

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 11 月 3 日(03.11.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/175224 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/14 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01) C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) C07D 513/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) C07F 9/6561 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/063139

(22) 国際出願日: 2016 年 4 月 27 日(27.04.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2015-090909 2015 年 4 月 28 日(28.04.2015) JP
特願 2015-236844 2015 年 12 月 3 日(03.12.2015) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 河井 真(KAWAI, Makoto); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 富田 健嗣(TOMITA, Kenji); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番

1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 秋山 俊行(AKIYAMA, Toshiyuki); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 岡野 梓(OKANO, Azusa); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 宮川 雅好(MIYAGAWA, Masayoshi); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

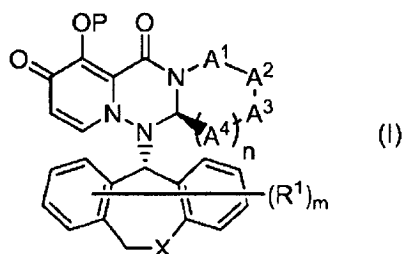
(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: SUBSTITUTED POLYCYCLIC PYRIDONE DERIVATIVE AND PRODRUG THEREOF

(54) 発明の名称: 置換された多環性ピリドン誘導体およびそのプロドラッグ



(57) Abstract: Provided is a compound represented by formula (I) that has an antiviral effect. In formula (I): A¹ represents CR^{1A}R^{1B}, S or O; A² represents CR^{2A}R^{2B}, S or O; A³ represents CR^{3A}R^{3B}, S or O; A⁴ represents CR^{4A}R^{4B}, S or O [wherein the ring-constituting atoms consisting of A¹, A², A³, A⁴, a nitrogen atom adjacent to A¹ and a carbon atom adjacent to A⁴ include one or two hetero atoms; R^{1A} and R^{1B} independently represent hydrogen, halogen, alkyl, etc.; R^{2A} and R^{2B} independently represent hydrogen, halogen, alkyl, etc.; R^{3A} and R^{3B} independently represent hydrogen, halogen, alkyl, etc.; R^{4A} and R^{4B} independently represent hydrogen, halogen, alkyl, etc.; R^{3A} and R^{3B} may together form a non-aromatic carbon ring or a non-aromatic heteroring; X represents CH₂, S or O; R¹s independently represent halogen, hydroxy, etc.; m is an integer of 0-2; and n is an integer of 1-2].

(57) 要約:

[続葉有]



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、抗ウイルス作用を有する以下の化合物を提供する。【化 1】 A^1 は、 $CR^{1A}R^{1B}$ 、S または O； A^2 は、 $CR^{2A}R^{2B}$ 、S または O； A^3 は、 $CR^{3A}R^{3B}$ 、S または O； A^4 は、 $CR^{4A}R^{4B}$ 、S または O；ここで、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^1 に隣接する窒素原子、および A^4 に隣接する炭素原子から構成される環構成原子のヘテロ原子の数は、1 または 2 個であり； R^{1A} および R^{1B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル等； R^{2A} および R^{2B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル等； R^{3A} および R^{3B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル等； R^{4A} および R^{4B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル等； R^{3A} および R^{3B} は一緒になって非芳香族炭素環または非芳香族複素環を形成してもよい；X は、 CH_2 、S または O； R^1 は、それぞれ独立して、ハロゲンまたはヒドロキシ等；m は 0 ~ 2 の整数 n は 1 ~ 2 の整数)

明 細 書

発明の名称：

置換された多環性ピリドン誘導体およびそのプロドラッグ

技術分野

[0001] 本発明は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を示す置換された多環性ピリドン誘導体、そのプロドラッグ、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] インフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染に起因する急性呼吸器感染症である。日本では毎冬数百万人からのインフルエンザ様患者の報告があり、インフルエンザは高い罹患率と死亡率を伴う。乳幼児、高齢者等ハイリスク集団においては特に重要な疾患であり、高齢者では肺炎の合併率が高く、インフルエンザによる死亡の多くが高齢者で占められている。

[0003] 抗インフルエンザ薬としては、ウイルスの脱核過程を阻害するシンメトレル (Symmetrel; 商品名: アマンタジン (Amantadine)) やフルマジン (Flumadine; 商品名: リマンタジン (Rimantadine))、ウイルスの細胞からの出芽・放出を抑制するノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビル (Oseltamivir; 商品名: タミフル (Tamiflu)) やザナミビル (Zanamivir; 商品名: リレンザ (Relenza)) が公知である。しかし、耐性株の出現や副作用の問題、また病原性や致死性の高い新型インフルエンザウイルスの世界的な大流行などが懸念されていることから、新規メカニズムの抗インフルエンザ薬の開発が要望されている。

[0004] インフルエンザウイルス由来酵素であるキャップ依存的エンドヌクレアーゼは、ウイルス増殖に必須であり、かつ宿主が有さないウイルス特異的な酵素活性であるため、抗インフルエンザ薬のターゲットに適していると考えられている。インフルエンザウイルスのキャップ依存的エンドヌクレアーゼは宿主 mRNA 前駆体を基質とし、キャップ構造を含む 9～13 塩基 (キャッ

プ構造の塩基は数に含めない)の断片を生成するエンドヌクレアーゼ活性である。この断片はウイルスRNAポリメラーゼのプライマーとして機能し、ウイルス蛋白質をコードするmRNAの合成に使われる。すなわちキャップ依存的エンドヌクレアーゼを阻害する物質は、ウイルスmRNAの合成を阻害することでウイルス蛋白質の合成を阻害した結果、ウイルス増殖を阻害すると考えられる。

[0005] キャップ依存的エンドヌクレアーゼを阻害する化合物としては、フルチミド(flutmide; 特許文献1ならびに非特許文献1および2)、4-置換2, 4-ジオキソブタン酸(特許文献2ならびに非特許文献3および4)および近年特許文献3~12に記載の化合物等が報告されているが、未だ臨床で抗インフルエンザ薬として使用されるには到っていない。特許文献9および12は、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、本願化合物は記載されていない。また、特許文献13~15にはHIVインテグラーゼ阻害活性を有する化合物として、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、キャップ依存的エンドヌクレアーゼに関する記載は無い。なお特許文献16および17には、出願人によって出願された、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性を有する本発明化合物と類似の構造を有する化合物およびそのプロドラッグが記載されているが、本発明化合物は記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1: GB第2280435号明細書

特許文献2: US第5475109号明細書

特許文献3: US第20130090300号明細書

特許文献4: 国際公開第2013/057251号パンフレット

特許文献5: 国際公開第2013/174930号パンフレット

特許文献6: 国際公開第2014/023691号パンフレット

特許文献7: 国際公開第2014/043252号パンフレット

特許文献8：国際公開第2014/074926号パンフレット

特許文献9：国際公開第2014/108406号パンフレット

特許文献10：国際公開第2014/108407号パンフレット

特許文献11：国際公開第2014/108408号パンフレット

特許文献12：国際公開第2015/038655号パンフレット

特許文献13：国際公開第2005/016927号パンフレット

特許文献14：国際公開第2006/066414号パンフレット

特許文献15：国際公開第2007/049675号パンフレット

特許文献16：国際公開第2010/147068号パンフレット

特許文献17：国際公開第2012/039414号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005

非特許文献2：Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009

非特許文献3：Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Dec. 1994, p. 2827-2837

非特許文献4：Antimicrobial Agents And Chemotherapy, May 1996, p. 1304-1307

発明の概要

発明が解決しようとする課題

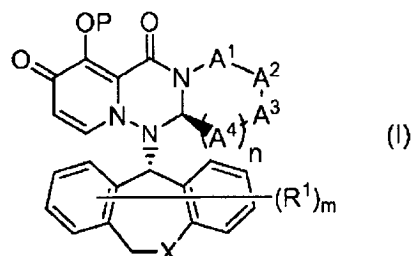
[0008] 本発明の目的は、抗ウイルス作用、特にインフルエンザウイルスの増殖抑制活性を有する化合物を提供することである。本発明の別の目的は、生体への投与（例えば、経口投与）に用いる化合物をプロドラッグ化することによって、投与後に効率よく体内に吸収され、高い薬理効果を示す化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下に示される発明を提供する。

(1) 以下の式 (I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[化1]



(式中、Pは水素またはプロドラッグを形成する P^R 基；

A^1 は、 $CR^{1A}R^{1B}$ 、SまたはO；

A^2 は、 $CR^{2A}R^{2B}$ 、SまたはO；

A^3 は、 $CR^{3A}R^{3B}$ 、SまたはO；

A^4 は、それぞれ独立して $CR^{4A}R^{4B}$ 、SまたはO；

ここで、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^1 に隣接する窒素原子、および A^4 に隣接する炭素原子から構成される環の環構成原子のヘテロ原子の数は、1または2個であり；

R^{1A} および R^{1B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{2A} および R^{2B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{3A} および R^{3B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{4A} および R^{4B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{3A} および R^{3B} は隣接する炭素原子と一緒になって炭素環または複素環を形成してもよい；

Xは、 CH_2 、SまたはO；

R^1 は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル

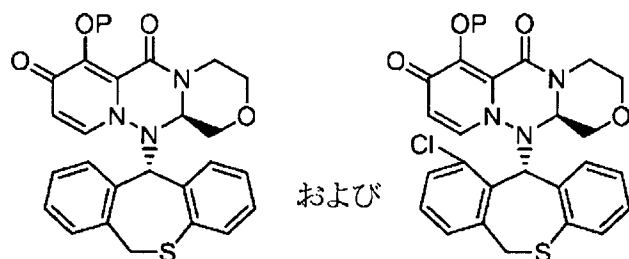
、またはアルキルオキシ；

mは0～2の整数

nは1～2の整数)

ただし、以下の化合物を除く。

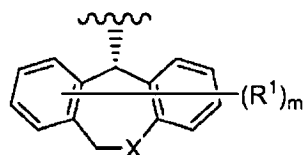
[化2]



(式中、各記号は上記と同意義)

(2)

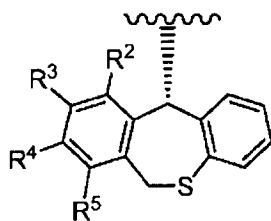
[化3]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

で示される基が

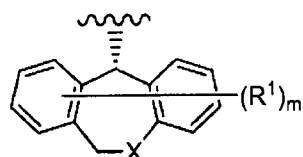
[化4]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはフッ素原子であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のフッ素原子の数は、1または2である)である上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3)

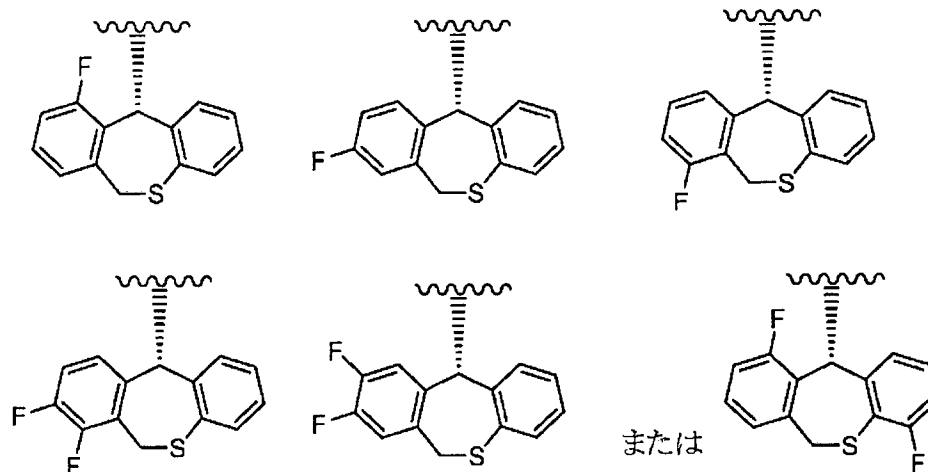
[化5]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

で示される基が

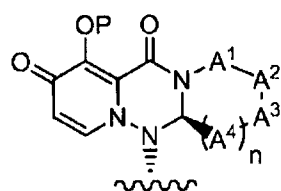
[化6]



である、上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4)

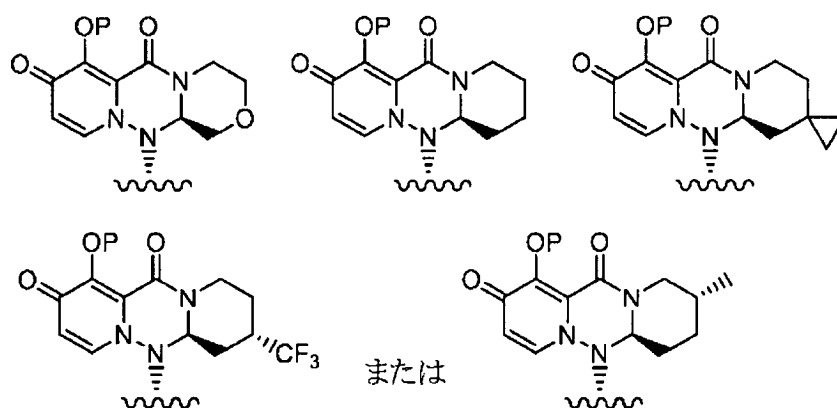
[化7]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

で示される基が

[化8]

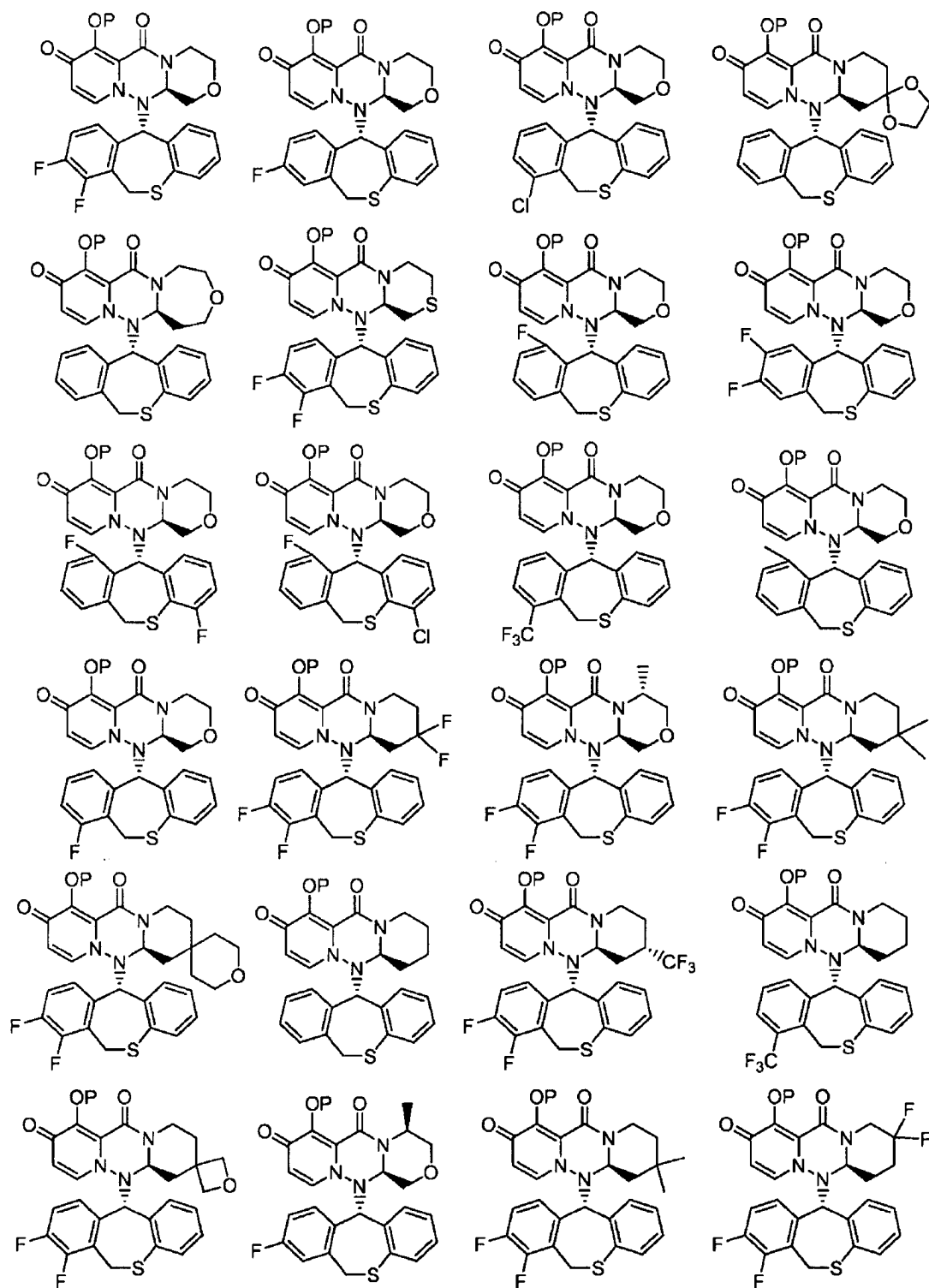


(式中、各記号は上記(1)と同意義)

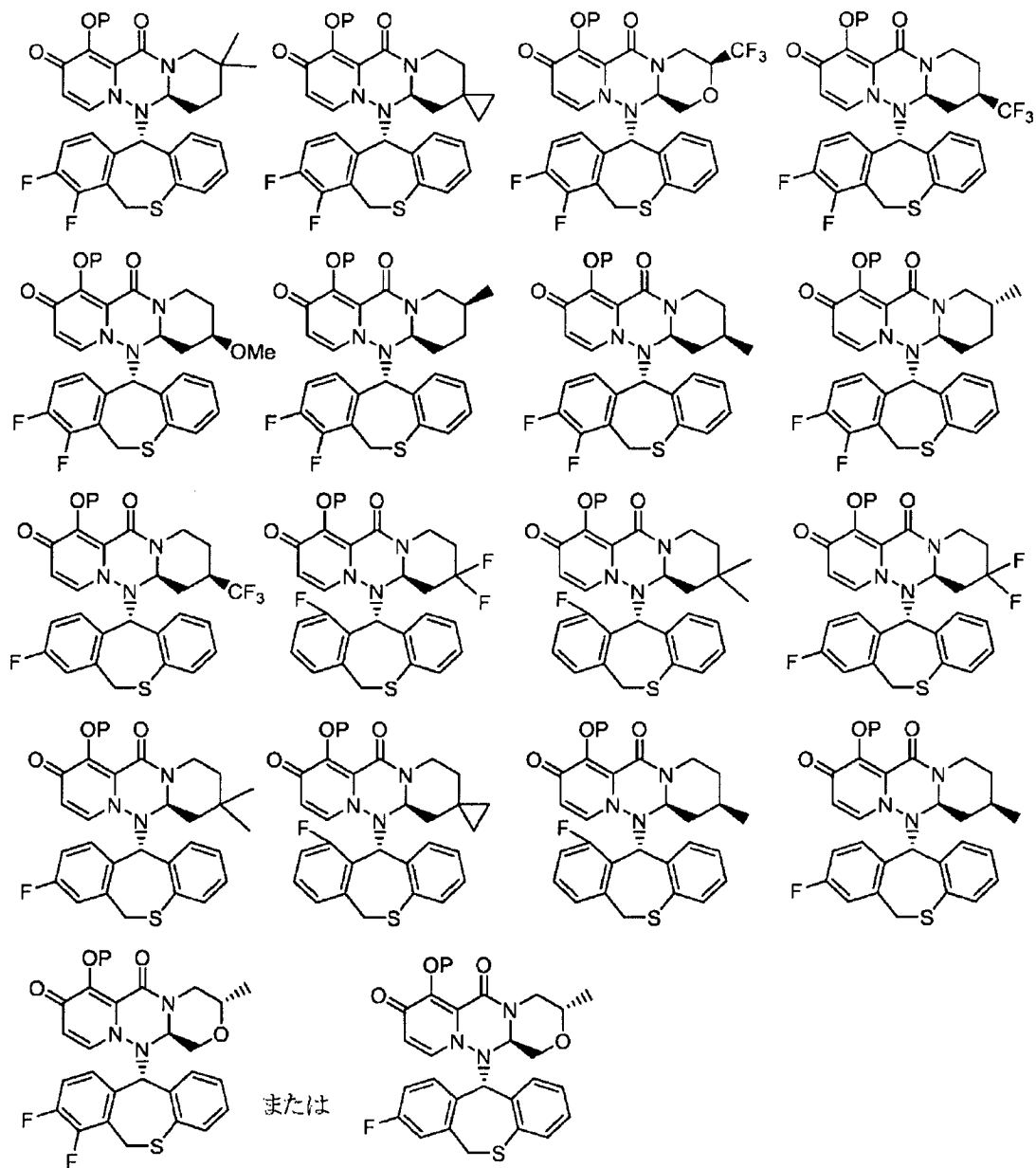
である上記(1)～(3)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(5) 以下のいずれかの式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化9]



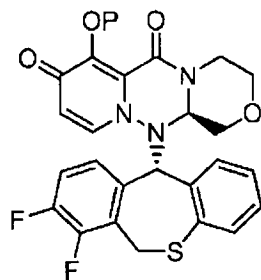
[化10]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

(6) 以下の式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

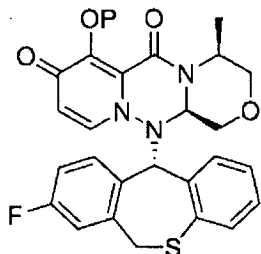
[化11]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

(7) 以下の式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

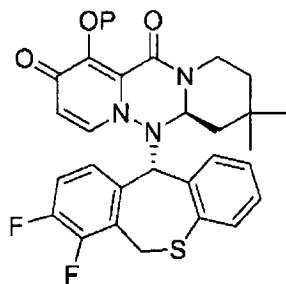
[化12]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

(8) 以下の式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

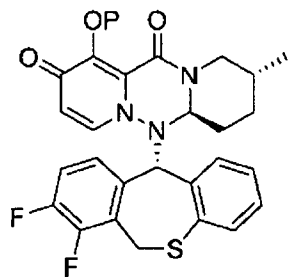
[化13]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

(9) 以下の式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

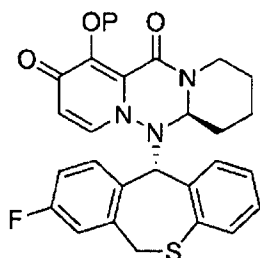
[化14]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

(10) 以下の式で示される上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

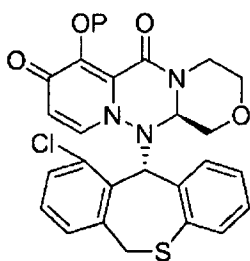
[化15]



(式中、各記号は上記(1)と同意義)

(11) 以下の式で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[化16]

(式中、Pは水素またはプロドラッグを形成するP^R基)(12) P^Rが以下の式a)～c)から選ばれる基；

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- c) $-C(=O)-L-P^{R1}$ 、
- d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$ 、

- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ 、
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ 、
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
- p) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$ 、
- q) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$ 、
- r) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$ 、
- s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ 、
- t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$ 、
- u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$ 、
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ 、
- w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$ 、
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、
- aa) $-S(=O)_2-P^{R10}$ 、
- ab) $-P^{R11}$ 、および
- ac) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0}は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されていてもよいアルケニルであり、

P^{R1}は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P^{R2}は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R3}は、それぞれ独立して、水素、アルキルであり、

P^{R4}は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R5}は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはOB_nであり、

P^{R6}は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R7}は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R8}は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、ならびに、

P^{R9}は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されてい

てもよい複素環アミノであり、

P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

P^{R10} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R11} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基である。

置換基群A；オキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ）である上記（1）～（11）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（13） P^R が以下の式から選ばれる基；

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、

v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ 、

x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、

y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、および

z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P^{R4} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに

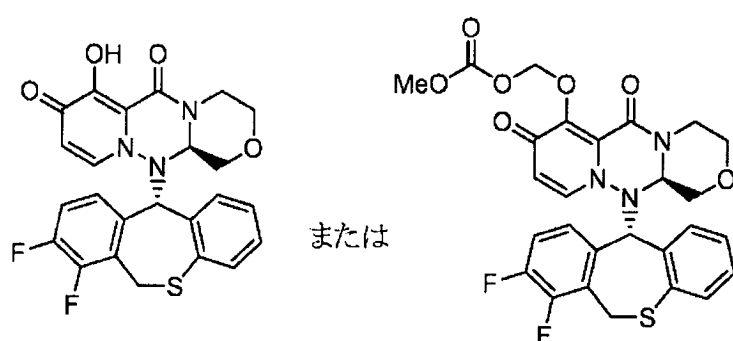
P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒に、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

置換基群A；オキシ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基

、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル)である上記(12)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

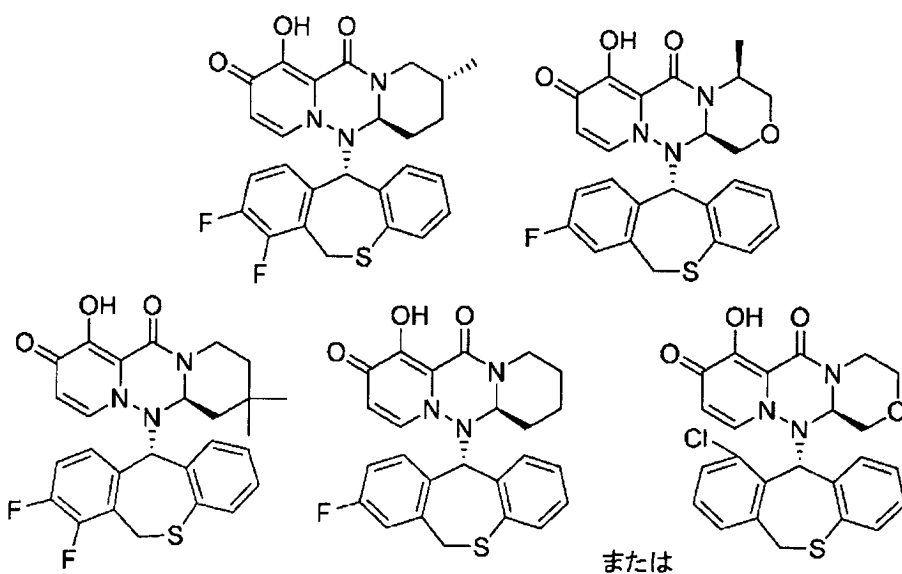
(14) 以下のいずれかの式で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

[化17]



(15) 以下のいずれかの式で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

[化18]



(16) 上記(1)～(15)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(17) 抗ウイルス作用を有する、上記(16)記載の医薬組成物。

(18) キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する、上記(16)記載の医薬組成物。

(19) 上記(1)～(15)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防方法。

(20) キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防のための、上記(1)～(15)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(21) キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防剤を製造するための、上記(1)～(15)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の使用。

(22) 上記(1)～(15)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、経口投与のための医薬組成物。

(23) 錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤またはチンキ剤である、(22)記載の医薬組成物。

(24) 糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バッカル錠、チュアブル錠、口腔内崩壊錠、ドライシロップ、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤である、(16)記載の医薬組成物。

(25) 上記(1)～(15)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、非経口投与のための医薬組成物。

(26) 経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳または腔内投与のための、(25)記載の医薬組成物。

(27) 注射剤、点滴剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤または坐剤である、(25)

) または (26) 記載の医薬組成物。

(28) 上記 (1) ~ (15) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、小児用または高齢者用の医薬組成物。

(29) 上記 (1) ~ (15) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩と、ノイラミニダーゼ阻害剤、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤、M2タンパク阻害剤、PB2 Cap結合阻害剤、抗HA抗体、または免疫作用薬との組み合わせからなる医薬組成物。

(30) 上記 (1) ~ (15) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有する、ノイラミニダーゼ阻害剤、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤、M2タンパク阻害剤、PB2 Cap結合阻害剤、抗HA抗体、または免疫作用薬との併用療法のための医薬組成物。

[0010] 本発明は、さらにプロドラッグ化合物を用いたインフルエンザ感染症の治療法又は予防法、ならびに抗インフルエンザ作用を有する前記化合物を提供する。本発明は、さらにプロドラッグ化合物の親化合物を提供する。該親化合物は、抗インフルエンザ剤または、該プロドラッグ化合物の中間体として有用である。

発明の効果

[0011] 本発明に係る化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性を有する。より好ましい化合物は、プロドラッグであり、投与後、体内でキャップ依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性を有する親化合物になるため、インフルエンザ感染症の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]親化合物である化合物111-2をプロドラッグ化した化合物11-6について、非絶食下でラットに経口投与した後の、化合物111-2血漿中濃度推移を測定した結果である。

[図2]親化合物である化合物111-2をプロドラッグ化した化合物11-6について、非絶食下でラットに経口投与した後の、化合物11-6血漿中濃

度推移を測定した結果である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

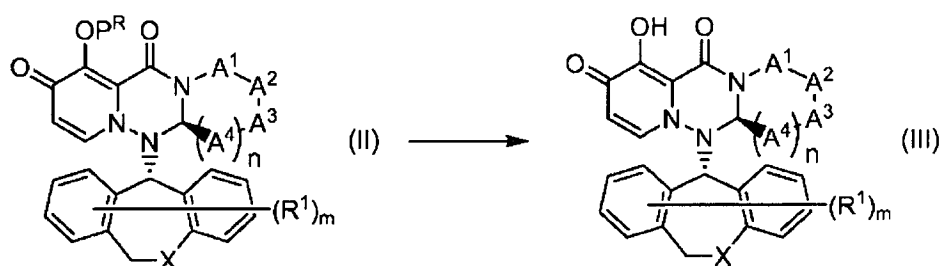
「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

[0014] 「置換基群Aで置換されていてもよい」とは、置換基群Aから選択される1または2以上の同一または異なる置換基で任意の位置で置換されていてもよいことを意味する。

[0015] 本明細書における「プロドラッグ」とは、以下の反応式：

[化19]



(式中、各記号は上記と同意義である)

における式(II)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を指し、生体内における生理条件下で薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、腸内細菌等によって引き起こされる分解反応によって、式(III)で示される化合物に変換されることにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ(CEN)阻害活性、および／またはCPE抑制効果を示す化合物を意味する。

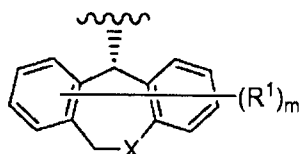
該プロドラッグは、より好ましくは、式(III)で示される化合物よりも、生体内投与時におけるバイオアベイラビリティおよび／またはAUC(血中濃度曲線下面積)が向上している化合物を意味する。

したがって、該プロドラッグは、生体への投与(例えば、経口投与)後に

、胃および／または腸等で効率よく体内に吸収され、その後、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物に変換されるため、好ましくは、式（ⅠⅠⅠ）で示される化合物よりも高いインフルエンザ治療および／または予防効果を示す。

「

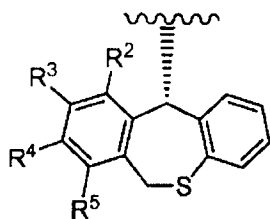
[化20]



（式中、各記号は上記（Ⅰ）と同意義）

で示される基」の1つの態様とは、式：

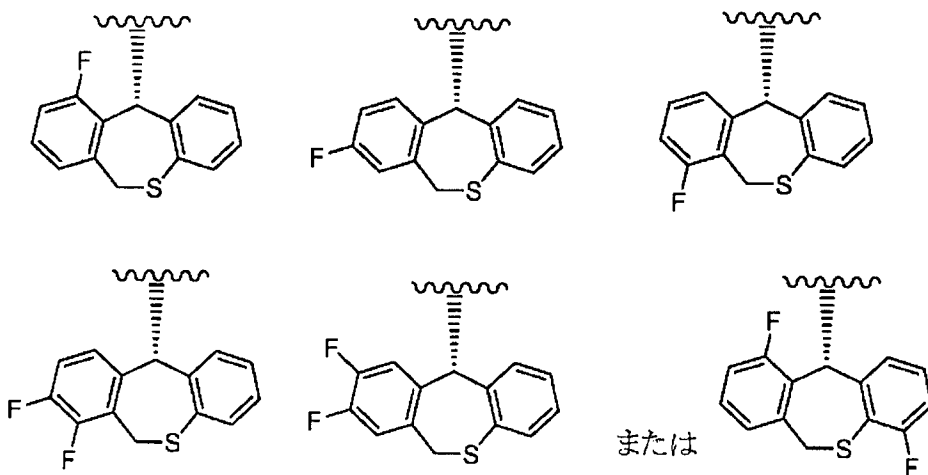
[化21]



（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはフッ素原子であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のフッ素原子の数は、1または2である）で示される基が挙げられる。

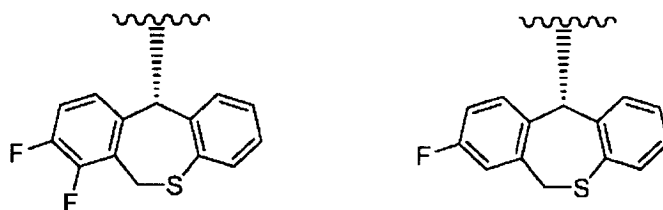
別の態様としては、式：

[化22]



で示される基が挙げられ、式：

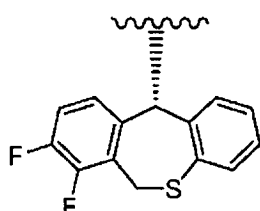
[化23]



または

で示される基が好ましく、特に式：

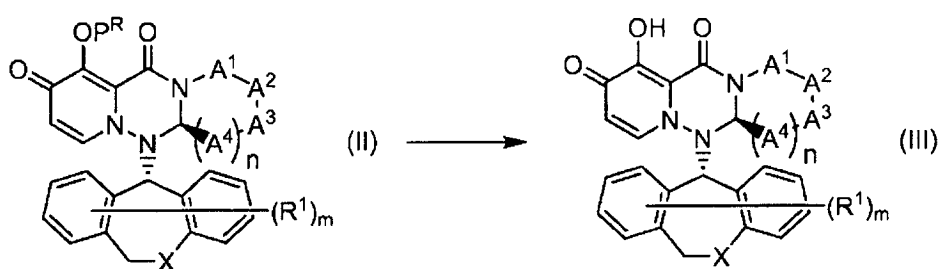
[化24]



で示される基が好ましい。

[0016] 本明細書における「プロドラッグを形成する P^R 基」とは、以下の反応式：

[化25]



[0017] (式中、各記号は上記と同意義である)

の、式(ⅠⅠ)における「 P^R 」基を指し、 $-OP^R$ 基の部分が、生体内における生理条件下で薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、腸内細菌等によって引き起こされる分解反応によって、式(ⅠⅠⅠ)における $-OH$ 基に変換される基を示す。

該「プロドラッグを形成する P^R 基」は、より好ましくは、式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物に付加することによって、式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物の

バイオアベイラビリティおよび／またはAUC（血中濃度曲線下面積）を向上させる基を意味する。

[0018] プロドラッグを形成する P^R 基としては、例えば、Prog. Med. 5 : 2157-2161 (1985)、およびSupplied by The British Library-“The world's Knowledge”に記載されている基が挙げられる。

式(1)または式(11)の「 P^R 」基は、生体内で $-OP^R$ 基が $-OH$ 基に変換される基であればよく、好ましくは、例えば以下の式a)～ac)から選ばれる基を包含する。

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- c) $-C(=O)-L-P^{R1}$ 、
- d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$ 、
- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ 、
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ 、
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
- p) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$ 、
- q) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$ 、
- r) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$ 、
- s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ 、

t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$ 、

u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$ 、

v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (ただし、ベンジル基を除く)、

w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$ 、

x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、

y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、

z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

aa) $-S(=O)_2-P^{R10}$ 、

ab) $-P^{R11}$ 、および

ac) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されていてもよいアルケニルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P^{R4} は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、

置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R5} は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたは OB_n であり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R7} は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、

P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

P^{R10} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R11} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基である。

置換基群A；オキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキ

ルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ）。

[0019] プロドラッグを形成する P^R 基は、好ましくは、以下の基から選ばれる基である。

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (ただし、ベンジル基を除く)、
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、および
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P^{R4} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素

環式基であり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

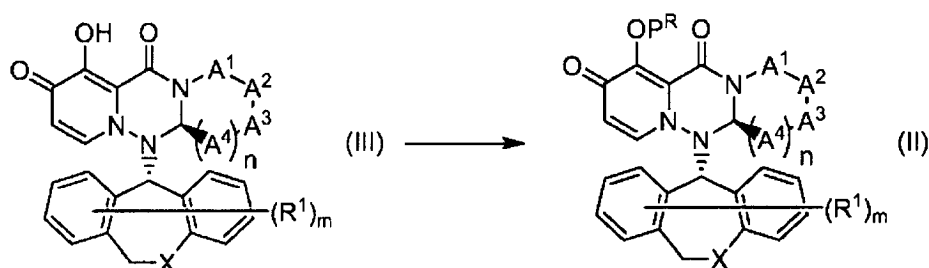
P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに

P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒に、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

置換基群A；オキシ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル）。

[0020] 本明細書における「プロドラッグ化」とは、以下の反応式：

[化26]



[0021] (式中、各記号は上記と同意義である)

に示されるように、式(III)またはその製薬上許容される塩のヒドロキシ基を、 $-OP^R$ 基に変換することを意味する。

[0022] 本明細書における「親化合物」とは、前記「プロドラッグ」を合成する前の原料となる化合物、および／または前記「プロドラッグ」から生体内にお

ける生理条件下で酵素や胃酸等による反応により放出される化合物を意味し、具体的には、前記の式 (I I I) で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和を意味する。

[0023] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、および塩素原子が好ましい。

[0024] 「アルキル」とは、炭素数 1 ～ 15、好ましくは炭素数 1 ～ 10、より好ましくは炭素数 1 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられる。

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチルが挙げられる。

[0025] 「アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する、炭素数 2 ～ 15、好ましくは炭素数 2 ～ 10、より好ましくは炭素数 2 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 2 ～ 4 の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

[0026] 「アルキレン」とは、炭素数 1 ～ 15、好ましくは炭素数 1 ～ 10、より好ましくは炭素数 1 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝状

の2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

[0027] 「アルケニレン」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等が挙げられる。

[0028] 「ヒドロキシアルキル」とは、1以上のヒドロキシ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1, 2-ヒドロキシエチル等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」の好ましい態様として、ヒドロキシメチルが挙げられる。

[0029] 「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アルキルオキシ」の好ましい態様として、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシが挙げられる。

[0030] 「ハロアルキル」とは、1以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を包含する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-

トリクロロエチル、1, 2-ジブロモエチル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。

「ハロアルキル」の一つの態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

[0031] 「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」の好ましい態様として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニルが挙げられる。

[0032] 「アルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1または2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ等が挙げられる。

「アルキルアミノ」の好ましい態様として、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

[0033] 「アルキルアミノアルキル」とは、上記「アルキルアミノ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。

[0034] 「アルキルアミノカルボニル」とは、上記「アルキルアミノ」がカルボニル基に結合した基を意味する。

[0035] 「アルキルアミノカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルアミノカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。

[0036] 「アルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカル

ボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、*tert*-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、*sec*-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

[0037] 「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*sec*-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

[0038] 「アルキルカルボニルアミノアルキル」とは、上記「アルキルカルボニルアミノ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。

[0039] 「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、*sec*-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

[0040] 「アルキルオキシカルボニルアルキル」とは、上記「アルキルオキシカルボニル」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。

[0041] 「アルキルオキシカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルオキシカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。

[0042] 「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫

黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル等が挙げられる。

[0043] 「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を包含する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の一つの態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

[0044] 「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキル基は同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

[0045] 「炭素環式基」とは、炭素数3～20、好ましくは炭素数3～16、より好ましくは炭素数4～12の炭素環式基を意味し、芳香族炭素環式基および非芳香族炭素環式基を包含する。

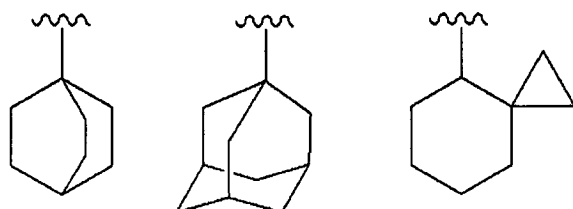
「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を包含する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の一つの態様として、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。別の態様として、フェニルが挙げられる。等が挙げられる。

「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を包含する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している環式基、またはスピロ環を形成する環式基も包含する。

[化27]



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数3～8である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0046] 「炭素環」としては、炭素数3～20、好ましくは炭素数3～16、より好ましくは炭素数4～12の炭素環を意味し、芳香族炭素環および非芳香族炭素環を包含する。

「芳香族炭素環」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環等が挙げられる。

「芳香族炭素環」の一つの態様として、ベンゼン環、ナフタレン環が挙げられる。別の態様として、ベンゼン環が挙げられる。

「非芳香族炭素環」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素または環状非芳香族不飽和炭化水素を包含する。2環以上の「非芳香族炭素環」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環に、上記「芳香族炭素環」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環」は、以下のように架橋している環、またはスピロ環を形成する環も包含する。

[化28]



単環の非芳香族炭素環としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数3～8である。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロヘキサジエン等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環としては、例えば、インダン、インデン、アセナフタレン、テトラヒドロナフタレン、フルオレン等が挙げられる。

[0047] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、芳香族複素環式基および非芳香族複素環式基を包含する。

「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を包含する。

2環以上の「芳香族複素環式基」は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

2環の芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリ

ニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ブリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

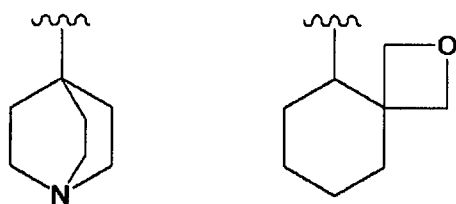
3環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環式基を包含する。

2環以上の「非芳香族複素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化29]



単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、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、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサソラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキサソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

[0048] 「複素環」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、芳香族複素環および非芳香族複素環を包含する。

「芳香族複素環」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環を包含する。

2環以上の「芳香族複素環」は、単環または2環以上の芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、フラン、チオフエン、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。

2環の芳香族複素環としては、例えば、インドリン、イソインドリン、インダゾリン、インドリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、ナフチリジン、キノキサリン、プリン、プテリジン、ベンズイミダゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンズ

オキサジアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、イミダゾチアゾール、ピラジノピリダジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン等が挙げられる。

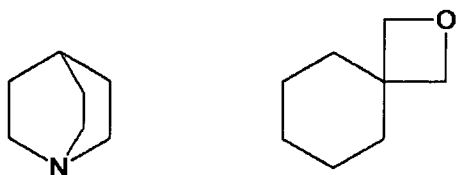
3環以上の芳香族複素環としては、例えば、カルバゾール、アクリジン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサチン、フェノキサジン、ジベンゾフラン等が挙げられる。

「非芳香族複素環」とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環を包含する。

2環以上の「非芳香族複素環」は、単環または2環以上の非芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、および／または「芳香族複素環」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環」は、以下のように架橋している環、またはスピロ環を形成する環も包含する。

[化30]



単環の非芳香族複素環としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサン、チイラン、オキシラン、オキセタン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチアゾリン、テトラヒドロチアゾリン、テトラヒドロイソチアゾリン、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、テト

ラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ジオキソラン、ジオキサジン、アジリジン、ジオキソリン、オキセパン、チオラン、チアジン等が挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環としては、例えば、インドリン、イソインドリン、クロマン、イソクロマン等が挙げられる。

[0049] 「炭素環アルキル」、「炭素環オキシ」、および「炭素環アミノ」の炭素環部分も上記「炭素環」と同様である

[0050] 「複素環アルキル」、「複素環オキシ」、および「複素環アミノ」の複素環部分も上記「複素環」と同様である。

[0051] 本発明に係る化合物の特徴は、3環の縮合環が2つ結合した化合物を光学分割することにより、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害活性が向上した点である。

[0052] 本発明に係る化合物のその他の特徴は、プロドラッグを形成するP^R基を導入することによって、生体への投与後（例えば、経口投与）に効率よく体内に吸収され、高い薬効を示すようにした点である。

[0053] 本発明に係る化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³Iおよび³⁶C Iのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。本発明に係る化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明に係る化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0054] 本発明に係る化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、本発明に係る化合物のトリチウム標識化合物は、トリチウ

ムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、本発明に係る特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、本発明に係る化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

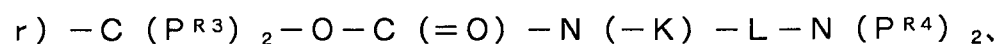
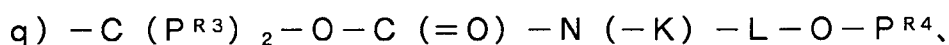
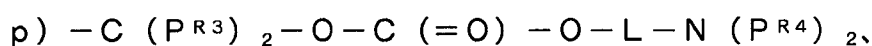
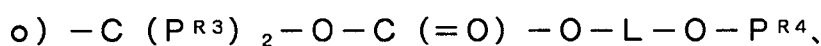
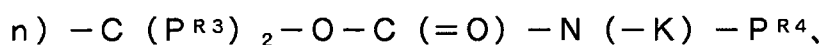
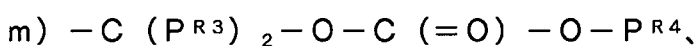
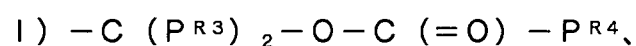
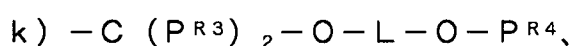
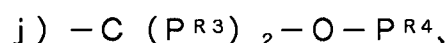
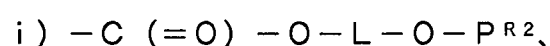
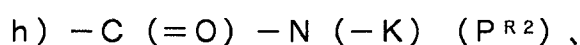
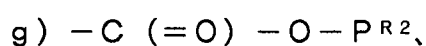
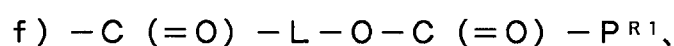
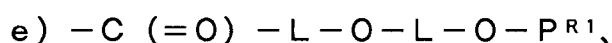
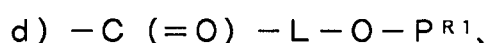
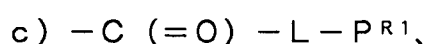
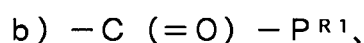
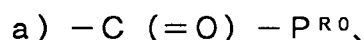
[0055] 本発明に係る化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、本発明に係る化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0056] 本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があります。本発明はこのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、本発明

