含む無水CH_3CN（２ｍＬ）中の化合物５６（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（１２０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌し、水浴に浸して２９％のNH_4OH（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間攪拌し、真空中、３５℃で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０から１：４）で精製し、シロップ状の保護されたシチジン中間体（７０ｍｇ、７０％）を得た。メタノール（１０ｍＬ）中の中間体（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（１００ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の混合物を６時間、更にフッ化アンモニウムを添加した後に１５時間還流した。真空で濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０から１：４）で精製し、化合物５７（２８．６ｍｇ、７７％）を得た。ＵＶ（ｍａｘ）２７３ｎｍ（ＭｅＯＨ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD）（ｐｐｍ）８．２８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、Ｈ－６）、６．２８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．９９（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝１１．２、１７．２Ｈｚ、Ｈ－Ｃ＝Ｃ）、５．９１（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－５）、５．４９（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０、１７．２Ｈｚ、Ｈ－Ｃ＝Ｃ）、５．３２（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０、１０．８Ｈｚ、Ｈ－Ｃ＝Ｃ）、４．０６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．７２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．５５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、Ｈ－５’’）、２．４５（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．８７（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、CH_3）；ＭＳＥＳ：２６８（Ｍ＋１）、５３５（２Ｍ＋１）。

【００９６】

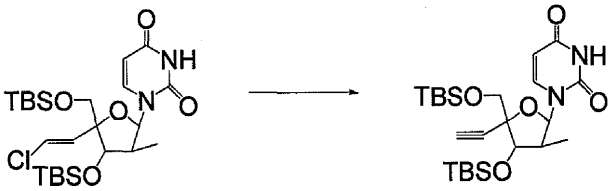
化合物５８の合成



ＴＨＦ（３ｍＬ）中の塩化クロロメチルトリフェニルホスホニウムの懸濁液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．２Ｍ、０．５１ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を０℃で１時間攪拌し、無水ＴＨＦ（３ｍＬ）中、化合物５０（１４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムで中和し、ＥｔＯＡｃで希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４０）で精製し、白色固体（１４０ｍｇ、９４％）の化合物５８を得た。

【００９７】

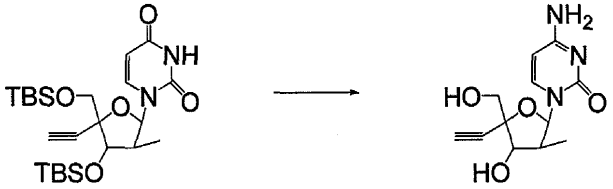
化合物５９の合成



無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、化合物５８（２００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．８ｍＬのヘキサン中１．６Ｍ、４．５２ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。次いで、混合物を－７８℃で２時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）で中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、食塩水（１５ｍＬで３回）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝４：１）で精製し、白色固体の化合物５９（１８０ｍｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）（ｐｐｍ）９．２１（ｂｓ、１Ｈ、ＮＨ）、８．０５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－６）、６．２４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．９４（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝１１．２、１７．６Ｈｚ、Ｈ－Ｃ＝Ｃ）、５．７０（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝２．０、８．０Ｈｚ、Ｈ－Ｃ＝Ｃ）、５．５２（ｄｄ、１Ｈ、Ｊ＝１．２、１７．２Ｈｚ、Ｈ－Ｃ＝Ｃ）、５．３２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－５）、４．１６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．６４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．５７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、Ｈ－５’’）、２．４８（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９５（ｓ、９Ｈ、Ｃ（CH_3）$_3$）、０．９１及び０．９０（ｍ、１２Ｈ、Ｃ（CH_3）$_3$及びCH_3－２’）、０．１２－０．１０（４ｓ、１２Ｈ、CH_3Ｓｉ）。

【００９８】

化合物６０の合成



トリエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）とＮ－メチルピペリジン（０．０５ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を含む無水CH_3CN（３ｍＬ）中の化合物５９（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（１２０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌し、次いで水浴に浸し、２９％のNH_4OH（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間攪拌し、３５℃で真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：２０から１：１０）で精製し、シロップ状のシチジン中間体（７０ｍｇ、７０％）を得た。中間体（７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（２６０ｍｇ、７．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、密封したフラスコで１５時間、９０℃で加熱し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４）で精製し白色固体の化合物６０（３１．２ｍｇ、８５％）を得た。ＵＶ（ｍａｘ）２７３ｎｍ（ＭｅＯＨ）；１ＨＮＭＲ（CD_3OD）（ｐｐｍ）８．０５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－６）、６．３１（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．８９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－５）、３．９５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．８８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５’）、３．７９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、Ｈ－５”）、３．０６（ｓ、１Ｈ、Ｈ－Ｃ≡Ｃ）、２．７５（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．９１５（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、CH_3）。

