

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-186358

(P2017-186358A)

(43) 公開日 平成29年10月12日 (2017. 10. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 129 頁)		

(21) 出願番号	特願2017-111470 (P2017-111470)	(71) 出願人	500029420
(22) 出願日	平成29年6月6日 (2017. 6. 6)		ギリアード サイエンス、 インコー
(62) 分割の表示	特願2017-520938 (P2017-520938)		ポレイテッド
原出願日	平成27年10月29日 (2015. 10. 29)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
(31) 優先権主張番号	62/072, 331		0 4, フォスター シティ, レイクサイ
(32) 優先日	平成26年10月29日 (2014. 10. 29)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/105, 619	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成27年1月20日 (2015. 1. 20)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

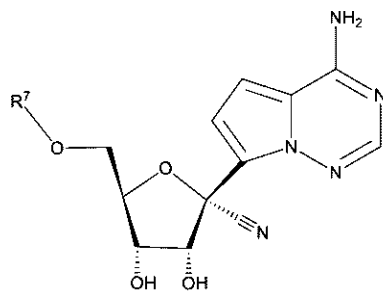
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フィロウイルス科ウイルス感染症を処置するための方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 フィロウイルス科ウイルス感染症を処置するための方法の提供。

【解決手段】 式 I V の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの有効量と接触させて、これによってフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害することを含む方法。



式 IV

(R⁷ : H、-C(=O)R^{1 1}、-C(=O)NR^{1 1}R^{1 2}、-C(=O)SR^{1 1}、
-S(O)R^{1 1}など (R^{1 1}、R^{1 2} : H、C1-C8置換／非置換アルキルなど)
)

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

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

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

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

20

【0003】

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

【0004】

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

30

【0005】

30年超の間、エボラウイルスは、中央アフリカで、感染患者において重症の疾患を生じる出血熱の症状の周期的な発現を伴ってきた。集団発生における死亡率は、エボラウイルス（SEBOV）のSudan種の50%から、エボラウイルスのZaire種（EBOV、ZEBOV）の90%までの範囲に及ぶ（Sanchezら、*Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses, in Fields Virology*（Knipe, D. M. およびHowley, P. M. 編）1409～1448頁（Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia））。ウガンダにおいて、明らかに新種のエボラウイルスにより引き起こされた2007年後半の集団発生は、約25%の死亡率をもたらした（Towneら、*PLoS Pathog.*、4巻：e1000212（2008年））。ZEBOVはまた、アフリカのこの同じ領域において、野生類人猿の集団を滅ぼした（Walshら、*Nature*、422巻：611～614頁（2003年））。

40

50

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

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

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

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、EBOV 感染症を処置するための組成物および方法に対する必要性が存在する。本発明は、これらおよび他の必要性に対処する。

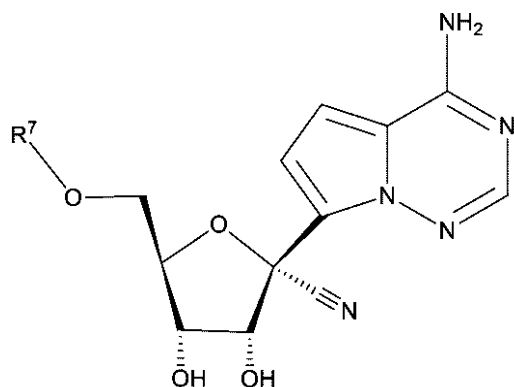
【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の要旨

フィロウイルス科（フィロウイルス科）感染症の処置を必要とするヒトにおいてフィロウイルス科感染症を処置するための方法であって、治療有効量の式 IV の化合物：

【化 1】



式 IV

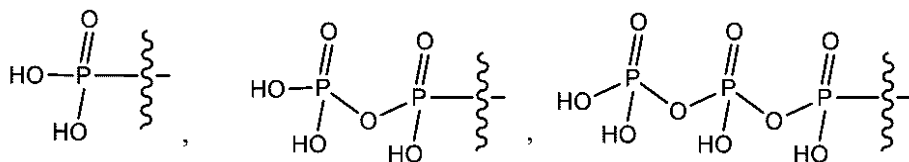
（式中、

R^7 は、

a) H 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{11})$ 、 $-S(O)_2(OR^{11})$ 、または $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、

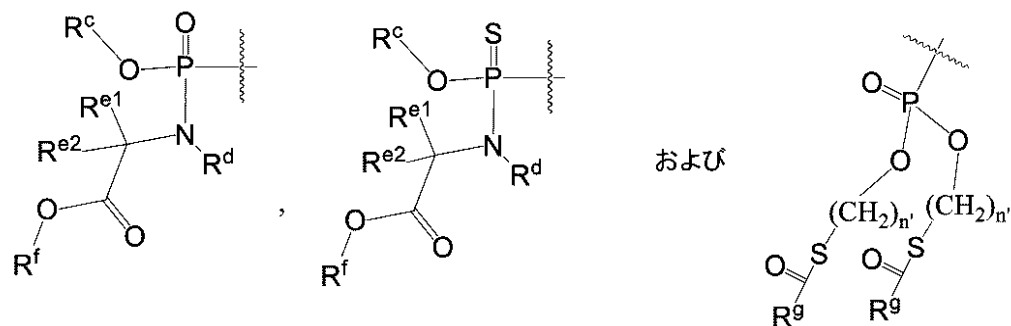
b)

【化 2】



c)

【化 3】



10

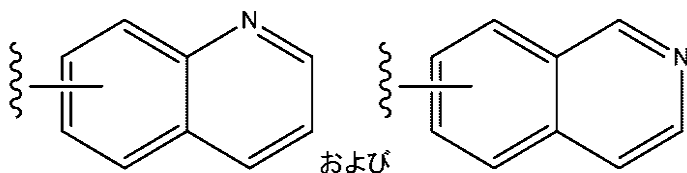
20

から選択される基

(式中、

 R^c は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、

【化 4】



30

の群から選択され、

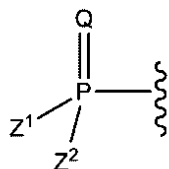
 R^d は、H または CH_3 の群から選択され、 R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたはベンジルの群から選択され、 R^f は、H、($C_1 \sim C_8$) アルキル、ベンジル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、および $-CH_2-$ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルの群から選択され、 R^g は、($C_1 \sim C_8$) アルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_8$) アルキル、ベンジル、 $-O-$ ベンジル、 $-CH_2-$ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、 $-O-CH_2-$ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、および CF_3 の群から選択され、

40

 n' は、1、2、3、および 4 の群から選択される整数である) ; ならびに

d) 式:

【化 5】



50

の基

(式中、

Q は、 O 、 S 、 NR 、 ${}^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 ${}^+N(O)(OR)$ 、または $N-NR_2$ の群から選択され、

Z^1 および Z^2 は、一緒になった場合、 $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ であり、

式中、

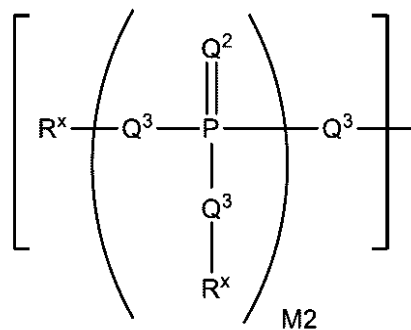
各 Q^1 は、独立して、 O 、 S 、または NR の群から選択され、

各 R^y は、独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 R 、 $-C(=Q^2)R$ 、 $-C(=Q^2)OR$ 、 $-C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-{}^+N(R)_3$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、 $-OC(=Q^1)R$ 、 $-OC(=Q^2)OR$ 、 $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-SC(=Q^2)R$ 、 $-SC(=Q^2)OR$ 、 $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-N(R)C(=Q^2)R$ 、 $-N(R)C(=Q^2)OR$ 、 $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、または Z^3 の群から選択されるか、または一緒になった場合、同じ炭素原子上の 2 つの R^y は、3～7 個の炭素原子の炭素環を形成し、

各 Q^2 は、独立して、 O 、 S 、 NR 、 ${}^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 ${}^+N(O)(OR)$ 、もしくは $N-NR_2$ であるか、または

Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立して、式 I a の基：

【化 6】



であり、

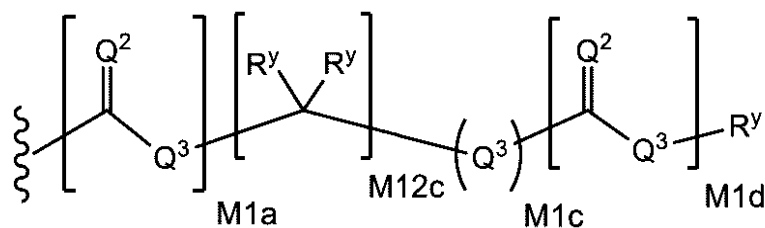
式中、

各 Q^3 は、独立して、結合、 O 、 CR_2 、 NR 、 ${}^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 ${}^+N(O)(OR)$ 、 $N-NR_2$ 、 S 、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ の群から選択され、

$M2$ は、0、1 または 2 の群から選択される整数であり、

各 R^x は、独立して、 R^y または式：

【化 7】



であり、

各 $M1a$ 、 $M1c$ 、および $M1d$ は、0 または 1 の群から独立して選択される整数であり、

$M12c$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 の

群から選択される整数であり、

Z^3 は、 Z^4 または Z^5 であり、

Z^4 は、 R 、 $-C(Q^2)R^y$ 、 $-C(Q^2)Z^5$ 、 $-SO_2R^y$ 、または $-SO_2Z^5$ であり、

Z^5 は、炭素環または複素環であり、 Z^5 は、独立して、0～3つの R^y 基で置換されている)

からなる群から選択され、

各 R^{11} もしくは R^{12} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ 任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1 \sim C_8)$ アルキルもしくは $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、または R^{11} および R^{12} は、これら両方が結合している窒素と一緒にあって、3～7員の複素環を形成し、前記複素環の任意の1個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていることができ、

各 R^a は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、または $-SO_2NR_2$ の群から選択され、

各 R は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ 置換アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{20})$ 置換アリール、 $(C_2 \sim C_{20})$ ヘテロシクリル、 $(C_2 \sim C_{20})$ 置換ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルまたは置換 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルの群から選択され、

各 n は、0、1、または2の群から独立して選択される整数であり、

各 R^{11} または R^{12} の各 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルまたは $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ または OR^a の群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されており、前記各 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルの非末端炭素原子の1個または複数は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていてもよい)

またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルを投与することを含む、方法が提供される。

【0009】

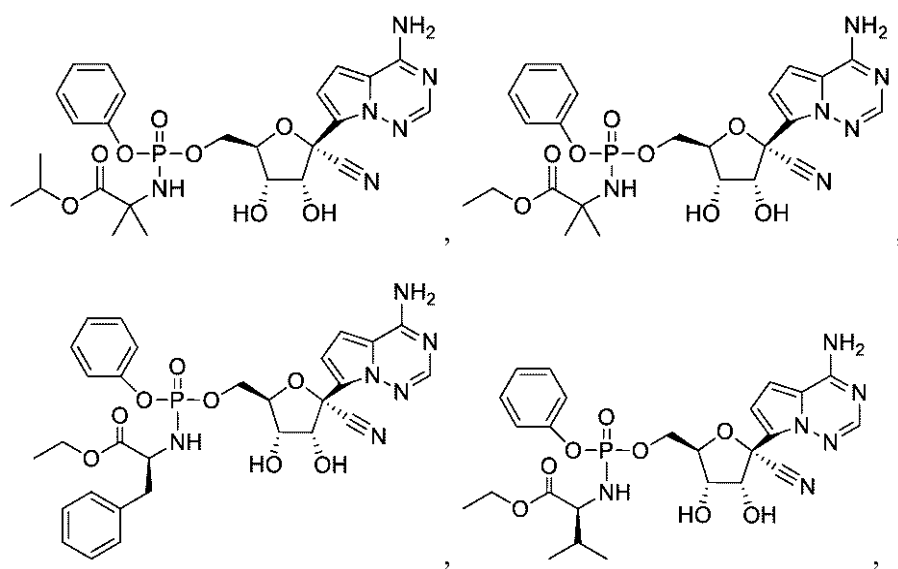
別の実施形態では、本発明は、

10

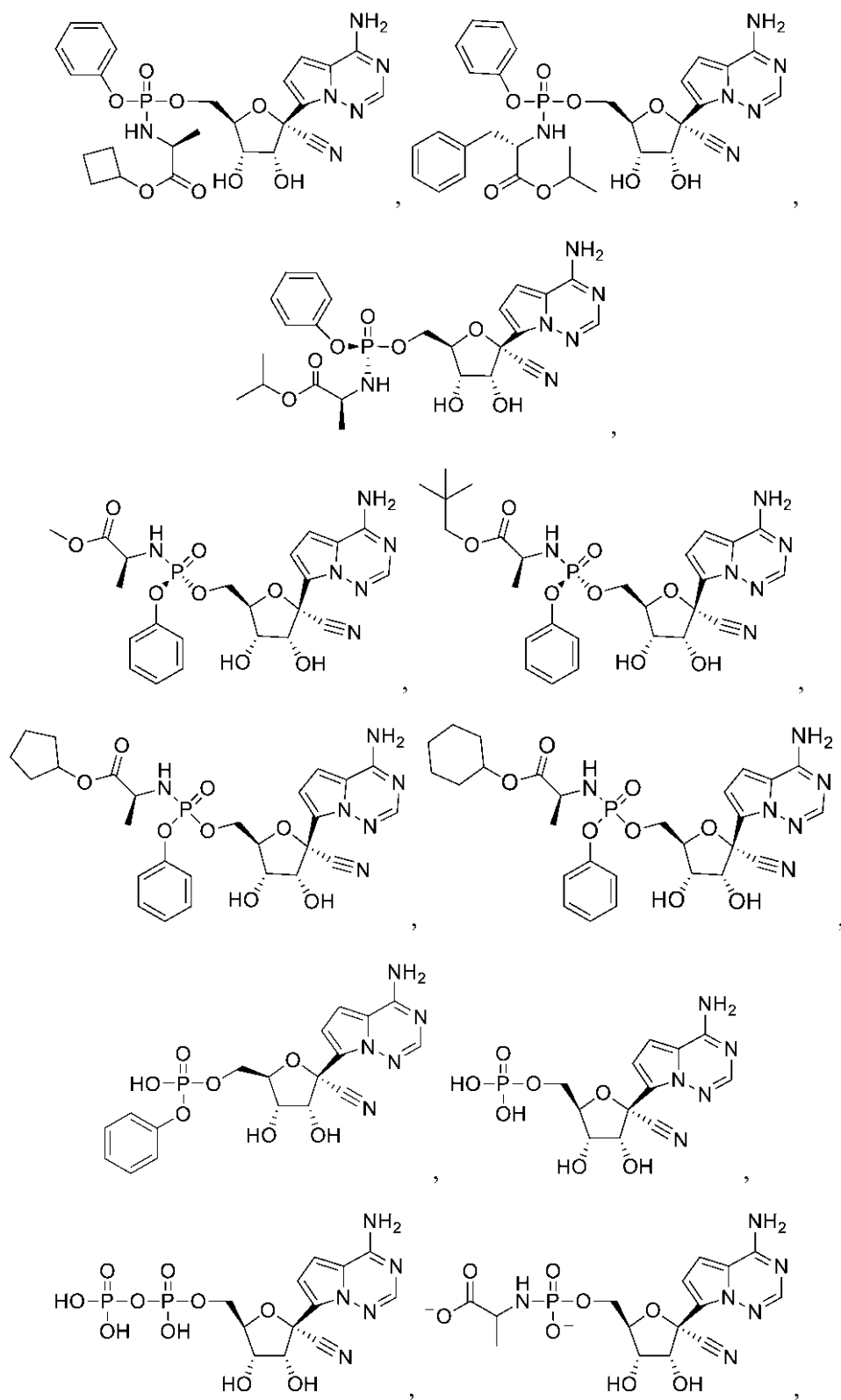
20

30

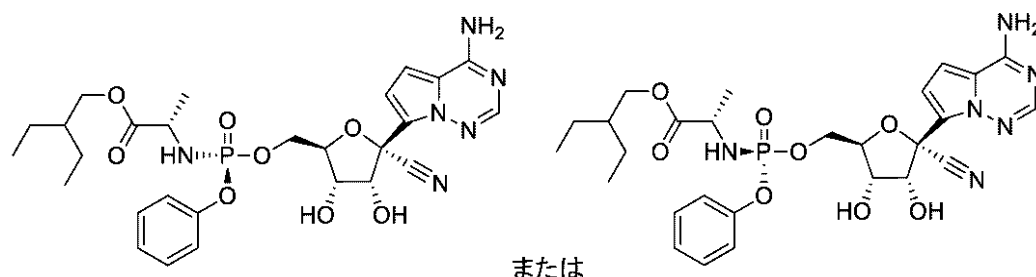
【化 8】



【化 9】



【化 10】



10

である化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくはエステルを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

発明の詳細な説明

I. 定義

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

【0011】

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

20

【0012】

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」または「式 I V の化合物」とは、式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩を意味する。同様に、単離可能な中間体に関して、「式（番号）の化合物」という句は、その式の化合物およびその薬学的に許容される塩を意味する。

【0013】

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

30

40

50

びオクチル ($-(CH_2)_7CH_3$) が挙げられる。

【0014】

「アルコキシ」とは、上で定義されたようなアルキル基が、酸素原子を介して親分子に結合している式 $-O-$ アルキル を有する基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、1～20個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ）、1～12個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ）、または1～6個の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）を有することができる。適切なアルコキシ基の例として、これらに限定されないが、メトキシ ($-O-CH_3$ または $-OMe$)、エトキシ ($-O-CH_2CH_3$ または $-OEt$)、*t*-ブトキシ ($-O-C(CH_3)_3$ または $-OtBu$) などが挙げられる。

10

【0015】

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

【0016】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素の sp^2 二重結合を有する、ノルマル、第2級、第3級または環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルケニル基は、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル）、または2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）を有することができる。適切なアルケニル基の例として、これらに限定されないが、エチレンまたはビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル ($-C_5H_7$)、および5-ヘキセニル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) が挙げられる。

20

【0017】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素の sp 三重結合を有するノルマル、第2級、第3級または環状の炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキニル基は、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_8$ アルキン）、または2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）を有することができる。適切なアルキニル基の例として、これらに限定されないが、アセチレン性 ($-C \equiv CH$)、プロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) などが挙げられる。

30

【0018】

「アルキレン」は、親アルカンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる2つの一価基中心を有する、飽和した、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルキレン基は、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキレン基として、これらに限定されないが、メチレン ($-CH_2-$)、1,1-エチル ($-CH(CH_3)-$)、1,2-エチル ($-CH_2CH_2-$)、1,1-プロピル ($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-プロピル ($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-プロピル ($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) などが挙げられる。

40

【0019】

「アルケニレン」は、親アルケンの同じまたは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる2つの一価基中心を有する、不飽和の、分枝鎖もしくは直鎖または環状の炭化水素基を指す。例えば、アルケニレン基は、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有することができる。典型的な

50

アルケニレン基として、これらに限定されないが、1, 2-エチレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$) が挙げられる。

【0020】

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

10

【0021】

「アミノ」は、一般的に、式 $-\text{N}(\text{X})_2$ (式中、各「X」は、独立して、H、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のカルボシクリル、置換または非置換のヘテロシクリルなどである) を有するアンモニアの誘導体であると考えることができる窒素基を指す。窒素のハイブリダイゼーションは、およそ sp^3 である。非限定のタイプのアミノとして、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{カルボシクリル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{カルボシクリル})$ 、 $-\text{N}(\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-\text{N}(\text{アリール})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{アリール})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})(\text{アリール})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-\text{N}(\text{カルボシクリル})(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-\text{N}(\text{アリール})(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})(\text{ヘテロアリール})$ などが挙げられる。「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも1つのアルキル基で置換されているアミノ基を指す。アミノ基の非限定的例として、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{フェニル})$ 、 $-\text{N}(\text{フェニル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{ベンジル})$ 、 $-\text{N}(\text{ベンジル})_2$ などが挙げられる。置換アルキルアミノは、一般的に、本明細書で定義されたような少なくとも1つの置換アルキルがアミノ窒素原子に結合している、上で定義されたようなアルキルアミノ基を指す。置換アルキルアミノの非限定的例として、 $-\text{NH}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$ 、 $-\text{N}(\text{アルキレン}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{アルキル})_2$ などが挙げられる。

20

【0022】

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

30

【0023】

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

40

【0024】

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

50

ルケニル部分は2～6個の炭素原子であり、アリール部分は6～14個の炭素原子である。

【0025】

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

10

【0026】

アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボシクリルなどへの言及の中での「置換（されている）」という用語、例えば、「置換アルキル」、「置換アルキレン」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」および「置換カルボシクリル」は、1個または複数の水素原子が、それぞれ独立して、非水素置換基で置き換えられている、アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カルボシクリルをそれぞれ意味する。典型的な置換基として、これらに限定されないが、 $-X$ 、 $-R^b$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^b_2$ 、 $-N^+R^b_3$ 、 $=NR^b$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)NR^b_2$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-OS(=O)_2OR^b$ 、 $-S(=O)_2NR^b_2$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-OP(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)SR^b$ 、 $-C(S)SR^b$ 、 $-C(O)NR^b_2$ 、 $-C(S)NR^b_2$ 、 $-C(=NR^b)NR^b_2$ 、（式中、各 X は、独立して、ハロゲン： F 、 Cl 、 Br 、または I であり、各 R^b は、独立して、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、または保護基もしくはプロドラッグ部分である）が挙げられる。アルキレン、アルケニレン、およびアルキニレン基もまた同様に置換されていてもよい。他に指摘されていない限り、「置換（されている）」という用語が、置換可能な2つまたはそれ超の部分をも有するアリールアルキルなどの基と併せて使用される場合、これらの置換基は、アリール部分、アルキル部分、またはこれらの両方に結合していることができる。

20

30

【0027】

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

40

【0028】

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

【0029】

「ヘテロアルキル」は、1個または複数の炭素原子が、 O 、 N 、または S などのヘテロ原子で置き換えられているアルキル基を指す。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘテロ原子（例えば、 O 、 N 、または S ）で置き換えられる場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルコキシ基（例えば、 $-OCH_3$ など）、アミン（例

50

例えば、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など)、またはチオアルキル基 (例えば、 $-\text{SCH}_3$) である。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子がヘテロ原子 (例えば、O、N、または S) で置き換えられる場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルキルエーテル (例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ など)、アルキルアミン (例えば、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ など)、またはチオアルキルエーテル (例えば、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$) である。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子 (例えば、O、N、または S) で置き換えられる場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、ヒドロキシアルキル基 (例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$)、アミノアルキル基 (例えば、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)、またはアルキルチオール基 (例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$) である。ヘテロアルキル基は、例えば、1～20 個の炭素原子、1～10 個の炭素原子、または 1～6 個の炭素原子を有することができる。C₁～C₆ ヘテロアルキル基は、1～6 個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

10

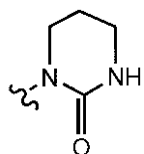
【0030】

「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、例として、ただしこれらに限定することなく、Paquette, Leo A.; *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry* (W. A. Benjamin, New York, 1968 年)、特に第 1、3、4、6、7、および 9 章; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs* (John Wiley & Sons, New York, 1950 年から現在まで)、特に第 13、14、16、19、および 28 巻; ならびに J. Am. Chem. Soc. (1960 年) 82 巻: 5566 頁に記載されているような複素環が挙げられる。本発明の 1 つの特定の実施形態では、「複素環」は、1 個または複数の (例えば 1、2、3、または 4 個) 炭素原子がヘテロ原子 (例えば O、N、または S) で置き換えられている、本明細書で定義されているような「炭素環」を含む。「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、飽和した環、部分的に不飽和の環、および芳香族環 (すなわち、芳香族複素環) を含む。置換ヘテロシクリルは、例えば、カルボニル基を含めた、本明細書で開示されている置換基のいずれかで置換されている複素環を含む。カルボニル置換されているヘテロシクリルの非限定的例は、

20

【化 11】

30



である。

【0031】

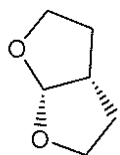
複素環の例は、これらに限定することなく例として、ピリジル、ジヒドロピリジル (dihydropyridyl)、テトラヒドロピリジル (ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル (in

40

50

d a z o l y)、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイル、およびビス-テトラヒドロフラニル：

【化12】



10

が挙げられる。

【0032】

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

20

30

【0033】

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

40

【0034】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子（通常は末端またはsp³炭素原子である）に結合している水素原子の1個が、ヘテロシクリル基で置き換えられている非環式アルキル基（すなわち、ヘテロシクリル-アルキレン-部分）を指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基として、これらに限定されないがヘテロシクリル-CH₂-、2-（ヘテロシクリル）エタン-1-イルなどが挙げられ、この「ヘテロシクリル」部分は、Principles of Modern Heterocyclic Chemistryに記載されているものを含めた、上に記載されているヘテロシクリル基のいずれかを含む。当業者であればまた、ヘテロシクリル基は、得られる基が化学的に安定しているという条件

50

で、炭素－炭素結合または炭素－ヘテロ原子結合によりヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合することができることを理解している。ヘテロシクリルアルキル基は、3～20個の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分は1～6個の炭素原子であり、ヘテロシクリル部分は2～14個の炭素原子である。ヘテロシクリルアルキルの例は、これらに限定されないが、例として、5員の硫黄、酸素、および／または窒素を含有する複素環、例えば、チアゾリルメチル、2-チアゾリルエタン-1-イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど、6員の硫黄、酸素、および／または窒素を含有する複素環、例えば、ペリジニルメチル、ペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジルメチル (pyridizyl methyl)、ピリミジルメチル、ピラジニルメチルなどが挙げられる。

10

【0035】

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

20

【0036】

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

30

【0037】

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

40

【0038】

「炭素環」または「カルボシクリル」は、単環として3～7個の炭素原子、二環として7～12個の炭素原子、および多環として約20個までの炭素原子を有する飽和した（すなわち、シクロアルキル）、部分的に不飽和の（例えば、シクロアルケニル、シクロアル

50

カジエニルなど)、または芳香族の環を指す。単環式炭素環は、3～7個の環原子、さらにより典型的には、5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系として配置された7～12個の環原子、あるいはビシクロ[5, 6]もしくは[6, 6]系またはスピロ縮合環として配置された9または10個の環原子を有する。単環式炭素環の非限定的例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、およびフェニルが挙げられる。ビシクロ炭素環の非限定的例として、ナフチル、テトラヒドロナフタレン、およびデカリンが挙げられる。

10

【0039】

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

【0040】

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

20

【0041】

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

30

40

【0042】

「任意選択で置換されている」という用語は、式IVの化合物の特定の部分への言及(例えば、任意選択で置換されているアリール基)の中で、すべての置換基が水素であるか、またはその部分の水素の1個もしくは複数、置換基、例えば、「置換(されている)」

50

」という定義の下に列挙されたものなどにより置き換えられていてもよい部分を指す。

【0043】

「任意選択で置き換えられている」という用語は、式 I V の化合物の特定の部分への言及（例えば、前記（ $C_1 \sim C_8$ ）アルキルの炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^a-$ で、任意選択で置き換えられていてもよい）の中で、（ $C_1 \sim C_8$ ）アルキルのメチレン基の1つまたは複数は、0、1つ、2つ、またはそれ超の特定された基（例えば、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^a-$ ）で置き換えられていてもよいことを意味する。

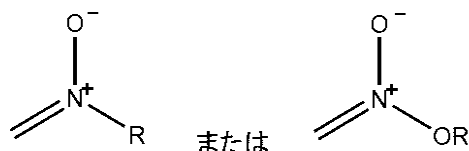
【0044】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン部分への言及の中の「非末端炭素原子（複数可）」という用語は、その部分の最初の炭素原子と、その部分の最後の炭素原子との間に介入する部分の炭素原子を指す。したがって、例として、ただしこれらに限定することなく、アルキル部分、 $-CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_3$ またはアルキレン部分、 $-CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_2-$ において、 C^* 原子は非末端炭素原子と考えられる。

【0045】

ある特定のQおよび Q^1 の代替は、窒素酸化物、例えば、 $+N(O)(R)$ または $+N(O)(OR)$ などである。炭素原子に結合している、ここに示されているような窒素酸化物はまた、電荷分離基、例えば、

【化13】



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

【0046】

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

【0047】

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

【0048】

式 I V の化合物の一部の実施形態では、 Z^1 または Z^2 の1つまたは複数は、独立して、窒素連結している天然に存在する α -アミノ酸エステルの基である。天然に存在するアミノ酸の例として、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セレノシステイン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチンおよびタウリンが挙げられる。これらのアミノ酸のエステルは、置換基Rに対して記載されているもののいずれか、特にRが任意選択で置換されている（ $C_1 \sim C_8$ ）アルキルであるものを含む。

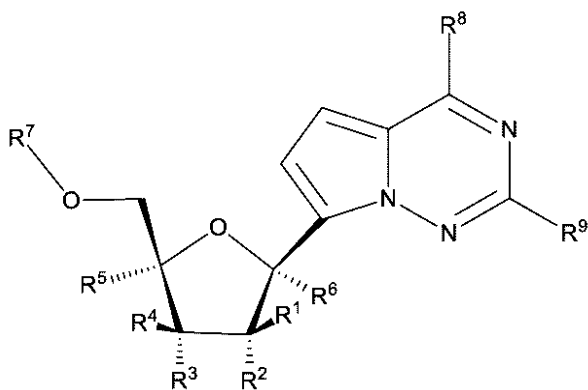
【0049】

「プリン」または「ピリミジン」塩基という用語は、これらに限定されないが、アデニン、N⁶-アルキルプリン、N⁶-アシルプリン（ここでアシルは、C（O）（アルキル、アリール、アルキルアリール、またはアリールアルキル）である）、N⁶-ベンジルプリン、N⁶-ハロプリン、N⁶-ビニルプリン、N⁶-アセチレン性プリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ヒドロキシアルキルプリン、N⁶-アリルアミノプリン、N⁶-チオアリルプリン、N²-アルキルプリン、N²-アルキル-6-チオプリン、チミン、シトシン、5-フルオロシトシン、5-メチルシトシン、6-アザピリミジン（6-アザシトシンを含む）、2-および/または4-メルカプトピリミジン（mercaptopyrimidine）、ウラシル、5-ハロウラシル（5-フルオロウラシルを含む）、C⁵-アルキルピリミジン、C⁵-ベンジルピリミジン、C⁵-ハロピリミジン、C⁵-ビニルピリミジン、C⁵-アセチレン性ピリミジン、C⁵-アシルピリミジン、C⁵-ヒドロキシアルキルプリン、C⁵-アミドピリミジン、C⁵-シアノピリミジン、C⁵-5-ヨードピリミジン、C⁶-ヨードピリミジン、C⁵-Br-ビニルピリミジン、C⁶-Br-ビニルピリミジン、C⁵-ニトロピリミジン、C⁵-アミノピリミジン、N²-アルキルプリン、N²-アルキル-6-チオプリン、5-アザシチジニル、5-アザウラシル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、およびピラゾロピリミジニルを含む。プリン塩基として、これらに限定されないが、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、2, 6-ジアミノプリン、および6-クロロプリンが挙げられる。プリンおよびピリミジン塩基は、塩基の窒素原子を介して、リボース糖、またはその類似体に連結している。塩基上の官能基の酸素および窒素基は、必要に応じてまたは所望する場合、保護することができる。適切な保護基は当業者には周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t-ブチルジメチルシリル、およびt-ブチルジフェニルシリル、トリチル、アルキル基、およびアシル基、例えば、アセチルおよびプロピオニル、メタンスルホニル、ならびにp-トルエンスルホニルなどが挙げられる。

【0050】

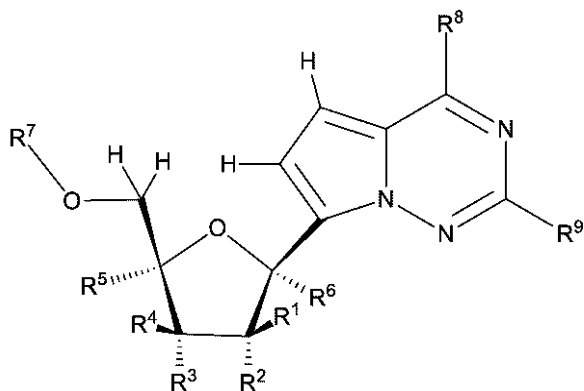
特に明記しない限り、式 I V の化合物の炭素原子は、4 の原子価を有することを意図する。炭素原子が、4 の原子価を生成するのに十分な数の変数に結合していない一部の化学構造表示において、4 の原子価を得るために必要とされる残りの炭素置換基は水素であると想定されるべきである。例えば、

【化 1 4】



は、

【化 15】



10

と同じ意味を有する。

【0051】

「保護基」は、官能基の特性または全体としての化合物の特性を遮蔽するまたは変化させる化合物の部分を目指す。保護基の化学的下位構造は、広く異なる。保護基の1つの機能は、親薬物物質の合成において中間体としての役目を果たすことである。化学的保護基および保護／脱保護のための戦略は当技術分野で周知である。「Protective Groups in Organic Chemistry」、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991年を参照されたい。またProtective Groups in Organic Chemistry、Peter G. M. WutsおよびTheodora W. Greene、第4版、2006年も参照されたい。保護基は、多くの場合、ある特定の官能基の反応性を遮蔽して、所望の化学反応の効率を補助するため、例えば、秩序化したおよび計画された形式で化学結合を作り、破壊するために利用される。化合物の官能基の保護は、保護された官能基の反応性に加えて、他の物理的特性、例えば、極性、親油性（疎水性）、および一般的分析用ツールで測定できる他の特性を変化させる。化学的に保護された中間体は、それ自体、生物活性があっても、または不活性であってもよい。「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ基（-OH）を保護するのに有用であるような保護基を指す。

20

30

【0052】

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

40

【0053】

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

【0054】

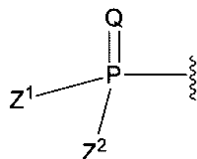
「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる化合物を指す。

50

【0055】

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

【化 16】



10

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

20

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

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

30

【0059】

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

40

【0060】

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

【0061】

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

50

【0062】

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

【0063】

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

10

【0064】

「シラン」は、式 SiR_4 （式中、各R基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、または他のケイ素を含有する基であることができる）を有する、ケイ素を含有する基を指す。シランが別の化合物に連結している場合、シランは、「シリル」と呼ばれ、式 $-\text{SiR}_3$ を有する。

【0065】

「ハロシラン」は、ケイ素原子に連結している少なくとも1つのハロゲン基を有するシランを指す。代表的なハロシランは、式ハロ SiR_3 （式中、各R基は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、または他のケイ素を含有する基であることができる）を有する。特定のハロシランとして、 $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_3$ 、および $\text{Cl-Si}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{Cl}$ が挙げられる。

20

【0066】

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

【0067】

「脱離基」は、不均一結合の切断の間、結合電子対を維持する基を指す。例えば、脱離基は、求核置換反応中に容易に置き換えられる。適切な脱離基として、これらに限定されないが、塩化物、臭化物、メシレート、トシレート、トリフレート、4-ニトロベンゼンスルホネート、4-クロロベンゼンスルホネート、4-ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシなどが挙げられる。当業者であれば、本発明に有用な他の脱離基を認識している。

30

【0068】

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

40

II. 本発明の化合物

【0069】

本発明のある特定の実施形態がここで詳細に言及され、その例は、付随する明細書、構造および式において例示されている。本発明は、列挙された実施形態と併せて説明され、これらは、本発明をこれらの実施形態に限定させることを意図しているわけではないことが理解されよう。それどころか、本発明は、本発明の範囲内に含まれ得るすべての代替形態、修正、および同等物を網羅することを意図する。

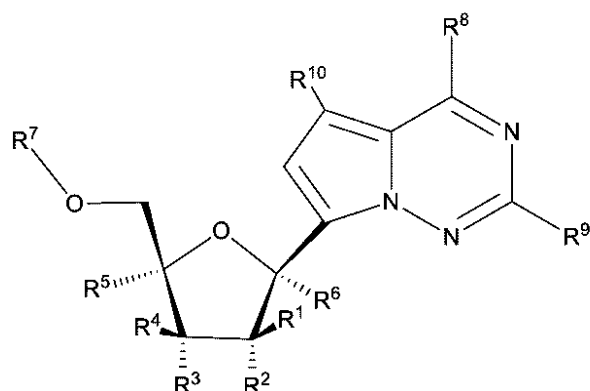
【0070】

フィロウイルス科感染症の処置を必要とするヒトにおいてフィロウイルス科感染症を処

50

置するための方法であって、治療有効量の式 I の化合物：

【化 17】



式 I

10

(式中、

各 R^1 は、H または ハロゲン であり、

各 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 は、独立して、H、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $S(O)_n R^a$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ 置換アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニルまたは $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルキニルであり、

20

各 R^a は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2 R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、または $-SO_2 NR_2$ であり

各 R は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ 置換アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_2 \sim C_{20}$ 置換ヘテロシクリル、アリールアルキルもしくは置換アリールアルキルであるか、

30

または隣接する炭素原子上のいずれか 2 つの R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 は、一緒になった場合、 $-O(CO)O-$ であるか、またはこれらが結合している環炭素原子と一緒にになった場合、二重結合を形成し、

R^6 は、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 N_3 、 CN 、 NO_2 、 $S(O)_n R^a$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2 R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{11})$ 、 $-S(O)_2(OR^{11})$ 、 $-SO_2 NR^{11}R^{12}$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ 置換アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_2 \sim C_8)$ 置換アルキニル、またはアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであり、

40

各 R^{11} もしくは R^{12} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n(C_1 \sim C_8)$ アルキルもしくはアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、または R^{11} および R^{12} は、これら両方が結合している窒素と一緒にあって、3～7 員の複素環を形成し、前記複素環のいずれか 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていることができ、

50

各 n は、独立して、0、1、または2であり、

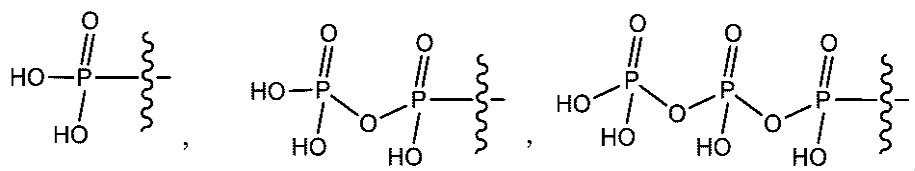
R^7 は、

a) H 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{11})$ 、 $-S(O)_2(OR^{11})$ 、または $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、

(式中、各 R^{11} または R^{12} の各 ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニルまたはアリール ($C_1 \sim C_8$) アルキルは、独立して、1つまたは複数のハロ、ヒドロキシ、 CN 、 N_3 、 $N(R^a)_2$ または OR^a で任意選択で置換されており、前記各 ($C_1 \sim C_8$) アルキルの非末端炭素原子の1個または複数は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていてもよい) および

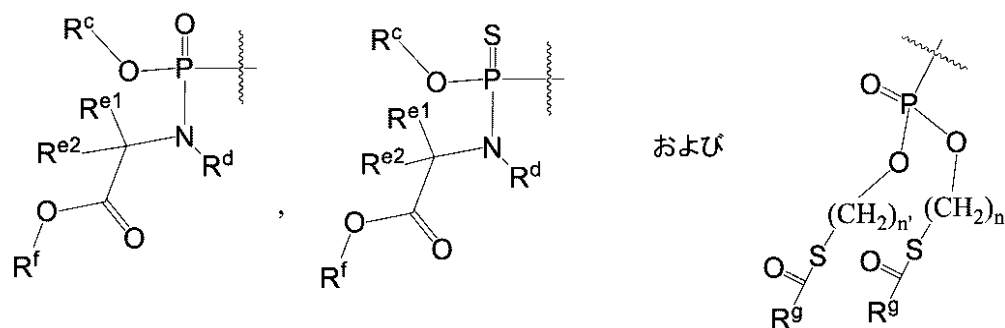
b)

【化18】



c)

【化19】

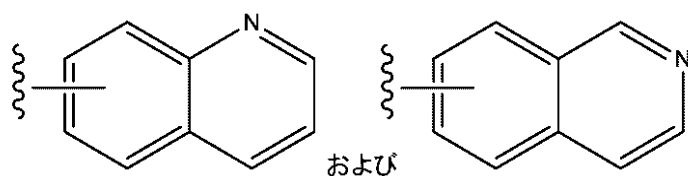


から選択される基

(式中、

R^c は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、

【化20】



から選択され、

R^d は、 H または CH_3 であり、

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

R^f は、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され、

R^g は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $-O$ -ベンジル、 $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および CF_3 から選択され、

n' は、1、2、3、および4から選択される)、ならびに

10

20

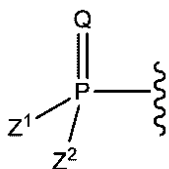
30

40

50

d) 式：

【化 2 1】



の基

10

(式中、

Qは、O、S、NR、 $^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $^+N(O)(OR)$ 、または $N-NR_2$ であり、