に係る化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。

[0057] P^R 基は、生体への投与（例えば、経口投与）後に、薬物代謝酵素、加水分解酵素、胃酸、および／または腸内細菌等の作用によってOH基に変換される基が好ましい。

[0058] P^R のより好ましい態様として、以下の式a)～ac)から選ばれる基が挙げられる。



- s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ 、
 t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$ 、
 u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$ 、
 v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (ただし、ベンジル基を除く)、
 w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$ 、
 x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
 y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
 z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、
 a a) $-S(=O)_2-P^{R10}$ 、
 a b) $-P^{R11}$ 、および
 a c) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されていてもよいアルケニルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P^{R4} は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されてい

てもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R5} は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはベンジルオキシであり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R7} は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、

P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

P^{R10} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R11} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基である。

置換基群A；オキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオ

キシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ）。

[0059] P^R のさらに好ましい態様として、以下の基が挙げられる。

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (ただし、ベンジル基を除く)、
- x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、および
- z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P^{R4} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素

環式基であり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

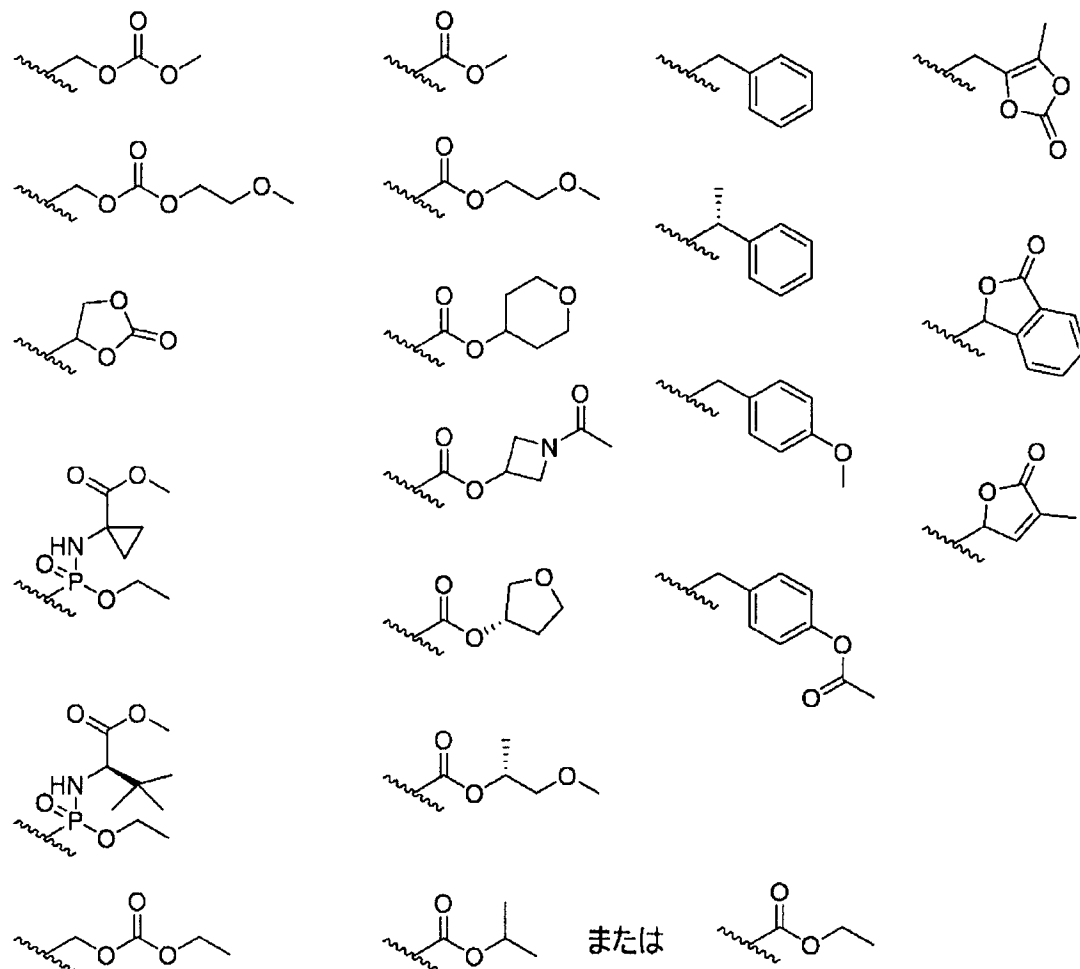
P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに

P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群Aで置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

置換基群A；オキシ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル）。

[0060] P^R の好ましい置換基の別の態様として、以下の基が挙げられる。

[化31]



[0061] (本発明の化合物の製造法)

本発明の化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

[0062] 原料化合物は、市販の化合物、本明細書において記載されたもの、本明細書において引用された文献に記載されたもの、およびその他の公知化合物を利用することができる。

本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法

により塩を形成させればよい。

また、本発明の化合物及びその製薬上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物（水和物ないし溶媒和物）の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

[0063] 一般的合成法ならびに参考例、実施例、および中間体合成例中、各略語の意味は以下の通りである。

B o c : tert-ブトキシカルボニル

D B U : ジアザビスクロウンデセン

D M A : N, N-ジメチルアセトアミド

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

H A T U : O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

N M P : N-メチルピロリドン

O B n : ベンジルオキシ

T H F : テトラヒドロフラン

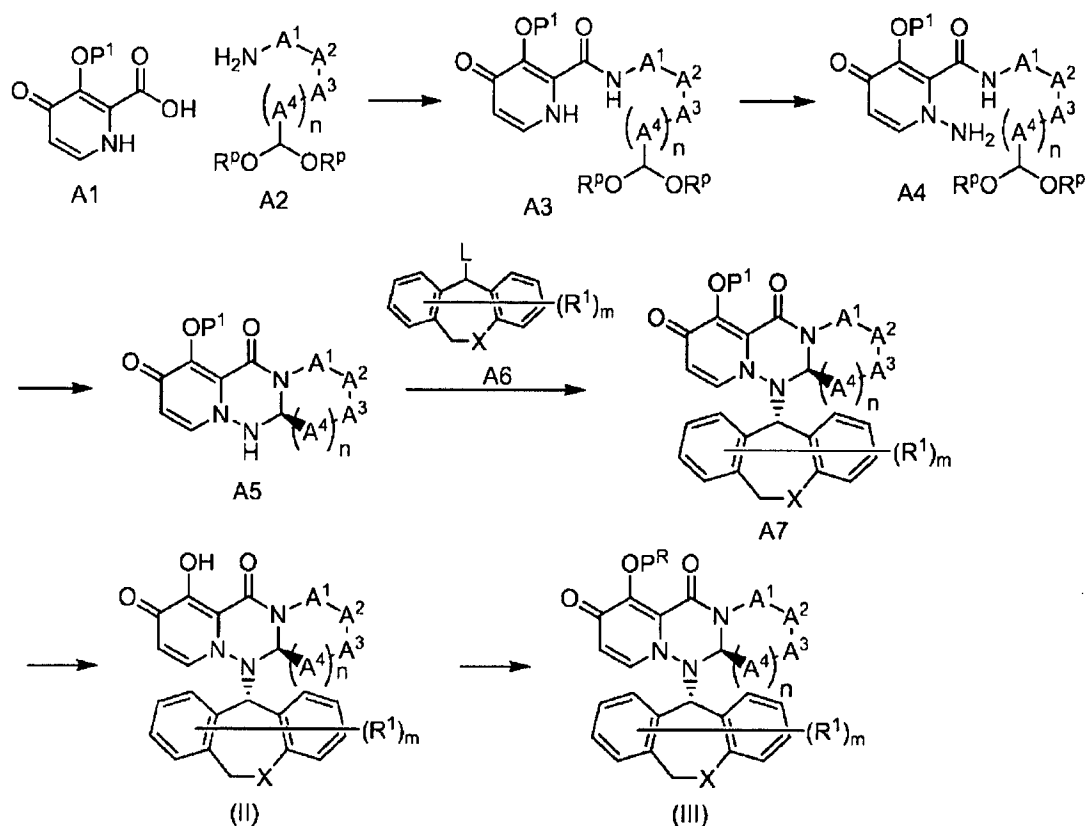
T 3 P : プロピルホスホン酸無水物

W S C · H C l : N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

なお、「くさび形」および「破線」は絶対立体配置を示す。

[0064] (製法1)

[化32]



(式中、P¹はOHの保護基；R^Pは、アセタールの保護基；Lは脱離基；その他の各記号は、前記と同意義である。)

第1工程

化合物A1に、DMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-(4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、WSC・HCl、HATU等の脱水縮合剤存在下、化合物A2を加え、-20℃～60℃、好ましくは-10℃～40℃で0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物A3を得ることができる。

または、化合物A 1をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒の存在下、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、diphenylchlorophosphate、塩化チオニル、塩化オキザリル等のアシル化試薬を加えることにより酸クロライドを生成させ、化合物A 2を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物A 3を得ることができる。

第2工程

化合物A 3に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを加え、 $10^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ にて0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物A 4を得ることができる。

第3工程

化合物A 4のアセタール保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。その後、生成したアルデヒド基を分子内反応させることで、化合物A 5を得ることができる。

例えば、化合物A 4に、DMF、トルエン、THF等の溶媒の存在下、酢酸および／またはパラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等を加え、 $10^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $30^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ にて0.5時間～12時間、好ましくは1時間～6時間反応させることにより、化合物A 5のラセミ体を得ることができる。化合物A 5のラセミ体をSFCもしくはHPLCシステム（キラルカラム）で光学分割することにより、化合物A 5を得ることができる。

第4工程

化合物A 5に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物A 6および、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、

炭酸セシウム等の塩基を加え、0℃～60℃、好ましくは10℃～40℃にて0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物A7を得ることができる。

また、化合物A5に、DMF、酢酸エチル、酢酸ブチル、1,4-ジオキサン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、化合物A6および、T3P、メタンスルホン酸もしくはパラトルエンスルホン酸を加え、40℃～150℃、好ましくは60℃～120℃にて0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物A7を得ることができる。

第5工程

化合物A7の水酸基の保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。

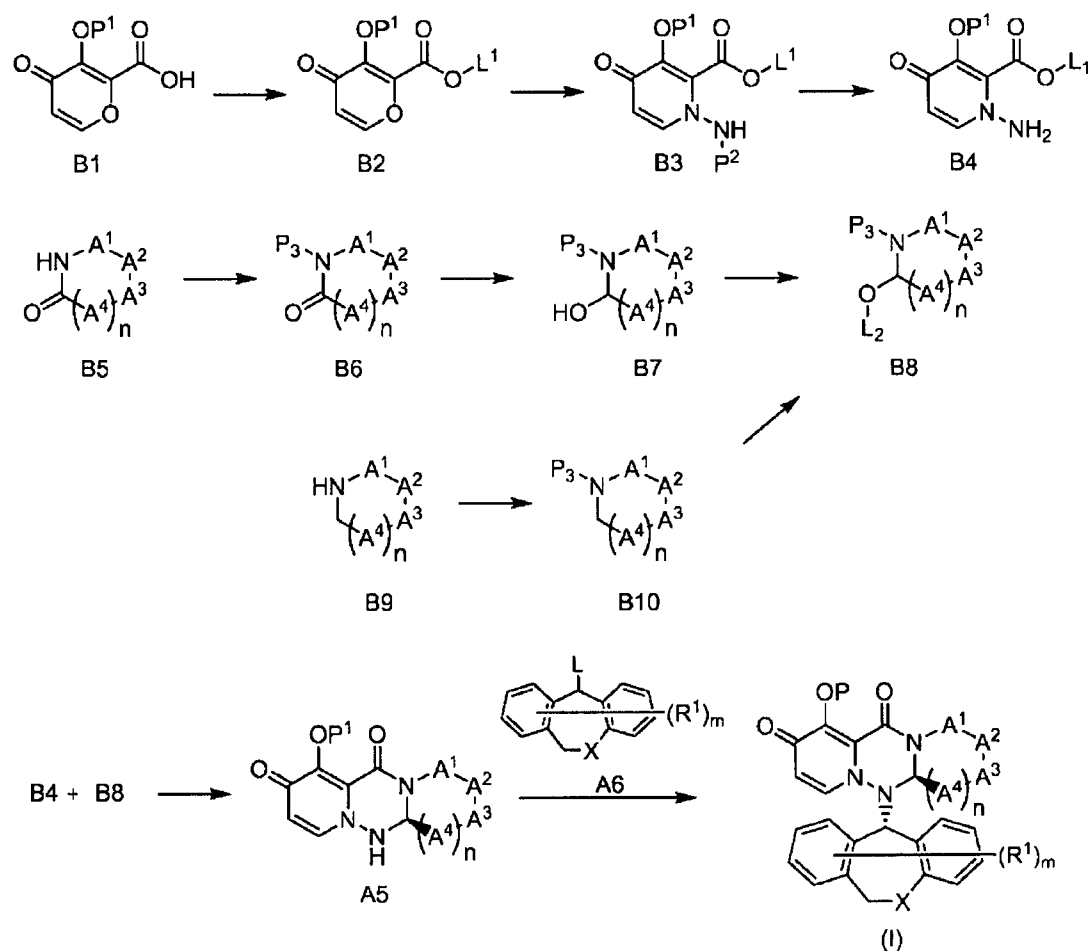
第6工程

化合物(11)のヒドロキシル基をエステル基またはエーテル基に変換する一般的な方法によって化合物(111)を得ることができる。

例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)、Prog.Med.5:2157-2161(1985)、およびSupplied by The British Library - "The world's Knowledge"等に記載の方法を利用することができる。

(製法2)

[化33]



(式中、P²はNHの保護基；L¹およびL²は、脱離基；その他の各記号は、前記と同意義である。)

第1工程

化合物B1をDMF、THF、ジクロロメタン、アセトニトリル等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ヨウ化メチル等ハロゲン化アルキルをジアザビスクロウンデセン等塩基存在下、化合物A2を加え、−20℃〜60℃、好ましくは−10℃〜40℃で0.1時間〜24時間、好ましくは1時間〜12時間反応させることにより、化合物B2を得ることができる。

または、化合物B1をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、diphenylchlorophosphate、塩化チオニル、塩化オキザリル等のアシル化試薬を加えることにより酸クロライドを生成さ

せ、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、アルコールを加え、 -20°C ～ 60°C 、好ましくは -10°C ～ 40°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物B2を得ることができる。

第2工程

化合物B2をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、パラトルエンスルホン酸ピリジニウムとBocヒドラジン等保護されたヒドラジンを作用させ、 10°C ～ 150°C 、好ましくは 40°C ～ 100°C にて1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B3を得ることができる。

第3工程

化合物B3のアミ基の保護基の脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons)等に記載の一般的な方法で行うことができる。

第4工程

化合物B5をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 -100°C ～ 0°C にてn-ブチルリチウム等強塩基を作用させた後、ハロギ酸アルキルと0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B6を得ることができる。

第5工程

化合物B6をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 -100°C ～ 0°C にて、リチウムジイソブチルアルミニウムヒドリド等還元剤と0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B7を得ることができる。

第6工程

化合物B7をアルコールに溶解し、パラトルエンスルホン酸もしくはメタンスルホン酸と 0°C ～ 100°C にて0.1時間～48時間、好ましくは1時

間～24時間反応させることにより、化合物B8を得ることができる。

第7工程

化合物B9をTHF、ジオキサン、ジクロロメタン、DMF等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、 -40°C ～ 40°C にてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、ハロギ酸アルキルと0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物B10を得ることができる。

第8工程

化合物B10を、アルコール中、炭酸カリウム等の塩基と過塩素酸テトラエチルアンモニウムに炭素電極（アノード）とプラチナ電極（カソード）を浸し、0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間攪拌しながら0.1～1.0Aの定電流を流すことにより、化合物B8を得ることができる。

第9～10工程

化合物B4と化合物B8を用いて製法1の第3～6工程を実施することで、化合物(1)を得ることができる。

[0065] 本発明化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する。したがって、本発明化合物は、インフルエンザの治療剤および／または予防剤として有用である。

[0066] 本発明化合物は、キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

a) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 代謝安定性が高い。

d) CYP酵素（例えば、CYP3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

e) 変異原性を有さない。

f) 心血管系のリスクが低い。

g) 高い溶解性を示す。

h) 光毒性を有さない。

[0067] 本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0068] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

[0069] 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～1

0 mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10 mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1 mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0070] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、他の薬剤等（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。例えば、インフルエンザの疾患においては、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビルおよびイナビル等）、RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤（例えば、ファビピラビル）、M2タンパク阻害剤（例えばアマンダジン）、PB2 Cap結合阻害剤（例えば、VX-787）、抗HA抗体（例えば、MHAA4549A）、または免疫作用薬（例えば、ニタゾキサニド）と組み合わせて使用されうる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類以上の製剤として投与されてもよいし、全ての活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0071] 併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

[0072] 以下に本発明の実施例、参考例および中間体合成例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0073] 参考例および実施例で得られたNMR分析は、300 MHzで行い、DM SO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。

RTとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析でのリ

テンションタイムを表し以下の条件で測定した。

(測定条件)

(1) カラム: ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速: 0.8 mL/分; UV検出波長: 254 nm;

移動相: [A] 0.1%ギ酸含有水溶液、[B] 0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(2) カラム: Shim-pack XR-ODS (2.2 μ m, i. d. 50 x 3.0mm) (Shimadzu)

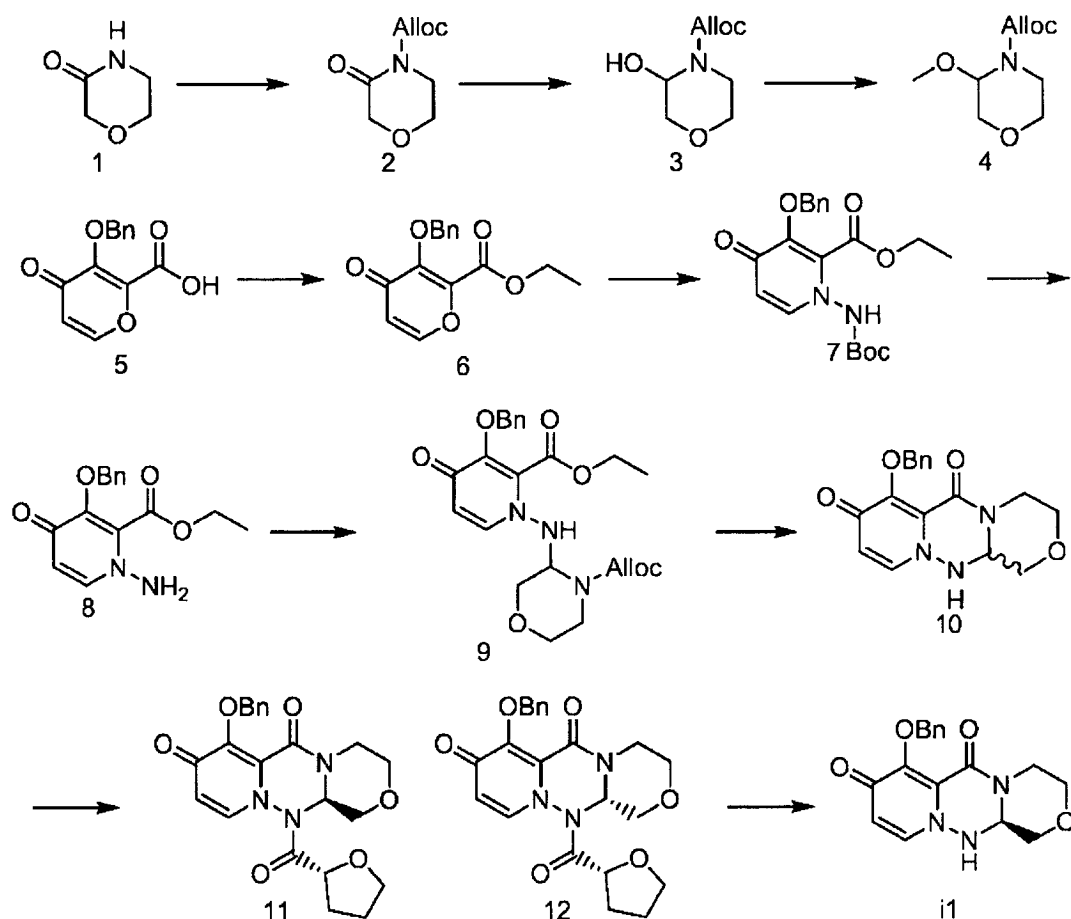
流速: 1.6 mL/分; UV検出波長: 254 nm;

移動相: [A] 0.1%ギ酸含有水溶液、[B] 0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント: 3分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

[0074] 参考例1

[化34]



第1工程

化合物1 (5.0 g、49.5 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ドライアイス—アセトンで -78°C に冷却下、1.62 mol/L *n*-ブチルリチウム—ヘキサン溶液 (30.5 mL、49.5 mmol) を滴下し、 -78°C で2時間攪拌した。反応液にクロロギ酸アリル (5.96 g、49.5 mmol) のTHF (20 mL) 溶液を滴下し、 -78°C で2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、室温へ昇温後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物2 (5.66 g、収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.92 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.78 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 5.30 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 5.44

(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 5.93–6.03 (m, 1H),

第2工程

化合物2 (6.6 g、35.6 mmol) のTHF (66 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ドライアイス–アセトンで -78°C に冷却下、1.03 mol/L DIBAL-H ヘキサン溶液 (45.0 mL、46.3 mmol) を滴下し、 -78°C で1時間攪拌した。反応液をアセトンでクエンチ後、ロッシェル塩水溶液を加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物3 (6.21 g、収率93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.44 (br, 1H), 3.50–3.64 (m, 2H), 3.71 (br, 1H), 3.95 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.24 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 5.47 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 5.87–6.00 (m, 1H)

第3工程

化合物3 (6.2 g、33.1 mmol) のメタノール (65 mL) 溶液に、パラトルエンスルホン酸1水和物 (0.63 g、3.31 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を、炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチ後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物4 (5.77 g、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.34 (s, 3H), 3.55 (br, 2H), 3.73–3.99 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.10–5.20 (m, 1H), 5.25 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 5.88–6.05 (m, 1H)

第4工程

化合物5 (20.0 g、81 mmol) のDMF (100 mL) 溶液に、ヨウ化エチル (22.8 g、146 mmol) とジアザビスクロウンデセン (18.4 mL、122 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を10%塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物6 (22.3 g、収率100%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (t, J = 8.0Hz, 3H), 4.28 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.57 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 5H), 8.21 (d, J = 4.0Hz, 1H).

第5工程

化合物6 (500 mg、1.82 mmol) のDMA (5.0 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (1.37 g、5.47 mmol) とBocヒドラジン (361 mg、2.74 mmol) を加えて、60℃で14時間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物7 (519 mg、収率73%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.26 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 2H).

第6工程

化合物7 (500 mg、1.29 mmol) を4 mol/L塩酸酢酸エチル溶液 (5 mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物8 (369 mg、収率99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (t, J = 8.0Hz, 3H), 4.31 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.47 (d, J = 8.0, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.64 (d, J = 8.0, 1H).

第7工程

化合物7 (365 mg、1.27 mmol) と化合物4 (306 mg、1

、52 mmol) のアセトニトリル (8 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ドライアイス-四塩化炭素で -25°C に冷却下、四塩化スズ (0.223 mL、1.90 mmol) を滴下し、 -25°C で45分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチ後、ジクロロメタンを加え、室温で攪拌し、セライト濾過をし、ろ液をジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、化合物9の粗生成物を得た。得られた化合物9をTHF (8 mL) に溶解し、モルホリン (1.10 mL、12.7 mmol)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (146 mg、0.127 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (16 mL) を加え、析出した固体をろ取し、得られた固体を乾燥させ化合物10 (418 mg、収率100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-2.99 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.22 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)

第8工程

(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (855 mg, 7.36 mmol)、化合物10 (2.00 g, 6.11 mmol) の酢酸エチル (9 mL) 懸濁液に、室温でピリジン (4.00 mL, 49.6 mmol) およびT3P (50%酢酸エチル溶液, 11.0 mL, 18.5 mmol) を順次加え、終夜攪拌した。析出した固体をろ取した後、酢酸エチル (4 mL)、エタノール (4 mL) で順次洗浄した。得られた固体をエタノール (6 mL) に懸濁し、室温で6.5時間攪拌した。懸濁液をろ過して得られた固体をエタノール (2 mL) で2回洗浄し、化合物11 (1.18 g、収率45.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.80-1.94 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 2H), 3.21-3.35 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.32-4.38 (m,

1H), 5.14(dd, J=10.8Hz, 21.6Hz, 2H), 5.76-5.81(m, 1H), 6.29(d; J=4.8Hz, 1H), 7.28-7.39(m, 3H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.64-7.75(m, 1H)

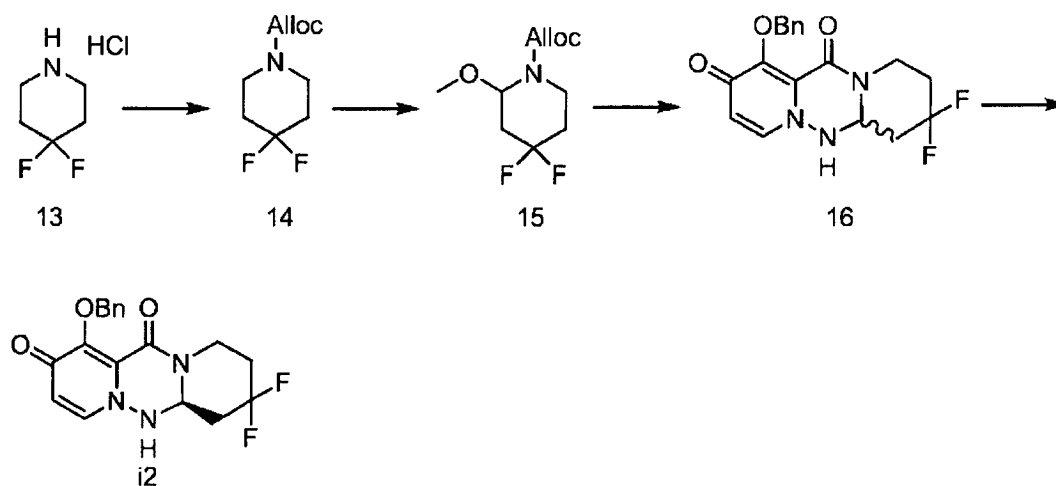
第9工程

化合物11 (500mg, 1.18mmol) のエタノール (3.5ml) 懸濁液に、室温でDBU (0.0035ml, 0.023mmol) を加え、30分間攪拌した。得られた懸濁液にジイソプロピルエーテル (6.5ml) を加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取した後、酢酸エチル (1.5ml) で2回洗浄し、化合物i1 (346mg, 収率89.9%) を得た。

¹H-NMR (DMSO) δ: 2.80-3.00(m, 1H), 3.10-3.18(m, 1H), 3.38-3.50(m, 1H), 3.98-4.08(m, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.76-4.84(m, 1H), 5.04-5.14(m, 2H), 6.22(m, J=7.6Hz, 1H), 7.27-7.40(m, 4H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.70(d, J=7.6Hz, 1H)

[0075] 参考例2

[化35]



第1工程

化合物13 (8.0g, 50.8mmol) のジクロロメタン (120ml) 懸濁液に、氷浴下トリエチルアミン (17.6mL, 127mmol) を加え、クロロギ酸アリル (6.44mL, 60.9mmol) を滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有

機層を5%クエン酸水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物14 (10.1g、収率97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96 (br, 4H), 3.62 (s, 4H), 4.60 (s, 2H), 5.22 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.30 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.86–5.99 (m, 1H)

第2工程

化合物14 (0.9g、4.39mmol)、炭酸カリウム (60mg、0.44mmol)、過塩素酸テトラエチルアンモニウム (50mg、0.22mmol) のメタノール (30mL) 溶液に、炭素電極 (アノード) とプラチナ電極 (カソード) を浸し、室温で6時間攪拌しながら0.1Aの定電流を流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物15 (92mg、収率96%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.81–2.15 (m, 3H), 2.39 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.61 (br, 2H), 5.20–5.36 (m, 2H), 5.57 (br, 1H), 5.88–5.99 (m, 1H)

第3工程

参考例1の第7、8と同様に反応を行い、化合物16を得た。

第4工程

化合物16 (870mg、2.41mmol) をWaters製 SFC30システム (ダイセル製CHIRALPAK IB、液化炭酸-メタノール) でキラル分割し、化合物12 (270mg、収率31%)を得た。

分析条件

<Waters製 SFC30システム (SPRC4・5N406)>

カラム : CHIRALPAK IB/SFC (5 μ m、i. d. 250 $\times$ 4.6mm) (DAICEL)

流速 : 8.0 mL/分 ; UV検出波長 : 254nm

背圧 : 100 bar

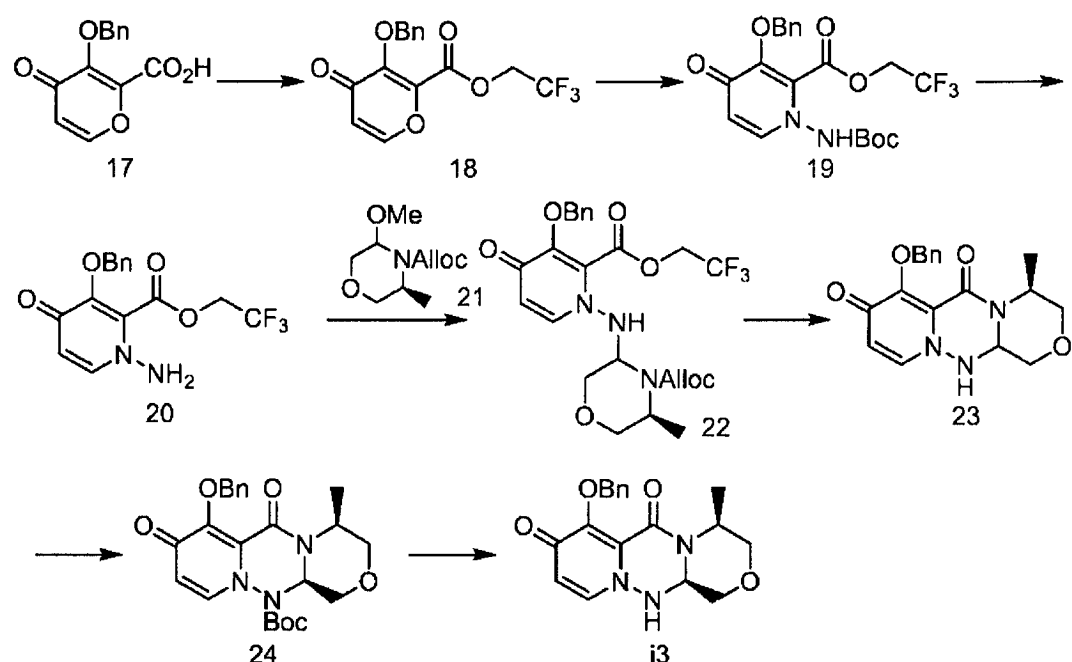
移動相：[A] 液化炭酸、[B] メタノール

1分間、5%溶媒[B]を維持した後に、6分間で5%－40%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った。その後2分間、40%溶媒[B]を維持した後に、1分間、5%溶媒[B]を維持した。

溶出時間：7.3分

参考例3

[化36]



第1工程

化合物17 (4.00 g、16.3 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、氷冷下、シュウ酸ジクロリド (1.56 mL、17.9 mmol) およびDMF (0.013 mL、0.162 mmol) を滴下し、室温に上昇しながら5時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、氷冷下、2,2,2-トリフルオロエタノール (2.44 g、24.4 mmol)、トリエチルアミン (4.50 mL、32.5 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (99.0 mg、0.812 mmol) を加え、室温に上昇しながら1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣に1 mol/L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、化合物18 (5.33 g、収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.64 (q, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.30–7.38 (m, 3H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

第2～3工程

参考例1の第5、6と同様に反応を行い、化合物20を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.55 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30–7.42 (m, 6H).

第4、5工程

参考例1の第7と同様に反応を行い、化合物23を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 342.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{RT}=1.00, 1.09$ min, method (1)

第六工程

化合物23 (820 mg、2.40 mmol) のジクロロメタン (16.5 mL) 溶液に、Boc2O (0.837 mL、3.60 mmol)、トリエチルアミン (0.499 mL、3.60 mmol) および4-(ジメチルアミノ)ピリジン (44.0 mg、0.360 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物24 (593 mg、収率56%) および化合物i3 (170 mg、収率16%) を得た。

化合物24 : LC/MS (ESI): $m/z = 441.9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{RT}=1.67$ min, method (1)

第七工程

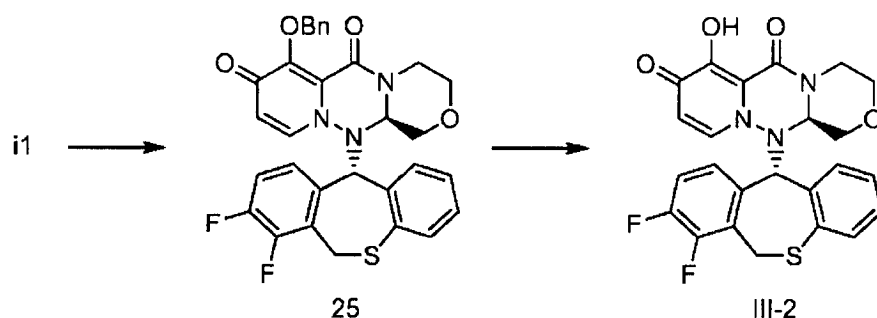
化合物24 (547 mg、1.24 mmol) を酢酸 (5.5 mL) に溶解し、80℃で5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製して化合物 i 3（454 mg、収率100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.45 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.95–4.01 (m, 2H), 4.76 (dq, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 3H), 7.56–7.61 (m, 2H).

[0076] 実施例 1

[化37]



第1工程

化合物 i 1（1100 g、3360 mmol）及び7, 8 - ジフロロ - 6, 11 - ジヒドロジベンゾチエピン - 11 - オール（977 g、3697 mmol）を、50 wt % T3Pの酢酸エチル溶液（3208 g、5041 mmol）及び酢酸エチル（1.1 L）に懸濁させた。反応液に、室温でメタンスルホン酸（436 ml、6721 mmol）を加え、70℃にて5時間30分間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、室温にて1時間攪拌後、THFを加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び8%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をTHF（5.5 L）に溶解させ、炭酸カリウム（790 g、5713 mmol）を加え、50℃に昇温し、ベンジルブロマイド（240 ml、2016 mmol）を滴下し、60℃にて8時間30分間攪拌し

た。氷冷下、反応液に2 mol/L塩酸水溶液を滴下し、室温にて10分間攪拌し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び8%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。活性炭(Norit SX-2、240g)を加え、セライトろ過し、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、固体を析出させた後、濾取することにより、化合物25(1019g、1776mmol、収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.28–3.39 (2H, m), 3.72 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 5.19–5.26 (2H, m), 5.45 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 5.77 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.68 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.94–7.01 (2H, m), 7.03–7.12 (3H, m), 7.29–7.38 (3H, m), 7.61 (2H, d, $J = 7.1$ Hz).

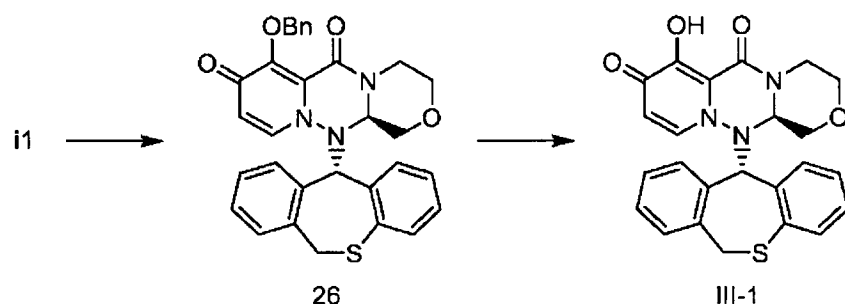
第2工程

化合物25(1200g、2092mmol)のDMA(3.6L)溶液に、室温にてリチウムクロライド(443g、10.5mol)を加え、80℃にて3時間攪拌した。氷冷下、反応液にアセトン(1.2L)、0.5mol/L塩酸水溶液(6.0L)及び水(2.4L)を加え、1時間攪拌した。析出した固体をろ取した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、イソプロピルエーテルを加え、固体を析出させた後、ろ取することにより、化合物111-2(950g、1965mmol、収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (1H, dt, $J = 17.5, 6.8$ Hz), 3.47 (1H, td, $J = 11.9, 2.5$ Hz), 3.60 (1H, t, $J = 10.6$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 11.9, 3.3$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 11.0, 2.9$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 10.0, 2.9$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 13.5, 1.9$ Hz), 5.26–5.30 (2H, m), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.83–6.87 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.07–7.15 (3H, m).

实施例 2

[化,38]



第 1 工程

化合物 11 (400 mg、1.22 mmol) および 6, 11 - ジヒドロジベンゾチエピン - 11 - オール (418 mg、1.83 mmol) を 50 % T3P 酢酸エチル溶液 (7.27 mL、12.2 mmol) に溶解し、封管条件下 110℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノールおよび酢酸エチル - メタノール) により精製して化合物 26 (316 mg、収率 47 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.86 (dd, J = 11.4, 11.4Hz, 1H), 3.26–3.40 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.4Hz, 1H), 3.70 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.43–5.50 (m, 2H), 5.63 (d, J = 10.9Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.62–6.69 (m, 1H), 7.02–7.07 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.27–7.44 (m, 6H), 7.60–7.66 (m, 2H).

第2工程

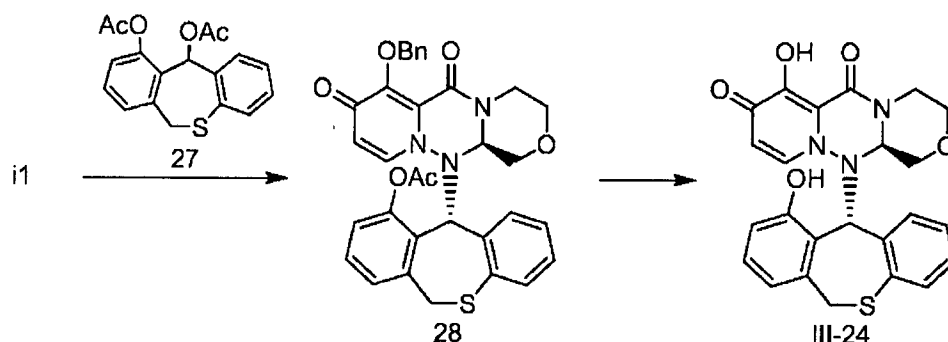
実施例 1 の第 2 工程と同様に反応を行い、化合物 111-1 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98 (dd, J = 13.0, 12.3Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 13.1, 10.0Hz, 1H), 3.55–3.63 (m, 2H), 3.79 (d, J = 11.4Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.62–4.66 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.52 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.79–6.85 (m, 1H).

, 1H), 7.05–7.12 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 3

[化39]



第 1 工程

化合物 27 (290 mg、0.880 mmol) と化合物 i1 (240 mg、0.733 mmol) を、50% T3P 酢酸エチル溶液 (2.4 mL) に溶解し、封管条件下 100℃ で一時間半撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム–酢酸エチル–メタノール) により精製して化合物 28 (106 mg、収率 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (s, 3H), 2.94–3.03 (m, 1H), 3.15–3.23 (m, 1H), 3.28 (t, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J = 3.2\text{Hz}$, 11.6Hz , 1H), 3.84 (dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 10.8Hz , 1H), 4.40–4.52 (m, 2H), 5.49 (t, $J = 13.6\text{Hz}$, 2H), 5.60 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 5.78 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.66–6.71 (m, 1H), 6.98–7.12 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.42 (m, 4H), 7.56–7.61 (m, 2H).

第 2 工程

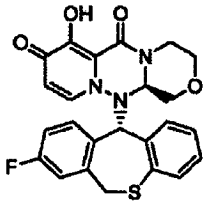
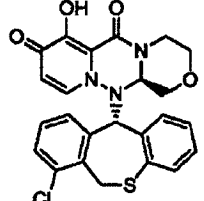
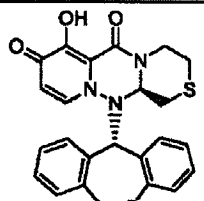
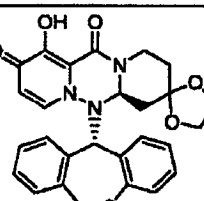
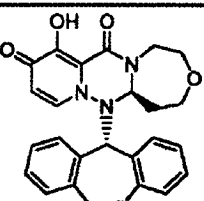
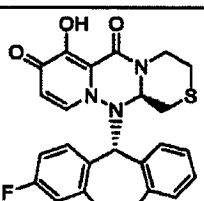
化合物 28 (100 mg、0.168 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (252 μL 、0.504 mmol) を加え、室温で一時間撹拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸 (0.

3 mL) を加えて、クロロホルムで抽出した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をDMA (1.0 mL) に溶解し、塩化リチウム (35.6 mg、0.839 mmol) を加えて、100℃で15時間攪拌した。反応液を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル-水) により精製して化合物 III-24 (20 mg、収率26%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.09 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.40-3.58 (m, 3H), 3.76 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.50 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.79 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.93-7.08 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H).

[0077] 上記実施例と同様の方法に従い、市販化合物または参考例に示した中間体化合物を用いて、以下の実施例化合物を合成した。

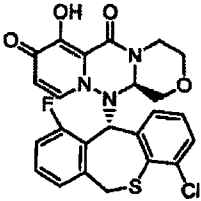
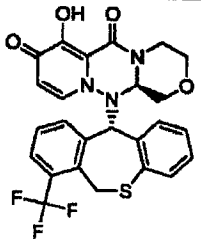
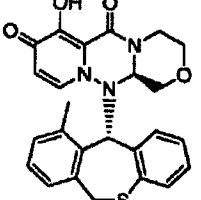
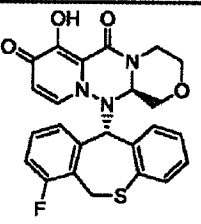
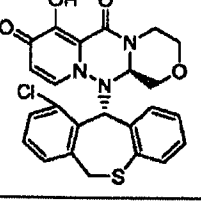
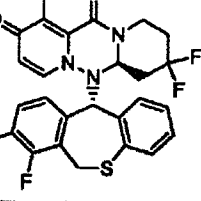
[表1]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.43–3.61 (m, 3H), 3.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98–7.05 (m, 2H), 7.07–7.12 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H).
III-4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.81–6.88 (m, 2H), 7.07–7.16 (m, 3H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
III-5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.79–2.87 (m, 1H), 2.90–3.01 (m, 2H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 2.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.03–5.08 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78–6.84 (m, 1H), 7.05–7.10 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H).
III-7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64–1.69 (m, 2H), 1.88–1.96 (m, 2H), 2.60–2.70 (m, 1H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.80–3.96 (m, 4H), 4.52–4.67 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78–6.85 (m, 1H), 7.00–7.09 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H).
III-8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90–1.99 (m, 1H), 2.26–2.32 (m, 1H), 2.60–2.68 (m, 1H), 3.38–3.43 (m, 1H), 3.55–3.64 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 3.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.00–4.06 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 2.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 4.70–4.75 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H).
III-9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.79–2.87 (m, 1H), 2.90–3.03 (m, 2H), 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.25–5.32 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90–7.20 (m, 5H).

[表2]

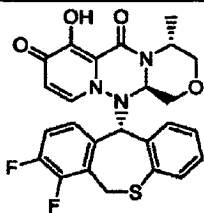
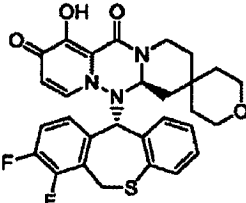
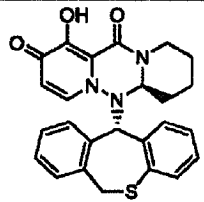
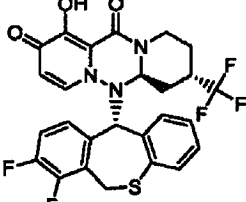
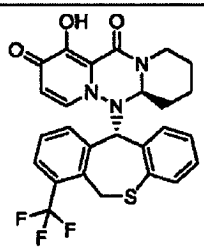
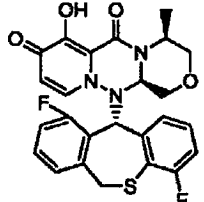
No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-10		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.06 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.50–3.63 (m, 2H), 3.80 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.57 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.04–7.17 (m, 5H), 7.35–7.42 (m, 1H).
III-11		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.04 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.75 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.04–7.16 (m, 3H).
III-12		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.04 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.40–3.62 (m, 3H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.49 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.06–7.16 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.8Hz, 1H).
III-13		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.04 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.47 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.59 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 6.96 (t, J = 9.6Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38–7.45 (m, 1H).
III-14		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.00–3.07 (m, 1H), 3.47 (td, J = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 3.57–3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82–6.86 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.07–7.16 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H).
III-15		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.02–3.09 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.56–3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 2H), 4.69 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82–6.87 (m, 1H), 7.05–7.14 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H).

