

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7299897号

(P7299897)

(45)発行日 令和5年6月28日(2023.6.28)

(24)登録日 令和5年6月20日(2023.6.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/7068(2006.01) A 6 1 K 31/7068
 A 6 1 K 31/7072(2006.01) A 6 1 K 31/7072
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 1/16

請求項の数 10 (全67頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-538752(P2020-538752)
 (86)(22)出願日 平成30年9月21日(2018.9.21)
 (65)公表番号 特表2020-534374(P2020-534374
 A)
 (43)公表日 令和2年11月26日(2020.11.26)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/052239
 (87)国際公開番号 WO2019/060740
 (87)国際公開日 平成31年3月28日(2019.3.28)
 審査請求日 令和3年9月21日(2021.9.21)
 (31)優先権主張番号 62/561,237
 (32)優先日 平成29年9月21日(2017.9.21)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 520098291
 リボサイエンス リミティド ライアビリ
 ティ カンパニー
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
 3 0 6 , パロアルト, ラグーナ アベニュー
 3 9 0 1
 (74)代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74)代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74)代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74)代理人 100141977
 弁理士 中島 勝
 (74)代理人 100150810

最終頁に続く

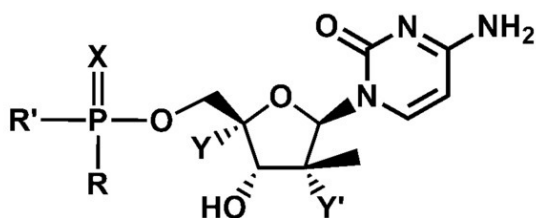
(54)【発明の名称】 H C V の R N A 複製阻害剤としての4' - フルオロ - 2' - メチル置換ヌクレオシド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化1】

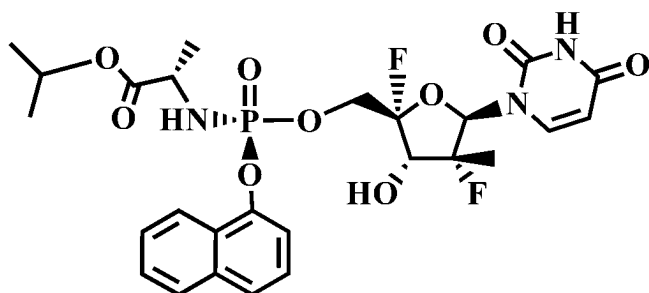


I

[式中、

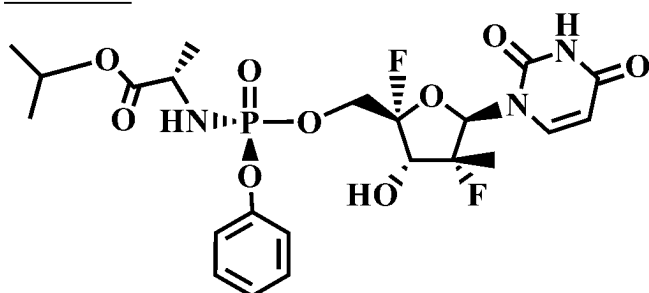
式IのRはNHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³であり、式IのR'はO-R¹であり、式IのR¹は独立に、フェニルまたはナフチルであり、式IのR^{2a}およびR^{2b}は、独立にHまたは低級アルキルであり、

式 I の各 R^3 は独立に H、低級アルキル、または低級ハロアルキルであり、
 式 I の X は O であり、
 式 I の Y は F であり、
 式 I の Y' は F である。] または薬理的に許容されるその塩を含み、式 I I の化合物：
 【化 2】



10

もしくは



20

I I

または薬理的に許容されるその塩
 と組み合わせて、必要とする患者に逐次的に又は同時に投与される、
 あるいは、

前記式 I I の化合物または薬理的に許容されるその塩を含み、前記式 I の化合物または
 薬理的に許容されるその塩と組み合わせて必要とする患者に逐次的に又は同時に投与され
 る、
 あるいは、

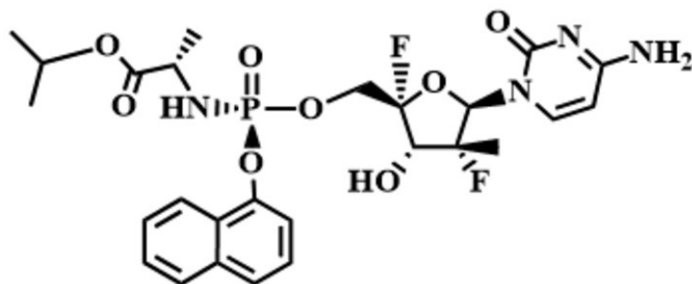
30

前記式 I の化合物または薬理的に許容されるその塩と、前記式 I I の化合物または薬理
 的に許容されるその塩とを含む、
 H C V を治療するための組成物。

【請求項 2】

式 I の化合物が

【化 3】



40

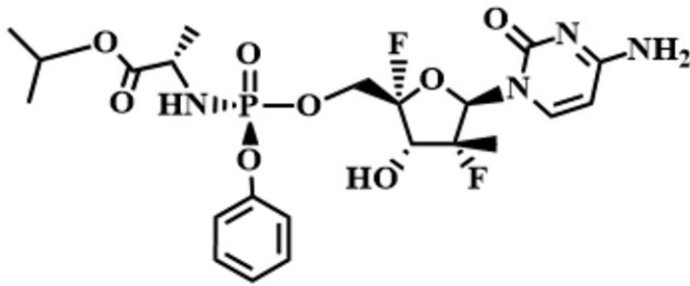
である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

式 I の化合物が

50

【化 5】



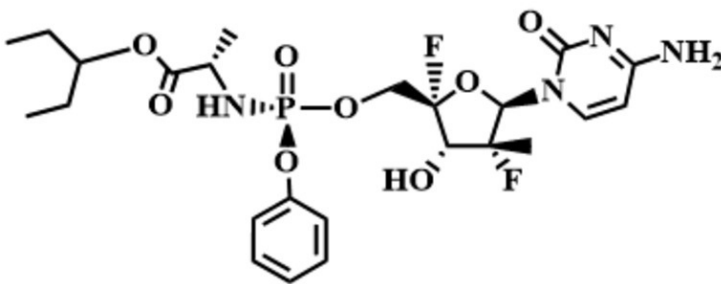
10

である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

式 I の化合物が

【化 7】



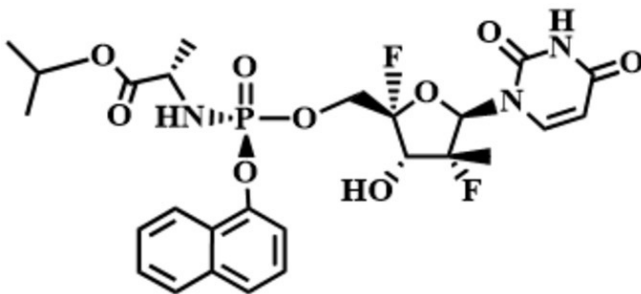
20

である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

式 I I の化合物が

【化 20】



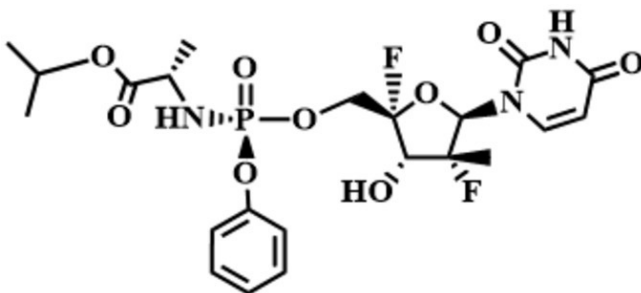
30

である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

式 I I の化合物が

【化 21】



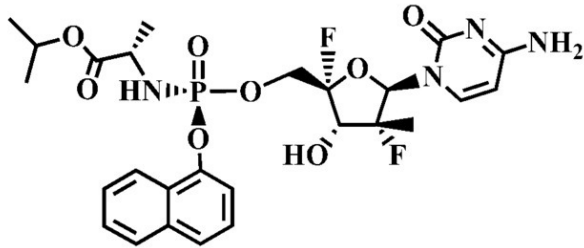
40

である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 7】

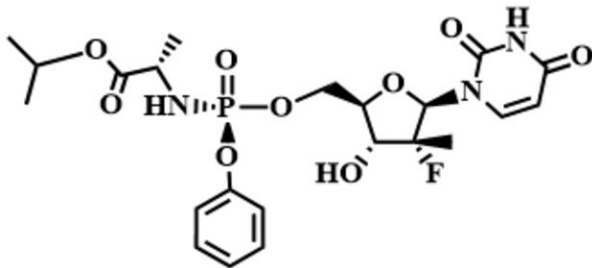
式 I の化合物および式 I I の化合物がそれぞれ、
【化 2 4】



10

および

【化 2 5】

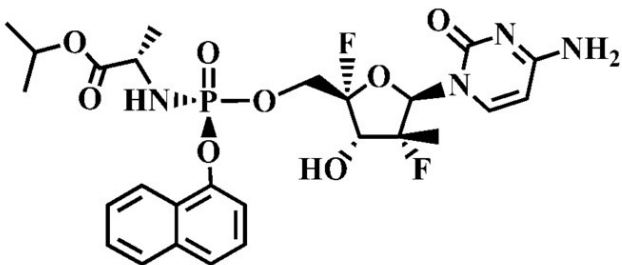


20

である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

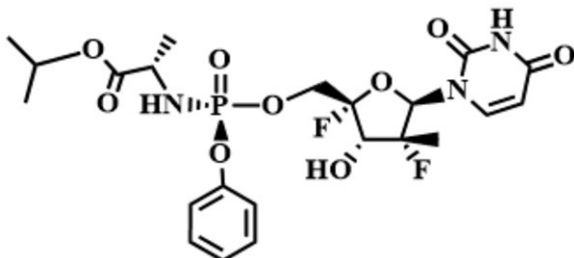
式 I の化合物および式 I I の化合物がそれぞれ、
【化 2 6】



30

および

【化 2 7】



40

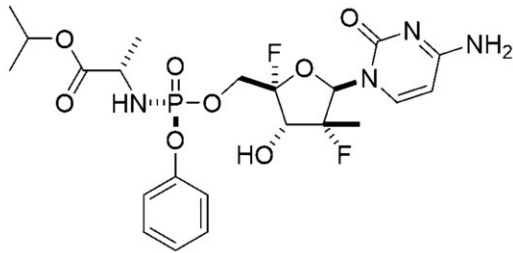
である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

式 I の化合物および式 I I の化合物がそれぞれ、

50

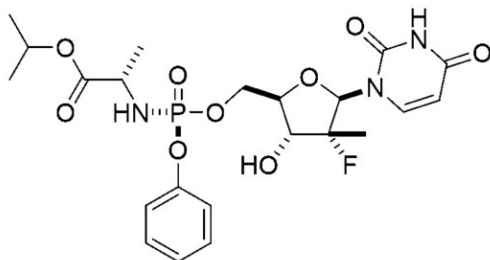
【化 2 8】



10

および

【化 2 9】



20

である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、リバビリン、ペグインターフェロン、シメプレビル、レジバシル、ダクラタシルおよびベルパタシルの 1 つ以上とさらに併用される、請求項 1 から 9 のいずれか一項記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、米国特許法第 119 条 e 項の下で 2017 年 9 月 21 日に提出された米国特許仮出願第 62/561,237 号の優先権の利益を主張するものであり、その開示内容は全体として参照により本明細書に取り込まれる。

【0002】

本発明は HCV レプリコン RNA 複製の阻害剤としてのヌクレオシド誘導体の組み合わせに関する。詳細には、本発明は C 型肝炎ウイルス (HCV) サブゲノム RNA 複製の阻害剤としてのピリミジンヌクレオシドであるシチジンおよびウリジンのピリミジン誘導体の組み合わせ、ならびにそのような化合物を含む医薬組成物の使用に関する。詳細には、式 II のウリジンヌクレオシド類似体が組み合わされた式 I のシチジンヌクレオシド類似体は HCV ポリメラーゼの阻害に相乗効果を発揮する。

40

【背景技術】

【0003】

C 型肝炎ウイルスは世界中の慢性肝疾患の主な原因である。HCV に感染した患者は肝硬変およびそれに続く肝細胞がんを発病するリスクがある。したがって、HCV は肝臓移植のための主な指標である。承認されている 2 つの治療法のみが、HCV 感染の治療法として現在利用できる。(R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999, 19, 35) これらはインターフェロン - の単独療法であり、さらに最近ではヌクレオシド類似体であるリバビリン (ピラゾール) とインターフェロン - との併用療法である。

【0004】

50

ウイルス感染症の治療目的で承認されている医薬品の多くは、ヌクレオシドまたはヌクレオシド類似体であり、これらヌクレオシド類似体医薬品の大部分はウイルスのポリメラーゼ酵素を阻害することで、対応する三リン酸エステルへの転換に続いてウイルスの複製を阻害する。三リン酸エステルへのこの転換は、通常細胞キナーゼが媒介しており、したがってHCV複製の阻害剤としてのヌクレオシドの直接評価は、細胞検定を用いることによって唯一好都合に行える。HCVにおいては、真の細胞ベースのウイルス複製検定または感染の動物モデルを利用することができない。

【 0 0 0 5 】

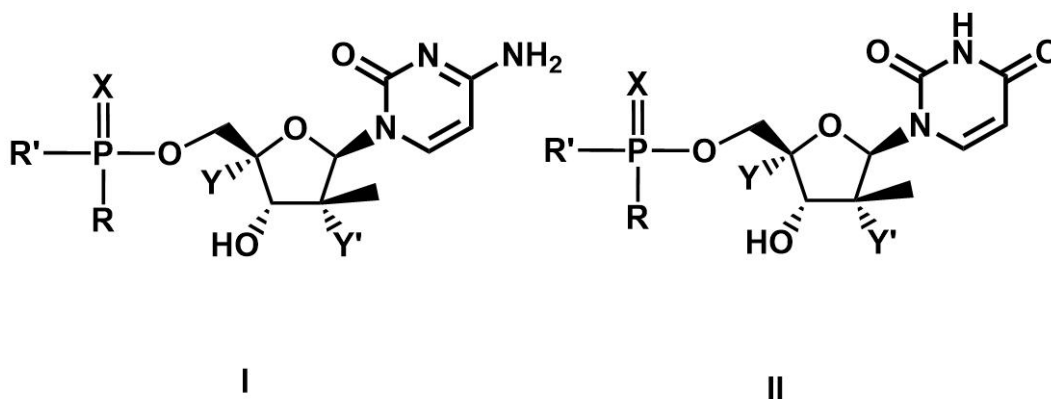
C型肝炎ウイルスはフラビウイルス科に属する。C型肝炎ウイルスはRNAウイルスであり、このRNAゲノムは子孫RNAの合成を確かなものにするのに必要な複製機構をプロセッシング後に産生する大型のポリタンパク質をコードしている。HCVのRNAゲノムによってコードされている非構造タンパク質の大部分はRNA複製に関与していると考えられる。LohmannらはHCVのサブゲノムRNA分子が導入され、高効率で複製することが明らかとなったヒト肝細胞腫（HuH7）細胞株の作成について記述している。[V. Lohmann et al., Science, 1999, 285, 110 - 113] これら細胞株のRNA複製の機序は感染した肝細胞におけるHCVの全長RNAゲノムの複製と同一であると考えられる。これら細胞株の単離に使用されるHCVのサブゲノムcDNAクローンによって、HCV複製のヌクレオシド類似体阻害剤を同定する細胞検定を開発するための基盤が形成された。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

第1の態様では、式Iの化合物と式IIの化合物との組み合わせ、

【 化 1 】



[式中、

各Rは独立にO - R¹またはNH C (R^{2 a}) (R^{2 b}) C (= O) O R³であり、

各R'は独立にO - R¹またはNH C (R^{2 a}) (R^{2 b}) C (= O) O R³であり、

各R¹は独立に、任意に1つ以上の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロアルキルまたはシアノで置換された、フェニルまたはナフチルであり、

R^{2 a}およびR^{2 b}は、それぞれ独立にHまたは低級アルキルであり、

各R³は独立にH、低級アルキル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり、

各Xは独立にOまたはSであり、

各Yは独立にHまたはFであり、

各Y'は独立にFまたはOHである。] または薬理的に許容されるこれらの塩（または本明細書で開示される任意の実施形態）を必要とする患者に投与することにより、HCVを治療する方法を提供する。

【 0 0 0 7 】

第2の態様では、

イソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３，４－ジヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート、

50

ペンタン - 3 - イル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

50

((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル = ジフェニル ホスフェート、

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、および

10

イソプロピル ((R) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネートから選択される式 I の化合物、

ならびにこれらの S_p および R_p エピマーの混合物、

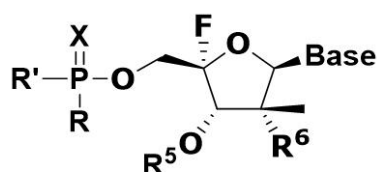
または上記の各化合物の薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 0 8 】

第 3 の態様では、また式 I I I の化合物、

【 化 2 】

20



III

[式中、

R は O - R¹ または N H R¹ ' であり、

30

または R および R⁵ がともに結合し、

R ' は N (R⁴) C (R^{2 a}) (R^{2 b}) C (= O) O R³ または - O R³ であり、

R¹ は H、低級ハロアルキル、またはアリール (式中、アリールは、任意に 1 つ以上の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロアルキル、- N (R^{1 a})₂、アシルアミノ、- S O₂ N (R^{1 a})₂、- C O R^{1 b}、- S O₂ (R^{1 c})、- N H S O₂ (R^{1 c})、ニトロまたはシアノで置換された、フェニルまたはナフチルである)、

各 R^{1 a} は独立に H または低級アルキルであり、

各 R^{1 b} は独立に - O R^{1 a} または - N (R^{1 a})₂ であり、

各 R^{1 c} は低級アルキルであり、

40

R¹ ' は - C (R^{2 a}) (R^{2 b}) C (= O) O R³ であり、

R^{2 a} および R^{2 b} は、それぞれ独立に H、低級アルキル、- (C H₂)_r N (R^{1 a})₂、低級ヒドロキシアルキル、- C H₂ S H、- (C H₂) S (O)_p M e、- (C H₂)₃ N H C (= N H) N H₂、(1 H - インドル - 3 - イル) メチル、(1 H - インドル - 4 - イル) メチル、- (C H₂)_m C (= O) R^{1 b}、アリールおよびアリール低級アルキル (式中、アリールは 1 つ以上のヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロまたはシアノで任意に置換されてもよい)、

または R^{2 a} は H であり、R^{2 b} および R⁴ はともに (C H₂)_n を形成し、

各 R³ は H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり、

50

各 R^4 は H、低級アルキルであり、または R^{2b} および R^4 はともに $(CH_2)_3$ を形成し、

R^5 は H、 $C(=O)R^{1c}$ 、 $C(=O)R^{1b}$ 、 $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ または $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ であり、

R^6 は OH または F であり、

R^7 は $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$ であり、

m は 0 ~ 3 であり、

n は 3、4 または 5 であり、

p は 0 ~ 2 であり、

r は 1 ~ 6 であり、

X は O または S であり、かつ

塩基はウラシル、シトシン、グアニン、アデニン、チミンまたは複素環式アルキルである。(これらはそれぞれ 1 つ以上のヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロまたはシアノで任意に置換されてもよい)] または薬理的に許容されるこれらの塩を提供する。

【0009】

式 I、II および III の化合物は、C 型肝炎ウイルス (HCV) によって媒介される病気の治療に有用である。

【0010】

本出願はまた、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染を治療するために有効量の式 III の化合物を必要とする患者に対し投与することを含む方法を提供する。

【0011】

本出願はさらに、式 I、II および III の化合物および薬理的に許容される賦形剤を含む組成物を提供する。

実施の詳細な説明

【発明を実施するための形態】

【0012】

式 I および II の化合物は、肝細胞腫細胞株の C 型肝炎ウイルスサブゲノム複製の阻害剤であることが明らかとなった。これらの化合物は、ヒトの HCV 感染を治療するための抗ウイルス薬として有効なはずである。

定義：

【0013】

別段の記載がない限り、クレームおよび明細書で使用される以下の用語は下記のとおり意味する。

【0014】

本明細書で使用される「アルキル」の用語は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖を有する炭化水素残基を指す。「アルキル」の用語は、1 ~ 7 個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖を有する炭化水素残基を指すことが好ましく、本明細書では低級アルキルと呼ばれてもよい。最も好ましい炭化水素残基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチルまたはペンチルである。アルキルは非置換であっても置換されていてもよい。置換基は 1 つ以上のシクロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルから選択される。一実施形態では、アルキルは非置換である。

【0015】

本明細書で使用される「シクロアルキル」の用語は、3 ~ 7 個の炭素原子を含む任意に置換されたシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを指す。置換基は 1 つ以上のシクロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルから選択される。一実施形態では、シクロアルキルは非置換である。

【0016】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「シクロアルキルカルボニル」の用語は、R が上記で定義されるシクロアルキルである一群の式 - C (= O) R を指す。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用される「アルコキシ」の用語は、低級アルキルを含む「アルキル」部分が上記で定義される、任意に置換された直鎖または分岐鎖を有するアルキルオキシ基を指す。これらに限定されないが、例えばメトキシ、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、tert - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびそれらの異性体が挙げられる。

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」の用語は、低級アルキルを含む「アルキル」部分が上記で定義される、直鎖または分岐鎖を有するアルキル - NH 基を指す。

10

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」の用語は、低級アルキルを含む「アルキル」部分が上記で定義される、直鎖または分岐鎖を有する (アルキル)₂ - N 基を指す。

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される「アルコキシアルキル」の用語は、上記で定義される低級アルキルを含むアルキル基に結合している、上記で定義されるアルコキシ基を指す。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロピルオキシプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、プロピルオキシブチル、ブチルオキシブチル、tert - ブチルオキシブチル、メトキシペンチル、エトキシペンチル、プロピルオキシペンチルおよびそれらの異性体が挙げられる。

20

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される「アルケニル」の用語は、2 ~ 7 個の炭素原子を、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子を有し、1 つ以上のオレフィン二重結合を、好ましくは 1 つのオレフィン二重結合を有する非置換または置換された炭化水素鎖基を指す。2 ~ 4 個の炭素原子を含むアルケニルは、本明細書では低級アルケニルと呼ばれてもよい。置換基は 1 つ以上のシクロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルから選択される。一実施形態では、アルケニルは非置換である。実施例では、アルケニルはビニル、1 - プロベニル、2 - プロベニル (アリル) または 2 - ブテニル (クロチル) である。

30

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される「アルキニル」の用語は、2 ~ 7 個の炭素原子を、好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子を有し、1 つまたは可能であれば 2 つの 3 重結合を、好ましくは 1 つの 3 重結合を有する非置換または置換された炭化水素鎖基を指す。2 ~ 4 個の炭素原子を含むアルキニルは、本明細書では低級アルキニルと呼ばれてもよい。置換基は 1 つ以上のシクロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルおよびシクロアルキルカルボニルから選択される。一実施形態では、アルキニルは非置換である。実施例では、アルキニルはエチニル、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 - ブチニルである。