Z^1 および Z^2 は、一緒になった場合、 $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ であり、

各 Q^1 は、独立してO、S、またはNRであり、

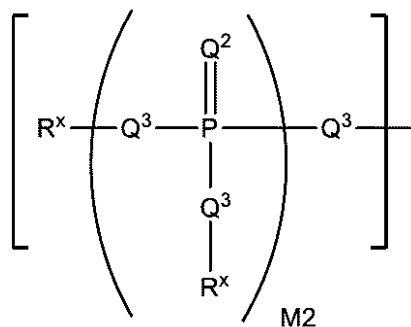
各 R^y は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、R、 $-C(=Q^2)R$ 、 $-C(=Q^2)OR$ 、 $-C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $^+N(R)_3$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、 $-OC(=Q^1)R$ 、 $-OC(=Q^2)OR$ 、 $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-SC(=Q^2)R$ 、 $-SC(=Q^2)OR$ 、 $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-N(R)C(=Q^2)R$ 、 $-N(R)C(=Q^2)OR$ 、 $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、または Z^3 であるか、または一緒になった場合、同じ炭素原子上の2つの R^y は、3～7個の炭素原子の炭素環を形成し、

20

各 Q^2 は、独立して、O、S、NR、 $^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $^+N(O)(OR)$ 、もしくは $N-NR_2$ であるか、または

Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立して、式 Ia の基：

【化 2 2】



30

式 Ia

であり、

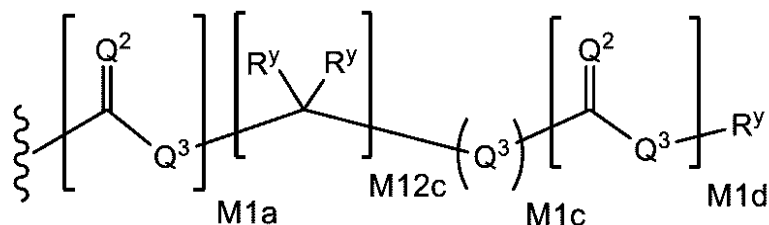
40

各 Q^3 は、独立して、結合、O、 CR_2 、NR、 $^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $^+N(O)(OR)$ 、 $N-NR_2$ 、S、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ であり、

M2は、0、1または2であり、

各 R^x は、独立して、 R^y または式：

【化 2 3】



であり、

各M1a、M1c、およびM1dは、独立して、0または1であり、

M12cは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12であり、

Z³は、Z⁴またはZ⁵であり、

Z⁴は、R、-C(Q²)R^y、-C(Q²)Z⁵、-SO₂R^y、または-SO₂Z⁵であり、

Z⁵は、炭素環または複素環であり、Z⁵は、独立して、0～3つのR^y基で置換されている)

からなる群から選択され、

各R⁸は、ハロゲン、NR¹¹R¹²、N(R¹¹)OR¹¹、NR¹¹NR¹¹R¹²、N₃、NO、NO₂、CHO、CN、-CH(=NR¹¹)、-CH=NNHR¹¹、-CH=N(OR¹¹)、-CH(OR¹¹)₂、-C(=O)NR¹¹R¹²、-C(=S)NR¹¹R¹²、-C(=O)OR¹¹、(C₁～C₈)アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C₈)アルキニル、(C₄～C₈)カルボシクリルアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、-C(=O)(C₁～C₈)アルキル、-S(O)_n(C₁～C₈)アルキル、アリール(C₁～C₈)アルキル、OR¹¹またはSR¹¹であり、

各R⁹またはR¹⁰は、独立して、H、ハロゲン、NR¹¹R¹²、N(R¹¹)OR¹¹、NR¹¹NR¹¹R¹²、N₃、NO、NO₂、CHO、CN、-CH(=NR¹¹)、-CH=NNHR¹¹、-CH=N(OR¹¹)、-CH(OR¹¹)₂、-C(=O)NR¹¹R¹²、-C(=S)NR¹¹R¹²、-C(=O)OR¹¹、R¹¹、OR¹¹またはSR¹¹であり、

各R²、R³、R⁵、またはR⁶の各(C₁～C₈)アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C₈)アルキニルまたはアリール(C₁～C₈)アルキルは、独立して、1つまたは複数のハロ、ヒドロキシ、CN、N₃、N(R^a)₂またはOR^aで任意選択で置換されており、前記各(C₁～C₈)アルキルの非末端炭素原子の1個または複数は、-O-、-S-または-NR^a-で任意選択で置き換えられていてもよい)

またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルを投与することを含む方法が提供される。

【0071】

別の実施形態では、式IVの化合物：

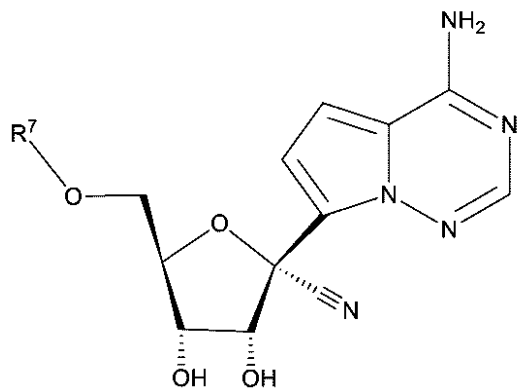
10

20

30

40

【化 2 4】



式 IV

10

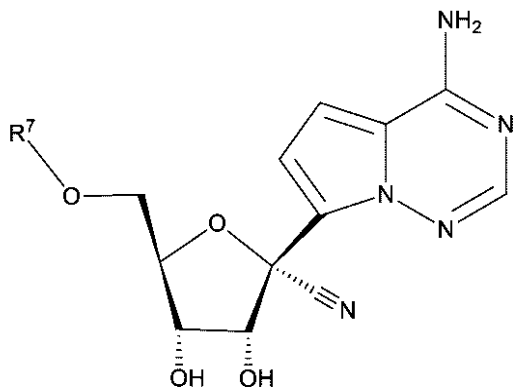
(式中、 R^7 は、式 I に対して上で定義された通りである)
 またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルが提供される。

【0072】

フィロウイルス科感染症の処置を必要とするヒトにおいてフィロウイルス科感染症を処置するための方法であって、治療有効量の式 I V の化合物：

20

【化 2 5】



式 IV

30

(式中、
 R^7 は、

a) H 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=O)SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{11})$ 、 $-S(O)_2(OR^{11})$ 、または $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、

40

(式中、

各 R^{11} もしくは R^{12} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、 $-C(=O)$ $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-S(O)_n$ $(C_1 \sim C_8)$ アルキルもしくはアリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、または R^{11} および R^{12} は、これらの両方が結合している窒素と一緒に、3～7員の複素環を形成し、前記複素環のいずれか1個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていることができ、
 各 R^a は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$ アルキニル、アリール $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_4 \sim C_8)$ カルボシクリルアルキル、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=O)SR$

50

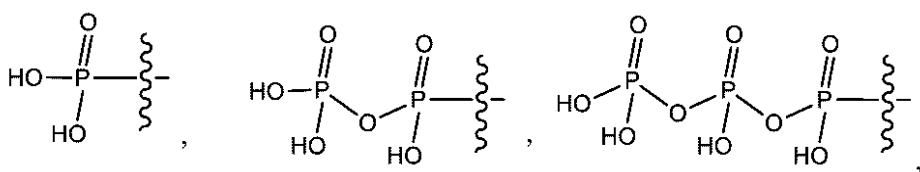
、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、または
 $-SO_2NR_2$ であり、

各 R は、独立して、H、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₁ ~ C₈) 置換アルキル、(C₂ ~ C₈) アルケニル、(C₂ ~ C₈) 置換アルケニル、(C₂ ~ C₈) アルキニル、(C₂ ~ C₈) 置換アルキニル、C₆ ~ C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₀ 置換アリール、C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、C₂ ~ C₂₀ 置換ヘテロシクリル、アリールアルキルまたは置換アリールアルキルであり、

各 R^{11} または R^{12} の各 ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_2 \sim C_8$) アルケニル、($C_2 \sim C_8$) アルキニルまたはアリール ($C_1 \sim C_8$) アルキルは、独立して、1 個または複数のハロ、ヒドロキシ、CN、 N_3 、 $N(R^a)_2$ または OR^a で任意選択で置換されており、前記各 ($C_1 \sim C_8$) アルキルの非末端炭素原子の 1 個または複数は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていてもよい)、および

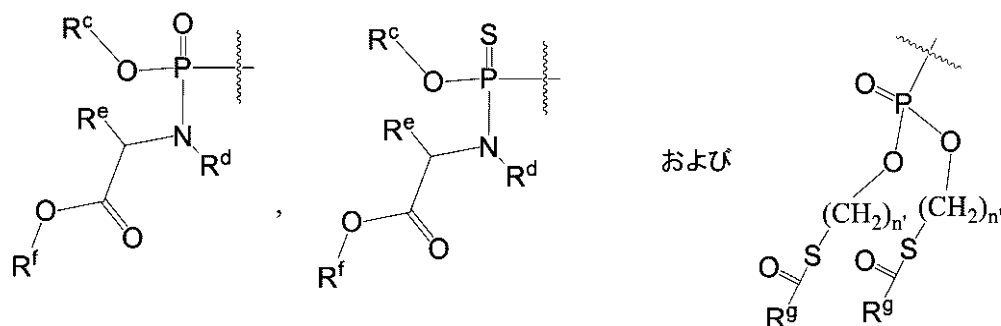
b)

【化 2 6】



c)

【化 2 7】

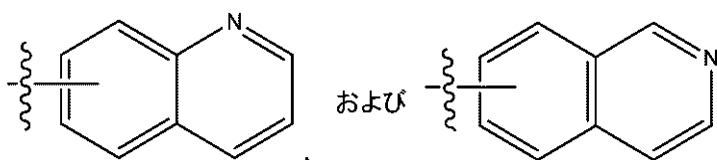


から選択される基

(式中、

R^c は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、

【化 2 8】



から選択され、

R^d は、H または CH₃ であり、

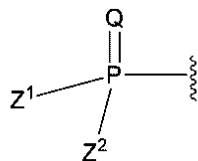
R^e は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^f は、H、C₁～C₈ アルキル、ベンジル、C₃～C₆ シクロアルキル、および -CH₂-C₃～C₆ シクロアルキルから選択され、

R^g は、C₁～C₈ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $-O-$ ベンジル、 $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、およ

び CF_3 から選択され、
 n' は、1、2、3、および4から選択される) ならびに
 d) 式:

【化29】



10

の基

(式中、

Q は、 O 、 S 、 NR 、 $^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $^+N(O)(OR)$ 、または $N-NR_2$ であり、

Z^1 および Z^2 は、一緒になった場合、 $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ であり、

各 Q^1 は、独立して O 、 S 、または NR であり、

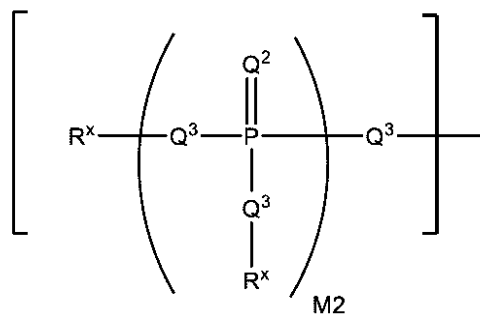
各 R^y は、独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 R 、 $-C(=Q^2)R$ 、 $-C(=Q^2)OR$ 、 $-C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-^+N(R)_3$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、 $-OC(=Q^1)R$ 、 $-OC(=Q^2)OR$ 、 $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-SC(=Q^2)R$ 、 $-SC(=Q^2)OR$ 、 $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-N(R)C(=Q^2)R$ 、 $-N(R)C(=Q^2)OR$ 、 $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、または Z^3 であるか、または一緒になった場合、同じ炭素原子上の2つの R^y は、3~7個の炭素原子の炭素環を形成し、

20

各 Q^2 は、独立して、 O 、 S 、 NR 、 $^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $^+N(O)(OR)$ 、もしくは $N-NR_2$ であるか、または

Z^1 および Z^2 は、それぞれ、独立して、式 Ia の基:

【化30】



30

式 Ia

40

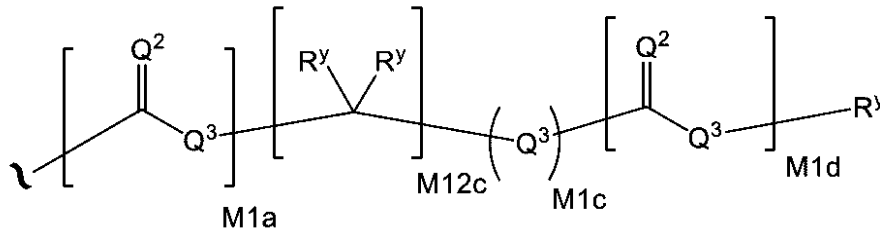
であり、

各 Q^3 は、独立して、結合、 O 、 CR_2 、 NR 、 $^+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $^+N(O)(OR)$ 、 $N-NR_2$ 、 S 、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ であり、

$M2$ は、0、1 または 2 であり、

各 R^x は、独立して、 R^y または 式:

【化 3 1】



であり、

各 M1a、M1c、および M1d は、独立して、0 または 1 であり、

M12c は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり、

Z³ は、Z⁴ または Z⁵ であり、

Z⁴ は、R、-C(Q²)R^y、-C(Q²)Z⁵、-SO₂R^y、または -SO₂Z⁵ であり、

Z⁵ は、炭素環または複素環であり、Z⁵ は、独立して、0～3 つの R^y 基で置換されている

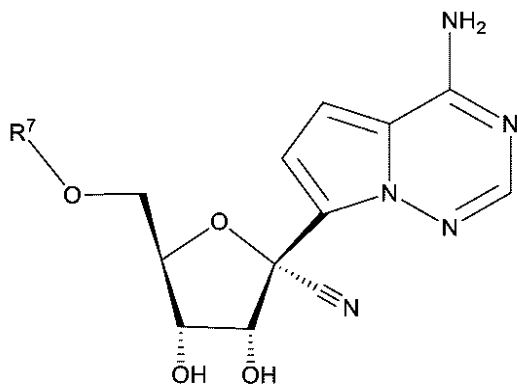
の群から選択される)

またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを投与することを含む方法が提供される。

【0073】

フィロウイルス科感染症の処置を必要とするヒトにおいてフィロウイルス科感染症を処置するための方法であって、治療有効量の式 IV の化合物：

【化 3 2】



式 IV

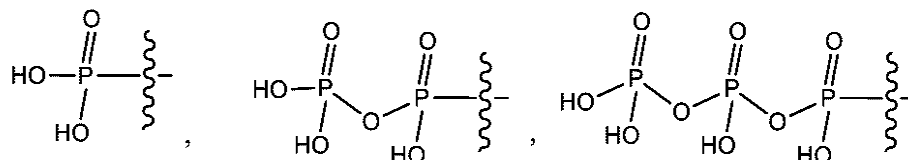
(式中、

R⁷ は、

a) H、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R¹²、-C(=O)SR¹¹、-S(O)R¹¹、-S(O)₂R¹¹、-S(O)(OR¹¹)、-S(O)₂(OR¹¹)、または -SO₂NR¹¹R¹²、

b)

【化 3 3】



10

20

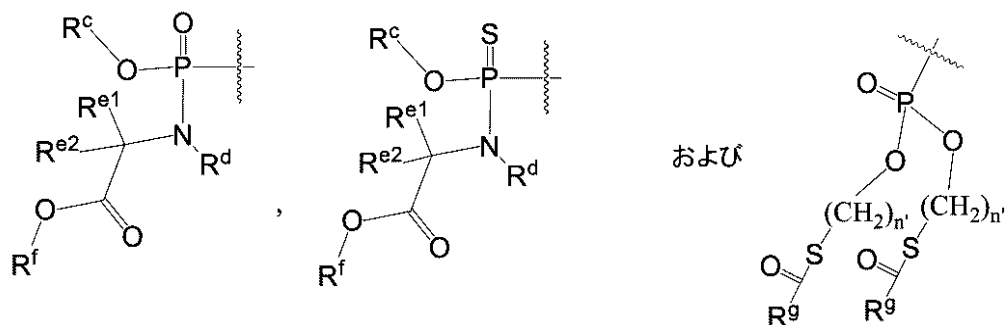
30

40

50

c)

【化 3 4】



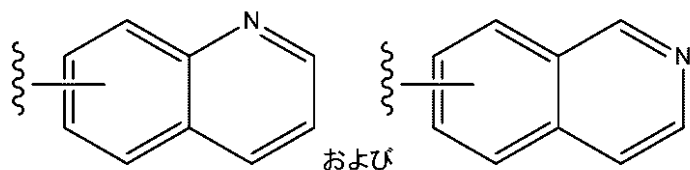
10

から選択される基

(式中、

 R^c は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、

【化 3 5】



20

の群から選択され、

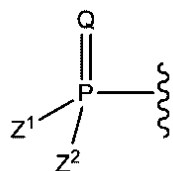
 R^d は、H または CH_3 の群から選択され、 R^{e1} および R^{e2} は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはベンジルの群から選択され、 R^f は、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ベンジル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、および $-CH_2-$ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルの群から選択され、

30

 R^g は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $-O-$ $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ベンジル、 $-O-$ ベンジル、 $-CH_2-$ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-$ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、および CF_3 の群から選択され、 n' は、1、2、3、および 4 の群から選択される整数である) ; ならびに

d) 式:

【化 3 6】



40

の基

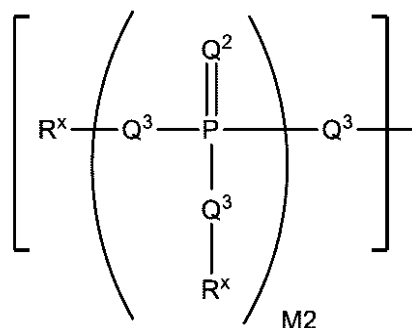
(式中、

 Q は、O、S、NR、 $+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $+N(O)(OR)$ 、または $N-NR_2$ の群から選択され、 Z^1 および Z^2 は、一緒になった場合、 $-Q^1(C(R^y)_2)_3Q^1-$ であり、各 Q^1 は、独立して、O、S、または NR の群から選択され、各 R^y は、独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、R、 $-C(=Q^2)R$ 、 $-C(=Q^2)OR$ 、 $-C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-^+N(R)_3$ 、 $-SR$ 、 $-S$

50

(O) R、 $-S(O)_2 R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、 $-OC(=Q^1)R$ 、 $-OC(=Q^2)OR$ 、 $-OC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-SC(=Q^2)R$ 、 $-SC(=Q^2)OR$ 、 $-SC(=Q^2)(N(R)_2)$ 、 $-N(R)C(=Q^2)R$ 、 $-N(R)C(=Q^2)OR$ 、 $-N(R)C(=Q^2)N(R)_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、または Z^3 の群から選択されるか、または一緒になった場合、同じ炭素原子上の 2 つの R^y は、3～7 個の炭素原子の炭素環を形成し、各 Q^2 は、独立して、O、S、NR、 $+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $+N(O)(OR)$ 、もしくは $N-NR_2$ であるか、または Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立して、式 I a の基：

【化 3 7】



式 Ia

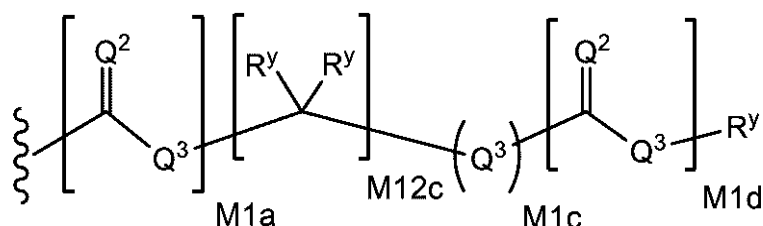
であり、

各 Q^3 は、独立して、結合、O、 CR_2 、NR、 $+N(O)(R)$ 、 $N(OR)$ 、 $+N(O)(OR)$ 、 $N-NR_2$ 、S、 $S-S$ 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ の群から選択され、

M_2 は、0、1 または 2 の群から選択される整数であり、

各 R^x は、独立して、 R^y または式：

【化 3 8】



であり、

各 M_1a 、 M_1c 、および M_1d は、0 または 1 の群から独立して選択される整数であり、

M_12c は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 の群から選択される整数であり、

Z^3 は、 Z^4 または Z^5 であり、

Z^4 は、R、 $-C(Q^2)R^y$ 、 $-C(Q^2)Z^5$ 、 $-SO_2R^y$ 、または $-SO_2Z^5$ であり、

Z^5 は、炭素環または複素環であり、 Z^5 は、独立して、0～3 つの R^y 基で置換されている)

からなる群から選択され、

各 R^{11} もしくは R^{12} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$ ア

10

20

30

40

50

ルケニル、(C₂～C₈)アルキニル、(C₄～C₈)カルボシクリルアルキル、(C₆～C₂₀)任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、-C(=O)(C₁～C₈)アルキル、-S(O)_n(C₁～C₈)アルキルもしくは(C₆～C₂₀)アリール(C₁～C₈)アルキルであるか、またはR^{1 1}およびR^{1 2}は、これら両方が結合している窒素と一緒に、3～7員の複素環を形成し、前記複素環の任意の1個の炭素原子は、-O-、-S-または-NR^a-で任意選択で置き換えられていることができ、

各R^aは、独立して、H、(C₁～C₈)アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C₈)アルキニル、(C₆～C₂₀)アリール(C₁～C₈)アルキル、(C₄～C₈)カルボシクリルアルキル、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、
-C(=O)SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)(OR)、-S(O)₂(OR)、または-SO₂NR₂の群から選択され、

各Rは、独立して、H、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)置換アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C₈)置換アルケニル、(C₂～C₈)アルキニル、(C₂～C₈)置換アルキニル、(C₆～C₂₀)アリール、(C₆～C₂₀)置換アリール、(C₂～C₂₀)ヘテロシクリル、(C₂～C₂₀)置換ヘテロシクリル、(C₆～C₂₀)アリール(C₁～C₈)アルキルまたは置換(C₆～C₂₀)アリール(C₁～C₈)アルキルの群から選択され、

各nは、0、1、または2の群から独立して選択される整数であり、

各R^{1 1}またはR^{1 2}の各(C₁～C₈)アルキル、(C₂～C₈)アルケニル、(C₂～C₈)アルキニルまたは(C₆～C₂₀)アリール(C₁～C₈)アルキルは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、CN、N₃、N(R^a)₂またはOR^aの群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されており、前記各(C₁～C₈)アルキルの非末端炭素原子の1個または複数は、-O-、-S-または-NR^a-で任意選択で置き換えられていてもよい)

またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルを投与することを含む、方法が提供される。

【0074】

式I Vの化合物の別の実施形態では、R⁷はHであることができる。式I Vの化合物の別の実施形態では、R⁷は、式I Vに対して定義されたようなa)、b)、またはc)の群から選択される。

【0075】

一部の実施形態では、R^{e 1}およびR^{e 2}は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキルまたはベンジルの群から選択することができる。一部の実施形態では、R^{e 1}は、H、C₁～C₆アルキルまたはベンジルであることができ、R^{e 2}は、HまたはC₁～C₆アルキルであることができる。一部の実施形態では、R^{e 1}およびR^{e 2}は、それぞれ独立して、HまたはC₁～C₆アルキルであることができる。一部の実施形態では、R^{e 1}およびR^{e 2}は、それぞれ独立して、Hまたはベンジルであることができる。一部の実施形態では、R^{e 1}は、H、メチルまたはベンジルであることができ、R^{e 2}は、Hまたはメチルであることができる。一部の実施形態では、R^{e 1}は、Hまたはメチルであることができ、R^{e 2}は、Hまたはメチルであることができる。一部の実施形態では、R^{e 1}は、Hまたはベンジルであることができ、R^{e 2}は、Hまたはメチルであることができる。

【0076】

式I Vの化合物の別の実施形態では、R⁷は、

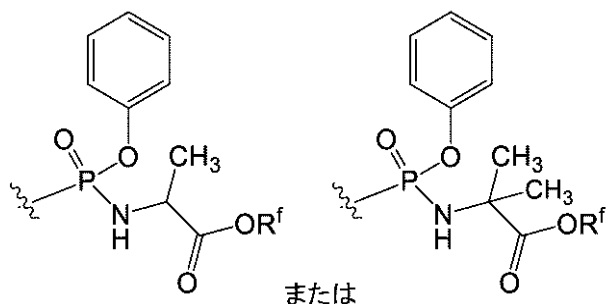
10

20

30

40

【化 3 9】



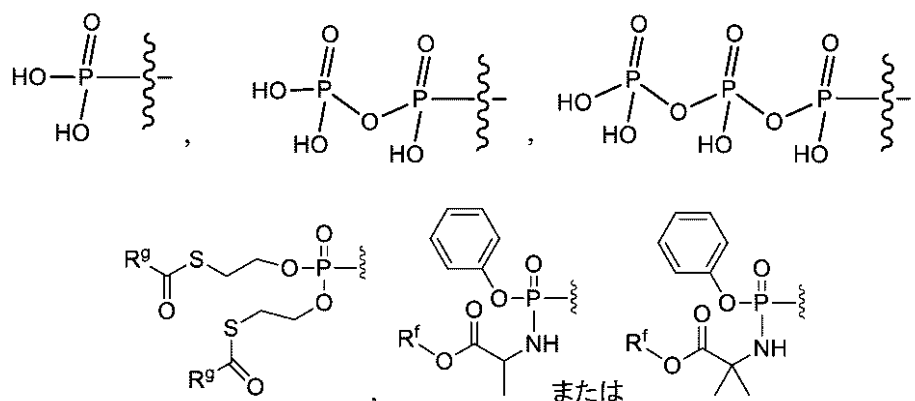
10

(式中、 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $-CH_2 - C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択される)
である。式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^f は $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【0077】

式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^7 は、

【化 40】



20

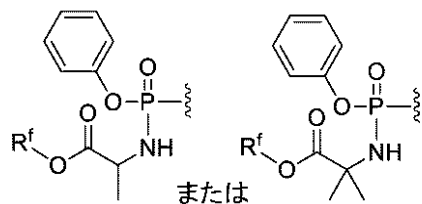
(式中、
 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $-CH_2 - C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択され、
 R^g は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O - C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $-O -$ ベンジル、 $-CH_2 - C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-O - CH_2 - C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および CF_3 の群から選択される)
である。

30

【0078】

式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^7 は、

【化 41】



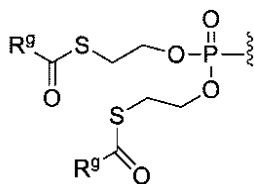
40

(式中、 R^f は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および $-CH_2 - C_3 \sim C_6$ シクロアルキルの群から選択される)
である。式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^f は $C_1 \sim C_8$ アルキルである。式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^f は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

50

【0079】

式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^7 は、
【化 4 2】



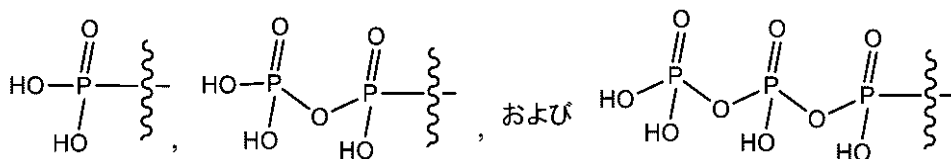
10

(式中、 R^g は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンジル、 $-O$ -ベンジル、 $-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、および CF_3 の群から選択される)

である。式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^f は $C_1 \sim C_8$ アルキルである。式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^f は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0080】

