

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-515495

(P2007-515495A)

(43) 公表日 平成19年6月14日(2007.6.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 473/16</b> (2006.01)	C07D 473/16 C S P	4 C O 8 6
<b>A61K 31/522</b> (2006.01)	A61K 31/522	
<b>A61K 31/52</b> (2006.01)	A61K 31/52	
<b>A61P 31/14</b> (2006.01)	A61P 31/14	
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00 I O I	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

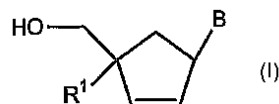
(21) 出願番号	特願2006-547446 (P2006-547446)	(71) 出願人	500029420
(86) (22) 出願日	平成16年12月22日 (2004.12.22)		ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月21日 (2006.6.21)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/043571	(74) 代理人	100107489
(87) 国際公開番号	W02005/063751		弁理士 大塩 竹志
(87) 国際公開日	平成17年7月14日 (2005.7.14)	(72) 発明者	ファルディス, マリア
(31) 優先権主張番号	60/532, 256		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, アバディーン ドライブ 105
(32) 優先日	平成15年12月22日 (2003.12.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4'-置換カルボビル誘導体およびアバカビル誘導体ならびにH I VおよびH C V抗ウイルス活性を有する関連化合物

## (57) 【要約】

本発明は、感染性ウイルスに対する活性を有する化合物に関する。一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物を提供する。一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の別の治療剤を含有する、薬学的組成物を提供する。一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；ならびにH I Vインヒビター因子、抗感染性因子、および免疫調節因子から選択される治療有効量のA I D S処置因子を含有する、薬学的組成物を提供する。

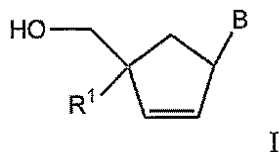


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物であって、ここで：

B が、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン、7 - デアザアデニン、7 - デアザグアニン、7 - デアザ - 8 - アザグアニン、7 - デアザ - 8 - アザアデニン、イノシン、ネブラリン、ニトロピロール、ニトロインドール、2 - アミノプリン、2 - アミノ - 6 - クロロプリン、2, 6 - ジアミノプリン、ヒポキサンチン、プソイドウリジン、プソイドシトシン、プソイドイソシトシン、5 - プロピニルシトシン、イソシトシン、イソグアニン、7 - デアザグアニン、2 - チオピリミジン、6 - チオグアニン、4 - チオチミン、4 - チオウラシル、O<sup>6</sup> - メチルグアニン、N<sup>6</sup> - メチルアデニン、O<sup>4</sup> - メチルチミン、5, 6 - ジヒドロチミン、5, 6 - ジヒドロウラシル、4 - メチルインドール、トリアゾール、またはピラゾロ [ 3, 4 - d ] ピリミジンであり；そして、B が、必要に応じて、1 つ以上の、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシ、または八口で置換され；そして

20

R<sup>1</sup> が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、アジド、またはフルオロメチルである；

化合物。

## 【請求項 2】

B が、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、またはチミンであって；ここで、B が、必要に応じて、1 つ以上の、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシ、または八口で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 3】

B が、7 - デアザアデニン、7 - デアザグアニン、7 - デアザ - 8 - アザグアニン、7 - デアザ - 8 - アザアデニン、イノシン、ネブラリン、ニトロピロール、ニトロインドール、2 - アミノプリン、2 - アミノ - 6 - クロロプリン、2, 6 - ジアミノプリン、ヒポキサンチン、プソイドウリジン、プソイドシトシン、プソイドイソシトシン、5 - プロピニルシトシン、イソシトシン、イソグアニン、7 - デアザグアニン、2 - チオピリミジン、6 - チオグアニン、4 - チオチミン、4 - チオウラシル、O<sup>6</sup> - メチルグアニン、N<sup>6</sup> - メチルアデニン、O<sup>4</sup> - メチルチミン、5, 6 - ジヒドロチミン、5, 6 - ジヒドロウラシル、4 - メチルインドール、トリアゾール、またはピラゾロ [ 3, 4 - d ] ピリミジンであり；そして、B が、必要に応じて 1 以上のアルキル、アルケニル、アルキニル、シク

40

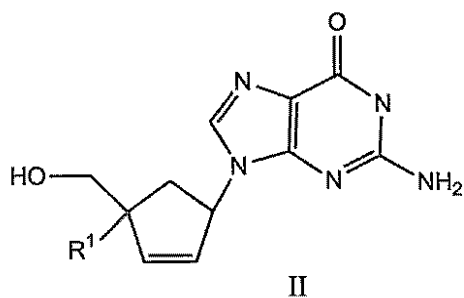
## 【請求項 4】

B が、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、またはチミンである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、これは、式 I I :

## 【化 2】



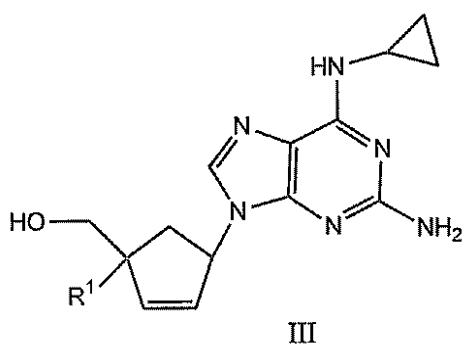
10

の化合物であり、ここで、 $R^1$  が、請求項 1 に規定される任意の意味を有する、化合物。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物であって、これは、式 III :

## 【化 3】



20

の化合物であり、ここで、 $R^1$  が、請求項 1 に規定される任意の意味を有する、化合物。

## 【請求項 7】

$R^1$  が、アルキルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^1$  が、メチルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^1$  が、フルオロメチルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

## 【請求項 10】

$R^1$  が、アルケニルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^1$  が、ビニルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^1$  が、アルキニルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^1$  が、エチニルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^1$  が、シアノである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 15】

$R^1$  が、アジドである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の

50

別の治療剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 18】

HIV インヒビター因子、抗感染性因子、および免疫調節因子から選択される AIDS 処置因子をさらに含有する、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

HIV プロテアーゼインヒビターをさらに含有する、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

逆転写酵素インヒビターをさらに含有する、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターをさらに含有する、請求項 16 に記載の薬学的組成物。 10

【請求項 22】

HIV インテグラーゼインヒビターをさらに含有する、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

動物（例えば、哺乳動物）においてウイルス感染を阻害する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、該動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 24】

動物においてウイルス感染の症状または影響を、処置または予防するための方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、該動物に投与する工程を包含する、方法。 20

【請求項 25】

動物において HCV 感染を阻害する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、該動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 26】

感染した動物において HCV 感染の症状または影響を、処置または予防するための方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、該動物に投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 27】

ウイルス酵素を阻害する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物と、ウイルス感染した細胞または組織を含む疑いのあるサンプルを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 28】

動物において RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、該動物に投与する工程を包含する、方法。 40

【請求項 29】

医療治療における使用のための、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物。

【請求項 30】

動物におけるウイルス感染を阻害するために有用な医薬を調製するための、請求項 1 ~ 請求項 15 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用。

【請求項 31】

動物におけるウイルス感染の症状または影響を、処置または予防するために有用な医薬を 50

調製するための、請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用。

【請求項 3 2】

動物における H C V 感染を阻害するために有用な医薬を調製するための、請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用。

【請求項 3 3】

感染した動物における H C V 感染の症状または影響を、処置または予防するために有用な医薬を調製するための、請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用。

10

【請求項 3 4】

動物における R N A 依存性 R N A ポリメラーゼを阻害するために有用な医薬を調製するための、請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用。

【請求項 3 5】

薬学的組成物を作製するためのプロセスであって、該プロセスは、請求項 1 ~ 請求項 1 5 のいずれか 1 項に記載の、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、および薬学的に受容可能な賦形剤を合わせる工程を包含する、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

(発明の優先権)

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条第 ( e ) 項の下、2 0 0 3 年 1 2 月 2 2 日出願の米国仮特許出願番号第 6 0 / 5 3 2 , 2 5 6 号の優先権の利益を主張する。この仮特許出願の全体が、本明細書中に参考として援用される。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本発明は、概して、抗ウイルス活性を有する 4 ' - 置換ヌクレオシド誘導体に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

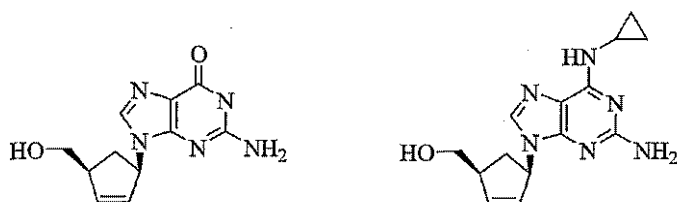
30

(発明の背景)

アバカビルと共に、カルボビル ( E P 0 0 , 4 3 4 , 4 5 0 および E P 0 0 , 3 4 9 , 2 4 2 ) は、周知の抗 H I V 炭素環式ヌクレオシドである。アバカビルは、現在までに開発された、最も強力なヌクレオシド逆転写酵素インヒビター ( N R T I ) である。1 . 4 l o g 1 0 R N A コピー / m l を超えるウイルス負荷における減少の平均が、短期課程のアバカビル単独療法後に観察される。

【0 0 0 4】

【化 4】



カルボビル

アバカビル

40

ジデオキシヌクレオチド (例えば、ジデオキシシチジン ( d d C ) およびジデオキシチミジン ( d 4 T ) ) の使用は、関連した疼痛性感覚運動末梢神経障害によって制限される。ジデオキシイノシンはまた、この合併症を共有し、そして、いくつかの症例において急性膵臓炎および肝毒性をもたらす (非特許文献 1 )。この種類の化合物につい

50

てのさらに別の懸念は、ヌクレオシドでの処置を受けている患者における耐性HIV株の出現であった。例えば、ddI耐性株はまた、ddCに対して耐性であることが示された。別の研究において、AZTに耐性である臨床HIV単離物もまた、d4Tに対して顕著な耐性を示した。そして、いくつかの交差耐性は、この種類に類似するヌクレオシド構造の間で避けられないように考えられる。それゆえ、任意の新しいヌクレオシド薬物の設計にとって重要な基準は、現在のジデオキシヌクレオシドのファミリーに対する構造の明確な非類似性である。

【0005】

4'-アジド-2'-デオキシチミジン(4'-AZT)(非特許文献1)によって実証されたように、ヌクレオシドの4'位置における置換が、HIV-1に対して強力な抗ウイルス活性を及ぼすことが報告されてきた。さらに、4'-エチニルヌクレオシドアナログが、広範囲のHIVウイルスに対して(特に、HIV-1<sub>M184V</sub>およびHIV-1<sub>M184I</sub>に対して(非特許文献2))活性であると示されてきた。最近、Haraguchiらは、4'-置換d4Tアナログの調製を報告した。Haraguchiらは、以前の報告とは対照的に、HIVに対して活性であるためには、3'-ヒドロキシ基は、4'-置換ヌクレオシドに必要なではないことを実証した(非特許文献3)。

10

20

30

40

50

【非特許文献1】Maag, H.ら、「J. Med. Chem.」1992年、35号、p. 1440

【非特許文献2】Kodama, E. I.ら、「Antimicrob. Agents Chemother.」2001年、p. 1539

【非特許文献3】Haraguchi, K.ら、「Bioorg. Med. Chem. Lett.」2003年、13号、p. 3775

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現在、独特の構造的特徴を有する治療用抗ウイルス剤に対する必要性が存在する。さらに、改善された薬理学的特性(例えば、改善された抗ウイルス活性を有する薬物)および薬物速度論的特性(改善された経口バイオアベイラビリティ、より大きな潜在能力およびインビボでの延長された有効半減期を含む)を有する抗ウイルス剤に対する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