【００９９】

化合物６１の合成



無水ピリジン（４ｍＬ）中、化合物４８（２２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、無水酢酸（０．２７ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で５時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４０）で精製し、白色固体の化合物６１（２２０ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）（ｐｐｍ）９．８０（ｂｓ、１Ｈ、ＮＨ）、７．６２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、Ｈ－６）、６．２６（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、Ｈ－１’）、５．７４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－５）、４．５３（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、ＨＣ－４’）、４．３５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、Ｈ－５’）、４．２４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、Ｈ－５”）、４．０５（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．９９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、ＨＣ－４’）、２．８２（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２”）、２．１５（ｓ、３Ｈ、CH_3CO）、２．１２（ｓ、３Ｈ、CH_3CO）、０．９６（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、CH_3）、０．９０（ｓ、９Ｈ、Ｃ（CH_3）$_3$）、０．１１（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）、０．０８（ｓ、３Ｈ、CH_3Si）；ＭＳＥＳ（Ｍ＋１）：２６６

【０１００】

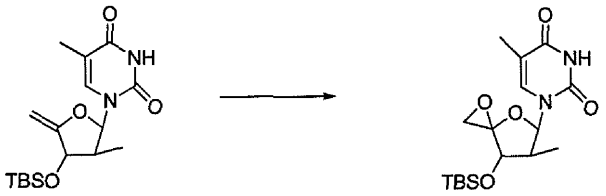
化合物６２の合成



トリエチルアミン（０．１９ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）とＮ－メチルピペリジン（０．１１ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を含む無水アセトニトリル（５ｍＬ）中の化合物６１（２２０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（２７０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌し、２９％のNH_4OH水溶液を添加した。次いで混合物を室温で１５時間攪拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：４０）で精製し、白色固体のシチジン中間体（１２０ｍｇ、６７％）を得た。メタノール（５ｍＬ）中の中間体（６０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（１００ｍｇ）の混合物を９０℃で１５時間加熱し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2＝１：１０から１：４）で精製し、白色固体の化合物６２（１０ｍｇ、２４％）を得た。ＵＶ（ｍａｘ）２７３ｎｍ（ＭｅＯＨ）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O）（ｐｐｍ）８．０８（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－６）、６．３２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、Ｈ－１’）、６．０９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、Ｈ－５）、４．０９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、Ｈ－３’）、３．８３（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、ＣＨ－４’）、３．７７（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、ＣＨ－４’）、３．７２（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、ＣＨ－４’）、３．６０（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、ＣＨ－４’）、２．８７（ｍ、１Ｈ、Ｈ－２’）、０．８７（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、CH_3）。

【０１０１】

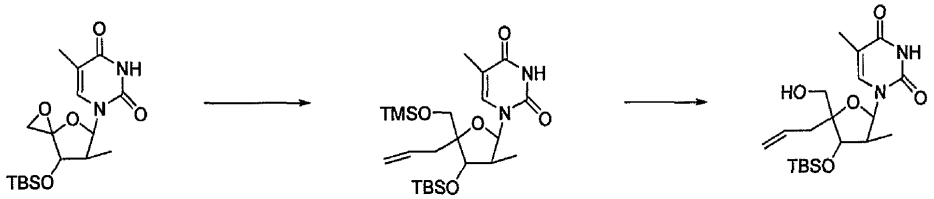
化合物６４の合成



CH_2Cl_2（９ｍＬ）中の基質６３（１５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＤＯ（１１．３３ｍＬ、１．８等量、０．７９ｍｍｏｌ、アセトン中０．０７Ｍから）の冷溶液を－３０℃で添加し、アルゴン雰囲気下で１時間攪拌した。溶媒を濃縮し、０℃で激しく攪拌しながら、残渣を真空で乾燥し、更に５分間乾燥した。粘性の固体６４が形成し、精製せずに（約９０％）次の工程に使用した。

【０１０２】

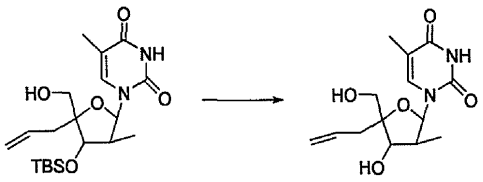
化合物６７の合成



－３０℃のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のエポキシド６４（１５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の冷溶液に、$TMS-CH_2CH=CH_2$（９０ｍｇ、１４６ｕＬ、１．２２ｍｍｏｌ）、次いで、すぐに$SnCl_4$（CH_2Cl_2中１．２２ｍＬの１Ｍ溶液、１．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を－３０℃で６時間、室温で２時間攪拌した。反応を飽和Na_2HCO_3溶液で停止し、反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。濾液は、CH_2Cl_2／H_2Oの間で分かれた。有機層を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮して乾燥した。粗生成物をNH_3／ＭｅＯＨ（５ｍＬ、７Ｎ）で１５時間、室温で処理した。溶媒を真空で除去した。残渣を、１０－４０％の酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色泡状（８５ｍｇ、７６％）の化合物６７を得た。計算された質量：４１０．２２、実測値：４１１．１０（M^+＋Ｈ）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）８．５２（ｓ、ＮＨ）、７．７６（ｓ、Ｈ）、６．１９（ｓ、Ｈ）、５．８９（ｍ、Ｈ）、５．１５（ｄ、Ｈ、Ｊ＝４Ｈｚ）、５．１１（ｓ、Ｈ）、４．２５（ｄ、Ｈ、Ｊ＝９．２Ｈｚ）、３．８６（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ）、３．５３（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、３．２Ｈｚ）、２．２８（ｍ、Ｈ）、２．３９（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１５．２Ｈｚ、６．８Ｈｚ）、２．１２（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１４．４Ｈｚ、８．４Ｈｚ）、１．９０（ｓ、３Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）０．１２（ｓ、３Ｈ）、０．１１（ｓ、３Ｈ）。