【 0 0 2 3 】

40

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」の用語は、上記で定義される低級アルキル基を含む直鎖または分岐鎖を有するアルキル基を指し、1、2、3 または 4 個以上の水素原子がヒドロキシ基で置換されている。例えばヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル、ヒドロキシブチル等が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される「ハロアルキル」の用語は、上記で定義される低級アルキル基を含む直鎖または分岐鎖を有するアルキル基を指し、1、2、3 または 4 個以上の水素原子がハロゲン基で置換されている。例えば 1 - フルオロメチル、1 - クロロメチル、1 - ブロモメチル、1 - 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

50

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 - ジクロロエチル、3 - ブロモプロピルまたは2, 2, 2 - トリフルオロエチル等が挙げられる。

【0025】

本明細書で使用される「アリール」の用語は、別段の記載がない限り任意に置換されたフェニルおよびナフチル（例：1 - ナフチル、2 - ナフチルまたは3 - ナフチル）を指す。アリール向けの好適な置換基はアルキルの名前を取って命名されている置換基から選択できる。しかしそれ以外に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシおよび置換されてもよいアルキル（例：上記で定義された非置換または置換されたアルキル）、ハロアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリーロキシはこの選択に加えることができる置換基である。一実施形態では、置換基はアルコキシ以外の置換基を含む。

10

【0026】

本明細書で使用される「アリールアルキル」の用語は、アルキルに結合しているアリールを指し、各用語は上記で定義されている。アリールがフェニルの場合は、本明細書ではフェニルアルキルと呼ばれてもよい。

【0027】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」の用語は、任意に置換された飽和、一部分が不飽和または芳香族の単環、炭素環またはヘテロ環に縮合される窒素、酸素およびイオウから選択される1個以上のヘテロ原子を含む、任意に置換された飽和、一部分が不飽和または芳香族の単環、二環または三環のヘテロ環系を指す。ヘテロシクリル向けの好適な置換基はアルキルの名前を取って命名されている置換基から選択できる。しかしそれ以外に、置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、オキシ基（=O）またはアミノスルフォニル（-SO₂NH₂）はこの選択に加えることができる置換基である。好適なヘテロ環の例としては、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、1, 3 - ジオキサニル、ジヒドロピラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、ピラジニル、イソチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、ピロリジノニル、（N - オキシド） - ピリジニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、1, 2, 3 - トリアゾリルまたは1, 2, 4 - トリアゾリルなどのトリアゾリル、1 - ピラゾリル、2 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル（例：4 - モルホリニル）、チオモルホリニル（例：4 - チオモルホリニル）、チアゾリル、ピリジニル、ジヒドロチアゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリルなどのチアジアゾリル、4 - メチルピペラジニル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルが挙げられる。

20

30

【0028】

本明細書で使用される「アシル」（「アルキルカルボニル」）の用語は、Rが水素、1 ~ 7個の炭素原子を含む非置換または置換された直鎖または分岐鎖を有する炭化水素残基またはフェニル基である一群の式C（=O）Rを指す。最も好ましいアシル基は、Rが水素、1 ~ 4個の炭素原子を含む非置換の直鎖または分岐鎖を有する炭化水素残基またはフェニル基であるアシル基である。

40

【0029】

本明細書で使用される「アシルアミノ」の用語は、Rが水素、1 ~ 7個の炭素原子を含む非置換または置換された直鎖または分岐鎖を有する炭化水素残基またはフェニル基である一群の式-NHC（=O）Rを指す。最も好ましいアシル基は、Rが水素、1 ~ 4個の炭素原子を含む非置換の直鎖または分岐鎖を有する炭化水素残基またはフェニル基であるアシル基である。

【0030】

ハロゲンまたはハロはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味し、好ましくはフッ素、塩素または臭素を意味する。

50

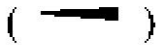
【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される「フェニルアルキル」の用語は、上記で定義されるアルキルに結合しているフェニルを指す。これらに限定されないが、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。

【 0 0 3 2 】

本出願を通じてなされた図形表示において、先細太線

【 化 3 】



10

は不斉炭素が属する環の平面より上方にある置換基を示し、点線

【 化 4 】



は不斉炭素が属する環の平面より下方にある置換基を示す。

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は立体異性を示す。これらの化合物は、式 I、II または III の化合物の任意の異性体またはエピマーを含むこれらの異性体の混合物であってもよい。本明細書で使用される R_p および S_p はリン原子における立体化学を指す。1 個以上の不斉炭素を有する本発明の化合物および中間体は分離することができる立体異性体のラセミ混合物の形で得てもよい。

20

【 0 0 3 4 】

式 I、II または III の化合物は、容易に相互変換できる 2 つ以上の化合物として本発明の化合物が存在することができることを意味する互変異性を示すことができる。多くの場合、これは他の 2 つの原子（このうちいずれか 1 つの原子に対して水素は共有結合する）間で水素原子が交換されることを単に意味するにすぎない。互変異性化合物はお互いに動的平衡で存在しており、従って単独の物質を調製する試みは、通常混合物が形成され、それは全ての物理化学特性が構成要素の構造に基づくことと期待されることを示す結果に終わる。

30

【 0 0 3 5 】

最も一般的な互変異性は、カルボニルまたはケト化合物および不飽和ヒドロキシル化合物すなわちエノール類に關与する互変異性である。立体構造変化は、水素原子が炭素原子と酸素原子の間で移行し、結合の転位を伴うものである。例えば、アセトアルデヒドなどの多くの脂肪族アルデヒド類およびケトン類ではケト形が主な形であり、フェノールではエノール形が主な構成要素である。

【 0 0 3 6 】

塩基性の式 I、II または III の化合物は、ハロゲン化水素酸（例：塩酸および臭化水素酸）、硫酸、硝酸およびリン酸等などの無機酸、および有機酸（例：酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸および p - トルエンスルホン酸等）と薬理的に許容される塩を形成することができる。当技術分野で知られている方法に従って、このような塩を形成しかつ単離することができる。

40

実施態様：

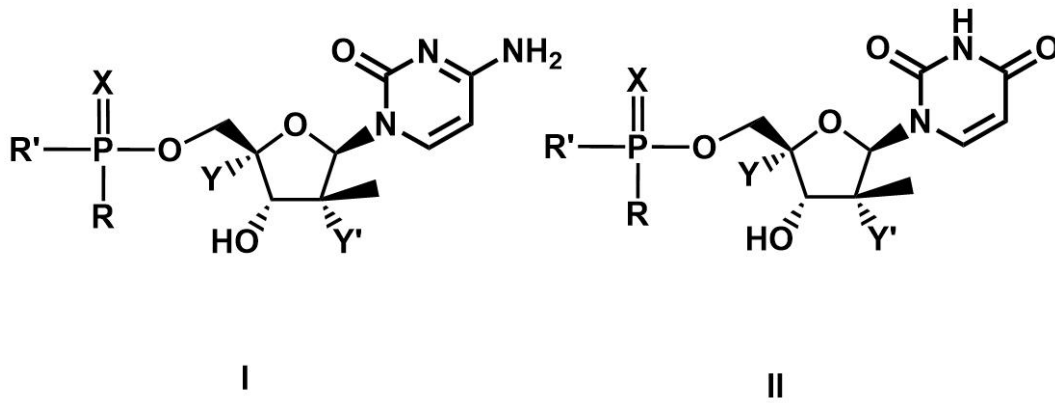
HCV を治療する方法

【 0 0 3 7 】

本出願は、式 I の化合物と式 II の化合物との組み合わせ、

50

【化 5】



10

[式中、

各 R は独立に O - R¹ または NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³ であり、各 R' は独立に O - R¹ または NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³ であり、各 R¹ は独立に、任意に 1 つ以上の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロアルキルまたはシアノで置換された、フェニルまたはナフチルであり、R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立に H または低級アルキルであり、各 R³ は独立に H、低級アルキル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり、

各 X は独立に O または S であり、

各 Y は独立に H または F であり、

各 Y' は独立に F または OH である。] または薬理的に許容されるこれらの塩を必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。

20

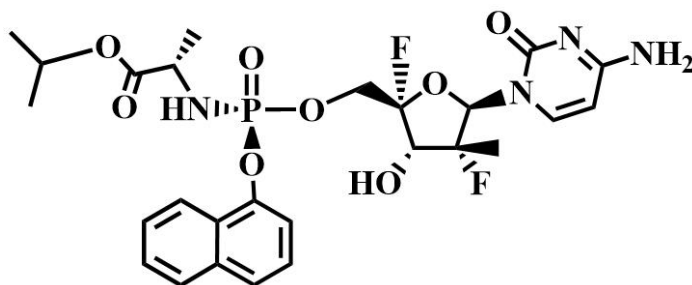
一実施形態において、式 I の化合物では各 R³ が独立に H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルである。

【0038】

本出願は、式 I の化合物と式 II の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

30

【化 6】



40

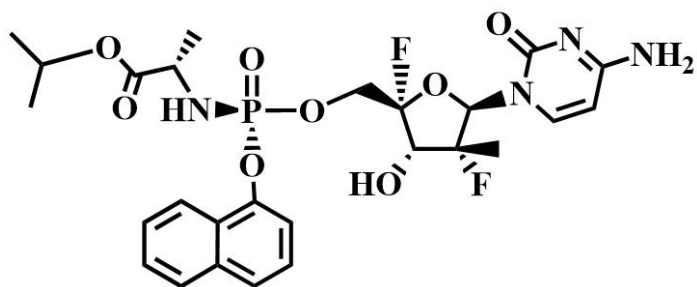
である。

【0039】

本出願は、式 I の化合物と式 II の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

50

【化 7】



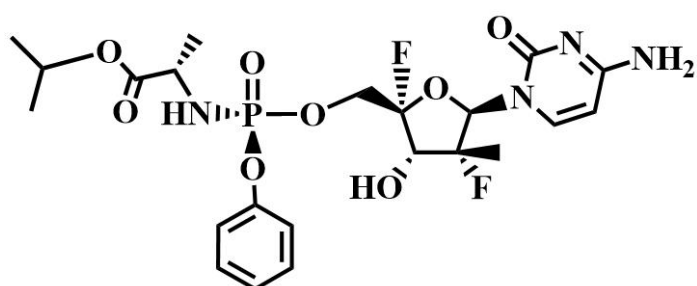
10

である。

【 0 0 4 0】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 8】



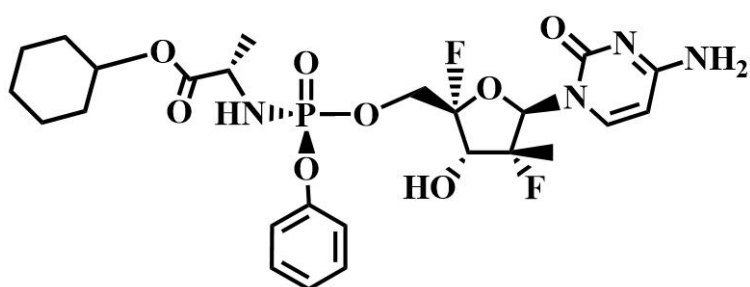
20

である。

【 0 0 4 1】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 9】



30

である。

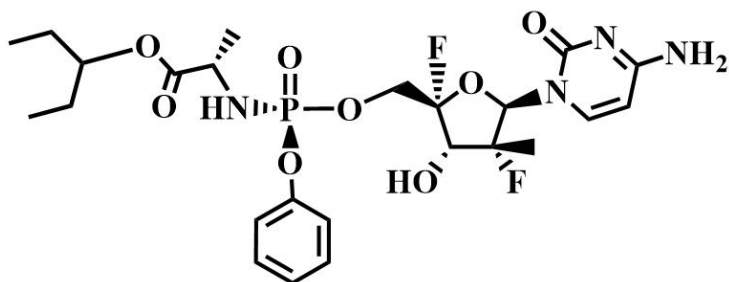
【 0 0 4 2】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

40

50

【化 1 0】



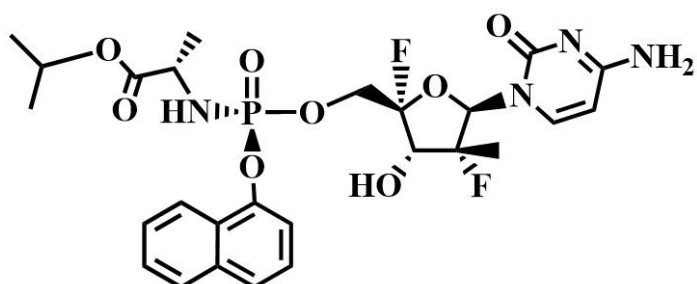
10

である。

【 0 0 4 3】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 1 1】



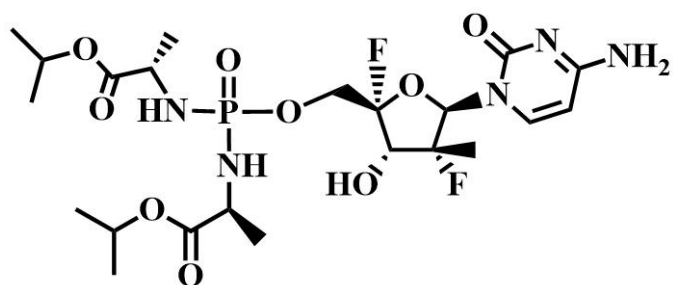
20

である。

【 0 0 4 4】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 1 2】



30

である。

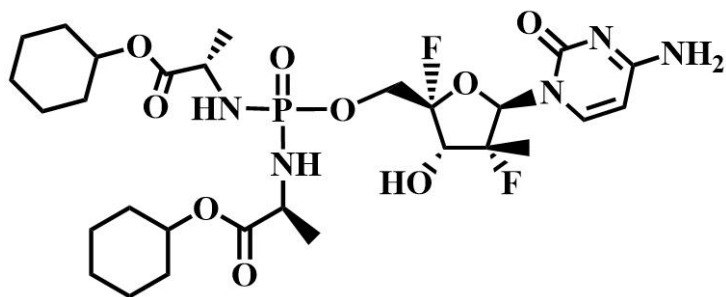
【 0 0 4 5】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

40

50

【化 1 3】



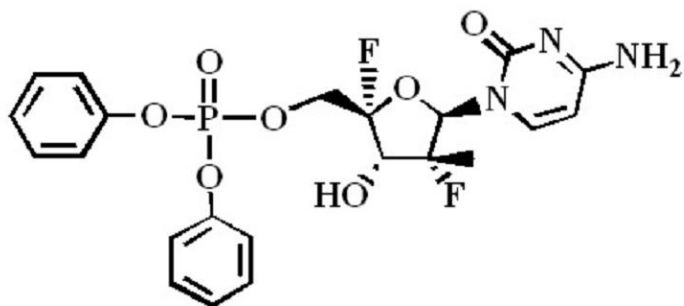
10

である。

【 0 0 4 6】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 1 4】



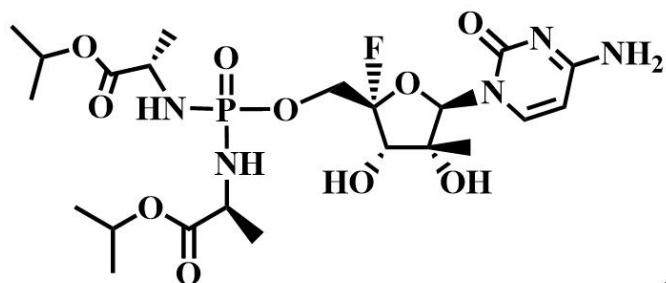
20

である。

【 0 0 4 7】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 1 5】



40

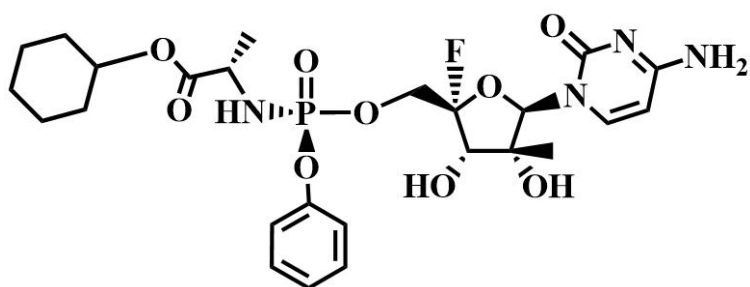
である。

【 0 0 4 8】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

50

【化 1 6】



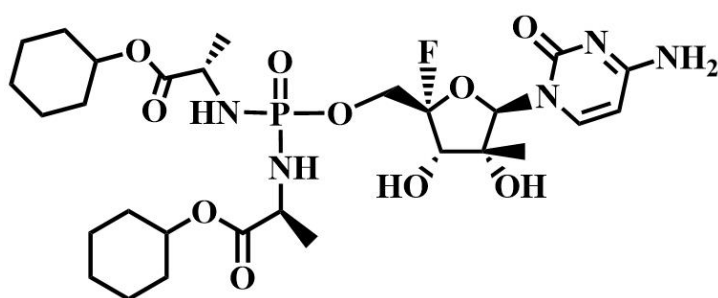
10

である。

【 0 0 4 9】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 1 7】



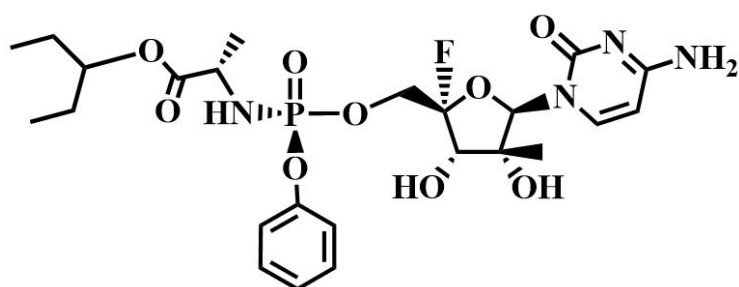
20

である。

【 0 0 5 0】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 1 8】



30

である。

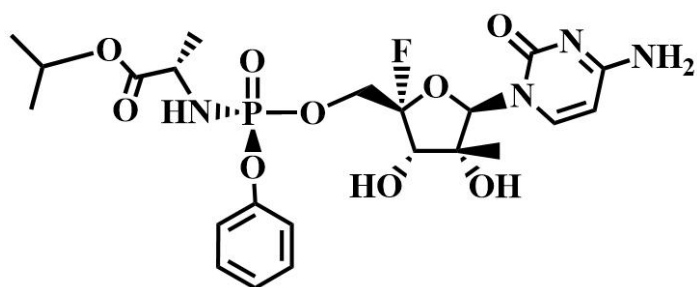
【 0 0 5 1】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

40

50

【化 1 9】



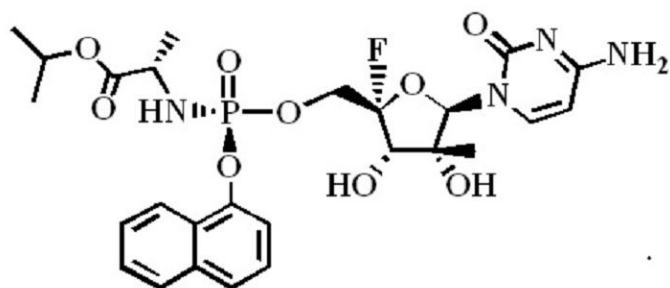
10

である。

【 0 0 5 2】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 2 0】



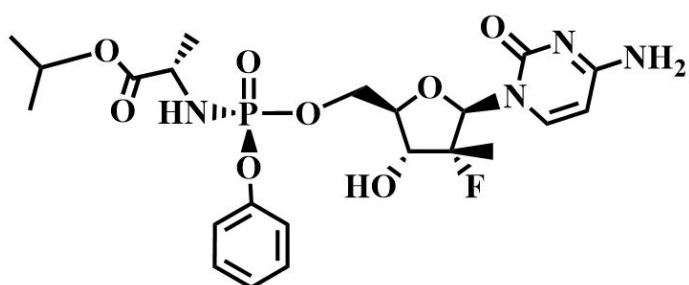
20

である。

【 0 0 5 3】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

【化 2 1】



30

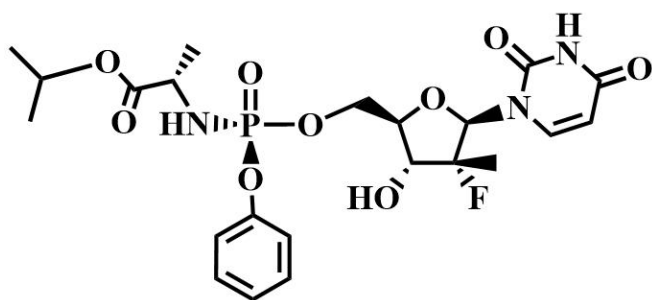
である。

【 0 0 5 4】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I I の化合物はソホシブビル

40

【化 2 2】



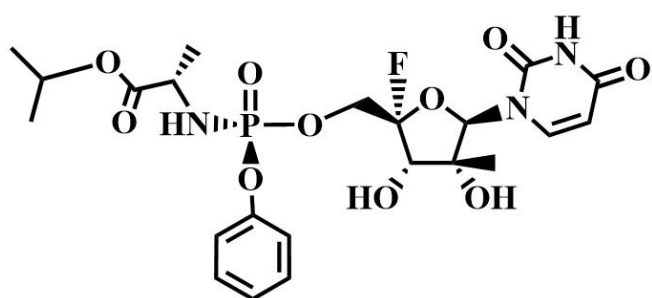
10

である。

【 0 0 5 5】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I I の化合物は、

【化 2 3】



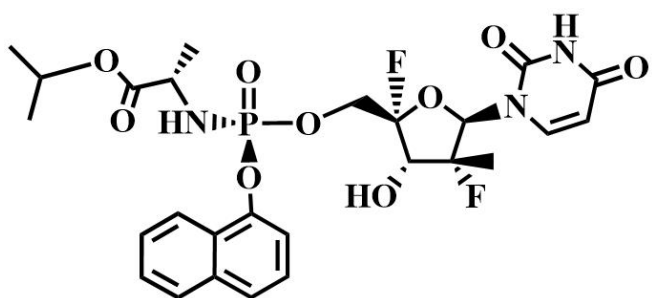
20

である。

【 0 0 5 6】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I I の化合物は、

【化 2 4】



30

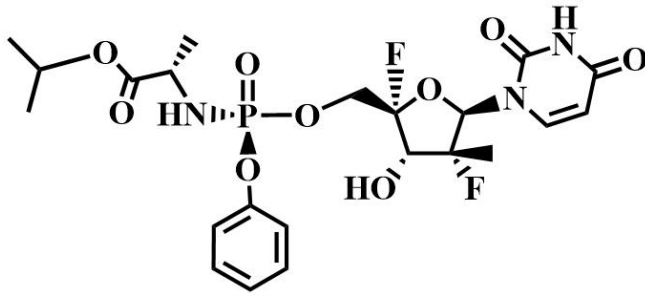
である。

【 0 0 5 7】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I I の化合物は、

40

【化 2 5】



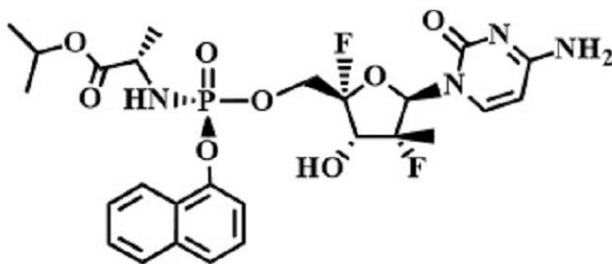
10

である。

【 0 0 5 8】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物および式 I I の化合物はそれぞれ、