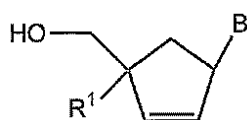
【0007】

(発明の要旨)

本発明は、感染性ウイルスに対する活性を有する化合物に関する。それゆえ、一実施形態において、本発明は、式I:

【0008】

【化5】



I

の化合物である本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を提供し、

ここで: Bは、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン、7-デアザアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザ-8-アザグアニン、7-デアザ-8-アザアデニン、イノシン、ネブラリン、ニトロピロール、ニトロインドール、2-アミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2,6-ジアミノプリン、ヒポキサンチン、プソイドウリジン、プソイドシトシン、プソイドイソシトシン、5-プロピニルシトシン、イソシトシ

ン、イソグアニン、7 - デアザグアニン、2 - チオピリミジン、6 - チオグアニン、4 - チオチミン、4 - チオウラシル、 $O^6$  - メチルグアニン、 $N^6$  - メチルアデニン、 $O^4$  - メチルチミン、5, 6 - ジヒドロチミン、5, 6 - ジヒドロウラシル、4 - メチルインドール、トリアゾール、またはピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジンであり；そして、Bが、必要に応じて、1つ以上の、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシ、またはハロで置換され；そして、

$R^1$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、アジド、またはフルオロメチルである。

【0009】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する、薬学的組成物を提供する。

10

【0010】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の別の治療剤を含有する、薬学的組成物を提供する。

【0011】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；ならびに HIV インヒビター因子、抗感染性因子、および免疫調節因子から選択される治療有効量の AIDS 処置因子を含有する、薬学的組成物を提供する。

20

【0012】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の HIV プロテアーゼインヒビターを含有する薬学的組成物を提供する。

【0013】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の逆転写酵素インヒビターを含有する薬学的組成物を提供する。

【0014】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターを含有する薬学的組成物を提供する。

30

【0015】

一実施形態において、本発明はまた、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物；薬学的に受容可能な賦形剤；および治療有効量の HIV インテグラーゼインヒビターを含有する薬学的組成物を提供する。

【0016】

一実施形態において、本発明はまた、動物（例えば、哺乳動物）においてウイルス感染を阻害する方法を提供し、この方法は、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、この動物に投与する工程を包含する。

40

【0017】

一実施形態において、本発明はまた、動物においてウイルス感染の症状または影響を、処置または予防するための方法を提供し、この方法は、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、この動物に投与する工程を包含する。

【0018】

一実施形態において、本発明はまた、動物において HCV 感染を阻害する方法を提供し、この方法は、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、この動物に投与する工程を包含する。

【0019】

50

一実施形態において、本発明はまた、感染した動物においてH C V感染の症状または影響を、処置または予防するための方法を提供し、この方法は、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、この動物に投与する工程を包含する。

【 0 0 2 0 】

一実施形態において、本発明はまた、ウイルス酵素を阻害する方法を提供し、この方法は、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物と、ウイルス感染した細胞または組織を含む疑いのあるサンプルを接触させる工程を包含する。

【 0 0 2 1 】

一実施形態において、本発明はまた、動物においてR N A依存性R N Aポリメラーゼを阻害する方法を提供し、この方法は、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を、この動物に投与する工程を包含する。

10

【 0 0 2 2 】

一実施形態において、本発明はまた、医療における使用のための（好ましくは、動物におけるウイルス感染の処置において使用のための）、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物を提供する。

【 0 0 2 3 】

一実施形態において、本発明はまた、動物（例えば、哺乳動物）におけるウイルス感染を阻害するために有用な医薬を調製するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用を提供する。

20

【 0 0 2 4 】

一実施形態において、本発明はまた、動物におけるウイルス感染の症状または影響を、処置または予防するために有用な医薬を調製するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用を提供する。

【 0 0 2 5 】

一実施形態において、本発明はまた、動物におけるH C V感染を阻害するために有用な医薬を調製するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用を提供する。

【 0 0 2 6 】

一実施形態において、本発明はまた、感染した動物におけるH C V感染の症状または影響を、処置または予防するために有用な医薬を調製するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用を提供する。

30

【 0 0 2 7 】

一実施形態において、本発明はまた、動物におけるR N A依存性R N Aポリメラーゼを阻害するために有用な医薬を調製するための、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物の使用を提供する。

【 0 0 2 8 】

一実施形態において、本発明はまた、薬学的組成物を作製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、および薬学的に受容可能な賦形剤を合わせる工程を包含する。

40

【 0 0 2 9 】

一実施形態において、本発明はまた、本発明の化合物を調製するために有用である、本明細書において開示される、プロセスおよび新規の中間体を提供する。本発明の化合物のいくつかは、本発明の他の化合物を調製するのに有用である。

【 0 0 3 0 】

一実施形態において、本発明はまた、薬学的組成物を作製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、および薬学的に受容可能な賦形剤を合わせる工程を包含する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 1 】

50

(例示的な本発明の詳細な説明)

ここで参照は、本発明の特定のものについて詳細になされ、本発明の例示が、記載された構造および式において、説明される。本発明は、添付の特許請求の範囲と併せて記載されるが、例示的な主張に本発明を制限することを意図するものではないことが理解される。対照的に、本発明は、全ての代替物、改変、および等価物を網羅することが意図され、これらは、特許請求の範囲によって規定されるように本発明の範囲内に含まれ得る。

【0032】

(定義)

他に述べられていない限り、本明細書において使用される、以下の用語および語句は、以下の意味を有することが意図される。

10

【0033】

商標が本明細書において使用される場合、本出願人は、その商標製品およびその商標製品の活性な薬学的成分を独立して含むことを意図する。

【0034】

本明細書において使用される場合、用語「プロドラッグ」とは、生物学的系に投与された場合、自然発生的な化学反応、酵素触媒化化学反応、光分解および/または代謝化学反応の結果として、薬物物質(すなわち、活性成分)を生成する任意の化合物をいう。したがって、プロドラッグは、治療活性化合物の共有結合的に改変されたアナログまたは治療活性化合物の潜在的な形態である。

【0035】

「保護基」とは、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かまたは変更する化合物の部分を用いる。化学的保護基および保護/脱保護についての戦略は、当該分野において周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991を参照のこと。保護基は、例えば、規則的でありかつ計画された様式で化学結合を作製および分解して所望の化学反応の効率を補助するために、しばしば、特定の官能基の反応性を遮蔽するのに利用される。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)、および一般の分析用具によって測定され得る他の特性)を変更する。化学的に保護された中間体は、それ自体、生物学的に活性であるかまたは不活性である。

20

30

【0036】

保護された化合物はまた、変更された特性を示し得、そして、およびいくつかの場合において、インビトロおよびインビボで最適化された特性(例えば、細胞膜の通過および酵素的分解または酵素的捕捉(enzymatic sequestration)への耐性)を示し得る。この役割において、意図した治療効果を有する保護された化合物は、プロドラッグと呼ばれ得る。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグへ変換することであり、それによって、この親薬物は、インビボでのプロドラッグの変換の際に放出される。活性プロドラッグは親薬物よりも効果的に吸収され得るので、プロドラッグは親薬物よりもインビボでの大きな潜在能力を有し得る。保護基は、化学的中间体の例においてはインビトロで、またはプロドラッグの場合にはインビボでのいずれかにおいて除去される。化学的中间体に関して、脱保護後に結果として生じる生成物(例えば、アルコール)が、生理学的に受容可能であることは特に重要ではないが、概して、上記生成物が薬理的に無害である場合がより望ましい。

40

【0037】

本発明の任意の化合物についての参照はいずれもまた、その生理学的に受容可能な塩への参照を含む。本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩の例としては、適切な塩基(例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニアおよび $NX_4^+$ (ここで、Xは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである))由来の塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボ

50

ン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）の塩；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸）の塩；ならびに、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に受容可能な塩は、適切なカチオン（例えば、 $\text{Na}^+$  および  $\text{NX}_4^+$ （ここで、Xは、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から独立して選択される））と組み合わせた上記化合物のアニオンが挙げられる。

#### 【0038】

治療上の使用のために、本発明の化合物の活性成分の塩は、生理学的に受容可能である。すなわち、それらは、生理学的に受容可能な酸または塩基に由来する塩である。しかし、生理学的に受容可能ではない酸の塩または塩基の塩はまた、例えば、生理学的に受容可能な化合物の調製または精製においての使用を見出され得る。生理学的に受容可能な酸または塩基に由来しようがしまいが、全ての塩は、本発明の範囲内である。

#### 【0039】

「アルキル」は、直鎖状の炭素原子、第二級炭素原子、第三級炭素原子または環状炭素原子を含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例は、メチル（Me、 $-\text{CH}_3$ ）、エチル（Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-ヘキシル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ヘキシル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）である。

#### 【0040】

「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和（すなわち、炭素-炭素、 $\text{sp}^2$ 二重結合）の部位を有する直鎖状の炭素分子、第二級炭素原子、第三級炭素原子または環状炭素原子を含む $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例としては、エチレンまたはビニル（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリル（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、シクロペンテニル（ $-\text{C}_5\text{H}_7$ ）、および5-ヘキセニル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0041】

「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和（すなわち、炭素-炭素、 $\text{sp}$ 三重結合）の部位を有する直鎖状の炭素分子、第二級炭素原子、第三級炭素原子または環状炭素原子を含む $\text{C}_2 \sim \text{C}_{18}$ 炭化水素である。例としては、アセチレン（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）およびプロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0042】

「アルキレン」とは、親アルカンと同じ炭素原子がまたは異なる2個の炭素原子から、2個の水素原子を除去することによって誘導される、2つの一価ラジカル中心を有する、

10

20

30

40

50

1 ~ 18 個の炭素原子の飽和分枝状炭化水素ラジカルまたは飽和直鎖状炭化水素ラジカルまたは飽和環状炭化水素ラジカルをいう。代表的なアルキレンラジカルとしては、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)<sub>1</sub>、2-エチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,3-プロピル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-ブチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)などが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0043】

「アルケニレン」とは、親アルキンと同じ炭素原子かまたは異なる2個の炭素原子から、2個の水素原子を除去することによって誘導される、2つの一価ラジカル中心を有する、2~18個の炭素原子の不飽和分枝状炭化水素ラジカルまたは不飽和直鎖状炭化水素ラジカルまたは不飽和環状炭化水素ラジカルをいう。代表的なアルケニレンラジカルとしては、1,2-エチレン(-CH=CH-)が挙げられるが、これに限定されない。

10

## 【0044】

「アルキニレン」とは、親アルキンと同じ炭素原子かまたは異なる2個の炭素原子から、2個の水素原子を除去することによって誘導される、2つの一価ラジカル中心を有する、2~18個の炭素原子の、不飽和分枝状炭化水素ラジカルまたは不飽和直鎖状炭化水素ラジカルまたは不飽和環状炭化水素ラジカルをいう。代表的なアルキニレンラジカルとしては、アセチレン(-C≡C-)、プロパルギル(-CH<sub>2</sub>C≡C-)、および4-ペンチニル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH-)が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0045】

「アリール」とは、親芳香環系の1個の炭素原子から1個の水素元素を除去することによって誘導される6~20個の炭素原子の一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。代表的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニルなどから誘導するラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0046】