【０１０３】

化合物６９の合成

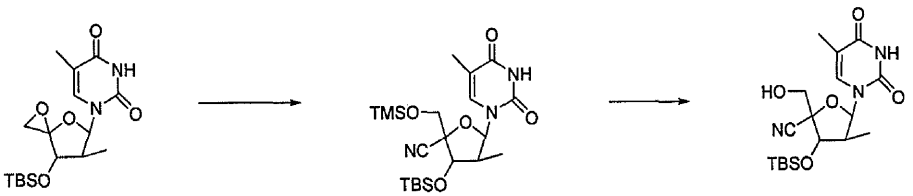


よく乾燥した基質６７（３０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（３２ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、メタノール（３ｍＬ）を添加し、８５℃で１２時間還流した。過剰のフッ化アンモニウム（１６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）とメタノール（２ｍＬ）を添加し、２４時間更に還流を続けた。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、減圧下で溶媒を除いた。粗生成物は１－８％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色固体（１９ｍｇ、８８％）の生成物６９を得

た。計算された質量：２９６．３２、実測値：２９７．２０（M^+＋Ｈ）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）８．２２（ｓ、Ｈ）、６．１８（ｄ、Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）、５．９８（ｍ、Ｈ）、５．０９（ｍ、２Ｈ）、４．１３（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ）、３．７６（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ）、３．５５（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２Ｈｚ）、２．６６（ｍ、Ｈ）、２．３９（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、６．４Ｈｚ）、２．１７（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１４．６Ｈｚ、６．４Ｈｚ）、１．８５（ｓ、３Ｈ）、０．９３（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）。

【０１０４】

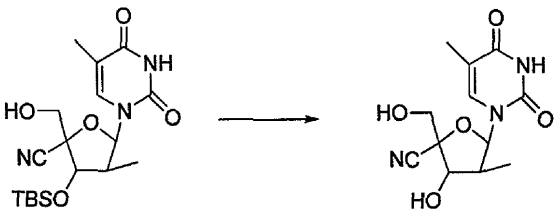
化合物６８の合成



－３０℃のCH_2Cl_2（６ｍＬ）中のエポキシド６４（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の冷溶液に、ＴＭＳ－ＣＮ（６０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、次いで、すぐに$SnCl_4$（CH_2Cl_2中０．６５ｍＬの１Ｍ溶液、０．６５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を－３０℃で１時間攪拌し、室温で１５時間攪拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で停止した。反応混合物を濾過し、濾液は、CH_2Cl_2／H_2Oの間で分かれた。有機層を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濃縮して乾燥した。粗生成物をNH_3／ＭｅＯＨ（５ｍＬ、７Ｎ）で１５時間、室温で処理した。溶媒を除去し、粗生成物を、４－３０％の酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色固体（７２ｍｇ、５６％）の生成物６８を得た。計算された質量：３９５．２０、実測値：３９６．３０（M^+＋Ｈ）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）８．６３（ｓ、ＮＨ）、７．２８（ｓ、Ｈ）、６．１４（ｄ、Ｈ、Ｊ＝６．４Ｈｚ）、４．３６（ｓ、Ｈ）、４．１４（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２Ｈｚ）、３．９２（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ）、３．０２（ｂｒｓ、ＯＨ）、２．８３（ｍ、Ｈ）、１．９０（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝１．２Ｈｚ）、１．０２（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）、０．９４（ｓ、９Ｈ）、０．１７（ｓ、３Ｈ）、０．１４（ｓ、３Ｈ）。

【０１０５】

化合物７０の合成



よく乾燥した基質６８（３５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（３３ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を添加し、８５℃で還流した。反応は１２時間で完了した。溶媒を除き、粗生成物を２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2溶液に溶解した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。溶媒を減圧下で除いた。粗生成物を１－８％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色固体（２０ｍｇ、８０％）の生成物７０を得る。計算された質量：２８１．２７。実測値：２８２．２０（M^+＋Ｈ）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）７．７３（ｓ、Ｈ）、６．３４（ｄ、Ｈ、Ｊ＝６．４Ｈｚ）、４．１９（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ）、４．０２（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ）、３．９２（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２Ｈｚ）、２．７３（ｍ、Ｈ）、１．８５（ｓ、３Ｈ）、０．９８（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）。