[表3]

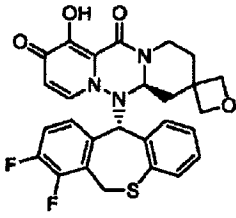
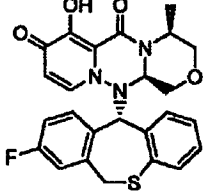
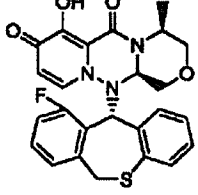
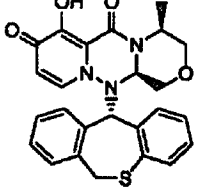
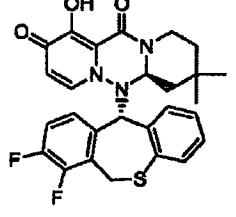
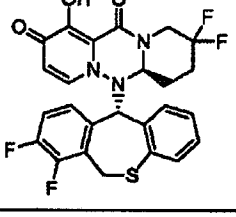
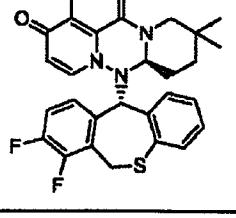
No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-16		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.01–3.09 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 13.6, 0.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H).
III-17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97–3.04 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.94–4.00 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.73 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82–6.86 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08–7.15 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.80–7.83 (m, 1H).
III-18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (s, 3H), 3.00 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.50–3.61 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.07–7.20 (m, 6H).
III-19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95–3.03 (m, 1H), 3.43–3.49 (m, 2H), 3.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 7.02–7.14 (m, 4H), 7.20–7.30 (m, 1H).
III-20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.55–3.62 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 3H), 7.24–7.28 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H).
III-21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85–1.98 (m, 1H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.31–2.43 (m, 1H), 2.69 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.20–5.30 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 6.96–7.02 (m, 1H), 7.05–7.17 (m, 4H).

[0078]

[表4]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.49–3.58 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 4.99–5.05 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.08–7.14 (m, 3H).
III-23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29–1.87 (m, 8H), 2.67 (td, J = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 3.54–3.66 (m, 5H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 13.8, 3.1 Hz, 1H), 5.24–5.33 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83–6.87 (m, 1H), 6.98–7.15 (m, 5H).
III-25		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47–1.75 (4H, m), 1.80–2.02 (2H, m), 2.53 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.30 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.70 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.21 (1H, s), 5.59 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.81 (1H, s), 7.08–7.11 (3H, m), 7.20–7.44 (4H, m)
III-26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82–2.17 (5H, m), 2.59–2.76 (1H, m), 2.84 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.63–4.69 (2H, m), 5.22 (1H, s), 5.27 (1H, dd, J = 13.9, 2.4 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.83–6.87 (1H, m), 7.15–6.96 (5H, m).
III-27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–1.79 (m, 4H), 1.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (td, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.78–5.82 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81–6.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 2H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.78–7.81 (m, 1H).
III-28		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.33–3.40 (m, 1H), 3.46–3.75 (m, 5H), 3.94 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82–6.88 (m, 1H), 6.94–7.01 (m, 2H), 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H).

[表5]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-29		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.62–1.69 (m, 1H), 1.90 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.38–2.46 (m, 2H), 4.09–4.20 (m, 3H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.37–4.41 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82–6.87 (m, 1H), 6.94–6.99 (m, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H).
III-30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.26–3.32 (m, 1H), 3.44–3.60 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 6.96–7.04 (m, 2H), 7.07–7.11 (m, 3H), 7.23–7.25 (m, 1H).
III-31		LC/MS (ESI): m/z = 480 [M+H] ⁺ , RT=1.81 min, method (1)
III-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.25–3.30 (m, 1H), 3.44–3.51 (m, 2H), 3.54–3.59 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80–6.84 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08–7.10 (m, 2H), 7.26–7.45 (m, 3H).
III-33		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ : 0.85(s, 3H), 0.97(s, 3H), 1.34–2.00(m, 4H), 2.62–2.66(m, 1H), 4.05(d, J=13.6Hz, 1H), 4.40–4.48(m, 1H), 4.56–4.63(m, 1H), 5.24(s, 1H), 5.30–5.35(s, 1H), 5.80(d, J=7.6Hz, 1H), 6.68(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78–6.90(m, 1H), 6.95–7.15(m, 4H), 7.16–7.22(m, 1H)
III-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.86–2.18 (4H, m), 2.30–2.46 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 30.0, 13.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.41–4.48 (1H, m), 4.99–5.06 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (1H, dd, J = 13.7, 2.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83–6.87 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz), 7.06–7.17 (4H, m).
III-35		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ : 0.89(s, 3H), 0.95(s, 3H), 1.25–2.20(m, 4H), 2.39(d, J=12.4Hz, 1H), 4.05(d, J=12.4Hz, 1H), 4.20–4.28(m, 1H), 4.39–4.44(m, 1H), 5.20(m, 1H), 5.33–5.38(m, 1H), 5.78(d, J=7.6Hz, 1H), 6.68(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80–6.83(m, 1H), 6.88–7.18(m, 5H)

[表6]

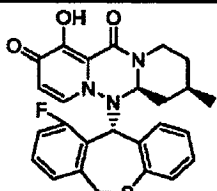
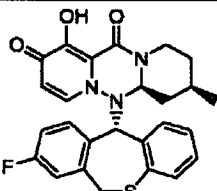
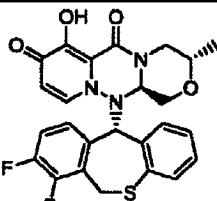
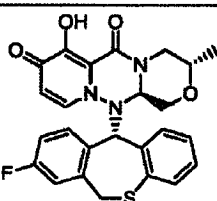
No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-36		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.18–0.25(m, 1H), 0.26–0.35(m, 1H), 0.36–0.50(m, 2H), 0.76–0.83(m, 1H), 0.98–1.40(m, 1H), 1.60–2.24(m, 4H), 2.60–2.70(m, 1H), 4.04(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.32–4.48(m, 1H), 4.69–4.75(m, 1H), 5.26(s, 1H), 5.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80–6.90(m, 1H), 7.00–7.18(m, 5H)
III-37		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.26 (dd, $J = 14.6, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 3.85–4.11 (m, 4H), 4.68 (dd, $J = 10.4, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J = 14.7\text{ Hz}$, 1H), 5.22–5.27 (m, 2H), 5.74 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.97–7.15 (m, 5H).
III-38		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.49–1.79 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 2.08–2.13 (m, 1H), 2.47–2.62 (m, 2H), 4.07–4.10 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.9, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (dd, $J = 13.4, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.31 (dd, $J = 13.9, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.79 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H), 6.83–6.87 (m, 1H), 6.97–7.00 (m, 1H), 7.06–7.15 (m, 4H).
III-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.31–1.44 (m, 1H), 1.58 (q, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 2.05 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 2.26 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 2.47 (t, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.40–3.48 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 4.68–4.76 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.34 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.84 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.95–7.00 (m, 1H), 7.03–7.15 (m, 4H).
III-40		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.94 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.45–1.86 (5H, m), 1.86–2.12 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 13.3, 3.5\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J = 13.7\text{ Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J = 11.6, 2.4\text{ Hz}$), 4.56 (1H, d, $J = 13.2\text{ Hz}$), 5.36 (1H, dd, $J = 13.6, 2.4\text{ Hz}$), 5.20 (1H, s), 5.79 (1H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 6.81–6.87 (1H, m), 6.95–7.01 (1H, m), 7.05–7.14 (4H, m).
III-41		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.96 (3H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 1.16–1.20 (1H, m), 1.34–1.40 (1H, m), 1.64–1.79 (3H, m), 1.85–1.89 (1H, m), 2.52 (1H, td, $J = 13.1, 2.6\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J = 13.8\text{ Hz}$), 4.28 (1H, dd, $J = 11.5, 2.2\text{ Hz}$), 4.70 (1H, dd, $J = 13.3, 3.6\text{ Hz}$), 5.23 (1H, s), 5.36 (1H, dd, $J = 13.7, 2.4\text{ Hz}$), 5.79 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 6.82–6.86 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 8.3, 5.3\text{ Hz}$), 7.02–7.15 (4H, m).

[0079]

[表7]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-42		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.22–1.29 (2H, m), 1.57–1.87 (5H, m), 1.96 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.18 (1H, t, J = 12.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 4.57–4.65 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.35 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82–6.86 (1H, m), 6.94–7.01 (1H, m), 7.03–7.15 (4H, m).
III-43		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (1H, ddd, J = 26.3, 13.0, 4.6 Hz), 1.74 (1H, q, J = 12.3 Hz), 1.89 (1H, d, J = 13.1 Hz), 2.09 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.58 (1H, td, J = 13.2, 2.6 Hz), 2.40–2.52 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.7, 2.3 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 5.23 (1H, s), 5.57 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.82–6.86 (1H, m), 6.98 (1H, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.07–7.14 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 5.5 Hz).
III-44		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–2.00 (m, 1H), 2.08–2.23 (m, 2H), 2.37 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.76–4.84 (m, 1H), 5.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04–7.18 (m, 5H), 7.35–7.43 (m, 1H).
III-45		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.30–1.61 (m, 4H), 2.71 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.69–4.74 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 2.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 1H), 6.95–7.00 (m, 1H), 7.03–7.14 (m, 4H).
III-46		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83–2.00 (m, 1H), 2.07–2.27 (m, 2H), 2.37 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.75–4.82 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 1H), 6.95–7.02 (m, 1H), 7.05–7.14 (m, 4H), 7.16–7.23 (m, 1H).
III-47		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.24–1.44 (m, 2H), 1.46–1.60 (m, 2H), 2.58–2.68 (m, 1H), 3.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.8 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 2.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 1H), 6.95–7.03 (m, 2H), 7.05–7.13 (m, 3H), 7.18–7.24 (m, 1H).
III-48		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.10–0.16 (m, 1H), 0.25–0.31 (m, 1H), 0.36–0.49 (m, 2H), 0.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.92–2.03 (m, 1H), 2.18 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65–2.77 (m, 1H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 3.6 Hz, 13.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 7.05–7.16 (m, 5H), 7.34–7.43 (m, 1H).

[表8]

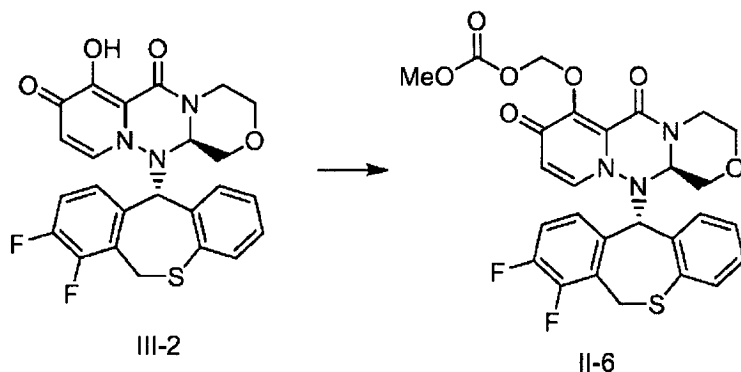
No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12–1.24 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 24.1, 11.7 Hz, 1H), 1.48–1.75 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.59 (td, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.6, 3.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.77–6.79 (m, 1H), 6.82–6.86 (m, 1H), 7.03–7.11 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H).
III-50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12–1.28 (m, 1H), 1.36 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.63–1.78 (m, 3H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.52 (td, J = 13.1, 2.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.62 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81–6.85 (m, 1H), 6.97 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.05–7.10 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H).
III-51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.61 (dd, J = 13.3, 10.7 Hz, 1H), 3.54–3.59 (m, 1H), 3.64 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 13.4, 2.3 Hz, 1H), 5.26–5.30 (m, 2H), 5.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98–7.03 (m, 2H), 7.07–7.15 (m, 3H).
III-52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.55–2.65 (m, 1H), 3.48–3.60 (m, 2H), 3.64 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 2.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 2.8 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 2.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79–6.86 (m, 1H), 6.96–7.05 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 3H), 7.17–7.24 (m, 1H).

[表9]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45-1.74 (m, 4H), 1.85 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.61 (t, J = 12.4Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.65 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.8Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.75-6.88 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 1H).
III-54		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ:1.47-2.05(m, 6H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.51(d, J=12.0Hz, 1H), 4.26-4.31(m,1H), 4.68-4.74(m, 1H), 5.22(s, 1H), 5.62(d, J=13.6Hz, 1H), 5.77(d, J=7.6Hz, 1H), 6.68(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80-6.82(m, 1H), 6.88-7.02(m, 1H), 7.03-7.15(m, 5H)
III-55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.12-0.18 (m, 1H), 0.25-0.31 (m, 1H), 0.36-0.49 (m, 2H), 0.78 (d, J = 14.0Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.18 (t, J = 11.6Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.0Hz, 11.6Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 3.2Hz, 12.8Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H).
III-56		(CDCl ₃) δ: 7.36 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.29-7.19 (4H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.15 (1H, s), 4.63 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.94-3.85 (2H, m), 3.79-3.69 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.02 (1H, t, J = 13.7 Hz), 2.92 (2H, t, J = 11.7 Hz).
III-57		¹ H-NMR: 7.20 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.66 (brs, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H)
III-58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (ddd, J = 25.6, 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.63-1.86 (m, 3H), 1.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H).
III-59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.45-1.79 (m, 4H), 1.87 (d, J = 10.8Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.8Hz, 1H), 2.54 (t, J = 12.8Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 2.0Hz, 11.2Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 2.4Hz, 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 4H).

[0080] 実施例 4

[化40]

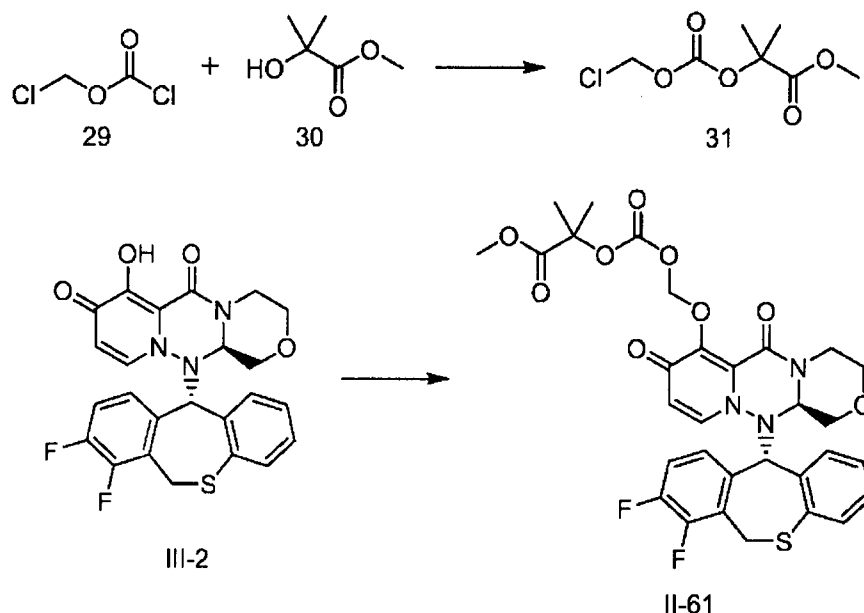


化合物 III-2 (1.00 g、2.07 mmol) の DMA (5 ml) の懸濁液に、クロロメチルメチルカルボネート (0.483 g、3.10 mmol) 及び炭酸カリウム (0.572 g、4.14 mmol)、ヨウ化カリウム (0.343 g、2.07 mmol) を加え、50℃に昇温し6時間攪拌した。さらに反応液に、DMA (1 ml) を加え6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、DMA (6 ml) を加え50℃で5分間攪拌し、ろ過した。得られたろ液に、氷冷下、1 mol/L 塩酸水 (10 ml) 及び水 (4 ml) を滴下し、1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、60℃にて3時間減圧乾燥を行い、化合物 II-6 (1.10 g、1.93 mmol、収率93%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2.91–2.98 (1H, m), 3.24–3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 11.5, 2.8 Hz), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, dd, J = 10.8, 2.9 Hz), 4.06 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 9.9, 2.9 Hz), 5.42 (1H, dd, J = 14.4, 1.8 Hz), 5.67 (1H, d, J = 6.5 Hz), 5.72–5.75 (3H, m), 6.83–6.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.14–7.18 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37–7.44 (2H, m).

実施例 5

[化41]



第1工程

クロロギ酸クロロメチル (300 mg、2.33 mmol) と化合物 30 (330 mg、2.79 mmol) のジクロロメタン (6.0 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン (207 μ L、2.56 mmol) を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間攪拌し、室温に昇温させ、さらに 1 時間攪拌した。反応液に、2 mol/L 塩酸を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物 31 (440 mg、収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.71 (s, 2H).

第2工程

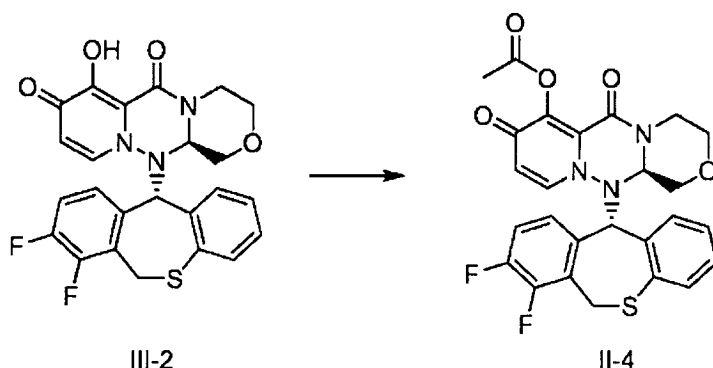
化合物 III-2 (300 mg、0.62 mmol)、炭酸カリウム (172 mg、1.24 mmol)、ヨウ化カリウム (103 mg、0.62 mmol) と化合物 31 (261 mg、1.24 mmol) を DMA (3.0 mL) に溶解し、80℃ で 3 時間攪拌した。反応液に、2 mol/L 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物 I

I-61 (350 mg、収率86%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.63 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.38-3.61 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 4H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.06 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 2.0Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.21 (d, J = 14.4Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.80-5.95 (m, 3H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.03-7.22 (m, 5H).

実施例6

[化42]



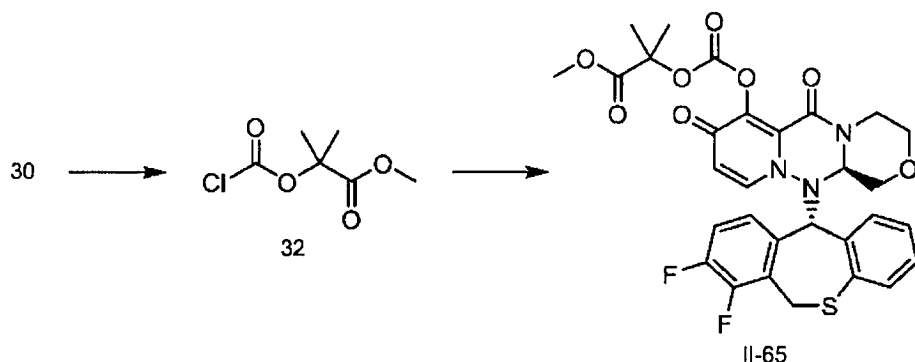
化合物III-2 (90 mg、0.186 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、無水酢酸 (0.053 mL、0.558 mmol)、トリエチルアミン (0.077 mL、0.558 mmol)、触媒量のDMAPを加え、室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製した。得られた溶液に、エーテルを加え、固体を析出させた後、濾取することにより化合物II-4 (71 mg、73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.46 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.05 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 5.24-5.34 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H)

LC/MS (ESI): m/z = 526.2 [M+H]⁺, RT=1.87 min, method (1)

[0081] 実施例 7

[化43]



第1工程

トリフォスゲン (300 mg、2.54 mmol) のジクロロメタン (6.0 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン (257 μ L、3.17 mmol) を0℃で加えて、15分間撹拌した。その後、反応液に、化合物30 (377 mg、1.27 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を加え、0℃で15分間撹拌後、室温に昇温し、さらに15分間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル (4.0 mL) を加えて濾過した。ろ液を減圧留去し、化合物32 (380 mg) を得た。

第2工程

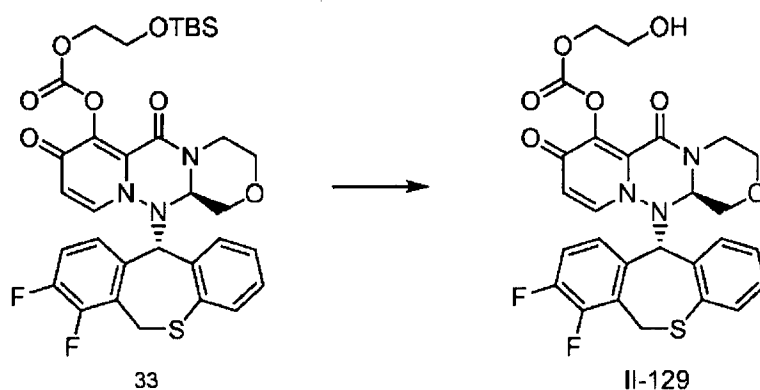
化合物111-2 (350 mg、0.724 mmol) のジクロロメタン (3.5 mL) 溶液に、化合物32 (196 mg、1.09 mmol)、トリエチルアミン (301 μ L、2.17 mmol) を0℃で加え、0℃で30分間撹拌した。反応液に、2 mol/L 塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物11-65 (380 mg、収率84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.73 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.57 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 2.8Hz, 12.0Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14

.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 2.8\text{Hz}, 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.89 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 7.03-7.15 (m, 5H).

実施例 8

[化44]

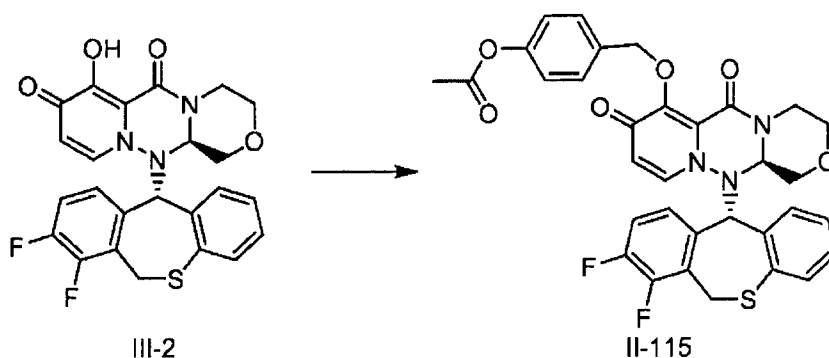


化合物 33 (276 mg、0.402 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、氷冷下、酢酸 (121 mg、2.01 mmol)、1 mol/L TB AF THF 溶液 (1.21 mL、1.21 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により精製し、化合物 II-129 (179 mg、収率 78%) を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 572.0 [M+H]^+$, $RT=1.74\text{ min}$, method (2)

実施例 9

[化45]



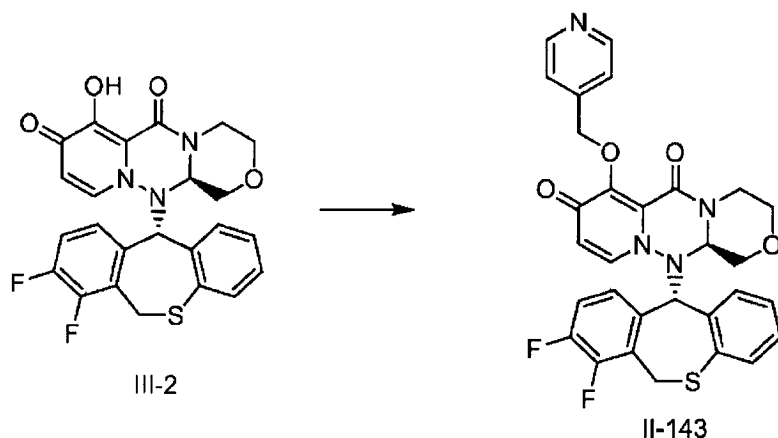
化合物 III-2 (300 mg、0.62 mmol) の DMF (4 mL)

溶液に、室温下、炭酸カリウム (258 mg、1.87 mmol)、4-(クロロメチル) フェニルアセテート (344 mg、1.87 mmol)、ヨウ化ナトリウム (139 mg、1.87 mmol) を加え、65℃で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により精製し、化合物 II-115 (120 mg、収率31%) を得た。

LC/MS (ESI): m/z = 631.95 $[M+H]^+$, $RT=2.07$ min, method (2)

[0082] 実施例 10

[化46]

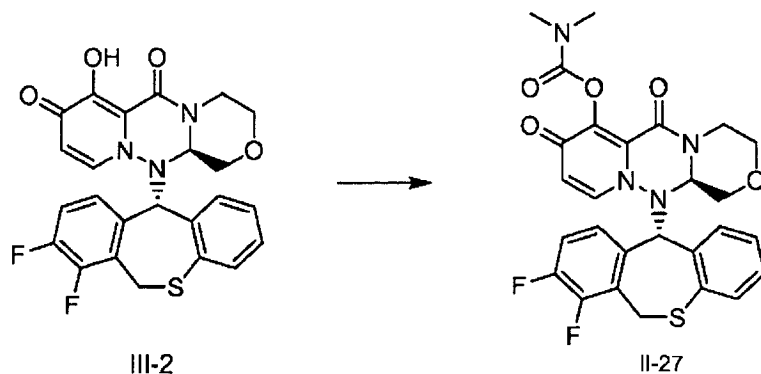


化合物 III-2 (150 mg、0.31 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、室温下、ポリマー担持トリフェニルホスフィン 3 mmol/g (310 mg、0.93 mmol)、ピリジン-4-イルメタノール (68 mg、0.62 mmol)、DEAD 40%トルエン溶液 (270 mg、0.62 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液をアミノカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により精製し、化合物 II-143 (63 mg、収率35%) を得た。

LC/MS (ESI): m/z = 575.00 $[M+H]^+$, $RT=1.43$ min, method (2)

実施例 11

[化47]

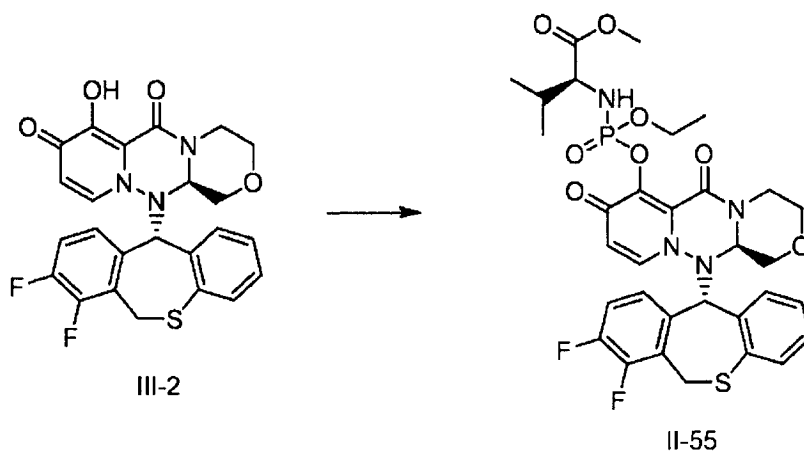


化合物 III-2 (65 mg、0.134 mmol) のピリジン (0.8 mL) 溶液に、ジメチルカルバモイルクロリド (21.7 mg、0.202 mmol) を加え、80℃で終夜撹拌した。反応液に、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで固体化を行い化合物 II-27 (65 mg、収率87%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (t, J = 11.2Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 4H), 3.45 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.21-5.35 (m, 2H), 5.82 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 6H).

実施例 12

[化48]

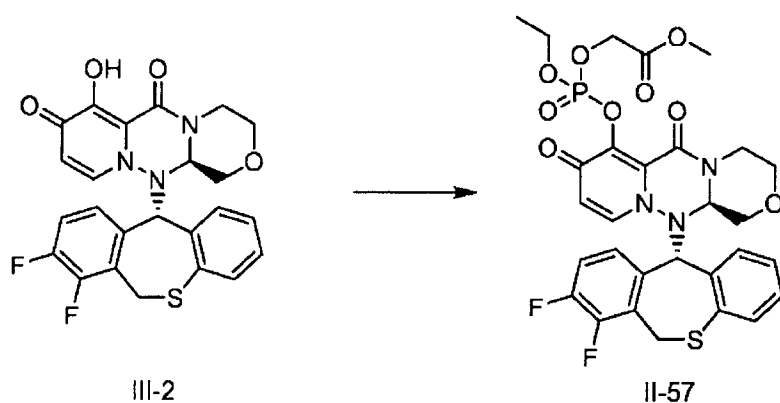


エチルホスホロジクロリダート (135 mg、0.829 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、L-バリンメチル塩酸塩 (139 mg、0.829 mmol) を加え、 -78°C でトリエチルアミン (168 mg、1.66 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、化合物 III-2 (200 mg、0.414 mmol) とトリエチルアミン (126 mg、1.25 mmol) を加え、同温度で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により精製し、化合物 II-55 (112 mg、収率38%) を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 705.05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=2.18$ min, method (2)

[0083] 実施例 13

[化49]

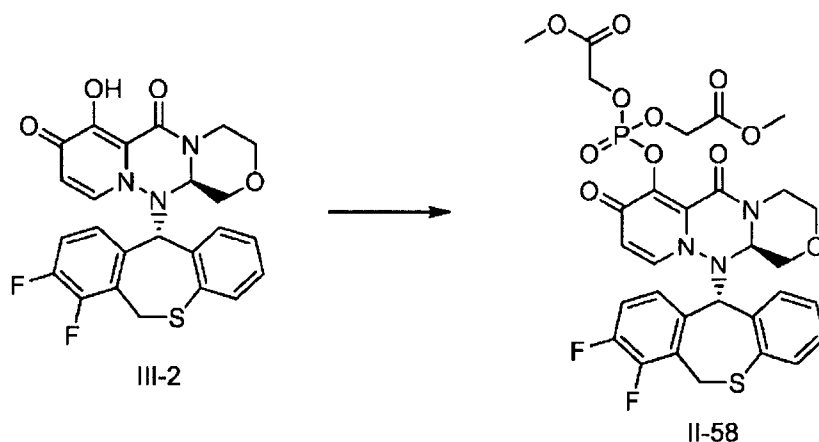


エチルホスホロジクロリダート (202 mg、1.24 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、 -78°C で、トリエチルアミン (126 mg、1.24 mmol) とグリコール酸メチル (112 mg、1.24 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 混合溶液を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後、化合物 III-2 (200 mg、0.414 mmol) とトリエチルアミン (126 mg、1.25 mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により精製し、化合物 II-57 (143 mg、収率52%) を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 664.00$ $[M+H]^+$, $RT=1.93$ min, method (2)

実施例 14

[化50]



オキシ塩化リン (1.53 g、10 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、 -78°C で、トリエチルアミン (2.12 g、20.95 mmol) とグリコール酸メチル (1.89 mg、21 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 混合溶液を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液 (2 mL) に、室温下、化合物 III-2 (200 mg、0.414 mmol) とトリエチルアミン (126 mg、1.25 mmol) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により精製し、化合物 II-58 (166 mg、収率 57%) を得た。

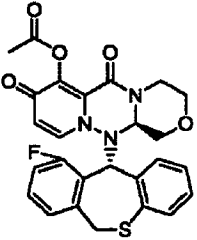
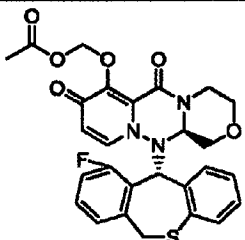
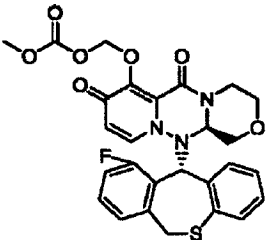
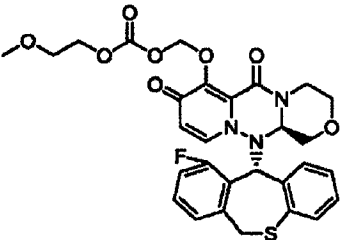
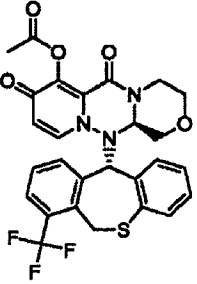
LC/MS (ESI): $m/z = 707.90$ $[M+H]^+$, $RT=1.93$ min, method (2)

[0084] 上記実施例と同様の方法に従い、市販化合物を用いて、以下の実施例化合物を合成した。

[表10]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-1		LC/MS (ESI):m/z = 534.2 [M+H] ⁺ , RT=2.22 min, method (1)
II-2		LC/MS (ESI):m/z = 534.2 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)
II-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.86 (dd, J = 11.4, 11.4Hz, 1H), 3.26–3.40 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.4Hz, 1H), 3.70 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.43–5.50 (m, 2H), 5.63 (d, J = 10.9Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.62–6.69 (m, 1H), 7.02–7.07 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.27–7.44 (m, 6H), 7.60–7.66 (m, 2H).
II-5		¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ : 2.04(s, 3H), 2.90–3.00(m, 1H), 3.44–3.50(m, 2H), 3.64–3.72(m, 1H), 3.95–4.00(m, 1H), 4.11–4.10(m, 1H), 4.20–4.30(m, 2H), 5.40–5.546(m, 1H), 6.62–5.75(m, 4H), 6.80–6.90(m, 1H), 6.98–7.10(m, 1H), 7.11–7.20(m, 2H), 7.21–7.30(m, 1H), 7.45–7.50(m, 2H)
II-7		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.85–2.97 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.39–3.48 (m, 1H), 3.54 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 2.8Hz, 12.0Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.36 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 2.8Hz, 9.6Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 2.0Hz, 13.6Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.81–6.89 (m, 2H), 6.98–7.15 (m, 5H).

[表11]

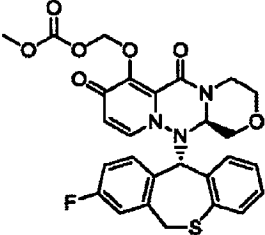
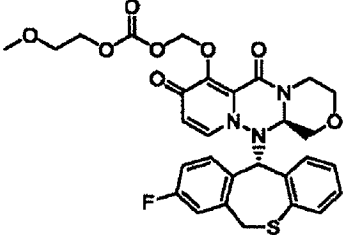
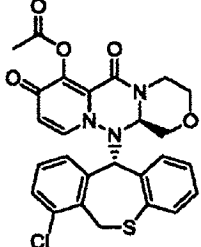
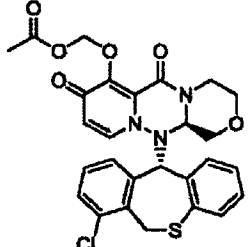
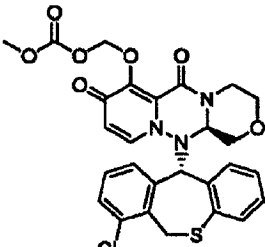
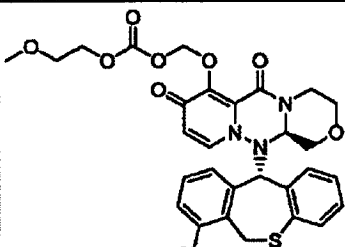
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-8		LC/MS (ESI):m/z = 508 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, method (2)
II-9		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ :2.05(s, 3H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.72-3.80(m, 1H), 3.88-3.92(m, 1H), 4.50-4.56(m, 1H), 4.64-4.72(m, 1H), 5.55(d, J=13.6Hz, 1H), 5.78-5.82(m, 1H), 5.84-5.88(m, 1H), 5.90-5.98(m, 2H), 6.82-7.00(m, 2H), 7.00-7.20(m, 5H), 7.35-7.42(m, 1H)
II-10		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, method (1)
II-11		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=1.80 min, method (2)
II-12		LC/MS (ESI):m/z = 558 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, method (2)

[表12]

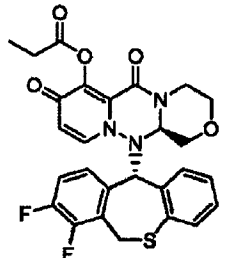
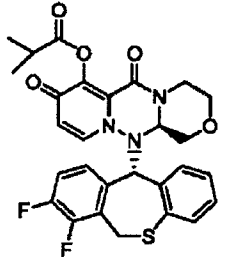
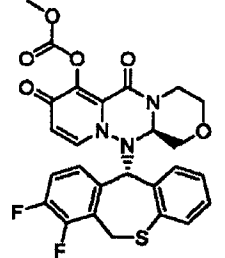
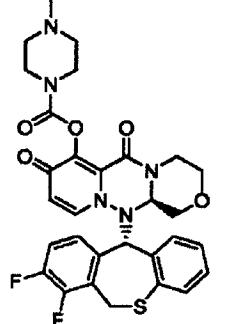
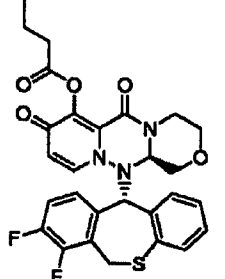
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-13		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)
II-14		LC/MS (ESI):m/z = 604 [M+H] ⁺ , RT=2.02 min, method (2)
II-15		LC/MS (ESI):m/z = 648 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, method (2)
II-16		LC/MS (ESI):m/z = 508 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, method (2)
II-17		LC/MS (ESI):m/z = 538 [M+H] ⁺ , RT=1.78 min, method (2)

[0085]

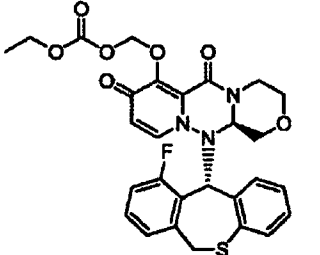
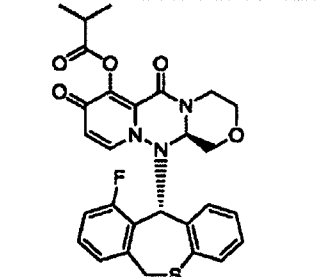
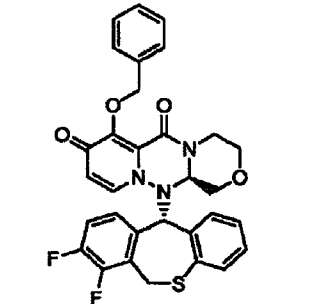
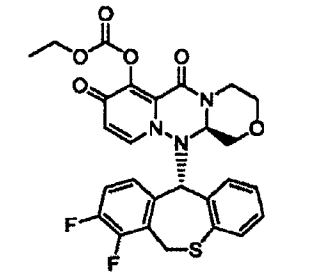
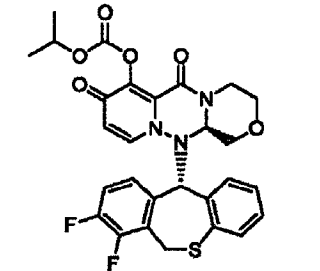
[表13]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-18		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.81 min, method (2)
II-19		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=1.85 min, method (2)
II-20		LC/MS (ESI):m/z = 524 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, method (2)
II-21		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.94 min, method (2)
II-22		LC/MS (ESI):m/z = 570 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, method (2)
II-23		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)

[表14]

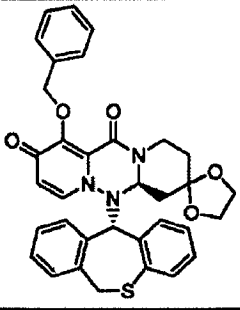
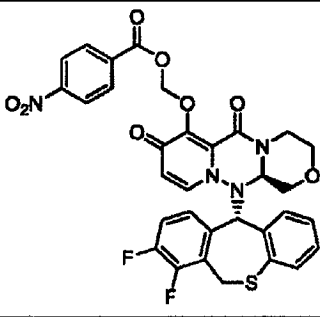
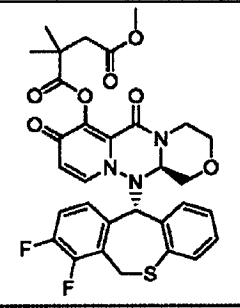
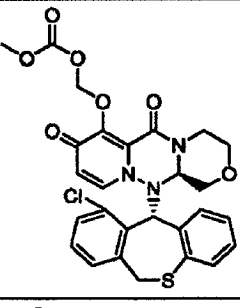
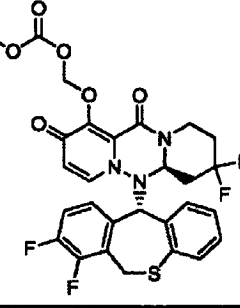
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-24		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.82 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.93 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.42 (1H, t, J = 11.4 Hz), 3.59 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.78 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.96 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.55 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.36 (1H, s), 5.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 7.03–7.12 (6H, m).
II-25		¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.85–3.05 (m, 2H), 3.40–3.49 (m, 1H), 3.59 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.51–4.57 (m, 1H), 4.59–4.70 (m, 1H), 5.25–5.32 (m, 1H), 5.35–5.39 (m, 1H), 5.80–5.89 (m, 1H), 6.85–7.15 (m, 7H).
II-26		LC/MS (ESI):m/z = 542 [M+H]⁺, RT=1.92 min, method (1)
II-28		LC/MS (ESI):m/z = 610 [M+H]⁺, RT=1.57 min, method (1)
II-29		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H]⁺, RT=2.10 min, method (1)

[表15]

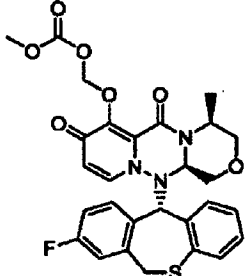
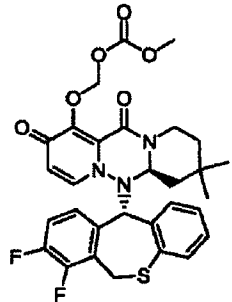
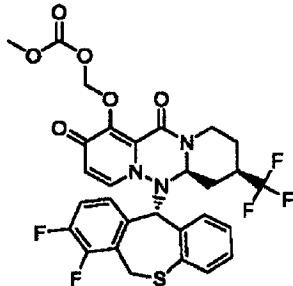
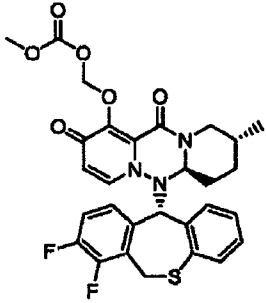
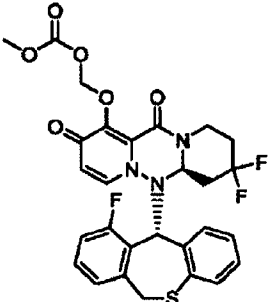
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-30		LC/MS (ESI):m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, method (1)
II-31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42 (d, J = 6.8Hz, 6H), 2.90–3.07 (m, 2H), 3.44 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.77 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 10.8, 2.8Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.91–7.21 (m, 7H), 7.38 (m, 1H).
II-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.88 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.28–3.39 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.19–5.26 (2H, m), 5.45 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.94–7.01 (2H, m), 7.03–7.12 (3H, m), 7.29–7.38 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 7.1 Hz).
II-33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.42 (td, J = 12.0, 2.4Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 2.8Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.2, 2.8Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 10.0, 2.8Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.0, 2.4Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.6, 2.0Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88–7.15 (m, 7H).
II-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.41 (td, J = 12.0, 2.0Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.0, 3.2Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.8, 2.4Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.6, 2.8Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.29 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.90–7.13 (m, 7H).