「アリールアルキル」とは、この中で、炭素原子(代表的には、末端炭素原子またはsp<sup>3</sup>炭素原子)に結合された水素原子のうち1個が、アリールラジカルで置換される非環式アルキルラジカルをいう。代表的なアリールアルキル基としては、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が、これらに限定されない。このアリールアルキル基は、6~20個の炭素原子を含み、例えば、そのアリールアルキル基のアルキル部分(アルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む)は、1~6個の炭素原子であり、そしてアリール部分は、5~14個の炭素原子である。

30

## 【0047】

「置換アルキル」、「置換アリール」、および「置換アリールアルキル」は、それぞれ1個以上の水素原子が、各々独立して非水素置換基で置換される、アルキル、アリール、およびアリールアルキルを意味する。代表的な置換基としては、-X、-R、-O<sup>-</sup>、-OR、-SR、-S<sup>-</sup>、-NR<sub>2</sub>、-NR<sub>3</sub>、=NR、-CX<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、NC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)NRR、-S(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OH、-S(=O)<sub>2</sub>R、-OS(=O)<sub>2</sub>OR、-S(=O)<sub>2</sub>NR、-S(=O)R、-OP(=O)O<sub>2</sub>RR、-P(=O)O<sub>2</sub>RR、-P(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OH)<sub>2</sub>、-C(=O)R、-C(=O)X、-C(S)R、-C(O)OR、-C(O)O<sup>-</sup>、-C(S)OR、-C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRRが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各Xは、独立してハロゲン：F、Cl、Br、またはIであり；そして各Rは、独立して-H、アルキル、アリール、複素環、保護基またはプロドラッグ部分である。アルキレン基、アルケニレン基、およびアルキニレン基はまた、類似的に置換され得る。

40

## 【0048】

本明細書において使用される場合、「複素環」とは、例として、Paquette, L. E. A.; Principles of Modern Heterocyclic

50

Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968年) (特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、および第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巻、第14巻、第16巻、第19巻、および第28巻); および J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566 に記載されている複素環が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の1つの特定の実施形態において、「複素環」は、本明細書において規定される場合、1個以上(例えば、1、2、3、または4)の炭素原子が、ヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)で置換される「炭素環」を含む。

10

## 【0049】

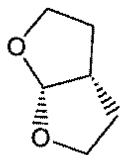
複素環の例としては、例として、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル(ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化型テトラヒドロチオフェニル(sulfur oxidized tetrahydrothiophenyl)、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドールニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、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、キサントニル、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(indazolyl)、プリニル、4H-キノリジニル、フタルアジニル、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、 $\beta$ -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:

20

30

## 【0050】

## 【化6】



40

が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0051】

例としてそして限定するものではないが、炭素結合複素環は、ピリジンの2位、3位、4位、5位または6位において、ピリダジンの3位、4位、5位または6位において、ピリミジンの2位、4位、5位または6位において、ピラジンの2位、3位、5位または6位において、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位または5位において、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2位、4位または5位において、イソオキサゾール、ピラゾールまたはイソチアゾールの3位、4位または5位において、アジリジンの2位または3位において、アゼチジンの2位、3位または4位において、キノリンの2位、3位、4位、5位

50

、6位、7位または8位において、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位または8位において、結合される。さらにより代表的には、炭素結合複素環としては、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-チアゾリルが挙げられる。

【0052】

例としてそして限定するものではないが、窒素結合複素環は、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-カルボリンの9位において結合される。さらにより代表的には、窒素結合複素環としては、1-アジリジル、1-アゼテジル(azetedy1)、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る。

10

【0053】

「炭素環」とは、単環として3~7個の炭素原子を有する、二環として7~12個の炭素原子を有する、そして多環として約20個までの炭素原子を有する、飽和環、不飽和環、または芳香環をいう。単環式炭素環は、3~6員の環原子を有し、さらにより代表的には、5~6員の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビシクロ[4,5]系、ビシクロ[5,5]系、ビシクロ[5,6]系またはビシクロ[6,6]系として配列される7~12員の環原子を有するか、あるいはビシクロ[5,6]系またはビシクロ[6,6]系として配列される9員もしくは10員の環原子を有する。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシ-1-エニル、1-シクロヘキシ-2-エニル、1-シクロヘキシ-3-エニル、フェニル、スピリルおよびナフチルが挙げられる。

20

【0054】

用語「キラル」とは、鏡像対の重ね合わせることができない特性を有する分子をいい、一方、用語「アキラル」とは、その分子の鏡像対に対して重ね合わせることができる分子をいう。

30

【0055】

用語「立体異性体」とは、同一の化学構造を有するが、原子または基の空間配置に関して異なる化合物をいう。

【0056】

「ジアステレオマー」とは、2つ以上のキラル中心を有する立体異性体であって、その分子は、互いに鏡像ではない立体異性体をいう。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、および反応性)を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能の分析手順(例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー)の下で、分離され得る。

40

【0057】

「鏡像異性体」とは、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つの立体異性体をいう。

【0058】

用語「処置」または「処置している」とは、疾患または状態に関連する限りにおいて、疾患または状態の発生を防ぐこと、疾患または状態を阻害すること、疾患または状態を排除すること、および/または疾患または状態の1つ以上の症状を軽減することを含む。

【0059】

本明細書において使用される立体化学の定義および取り決めは、概して、S.P.P a

50

rker (編)、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company、New York; ならびに、Eliel, E. および Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物が、光学的に活性な形態で存在する、すなわち、それらは、直線偏光の面を回転する能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する場合、接頭語 D および L または R および S が、そのキラル中心の周りの分子の絶対配置を意味するように使用される。接頭語 d および l または (+) および (-) は、その化合物による直線偏光の回転の符号を示すために使用され、(-) または l は、その化合物が、左旋性であることを意味する。(+) または d で接頭辞を付けられた化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、これらが互いの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、鏡像異性体と呼ばれ得、そしてそのような異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ばれる。鏡像異性体の 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、これは、化学反応または化学プロセスにおいて立体選択性または立体特異性が存在しない場合に発生し得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」とは、光学活性を欠く 2 つの鏡像異性体種の等モルの混合物をいう。

10

## 【0060】

(保護基)

本発明の文脈において、保護基は、プロドラッグ部分および化学的保護基を含む。

20

## 【0061】

保護基は、入手可能であり、一般に公知であり、そして使用され、そして合成手順(すなわち、本発明の化合物を調製するための経路および方法)の間、保護基との副反応を防ぐために必要に応じて使用される。たいてい、どの基を保護するのか、いつどのように実行するのか、そして化学的保護基(「PG」)の性質についての決定は、(例えば、酸性条件、塩基条件、酸化条件、還元条件または他の条件)に対して保護される反応の化学、ならびに、合成の意図された方向に依存する。上記化合物が複数の PG で置換される場合、この PG 基は同じである必要はなく、そして概して同じではない。概して、PG は、官能基(例えば、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオ基、またはアミノ基)を保護するために使用され、したがって、副反応を防ぐために使用されるか、そうでなければ、合成の効率を促進するために使用される。遊離、脱保護された基を生じるための脱保護の順序は、合成の意図された方向および直面する反応条件に依存し、そして熟練者によって決定されるような、任意の順序で実施され得る。

30

## 【0062】

本発明の化合物の種々の官能基は保護され得る。例えば、-OH 基(ヒドロキシル基、カルボン酸、ホスホン酸であろうと、または他の官能基であろうと)のための保護基は、「エーテル形成基またはエステル形成基」を含む。エーテル形成基またはエステル形成基は、本明細書において記載される合成スキームにおいて化学的保護基として機能し得る。しかし、いくつかのヒドロキシル保護基およびチオ保護基は、当業者によって理解されるように、エーテル形成基でもエステル形成基でもなく、そして以下に考察されるアミドと共に含まれる。

40

## 【0063】

非常に多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基および対応する化学的切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (「Greene」) 中に記載されている。本明細書においてその全体が参考として援用されている、Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) もまた参照のこと。特に、第1章、Protecting Groups: An O

50

verview、1 - 20頁、第2章、Hydroxyl Protecting Groups、21 - 94頁、第3章、Diol Protecting Groups、95 - 117頁、第4章、Carboxyl Protecting Groups、118 - 154頁、第5章、Carbonyl Protecting Groups、155 - 184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホン酸塩、スルホン酸についての保護基および酸についての他の保護基については、以下に記載されるGreeneを参照のこと。そのような基としては、例として、エステル、アミド、ヒドラジドなどが挙げられるが、限定されない。保護基の別のセットとしては、Greeneの315 ~ 385頁に記載される、任意の代表的なアミノ保護基が挙げられる。

## 【0064】

10

(発明の特定の実施形態)

ラジカル、置換基、および範囲、ならびに本明細書において記載される本発明の特定の実施形態について記載される特定の内容は、説明を目的とするのみである；これらは、他の規定された内容または規定された範囲内の他の内容を除外しない。

## 【0065】

式Iの化合物について、1つの特定の実施形態において、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルケニル、 $C_1 \sim C_8$ 置換アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ 置換アリールおよび $C_2 \sim C_{20}$ 置換複素環は、F、Cl、Br、I、OH、 $-NH_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3^+$ 、 $C_1 \sim C_8$ ハロゲン化アルキル、カルボキシレート、サルフェート、スルファメート、スルホネート、5 ~ 7員環スルタム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルスルホネート、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、4 - ジアルキルアミノピリジニウム、 $C_1 \sim C_8$ アルキルヒドロキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルチオール、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SOAr$ 、 $-SAr$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-SOR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、5 ~ 7員環ラクタム、5 ~ 7員環ラクトン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ トリフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ 炭素環、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ 複素環、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、およびプロドラッグ部分から選択される1個以上の置換基で独立して置換される。

20

## 【0066】

式Iの化合物について、1つの特定の実施形態において、「保護基」は、カルボキシルエステル、カルボキサミド、アリールエーテル、アルキルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、スルホン酸エステル、カーボネート、およびカルバメートから選択される。

30

## 【0067】

(抗ウイルス化合物)

本発明の化合物は、抗ウイルス活性を有する化合物を含む。

## 【0068】

代表的に、本発明の化合物は、約200amu ~ 約10,000amuの分子量を有する；本発明の特定の実施形態において、化合物は、約5000amu未満の分子量を有する；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約2500amu未満の分子量を有する；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約1000amu未満の分子量を有する；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約800amu未満の分子量を有する；本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約600amu未満の分子量を有する；そして、本発明の別の特定の実施形態において、化合物は、約400amu未満の分子量および約200amuを超える分子量を有する。

40

## 【0069】

本発明の化合物はまた、代表的に、約5未満のlogD(極性)を有する。一実施形態において、本発明は、約4未満のlogDを有する化合物を提供する；別の実施形態において、本発明は、約3未満のlogDを有する化合物を提供する；別の実施形態において、本発明は、約-5を超えるlogDを有する化合物を提供する；別の実施形態において、本発明は、約-3を超えるlogDを有する化合物を提供する；そして、別の実施形態において、本発明は、約0を超えかつ約3未満のlogDを有する化合物を提供