式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^7 は、
【化 4 3】

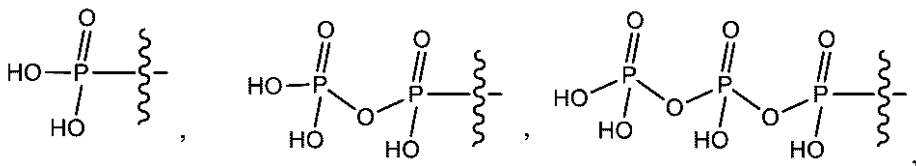


20

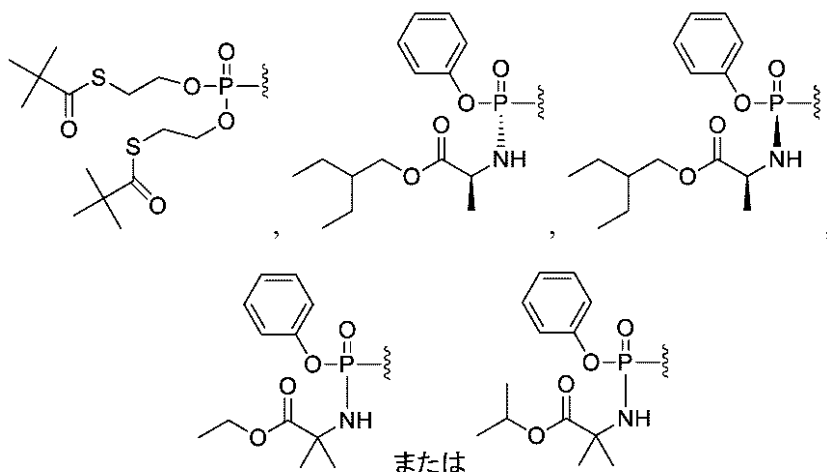
の群から選択される。

【0081】

式 I V の化合物の別の実施形態では、 R^7 は、
【化 4 4】



30



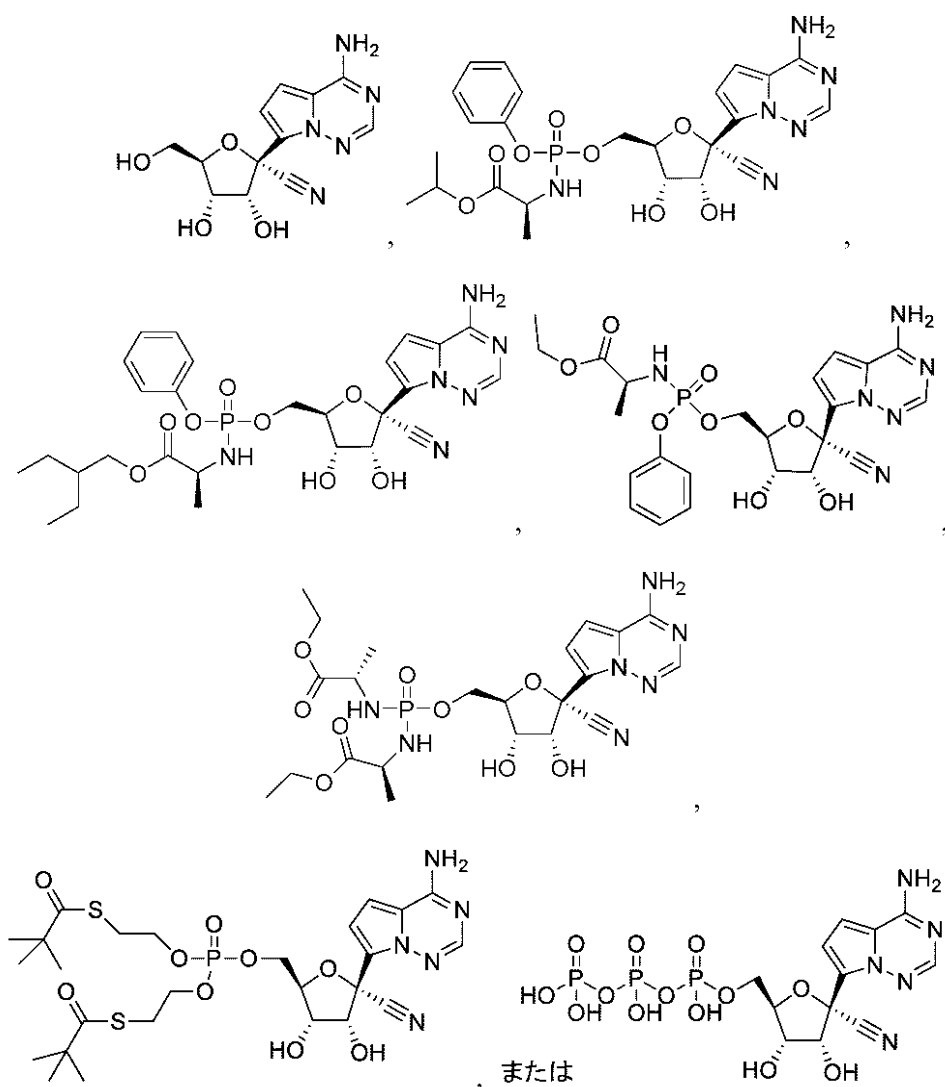
40

である。

【0082】

50

別の実施形態では、
【化 4 5】



10

20

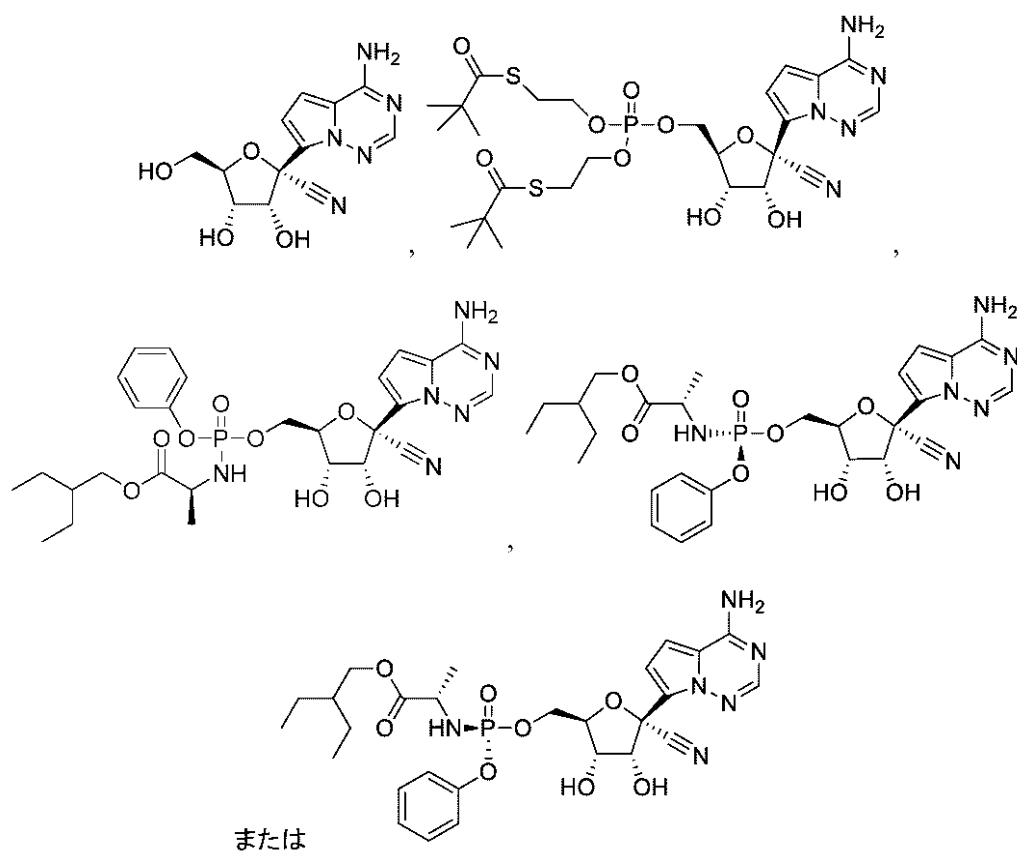
30

である式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルが提供される。

【0083】

別の実施形態では、

【化 4 6】



である式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルが提供される。

【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、

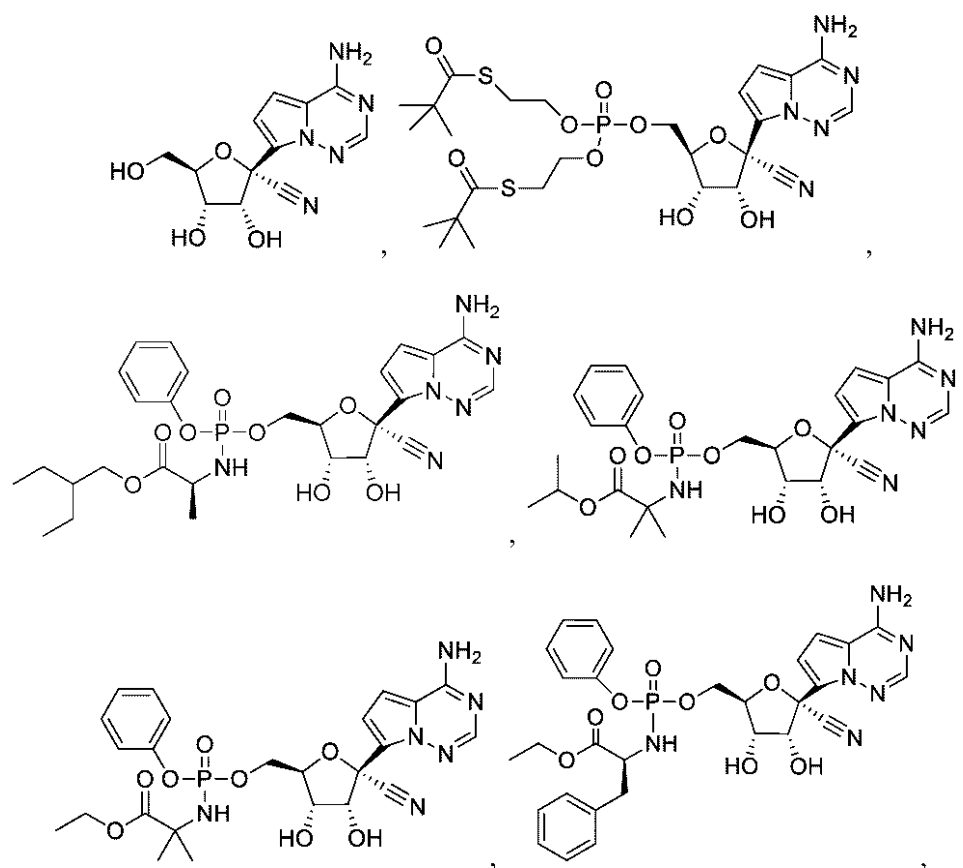
10



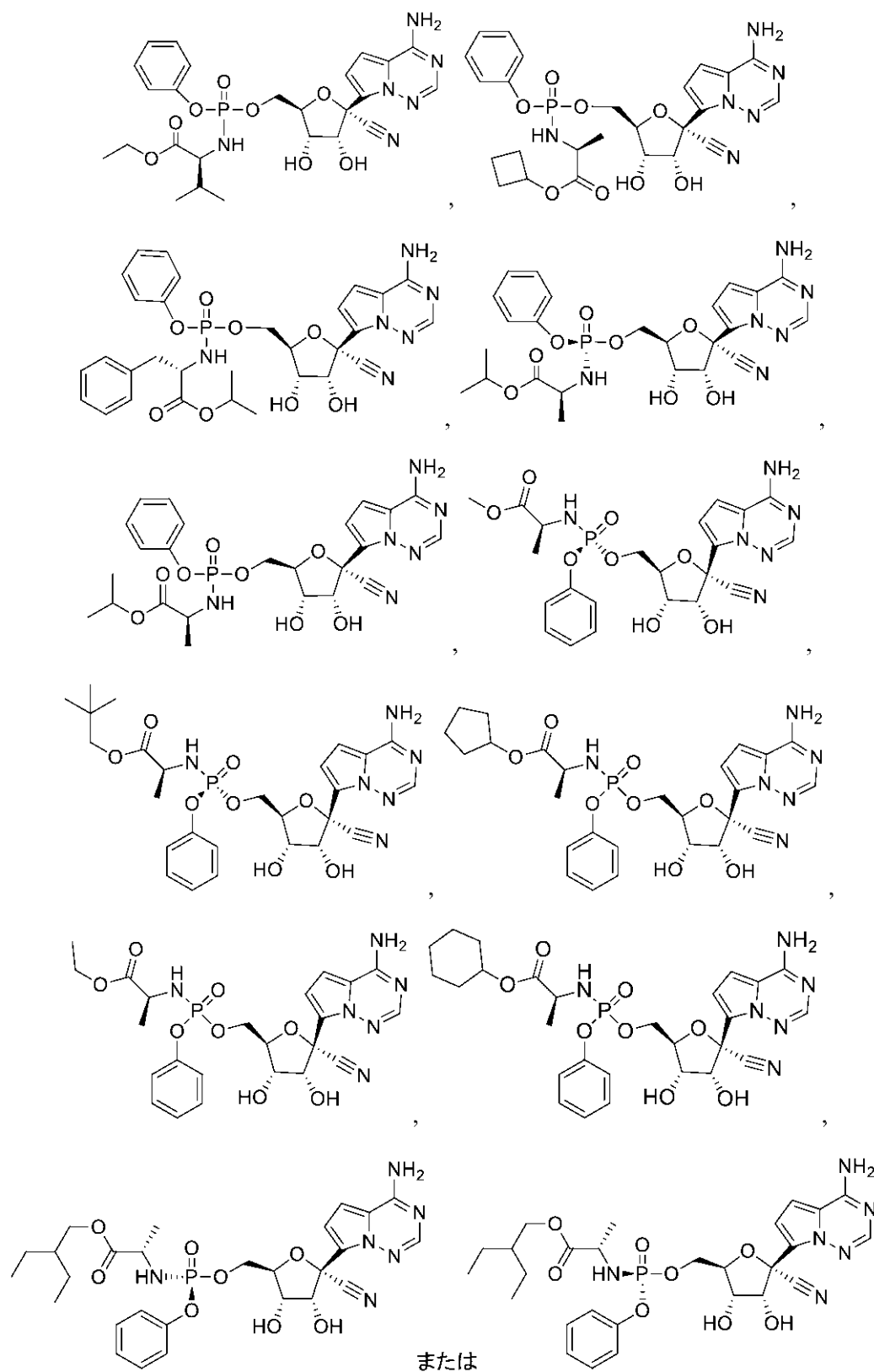
【 0 0 8 5 】

別の実施形態では、

【化 4 8】



【化 4 9】



10

20

30

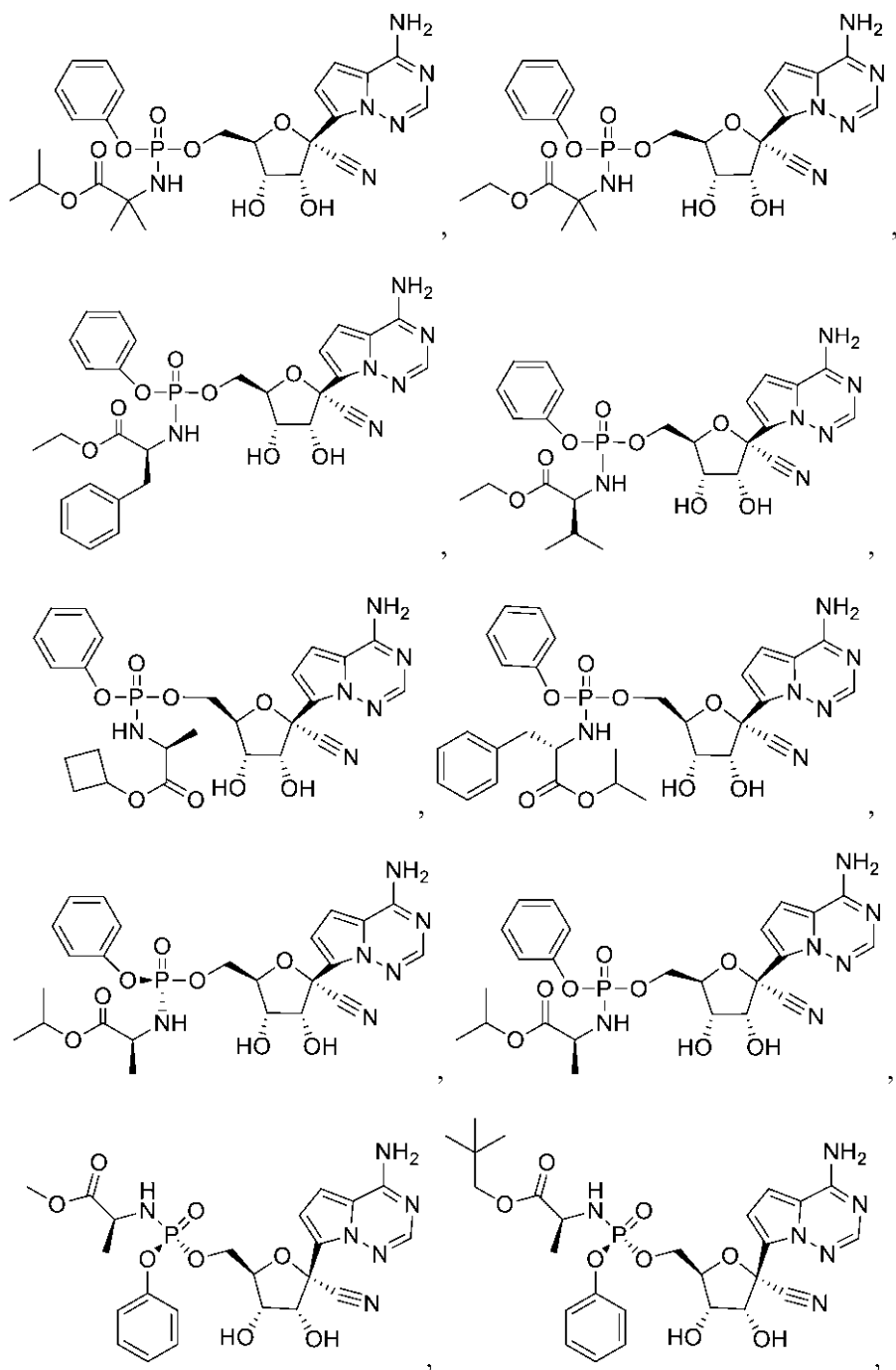
40

である式 I V の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルが提供される。

【0086】

別の実施形態では、本発明は、

【化 50】

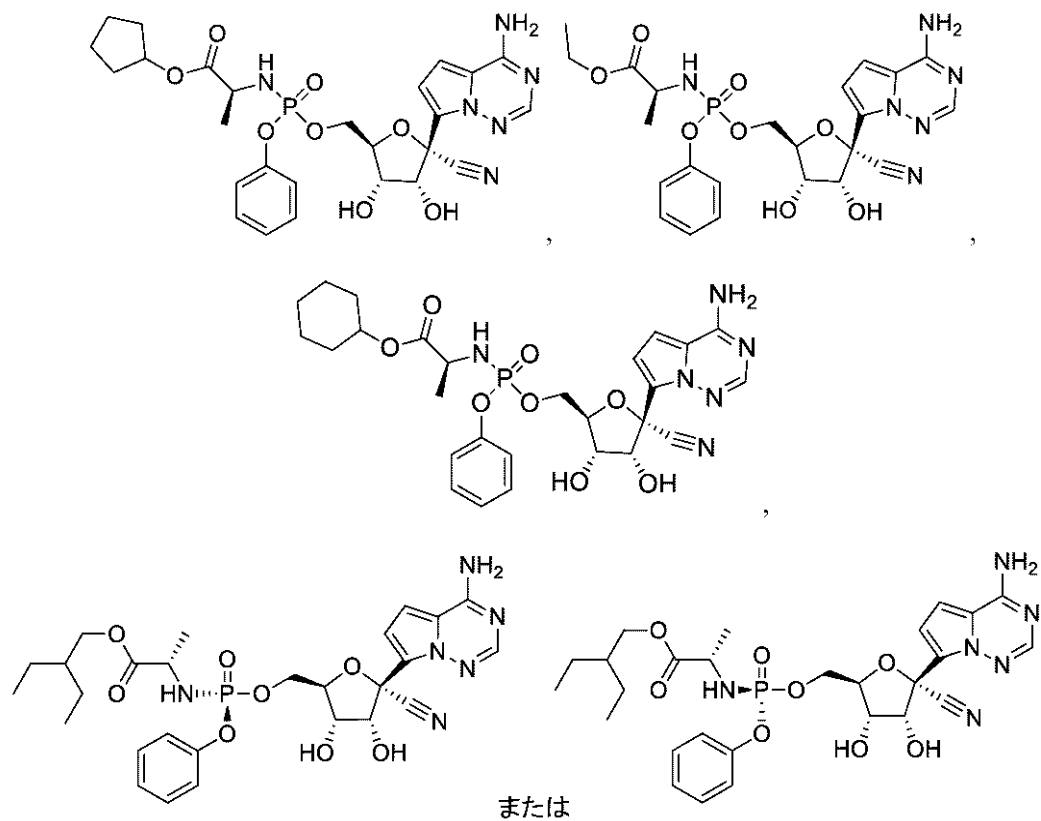


10

20

30

【化 5 1】



10

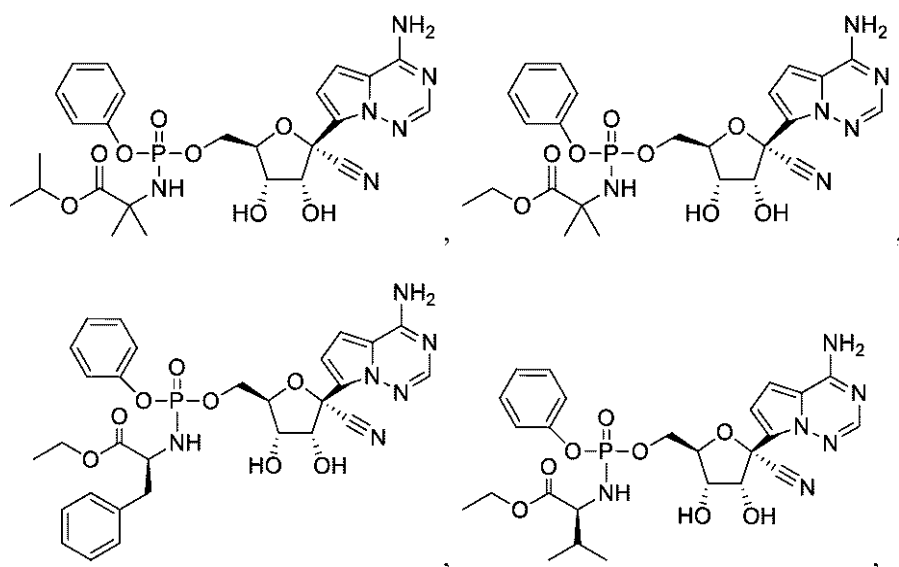
20

である化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供する。

【0087】

別の実施形態では、本発明は、

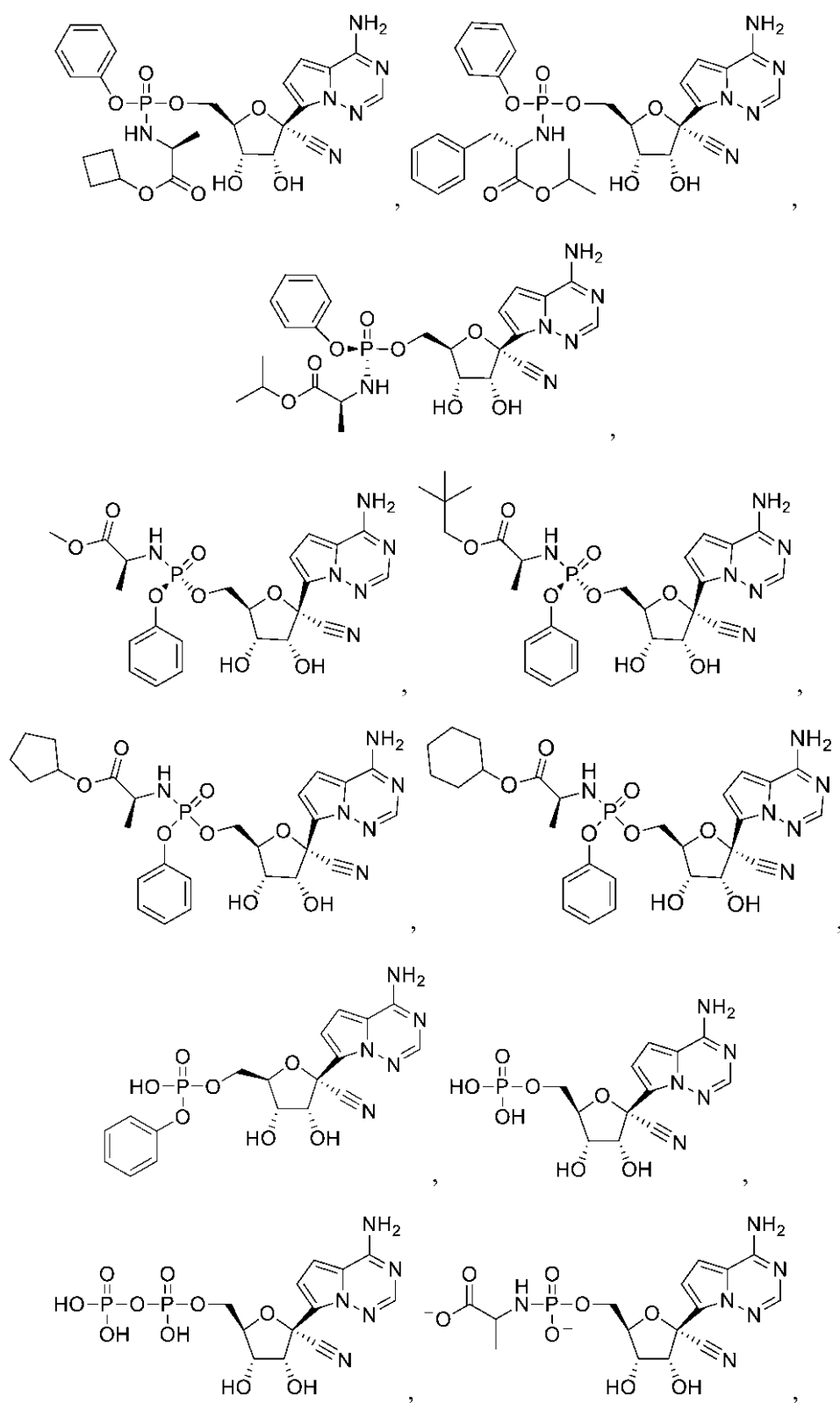
【化 5 2】



30

40

【化 5 3】



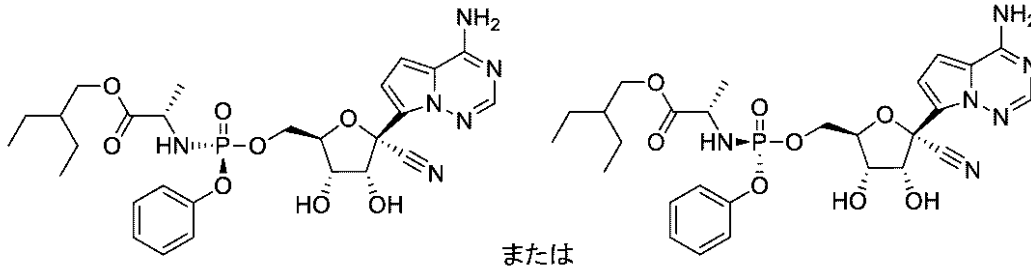
10

20

30

40

【化 5 4】



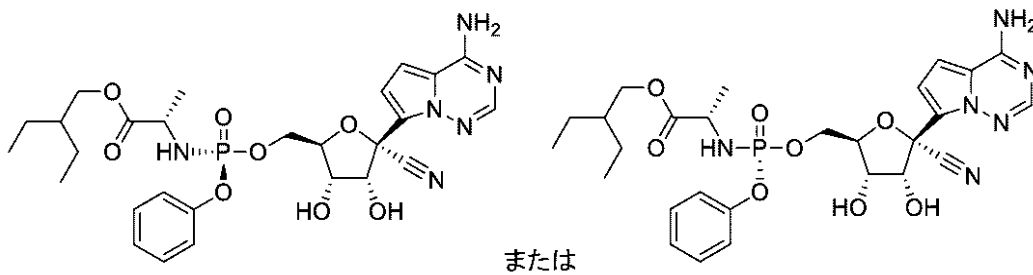
10

である化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくはエステルを提供する。

【0088】

別の実施形態では、本発明は、

【化 5 5】



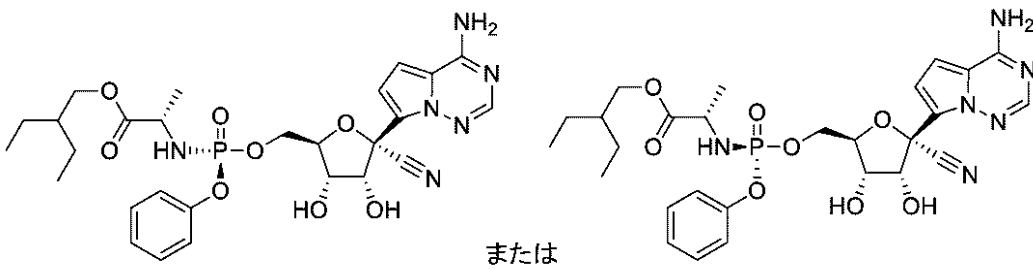
20

である化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供する。

【0089】

別の実施形態では、本発明は、

【化 5 6】



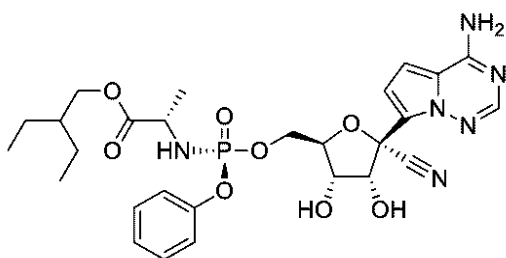
30

である化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供する。

【0090】

別の実施形態では、本発明は、

【化 5 7】



40

である化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供する。

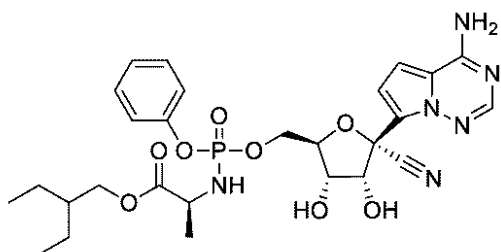
50

【0091】

本発明の開示の化合物の名称は、化学化合物を命名するためのACD／命名ソフトウェア(Advanced Chemistry Development, Inc.、Toronto、Canada)を使用して提供される。他の化合物または基は、一般的名称または系統的还是非系統的名称で命名されてもよい。本開示の化合物の命名および付番は、(2S)－2－エチルブチル2－(((2R, 3S, 4R, 5R)－5－(4－アミノピロロ[1, 2－f][1, 2, 4]トリアジン－7－イル)－5－シアノ－3, 4－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－2－イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエートと命名されている、式IVの代表的化合物：

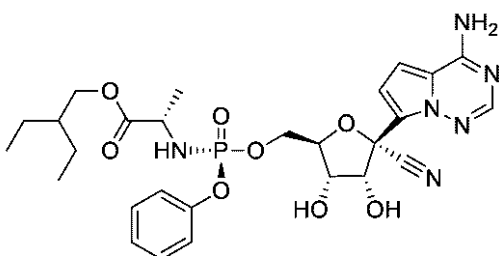
【化58】

10



で例示される。他の本発明の化合物は、(S)－2－エチルブチル2－(((S)－(((2R, 3S, 4R, 5R)－5－(4－アミノピロロ[2, 1－f][1, 2, 4]トリアジン－7－イル)－5－シアノ－3, 4－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－2－イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエートと命名されている：

20

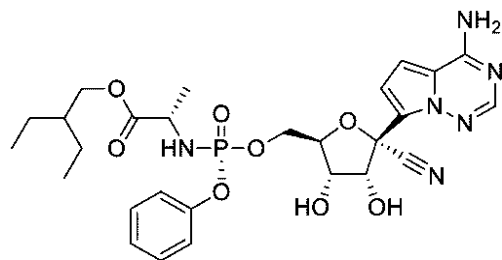


30

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

【化60】

40

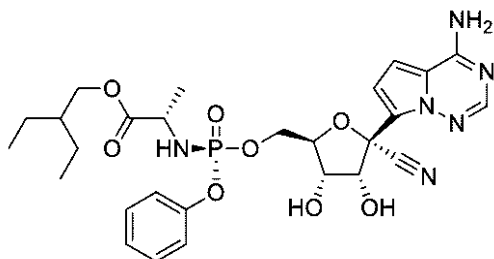


を含む。

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

50

3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートはまた、
【化 6 1】



10

と例示することもできる。

【0092】

本明細書に記載されている本発明の化合物についてのあらゆる言及は、生理学的に許容されるその塩についての言及も含む。本発明の化合物の生理学的に許容される塩の例として、アルカリ金属またはアルカリ土類（例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} および Mg^{+2} ）、アンモニウムおよび NR_4^+ （式中、R は本明細書で定義されている）などの適当な塩基由来の塩が挙げられる。窒素原子またはアミノ基の生理学的に許容される塩として、（a）無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などと形成された酸付加塩；（b）有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、パモエート、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、乳酸、エタンスルホン酸、リシン、アルギニン、グルタミン酸、グリシン、セリン、トレオニン、アラニン、イソロイシン、ロイシンなどと形成された塩；および（c）元素のアニオン、例えば、塩素、臭素、およびヨウ素から形成される塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に許容される塩として、適切なカチオン、例えば、 Na^+ および NR_4^+ などと組み合わせた前記化合物のアニオンが挙げられる。

20

30

【0093】

式 I V の化合物およびその薬学的に許容される塩は、異なる多形または擬似多形体として存在し得る。本明細書で使用される場合、結晶多形とは、異なる結晶構造で存在する結晶性化合物の能力を意味する。結晶多形は、結晶充填（充填多形）における差異または同じ分子の異なる配座異性体（立体配座多形）間での充填における差異から生じ得る。本明細書で使用される場合、結晶性の擬似多形とは、異なる結晶構造で存在する化合物の水和物または溶媒和物の能力を意味する。本発明の擬似多形体は、結晶充填（充填擬似多形）における差異または同じ分子の異なる配座異性体（立体配座擬似多形）間での充填における差異により存在し得る。本発明は、式 I V の化合物およびこれらの薬学的に許容される塩のすべての多形および擬似多形体を含む。

40

【0094】

式 I V の化合物およびその薬学的に許容される塩はまた、アモルファス固体として存在し得る。本明細書で使用される場合、アモルファス固体は、固体内の原子の位置の長距離秩序が存在しない固体である。結晶の大きさが 2 ナノメートルまたはそれ未満である場合もこの定義が適用される。溶媒を含めた添加物を使用して、本発明の非晶質形態を作り出すことができる。本発明は、式 I V の化合物およびこれらの薬学的に許容される塩のすべての非晶質形態を含む。

【0095】

50

治療的使用のため、本発明の化合物の活性成分の塩は、生理学的に許容される、すなわちこれらは、生理学的に許容される酸または塩基由来の塩であることになる。しかし、生理学的に許容されない酸または塩基の塩もまた、例えば、生理学的に許容される化合物の調製または精製においての使用を見出すことができる。生理学的に許容される酸または塩基に由来するかしないかに関わらず、すべての塩は本発明の範囲内である。

【0096】

最終的に、本明細書の組成物は、それらの双性イオン形態だけでなく非イオン化形態での本発明の化合物、および水和物の場合のような化学量論的量の水との組合せを含むことが理解されている。

【0097】

式 I V およびその薬学的に許容される塩の範囲内の化合物のすべてのエナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ混合物、互変異性体、多形、擬似多形体が本発明により包含されることに注目されたい。このようなエナンチオマーおよびジアステレオマーのすべての混合物は本発明の範囲内にある。

【0098】

式 I V で例示される本発明の化合物は、キラル中心、例えば、キラル炭素原子またはキラルリン原子を有することができる。したがって、本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体を含むすべての立体異性体のラセミ混合物を含む。加えて、本発明の化合物は、任意のまたはすべての非対称的キラル原子において、富化されたまたは分離された光学異性体を含む。言い換えると、描写から明らかなキラル中心は、キラル異性体またはラセミ混合物として提供される。ラセミ混合物とジアステレオマー混合物の両方、ならびにこれらのエナンチオマーのまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まない、単離したまたは合成した個々の光学異性体はすべて本発明の範囲内にある。ラセミ混合物は、周知の技術、例えば、光学活性な付加物（例えば、酸または塩基）を用いて形成されたジアステレオマー塩の分離これに続く、光学活性な物質へと戻す変換を介してそれらの個々の、実質的に光学的に純粋な異性体へと分離される。ほとんどの場合、所望の光学異性体は、所望の出発物質の適当な立体異性体から出発して、立体特異的反応の手段により合成される。

【0099】

本明細書で使用される立体化学的定義および慣例は、S. P. Parker 編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984年) McGraw-Hill Book Company、New York および Eliel, E. および Wilen, S.、Stereochemistry of Organic Compounds (1994年) John Wiley & Sons, Inc.、New York に一般的に従う。多くの有機化合物は光学活性な形態で存在する、すなわち、これらは平面偏光の平面を回転する能力を有する。光学活性化合物の記載において、接頭文字 D と L または R と S を使用して、そのキラル中心（複数可）の周囲の分子の絶対配置を表す。接頭文字 d と l、D と L、または (+) と (-) を利用して、化合物による平面偏光の回転の記号を明示し、S、(-)、または l は化合物が左旋性であることを意味し、R、(+)、または d の接頭語を有する化合物は右旋性であることを意味する。所与の化学構造に対して、これらの立体異性体は、これらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はまたエナンチオマーと呼ぶこともでき、このような異性体の混合物は、多くの場合エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と呼ばれ、これらは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択性または立体特異性がない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ体」という用語は、光学的活性を含まない、2つのエナンチオマーの種の等モル混合物を指す。

【0100】

本発明の化合物はまた、ある特定の場合において、互変異性の異性体として存在することができる。1つの非局在化した共鳴構造しか図示されていないことがあるが、すべての

10

20

30

40

50

このような形態が本発明の範囲内に想定される。例えば、エンーアミン互変異性体は、プリン、ピリミジン、イミダゾール、グアニジン、アミジン、およびテトラゾール系に対して存在することができ、これらのすべての可能な互変異性形態は本発明の範囲内にある。

【0101】

式 I V 化合物を含めた、本明細書で与えられた任意の式または構造はまた、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態を表すことを意図する。同位体標識した化合物は、1 個または複数の原子が選択された原子量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられた式で示されている構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、これらに限定されないが、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl および ^{125}I が挙げられる。本発明の開示の様々な同位体標識した化合物は、例えば、放射性同位元素、例えば、 ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C などが組み込まれたものである。このような同位体標識した化合物は、代謝性実験、反応物動力学の実験、検出または画像化技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影（PET）または単一光子放射断層撮影（SPECT）（薬物または基質組織分布アッセイを含む）などにおいて、または患者の放射線処置において有用となり得る。

10

【0102】

本開示は炭素原子に結合している 1～n 個の水素が重水素で置き換えられており、n が分子中の水素の数である、式 I V の化合物も含んだ。このような化合物は、代謝に対して増加した耐性を示し、したがって、哺乳動物、特にヒトに投与された場合、式 I V の任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster、*「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」*、Trends Pharmacol. Sci.、5 巻（12 号）：524～527 頁（1984 年）を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段により、例えば、1 個または複数の水素が重水素で置き換えられている出発物質を利用することにより合成される。

20

【0103】

重水素標識したまたは置換されている本開示の治療用化合物は、分布、代謝および排出（ADME）に関して、改善された DMPK（薬物代謝および薬物動態）特性を有することができる。より重い同位体、例えば、重水素などで置換することにより、より大きな代謝安定性から生じるある特定の治療的利点、例えば in vivo での半減期の増加、必要用量の減少および／または治療指数の改善をもたらすことができる。 ^{18}F 標識化合物は、PET または SPECT 実験に対して有用となり得る。本開示の同位体標識した化合物およびそのプロドラッグは、非同位体的標識した試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識した試薬を使用することによって、以下に記載されているスキームまたは実施例および調製において開示された手順を実行することによって一般的に調製することができる。この文脈において重水素は、式 I V の化合物の置換基とみなされることが理解されている。

30

【0104】

このようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体の富化係数により定義することができる。本開示の化合物において、特定の同位体として具体的に示されない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことが意図されている。特に述べられていない限り、位置が具体的に「H」または「水素」と命名されていない場合、その位置は、その天然存在度での同位体組成で水素を有すると考えられる。したがって、本開示の化合物において、重水素（D）と具体的に命名された任意の原子は重水素を表すことが意図されている。