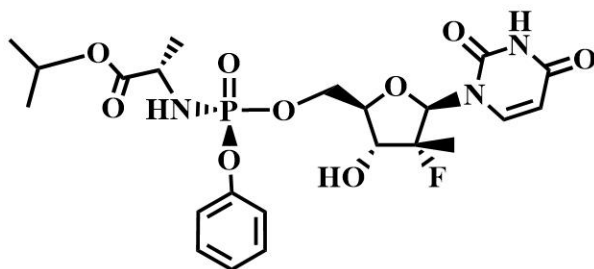
【化 2 6】



20

および

【化 2 7】



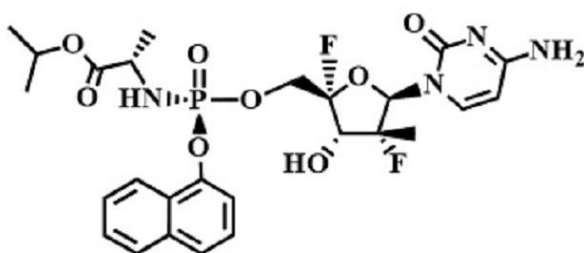
30

である。

【 0 0 5 9】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物および式 I I の化合物はそれぞれ、

【化 2 8】

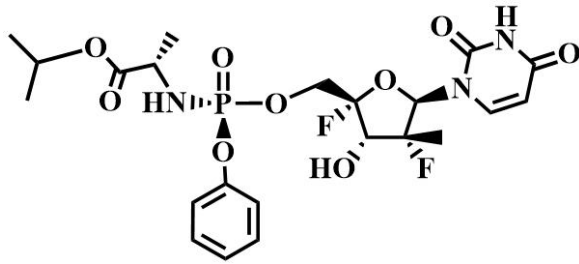


40

および

50

【化 2 9】



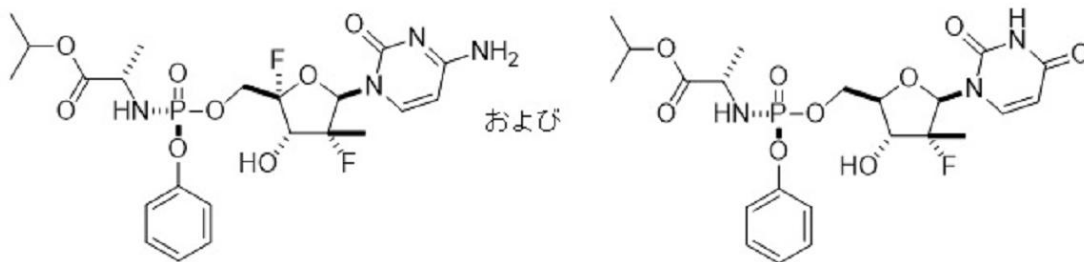
である。

10

【 0 0 6 0】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物および式 I I の化合物はそれぞれ、

【化 3 0】



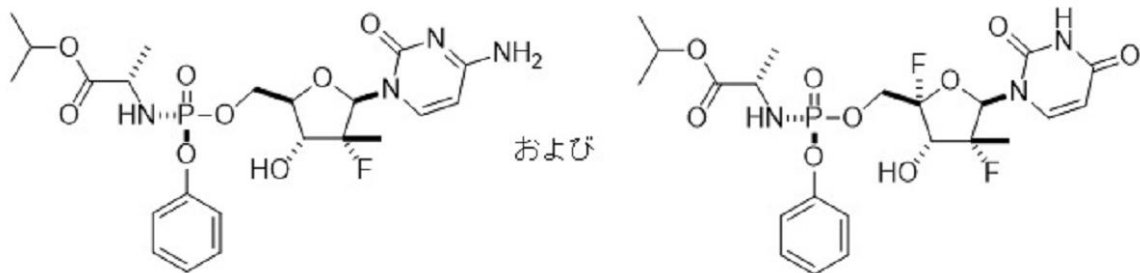
20

である。

【 0 0 6 1】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物および式 I I の化合物は、

【化 3 1】



30

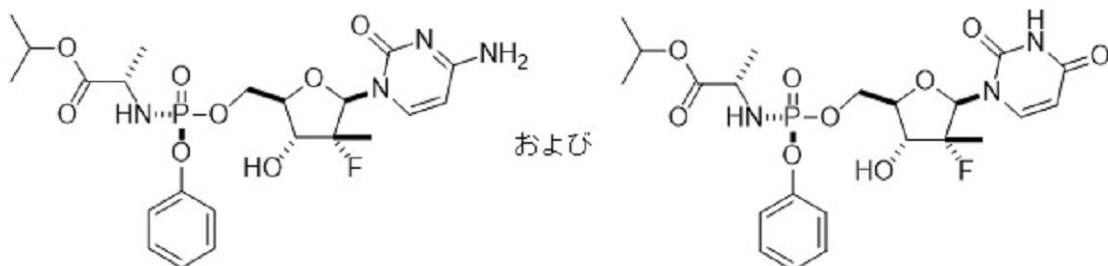
である。

【 0 0 6 2】

本出願は、式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物および式 I I の化合物は、

40

【化 3 2】



50

である。

【 0 0 6 3 】

本出願は、また式 I の化合物と式 I I の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む H C V を治療する方法を提供する。式 I の化合物は以下の化合物を含む群から選択される。

【 0 0 6 4 】

イソプロピル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

10

【 0 0 6 5 】

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 6 6 】

イソプロピル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

20

【 0 0 6 7 】

シクロヘキシル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 6 8 】

ペンタン - 3 - イル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

30

【 0 0 6 9 】

ジイソプロピル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 7 0 】

ジシクロヘキシル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 7 1 】

((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル = ジフェニル ホスフェート、

40

【 0 0 7 2 】

ジイソプロピル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 7 3 】

シクロヘキシル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニ

50

ネート、

【 0 0 7 4 】

ジシクロヘキシル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピ
リミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテト
ラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 7 5 】

ペンタン - 3 - イル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2
- オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 -
メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - ア
ラニネート、

【 0 0 7 6 】

((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H)
- イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 -
イル) メチル = ジフェニル ホスフェート、

【 0 0 7 7 】

イソプロピル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネ
ート、

【 0 0 7 8 】

イソプロピル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル
) - L - アラニネート、

【 0 0 7 9 】

イソプロピル ((S) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラ
ヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 8 0 】

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル
) - L - アラニネート、

【 0 0 8 1 】

イソプロピル ((S) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル
) - L - アラニネート、

【 0 0 8 2 】

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネ
ート、

【 0 0 8 3 】

シクロヘキシル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オ
キソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチ
ルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニ
ネート、

【 0 0 8 4 】

ペンタン - 3 - イル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2

10

20

30

40

50

- オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 -
メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - ア
ラニネート、

【 0 0 8 5 】

ジイソプロピル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリ
ミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラ
ヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 8 6 】

ジシクロヘキシル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピ
リミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテト
ラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

10

【 0 0 8 7 】

((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H)
- イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 -
イル) メチル = ジフェニル ホスフェート、

【 0 0 8 8 】

ジイソプロピル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリ
ミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラ
ヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 8 9 】

シクロヘキシル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オ
キソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチ
ルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニ
ネート、

20

【 0 0 9 0 】

ジシクロヘキシル ((((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピ
リミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテト
ラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) - L - アラニネート、

【 0 0 9 1 】

ペンタン - 3 - イル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2
- オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 -
メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - ア
ラニネート、

30

【 0 0 9 2 】

((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H)
- イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 -
イル) メチル = ジフェニル ホスフェート、

【 0 0 9 3 】

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニ
ネート、

40

【 0 0 9 4 】

イソプロピル ((R) - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチル
テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ナフタレン - 1 - イルオキシ) ホスホリル
) - L - アラニネート、および

【 0 0 9 5 】

イソプロピル ((R) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキ
ソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラ

50

ヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート、
および

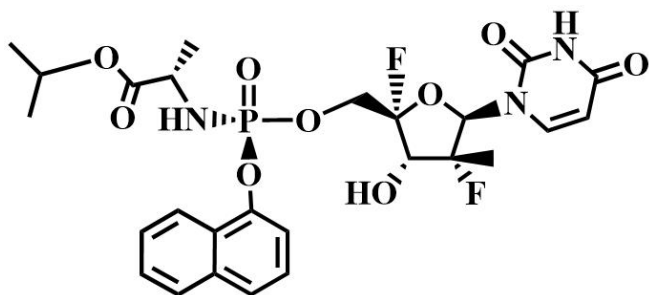
【 0 0 9 6 】

それらの S_P および R_P エピマーの混合物、または
上記の各化合物の薬学的に許容される塩。

【 0 0 9 7 】

別の実施形態では、上記の図で示された式 I I の化合物は独立に、

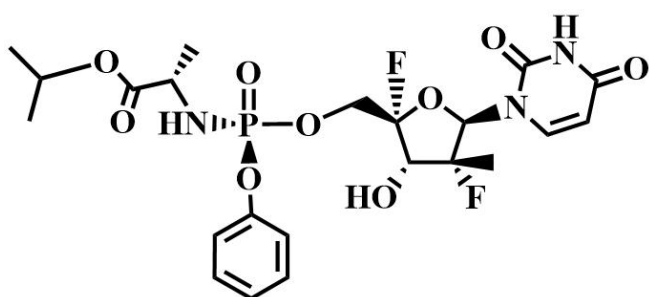
【 化 3 3 】



10

II - 1

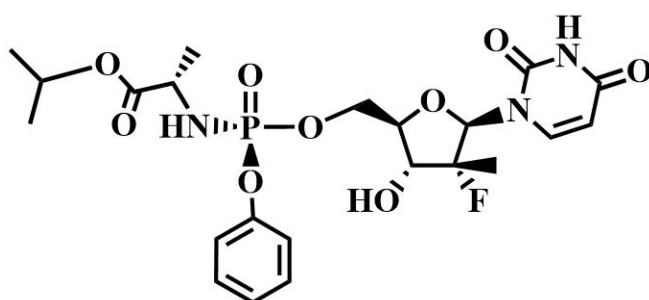
【 化 3 4 】



20

II - 2

【 化 3 5 】

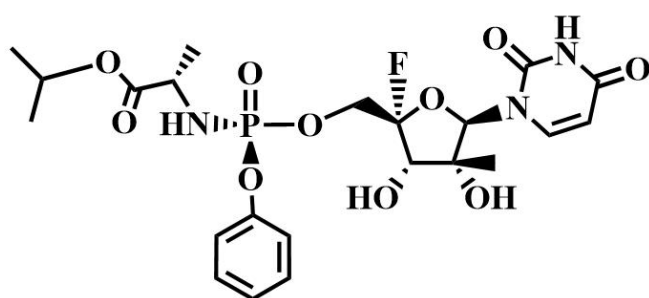


30

II - 3

および

【 化 3 6 】



40

50

II - 4

またはこれらの Sp および Rp エピマーの混合物から選択される。

【0098】

本出願は、また式 I の化合物と式 II の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。式 I の化合物は、

2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - 2 - ナフチル - 10 N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 3' , 5' - 環状リン酸イソプロピルエステル、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 3' , 5' - 環状チオリン酸イソプロピルエステル、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル ホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - シチジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル ホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 2 - (イ 20 ソプロポキシカルボニル) エチル ホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 2 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 3' , 5' - 環状リン酸イソプロピルエステル、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 3' , 5' - 環状チオリン酸イソプロピルエステル、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - { N , N' - ビス [80 S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] ホスホルジアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] チオホスホルジアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] ホスホルジアミデート、および
 4' - フルオロ - 2' - メチルシチジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] チオホスホルジアミデート、
 を含む群から選択される。

【0099】

本出願は、また式 I の化合物と式 II の化合物との組み合わせを必要とする患者に投与 40 することを含む HCV を治療する方法を提供する。式 II の化合物は、

2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - 2 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルウリジン - 3' , 5' - 環状リン酸イソ 50 プロピルエステル、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソプ

ロボキシカルボニル) エチル ホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イ
 ソプロボキシカルボニル) エチル ホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 2 - (イ
 ソプロボキシカルボニル) エチル ホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - フェニル - N - (S) - 1 - (イソ
 プロボキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 1 - (イ
 ソプロボキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - (O - 1 - ナフチル - N - (S) - 2 - (イ 10
 ソプロボキシカルボニル) エチル チオホスホルアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 3' , 5' - 環状リン酸イソプロピルエステル、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 3' , 5' - 環状チオリン酸イソプロピルエステル、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソ
 プロボキシカルボニル) エチル]ホスホルジアミデート、
 2' - デオキシ - 2' , 4' - ジフルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソ
 プロボキシカルボニル) エチル]チオホスホルジアミデート、
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソプロ
 ボキシカルボニル) エチル]ホスホルジアミデート、および
 4' - フルオロ - 2' - メチルウリジン - 5' - { N , N' - ビス [(S) - 1 - (イソプロ 20
 ボキシカルボニル) エチル]チオホスホルジアミデート、
 を含む群
 から選択される。

【0100】

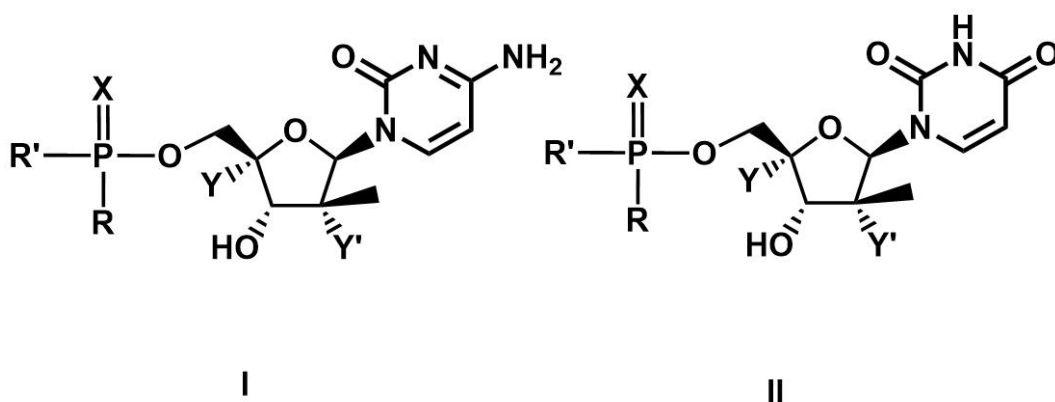
また、式 I の化合物と式 II の化合物の組み合わせ (または本明細書の任意の実施形態
) を必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。その方法はさ
 らにリバビリン、ペグインターフェロン、シメプレビル、レジパスビル、ダクラタスビ
 ルおよびベルパタスビルの 1 つ以上を投与することを含む。

【0101】

本出願は、また式 I の化合物および / または式 II の化合物を含む組成物、

30

【化 37】



40

[式中、

各 R は独立に O - R¹ または NH C (R^{2a}) (R^{2b}) C (= O) O R³ であり、

各 R' は独立に O - R¹ または NH C (R^{2a}) (R^{2b}) C (= O) O R³ であり、

各 R¹ は独立に、任意に 1 つ以上の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロ
 アルキルまたはシアノで置換された、フェニルまたはナフチルであり、

R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立に H または低級アルキルであり、

各 R³ は独立に H、低級アルキル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、フェニルま

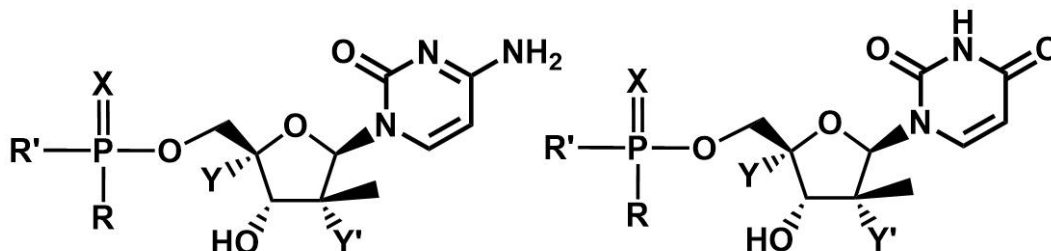
50

たはフェニル低級アルキルであり、
 各 X は独立に O または S であり、
 各 Y は独立に H または F であり、
 各 Y' は独立に F または OH である。] または薬理的に許容されるこれらの塩、
 (または本明細書の任意の実施形態) を少なくとも 1 つの担体、希釈剤または賦形剤と混合
 して必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。

【0102】

本出願は、また式 I の化合物または式 I と式 II の組み合わせ、

【化38】



I

II

[式中、

各 R は独立に O - R¹ または NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³ であり、

各 R' は独立に O - R¹ または NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³ であり、

各 R¹ は独立に、任意に 1 つ以上の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロ
 アルキルまたはシアノで置換された、フェニルまたはナフチルであり、

R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立に H または低級アルキルであり、

各 R³ は独立に H、低級アルキル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、フェニルま
 たはフェニル低級アルキルであり、

各 X は独立に O または S であり、

各 Y は独立に H または F であり、

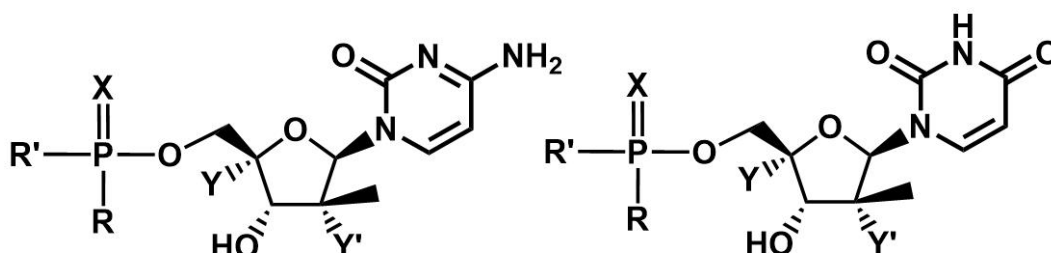
各 Y' は独立に F または OH である。] または薬理的に許容されるこれらの塩、

(または本明細書の任意の実施形態) をさらに HCV プロテアーゼ阻害剤である NS3A
 と組み合わせて必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。

【0103】

本出願は、さらに式 I の化合物または式 I と式 II の組み合わせ、

【化39】



I

II

[式中、

10

20

30

40

50

各 R は独立に O - R¹ または NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³ であり、
各 R' は独立に O - R¹ または NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³ であり、
各 R¹ は独立に、任意に 1 つ以上の低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロアルキルまたはシアノで置換された、フェニルまたはナフチルであり、
R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立に H または低級アルキルであり、
各 R³ は独立に H、低級アルキル、低級ハロアルキル、シクロアルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり、
各 X は独立に O または S であり、
各 Y は独立に H または F であり、
各 Y' は独立に F または OH である。] または薬理的に許容されるこれらの塩、
(または本明細書の任意の実施形態) をさらに追加の HCV ポリメラーゼ阻害剤である NS5B と組み合わせて必要とする患者に投与することを含む HCV を治療する方法を提供する。

10

【0104】

本出願は、式 I の化合物および / または式 II の化合物の組み合わせを投与することを含む細胞内の HCV 複製を阻害する方法を提供する。

【0105】

本出願は、HCV 治療用薬物の製造時に式 I の化合物および式 II の化合物の組み合わせの使用を提供する。

【0106】

本出願は、本明細書に記載された化合物、組成物または方法を提供する。

20

【0107】

本発明によって包含され、本発明の範囲内にある式 (I) の代表的な化合物の例は、下記表 1 に提供されている。

【0108】

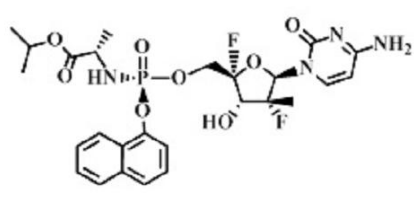
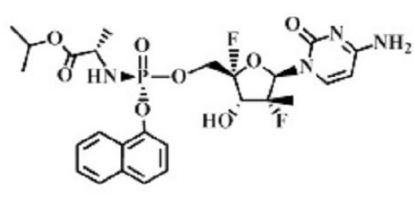
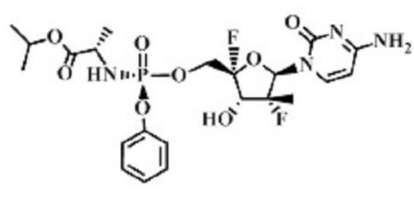
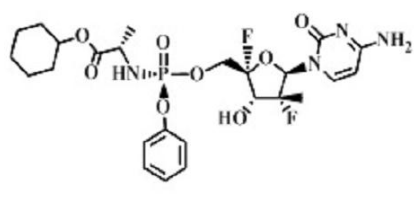
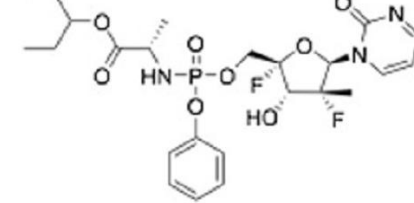
通常は、本出願において使用されている命名法は当業者にとって一般的な標準核酸命名法に基づいている。図示された構造式とその構造式の名称の間に不一致がある場合は、図示された構造式が優先される。さらに、ある構造式の立体化学または構造式のある部分が例えば、太線または破線で示されていない場合は、その構造式または構造式の部分はすべての立体異性体を包含していると解釈される。

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物 番号	構造式	名称
I - 1		イソプロピル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (ナフタレン-1-イルオキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 2		イソプロピル ((R) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (ナフタレン-1-イルオキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 3		イソプロピル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 4		シクロヘキシル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 5		ペンタン-3-イル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート

10

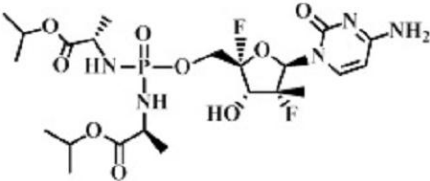
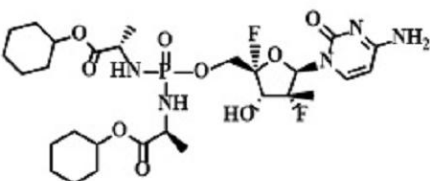
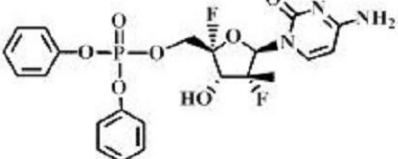
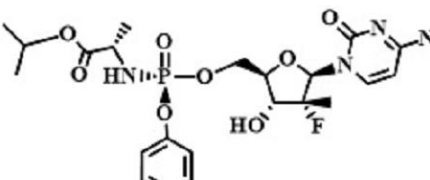
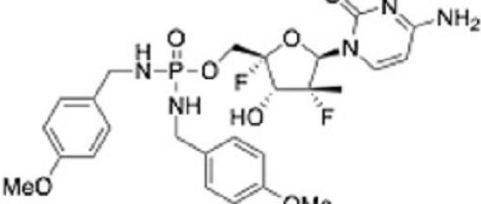
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 番号	構造式	名称
I - 6		ジイソプロピル (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) - 2, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 7		ジシクロヘキシル (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) - 2, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 8		((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) - 2, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メチル=ジフェニル ホスフェート
I - 9		イソプロピル ((S) - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 10		((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) - 2, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メチルビス(4-メトキシベンジル) ホスホルジアミデート