50

する。

#### 【0070】

本発明の化合物の範囲内で選択される置換基は、帰納的 ( r e c u r s i v e ) な程度で存在する。この状況において、「帰納的置換基」とは、置換基がそれ自体の別の实例を列挙し得ることを意味する。そのような置換基の帰納的な性質に起因して、理論的には、多数の置換基が任意の主張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  $R^z$  であり得、言い換えると、 $R^z$  は  $R^w$  であり得る。 $R^w$  が  $R^v$  であるように選択される場合、 $R^x$  の第二の实例が選択され得る。医化学の分野の当業者は、そのような置換基の全体数が、意図される化合物の所望の特性によって合理的に制限されることを理解する。そのような特性としては、例として、物理的特性 (例えば、分子量、溶解度または  $\log P$ )、適用上の特性 (例えば、意図した標的に対する活性) および実施上の特性 (例えば、合成の容易さ) が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0071】

本明細書において記載される化合物が、同様に指定された基のうち1個より多くの基で置換される場合はいつでも、その基は同じであっても異なってもよい、すなわち、各基は、独立して選択されることが理解される。波線は、隣接基、隣接部分、または隣接原子への共有結合の付着部位を示す。

#### 【0072】

(立体異性体)

本発明の化合物は、キラル中心を有し得る。したがって、本発明の化合物は、全ての立体異性体 (鏡像異性体、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体を含む) のラセミ混合物を含む。さらに、本発明の化合物は、任意のまたは全ての非対称キラル原子において、豊富なまたは分解された光学異性体を含む。別の言葉でいえば、説明から明白なこのキラル中心は、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との両方、ならびに、単離されたかまたは合成された、それらの鏡像異性体対またはジアステレオマー対が実質的に含まれない個々の光学異性体は全て、本発明の範囲内である。このラセミ混合物は、それらの個々の実質的に光学的に純粋な異性体へ、周知の技術によって分離される (例えば、光学的に活性な付加物 (例えば、酸または塩基) で形成されたジアステレオマー塩の分離に光学的に活性な物質へ戻る変換が続く)。ほとんどの場合において、所望の光学異性体は、所望の出発物質の適切な立体異性体で始まり、立体特異的な反応によって合成される。

20

30

#### 【0073】

本発明の化合物はまた、特定の場合において、互変異性体として存在し得る。たった1つの非局性共鳴構造のみが説明され得るが、全てのそのような形態は、本発明の範囲内に企図される。例えば、エン-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ついて存在し得、そして全てのそれらの可能な互変異性形態は、本発明の範囲内である。

#### 【0074】

(塩および水和物)

本発明の組成物は、必要に応じて、本明細書における化合物の塩、特に、例えば、 $Na^+$ 、 $Li^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{+2}$  および  $Mg^{+2}$  を含む薬学的に受容可能な無毒の塩を含有する。そのような塩は、酸アニオン部分 (代表的には、カルボン酸) と、適切なカチオン (例えば、アルカリ金属イオンおよびアルカリ土類金属イオンまたはアンモニウムイオンおよび第四級アミノイオン) との組み合わせにより誘導する塩を含み得る。水溶性塩が所望の場合、単価塩が好ましい。

40

#### 【0075】

金属塩は、代表的に、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることによって調製される。この方法で調製される金属塩の例は、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、および  $K^+$  を含む塩である。より可溶でない金属塩は、適切な金属化合物の添加によってより可溶性の塩の溶液から沈殿さ得る。

50

## 【0076】

さらに、塩は、塩基の中心（代表的には、アミン）または酸性基へ、特定の有機酸および無機酸（例えば、HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>）または有機スルホン酸といった酸の添加から形成され得る。最終的に、本明細書における組成物が、それらの非イオン化形態ならびに両イオン性形態において本発明の化合物を含み、そして水和物中の場合、化学量論的な量の水との組み合わせを含むことが理解される。

## 【0077】

1個以上のアミノ酸を有する親化合物の塩もまた本発明の範囲内に含まれる。上に記載された任意のアミノ酸（特にタンパク質成分として見出された天然に存在するアミノ酸）が、適しているが、そのアミノ酸は、代表的に、塩基性基または酸性基（例えば、リジン、アルギニン、またはグルタミン酸）または中性基（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシン）である、側鎖を保有するアミノ酸である。

10

## 【0078】

（ウイルス感染の阻害の方法）

本発明の別の局面は、ウイルス感染を阻害する方法に関連し、この方法は、本発明の組成物でそのような阻害を必要とする疑いのあるサンプルまたは被験体を処置する工程を包含する。

## 【0079】

本発明の組成物は、ウイルス感染のインヒビターとして、またはそのようなインヒビターのための中間体として作用し得るか、あるいは以下に記載されるような他の有効性を有し得る。このインヒビターは、表面上の位置、または独特の形を有する細胞の空洞における位置に結合する。細胞に結合する組成物は、可逆性の種々の程度で結合し得る。実質的に不可逆的に結合するこれらの化合物は、本発明の方法において使用するための理想的な候補である。一旦標識化された場合、この実質的に不可逆的に結合する組成物は、ウイルスの検出のためのプローブとして有用である。それゆえ、本発明は、ウイルスを含んでいる疑いのある、サンプルまたは被験体においてウイルスを検出する方法に関連し、この方法は、標識に結合する本発明の化合物を含有する組成物でそのようなサンプルまたは被験体を処置する工程；および標識の活性に対するサンプルの影響を観察する工程を包含する。適切な標識は、診断分野において周知であり、そして安定的な遊離ラジカル、発蛍光団、ラジオアイソトープ、酵素、化学発光基および色素原を含む。本明細書における化合物は、官能基（例えば、ヒドロキシル基またはアミノ基）を使用して、慣習的な様式において標識化される。

20

30

## 【0080】

本発明の状況において、ウイルスを含んでいると疑いのあるサンプルとしては、天然物質または人工物質（例えば、生きた生物）；組織培養または細胞培養；生物学的サンプル（例えば、生物学的物質サンプル（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、組織サンプルなど）；実験室サンプル；食物サンプル、水サンプル、または空気サンプル；生物生成物サンプル（例えば、細胞（特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞）の抽出物）；などが挙げられる。代表的に、このサンプルは、ウイルス感染、しばしば、病原性生物（例えば、腫瘍ウイルス）を誘導する生物を含む疑いがある。サンプルは、任意の溶媒（水および有機溶媒/水混合物を含む）中に含められ得る。サンプルは、生きた生物（例えば、ヒト）および人工物質（例えば、細胞培養）を含む。

40

## 【0081】

本発明の処置工程は、本発明の組成物を上記サンプルに添加する工程を包含するか、または、上記組成物の前駆体をそのサンプルに添加する工程を包含する。さらなる工程は、上に記載されたような、投与の任意の方法を包含する。

## 【0082】

所望の場合、上記組成物の適用後、本発明の化合物の抗ウイルス活性が、任意の方法（そ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）によって観察され得る。その

50

ような活性を決定する定量方法、定性方法、および半定量的方法が、全て企図される。代表的には、上に記載されたスクリーニング方法の1つが適用されるが、任意の他の方法（例えば、生きた生物の生理学的特性の観察）もまた適用可能である。

【0083】

（抗ウイルス化合物についてのスクリーニング）

本発明の組成物は、酵素活性を評価するための任意の慣習的な技術によって抗ウイルス活性についてスクリーニングされる。本発明の状況において、代表的に、組成物は、まず、インビトロでの阻害活性についてスクリーニングされ、そして阻害活性を示している組成物が、次いで、インビボでの活性についてスクリーニングされる。約  $5 \times 10^{-6}$  M 未満（代表的に約  $1 \times 10^{-7}$  M 未満、そして好ましくは約  $5 \times 10^{-8}$  M 未満）のインビトロ  $K_i$ （阻害定数）を有する組成物が、インビボでの使用のために好ましい。

10

【0084】

有用なインビトロスクリーニングが、本明細書中に詳細に記載されているが、詳しく述べていない。

【0085】

（薬学的処方物）

本発明の化合物が、通常の実施にしたがって選択される、慣習的にキャリアおよび賦形剤で処方される。錠剤は、賦形剤、滑剤、充填剤、結合剤などを含む。水溶液処方物は、無菌の形態において調製され、そして経口投与以外による送達のために意図される場合、概して、等張である。全ての処方物は、必要に応じて、賦形剤（例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients（1986）中に示されるもの）を含む。賦形剤は、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）、炭水化物（例えば、デキストリン、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）を含む。この処方物の pH は、約 3 ~ 約 11 までの範囲にわたるが、通常約 7 ~ 10 の範囲である。

20

【0086】

活性成分が単独で投与されることは可能であるが、その活性成分を薬学的処方物として提示することが好ましくあり得る。本発明の処方物は、獣医学状の使用とヒトへの使用との両方のために、1つ以上のそのための受容可能なキャリアおよび必要に応じて他の治療成分とともに、上に規定されるように、少なくとも1つの活性成分を含む。このキャリアは、処方物の他の成分と適合し、そして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、「受容可能」でなければならない。

30

【0087】

上記処方物は、前述の投与経路について適切であるものを含む。その処方物は、単位投薬形態において便利に提示され得、そして薬局の分野において周知の任意の方法によって調製され得る。技術および処方物は、概して、Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing Co., Easton, PA）中に見出される。そのような方法は、1つ以上の補助的成分を構成するキャリアと活性成分とを会合させる工程を包含する。概して、処方物は、液体キャリアもしくは細かく分割された固体キャリアまたは両方と活性成分とを均一にかつ完全に会合させることによって調製され、次いで、必要な場合には、生成物を形付けることによって調製される。

40

【0088】

経口投与に適する本発明の処方物は、別個の単位（例えば、カプセル、カシエ剤または錠剤）としてもたらされ得、各々の単位は、粉末または顆粒として；水性または非水性の液体の溶液または懸濁液として；あるいは、水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして、所定量の活性成分を含む。この活性成分はまた、ポーラス、舐剤、またはペーストとして投与され得る。

【0089】

錠剤は、必要に応じて1つ以上の補助成分とともに、圧縮または成形することによって

50

作製される。圧縮された錠剤は、自由に流れる形態（例えば、粉末または顆粒）における活性成分を、必要に応じて、結合剤、潤沢剤、不活性な希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と混合して適切な機械の中で、圧縮することによって調製され得る。成形された錠剤は、不活性液体希釈液で湿潤された粉末化活性成分の混合物を、適切な機械で成形することによって作製され得る。錠剤は、必要に応じて、コーティングされ得るかまたはきざみ目をつけられ得、そして必要に応じて、そこから活性成分の徐放または制御された放出を提供するように処方される。

#### 【0090】

眼または他の外部組織（例えば、口および皮膚）への投与について、上記処方物は、好ましくは、例えば、0.075～20% w/w（0.1% w/w（例えば、0.6% w/w、0.7% w/wなど）ずつで0.1%と20%の間の範囲の活性成分を含む）、好ましくは0.2～15% w/w、そして最も好ましくは0.5～10% w/wの量の活性成分を含む、局所的軟膏剤または局所的クリームとして適用される。軟膏剤中に処方される場合、この活性成分は、パラフィンの軟膏剤ベースでまたは水混和性軟膏剤ベースのいずれかで利用され得る。あるいは、この活性成分は、水中油型クリームベースのクリーム中で処方され得る。

10

#### 【0091】

所望の場合、上記クリームベースの水相は、例えば、少なくとも30% w/wの多価のアルコール（すなわち、2個以上のヒドロキシル基（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（PEG 400を含む）およびそれらの混合物）を有するアルコール）を含む。局所的処方物は、望ましくは、皮膚または他の罹患した領域を介する活性成分の吸収または浸透を増大する化合物を含有し得る。そのような皮膚浸透エンハンサーの例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連アナログが挙げられる。