40

【0105】

本明細書に記載の化合物が、同じ命名された基、例えば、「R」または「R¹」の 1 つより多くで置換されている場合はいつでも、この基は同じでも異なってもよく、すな

50

わち、各基は独立して選択されることを理解されたい。波線、

【数 1】

~~~~~

は、隣接する下位構造、基、部分、または原子への共有結合の部位を示す。

【0106】

式 I V の化合物を含む選択された置換基は、繰り返しの程度まで存在する。この文脈において、「繰り返しの置換基」とは、置換基がそれ自体の他の例を繰り返すことを意味する。このような置換基の繰り返しの性質により、理論的には、多くの化合物が任意の所与の実施形態において存在し得る。例えば、 $R^x$  は  $R^y$  置換基を含む。 $R^y$  は  $R$  であることができる。 $R$  は  $Z^3$  であることができる。 $Z^3$  は  $Z^4$  であることができ、 $Z^4$  は、 $R$  であることができるか、または  $R^y$  を含む置換基を含むことができる。あるいは、 $Z^3$  は、 $R^y$  を含む置換基を含むことができる  $Z^5$  であることができる。医薬品化学の当業者は、このような置換基の総数は、意図する化合物の所望の特性により当然限定されることを理解している。このような特性は、例として、ただしこれらに限定することなく、物理的特性、例えば、分子量、溶解性または  $\log P$  など、適用特性、例えば、意図するターゲットに対する活性など、および現実的な特性、例えば、合成の容易さなどが挙げられる。

【0107】

特定の実施形態では、例として、ただしこれらに限定することなく、 $Z^3$  および  $R^y$  は、繰り返しの置換基である。通常、各繰り返しの置換基は、所与の実施形態において、独立して 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、または 0 回発生する可能性がある。さらに典型的には、所与の実施形態では、各繰り返しの置換基は、独立して 12 回またはそれ未満発生する可能性がある。さらに典型的には、所与の実施形態では、各繰り返しの置換基は独立して、3 回またはそれ未満発生する可能性がある。所与の実施形態では、例えば、 $Z^3$  は 0～8 回発生し、 $R^y$  は 0～6 回発生すると予想される。さらに典型的には、所与の実施形態では、 $Z^3$  は 0～6 回発生し、 $R^y$  は 0～4 回発生すると予想される。

【0108】

繰り返しの置換基は本発明の意図された態様である。医薬品化学分野の当業者は、このような置換基の融通性を理解している。総数は、繰り返しの置換基が本発明の一実施形態に存在する程度まで、上に記載されたように決定されることになる。

【0109】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法により調製することができる。例えば、本発明の化合物は、米国特許第 8,008,264 号および米国出願公報 US 2012/0027752 に記載されている方法に従い調製することができる。

A. 本発明の化合物の代謝物

【0110】

本明細書に記載されている化合物の *in vivo* での代謝産物は、このような産物が従来の技術よりも新規であり、かつ自明ではない程度で、本発明の範囲内に入る。このような産物は、例えば、主に酵素的プロセスに起因する、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生成することができる。したがって、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物に、その代謝産物を生成するのに十分な期間接触させることを含むプロセスにより生成される、新規かつ自明でない化合物を含む。このような産物は典型的に、本発明の放射標識された（例えば、 $^{14}C$  または  $^3H$ ）化合物を調製し、これを検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg 超）で、動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト）に非経口的に投与し、代謝が生じるのに十分な時間を与え（典型的に約 30 秒から 30 時間）、尿、血液または他の生物学的試料からのその変換産物を単離することによって同定される。これらの産物は、標識されているので容易に単離される（その他は、代謝物中に残存するエピトープに結合可能な抗体を使用するこ

10

20

30

40

50

とによって単離される)。代謝物構造は、従来の形式、例えば、MSまたはNMR分析により決定される。一般的に、代謝物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝実験と同じように行われる。変換産物は、それらがたとえそれら自体の抗フィロウィルス科活性を保有しないとしても、*in vivo*で別用に見出されない限り、本発明の化合物の治療的投薬に対する診断用アッセイにおいて有用である。

#### 【0111】

代用消化管分泌における化合物の安定性を決定するための処方および方法は公知である。37℃で1時間インキュベートした際に、保護基の約50モルパーセント未満が代用腸液または胃液中で脱保護される場合、化合物は消化管内で安定していると本明細書で定義される。単に化合物が消化管まで安定しているからというだけで、それらが*in vivo*で加水分解され得ないことを意味するわけではない。本発明のプロドラッグは、典型的には、消化系で安定しているが、消化管内腔、肝臓もしくは他の代謝器官、または細胞内全般で親薬物へと実質的に加水分解され得る。

#### III. 医薬製剤

#### 【0112】

本発明の化合物は、通常の慣例に従って選択される従来の担体および賦形剤を用いて製剤化される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、充填剤、結合剤などを含有する。水性製剤は、無菌形態で調製され、経口投与以外による送達を目的とする場合、一般的に等張性である。すべての製剤は、賦形剤、例えば、「*Handbook of Pharmaceutical Excipients*」(1986年)に記載されているものなどを任意選択で含有することになる。賦形剤として、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤、例えば、EDTAなど、炭水化物、例えば、デキストランなど、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。製剤のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常は約7～10の範囲である。一部の実施形態では、製剤のpHは約2～約5の範囲であるが、通常は約3～約4の範囲である。一部の実施形態では、製剤のpHは約2～約10の範囲であるが、通常は約3.5～約8.5の範囲である。

#### 【0113】

活性成分は単独で投与することが可能であるが、これらが医薬製剤として存在することが好ましいこともある。本発明の製剤は、獣医学用とヒト用の両方が、上に定義されたような少なくとも1種の活性成分を、それに対する1種または複数種の許容される担体、および任意選択で他の治療用成分、特に本明細書中で論じたような追加の治療用成分と一緒に含む。担体(複数可)は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味で「許容される」ものでなければならない。

#### 【0114】

製剤として、前述の投与経路に対して適切なものが挙げられる。製剤は、単位剤形で都合に提供することができ、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。技術および製剤は一般的にRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。このような方法は、活性成分を、1種または複数種の副成分を構成する担体と一緒にするステップを含む。一般的には、製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉碎された固体担体または両方と均一におよび密に一緒にすること、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

#### 【0115】

経口投与に対して適切な本発明の製剤は、それぞれ既定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤などの別個の単位として、散剤もしくは粒剤として、水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして提供され得る。活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはペースト剤として投与され得る。

#### 【0116】

錠剤は、任意選択で1種または複数種の副成分と共に圧縮または成形により作製する。圧縮錠は、任意選択で、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合した散剤または粒剤などの自由流体の形態で、適切な機器内で活性成分を圧縮することにより調製し得る。成形錠剤は、適切な機器内で、不活性な液体希釈剤で湿潤した粉末状活性成分の混合物を成形することによって作製され得る。錠剤は、任意選択で、コーティングしたり、または割線をいれたりすることができ、任意選択で、その錠剤からの活性成分の遅速放出または制御放出が得られるように製剤化され得る。

#### 【0117】

眼または他の外部組織、例えば、口および皮膚の感染に対して、製剤は、例えば、0.075~20%w/w(0.1%~20%の範囲の活性成分(複数可)を、0.1%w/wの増加量で含む、例えば、0.6%w/w、0.7%w/wなど)、好ましくは0.2~15%w/wおよび最も好ましくは0.5~10%w/wの量の活性成分(複数可)を含有する局所的軟膏剤またはクリーム剤として塗布されるのが好ましい。軟膏剤に製剤化する場合、活性成分は、パラフィン系または水混和性の軟膏基剤のいずれかと共に利用することができる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム剤基剤と共にクリーム剤として製剤化することができる。

10

#### 【0118】

所望する場合、クリーム剤基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち、2つまたはそれ超のヒドロキシル基を有するアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール(PEG400を含む)ならびにこれらの混合物などを含むことができる。局所的製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を介した活性成分の吸収または浸透を増強させる化合物を含んでもよい。このような皮膚の経皮吸収促進剤の例として、ジメチルスルホキシドおよび関係する類似体が挙げられる。

20

#### 【0119】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の方式で公知の成分から構成されてもよい。この相は、乳化剤(他にエマルジェントとしても公知)のみを含んでいてもよいが、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪、または油、または脂肪と油の両方の混合物を含むことが望ましい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油と脂肪の両方を含むこともまた好ましい。全体として、安定剤(複数可)を含むまたは含まない乳化剤(複数可)は、いわゆる乳化ワックスを作り出し、このワックスは、油および脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を作り出す。

30

#### 【0120】

本発明の製剤における使用に対して適切なエマルジェントおよび乳化安定剤として、Tween(登録商標)60、Span(登録商標)80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。本発明の製剤における使用に対して適切なさらなるエマルジェントおよび乳化安定剤として、Tween(登録商標)80が挙げられる。

#### 【0121】

製剤に対して適切な油または脂肪の選択は、所望の美容特性を達成することに基づく。クリーム剤は、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏出を回避するのに適切な粘稠度を有する非グリース状、非染色性および洗浄可能な生成物であるべきである。直鎖または分枝鎖、一塩基性または二塩基性のアルキルエステル、例えば、ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはCrodamol CAPとして公知の分枝鎖エステルのブレンドなどを使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて単独でまたは組み合わせて使用することができる。あるいは、高融点脂質、例えば、白色軟質パラフィンおよび/もしくは流動パラフィン

40

50

または他の鉱油などが使用される。

#### 【0122】

本発明による医薬製剤は、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤および任意選択で他の治療剤と一緒に本発明による組合せを含む。活性成分を含有する医薬製剤は、意図する投与方法に対して適切な任意の形態であってよい。経口使用に対して使用される場合、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁剤、分散性散剤または粒剤、エマルジョン、硬質または軟質カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤を調製することができる。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための、当該分野で公知の任意の方法に従い調製することができ、このような組成物は、口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤を含む1種または複数種の作用剤を含有し得る。錠剤の製造に対して適切な無毒性の薬学的に許容される賦形剤と一緒に活性成分を含有する錠剤が許容されている。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム）、造粒剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸）、結合剤（例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）、および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であってよい。錠剤はコーティングされてなくてもよいし、または消化管での崩壊および吸着を遅延させる微小被包を含む公知の技術でコーティングされていてもよく、これによって、長時間にわたり持続する作用をもたらすことができる。例えば、時間遅延物質、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどが、単独でまたはワックスと共に利用されてもよい。

10

20

#### 【0123】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えばリン酸カルシウムもしくはカオリンなどと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして提供されてもよいし、または活性成分が、水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などと混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

#### 【0124】

本発明の水性懸濁剤は、活性物質を、水性懸濁剤の製造に対して適切な賦形剤と混合して含有する。このような賦形剤として、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（*methylcellulose*）、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムなど、ならびに分散剤または湿潤剤、例えば、天然由来のホスファチド（例えば、レシチン）、酸化アルキレンと脂肪酸の縮合物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、酸化エチレンと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）などが挙げられる。懸濁化剤のさらなる非限定的例として、*Captisol*（登録商標）（スルホブチルエーテルペーシッククロデキストリン、*SBE- $\beta$ -CD*）が挙げられる。水性懸濁剤はまた、1種または複数種の防腐剤、例えば、エチル *p*-ヒドロキシベンゾエートまたは *n*-プロピル *p*-ヒドロキシベンゾエートなど、1種または複数種の着色剤、1種または複数種の香味剤および1種または複数種の甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリンなどを含有し得る。

30

40

#### 【0125】

油性懸濁剤は、活性成分を、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油）、または鉱油（例えば、流動パラフィン）中で懸濁させることによって製剤化することができる。経口懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどを含有することができる。甘味剤、例えば、上に記載されたものなど、および香味剤を加えることによって、口当たりの良い経口調製物を得ることができる。これらの組成物は、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸などの添加により保存することができる。

50

## 【0126】

水の添加による水性懸濁剤の調製に対して適切な本発明の分散性散剤および粒剤は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1種または複数種の防腐剤と組み合わせて提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上記に開示されたものにより例示される。追加の賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤もまた存在することができる。

## 【0127】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってよい。油相は、植物油（例えば、オリーブ油もしくは落花生油）、鉱油（例えば、流動パラフィン）、またはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤として、天然由来のガム、例えば、アラビアゴムおよびトラガカントガムなど、天然由来のホスファチド、例えば、ダイズレシチンなど、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタンなど、ならびにこれら部分エステルと酸化エチレンとの縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどが挙げられる。エマルジョンはまた、甘味剤および香味剤を含有してもよい。シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロースなどを用いて製剤化することができる。このような製剤はまた、粘滑剤、防腐剤、香味剤または着色剤を含有し得る。

## 【0128】

本発明の医薬組成物は、無菌の注射用調製物、例えば、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁剤などの形態であってもよい。この懸濁剤は、上述された適切な分散剤または湿潤剤ならびに懸濁化剤を使用して、公知の技術に従い製剤化し得る。無菌の注射用調製物はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒、例えば、1, 3-ブタンジオール中溶液などの中の注射可能な無菌溶液もしくは懸濁剤であってもよいし、または凍結乾燥粉末として調製されてもよい。無菌の注射用調製物はまた、非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射可能な無菌溶液または懸濁剤であってもよい。利用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として慣例的に利用され得る。この目的のために合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無菌性の不揮発性油を利用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も同様に、注射剤の調製において使用することができる。利用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、等張性塩化ナトリウム溶液、高浸透圧性塩化ナトリウム溶液、および低浸透圧性塩化ナトリウム溶液がある。

## 【0129】

単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与モードに応じて変動することになる。例えば、ヒトへの経口投与を目的とする徐放性製剤は、全組成物の約5～約95%（重量：重量）で変動し得る担体物質の適当および好都合な量と混合した約1～1000mgの活性物質を含有し得る。医薬組成物は、投与のために容易に測定可能な量を得るように調製することができる。例えば、静脈内注入を目的とする水溶液は、約30mL／時間の速度で適切な容量の注入をもたらすことができるように、溶液1ミリリットル当たり約3～500μgの活性成分を含有することができる。

## 【0130】

また眼への局所投与に対して適切な製剤として、活性成分が適切な担体、特に活性成分のための水性溶媒中に溶解または懸濁されている点眼剤が挙げられる。活性成分は、好ましくは、このような製剤中に、0.5～20%、有利には0.5～10%、および特に約1.5% w/wの濃度で存在する。

## 【0131】

口内での局所投与に対して適切な製剤として、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントなどの香味つけた基剤中に活性成分を含むロゼンジ剤；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むトローチ

10

20

30

40

50

剤；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む口内洗浄剤が挙げられる。

【0132】

直腸投与のための製剤は、例えば、ココアバターまたはサリチレートを含む適切な基剤を有する坐剤として提供することができる。

【0133】

肺内投与または経鼻投与に対して適切な製剤は、例えば、0.1～500ミクロン、例えば、0.5、1、30、35ミクロンなどの範囲の粒径を有し、この製剤は鼻腔の通路を介した急速な吸入により、または肺胞嚢に到達するように口を介した吸入により投与される。適切な製剤として、活性成分の水性または油性溶液が挙げられる。エアゾール剤または乾燥散剤の投与に対して適切な製剤は、従来の方法に従い調製することができ、他の治療剤、例えば、以下に記載されているようなフィロウイルス科感染症の処置または予防法において今までに使用されている化合物などと共に送達することができる。

10

【0134】

経膣投与に対して適切な製剤は、適切であることが当技術分野で公知であるような担体を、活性成分に加えて含有するペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡体またはスプレー製剤として提供することができる。

【0135】

非経口投与に対して適切な製剤として、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および対象とするレシピエントの血液との等張性を製剤に付与する溶質を含有することができる水性および非水性の無菌注射液、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁剤が挙げられる。

20

【0136】

製剤は、単回用量容器または複数回用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルなどで提供され、使用の直前に注射用水などの無菌液体担体の添加のみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥された）状態で保存することができる。即時調製注射液および懸濁剤は、以前に記述された種類の無菌散剤、粒剤および錠剤から調製する。好ましい単位用量製剤は、活性成分の、本明細書で上記に列挙した1日用量もしくは単位、毎日の分割用量、または適当なその画分を含有する製剤である。

【0137】

特に上述された成分に加えて、本発明の製剤は、問題となっている製剤のタイプを考慮して、当技術分野で慣習的な他の作用剤を含んでもよく、例えば、経口投与に対して適切な製剤は香味剤を含んでもよいことが理解されるべきである。

30

【0138】

本発明は、獣医学的組成物であって、この組成物のための獣医学的担体と一緒に、上に定義されたような少なくとも1種の活性成分を含む獣医学的組成物をさらに提供する。

【0139】

獣医学的担体は、組成物を投与する目的のために有用な物質であり、その他の点で、獣医学的技術分野では不活性であるかまたは許容され、活性成分と適合性のある固体、液体または気体物質であってもよい。これらの獣医学的組成物は、経口、非経口的にまたは任意の他の所望の経路によって投与され得る。

40

【0140】

本発明の化合物は、1つまたは複数の本発明の化合物を活性成分として含有する放出制御型医薬製剤を提供するために使用され（「放出制御型製剤」）、この放出制御型製剤において、活性成分の放出が制御および調節されて、所与の活性成分のより少ない投薬頻度をもたらすか、またはその薬物動態学的もしくは毒性プロファイルを改善させる。

I V. 投与の経路

【0141】

1つまたは複数の本発明の化合物（本明細書で活性成分と呼ぶ）は、処置される状態に適当な任意の経路で投与される。適切な経路として、経口、直腸、鼻腔、肺、局所的（口腔内頬側および舌下を含む）、経膣および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔お

50

よび硬膜外を含む)などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態と共に変動し得ることを理解されたい。本発明の化合物の利点は、これらが経口的にバイオアベイラブルであり、経口的に投薬できることである。

#### 【0142】

フィロウイルス科感染症の処置のための本発明の方法において、本発明の化合物は、フィロウイルス科感染症に罹患したヒトと接触する可能性のあるヒトまたはフィロウイルス科感染症にすでに罹患したヒトにいかなる時でも投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、フィロウイルス科感染症に罹患したヒトと接触するヒトに予防的に投与することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物の投与は、フィロウイルス科感染症に対して試験で陽性と判定されたが、フィロウイルス科感染症の症状がまだ出ていないヒトに対して行うことができる。一部の実施形態では、本発明の化合物の投与は、フィロウイルス科感染症の症状が開始した時点でヒトに対して行うことができる。

10

#### 【0143】

活性成分の有効用量は、少なくとも、処置される状態の性質、毒性、化合物が予防的に使用されている(より低い用量)か、または活性のあるウイルス感染症に対して使用されているか、送達の方法、および医薬製剤に依存し、慣習的な用量漸増試験を使用して臨床医により判定される。有効用量は、1日当たり約0.0001~約100mg/kg(体重);典型的には、1日当たり約0.01~約10mg/kg(体重);さらに典型的には、1日当たり約0.01~約5mg/kg(体重);最も典型的には、1日当たり約0.05~約0.5mg/kg(体重)であると予想することができる。例えば、体重約70kgの成人のヒトに対する1日の候補用量は、1mg~1000mg、好ましくは5mg~500mgの範囲であり、単回用量または複数回用量の形態を取ることができる。

20

#### 【0144】

フィロウイルス科感染症を処置するための本発明の化合物の有効用量は、用量が予防的に使用されているか、またはフィロウイルス科感染症にすでに罹患したヒトを処置するためのものかどうかによって依存し得る。さらに、用量は、フィロウイルス科感染症に罹患したヒトがまだ症状を示していないか、またはフィロウイルス科感染症の症状をすでに示しているかに依存し得る。予防的処置を受けているヒトと比較した場合、フィロウイルス科感染症に対して試験で陽性と判定されたヒトを処置するために、およびフィロウイルス科感染症の症状を示すヒトに対してより高い用量が必要となり得る。

30

#### 【0145】

本発明の化合物の投与に対して任意の適切な期間が想定される。例えば、投与は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、または90日を含めて、1日~100日の間であることができる。投与はまた、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14週を含めて、1週~15週の間であることができる。より長い投与期間もまた想定される。投与のための時間は、化合物が予防的に投与されているか、またはフィロウイルス科感染症に罹患したヒトを処置するためのものかどうかによって依存し得る。例えば、予防的投与は、ヒトが、フィロウイルス科感染症に罹患した他のヒトと定期的に接触する間のある期間、およびフィロウイルス科感染症に罹患したヒトとの最後の接触後の適切な期間とすることができる。フィロウイルス科感染症にすでに罹患したヒトに対して、投与期間は、患者を処置するのに必要な任意の長さの時間であることができ、フィロウイルス科感染症を確実に再発しないようにするため、フィロウイルス科感染症に対して試験で陰性と判定された後の適切な期間であることができる。

40

#### V. 併用療法

#### 【0146】

本発明の組成物はまた、他の活性成分と組み合わせて使用される。フィロウイルス科ウイルス感染症の処置のために、好ましくは、他の活性のある治療剤は、フィロウイルス科ウイルス感染症、特にマールブルグウイルス、エボラウイルスおよびクエバウイルス感染症に対して活性がある。これらの他の活性のある治療剤の非限定的例は、リバビリン、パ

50

リビズマブ、モタビズマブ、RSV-IGIV (RespiGam (登録商標))、ME  
DI-557、A-60444、MDT-637、BMS-433771、アミオダロン  
、ドロネダロン、ベラパミル、エボラ回復期血漿 (Ebola Convalescent  
Plasma) (ECP)、TKM-100201、BCX4430 ((2S, 3S  
, 4R, 5R)-2-(4-アミノ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル  
)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3, 4-ジオール)、ファビピラビル (また  
T-705またはAviganとしても公知)、T-705モノホスフェート、T-70  
5ジホスフェート、T-705トリホスフェート、FGI-106 (1-N, 7-N-ビス  
[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3, 9-ジメチルキノリノ[8, 7-h]キノ  
ロン-1, 7-ジアミン)、JK-05、TKM-エボラ、ZMapp、rNAPc2、  
VRC-EBOADC076-00-VP、OS-2966、MVA-BN filo、  
プリンシドフォビル、Vaxart アデノウイルスベクター5ベースのエボラワクチン、  
Ad26-ZEBOV、FiloVax ワクチン、GOVX-E301、GOVX-E3  
02、エボラウイルス侵入阻害剤 (NPC1 阻害剤)、および rVSV-EBOV、なら  
びにこれらの混合物である。本発明の化合物および組成物はまた、特定のRNA配列と共に塩基対二本鎖を形成することによって、翻訳プロセスを妨げるように設計されている合成アンチセンスオリゴヌクレオチド類似体であるホスホルアミデートモルホリノオリゴマー (PMO) と組み合わせて使用することもできる。PMOの例として、AVI-7287、AVI-7288、AVI-7537、AVI-7539、AVI-6002、およびAVI-6003が挙げられる。本発明の化合物および組成物はまた、非経口の流体 (デキストロス食塩水およびリンガーラクトールを含む) および栄養物、抗生剤 (メトロニダゾールおよびセファロスポリン抗生剤、例えば、セフトリアキソンおよびセフロキシムなどを含む) ならびに/または抗真菌薬予防、抗発熱剤および鎮痛剤、抗嘔吐剤 (例えば、メトクロプラミドなど) ならびに/または止瀉薬、ビタミンおよびミネラルサプリメント (ビタミンKおよび硫酸亜鉛を含む)、抗炎症剤 (例えば、イブプロフェンなど)、鎮痛剤、ならびに患者集団における他の一般的な病気に対する薬物 (例えば、抗マラリア剤 (アルテムエーテルおよびアーテスネートールメファントリン併用療法を含む)、腸チフス (キノロン抗生剤 (例えば、シプロフロキサシン)、マクロライド系抗生物質 (例えば、アジスロマイシン)、セファロスポリン抗生剤 (例えば、セフトリアキソン)、またはアミノペニシリン (例えば、アンピシリン) を含む)、または赤痢菌感染症) を含めて、フィロウイルス科ウイルス感染症の患者に提供される一般的なケアと共に使用することを目的とする。

10

20

30

#### 【0147】

患者への同時または逐次的な投与のために、本発明の任意の化合物を、1種または複数種の追加の活性のある治療剤と単一剤形中に組み合わせることもまた可能である。併用療法は、同時または逐次的なレジメンとして投与することができる。順次投与される場合、組合せは、2回またはそれ超の投与で投与することができる。

#### 【0148】

本発明の化合物と、1種または複数種の他の活性のある治療剤との共投与とは、一般的に、治療有効量の本発明の化合物および1種または複数種の他の活性のある治療剤が両方とも患者体内で存在するように、本発明の化合物および1種または複数種の他の活性のある治療剤を同時または逐次的に投与することを指す。

40

#### 【0149】

共投与は、1種または複数種の他の活性のある治療剤の単位用量の投与前または投与後の本発明の化合物の単位用量の投与を含み、例えば、1種または複数種の他の活性のある治療剤の投与の数秒以内、数分以内、または数時間以内の本発明の化合物の投与を含む。例えば、本発明の化合物の単位用量が最初に投与され、続いて、数秒または数分以内に1種または複数種の他の活性のある治療剤の単位用量が投与され得る。あるいは、1種または複数種の他の治療剤の単位用量が最初に投与され、これに続いて、数秒または数分以内に本発明の化合物の単位用量が投与され得る。ある場合には、本発明の化合物の単位用量

50

を最初に投与し、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、1種または複数種の他の活性のある治療剤の単位用量が投与されるのが望ましいこともある。他の場合には、1種または複数種の他の活性のある治療剤の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後、本発明の化合物の単位用量が投与されるのが望ましいこともある。

#### 【0150】

併用療法は、「相乗効果」および「相乗的效果」すなわち、活性成分が一緒に使用された場合に達成される効果が化合物を別々に使用することから生じる効果の合計を超える効果をもたらすことができる。活性成分が、（1）共製剤化され、組み合わせた製剤で同時に投与もしくは送達される；（2）別個の製剤として交互にもしくは並行して送達される；または（3）いくつかの他のレジメンによるものである場合、相乗効果を達成することができる。交互療法で送達される場合、化合物が、例えば、別個の錠剤、丸剤もしくはカプセル剤、または別個のシリンジでの異なる注射により投与される際に、相乗効果を達成することができる。一般的に、交互療法中、各活性成分の有効用量は、順次、すなわち逐次的に投与されるのに対して、併用療法では、2種またはそれ超の活性成分の有効用量が一緒に投与される。相乗的抗ウイルス効果とは、組合せの個々の化合物の予測される純粋な相加効果を超える抗ウイルス剤効果を表す。

#### 【0151】

また別の実施形態では、本出願は、細胞内でフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害する方法であって、フィロウイルス（Filovirus）に感染した細胞を、式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの有効量と接触させて、これによってフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害することを含む方法を提供する。

#### 【0152】

またさらに別の実施形態では、本出願は、細胞内でフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害する方法であって、フィロウイルスに感染した細胞を、式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの有効量、ならびに少なくとも1種の追加の活性のある治療剤と接触させて、これによってフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害することを含む方法を提供する。

#### 【0153】

また別の実施形態では、本出願は、細胞内でフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害する方法であって、フィロウイルス科ウイルスに感染した細胞を、式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの有効量、ならびに選択された少なくとも1種の追加の活性のある治療剤と接触させることを含む方法を提供する。

#### 【0154】

また別の実施形態では、本出願は、ヒトにおいてフィロウイルス科ウイルス感染症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを投与することを含む方法を提供する。

#### 【0155】

また別の実施形態では、本出願は、ヒトにおいてフィロウイルス科ウイルス感染症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステル、ならびに少なくとも1種の追加の活性のある治療剤を投与し、これによってフィロウイルス科ポリメラーゼを阻害することを含む方法を提供する。

#### 【0156】

また別の実施形態では、本出願は、ヒトにおいてフィロウイルス科ウイルス感染症を処置する方法であって、患者に、治療有効量の式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステル、ならびに少なくとも1種の追加の活性のある治療剤を投与することを含む方法を提供する。

## 【0157】

式 I V の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体もしくは互変異性体の混合物を含むキットもまた提供される。別の実施形態では、本明細書の式 I V から選択される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態（個々の化合物 1、8、9、10、12、15、17、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、および 32（化合物 1～32）またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体もしくは互変異性体の混合物を含む）、を含めた、を含む、個々のキットが提供される。一態様では、キットは、式 I V の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。本明細書に記載されている個々のキットのそれぞれは、疾患または状態の処置を必要とする対象（例えば、ヒト）における疾患または状態の処置において化合物を使用するための標識および／または指示を含み得る。一部の実施形態では、疾患または状態は、エボラウイルス感染症またはマールブルグウイルス感染症を含む、ヒトフィロウイルス科ウイルス感染症である。他の実施形態では、それぞれ別のキットは、疾患または状態の処置を必要とする対象（例えば、ヒト）における疾患または状態の処置において、式 I V の化合物と組み合わせて追加の薬剤を使用するための指示もまた含有することができる。これらの実施形態のある特定の実施形態では、疾患または状態は、エボラウイルス感染症またはマールブルグウイルス感染症を含む、ヒトフィロウイルス科ウイルス感染症である。本明細書のキットのそれぞれにおいて、キットが、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、多形、擬似多形体、非晶質形態、水和物もしくは溶媒和物の個々の用量単位を含むさらなる実施形態が存在する。個々の投与量単位の例として、それぞれが、治療有効量の対象の化合物、またはその薬学的に許容される塩、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、多形、擬似多形体、非晶質形態、水和物または溶媒和物を含む、丸剤、錠剤、カプセル剤、充填済みシリンジまたはシリンジカートリッジ、I V バッグなどを挙げることができる。一部の実施形態では、キットは、単回投与量単位を含有してもよく、その他では、複数回投与量単位、例えば、特定されたレジメンまたは期間に対して必要とされる投与量単位の数などが存在する。

## 【0158】

式 I V の化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体もしくは互変異性体の混合物と、容器とを含む製造物品もまた提供される。一態様では、製造物品は、式 I V の化合物および個々の化合物 1、8、9、10、12、15、17、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、および 32（化合物 1～32）、またはその薬学的に許容される塩と、容器とを含む。別の実施形態では、製造物品の容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、プリスターパッケージ、缶（t i n）、缶（c a n）、ビン、ボックス、または静注用バッグであってよい。

## V I . フィロウイルス科ポリメラーゼを阻害する方法

## 【0159】

本発明の別の態様は、本発明の化合物または組成物を用いて、フィロウイルス科を含有する疑いのある試料を処置するステップを含む、フィロウイルス科ポリメラーゼの活性を阻害する方法に関する。

## 【0160】

本発明の方法を使用して処置することができるフィロウイルス科は、霊長類に典型的に感染する一本鎖のマイナスセンス RNA ウイルスである。フィロウイルスは、実質的にはすべての細胞型の中で繁殖することができる。フィロウイルス抗原およびビリオンは、感染した個体の線維芽細胞および間質に主に見出される。フィロウイルスの 3 つの同定された属が存在する：エボラウイルス（E B O V；5 つの種）；マールブルグウイルス（M A R V）；および C u e v a v i r u s（L l o v i u ウイルス（L L O V）としても公知）。ビリオン（ウイルス粒子）は、直線的、湾曲形、コイル状であってもよいし、または

「6」もしくは「U」形状の構成で見出されてもよい、長い、円柱状の、線維状粒子としての特徴的な形をしている。これらは時には枝分かれし、粒子は、長さが大きく異なるが、直径（約80nm）は一貫している。フィロウイルスゲノムは、4つのビリオン構造タンパク質（VP30、VP35、核タンパク（NP）、およびポリメラーゼタンパク質（L-pol））ならびに3つの膜結合タンパク質（VP40、糖タンパク質（GP）、およびVP24）をコードする7つの遺伝子を含む。

#### 【0161】

エボラウイルス属は、5つの公知の種を含む：（1）Bundibugyo ebolavirus、Bundibugyoウイルス（BDBV、以前はBEBOV）としても公知；（2）Reston ebolavirus、RestonウイルスまたはEbola-Reston（RESTV、以前はREBOV）としても公知；（3）Sudan ebolavirus、SudanウイルスまたはEbola-Sudan（SUDV、以前はSEBOV）としても公知；（4）Tai Forest ebolavirus、Tai ForestウイルスまたはEbola-Tai（TAFV、以前はCIEBOV）としても公知；および（5）Zaire ebolavirus、エボラウイルスまたはEbola-Zaire（EBOV、以前はZEBOV）としても公知。

#### 【0162】

マールブルグウイルス属は、Marburg marburgvirus種を含み、これは、マールブルグウイルス（MARV）またはRavnウイルス（RAVV）としても公知である。Cuevavirus属は、Llovium cuevavirus種を含み、これはLloviumウイルス（LLOV）としても公知である。

#### 【0163】

本発明の組成物は、このような阻害剤に対する中間体として、フィロウイルス科ポリメラーゼの阻害剤として作用してもよいし、または以下に記載されているような他の有用性を有していてもよい。阻害剤は、フィロウイルス科ポリメラーゼ特有の形状を有するフィロウイルス科ポリメラーゼの表面上の位置または空洞内に結合する。フィロウイルス科ポリメラーゼに結合する組成物は、異なる度合の可逆性で結合することができる。実質的に不可逆的に結合するこれらの化合物が、本発明の方法における使用に対する理想の候補である。一度標識したら、実質的に不可逆的に結合する組成物は、フィロウイルス科ポリメラーゼの検出用プローブとして有用である。したがって、本発明は、フィロウイルス科ポリメラーゼを含有する疑いのある試料においてフィロウイルス科ポリメラーゼを検出する方法であって、フィロウイルス科ポリメラーゼを含有する疑いのある試料を、標識に結合した本発明の化合物を含む組成物で処理するステップと、試料の標識の活性への効果を観察するステップとを含む方法に関する。適切な標識は診断法の分野で周知しており、安定したフリーラジカル、フルオロフォア、ラジオアイソトープ、酵素、化学発光性基およびクロモゲンを含む。本明細書に記載の化合物は、ヒドロキシル、カルボキシル、スルフヒドリルまたはアミノなどの官能基を使用する慣習的な形式で標識する。

#### 【0164】

本発明の文脈の中で、フィロウイルス科ポリメラーゼを含有する疑いのある試料として、天然または人工の物質、例えば、生命体；組織または細胞培養物；生物学的試料、例えば、生物学的物質の試料（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織試料など）；実験試料；食物、水、または空気の試料；バイオ製品試料、例えば、細胞、特に所望の糖タンパク質を合成する組換え型細胞の抽出物などが挙げられる。典型的に、試料は、フィロウイルス科ポリメラーゼ、多くの場合、病原生物、例えば、フィロウイルス科ウイルスなどを産生する生物を含有する疑いがある。試料は水および有機溶媒\水の混合物を含めた任意の媒体中に含有され得る。試料は、ヒトなどの生命体、および細胞培養物などの人工物質を含む。

#### 【0165】

本発明の処置ステップは、本発明の組成物を試料に加えることを含むか、または処置ステップは、組成物の前駆体を試料に加えることを含む。添加ステップは、前述のような投

与方法のいずれかを含む。

【0166】

所望する場合、組成物の適用後のフィロウイルス科ポリメラーゼの活性を、フィロウイルス科ポリメラーゼ活性を検出する直接のおよび間接的方法を含む任意の方法で観察することができる。フィロウイルス科ポリメラーゼ活性を決定する定量的、定性的、および半定量的方法がすべて想定される。典型的には、上に記載されたスクリーニング法の1つが適用されるが、他のいずれの方法、例えば、生命体の生理学的特性の観察などもまた適切である。

【0167】

フィロウイルス科ポリメラーゼを含有する生物として、フィロウイルス科ウイルスが挙げられる。本発明の化合物は、動物または人間におけるフィロウイルス科感染症の処置または予防法に有用である。

【0168】

しかし、ヒトフィロウイルス科ウイルスを阻害することが可能な化合物のスクリーニングにおいて、酵素アッセイの結果は細胞培養物アッセイと相関し得ないことを覚えておくべきである。したがって、細胞ベースのアッセイは、1次スクリーニングツールであるべきである。

【0169】

別の実施形態では、本出願は、ヒトにおいてフィロウイルス科ウイルス感染症を処置する方法であって、治療有効量の式I Vの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを患者に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、フィロウイルス科感染症はフィロウイルス科ウイルスにより引き起こされる。一部の実施形態では、フィロウイルス科感染症はエボラウイルスにより引き起こされる。一部の実施形態では、フィロウイルス科感染症はBundibugyo ebolavirus、Reston ebolavirus、Sudan ebolavirus、Tai Forest ebolavirus、またはZaire ebolavirusにより引き起こされる。一部の実施形態では、フィロウイルス科感染症はマールブルグウイルスにより引き起こされる。一部の実施形態では、フィロウイルス科感染症はLloviuウイルスにより引き起こされる。一部の実施形態では、フィロウイルス科ポリメラーゼは阻害される。