[0086]

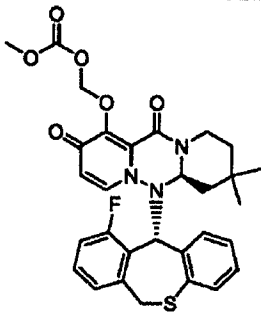
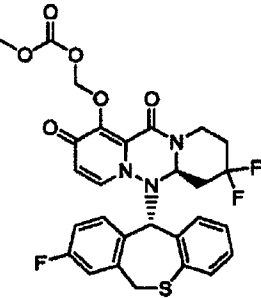
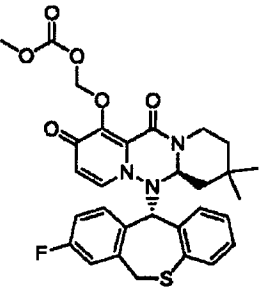
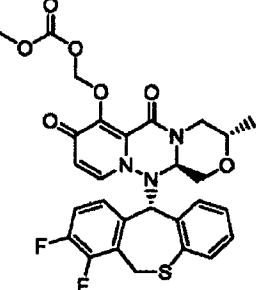
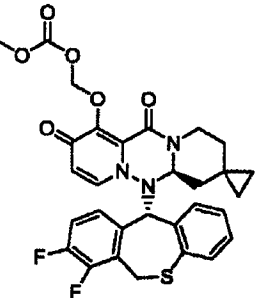
[表16]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-35		LC/MS (ESI):m/z = 594 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, method (1)
II-36		LC/MS (ESI):m/z = 663 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, method (1)
II-37		LC/MS (ESI):m/z = 626 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, method (1)
II-38		LC/MS (ESI):m/z = 570 [M+H] ⁺ , RT=1.85 min, method (2)
II-39		LC/MS (ESI):m/z = 606 [M+H] ⁺ , RT=2.12 min, method (2)

[表17]

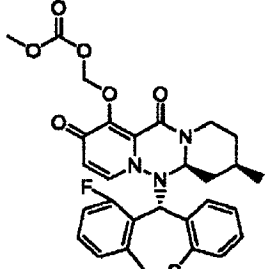
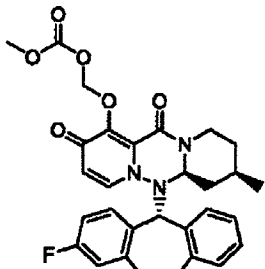
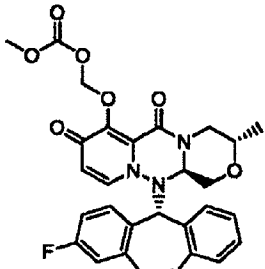
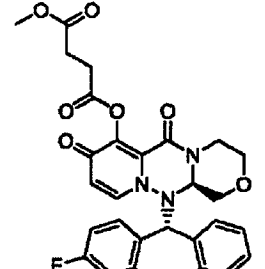
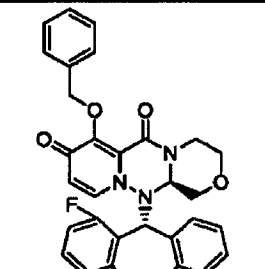
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-40		LC/MS (ESI):m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.92 min, method (2)
II-41		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (2)
II-42		LC/MS (ESI):m/z = 638 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-43		LC/MS (ESI):m/z = 584 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, method (2)
II-44		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)

[表18]

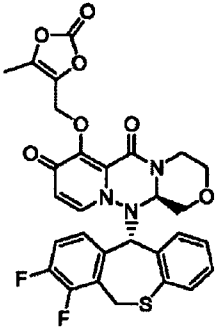
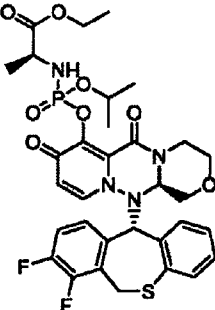
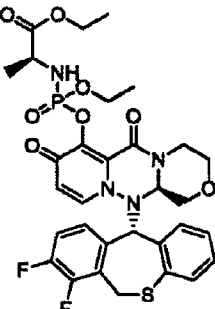
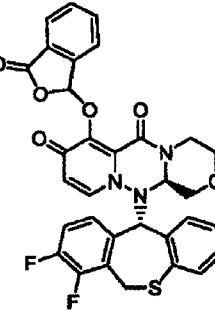
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-45		LC/MS (ESI):m/z = 580 [M+H] ⁺ , RT=2.14 min, method (2)
II-46		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.04 min, method (2)
II-47		LC/MS (ESI):m/z = 580 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-48		LC/MS (ESI):m/z = 586 [M+H] ⁺ , RT=2.03 min, method (2)
II-49		LC/MS (ESI):m/z = 596 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, method (2)

[0087]

[表19]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-50		LC/MS (ESI):m/z = 566 [M+H] ⁺ , RT=2.02 min, method (2)
II-51		LC/MS (ESI):m/z = 566 [M+H] ⁺ , RT=2.08 min, method (2)
II-52		LC/MS (ESI):m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-53		LC/MS (ESI):m/z = 598.1 [M+H] ⁺ , RT=1.96 min, method (2)
II-54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.89–2.98 (m, 1H), 3.30–3.43 (m, 2H), 3.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 5H), 7.29–7.40 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

[表20]

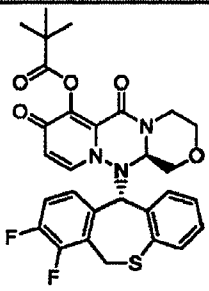
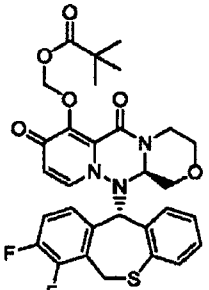
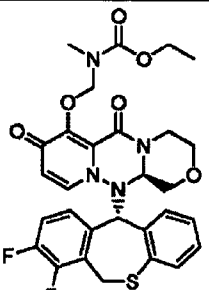
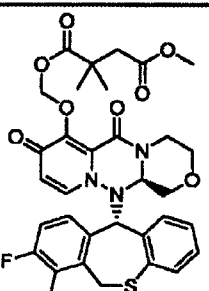
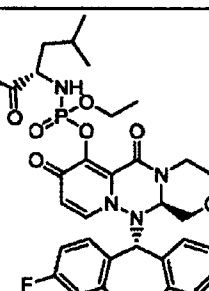
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-56		LC/MS (ESI):m/z = 595.90 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-59		LC/MS (ESI):m/z = 705.05 [M+H] ⁺ , RT=2.16 min, method (2)
II-60		LC/MS (ESI):m/z = 691.00 [M+H] ⁺ , RT=2.08 min, method (2)
II-62		LC/MS (ESI):m/z = 615.95 [M+H] ⁺ , RT=2.07 min, method (2)

[表21]

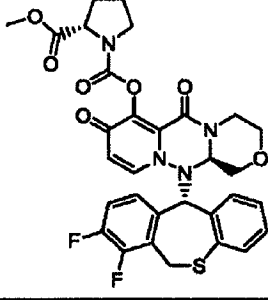
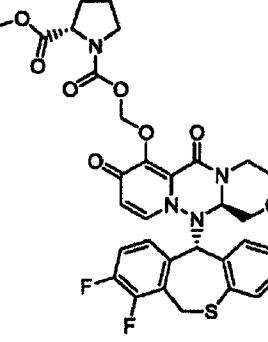
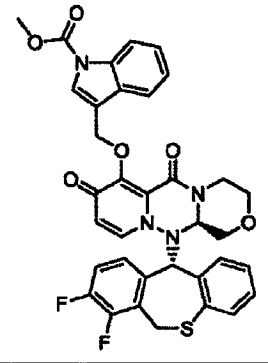
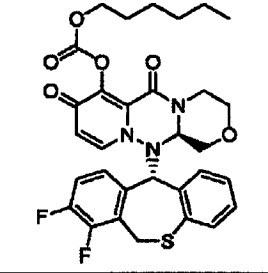
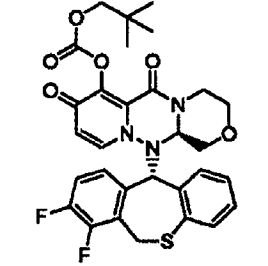
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-63		LC/MS (ESI):m/z = 579.95 [M+H] ⁺ , RT=1.92 min, method (2)
II-64		LC/MS (ESI):m/z = 642.35 [M+H] ⁺ , RT=2.05 min, method (2)
II-66		LC/MS (ESI):m/z = 654.05 [M+H] ⁺ , RT=2.43, 2.51 min, method (2)
II-67		LC/MS (ESI):m/z = 600.00 [M+H] ⁺ , RT=2.05, 2.11 min, method (2)
II-68		LC/MS (ESI):m/z = 569.95 [M+H] ⁺ , RT=1.84 min, method (2)

[0088]

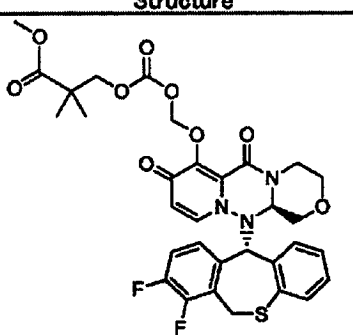
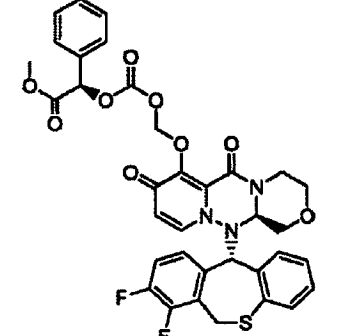
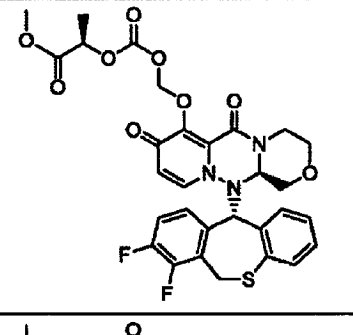
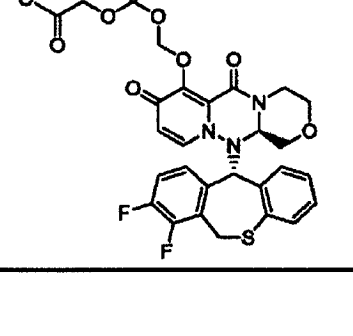
[表22]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-69		LC/MS (ESI):m/z = 568.00 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-70		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=2.23 min, method (2)
II-71		LC/MS (ESI):m/z = 599.05 [M+H] ⁺ , RT=1.99 min, method (2)
II-72		LC/MS (ESI):m/z = 656.00 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, method (2)
II-73		LC/MS (ESI):m/z = 719.05 [M+H] ⁺ , RT=2.28 min, method (2)

[表23]

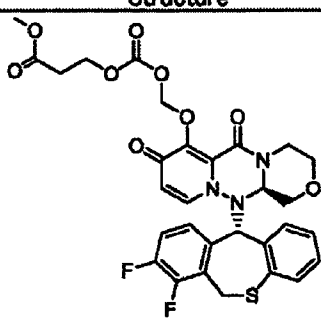
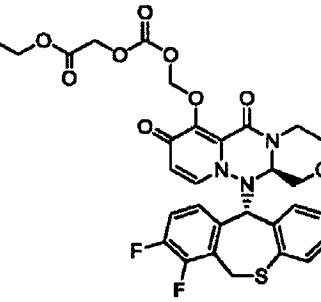
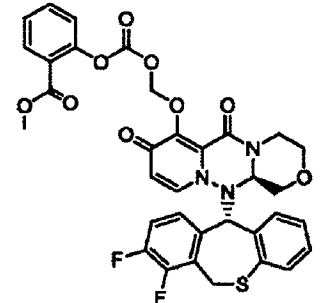
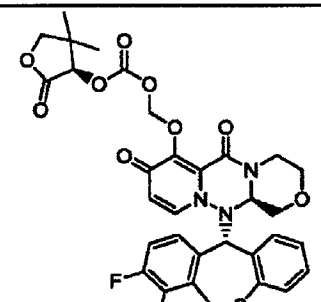
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-74		LC/MS (ESI):m/z = 638.95 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, method (2)
II-75		LC/MS (ESI):m/z = 668.95 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, method (2)
II-76		LC/MS (ESI):m/z = 671.00 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)
II-77		LC/MS (ESI):m/z = 612.10 [M+H] ⁺ , RT=2.45 min, method (2)
II-78		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, method (2)

[表24]

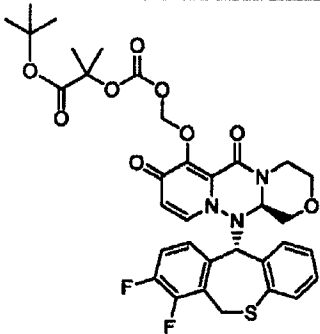
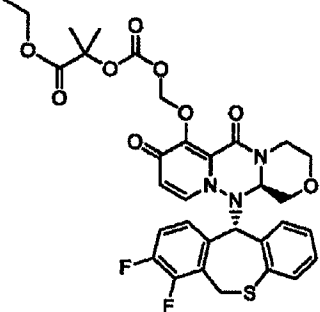
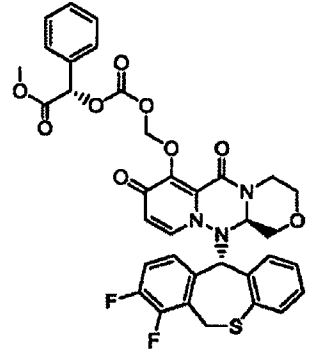
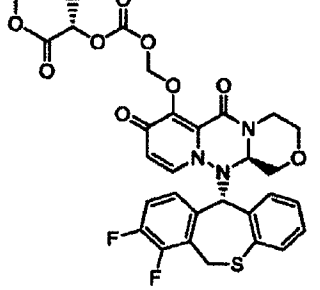
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-79		LC/MS (ESI):m/z = 672 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (1)
II-80		LC/MS (ESI):m/z = 706 [M+H] ⁺ , RT=2.39 min, method (1)
II-81		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, method (1)
II-82		LC/MS (ESI):m/z = 630 [M+H] ⁺ , RT=2.03 min, method (1)

[0089]

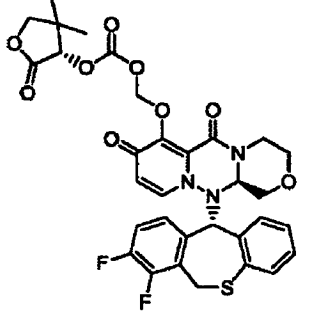
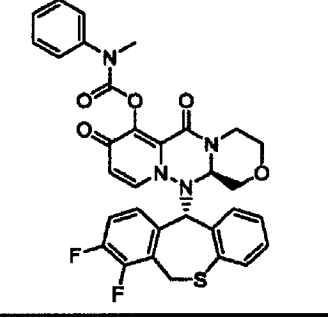
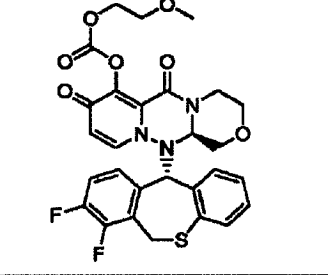
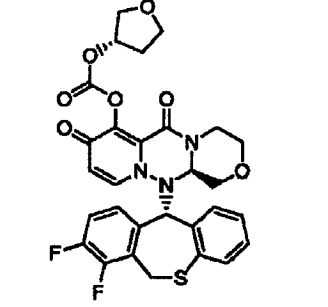
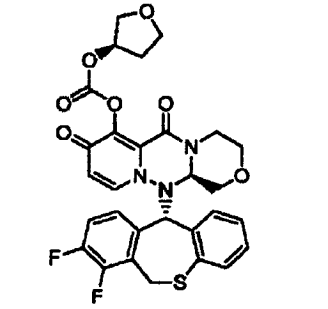
[表25]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-83		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, method (1)
II-84		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.15 min, method (1)
II-85		LC/MS (ESI):m/z = 692 [M+H] ⁺ , RT= 2.31 min, method (1)
II-86		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.20 min, method (1)

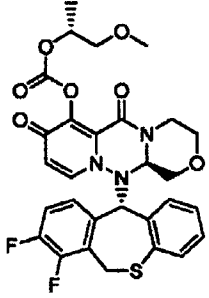
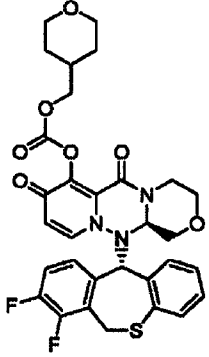
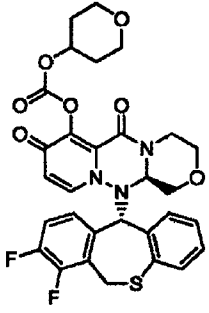
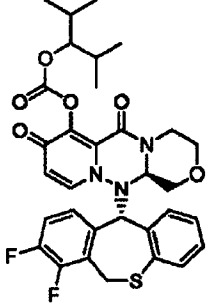
[表26]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-87		LC/MS (ESI):m/z = 700 [M+H] ⁺ , RT=2.45 min, method (1)
II-88		LC/MS (ESI):m/z = 672 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, method (1)
II-89		LC/MS (ESI):m/z = 706[M+H] ⁺ , RT=2.37 min, method (1)
II-90		LC/MS (ESI):m/z = 644 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, method (1)

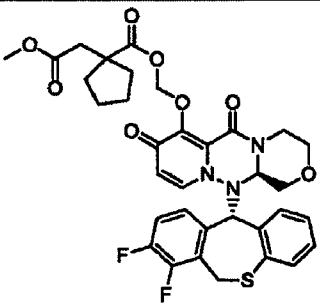
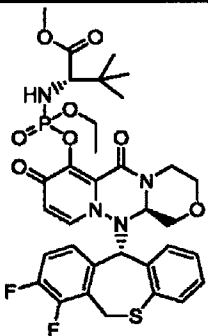
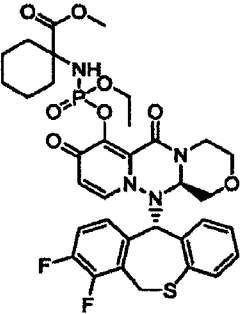
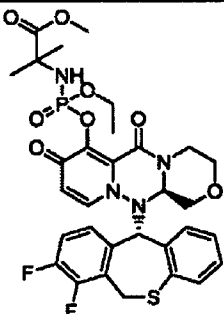
[表27]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-91		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.16 min, method (1)
II-92		LC/MS (ESI):m/z = 617.00 [M+H] ⁺ , RT=2.09 min, method (2)
II-93		LC/MS (ESI):m/z = 586.00 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, method (2)
II-94		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, method (2)
II-95		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, method (2)

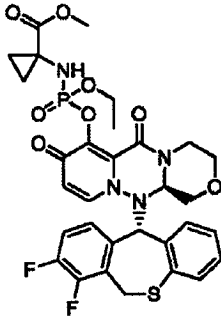
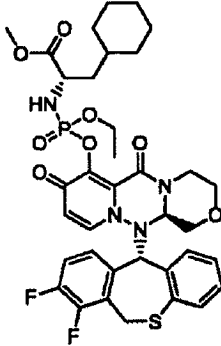
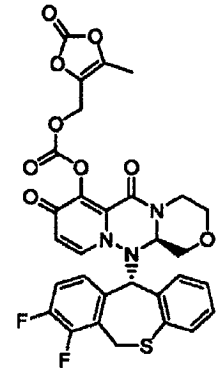
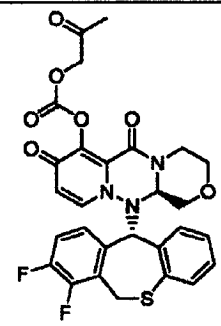
[0090] [表28]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-96		LC/MS (ESI):m/z = 600.00 [M+H] ⁺ , RT=2.01 min, method (2)
II-97		LC/MS (ESI):m/z = 626.00 [M+H] ⁺ , RT=1.98 min, method (2)
II-98		LC/MS (ESI):m/z = 611.95 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-99		LC/MS (ESI):m/z = 626.05 [M+H] ⁺ , RT=2.46 min, method (2)

[表29]

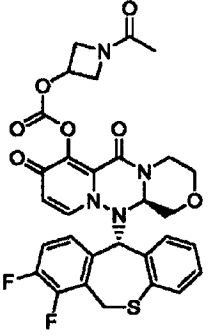
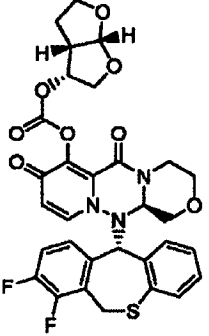
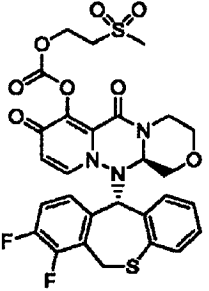
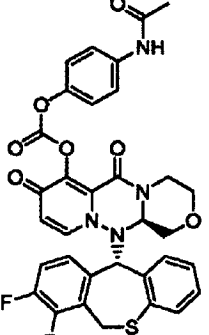
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-100		LC/MS (ESI):m/z = 682.05 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (2)
II-101		LC/MS (ESI):m/z = 719.05 [M+H] ⁺ , RT=2.26 min, method (2)
II-102		LC/MS (ESI):m/z = 731.15 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, method (2)
II-103		LC/MS (ESI):m/z = 691.10 [M+H] ⁺ , RT=2.05 min, method (2)

[表30]

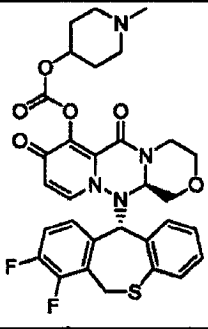
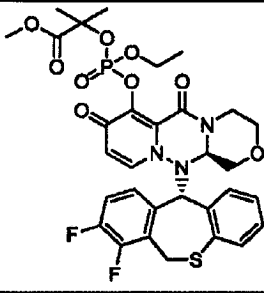
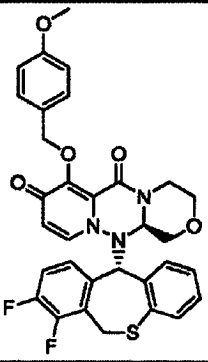
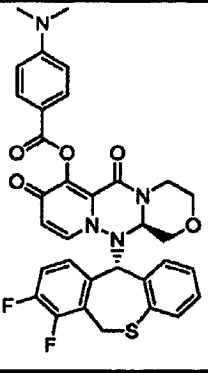
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-104		LC/MS (ESI):m/z = 688.95 [M+H] ⁺ , RT=1.98 min, method (2)
II-105		LC/MS (ESI):m/z = 759.05 [M+H] ⁺ , RT=2.53 min, method (2)
II-106		LC/MS (ESI):m/z = 639.95 [M+H] ⁺ , RT=2.01 min, method (2)
II-107		LC/MS (ESI):m/z = 683.95 [M+H] ⁺ , RT=1.87 min, method (2)

[0091]

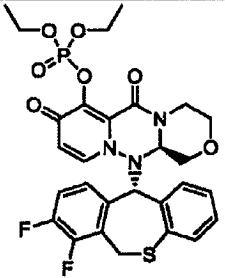
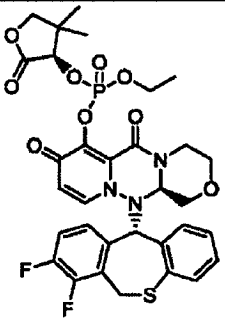
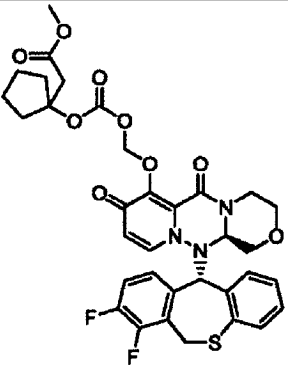
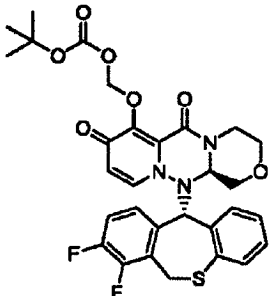
[表31]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-108		LC/MS (ESI):m/z = 625.00 [M+H] ⁺ , RT=1.75 min, method (2)
II-109		LC/MS (ESI):m/z = 640.00 [M+H] ⁺ , RT=1.90 min, method (2)
II-110		LC/MS (ESI):m/z = 633.90 [M+H] ⁺ , RT=1.82 min, method (2)
II-111		LC/MS (ESI):m/z = 661.00 [M+H] ⁺ , RT=1.90 min, method (2)

[表32]

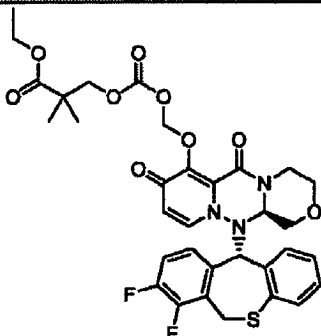
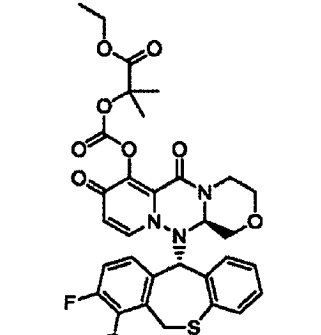
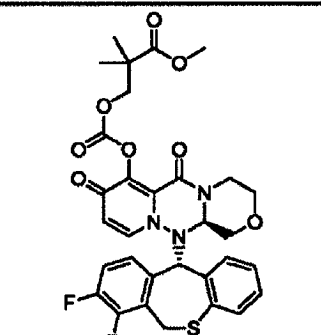
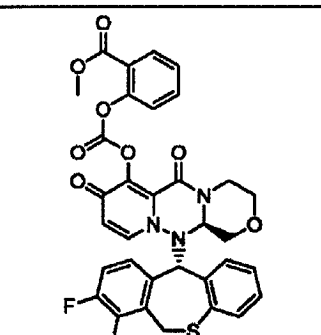
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-112		LC/MS (ESI):m/z = 624.95 [M+H] ⁺ , RT=1.38 min, method (2)
II-113		LC/MS (ESI):m/z = 691.95 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)
II-114		LC/MS (ESI):m/z = 604.00 [M+H] ⁺ , RT=2.09 min, method (2)
II-116		LC/MS (ESI):m/z = 631.00 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, method (2)

[表33]

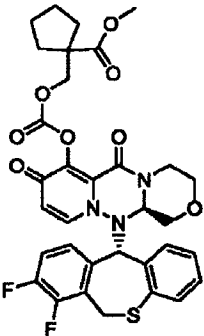
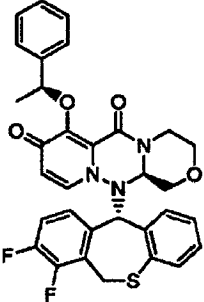
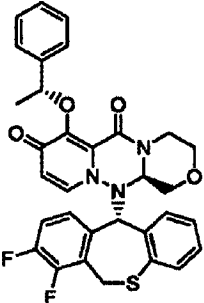
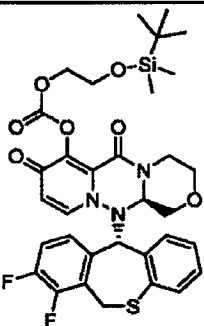
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-117		LC/MS (ESI):m/z = 620.00 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-118		LC/MS (ESI):m/z = 620.00 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-119		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, method (1)
II-120		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (1)

[0092]

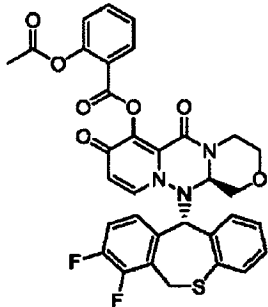
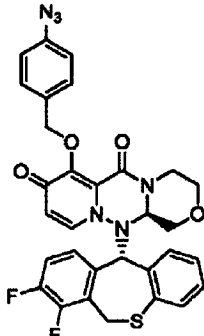
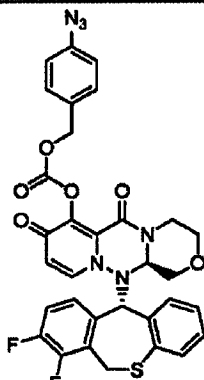
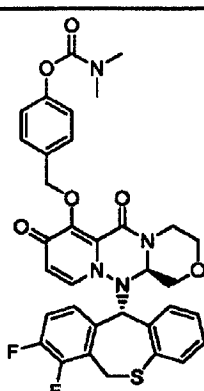
[表34]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-121		LC/MS (ESI):m/z = 686 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (1)
II-122		LC/MS (ESI):m/z = 642 [M+H] ⁺ , RT=2.19 min, method (1)
II-123		LC/MS (ESI):m/z = 642 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (1)
II-124		LC/MS (ESI):m/z = 662 [M+H] ⁺ , RT=2.22 min, method (1)

[表35]

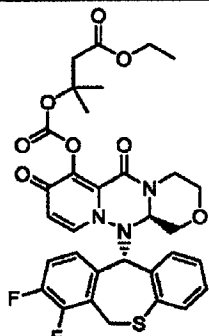
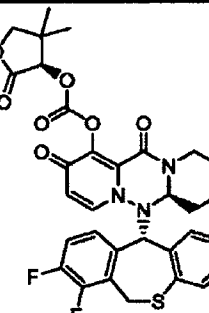
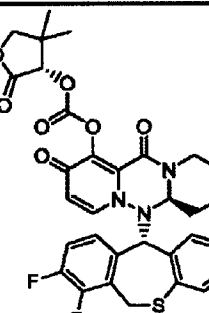
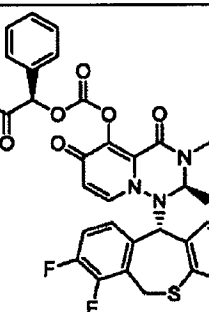
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-125		LC/MS (ESI):m/z = 668 [M+H] ⁺ , RT=2.32 min, method (1)
II-126		LC/MS (ESI):m/z = 587.95 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)
II-127		LC/MS (ESI):m/z = 588.05 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-128		LC/MS (ESI):m/z = 686.00 [M+H] ⁺ , RT=2.67 min, method (2)

[表36]

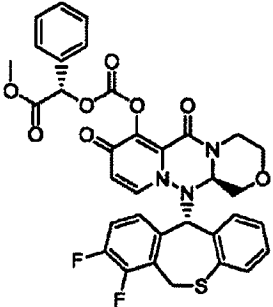
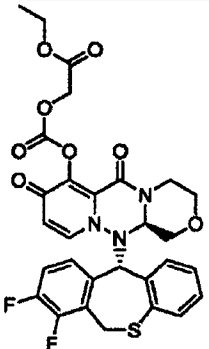
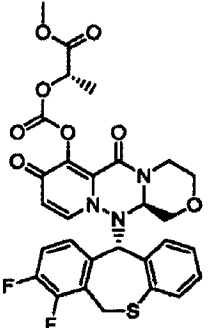
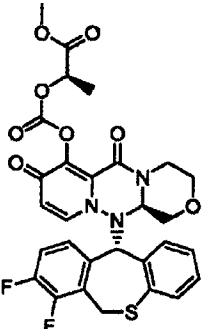
No.	Structure	NMR or LC/MS
II-130		LC/MS (ESI):m/z = 645.95 [M+H] ⁺ , RT=2.12 min, method (2)
II-131		LC/MS (ESI):m/z = 615.00 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)
II-132		LC/MS (ESI):m/z = 658.95 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, method (2)
II-133		LC/MS (ESI):m/z = 661.00 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, method (2)

[0093]

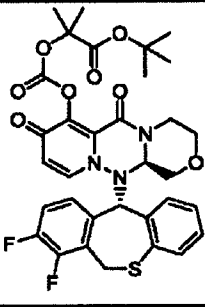
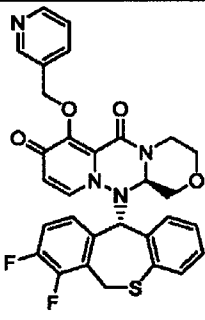
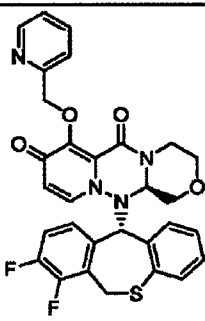
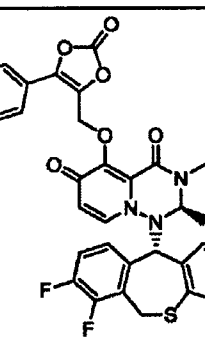
[表37]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-134		LC/MS (ESI):m/z = 656 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (1)
II-135		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.94 (td, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.0, 10.9 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.05–4.12 (m, 3H), 4.58 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.06–7.20 (m, 5H).
II-136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.96 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.04–4.13 (m, 3H), 4.56 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.27–5.31 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87–6.91 (m, 2H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.07–7.15 (m, 4H).
II-137		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.92 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82–6.86 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 5H), 7.39–7.43 (m, 3H), 7.56–7.59 (m, 2H).

[表38]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-138		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.94 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.84–6.90 (m, 2H), 7.00–7.15 (m, 5H), 7.38–7.42 (m, 3H), 7.56–7.60 (m, 2H).
II-139		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.10 min, method (1)
II-140		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.04 min, method (1)
II-141		LC/MS (ESI):m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.02 min, method (1)

[表39]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-142		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.41 min, method (1)
II-144		LC/MS (ESI):m/z = 575.20 [M+H] ⁺ , RT=1.49 min, method (2)
II-145		LC/MS (ESI):m/z = 575.00 [M+H] ⁺ , RT=1.52 min, method (2)
II-146		LC/MS (ESI):m/z = 657.90 [M+H] ⁺ , RT=2.23 min, method (2)

[0094] 本発明に係る化合物及び／又は本発明に係る化合物の親化合物は、インフルエンザウイルスにより誘発される症状及び／又は疾患に有用である。例えば、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感などを伴う風邪様症状や、咽頭痛、鼻汁、鼻閉、咳、痰などの気道炎症状、腹痛、嘔吐、下痢といった胃腸症状、さらに、急性脳症、肺炎などの二次感染を伴う合併症の治療及び／又

は予防、症状改善に有効である。

本発明に係る化合物はプロドラッグであるため、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、肺移行性が高いなどの利点を有するため、優れた医薬品となりうる。

本発明に係る化合物の親化合物は、キャップ構造依存的エンドヌクレアーゼに対する阻害活性が高い、ウイルス特異的な酵素であるため選択性が高いなどの効果を有するため、副作用が軽減された医薬品となりうる。

さらに、本発明に係る化合物及び／又は本発明に係る化合物の親化合物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランスを示す、肺移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、CPE (Cytotoxic Effect、細胞変性効果) 抑制効果が認められ、及び／又は光毒性試験、Ames試験、遺伝毒性試験で陰性を示す、もしくは肝障害などの毒性を有さない等の利点も有する。したがって、本発明に係る化合物は、優れた医薬品となりうる。

[0095] 本発明に係る化合物及び／又は本発明に係る化合物の親化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に係る化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。本発明の医薬組成物は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

本発明に係る化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを

、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

[0096] 試験例1：キャップ依存的エンドヌクラーゼ（CEN）阻害活性の測定

1) 基質の調製

5'末端のGを2リン酸化修飾、且つ2'位の水酸基をメトキシル化修飾し、5'末端から6番目のUをCy3標識、3'末端をBHQ2標識した30merRNA (5'-pp-[m2'-O]GAA UAU (-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA-BHQ2-3' : 日本バイオサービス社製)を購入し、EPICENTRE社製のスクリプトキャップ(ScriptCap)システムを使ってcap構造を付加した(産物はm7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU (-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA (-BHQ2) -3')。これを変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動法にて分離・精製し、基質として使用した。

2) 酵素の調製

RNPは定法に従いウイルス粒子から調製した(参考文献: VIROLOGY(1976) 73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY)。具体的にはA/WSN/33ウイルス 1×10^3 PFU/mL、200 μ Lを10日齢発育鶏卵に接種し、37℃で2日間培養後、鶏卵のしょう尿液を回収した。20%スクロースを用いた超遠心分離によりウイルス粒子を精製し、TritonX-100とリソレシチンを用いてウイルス粒子を可溶化後、30-70%グリセロール密度勾配を用いた超遠心分離によりRNP画分(50～70%グリセロール画分)を採取し、酵素液(約1nMのPB1・PB2・PA複合体を含む)として使用した。

3) 酵素反応

ポリプロピレン製の384穴プレートに酵素反応液(組成: 53 mM Tris-塩酸塩(pH7.8)、1mM MgCl₂、1.25 mM ジチオスレイトール、80mM NaCl、12.5%グリセロール、酵素液0.15 μ L)を2.5 μ L分注した。次にジメチルスルホキシド(DMSO)で段階的に希釈した被検化合物溶液0.5 μ L、ポジティブコントロール(PC)及びネガティブコントロール(NC)には、DMSO 0.5 μ Lを加え、よく混

合した。次に基質溶液（1.4nM基質RNA、0.05%Tween20）2 μ Lを加えて反応を開始し、室温で60分間インキュベートした後、反応液1 μ Lを10 μ LのHi-Di Formamide溶液（サイジングマーカースとしてGeneScan 120 Liz Size Standardを含む：アプライドバイオシステム（ABI）社製。）に加え、反応を停止した。NCは反応開始前にEDTA（4.5mM）を加えることで予め反応を停止させた（表記濃度は全て終濃度である）。

3) 阻害率（IC₅₀値）の測定

反応停止させた溶液を85℃で5分間加熱し、氷上で2分間急冷後、ABI PRISM 3730ジェネティックアナライザで分析した。解析ソフトABI Genemapperによりキャップ依存的エンドヌクレアーゼ産物のピークを定量し、PC、NCの蛍光強度をそれぞれ0%阻害、100%阻害として被検化合物のCEN反応阻害率(%)を求めた後、カーブフィッティングソフトウェア（XLfit2.0: Model 205（IDBS社製）など）を使ってIC₅₀値を求めた。

[0097] 試験例2：CPE抑制効果確認試験

<材料>

- ・ 2% FCS E-MEM（MEM(Minimum Essential Medium)（Invitrogen）にカナマイシン及びFCSを添加して調整）
- ・ 0.5% BSA E-MEM（MEM(Minimum Essential Medium)（Invitrogen）にカナマイシン及びBSAを添加して調整）
- ・ HBSS(hanks' Balanced Salt Solution)
- ・ MDBK細胞

2% FCS E-MEMにて適当細胞数（3 $\times 10^5$ /mL）に調整した。

- ・ MDCK細胞

HBSSにて2回洗った後、0.5% BSA E-MEMにて適当細胞数（5 $\times 10^5$ /mL）に調整した。

- ・ Trypsin溶液

Trypsin from porcine pancreas（SIGMA）をPBS(-)にて溶解し、0.45 μ mのフィルターにてフィルトレーションした。

- ・ EnVision (PerkinElmer)
- ・ WST-8 Kit (キシダ化学)
- ・ 10% SDS溶液

[0098] <操作手順>

- ・ 被験試料の希釈、分注

培養液として、MDBK細胞使用時には2% FCS E-MEMを使用し、MDCK細胞使用時には0.5% BSA E-MEMを用いた。以下、ウイルス・細胞・被験試料の希釈に対し、同様の培養液を使用した。

予め被験試料を培養液で適度な濃度に希釈し、96 wellプレートに2～5倍段階希釈系列を作製した(50 μ L/well)。抗Flu活性測定用、細胞毒性測定用の2枚作製した。各薬剤について3重測定を実施した。

MDCK細胞使用時には、抗Flu活性測定用にのみ、細胞にTrypsinを最終濃度3ug/mLとなるように添加した。

- ・ インフルエンザウイルスの希釈、分注

予め、インフルエンザウイルスを培養液で適度な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに50 μ L/wellずつ分注した。細胞毒性測定用のプレートには、培養液を50 μ L/wellずつ分注した。

- ・ 細胞の希釈、分注

適当細胞数に調整した細胞を、被験試料が入った96 wellプレートに100 μ L/wellずつ分注した。

プレートミキサーで混和し、CO₂インキュベーターで培養した。抗Flu活性測定用、細胞毒性測定用共に、3日間培養した。

- ・ WST-8の分注

3日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。プレートから細胞を吸わないように上清を除いた。WST-8 Kitを、培養液にて10倍希釈し、このWST-8溶液を各wellに100 μ Lずつ分注した。プレートミキサーにて混和の後、CO₂インキュベーターで1～3時間培養した。

抗Flu活性測定用プレートについては、培養後、各wellに10% SDS溶液を10 μ Lずつ分注し、ウイルスを不活化した。

・吸光度の測定

混和した96wellプレートを、EnVisionで450 nm/620 nmの2波長で吸光度を測定した。

[0099] <各測定項目値の算出>

次の様な計算式に基づきMicrosoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

・50% インフルエンザ感染細胞死阻害濃度 (EC₅₀)算出

$$EC_{50} = 10^Z$$

$$Z = (50\% - \text{High } \%) / (\text{High } \% - \text{Low } \%) \times \{\log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.})\} + \log(\text{High conc.})$$

[0100] 本発明化合物の親化合物について、試験例1および試験例2の測定結果を表39に示す。

[0101] [表40]

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-1	10.90	2.10	III-19	2.37	1.43	III-36	2.37	2.45
III-2	1.93	1.13	III-20	3.24	4.00	III-37	4.24	3.43
III-3	2.22	3.39	III-21	4.06	2.70	III-38	8.26	4.04
III-4	2.81	2.08	III-22	3.46	3.07	III-39	2.75	2.81
III-5	10.80	4.28	III-23	1.48	0.86	III-40	2.99	2.95
III-7	8.09	11.50	III-24	13.30	24.10	III-41	2.10	2.17
III-8	2.81	7.18	III-25	2.96	2.35	III-42	3.93	2.64
III-9	2.17	10.90	III-26	1.63	3.00	III-43	3.90	3.18
III-10	4.05	3.46	III-27	4.19	3.61	III-44	3.81	3.68
III-11	13.10	9.98	III-28	10.70	5.67	III-45	1.63	3.07
III-12	2.18	3.38	III-29	0.87	0.66	III-46	2.91	3.18
III-13	3.94	4.00	III-30	5.68	3.01	III-47	2.25	2.53
III-14	15.00	15.70	III-31	18.50	3.17	III-48	3.49	3.57
III-15	37.30	16.90	III-32	27.60	7.23	III-49	6.79	4.17
III-16	4.33	10.20	III-33	2.08	2.36	III-50	2.55	4.36
III-17	3.89	8.14	III-34	4.69	2.85	III-51	2.22	2.58
III-18	2.37	3.28	III-35	3.88	3.00	III-52	3.62	3.28

[表41]

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-53	2.46	3
III-54	1.27	1.18
III-55	2.13	3.45
III-56	6.64	4.99
III-57	4.27	3.47
III-58	2.65	3.13
III-59	0.57	3.11

以上の結果から、親化合物は高いキャップ依存的エンドヌクレアーゼ（CEN）阻害活性、および／または高いCPE抑制効果を示すため、インフルエンザウイルスに感染することより誘発される症状及び／又は疾患の治療及び／又は予防剤として有用な医薬となり得る。

[0102] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

[0103] 試験例3：CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化（CYP1A2）、トルブタミドのメチルー水酸化（CYP2C9）、メフェニトインの4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルフアンのO脱メチル化（CYP2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

[0104] 反応条件は以下のとおり：基質、0.5 $\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン（CYP1A2）、100 $\mu\text{mol/L}$ トルブタミド（CYP2C9）、50 $\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン（CYP2C19）、5 $\mu\text{mol/L}$ デキストロメトルフアン（CYP2D6）、1 $\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン（CYP3A4）；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム0.2mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ （4点）。

[0105] 96穴プレートに反応溶液として、50 mmol/L HEPES緩衝液

中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成に加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始した。37℃、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (V/V) 溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン (CYP1A2代謝物) を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4' 水酸化体 (CYP2C19代謝物)、デキストロルファン (CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体 (CYP3A4代謝物) をLC/MS/MSで定量した。

[0106] 本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、溶媒に加えた本発明化合物の各濃度における残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出した。

(結果)

化合物No. 111-2 : 5種 $> 20 \mu\text{mol/L}$

[0107] 試験例4 : BA試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物 : マウスあるいはSDラットを使用した。

(2) 飼育条件 : マウスあるいはSDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定 : 経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。(化合物ごとに投与量は変更有)

経口投与 1~30 mg/kg ($n=2\sim3$)

静脈内投与 0.5~10 mg/kg ($n=2\sim3$)

(4) 投与液の調製 : 経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

(5) 投与方法 : 経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムWinNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCから本発明化合物のバイオアベイラビリティ（BA）を算出した。

（結果）

化合物No. 11-6：14.9%

化合物No. 111-2：4.2%

以上の結果から、プロドラッグは、親化合物よりもバイオアベイラビリティが向上した。

したがって、本発明化合物は、経口吸収性に優れ、インフルエンザウイルスに感染することより誘発される症状及び／又は疾患の治療及び／又は予防剤として有用な医薬となり得る。

[0108] 試験例5：代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

[0109] ヒト肝ミクロソーム0.5mgタンパク質/mLを含む0.2mLの緩衝液（50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L 塩化カリウム、10mmol/L 塩化マグネシウム）中で、1mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた（酸化的反応）。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1（v/v）溶液の100μLに反応液50μLを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5mmol/L UDP-グルクロン酸の存在下で

反応を行い、以後同じ操作を実施した。

(結果) 化合物濃度 $2 \mu\text{mol/L}$ での酸化的代謝における残存率を示す。

化合物 No. 111-2 : 90.1%

[0110] 試験例 6 : CYP3A4 蛍光 MBI 試験

CYP3A4 蛍光 MBI 試験は、代謝反応による本発明化合物の CYP3A4 阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4 酵素 (大腸菌発現酵素) により 7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン (7-BFC) が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物 7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン (7-HFC) が生じる。7-HFC 生成反応を指標として CYP3A4 阻害を評価した。

[0111] 反応条件は以下のとおり : 基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC ; プレ反応時間、0 または 30 分 ; 反応時間、15 分 ; 反応温度、 25°C (室温) ; CYP3A4 含量 (大腸菌発現酵素)、プレ反応時 62.5 pmol/mL 、反応時 6.25 pmol/mL (10 倍希釈時) ; 本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (6 点)。

[0112] 96 穴プレートにプレ反応液として K-Pi 緩衝液 (pH 7.4) 中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の 96 穴プレートに基質と K-Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるようにその一部を移行し、補酵素である NADPH を添加して指標とする反応を開始し (プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル/ 0.5 mol/L Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 (V/V) を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にも NADPH を添加しプレ反応を開始し (プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質と K-Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/ 0.5 mol/L Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 (V/V) を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である 7-HFC の蛍光値を測定した。(Ex = 420 nm、Em = 5

35 nm)

[0113] 本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出した。 IC_{50} 値の差が $5\mu\text{mol/L}$ 以上の場合を(+)とし、 $3\mu\text{mol/L}$ 以下の場合を(-)とした。

(結果)

化合物No. 111-2: (-)