20

#### 【0092】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の成分から公知の様式によって構築され得る。この相は、単に乳化剤（他には排出促進剤として公知である）を含み得るが、それは、望ましくは、脂肪もしくは油、または脂肪および油の両方と、少なくとも1つの乳化剤との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤が、安定剤として作用する脂肪親和性乳化剤と共に含まれる。油と脂肪との両方を含むこともまた、好ましい。合わせて、安定剤を伴うかまたは伴わない乳化剤は、いわゆる乳化ろうを作り、そしてこのろうは、油および脂肪と一緒にクリーム処方物の油が分散した相を形成するいわゆる乳化軟膏剤ベースを作る。

30

#### 【0093】

本発明の処方物における使用のために適している排出促進剤およびエマルジョン安定剤としては、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。

#### 【0094】

上記処方物について最適な油または脂肪の選択は、所望の化粧品特性を達成することに基づいている。上記クリームは、好ましくは、ベタベタしてなく（non-greasy）、着色してなく、そしてチューブまたは他の容器からの漏れを防ぐのに、適切な粘調度を有する洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の、モノアルキルエステルまたはジアルキルエステル（例えば、ジソアジピン酸、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、イソプロピルミリスチル、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分枝鎖エステルのブレンド（クロダモルCAPとして公知である）が使用され得、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依存して、単独でか、または組み合わせで使用され得る。あるいは、高融点脂質（例えば、白く柔らかいパラフィン）および/または液体パラフィンまたは他の鉱油が使用される。

40

#### 【0095】

50

本発明に従う薬学的処方物は、1つ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは薬学的に受容可能な賦形剤、および必要に応じて他の治療剤とともに、本発明の1つ以上の化合物を含有する。活性成分を含む薬学的処方物は、投与の意図される方法のために適切な任意の形態であり得る。経口用途のために使用される場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水溶懸濁剤または油性懸濁剤、分散可能な粉末または分散可能な顆粒、エマルジョン、硬質カプセルまたは軟質カプセル、シロップまたはエリキシル剤が調製され得る。経口用途のために意図される組成物が、薬学的組成物の製造のために当該分野において公知の任意の方法に従って調製され得、そしてそのような組成物は、味のよい調製物を提供するために、1つ以上の試薬（甘味剤、矯味剤、着色剤、および保存剤を含む）を含み得る。錠剤の製造のために適切である、無毒の薬学的に受容可能な賦形剤と混合した活性成分を含む錠剤が、受容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈液（例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギニン酸）；結合剤（例えば、セルロース、微晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）；および潤沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸または滑石）であり得る。錠剤は、コーティングされていても公知の技術（胃腸管における崩壊および吸着を遅らせ、それによって長期間にわたる持続した作用を提供する、マイクロカプセル化を含む）によってコーティングされていてもよい。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）は、単独でまたはろうと共に、使用され得る。

10

20

**【0096】**

経口用途のための処方物はまた、硬質ゼラチンカプセル（ここで、活性成分が不活性な固形の希釈剤（例えば、リン酸カルシウムもしくはカオリン）と混ぜ合わされる）として提供されてもよく、軟性ゼラチンカプセル（ここで、活性成分は水もしくは油溶媒（例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油）と混ぜ合わされる）として提供される。

**【0097】**

本発明の水溶懸濁液は、水溶懸濁剤の製造に適切な賦形剤と混合した活性物質を含む。そのような賦形剤としては、懸濁剤（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、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カシアガム）、および分散剤または湿潤剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、脂肪酸とアルキレン酸化物との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、長鎖脂肪族アルコールとエチレン酸化物との縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、脂肪酸およびヘキソール無水物由来の部分エステルとエチレン酸化物との縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。水溶懸濁液はまた、1つ以上の保存剤（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）、1つ以上の着色剤、1つ以上の矯味剤および1つ以上の甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）を含み得る。

30

**【0098】**

油懸濁液は、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油）中で、または鉱油（例えば、液体パラフィン）中で、活性成分を懸濁することによって処方され得る。経口懸濁液は、濃厚化剤（例えば、蜜蝋、硬質パラフィン、またはセチルアルコール）を含み得る。甘味剤（例えば、上に示されたもの）および矯味剤が添加され、味のよい経口調製物を提供し得る。これらの組成物は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）の添加によって保存され得る。

40

**【0099】**

水を添加することによる水溶懸濁液の調製に適する本発明の分散可能な粉末および分散可能な顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1つ以上の保存剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤が、上に開示されたものによって

50

例示される。さらなる賦形剤（例えば、甘味剤、矯味剤および着色剤）もまた、提示され得る。

#### 【0100】

本発明の薬学的組成物もまた、水中油型エマルジョンの形態であり得る。その油性相は、植物油（オリーブ油または落花生油）、鉱油（例えば、液体パラフィン）またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム（アカシアゴムおよびトラガカンタゴム）、天然に存在するホスファチド（例えば、ダイズレシチン）、脂肪酸およびヘキシル無水物由来のエステルもしくは部分エステル（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）、およびエチレン酸化物とこれらの部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。上記エマルジョンもまた、甘味剤および矯味剤を含み得る。シロップ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）を用いて処方され得る。そのような処方物もまた、粘滑剤、保存剤、矯味剤または着色剤を含み得る。

10

#### 【0101】

本発明の薬学的組成物は、無菌の注射可能な調製物（例えば、無菌の注射可能な水溶液懸濁液もしくは油性懸濁液）の形態であり得る。この懸濁液は、上に述べられた適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って処方され得る。無菌の注射可能な調製物もまた、無毒の非経口的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒（例えば、1,3-ブタン-ジオール溶液）中の、無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得るか、あるいは、凍結乾燥された粉末として調製され得る。使用され得る受容可能なビヒクルまたは溶媒は、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁液として慣習的に使用され得る。この目的のために、任意の刺激の強くない不揮発性油（合成モノグリセリドまた合成ジグリセリドを含む）が使用され得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が、同様に、注射液の調製物において使用され得る。

20

#### 【0102】

1回の投薬量形態を生成するためのキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主および投与の特定の様式に依存して変動する。例えば、ヒトへの経口投与が意図される徐散処方物は、組成物全体の約5～約95%（重量：重量）まで変動し得る、適切でありかつ都合のよい量のキャリア物質とあわせて配合される、約1～1000mgの活性物質を含み得る。薬学的組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するために調製され得る。例えば、静脈注入が意図される水溶液は、約30mL/時間の量で適切な体積の注入が発生し得るように、溶液1ミリリットルあたり約3～500μgの活性成分を含み得る。

30

#### 【0103】

眼への投与のために適切な処方物は、点眼剤を含み、ここで、この活性成分は、適切なキャリア（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る。活性成分は、好ましくは、0.5～20%のw/w、有利には0.5～10%のw/w、特に約1.5%のw/wの濃度におけるそのような処方物の中に存在する。

#### 【0104】

口への局所的投与に適切な処方物としては、香味付けした主成分を基礎とした（通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に活性成分を含むロゼンジ；不活性な主成分（例えば、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）中に活性成分を含む香錠；適切な液体キャリア中に活性成分を含むうがい薬が挙げられる。

40

#### 【0105】

直腸投与のための処方物は、例えば、ココアバターまたはサリシル酸を含む適切な基剤を含む坐剤として提示され得る。

#### 【0106】

肺内投与または鼻投与のために適切な処方物は、例えば、0.1ミクロン～500ミクロン（例えば、0.5ミクロン、1ミクロン、30ミクロン、35ミクロンなどのように

50

ミクロン単位で増加する、0.1ミクロンと500ミクロンとの間の範囲の粒子サイズを含む)の範囲の粒子サイズを有し、鼻の通路を通じた急速な吸引または口を通じた吸引によって投与され、肺胞嚢に到達する。適切な処方物は、活性成分の水溶液または油性溶液を含む。エアロゾル投与または乾燥粉末投与のために適切な処方物が、慣習的な方法に従って調整され得、そして他の治療剤(例えば、以下に記載されるようなウイルス感染の処置または予防において今まで使用された化合物)と共に送達され得る。

【0107】

膣投与に適切な処方物が、上記活性成分に加えて、当該分野において適切であることが知られているキャリアを含む、ペッサリー処方物、タンポン処方物、クリーム処方物、ゲル処方物、ペースト処方物、泡沫処方物またはスプレー処方物として提供され得る。

10

【0108】

非経口投与のために適切な処方物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬を含み得る無菌の注射可能な水溶液および非水溶液、ならびに、処方物を、意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質;ならびに、懸濁剤および濃厚化剤を含み得る、無菌水溶懸濁液および非水溶懸濁液が挙げられる。

【0109】

上記処方物は、単位用量容器または複数単位用量容器(例えば、密封されたアンプルおよびバイアル)において提供され、そして使用のすぐ前に、無菌液体キャリア(例えば、注射のための水)のみを添加することを必要とする、凍結乾燥された(freeze-dried)(lyophilized)条件において貯蔵され得る。即席の注射溶液および注射懸濁液が、既に記載された種類の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調整される。活性成分の、好ましい単位用量処方物は、本明細書において上に列挙されたように、毎日の用量または毎日の部分用量単位、あるいは、その適切な分画を含む処方物である。

20

【0110】

特に上に述べられた成分に加えて、本発明の処方物が、問題の処方物の種類を考慮して、当該分野において慣習的な他の試薬を含み得ることが理解されるべきであり、例えば、経口投与のために適切な処方物は、矯味剤を含み得る。

【0111】

本発明はさらに、上に規定されたような少なくとも1つの活性成分を含む獣医学上の組成物を、そのための獣医学上のキャリアと共に提供する。

30

【0112】

獣医学上のキャリアは、上記組成物を投与する目的のために有用な物質であり、そして固体物質、液体物質または気体物質であり得、それ以外では、これらは不活性であるかまたは獣医学分野において受容可能であり、そして活性成分に適合する。これらの獣医学上の組成物は、経口的に、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。

【0113】

本発明の化合物はまた、活性成分の制御された放出を提供するために処方され得、より頻繁でない投与を可能にし、または活性成分の薬物速度論のプロフィールもしくは毒性のプロフィールを改善する。それゆえ、本発明はまた、持続した放出もしくは制御された放出のために処方された本発明の1つ以上の化合物を含有する組成物を提供した。

40

【0114】

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、その化合物が予防的に使用されているか(低用量)または活性ウイルス感染に対して使用されているか、送達の方法、および薬学的処方物に依存し、そして慣習的な用量の段階的増大研究を使用して臨床家によって決定される。それは、1日につき約0.0001~約100mg/体重kgであると予測され得る。代表的に、1日につき約0.01~約10mg/体重kg。より代表的には、1日につき約0.01~約5mg/体重kg。より代表的には、1日につき約0.05~約0.5mg/kg。例えば、約70kgの体重の成人ヒトにつき毎日の候補用量は、1mg~1000mgの範囲であり、好ましくは5mgと500mgと間であり、そして1回の投薬または複数の投薬の形態を取り得る。

50

## 【0115】

(投与の経路)

本発明の1つ以上の化合物(本明細書において活性成分と呼ばれる)が、処置される状態に対して適切な任意の経路によって投与される。適切な経路としては、経口、直腸、鼻、局所的(頬および舌下)腔および非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、鞅内、および硬膜外)などが挙げられる。好ましい経路が、例えば、レシピエントの状態によって変動し得ることが理解される。本発明の化合物の利点は、それらが、経口的に生物学的に利用可能であり、そして経口的に投薬され得ることである。