本明細書で開示される方法で使用する式 I の追加の化合物は下記表 2 に示されている。

10

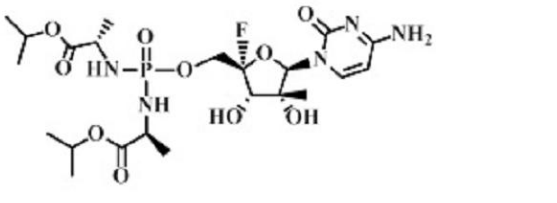
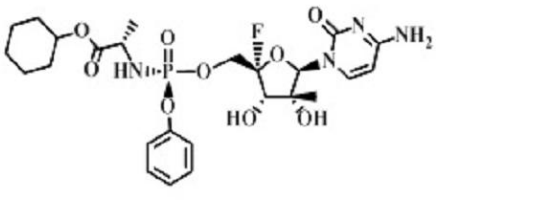
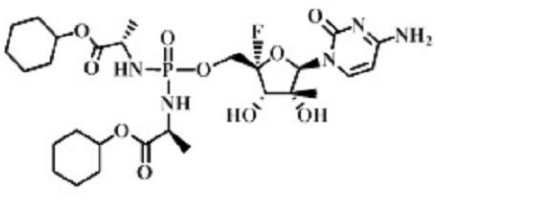
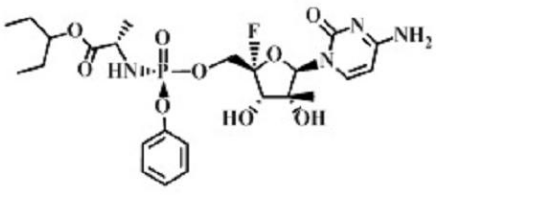
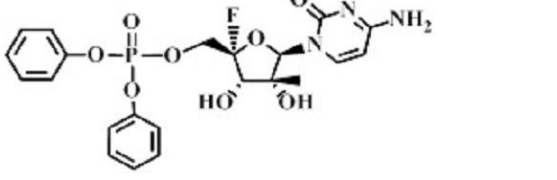
20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物 番号	構造式	名称
I - 11		ジイソプロピル (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) - 2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 12		シクロヘキシル (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) - 2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 13		ジシクロヘキシル (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) - 2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) ((アミノ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 14		ペンタン-3-イル (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) - 2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 15		((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) - 2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メチル=ジフェニル ホスフェート

10

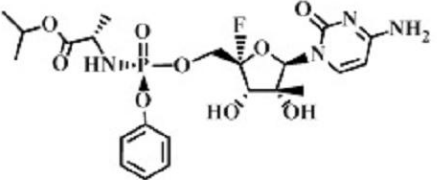
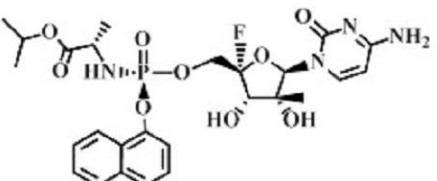
20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物 番号	構造式	名称
I - 16		イソプロピル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート
I - 17		イソプロピル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) -5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -2-フルオロ-3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (ナフタレン-1-イルオキシ) ホスホリル) -L-アラニネート

併用療法：

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物、それらの異性体および薬理的に許容される塩は、単独でHCV感染を治療および防止する、または他の化合物と組み合わせて使用するとHCVの生活環に關与するウイルス性または細胞性の構成要素または機能を標的とするのに有用である。本発明において有用な化合物のクラスは、これらに限定されないが、HCV抗ウイルス剤の全てのクラスを含む。

【 0 1 1 0 】

併用療法には、本発明の化合物と組み合わせると有用であり得る薬剤の機構分類としては、例えばHCVポリメラーゼのヌクレオシドおよび非ヌクレオシド阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ヘリカーゼ阻害剤、NS4B阻害剤および配列内リボソーム進入部位 (IRES) を機能的に阻害する薬剤およびHCVの細胞附着、ウイルスの進入、HCVのRNA翻訳、HCVのRNA転写、複製またはHCVの成熟、構築またはウイルスの放出を阻害する他の薬物が挙げられる。これらの分類にあり本発明で有用な具体的な化合物としては、これらに限定されないが、テラプレビル (VX - 950)、ボセプレビル (SCH - 503034)、ナラプレビル (SCH - 900518)、ITMN - 191 (R - 7227)、TMC - 435350 (a.k.a. TMC - 435)、MK - 7009、BI - 201335、BI - 2061 (シルプレビル)、BMS - 650032、ACH - 1625、ACH - 1095 (HCVのNS4Aプロテアーゼ補因子阻害剤)、VX - 500、VX - 813、PHX - 1766、PHX2054、IDX - 136、IDX - 316、ABT - 450 - EP - 013420 (および同類物) およびVBY - 376などの大環状、ヘテロ環および直鎖HCVプロテアーゼ阻害剤が挙げられる。本発明で有用なヌクレオシドのHCVポリメラーゼ (レプリカーゼ) 阻害剤としては、これらに限定されないが、R7128、PSI - 7851、IDX - 184、IDX - 102、R1479、UNX - 08189、PSI - 6130、PSI - 938およびPSI - 879ならびに他の様々なヌクレオシドおよびヌクレオチド類似体ならびに2'-C-メチル改変ヌクレオシ (チ) ド、4'-アザ改変ヌクレオシ (チ) ドおよび7'-デアザ改変ヌクレオシ (チ) ドとして導出された阻害剤を含む (ただし、これらに限定されない) HCV阻害剤が挙げられる。本発明で有用な非ヌクレオシドのHCVポリメラーゼ (レプリカーゼ) 阻害剤としては、これらに限定されないが、HCV - 796、HCV - 371、VCH - 759、V

CH - 916、VCH - 222、ANA - 598、MK - 3281、ABT - 333、ABT - 072、PF - 00868554、BI - 207127、GS - 9190、A - 837093、JKT - 109、GL - 59728およびGL - 60667が挙げられる。

【0111】

さらに、本発明の化合物はサイクロフィリンおよびイムノフィリン拮抗薬（例：これらに限定されないが、DEBIO化合物、NM - 811ならびにサイクロフィリンおよびその誘導体）、キナーゼ阻害剤、熱ショックタンパク質（例：HSP90およびHSP70）の阻害剤、これらに限定されないがイントロンA、Roferon - A、Canferon - A300、Advaferon、Infergen、Humoferon、Sumiferon MP、Alfaferone、IFN - 、Feron等などのインターフェロン類（ - アルファ、 - ベータ、 - オメガ、 - ガンマ、 - ラムダまたは合成品）、PEGインターフェロン - - 2a（Pegasys）、PEGインターフェロン - - 2b（PEGIntron）およびペグ化されたIFN - - con1等などのポリエチレングリコール誘導体化（ペグ化）インターフェロン化合物、アルブミン縮合インターフェロン、Albiferon、Locteron等などのインターフェロン化合物の長時間作用型製剤および誘導体、さまざまなタイプの制御された送達システムを持つインターフェロン類（例：ITCA - 638、DUROS皮下送達システムによって送達されたオメガ - インターフェロン）、レシキモド等などの細胞内インターフェロン合成を刺激する化合物、インターロイキン、SCV - 07等などのタイプ1ヘルパーT細胞反応の展開を促進する化合物、CpG - 10101（アクチロン）のようなTOLL様受容体作動薬、イソトラピンおよびANA773等などの鐘様受容体作動薬、サイモシン - 1、ANA - 245およびANA - 246、ヒスタミン二塩酸塩、プロバゲルマニウム、テトラクロロデカオキシド、アンプリゲン、IMP - 321、KRN - 7000、シバシルおよびXTL - 6865等などの抗体、ならびにInnovac C、HCV E1E2/MF59等などの予防用および治療用ワクチンと組み合わせて使用することができる。また、NS5A阻害剤、I型インターフェロン受容体作動薬（例：IFN - ）およびII型インターフェロン受容体作動薬（例：IFN - ）を投与する上記に記載した方法は有効量のTNF - 拮抗薬を投与することによって増強される。このような併用療法において使用される好適な例示的で非限定的なTNF - 拮抗薬としてはエンブレル、レミケードおよびヒュミラが挙げられる。

【0112】

また、本発明の化合物はこれらに限定されないがプロドラッグのニタゾキサニドなどのHCV感染を治療するのに有効と考えられる抗原虫剤および他の抗ウイルス剤と組み合わせて使用することができる。ニタゾキサニドは本発明で開示される化合物、ならびにペグインターフェロン - 2aおよびリバビリンなどのHCV感染を治療するのに有用な他の薬剤と組み合わされた薬剤として使用することができる。

【0113】

本発明の化合物は、インターフェロン類およびペグ化インターフェロン類の代替形態、リバビリンまたはその類似体（例：タラバリン、レボピロン）、マイクロRNA、低分子干渉RNA化合物（例：SIRPLEX - 140 - N等）、ヌクレオチドまたはヌクレオシド類似体、免疫グロブリン、肝臓保護剤、抗炎症剤ならびに他の阻害剤であるNS5Aとともに使用することができる。HCV生活環における他の標的に対する阻害剤としては、NS3ヘリカーゼ阻害剤、NS4A補因子阻害剤、ISIS - 14803およびAVI - 4065等などのアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤、ベクターコード化小ヘアピンRNA（shRNA）、ヘプタザイム、RPIおよび13919等などの特定HCVリボザイム、HepeX - CおよびHuMax - HepC等などの進入阻害剤、セルゴシビル、UT - 231B等などのアルファグルコシダーゼ阻害剤ならびにKPE - 02003002およびBIVN401およびIMPdH阻害剤が挙げられる。他の例示的なHCV阻害剤化合物としては以下の公開特許に開示されている化合物が挙げられる。米国特許第5,807,876号、第6,498,178号、第6,344,465号、および第

10

20

30

40

50

6, 054, 472号、PCT特許出願第WO97/40028号、第WO98/40381号、第WO00/56331号、第WO02/04425号、第WO03/007945号、第WO03/010141号、第WO03/000254号、第WO01/32153号、第WO00/06529号、第WO00/18231号、第WO00/10573号、第WO00/13708号、第WO01/85172号、第WO03/037893号、第WO03/037894号、第WO03/037895号、第WO02/100851号、第WO02/100846号、第WO99/01582号、第WO00/09543号、第WO02/18369号、第WO98/17679号、第WO00/056331号、第WO98/22496号、第WO99/07734号、第WO05/073216号、第WO05/073195号および第WO08/021927号。

10

【0114】

また、たとえばリバビリンとインターフェロンの組み合わせを、複数併用療法として本発明の化合物の少なくとも1つとともに投与してもよい。本発明は上記で述べた分類または化合物に限定されず、周知の化合物および新たな化合物および生物活性剤の組み合わせを企図する。本発明の併用療法は、その組み合わせが本発明の化合物群の抗ウイルス活性またはそれらの医薬組成物の抗ウイルス活性を排除しない限り、本発明の化合物群のうちの一化合物と本発明の化合物群のうちの別の化合物または本発明の化合物群以外の他の化合物との任意の化学的適合性のある組み合わせを含むことを意図している。

【0115】

併用療法は連続であってもよく、これは最初に第一の薬剤を投与し、次に第二の薬剤（例えば、各治療が当発明の異なる化合物を含む場合、または1つの治療が当発明の化合物を含み、もう一方の治療が1つ以上の生物活性剤を含む場合）を投与する治療であり、または併用療法は2つの薬剤を同時期（同時）に投与する治療であってもよい。連続治療は第一の治療が終わり第二の治療の開始前に適当な時間を含んでもよい。2つの薬剤を同時期に投与する治療では、一日当たり同じ用量であっても異なる用量であってもよい。併用療法は2つの薬剤に限定する必要はなく、3種類以上の薬剤を含んでもよい。同時および連続の両方の併用療法の投与量は、併用療法の構成成分の吸収、分配、代謝および排出速度および当業者にとって周知の他の要因によって決まる。投与量は緩和されるべき疾患の重症度によって異なる。さらに当然のことだが、いずれの特定の被験者に対しても、個別の投与計画および日程表は個人の必要性および併用療法の投与を実施または監督する当業者の判断に基づいて経時的に調整してもよい。

20

30

【0116】

本出願は、当発明の化合物のいずれか1つの化合物を治療上有効な量を必要とする患者に投与することを含む、C型肝炎ウイルス（HCV）を治療する方法を提供する。

【0117】

本出願は、さらに免疫系修飾薬またはHCVの複製を阻害する抗ウイルス剤、またはこれらの組み合わせを投与することを含む、上記方法を提供する。

【0118】

本出願は、免疫系修飾薬がインターフェロンまたは化学的誘導体化インターフェロンである、上記の方法を提供する。

40

【0119】

本出願は、抗ウイルス剤がHCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤、HCVプライマーゼ阻害剤、HCV融合阻害剤およびこれらの組み合わせを含む群から選択される、上記の方法を提供する。

【0120】

当然のことだが、本明細書における治療に関する参考文献は予防法および現行状態の治療にまで及び、動物の治療はヒトの治療および他の哺乳動物の治療を含む。さらに、本明細書で使用されるC型肝炎ウイルス（HCV）感染の治療はまた、C型肝炎ウイルス（HCV）に関連するか、もしくは媒介される病気もしくは疾患、またはこれらの臨床症状の治療または予防を含む。

50

投与方法および用法：

【 0 1 2 1 】

下表 A の生物的实施例に示すように、式 I の化合物は抗ウイルス剤としてヒトの H C V 感染を治療するのに有効である可能性があるか、またはそのような活性を示す化合物へ代謝される。

【 0 1 2 2 】

活性化合物またはそのプロドラッグ誘導体もしくは塩を、式 I の薬剤を含む抗肝炎薬剤などの別の抗ウイルス剤と組み合わせて投与することができる。活性化合物またはそのプロドラッグ誘導体または塩を別の抗ウイルス剤と組み合わせて投与すると、その活性は親化合物の活性を上回ることがある。このことは、誘導体を調製し本明細書に記載されている方法に従って抗 H C V 活性を測定することによって容易に評価することができる。

10

【 0 1 2 3 】

活性化合物の投与は連続投与（点滴）から一日当たり数回（例えば、1 日 4 回）の経口投与まで多岐にわたってもよく、様々な投与経路の中でも経口、局所非経口、筋肉内、静脈、皮下、経皮（浸透促進剤を含んでもよい）、口腔および坐剤投与を含んでもよい。

【 0 1 2 4 】

本明細書で開示される化合物およびそれらの医薬的に使用可能な塩は、任意の医薬製剤の形態で薬物として使用できる。医薬製剤は経腸投与、すなわち例えば錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬質および軟質ゼラチンカプセル、溶液、乳濁液、シロップ剤または懸濁液の形態での経口投与、または例えば座薬の形態で直腸投与することができる。医薬製剤はまた例えば、注射液の形態での非経口投与（筋肉内投与、静脈投与、皮下投与または胸骨内注射または輸液手法）、例えば鼻スプレーまたは吸入スプレーの形態での経鼻投与、局所的な投与その他で行うことができる。

20

【 0 1 2 5 】

医薬製剤を製造するには、本明細書で開示される化合物およびそれらの医薬的に使用可能な塩を、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬質および軟質ゼラチンカプセル、溶液、乳濁液、または懸濁液を生産するために治療上不活性な無機または有機賦形剤を用いて製剤することができる。

【 0 1 2 6 】

本明細書で開示される化合物を薬理的に許容される担体と混合物に製剤することができる。例えば、本発明の化合物を薬理的に許容される塩として経口投与することができる。本発明の化合物は大半が水溶性であることから、その生理食塩水溶液（例：p H 約 7 . 2 ~ 7 . 5 に緩衝された）を静脈投与することができる。リン酸塩類、炭酸水素塩類またはクレン酸塩類などの通常の緩衝剤をこの目的のために使用することができる。当然、当業者は特定の投与経路向けにいくつかの製剤を提供するために、当発明の組成物を不安定にせず、その治療上の活性を犠牲にすることなしに当明細書が教示する範囲内で製剤を変更してもよい。具体的には、本発明の化合物を水または他の溶媒により溶けるように変更することは、例えば当業者内では好都合な軽微な変更（塩形成、エステル化等）によって容易に成し遂げることができる。また、本発明の化合物の薬物動態を管理し患者に対する薬効を最大にするために、特定化合物の投与経路および投与計画を変更することは当業者内では好都合である。

30

40

【 0 1 2 7 】

非経口製剤では、担体は通常無菌水または塩化ナトリウム水溶液を含むが、分散を促進する成分などの他の成分も含んでもよい。当然、無菌水が無菌状態で使用および維持される場合は、組成物および担体を滅菌しなければならない。また注射用懸濁液を調製してもよく、その場合適切な液体担体、懸濁化剤等を使用してもよい。

【 0 1 2 8 】

錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、および硬質ゼラチンカプセルに好適な賦形剤は、例えば乳糖、コーンスターチおよびその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩である。希望するならば、錠剤またはカプセルを標準技法によって腸溶性または徐放性としてもよい。軟

50

質ゼラチンカプセルに好適な賦形剤は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固形および液状ポリオールである。注射液用に好適な賦形剤は、例えば水、生理食塩水、アルコール、ポリオール、グリセリンまたは植物油である。座薬用に好適な賦形剤は、例えば天然油および硬化油、ワックス、脂肪、半液状または液状ポリオールである。経腸使用のための溶液およびシロップ剤用に好適な賦形剤は、例えば水、ポリオール、スクロース、転化糖およびグルコースである。

【0129】

本発明の医薬製剤をまた徐放性製剤または他の適切な製剤として提供してもよい。

【0130】

医薬製剤はまた、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、風味剤、浸透圧を調整するための塩類、緩衝剤、マスキング剤または酸化防止剤を含有することができる。医薬製剤はまた、当技術分野において知られている他の治療上活性な薬剤を含んでもよい。

【0131】

投与方法を広い制限内で可変することができ、当然各特定の症例において調整することになる。経口投与には、一日当たりの用量が約0.01~約100mg/kg体重が単独療法および/または併用療法において適切である。好ましい用量は、約0.1~約500mg/kg体重であり、より好ましくは、0.1~約100mg/kg体重であり、最も好ましくは、一日当たり1.0~約100mg/kg体重である。典型的な製剤は約5%から約95%濃度の活性化合物(重量比)を含有する。一日の投与は、一回または分割で投与することができ、典型的には一日当たり1~5回の投与である。

【0132】

ある医薬投与形態では、特にアシル化(アセチル化等)誘導体、ピリジンエステルおよび本発明の化合物のさまざまな塩の形態を含む化合物のプロドラッグ形態が好まれる。本発明の化合物をプロドラッグ形態へ即座に変更して、宿主生物体または患者内の標的部位への活性化合物の送達を促進する方法を当業者は分かっている。当業者はまた、本発明の化合物を宿主生物体または患者内の標的部位への送達に、可能な場合は、プロドラッグの有益な薬物動態パラメーターを利用して化合物の意図する効果を最大にすることができる。

一般的な合成:

【0133】

下記実施例の段落に記載された例示的な合成反応に図示されたさまざまな方法によって、本発明の化合物を生産することができる。

【0134】

これらの化合物を調製するのに使用される出発物質および試薬は、Aldrich Chemical Coなどの供給者から市販されているか、またはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、Wiley & Sons、New York、1991、Volumes 1-15、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、Elsevier Science Publishers、1989、Volumes 1-5 and SupplementalsおよびOrganic Reactions、Wiley & Sons、New York、1991、Volumes 1-40などの参考文献に記載されている手順に従って業者に周知の方法で調製される。当然のことだが、実施例に示された合成反応の図式は単にそれによって本発明の化合物を合成することができるいくつかの方法を例示したにすぎず、これらの合成反応の図式にはさまざまな変更を加えることができ、これら変更は本出願に含まれる開示を既に参照した当業者に示唆される。

【0135】

合成反応スキームの出発物質および中間体は、希望するならばこれらに限定されないがろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含む従来の技法を用いて単離および精製することができる。これらの物質は、物理定数およびスペクトルデータを含む従来の手段を用いて特性を明らかにすることができる。

10

20

30

40

50

【0136】

別段の記述がない限り、本明細書に記載される諸反応は典型的には不活性雰囲気の下、大気圧で反応温度は約 - 78 から約 150 の範囲で、頻繁には約 0 から約 125、およびより頻繁で好都合には約室温（または常温）、例えば約 20 で行われる。

【0137】

当発明の化合物に対するさまざまな置換基は出発化合物に存在してよく、置換および転換反応の知られている方法によって任意の中間体に付加されるか、最終生成物が形成された後に付加される。置換基自体が反応性を有している場合は、当技術分野において知られている技法に従って保護することができる。さまざまな保護基が当技術分野では知られており、使用することができる。多くの使用可能な基の例は、Greenらによる“Protective Groups in Organic Synthesis”、John Wiley and Sons、1999にある。例えば、ニトロ基はニトロ化によって付加することができ、ニトロ基は還元によってアミノ、アミノ基のジアゾ化およびジアゾ基をハロゲンと置換することによってハロゲンなどの他の基へ転換することができる。アシル基はフリーデル・クラフト・アシル化反応によって添加することができる。アシル基は次にウォルフ・キシュナー還元反応およびクレメンゼン還元反応を含むさまざまな方法によって対応するアルキル基へ変換される。アミノ基はアルキル化され、モノアルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基を形成する。メルカプトおよびヒドロキシ基はアルキル化され、対応するエーテル類を形成する。1級アルコール類は当技術分野において知られている酸化剤で酸化され、カルボン酸またはアルデヒドを形成し、2級アルコール類は酸化され、ケトン類を形成する。したがって、置換および修飾反応を用いて、単離された生成物を含む出発物質、中間体または最終生成物の分子にわたってさまざまな置換基を提供することができる。