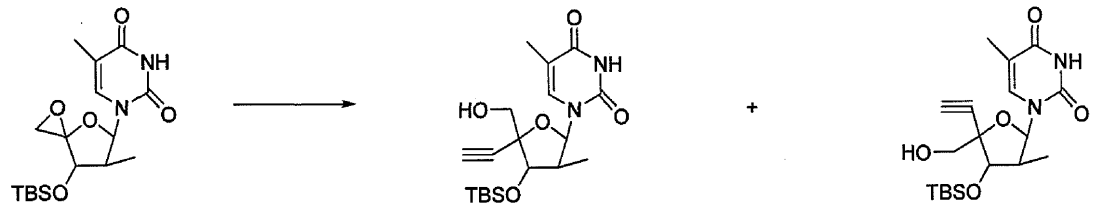
【０１０６】

トリエチニルアルミニウムの調製

CH_2Cl_2（７．５ｍＬ）中の$AlCl_3$（１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下、０℃で、塩化エチニルマグネシウム（３７．５ｍＬ、０．６Ｍから、ＴＨＦ中、２２．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで温め、終夜攪拌した。得られた暗褐色の溶液（０．１４Ｍ）を次の工程に使用した。

【０１０７】

化合物７１と７２の合成



－３０℃のCH_2Cl_2（６ｍＬ）中のエポキシド６４（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の冷溶液に、トリエチニルアルミニウム（５．２ｍＬ、０．１４ＭからCH_2Cl_2／ＴＨＦ中のストック溶液、０．５６ｍｍｏｌ）アルゴン雰囲気下で一度に添加し、－３０℃で６時間攪拌した。反応を飽和NH_4Cl溶液で停止し、セライトパッドを通して濾過した。濾液はCH_2Cl_2／H_2Oの間で分かれた。有機層を分離し、乾燥した（Na_2SO_4）。溶媒を除き、粗生成物を５－３０％の酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、半固体（５７ｍｇ、全体で６７％）の生成物７１及び７２を得た。計算された質量：３９４．２０。実測値：３９５．４０（M^+＋Ｈ）。

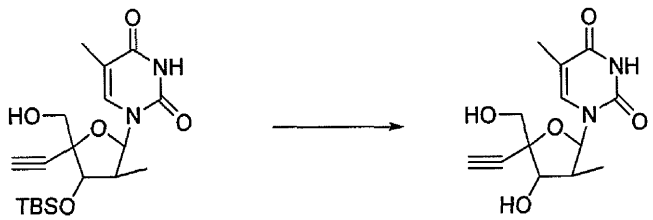
異性体７１：^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）：９．０２（ｓ、ＮＨ）、７．５８（ｓ、Ｈ）、６．３１（ｓＨ）、４．１０（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ）、３．９９（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ）、３．７１（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ）、２．８１（ｍ、Ｈ）、１．９１（ｓ、３Ｈ）、１．０１（ｓ、３Ｈ）、０．９７（ｓ、９Ｈ）、０．１７（ｓ、３Ｈ）、０．１２（ｓ．３Ｈ）。

【０１０８】

異性体７２：８．３４（ｓ、ＮＨ）、７．４３（ｓ、Ｈ）、６．３３（ｄ、Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、４．２３（ｄ、Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、３．９１（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、４．８Ｈｚ）、３．７８（ｄｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、９．２Ｈｚ）、２．７９（ｍ、Ｈ）、１．９５（ｓ、３Ｈ）、０．９８（ｄ、Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ）、０．９３（ｓ、９Ｈ）、０．１８（ｓ、３Ｈ）、０．１４（ｓ、３Ｈ）。

【０１０９】

化合物７３の合成



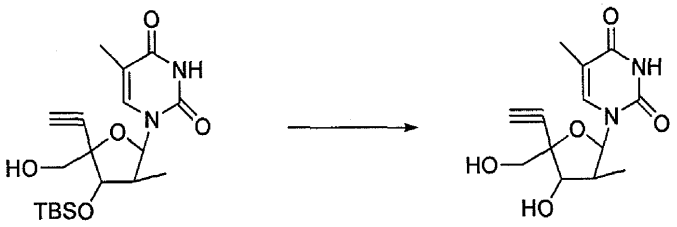
よく乾燥した基質７１（２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（１７ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を添加し、８５℃で還流した。反応は１２時間で完了し、溶媒を減圧により除き、粗生成物を２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2溶液に溶解した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。

溶媒を減圧下で除き、粗生成物を１－８％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色固体（１２ｍｇ、９４％）の生成物７３を得た。計算された質量：２８０．３０。実測値：２８１．２０（M^+＋Ｈ）；^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）７．９４（ｓ、Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｈ、Ｊ＝８Ｈｚ）、４．０３（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ）、３．９０（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ）、３．８０（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ）、３．０５（ｓ、Ｈ）、２．７５（ｍ、Ｈ）、１．８５（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝

１．２Ｈｚ）、０．９５（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

【０１１０】

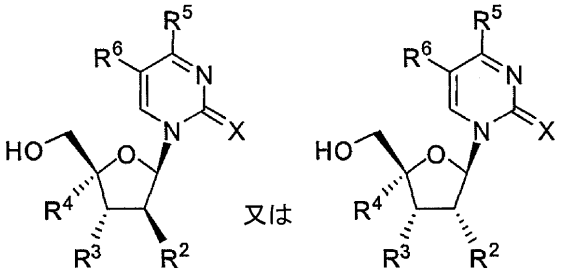
化合物７４の合成



よく乾燥した基質７２（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）とフッ化アンモニウム（１０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）を添加し、８５℃で還流した。反応は１２時間で完了し、溶媒を減圧下で除いた。粗生成物を２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2溶液に溶解した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。溶媒を除き、粗生成物を１－８％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色固体（８ｍｇ、９１％）の生成物７４を得た。計算された質量：２８０．３０。実測値：２８１．２（M^+＋Ｈ）；^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）７．５８（ｓ、Ｈ）、６．３０（ｄ、Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）、４．１６（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．２Ｈｚ）、３．８９（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ）、３．７１（ｄ、Ｈ、Ｊ＝１２．７Ｈｚ）、３．２８（ｓ、Ｈ）、２．８５（ｓ、Ｈ）、１．９０（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝１．３Ｈｚ）、０．９６（ｄ、３Ｈ、Ｊ＝７．０）。

【０１１１】

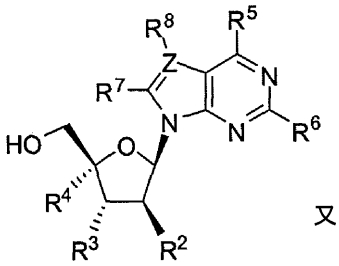
同様の方法で、適切な糖とピリミジン又はプリン塩基を使用して、以下に記載された通りの式のヌクレオシドを調製し得る。



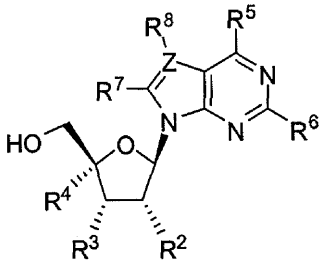
R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CH_3	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	CH=CH_2	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	OMe	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	F	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_3	OH	Me	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	F	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH=CH_2	OH	Me	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, CH=CH_2, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
C≡CH	OH	OMe	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CN	OH	C≡CH	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CN	OH	CN	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH

R^2	R^3	R^4	R^5	X	R^6
CN	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH
CF_3	OH	N_3	NH_2, NH-NH_2, NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH_3, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH_2, CH_2OH



又は



R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_3	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_3	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	F	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	Me	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
$CH=CH_2$	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
C≡CH	OH	OMe	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2F	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2F	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	C≡CH	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	C≡CH	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	CN	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	CN	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CN	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CN	OH	$CH=CH_2$	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2CH_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

R^2	R^3	R^4	R^6	R^5	Z	R^8	R^7
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CH_2CH_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CF_3	OH	N_3	H	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	N	-	H
CF_3	OH	N_3	NH_2	NH_2, NH-Me, NH-Et, NH-プロピル, ヘテロ環, NH-シクロプロピル, NH-アセチル, NH-シクロブチル, NH-t-ブチル, アゼチジン, N,N-Me_2, N,N-Et_2, F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-アセチル	C	H, F, Cl, Br, I, NO_2, $CH=CH_2$, C≡CH, CN, COOH, $CONH_2$, COOMe	H

【０１１２】
生物学的アッセイ
ＨＢＶ　ＡＤ３８アッセイ
アッセイに必要な材料は以下を含む：
ＨｅｐＧ２－ＡＤ３８細胞株。
ＨｅｐＧ２－ＡＤ３８細胞株の培地は、ＤＭＥＭ－Ｆ／１２、１０％のウシ胎児血清、１００ＩＵ／ｍＬ／１００μｇ／ｍＬのペニシリン／ストレプトマイシン、５０μｇ／ｍＬのカナマイシン、０．３μｇ／ｍＬのテトラサイクリン、及び２００μｇ／ｍＬのＧ４１８を含む。
ＨｅｐＧ２－ＡＤ３８細胞株用のアッセイ培地は、ＤＭＥＭ－Ｆ／１２、１０％のウシ胎児血清、１００ＩＵ／ｍＬ／１００μｇ／ｍＬのペニシリン／ストレプトマイシン、５０μｇ／ｍＬのカナマイシン、及び２００μｇ／ｍＬのＧ４１８を含む。更なる材料は、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、バイオコート・９６ウェルプレート、ＤＮｅａｓｙ９６組織キット（Ｑｉａｇｅｎ）、ＱＩＡｖａｃ９６真空マニフォールド、マイクロアンプ・オプティカル９６ウェル反応プレート（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、マイクロアンプ・オプティカルキャップ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、Ｔａｇｍａｎ・ユニバーサルＰＣＲマスターミックス（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ

）、７７００シークエンス検出器（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）、１１２５ｎＭのフォワードプライマー（ＧＧＡ　ＣＣＣ　ＣＴＧ　ＣＴＣ　ＧＴＧ　ＴＴＡ　ＣＡ）、１１２５ｎＭのリバースプライマー（ＧＡＧ　ＡＧＡ　ＡＧＴ　ＣＣＡ　ＣＣＡ　ＣＧＡ　ＧＴＣ　ＴＡＧ　Ａ）、及び２５０ｎＭのプローブ（ＦＡＭ－ＴＧＴ　ＴＧＡ　ＣＡＡ　ＧＡＡ　ＴＣＣ　ＴＣＡ　ＣＡＡ　ＴＡＣ　ＣＡＣ）を含む、ＨＢＶ　ＤＮＡ用のプレイマー及びプローブを含む。

【０１１３】

ＨＢＶ細胞アッセイ：

９６－ウェルバイオコートプレートに５×１０^{4}細胞／ウェルの細胞株を２００μｌ播種し、５％のＣＯ$_{2}$で３７℃でインキュベートする。２日後、上清を注意深く除き、細胞層を２００μｌのＰＢＳで洗浄し、１０μＭ又は１０μＭから開始して１：３の比の用量反応で、試験化合物を含む又は含まない２００μｌのアッセイ培地を新しくした（全てのサンプルは２回試験するべきである）。５日を超える日数の間、細胞を増殖させ、７日目で、ウェル毎に１８０μＬの上清を青色ラック（ＤＮｅａｓｙ９６組織キットに含まれる）に回収する。－８０℃で保存するか又は次の工程に直接進む。

【０１１４】

細胞上清からのウイルスＨＢＶ　ＤＮＡの抽出：

サンプルを青色ラック中で溶解させる。（２ｍＬのプロテイナーゼＫ及び１８ｍＬの緩衝液ＡＴＬ）プロテイナーゼＫ／緩衝剤ＡＴＬワーキング溶液を調製し、上清の上部１８０μｌを青色ラックの各試験管に移す。提供されたキャップを用いて、試験管を適切に密封し、２、３回ラックを上下に反転させることにより混合する。キャップから任意の溶液を回収するために、試験管を３０００ｒｐｍまで遠心する。５５℃で１５分間でインキュベートする。再度、最大３０００ｒｐｍまで遠心する。キャップを注意深く除き、各サンプルに、４１０μＬの緩衝剤ＡＬ／Ｅを加える。新しいキャップを用いて試験管を密封し、ラックを激しく上下に１５秒間振り、３０００ｒｐｍまで遠心する。ＤＮｅａｓｙ９６プレートをＱＩＡｖａｃ９６真空マニフォールドの上部に置く。上清を工程８からＤＮｅａｓｙ９６プレートに移す。数秒間真空を適用する。各ウェルに注意深く、５００μｌの緩衝液ＡＷ１を添加する。１分間真空を適用し、シンクにおいてプレートをはじき、ペーパータオルの山の上でＤＮｅａｓｙ９６プレートの底の側面をたたき、再度１０分間真空を適用する。７０℃で数分間１０ｍｌの緩衝液ＡＥを加熱する。ＤＮｅａｓｙ９６プレートを溶出マイクロチューブＲＳのラックの上部に置く。ＤＮＡを溶出するために、１００ｕｌの事前に加熱した緩衝液ＡＥを各ウェルに添加し、真空を１分間適用する。

【０１１５】

ＨＢＶリアルタイムＰＣＲ：

４５μｌのプライマー１（１００μＭ）、４５μｌのプライマー２（１００μＭ）、２０μｌのプローブ（５０μＭ）、及びヌクレアーゼフリーの水を含む２００ウェル用（総量１５００μｌ）のＨＢＶプライマーとプローブのミックスを調製する。オプティカル９６ウェル反応プレートを選択する。１０００μｌのユニバーサルＰＣＲマスターミックス、７５０μｌのＨＢＶプライマーとプローブのミックス、及び２５０μｌのヌクレアーゼフリーの水を含む、１００ウェル用の反応ミックスを調製する。ウェル毎に反応ミックスを２０μｌ添加する。ウェル毎に、それぞれのサンプルからのＨＢＶ　ＤＮＡを５μｌ加える。ウェルをオプティカルキャップで覆う。全ての試薬を底に移動させ、気泡を除くために、数秒間遠心する。プレートを７７００シークエンス検知器に設置する。ＦＡＭをレポーターとし、容積を２５μｌに設定する。機械を開始し、１時間５６分運用する。それぞれの試験化合物について、ｄＣｔとウィルス量の減少を計算する。

【０１１６】

ＨＣＶレプリコンアッセイ

ＨＣＶ-レプリコンＲＮＡを含むＨｕｈ７細胞（クローンＡ細胞；Ａｐａｔｈ、ＬＬＣ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）を、１０％の仔ウシ血清、４ｍＭのＬ－グルタミン及び１ｍＭのピルビン酸ナトリウム、１×非必須アミノ酸、及びＧ４１８（１０００μｇ／ｍｌ）を