## 【0116】

(組み合わせ治療)

本発明の活性成分はまた、他の治療剤(すなわち、活性成分)と組み合わせ使用され得る。そのような組み合わせは、処置される状態、成分の交差反応性および組み合わせの薬剤特性に基づいて選択される。例えば、ウイルス感染を処置している場合、本発明の組成物は、ウイルス感染を処置するのに有効である、他の治療剤(例えば、他の抗ウイルス剤)と組み合わせられ得るか、あるいは、それらは、ウイルス感染と関連する症状を回復するのに有効である、他の治療剤と組み合わせられ得る。

## 【0117】

本発明の任意の化合物を1つ以上の他の活性成分と、1単位の用量形態で、患者への同時投与かもしくは連続投与のために組み合わせすることも可能である。この組み合わせ治療は、同時レジメンもしくは連続レジメンとして投与され得る。連続して投与される場合、その組み合わせは、2回以上の投与において投与され得る。

## 【0118】

組み合わせ治療は、「相乗作用」および「相乗効果」を提供し得る。すなわち、活性成分が共に使用される場合に達成される効果が、その化合物を別々に使用してもたらされる効果の合計よりも大きい。相乗効果は、活性成分が:(1)組み合わせ処方物中で、同時に処方され、そして投与されまたは送達される場合;(2)変更によってか、または別々の処方物として平行して送達される場合;あるいは(3)いくつかの他のレジメンによって、達成され得る。変更治療において送達される場合、相乗効果は、例えば、別々の錠剤、丸剤もしくはカプセルにおいて、または別々の注射器中の異なる注射剤によって、その化合物が連続して投与されるかまたは送達される場合に、達成され得る。概して、変更治療の間、各活性成分の有効用量は、連続的に(すなわち、系列的に)投与されるが、他方で、組み合わせ療法において、2つ以上の活性成分の有効投薬量が、共に投与される。

## 【0119】

(本発明の化合物の代謝産物)

本発明の範囲内にも含まれるものは、本明細書において記載される化合物のインビボでの代謝生成物である。そのような生成物は、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もたらされ得る。それゆえ、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物に、その代謝生成物を生成させるために十分な期間、接触させる工程を包含するプロセスによって生成される化合物を含む。そのような生成物は、代表的に、本発明の放射能標識化(例えば、 $C^{14}$ または $H^3$ )化合物を調製し、それを検出可能な用量(例えば、約 $0.5\text{ mg/kg}$ より多い)において非経口的に、動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト)に投与し、代謝が発生するのに十分な時間(代表的には、約30秒から30時間)を与え、そしてその変換生成物を、尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって同定される。これらの生成物が容易に単離される。なぜなら、それらが、標識化されているからである(他のものは、代謝産物中に残っているエピトープに結合し得る抗体の使用によって単離される)。代謝産物構造は、慣習的な様式において(例えば、MS分析またはNMR分析によって)決定される。概して、代謝産物の分析は、当該分野の当業者に周知である慣習的な薬物代謝研究と同じ方法において実行される。上記変換生成物は、それらが他でインビボで見出されない限り、それらが、それら自身の抗ウイルス活性を有しないと

10

20

30

40

50

しても、本発明の化合物の治療用量についての診断アッセイにおいて有用である。

【0120】

代用の胃腸分泌物中の化合物の安定性を決定するための処方箋および方法が、公知である。本明細書において化合物は、胃腸管中で安定的であると規定され、ここで、約50モルパーセント未満の保護される基が、代用の腸液または代用の胃液において、1時間37のインキュベート時に、脱保護される。この化合物が単純に胃腸管に対して安定的である理由は、これらがインビボで加水分解され得ないことを意味しない。本発明のホスホン酸プロドラッグは、代表的に、消化系において安定的であるが、消化管腔、肝臓または他の代謝器官、または一般に細胞内において親薬物へ実質的に加水分解される。

【0121】

(抗ウイルス活性および細胞傷害性)

本発明の化合物の抗ウイルス活性および細胞傷害性は、公知である標準的なスクリーニングプロトコルを使用して測定され得る。例えば、化合物の抗ウイルス活性は、以下の一般的なプロトコルを使用して細胞培養アッセイにおいて測定され得る。

【0122】

(抗ウイルス細胞培養アッセイ)

このアッセイは、試験されるインヒビターの存在下または非存在下におけるウイルス感染細胞の生存率の比色検出による抗ウイルス効果についての定量化に基づく。化合物により誘導された細胞死は、Weisslow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RHおよびBoyd MR (1989) J Natl Cancer Inst 81, 577によって記載されたように、特異的な吸収の特徴を有する生成物中へ無傷の細胞によってのみ変換される、代謝基質2,3-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム-5-カルボキシアニリド(XTT)を使用して決定される。

【0123】

(EC50の決定のためのアッセイプロトコル：)

1. MT2細胞を5%のウシ胎仔血清および抗生物質を補充されたRPMI-1640培地中で維持する。
2. 0.01に等しい感染の多重度に対応しているウイルス接種材料を使用して、上記細胞をウイルス因子で3時間37にて感染させる。
3. 感染細胞を96ウェルプレートに分布し(100 $\mu$ l/ウェル中に20,000細胞)、そして種々の濃度の試験されるインヒビターを3組で添加する(培養培地中に100 $\mu$ l/ウェル)。未処置の感染細胞および未処置の擬感染コントロール細胞を含める。
4. 上記細胞を5日間37にてインキュベートする。
5. 化合物溶液(1つのアッセイプレートあたり6ml)を、2mg/mlの濃度にて、リン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4)中で調製する。この溶液を水槽中で、5分間55にて加熱する。6mlのXTT溶液あたり50 $\mu$ lのN-メチルフェナゾニウムメタスルフェート(5 $\mu$ g/ml)を添加する。
6. アッセイプレート上の各ウェルから100 $\mu$ lの培地を除去する。
7. 1ウェルあたり100 $\mu$ lのXTT基質溶液を添加し、そして37で45~60分間CO<sub>2</sub>インキュベータにおいてインキュベートする。
8. 1ウェルあたり20 $\mu$ lの2%トリトンX-100を添加し、ウイルスを不活性化する。
9. 450nmにて吸収度を読み取り、650nmにてバックグラウンド吸収度を排除する。
10. 未処置コントロールと比較したパーセンテージ吸収度をプロットし、そして感染細胞の50%保護をもたらす薬物濃度としてEC50値を推定する。

【0124】

(細胞毒性細胞培養アッセイ(CC50の決定))

本発明の化合物の細胞毒性を、以下の一般のプロトコルを使用して決定し得る。このア

10

20

30

40

50

ッセイは、代謝基質を使用する試験化合物の細胞毒性効果の評価に基づく。

【0125】

(CC50の決定のためのアッセイプロトコル：)

1. MT-2細胞を5%のウシ胎仔血清および抗生物質を補充したRPMI-1640培地中で維持する。

2. この細胞を96ウェルプレートに分布し(1ウェルあたり100 $\mu$ lの培地中に20,000細胞)、そして種々の濃度の試験化合物を3組で添加する(100 $\mu$ l/ウェル)。未処置コントロールを含める。

3. 上記細胞を5日間37 $^{\circ}$ Cにてインキュベートする。

4. 暗闇で、XTT溶液(1つのアッセイプレートあたり6ml)を、2mg/mlの濃度にて、リン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4)中で調製する。この溶液を水槽中で、55 $^{\circ}$ Cにて5分間加熱する。6mlのXTT溶液あたり50 $\mu$ lのN-メチルフェナゾニウムメタスルフェート(5 $\mu$ g/ml)を添加する。

5. アッセイプレート上の各ウェルから100 $\mu$ lの培地を除去し、そして1ウェルあたり100 $\mu$ lのXTT基質溶液を添加する。37 $^{\circ}$ Cで45~60分間CO<sub>2</sub>インキュベータにおいてインキュベートする。

6. 1ウェルあたり20 $\mu$ lの2%トリトンX-100を添加し、XTTの代謝的変換を停止させる。

7. 450nmにて吸収度を読み取り、650nmにてそのバックグラウンドを排除する。

8. 未処置コントロールと比較したパーセンテージ吸収度をプロットし、そして細胞増殖の50%阻害をもたらす薬物濃度としてCC50値を推定する。その細胞増殖に直接的に比例する吸収度を考慮する。

【0126】

(本発明の化合物を作製する例示的な方法)

本発明はまた、本発明の化合物を作製する方法に関連する。その化合物は、有機合成の任意の実施可能な技術によって調製される。多くのそのような技術が、当該分野において周知である。しかし、公知の技術の多くが、Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York)、第1巻、Ian T. HarrisonおよびShuyen Harrison、1971年；第2巻、Ian T. HarrisonおよびShuyen Harrison、1974年；第3巻、Louis S. HegedusおよびLeroy Wade、1977年；第4巻、Leroy G. Wade, jr.、1980年；第5巻、Leroy G. Wade, Jr.、1984年；および、第6巻、Michael B. Smith；ならびに、March, J.、Advanced Organic Chemistry, Third Edition、(John Wiley & Sons, New York, 1985年)、Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. 第9巻、Barry M. Trost、編集長(Pergamon Press, New York、1993年印刷)中に詳しく述べられている。

【0127】

本発明の化合物の調製についての多数の例示的方法が以下に提供される。これらの方法は、そのような調製物の性質を説明することが意図され、適用可能な方法の範囲を制限することは意図されない。

【0128】

概して、反応条件(例えば、温度、反応時間、溶媒、精密検査手順など)は、実行される特定の反応にとって当該分野において一般的なものである。引用された参考資料は、そこに引用された資料とともに、そのような条件の詳細な説明を含んでいる。代表的に、温度は-100 $^{\circ}$ C~200 $^{\circ}$ Cであり、溶媒は非プロトン性であってもプロトン性であっても

よく反応時間は10秒～10日である。ワークアップは、代表的に、任意の未反応試薬をクエンチしその後、水/有機層系の間分割(抽出)する工程および生成物を含む層を分離する工程からなる。

【0129】

酸化反応および還元反応は、代表的に、室温に近い温度(約20 )にて実行されるが、金属水素化還元については、しばしば、温度は0 ~ -100 に下げられ、溶媒は代表的に還元については非プロトン性であり、そして酸化のためにはプロトン性であっても非プロトン性であってもよい。反応時間は、所望の変換を達成するように調節される。

【0130】

縮合反応は、代表的に室温近くにおいて実行されるが、平衡していない、動力学的に制御された縮合において、低温(0 ~ -100 )がまた一般的である。溶媒は、プロトン性(平衡している反応において一般的)かまたは非プロトン性(動力学的に制御された反応において一般的)のいずれかであり得る。

10

【0131】

標準的な合成技術(例えば、反応副産物の共沸除去および無水反応条件(例えば、不活性ガスの環境)の使用)が、当該分野において一般的であり、そして実施可能である場合に実施される。

【0132】

(スキームおよび実施例)

これらの例示的な方法の一般的な局面が、以下にそして実施例に記載される。以下のプロセスの各々の生成物が、必要に応じて、その後のプロセスのその使用前に、分離、単離、および/または精製される。