式II化合物の合成：

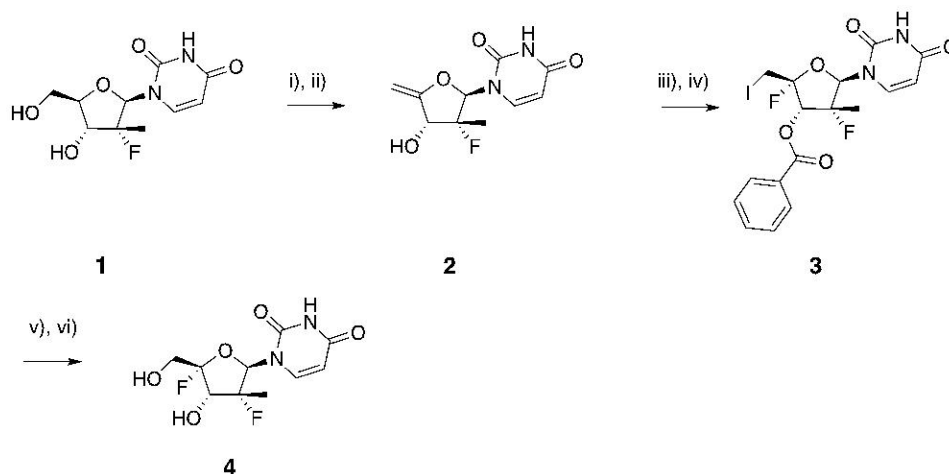
【0138】

式IIの化合物を下記のスキーム1～4に例示および記載されたように作成することができる。

スキーム1

1 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンの合成

【化40】



i) I_2 , PPh_3 , THF; ii) NaOMe, MeOH; iii) BzCl, DMAP, THF; iv) I_2 , AgF, CH_2Cl_2 ; v) $PhCO_2Na$, DMSO; vi) NH_3 , MeOH

【0139】

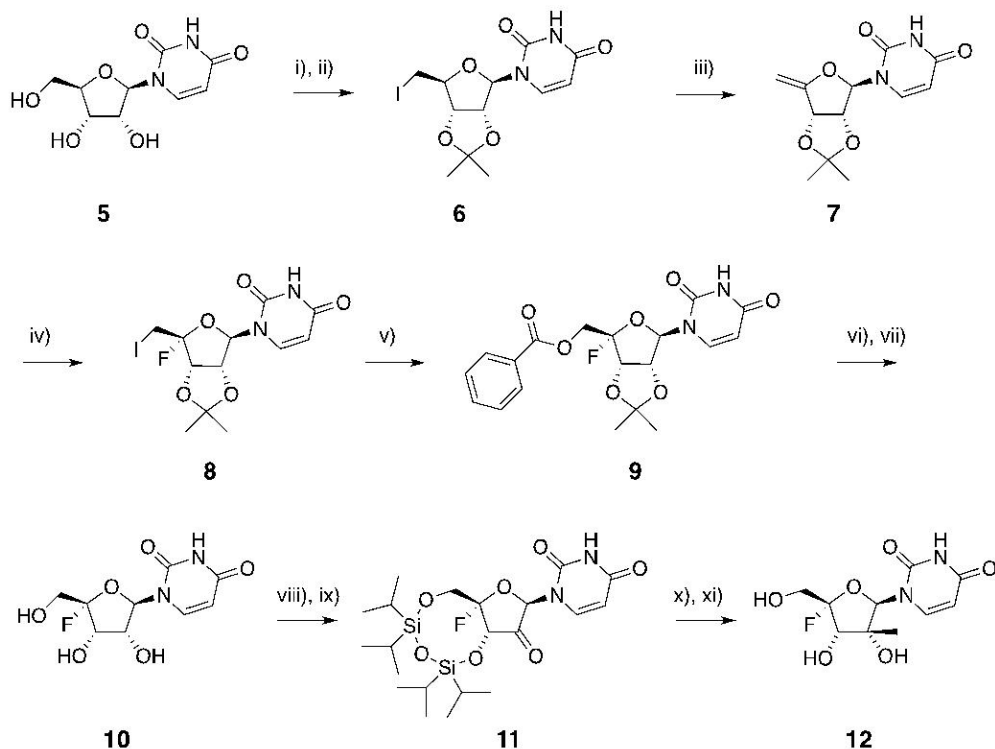
出発物質1をSofia, M. J. et al、J. Med. Chem. (2010)、53(19)、7202 - 7218およびClark, J. L. et al

1、J. Med. Chem. (2005)、48(17)、5504-5508に記載された手順に従って調製することができる。1をヨウ素化した後、塩基性条件でヨウ化物を脱離して中間体2を得る。ベンゾイル基によって2の3'-ヒドロキシ基を保護した後、要となる立体特異的フッ素付加反応により中間体3を得る。フッ化物を4'位に付加する同様の変換については、既にAjmera, S. et al、J. Med. Chem、(1988)、31(6)、1094-1098およびMoffatt, J. G. et al、J. Am. Chem. Soc. (1971)、93(17)、4323-4324に記載されている。3における5'ヨウ化物を安息香酸ナトリウムで置換した後、3', 5'-ベンゾイル基を脱保護してヌクレオシド中間体4を得る。

スキーム2

1 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)ピリミジン - 2, 4(1H, 3H) - ジオンの合成

【化41】



i) Acetone, PTSA; ii) I₂, PPh₃, THF; iii) NaOMe, MeOH; iv) I₂, AgF, CH₂Cl₂; v) PhCO₂Na, DMSO; vi) NH₃, MeOH; vii) Formic acid; viii) DIPSCI, Pyridine; ix) Dess-Martin, CH₂Cl₂; x) AlCl₃, CH₂Cl₂; xi) TBAF, THF.

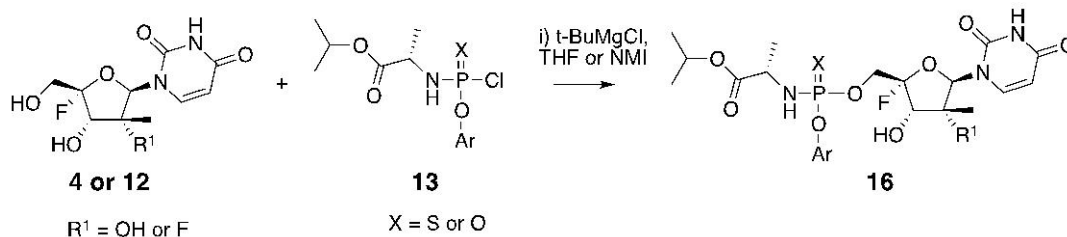
【0140】

塩基性条件で保護、ヨウ素化、次にヨード脱離して中間体7を得る。Ajmera, S. et al、J. Med. Chem. (1988)、31(6)、1094-1098およびMoffatt, J. G. et al、J. Am. Chem. Soc. (1971)、93(17)、4323-4324に記載のとおり、7を4'位でフッ素付加することができる。8の5'ヨウ素基を安息香酸ナトリウムで置換して中間体9を得る。脱保護した後、3'-および5'-ヒドロキシ基を1, 3 - ジクロロ - 1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサン (DIPSCI) で選択的に保護し、その後デスマーチン条件で酸化してケトン11を生成する。この反応はHayakawa, H et al.、Chem. Pharm. Bull.、(1987)、35(6)、2605-2608に記載された同様な方法に従う。標準状態で脱保護し、シリル保護基を除去して所望の生成物12を得る。

スキーム 3

式 I I 化合物の合成、ただし塩基はウラシル、X は O または S、R は - O A r (A r はフェニルまたはナフチル) および R' は N H C H (C H₃) C (= O) O - イソプロピル、Y は F および Y' は O H または F

【化 4 2】



10

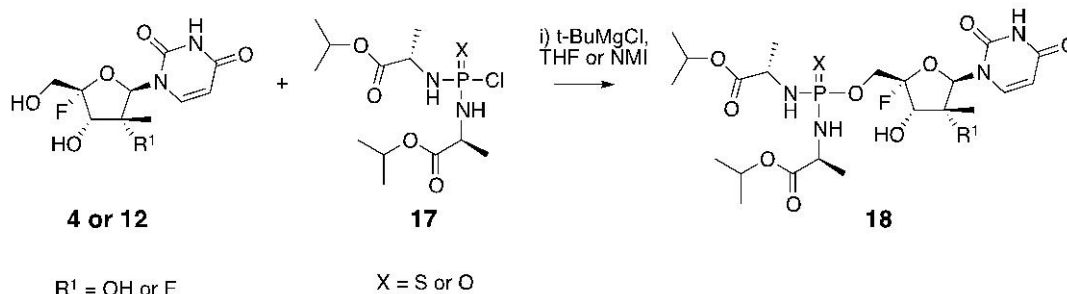
【 0 1 4 1 】

式 I I のホスホルアミデート化合物は強塩基の存在で、タイプ 1 3 の好適に置換されたホスホクロリデートまたはそのイオウ類似体を用いてヌクレオシド 4 または 1 2 の縮合により調製される。式 I I の結合物 1 6 はまずカップリング反応により 2 種類のジアステレオマーの混合物として得られ、キラルカラム、キラル高速液体クロマトグラフィー、またはキラル S F C クロマトグラフィーにより、それぞれ対応するキラルエナンチオマーに分離することができる。

スキーム 4

式 I I 化合物の合成、ただし塩基はウラシル、X は O または S、R および R' は N H C H (C H₃) C (= O) O - イソプロピル、Y は F および Y' は O H または F

【化 4 3】



20

30

【 0 1 4 2 】

本発明における式 I I のホスホルジアミデート化合物は強塩基の存在で、タイプ 1 7 の好適に置換されたホスホロジアミノ酸塩化物またはホスホロジアミドチオ酸塩化物を用いるヌクレオシド 4 または 1 2 の縮合により調製される。

式 (I) の化合物は上記スキーム 1 ~ 4 に開示の方法により、当技術分野で知られている方法および下記の実施例を利用して調製することができる。

【実施例】

【 0 1 4 3 】

以下に述べる実施例および調製物を提示することによって、当事者は本発明をより明確に理解し実践することができる。これらは本発明の範囲を限定するものではなく、これらの単なる例示および典型例として考えるべきである。

【 0 1 4 4 】

本出願に使用される略語としては、アセチル (A c)、酢酸 (H O A c)、アゾビスイソブチリルニトリル (A I B N)、1 - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、気圧 (A t m)、高速液体クロマトグラフィー (H P L C)、9 - ボラシクロ [3 . 3 . 1] ノナン (9 - B B N または B B N)、メチル (M e)、t e r t - ブトキシカルボニル (B o c)、アセトニトリル (M e C N)、ピロ炭酸ジ - t e r t - ブチルまたは b o c 無水物 (B O C₂O)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジ

40

50

イミド塩酸塩 (EDCI)、ベンゾイル (Bz)、ベンジル (Bn)、m-クロロ過安息香酸 (MCPBA)、ブチル (Bu)、メタノール (MeOH)、ベンジルオキシカルボニル (cbzまたはZ)、融点 (mp)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、MeSO₂- (メシルまたはMs)、1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン (DABCO)、マススペクトル (ms)、三フッ化ジエチルアミノイオウ (DAST)、メチルtert-ブチルエーテル (MTBE)、ジベンジリデンアセトン (Dba)、N-カルボキシ無水物 (NCA)、1,5-ジアザビスクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN)、N-ブロモコハク酸イミド (NBS)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、N-メチルモルホリン (NMM)、N-メチルピロリドン (NMP)、1,2-ジクロロエタン (DCE)、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、N,N'-ジクロロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ニクロム酸ピリジニウム (PDC)、ジクロロメタン (DCM)、プロピル (Pr)、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、フェニル (Ph)、ジ-イソ-アゾジカルボン酸プロピル (DIAD)、ポンド/平方インチ (psi)、ジ-イソ-プロピルエチルアミン (DIPEA)、ピリジン (pyr)、水素化ジ-イソ-ブチルアルミニウム (DIBAL-H)、室温 (rtまたはRT)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、tert-ブチルジメチルシリルまたはt-BuMe₂Si (TBDMs)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (DMAp)、トリエチルアミン (Et₃NまたはTEA)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、トリフラートまたはCF₃SO₂- (Tf)、ジメチル=スルホキシド (DMSO)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)エタン (dppe)、2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-2,6-ジオン (TMHD)、1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (dppf)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、酢酸エチル (EtOAc)、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル (Et₂O)、トリメチルシリルまたはMe₃Si (TMS)、エチル (Et)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (TsOHまたはpTsOH)、リチウムヘキサメチルジシラザン (LiHMDS)、4-Me-C₆H₄SO₂-またはトシル (Ts)、イソプロピル (i-Pr)、N-ウレタン-N-カルボン酸無水物 (UNCA)、エタノール (EtOH)が挙げられる。ノルマル(n)、イソ(i-)、2級(sec-)、3級(tert-)およびネオ(neo)を含む従来の命名法は、アルキル部分と使用されて通常の意味を持つ。(J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)

合成の実施例

【0145】

式I化合物の以下の調製物および中間体(引用例)を提示することによって、当事者は本発明の開示をより明確に理解し、実践することができる。これらは本開示の範囲を限定するものではなく、これらの単なる例示および典型例である。

【0146】

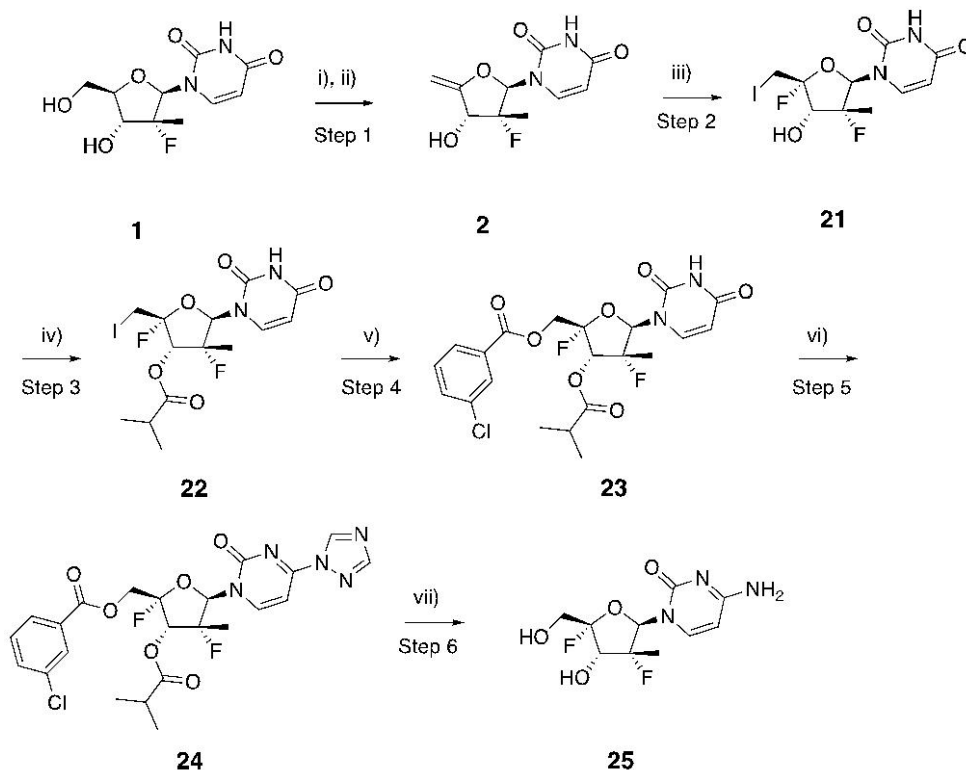
特段の記載がない限り、市販の材料および試薬をさらに精製せずに用いて、全ての反応を行った。シリカゲル板(Keiselgel-60-F254、メルク)を用いる薄層クロマトグラフィー(TLC)および/または超高速高分離液体クロマトグラフィー(UPLC)によって全ての反応を監視した。紫外線を用い、TLC板を過マンガン酸カリウムで染色しヒートガンで炭化して、TLC板面のスポットを可視化した。Acquity-PDA検出器、QDA質量検出器および二元溶媒システムを備えたWaters-Acquity-UPLC装置を使ってUPLC1を記録した。Acquity-PDA検出器、QDA質量検出器および四元溶媒システムを備えたWaters-Acquity-UPLC-Hclass装置を使ってUPLC2を記録した。CSH-C18カラム(2.1×50mm、1.7μm)に0.1%ギ酸のアセトニトリル溶液および0.1%ギ酸の水溶液の可変勾配を用いて、0.8mL/minでUPLC1酸性法を行った。CSH-C18カラム(2.1×50mm、1.7μm)にアセトニトリル、水および2%ギ酸

の水溶液の可変勾配を用いて、 0.8 mL/min でUPLC 2酸性法を行った。XB-C18カラム($2.1 \times 50 \text{ mm}$, $2.5 \mu\text{m}$)またはXB-C8カラム($2.1 \times 50 \text{ mm}$, $2.5 \mu\text{m}$)のいずれかを用いて、アセトニトリルおよびアンモニア水溶液でpH 10に調整した 10 mM の NH_4HCO_3 の可変勾配を用いて、 0.8 mL/min で塩基性法を行った。 $^1\text{H-NMR}$ および必要に応じて ^{13}C 、 ^{31}P および $^{19}\text{F-NMR}$ により全ての生成物の構造を明らかにした。JEOL-ECX300-MHzまたはJEOL-ECX400-MHz分光計を用いてNMRスペクトルデータを記録した。ケミカルシフトを百万分の一(ppm)の値で表し、s(単一線)、br s(幅広単一線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、quint(五重線)またはm(多重線)として示す。FluorochromeシリカゲルLC60A-40-63ミクロンならびに試薬用ヘプタン、酢酸エチル、ジクロロメタンおよびメタノールを溶離液として用いるシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。PDA検出器および3100質量検出器を備えたWaters自動精製システムを用いて、XB-C18カラム($19 \times 150 \text{ mm}$)またはXSelect-C18カラム($19 \times 150 \text{ mm}$)を用いる 20 mL/min で質量測定用分取HPLCを実施した。

基準物質 1

4-アミノ-1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(化合物25)の合成

【化44】



i) PPh_3 , I_2 , Imidazole, THF; ii) NaOMe , MeOH , 60°C ; iii) $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$, NIS, CH_2Cl_2 ; iv) iPrCOCl , DMAP, Et_3N , EtOAc ; v) $m\text{-CPBA}$, K_2HPO_4 , $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{SO}_4$, EtOAc , H_2O ; vi) 1,2,4-triazole, POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; vii) NH_4OH , THF then NH_3/MeOH .

【0147】

工程1: 1-[(2R, 3R, 4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-メチリデンオキソラン-2-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-2,4-ジオン(化合物2)の調製

【0148】

工程(i): 内部温度を $10 \sim 20$ に維持しつつヨウ素(2665 g , 10.50

10

20

30

40

50

mol, 1.05当量)を少量ずつ一時間かけて1-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチルオキソラン-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2, 4-ジオン(2602g, 10.00mol, 1当量)(化合物1)、PPh₃(3410g, 13.00mol, 1.30当量)、およびイミダゾール(885.0g, 13.00mol, 1.30当量)のTHF(25L)攪拌溶液に添加した。攪拌反応混合物を20時間常温に加温した。懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮し淡黄色の油状物として粗生成物を得た。残留物をメタノール(8.0L)に懸濁し、固形分を回収後石油エーテル(8L)で洗浄し、乾燥して白色固形物として3430gの1-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヨードメチル)-3-メチルオキソラン-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2, 4-ジオン(92.67%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

¹H 11.52 (s, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 5.91-6.05 (m, 2H), 5.67-5.69 (d, J = 20 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 3H), 1.21-1.27 (d, 3H)。

【0149】

工程(ii): ナトリウムメトキシド(30%メタノール溶液, 6080g, 33.77mol, 2.5当量)を1-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヨードメチル)-3-メチルオキソラン-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2, 4-ジオン(5000g, 13.509mol, 1.0当量)のメタノール(25.0L)溶液に添加した。反応混合物を60℃で5時間攪拌し、次に10℃に冷却した。懸濁液をろ別し、ろ液を濃縮して黄褐色の固形物として、さらなる精製なしに次工程で直接使用される粗生成物を得た。

【0150】

粗残留物をアセトニトリル(25.0L)に溶解し、酢酸無水物(2758g, 27.018mol, 2.00当量)を添加した。反応混合物を65℃で15時間攪拌した。LC-MSに基づき、追加の量の酢酸無水物(276.0g, 2.70mol, 0.2当量)を添加した。12時間後に、反応混合物を減圧濃縮し、アセトニトリル(15.0L)を除去した。残留物を10℃に冷却し、ろ別した。ろ別した固形物を最小量のアセトニトリルおよび水でろ液のpHが7になるまで洗浄し、次に真空乾燥し、白色固形物として2461g(64.1%)の(3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-1-イル)-4-フルオロ-4-メチル-2-メチリデンオキソラン-3-イル アセテートを得た。

【0151】

ナトリウムメトキシド(30%メタノール溶液, 77.97g, 0.433mol, 0.05当量)を(3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-1-イル)-4-フルオロ-4-メチル-2-メチリデンオキソラン-3-イル アセテート(2461g, 8.662mol, 1.0当量)のメタノール(12.30L)溶液に添加した。反応混合物を50℃で15時間攪拌した。HPLCに基づき、追加の量のナトリウムメトキシド(30%メタノール溶液, 77.97g, 0.433mol, 0.05当量)を添加した。8時間後に反応を完了し、次に5℃に冷却した。5℃で12時間攪拌後、沈殿物をろ別によって回収し、ろ別した固形物を最小量のメタノールで洗浄し、真空乾燥し黄みがかかった白色固形物として1856g(88.4%)の1-[(2R, 3R, 4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-メチリデンオキソラン-2-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2, 4-ジオン(化合物2)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 11.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.16-6.12 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.68-5.66 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 1.37-1.31 (d, 3H)。

10

20

30

40

50

【0152】

工程2：1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヨードメチル) - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (化合物 2 1) の調製

【0153】

N - ヨードスクシンイミド (3 2 7 4 g , 1 4 . 5 5 2 m o l , 1 . 9 当量) を 1 - [(2 R , 3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチリデンオキソラン - 2 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 2 , 4 - ジオン (化合物 2) (1 8 5 5 g , 7 . 6 6 m o l , 1 . 0 当量) 、および T E A ・ 3 H F (1 9 7 6 g , 1 2 . 2 5 4 m o l , 1 . 6 当量) の D C M (3 7 L) 溶液に添加した。反応混合物を 2 5 で 2 4 時間攪拌した。次に 1 0 % N a H S O ₃ (1 3 L) 水溶液を加え、混合物を 2 時間攪拌した。沈殿物をろ別によって回収した。ろ別した固形物を別のバッチ (1 5 5 5 g の 0 0 0 1 2 8 9 - 0 1 5 - 0 1 から開始) と一緒にした。一緒にした固形物を最小量の D C M 、 5 % N a H C O ₃ 水溶液および水でろ液の pH が 7 ~ 8 になるまで洗浄し、真空乾燥し、淡黄色固形物として 5 0 6 0 g (9 2 . 6 %) の粗生成物を得た。混合粗生成物 (2 5 0 0 g) のメタノール (3 7 . 5 L) 溶液を 2 時間加熱還流し、次に 5 に冷却した。5 で 2 時間攪拌後、沈殿物をろ別によって回収し、ろ別した固形物を最小量のメタノールで洗浄後乾燥し、淡黄色固形物として 1 9 7 0 g (7 8 . 8 %) の 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヨードメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (化合物 2 1) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) H 1 1 . 6 3 (s , 1 H) , 7 . 8 1 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 6 . 3 1 - 5 . 9 5 (m , 2 H) , 5 . 7 3 - 5 . 7 1 (d , 1 H) , 4 . 5 6 - 3 . 7 8 (m , 3 H) , 1 . 3 0 - 1 . 2 5 (m , 3 H) 。