【0170】

本発明の化合物は、フィロウイルス科感染症にすでに罹患したヒトの処置において使用することができるか、またはフィロウイルス科感染の危険性を予防的に減少させるもしくは阻止するために投与することができる。フィロウイルス科感染症は、出血性発熱、吐血、下痢、胸骨後腹痛 (retrosternal abdominal pain) および虚脱により特徴付けることができる。潜伏期間は、フィロウイルス科感染症に罹患したヒトと接触した後、約21日である。フィロウイルス科感染症の結果は典型的には死亡である。

【0171】

ヒトにおいてフィロウイルス科感染症を処置する方法における使用のための、式I Vの群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれから選択される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1~32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルもまた別の実施形態として提供される。ヒトにおいてエボラウイルス感染症を処置する方法における使用のための、式I Vの群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれから選択される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1~32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルもまた別の実施形態として提供される。ヒトにおいてマールブルグウイルス感染症を処置する方法における使用のための、式I Vの群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれから選択

される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1～32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルもまた別の実施形態として提供される。フィロウィルス科感染症がエボラウイルスである本明細書の実施形態のそれぞれの中で、フィロウィルス科感染症がそれぞれBundibugyo ebolavirus、Reston ebolavirus、Sudan ebolavirus、Tai Forest ebolavirus、またはZaire ebolavirusにより引き起こされるさらに別の実施形態が存在する。一部の実施形態では、フィロウィルス科感染症はマールブルグウイルスにより引き起こされる。一部の実施形態では、フィロウィルス科感染症はL1oviuウイルスにより引き起こされる。

10

#### 【0172】

本発明はまた、本明細書で定義されたような本発明の方法のいずれかにおける使用のための、式(IV)の群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれの化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1～32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを提供する。

#### 【0173】

ヒトにおいてフィロウィルス科感染症を処置するための医薬の調製における、式IVの群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれから選択される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1～32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの使用もまた別の実施形態として提供される。ヒトにおいてエボラウィルス感染症を処置するための医薬の調製における、式IVの群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれから選択される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1～32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの使用もまた別の実施形態として提供される。ヒトにおいてマールブルグウイルス感染症を処置するための医薬の調製における、式IVの群から選択される化合物を含めた、本明細書の式のそれぞれから選択される化合物、ならびにその各サブグループおよび実施形態、あるいは化合物1～32を含めた、本明細書の実施例の特定の化合物の1つ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステルの使用もまた別の実施形態として提供される。

20

30

#### VI I. フィロウィルス科ポリメラーゼ阻害剤に対するスクリーニング

#### 【0174】

本発明の組成物は、酵素活性を評価するための従来技術のいずれかによりフィロウィルス科ポリメラーゼに対する阻害活性についてスクリーニングされる。本発明の関連の中で、典型的には組成物は最初にin vitroでのフィロウィルス科ポリメラーゼの阻害についてスクリーニングされ、次いで、阻害活性を示す組成物はin vivoでの活性についてスクリーニングされる。in vitroで約 $5 \times 10^{-6}$  M未満および好ましくは約 $1 \times 10^{-7}$  M未満のKi(阻害定数)を有する組成物がin vivoでの使用に好ましい。

40

#### 【0175】

in vitroでのスクリーニングに有用なものを詳細に記載したが、ここでは詳しく述べない。しかし、in vitroアッセイに適切な実施例を記載する。

#### VII I. 化合物の調製

#### 【実施例】

#### 【0176】

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

50

## 【表 1 - 1】

表1. 略語および頭字語の一覧。

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

10

20

30

40

【表 1 - 2】

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

10

20

30

40

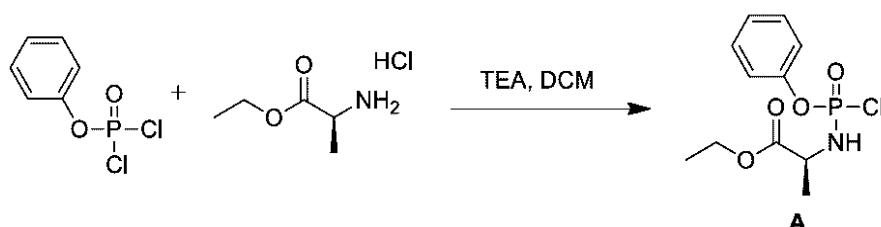
50

## A. 化合物の調製

(実施例 1)

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

【化 6 2】



【0177】

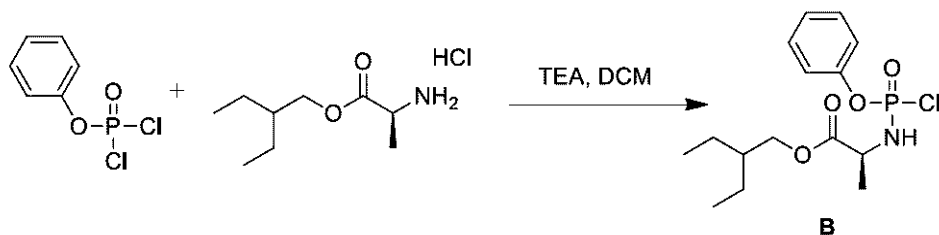
エチルアラニンエステル塩酸塩(1.69 g、11 mmol)を無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)に溶解させ、 $\text{N}_2$ (g)下で $0^\circ\text{C}$ に冷却しながら混合物を攪拌した。ジクロロリン酸フェニル(1.49 mL、10 mmol)を加え、続いて約10分にわたり $\text{Et}_3\text{N}$ を滴下添加した。次いで、反応混合物をゆっくりと室温に温め、約12時間攪拌した。無水 $\text{Et}_2\text{O}$ (50 mL)を加え、混合物を約30分攪拌した。形成された固体を濾過で除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0~50%  $\text{EtOAc}$ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、中間体Aを得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.27 (m, 5H), 4.27 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.32 (m, 3H).

$^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.2, 7.8.

(実施例 2)

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

【化63】



10

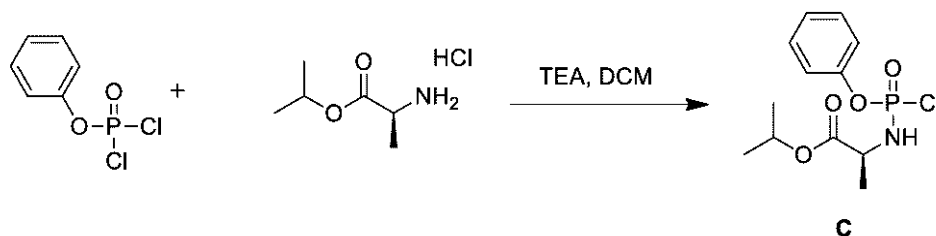
【0178】

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

(実施例3)

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

【化64】



20

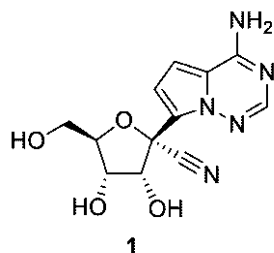
【0179】

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

(実施例4)

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

【化65】



40

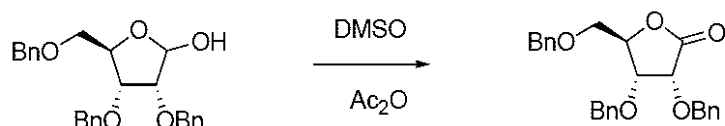
【0180】

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒド

50

ロフラン-2-カルボニトリルの調製は以下に記載されている。

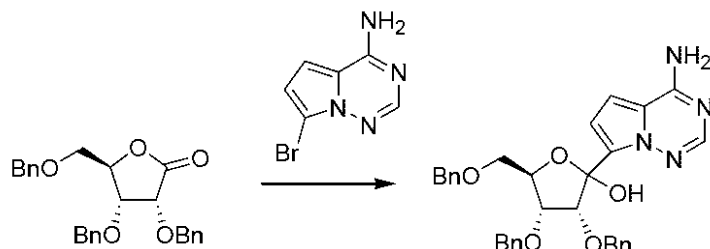
【化66】



【0181】

市販のラクトール（10 g、23.8 mmol）を $N_2$ （g）下で無水DMSO（30 mL）に溶解させた。Ac<sub>2</sub>O（20 mL）を加え、生成した反応混合物を室温で約48時間攪拌した。反応混合物を氷H<sub>2</sub>O（500 mL）上に注入し、混合物を20分攪拌した。混合物をEtOAc（3×200 mL）で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物をH<sub>2</sub>O（3×200 mL）で洗浄した。有機抽出物を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、ヘキサン中25% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、ラク톤を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO） $\delta$  7.30–7.34（m, 13H）, 7.19–7.21（m, 2H）, 4.55–4.72（m, 6H）, 4.47（s, 2H）, 4.28（d, J = 3.9 Hz, 1H）, 3.66（m, 2H）。LCMS m/z 436.1 [M+H<sub>2</sub>O]、435.2 [M+OH] – Tr = 2.82分。HPLC Tr = 4.59 [H<sub>2</sub>中2～98% ACN] 流速2 mL/分で5分。

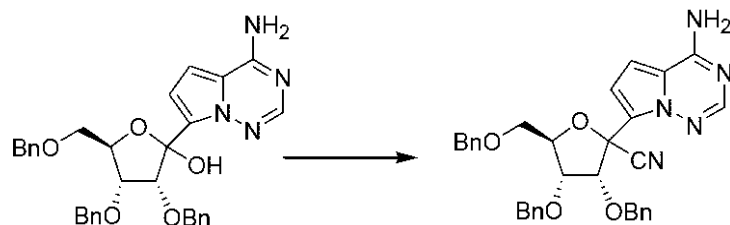
【化67】



【0182】

$N_2$ （g）下、プロモピラゾール（WO2009/132135に従い調製）（0.5 g、2.4 mmol）を無水THF（10 mL）中に懸濁させた。懸濁液を攪拌し、TMSCl（0.67 mL、5.28 mmol）を加えた。混合物を室温で20分攪拌し、次いで約−78℃に冷却し、その後、n-BuLiの溶液（6 mL、ヘキサン中1.6 N、9.6 mmol）をゆっくりと加えた。反応混合物を約−78℃で10分攪拌し、次いで、シリンジを介してラクトン（1 g、2.4 mmol）を加えた。LCMSで測定したときに反応が完了となった時点で、AcOHを加えて反応をクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oの混合物（100 mL、1：1）に溶解させた。有機層を分離し、H<sub>2</sub>O（50 mL）で洗浄した。次いで、有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0～50% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、アノマーの1：1混合物として生成物を得た。LCMS m/z 553 [M+H]。

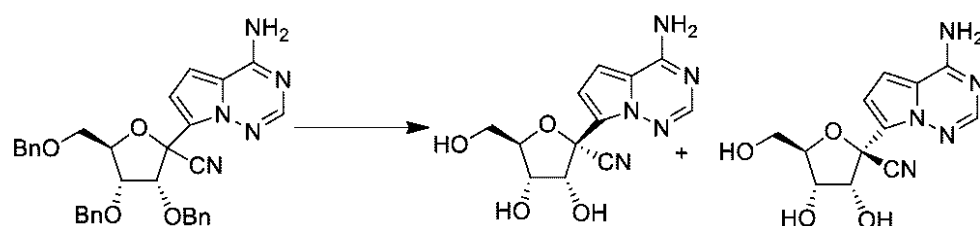
## 【化 68】



## 【0183】

ヒドロキシヌクレオシド (1.1 g、2.0 mmol) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) に溶解させ、 $\text{N}_2$  (g) 下、約  $-78^\circ\text{C}$  で攪拌しながら溶液を冷却した。TMS-CN (0.931 mL、7 mmol) を加え、混合物をさらに 10 分攪拌した。TMS-OTf (1.63 mL、9.0 mmol) をゆっくりと反応物に加え、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (120 mL) を加えて反応をクエンチした。反応混合物をさらに 10 分攪拌し、有機層を分離した。水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を最小量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させ、0~75% の EtOAc およびヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供することによって、アノマーの混合物として、トリベンジルシアノヌクレオシドを得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.94 (s, 0.5 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.29–7.43 (m, 1.3 H), 7.11–7.19 (m, 1 H), 6.82–6.88 (m, 1 H), 6.70–6.76 (m, 1 H), 6.41 (bs, 2 H), 5.10 (d,  $J = 3.9$  Hz, 0.5 H), 4.96 (d,  $J = 5.1$  Hz, 0.5 H), 4.31–4.85 (m, 7 H), 4.09–4.18 (m, 2 H), 3.61–3.90 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  562  $[\text{M}+\text{H}]$ 。

## 【化 69】



ベータ 1

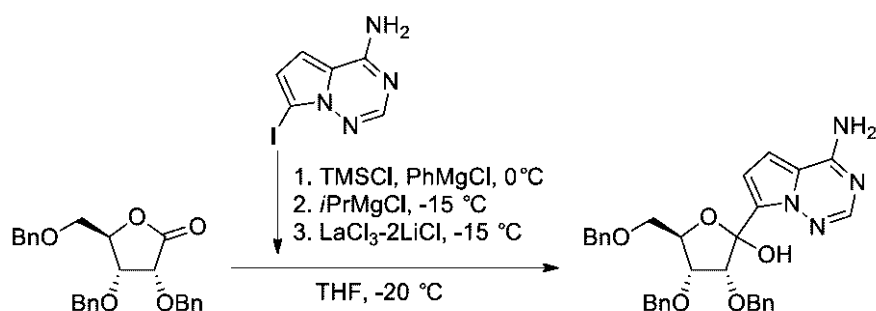
## 【0184】

トリベンジルシアノヌクレオシド (70 mg、0.124 mmol) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) に溶解させ、 $\text{N}_2$  (g) 下約  $-20^\circ\text{C}$  に冷却した。BCl<sub>3</sub> 溶液 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 1 N、0.506 mL、0.506 mmol) を加え、反応混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。LC/MS により反応が完了したとされた時点で、MeOH を加えて反応をクエンチした。反応混合物を室温まで温め、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% TFA) を用いて 5 分、これに続いて、 $\text{H}_2\text{O}$  中 0~70% MeCN (0.1% TFA) の勾配で 35 分にわたり溶出する C18 逆相 HPLC に供することによって、 $\alpha$  アノマー、および  $\beta$  アノマー 1 を溶出した。( $\alpha$  アノマー)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.96 (s, 1 H), 7.20 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 4.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H), 4.56–4.62 (m, 1 H), 4.08–4.14 (m, 1 H), 3.90 (dd,  $J = 12.9$ , 2.4 Hz, 1 H), 3.70 (dd,  $J = 13.2$ , 4.5

H z, 1 H). ( $\beta$ アノマー)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.80–8.00 (br s, 2H), 6.85–6.89 (m, 2H), 6.07 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.63 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.02–4.06 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.48–3.64 (m, 2H). LCMS  $m/z$  292.2  $[\text{M}+\text{H}]$ 、290.0  $[\text{M}-\text{H}]$ . Tr = 0.35分.  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4. HPLC Tr = 1.32分

10

LaCl<sub>3</sub>–2LiClを使用した(3R, 4R, 5R)–2–(4–アミノピロロ[2, 1–f][1, 2, 4]トリアジン–7–イル)–3, 4–ビス(ベンジルオキシ)–5–((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン–2–オールの調製  
【化70】



20

#### 【0185】

7–ヨードピロロ[2, 1–f][1, 2, 4]トリアジン–4–アミン(7.5 g、28.8 mmol、1.0当量)溶液をTHF(67 mL)中に調製した。溶液を約0 °Cに冷却し、TMSCl(3.3 mL、30.3 mmol、1.05当量)を加えた。反応混合物を約30分攪拌し、次いで、内部温度を5 °Cより低く維持しながらPhMgCl(THF中2 M; 28 mL、56.8 mmol、1.97当量)を加えた。反応混合物を約0 °Cで約35分攪拌し、次いで約–15 °Cに冷却した。次いで、内部温度を約–10 °Cより低く維持しながらiPrMgCl(THF中2 M、14 mL、30.2 mmol、1.05当量)を加えた。約–15 °Cで約15分後、内部温度を約–15 °Cより低く維持しながらLaCl<sub>3</sub>–2LiCl(THF中0.6 M、50 mL、14.4 mmol、0.5当量)を加えた。反応混合物を約–20 °Cで約25分攪拌した。

30

#### 【0186】

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

40

反応を2 M HCl(53 mL)でクエンチし、混合物を約15 °Cに温めた。iPrOAc(38 mL)を加え、有機相および水相を分離した。下側の水層を放出し、上側の有機層を、2.5重量%のNaHCO<sub>3</sub>(53 mL)、2.5重量%のNaHCO<sub>3</sub>(53 mL)、および10重量%のNaCl(53 mL)で順次洗浄した。

#### 【0187】

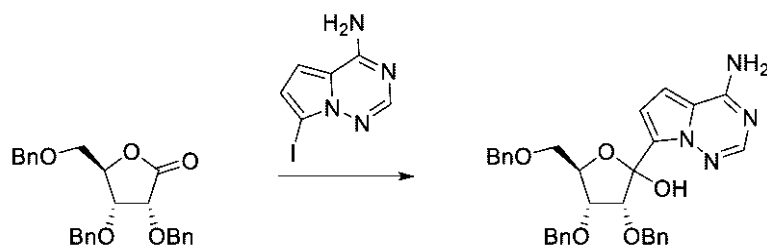
有機相を約45 mLに濃縮し、次いでiPrOAc(75 mL)で希釈した。溶液を約45 mLに再び濃縮し、次いでiPrOAc(23 mL)で希釈した。溶液を約45 mLに濃縮し、次いでセライトのパッド上で濾過した。濾過した溶液を約26 mLに濃縮し、次いでMTBE(75 mL)で希釈した。2時間後、ヘプタン(23 mL)をゆっくりと加え、スラリーを約25 °Cで約2時間攪拌し、次いで、約8時間にわたり約–5 °Cに冷却

50

した。固体を濾過で単離し、フィルターケーキをMTBE／ヘプタン（４：１、２３ｍＬ）で洗浄した。真空オープン内で、約３５℃以下で固体を乾燥させることによって、（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（４－アミノピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－７－イル）－３，４－ビス（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－オールを生成した。

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

【化７１】



10

【０１８８】

ヨードピラゾール（５．０２ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）をTHF（４５ｇ）に溶解させ、攪拌しながら溶液を約０℃に冷却した。TMSCl（２．０４ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）を加え、約１時間後、フェニルマグネシウムクロリド（THF中２．０Ｍ、１９．９ｇ、３８．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－２０℃に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド（THF中２．０Ｍ、９．９９ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。約３０分後、約－２０℃で、反応混合物をTHF（２２ｇ）中の無水塩化セリウム（４．７５ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）の混合物に移した。約１．５時間後、ラクトン（６．７３ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）のTHF（２２ｇ）溶液をゆっくりと加え、生成した反応混合物を約１時間攪拌した。２Ｍ HCl（４１ｇ）を加え、混合物を約１５℃に温め、酢酸イソプロピル（３５ｇ）を加えた。層を分離し、有機層を２．５％NaHCO<sub>3</sub>（２×４０ｇ）、１０％NaCl（１×３５ｇ）で洗浄し、約３０ｍＬの容量に濃縮した。酢酸イソプロピル（４４ｇ）を入れ、溶液を約３０ｍＬの容量に濃縮した。酢酸イソプロピル（４３ｇ）を入れ、溶液を約３０ｍＬの容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約１８ｍＬの容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル（３７ｇ）を加え、これに続いて生成物の種結晶（１０．７ｍｇ）を加えた。約１４時間後、n-ヘプタン（１０．５ｇ）を加え、混合物を約－５℃に冷却し、濾過した。固体をtert-ブチルメチルエーテル（９ｇ）で約－５℃で洗浄し、真空下、約３４℃で約１５時間乾燥させることによって、生成物を得た。

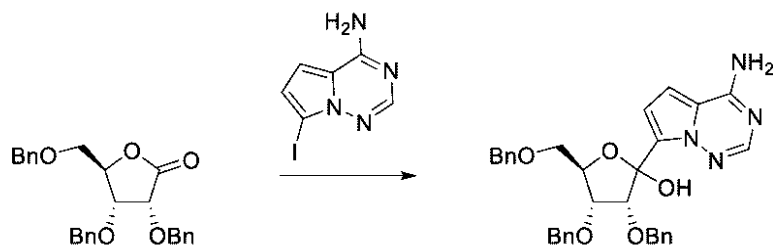
20

30

CeCl<sub>3</sub>およびiPrMgCl-LiClを使用した（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（４－アミノピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－７－イル）－３，４－ビス（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－オールの調製

40

【化７２】



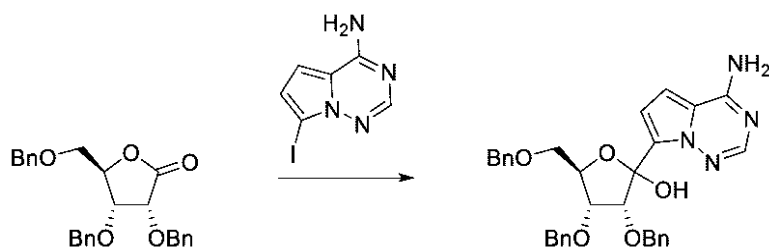
【０１８９】

50

ヨードピラゾール (5.03 g、19.3 mmol) を THF (45 g) に溶解させ、 $N_2$  (g) 下で攪拌しながら溶液を約 0℃ に冷却した。TMSCl (2.06 g、19.0 mmol) を加え、約 1 時間後、フェニルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、20.23 g、38.8 mmol) を加えた。反応混合物を約 -20℃ に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム複合体 (THF 中 2.0 M、15.37 g、21.0 mmol) をゆっくりと加えた。約 1 時間後、約 -20℃ で、反応混合物を、THF (22 g) 中の塩化セリウム (4.77 g、19.4 mmol) の混合物に移した。約 1 時間後、ラクトン (6.75 g、16.1 mmol) の THF (23 g) 溶液をゆっくりと加え、生成した反応混合物を約 1.5 時間攪拌した。2 M HCl (40 g) を加え、混合物を約 15℃ に温め、酢酸イソプロピル (35 g) を加えた。層を分離し、有機層を 2.5%  $NaHCO_3$  (2×40 g)、10% NaCl (1×36 g) で洗浄し、約 30 mL の容量に濃縮した。酢酸イソプロピル (44 g) を加え、溶液を約 30 mL の容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約 18 mL の容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル (37 g) を加え、これに続いて生成物の種結晶 (10.5 mg) を加えた。約 14 時間後、n-ヘプタン (11 g) を加え、混合物を約 -5℃ に冷却し、濾過した。約 -5℃ で、固体を tert-ブチルメチルエーテル (9 g) で洗浄し、真空下で、約 34℃ で約 15 時間乾燥させることによって、生成物を得た。

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

【化 73】



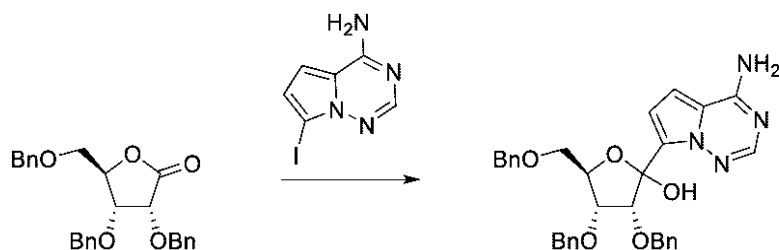
【0190】

ヨードピラゾール (4.99 g、19.2 mmol) を THF (44 g) に溶解させ、攪拌しながら溶液を約 0℃ に冷却した。TMSCl (2.45 mL、19.4 mmol) を加え、約 30 分後、フェニルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、20.29 g、39.0 mmol) を加えた。反応混合物を約 -20℃ に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、9.85 g、20.1 mmol) をゆっくりと加えた。約 30 分後、約 -20℃ で、反応混合物を、THF (24 g) 中の無水塩化イットリウム (3.76 g、19.3 mmol) とラクトン (6.68 g、16.0 mmol) の混合物に移した。約 2.5 時間後、2 M HCl (30 g) を加え、混合物を約 15℃ に温め、酢酸イソプロピル (22 g) を加えた。層を分離し、有機層を 2.5%  $NaHCO_3$  (2×40 g)、10% NaCl (1×35 g) で洗浄し、約 30 mL の容量に濃縮した。酢酸イソプロピル (44 g) を入れ、溶液を約 30 mL の容量に濃縮した。酢酸イソプロピル (45 g) を入れ、溶液を約 30 mL の容量に濃縮した。溶液を濾過し、濾液を約 18 mL の容量に濃縮した。tert-ブチルメチルエーテル (37 g) を加え、これに続いて、生成物の種結晶 (11.5 mg) を加えた。約 1 時間後、n-ヘプタン (15 mL) を加え、混合物を約 -5℃ に冷却し、約 17 時間攪拌した。スラリーを濾過し、約 -5℃ に予冷した tert-ブチルメチルエーテル (8 g) / n-ヘプタン (2 g) 混合物で固体を洗浄した。生成した固体を、真空下、約 34℃ で約 22 時間乾燥させることによって、生成物を生成した。

NdCl<sub>3</sub> を使用した (3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ((ベン

ジルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-2-オール の調製

【化74】



【0191】

10

ヨードピラゾール (5.02 g、19.3 mmol) を THF (38 g) に溶解させ、 $N_2$  (g) 下で攪拌しながら、溶液を約  $0^\circ\text{C}$  に冷却した。TMSCl (2.45 mL、19.4 mmol) を加え、約 1 時間後、フェニルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、19.75 g、38.0 mmol) を加えた。反応混合物を約  $-20^\circ\text{C}$  に冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中 2.0 M、9.40 g、19.2 mmol) をゆっくりと加えた。約 1.5 時間後、約  $-20^\circ\text{C}$  で、反応混合物を、THF (22 g) 中の無水塩化ネオジム (III) (4.03 g、16.1 mmol) とラクトン (6.70 g、16.0 mmol) の混合物に移し入れた。約 1.5 時間後、反応混合物を  $-10^\circ\text{C}$  に温め、さらに 2 時間後、2 M HCl (36 g) を加えた。混合物を約  $15^\circ\text{C}$  に温め、酢酸イソプロピル (23 g) を加えた。層を分離し、有機層を 2.5%  $\text{NaHCO}_3$  (20

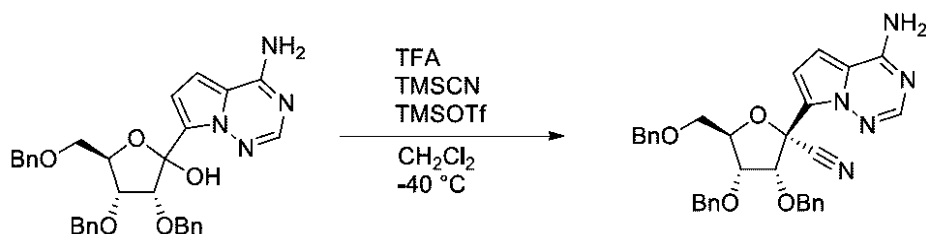
20

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

30

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

【化75】



40

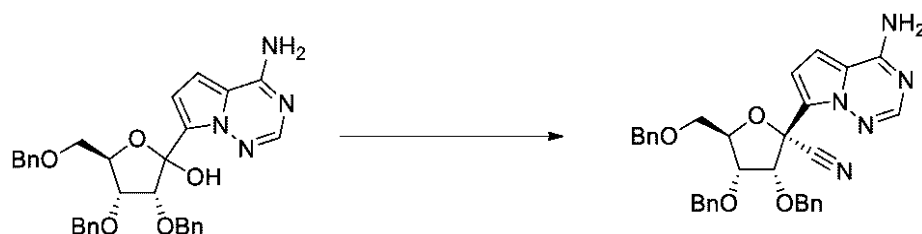
【0192】

DCM (100 mL) 中の (3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オール (10.0 g、18.1 mmol、1.0 当量) の予冷 ( $-40^\circ\text{C}$ ) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (6.19 g、54.3 mmol、3.0 当量) を入れ、これに続いて、内部温度を約  $-25^\circ\text{C}$  より低く維持しながら、DCM (50 mL) 中の TMSOTf (24.1 g、108.6 mmol、6.0 当量) および TMSCN (10.8 g、108.6 mmol、6.0 当量) の予冷 ( $-30^\circ\text{C}$ ) 溶液を入れた。約  $-30^\circ\text{C}$  より低く 10 分間以上、反応混合物を攪拌し、20 重量% の水性 KOH (120 mL) の予冷 (約  $-10^\circ\text{C}$ ) 溶液でクエン

50

チした。二位相の混合物を周辺温度に温めた。有機層を分離し、10重量%のNaCl (3×50 mL) 水溶液で洗浄した。有機相を濾過し、真空下で約50 mLに濃縮し、トルエン (200 mL) で再希釈し、真空下、約50℃で140 mLに濃縮した。約55℃で溶液に、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ( (ベンジルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの種結晶をまいた。約55℃で約1時間攪拌し、約6時間にわたり約0℃に冷却した。固体を濾過で単離し、フィルターケーキをトルエン (30 mL) で洗浄した。固体を真空下、約50℃で乾燥させた。フローケミストリーを介した、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 3, 4-ビス (ベンジルオキシ) - 5 - ( (ベンジルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニトリルの調製【化76】

10



## 【0193】

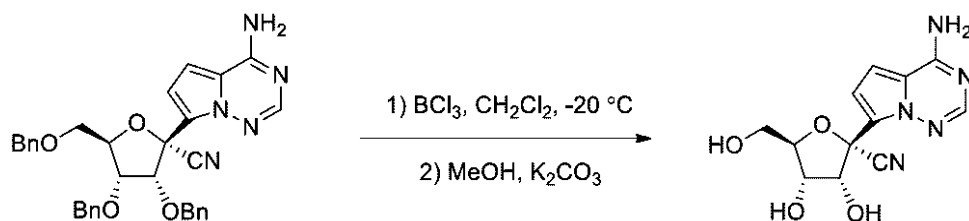
20

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

30

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

## 【化77】



40

## 【0194】

トリベンジルシアノスクレオシド (48.8 g、86.9 mmol、1.0当量) を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (244 mL) に溶解させ、約-20℃に冷却した。内部温度を約-15℃より低く維持しながら、BCl<sub>3</sub> 溶液 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中1 M、295 mL、295 mmol、3.4当量) を滴下添加した。添加に続いて、反応混合物を約-20℃で1時間攪

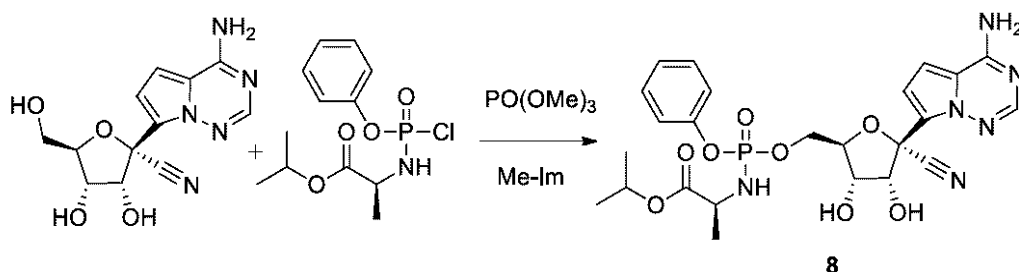
50

拌した。内部温度を $-15^{\circ}\text{C}$ より低く維持しながら、 $\text{MeOH}$  ( $340\text{ ml}$ ) を滴下添加した。生成した溶液を約 $250\text{ ml}$ まで蒸留し、次いで約 $250\text{ ml}$ の $\text{MeOH}$ を再度入れた。生成した溶液を約 $250\text{ ml}$ まで再び蒸留し、次いで約 $250\text{ ml}$ の $\text{MeOH}$ で再度入れ、最終的に約 $125\text{ ml}$ まで蒸留した。水 ( $125\text{ ml}$ ) を加え、これに続いて $\text{K}_2\text{CO}_3$  溶液 (水中 $20$ 重量%、 $125\text{ ml}$ ) を加えた。 $\text{pH}$ をチェックし、約 $3$ であることが判明した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$  溶液を加え (水中 $20$ 重量%、 $50\text{ ml}$ )、 $\text{pH}$ は約 $8$ であることが判明した。生成したスラリーを一晩攪拌し、次いで濾過し、水 ( $50\text{ ml}$ ) および $\text{MeOH}$  ( $50\text{ ml}$ ) で洗浄した。湿性ケーキ生成物を約 $40^{\circ}\text{C}$ で一晩乾燥させた。 $^1\text{H}$  NMR ( $300\text{ MHz}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$   $7.96$  (s,  $1\text{H}$ ),  $7.20$  (d,  $J = 4.8\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.91$  (d,  $J = 4.8$  10  $\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.97$  (d,  $J = 4.4\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.56 - 4.62$  (m,  $1\text{H}$ ),  $4.08 - 4.14$  (m,  $1\text{H}$ ),  $3.90$  (dd,  $J = 12.9$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $3.70$  (dd,  $J = 13.2$ ,  $4.5\text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ) .

(実施例 11)

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

【化 78】



【0195】

ヌクレオシド 1 ( $45\text{ mg}$ 、 $0.15\text{ mmol}$ ) を無水トリメチルホスフェート ( $0.5\text{ mL}$ ) に溶解させ、溶液を $\text{N}_2$  (g) 下、約 $0^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。メチルイミダゾール ( $36\text{ }\mu\text{L}$ 、 $0.45\text{ mmol}$ ) を溶液に加えた。クロロホスホリアミデート C ( $69\text{ mg}$ 、 $0.225\text{ mmol}$ ) を無水 $\text{THF}$  ( $0.25\text{ mL}$ ) に溶解させ、ヌクレオシド混合物に滴下添加した。LCMSにより反応が完了したとされた時点で、反応混合物を $\text{EtOAc}$ で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液、飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 $0 \sim 5\%$   $\text{MeOH}$ で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー、これに続いて分取HPLCに供することによって、生成物を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $300\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$   $7.95$  (m,  $1\text{H}$ ),  $7.31 - 6.97$  (m,  $7\text{H}$ ),  $4.94$  (m,  $1\text{H}$ ),  $4.78$  (m,  $1\text{H}$ ),  $4.43$  (m,  $3\text{H}$ ),  $4.20$  (m,  $1\text{H}$ ),  $3.80$  (d,  $1\text{H}$ ),  $1.30 - 1.18$  (m,  $9\text{H}$ ) .  $^{31}\text{P}$  NMR ( $121.4\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$   $3.8$ . LCMS  $m/z$   $561$ .  $0$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]、 $559.0$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] .

(実施例 12)

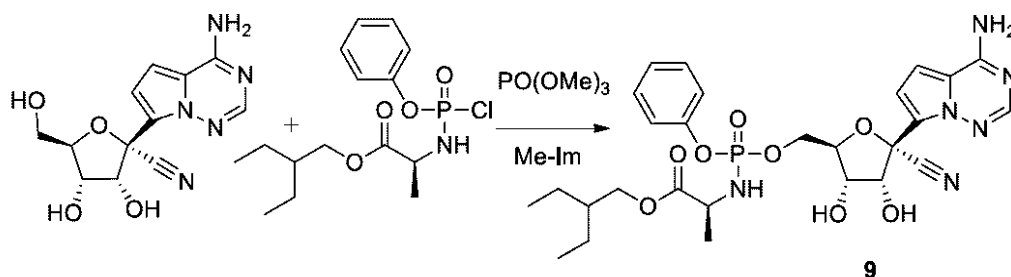
(2S)-2-エチルブチル 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロパノエート (化合物 9)

【0196】

化合物 9 は、以下に記載されているいくつかの方法で調製することができる。

手順 1

【化 7 9】



10

【0197】

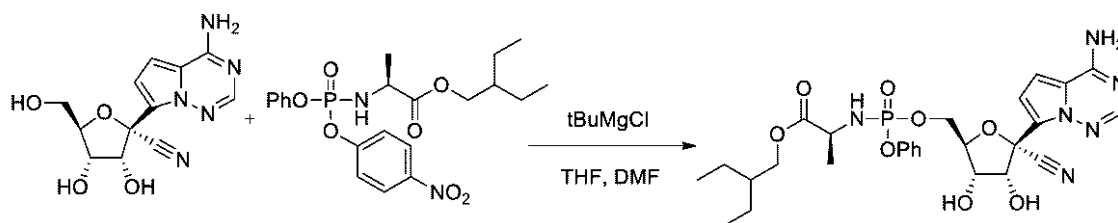
化合物 8 の調製方法と同じ方法により、化合物 1 およびクロリデート B から調製した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.87 (m, 1H), 7.31–7.16 (m, 5H), 6.92–6.89 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.50–3.80 (m, 7H), 1.45–1.24 (m, 8H), 0.95–0.84 (m, 6H).  $^3\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.7. LCMS  $m/z$  603.1 [M+H], 601.0 [M–H].

20

手順 2

【化 8 0】



【0198】

(2S)–2–エチルブチル 2–(((((2R, 3S, 4R, 5R)–5–(4–アミノピロロ[2, 1–f][1, 2, 4]トリアジン–7–イル)–5–シアノ–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロフラン–2–イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート。(2S)–2–エチルブチル 2–(((((4–ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (1.08 g, 2.4 mmol) を無水 DMF (9 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。(2R, 3R, 4S, 5R)–2–(4–アミノピロロ[2, 1–f][1, 2, 4]トリアジン–7–イル)–3, 4–ジヒドロキシ–5–(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン–2–カルボニトリル (350 mg, 1.2 mmol) を反応混合物に一度に加えた。次いで、*t*-ブチルマグネシウムクロリドの THF 溶液 (1M, 1.8 mL, 1.8 mmol) を、反応物に約 10 分間にわたり滴下添加した。反応物を約 2 時間攪拌し、それを終えた時点で反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3×15 mL)、これに続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0–10% MeOH) で精製することによって、白色の固体として (2S)–2–エチルブチル 2–(((((2R, 3S, 4R, 5R)–5–(4–アミノピロロ[2, 1–f][1, 2, 4]トリアジン–7–イル)–5–シアノ–3, 4–ジヒドロキシテトラヒドロフラン–2–イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートを生成した (311 mg, 43%、リンでのジアステレオマーの 1:0.4 混合物)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.85 (m, 1H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.21–7

30

40

50

. 09 (m, 3H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.78 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 7H), 0.85 (m, 6H).  $^3\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.71, 3.65. LCMS m/z 603.1 [M+H], 600.9 [M-H]. HPLC (0.1% TFA改質剤と共に、2~98% MeCN-H<sub>2</sub>O 勾配で、8.5分にわたり、1.5 mL/分、カラム: Phenomenex Kinetex C18、2.6  $\mu\text{m}$  100 Å、4.6 × 100 mm) t<sub>R</sub> = 5.544分、5.601分

10

(S)と(R)ジアステレオマーの分離

#### 【0199】

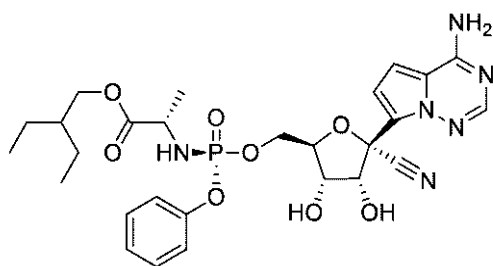
(2S)-2-エチルブチル2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートをアセトニトリルに溶解させた。生成した溶液をLux Cellulose-2キラルカラムにロードし、アセトニトリル中で平衡化し、均一濃度のアセトニトリル/メタノール(95:5 vol/vol)で溶出した。溶出する第1のジアステレオマーは保持時間17.4分を有し、溶出する第2のジアステレオマーは保持時間25.0分を有した。

20

#### 【0200】

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

#### 【化81】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (br t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 3H), 7.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 1.48 (七重線, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.34 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 6H).  $^3\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.71 (s). HPLC (0.1% TFA改質剤と共に、2~98% MeCN-H<sub>2</sub>O 勾配で、8.5分にわたり、1.5 mL/分、カラム: Phenomenex Kinetex C18、2.6  $\mu\text{m}$  100 Å、4.6 × 100 mm) t<sub>R</sub> = 5.585分。

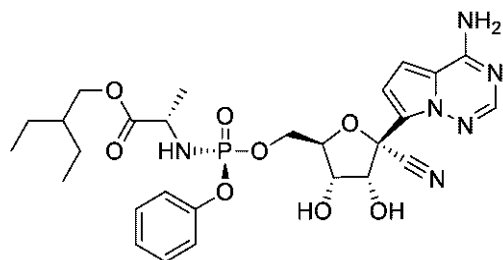
40

#### 【0201】

50

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

【化82】



10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.14 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 1.47 (七重線,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.38 – 1.26 (m, 7H), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H).  $^3\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.73 (s). HPLC (0.1% TFA改質剤と共に、2~98% MeCN- $\text{H}_2\text{O}$ 勾配で、8.5分にわたり、1.5 mL/分、カラム：Phenomenex Kinetex C18、2.6  $\mu\text{m}$  100 Å、4.6 × 100 mm)  $t_R = 5.629$ 分。

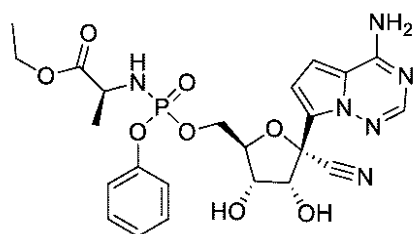
20

(実施例13)

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

30

【化83】



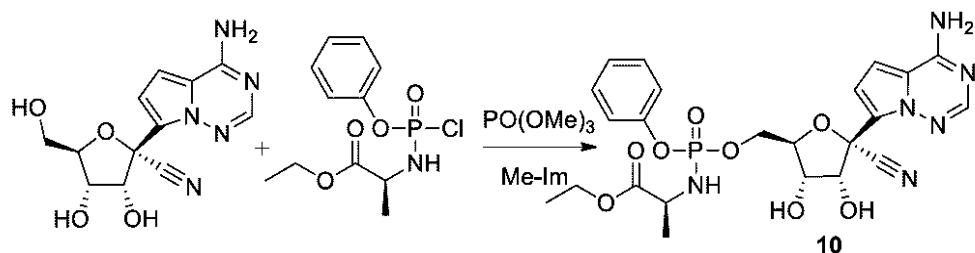
【0202】

40

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

手順1。クロリデートAを介した調製

## 【化 8 4】

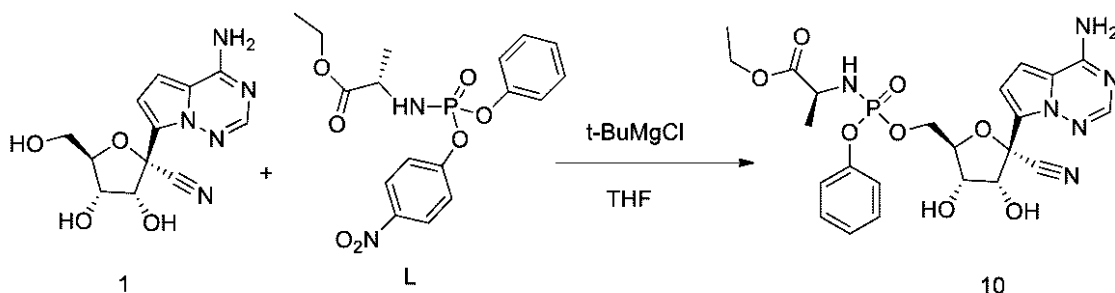


## 【0203】

化合物 8 の調製方法と同じ方法を使用して、化合物 1 およびクロリデート A から調製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.95 (m, 1H), 7.32–6.97 (m, 7H), 4.78 (m, 1H), 4.43–4.08 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 1.31–1.18 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (121.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.7. LCMS m/z 547.0 [M+H]<sup>+</sup>, 545.0 [M-H]<sup>-</sup>.

手順 2。ニトロベンゼン化合物 L を介した調製

## 【化 8 5】



## 【0204】

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

## (実施例 15)

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

10

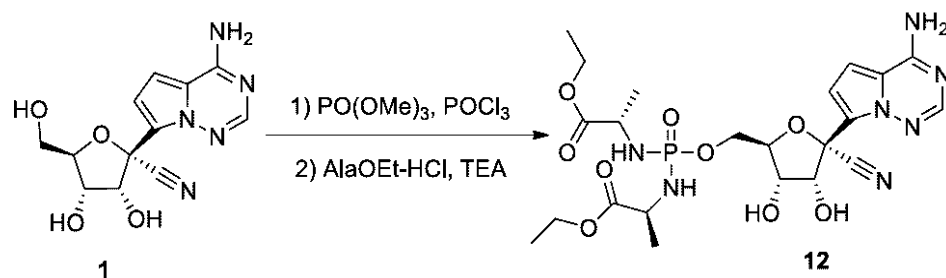
20

30

40

50

## 【化 8 6】



10