20

【0133】

用語「処理された」、「処理している」、「処理」などは、化学合成作業との関連で使用される場合、接触、混合、反応、反応を可能にする、接触させること、および1以上の化学物質の実体が、1以上の他の化学物質の実体へ変換されるような様式において処理されることを示す当該分野において一般的な他の用語を意味する。このことは、「化合物1を化合物2で処理する」が、「化合物1と化合物2との反応を可能にする」、「化合物1を化合物2と接触させる」、「化合物1を化合物2と反応させる」、および化合物1を化合物2で「処理した」、「反応させた」、「反応可能にした」などを適切に示すために、有機合成の分野において一般的な他の表現と同義語であることを意味する。例えば、処理するとは、有機化学物質が反応することを可能にする、適切でありかつ通常の様式を示す。正常濃度(0.01M~10M、代表的には0.1M~1M)、温度(-100 ~ 250、代表的には-78 ~ 150、より代表的には-78 ~ 100、さらにより代表的には0 ~ 100)、反応容器(代表的には、ガラス、プラスチック、金属)、溶媒、圧力、ガス体(代表的には、酸素および水に非感受性反応については空気、または酸素もしくは水に感受性反応については窒素もしくはアルゴン)などが、他に示されていない限り意図される。有機合成の分野において公知の類似する反応の知識は、所定のプロセスにおいて「処理する」ための条件および装置を選択する場合に使用される。特に、有機合成の分野における当業者は、当該分野における知識に基づいて、記載されたプロセスの化学反応を、首尾よく実行することが適切に予測される、条件および装置を選択する。

30

40

【0134】

例示的スキームおよび実施例における各々の改変体(本明細書これ以降「例示的スキーム」)は、特定の例示的な物質生成の種々のアナログに結び付く。有機合成の適切な方法を記載する、上に引用された引用は、そのような改変体に対して適用可能である。

【0135】

各々の例示的スキームにおいて、反応生成物を互いにおよび/または出発物質から分離することが有益であり得る。各工程もしくは一連の工程の所望の生成物は、当該分野において一般的な技術によって所望の程度の均一性まで分離および/または精製される(本明細書これ以降「分離される」)。代表的に、そのような分離は、多相の抽出、溶媒もしくは

50

溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーに関する。クロマトグラフィーは、任意の多くの方法に關与し得る。これらの方法としては、例えば以下が挙げられる：逆相クロマトグラフィーおよび順相クロマトグラフィー；サイズ排除クロマトグラフィー；イオン交換クロマトグラフィー；高圧液体クロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー、および低圧液体クロマトグラフィーの方法および装置；小規模分析クロマトグラフィー；擬似移動床式（SMB）クロマトグラフィーおよび分離用薄層クロマトグラフィーまたは厚層クロマトグラフィー、ならびに、小規模薄層クロマトグラフィーおよびフラッシュクロマトグラフィーの技術。

**【0136】**

別の種類の分離方法は、所望の生成物、未反応の出発物質、反応副産物などに結合するかそうでなければそれらを分離するように選択された試薬を用いた、混合物の処理に関する。そのような試薬としては、吸入剤または吸収剤（例えば、活性炭素）、分子ふるい、イオン交換媒体などが挙げられる。あるいは、この試薬は、塩基物質の場合における酸、酸性物質の場合における塩基、結合試薬（例えば、抗生物質）、結合タンパク質、選択キレート化剤（例えば、クラウンエーテル）、液体/液体イオン抽出試薬（LIX）などであり得る。

10

**【0137】**

分離の適切な方法の選択は、關与した物質の性質に依存する。例えば、沸点、および蒸留および昇華における分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在または非存在、多相抽出における酸性培地および塩基性培地中の物質の安定性など。当業者は、所望の分離を達成する可能性の最も高い技術を適用する。

20

**【0138】**

実質的にその立体異性体が存在しない、1つの立体異性体（例えば、鏡像異性体）が、方法（例えば、光学的に活性な分解剤を使用するジアステレオマーの形成）を使用してラセミ混合物の分解によって得られ得る（E. L. ElielによるStereochemistry of Carbon Compounds、(1962)、McGraw Hill；Lochmuller, C. H.、(1975) J. Chromatogr.、113：(3) 283 - 302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物が、以下に挙げられる任意の適切な方法によって分離されそして単離され得る：(1)キラル化合物を有する、イオン化したジアステレオマー塩の形成、および分別結晶または他の方法による分離、(2)キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、そのジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに(3)キラル条件下での、実質的に純粋なまたは豊富な立体異性体の直接的な分離。

30

**【0139】**

方法(1)の下、ジアステレオマー塩が、酸性の官能性（例えば、カルボン酸およびスルホン酸）を保有する、非対称化合物と、鏡像異性的に純粋なキラル塩基（例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 $\alpha$ -メチル- $\beta$ -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）との反応によって形成され得る。このジアステレオマー塩は、分別結晶またはイオンクロマトグラフィーによって分離されるように誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、キラルカルボン酸またはスルホン酸（例えば、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸）の添加が、ジアステレオマー塩の形成をもたらし得る。

40

**【0140】**

あるいは、方法(2)によって、分解される基質が、キラル化合物の1個の鏡像異性体と反応され、ジアステレオマー対を形成する（Eliel, E. およびWilens, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322）。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させ、形成され得る。続いて、ジアステレオマーの分離および加水分解することによって遊離、鏡像異性に豊富なキサンテンを生じる。光学的純度を決定する方

50

法は、キラルエステル（例えば、メントルエステル（例えば、塩基の存在下における（-）クロロギ酸メントル））、または Mosher エステル、ラセミ混合物の -メトキシ-（トリフルオロメチル）フェニルアセテート（Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47: 4165））を作製する工程、ならびに、2つのアトロプ異性体のジアステレオマーの存在について NMR スペクトルを分析する工程を含有する。アトロプ異性体化合物の安定的なジアステレオマーは、アトロプ異性体のナフチル-イソキノリンの分離についての方法に従って（Hoye, T., WO 96/15111）、順相クロマトグラフィーおよび逆相クロマトグラフィーによって分離および単離され得る。方法（3）によって、2つの鏡像異性体のラセミ混合物は、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離され得る（Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough (編)、Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378）。豊富なまたは精製された鏡像異性体は、他のキラル分子を非対称炭素原子と区別するために使用される方法（旋光度および円偏光二色性）によって区別され得る。

10

【0141】

（実施例概論）

本発明の化合物の調製についての多数の例示的方法が、本明細書において、例えば、本明細書下記の実施例に提供される。これらの方法は、そのような調製の性質を説明することが意図され、そして適用可能な方法の範囲を限定することを意図するものではない。本発明の特定の化合物が、本発明の他の化合物の調製のための中間体として使用され得る。

20

【0142】

本発明は、ここで、以下の非限定的な実施例によって説明される。

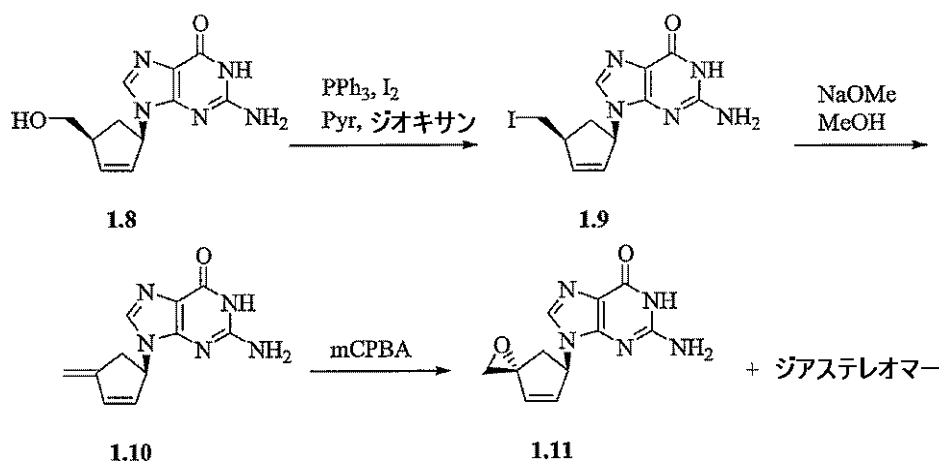
【実施例】

【0143】

（実施例1．本発明の代表的な化合物の調製）

【0144】

【化7】



30

40

中間体エポキシド 1.11 を、以下のように調製し得る。トリフェニルホスフィン、ヨウ素、およびジオキサン中のピリジンまたはイミダゾールのいずれかを使用した、5'位におけるカルボビル 1.8 の選択的ヨード化により（Crimmins, M. T. ら、J. Org. Chem., 1996, 61, 4192）（Maag, H. ら、J. Med. Chem., 1992, 35, 1440）化合物 1.9 を提供する。5'-ハロヌクレオシドの脱ハロゲン化水素反応が、十分に記載されてきた（Ueda, T., Chemistry of Nucleosides and Nucleotides; Townsend, L. B. (編); Plenum Press; New York, 1988; 8

50

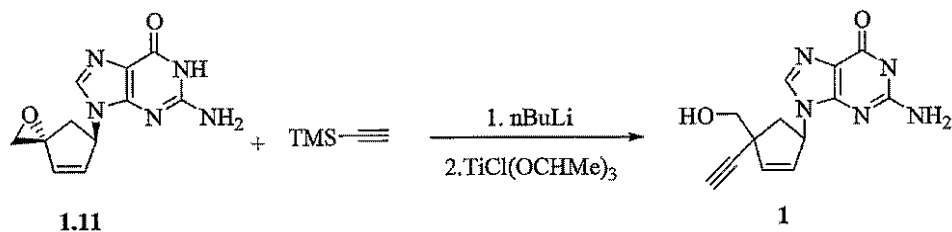
3)。メトキシドナトリウムの使用により、生成物 1.10 を提供する。m-クロロ過安息香酸または Corey 試薬 (ジメチルスルホキソニウムメチリド) (Golobov, Y. G. ら、Tetrahedron, 1997, 43, 12, 2609) を使用した環外のオレフィンのエポキシ化は、立体選択性を伴わずに進行し、2つのジアステロマーエポキシド 1.11 の混合物を提供する。

【0145】

本発明 1 の代表的な化合物を、以下に図示されるようにエポキシド 1.11 から調製し得る。

【0146】

【化 8】



10

所望の生成物 1 を提供するために、Krause, N. ら、Chem. Ber., 1988, 121, 7, 1315 によって報告されたように、より高度に独占的に置換された炭素原子におけるアセチリドチタンの存在下で、エチニル-トリメチル-シランを使用して、ジアステロマーの混合物を開き得る。

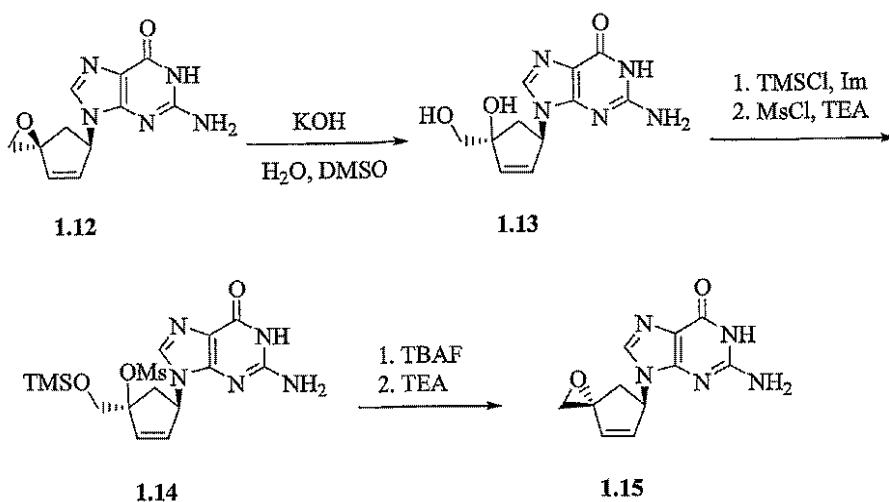
20

【0147】

エポキシ化反応からの化合物 1.12 を、以下に示されている 4 工程の系列を使用して、関連したジアステロマーへ容易に変換し得る。塩基条件 (例えば、水および DMSO (Lepage, O. ら、J. Org. Chem., 2003, 68, 6, 2183) 中の水酸化ナトリウム) を使用して、このエポキシド 1.12 を開き、ジオールを提供する。次いで、第一級アルコールを、シリル基で保護し、そして第三級アルコールを、脱離基 (例えば、メシラート) 中へ変換する。シリル基の遊離に続く、第一級アルコールの塩基への暴露により、環が閉じられ、ジアステロマー 1.15 を形成する。