含むＤＭＥＭ培地（高グルコース）中で指数関数的成長状態に維持した。抗ウイルスアッセイをＧ４１８がない同じ培地で実施した。細胞を９６ウェルプレートにウェル毎に１５００細胞播き、播種後試験化合物を即時添加した。４日間インキュベーション。インキュベーションの工程の最後において、全細胞ＲＮＡを単離した（ＲＮｅａｓｙキット；Ｑｉａｇｅｎ）。レプリコンＲＮＡと内部標準（ＴａｑＭａｎ　ｒＲＮＡコントロール試薬；　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を製造者の勧めるように単一工程マルチプレックスＲＴ－ＰＣＲプロトコルで増幅した。ＨＣＶプライマー及びプローブはＰｒｉｍｅｒ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）で設計し、高度に保存された５′－不変領域（ＵＴＲ）配列（センス、５′－ＡＧＣＣＡＴＧＧＣＧＴＴＡＧＴＡ（Ｔ）ＧＡＧＴＧＴ－３′、及びアンチセンス、５′－ＴＴＣＣＧＣＡＧＡＣＣＡＣＴＡＴＧＧ－３′；プローブ、５′－ＦＡＭ－ＣＣＴＣＣＡＧＧＡＣＣＣＣＣＣＴＣＣＣ－ＴＡＭＲＡ－３′）をカバーした。
化合物の抗ウイルス効果を表すため、試験化合物の閾値ＲＴ－ＰＣＲサイクルを医薬なしのコントロールの平均閾値ＲＴ－ＰＣＲサイクルで減じた（ΔＣｔＨＣＶ）。３．３のΔＣｔは、レプリコンＲＮＡレベルの１－ｌｏｇ１０（９０％の有効濃度［EC_{90}］に等しい）の減少に等しい試験化合物の細胞毒性はΔＣｔｒＲＮＡ値を計算することにより表し得る。ΔΔＣｔ特異的パラメーターは、次いで導入し得（ΔＣｔＨＣＶ－ΔＣｔｒＲＮＡ）、ＨＣＶ　ＲＮＡのレベルはｒＲＮＡレベルについて規格化され、医薬なしのコントロールに対して計算される。
【０１１７】
ＨＩＶ活性
ＨＩＶスクリーン：ＰＳＩ化合物の初期スクリーニングを、５０μＭにおいて、抗ウイルスＨＩＶ活性について試験する。使用した細胞はＰ４ＣＣＲｌｕｃ細胞であり；ヒトＨＩＶ指示細胞であり、Ｈｅｌａ細胞から誘導され、ＣＤ４、ＣＸＣＲ４、ＣＣＲ５、ルシフェラーゼ及びベーターギャル遺伝子をＨＩＶ－１　ＬＴＲの制御下で発現する。Ｐ４ＣＣＲ５ｌｕｃ細胞を、ＤＭＥＭ、１０％のＦＢＳ、ペニシリン、ストレプトマイシン、及び、５００μｇ／ｍｌのＧ４１８中で培養する。１００μｌのＰ４ＣＣＲ５－ｌｕｃ細胞を、９６ウェルオペークアッセイプレートのウェル毎に１００００細胞播き、３７℃で終夜インキュベートする。翌日、培地をプレートから吸引し、３組で、３７℃４時間、培地中、２×の５０ｕＭに新たに希釈された１００μｌの化合物と交換する。次いで、細胞を、２×２０ｕｇ／ｍｌのＤＥＡＥ－Ｄｅｘｔｒａｎの存在下、ウェル毎に、ｐ２４が５ｎｇの１００ｕｌのＮＬ４３ウイルスで４０から４２時間感染させる。非感染、感染している医薬なし及びＡＺＴコントロールは各プレートで常に３組で存在する。感染後、ベーターギャルを、製造者の指示を使用する、Ａｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓのＧａｌａｃｔｏ－Ｓｔａｒキット及びＰｅｒｋｉｎ－ＥｌｍｅｒのＶｉｃｔｏｒ装置を用いて測定する発光を用いて定量する。
【０１１８】
Ｐ４　ＣＣＲ－ｌｕｃ細胞におけるEC_{50}を決定するためのＰＳＩ活性のＨＩＶ－滴定。Ｐ４　ＣＣＲ５－ｌｕｃ細胞を９６ウェルオペークアッセイプレート中で、ウェル毎（１００μｌ）に、１００００細胞を播き、３７℃で終夜インキュベートする。翌日、プレートから培地を吸引し、新規に適切な培地（ＤＭＥＭ、１０％のＦＢＳ、Ｇ４１８　５００μｇ／ｍｌ、ペニシリン／ストレプトマイシン）に、２×の最終濃度に希釈した、５倍希釈の通常、３組の２×１００μＭから２×０．０３２ｕＭの１００ｕｌの化合物で３７℃で４時間置換した。細胞を次いで、２×２０ｕｇ／ｍｌのＤＥＡＥ－Ｄｅｘｔｒａｎ存在下、４０から４２時間、ウェル毎にｐ２４の５ｎｇから２０ｎｇの、１００ｕｌのＮＬ４３野生型又は変異ウイルスで感染させる。非感染及び感染した医薬なしのコントロールは常に各プレートに１２組で存在する。ＡＺＴコントロールは各実験に平行して試験する。感染後、ベータギャルをＡｐｐｌｉｅｄ　ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓのＧａｌａｃｔｏ－Ｓｔａｒキット及びＰｅｒｋｉｎ－ＥｌｍｅｒのＶｉｃｔｏｒ装置を使用して測定する発光を使用して細胞ライセート中で定量する。EC_{50}（有効濃度）を、感染の５０％を阻害