[0114] 試験例7: Fluctuation Ames Test

本発明化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) $20\mu\text{L}$ を10mL液体栄養培地(2.5% Oxoid nutrient broth No. 2)に接種し 37°C にて10時間、振盪前培養した。TA98株は9mLの菌液を遠心($2000\times g$ 、10分間)して培養液を除去した。9mLのMicro F緩衝液(K_2HPO_4 : 3.5g/L 、 KH_2PO_4 : 1g/L 、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1g/L 、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25g/L 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1g/L)に菌を懸濁し、110mLのExposure培地(ビオチン: $8\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン: $0.2\mu\text{g/mL}$ 、グルコース: 8mg/mL を含むMicro F緩衝液)に添加した。TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製した。本発明化合物DMSO溶液(最高用量 50mg/mL から2~3倍公比で数段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては $50\mu\text{g/mL}$ の4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては $0.25\mu\text{g/mL}$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して $40\mu\text{g/mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては $20\mu\text{g/mL}$

mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μ Lと試験菌液588 μ L（代謝活性化条件では試験菌液498 μ LとS9 mix 90 μ Lの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養した。本発明化合物を暴露した菌液460 μ Lを、Indicator培地（ビオチン：8 μ g/mL、ヒスチジン：0.2 μ g/mL、グルコース：8 mg/mL、プロモクレゾールパープル：37.5 μ g/mLを含むMicroF緩衝液）2300 μ Lに混和し50 μ Lずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37℃にて3日間、静置培養した。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを（-）、陽性のものを（+）として示す。

（結果）

化合物No. 111-2：（-）

[0115] 試験例8：hERG試験

本発明化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene（hERG）チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流（I_{Kr}）への本発明化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム（PatchXpress 7000A、Axon Instruments Inc.）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+40 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録した。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液（NaCl：135 mmol/L、KCl：5.4 mmol/L、NaH₂PO₄：0.3 mmol/L、CaCl₂·2H₂O：1.8 mmol/L、MgCl₂·6H₂O：1 mmol/L、グルコー

ス：10 mmol/L、HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）：10 mmol/L、pH=7.4）を室温で、10分間細胞に適用させた。得られた I_{Kr} から、解析ソフト（DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（0.1%ジメチルスルホキシド溶液）と比較して、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価した。

（結果）化合物濃度0.3~10 μ mol/Lでの阻害率を示す。

化合物No. 111-2：7.9%

[0116] 試験例9：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液2 μ LをそれぞれJP-1液（塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとする）、JP-2液（リン酸二水素カリウム3.40 gおよび無水リン酸水素二ナトリウム3.55 gを水に溶かし1000 mLとしたものの1容量に水1容量を加える）198 μ Lに添加した。室温で1時間振盪させた後、混液を濾過した。各濾液をメタノール/水=1/1（V/V）にて10倍希釈し、絶対検量線法によりLC/MSを用いて濾液中濃度を測定した。

（結果）

化合物No. 111-2：42.2 μ mol/L

[0117] 試験例10：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液（塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとした）、JP-2液（pH6.8のリン酸塩緩衝液500 mLに水500 mLを加えた）、20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム（TCA）/JP-2液（TCA1.08 gにJP-2液を加え100 mLとした）を200 μ Lずつ添

加した。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加した。密閉して37℃で1時間振とう後に濾過し、各濾液100μLにメタノール100μLを添加して2倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないことを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量した。

(結果)

化合物No. 111-2: JP-1液; 7.1μg/mL、JP-2液4.4μg/mL、20mmol/L TCA/JP-2液16.1μg/mL

[0118] 試験例11 Ames試験

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrAを試験菌株として用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化条件下および代謝活性化条件下においてAmes試験を実施し、本発明に係る化合物の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べた。

(結果)

化合物No. 111-2: (—)

[0119] 試験例12 光溶血試験

本発明化合物を目的の濃度で溶解させ、マイクロプレート上において、ヒツジ脱繊維血から調製した0.1~0.0008%濃度の赤血球浮遊液(2.5v/v%)と混合し、紫外線蛍光ランプ(GL20SEランプ、三共電気およびFL20S-BLBランプ、パナソニック)を用いてUVAおよびUVB領域での光照射(10 J/cm²、290~400nm)を行った。光照射終了後の混合液を採取し、遠心を行った。遠心後の上清を採取しマイクロプレートに移した後、上清の吸光度(540または630nm)を測定、吸光度を基にした判定を行った。540および630nmでの吸光度は、それぞれ生体膜損傷(光溶血率%)および脂質膜過酸化(メトヘモグロビン産生)の指標とした。光溶血率が10%未満であり、630nmでの吸光度

の変化量が0.05未満の場合を(－)とし、光溶血率が10%以上であり、630nmでの吸光度の変化量が0.05以上の場合を(＋)とした。

(結果)

化合物No. 111-2 : (－)

[0120] 図1および2は、親化合物である化合物111-2をプロドラッグ化した化合物11-6について、非絶食下でラットに経口投与した後の、化合物111-2および11-6の血漿中濃度推移を測定した結果を示している。

また、化合物11-6は、全血漿サンプル中の濃度は定量下限以下であったことから、親化合物である化合物111-2をプロドラッグ化した化合物11-6は、投与後生体内で速やかに化合物111-2に変化していることが分かる(図2参照)。

[0121] これらの試験結果から、プロドラッグ化された化合物は、経口投与後に体内に吸収され、血中で速やかに親化合物に変換されることが判明した。したがって、本発明に係る化合物は、インフルエンザウイルスに感染することにより誘発される症状及び／又は疾患の治療及び／又は予防剤として有用な医薬となり得る。

[0122] 試験例13 静脈内投与試験

静脈内投与試験の検討実験材料と方法

(1) 使用動物：SDラットを使用した。

(2) 飼育条件：SDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定：所定の投与量により静脈内に投与した。以下のように群を設定した。(化合物ごとで投与量は変更有)

静脈内投与 0.5～1mg/kg (n=2～3)

(4) 投与液の調製：静脈内投与は可溶化して投与した。

(5) 投与方法：静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC/MS/

MSを用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムWinNonlin（登録商標）を用いて全身クリアランス（ CL_{tot} ）及び消失半減期（ $t_{1/2}$ ， z ）を算出した。

（結果）

化合物No. 111-2：

CL_{tot} ：16.4 mL/min/kg

$t_{1/2}$ ， z ：3.4時間

以上の結果から、化合物111-2は、全身クリアランスが低く、半減期が長い化合物であることが判明した。

したがって、本発明化合物は、持続性に優れ、インフルエンザウイルスに感染することより誘発される症状及び／又は疾患の治療及び／又は予防剤として有用な医薬となり得る。

[0123] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例1：錠剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0124] 製剤例2：カプセル剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0125] 製剤例3：顆粒剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

[0126] 製剤例4：口腔内崩壊錠

本発明化合物および結晶セルロースを混合し、造粒後打錠して口腔内崩壊錠とする。

[0127] 製剤例 5 : ドライシロップ

本発明化合物および乳糖を混合し、粉碎、整粒、篩別して適当な大きさのドライシロップとする。

[0128] 製剤例 6 : 注射剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、注射剤とする。

[0129] 製剤例 7 : 点滴剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、点滴剤とする。

[0130] 製剤例 8 : 吸入剤

本発明化合物および乳糖を混合し細かく粉碎することにより、吸入剤とする。

[0131] 製剤例 9 : 軟膏剤

本発明化合物およびワセリンを混合し、軟膏剤とする。

[0132] 製剤例 10 : 貼付剤

本発明化合物および粘着プラスターなどの基剤を混合し、貼付剤とする。

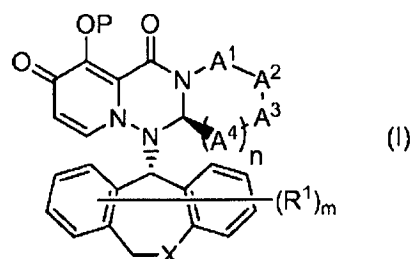
産業上の利用可能性

[0133] 本発明に係る化合物は、体内への吸収後にキャップ依存的エンドヌクレアーゼ (CEN) 阻害活性を有する。本発明に係る化合物は、インフルエンザウイルスに感染することより誘発される症状及び／又は疾患の治療及び／又は予防剤として有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 以下の式 (I) で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[化1]



(式中、Pは水素またはプロドラッグを形成する P^R 基；

A^1 は、 $CR^{1A}R^{1B}$ 、SまたはO；

A^2 は、 $CR^{2A}R^{2B}$ 、SまたはO；

A^3 は、 $CR^{3A}R^{3B}$ 、SまたはO；

A^4 は、それぞれ独立して $CR^{4A}R^{4B}$ 、SまたはO；

ここで、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^1 に隣接する窒素原子、および A^4 に隣接する炭素原子から構成される環の環構成原子のヘテロ原子の数は、1または2個であり；

R^{1A} および R^{1B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{2A} および R^{2B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{3A} および R^{3B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{4A} および R^{4B} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、またはフェニル；

R^{3A} および R^{3B} は隣接する炭素原子と一緒に非芳香族炭素環または非芳香族複素環を形成してもよい；

Xは、 CH_2 、SまたはO；

R^1 は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロ

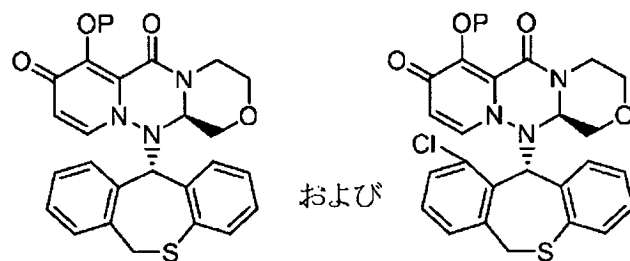
アルキル、またはアルキルオキシ；

mは0～2の整数

nは1～2の整数)

ただし、以下の化合物を除く。

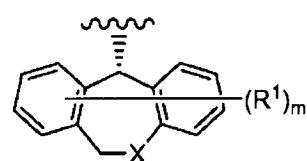
[化2]



(式中、各記号は上記と同意義)

[請求項2]

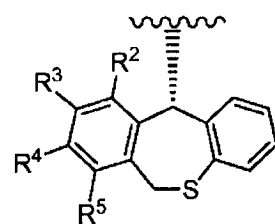
[化3]



(式中、各記号は請求項1と同意義)

で示される基が

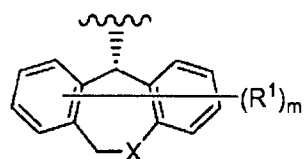
[化4]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素またはフッ素原子であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のフッ素原子の数は、1または2である)である請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3]

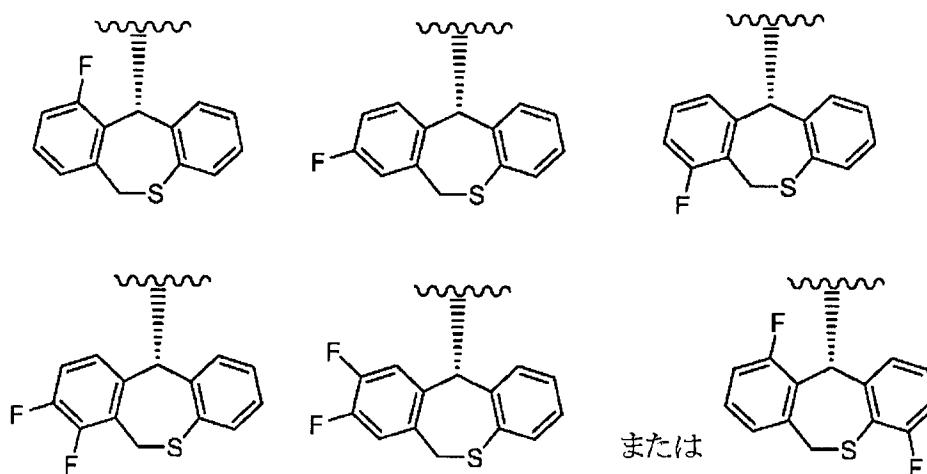
[化5]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

で示される基が

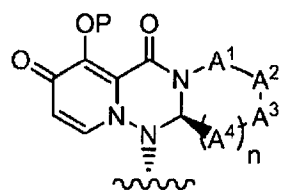
[化6]



である請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項4]

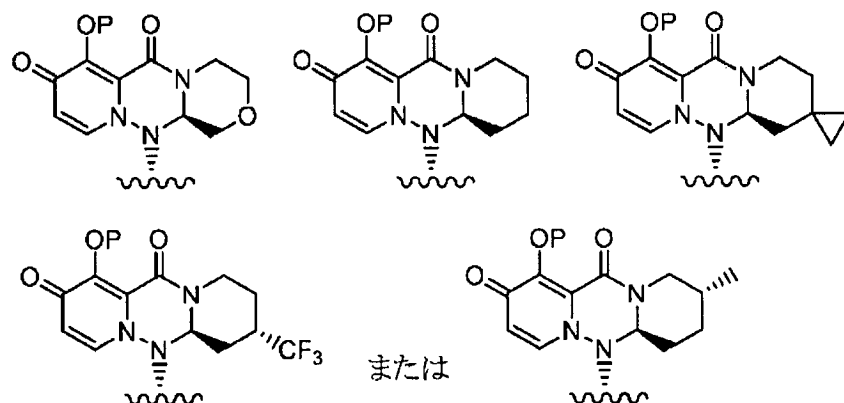
[化7]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

で示される基が

[化8]

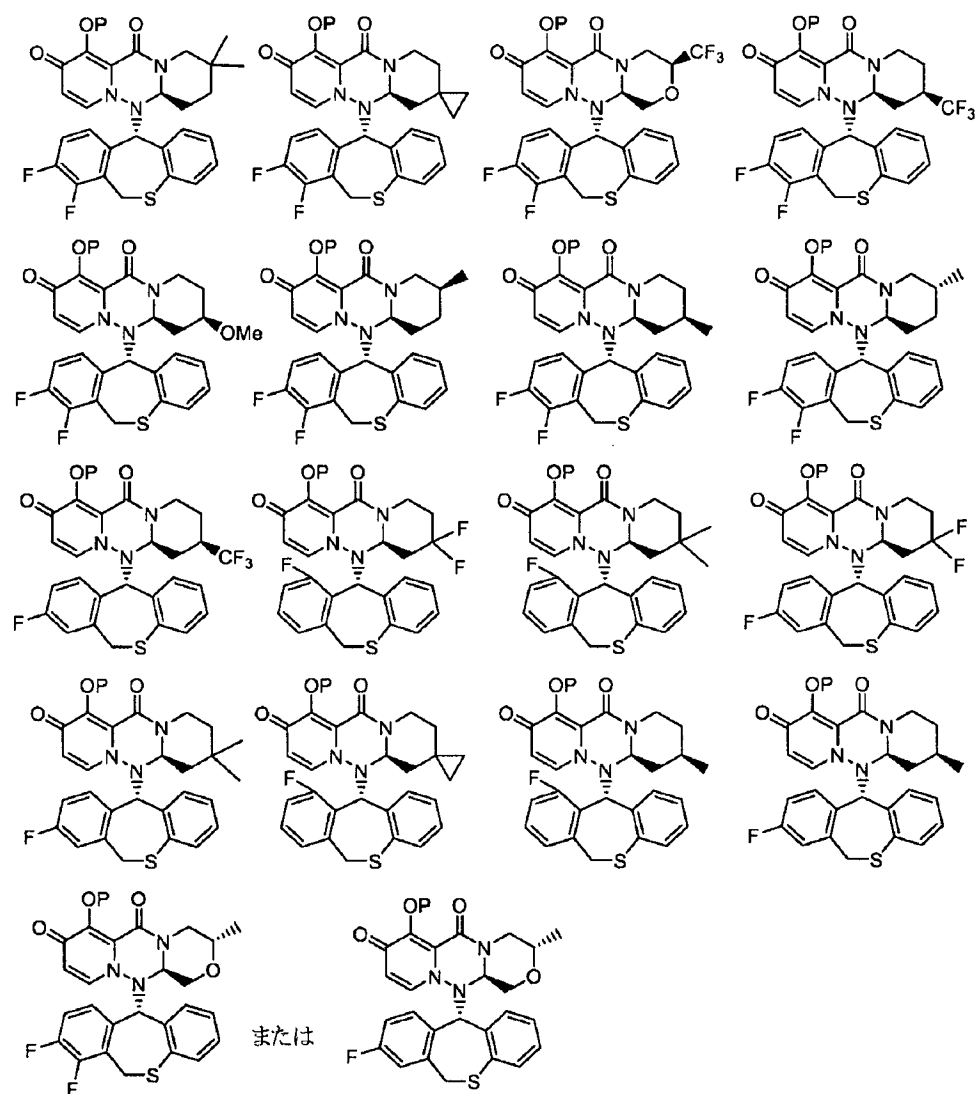


(式中、各記号は請求項1と同意義)

である請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項5] 以下のいずれかの式で示される請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

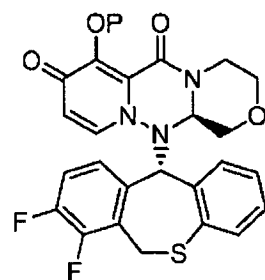
[化10]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

[請求項6] 以下の式で示される請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

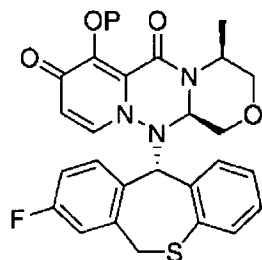
[化11]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

[請求項7] 以下の式で示される請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

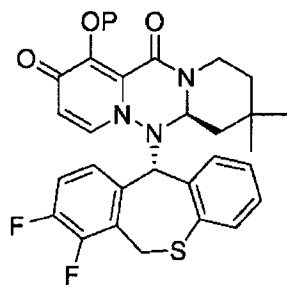
[化12]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

[請求項8] 以下の式で示される請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

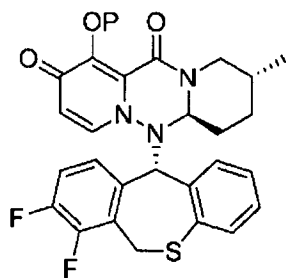
[化13]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

[請求項9] 以下の式で示される請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

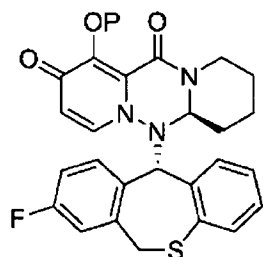
[化14]



(式中、各記号は請求項 1 と同意義)

[請求項10] 以下の式で示される請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

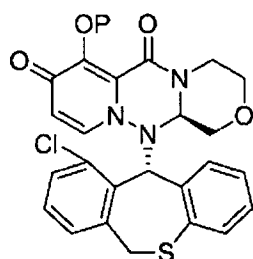
[化15]



(式中、各記号は請求項1と同意義)

[請求項11] 以下の式で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[化16]



(式中、Pは水素またはプロドラッグを形成するP^R基)

[請求項12] P^Rが以下の式a)～a c)から選ばれる基；

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- c) $-C(=O)-L-P^{R1}$ 、
- d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$ 、
- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ 、
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ 、
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$ 、

- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
 m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
 n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$ 、
 o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、
 p) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$ 、
 q) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$ 、
 r) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$ 、
 s) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ 、
 t) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$ 、
 u) $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$ 、
 v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (ただし、ベンジル基を除く)、
 w) $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$ 、
 x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
 y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
 z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、
 a a) $-S(=O)_2-P^{R10}$ 、
 a b) $-P^{R11}$ 、および
 a c) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、または直鎖もしくは分枝状のアルケニレンであり、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、または置換基群Aで置換されていてもよいアルケニルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されてい

もよいアルキルアミノ、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルスルファニルであり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、アルキルであり、

P^{R4} は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキル、またはトリアルキルシリルであり、

P^{R5} は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはOBnであり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R7} は、それぞれ独立して、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに、

P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群A

で置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

P^{R10} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、 P^{R11} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよいアルケニル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基である。

置換基群A；オキソ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、炭素環アルキル、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、トリアルキルシリル、およびホスホ）である請求項1～11のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

〔請求項13〕 P^R が以下の式から選ばれる基；

- a) $-C(=O)-P^{R0}$ 、
- b) $-C(=O)-P^{R1}$ 、
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ 、
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ 、
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ 、
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ 、
- o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ 、

- v) $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$ (ただし、ベンジル基を除く)、
 x) $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ 、
 y) $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ 、および
 z) $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ 、

(式中、Lは、直鎖もしくは分枝状のアルキレン、

Kは、水素、または置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R0} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルであり、

P^{R1} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R2} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アルキル、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アルキルであり、

P^{R3} は、それぞれ独立して、水素、またはアルキルであり、

P^{R4} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキル、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

P^{R6} は、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環式基、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環式基であり、

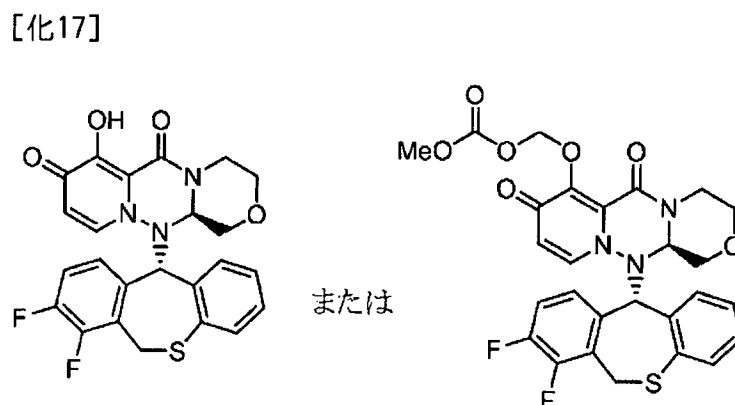
P^{R8} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシであり、

P^{R9} は、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群Aで置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい複素環オキシ、置換基群Aで置換されていてもよい炭素環アミノ、または置換基群Aで置換されていてもよい複素環アミノであり、ならびに P^{R8} および P^{R9} は、隣接するリン原子と一緒にあって、置換基群A

で置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

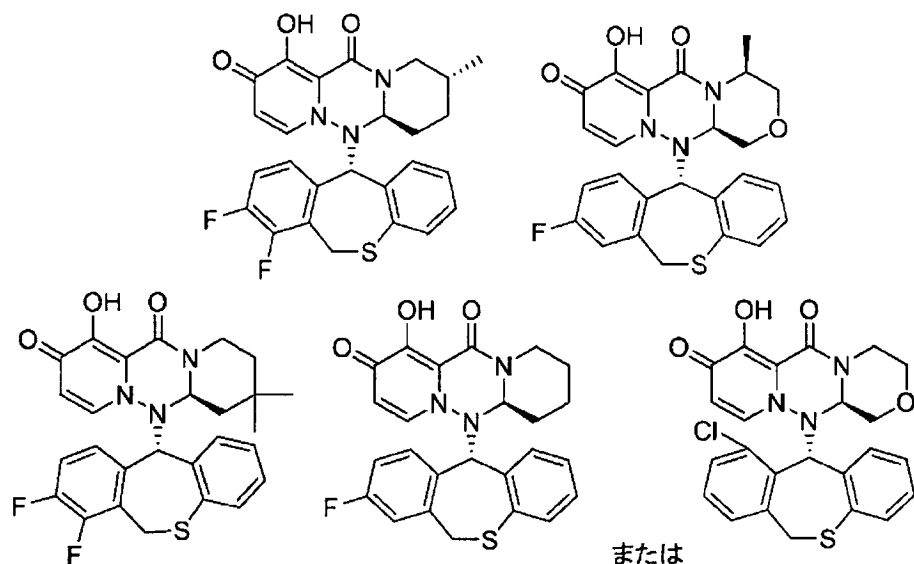
置換基群A；オキソ、アルキル、アルキルアミノ、炭素環式基、複素環式基、アルキルカルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルオキシ、ニトロ、アジド、アルキルスルホニル、およびトリアルキルシリル）である請求項12記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

〔請求項14〕 以下のいずれかの式で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。



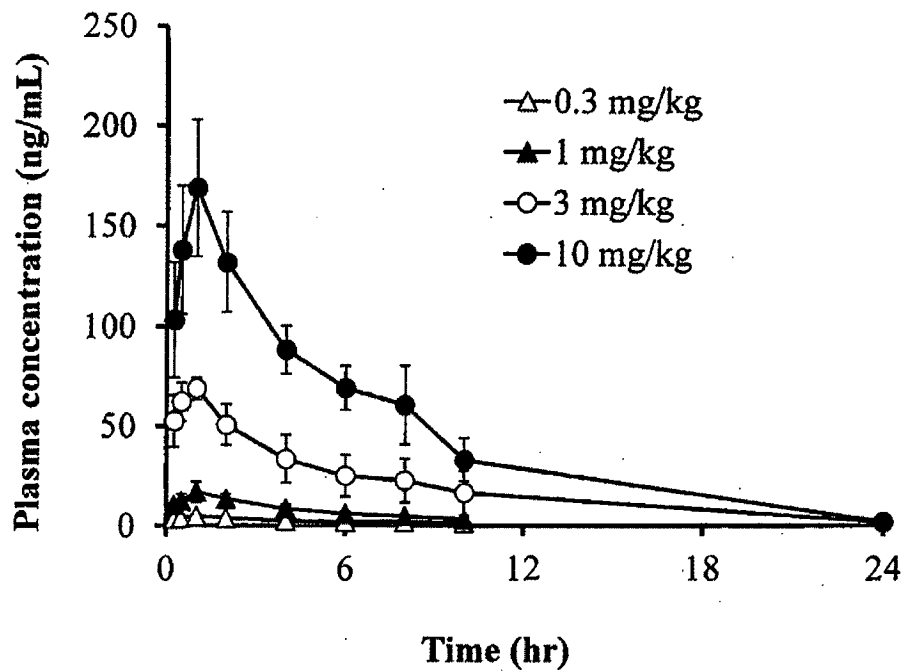
〔請求項15〕 以下のいずれかの式で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

[化18]



- [請求項16] 請求項1～15のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
- [請求項17] 抗ウイルス作用を有する、請求項16記載の医薬組成物。
- [請求項18] キャップ依存的エンドヌクレアーゼ阻害作用を有する、請求項16記載の医薬組成物。
- [請求項19] 請求項1～15のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防方法。
- [請求項20] キャップ依存的エンドヌクレアーゼを有するウイルスにより引き起こされる疾患の治療または予防のための、請求項1～15のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[図1]



[図2]

Time (hr)	Plasma concentration (ng/mL)			
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ : below the lower limit of quantification (< 0.500 ng/mL)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/063139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D471/14, A61K31/53, A61K31/5383, A61K31/542, A61K31/553, A61K31/675, A61P31/12, A61P31/16, A61P43/00, C07D471/20, C07D491/22, C07D498/14, C07D513/14, C07F9/6561

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	WO 2012/039414 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 29 March 2012 (29.03.2012), entire text; particularly, claims; referential examples 682, 684, 714, 715 & US 2013/0197219 A1 claims; Reference examples 682, 684, 714, 715 & EP 2620436 A1 & CN 103228653 A & KR 10-2014-0032934 A	1-20/1-20
X/Y	WO 2010/147068 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 23 December 2010 (23.12.2010), entire text; particularly, claims; examples 166 to 169, 171 to 180 & US 2012/0184734 A1 claims; examples 166 to 169, 171 to 180 & EP 2444400 A1 & CN 102803260 A & KR 10-2011-0132462 A	1-20/1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent 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
16 May 2016 (16.05.16)

Date of mailing of the international search report
24 May 2016 (24.05.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/063139

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/129095 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 20 October 2011 (20.10.2011), claims; paragraphs [0101] to [0112] & US 2013/0096109 A1	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/063139

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D471/14(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61K31/542(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D471/20(2006.01)i, C07D491/22(2006.01)i, C07D498/14(2006.01)i,
C07D513/14(2006.01)i, C07F9/6561(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

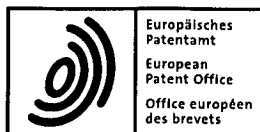
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D471/14, A61K31/53, A61K31/5383, A61K31/542, A61K31/553, A61K31/675, A61P31/12, A61P31/16, A61P43/00, C07D471/20, C07D491/22, C07D498/14, C07D513/14, C07F9/6561			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X/ Y	WO 2012/039414 A1 (塩野義製薬株式会社) 2012.03.29, 全文、特に請求の範囲、参考例 682, 684, 714, 715 & US 2013/0197219 A1; claims、Reference Example 682, 684, 714, 715 & EP 2620436 A1 & CN 103228653 A & KR 10-2014-0032934 A	1-20/ 1-20	
X/ Y	WO 2010/147068 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.12.23, 全文、特に請求の範囲、実施例 166-169, 171-180 & US 2012/0184734 A1; claims、Example 166-169, 171-180 & EP 2444400 A1 & CN 102803260 A & KR 10-2011-0132462 A	1-20/ 1-20	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 16.05.2016		国際調査報告の発送日 24.05.2016	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 三上 晶子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4042

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/129095 A1 (塩野義製薬株式会社) 2011. 10. 20, 請求の範囲、[0101]-[0112] & US 2013/0096109 A1	1-20

発明の属する分野の分類

C07D471/14(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61K31/542(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D471/20(2006.01)i,
C07D491/22(2006.01)i, C07D498/14(2006.01)i, C07D513/14(2006.01)i,
C07F9/6561(2006.01)i

(19)



(11)

EP 3 290 424 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 153(4) EPC

(43) Date of publication:

07.03.2018 Bulletin 2018/10(21) Application number: **16786500.5**(22) Date of filing: **27.04.2016**

(51) Int Cl.:

C07D 498/14 (2006.01) **C07D 513/14** (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01) **C07D 471/14** (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) **A61K 31/542** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) **A61P 31/16** (2006.01)

(86) International application number:

PCT/JP2016/063139

(87) International publication number:

WO 2016/175224 (03.11.2016 Gazette 2016/44)

(84) Designated Contracting States:

**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
 GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
 PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

Designated Extension States:

BA ME

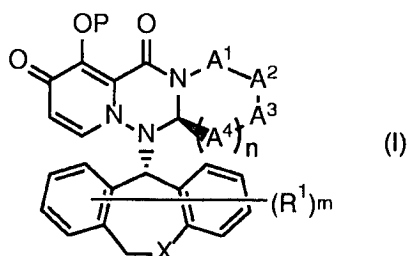
Designated Validation States:

MA MD(30) Priority: **28.04.2015 JP 2015090909****03.12.2015 JP 2015236844**(71) Applicant: **Shionogi & Co., Ltd****Osaka-shi****Osaka 541-0045 (JP)**

(72) Inventors:

• **KAWAI, Makoto****Toyonaka-shi****Osaka 561-0825 (JP)**• **TOMITA, Kenji****Osaka-shi****Osaka 5410045 (JP)**• **AKIYAMA, Toshiyuki****Toyonaka-shi****Osaka 561-0825 (JP)**• **OKANO, Azusa****Toyonaka-shi****Osaka 561-0825 (JP)**• **MIYAGAWA, Masayoshi****Toyonaka-shi****Osaka 561-0825 (JP)**(74) Representative: **Smith, Matthew et al****Mewburn Ellis LLP****City Tower****40 Basinghall Street****London EC2V 5DE (GB)****(54) SUBSTITUTED POLYCYCLIC PYRIDONE DERIVATIVE AND PRODRUG THEREOF**

(57) The present invention provides the following compounds having anti-viral activity.

A¹ is CR^{1A}R^{1B}, S or O;A² is CR^{2A}R^{2B}, S or O;A³ is CR^{3A}R^{3B}, S or O;A⁴ is CR^{4A}R^{4B}, S or O;the number of hetero atoms among atoms constituting the ring which consists of A¹, A², A³, A⁴, nitrogen atomadjacent to A¹ and carbon atom adjacent to A¹, is 1 or 2; R^{1A} and R^{1B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, or the like;R^{2A} and R^{2B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, or the like;R^{3A} and R^{3B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, or the like;R^{4A} and R^{4B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, or the like;R^{3A} and R^{3B} may be taken together to form non-aromatic carbocycle or non-aromatic heterocycle;X is CH₂, S or O;R¹ is each independently halogen, hydroxy, or the like;

m is any integer of 0 to 2; and

n is any integer of 1 to 2.

Description**[TECHNICAL FIELD]**

- 5 **[0001]** This invention relates to substituted polycyclic pyridone derivatives having cap-dependent endonuclease inhibitory activity, prodrugs thereof, and pharmaceutical compositions including thereof.

[BACKGROUND ART]

- 10 **[0002]** Influenza is an acute respiratory infectious disease caused by infection with an influenza virus. In Japan, millions of influenza-like patients are reported every winter, and influenza is accompanied with high morbidity and mortality. Influenza is a particularly important disease in a high risk population such as baby and elderly, a complication rate with pneumonia is high in elderly, and death with influenza is occupied with elderly in many cases.

- 15 **[0003]** As anti-influenza drugs, Symmetrel (trade name: Amantadine) and Flumadine (trade name: Rimantadine) which inhibit the denucleation process of a virus, and Oseltamivir (trade name: Tamiflu) and Zanamivir (trade name: Relenza) which are neuraminidase inhibitors suppressing virus budding and release from a cell are known. However, since problems of appearances of resistant strains and side effects, and worldwide epidemic of a new-type influenza virus having high pathogenicity and mortality are feared, development of an anti-influenza drug having a novel mechanism has been desired.

- 20 **[0004]** Since a cap-dependent endonuclease which is an influenza virus-derived enzyme is essential for virus proliferation, and has the virus-specific enzymatic activity which is not possessed by a host, it is believed that the endonuclease is suitable for a target of an anti-influenza drug. The cap-dependent endonuclease of an influenza virus has a host mRNA precursor as a substrate, and has the endonuclease activity of producing a fragment of 9 to 13 bases including a cap structure (not including the number of bases of the cap structure). This fragment functions as a primer of a virus RNA
25 polymerase, and is used in synthesizing mRNA encoding a virus protein. That is, it is believed that a substance which inhibits the cap-dependent endonuclease inhibits synthesis of a virus protein by inhibiting synthesis of virus mRNA and, as a result, inhibits virus proliferation.

- 30 **[0005]** As the substance which inhibits the cap-dependent endonuclease, flutimide (Patent Document 1 and Non-Patent Documents 1 and 2), 4-substituted 2,4-dioxobutanoic acid (Patent Document 2 and Non-Patent Documents 3 and 4), the compounds described in Patent Documents 3 to 12 and the like have been reported, but they have not yet led to clinical use as anti-influenza drugs. Patent Documents 9 and 12 describe compounds having a similar structure to that of this invention, but does not describe the compounds relating to the present invention. Also, Patent Documents 13 to 15 describe compounds having a similar structure to that of this invention as a compound having integrase inhibitory activity, however, the documents do not describe cap-dependent endonuclease. In addition, Patent Document 16 and
35 17 describes an invention relating to compounds having a similar structure to that of this invention as a compound having cap-dependent endonuclease inhibitory activity, which has been filed by the applicants, but does not describe the compounds relating to the present invention.

[PRIOR ART DOCUMENTS]

40

[PATENT DOCUMENTS]**[0006]**

- 45 Patent Document 1: GB2280435
 Patent Document 2: US5475109
 Patent Document 3: US20130090300
 Patent Document 4: WO2013/057251
 Patent Document 5: WO2013/174930
 50 Patent Document 6: WO2014/023691
 Patent Document 7: WO2014/043252
 Patent Document 8: WO2014/074926
 Patent Document 9: WO2014/108406
 Patent Document 10: WO2014/108407
 55 Patent Document 11: WO2014/108408
 Patent Document 12: WO2015/038655
 Patent Document 13: WO2005/016927
 Patent Document 14: WO2006/066414

Patent Document 15: WO2007/049675
 Patent Document 16: WO2010/147068
 Patent Document 17: WO2012/039414

[NON-PATENT DOCUMENTS]

[0007]

Non-Patent Document 1: Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005
 Non-Patent Document 2: Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009
 Non-Patent Document 3: Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Dec. 1994, p.2827-2837
 Non-Patent Document 4: Antimicrobial Agents And Chemotherapy, May 1996, p.1304-1307

[SUMMARY OF THE INVENTION]

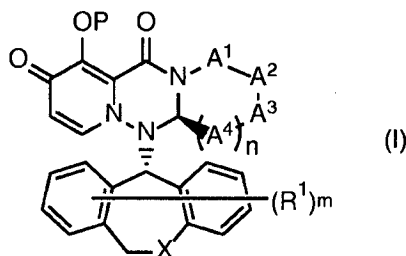
[PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION]

[0008] An object of the present invention is to provide compounds having antiviral activities, especially inhibiting growth activity of influenza virus. Another object of the present invention is to provide a prodrug prepared from compounds used for in vivo administration (for example, oral administration), being efficiently absorbed into the body after administration and showing high pharmacological effect.

[MEANS FOR SOLVING THE PROBLEMS]

[0009] The present invention provides inventions shown below.

(1) A compound represented by formula (I):



, or its pharmaceutically acceptable salt:

wherein

P is hydrogen or a group P^R to form a prodrug;

A^1 is CR^1AR^{1B} , S or O;

A^2 is CR^2AR^{2B} , S or O;

A^3 is CR^3AR^{3B} , S or O;

A^4 is each independently CR^4AR^{4B} , S or O;

the number of hetero atoms among atoms constituting the ring which consists of A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , nitrogen atom adjacent to A^1 and carbon atom adjacent to A^4 , is 1 or 2;

R^{1A} and R^{1B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{2A} and R^{2B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{3A} and R^{3B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{4A} and R^{4B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{3A} and R^{3B} may be taken together with an adjacent carbon atom to form non-aromatic carbocycle or non-aromatic heterocycle;

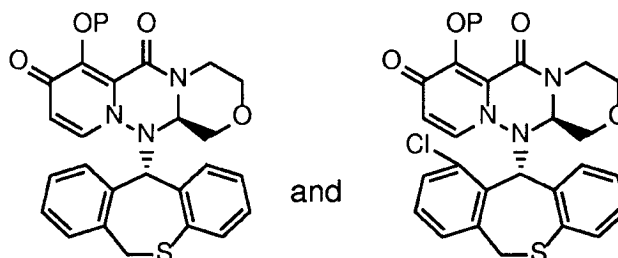
X is CH₂, S or O;

R¹ is each independently halogen, hydroxy, alkyl, haloalkyl or alkyloxy;

m is any integer of 0 to 2; and

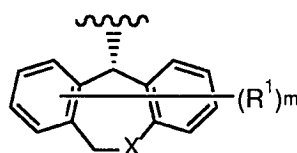
n is any integer of 1 to 2;

provided that the following compounds are excluded:

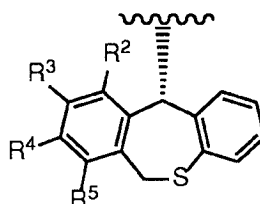


wherein each definition has the same meaning as described above.

(2) The compound according to (1), wherein the group represented by formula:

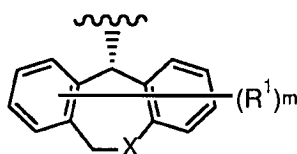


wherein each definition has the same meaning as described (1) is a group represented by formula:

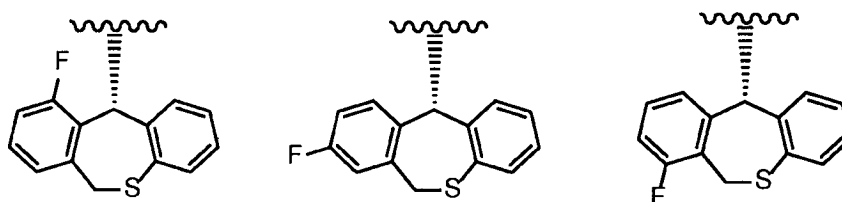


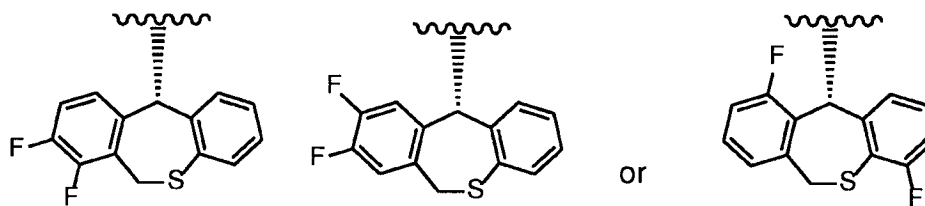
wherein R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or fluorine; the number of fluorine atoms of R², R³, R⁴ and R⁵ is 1 or 2, or its pharmaceutically acceptable salt.

(3) The compound according to (1), wherein the group represented by formula:



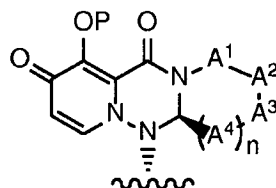
wherein each definition has the same meaning as described (1) is a group represented by formula:



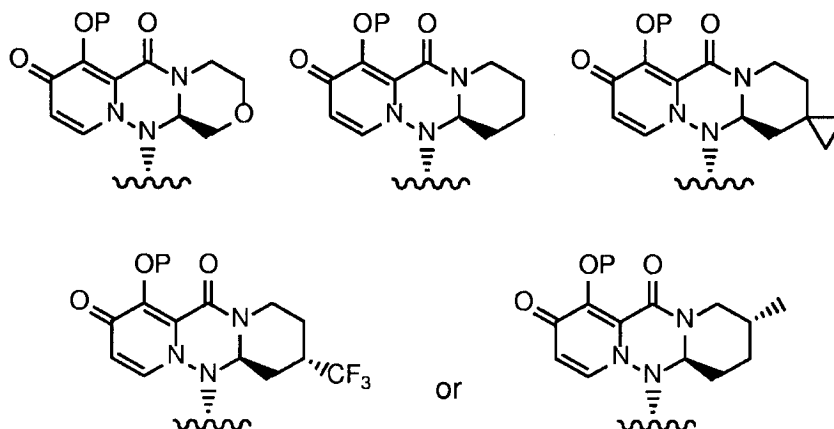


, or its pharmaceutically acceptable salt.

(4) The compound according to any one of (1) to (3), wherein the group represented by formula:

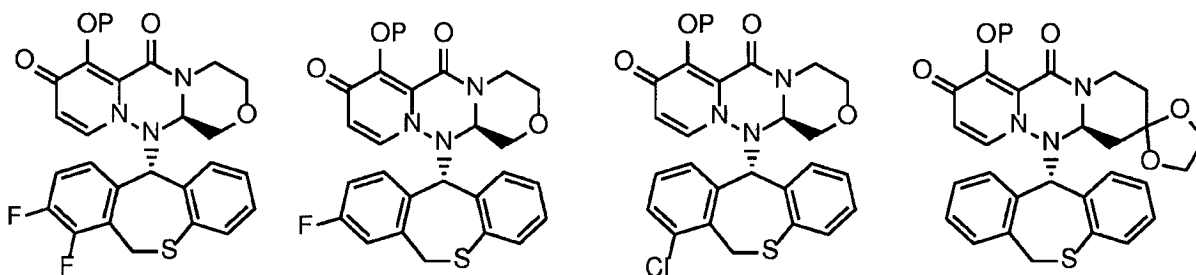


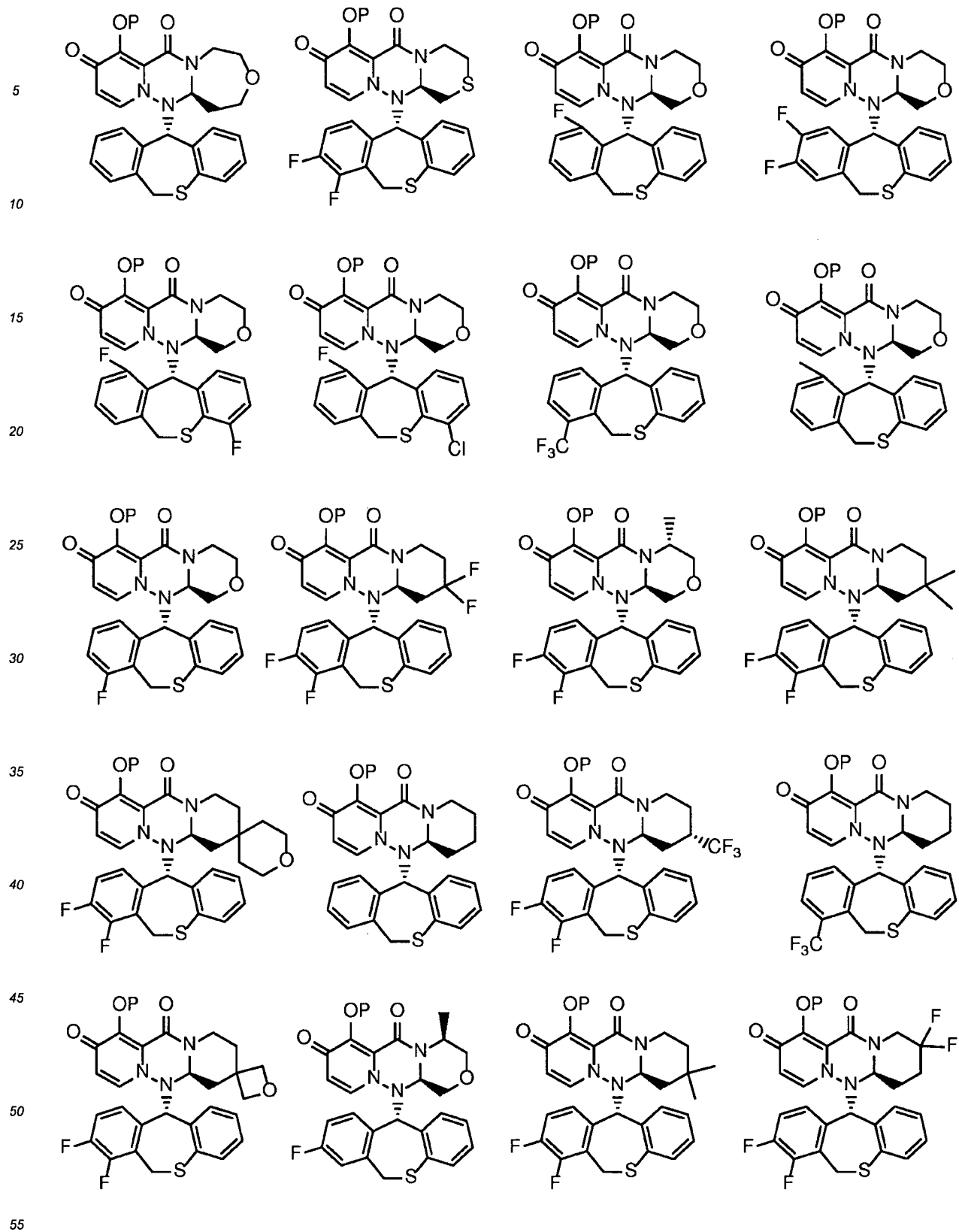
wherein each definition has the same meaning as described (1) is represented by formula:

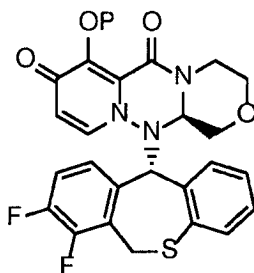


wherein each definition has the same meaning as described (1), or its pharmaceutically acceptable salt.