## 【0205】

ヌクレオシド 1 (14.6 mg、0.05 mmol) を無水トリメチルホスフェート (0.5 mL) に溶解し、 $N_2$  (g) 下、RT で攪拌した。POCl<sub>3</sub> (9.2  $\mu$ L、0.1 mmol) を加え、混合物を約 60 分攪拌した。アラニンエチルエステル塩酸塩 (61 mg、0.4 mmol)、次いで Et<sub>3</sub>N (70  $\mu$ L、0.5 mmol) を加えた。生成した混合物を約 15 分攪拌し、次いで追加の Et<sub>3</sub>N (70  $\mu$ L、0.5 mmol) を加えて、pH 9~10 の溶液を得た。混合物を約 2 時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液、これに続いて NaCl 飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (C<sub>18</sub> カラム) に供して、生成物 12 を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25–4.08 (m, 7H), 3.83 (m, 2H), 1.33–1.23 (m, 12H). <sup>31</sup>P NMR (121.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  13.8. LCMS m/z 570.0 [M+H]<sup>+</sup>、568.0 [M-H]<sup>-</sup>.

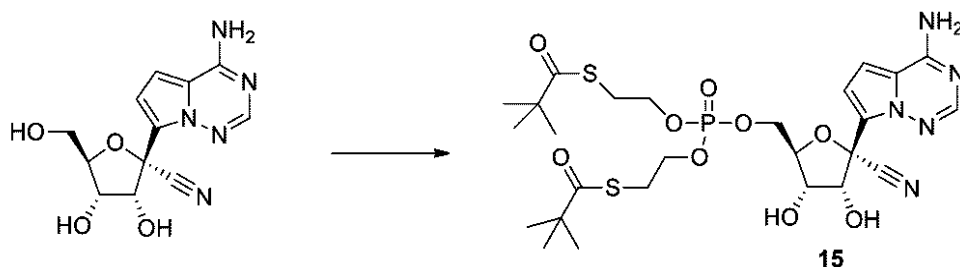
20

## (実施例 18)

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

30

## 【化 8 7】



40

## 【0206】

ヌクレオシド 1 (0.028 g、0.096 mmol) をトリメチルホスフェート (1 mL) に溶解した。反応物を  $N_2$  (g) 下で攪拌し、次いで 1H-テトラゾール (0.021 g、0.29 mmol) で処理した。反応混合物を 0 °C に冷却し、ホスファン (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14 巻; 3~5 号; 1995 年; 763~766 頁、Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girard et, Jean-Luc; Gosselin, Gilles ら) (87 mg、0.192 mmol) を加えた。反応物を 2 時間攪拌し、次いで 30% 過酸化水素 (0.120 mL) でクエンチした。混合物を RT で 30 分攪拌し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水

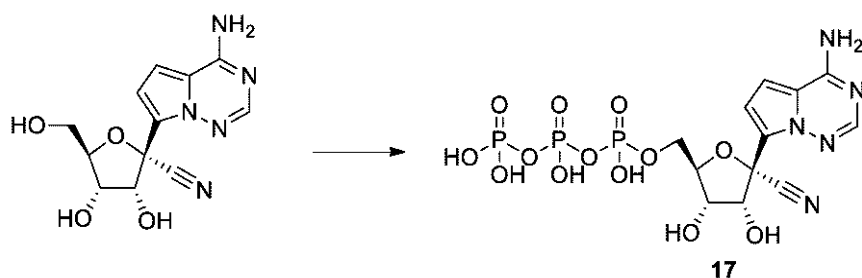
50

溶液 (1 mL) で処理した。混合物を 10 分攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC に供して、表題生成物 15 を単離した。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -1.85 (s). LCMS  $m/z$  661 [M+H].

(実施例 20)

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

【化 8 8】



10

20

【0207】

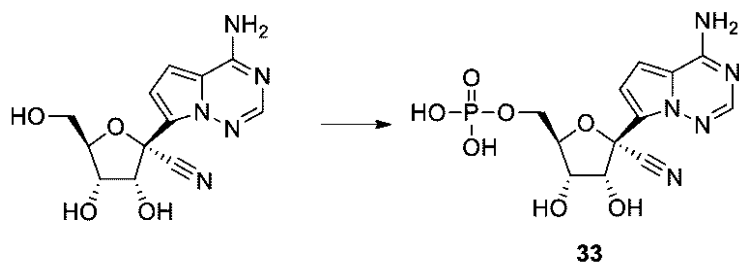
以前に記載されているもの (WO2012012776) と同様の手順を使用して、化合物 17 を化合物 1 から調製した。生成物をナトリウム塩として単離した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.76 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -5.4 (d, 1P), -10.8 (d, 1P), -21.1 (t, 1P). LCMS  $m/z$  530 [M-H], 531.9 [M+H] Tr = 0.22 分。HPLC イオン交換 Tr = 9.95 分。

30

(実施例 20-a)

((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メチルホスフェート (化合物 33)

【化 8 9】



40

【0208】

約 0.05 mmol の化合物 1 と約 0.5 mL のトリメチルホスフェートの混合物を約 1 ~ 約 48 時間の間容器の中に密閉した。混合物を約 -10 ~ 約 10 °C に冷却し、約 0.075 mmol のオキシ塩化リンを加える。約 1 ~ 約 24 時間後、反応物を約 0.5 mL の 1 M 重炭酸テトラエチルアンモニウムでクエンチし、所望の画分を陰イオン交換クロマ

50

トグラフィーで単離して、表題化合物を生成した。

【0209】

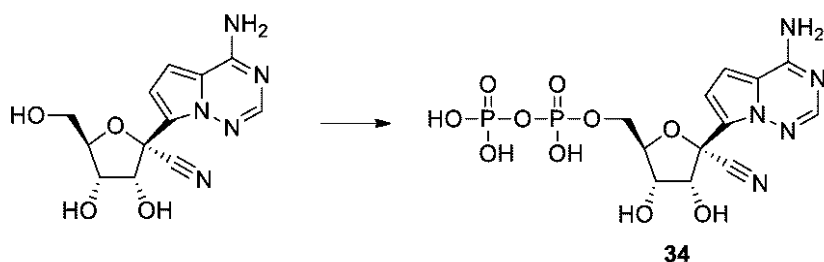
以前に記載されている通り、化合物1からビスートリエチルアンモニウム塩として化合物33を調製した(WO2011150288)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 1H), 4.87 – 4.84 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 6H), 1.20 – 1.10 (m, 9H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.33. MS m/z 371.

10

(実施例20-b)

((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル三水素ジホスフェート(化合物34)

【化90】



20

【0210】

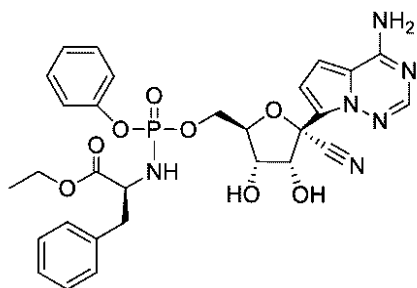
以前に記載されている通り(WO2002057425)、化合物1からトリリチウム塩として化合物34を調製した。 $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -5.34 (d), -9.75 (d). MS m/z 451.

(実施例24)

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

30

【化91】



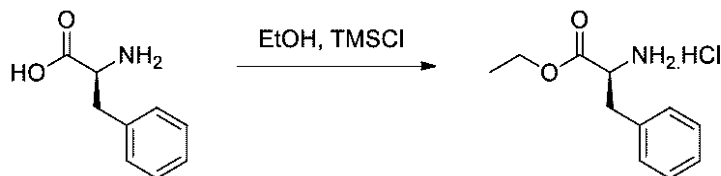
40

【0211】

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

((S) - エチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩の調製。

## 【化 9 2】

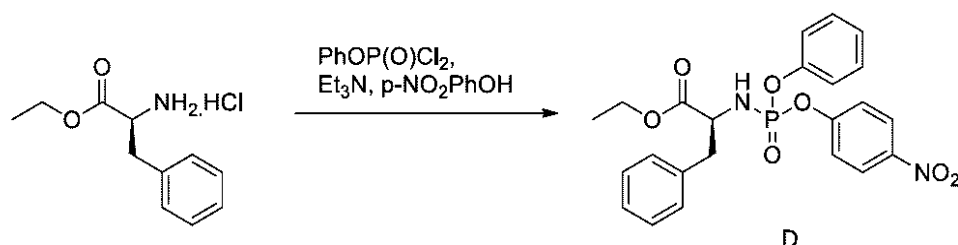


## 【0 2 1 2】

L-フェニルアラニン (5 g、30 mmol) を EtOH (30 mL) 中に溶解させた。TMSCl (6.915 mL、54 mmol) を室温で反応物に加えた。反応容器に還流冷却器を装着し、反応物を 80 °C 浴槽内に配置した。反応物を一晩攪拌した。翌日、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、生成した残留物を Et<sub>2</sub>O 中に溶解させた。生成したスラリーを濾過し、単離した固体を Et<sub>2</sub>O でさらに洗浄した。洗浄した固体を高真空下に配置することによって、例示の (S)-エチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (s, 3H), 7.30 (m, 5H), 4.24 (ABX, J<sub>AX</sub> = 7.8 Hz, J<sub>BX</sub> = 6.2 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.17, 3.05 (ABX, J<sub>AB</sub> = -1.4 Hz, J<sub>BX</sub> = 5.8 Hz, J<sub>AX</sub> = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

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

## 【化 9 3】



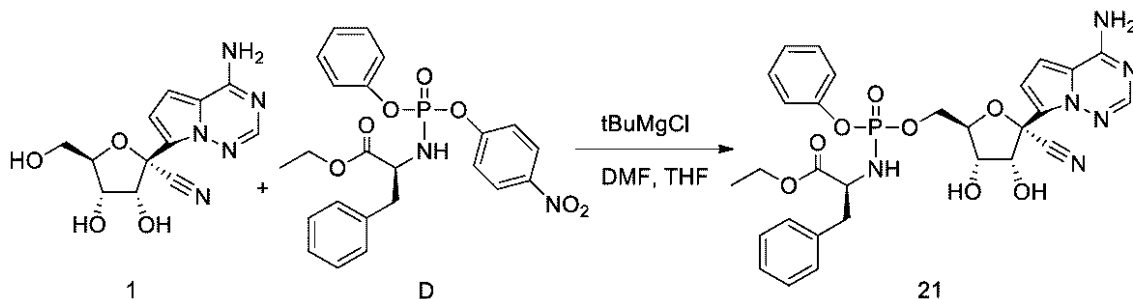
D

## 【0 2 1 3】

(S)-エチル 2-アミノ-3-フェニルプロパノエート塩酸塩 (1.01 g、4.41 mmol) を DCM (50 mL) に溶解させた。この溶液を約 0 °C に冷却し、PhOP(O)Cl<sub>2</sub> (0.656 mL、4.41 mmol) を加え、これに続いて、5 分にわたり Et<sub>3</sub>N (1.62 mL、11.5 mmol) をゆっくりと加えた。冷浴を除去し、反応物を室温に温め、80 分間にわたり攪拌した。p-NO<sub>2</sub>PhOH (0.583 g、4.19 mmol)、これに続いてさらなる Et<sub>3</sub>N (0.3 mL、2.1 mmol) を加えた。反応進行を LC/MS でモニターした。反応完了時に、これを Et<sub>2</sub>O で希釈し、生成した固体を濾過で除去した。濾液を濃縮し、化合物 D をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離した (25 g の乾式ロードカートリッジ、120 g カラム; 溶出液: 100% ヘキサンから、ヘキサン中 55% EtOAc への勾配)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.09-7.25 (m, 10H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.14 (m, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -1.479 (s), -1.719 (s). MS m/z = 471.01 [M+1].

(2S)-エチル 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキ

シテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-3-フェニルプロパノエート(化合物21)の調製  
【化94】



10

## 【0214】

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

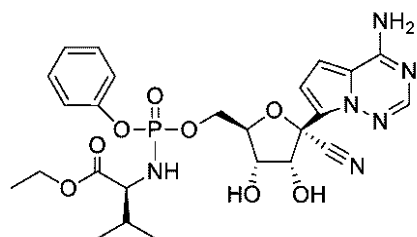
20

(実施例25)

30

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

## 【化95】



40

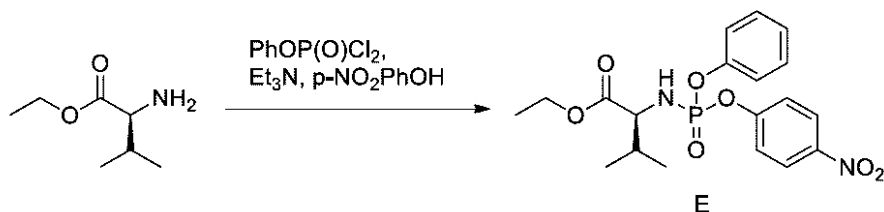
## 【0215】

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

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

50

## 【化 9 6】



## 【0216】

(S)-エチル 2-アミノ-3-メチルブタノエート (0.351 g、1.932 mmol) を DCM (17 mL) に溶解させた。この溶液を氷浴内で冷却し、PhOP(O)Cl<sub>2</sub> (0.287 mL、1.932 mmol) を加え、これに続いて、約 5 分にわたり Et<sub>3</sub>N (1.62 mL、11.4 mmol) をゆっくりと加えた。氷浴を除去し、反応物を室温に温め、1 時間にわたり攪拌した。p-NO<sub>2</sub>PhOH (0.255 g、1.836 mmol) を加え、反応進行を LC/MS でモニターした。反応完了時に、混合物を Et<sub>2</sub>O で希釈し、生成した固体を濾過で除去した。濾液を濃縮し、化合物 E をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離した (12 g 乾式ロードカートリッジ、80 g カラム; 溶出液: 100% ヘキサンから、ヘキサン中 55% EtOAc への勾配)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20–7.27 (m, 3H), 6.60 (四重線, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.11 (m, 3H), 0.79 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0.342 (s), -0.578 (s). MS m/z = 422.9 [M+H].

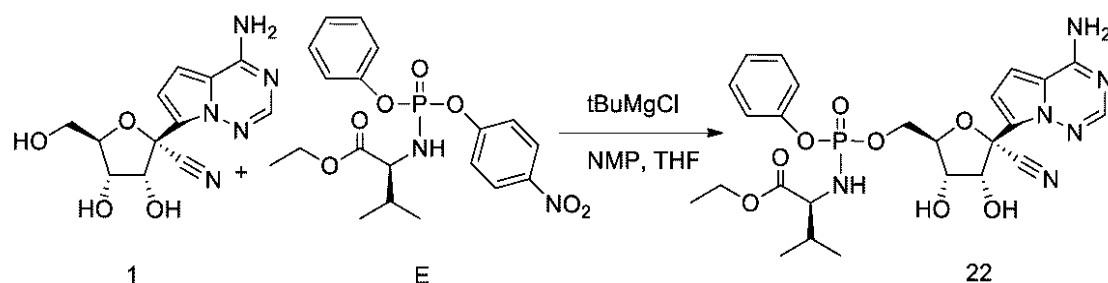
10

20

30

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

## 【化 9 7】



## 【0217】

化合物 1 (0.040 g、0.137 mmol) を NMP (1.5 mL) に溶解させ、次いで THF (0.25 mL) を加えた。この溶液を氷浴内で冷却し、t-BuMgCl (1M/THF、425.7 μL、0.426 mmol) を、激しく攪拌しながら滴下方式で加えた。氷浴を除去し、生成した白色のスラリーを室温で約 15 分攪拌した。化合物 E (0.081 g、0.192 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を、滴下方式で、室温で反応物に加えた。反応進行を LC/MS でモニターした。反応が 50% 変換まで進行した時点で、反応物を氷浴内で冷却し、氷酢酸 (70 μL) でクエンチした。反応物を濃縮し、残留物から逆相 HPLC により化合物 22 を半精製した。半精製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g の乾式ロードカートリッジ、40 g カラム; 溶出液: 100% EtOAc から、EtOAc 中 10% MeOH への勾配) でさらに精製するこ

40

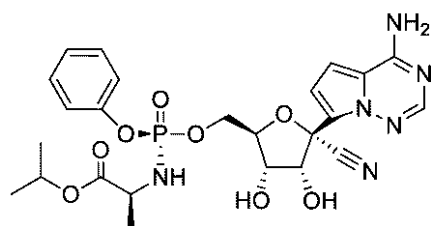
50

とによって、化合物 22 を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.90 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 5.87 (四重線 J = 11.2 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.93–4.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.09–1.16 (m, 3H), 0.70–0.83 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.59 (s), 4.47 (s). MS m/z = 575.02 [M+H]. 10

(実施例 26)

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

【化 98】



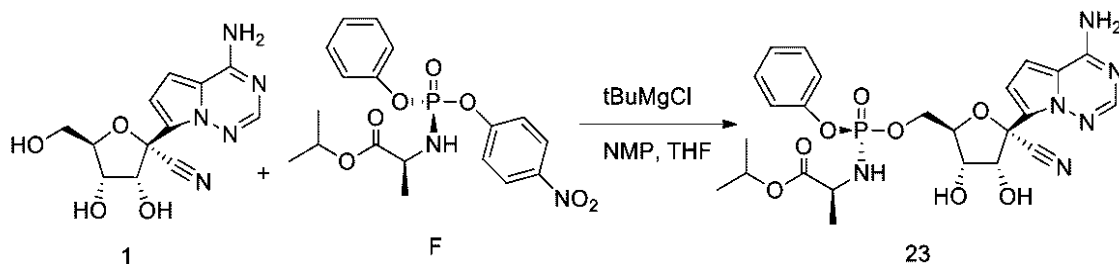
20

【0218】

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

【化 99】

30



【0219】

化合物 1 (60.0 mg、206 μmol) を NMP (0.28 mL) に溶解させた。THF (0.2 mL) を加え、これに続いて tert-ブチルマグネシウムクロリド (テトラヒドロフラン中 1.0 M 溶液、0.309 mL) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。20 分後、化合物 F (Cho, A. ら、J. Med. Chem、2014 年、57 巻、1812~1825 頁に従い調製、81 mg、206 μmol) の THF (0.2 mL) 溶液を加え、生成した混合物を約 50 °C に温めた。3 時間後、反応混合物を室温に冷却し、分取 HPLC (Phenomenex Synergi 4u Hydro-R R80 Å 150×30 mm カラム、5~100% アセトニトリル/水勾配) でそのまま精製することによって、化合物 23 を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 6.91 (d, J = 4.6 40

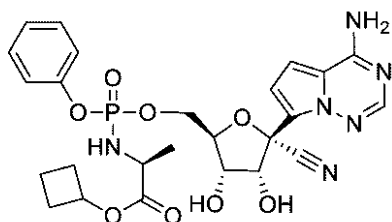
50

Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.92 (七重線,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.18 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.82 (dq,  $J = 9.7, 7.1$  Hz, 2H), 1.27 (dd,  $J = 7.1, 1.0$  Hz, 3H), 1.18 (dd,  $J = 6.3, 4.8$  Hz, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.72 (s). LC/MS:  $t_R = 1.39$  分、MS  $m/z = 561.11$  [ $M+H$ ]; LC装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6  $\mu$  XB-C18 100 Å、50×4.6 mm; 溶媒: 0.1% 酢酸を含む ACN、0.1% 酢酸を含む水; 勾配: 2  $\mu$ l/分での、0分～2.0分、2～100% ACN、2.0分～3.05分、100% ACN、3.05分～3.2分、100%～2% ACN、3.2分～3.5分、2% ACN。HPLC:  $t_R = 2.523$  分; HPLC装置: Agilent 1100 シリーズ; カラム: Gemini 5  $\mu$  C18 110 Å、50×4.6 mm; 溶媒: 0.1% TFAを含む ACN、0.1% TFAを含む水; 勾配: 2 mL/分で、0分～5.0分、2～98% ACN、5.0分～6.0分、98% ACN。

(実施例 27)

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

【化100】

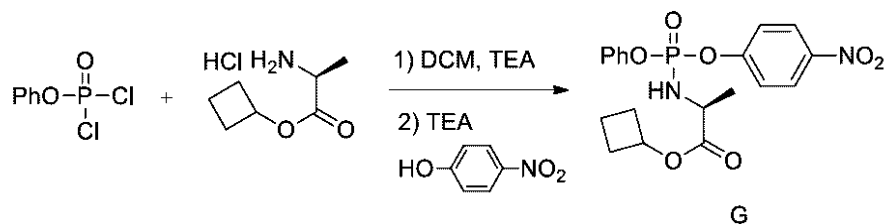


【0220】

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

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

【化101】



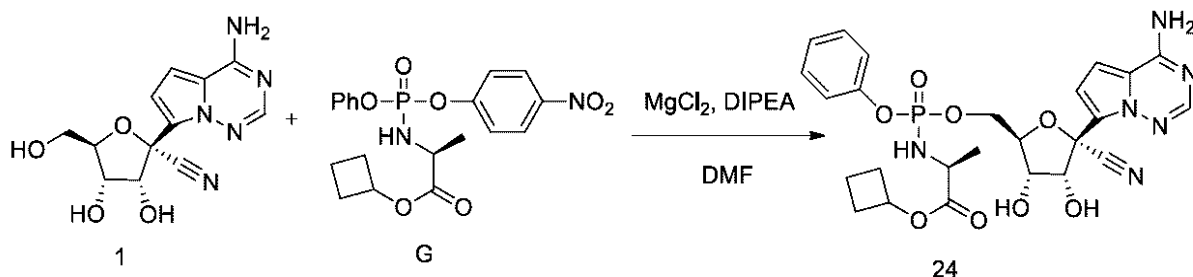
【0221】

ジクロロリン酸フェニル (1.49 mL、10 mmol) を 10 mL の無水 DCM に溶解させ、窒素雰囲気下、氷浴内で攪拌した。L-アラニンイソブチルエステル塩酸塩 (0.9 g、5 mmol) を一度に加えた。次いで、トリエチルアミン (765  $\mu$  L、5.5 mmol) を滴下添加した。反応物を約 1 時間攪拌した。さらなるトリエチルアミン (765  $\mu$  L、5.5 mmol) を滴下添加し、反応物を約 45 分攪拌した。p-ニトロフェ

ノール (1.25 g、9 mmol) を一度に加え、約 30 分撹拌した。トリエチルアミン (765  $\mu$ L、5.5 mmol) を加え、反応混合物を約 2 時間撹拌した。次いで、さらなる p-ニトロフェノール (1.25 g、9 mmol) およびトリエチルアミン (765  $\mu$ L、5.5 mmol) を加え、反応物をさらに約 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。生成した粗生成物を EtOAc で希釈し、5% クエン酸水溶液で 2 回、続いて塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン中 0~20~50% EtOAc) で精製することによって、化合物 G を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.33 – 8.23 (m, 2H), 7.52 – 7.33 (m, 4H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.32 (m, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  -1.36, -1.59. MS m/z = 420.9 [M+H].

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

【化 102】



【0222】

化合物 1 (58 mg、0.2 mmol) を、2 mL の無水 DMF 中で化合物 G (101 mg、0.24 mmol) と混合した。塩化マグネシウム (42 mg、0.44 mmol) を一度に加えた。反応混合物を約 50 °C に加熱した。DIPEA (87  $\mu$ L、0.5 mmol) を加え、反応物を約 50 °C で約 2 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、5% クエン酸水溶液、これに続いて塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (DCM 中 0~2~5% MeOH) で精製することによって、化合物 24 を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.85 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 3H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.30 – 1.16 (m, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  3.70, 3.65. MS m/z = 573.0 [M+H].

(実施例 28)

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

10

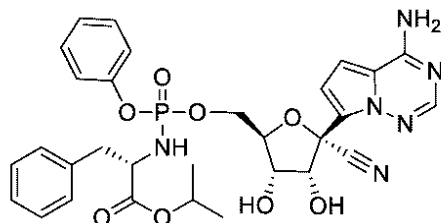
20

30

40

50

## 【化 1 0 3】

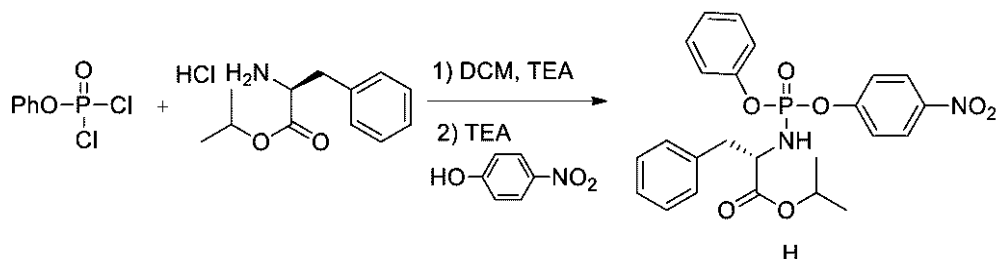


## 【 0 2 2 3】

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

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

## 【化 1 0 4】



## 【 0 2 2 4】

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

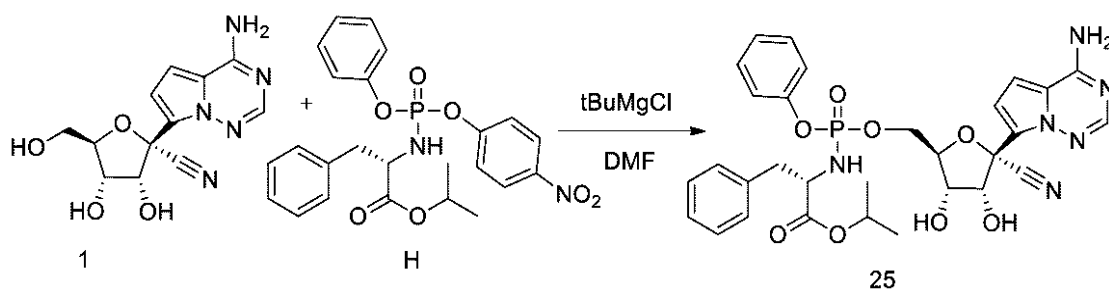
## 【 0 2 2 5】

次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc で希釈し、5% クエン酸水溶液で 2 回、続いて、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (ヘキサン中 0~15% EtOAc) で精製することによって、化合物 H を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.17 (m, 2H), 7.38 – 7.13 (m, 10H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.21 – 1.08 (m, 6H)。

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -2.96, -2.98。MS m/z = 485.0 [M+H]。

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

) - 3 - フェニルプロパノエート (化合物 25) の調製  
【化 105】



10

【0226】

化合物 1 (58 mg、0.2 mmol) および化合物 H (116 mg、0.24 mmol) を混合し、2 mL の無水 DMF を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で撹拌した。THF 中 1 M の  $\text{tBuMgCl}$  (300  $\mu\text{L}$ 、0.3 mmol) を 3 分間にわたり滴下添加し、次いで、反応混合物を約 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、5% クエン酸水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液および次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (DCM 中 0~5% MeOH) で精製することによって、化合物 25 を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.84 (m, 1H), 7.27 – 7.08 (m, 8H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.14 (m, 3H), 1.06 (m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.63, 3.25. MS  $m/z$  = 637.0 [M+H].

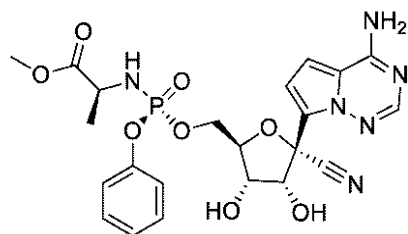
20

(実施例 29)

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

30

【化 106】



40

【0227】

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

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 26 from compound 1 and a phosphoramidite reagent.

Compound 1 (a 4-amino-2-cyano-2-deoxy-β-D-ribofuranose derivative) reacts with a phosphoramidite reagent (2,4,6-trifluorophenyl phosphoramidite) in the presence of  $t\text{-BuMgCl}$  in THF to yield compound 26 (the corresponding phosphite triester).

## 10

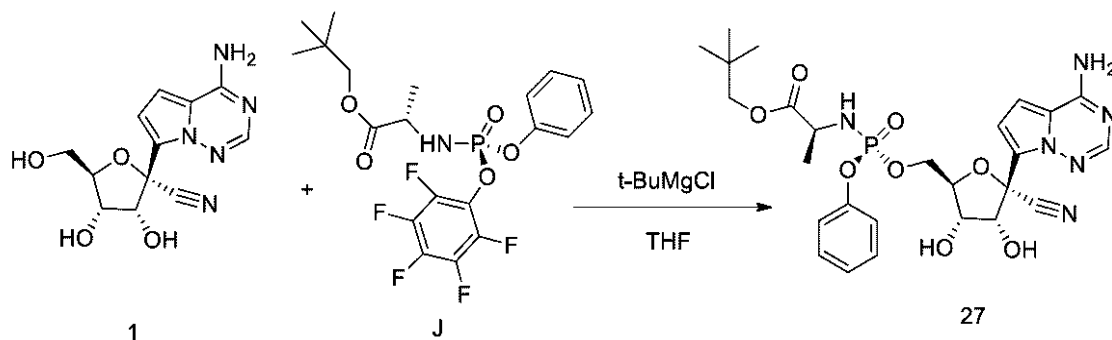
20

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

CC(C)(C)COC(=O)C[C@H](C)NP(=O)(Oc1ccccc1)O[C@H]2C[C@@H](O)[C@H](C#N)[C@H]2c3ccc4nc5c(ncn5C)nc43

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

## 【化109】



10

## 【0230】

化合物1 (100 mg、0.34 mmol) をTHF (2 mL) に溶解させ、氷水浴で冷却した。次いで、1 Mの  $t\text{-BuMgCl}$  (0.52 mL、0.77 mmol) をゆっくりと滴下添加した。生成した混合物を室温で約30分攪拌した。次いで、化合物J (WO 2012 075140 に従い調製、248 mg、0.52 mmol) を約5分にわたり加え、生成した混合物を室温で約24時間攪拌し、EtOAcで希釈し、氷水浴で冷却し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 mL) で処理し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0~20%) および prep-HPLC (水中アセトニトリル 10~80%) で精製することによって、化合物27を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.38 (tdd,  $J = 10.0, 4.9, 2.5$  Hz, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.17 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.91 (dq,  $J = 9.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 1.31 (dd,  $J = 7.2, 1.1$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H). MS  $m/z = 589$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

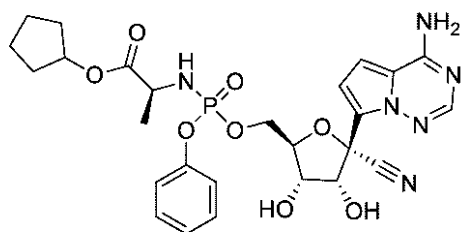
20

30

## (実施例31)

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

## 【化110】

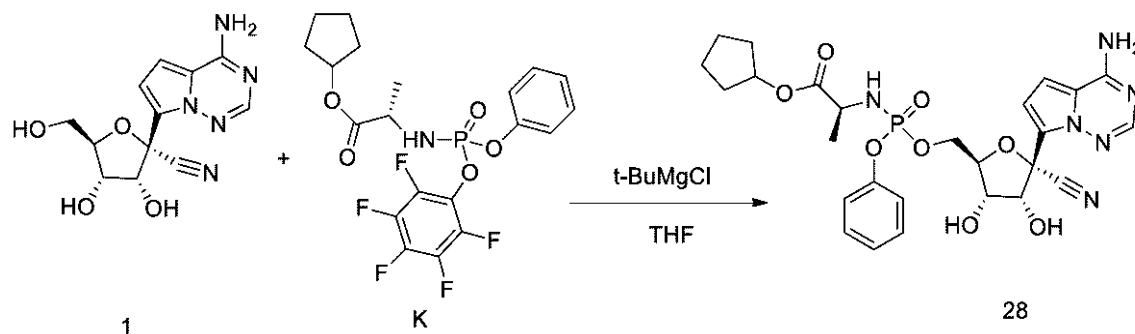


40

## 【0231】

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

## 【化 1 1 1】



10

## 【0 2 3 2】

化合物 1 (100 mg、0.34 mmol) を THF (2 mL) に溶解させ、氷水浴で冷却した。次いで 1 M の  $t\text{-BuMgCl}$  (0.52 mL、0.77 mmol) をゆっくりと滴下添加した。生成した混合物を室温で約 30 分攪拌した。次いで、THF (2 mL) 中の化合物 K (WO 2012075140 に従い調製、247 mg、0.52 mmol) を約 5 分にわたり加え、生成した混合物を室温で約 24 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、氷水浴で冷却し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 mL) で処理し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成した混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 MeOH 0~20%) および prep-HPLC (水中アセトニトリル 10~80%) で精製することによって、実施例 28 を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.14 (tdd,  $J = 7.6, 2.1, 1.1$  Hz, 3H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 4.78 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd,  $J = 10.6, 5.7, 3.6$  Hz, 1H), 4.19 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.78 (dq,  $J = 9.2, 7.1$  Hz, 1H), 1.81 (dtd,  $J = 12.5, 5.9, 2.4$  Hz, 2H), 1.74 – 1.49 (m, 6H), 1.21 (dd,  $J = 7.1, 1.2$  Hz, 3H). MS  $m/z = 587$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

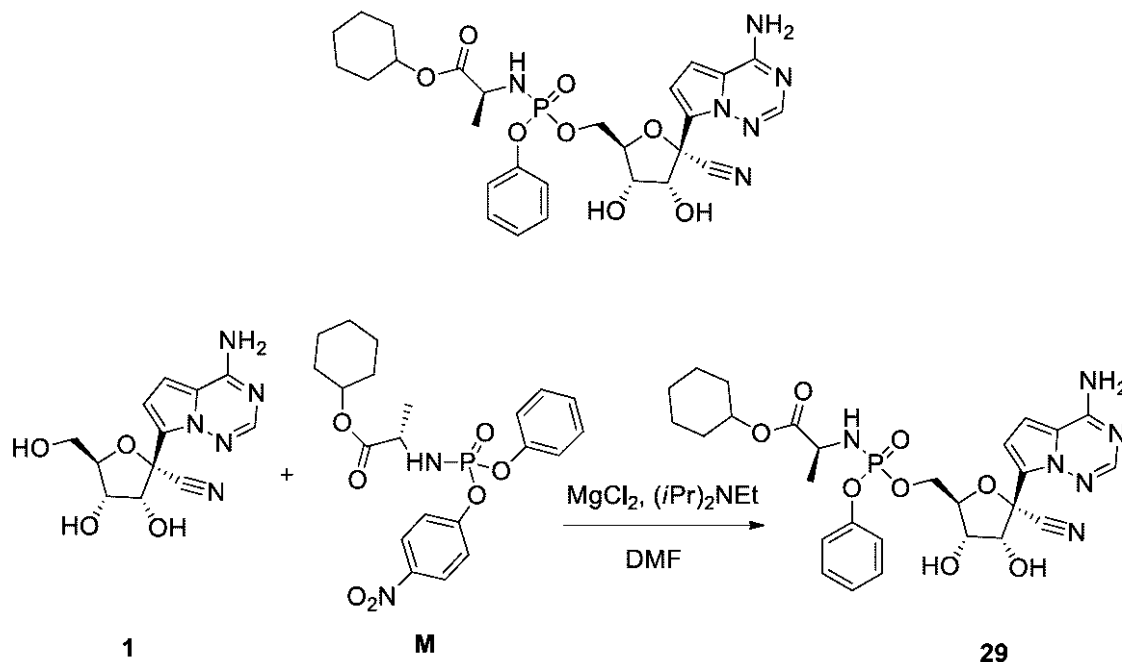
20

30

(実施例 32)

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

## 【化 1 1 2】



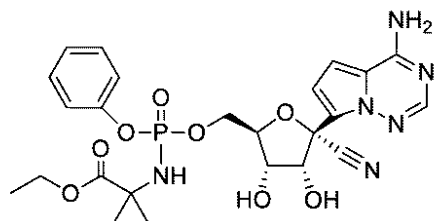
## 【0 2 3 3】

DMF (1 mL) 中の化合物 1 (50 mg、0.343 mmol)、化合物 M (US 20130143835 に従い調製、93 mg、0.209 mmol)、および  $\text{MgCl}_2$  (24.5 mg、0.257 mmol) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (0.075 mL、0.43 mmol) を約 0 °C で約 5 分にわたり滴下添加した。生成した混合物を約 50 °C で約 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水浴で冷却し、1 M クエン酸 (0.5 mL) で処理し、prep-HPLC (水中 ACN 0~70%) でそのまま精製することによって、化合物 29 を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.67 (td,  $J = 8.7, 4.2$  Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd,  $J = 10.8, 5.7, 3.7$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 4H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.46 – 1.24 (m, 5H), 1.24 (s, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.75. MS  $m/z = 601$  ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

## (実施例 33)

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

## 【化 1 1 3】



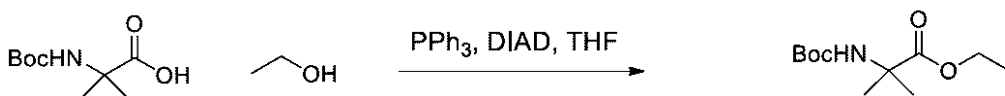
## 【0 2 3 4】

10

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

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

## 【化 1 1 4】



20

## 【0 2 3 5】

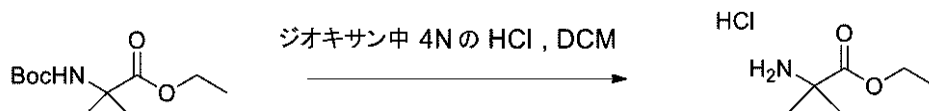
トリフェニルホスフィン(6.18 g、25.00 mmol)をTHF(30 mL)中に溶解させた。次に、DIAD(4.92 mL、25.00 mmol)を入れ、室温で10分攪拌する。2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸(5.08 g、25.00 mmol)をTHF(20 mL)に溶解させ、反応混合物に加え、これに続いて、エタノール(2.19 mL、37.49 mmol)を加える。反応物を室温で約1時間攪拌させる。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を1:1 Et<sub>2</sub>O:ヘキサン(120 mL)中に溶解させた。固体のトリフェニルホスフィンオキシドを濾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

30

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

エチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩の調製

## 【化 1 1 5】



40

## 【0 2 3 6】

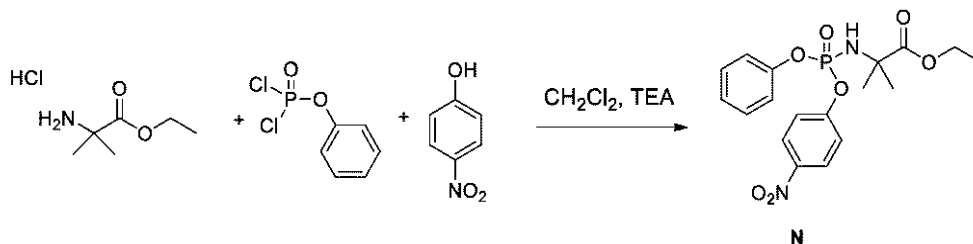
エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパノエート(2.71 g、11.72 mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)中に溶解させ、ジオキサン(25 mmol)中4NのHClにゆっくりと加え、室温で攪拌する。1時間の時点で、TLCにより反応が完了したと判定された。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をEt<sub>2</sub>Oで2回共蒸発させ、次いで高真空下に置くことによって、エチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)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

50

3 H) .

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

【化 1 1 6】



10

【0 2 3 7】

ジクロロリン酸フェニル (0.97 mL、6.50 mmol) およびエチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩 (1.09 g、6.50 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 中に溶解させる。反応混合物を約 0 °C に冷却し、ゆっくりと TEA (1.75 mL、12.45 mmol) を加える。冷浴を除去し、反応混合物を室温で撹拌させる。約 2 時間後、アミノ酸の添加は、 $^{31}\text{P}$  NMR により完了したと判定された。p-ニトロフェノール (0.860 g、6.17 mmol) を入れ、これに続いて、TEA (0.87 g、7.69 mmol) を加える。反応物を室温で撹拌させる。約 2 時間後、反応が完了したと LCMS により判定された。反応物を  $\text{Et}_2\text{O}$  で希釈し、TEA・HCl 塩を濾別した。粗生成物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~50%  $\text{EtOAc}/\text{Hex}$ ) で精製することによって、化合物 N を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.37 – 8.21 (m, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.09 (m, 3H), 6.57 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.99 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -2.87. LC/MS:  $t_R = 1.65$  分、MS  $m/z = 408.97$  [M+1]. ; LC 装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6  $\mu$  XB-C18 100A、50×3.00 mm; 溶媒: 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル、0.1% ギ酸を含む水; 勾配: 1.8 mL/分で、0 分~2.4 分 2~100% ACN、2.4 分~2.80 分 100% ACN、2.8 分~2.85 分 100%~2% ACN、2.85 分~3.0 分 2% ACN。

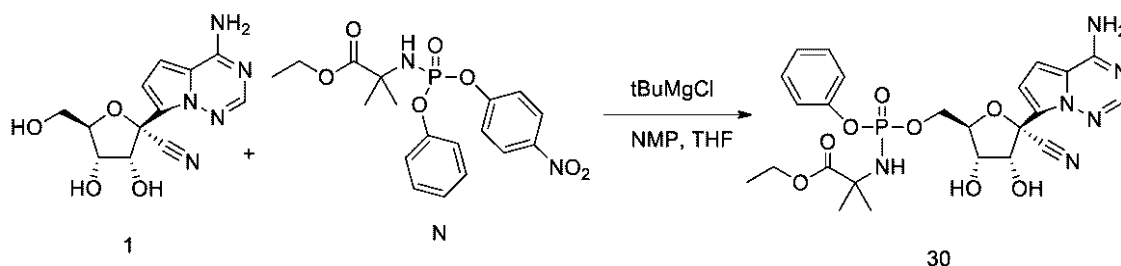
20

30

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

【化 1 1 7】

40



【0 2 3 8】

化合物 1 (66 mg、0.23 mmol) を NMP (2.0 mL) 中に溶解させる。混

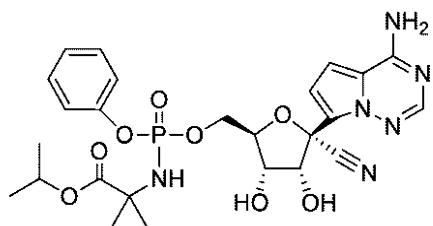
50

合物を約 0℃に冷却し、 $t\text{BuMgCl}$  (THF 中 1.0 M、0.34 mL、0.34 mmol) をゆっくりと加える。反応物を約 0℃で約 30 分撹拌させ、次いで、THF (1.0 mL) 中に溶解させた化合物 N (139 mg、0.34 mmol) の溶液を加える。冷浴を除去し、反応物を約 50℃に予熱した油浴内に配置する。約 2 時間後、反応物を室温に冷却し、酢酸およびメタノールでクエンチした。粗生成物を濃縮し、改質剤なしで、逆相 HPLC で精製することによって、化合物 30 を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.89 (m, 3H), 7.31 (q,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.22 – 7.05 (m, 3H), 6.87 (d,  $J = 4.5$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 11.7$ , 1H), 5.81 (d,  $J = 9.7$ , 1H), 5.35 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.64 (dt,  $J = 9.0$ , 5.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 1.39 – 1.23 (m, 6H), 1.10 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.45, 2.41. LC/MS:  $t_R = 1.03$  分、MS  $m/z = 561.03$  [M+1]; LC 装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6  $\mu$  XB-C18 100 Å、50×3.00 mm; 溶媒: 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル、0.1% ギ酸を含む水; 勾配: 1.8 mL/分で、0 分~2.4 分 2~100% ACN、2.4 分~2.80 分 100% ACN、2.8 分~2.85 分 100%~2% ACN、2.85 分~3.0 分 2% ACN。

#### (実施例 34)

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

#### 【化 118】

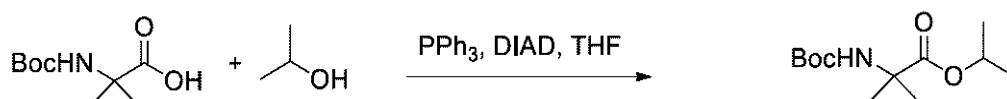


#### 【0239】

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

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

#### 【化 119】

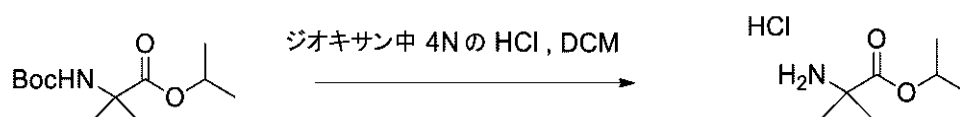


#### 【0240】

トリフェニルホスフィン (6.17 g、25.00 mmol) を THF (30 mL) 中に溶解させる。次に、DIAD (4.92 mL、25.00 mmol) を入れ、室温で約

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

イソプロピル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩の調製  
【化120】

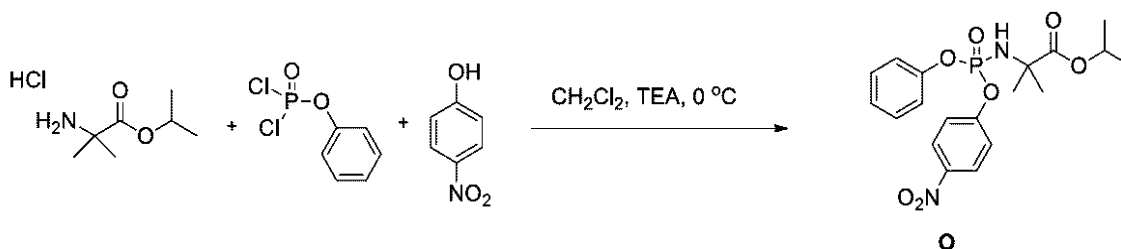


【0241】

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

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

【化121】



【0242】

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

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -2.84. LC/M S: t<sub>R</sub> = 1.73分、MS m/z = 422.92 [M+1]; LC装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetex 2.6μ XB-C18 100Å、50×3.00mm; 溶媒: 0.1%ギ酸を含むアセトニトリル、0.1%ギ酸を含む水; 勾配: 1.8mL/分で、0分~2.4分 2~100%ACN、2.4分~2.80分 100%ACN、2.8分~2.85分 100%~2%ACN、2.85分~3.0分 2%ACN。イソプロピル2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)-2-メチルプロパノエート(化合物31)の調製

10



化合物 1 (6.6 mg、0.23 mmol) を NMP (2.0 mL) 中に溶解させる。混合物を約 0℃ に冷却し、tBuMgCl (THF 中 1.0 M、0.57 mL、0.57 mmol) をゆっくりと加える。反応物を約 0℃ で約 30 分攪拌させ、次いで、THF (1.0 mL) に溶解させた化合物 O (14.3 mg、0.34 mmol) の溶液を加える。冷浴を除去し、反応物を約 50℃ に予熱した油浴内に配置する。約 2 時間後、反応物を室温に冷却し、酢酸およびメタノールでクエンチした。粗生成物を濃縮し、改質剤なしで、逆相 HPLC で精製することによって、化合物 31 を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (m, 3H), 7.30 (td, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 3H), 6.87 (d, J = 4.5, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (d, 6.1 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.81 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.50 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 1H), 1.37 – 1.23 (m, 6H), 1.18 – 1.04 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO) δ 2.47, 2.43. LC/MS: t<sub>R</sub> = 1.08 分、MS m/z = 575.06 [M+1]; LC 装置: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS 装置: Thermo LCQ Fleet; カラム: Kinetic 2.6 μ XB-C18 100 Å、50 × 3.00 mm; 溶媒: 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル、0.1% ギ酸を含む水; 勾配: 1.8 mL/分で、0 分 ~ 2.4 分 2 ~ 100% ACN、2.4 分 ~ 2.80 分 100% ACN、2.8 分 ~ 2.85 分 100% ~ 2% ACN、2.85 分 ~ 3.0 分 2% ACN。

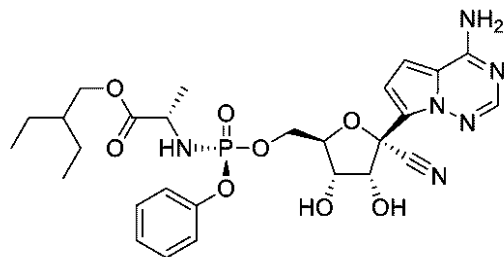
30

40

(S) - 2 - エチルブチル 2 - ( ( (S) - ( ( (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4

ーアミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(32)

【化123】



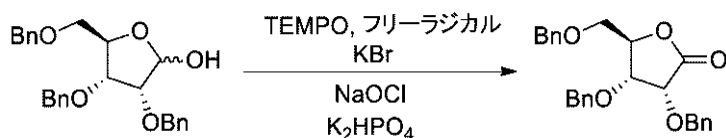
10

【0244】

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

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

【化124】



20

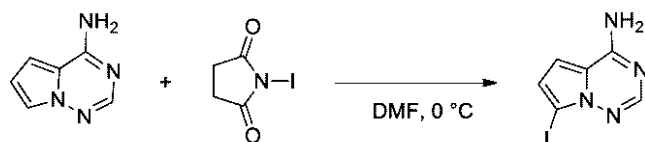
【0245】

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

30

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

【化125】



40