【0148】

【化 9】



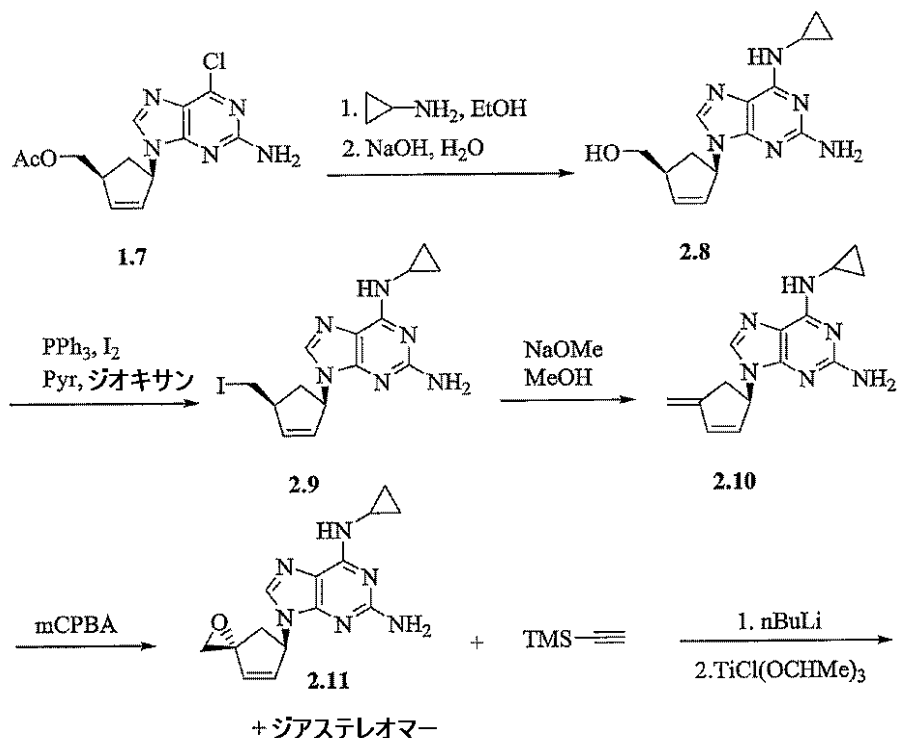
30

40

(実施例 2 . 本発明の代表的化合物の調製)

【0149】

## 【化10】

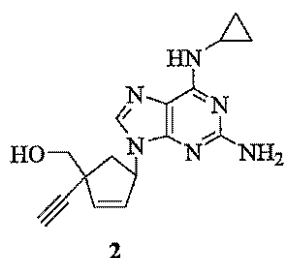


10

20

## 【0150】

## 【化11】



30

アバカビル 2.8 を、Crimmins, M. T. ら、J. Org. Chem., 1996, 61, 4192 によって記載されたように、化合物 1.7 から調製し得る。トリフェニルホスフィン、ヨウ素、およびジオキサソ中のピリジンまたはイミダゾールのいずれかを使用した、5' 位における選択的ヨード化により (Maag, H. ら、J. Med. Chem., 1992, 35, 1440)、化合物 2.9 を提供する。5'-ハロヌクレオシドの脱ハロゲン化水素反応が、十分に記載されてきた (Ueda, T., Chemistry of Nucleosides and Nucleotides; Townsend, L. B., (編); Plenum Press; New York, 1988; 83)。メトキシドナトリウムの使用が、化合物 2.10 を生成するために追行する。2.10 の環外のアレフィンのエポキシ化は、立体選択性を伴わずに進行し、2 つのジアステレオマーの混合物を提供する。そのような反応を、m-クロロ過安息香酸または Corey 試薬 (ジメチルスルホキソニウムメチリド) (Gololobov, Y. G. ら、Tetrahedron, 1997, 43, 12, 2609) を使用して、実行し得る。所望の生成物 2 を提供するために、Krause, N. ら、Chem. Ber., 1988, 121, 7, 1315 によって報告されたように、より高度に独占的に置換された炭素原子におけるアセチリドチタンの存在下で、エチニル-トリメチル-シランを使用して、ジアステレオマーの混合物を開き得る。

40

## 【0151】

同じ反応スキームを、カルボビルおよびアバカビルの 4' シアノアナログおよびアジド

50

アナログを調製するために使用し得る。4'エチレンアナログを調製するために、エチレンへのアセチレンの還元を実行し得る（例えば、Shinjiro, S.ら、Org. Lett., 2003, 5, 11, 1891を参照のこと）。

【0152】

上記の全ての文献および特許引例文献が、それらの引用の領域において参考としてここに明確に援用されている。上記引例された課題の、具体的に引用されたセクションまたはページは、特定の参考として援用されている。本発明は、当業者が、実施形態の対象を製しおよび使用することが、十分可能になるように詳細に記載されている。実施形態の方法および組成物の特定の改変体が、本発明の範囲および精神の範囲内において作成され得ることは明白である。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/043571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D473/16 C07D473/18 A61K31/52		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KATO ET AL: "Enantio- and diastereoselective synthesis of 4?-substituted carbocyclic nucleosides" TETRAHEDRON, vol. 9, no. 6, 1998, pages 911-914, XP002328141 page 911, compounds of formula 5 page 911, paragraph 1 page 912, compounds of formulae 15a-c and 5a-c  ----- -/--	1-35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 May 2005		Date of mailing of the international search report 30/05/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/US2004/043571

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1999, -- KATO, KEISUKE ET AL: "Stereoselective synthesis of 4'-alpha-alkylcarbovir derivatives based on an asymmetric synthesis or chemo-enzymatic procedure" XP002328143 retrieved from STN Database accession no. 1999:614511 abstract & CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 47(9), 1256-1264 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, September 1999 (1999-09), -----	1-35
Y	KO ET AL: "Efficient synthesis of novel carbocyclic nucleosides via sequential Claisen rearrangement and ring-closing metathesis" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 43, no. 36, 2002, pages 6399-6402, XP002328182 page 6399; compounds 11,12 -----	1-35
Y	US 6 072 053 A (VINCE ET AL) 6 June 2000 (2000-06-06) the whole document -----	1-35
Y	ROBERT S M: "DEVELOPMENT OF THE ROUTE TO THE NEW ANTI-AIDS DRUG ABACAVIR: A HIGHLIGHT OF ACADEMIC/INDUSTRY LIAISON" IDRUGS, CURRENT DRUGS LTD, GB, vol. 1, no. 8, 1998, pages 896-899, XP008044472 ISSN: 1369-7056 the whole document -----	1-35
A	WO 02/100415 A (HOFFMANN-LA ROCHE) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document -----	1-35
A	US 5 750 343 A (MAAG) 12 May 1998 (1998-05-12) the whole document -----	1-35
P,X	HEGEDUS ET AL: "Synthesis of 4'-Methyl and 4'-Cyano Carbocyclic 2',3'-Didehydro Nucleoside Analogues via 1,4-Addition to Substituted Cyclopentenones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 69, no. 24, 30 October 2004 (2004-10-30), pages 8492-8495, XP002328142 the whole document ----- -/--	1-35

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No  
PCT/US2004/043571

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2005/011709 A (YALE UNIVERSITY) 10 February 2005 (2005-02-10) the whole document	1-35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/043571**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: —  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 23-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/043571

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6072053	A	06-06-2000	US 5962684 A	05-10-1999
			US 5922694 A	13-07-1999
			US 5631370 A	20-05-1997
			US 4931559 A	05-06-1990
			US 4916224 A	10-04-1990
			US 6534512 B1	18-03-2003
			US 5567703 A	22-10-1996
			US 5763607 A	09-06-1998
			US 5175292 A	29-12-1992
			AT 397801 B	25-07-1994
			AT 10689 A	15-11-1993
			AT 81653 T	15-11-1992
			AU 637015 B2	13-05-1993
			AU 1018092 A	12-03-1992
			AU 626278 B2	30-07-1992
			AU 2867189 A	20-07-1989
			BE 1003815 A4	23-06-1992
			CA 1339803 C	07-04-1998
			CA 1339896 C	02-06-1998
			CH 679152 A5	31-12-1991
			DE 3901502 A1	27-07-1989
			DE 68903226 D1	26-11-1992
			DE 68903226 T2	04-03-1993
			DK 23489 A	21-07-1989
			EP 0325460 A1	26-07-1989
			ES 2010091 A6	16-10-1989
			ES 2052897 T3	16-07-1994
			FI 890286 A ,B,	21-07-1989
			FR 2626002 A1	21-07-1989
			GB 2217320 A ,B	25-10-1989
			GB 2243609 A ,B	06-11-1991
			GR 89100033 A	31-03-1994
			GR 3006490 T3	21-06-1993
			HU 48887 A2	28-07-1989
			IE 62275 B1	25-01-1995
			IL 88999 A	29-12-1994
			IT 1229531 B	04-09-1991
			JP 2196788 A	03-08-1990
			JP 2793825 B2	03-09-1998
			JP 1308282 A	12-12-1989
			JP 2738946 B2	08-04-1998
			KR 127137 B1	29-12-1997
			LU 87437 A1	30-08-1989
			NL 8900122 A	16-08-1989
			NO 890253 A ,B,	21-07-1989
			NZ 227663 A	26-09-1990
			OA 9031 A	31-03-1991
			PH 30732 A	17-10-1997
			PL 277261 A1	18-09-1989
			PT 89482 A ,B	04-10-1989
WO 02100415	A	19-12-2002	BG 108439 A	31-03-2005
			BR 0210350 A	20-07-2004
			CA 2449572 A1	19-12-2002
			CN 1516590 A	28-07-2004
			CZ 20033543 A3	15-09-2004
			WO 02100415 A2	19-12-2002
			EP 1404347 A2	07-04-2004

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/043571

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100415	A		HR 20031003 A2	30-06-2004
			HU 0401291 A2	28-10-2004
			JP 2004536817 T	09-12-2004
			MX PA03011192 A	26-02-2004
			NZ 529695 A	19-12-2003
			SK 16222003 A3	01-12-2004
			US 2003236216 A1	25-12-2003
			US 2004266722 A1	30-12-2004
US 5750343	A	12-05-1998	US 5446137 A	29-08-1995
WO 2005011709	A	10-02-2005	US 2004167096 A1	26-08-2004
			WO 2005011709 A1	10-02-2005

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード(参考)  
**C 0 7 D 473/18 (2006.01)** C 0 7 D 473/18

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 キム, チョン ユー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, エリザベス ストリート  
 1 7 5 0

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA02 MA04 NA06 NA14 ZB33  
 ZC20

【要約の続き】