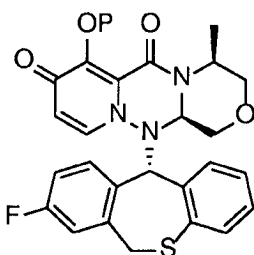
(5) The compound according to (1) represented by the following formula:



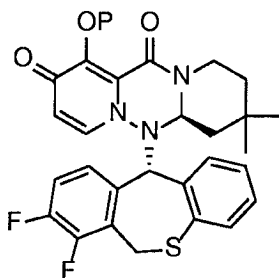




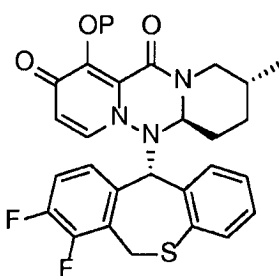
wherein each definition has the same meaning as described (1), or its pharmaceutically acceptable salt.
(7) The compound according to (1), represented by the following formula:



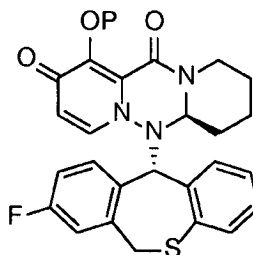
wherein each definition has the same meaning as described (1), or its pharmaceutically acceptable salt.
(8) The compound according to (1), represented by the following formula:



wherein each definition has the same meaning as described (1), or its pharmaceutically acceptable salt.
(9) The compound according to (1), represented by the following formula:

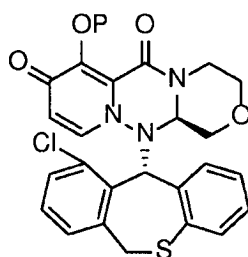


wherein each definition has the same meaning as described (1), or its pharmaceutically acceptable salt.
(10) The compound according to (1), represented by the following formula:



wherein each definition has the same meaning as described in claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

(11) The compound represented by the following formula:



wherein P is hydrogen or a group P^R to form a prodrug, or its pharmaceutically acceptable salt.

(12) The compound according to any one of (1) to (11), or its pharmaceutically acceptable salt, wherein P^R is a group selected from the following formula a) to ac):

- a) $-C(=O)-P^R0$,
- b) $-C(=O)-P^R1$,
- c) $-C(=O)-L-P^R1$,
- d) $-C(=O)-L-O-P^R1$,
- e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^R1$,
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^R1$,
- g) $-C(=O)-O-P^R2$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^R2)$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^R2$,
- j) $-C(P^R3)_2-O-P^R4$,
- k) $-C(P^R3)_2-O-L-O-P^R4$,
- l) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-P^R4$,
- m) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-O-P^R4$,
- n) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-N(-K)-P^R4$,
- o) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-O-L-O-P^R4$,
- p) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-O-L-N(P^R4)_2$,
- q) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^R4$,
- r) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^R4)_2$,
- s) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^R4$,
- t) $-C(P^R3)_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^R4$,
- u) $-C(P^R3)_2-O-P(=O)(-P^R5)_2$,
- v) $-C(P^R3)_2-P^R6$,
- w) $-C(=N^+(P^R7)_2)(-N(P^R7)_2)$,
- x) $-C(P^R3)_2-C(P^R3)_2-C(=O)-O-P^R2$,
- y) $-C(P^R3)_2-N(-K)-C(=O)-O-P^R2$,
- z) $-P(=O)(-P^R8)(-P^R9)$,
- aa) $-S(=O)_2-P^R10$,
- ab) $-P^R11$, and
- ac) $-C(P^R3)_2-C(P^R3)_2-O-P^R2$,

wherein L is straight or branched alkylene, or straight or branched alkenylene; K is hydrogen, or alkyl optionally

substituted by substituent group A; PR^0 is alkyl optionally substituted by substituent group A, or alkenyl optionally substituted by substituent group A;

PR^1 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, or alkylsulfanyl optionally substituted by substituent group A;

PR^2 is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A or trialkylsilyl;

PR^3 is each independently hydrogen or alkyl;

PR^4 is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A, or trialkylsilyl;

PR^5 is each independently hydroxy or OBn;

PR^6 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR^7 is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A; PR^8 is alkyloxy optionally substituted by substituent group A;

PR^9 is alkyloxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A or heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^8 and PR^9 may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A;

PR^{10} is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A or heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^{11} is alkyl optionally substituted by substituent group A, alkenyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

Substituent group A; oxo, alkyl, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, carbocyclyl group, heterocyclyl group, carbocyclalkyl, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, carboxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkyloxycarbonyloxy, alkylaminocarbonyloxy, alkylaminoalkyl, alkyloxy, cyano, nitro, azido, alkylsulfonyl, trialkylsilyl and phospho.

(13) The compound according to (12), or its pharmaceutically acceptable salt, wherein PR is a group selected from the following formula:

- a) $-C(=O)-PR^0$,
- b) $-C(=O)-PR^1$,
- g) $-C(=O)-O-PR^2$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-PR^2$,
- l) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$,
- m) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$,
- o) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$,
- v) $-C(PR^3)_2-PR^6$,
- x) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$,
- y) $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$, and
- z) $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$,

wherein L is straight or branched alkylene;

K is hydrogen or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^0 is alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^1 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR^2 is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A, or heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR³ is each independently hydrogen or alkyl;

PR⁴ is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

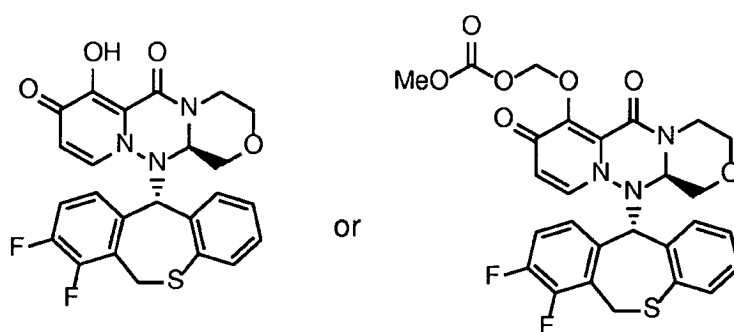
PR⁶ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR⁸ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A;

PR⁹ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycloxyloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycloxyloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclamino optionally substituted by substituent group A; and PR⁸ and PR⁹ may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A,

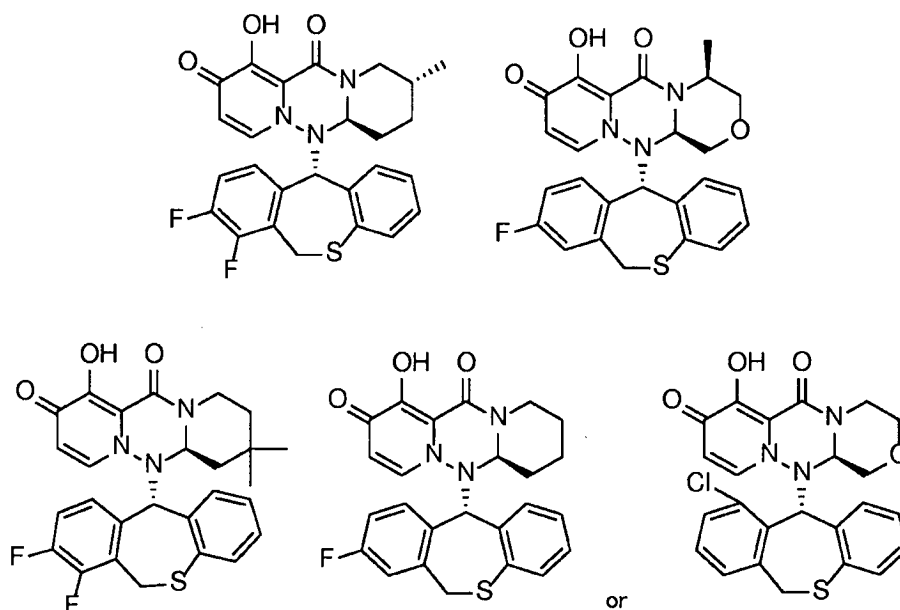
Substituent group A; oxo, alkyl, alkylamino, carbocyclyl group, heterocyclyl group, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkylaminocarbonyloxy, alkyloxy, cyano, nitro, azido, alkylsulfonyl and trialkylsilyl.

(14) A compound represented by following formula:



, or its pharmaceutically acceptable salt.

(15) A compound represented by the following formula:



, or its pharmaceutically acceptable salt.

(16) A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of (1) to (15), or its pharmaceutically acceptable salt.

(17) The pharmaceutical composition according to (16), which exhibits anti influenza activity.

(18) The pharmaceutical composition according to (16), which exhibits cap-dependent endonuclease inhibitory activity.

(19) A method for treating and/or preventing disease caused by a virus having cap-dependent endonuclease characterized in administering the compound of any one of (1) to (15), or its pharmaceutically acceptable salt.

(20) A compound according to any one of (1) to (15) or its pharmaceutically acceptable salt, for treating or preventing disease caused by a virus having cap-dependent endonuclease.

(21) A use of the compound according to any one of (1) to (15) or its pharmaceutically acceptable salt, for the production of a therapeutic or prophylactic agent for disease caused by a virus having cap-dependent endonuclease.

(22) A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of (1) to (15), or its pharmaceutically acceptable salt, for oral administration.

(23) The pharmaceutical composition according to (22), which is a tablet, powder, granule, capsule, pill, film, suspension, emulsion, elixir, syrup, lemonade, spirit, aromatic water, extract, decoction or tincture.

(24) The pharmaceutical composition according to (16), which is a sugar-coated tablet, film-coated tablet, enteric-coated tablet, sustained-release tablet, troche tablet, sublingual tablet, buccal tablet, chewable tablet, orally disintegrated tablet, dry syrup, soft capsule, micro capsule or sustained-release capsule.

(25) A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of (1) to (15), or its pharmaceutically acceptable salt, for parenteral administration.

(26) The pharmaceutical composition according to (25), for dermal, subcutaneous, intravenous, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, transmucosal, inhalation, transnasal, ophthalmic, inner ear or vaginal administration.

(27) The pharmaceutical composition according to (25) or (26), which is injection, infusion, eye drop, nose drop, ear drop, aerosol, inhalation, lotion, impregnation, liniment, mouthwash, enema, ointment, plaster, jelly, cream, patch, cataplasm, external powder or suppository.

(28) A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of (1) to (15), or its pharmaceutically acceptable salt, for a pediatric or geriatric patient.

(29) A pharmaceutical composition consisting of a combination of the compound according to any one of (1) to (15) or its pharmaceutically acceptable salt and Neuraminidase inhibitor, RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, M2 protein inhibitor, PB2 Cap binding inhibitor, an anti-HA antibody or immunological agent.

(30) A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of (1) to (15), or its pharmaceutically acceptable salt, for a combination therapy with Neuraminidase inhibitor, RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, M2 protein inhibitor, PB2 Cap binding inhibitor, an anti-HA antibody or immunological agent.

[0010] The present invention further provides a method for treating or preventing influenza infectious disease using the prodrug compound and the compound which exhibits anti influenza activity. The present invention further provides a parent compound of the prodrug compound. The parent compound is effective as an anti-influenza agent or an intermediate of the prodrug compound.

[EFFECT OF THE INVENTION]

[0011] The compound according to the present invention has an inhibitory activity on cap-dependent endonuclease. More preferred compound is a prodrug, and the prodrug becomes a parent compound having an inhibitory activity on cap-dependent endonuclease in vivo after administration, thus is effective as a therapeutic agent and/or preventive agent for influenza infectious disease.

[BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS]

[0012]

[Figure 1] Figure 1 is a result of measuring the plasma concentration of compound III-2, after oral administration of prodrug Compound II-6, the parent compound of which is Compound III-2, to rat under non-fasting conditions.

[Figure 2] Figure 2 is a result of measuring the plasma concentration of compound II-6, after oral administration of prodrug Compound II-6, the parent compound of which is Compound III-2, to rat under non-fasting conditions.

[BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION]

[0013] The meaning of each term used in the present description is explained below. Each term is used in a unified sense, and is used in the same sense when used alone, or when used in combination of other term.

[0014] The term of "consisting of" means having only components.

[0015] The term of "comprising" means not restricting with components and not excluding undescribed factors.

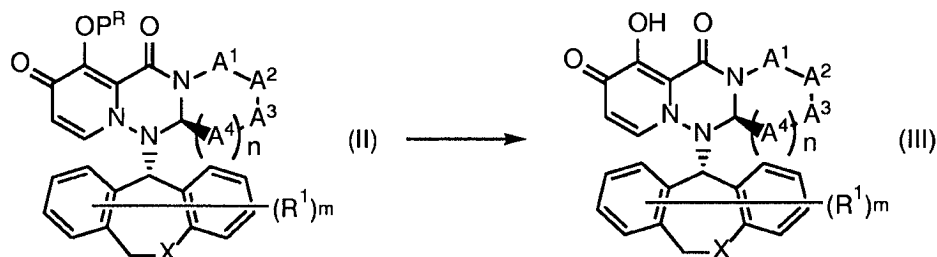
[0016] "Optionally substituted by substituent group A" means that an arbitrary position may be substituted by one, two or more same or different substituents selected from substituent group A.

[0017] "Prodrug" in the present description refers to a compound represented by formula (II) in the following reaction formula:

5

10

15



wherein each symbol is same as the above,

or its pharmaceutically acceptable salt, and means a compound showing cap-dependant endonuclease (CEN) inhibitory activity and/or CPE inhibitory effect by being converted into a compound represented by formula (III) by a decomposition reaction caused by drug-metabolizing enzymes, hydrolases, gastric acids, enterobacteria, etc. under physiological conditions in vivo.

20

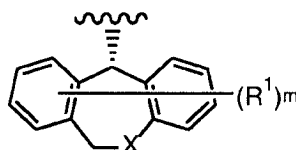
[0018] The prodrug more preferably means a compound in which bioavailability and/or AUC (area under the blood concentration curve) in in vivo administration is improved more than those of the compound represented by formula (III).

[0019] Therefore, the prodrug is efficiently absorbed into the body in the stomach and/or intestines after in vivo administration (for example, oral administration), then converted into the compound represented by formula (III). Thus, the prodrug preferably shows an effect of treating and/or preventing influenza higher than the compound represented by formula (III).

25

[0020] One embodiment of the "group represented by

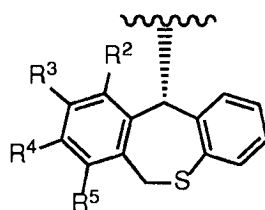
30



35

" wherein each definition has the same meaning as described (1), is a group represented by formula:

40

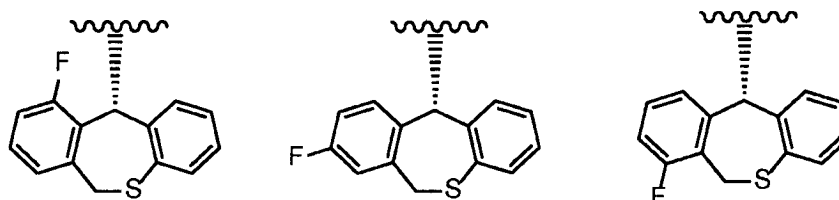


45

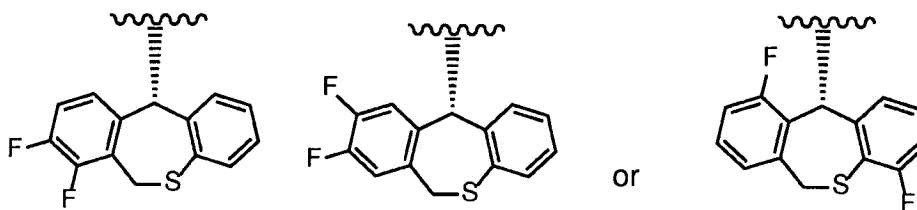
wherein R², R³, R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or fluorine; the number of fluorine atoms of R², R³, R⁴ and R⁵ is 1 or 2.

[0021] Another embodiment is a group represented by formula:

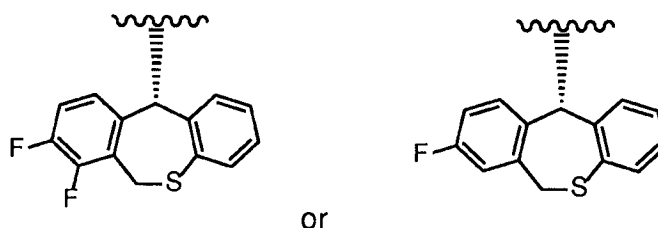
50



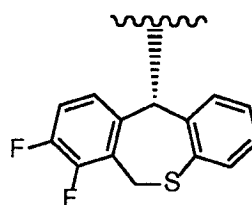
55



, and a group represented by formula:

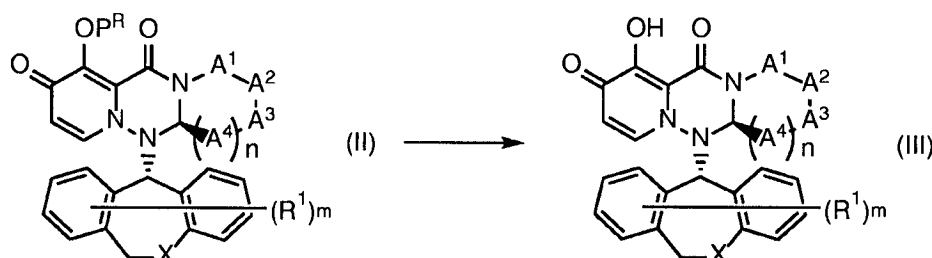


is preferable, and a group represented by formula:



is especially preferable.

[0022] "Group PR to form a prodrug" in the present description refers to a " PR " group in the formula (II), in the following reaction formula:



wherein each symbol is same as the above,

and $-OP^R$ group is converted into $-OH$ group in the formula (III) by a decomposition reaction caused by drug-metabolizing enzymes, hydrolases, gastric acids, enterobacteria, etc. under physiological conditions in vivo.

[0023] The "group PR to form a prodrug" more preferably means a group that improves bioavailability and/or AUC (area under the blood concentration curve) of the compound represented by formula (III) by being added to the compound represented by formula (III).

[0024] Examples of the group PR to form a prodrug include the groups described in Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985) and Supplied by The British Library - "The world's Knowledge".

[0025] The " PR " group in $-OP^R$ group in the formula (I) or (II) may be a group converted into $-OH$ group in vivo, and examples preferably include a group selected from the following formulae a) to ac).

- a) $-C(=O)-PR^0$,
- b) $-C(=O)-PR^1$,
- c) $-C(=O)-L-PR^1$,
- d) $-C(=O)-L-O-PR^1$,

- e) $-C(=O)-L-O-L-O-PR^1$,
 f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-PR^1$,
 g) $-C(=O)-O-PR^2$,
 h) $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$,
 i) $-C(=O)-O-L-O-PR^2$,
 j) $-C(PR^3)_2-O-PR^4$,
 k) $-C(PR^3)_2-O-L-O-PR^4$,
 l) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$,
 m) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$,
 n) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-PR^4$,
 o) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$,
 p) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(PR^4)_2$,
 q) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-PR^4$,
 r) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(PR^4)_2$,
 s) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-PR^4$,
 t) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-PR^4$,
 u) $-C(PR^3)_2-O-P(=O)(-PR^5)_2$,
 v) $-C(PR^3)_2-PR^6$ (except for a benzyl group),
 w) $-C(=N^+(PR^7)_2)(-N(PR^7)_2)$,
 x) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$,
 y) $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$,
 z) $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$,
 aa) $-S(=O)_2-PR^{10}$,
 ab) $-PR^{11}$, and
 ac) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-O-PR^2$,

wherein L is straight or branched alkylene, or straight or branched alkenylene;

K is hydrogen, or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^0 is alkyl optionally substituted by substituent group A, or alkenyl optionally substituted by substituent group A;

PR^1 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, or alkylsulfanyl optionally substituted by substituent group A;

PR^2 is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A or trialkylsilyl;

PR^3 is each independently hydrogen or alkyl;

PR^4 is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, or trialkylsilyl;

PR^5 is each independently hydroxy or OBn;

PR^6 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR^7 is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A; PR^8 is alkyloxy optionally substituted by substituent group A;

PR^9 is alkyloxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycloxyloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycloxyloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclylamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclylamino optionally substituted by substituent group A; PR^8 and PR^9 may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A;

PR^{10} is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A or heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^{11} is alkyl optionally substituted by substituent group A, alkenyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A. Substituent group A; oxo, alkyl, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, carbocyclyl, heterocyclyl, carbocyclylalkyl, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, carboxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkyloxycarbonyloxy, alkylaminocarbonyloxy, alkylaminoalkyl, alkyloxy, cyano, nitro, azido, alkylsul-

fonyl, trialkylsilyl and phospho.

[0026] The group PR to form a prodrug is preferably a group selected from the followings.

- a) $-C(=O)-PR^0$,
- b) $-C(=O)-PR^1$,
- g) $-C(=O)-O-PR^2$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-PR^2$,
- l) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$,
- m) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$,
- o) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$,
- v) $-C(PR^3)_2-PR^6$ (except for a benzyl group),
- x) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$,
- y) $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$, and
- z) $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$,

wherein L is straight or branched alkylene;

K is hydrogen, or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^0 is alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^1 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR^2 is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A, or heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^3 is each independently hydrogen or alkyl;

PR^4 is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

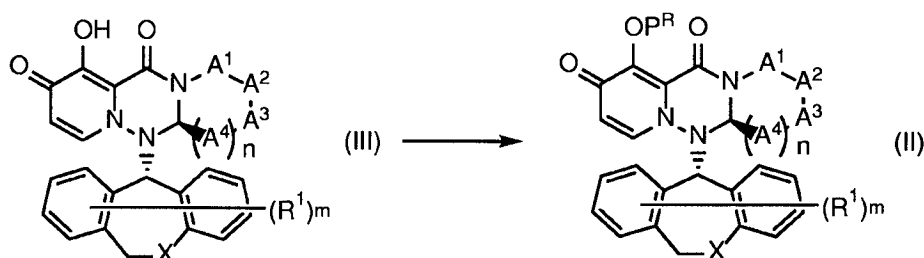
PR^6 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR^8 is alkoxy optionally substituted by substituent group A;

PR^9 is alkoxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkoxy optionally substituted by substituent group A, heterocyclalkoxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkylamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclalkylamino optionally substituted by substituent group A; and PR^8 and PR^9 may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A.

Substituent group A; oxo, alkyl, alkylamino, carbocyclyl, heterocyclyl, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkylaminocarbonyloxy, alkyloxy, nitro, azido, alkylsulfonyl and trialkylsilyl.

[0027] "Converted into a prodrug" in the present description means that, as shown in the following reaction formula:



wherein each symbol is same as the above,

a hydroxy group in the formula (III) or its pharmaceutically acceptable salt is converted into $-OPR$ group.

[0028] "Parent compound" in the present description means a compound to be a source before synthesizing the "prodrug" and/or a compound released from the "prodrug" by the reaction by enzymes, a gastric acid, and the like under physiological conditions in vivo, and specifically means a compound shown by the formula (III), or pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof.

[0029] The term "halogen" includes a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom. A fluorine atom and a chlorine atom are especially preferable.

[0030] The term "alkyl" includes a C1 to C15, preferably C1 to C10, more preferably C1 to C6 and further preferably C1 to C4 linear or branched hydrocarbon group. Examples include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl, isooctyl, n-nonyl, n-decyl and the like.

[0031] A preferred embodiment of "alkyl" is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl or n-pentyl. A more preferred embodiment is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or tert-butyl.

[0032] The term "alkenyl" includes a C2 to C15, preferably a C2 to C10, more preferably a C2 to C6 and further preferably a C2 to C4 linear or branched hydrocarbon group having one or more double bond(s) at any position(s). Examples include vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, prenyl, butadienyl, pentenyl, isopentenyl, pentadienyl, hexenyl, isohexenyl, hexadienyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, undecenyl, dodecenyl, tridecenyl, tetradecenyl, pentadecenyl and the like.

[0033] A preferred embodiment of "alkenyl" is vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl or butenyl.

[0034] The term "alkylene" includes a C1 to C15, preferably a C1 to C10, more preferably a C1 to C6 and further preferably a C1 to C4 linear or branched bivalent hydrocarbon group. Examples include methylene, ethylene, trimethylene, propylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene and the like.

[0035] The term "alkenylene" includes a C2 to C15, preferably a C2 to C10, more preferably a C2 to C6 and further preferably a C2 to C4 linear or branched bivalent hydrocarbon group having one or more double bond(s) at any position(s). Examples include vinylene, prenylene, butenylenes, pentenylenes and the like.

[0036] The term "hydroxyalkyl" means a group wherein one or more hydroxyl group(s) is replaced with hydrogen atom(s) attached to a carbon atom(s) of the above "alkyl". Examples include hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 1,2-hydroxyethyl and the like.

[0037] A preferred embodiment of "hydroxyalkyl" is hydroxymethyl.

[0038] The term "alkyloxy" means a group wherein the above "alkyl" is bonded to an oxygen atom. Examples include methyloxy, ethyloxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, tert-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, pentyloxy, isopentyloxy, hexyloxy and the like.

[0039] A preferred embodiment of "alkyloxy" is methyloxy, ethyloxy, n-propyloxy, isopropyloxy or tert-butyloxy.

[0040] The term "haloalkyl" means a group wherein one or more "halogen" described above is bonded to the above "alkyl". Examples include monofluoromethyl, monofluoroethyl, monofluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, monochloromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 1,2-dibromoethyl, 1,1,1-trifluoropropan-2-yl and the like.

[0041] A preferred embodiment of "haloalkyl" is trifluoromethyl or trichloromethyl.

[0042] The term "alkylcarbonyl" means a group wherein the above "alkyl" is bonded to a carbonyl group. Examples include methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, hexylcarbonyl and the like.

[0043] A preferred embodiment of "alkylcarbonyl" is methylcarbonyl, ethylcarbonyl or n-propylcarbonyl.

[0044] The term "alkylamino" means a group wherein one or two hydrogen atom(s) attached to a nitrogen atom of an amino group is replaced with the above "alkyl". Two alkyl groups may be the same or different. Examples include methylamino, ethylamino, isopropylamino, dimethylamino, diethylamino, N,N-diisopropylamino, N-methyl-N-ethylamino, N-isopropyl-N-ethylamino and the like.

[0045] A preferred embodiment of "alkylamino" is methylamino, ethylamino, dimethylamino or diethylamino.

[0046] The term "alkylaminoalkyl" means a group wherein the above "alkylamino" is bonded to the above "alkyl".

[0047] The term "alkylaminocarbonyl" means a group wherein the above "alkylamino" is bonded to a carbonyl group.

[0048] The term "alkylaminocarbonyloxy" means a group wherein the above "alkylaminocarbonyl" is bonded to an oxygen atom.

[0049] The term "alkylcarbonylamino" means a group wherein the above "alkylcarbonyl" is replaced with a hydrogen atom bonded to a nitrogen atom of an amino group. Examples include methylcarbonylamino, ethylcarbonylamino, propylcarbonylamino, isopropylcarbonylamino, tert-butylcarbonylamino, isobutylcarbonylamino, sec-butylcarbonylamino and the like.

[0050] A preferred embodiment of "alkylcarbonylamino" is methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino.

[0051] The term "alkylcarbonyloxy" means a group wherein the above "alkylcarbonyl" is bonded to an oxygen atom. Examples include methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy, tert-butylcarbonyloxy, isobutylcarbonyloxy, sec-butylcarbonyloxy and the like.

[0052] A preferred embodiment of "alkylcarbonyloxy" is methylcarbonyloxy or ethylcarbonyloxy.

[0053] The term "alkylcarbonylaminoalkyl" means a group wherein the above "alkylcarbonylamino" is bonded to the above "alkyl".

[0054] The term "alkyloxycarbonyl" means a group wherein the above "alkyloxy" is bonded to a carbonyl group. Examples include methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl, propyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, tert-butyloxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl, sec-butyloxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, hexyloxycarbonyl and the like.

like.

[0055] A preferred embodiment of "alkyloxycarbonyl" is methyloxycarbonyl, ethyloxycarbonyl or propyloxycarbonyl.

[0056] The term "alkyloxycarbonylalkyl" means a group wherein the above "alkyloxycarbonyl" is bonded to the above "alkyl".

[0057] The term "alkyloxycarbonyloxy" means a group wherein the above "alkyloxycarbonyl" is bonded to an oxygen atom.

[0058] The term "alkylsulfanyl" means a group wherein the above "alkyl" is replaced with a hydrogen atom bonded to a sulfur atom of a sulfanyl group. Examples include methylsulfanyl, ethylsulfanyl, n-propylsulfanyl, isopropylsulfanyl and the like.

[0059] The term "alkylsulfonyl" means a group wherein the above "alkyl" is bonded to a sulfonyl group. Examples include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl and the like.

[0060] A preferred embodiment of "alkylsulfonyl" is methylsulfonyl or ethylsulfonyl.

[0061] The term "trialkylsilyl" means a group wherein three of the above "alkyl" are bonded to a silicon atom. Three alkyl groups may be the same or different. Examples include trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyltrimethylsilyl and the like.

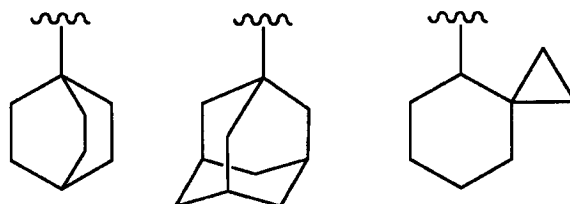
[0062] The term "carbocyclyl group" means C3 to C20 preferably C3 to C16, more preferably C4 to C12 cyclic hydrocarbon group and includes aromatic carbocyclyl and non-aromatic carbocyclyl.

[0063] The term "aromatic carbocyclyl" means a cyclic aromatic hydrocarbon group which is monocyclic or polycyclic having two or more rings. Examples include phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl and the like.

[0064] A preferred embodiment of "aromatic carbocyclyl" is phenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl. Another embodiment of "aromatic carbocyclyl" is phenyl,

[0065] The term "non-aromatic carbocyclyl" means a cyclic saturated hydrocarbon group or a cyclic unsaturated non-aromatic hydrocarbon group, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings. Examples of the "non-aromatic carbocyclyl", which is polycyclic having two or more rings, include a fused ring group wherein a non-aromatic carbocyclyl, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, is fused with a ring of the above "aromatic carbocyclyl".

[0066] In addition, examples of the "non-aromatic carbocyclyl" also include a group having a bridge or a group to form a spiro ring as follows:



[0067] The non-aromatic carbocyclyl which is monocyclic is preferably C3 to C16, more preferably C3 to C12 and further preferably C3 to C8 carbocyclyl. Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclohexadienyl and the like.

[0068] Examples of non-aromatic carbocyclyl, which is polycyclic having two or more rings, include indanyl, indenyl, acenaphthyl, tetrahydronaphthyl, fluorenyl and the like.

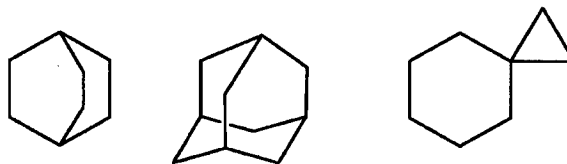
[0069] The term "carbocycle" means C3 to C20 preferably C3 to C16, more preferably C4 to C12 cyclic hydrocarbon and includes aromatic carbocycle and non-aromatic carbocycle.

[0070] The term "aromatic carbocycle" means a cyclic aromatic hydrocarbon which is monocyclic or polycyclic having two or more rings. Examples include benzene ring, naphthalene ring, anthracene ring, phenanthrene ring and the like.

[0071] A preferred embodiment of "aromatic carbocycle" is benzene ring and naphthalene ring are exemplified. Another embodiment of "aromatic carbocycle" is benzene ring.

[0072] The term of "non-aromatic carbocycle" means a saturated carbocycle or an unsaturated non-aromatic carbocycle which is monocyclic or polycyclic having two or more rings. Examples of the "non-aromatic carbocycle" which is polycyclic having two or more rings, include a fused ring wherein a non-aromatic carbocycle, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, is fused with a ring of the above "aromatic carbocycle".

[0073] In addition, examples of the "non-aromatic carbocycle" also include a cycle having a bridge or a cycle to form a spiro ring as follows:



[0074] The non-aromatic carbocycle which is monocyclic is preferably C3 to C16, more preferably C3 to C12 and further preferably C3 to C8 carbocycle. Examples include cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cyclopropene, cyclobutene, cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclohexadiene and the like.

[0075] Examples of non-aromatic carbocycle, which is polycyclic having two or more rings, include indane, indene, acenaphthalene, tetrahydronaphthalene, fluorine and the like are exemplified.

[0076] The term "heterocyclyl group" includes an aromatic cyclyl and a non-aromatic heterocyclyl, which is containing one or more of heteroatom(s) selected independently from O, S and N.

[0077] The term "aromatic heterocyclyl" means an aromatic cyclyl, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, containing one or more of heteroatom(s) selected independently from O, S and N. Examples of "aromatic heterocyclyl", which is polycyclic having two or more rings, include a fused ring group wherein an aromatic heterocyclyl, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, is fused with a ring of the above "aromatic carbocyclyl".

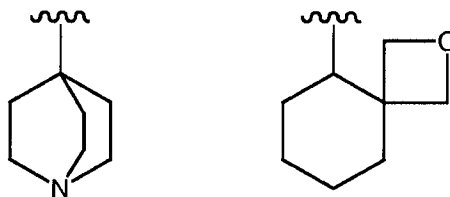
[0078] The aromatic heterocyclyl, which is monocyclic, is preferably a 5- to 8-membered and more preferably 5- to 6-membered ring. Examples include pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl and the like.

[0079] Examples of aromatic heterocyclyl, which is bicyclic, include indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizynyl, quinolynyl, isoquinolynyl, cinnolynyl, phthalazinyl, quinazolynyl, naphthyridynyl, quinoxalynyl, purinyl, pteridinyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothieryl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridazinyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl and the like.

[0080] Examples of aromatic heterocyclyl, which is polycyclic having three or more rings, include carbazolyl, acridinyl, xanthenyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, dibenzofuryl and the like.

[0081] The term "non-aromatic heterocyclyl" means a non-aromatic cyclyl, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, containing one or more heteroatom(s) selected independently from O, S and N. Examples of "non-aromatic heterocyclyl", which is polycyclic having two or more rings, include a fused ring group wherein a non-aromatic heterocycle, which is monocyclic or polycyclic having two or more ring(s), is fused with a ring of the above "aromatic carbocyclyl", "non-aromatic carbocyclyl" and/or "aromatic heterocyclyl".

[0082] In addition, examples of the "non-aromatic heterocyclyl" also include a group having a bridge or a group to form a spiro ring as follows:



[0083] The non-aromatic heterocyclyl, which is monocyclic, is preferably a 3- to 8-membered and more preferably 5- to 6-membered ring. Examples include dioxanyl, thiiranyl, oxiranyl, oxetanyl, oxathiolanyl, azetidynyl, thianyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolynyl, pyrazolidinyl, pyrazolynyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholynyl, morpholino, thiomorpholynyl, thiomorpholino, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranlyl, dihydrothiazolynyl, tetrahydrothiazolynyl, tetrahydroisothiazolynyl, dihydrooxazinyl, hexahydroazepinyl, tetrahydrodiazepinyl, tetrahydropyridazinyl, hexahydropyrimidinyl, dioxolanyl, dioxazinyl, aziridinyl, dioxolynyl, oxepanyl, thiolanyl, thiinyl, thiazinyl and the like.

[0084] Examples of non-aromatic heterocyclyl, which is polycyclic having two or more rings, include indolynyl, isoindolynyl, chromanyl, isochromanyl and the like.

[0085] The term "heterocycle" includes an aromatic cycle and a non-aromatic heterocycle, which is containing one or more of heteroatom(s) selected independently from O, S and N.

[0086] The term of "aromatic heterocycle" means an aromatic cycle which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, containing one or more of heteroatom(s) selected independently from O, S and N. Examples of "aromatic

heterocycle", which is polycyclic having two or more rings, include a fused ring wherein an aromatic heterocycle, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, is fused with a ring of the above "aromatic carbocycle".

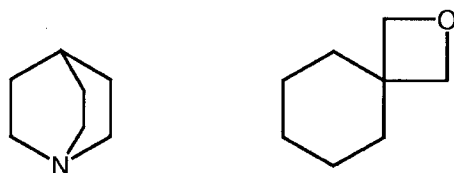
[0087] The aromatic heterocycle, which is monocyclic, is preferably a 5- to 8-membered and more preferably 5- to 6-membered ring. Examples include pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazole, triazine, tetrazole, furan, thiophene, isoxazole, oxazole, oxadiazole, isothiazole, thiazole, thiadiazole and the like.

[0088] Examples of aromatic heterocycle, which is bicyclic, include indoline, isoindoline, indazolin, indolizine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phthalazine, quinazoline, naphthyridine, quinoxaline, purine, pteridine, benzimidazole, benzisoxazole, benzoxazole, benzoxadiazole, benzisothiazole, benzothiazole, benzothiadiazole, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzotriazole, imidazopyridine, triazolopyridine, imidazothiazole, pyrazinopyridazine, oxazolopyridine, thiazolopyridine and the like.

[0089] Examples of aromatic heterocycle, which is polycyclic having three or more rings, include carbazole, acridine, xanthene, phenothiazine, phenoxathiin, phenoxazine, dibenzofuran and the like.

[0090] The term "non-aromatic heterocycle" means a non-aromatic cycle, which is monocyclic or polycyclic having two or more rings, containing one or more of heteroatom(s) selected independently from O, S and N. Examples of "non-aromatic heterocycle", which is polycyclic having two or more rings, include a fused ring wherein a non-aromatic heterocycle, which is monocyclic or polycyclic having two or more ring(s), is fused with a ring of the above "aromatic carbocycle", "non-aromatic carbocycle" and/or "aromatic heterocycle".

[0091] In addition, examples of "non-aromatic heterocycle" also include a cycle having a bridge or a cycle to form a spiro ring as follows:



[0092] The non-aromatic heterocycle, which is monocyclic, is preferably a 3- to 8-membered and more preferably 5- to 6-membered ring. Examples include dioxane, thiirane, oxirane, oxetane, oxathiolane, azetidine, thiane, thiazolidine, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, imidazoline, pyrazolidine, pyrazoline, piperidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dihydrothiazoline, tetrahydrothiazoline, tetrahydroisothiazoline, dihydrooxazine, hexahydroazepine, tetrahydrodiazepine, tetrahydropyridazine, hexahydropyrimidine, dioxolane, dioxazine, aziridine, dioxoline, oxepane, thiolane, thiazine and the like.

[0093] Examples of non-aromatic heterocycle, which is polycyclic having two or more rings, include indoline, isoindoline, chroman, isochroman and the like.

[0094] The "carbocycle" part of "carbocyclalkyl", "carbocyclalkoxy" or "carbocyclalkylamino" is same as the above "carbocycle".

[0095] The "heterocycle" part of "heterocyclalkyl", "heterocyclalkoxy" or "heterocyclalkylamino" is same as the above "heterocycle".

[0096] The present invention is characterized in that the compound isolated by optical resolution of tricyclic compounds substituted by the other tricyclic group improves cap-dependent endonuclease inhibitory activity.

[0097] The present invention is also characterized in that the present compound is efficiently absorbed into the body after administration (for example, oral administration), and showing high efficacy by introducing a group P^R to form a prodrug.

[0098] One or more hydrogen, carbon and/or other atoms in the compounds of the present invention may be replaced with isotopes of hydrogen, carbon and/or other atoms respectively. Examples of isotopes include hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I and ^{36}Cl respectively. The compounds of the present invention include compounds replaced with these isotopes. The compounds replaced with the above isotopes are useful as medicines and include all of radiolabeled compounds of the compound of the present invention. A "method of radiolabeling" in the manufacture of the "radiolabeled compounds" is encompassed by the present invention, and the "radiolabeled compounds" are useful for studies on metabolized drug pharmacokinetics, studies on binding assay and/or diagnostic tools.

[0099] A radiolabeled compound of the present invention can be prepared using well-known methods in this field of the invention. For example, a tritium-labeled compound of the present invention can be prepared by introducing a tritium to a certain compound of the present invention, through a catalytic dehalogenation reaction using a tritium. This method comprises reacting with an appropriately-halogenated precursor of the compound of the present invention with tritium gas in the presence of an appropriate catalyst, such as Pd/C, and in the presence or absent of a base. The other appropriate method of preparing a tritium-labeled compound can be referred to "Isotopes in the Physical and Biomedical

Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987)". A ^{14}C -labeled compound can be prepared by using a raw material having ^{14}C .

[0100] The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention include, for example, salts with alkaline metal (e.g., lithium, sodium, potassium or the like), alkaline earth metal (e.g., calcium, barium or the like), magnesium, transition metal (e.g., zinc, iron or the like), ammonia, organic bases (e.g., trimethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, meglumine, ethylenediamine, pyridine, picoline, quinoline or the like) or amino acids, or salts with inorganic acids (e.g., hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, carbonic acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, hydroiodic acid or the like) or organic acids (e.g., formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, mandelic acid, glutaric acid, malic acid, benzoic acid, phthalic acid, ascorbic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid or the like). Especially, salts with hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid and the like are included. These salts can be formed by the usual methods.

[0101] The compounds of the present invention or its pharmaceutically acceptable salts may form solvates (e.g., hydrates or the like) and/or crystal polymorphs. The present invention encompasses those various solvates and crystal polymorphs. "Solvates" may be those wherein any numbers of solvent molecules (e.g., water molecules or the like) are coordinated with the compounds of the present invention. When the compounds of the present invention or its pharmaceutically acceptable salts are allowed to stand in the atmosphere, the compounds may absorb water, resulting in attachment of adsorbed water or formation of hydrates. Recrystallization of the compounds of the present invention or its pharmaceutically acceptable salts may produce crystal polymorphs.

[0102] PR group is preferably a group converted into OH group by action of drug-metabolizing enzymes, hydrolases, gastric acids, and/or enterobacteria, after in vivo administration (for example, oral administration).

[0103] Examples of more preferred embodiment of PR include a group selected from the following formulae a) to ac).

- a) $-\text{C}(=\text{O})-\text{PR}^0$,
- b) $-\text{C}(=\text{O})-\text{PR}^1$,
- c) $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{PR}^1$,
- d) $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^1$,
- e) $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^1$,
- f) $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{PR}^1$,
- g) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{PR}^2$,
- h) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})(\text{PR}^2)$,
- i) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^2$,
- j) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{PR}^4$,
- k) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^4$,
- l) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{PR}^4$,
- m) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{PR}^4$,
- n) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})-\text{PR}^4$,
- o) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^4$,
- p) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{N}(\text{PR}^4)_2$,
- q) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^4$,
- r) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})-\text{L}-\text{N}(\text{PR}^4)_2$,
- s) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{PR}^4$,
- t) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{N}(-\text{K})-\text{C}(=\text{O})-\text{PR}^4$,
- u) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{PR}^5)_2$,
- v) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{PR}^6$ (except for a benzyl group),
- w) $-\text{C}(=\text{N}^+(\text{PR}^7)_2)(-\text{N}(\text{PR}^7)_2)$,
- x) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{C}(\text{PR}^3)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{PR}^2$,
- y) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{N}(-\text{K})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{PR}^2$,
- z) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{PR}^8)(-\text{PR}^9)$,
- aa) $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{PR}^{10}$,
- ab) $-\text{PR}^{11}$, and
- ac) $-\text{C}(\text{PR}^3)_2-\text{C}(\text{PR}^3)-\text{O}-\text{PR}^2$,

wherein L is straight or branched alkylene, or straight or branched alkenylene;

K is hydrogen, or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR^0 is alkyl optionally substituted by substituent group A, or alkenyl optionally substituted by substituent group A;

PR^1 is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, or alkylsulfanyl optionally substituted by

substituent group A;

PR² is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A or trialkylsilyl optionally substituted by substituent group A;

PR³ is each independently hydrogen or alkyl;

PR⁴ is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkyl amino optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, or trialkylsilyl;

PR⁵ is each independently hydroxy or OBn;

PR⁶ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR⁷ is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A; PR⁸ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A;

PR⁹ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclylamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclylamino optionally substituted by substituent group A;

PR⁸ and PR⁹ may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A;

PR¹⁰ is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A or heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR¹¹ is alkyl optionally substituted by substituent group A, alkenyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A. Substituent group A; oxo, alkyl, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, carbocyclyl, heterocyclyl, carbocyclylalkyl, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, carboxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkyloxycarbonyloxy, alkylaminocarbonyloxy, alkylaminoalkyl, alkyloxy, cyano, nitro, azido, alkylsulfonyl, trialkylsilyl and phospho.