するために必要な濃度を計算するための、マイクロソフト（登録商標）エクセル（登録商標）スプレッドシートを使用して計算する。アッセイは少なくとも２回の独立した実験において実施される。

【０１１９】

毒性

ルシフェラーゼアッセイ

Ｐ４　ＣＣＲ５－ｌｕｃ細胞を９６ウェルのオペークアッセイプレート中、ウェル毎（１００ｕｌ）に１００００細胞を播き、３７℃で終夜インキュベートした。翌日、培地をプレートから吸引し、１００μＭから０．００６２μＭの５倍希釈の新規に希釈した２００ｕｌの化合物で置換する。３７℃で４日間インキュベーションした後、ＰｒｏｍｅｇａのＢｒｉｇｈｔ　Ｇｌｏｗキットを使用して細胞ライセート中でルシフェラーゼ活性を測定し、発光はＰｅｒｋｉｎ－ＥｌｍｅｒのＶｉｃｔｏｒ装置を使用して測定する。

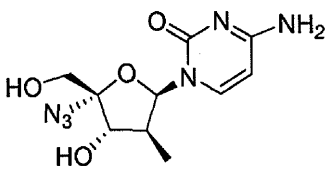
【０１２０】

ＭＴＳアッセイ

ヒト細胞株Ｈｕｈ７及びＨｅｐＧ２（肝臓）、ＢｘＰＣ３（膵臓）とＣＥＭ（リンパ）を９６ウェルプレートにおけるＭＴＳアッセイに使用する。医薬は新規に培地中に２×の１００μＭ、５０μＭ、２５μＭ、１０μＭ、５μＭ、１μＭに希釈し、プレート中で３組で５０μｌ分注する。プレートの端のウェルは１００ｕｌの培地だけを含み、ブランクコントロールである。医薬なしの再現性コントロールは常に各プレートにおいて実施する。Ｈｕｈ７、ＨｅｐＧ２及びＰｘＰＣ３についてはウェル毎に２０００細胞、ＣＥＭ細胞はウェル毎に５０００細胞の５０μｌの細胞をプレートに添加する。プレートの端には細胞は添加しない。使用する培地は、Ｈｕｈ７、ＨｅｐＧ２及びＢｘＰＣ３細胞については、１０％のＦＢＳ及びペニシリン／ストレプトマイシンを含むＤＭＥＭ、ＣＥＭ細胞については、１０％のＦＢＳとペニシリン／ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩである。３７℃で８日インキュベーション後、ＰｒｏｍｅｇａのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　９６　Ａｑｕｅｏｕｓ　Ｏｎｅ溶液細胞増殖アッセイキットの２０μｌのＭＴＳ式ををを各ウェルに添加し、プレートを３７℃で２時間インキュベートした。３７℃で８日間のインキュベーション後、ＰｒｏｍｅｇａのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６ＡｑｕｅｏｕｓＯｎｅＳｏｌｕｔｉｏｎ細胞増殖アッセイｋｉｔのＭＴＳ色素を２０μｌ各ウェルに添加し、プレートを３７℃で２時間インキュベートする。次いで４９０ｎｍの吸光度をＢｉｏｔｅｋのマイクロプレートリーダーＥ１８００を使用して読む。シグナルはブランクコントロールにおいて測定した吸光度を差し引くことにより計算する。ＣＣ５０（細胞毒性濃度）値は、医薬無し細胞コントロールについて得た値を処理した細胞と比較し、医薬で処理したウェルにおけるシグナルの５０％を阻害するのに必要な医薬の濃度を計算することにより決定する。

【０１２１】

生物学的結果



抗ウイルス活性

50 μM におけるスクリーン HIV P4 細胞 %阻害	100.11
HIV 阻害 P4 細胞 EC_{50} (μM)	0.18
50 μM におけるスクリーンＨＣＶクローンＡ細胞 lg_{10} at (HCV:Rbz)	{-1.4:-0.59}
HCV 阻害クローン A 細胞 EC_{90} (μM)	7.85
HCV 阻害 S282T 細胞 EC_{90} (μM)	73.08
HBV 阻害 EC_{90} (μM)	1.62

細胞毒性(CC_{50} μM)

P4 細胞	>100
CEM	400
BxPC3	400
HepG2	300
PBMC	>100
Huh 7	>100

【０１２２】
本発明は、２００７年１１月２０日に出願された、米国特許仮出願第６０／９８９２９６号、及び２００８年１１月１４日に出願された米国特許非仮出願第１２／２７１３８８号を主張し、その全体の内容が出典明示により取り込まれる。