【0154】

工程3：(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 - (ヨードメチル) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル イソブチレート (化合物 2 2) の調製

【0155】

常温で 4 - ジメチルアミノピリジン (6 . 3 0 m g , 5 1 . 5 m m o l , 5 m o l %) およびトリエチルアミン (1 7 2 m L , 1 . 2 4 m o l) を 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヨードメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (化合物 2 1) (4 0 0 g , 1 . 0 3 m o l , 1 当量) の E t O A c (2 L) 攪拌懸濁溶液に添加した。懸濁液を 0 に冷却し、温度を 1 0 未満に維持しつつ 4 0 分間かけて塩化イソブチリル (1 3 0 m L , 1 . 2 4 m o l , 1 . 2 当量) を滴下した。反応混合物を常温で 3 時間攪拌した。水 (1 L) および E t O A c (3 0 0 m L) を反応混合物に添加し、各相を分離した。次に水層を E t O A c (2 L) で抽出した。各有機層と一緒にし、MgSO₄ および SiO₂ で乾燥し、ろ別した。ろ別した固形物を E t O A c (3 0 0 m L) で洗浄し、ろ液を 4 0 で真空濃縮し、白色固形物 (4 6 1 g , 収率 9 8 %) として (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 - (ヨードメチル) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル イソブチレート (化合物 2 2) を得た。¹H NMR (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) H 8 . 5 9 (b r s , 1 H) , 7 . 3 0 (b r d , 1 H) , 5 . 8 3 (d d , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 3 8 (m , 2 H) , 2 . 7 7 (s e p t , 1 H) , 1 . 4 5 (d , 3 H) , 1 . 2 6 (d , 3 H) 。 E S ⁺ m / z 4 5 9 M H ⁺

【0156】

工程4：((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (イソブチリルオキシ) - 4

- メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル 3 - クロロベゾエート (化合物 2 3)
の調製

【 0 1 5 7 】

0 で 3 - クロロ過安息香酸 (9 6 6 g , 3 . 9 2 m o l , 3 . 9 当量 , 7 0 % 重量比) を少量ずつ 2 0 分間かけて、 (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 2 - (ヨードメチル) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル イソブチレート (化合物 2 2) (4 6 1 g , 1 . 0 1 m o l , 1 当量) および 3 - クロロ安息香酸 (1 7 3 g , 1 . 1 1 m o l , 1 . 1 当量) 、リン酸水素二カリウム塩 (3 6 4 g , 2 . 0 9 m o l , 2 . 0 8 当量) 、および硫酸テトラ - n - ブチルアンモニウム (3 4 5 g , 1 . 0 2 m o l , 1 . 0 7 当量) の E t O A c (3 . 5 L) 溶液、ならびに水 (9 0 0 m L) の攪拌混合物に添加した。混合物を 1 8 に加温し、1 6 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却後、内部温度を 5 未満に維持しつつ 3 0 分間かけて Na_2SO_3 (2 . 4 L , 1 0 % 水溶液) を滴下した。各相を分離し、有機相を Na_2SO_3 (2 x 2 L , 1 0 % 水溶液) 、 NaHCO_3 (4 x 2 L , 飽和水溶液) 、食塩水 (2 L) で洗浄し、 MgSO_4 および SiO_2 で乾燥後ろ別した。ろ液を 4 0 で真空濃縮し、ゴム状生成物を得た。物質を E t O A c (1 . 2 L) に溶解した。 NaHCO_3 (8 0 0 m L , 飽和水溶液) を反応混合物に添加し、2 4 時間攪拌した。次に有機相を分離し、 NaHCO_3 (飽和水溶液) および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、4 0 で真空濃縮し、橙色のゴム状生成物を得た。その物質を E t O A c に再溶解し、 SiO_2 を添加した。混合物を 1 5 分間攪拌し、次に SiO_2 のパッドに通してろ別した。ろ別した固形物を E t O A c で洗浄し、4 0 で真空濃縮し、橙色のゴム状生成物 (4 2 6 g , 収率 8 7 %) として ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (イソブチリルオキシ) - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル 3 - クロロベゾエート (化合物 2 3)) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 3 0 0 MHz) H 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d , 1 H) , 7 . 5 8 (d , 1 H) , 7 . 4 3 (t , 1 H) , 7 . 2 0 (d , 1 H) , 5 . 6 7 (m , 1 H) , 4 . 6 1 (d q , 2 H) , 2 . 7 4 (s e p t , 1 H) , 1 . 4 4 (d , 3 H) , 1 . 2 5 (d , 3 H) 。 ES -- m/z 4 8 5 M - H

【 0 1 5 8 】

工程 5 : ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (イソブチリルオキシ) - 4 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル) ピリミジン - 1 (2 H) - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル 3 - クロロベゾエート (化合物 2 4)) の調製

【 0 1 5 9 】

常温で Et_3N (2 9 1 m L , 2 . 1 0 m o l , 1 0 当量) を、 ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (イソブチリルオキシ) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル 3 - クロロベゾエート (化合物 2 3)) (1 . 0 2 g , 2 1 0 m m o l , 1 当量) 、およびトリアゾール (1 4 4 g , 2 . 1 0 m o l , 1 0 当量) の CH_2Cl_2 (1 L) 攪拌混合溶液に添加した。得られた混合物を 0 に冷却し、温度を 1 0 未満に維持しつつオキシ塩化リン (V) (4 9 . 0 m L , 5 2 4 m m o l , 2 . 5 当量) を滴下した。混合物を 0 で 3 時間攪拌した。水を混合物に添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。各有機相を一緒にし、 MgSO_4 で乾燥し、ろ別後、4 0 で真空溶媒濃縮し、橙色の油状物 (1 1 8 g , 定量値) として ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (イソブチリルオキシ) - 4 - メチル - 5 - (2 - オキソ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル) ピリミジン - 1 (2 H) - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル 3 - クロロベゾエート (化合物 2 4)) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 3 0 0 MHz) H 9 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) , 8 .

0.1 - 7.80 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.45 (br d, 3H), 1.30 - 1.15 (m, 6H)。ES⁺ m/z 538 MH⁺

【0160】

工程6: 4-アミノ-1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(化合物25)の調製

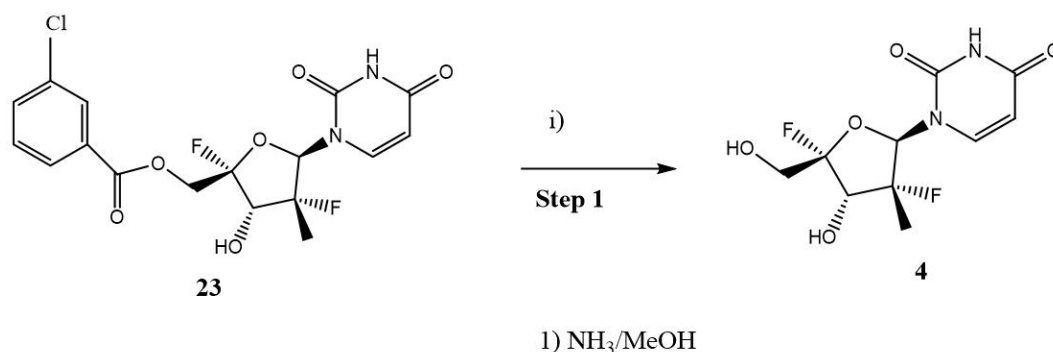
【0161】

常温でNH₃(200 mL, 高濃度水溶液)を、3((2S, 3S, 4R, 5R)-2,4-ジフルオロ-3-(イソブチリルオキシ)-4-メチル-5-(2-オキソ-4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)ピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メチル 3-クロロベゾエート(化合物24)のTHF(1 L)攪拌混合溶液に添加した。混合物を常温で16時間攪拌した。混合物を40℃で真空濃縮した。MeOH(250 mL)およびNH₃(250 mL, 7 NのMeOH溶液)を得られたスラリーに添加し、混合物を常温で2時間攪拌した。混合物を40℃で真空濃縮し、橙色のゴム状生成物を得た。EtOAcを添加し、混合物を常温で16時間攪拌した。得られた固形物をろ別回収し、EtOAc(500 mL)およびEt₂O(500 mL)で洗浄し、黄みがかった白色固形物(57.0 g、収率65%)として4-アミノ-1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(化合物25)を得た。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 7.82 (br s, 1H), 6.52 (br d, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.07 (br t, 1H), 1.30 (d, 1H)。

基準物質2

1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(化合物4)の合成

【化45】



【0162】

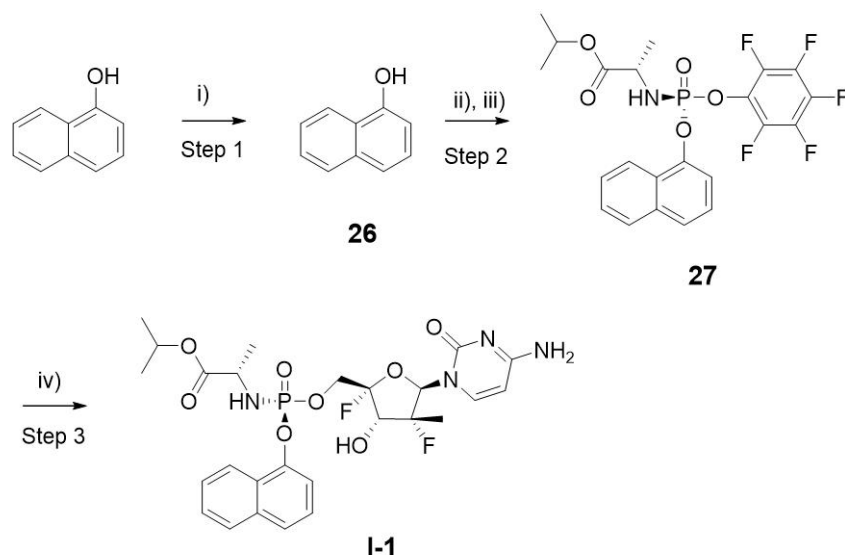
NH₃(1 L, 7 NのMeOH溶液)を((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-ジフルオロ-3-(イソブチリルオキシ)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル 3-クロロベゾエート(化合物23)(238 g, 489 mmol)のMeOH(100 mL)溶液に添加した。混合物を常温で16時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。得られた油状物をCH₂Cl₂(200 mL)で1時間攪拌した。得られた固形物をろ別回収し、Et₂Oで洗浄後、50℃で48時間真空乾燥した。黄みがかった白色固形物(102 g、収率75%)として1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(化合物4)を得た。¹H NMR (MeOD, 300 MHz) δ 7.80 (d, 1H), 6.45 (br d, 1H), 5.71

(d, 1H), 4.15 (br m, 1H), 3.77 (m, 2H), 1.37 (d, 1H). ^{19}F NMR (MeOD, 283 MHz) δ -135 (m, 1F), -159 (m, 1F). ES- $^+$ m/z 279 MH^+

【実施例 1】

イソプロピル((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(ナフタレン-1-イルオキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物 I-1)の合成

【化 4 6】



i) Et_3N , POCl_3 , Et_2O ; ii) isopropyl L-alanine, Et_3N , CH_2Cl_2 ; iii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; iv) 25, tBuMgCl , DMF

【0163】

工程 1: ナフタレン-1-イル ホスホロジクロリデート(化合物 26)の調製

【0164】

アルゴン気流中-78 で、1-ナフトール(47.1g, 327mmol, 1当量)を、オキシ塩化リン(V)(30.1mL, 327mmol, 1当量)のジエチルエーテル(500mL)攪拌溶液に添加した。温度を-60 未満に維持しつつ、トリエチルアミン(45.0mL, 327mmol, 1当量)を2時間滴下した。反応混合物を2時間常温に加熱し、次に16時間攪拌した。混合物をセライトでろ別し、ろ別した固形物をジエチルエーテルで洗浄し、無色の溶液を得た。ろ液を減圧濃縮(蒸留温度25)し、黄色の油状物としてナフタレン-1-イル ホスホロジクロリデート(化合物 26)(78.2g、収率92%)を得た。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) δ 4.44 (s)。

【0165】

工程 2: イソプロピル((R)-((ナフタレン-1-イルオキシ)(ペルフルオロフェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物 27)の調製

【0166】

アルゴン気流中-78 で、トリエチルアミン(43mL, 589mmol, 2当量)を、ジクロロ亜リン酸ナフタレン-1-イル(化合物 26)(78.2g, 299mmol, 1当量)およびイソプロピル-L-アラニン(41.9g, 299mmol, 1当量)のジクロロメタン攪拌溶液に滴下し、温度を-70 未満に維持した。反応混合物を-78 で30分間攪拌し、次に0 で30分間攪拌した。

【0167】

ペンタフルオロフェノール(66.0g, 359mmol, 1.2当量)およびトリエチルアミン(43mL, 589mmol, 2当量)をジクロロメタン(100mL)に攪

拌し、この混合物をバルク反応混合物に滴下した。1時間後、反応混合物を減圧濃縮し白色固形物を得た。固形物を酢酸エチル/ヘプタン(1:1, 300 mL)に懸濁し、シリカを添加した。混合物を5分間攪拌し、次にろ別した。ろ別した固形物を酢酸エチル/ヘプタン(1:1, 200 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を1:4の酢酸エチル:ヘプタン(500 mL)に懸濁し、常温で16時間攪拌した。沈殿物をろ別によって回収し、白色固形物としてイソプロピル((R)-(ナフタレン-1-イルオキシ)-(ペルフルオロフェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物26)(49.2 g, 32%、ジアステレオマー比>99:1)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.10-8.13 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 1.42 (q, 3H), 1.18-1.25 (m, 6H)。³¹P NMR (CDCl₃, 122 MHz): -0.05 (s)。¹⁹F NMR (CDCl₃, 238 MHz): -152.54 -153.40 (d, 1F), -158.86 -159.61 (t, 1F), -161.62 -162.30 (t, 1F)

10

【0168】

工程3: ((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(ナフタレン-1-イルオキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物I-1)の調製

20

【0169】

アルゴン気流中-10 で、tert-ブチルマグネシウムクロリド(1MのTHF溶液、100 mL、100 mmol、2当量)を、4-アミノ-1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(13.9 g, 50.1 mmol, 1当量)のジメチルホルムアミド(70 mL)攪拌溶液に、内部温度を10未満に維持しつつ、30分間かけて滴下した。反応混合物を-5 で20分間攪拌し、次にイソプロピル((R)-(ペルフルオロ-フェノキシ)(ナフトキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(37.8 g, 75.1 mmol, 1.5当量)を添加した。反応混合物を-5 で3時間攪拌し、塩化アンモニウム(飽和水溶液、200 mL)と2-MeTHF(200 mL)を添加した。各相を分離し、水相を2-メチルテトラヒドロフランで抽出した。各有機相を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ別後、溶媒を減圧除去した。得られた油状物を乾燥フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、メタノール/ジクロロメタン2.5-10%)を用いて精製し、橙色の油状物を得た。次に生成物を含む画分をIsolera(120 gのZIP-SPHERE、シリカ、溶離液5~7.5%メタノール/ジクロロメタン)を用いて精製した。夾雑物を除いた画分を水/アセトニリルに溶解し、凍結乾燥して黄みがかった白色固形物としてイソプロピル((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(ナフタレン-1-イルオキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物I-1)(3.16 g)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆ with D₂O, 400 MHz): 8.03 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.41 (br d, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.77 (sept, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.99 (t, 1H), 1.22-1.02 (m, 12H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz): -123 (m, 1F) -154 (m, 1F); ³¹P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz): 4.74 (s)。ES⁺ m/z 597 MH⁺

30

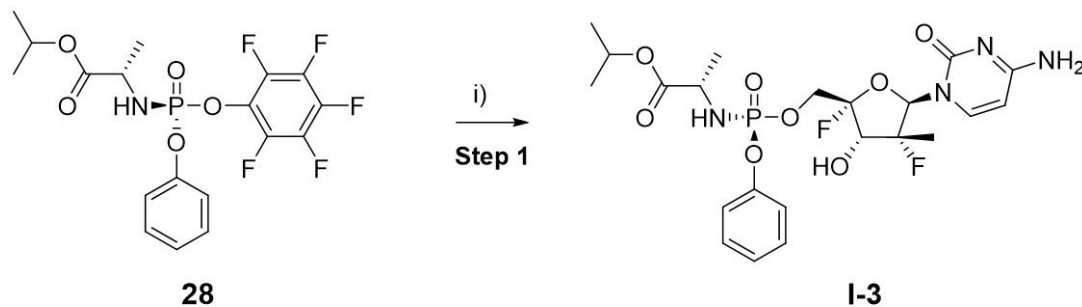
40

50

[実施例 2]

イソプロピル((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物I-3)の合成

【化47】



i) 25, tBuMgCl, DMF

【0170】

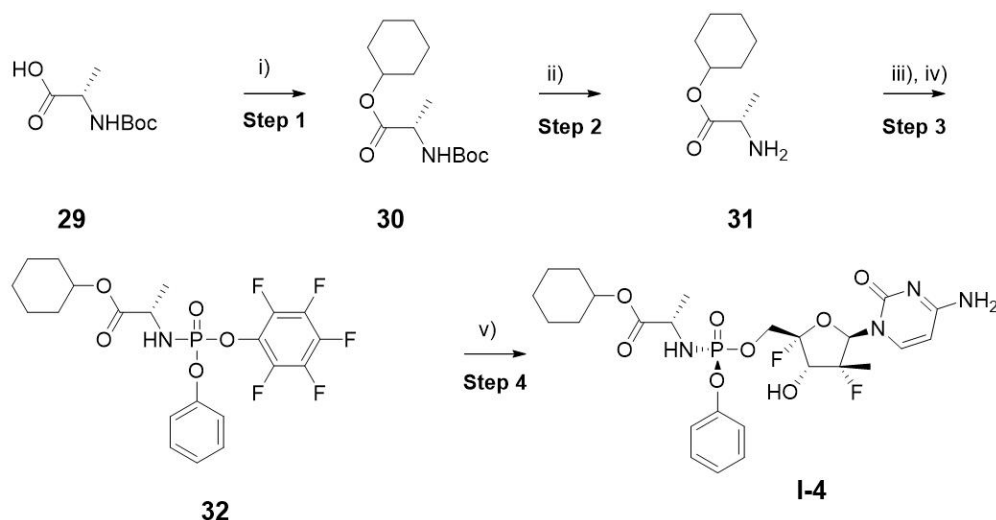
アルゴン気流中0℃で、tBuMgCl(296mLの1.0Mテトラヒドロフラン溶液、300mmol、2.0当量)を、4-アミノ-1-((2R, 3R, 4S, 5S)-3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン(化合物25)(41g, 134mmol, 1.0当量)の無水ジメチルホルムアミド(410mL)攪拌溶液に、内部温度を10℃未満に維持しつつ30分間かけて添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次に固形物としてイソプロピル((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物28)(134g, 300mmol, 2.0当量)を添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次に1時間常温に加熱した。得られた混合物を常温で30分間攪拌し、次に0℃に再冷却した。反応混合物を2-メチルテトラヒドロフラン(400mL)で希釈し、次に塩化アンモニウムを加えて急冷し、次にさらに水と酢酸エチルで希釈した。セライト(約75g)を添加し、混合物をろ別し、ろ別した固形物を水と酢酸エチルで洗浄した。各層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を炭酸水素ナトリウム(飽和水溶液)で洗浄し、この炭酸水素ナトリウム水溶液を酢酸エチルで再抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ別、減圧濃縮して茶色の油状物を得た。その油状物を酢酸エチルに再溶解し、炭酸水素ナトリウム(水で1.0Lに希釈した飽和水溶液)で洗浄した。炭酸水素ナトリウム水溶液を酢酸エチルで再抽出し、一緒にした酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ別、減圧濃縮して茶色の油状粗生成物(113g)を得た。酢酸エチル-メタノール(0-15%)またはジクロロメタン-メタノール(0-10%)のいずれかの混合物を用いてシリカで乾燥フラッシュカラムクロマトグラフィーを繰り返し粗生成物を精製し、黄みがかった白色発泡物を得た。これを水-アセトニトリル(35%)で凍結乾燥し、黄みがかった白色の非晶質固形物で、かつジアステレオマーの95:5混合物として、イソプロピル((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物I-3)(27.3g)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 7.38-7.27(br m, 5H), 7.21-7.16(m, 3H), 6.45(d, 1H), 6.12(br s, 2H), 5.70(d, 1H), 4.83(septet, 1H), 4.24(br s, 2H), 4.04(br td, 1H), 3.79(br s, 1H), 1.20(d, 3H), 1.17(d, 3H), 1.11(

d, 6H)。 ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz): -120.3 and -122.9 (br s, 1F), -148.5 and -154.7 (br s, 1F)。 ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 161 MHz): 4.22 (s)。ES $^+$ 546.97。

[実施例 3]

シクロヘキシル((S)-((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物 I-4)の合成

【化 4 8】



i) EDCI, DMAP, Et $_3$ N, CH $_2$ Cl $_2$; TFA, CH $_2$ Cl $_2$; iii) P(O)(OPh)Cl $_2$, Et $_3$ N, CH $_2$ Cl $_2$; iv) C $_6$ F $_5$ OH, Et $_3$ N, CH $_2$ Cl $_2$; v) 25, tBuMgCl, DMF

【 0 1 7 1 】

工程 1: シクロヘキシル(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート(化合物 30)の調製

【 0 1 7 2 】

N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(10.1 g, 52.9 mmol, 2当量)を(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(5 g, 26.4 mmol, 1当量)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(化合物 29)(323 mg, 2.64 mmol, 10 mol%)およびEt $_3$ N(14.7 mL, 106 mmol, 4当量)のCH $_2$ Cl $_2$ (50 mL)攪拌溶液に添加した。反応混合物を0で1時間攪拌した。シクロヘキサノール(3.35 mL, 31.7 mmol, 1.2当量)を添加し、反応混合物を常温で48時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、Et $_2$ Oおよび水で分配した油状固形物を得た。各相を分離し、有機相を水(50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO $_4$ で乾燥、ろ別、真空濃縮し、無色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO $_2$, 溶離液 11~14% EtOAc/ヘプタン)を用いて精製し、シクロヘキシル(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート(化合物 30)(1.76 g, 収率 25%)を得た。 ^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 5.04 (br s, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.27 (br quint, 1H), 1.84 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.55-1.23 (m, 6H), 1.37 (d, 3H)。

【 0 1 7 3 】

工程 2: シクロヘキシル L-アラニネート(化合物 31)の調製

【 0 1 7 4 】

0 で、トリフルオロ酢酸(2 mL)をシクロヘキシル(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート(化合物 30)の調製

ル) - L - アラニネート (化合物 30) (1.76 g, 6.49 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 (18 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を常温で 2 時間攪拌し、次に 16 時間静置した。 NaHCO_3 (70 mL, 飽和水溶液) を反応混合物に添加した。各相を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した。各有機相を一緒にし、 MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮し、黄色の油状物としてシクロヘキシル L - アラニネート (化合物 31) (1.179 g, 収率 100%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.77 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 1.83 - 0.85 (m, 13H)。