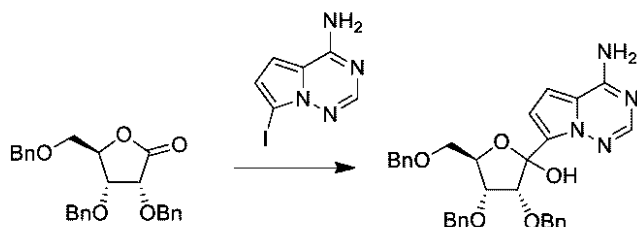
【0246】

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

50

を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155.7, 149.1, 118.8, 118.1, 104.4, 71.9. MS  $m/z$  = 260.97 [M+H].

(4-アミノ-7-ヨードピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン)を介した(3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-((ベンジルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-2-オールの調製  
【化126】

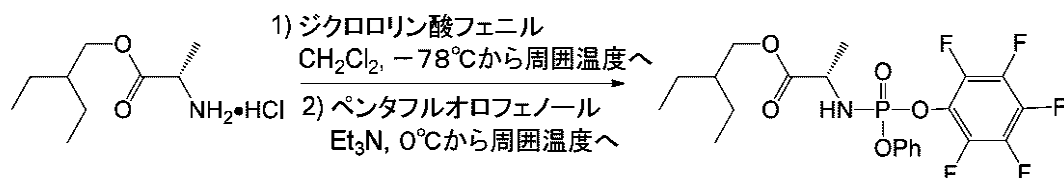


#### 【0247】

窒素雰囲気下、反応器にヨードベース2 (81 g) およびTHF (1.6 L)を入れた。生成した溶液を約5℃に冷却し、TMSCl (68 g)を入れた。次いで、内部温度を約 $\leq 5^\circ\text{C}$ に維持しながら、PhMgCl (345 mL、THF中1.8 M)をゆっくりと入れた。反応混合物を約0℃で30分攪拌し、次いで約 $-15^\circ\text{C}$ に冷却した。内部温度を約 $-12^\circ\text{C}$ より低く維持しながら、iPrMgCl-LiCl (311 mL、THF中1.1 M)をゆっくりと入れた。約 $-15^\circ\text{C}$ で約10分間攪拌後、反応混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ に冷却し、ラクトン1 (130 g)のTHF (400 mL)溶液を入れた。次いで、反応混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ で約1時間攪拌し、AcOH (57 mL)でクエンチした。反応混合物を約0℃に温め、NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5重量%、1300 mL)でpH 7~8に調節した。次いで、反応混合物をEtOAc (1300 mL)で希釈し、有機層および水層を分離した。有機層を1N HCl (1300 mL)、NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (5重量%、1300 mL)、およびブライン (1300 mL)で洗浄し、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮乾固させた。MeOHとEtOAcの混合物からなる勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物を生成した。

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

#### 【化127】



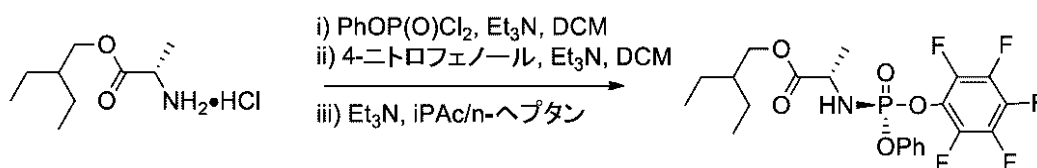
#### 【0248】

L-アラニン2-エチルブチルエステル塩酸塩 (5.0 g、23.84 mmol)を塩化メチレン (40 mL)と合わせ、約 $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、ジクロロリン酸フェニル (3.65 mL、23.84 mmol)を加えた。トリエチルアミン (6.6 mL、47.68 mmol)を約 $-78^\circ\text{C}$ で約60分にわたり加え、生成した混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を約0℃に冷却し、ペンタフルオロフェノール (4.4 g、23.84 mmol)を加えた。トリエチルアミン (3.3 mL、23.84 mmol)を約60分にわたり加えた。混合物を周辺温度で約3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をE

t O A c に溶解させ、炭酸ナトリウム水溶液で数回洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を、E t O A c およびヘキサン（0～30%）の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮することによって、固体として、（2S）-2-エチルブチル2-（（（ペルフルオロフェノキシ）（フェノキシ）ホスホリル）アミノ）プロパノエートを得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） $\delta$  7.41 – 7.32（m, 4H）, 7.30 – 7.17（m, 6H）, 4.24 – 4.16（m, 1H）, 4.13 – 4.03（m, 4H）, 4.01 – 3.89（m, 1H）, 1.59 – 1.42（m, 8H）, 1.40 – 1.31（m, 8H）, 0.88（t, J = 7.5 Hz, 12H）。<sup>31</sup>P NMR（162 MHz, クロロホルム-d） $\delta$  -1.52。<sup>19</sup>F NMR（377 MHz, クロロホルム-d） $\delta$  -153.63, -153.93（m）, -160.05（td, J = 21.9, 3.6 Hz）, -162.65（qd, J = 22.4, 20.5, 4.5 Hz）。MS m/z = 496 [M+H]。

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

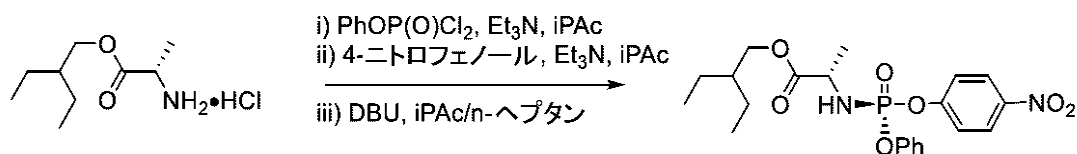
【化128】



L-アラニン-2-エチルブチルエステル塩酸塩（40.10 g、0.191 mol）をジクロロメタン（533 g）に溶解させ、N<sub>2</sub>（g）下、約-15℃で攪拌しながら溶液を冷却した。ジクロロリン酸フェニル（40.32 g、0.191 mol）を加え、これに続いて、トリエチルアミン（41.58 g、0.411 mol）をゆっくりと加え、反応混合物を約-15℃で約1.5時間攪拌した。ペンタフルオロフェノール（35.14 g、0.191 mol）を加え、これに続いて、トリエチルアミン（19.23 g、0.190 mol）を加え、反応混合物を約2時間攪拌した。反応混合物を約0℃に温め、0.5 M HCl（279.19 g）を加えた。混合物を約22℃に温め、有機層を分離し、5% KHCO<sub>3</sub>水溶液（281 g）、次いで水（281 g）で洗浄した。有機層のアリコート（604.30 gの溶液の453.10 g）を約120 mLの容量に濃縮し、酢酸イソプロピル（157 g）を加え、溶液を濃縮乾固した。残留物を酢酸イソプロピル（158 g）に溶解させた。生成した溶液を約120 mLの体積に濃縮し、温度を約45℃に調節した。n-ヘプタン（165 g）を加え、混合物を22℃に、約1時間にわたり冷却した。n-ヘプタン（167 g）を加え、混合物を約0℃に冷却した。トリエチルアミン（2.90 g、0.0287 mol）を加え、混合物を0℃で約17時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をn-ヘプタン（145 g）ですすぎ、固体を真空下、約40℃で約15時間乾燥させることによって、2-エチルブチル（（S）-（ペンタフルオロフェノキシ（penthafluorophenoxy））（フェノキシ）ホスホリル）-L-アラニネートを得た。

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

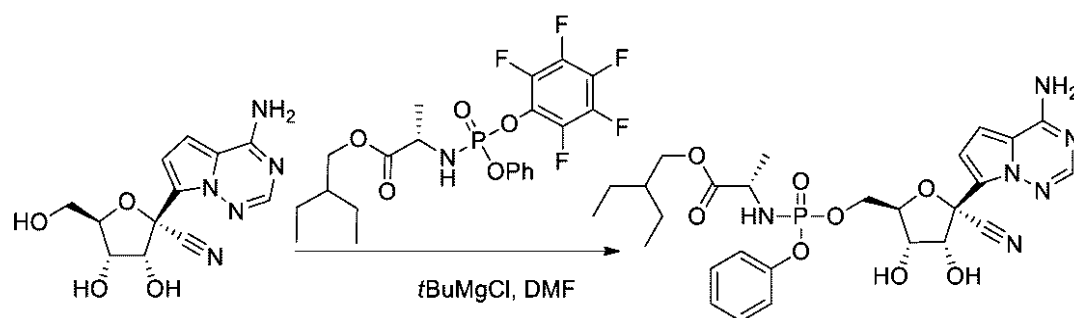
## 【化 1 2 9】



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

表題化合物 (SpとRpの混合物) の調製：

## 【化 1 3 0】



## 【0 2 4 9】

ヌクレオシド (29 mg、0.1 mmol) およびホスホンアミド (60 mg、0.12 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を周辺温度で合わせた。tert-ブチルマグネシウムクロリド (THF中1 M、0.15 mL) をゆっくりと加えた。約1時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液 (5重量%)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液およびブライン飽和溶液で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。メタノールおよびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0~5%) の勾配を使用して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮することによって、生成物を得た。

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

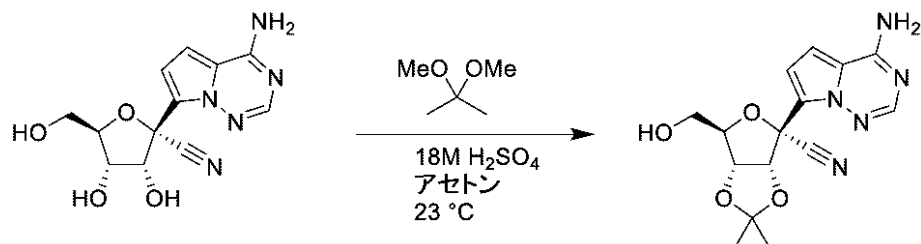
10

20

30

40

## 【化 1 3 1】

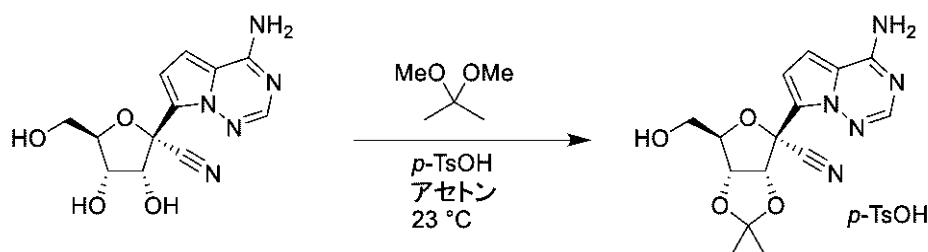


## 【0 2 5 0】

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

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

## 【化 1 3 2】



## 【0 2 5 1】

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

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

10

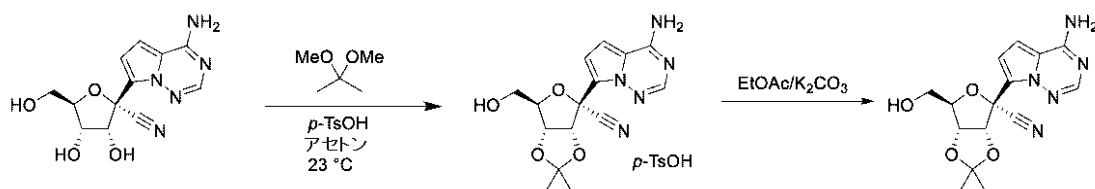
20

30

40

50

フロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-カルボニトリルの調製：  
【化133】

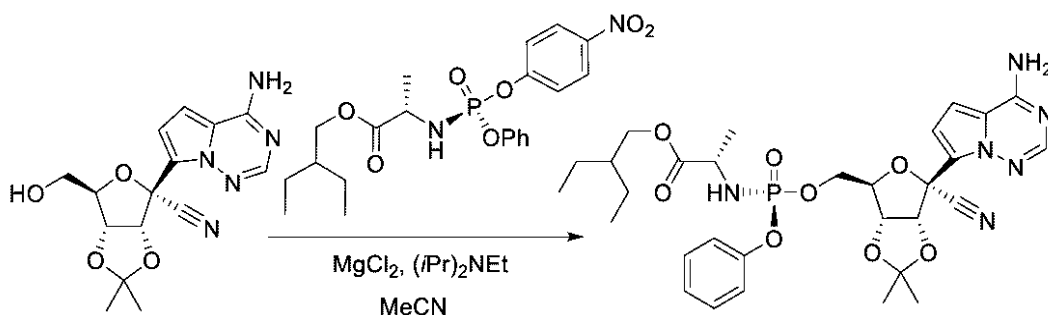


【0252】

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

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

【化134】



【0253】

周辺温度で、アセトニトリル (100mL) を (2S)-2-エチルブチル2-(((4-ニトロフェキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-アミノ)プロパノエート (9.6

10

20

30

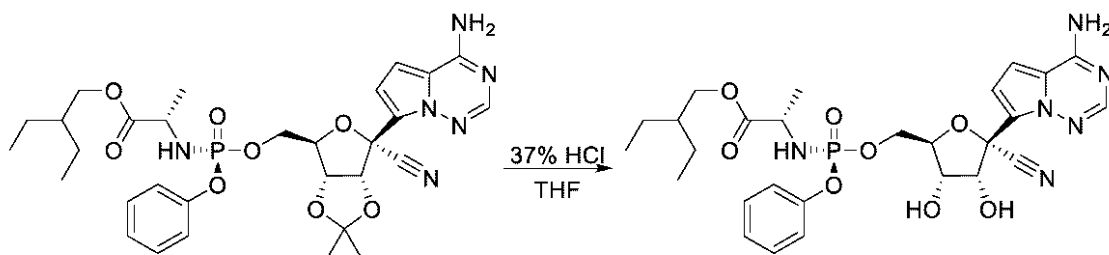
40

50

g、21.31mmol)、基質アルコール(6.6g、0.02mol)、塩化マグネシウム((1.9g、19.91mmol)と合わせた。混合物を約15分攪拌し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.67mL、49.78mmol)を加えた。約4時間後、反応物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、約0℃に冷却し、クエン酸水溶液(5重量%、100mL)と合わせた。有機相をクエン酸水溶液(5重量%、100mL)および塩化アンモニウム飽和水溶液(40mL)、炭酸カリウム水溶液(10重量%、2×100mL)、およびブライン飽和水溶液(100mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、粗生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 5.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.83 (dq, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 – 1.21 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H). MS m/z = 643.21 [M+1]。

(S)-2-エチルブチル2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(化合物32)の調製

【化135】

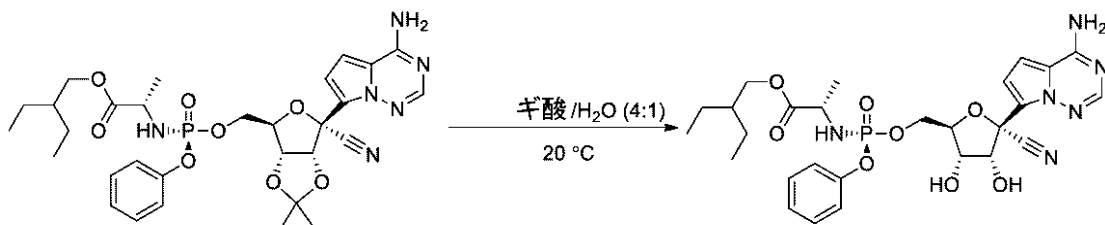


【0254】

粗製のアセトニド(12.85g)をテトラヒドロフラン(50mL)と合わせ、減圧下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(100mL)中に溶解させ、約0℃に冷却し、濃HCl(20mL)をゆっくりと加えた。混合物を周辺温度に温めた。HPLC分析により示されたように開始アセトニドが消費された後、水(100mL)を加え、これに続いて、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(200mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し(100mL)、有機相をブライン飽和水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。メタノールおよび酢酸エチルの勾配(0~20%)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残留物を精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮することによって、生成物を得た。

(S)-2-エチルブチル2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート(化合物32)の調製

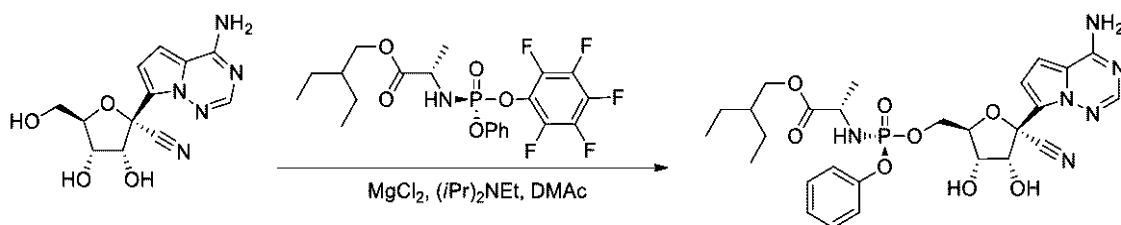
## 【化 1 3 6】



(S) - 2 - エチルブチル 2 - ( ( (S) - ( ( (3 a R, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 6 - シアノ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (30 mg, 0.05 mmol) を含有するバイアルに、80% ギ酸水溶液 (1.5 mL) を加えた。約 20 °C で 18 時間後、完全な変換が HPLC および LC-MS により確認された。MS (m/z) = 603 (M + 1) <sup>+</sup>。

直接カップリングを介した (S) - 2 - エチルブチル 2 - ( ( (S) - ( ( (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (化合物 32) の調製

## 【化 1 3 7】



## 【0 2 5 5】

(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリル (0.5 g, 2 mmol)、(S) - 2 - エチルブチル 2 - ( ( (S) - (4 - ニトロフェノキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエート (0.9 g, 2 mmol)、および MgCl<sub>2</sub> (0.2 g, 2 mmol) の混合物に、N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) を入れた。生成した混合物を、絶え間なく攪拌しながら約 30 °C に温めた。次いで、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を約 6 時間攪拌した。水 (10 mL) を入れ、H<sub>2</sub>O を入れ、これに続いて 2 - Me THF (10 mL) を入れ、有機相と水相を分離した。次いで、水層から 2 - Me THF (10 mL) で抽出し戻した。有機層を合わせ、10 重量% のクエン酸溶液 (10 mL)、これに続いて 10 重量% の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (10 mL)、および H<sub>2</sub>O (10 mL) で洗浄した。少量のブラインを加えて、水洗浄液中の乳濁液を分解してから、層を分離した。有機層を蒸発乾固させることによって、0.65 g の泡状物質を生成した。次いで、iPrOAc (2.6 mL) を加え、混合物を約 40 °C に温めることによって、溶解を達成した。溶液を約 20 °C に冷却し、混合物を約 3 日間攪拌した。固体を濾過で単離し、フィルターケーキを少量の iPrOAc で洗浄した。固体を乾燥させることによって、(S) - 2 - エチルブチル 2 - ( ( (S) - ( ( (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 5 - シアノ - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) アミノ) プロパノエートを生成した。

10

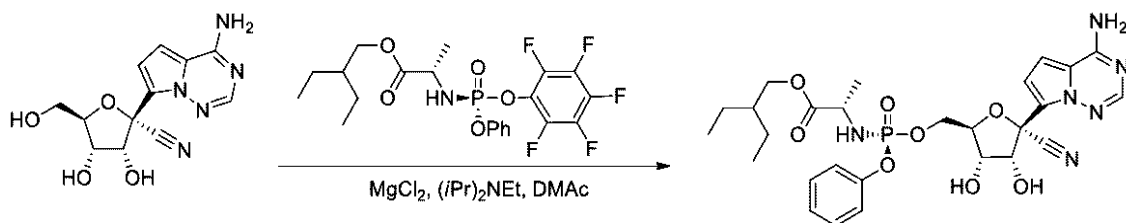
20

30

40

50

## 【化 1 3 8】

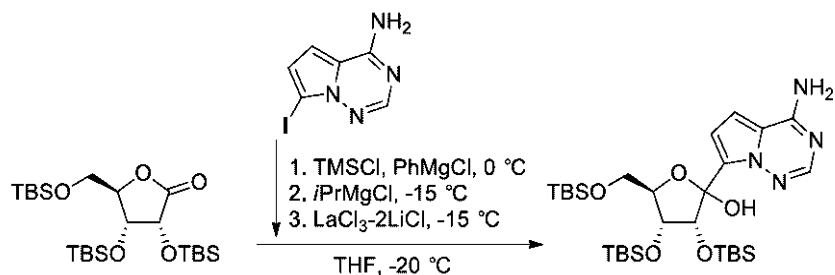


## 【0 2 5 6】

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (0.2 g, 0.7 mmol)、(S)-2-エチルブチル2-((S)-(ペルフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (0.3 g, 0.7 mmol)、および  $\text{MgCl}_2$  (0.1 g, 1 mmol) の混合物に、N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) を入れた。生成した混合物を、絶え間なく攪拌しながら約 30 °C に温めた。次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL, 2 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を 5 時間攪拌した。生成物への変換を、UPLC 分析によって確認した。

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

## 【化 1 3 9】



## 【0 2 5 7】

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

## 【0 2 5 8】

別のフラスコ内で、(3R, 4R, 5R) - 3, 4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (25.0 g, 50.9 mmol, 0.83 当量) の溶液を  $\text{LaCl}_3-2\text{LiCl}$  (THF 中 0.6 M, 85 mL, 50.9 mmol) で調製した。次いで、内部温度を -20 °C より低く維持しながら、溶液をグリニャール溶液に移した。生成した反応混合物を約 -20 °C で約 4 時間攪拌した。

## 【0 2 5 9】

反応物を 1 M  $\text{HCl}$  (140 mL) でクエンチし、混合物を周辺温度に温めた。 $\text{EtOAc}$  (140 mL) を加え、有機相と水相を分離した。水層を  $\text{EtOAc}$  (200 mL

10

20

30

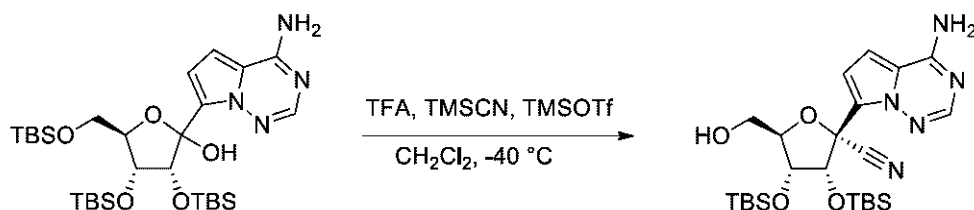
40

50

）で抽出した。合わせた E t O A c 層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液（2 × 2 0 0 m L）、水（2 0 0 m L）、およびブライン（2 0 0 m L）で順次抽出した。有機層を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（3 0 % E t O A c / ヘキサン）で精製することによって、（3 R, 4 R, 5 R）- 2 - （4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル）- 3, 4-ビス（（t e r t - ブチルジメチルシリル）オキシ）- 5 - （（（t e r t - ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-オールを生成した。<sup>1</sup> H N M R （3 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub>）δ 8.15 - 7.88 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 4.8 H z, 0.5 H), 7.02 - 6.92 (m, 0.5 H), 6.65 - 6.57 (m, 1 H), 5.66 - 5.24 (m, 3 H), 4.49 - 3.50 (m, 4 H), 0.97 - 0.78 (26 H), 0.65 (s, 1.5 H), 0.19 - 0.00 (m, 15.5 H), -0.22 (s, 1 H), -0.55 (s, 1 H). M S m / z = 626 (M + H).

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

【化 1 4 0】



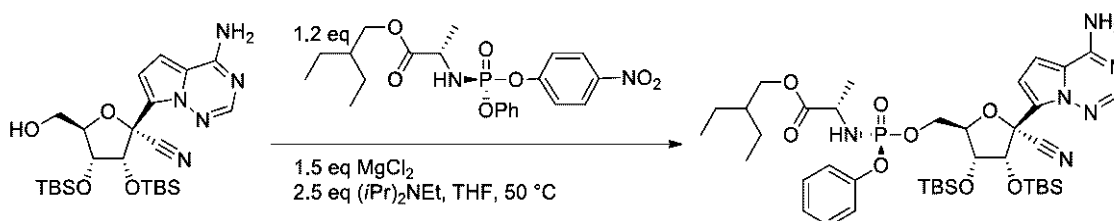
【0 2 6 0】

（3 R, 4 R, 5 R）- 2 - （4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル）- 3, 4-ビス（（t e r t - ブチルジメチルシリル）オキシ）- 5 - （（（t e r t - ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-オール（1.50 g、2.40 mmol）の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>（15 mL）溶液を約 - 4 0 °C に冷却した。温度を - 2 0 °C より低く保ちながら、トリフルオロ酢酸（0.555 mL、7.20 mmol）を加えた。別のフラスコ内で、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（2.60 mL、14.4 mmol）を、5 mL の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>（5 mL）に約 1 5 °C で加え、これに続いてトリメチルシリルシアニド（1.92 mL、14.4 mmol）を加え、溶液を約 - 3 0 °C に冷却した。温度を - 2 5 °C より低く保ちながら、冷却した溶液を（3 R, 4 R, 5 R）- 2 - （4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル）- 3, 4-ビス（（t e r t - ブチルジメチルシリル）オキシ）- 5 - （（（t e r t - ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン-2-オール溶液に加えた。反応混合物を約 - 3 0 °C で 1 5 分攪拌した。反応物をトリエチルアミン（3.34 mL、24.0 mmol）でクエンチし、混合物を約 0 °C に温めた。温度を約 2 0 °C より低く保ちながら、水（50 mL）を加えた。添加が完了したら、混合物を室温で 1 5 分攪拌した。層を分離し、有機層を K O H（20 mL）、水（20 mL）、およびブライン（20 mL）で順次洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー（3 0 % E t O A c / ヘキサン）で精製することによって、ジアステレオマーの 3.8 : 1 混合物として生成物を生成した。混合物を p r e p - H P L C（水中 A C N 0 ~ 9 5 %）でさらに精製することによって、単一ジアステレオマーとして生成物を生成した）。<sup>1</sup> H N M R （4 0 0 M H z, D M S O - d <sub>6</sub>）δ 8.14 - 7.92 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 4.8 H z, 1 H), 6.88 (d, J = 4.4 H z, 1 H), 5.27 (d, J = 4.6 H z, 1 H), 5.10 (dd, J = 7.7, 4.6 H z, 1 H), 4.31 (dd,

$J = 4.7, 1.4 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $4.12$  (ddd,  $J = 5.9, 4.1, 1.4 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $3.80 - 3.69$  (m,  $1\text{H}$ ),  $3.56$  (td,  $J = 7.8, 3.9 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $0.93$  (s,  $9\text{H}$ ),  $0.75$  (s,  $9\text{H}$ ),  $0.11$  (s,  $3\text{H}$ ),  $0.09$  (s,  $3\text{H}$ ),  $-0.15$  (s,  $3\text{H}$ ),  $-0.62$  (s,  $3\text{H}$ ). MS  $m/z = 520$  ( $M+H$ ).

(S)-2-エチルブチル2-(((S)-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-シアノテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの調製  
【化141】

10

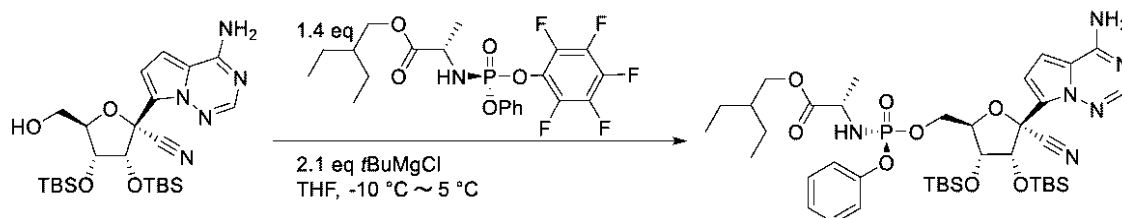


(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (16 mg, 0.03 mmol)、(S)-2-エチルブチル2-(((S)-((4-ニトロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (17 mg, 0.04 mmol)、および  $\text{MgCl}_2$  (4 mg, 0.05 mmol) の混合物に、THF (0.3 mL) を入れた。生成した混合物を、絶え間なく攪拌しながら約  $50^\circ\text{C}$  に温めた。次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.013 mL, 0.08 mmol) を加え、反応混合物を21時間攪拌した。UPLCおよびLC-MS分析によって、生成物への変換を確認した。MS  $m/z = 831$  ( $M+H$ )。

20

【化142】

30



(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (16 mg, 0.03 mmol) の THF (0.3 mL) 溶液を  $-10^\circ\text{C}$  に冷却した。tBuMgCl を滴下添加し (0.07 mL, 0.07 mmol)、これに続いて、(S)-2-エチルブチル2-(((S)-((ペルフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエート (22 mg, 0.04 mmol) の THF (0.15 mL) 溶液を滴下添加した。反応混合物を  $5^\circ\text{C}$  に温め、16時間攪拌した。反応物を MeOH でクエンチし、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製することによって、生成物を生成した。 $^1\text{H NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (s,  $1\text{H}$ ), 7.38 - 7.29 (m,  $2\text{H}$ ), 7.25 - 7.21 (m,  $2\text{H}$ ), 7.21 - 7.13 (m,  $1\text{H}$ ), 7.11

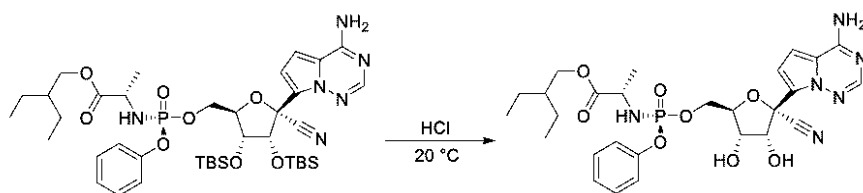
40

50

(d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 5.35 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.24 (dd,  $J = 4.5, 1.7$  Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J = 10.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 1.48 (h,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.39 – 1.28 (m, 7H), 0.96 (s, 9H), 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.13 (s, 3H), -0.56 (s, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.74 (s). MS  $m/z = 831$  (M+H).

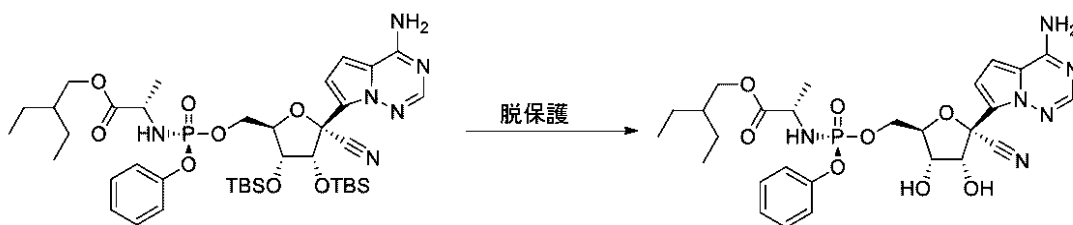
(S)-2-エチルブチル 2-(((S)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの調製

【化143】



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

【化144】



フッ化物または酸中の (S)-2-エチルブチル 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-3, 4-ビス((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-シアノテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの溶液は、(S)-2-エチルブチル 2-(((S)-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートの溶液へと脱保護することができる。代表的なフッ化物として、これらに限定されないが、TBAF、KF、ピリジニウムフッ化水素酸塩、トリエチルアンモニウムフッ化水素酸塩、フッ化水素、塩酸、トルエンスルホン酸、

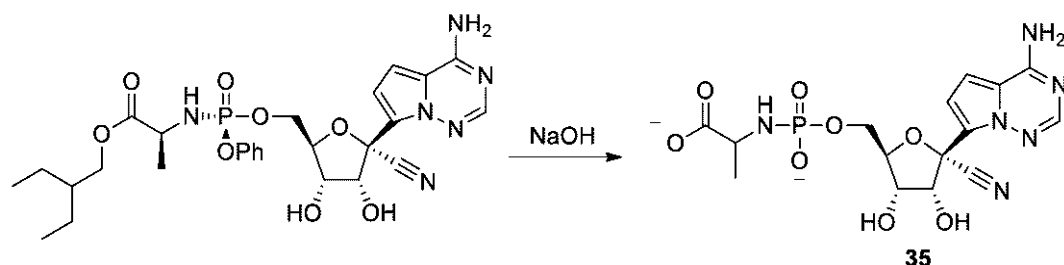
または任意の他の適切なフッ化物供給源が挙げられる。代表的酸として、これらに限定されないが、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 第4版、John Wiley & Sons: New York、2006年に見出されるものが挙げられる。

(実施例 35-a)

(( ( (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) オキシドホスホリル) アラニネート (化合物 35)

【化 145】

10



【0261】

2-エチルブチル ((S) - (( (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4-アミノピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) - 5-シアノ-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) -L-アラニネート (130 mg、0.216 mmol) をアセトニトリル (6 mL) および水 (2 mL) の混合物に溶解した。水酸化ナトリウム水溶液 (2 N、0.5 mL) を rt で 5 分にわたり滴下添加し、反応混合物を攪拌した。2 時間後、生成した混合物を減圧下で濃縮し、水で溶出する C18 カラムでの HPLC で残渣を精製することによって、ビス-ナトリウム塩として所望の生成物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.79 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 1H), 3.75 (qdd, J = 11.6, 4.5, 3.1 Hz, 2H), 3.20 (dq, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.30. LCM S m/z 442.95 [M+H]. HPLC (0.1% TFA 改質剤を有する 2~98% MeCN-H<sub>2</sub>O 勾配を、8.5 分、1.5 mL/min、カラム: Phenomenex Kinetex C18、2.6 μm 100 Å、4.6 × 100 mm) t<sub>R</sub> = 2.694 分。

20

30

B. 抗ウイルス活性

【0262】

40

本発明の別の態様は、ウイルス感染症を阻害する方法であって、このような阻害を必要とする疑いのある試料または対象を本発明の組成物で処置するステップを含む方法に関する。

【0263】

本発明の関連の中で、ウイルスを含有する疑いのある試料は、天然または人工の物質、例えば、生命体；組織または細胞培養物など；生物学的試料、例えば、生物学的物質の試料（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織試料など）など；実験試料；食物、水、または空気の試料；バイオ製品の試料、例えば、細胞抽出物、特に所望の糖タンパク質を合成する組換え型細胞などを含む。典型的には、試料は、ウイルス感染症を誘発する生物、多くの場合腫瘍ウイルスなどの病原生物を含有する疑いがある。試料は、水および

50

有機溶媒\水の混合物を含めた任意の媒体中に含有されていてもよい。試料は、ヒトなどの生命体、および細胞培養物などの人工物質を含む。

#### 【0264】

所望する場合、組成物適用後の本発明の化合物の抗ウイルス活性は、このような活性を検出する直接的および間接的方法を含む、任意の方法により観察することができる。このような活性を決定する定量的、定性的、および半定量的方法がすべて想定される。典型的には、上に記載されているスクリーニング法の1つが適用されるが、任意の他の方法、例えば、生命体の生理学的特性の観察などもまた適切である。

#### 【0265】

本発明の化合物の抗ウイルス活性は、公知である標準的スクリーニングプロトコールを使用して測定することができる。例えば、化合物の抗ウイルス活性は、以下の一般的プロトコールを使用して測定することができる。

#### 【表1-3】

| ウイルス         | 細胞株        | プレート<br>フォーマット | 細胞数   | MOI<br>(pfu/細胞) | インキュベ<br>ーション<br>(日) | 読み取<br>り | 値    |
|--------------|------------|----------------|-------|-----------------|----------------------|----------|------|
| EBOV (Zaire) | Hela       | 384            | 4000  | 0.5             | 2                    | HCS      | EC50 |
| EBOV (Zaire) | HFF-1      |                |       | 2               |                      | HCS      |      |
| EBOV-GFP     | Huh-7      | 96             | 10000 | 0.1             | 4                    | GFP      |      |
| EBOV-GFP     | HMVEC-TERT |                |       |                 |                      | GFP      |      |
| EBOV-LUC     | Huh-7      |                |       |                 |                      | LUC      |      |
| MARV-GFP     | Huh-7      |                |       |                 |                      | GFP      |      |
| NiV          | Hela       |                |       |                 |                      | CPE      |      |
| NiV-GFP      | HMVEC-TERT |                |       |                 |                      | GFP      |      |
| NiV-LUC      | HMVEC-TERT |                |       |                 |                      | LUC      |      |

EBOV : エボラウイルス株 Z a i r e  
 EBOV-GFP : 緑色蛍光タンパク質を発現するエボラリポーターウイルス  
 EBOV-LUC : ルシフェラーゼを発現するエボラリポーターウイルス  
 MARV-GFP : 緑色蛍光タンパク質を発現するマールブルグウイルス  
 NiV : ニパウイルス  
 NiV-GFP : 緑色蛍光タンパク質を発現するニパリポーターウイルス  
 NiV-LUC : ルシフェラーゼを発現するニパリポーターウイルス  
 HCS : ハイコンテンツイメージング (エボラウイルスGP-タンパク質  
 の免疫染色)  
 GFP : 緑色蛍光タンパク質  
 LUC : ルシフェラーゼ  
 CPE セルタイター g l o (CTG) 試薬で測定した細胞変性効果  
 H e l a : H e l a 上皮細胞 (子宮頸癌)  
 H F F - 1 : ヒト包皮線維芽細胞  
 H u h - 7 : 肝細胞  
 H V M E C - T E R T : テロメラゼ触媒タンパク質で不死化したヒト微小血管の内皮細胞

#### (実施例36)

エボラウイルスの抗ウイルス活性および細胞毒性アッセイ

#### 【0266】

エボラウイルス (EBOV)、マールブルグウイルス (MARV) (表2)、およびニパウイルス (NiV) (表3) に対する化合物1および化合物9の抗ウイルス活性を、ルシフェラーゼまたは緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現する完全に複製するリポーター

ウイルスを使用して測定した (Uebelhoeer, L. S., 2014 年, AVR; Hoenen, T., 2013 年, AVR)。エボラウイルス (EBOV)、マールブルグウイルス (MARV) (表 2-a) に対する化合物 1 および化合物 9 のさらなる抗ウイルス活性を、ルシフェラーゼまたは緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現する完全に複製するリポーターウイルスを使用して測定した (Uebelhoeer, L. S., 2014 年, AVR; Hoenen, T., 2013 年, AVR)。すべての実験は、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) において、バイオセーフティーレベル 4 格納容器 (BSL-4) 内で行った。エボラウイルス抗ウイルスアッセイは、テロメラゼ触媒タンパク質 (HMVEC-TERT) で不死化した原発性ヒト微小血管内皮細胞において、および Huh-7 細胞において行った (Shao, R., 2004 年, BBRC)。ニパウイルス抗ウイルス活性を HMVEC-TERT および HeLa 細胞において測定した。

#### 【0267】

抗ウイルスアッセイを 96 ウェルプレート内で行った。8~10 の濃度の化合物を培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種した細胞単層を含有するプレートに 3 つ組みで移した。プレートを BSL-4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0 % および 100 % ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3~4 日間インキュベートした。インキュベーション後、リポーターウイルスに対しては直接蛍光 GFP により、またはルシフェラーゼリポーターウイルスに対してはこれに続くルシフェラーゼ基質の添加後、Envision プレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。ウイルス収率アッセイのため、感染細胞から培地を除去し、一部分を使用して、逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-qPCR) によりウイルス RNA を定量化した。残りの培地を連続希釈し、新鮮な細胞単層を感染させるための希釈培地を使用することによって伝染性ウイルスの量を測定して、セルタイター Glo 試薬 (Promega, Madison, WI) を使用して 50 % 細胞変性効果 (TCID<sub>50</sub>) を引き起こす組織培養物の感染用量を決定した。ウイルス細胞変性効果 (CPE) アッセイのために、セルタイター Glo 試薬を使用して、感染細胞の生存率を測定した。

#### 【0268】

0 % および 100 % 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する EC<sub>50</sub> 値を、ウイルス複製を 50 % 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

(実施例 37)

EBOV-GFP HMVEC-TERT 細胞

#### 【0269】

HMVEC-TERT 細胞を 96 ウェルプレート内で播種した。8~10 の濃度の化合物を培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種した HMVEC-TERT 単層を含有する 96 ウェルプレートに 3 つ組みで移した。プレートを BSL-4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製した EBOV-GFP ウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0 % および 100 % ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3~4 日間インキュベートした。インキュベーション後、リポーターウイルスからの GFP 発現を測定する直接蛍光により、Envision プレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。0 % および 100 % 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対

して計算し、各化合物に対する  $EC_{50}$  値を、ウイルス複製を 50% 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

(実施例 38)

EBOV-GFP Hu h-7 細胞

【0270】

Hu h-7 細胞を 96 ウェルプレート内で播種した。8~10 の濃度の化合物を培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種した Hu h-7 単層を含有する 96 ウェルプレートに 3 つ組みで移した。プレートを BSL-4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製した EBOV-GFP ウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0% および 100% ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3~4 日間インキュベートした。インキュベーション後、リポーターウイルスからの GFP 発現を測定する直接蛍光により、Envis ion プレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。0% および 100% 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する  $EC_{50}$  値を、ウイルス複製を 50% 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

10

(実施例 39)

EBOV-Luc Hu h-7 細胞

【0271】

Hu h-7 細胞を 96 ウェルプレート内に播種した。8~10 の濃度の化合物を、培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種した細胞単層を含有するプレートに 3 つ組みで移した。プレートを BSL-4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製した EBOV-Luc ウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0% および 100% ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3~4 日間インキュベートした。インキュベーション後、これに続くルシフェラーゼ基質の添加後、Envis ion プレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。0% および 100% 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する  $EC_{50}$  値を、ウイルス複製を 50% 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

20

30

(実施例 40)

MARV-GFP Hu h-7 細胞

【0272】

Hu h-7 細胞を 96 ウェルプレート内で播種した。8~10 の濃度の化合物を培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種した Hu h-7 単層を含有する 96 ウェルプレートに 3 つ組みで移した。プレートを BSL-4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製した MARV-GFP ウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0% および 100% ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3~4 日間インキュベートした。インキュベーション後、リポーターウイルスからの GFP 発現を測定する直接蛍光により、Envis ion プレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。0% および 100% 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する  $EC_{50}$  値を、ウイルス複製を 50% 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

40

(実施例 41)

50

エボラH u h - 7 ( R N A )

【 0 2 7 3 】