[0104] Examples of further preferred embodiment of PR include following groups.

- a) -C(=O)-PR⁰,
- b) -C(=O)-PR¹,
- g) -C(=O)-O-PR²,
- h) -C(=O)-N(-K)(PR²),
- i) -C(=O)-O-L-O-PR²,
- l) -C(PR³)₂-O-C(=O)-PR⁴,
- m) -C(PR³)₂⁴,
- o) -C(PR³)₂-O-C(=O)-O-L-O-PR⁴,
- v) -C(PR³)₂-PR⁶ (except for a benzyl group),
- x) -C(PR³)₂-C(PR³)₂-C(=O)-O-PR²,
- y) -C(PR³)₂-N(-K)-C(=O)-O-PR², and
- z) -P(=O)(-PR⁸)(-PR⁹),

wherein L is straight or branched alkylene;

K is hydrogen, or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR⁰ is alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR¹ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR² is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, or heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR³ is each independently hydrogen or alkyl;

PR⁴ is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

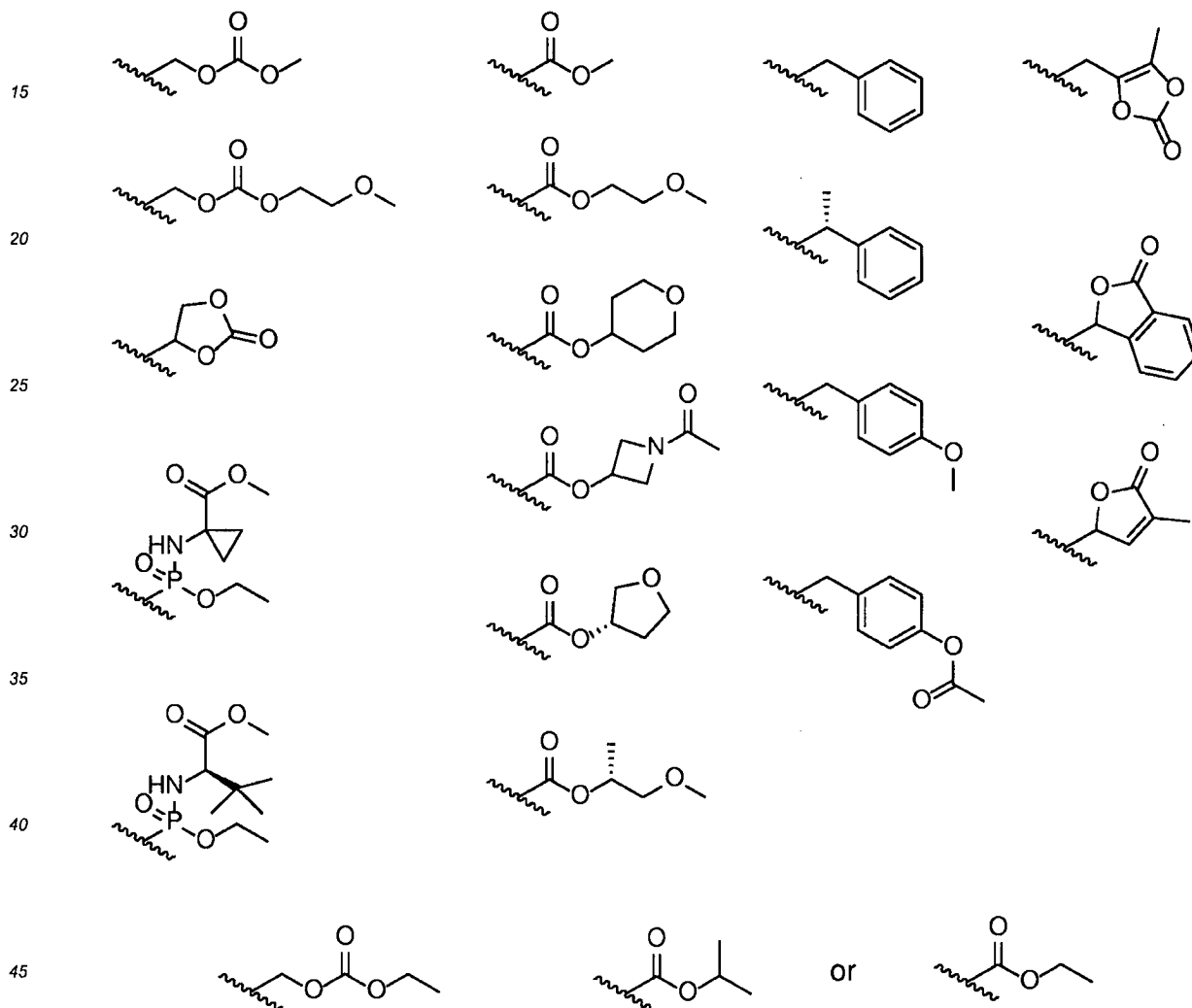
PR⁶ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR⁸ is alkoxy optionally substituted by substituent group A;

PR⁹ is alkoxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclamino optionally substituted by substituent group A; and PR⁸ and PR⁹ may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A.

Substituent group A; oxo, alkyl, alkylamino, carbocyclyl, heterocyclyl, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, azido, alkylsulfonyl and trialkylsilyl.

[0105] Examples of another embodiment of a preferable substituent of PR include following groups.



(Method for producing compound of the present invention)

[0106] A general method for producing the compound of the present invention will be exemplified below. As to the extraction and purification, treatment which is performed in a normal experiment of organic chemistry may be conducted.

[0107] Synthesis of the compound of the present invention can be carried out referring to the procedures known in the art.

[0108] As a raw material compound, commercially available compounds, compounds described in the present description, compounds described in the references cited in the present description, and other known compounds can be utilized.

[0109] When one wants to obtain a salt of the compound of the present invention, in the case where the compound of the present invention is obtained in a form of a salt, it may be purified as it is and, in the case where the compound

of the present invention is obtained in a free form, a salt may be formed by a normal method by dissolving or suspending the compound in a suitable organic solvent, and adding an acid or a base.

[0110] In addition, the compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable salt thereof are present in a form of adducts with water or various solvents (hydrate or solvate) in some cases, and these adducts are included in the present invention.

[0111] In a general synthesis method as well as Reference examples, Examples, and Intermediate Synthesis Examples, the meaning of each abbreviation is as follows.

Boc: tert-butoxycarbonyl

DBU: diazabicycloundecene

DMA: N,N-dimethylacetamide

DMF: N,N-dimethylformamide

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

NMP: N-methylpyrrolidone

OBn: benzyloxy

THF: tetrahydrofuran

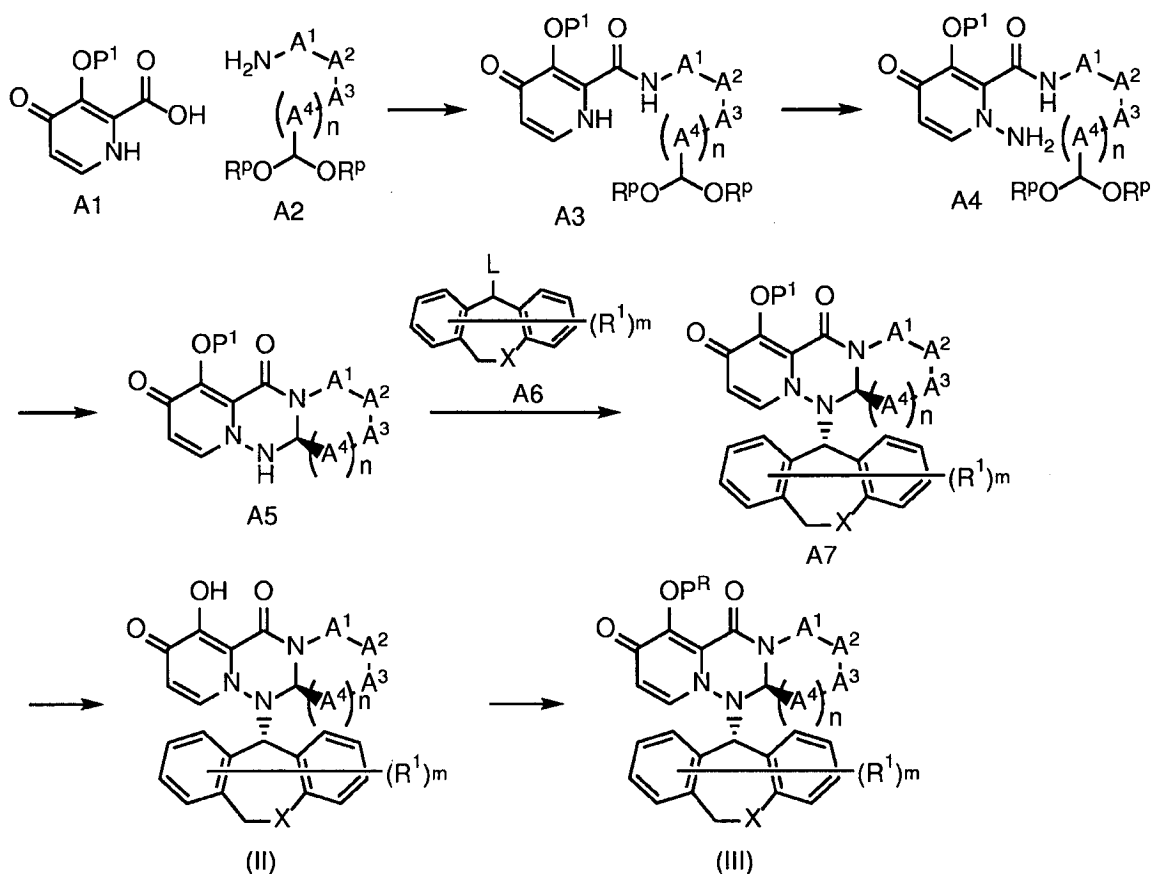
T3P: propyl phosphonic anhydride

WSC · HCl: N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

[0112] The up and down of the "wedge" and "broken line wedge" indicates the absolute configuration.

(Preparation 1)

[0113]



wherein P¹ is hydroxyl protective group; R^P is acetal protective group; L is leaving group; Other each symbol is same as above.

First step

[0114] Compound A3 can be obtained by adding Compound A2 to Compound A1 in the presence of a dehydration-condensation agent such as dicyclohexylcarbodiimide, carbonyldiimidazole, dicyclohexylcarbodiimido-N-hydroxybenzotriazole, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, hexafluorophosphoric acid 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium, WSC·HCl, HATU, etc. in a solvent such as DMF, THF, dichloromethane, acetonitrile etc. or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction at -20°C to 60°C, preferably -10°C to 40°C for 0.1 hours to 24 hours, preferably 1 hour to 12 hours.

[0115] Alternatively, Compound A3 can be obtained by adding an acylating reagent such as diphenylchlorophosphate, thionyl chloride, oxalyl chloride etc. to Compound A1 in the presence or absence of a base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, 1-methylimidazole, etc. in the presence of a solvent such as THF, dioxane, dichloromethane, DMF etc., thereby, generating acid chloride, and adding Compound A2 having a substituent corresponding to an objective compound, and performing a reaction at -20°C to 60°C, preferably -10°C to 40°C for 0.1 hours to 24 hours, preferably 0.5 hours to 12 hours.

Second step

[0116] Compound A4 can be obtained by adding potassium carbonate, sodium carbonate, and O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine to Compound A3 in the presence of a solvent such as DMF, DMA, NMP, THF, etc., and performing a reaction at 10°C to 60°C, preferably 20°C to 40°C for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Third step

[0117] A deprotecting reaction of an acetal protective group of Compound A4 can be performed by the general method described in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. Thereafter, a generated aldehyde group is subjected to an intramolecular reaction, thereby, Compound A5 can be obtained.

[0118] For example, racemate of Compound A5 can be obtained by adding acetic acid and/or paratoluenesulfonic acid, metanesulfonic acid etc., to Compound A4 in the presence of a solvent such as DMF, toluene, THF, etc., and performing a reaction at 10°C to 80°C, preferably 30°C to 60°C for 0.5 hours to 12 hours, preferably 1 hour to 6 hours. Compound A5 can be obtained by optical resolution of the racemate of Compound A5 by SFC or HPLC (chiral column).

Fourth step

[0119] Compound A7 can be obtained by adding Compound A6, and a base such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, etc. to Compound A5 in the presence of a solvent such as DMF, DMA, NMP, THF, etc. or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction at 0°C to 60°C, preferably 10°C to 40°C for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

[0120] Alternatively, Compound A7 can be obtained by adding Compound A6, and T3P, methane sulfonic acid or para-toluene sulfonic acid to Compound A5 in the presence of a solvent such as DMF, ethyl acetate, butyl acetate, 1,4-dioxane etc. or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction at 40°C to 150°C, preferably 60°C to 120°C for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Fifth step

[0121] A deprotecting reaction of hydroxyl protective group of Compound A7 can be performed by the general method described in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

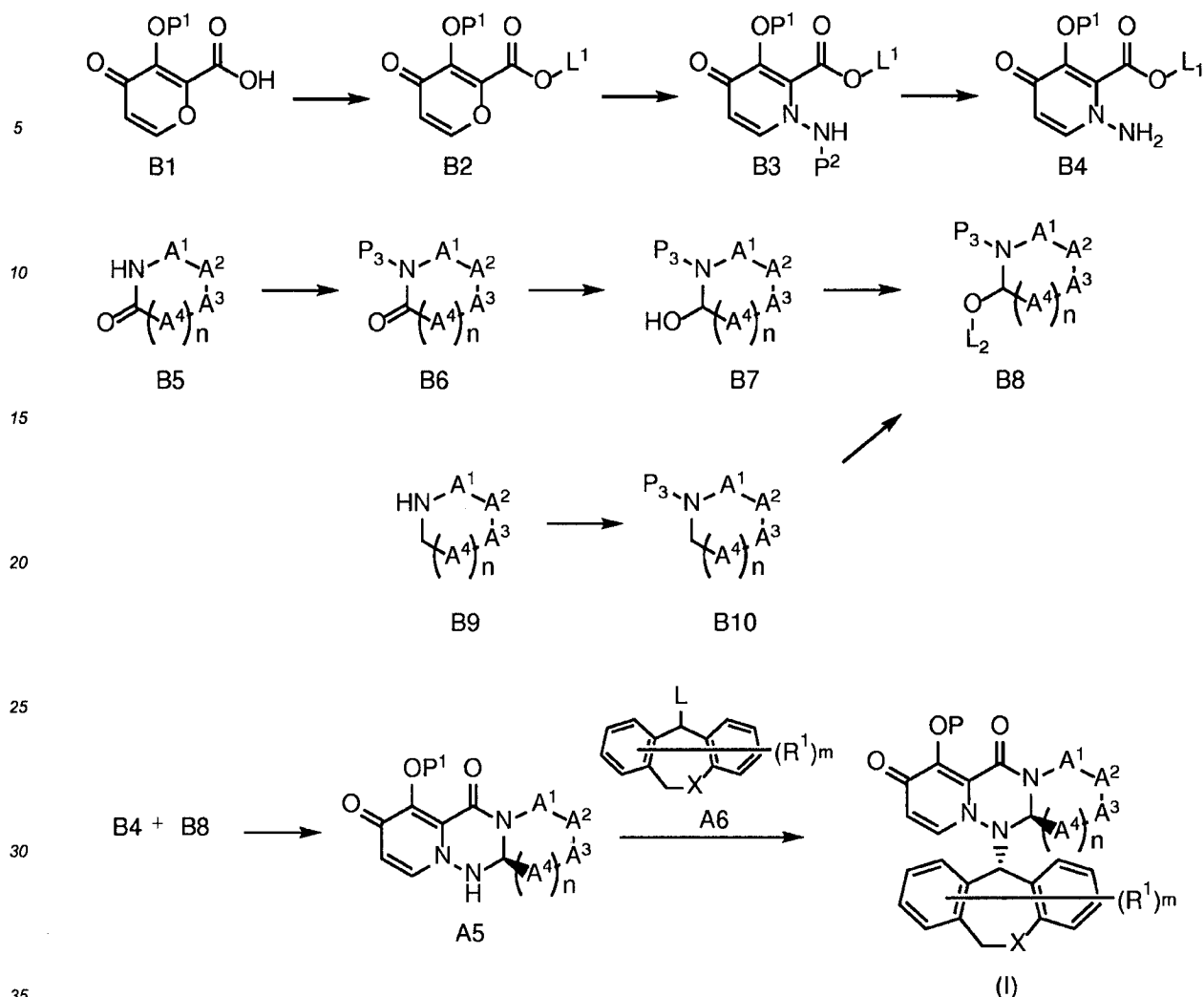
Sixth step

[0122] Compound (III) can be obtained by the general method including converting a hydroxyl group of Compound (II) into an ester group or ether group.

[0123] For example, the method described in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985), and Supplied by The British Library - "The world's Knowledge", etc. can be utilized.

(Preparation 2)

[0124]



wherein P² is NH protective group; L¹ and L² is leaving group; Other each symbol is same as above.

First step

[0125] Compound B2 can be obtained by adding Compound A2 and halogenated alkyl such as methyl iodide to Compound B1 in the presence of a base such as diazabicycloundecene in a solvent such as DMF, THF, dichloromethane, acetonitrile, etc. or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction at -20°C to 60°C, preferably -10°C to 40°C for 0.1 hours to 24 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

[0126] Alternatively, Compound B2 can be obtained by adding acylating reagent such as diphenylchlorophosphate, thionyl chloride, oxalyl chloride, etc. to Compound B1 in a solvent such as THF, dioxane, dichloromethane, DMF, etc. or in a mixed solvent thereof, and adding alcohol in the presence of a base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, 1-methylimidazole, etc., and performing a reaction at -20°C to 60°C, preferably -10°C to 40°C for 0.1 hours to 24 hours, preferably 0.5 hours to 12 hours.

Second step

[0127] Compound B3 can be obtained by adding para-toluene sulfonic acid pyridinium and hydrazine protected by Boc etc. to Compound B2 in a solvent such as THF, dioxane, dichloromethane, DMF etc., or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction at 10°C to 150°C, preferably 40°C to 100°C for 1 hour to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Third step

[0128] A deprotecting reaction of amino protective group Compound B3 can be performed by the general method described in Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

Fourth step

[0129] Compound B6 can be obtained by adding a base such as n-butyl lithium, etc. to Compound B5 in a solvent such as THF, dioxane, dichloromethane, DMF etc., or in a mixed solvent thereof, and then adding haloformic acid alkyl and performing a reaction for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Fifth step

[0130] Compound B7 can be obtained by adding reducing agent such as Lithium diisobutylaluminum hydride, etc. to Compound B6 in a solvent such as THF, dioxane, dichloromethane, DMF etc., or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Sixth step

[0131] Compound B8 can be obtained by adding para-toluene sulfonic acid or methane sulfonic acid to Compound B7 in alcohol, and performing a reaction at 0°C to 100°C for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Seventh step

[0132] Compound B10 can be obtained by adding haloformic acid alkyl to Compound B9 in the presence or absence of a base such as pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine, 1-methylimidazole, etc., in a solvent such as THF, dioxane, dichloromethane, DMF etc., or in a mixed solvent thereof, and performing a reaction at -40°C to 40°C for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Eighth step

[0133] Compound B8 can be obtained by immersing carbon electrode (anode) and platinum electrode (cathode) to Compound B10 in a solvent such as alcohol in the presence of a base such as potassium carbonate and tetraethylammonium perchlorate, and flushing with a constant current of 0.1~1.0 A with stirring for 0.1 hours to 48 hours, preferably 1 hour to 24 hours.

Ninth to tenth step

[0134] Compound (I) can be obtained from Compound B4 and B8 in the same manner as in the third to sixth steps in preparation 1.

[0135] The compound of the present invention has cap-dependent endonuclease inhibitory activity and is useful as a therapeutic or preventive agent for influenza.

[0136] The compound of the present invention not only has cap-dependent endonuclease inhibitory activity but also is useful as a medicine and has any or all of the following excellent characteristics:

- a) The compound is a weak inhibitor of CYP enzymes (e.g., CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and the like).
- b) The compound demonstrates good pharmacokinetics, such as a high bioavailability, moderate clearance and the like.
- c) The compound has a high metabolic stability.
- d) The compound has no irreversible inhibitory action against CYP enzymes (e.g., CYP3A4) when the concentration is within the range described in the present description as the measurement conditions.
- e) The compound has no mutagenicity.
- f) The compound is associated with a low cardiovascular risk.
- g) The compound has a high solubility.
- h) The compound has no phototoxicity.

[0137] For the purpose of treating the above-mentioned diseases in humans, the compounds of the present invention

may be administered orally as a powder, a granule, tablets, capsules, pills, a liquid and the like or parenterally as an injection, suppositories, a percutaneous drug, an inhalant and the like. The effective doses of the present compounds may be mixed with excipients suitable for the dosage form, such as fillers, binders, humectants, disintegrators, and lubricants, as appropriate, to form pharmaceutical preparations. For preparing an injection, sterilization is performed with a suitable carrier.

[0138] The pharmaceutical compositions according to the present invention can be administered either orally or parenterally. For oral administration, commonly used dosage forms, such as tablets, granule, powder, and capsules, may be prepared according to conventional methods. For parenteral administration, any commonly used dosage form, such as an injection, may be suitably used. The compounds according to the present invention can be suitably used as oral preparations because of their high oral absorbability.

[0139] The effective doses of the compounds of the present invention can be mixed with various pharmaceutical excipients suitable for the dosage form, such as fillers, binders, disintegrators, and lubricants, as appropriate, to form pharmaceutical compositions.

[0140] The dose depends on the condition of the disease, administration route, or age or weight of the patient. The usual oral dose for adults is 0.1 to 100 mg/kg per day, preferably 1 to 20 mg/kg per day.

[0141] The dose of the pharmaceutical composition of the present invention is preferably determined on the basis of the age and weight of the patient, type and severity of the disease, administration route and the like. The usual oral dose for adults is in the range of 0.05 to 100 mg/kg per day, preferably 0.1 to 10 mg/kg per day. The parenteral dose for adults significantly varies depending on the administration route but is usually in the range of 0.005 to 10 mg/kg per day, preferably 0.01 to 1 mg/kg per day. The dose may be administered once daily or may be divided into multiple daily doses.

[0142] The compound of the present invention can be used in combination with other drugs or the like (hereinafter referred to as combination drugs) to increase the activity of the compound, reduce the dose of the compound, or the like. In the case of treating influenza, the compound can be used combined with or in a coupled formulation with neuraminidase inhibitor (e.g., Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Inabiru and the like); RNA-dependent RNA polymerase inhibitor (e.g., Favipiravir); M2 protein inhibitor (e.g., Amantadine); PB2 Cap binding inhibitor (e.g., VX-787); anti-HA antibody (e.g., MHAA4549A); Immune agonists (e.g., Nitazoxanide) are also possible. In this case, the timing of administration for a compound of the present invention and the combination drug is not limited. They can be administered to the subjects to be treated, at a time or at different times. Furthermore, a compound of the present invention and the combination drug can be administered as two or more formulations independently comprising each active ingredient or a single formulation comprising each active ingredient.

[0143] The dose for combination drugs may be appropriately selected in reference to the clinical dose. The compounding ratio of the compounds of the present invention and co-administered drugs may be appropriately selected depending on the subject to be treated, administration route, disease to be treated, symptoms, combination of the drugs and the like. For administration in humans, for example, 1 part by weight of the compounds of the present invention may be used in combination with 0.01 to 100 parts by weight of co-administered drugs.

[0144] The present invention will be explained in more detail below by way of Examples, Reference examples, Intermediate Synthesis Examples, as well as Test Examples of the present invention, but the present invention is not limited by them.

[0145] The NMR analysis obtained in each reference example and example was carried out in 300 MHz, and was measured using DMSO- d_6 , $CDCl_3$.

[0146] The term RT represents a retention time at LC/MS: liquid chromatography/mass spectrometry, and was measured under the following conditions.

(Measurement Conditions)

[0147]

(1) Column: ACQUITY UPLC (Registered trademark) BEH C18 (1.7 μ m i.d.2.1x50mm) (Waters)

Flow rate: 0.8 mL/min

UV detection wavelength: 254nm

Mobile phase: [A]: a 0.1% formic acid-containing aqueous solution, [B]: a 0.1% formic acid-containing acetonitrile solution

Gradient: a linear gradient of 5% to 100% solvent [B] was carried out in 3.5 minutes, and 100% solvent [B] was kept for 0.5 minutes.

(2) Column: Shim-pack XR-ODS (2.2 μ m, i.d.50x3.0mm) (Shimadzu)

Flow rate: 1.6 mL/min

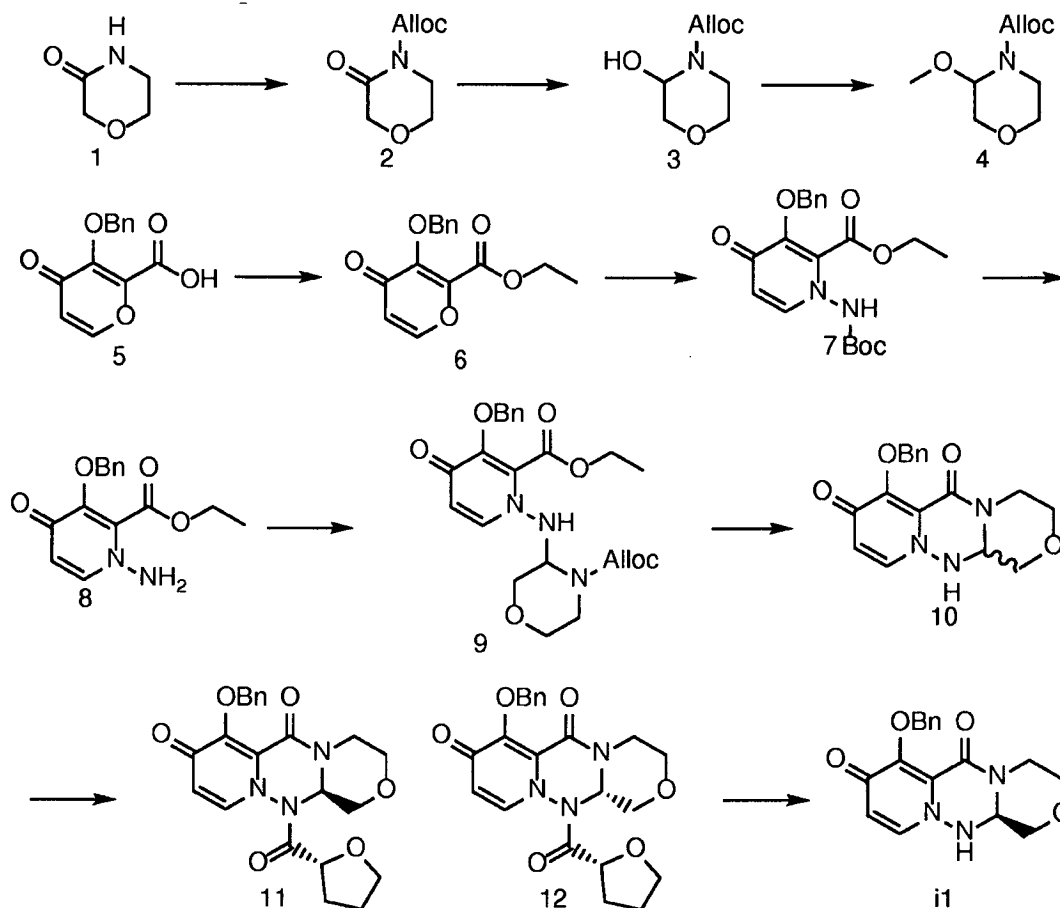
UV detection wavelength: 254nm

Mobile phase: [A]: a 0.1% formic acid-containing aqueous solution, [B]: a 0.1% formic acid-containing acetonitrile solution

Gradient: a linear gradient of 10% to 100% solvent [B] was carried out in 3 minutes, and 100% solvent [B] was kept for 0.5 minutes.

Reference example 1

[0148]



First step

[0149] To a solution of Compound 1 (5.0 g, 49.5 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise 1.62mol/L n-butyllithium in hexane (30.5 mL, 49.5 mmol) at -78°C under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at -78°C for 2 hours. A solution of chloroformate allyl (5.96 g, 49.5 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred at -78°C for 2 hours. The mixture was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride, warmed up to room temperature, and extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 2 (5.66 g, 62%).
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.83 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.92 (t, J = 8.0Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.30 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.93-6.03 (m, 1H),

Second step

[0150] To a solution of Compound 2 (6.6 g, 35.6 mmol) in THF (66 mL) was added dropwise 1.03mol/L DIBAL-H in hexane (45.0 mL, 46.3 mmol), and the mixture was stirred at -78°C for 1 hour. The mixture was quenched with acetone,

an aqueous solution of Rochelle salt was added thereto. The mixture was stirred, and extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 3 (6.21 g, 93%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.44 (br, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.71 (br, 1H), 3.95 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.64 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.24 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.40 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4Hz, 1H), 5.87-6.00 (m, 1H)

Third step

[0151] To a solution of Compound 3 (6.2 g, 33.1 mmol) in methanol (65 mL) was added p-Toluenesulfonic acid monohydrate (0.63 g, 3.31 mmol), and the mixture was stirred at room temperature over night. The mixture was quenched with an aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, concentrated, and extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 4 (5.77 g, 87%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.34 (s, 3H), 3.55 (br, 2H), 3.73-3.99 (m, 3H), 4.64 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.25 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16Hz, 1 H), 5.88-6.05 (m, 1H)

Fourth step

[0152] To a solution of Compound 5 (20.0 g, 81 mmol) in DMF (100 mL) were added ethyl iodide (22.8 g, 146 mmol) and diazabicycloundecene (18.4 mL, 122 mmol), and the mixture was stirred at room temperature over night. The mixture was poured into 10% aqueous solution of ammonium chloride, and extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 6 (22.3 g, 100%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.23 (t, J = 8.0Hz, 3H), 4.28 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.16 (s, 2 H), 6.57 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 5H), 8.21 (d, J = 4.0Hz, 1H).

Fifth step

[0153] To a solution of Compound 6 (500 mg, 1.82 mmol) in DMA (5.0 mL) were added pyridinium p-toluenesulfonate (1.37 g, 5.47 mmol) and Boc-hydrazine (361 mg, 2.74 mmol), and the mixture was stirred at 60°C for 14 hours. To the mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to obtain Compound 7 (519 mg, 73%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.24 (t, J = 8.0Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.26 (q, J = 8.0Hz, 2 H), 5.28 (s, 2H), 6.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 2 H).

Sixth step

[0154] Compound 7 (500 mg, 1.29 mmol) was dissolved in 4mol/L hydrogen chloride in ethyl acetate (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure. To the obtained residue was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with dichloromethane. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 8 (369 mg, 99%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.26 (t, J = 8.0Hz, 3H), 4.31 (q, J = 8.0Hz, 2H), 5.24 (s, 2 H), 6.47 (d, J = 8.0, 1H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.64 (d, J = 8.0, 1H).

Seventh step

[0155] To a solution of Compound 8 (365 mg, 1.27 mmol) and Compound 4 (306 mg, 1.52 mmol) in acetonitrile (8 mL) was added dropwise tin chloride (0.223 mL, 1.90 mmol) at -25°C under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at -25°C for 45 minutes. The mixture was quenched with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and dichloromethane was added thereto. The mixture was stirred at room temperature and filtered through Celite, and filtrate was extracted with dichloromethane. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain crude Compound 9. The obtained Compound 9 was dissolved in THF (8 mL), morpholine (1.10 mL, 12.7 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (146 mg, 0.127 mmol) were added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To the mixture was added diethyl ether (16 mL), and the presipitated solid was filtered and dried to obtain Compound 10 (418 mg, 100%).

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.90-2.99 (m, 1H), 3.13 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0Hz, 1H)

Eighth step

[0156] To a suspension of (R)-2-Tetrahydrofurfuroic Acid (855 mg, 7.36 mmol) and Compound 10 (2.00 g, 6.11 mmol) in ethyl acetate (9 ml) were added pyridine (4.00 ml, 49.6 mmol) and T3P (50% in ethyl acetate, 11.0 ml, 18.5 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred over night. The presipitated solid was filtered and washed with ethyl acetate (4 ml) and ethanol (4 ml). The obtained solid was suspended in ethanol (6 ml) and the suspension was stirred at room temperature for 6.5 hours. The suspension was filtered and the obtained solid was washed with ethanol (2 ml) twice to obtain Compound 11 (1.18 g, 45.4%).

¹H-NMR (DMSO)δ: 1.80-1.94(m, 2H), 1.95-2.14(m, 2H), 3.21-3.35-(m, 2H), 3.5 0-3.60(m, 1H), 3.70-3.82(m, 3H), 4.00-4.05(m, 1H), 4.32-4.38(m, 1H), 5.14(dd, J=10.8Hz, 21.6Hz, 2H), 5.76-5.81(m, 1H), 6.29(d; J=4.8Hz, 1H), 7.28-7.39(m, 3H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.64-7.75(m, 1H)

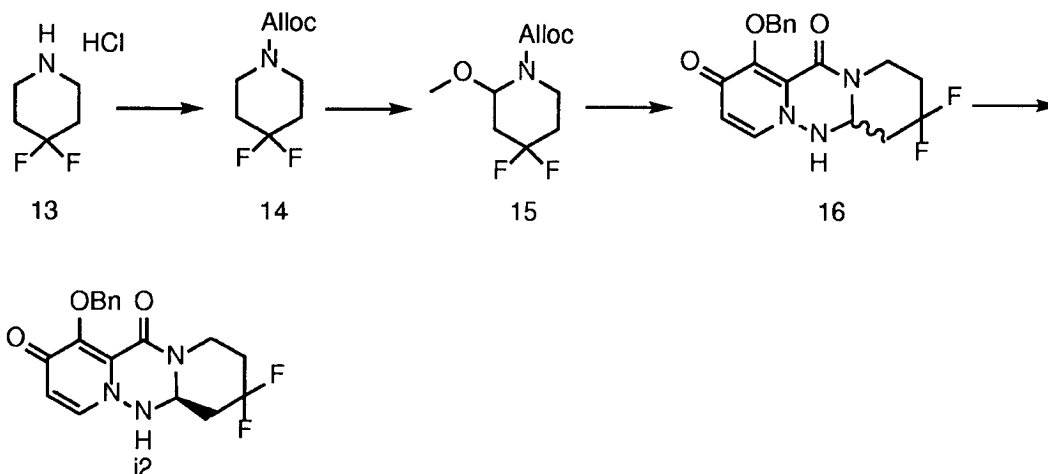
Ninth step

[0157] To a suspension of Compound 11 (500 mg, 1.18 mmol) in ethanol (3.5 ml) was added DBU (0.0035 ml, 0.023 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. To the obtained suspension was added diisopropylether (6.5ml), and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The presipitated solid was filtered and washed with ethyl acetate (1.5 ml) twice to obtain Compound i1 (346 mg, 89.9%).

¹H-NMR (DMSO)δ: 2.80-3.00(m, 1H), 3.10-3.18(m, 1H), 3.38-3.50(m, 1H), 3.98 -4.08(m, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 4.76-4.84(m, 1H), 5.04-5.14(m, 2H), 6.22(m, J =7.6Hz, 1H), 7.27-7.40(m, 4H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.70(d, J=7.6Hz, 1H)

Reference example 2

[0158]



First step

[0159] To a suspension of Compound 13 (8.0 g, 50.8 mmol) in dichloromethane (120 mL) was added triethylamine (17.6mL, 127mmol) under ice-water bath, and allyl chloroformate (6.44mL, 60.9mmol) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. To the mixture was added water, and the mixture was extracted with dichloromethane. The obtained organic layer was washed with 5% aqueous solution of citric acid and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 14 (10.1 g, 97%). ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.96 (br, 4H), 3.62 (s, 4H), 4.60 (s, 2H), 5.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.86-5.99 (m, 1H)

Second step

[0160] To a solution of Compound 14 (0.9 g, 4.39 mmol), potassium carbonate (60 mg, 0.44 mmol) and tetraethyl-

aminium perchlorate (50 mg, 0.22 mmol) in methanol (30 mL) were immersed carbon electrode (anode) and platinum electrode (cathode), and the mixture was flushed with a constant current of 0.1A with stirring at room temperature for 6 hours. To the mixture were added ethyl acetate and water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 15 (992 mg, 96%). ¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.81-2.15 (m, 3H), 2.39 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.61 (br, 2H), 5.20-5.36 (m, 2H), 5.57 (br, 1H), 5.88-5.99 (m, 1H).

Third step

[0161] Compound 16 was obtained in the same manner as in the seventh and eighth steps in reference example 1.

Fourth step

[0162] The optical resolution of Compound 16 (870 mg, 2.41 mmol) by Waters SFC30 System (Daicel CHIRALPAK IB, liquefied carbon dioxide-methanol) gave Compound 12 (270mg, 31%).

Analysis condition

<Waters SFC30 System (SPRC4 · 5N406)>

[0163]

Column: CHIRALPAK IB/SFC (5μm, i.d.250x4.6mm) (DAICEL)

Flow rate: 8.0 mL/min; UV detection wavelength: 254nm

Back pressure: 100 bar

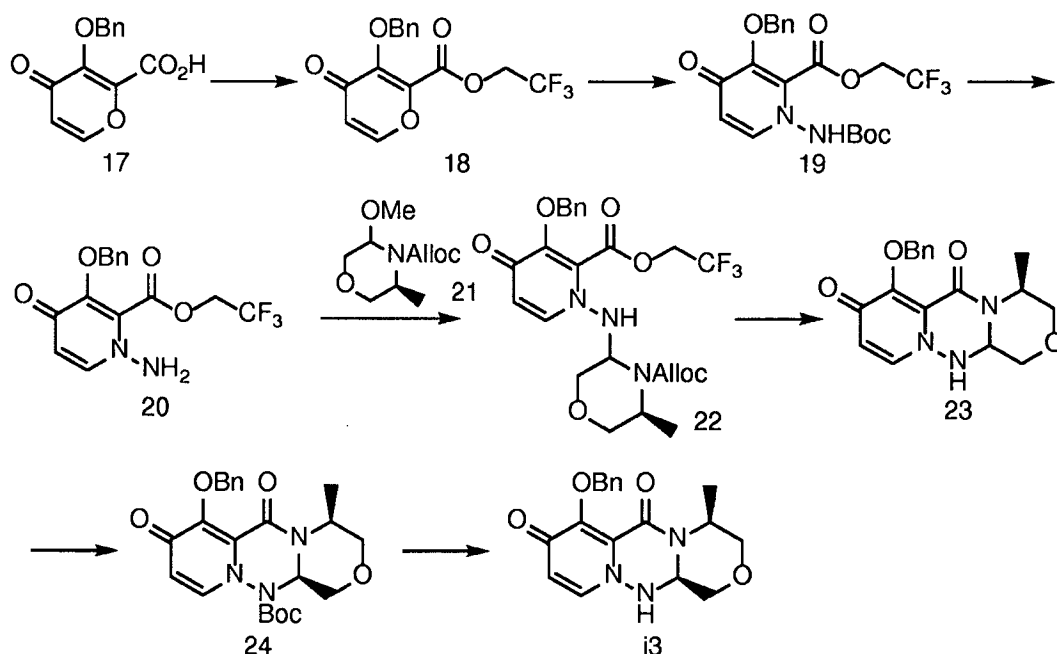
Mobile phase: [A]: liquefied carbon dioxide, [B]: methanol

Gradient: 5% solvent [B] was kept for 1 minute, a linear gradient of 5% to 40% solvent [B] was carried out in 6 minutes, 40% solvent [B] was kept for 2 minutes, and 5% solvent [B] was kept for 1 minute.

Elution time: 7.3 minutes

Reference example 3

[0164]



First step

[0165] To a solution of Compound 17 (4.00 g, 16.3 mmol) in dichloromethane (40 mL) were added oxalyl dichloride (1.56 mL, 17.9 mmol) and DMF (0.013 mL, 0.162 mmol) under iced-bath, and the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was dissolved in dichloromethane (40 mL), 2,2,2-trifluoroethanol (2.44 g, 24.4 mmol), triethylamine (4.50 mL, 32.5 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (99.0 mg, 0.812 mmol) were added thereto under iced-bath, and the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure and to the obtained residue was added 1 mol/L aqueous solution of hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with 1 mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate to obtain Compound 18 (5.33 g, 100%).
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.64 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H).

Second and third steps

[0166] Compound 20 was obtained in the same manner as in the fifth and sixth steps in reference example 1.
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.55 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 6H).

Fourth and fifth steps

[0167] Compound 23 was obtained in the same manner as in the seventh step in reference example 1.
 LC/MS (ESI): m/z = 342.1 [M+H]⁺, RT=1.00, 1.09 min, method (1)

Sixth step

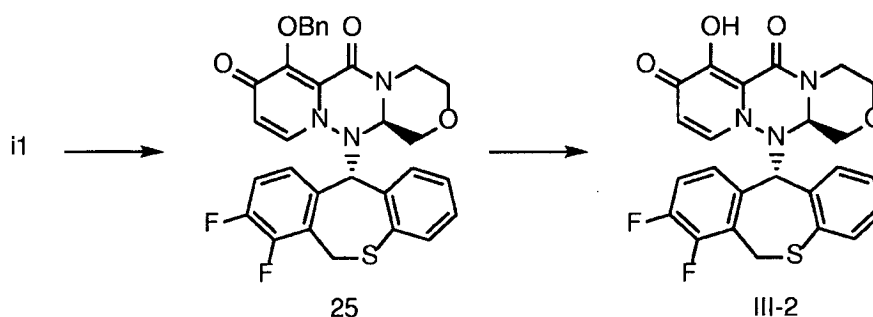
[0168] To a solution of Compound 23 (820 mg, 2.40 mmol) in dichloromethane (16.5 mL) were added Boc₂O (0.837 mL, 3.60 mmol), triethylamine (0.499 mL, 3.60 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (44.0 mg, 0.360 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. To the mixture was added 1 mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with 1 mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to obtain Compound 24 (593 mg, 56%) and Compound i3 (170 mg, 16%).

Compound 24: LC/MS (ESI): m/z = 441.9 [M+H]⁺, RT=1.67 min, method (1) Seventh step

[0169] Compound 24 (547 mg, 1.24 mmol) was dissolved in acetic acid (5.5 mL) and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to obtain Compound i3 (454 mg, 100%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.45 (dd, J = 10.5, 10.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.7, 4.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 2H), 4.76 (dq, J = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 2H).

Example 1

[0170]

First step

[0171] Compound i1 (1100 g, 3360 mmol) and 7,8-difluoro-6,11-dihydrodibenzothiepine-11-ol (977 g, 3697 mmol) were suspended in 50wt% T3P in ethyl acetate (3208 g, 5041 mmol) and ethyl acetate (1.1 L). To the mixture was added methanesulfonic acid (436 ml, 6721 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at 70°C for 5.5 hours. To the mixture was added water under ice-water bath and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. THF was added thereto and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and 8% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in THF (5.5 L) and potassium carbonate (790 g, 5713 mmol) was added thereto. The mixture was warmed up to 50°C, benzyl bromide (240 ml, 2016 mmol) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred at 60°C for 8.5 hours. To the mixture was added dropwise 2mol/L aqueous solution of hydrochloric acid under ice-water bath, and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and 8% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and dried over anhydrous magnesium sulfate. An activated carbon (Norit SX-2, 240 g) was added thereto, the mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the obtained residue was added ethyl acetate and hexane and the presipitated solid was filtered to obtain Compound 25 (1019 g, 1776 mmol, 53%).

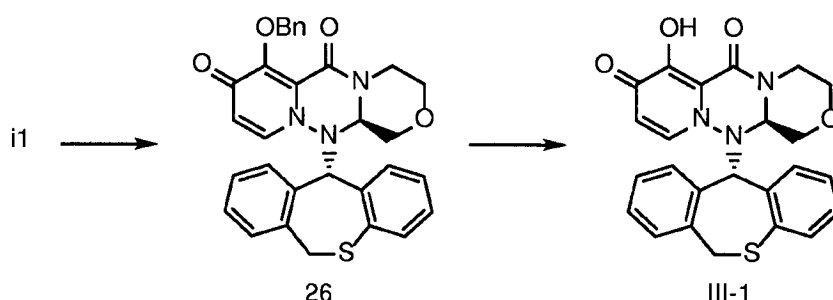
¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.88 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.28-3.39 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.19-5.26 (2H, m), 5.45 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 7.1 Hz).