【0175】

工程 3: シクロヘキシル ((ペルフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 32) の調製

10

【0176】

アルゴン気流中で -78 で、シクロヘキシル L - アラニネート (化合物 31) (1 g, 5.84 mmol) および Et_3N (0.81 mL, 5.84 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を、ホスホロジクロリド酸フェニル (1.23 g, 5.84 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に添加した。反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次に常温に加温した。混合物を 0 に冷却し、ペンタフルオロフェノール (1.07 g, 5.84 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を、次に Et_3N (0.81 mL, 5.84 mmol, 1 当量) を添加した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次に常温で 16 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、白色固形物を得た。固形物を EtOAc / ヘプタン (1:1, 100 mL) に懸濁し、 SiO_2 (5 g) を加えた。混合物を常温で 5 分間攪拌し、ろ別した。ろ別した固形物を EtOAc / ヘプタン (1:1, 200 mL) で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、白色固形物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離液 20% EtOAc / ヘプタン) で精製し、シクロヘキシル ((ペルフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 32) (1.62 g, 収率 56%) を得た。

20

【0177】

工程 4: シクロヘキシル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 I - 4) の調製

30

【0178】

アルゴン気流中で 0 で、 $t\text{BuMgCl}$ (1.28 mL, 1.28 mmol, 2 当量、1 M の THF 溶液) を、4 - アミノ - 1 - (((2R, 3R, 4S, 5S) - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 (1H) - オン (化合物 25) (284 mg, 1.02 mmol, 1 当量) の乾燥 THF (6 mL) 攪拌懸濁溶液に添加した。シクロヘキシル (((R) - 1 - (シクロヘキシルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (ペルフルオロフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (632 mg, 1.28 mmol) を反応混合物に添加し、反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。 NH_4Cl (10 mL, 飽和水溶液) を反応混合物に添加し、2 - Me THF で抽出した。一緒にした有機相を MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮し、茶色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離液 10 ~ 15% MeOH / CH_2Cl_2) で精製し、黄色の発泡物を得た。この発泡物を MDAP (X Select - C18, 溶離液 30% MeCN / 水) で精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥し白色固形物として、シクロヘキシル ((R) - (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (Rp) (14 mg, 2%) およびシクロヘキシル ((S) - (((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロ

40

50

キシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)
)- L - アラニネート(目標化合物 I - 4)(S_p)(49 mg, 8%)を得た。

【0179】

R_pジアステレオマー: ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) H 7.40 - 7.20 (br m, 3H), 7.19 - 7.10 (br m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.21 - 6.10 (br m, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.30 - 4.20 (br m, 2H), 3.96 (br td, 1H), 3.78 (br q, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.43 (br s, 1H), 1.35 - br m, 5H), m 1.19 (d, 3H), 1.18 / 1.12 (s, 3H, 回転異性体); ¹⁹F NMR (DMSO - d₆, 376 MHz) F (回転異性体) - 120.1 - - 120.3 / - 122.4 - - 122.7 (br m, 1F), - 148.3 - - 148.6 / - 154.7 - - 155.0 (br m, 1F); ³¹P NMR (DMSO - d₆, 161 MHz) p 4.18 (s)。UPLC (酸性, 2 - 95%, CSH C18) RT = 2.101 分, 98.94% ESI正 m/z 587 MH⁺

10

【0180】

S_pジアステレオマー(化合物 I - 4): ¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) H 7.40 - 7.27 (br m, 5H), 7.22 - 7.10 (br m, 3H), 6.47 (d, 1H), 6.19 - 6.12 (br m, 2H), 5.71 (d, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.25 (br s, 2H), 4.04 (br td, 1H), 3.87 - 3.75 (br m, 1H), 1.67 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.43 (br s, 1H), 1.38 - 1.25 (br m, 5H), 1.23 / 1.15 (s, 3H, 回転異性体) 2.21 (d, 3H)。¹⁹F NMR (DMSO - d₆, 376 MHz) F (回転異性体) - 120.3 / - 123.0 (s m, 1F), 148.5 / - 154.5 - - 154.8 (br m, 1F)。³¹P NMR (DMSO - d₆, 161 MHz) p 4.21 (s)。UPLC (酸性, 2 - 95%, CSH C18) RT = 2.12 分, 99.49% ESI正 m/z 587 MH⁺

20

30

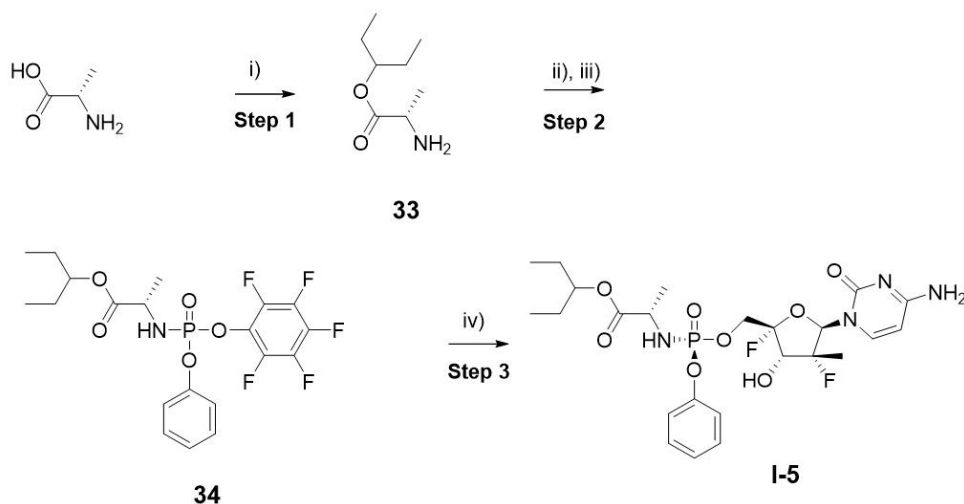
[実施例 4]

ペンタン - 3 - イル((S / R_p) - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1(2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル) - L - アラニネート(化合物 I - 5)の合成

40

50

【化 4 9】



iii) 3-pentanol, SOCl_2 ; ii) $\text{P}(\text{O})(\text{OPh})\text{Cl}_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; iii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 iv) tBuMgCl , DMF

【 0 1 8 1】

工程 1：ペンタン - 3 - イル L - アラニネート (化合物 3 3) の調製

【 0 1 8 2】

常温で、塩化チオニル (6.1 mL, 84.2 mmol, 1.5 eq.) を 3 - ペンタノール (15.2 mL, 140 mmol, 2.5 当量) および L - アラニン (5 g, 56.1 mmol, 1 当量) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を 24 時間還流加熱し、次に常温に冷却した。その混合物を CH_2Cl_2 および NaHCO_3 (飽和水溶液) の激しく攪拌した混合物に添加した。この混合物を 15 分間攪拌し、次に各相を分離した。水相を CH_2Cl_2 で洗浄し、有機相を一緒にし、 MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮した。得られた油状物をトルエンおよび EtOAc で共沸し、薄茶色の油状物としてペンタン - 3 - イル L - アラニネート (化合物 3 3) (905 mg, 10%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.77 (quint, 1H), 3.53 (q, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.34 (d, 1H), 0.87 (t, 6H)。

【 0 1 8 3】

工程 2：ペンタン - 3 - イル ((ペルフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 3 4) の調製

【 0 1 8 4】

アルゴン気流中で -78 で、ペンタン - 3 - イル L - アラニネート (905 mg, 5.84 mmol) の CH_2Cl_2 (12 mL) 溶液を、ホスホロジクロリド酸フェニル (1.2 g, 5.68 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液に添加した。 Et_3N (0.79 mL, 5.68 mmol, 1 当量) を添加した。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌し、次に常温に加熱した。混合物を 0 に冷却し、ペンタフルオロフェノール (1.05 g, 5.68 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液を、次に Et_3N (1.58 mL, 11.4 mmol, 2 当量) を添加した。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌し、次に常温で 2 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、白色固形物を得た。固形物を EtOAc / ヘプタン (1 : 1, 100 mL) に懸濁し、 SiO_2 (5 g) を添加した。混合物を常温で 5 分間攪拌し、ろ別した。ろ別した固形物を EtOAc / ヘプタン (1 : 1, 200 mL) で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、白色固形物 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物として) としてペンタン - 3 - イル ((ペルフルオロフェノキシ) - (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 3 4) (1.9 g, 収率 69%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.36 (t, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 4.81 (sextet, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 1.62 - 1.55

(m, 4H), 1.48 (d, 1.5H), 1.47 (d, 1.5H), 0.90 - 0.84 (m, 6H). ^{31}P NMR (CDCl₃, 122 MHz) δ - 0.99 (s).

【0185】

工程3：ペンタン - 3 - イル（（（（2S, 3S, 4R, 5R） - 5 - （4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1（2H） - イル） - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル） - L - アラニネート（化合物I - 5）の調製

【0186】

アルゴン気流中で0℃で、 $t\text{BuMgCl}$ （1.43 mL, 1.28 mmol, 1.5当量, 1 MのTHF溶液）を、4 - アミノ - 1 - （（（2R, 3R, 4S, 5S） - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - （ヒドロキシメチル） - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）ピリミジン - 2（1H） - オン（化合物25）（265 mg, 0.955 mmol, 1当量）の乾燥THF（6 mL）攪拌懸濁溶液に添加した。ペンタン - 3 - イル（（（（（（（（2S, 3S, 4R, 5R） - 5 - （4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1（2H） - イル） - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）メトキシ） - （フェノキシ）ホスホリル） - L - アラニネート（化合物34）（690 mg, 1.43 mmol）を混合物に添加し、反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl（10 mL, 飽和水溶液）に添加し、EtOAcで抽出した。有機相をNaHCO₃（飽和水溶液）および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ別、真空濃縮し茶色の油状物を得た。MDAP（XSelect - C18、MeCN/水）を用いて精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥して白色固形物として、ペンタン - 3 - イル（（（（（（（（2S, 3S, 4R, 5R） - 5 - （4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1（2H） - イル） - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）メトキシ） - （フェノキシ）ホスホリル） - L - アラニネート（化合物I - 5）（156 mg、収率28%、エピマーの混合物）を得た。 ^1H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 7.43 - 7.08 (m, 7H), 6.49 (d, 1H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.03 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.30 - 1.00 (m, 5H), 0.82 - 0.70 (m, 6H). ^{19}F NMR (DMSO - d₆, 376 MHz) δ - 120 (m), - 122 (m), - 123.0 (m), - 148 (m), - 154 (m). ^{31}P NMR (DMSO - d₆, 161 MHz) δ 4.25 (s). UPLC (酸性, 2 - 95%, C₁₈) RT = 2.489 分, 19.65% ESI正 m/z 587 MH⁺ R_p, RT = 2.610 分, 69.11% ESI正 m/z 587 MH⁺

【実施例5】

イソプロピル（2S） - 2 - [[[（2S, 3S, 4R, 5R） - 5 - （4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル） - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メトキシ - [[（1S） - 2 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 2 - オキソエチル]アミノ]ホスホリル]アミノ]プロパノエート（化合物I - 6）の合成

10

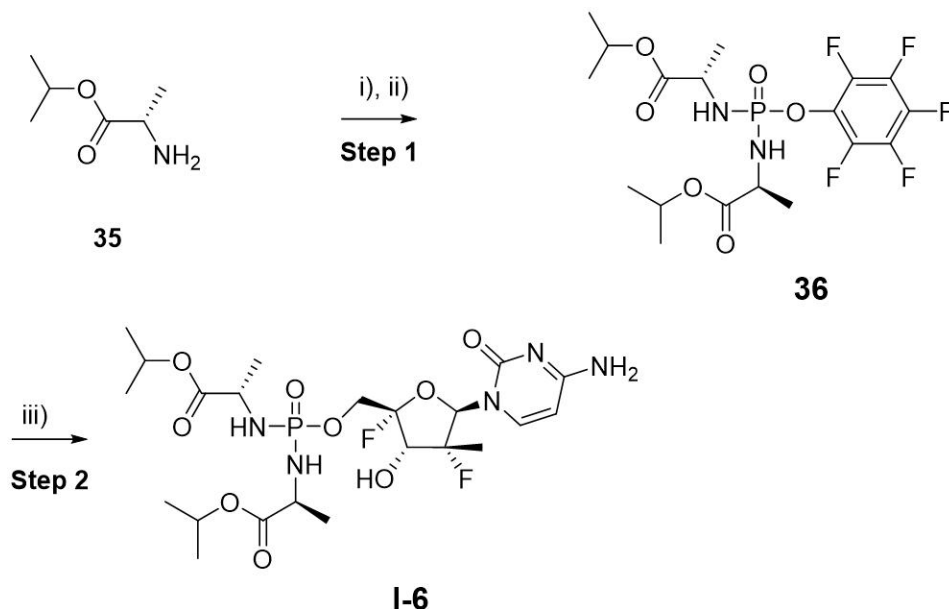
20

30

40

50

【化 5 0】



i) POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 iii) **25**, tBuMgCl , DMF

【0187】

工程1：イソプロピル（（（（R）-1-（イソプロピルオキシ）-1-オキソプロパン-2-イル）アミノ）（ペルフルオロフェノキシ）-ホスホリル）-L-アラニネート（化合物35）の調製

【0188】

アルゴン気流中で、-78℃に冷却して、イソプロピル L-アラニネート（化合物35）（1.00g, 7.62mmol, 2当量）の CH_2Cl_2 （2.5mL）溶液を、 POCl_3 （0.360mL, 3.81mmol, 1当量）の CH_2Cl_2 （2.5mL）攪拌溶液に滴下し、温度を -60℃未満に維持した。温度を -60℃未満に維持しながら、 Et_3N （1.06mL, 7.62mmol, 2当量）を滴下した。混合物を -78℃で1時間攪拌し、次に0℃に加温し、45分間攪拌した。ペンタフルオロフェノール（700mg, 3.81mmol, 1当量）および Et_3N （1.06mL, 7.62mmol, 2当量）の CH_2Cl_2 （4mL）事前攪拌混合溶液を主反応混合物に添加し、0℃で2時間攪拌し、次に常温で2時間攪拌した。 SiO_2 （約5g）および EtOAc （50mL）を混合物に添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次にろ別した。ろ別した固形物を EtOAc （100mL）で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、油状固形物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 , 溶離液33~50% EtOAc /ヘプタン）で精製し、白色固形物として、イソプロピル（（（（R）-1-（イソプロピルオキシ）-1-オキソプロパン-2-イル）アミノ）-（ペルフルオロフェノキシ）ホスホリル）-L-アラニネート（化合物36）（619mg、収率33%）を得た。 ^1H NMR（ CDCl_3 , 300MHz） δ 5.06（septet, 2H）, 4.07（septet, 2H）, 3.74（q, 2H）, 1.46（d, 3H）, 1.43（d, 3H）, 1.28（d, 6H）, 1.27（d, 6H）。 ^{31}P NMR（ CDCl_3 , 162MHz） δ 10.70（s）。

【0189】

イソプロピル（2S）-2-[[[（2S, 3S, 4R, 5R）-5-（4-アミノ-2-オキソピリミジン-1-イル）-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ-[[（1S）-2-イソプロポキシ-1-メチル-2-オキソエチル]アミノ]ホスホリル]アミノ]プロパノエート（化合物I-6）の調製

10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

アルゴン気流中で 0 で、 $t\text{BuMgCl}$ (0 . 7 2 m L , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量 , 1 M の T H F 溶液) を、4 - アミノ - 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン (化合物 2 5) (1 0 0 m g , 0 . 3 6 0 m m o l , 1 当量) の乾燥 D M F (3 m L) 攪拌懸濁溶液に添加した。ペンタン - 3 - イル ((ペルフルオロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 3 6) (6 9 0 m g , 0 . 7 2 m m o l , 2 当量) を混合物に添加し、反応混合物を 0 で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を 2 - M e T H F で希釈し、 NH_4Cl (飽和水溶液) および水を加えた。水相を 2 - M e T H F で抽出した。一緒にした有機相を MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮し、茶色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶離液 1 0 ~ 1 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製し、黄みがかった白色発泡物を得た。この発泡物を M D A P (X S e l e c t - C 1 8 、溶離液 2 0 ~ 4 0 % MeCN / 水) を用いて精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥し、白色固形物としてイソプロピル (2 S) - 2 - [[(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メトキシ - [(1 S) - 2 - イソプロボキシ - 1 - メチル - 2 - オキソエチル] アミノ] ホスホリル] アミノ] プロパノエート (化合物 I - 6) (2 4 m g , 収率 1 1 %) を得た。 ^1H N M R (D M S O - d_6 , 4 0 0 M H z) ^1H 7 . 3 3 (b r s , 1 H) , 7 . 3 9 (d , 1 H) , 6 . 4 6 (d , 1 H) , 6 . 0 6 (d , 1 H) , 5 . 7 8 (d , 1 H) , 4 . 9 8 (q , 2 H) , 4 . 9 0 - 4 . 8 0 (m , 2 H) , 4 . 0 4 (b r s , 3 H) , 3 . 7 7 - 3 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 2 2 (d , 6 H) , 1 . 1 7 - 1 . 1 3 (m , 5 H) 。 ^{19}F N M R (D M S O - d_6 , 3 7 6 M H z) ^{19}F - 2 2 . 3 (t , 1 F) , - 1 5 4 . 9 (s e p t , 1 F) 。 ^{31}P N M R (D M S O - d_6 , 1 6 1 M H z) ^{31}P 1 3 . 6 (s) 。 U P L C (酸性 , 2 - 9 5 % , C S H C 1 8) R T = 1 . 6 8 7 分 , 9 8 . 5 4 E S I 負 m/z 5 8 2 [M - H] $^-$ [実施例 6]

シクロヘキシル (2 S) - 2 - [[(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メトキシ - [(1 S) - 2 - (シクロヘキソキシ) - 1 - メチル - 2 - オキソエチル] アミノ] ホスホリル] アミノ] プロパノエート (化合物 I - 7) の合成

10

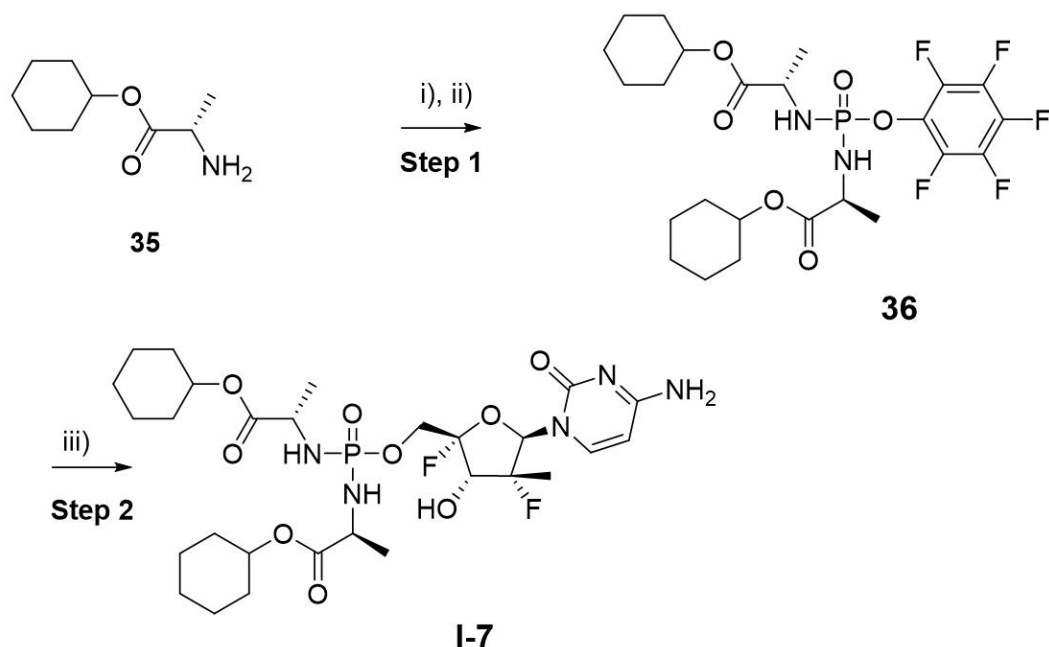
20

30

40

50

【化 5 1】



i) POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ; ii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 iv) **25**, tBuMgCl , DMF

【0191】

シクロヘキシル((((R) - 1 - (シクロヘキシルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (ペルフルオロフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 37) の調製

【0192】

アルゴン気流中で - 78 に冷却して、シクロヘキシル L - アラニネート (1.11 g , 6.49 mmol , 2 当量) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を POCl_3 (303 μL , 3.25 mmol , 1 当量) の CH_2Cl_2 (2 mL) 攪拌溶液に添加した。 Et_3N (0.902 mL , 6.49 mmol , 2 当量) を滴下した。混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次に 0 に加温し、30 分間攪拌した。ペンタフルオロフェノール (657 mg , 3.57 mmol , 1.1 当量) および Et_3N (0.902 mL , 6.49 mmol , 2 当量) の CH_2Cl_2 (2 mL) 事前攪拌混合溶液を主反応混合物に添加し、0 で 2 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、白色固形物を得た。固形物を EtOAc / ヘプタン (2 : 3) に懸濁し、 SiO_2 を加え攪拌した。混合物をろ別し、ろ別した固形物を EtOAc / ヘプタン (2 : 3) で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、無色の油状物を得た。 Isolera (SiO_2 , 80 g の ZIP - SPHERE カートリッジ , 溶離液 12 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) を用いて精製し、白色固形物として、シクロヘキシル((((R) - 1 - (シクロヘキシルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (ペルフルオロフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 37) (250 mg , 2.5 %) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.86 - 4.78 (m , 2 H) , 4.14 - 4.01 (m , 2 H) , 3.79 - 3.69 (m , 2 H) , 1.85 - 1.72 (m , 8 H) , 1.62 - 1.25 (m , 18 H) 。 ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376 MHz) δ - 154 (d , 2 F) , - 160 (t , 1 F) , - 162 (d , 2 F) 。 ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 161 MHz) δ 10.7 (s) 。

【0193】

シクロヘキシル(2 S) - 2 - [[[(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メトキシ - [[(1 S) - 2 - (シクロヘキソキシ)

- 1 - メチル - 2 - オキソエチル] アミノ] ホスホリル] アミノ] プロパノエート (化合物 I - 7) の調製

【 0 1 9 4 】

アルゴン気流中で 0 で、 $t\text{BuMgCl}$ (1 . 2 8 m L , 0 . 9 1 1 m m o l , 2 当量 , 1 M の T H F 溶液) を 4 - アミノ - 1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン (化合物 2 5) (1 6 8 m g , 0 . 6 0 7 m m o l , 1 当量) の D M F (5 m L) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を 0 で 1 5 分間攪拌し、懸濁物を得た。シクロヘキシル (((R) - 1 - (シクロヘキシルオキシ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) (ペルフルオロフェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (5 0 2 m g , 0 . 9 1 1 m m o l , 1 . 5 当量) をこの混合物に添加し、0 で 2 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (3 0 m L , 飽和水溶液) に添加し、2 - M e T H F で抽出した。各有機相を一緒にし、 MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮した。MDAP (X S e l e c t - C 1 8 , 溶離液 3 0 ~ 6 0 % M e C N / 水) を用いて精製し、白色固形物として、シクロヘキシル (2 S) - 2 - [[(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メトキシ - [(1 S) - 2 - (シクロヘキソキシ) - 1 - メチル - 2 - オキソエチル] アミノ] ホスホリル] アミノ] プロパノエート (化合物 I - 7) (5 8 . 5 m g , 収率 1 5 %) を得た。 ^1H NMR (D M S O - d_6 w i t h D_2O , 4 0 0 M H z) ^1H 7 . 3 2 (d , 1 H) , 6 . 4 4 (d , 1 H) , 5 . 7 8 (d , 1 H) , 4 . 9 8 (d , 1 H) , 4 . 6 2 (d , 1 H) , 4 . 0 3 (m , 3 H) , 3 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 8 6 - 1 . 0 0 (m , 2 9 H) 。 ^{19}F NMR (D M S O - d_6 , 3 7 6 M H z) ^19F - 1 2 2 (m , 1 F) - 1 5 5 (m , 1 F) 。 ^{31}P NMR (D M S O - d_6 , 1 6 1 M H z) ^{31}P 1 3 . 6 (s) 。 U P L C (中性 , 2 - 9 5 % , C S H C 1 8) R T = 2 . 3 7 7 分 , 9 9 . 5 % E S I 正 m / z 6 6 4 M H $^+$