H u h - 7 細胞を 9 6 ウェルプレートに播種した。8 ~ 1 0 の濃度の化合物を培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、1 0 0 u L / ウェルの各希釈物を、前もって播種した H u h - 7 細胞単層を含有するプレートに 3 つ組みで移した。プレートを B S L - 4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製した E B O V ウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0 % および 1 0 0 % ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3 ~ 4 日間インキュベートした。インキュベーション後、感染細胞から培地を除去し、一部分を使用して、逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応法 ( R T - q P C R ) によりウイルス R N A を定量化した。0 % および 1 0 0 % 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する E C <sub>50</sub> 値を、ウイルス複製を 5 0 % 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰で決定した。

10

( 実施例 4 2 )

エボラH u h - 7 ( 収率 )

【 0 2 7 4 】

H u h - 7 細胞を 9 6 ウェルプレートに播種した。8 ~ 1 0 の濃度の化合物を培地中 3 倍段階希釈の増分で希釈し、1 0 0 u L / ウェルの各希釈物を、前もって播種した H u h - 7 細胞単層を含有するプレートに 3 つ組みで移した。プレートを B S L - 4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製した E B O V ウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0 % および 1 0 0 % ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 3 ~ 4 日間インキュベートした。インキュベーション後、感染細胞から培地を除去し、1 0 倍段階希釈で希釈した。新鮮な細胞単層を感染させるための希釈培地を使用することによって伝染性ウイルスの量を測定して、セルタイター G l o 試薬 ( P r o m e g a 、 M a d i s o n 、 W I ) を使用して 5 0 % 細胞変性効果 ( T C I D <sub>50</sub> ) を引き起こす組織培養物感染用量を決定した。0 % および 1 0 0 % 阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する E C <sub>50</sub> 値を、ウイルス複製を 5 0 % 阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

20

30

( 実施例 4 3 )

エボラH e L a 細胞

【 0 2 7 5 】

選択された化合物の、エボラウイルス ( E B O V ) 株 Z a i r e に対する抗ウイルス活性を測定した ( この測定は、米国陸軍感染症研究所 ( U S A r m y M e d i c a l R e s e a r c h I n s t i t u t e f o r I n f e c t i o n s D i s e a s e ) ( U S A M R I I D ) においてバイオセーフティーレベル 4 格納容器 ( B S L - 4 ) 内で行った ) 。 H e l a 細胞を、5 0 0 0 細胞 / ウェルで 3 8 4 ウェルプレートに播種した。各化合物の抗ウイルス活性を 4 連で測定した。感染の 2 時間前、8 ~ 1 0 の濃度の化合物を、3 倍段階希釈の増分で、H P 3 0 0 デジタルディスペンサーを使用して細胞培養物に直接加えた。プレートを B S L - 4 格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0 % および 1 0 0 % ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の 3 つのウェルおよび未感染細胞の 3 つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で 2 日間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をホルマリン溶液中に固定し、P e r k i n E l m e r O p e r a 共焦点顕微鏡装置を使用した免疫染色およびハイコン

40

50

テントイメージングの後にエボラ糖タンパク質レベルを定量化することによってウイルス複製を測定した。0%および100%阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する $EC_{50}$ 値を、ウイルス複製を50%阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

(実施例44)

エボラマクロファージ培養物

【0276】

選択された化合物の、エボラウイルス (EBOV) 株 Zaire に対する抗ウイルス活性を測定した (この測定は、米国陸軍感染症研究所 (USAMRIID) においてバイオセーフティーレベル4格納容器 (BSL-4) 内で行った)。マクロファージ培養物を新鮮なヒトPBMCから単離し、5 ng/ml の GM-CSF および 50 uM の  $\beta$ -メルカプトエタノールの存在下で分化した。培地を2日ごとに交換し、組織培養物プレートに接着した細胞を、7日後に1×PBS中0.5M EDTAを用いて除去し、200×gで10分間遠心分離により濃縮し、40,000個の細胞/ウェルで384ウェルアッセイプレート内にプレATINGした。各化合物の抗ウイルス活性を4連で測定した。感染の2時間前、8~10の濃度の化合物を、3倍段階希釈の増分で、HP300デジタルディスペンサーを使用して細胞培養物に直接加えた。プレートをBSL-4格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0%および100%ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の3つのウェルおよび未感染細胞の3つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で2日間インキュベートした。インキュベーション後、細胞をホルマリン溶液中に固定し、Perkin Elmer Opera 共焦点顕微鏡装置を使用した免疫染色およびハイコンテントイメージングの後にエボラ糖タンパク質レベルを定量化することによってウイルス複製を測定した。0%および100%阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する $EC_{50}$ 値を、ウイルス複製を50%阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

(実施例45)

ニバーGFP HMVEC-TERT細胞

【0277】

HMVEC-TERT細胞を96ウェルプレート内で播種した。8~10の濃度の化合物を培地中3倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種したHMVEC-TERT単層を含有する96ウェルプレートに3つ組みで移した。プレートをBSL-4格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したNiV-GFPウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0%および100%ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の3つのウェルおよび未感染細胞の3つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で3~4日間インキュベートした。インキュベーション後、リポーターウイルスからのGFP発現を測定する直接蛍光により、Envisionプレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。0%および100%阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対する $EC_{50}$ 値を、ウイルス複製を50%阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

(実施例46)

NiV-Luc HMVEC-TERT

【0278】

HMVEC-TERT細胞を96ウェルプレート内に播種した。8~10の濃度の化合物を、培地中3倍段階希釈の増分で希釈し、100 uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種した細胞単層を含有するプレートに3つ組みで移した。プレートをBSL-4格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したNiV-Lucウイル

スストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0%および100%ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の3つのウェルおよび未感染細胞の3つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で3～4日間インキュベートした。インキュベーション後、これに続くルシフェラーゼ基質の添加後、Envisi onプレートリーダーにおいてウイルス複製を測定した。0%および100%阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対するEC<sub>50</sub>値を、ウイルス複製を50%阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

(実施例47)

N i V H e l a (収率)

10

【0279】

H e l a細胞を96ウェルプレートに播種した。8～10の濃度の化合物を培地中3倍段階希釈の増分で希釈し、100uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種したH e l a細胞単層を含有するプレートに3つ組みで移した。プレートをBSL-4格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したN i vウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0%および100%ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の3つのウェルおよび未感染細胞の3つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で4日間インキュベートした。インキュベーション後、感染細胞から培地を除去し、10倍段階希釈で希釈した。新鮮な細胞単層を感染させるための希釈培地を使用して、伝染性ウイルスの量を測定することによって、セルタイターG10試薬(Promega、Madison、WI)を使用して、50%細胞変性効果(TCID<sub>50</sub>)を引き起こす組織培養物感染用量を決定した。0%および100%阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対するEC<sub>50</sub>値を、ウイルス複製を50%阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

20

(実施例48)

N i v H e l a (RNA)

【0280】

H u h - 7細胞を96ウェルプレートに播種した。8～10の濃度の化合物を培地中3倍段階希釈の増分で希釈し、100uL/ウェルの各希釈物を、前もって播種したH e l a細胞単層を含有するプレートに3つ組みで移した。プレートをBSL-4格納容器に移し、滴定により事前に決定し、細胞培養物培地内で調製したN i vウイルスストックの適当な希釈物を、細胞および連続希釈した化合物を含有する試験プレートに加えた。各プレートは、0%および100%ウイルス阻害対照としてそれぞれ機能する、感染した未処置の細胞の3つのウェルおよび未感染細胞の3つのウェルを含んだ。感染後、試験プレートを組織培養物インキュベーター内で3～4日間インキュベートした。インキュベーション後、感染細胞から培地を除去し、一部分を使用して、逆転写定量的ポリメラーゼ連鎖反応法(RT-qPCR)によりウイルスRNAを定量化した。0%および100%阻害対照と比較して、パーセンテージ阻害を各試験濃度に対して計算し、各化合物に対するEC<sub>50</sub>値を、ウイルス複製を50%阻害した化合物の有効濃度として非直線回帰により決定した。

30

40

表2：エボラおよびマールブルグウイルスの抗ウイルスアッセイ

【表 2】

|                                     | EC <sub>50</sub> (nM) |       |              |              |       |      |                              |          |
|-------------------------------------|-----------------------|-------|--------------|--------------|-------|------|------------------------------|----------|
| アッセイ                                | リポーターウイルス             |       |              |              | RNA   | 収率   | 抗原発現<br>(ハイコンテンツイメージジ<br>ング) |          |
| ウイルス                                | EBOV-GFP              |       | EVOV-<br>Luc | MARV-<br>GFP | エボラ   |      |                              |          |
| 細胞株                                 | HMVEC-<br>TERT        | Huh-7 | Huh-7        | Huh-7        | Huh-7 |      | Hela                         | マクロファージ  |
| 化合物 1                               | 771                   | 1492  | 3126         | 1726         | ND    | ND   | >20,000                      | >20,000  |
| 化合物 9                               | 121                   | 90    | ND           | ND           | 1     | 1029 | 290                          | 501      |
| 化合物 9 の(R)-ジ<br>アステレオマー             | 62                    | 70    | ND           | ND           | ND    | ND   |                              |          |
| 化合物 9 の(S)-ジ<br>アステレオマー<br>(化合物 32) | 40                    | 81    | ND           | ND           | ND    | ND   |                              |          |
| 化合物 10                              |                       |       |              |              |       |      |                              |          |
| 化合物 15                              | 630                   | 271   | ND           | ND           | ND    | ND   |                              |          |
| 化合物 21                              | 905                   |       |              |              |       |      |                              | 270      |
| 化合物 22                              | ND                    | ND    | ND           | ND           | ND    | ND   |                              |          |
| 化合物 23                              | 458                   |       |              |              |       |      | 1650                         | 243, 350 |
| 化合物 24                              |                       |       |              |              |       |      |                              |          |
| 化合物 25                              |                       |       |              |              |       |      |                              |          |
| 化合物 26                              | 283                   |       |              |              |       |      | 970, 1180                    | 1180     |
| 化合物 27                              | 82                    |       |              |              |       |      | 182                          |          |
| 化合物 28                              | 102                   |       |              |              |       |      | 975                          | 120      |
| 化合物 29                              |                       |       |              |              |       |      |                              |          |
| 化合物 30                              |                       |       |              |              |       |      |                              |          |
| 化合物 31                              | 11061                 |       |              |              |       |      | >20,000                      | 1230     |

10

20

30

EBOV-GFP: GFPレポーター遺伝子を発現するエボラウイルス

EBOV-Luc: ルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するエボラウイルス

MARV-GFP: GFPレポーター遺伝子を発現するマールブルグウイルス

エボラ: エボラウイルス株 2014

表 2-a: エボラおよびマールブルグウイルスの抗ウイルスアッセイ

【表 2 a】

|                                     | EC <sub>50</sub> (nM) |       |              |              |       |      |                              |               |
|-------------------------------------|-----------------------|-------|--------------|--------------|-------|------|------------------------------|---------------|
| アッセイ                                | リポーターウイルス             |       |              |              | RNA   | 収率   | 抗原発現<br>(ハイコンテンツイメージジ<br>ング) |               |
| ウイルス                                | EBOV-GFP              |       | EVOV-<br>Luc | MARV-<br>GFP | エボラ   |      |                              |               |
| 細胞株                                 | HMVEC-<br>TERT        | Huh-7 | Huh-7        | Huh-7        | Huh-7 |      | Hela                         | マクロファ<br>ージ   |
| 化合物 1                               | 771                   | 1492  | 3126         | 1726         | ND    | ND   | >20,000                      | >20,000       |
| 化合物 9                               | 121                   | 90    | ND           | ND           | 1     | 1029 | 290, 270                     | 501, 70       |
| 化合物 9 の(R)-ジ<br>アステレオマー             | 62                    | 70    | ND           | ND           | ND    | ND   | 210                          | 112           |
| 化合物 9 の(S)-ジ<br>アステレオマー<br>(化合物 32) | 40                    | 81    | ND           | ND           | ND    | ND   | 100                          | 87            |
| 化合物 10                              |                       |       |              |              |       |      | 3200                         |               |
| 化合物 15                              | 630                   | 271   | ND           | ND           | ND    | ND   | 520                          | 501           |
| 化合物 21                              | 905, 473              |       |              |              |       |      |                              | 270           |
| 化合物 22                              | ND                    | ND    | ND           | ND           | ND    | ND   | 11570                        |               |
| 化合物 23                              | 458                   |       |              |              |       |      | 1650, 1845                   | 243, 350, 297 |
| 化合物 24                              |                       |       |              |              |       |      | 785                          |               |
| 化合物 25                              |                       |       |              |              |       |      | 6720                         |               |
| 化合物 26                              | 283                   |       |              |              |       |      | 970, 1180,<br>1103           | 1180, 1290    |
| 化合物 27                              | 82                    |       |              |              |       |      | 182                          |               |
| 化合物 28                              | 102                   |       |              |              |       |      | 975, 682                     | 120           |
| 化合物 29                              |                       |       |              |              |       |      | 275                          |               |
| 化合物 30                              | 11061                 |       |              |              |       |      | >20000                       | 1230          |
| 化合物 31                              |                       |       |              |              |       |      | >20,000,<br>>10000           |               |

10

20

30

EBOV-GFP: GFPレポーター遺伝子を発現するエボラウイルス

EBOV-Luc: ルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するエボラウイルス

MARV-GFP: GFPレポーター遺伝子を発現するマールブルグウイルス

エボラ: エボラウイルス株 2014

表 3: ニパおよびヘンドラウイルスの抗ウイルスアッセイ

【表 3】

|       | EC <sub>50</sub> (nM) |         |      |      |
|-------|-----------------------|---------|------|------|
| アッセイ  | リポーターウイルス             |         | CPE  | 収率   |
| ウイルス  | NiV GFP               | NiV Luc | NiV  |      |
| 細胞株   | HMVEC-TERT            |         | Hela |      |
| 化合物 1 | 13420                 | 3500    | 1484 | 1000 |
| 化合物 9 | 60                    | 30      | ND   | ND   |

40

50

N i V G F P : G F Pレポーター遺伝子を発現するニパウイルス

N i V - L u c : ルシフェラーゼレポーター遺伝子を発現するニパウイルス

N i V : ニパウイルス

【0281】

本明細書で上記に引用されたすべての公報、特許、および特許文献は、個々に参照により援用されているかのように、本明細書で参照により援用されている。

【0282】

本発明は、様々な特定のおよび好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかし、当業者であれば、趣旨および本発明の範囲内にとどまりながら、多くの変形形態および修正がなされることを理解している。

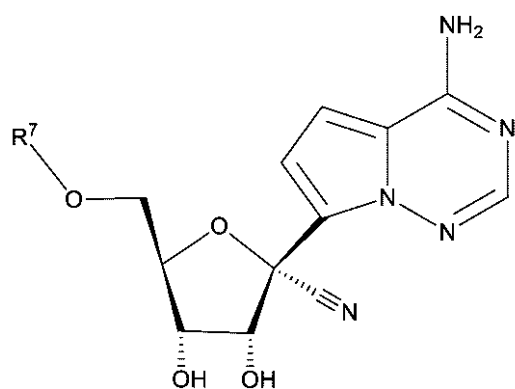
10

本発明の一つの実施形態において、以下の項目が提供される。

(項目1)

フィロウイルス科 (F i l o v i r i d a e) 感染症の処置を必要とするヒトにおいてフィロウイルス科感染症を処置する方法であって、治療有効量の式 I V の化合物：

【化146】



20

式 IV

(式中、

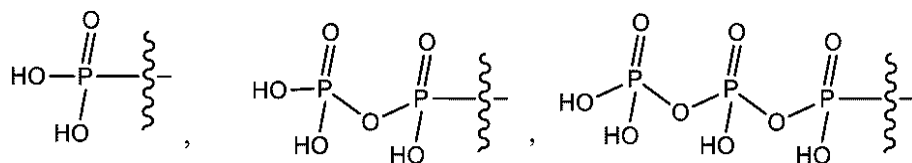
30

R<sup>7</sup> は、

a) H、-C(=O)R<sup>11</sup>、-C(=O)OR<sup>11</sup>、-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、  
-C(=O)SR<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-S(O)(OR<sup>11</sup>)  
)、-S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>11</sup>)、または-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、

b)

【化147】



40

c)

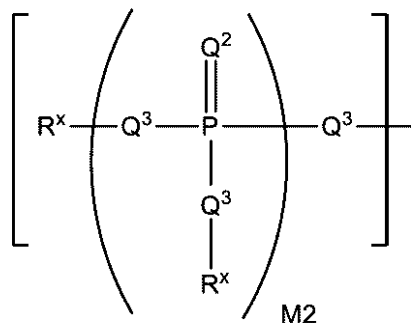


(=Q<sup>1</sup>)R、-OC(=Q<sup>2</sup>)OR、-OC(=Q<sup>2</sup>)(N(R)<sub>2</sub>)、-SC(=Q<sup>2</sup>)R、-SC(=Q<sup>2</sup>)OR、-SC(=Q<sup>2</sup>)(N(R)<sub>2</sub>)、-N(R)C(=Q<sup>2</sup>)R、-N(R)C(=Q<sup>2</sup>)OR、-N(R)C(=Q<sup>2</sup>)N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-OR、またはZ<sup>3</sup>の群から選択されるか、または一緒になった場合、同じ炭素原子上の2つのR<sup>y</sup>は、3～7個の炭素原子の炭素環を形成し、

各Q<sup>2</sup>は、独立して、O、S、NR、<sup>+</sup>N(O)(R)、N(OR)、<sup>+</sup>N(O)(OR)、もしくはN-NR<sub>2</sub>であるか、または

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、式Iaの基：

【化151】



式 Ia

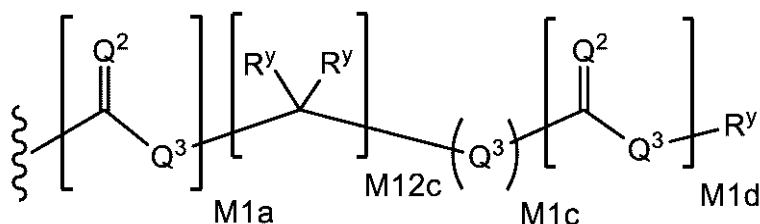
であり、

各Q<sup>3</sup>は、独立して、結合、O、CR<sub>2</sub>、NR、<sup>+</sup>N(O)(R)、N(OR)、<sup>+</sup>N(O)(OR)、N-NR<sub>2</sub>、S、S-S、S(O)、またはS(O)<sub>2</sub>の群から選択され、

M2は、0、1または2の群から選択される整数であり、

各R<sup>x</sup>は、独立して、R<sup>y</sup>または式：

【化152】



であり、

各M1a、M1c、およびM1dは、0または1の群から独立して選択される整数であり、

M12cは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12の群から選択される整数であり、

Z<sup>3</sup>は、Z<sup>4</sup>またはZ<sup>5</sup>であり、

Z<sup>4</sup>は、R、-C(Q<sup>2</sup>)R<sup>y</sup>、-C(Q<sup>2</sup>)Z<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>、または-SO<sub>2</sub>Z<sup>5</sup>であり、

Z<sup>5</sup>は、炭素環または複素環であり、Z<sup>5</sup>は、独立して、0～3つのR<sup>y</sup>基で置換されている)

からなる群から選択され、

各R<sup>11</sup>もしくはR<sup>12</sup>は、独立して、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>)アルキニル、(C<sub>4</sub>～C<sub>8</sub>)カルボシクリルアルキル、(C

10

20

30

40

50

$C_6 \sim C_{20}$ ) 任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、 $-C(=O)(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $-S(O)_n(C_1 \sim C_8)$  アルキルもしくは $(C_6 \sim C_{20})$  アリール $(C_1 \sim C_8)$  アルキルであるか、または $R^{11}$  および $R^{12}$  は、これら両方が結合している窒素と一緒に、3～7員の複素環を形成し、前記複素環の任意の1個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていることができ、

各 $R^a$ は、独立して、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$  アリール $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_4 \sim C_8)$  カルボシクリルアルキル、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(OR)$ 、 $-S(O)_2(OR)$ 、または $-SO_2NR_2$ の群から選択され、

各 $R$ は、独立して、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$  置換アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$  置換アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルキニル、 $(C_2 \sim C_8)$  置換アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$  アリール、 $(C_6 \sim C_{20})$  置換アリール、 $(C_2 \sim C_{20})$  ヘテロシクリル、 $(C_2 \sim C_{20})$  置換ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{20})$  アリール $(C_1 \sim C_8)$  アルキルまたは置換 $(C_6 \sim C_{20})$  アリール $(C_1 \sim C_8)$  アルキルの群から選択され、

各 $n$ は、0、1、または2の群から独立して選択される整数であり、

各 $R^{11}$ または $R^{12}$ の各 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_8)$  アルキニルまたは $(C_6 \sim C_{20})$  アリール $(C_1 \sim C_8)$  アルキルは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $N(R^a)_2$ または $OR^a$ の群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択で置換されており、前記各 $(C_1 \sim C_8)$  アルキルの非末端炭素原子の1個または複数は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^a-$ で任意選択で置き換えられていてもよい)

またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはエステルを投与することを含む、方法。

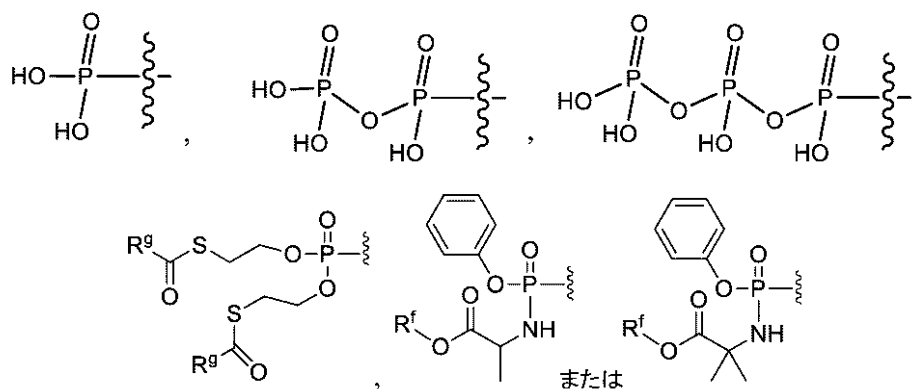
(項目2)

$R^7$ が $H$ である、項目1に記載の方法。

(項目3)

$R^7$ が、

【化153】



(式中、

$R^f$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、ベンジル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、および $-CH_2-C_3 \sim C_6$  シクロアルキルの群から選択され、

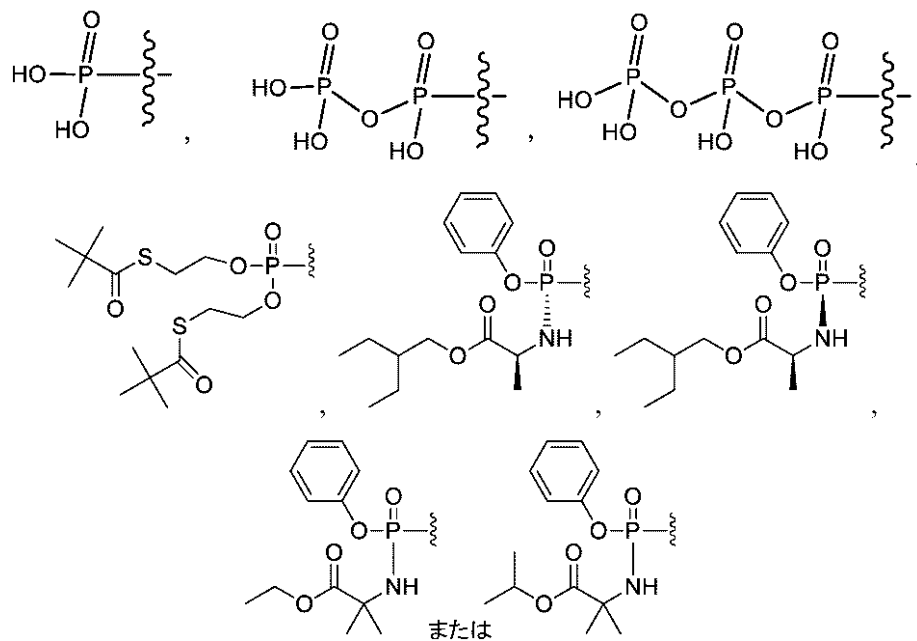
$R^g$ は、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $-O-C_1 \sim C_8$  アルキル、ベンジル、 $-O$ -ベンジル、 $-CH_2-C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、および $CF_3$ の群から選択される)

である、項目1に記載の方法。

(項目 4)

R<sup>7</sup> が、

【化 1 5 4】



10

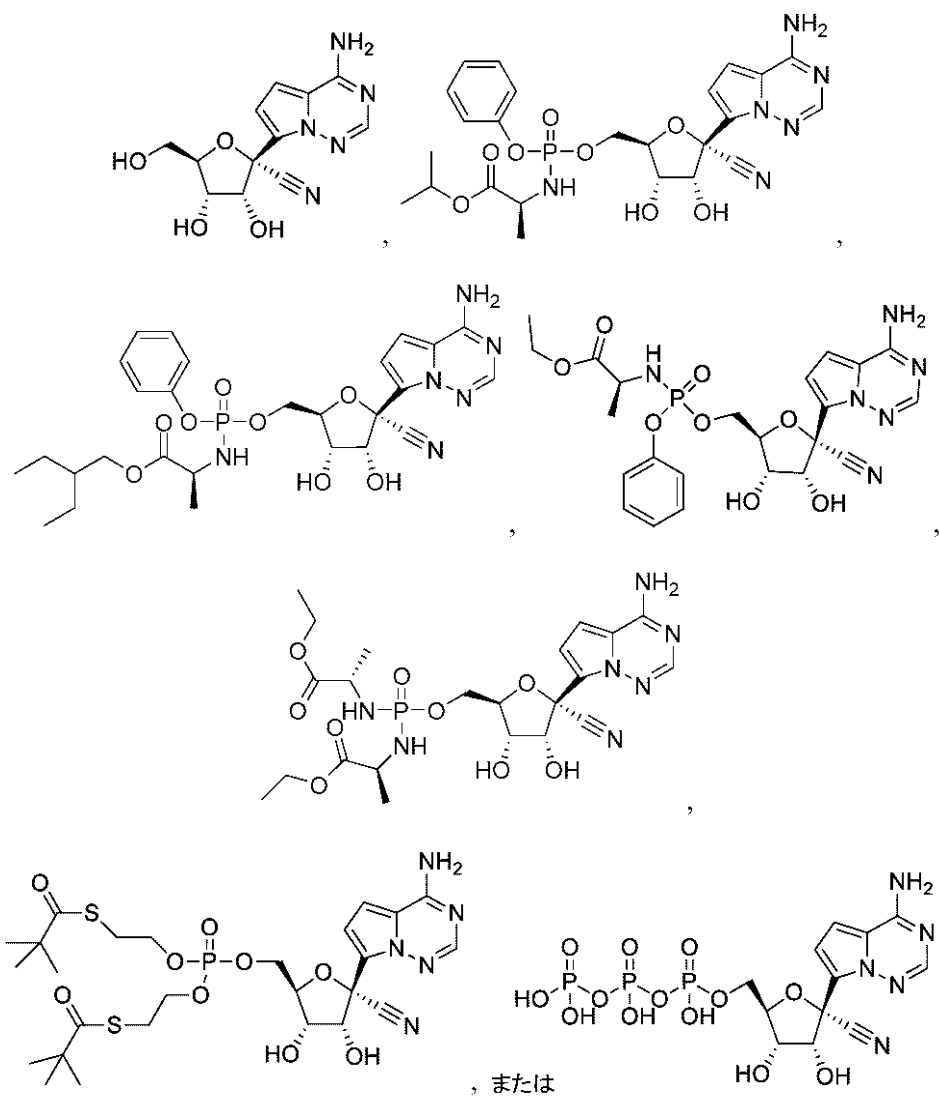
20

である、項目 1 または 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 5)

前記式 I V の化合物が、

【化 1 5 5】

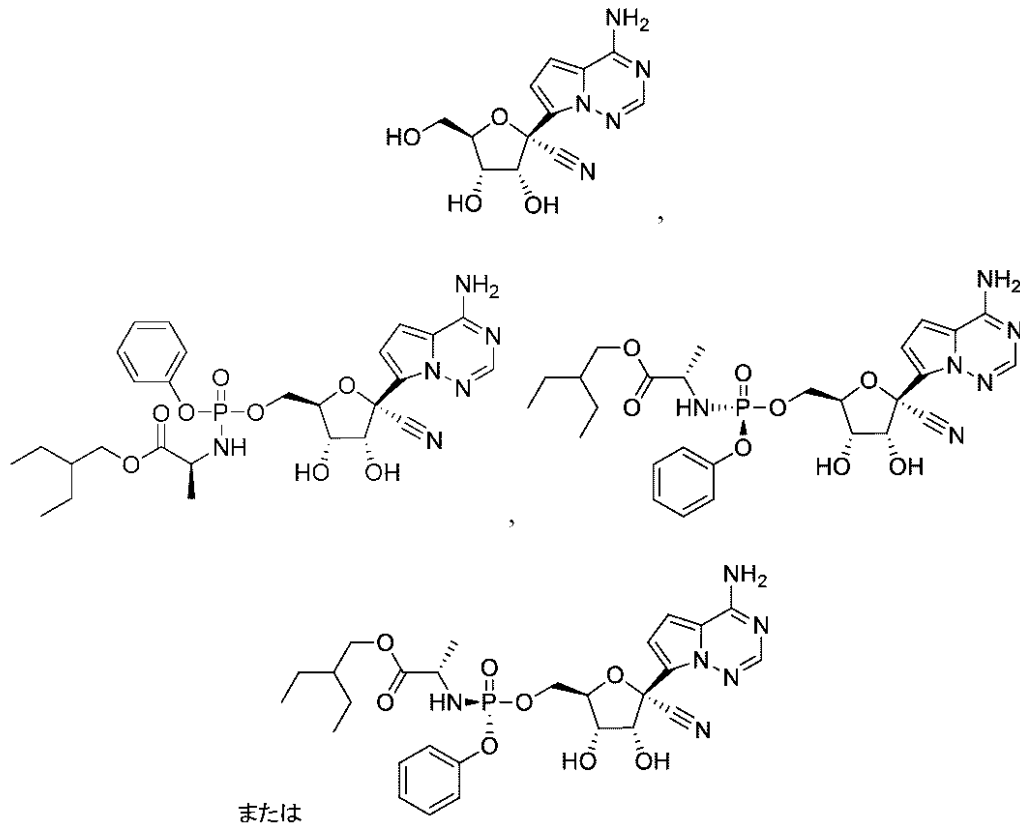


の群から選択されるかまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記式 I V の化合物が、

【化 1 5 6】

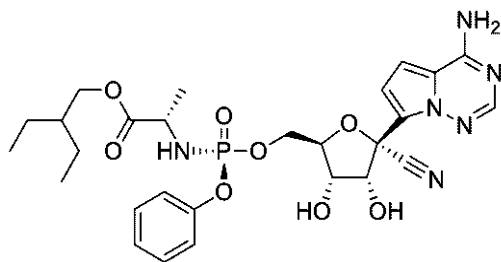


またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記式 I V の化合物が、

【化 1 5 7】



またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

コルチコステロイド、抗炎症性シグナル伝達モジュレーター、 $\beta$ 2-アドレナリン受容体アゴニスト気管支拡張剤、抗コリン薬、粘液溶解剤、高張食塩水およびフィロウイルス科ウイルス感染症を処置するための他の薬物またはこれらの混合物からなる群から選択される治療有効量の少なくとも 1 種の他の治療剤もしくはその組成物を投与することをさらに含む、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 10)

前記少なくとも 1 種の他の治療剤が、リバビリン、パリビズマブ、モタビズマブ、R S

10

20

30

40

50

V-I G I V (R e s p i G a m (登録商標))、M E D I-5 5 7、A-6 0 4 4 4、M D T-6 3 7、B M S-4 3 3 7 7 1、アミオダロン、ドロネダロン、ベラパミル、エボラ回復期血漿 (E C P)、T K M-1 0 0 2 0 1、B C X 4 4 3 0 ((2 S, 3 S, 4 R, 5 R)-2-(4-アミノ-5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-7-イル)-5-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-3, 4-ジオール)、ファビピラビル (T-7 0 5 または A v i g a n としても公知)、T-7 0 5 モノホスフェート、T-7 0 5 ジホスフェート、T-7 0 5 トリホスフェート、F G I-1 0 6 (1-N, 7-N-ビス [3-(ジメチルアミノ) プロピル]-3, 9-ジメチルキノリノ [8, 7-h] キノロン-1, 7-ジアミン)、J K-0 5、T K M-エボラ、Z M a p p、r N A P c 2、V R C-E B O A D C 0 7 6-0 0-V P、O S-2 9 6 6、M V A-B N f i l o、プリンシドフォビル、V a x a r t アデノウイルスベクター 5 ベースのエボラワクチン、A d 2 6-Z E B O V、F i l o V a x ワクチン、G O V X-E 3 0 1、G O V X-E 3 0 2、エボラウイルス侵入阻害剤 (N P C 1 阻害剤)、もしくは r V S V-E B O V またはこれらの混合物である、項目 9 に記載の方法。

10

(項目 1 1)

前記フィロウイルス科感染症が、フィロウイルス科ウイルスにより引き起こされる、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2)

前記フィロウイルス科感染症が、エボラウイルスにより引き起こされる、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

20

(項目 1 3)

前記フィロウイルス科感染症が、B u n d i b u g y o e b o l a v i r u s、R e s t o n e b o l a v i r u s、S u d a n e b o l a v i r u s、T a i F o r e s t e b o l a v i r u s、または Z a i r e e b o l a v i r u s により引き起こされる、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 4)

前記フィロウイルス科感染症が、マールブルグウイルスにより引き起こされる、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

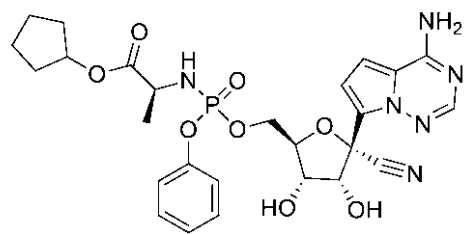
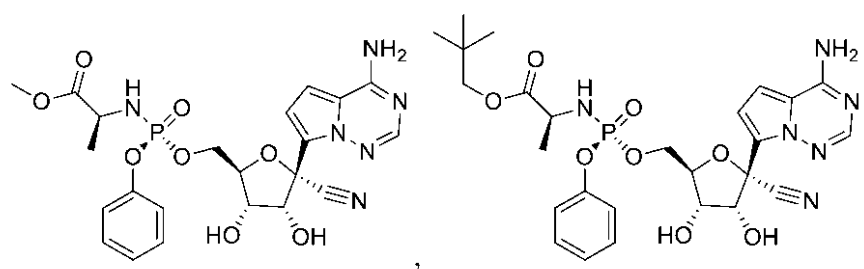
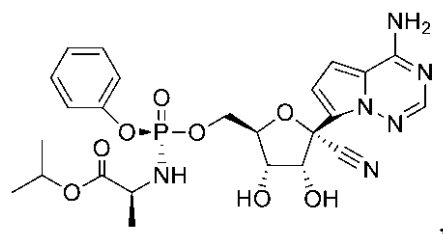
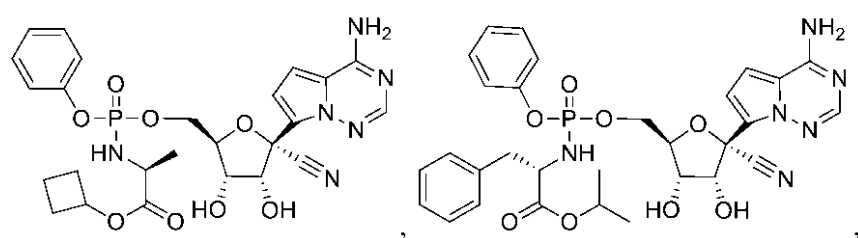
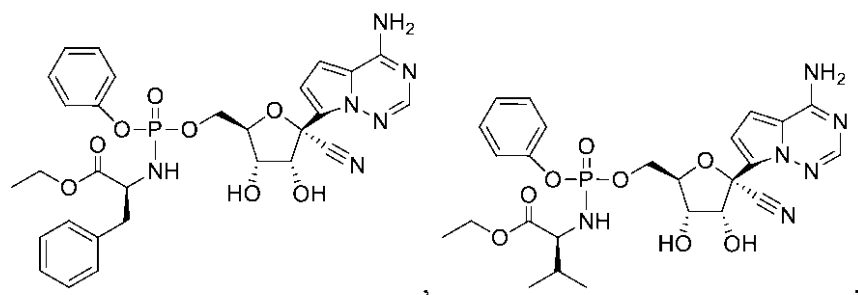
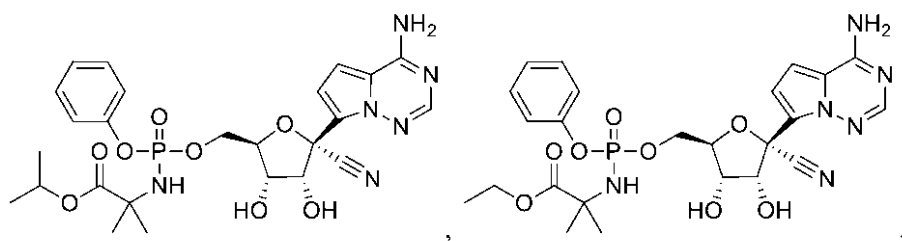
(項目 1 5)

フィロウイルス科ポリメラーゼが阻害される、項目 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

30

(項目 1 6)

【化 1 5 8】



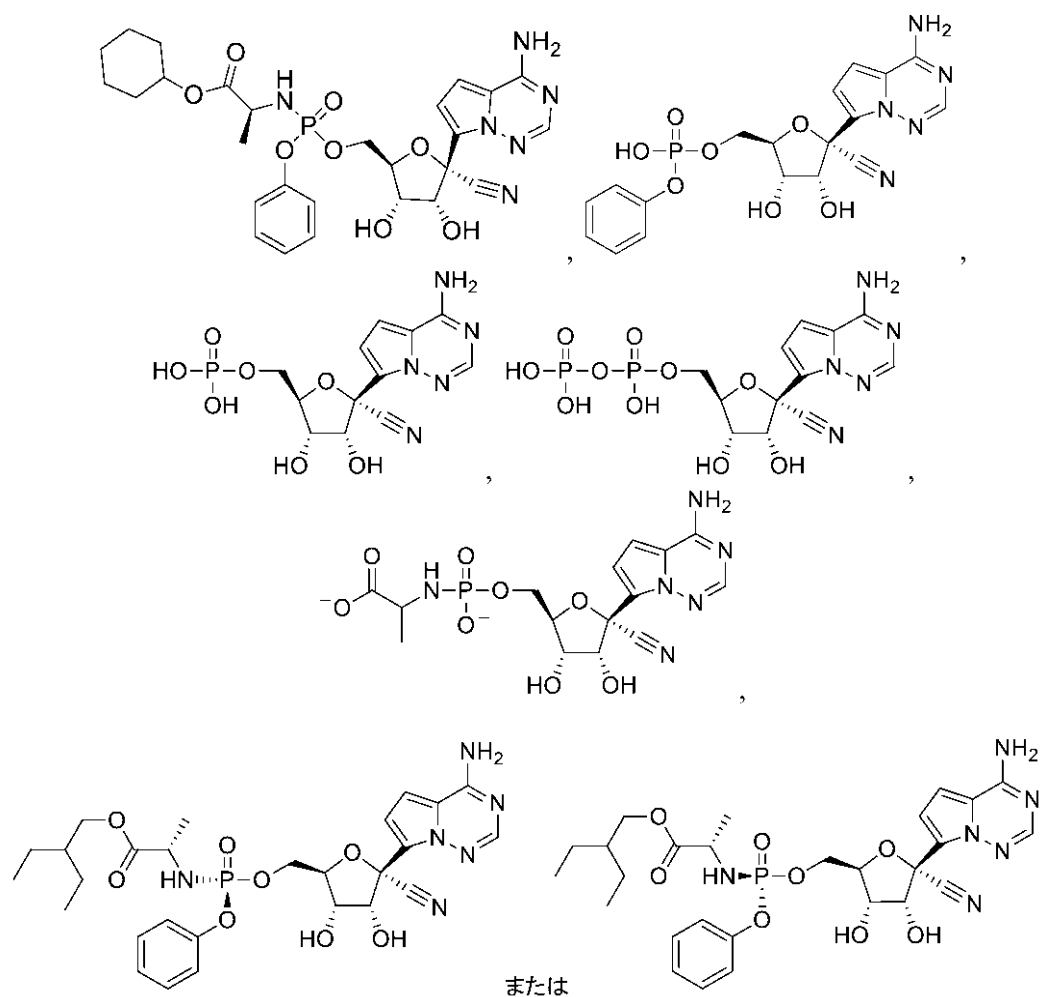
10

20

30

40

【化 1 5 9】



10

20

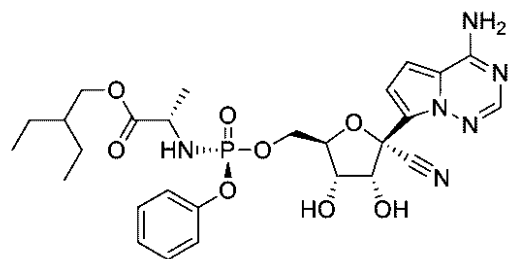
30

の群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

(項目 1 7)

構造：

【化 1 6 0】



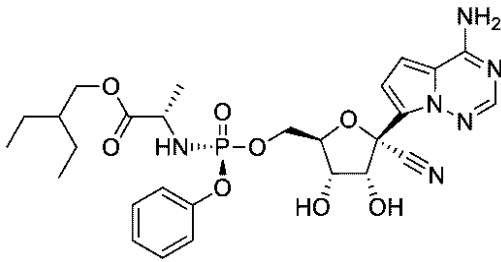
40

を有する項目 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物。

(項目 1 8)

治療有効量の式：

## 【化 1 6 1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を含む、医薬組成物。

10

(項目 1 9)

ヒトにおいてフィロウイルス科ウイルス感染症の処置に使用するための、項目 1 から 7 および 1 6 または 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 0)

ヒトにおいてエボラウイルス感染症の処置に使用するための、項目 1 から 7 および 1 6 または 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

ヒトにおいてマールブルグウイルス感染症の処置に使用するための、項目 1 から 7 および 1 6 または 1 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは

20

エステル。

(項目 2 2)

ヒトにおいてフィロウイルス科ウイルス感染症を処置するための医薬の調製のための、項目 1 から 7 および 1 6 または 1 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルの使用。

(項目 2 3)

ヒトにおいてエボラウイルス感染症を処置するための医薬の調製のための、項目 1 から 7 および 1 6 または 1 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくはエステルの使用。

(項目 2 4)

30

ヒトにおいてマールブルグウイルス感染症を処置するための医薬の調製のための、項目 1 から 7 および 1 6 または 1 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくはエステルの使用。

フロントページの続き

- (72)発明者 チョン ビョン クウォン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マイケル オニール ハンラハン クラーク  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 エドワード ドーフラー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ホン チャン フィ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ロバート ジョーダン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リチャード エル. マックマン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジェイ ピー. パリッシュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 エードリアン エス. レイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ダスティン シーゲル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ  
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZC752

4C086 AA01 AA02 CB05 DA38 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC20

【外国語明細書】  
2017186358000001.pdf