[実施例 7]

((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル = ジフェニル ホスフェート (化合物 I - 8) の合成

10

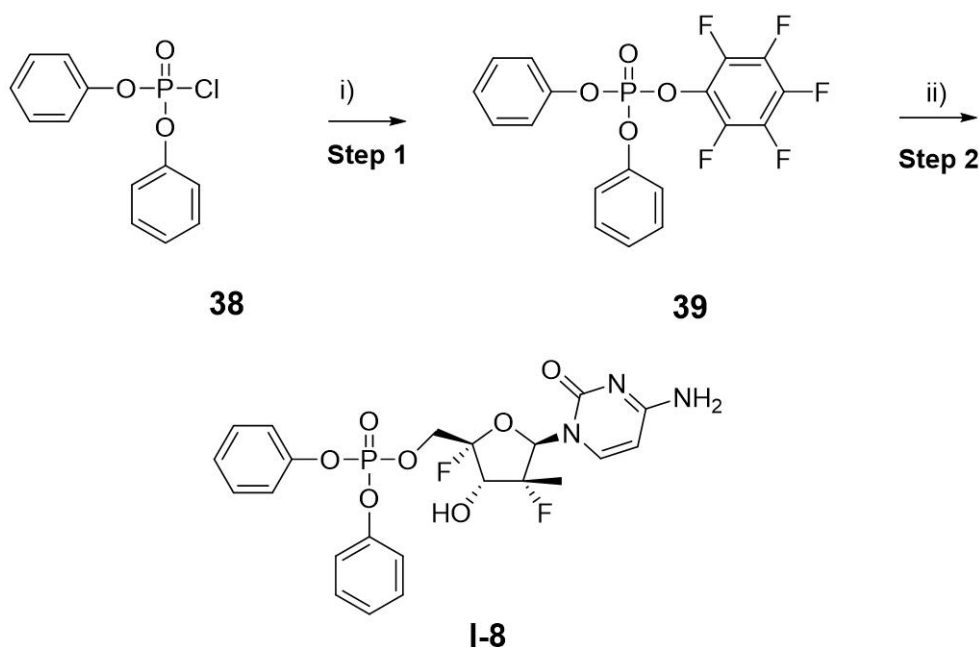
20

30

40

50

【化 5 2】



i) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ii) **25**, tBuMgCl , DMF

【0195】

ペルフルオロフェニル＝ジフェニル ホスフェート（化合物 39）の調製

【0196】

アルゴン気流中で 0℃ で、ホスホクロリド酸ジフェニル（化合物 38）（2.70 mL, 13.0 mmol, 1.2 当量）をペンタフルオロフェノール（2 g, 10.9 mmol, 1 当量）および Et_3N （3.79 mL, 27.2 mmol）の CH_2Cl_2 攪拌溶液に添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次に常温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。得られた油状物を EtOAc に懸濁し、水および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮し、薄茶色の油状物としてペルフルオロフェニル＝ジフェニル ホスフェート（化合物 39）（4.23 g, 収率 94%）を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.42 - 7.35 (m, 5H), 7.32 - 7.24 (m, 5H)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) δ -16.4 (s)。UPLC（酸性, 2 - 95%, C_{18} ）RT = 2.377 分 ESI 正 m/z 417 MH^+

【0197】

（（2S, 3S, 4R, 5R）- 5 - （4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1（2H）- イル）- 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）メチル＝ジフェニル ホスフェート（化合物 I - 8）の調製

【0198】

常温で、1 - メチルイミダゾール（0.22 mL, 2.71 mmol, 5 当量）を 4 - アミノ - 1 - （（2R, 3R, 4S, 5S）- 3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - （ヒドロキシメチル）- 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）ピリミジン - 2（1H）- オン（化合物 25）（150 mg, 0.54 mmol, 1 当量）およびリン酸ペルフルオロフェニル＝ジフェニル（270 mg, 0.65 mmol）の乾燥 MeCN 攪拌懸濁液に添加し、3 時間攪拌した。 EtOAc および食塩水を反応混合物に添加した。各相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ別、真空濃縮して茶色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 , 溶離液 10 - 15% MeOH / CH_2Cl_2 ）を用いて精製した後、MDAP（XSelect - C_{18} , 溶離液 30 - 60% MeCN / 水）を用いて精製し、白色固形物として（（

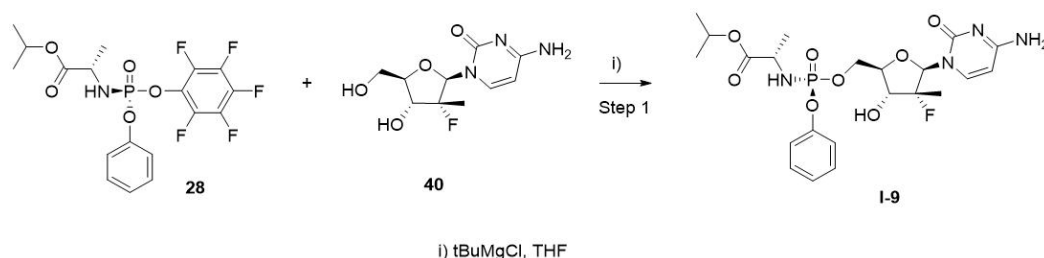
2 S, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル = ジフェニル ホスフェート (化合物 I - 8) (9.5 mg, 収率 3.5%) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) δ 7.38 / 7.23 - 7.20 (br m, 13H), 6.48 / 6.27 / 5.90 - 5.64 (3H, m), 4.59 (br s, 1H), 4.47 / 4.06 (br t, 1H), 1.03 / 1.17 (br d, 3H) (回転異性体)。¹⁹F NMR (DMSO - d₆, 283 MHz) δ -120.0 / -12.8 (m, 1F), -148.9 / -154.1 (m, 1F)。³¹P NMR (DMSO - d₆, 161 MHz) δ -11.5。UPLC (酸性, 2 - 95%, CSH C18) RT = 1.43 分, 97.21% ESI 負 m/z 508 [M - H]⁻。

10

【実施例 8】

イソプロピル ((S) - ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 I - 9) の合成

【化 53】



20

【0199】

工程 1: イソプロピル ((S) - ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 I - 9) の調製

30

【0200】

アルゴン気流中で 0 °C で、^tBuMgCl (1.75 mL, 1.75 mmol, 1.5 当量, 1 M の THF 溶液) を 4 - アミノ - 1 - ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン - メタン (化合物 40) (301 mg, 1.77 mmol, 1 当量) の乾燥 THF (10 mL) 攪拌混合溶液に添加した。混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、イソプロピル ((S) - (ペルフルオロフェノキシ) (フェニル) ホスホリル) - L - アラニネート (793 mg, 1.75 mmol, 1.5 当量) を添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl (飽和水溶液) に添加し、EtOAc で抽出した。有機相を Na₂HCO₃ (飽和水溶液) および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ別、40 °C で真空濃縮した。粗生成物を HPLC (XSelect - C18, 溶離液 25 ~ 30% MeCN / 水) を用いて精製した。生成物を含む画分を一緒にし、凍結乾燥し、白色固形物として、イソプロピル ((S) - ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネート (化合物 I - 9) (137 mg, 収率 30%) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆ with D₂O, 400 MHz) δ 7.51 - 7.03 (m, 6H), 6.08 (br m, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 1.24 - 1.02 (m, 12H)。¹

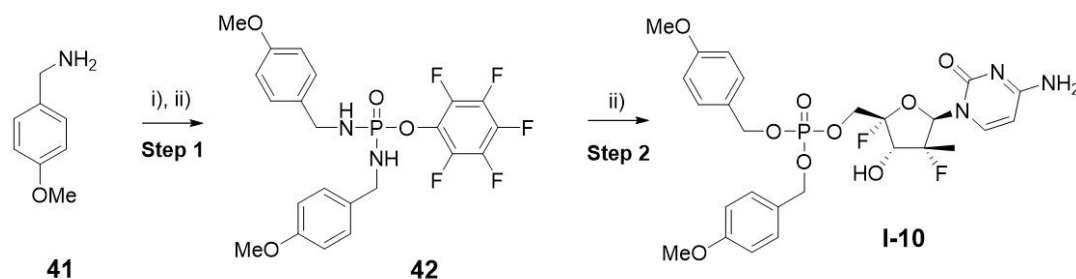
40

50

^9F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz) F -159 (m, 1F)。 ^3P NMR (DMSO- d_6 , 161 MHz) p 4.42 (s)。UPLC (中性, 2-95%, CSH C18) RT = 1.763 分, 100% ESI正 m/z 279 MH^+

[実施例 9]

((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル (4 - メトキシベンジル) ホスホルジアミデート (化合物 I - 10) の合成【化 5 4】



i) POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N ii) 25, tBuMgCl , DMF

【 0 2 0 1 】

工程 1 : 4 - メトキシベンジル (ペルフルオロフェニル) ホスホルジアミデート (化合物 41) の調製

【 0 2 0 2 】

アルゴン気流中で、オキシ塩化リン (V) (609 μL , 6.52 mmol, 1 当量) の CH_2Cl_2 溶液を -78 に冷却した。4 - メトキシベンジルアミン (1.70 mL, 13.0 mmol, 2 当量) を混合物に滴下し、次にトリエチルアミン (2.73 mL, 19.6 mmol) を滴下した。混合物を -78 で 1 時間攪拌し、次に 0 に加温した。ペンタフルオロフェノール (1.80 g, 9.78 mmol, 1.5 当量) を添加した。混合物を 1 時間常温に加温した。混合物を真空濃縮し、黄色固形物を得た。Isolera (SiO_2 , 80 g の ZIP - SPHERE カートリッジ, 溶離液 0 ~ 50% EtOAc / ヘプタン) を用いて精製し、白色固形物 (2.00 g, 収率 61%) として 4 - メトキシベンジル (ペルフルオロフェニル) ホスホルジアミデート (化合物 41) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) H 7.23 (m, 4H), 6.85 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 3.78 (s, 6H)。 ^3P NMR (DMSO- d_6 , 161 MHz) p 13.4 (s)。

【 0 2 0 3 】

((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル (4 - メトキシベンジル) ホスホルジアミデート (化合物 I - 10) の調製

【 0 2 0 4 】

アルゴン気流中で 0 で、 tBuMgCl (1.08 mL, 1.44 mmol, 1.5 当量, 1 M の THF 溶液) を 4 - アミノ - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 (1H) - オン (化合物 25) (200 mg, 0.721 mmol, 1 当量) の乾燥 THF (10 mL) 攪拌混合溶液に添加した。混合物を 0 で 15 分間攪拌し、4 - メトキシベンジル (ペルフルオロフェニル) ホスホルジアミデート (495 mg, 1.08 mmol, 1.5 当量) を添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (飽和水溶液) に添加し、EtOAc で抽出した。有機相を Na_2HCO_3 (飽和水溶液) および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ別し、40 で真空濃縮した。この操作を同等の規模で繰り返し、粗物質を一緒にし、MDAP (XS

elect - C18, 溶離液 MeCN / 水) を用いて精製した。生成物を含む画分を一緒にし、凍結乾燥し、白色固形物 (113 mg, 収率 13%) として、((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソピリミジン - 1(2H) - イル) - 2, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル (4 - メトキシベンジル) ホスホルジアミデート (化合物 I - 10) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆ with D₂O, 300 MHz) δ 7.27 (d, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.81 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.10 - 3.77 (m, 6H), 3.60 (s, 6H), 1.14 (d, 3H)。¹⁹F NMR (DMSO - d₆, 376 MHz) δ -122 (m, 1F) -155 (m, 1F)。³¹P NMR (DMSO - d₆, 161 MHz) δ 17.1 (s)。UPLC (中性, 2 - 95%, CSH C18) RT = 1.795 分, 99.6% ESI 正 m/z 595 MH⁺

生物学的実施例

HCV レプリコンの検定

【0205】

この検定により、式 I 化合物が HCV の RNA 複製を阻害する能力と、それによって HCV 感染を治療するための潜在的な有用性を測定する。この検定は、レポーターを単に HCV の細胞内レプリコン RNA レベルの読み取りとして使用している。ウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を遺伝型 1b レプリコン構築物 NK5.1 (N. Krieger et al., J. Virol., 2001 75(10):4614) の第一オープンリーディングフレームに導入する。これは細胞内リボソーム進入部位 (IRES) 配列の直後にあり、口蹄疫ウイルス由来の自己開裂ペプチド 2A によって、ネオマインホスホトランスフェラーゼ (NPTII) と結合している (M.D. Ryan & J. Drew, EMBO 1994 13(4):928-933)。インビトロ転写の後、RNA をヒト肝細胞腫 Huh7 細胞に電気穿孔し、G418 耐性コロニーを単離し、増やす。安定的に選択された細胞株 2209-23 は HCV のサブゲノム複製 RNA を含み、レプリコンによって発現されるウミシイタケルシフェラーゼの活性は細胞中のその RNA レベルを反映する。抗ウイルス活性および化学物質の細胞毒性を同時に測定し、観測される活性が細胞増殖の低下または細胞死に起因していないことを確かめるために、1 つは乳白色でもう 1 つは透明な一対のプレートを用いて検定を行う。

【0206】

HCV レプリコン細胞 (2209-23) (ウミシイタケルシフェラーゼレポーターを発現する) を、5% ウシ胎児血清 (FBS, Invitrogen、カタログ番号 10082-147) を含むダルベッコ MEM (Invitrogen、カタログ番号 10569-010) 中で培養し、ウェル当たり 5000 細胞を 96 - ウェルプレートに蒔き、一晚培養する。24 時間後、さまざまな希釈率の化学物質を成長培地中の細胞に添加し、さらに 37 °C で 3 日間培養する。培養が終わると、白色プレート内の細胞を収集し、シフェラーゼ活性を R. ルシフェラーゼ検定装置 (Promega、カタログ番号 E2820) を用いて測定する。以下の段落に記載されるすべての試薬は、製造者キットに含まれ、試薬を調製する際は製造者の指示書に従う。細胞をウェル当たり 100 μ L のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (pH 7.0) で一回洗浄し、室温で 20 分間培養する前に 20 μ L の一倍 R. ルシフェラーゼ検定溶解緩衝液に溶かす。次にプレートを Centro LB 960 マイクロプレート照度計 (Berthold Technologies) に挿入し、各ウェル当たり 100 μ L の R. ルシフェラーゼ検定緩衝液を注入し、信号を 2 秒遅延、2 秒測定プログラムで測定する。IC₅₀ (無処理の細胞対照区の測定値に対してレプリコン水準が 50% 減少する薬剤の濃度) を上記に記載されるルシフェラーゼ活性対薬剤濃度の減少率を示す図から計算することができる。

【0207】

Roche Diagnostic 社の WST - 1 試薬 (カタログ番号 1644807

10

20

30

40

50

を細胞毒性検定に使用する。10マイクロリッターのWST-1試薬を空白として培地のみを含むウェルも含めて透明プレートの各ウェルに添加する。次に細胞を37℃で2時間培養し、OD値をMRX Revelation microtiterプレート読み取り装置(Lab System)を用いて450nm(参照フィルターは650nm)で測定する。また、CC₅₀(無処理の細胞対照区の測定値に対して細胞増殖が50%減少する薬剤の濃度)を上記に記載されるWST-1測定値対薬剤濃度の減少率を示す図から計算することができる。

併用治療検定のプロトコールおよび結果

方法:

1. 細胞培養培地

10

【0208】

DMEM生育培地は、10%熱非働化ウシ胎児血清(FBS)、一倍のMEM非必須アミノ酸、2mMのL-グルタミン、100IU/mlのペニシリンおよび100μg/mlのストレプトマイシンが補充されたダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)を含む。

【0209】

HCVレプリコン検定培地は、5%熱非働化FBS、一倍のMEM非必須アミノ酸、2mMのL-グルタミン、100IU/mlのペニシリンおよび100μg/mlのストレプトマイシンが補充されたDMEM-フェノールレッド不含を含む。

2. 細胞培養

20

【0210】

HCV1bレプリコン細胞(Huh7-Lunet細胞内で、バイシストロニックな遺伝型1bレプリコンを発現している)を37℃で5%CO₂を含む250μg/mlのG418が添加されたDMEM生育培地で培養した。

3. 抗ウイルス組み合わせ検定

【0211】

HCV1bレプリコン細胞を用いて、HCV阻害組み合わせ検定を行った。化合物処理の24時間前に、HCV1bレプリコン細胞を4000細胞/ウェル/100μlの密度で、96-ウェル平底白色プレートに播種した。薬剤の組み合わせ試験のために、レプリコン検定培地内で化合物保存溶液(100%DMSOに、1.75mMのイソプロピル((S)-(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(ナフタレン-1-イルオキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物II-1)および1mMのイソプロピル((S)-(2S,3S,4R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(ナフタレン-1-イルオキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物I-1))を100倍に希釈し、1%DMSO中にそれぞれ17.5μMの化合物II-1および10μMの化合物I-1を得た。次にレプリコン検定培地内で2つの化合物に1%DMSOを加えて連続的に1.5倍まで希釈し、それぞれ10段階の濃度範囲、すなわち1.75-0.068μM(化合物II-1)および1-0.088μM(化合物I-1)を得た。これら10倍に濃縮され連続希釈の12.5μlの化合物II-1(横軸の薬剤)および12.5μlの化合物I-1(縦軸の薬剤)をレプリコン細胞に添加した。細胞培養培地中の最終DMSO濃度は、すべての試験地点で0.2%であった。処理3日後、抗ウイルス活性を70μl/ウェルのOne-Glo(登録商標)試薬(Promega)を添加してレプリコンシフェラーゼ活性を測定することで定量した。0.5sec/ウェルを読み取るようにセットされたPerkin Elmer EnSpire読み取り機を用いて相対発光量(RLU)を測定した。表Aに示されるテンプレートを用いて、化合物II-1および化合物I-1を組み合わせた薬剤処理スキームを作成した。

30

40

4. データ解析

【0212】

50

PrichardおよびShipmanによって開発されたMacSynergyTM IIプログラムを用いてデータを解析した。ボンフェローニ調整後の95%信頼区間における表面偏差値(μM 濃度 $\times \mu\text{M}$ 濃度 $\times \%$ 、または $\mu\text{M}^2\%$ でもって表される値)によって、各対の阻害剤組み合わせ効果を計算した。

【表3】

表A 組み合わせ試験のための化合物処理テンプレート

縦軸の薬剤 I-1		横軸の薬剤 II-1 濃度範囲[μM]											
		0	0.068	0.102	0.154	0.230	0.346	0.519	0.778	1.167	1.75		
阻害剤濃度 [μM]	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0.667	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0.444	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0.296	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0.198	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0.132	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0.088	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC
	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	VC	CC

VC:溶媒対照区(0.2%DMSO)

CC:細胞対照区(細胞を含有せず、レプリコン検定培地のみ)

結果

【表4】

薬剤1	薬剤2	相乗効果	拮抗作用		ヌクレオシドの組み合わせ	最大%I	最小%I	最大%標準偏差	最小%標準偏差
ソホスブビル (II-3)	ソホスブビル (II-3)	11	-6.5	相加効果	U:U	100	42.85	4.57	0
II-1	ソホスブビル (II-3)	8.7	-9.2	相加効果	U:U	100	31.56	6.23	0
II-1	ソホスブビル (II-3)	59	-11	中庸の相乗効果	U:U	99.9	24.62	9.66	0
II-1	I-1	115	-10	強い相乗効果	U:C	99.8	5.43	6.14	0
II-1	I-1	66	-12	中庸の相乗効果	U:C	99.7	3.78	13.37	0.01
ソホスブビル (II-3)	I-1	59	-15	中庸の相乗効果	U:C	99.9	9.2	11.08	0.01
ソホスブビル (II-3)	I-1	815	-1.6	強い相乗効果	U:C	99.5	-2.12	9.49	0
ソホスブビル (II-3)	I-1	238	-32	強い相乗効果	U:C	99.8	-4.15	11.93	0.03
II-1	I-1	309	-5.2	強い相乗効果	U:C	99.3	-9.15	15.72	0.01
II-1	I-1	143	-25	強い相乗効果	U:C	99.7	10.79	8.02	0
II-1	I-3	148	-8.3	強い相乗効果	U:C	99.5	-2.07	12.35	0.03

【0213】

上記のとおり、式IIのウリジンヌクレオシド類似体を組み合わせた式Iのシチジンヌクレオシド類似体は、HCVポリメラーゼ阻害に対しシナジー効果を生む。

【 0 2 1 4 】

前述の明細書、または後述のクレーム、または添付の図面にて開示され、（特定の様式または開示された機能を果たすための手段、または開示された結果を達成するための方法または工程に関して表現された特徴事項を別々に、またはこれら特徴事項を任意に組み合わせ、本発明をその多様な形態で実現するために利用してもよい。

【 0 2 1 5 】

明確さと理解のために、例示と実施例によってある程度詳細に前述の発明を記載した。添付の特許請求の範囲内で変更を加えてもよいことは、当業者にとって明らかである。したがって当然のことだが、上記の明細書は例示を意図したものであり、限定することを意図するものではない。したがって、上記の明細書に照らして本発明の範囲を特定すべきではなく、そのようなクレームの権利範囲と等価な全範囲に加えて以下に添付される特許請求の範囲に照らして特定すべきである。

10

【 0 2 1 6 】

本出願において引用されるすべての特許、特許出願および刊行物は、あたかも個々の特許、特許出願または刊行物が個々に表示されているのと同程度に、あらゆる目的のためにその全体を参照により本明細書に取り込まれる。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 29/00

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100197169

弁理士 柴田 潤二

(72)発明者 マーク スミス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 5 , サニーベール, オークミード パークウェイ 4 2 8

(72)発明者 クラウス ジー . クランブ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 5 , サニーベール, オークミード パークウェイ 4 2 8

審査官 新熊 忠信

(56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 1 8 4 5 3 (J P , A)

特表 2 0 1 5 - 5 0 0 8 5 2 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 5 5 9 5 (J P , A)

Advances in Pharmacology , 2013年 , Vol.67 , pp.39-73

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

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

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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

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