Second step

[0172] To a solution of Compound 25 (1200 g, 2092 mmol) in DMA (3.6 L) was added lithium chloride (443g, 10.5 mol) at room temperature, and the mixture was stirred at 80°C for 3 hours. To the mixture were added acetone (1.2L), 0.5mol/L aqueous solution of hydrochloric acid (6.0 L) and water (2.4 L) under ice-water bath, and the mixture was stirred for 1 hour. The presipitated solid was filtered. The obtained solid was dissolved in chloroform, isopropyl ether was added thereto, and the presipitated solid was filtered to obtain Compound III-2 (950 g, 1965 mmol, 94%).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.99 (1H, dt, J = 17.5, 6.8 Hz), 3.47 (1H, td, J = 11.9, 2.5 Hz), 3.60 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 11.9, 3.3 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 11.0, 2.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.0, 2.9 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 13.5, 1.9 Hz), 5.26-5.30 (2H, m), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.83-6.87 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.07-7.15 (3H, m).

Example 2

[0173]

First step

[0174] Compound i1(400mg, 1.22mmol) and 6,11-dihydrodibenzothiepine-11-ol (418mg, 1.83mmol) were dissolved in 50% T3P in ethyl acetate (7.27 mL, 12.2 mmol) and the mixture was stirred in a sealed tube at 110°C for 1.5 hours. To the mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol and ethyl acetate-methanol) to obtain Compound 26 (316 mg, 47%).

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.86 (dd, J = 11.4, 11.4Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.4Hz, 1H), 3.70 (d, J = 10.4Hz,

1H), 3.86 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.43-5.50 (m, 2H), 5.63 (d, J = 10.9Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 6H), 7.60-7.66 (m, 2H).

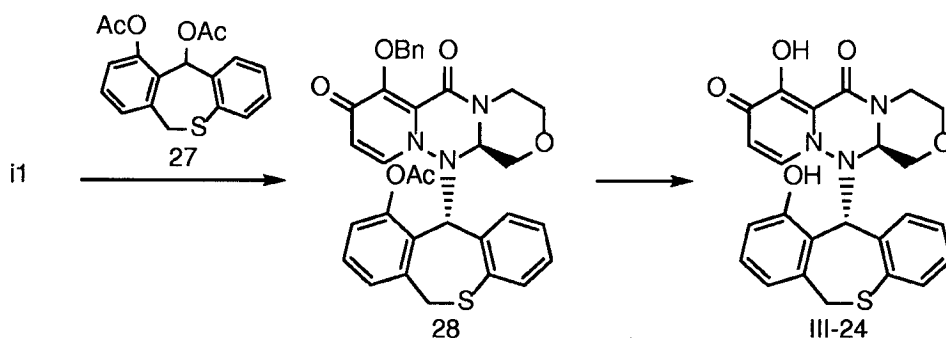
Second step

[0175] Compound III-1 was obtained in the same manner as in the second step in example 1.

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.98 (dd, J = 13.0, 12.3Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 13.1, 10.0 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.79 (d, J = 11.4Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.62-4.66 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.52 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.4Hz, 1H).

Example 3

[0176]



First step

[0177] Compound 27 (290 mg, 0.880 mmol) and Compound i1 (240 mg, 0.733 mmol) were dissolved in 50% T3P in ethyl acetate (2.4mL) and the mixture was stirred in a sealed tube at 100°C for 1.5 hours. To the mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-ethyl acetate-methanol) to obtain Compound 28 (106 mg, 24%).

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.37 (s, 3H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.28 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 3.2Hz, 11.6Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 5.49 (t, J = 13.6Hz, 2H), 5.60 (d, J = 10.4Hz, 2H), 5.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H).

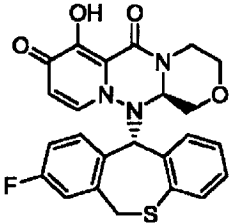
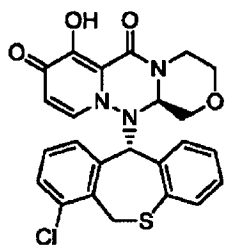
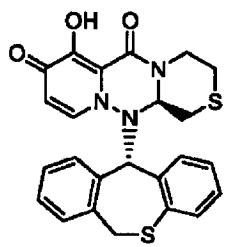
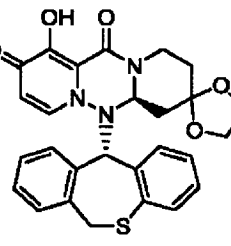
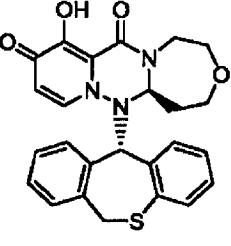
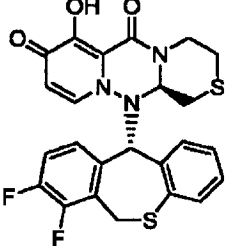
Second step

[0178] To a solution of Compound 28 (100 mg, 0.168 mmol) in methanol (1 mL) was added 2mol/L aqueous solution of sodium hydroxide (252 μL, 0.504 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. To the mixture was added 2mol/L aqueous solution of hydrochloric acid (0.3mL) and the mixture was extracted with chloroform. The obtained organic layer was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was dissolved in DMA (1.0 mL), lithium chloride (35.6 mg, 0.839 mmol) was added thereto, and the mixture was stirred at 100°C for 15 hours. The mixture was purified by reversed phase silica gel column chromatography (acetonitrile-water) to obtain Compound 111-24 (20 mg, 26%).

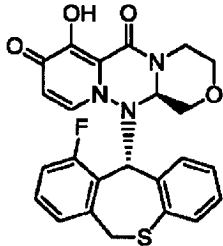
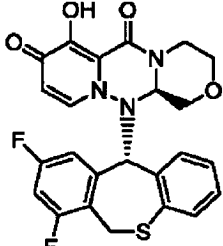
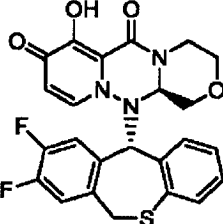
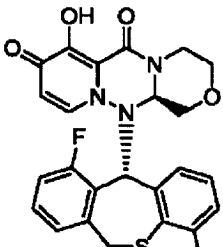
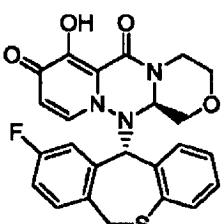
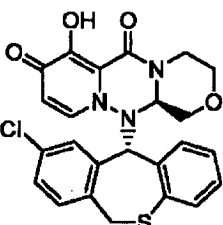
¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.09 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.40-3.58 (m, 3H), 3.76 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.50 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.79 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.93-7.08 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H).

[0179] The following example compounds were synthesized from commercially available compounds or intermediates described in reference example according to the above examples.

[Table 1]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.43-3.61 (m, 3H), 3.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H).
III-4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H).
III-5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 2.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H).
III-7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.69 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.80-3.96 (m, 4H), 4.52-4.67 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H).
III-8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-1.99 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 3.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 2.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.52 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H).
III-9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-7.20 (m, 5H).

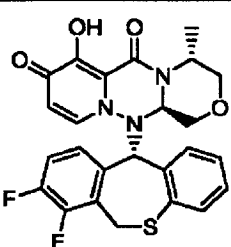
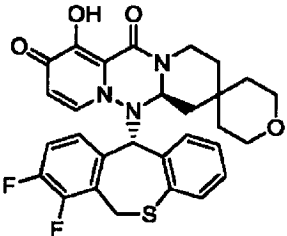
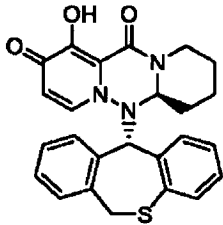
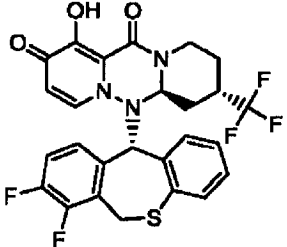
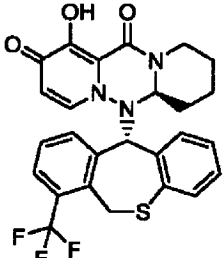
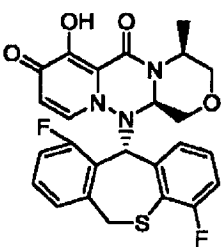
[Table 2]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-10		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 3.06 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.80 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.57 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 5H), 7.35-7.42 (m, 1H).
III-11		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 3.04 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.47 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.2Hz, 1H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.17 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.75 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 3H).
III-12		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 3.04 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.40-3.62 (m, 3H), 3.82 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.49 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.8Hz, 1H).
III-13		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 3.04 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.47 (t, J = 12.0Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.59 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 6.96 (t, J = 9.6Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H).
III-14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.00-3.07 (m, 1H), 3.47 (td, J = 12.0, 2.6 Hz, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H).
III-15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.02-3.09 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 2H), 4.69 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.47 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H).

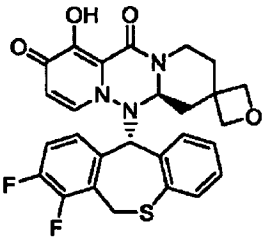
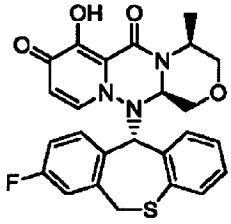
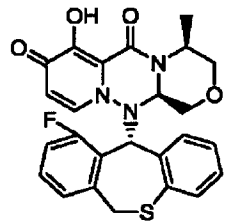
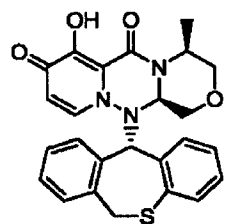
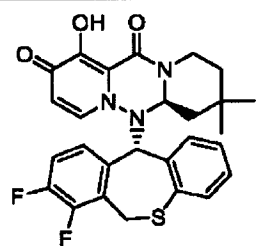
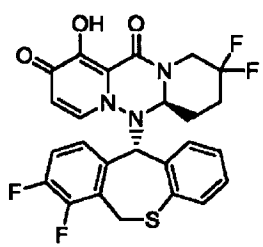
[Table 3]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.01-3.09 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 13.6, 0.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H).
III-17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.97-3.04 (m, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.73 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H).
III-18		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ : 2.39 (s, 3H), 3.00 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.47 (t, J = 13.2Hz, 1H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.62 (d, J = 13.2Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 6H).
III-19		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.95-3.03 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 13.6, 2.3 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 1H).
III-20		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ : 3.09 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.6Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.2Hz, 1H), 5.68 (d, J = 12.8Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0Hz, 1H).
III-21		¹ H-NMR(CDCl ₃)δ : 1.85-1.98 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.69 (t, J = 10.8Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 4H).

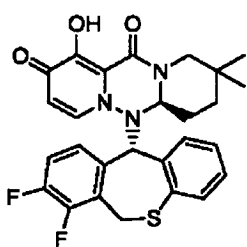
[Table 4]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-22		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.49-3.58 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 3H).
III-23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.29-1.87 (m, 8H), 2.67 (td, J = 13.5, 2.6 Hz, 1H), 3.54-3.66 (m, 5H), 4.08 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 13.8, 3.1 Hz, 1H), 5.24-5.33 (m, 2H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.98-7.15 (m, 5H).
III-25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.47-1.75 (4H, m), 1.80-2.02 (2H, m), 2.53 (1H, t, J = 12.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.30 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.70 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.21 (1H, s), 5.59 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.81 (1H, s), 7.08-7.11 (3H, m), 7.20-7.44 (4H, m).
III-26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.82-2.17 (5H, m), 2.59-2.76 (1H, m), 2.84 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.63-4.69 (2H, m), 5.22 (1H, s), 5.27 (1H, dd, J = 13.9, 2.4 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.83-6.87 (1H, m), 7.15-6.96 (5H, m).
III-27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.49-1.79 (m, 4H), 1.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (td, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.78-5.82 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 1H).
III-28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.46-3.75 (m, 5H), 3.94 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H).

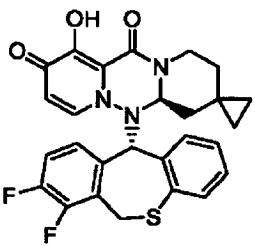
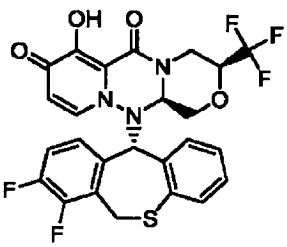
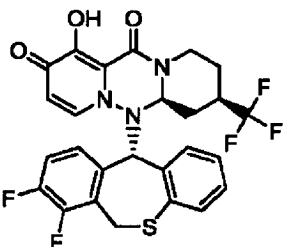
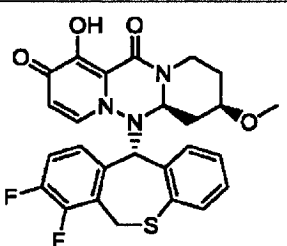
[Table 5]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-29		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.69 (m, 1H), 1.90 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 3H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.37-4.41 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H).
III-30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.44-3.60 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H).
III-31		LC/MS (ESI): m/z = 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT =1.81 min, method (1)
III-32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.26-7.45 (m, 3H).
III-33		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85(s, 3H), 0.97(s, 3H), 1.34-2.00(m, 4H), 2.62-2.66 (m, 1H), 4.05(d, J =13.6Hz, 1H), 4.40-4.48(m, 1H), 4.56-4.63(m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.30-5.35(s, 1H), 5.80(d, J =7.6Hz, 1H), 6.68(d, J =7.6Hz, 1H), 6.78-6.90(m, 1H), 6.95-7.15(m, 4H), 7.16-7.22(m, 1H)
III-34		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-2.18 (4H, m), 2.30-2.46 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 30.0, 13.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.41-4.48 (1H, m), 4.99-5.06 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (1H, dd, J = 13.7, 2.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83-6.87 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz), 7.06-7.17 (4H, m).

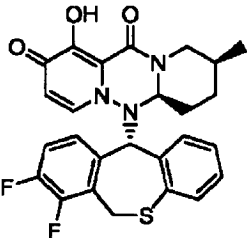
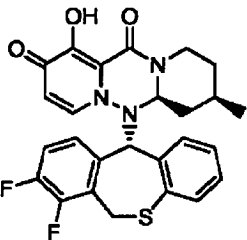
(continued)

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-35		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.89(s, 3H), 0.95(s, 3H), 1.25-2.20(m, 4H), 2.39(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.05(d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.28(m, 1H), 4.39-4.44(m, 1H), 5.20(m, 1H), 5.33-5.38(m, 1H), 5.78(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.83(m, 1H), 6.88-7.18(m, 5H)

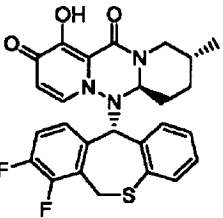
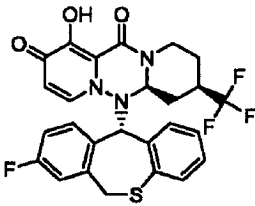
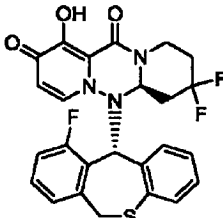
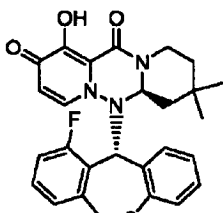
[Table 6]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-36		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.18-0.25(m, 1H), 0.26-0.35(m, 1H), 0.36-0.50(m, 2H), 0.76-0.83(m, 1H), 0.98-1.40(m, 1H), 1.60-2.24(m, 4H), 2.60-2.70(m, 1H), 4.04(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.48(m, 1H), 4.69-4.75(m, 1H), 5.26(s, 1H), 5.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.90(m, 1H), 7.00-7.18(m, 5H)
III-37		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 3.26(dd, $J=14.6, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.85-4.11(m, 4H), 4.68(dd, $J=10.4, 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.07(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 5.22-5.27(m, 2H), 5.74(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.85(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.97-7.15(m, 5H).
III-38		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.49-1.79(m, 2H), 1.91(d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 2.08-2.13(m, 1H), 2.47-2.62(m, 2H), 4.07-4.10(m, 1H), 4.35(dd, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.84(dd, $J=13.4, 4.0\text{Hz}$, 1H), 5.25(s, 1H), 5.31(dd, $J=13.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.79(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.69(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.87(m, 1H), 6.97-7.00(m, 1H), 7.06-7.15(m, 4H).
III-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.31-1.44(m, 1H), 1.58(q, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.05(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.26(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.47(t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.31(s, 3H), 3.40-3.48(m, 1H), 4.06(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.24(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.76(m, 1H), 5.23(s, 1H), 5.34(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 5.78(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.84(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.00(m, 1H), 7.03-7.15(m, 4H).

(continued)

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-40		1 H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.45-1.86 (5H, m), 1.86-2.12 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 4.56 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 13.6, 2.4 Hz), 5.20 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.81-6.87 (1H, m), 6.95-7.01 (1H, m), 7.05-7.14 (4H, m).
III-41		1 H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.16-1.20 (1H, m), 1.34-1.40 (1H, m), 1.64-1.79 (3H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 2.52 (1H, td, J = 13.1, 2.6 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 11.5, 2.2 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 13.3, 3.6 Hz), 5.23 (1H, s), 5.36 (1H, dd, J = 13.7, 2.4 Hz), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.3, 5.3 Hz), 7.02-7.15 (4H, m).

[Table 7]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-42		1H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.22-1.29 (2H, m), 1.57-1.87 (5H, m), 1.96 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.18 (1H, t, J = 12.4 Hz), 4.05 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 4.57-4.65 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.35 (1H, dd, J = 13.8, 2.4 Hz), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.03-7.15 (4H, m).
III-43		1 H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.55 (1H, ddd, J = 26.3, 13.0, 4.6 Hz), 1.74 (1H, q, J = 12.3 Hz), 1.89 (1H, d, J = 13.1 Hz), 2.09 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.58 (1H, td, J = 13.2, 2.6 Hz), 2.40-2.52 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.7, 2.3 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 5.23 (1H, s), 5.57 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.98 (1H, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.3, 5.5 Hz).
III-44		1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.83-2.00 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.37 (t, J = 13.6Hz, 1H), 2.74 (t, J = 13.2Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 5.54 (d, J = 13.2Hz, 1H), 5.79 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 5H), 7.35-7.43 (m, 1H).
III-45		1H-NMR(CDCl ₃) δ : 0.82 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.30-1.61 (m, 4H), 2.71 (t, J = 13.2Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.8Hz, 1H), 2.54 (t, J = 12.8Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 2.0Hz, 11.2Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 2.4Hz, 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 4H).

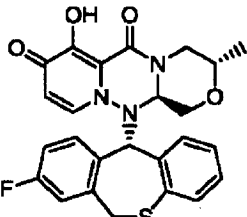
(continued)

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-46		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.83-2.00 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.67 (t, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 3.54 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 5.77 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.16-7.23 (m, 1H)
III-47		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.82 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 11.6Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 2.8\text{Hz}$, 13.2Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.58 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 1H).
III-48		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.10-0.16 (m, 1H), 0.25-0.31 (m, 1H), 0.36-0.49 (m, 2H), 0.79 (d, $J = 14.0\text{Hz}$, 1H), 0.99 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.18 (t, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 4.45 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 11.6Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 3.6\text{Hz}$, 13.2Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 5H), 7.34-7.43 (m, 1H).

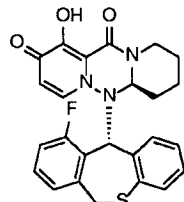
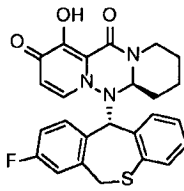
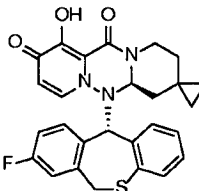
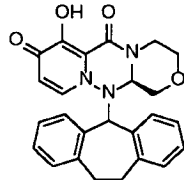
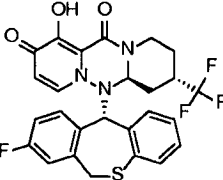
[Table 8]

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-49		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.95 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.12-1.24 (m, 1H), 1.36 (dd, $J = 24.1, 11.7\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.75 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 2.59 (td, $J = 13.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.73 (dd, $J = 13.6, 3.0\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J = 13.3\text{Hz}$, 1H), 5.79 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 7.36 (td, $J = 8.0, 5.5\text{Hz}$, 1H).
III-50		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.95 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 1.12-1.28 (m, 1H), 1.36 (q, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 1.63-1.78 (m, 3H), 1.86 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.52 (td, $J = 13.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.51 (d, $J = 13.4\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.69 (dd, $J = 13.5, 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 13.4\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.97 (td, $J = 8.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 5.4\text{Hz}$, 1H).
III-51		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.17 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H), 2.61 (dd, $J = 13.3, 10.7\text{Hz}$, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 10.6\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J = 13.8\text{Hz}$, 1H), 4.54 (dd, $J = 10.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J = 13.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.26-5.30 (m, 2H), 5.75 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.85 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H).

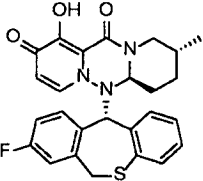
(continued)

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-52		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.16 (d, J = 6.0Hz, 3H), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.64 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 2.8Hz, 11.2Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 2.8Hz, 10.0Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 2.0Hz, 13.6Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.54 (d, J = 13.2Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 1H).

[Table 9]

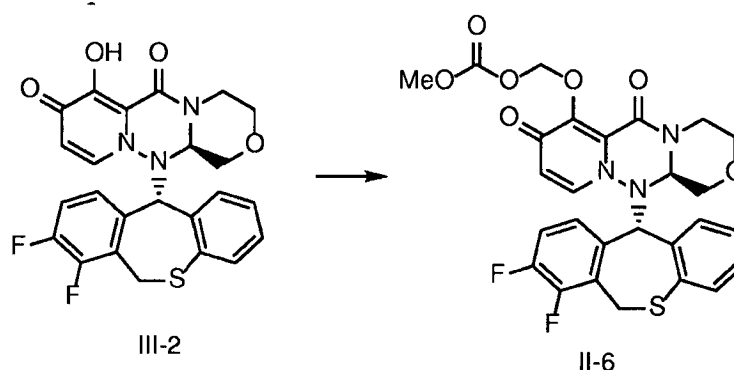
No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-53		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45-1.74 (m, 4H), 1.85 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.61 (t, J = 12.4Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.8Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.65 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.8Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.75-6.88 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 1H).
III-54		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.47-2.05 (m, 6H), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.51 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.62 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.88-7.02 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 5H).
III-55		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.12-0.18 (m, 1H), 0.25-0.31 (m, 1H), 0.36-0.49 (m, 2H), 0.78 (d, J = 14.0Hz, 1H), 0.99 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.18 (t, J = 11.6Hz, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.0Hz, 11.6Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 3.2Hz, 12.8Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.53 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H).
III-56		(CDCl_3) δ : 7.36 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.29-7.19 (4H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.15 (1H, s), 4.63 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.94-3.85 (2H, m), 3.79-3.69 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.02 (1H, t, J = 13.7 Hz), 2.92 (2H, t, J = 11.7 Hz).
III-57		$^1\text{H-NMR}$: 7.20 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.66 (brs, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H).

(continued)

No.	Structure	H-NMR or LC/MS
III-58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (ddd, J = 25.6, 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.63-1.86 (m, 3H), 1.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H).
III-59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.45-1.79 (m, 4H), 1.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 2.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 4H).

Example 4

[0180]

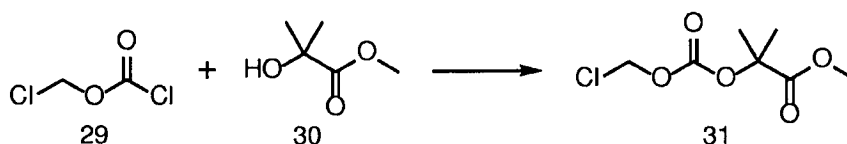


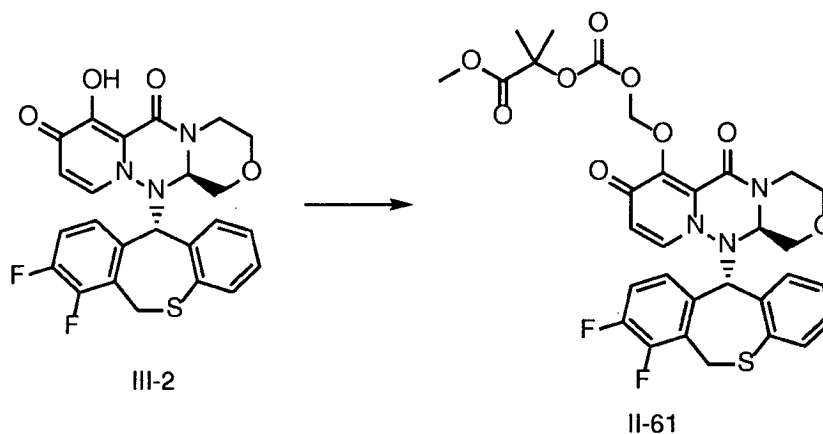
[0181] To a suspension of Compound III-2 (1.00 g, 2.07 mmol) in DMA (5 ml) were added chloromethyl methyl carbonate (0.483 g, 3.10 mmol), potassium carbonate (0.572 g, 4.14 mmol) and potassium iodide (0.343 g, 2.07 mmol) and the mixture was stirred at 50°C for 6 hours. To the mixture was added DMA (1 ml) and the mixture was stirred for 6 hours. The mixture was cooled to room temperature, DMA (6 ml) was added thereto, and the mixture was stirred at 50°C for 5 minutes. The mixture was filtered. To the obtained filtrate were added 1 mol/L aqueous solution of hydrochloric acid (10 ml) and water (4 ml) and the mixture was stirred for 1 hour. The precipitated solid was filtered and dried under reduced pressure at 60°C for 3 hours to obtain Compound II-6 (1.10 g, 1.93 mmol, 93%).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2.91-2.98 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 11.5, 2.8 Hz), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, dd, J = 10.8, 2.9 Hz), 4.06 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 9.9, 2.9 Hz), 5.42 (1H, dd, J = 14.4, 1.8 Hz), 5.67 (1H, d, J = 6.5 Hz), 5.72-5.75 (3H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 7.14-7.18 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37-7.44 (2H, m).

Example 5

[0182]





First step

[0183] To a solution of chloromethyl chloroformate (300 mg, 2.33 mmol) and Compound 30 (330 mg, 2.79 mmol) in dichloromethane (6.0 mL) was added pyridine (207 μ L, 2.56 mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, was warmed up to room temperature and was stirred for 1 hour. To the mixture was added 2mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and the mixture was extracted with dichloromethane. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain Compound 31 (440 mg, 90%).

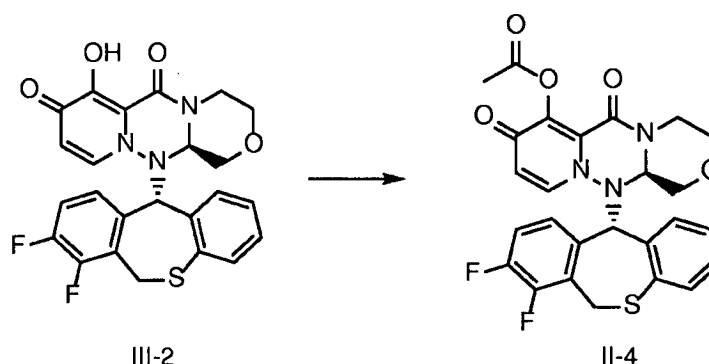
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.65 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.71 (s, 2H).

Second step

[0184] Compound III-2 (300 mg, 0.62 mmol), potassium carbonate (172 mg, 1.24 mmol), potassium iodide (103mg, 0.62mmol) and Compound 31 (261 mg, 1.24 mmol) were dissolved in DMA (3.0 mL) and the mixture was stirred at 80°C for 3 hours. To the mixture was added 2mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to obtain Compound II-61 (350 mg, 86%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.63 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.38-3.61 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 4H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.06 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 2.0Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.21 (d, J = 14.4Hz, 1 H), 5.36 (s, 1H), 5.80-5.95 (m, 3H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.03-7.22 (m, 5H).

Example 6

[0185]

[0186] To a solution of Compound III-2 (90 mg, 0.186 mmol) in dichloromethane (2 mL) were added acetic anhydride (0.053 mL, 0.558 mmol), triethylamine (0.077 mL, 0.558 mmol) and a catalytic amount of DMAP, and the mixture was

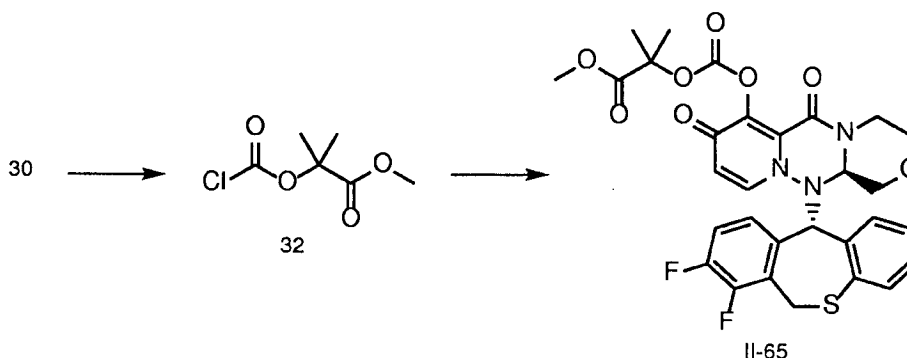
stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol). To the obtained solution was added ether and the precipitated solid was filtered to obtain Compound II-4 (71 mg, 73%).

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.46(s, 3H), 2.88-2.99(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1H), 3.60-3.65(m, 1H), 3.75-3.83(m, 1H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.05(d, J=14.0Hz, 1H), 4.52-4.57(m, 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 5.24-5.34(m, 1H), 5.35(s, 1H), 5.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.85-6.82(m, 1H), 6.90-7.05(m, 2H), 7.06-7.20(m, 4H)

LC/MS (ESI): m/z = 526.2 [M+H]⁺, RT=1.87 min, method (1)

Example 7

[0187]



First step

[0188] To a solution of triphosgene (300 mg, 2.54 mmol) in dichloromethane (6.0 mL) was added pyridine (257 μL, 3.17 mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 15 minutes. To the mixture was added a solution of Compound 30 (377 mg, 1.27 mmol) in dichloromethane (1.0 mL), and the mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, warmed up to room temperature and stirred for 15 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure, ethyl acetate (4.0mL) was added thereto, and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain Compound 32 (380 mg).

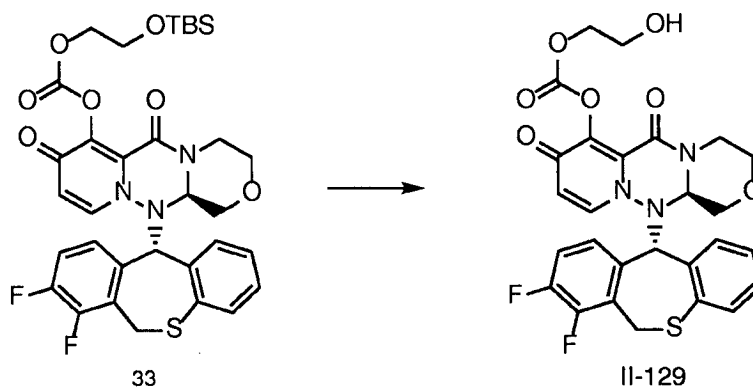
Second step

[0189] To a solution of Compound III-2 (350 mg, 0.724 mmol) in dichloromethane (3.5 mL) were added Compound 32 (196 mg, 1.09 mmol) and triethylamine (301 μL, 2.17 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. To the mixture was added 2mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and the mixture was extracted with dichloromethane. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (chloroform-methanol) to obtain Compound 11-65 (380 mg, 84%).

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 1.73 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.57 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 2.8Hz, 12.0Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 2.8Hz, 9.6Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 7.03-7.15 (m, 5H).

Example 8

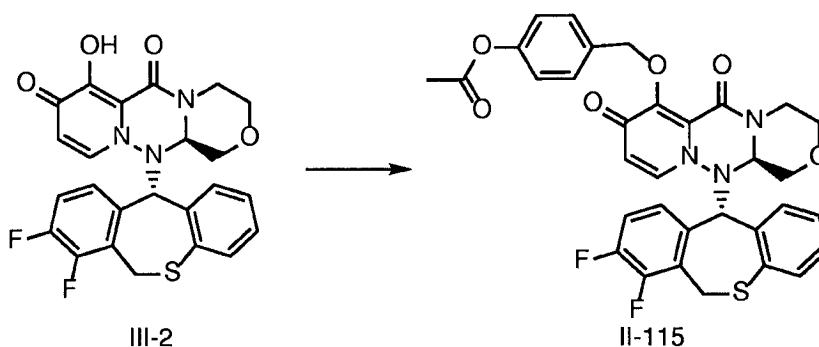
[0190]



[0191] To a solution of Compound 33 (276 mg, 0.402 mmol) in THF (1 mL) were added acetic acid (121 mg, 2.01 mmol) and 1mol/L TBAF in THF (1.21 mL, 1.21 mmol) under ice-water bath and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-methanol) to obtain Compound 11-129 (179 mg, 78%).
LC/MS (ESI): $m/z = 572.0$ $[M+H]^+$, $RT=1.74$ min, method (2)

Example 9

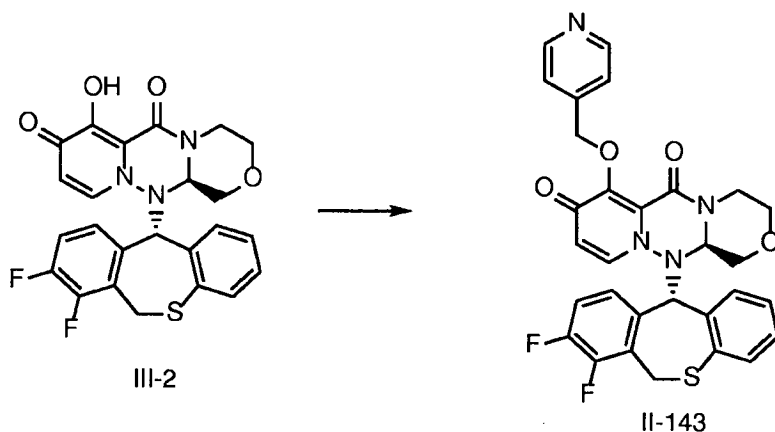
[0192]



[0193] To a solution of Compound III-2 (300 mg, 0.62 mmol) in DMF (4 mL) were added potassium carbonate (258mg, 1.87mmol), 4-(chloromethyl)phenyl acetate (344 mg, 1.87 mmol) and sodium iodide (139mg, 1.87mmol) at room temperature and the mixture was stirred at 65°C for 1 hour. To the mixture was added water and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-methanol) to obtain Compound 11-115 (120 mg, 31%).
LC/MS (ESI): $m/z = 631.95$ $[M+H]^+$, $RT=2.07$ min, method (2)

Example 10

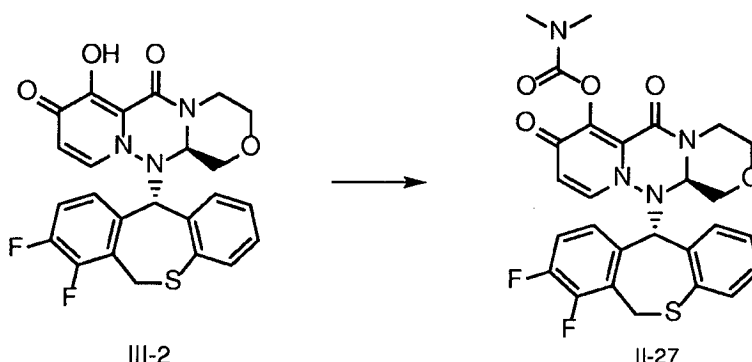
[0194]



[0195] To a solution of Compound III-2 (150 mg, 0.31 mmol) in dichloromethane (2 mL) 3mmol/g triphenylphosphine supported on polymer (310 mg, 0.93 mmol), pyridin-4-ylmethanol (68 mg, 0.62 mmol) and 40% DEAD in toluene (270 mg, 0.62 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was purified by amino column chromatography (ethyl acetate-methanol) to obtain Compound II-143 (63 mg, 35%).
LC/MS (ESI): $m/z = 575.00$ $[M+H]^+$, RT=1.43 min, method (2)

Example 11

[0196]

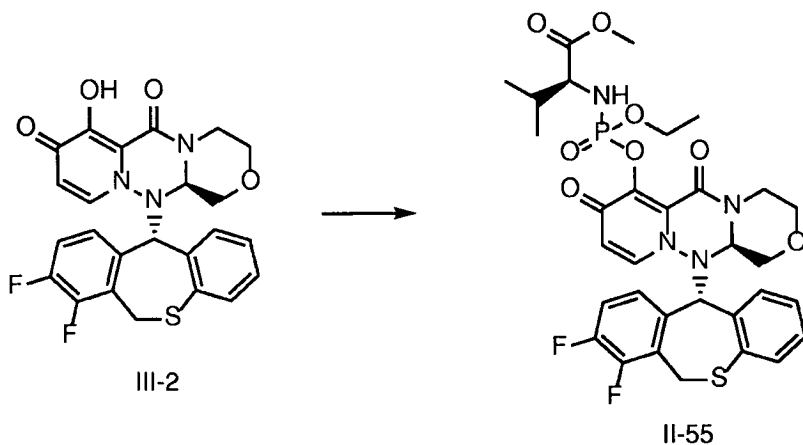


[0197] To a solution of Compound III-2 (65 mg, 0.134 mmol) in pyridine (0.8 mL) was added dimethylcarbamoyl chloride (21.7 mg, 0.202 mmol) and the mixture was stirred at 80°C over night. To the mixture was added 1mol/L aqueous solution of hydrochloric acid and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was solidified with ethyl acetate-hexane to obtain Compound II-27 (65 mg, 87%).

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.89 (t, J = 11.2Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 4H), 3.45 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.21-5.35 (m, 2H), 5.82 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 6H).

Example 12

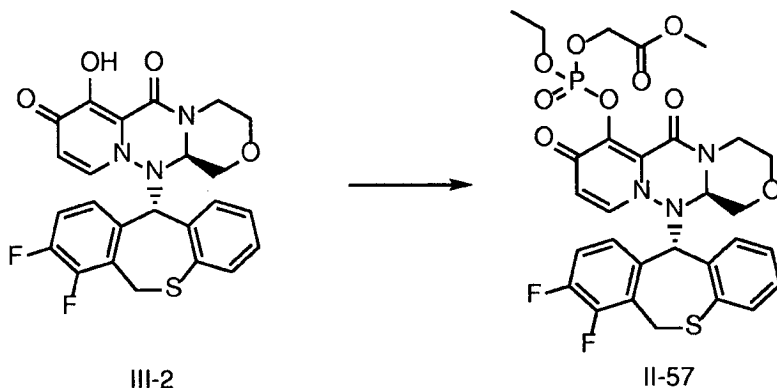
[0198]



[0199] To a solution of ethyl phosphorodichloridate (135 mg, 0.829 mmol) in dichloromethane (3 mL) was added L-valine methyl ester hydrochloride (139 mg, 0.829 mmol) and then added dropwise a solution of triethylamine (168 mg, 1.66 mmol) in dichloromethane (2 mL) at -78°C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Compound III-2 (200 mg, 0.414 mmol) and triethylamine (126 mg, 1.25 mmol) were added thereto, and the mixture was stirred at same temperature for 6 hours. The mixture was concentrated and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-methanol) to obtain Compound II-55 (112 mg, 38%).
LC/MS (ESI):m/z = 705.05 [M+H]⁺, RT=2.18 min, method (2)

Example 13

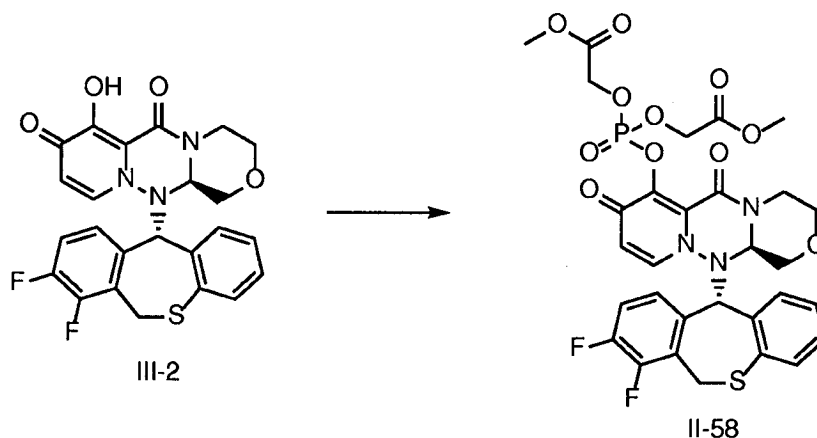
[0200]



[0201] To a solution of ethyl phosphorodichloridate (202 mg, 1.24 mmol) in dichloromethane (3 mL) was added dropwise a mixture of triethylamine (126 mg, 1.24 mmol) and methyl glycolate (112 mg, 1.24 mmol) in dichloromethane (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Compound III-2 (200 mg, 0.414 mmol) and triethylamine (126 mg, 1.25 mmol) were added thereto and the mixture was stirred at same temperature for 1 hour. The mixture was concentrated and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-methanol) to obtain Compound II-57 (143 mg, 52%).
LC/MS (ESI):m/z = 664.00 [M+H]⁺, RT=1.93 min, method (2)

Example 14

[0202]



[0203] To a solution of phosphoryl chloride (1.53 g, 10 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added dropwise the mixture of triethylamine (2.12 g, 20.95 mmol) and methyl glycolate (1.89 mg, 21 mmol) in dichloromethane (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To the mixture (2 mL) were added Compound III-2 (200 mg, 0.414 mmol) and triethylamine (126 mg, 1.25 mmol) and the mixture was stirred at same temperature for 1 hour. The mixture was concentrated and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-methanol) to obtain Compound II-58 (166 mg, 57%).

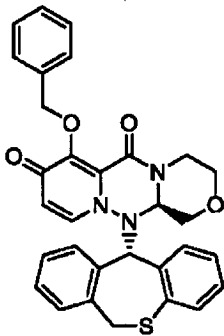
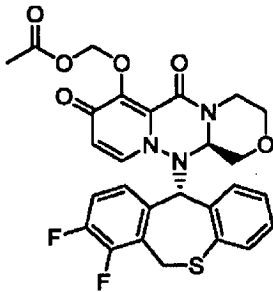
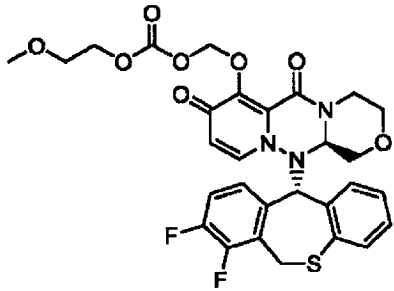
LC/MS (ESI): m/z = 707.90 $[M+H]^+$, RT=1.93 min, method (2)

[0204] The following example compounds were synthesized from commercially available compounds according to the above examples.

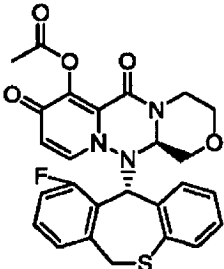
[Table 10]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-1		LC/MS (ESI): m/z = 534.2 $[M+H]^+$, RT=2.22 min, method (1)
II-2		LC/MS (ESI): m/z = 534.2 $[M+H]^+$, RT=2.24 min, method (2)

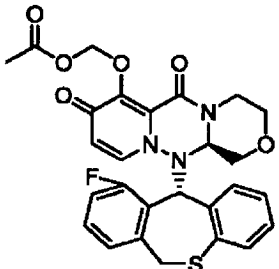
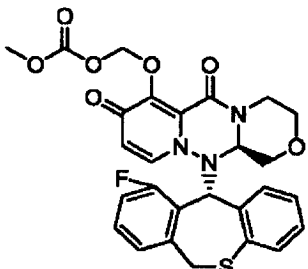
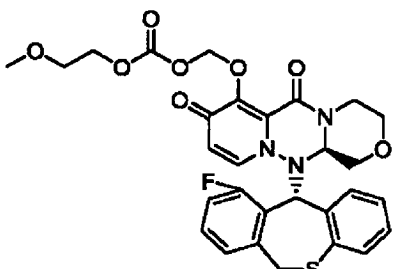
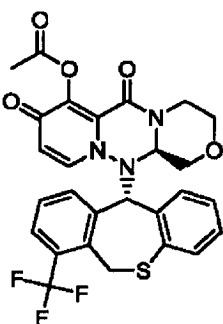
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.86 (dd, J = 11.4, 11.4Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.4Hz, 1H), 3.70 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.43-5.50 (m, 2H), 5.63 (d, J = 10.9Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.62-6.69 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 6H), 7.60-7.66 (m, 2H).
II-5		¹ H-NMR(DMSO-d ₆)δ : 2.04(s, 3H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.64-3.72(m, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 4.11-4.10(m, 1H), 4.20-4.30(m, 2H), 5.40-5.546(m, 1H), 6.62-5.75(m, 4H), 6.80-6.90(m, 1H), 6.98-7.10(m, 1H), 7.11-7.20(m, 2H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H)
II-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.85-2.97 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.54 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 2.8Hz, 12.0Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.36 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 4.51 (dd, J = 2.8Hz, 9.6Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 2.0Hz, 13.6Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.86 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.98-7.15 (m, 5H).

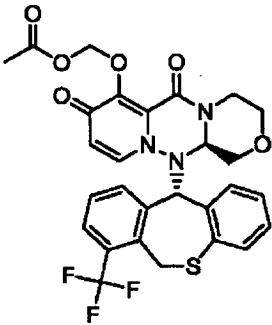
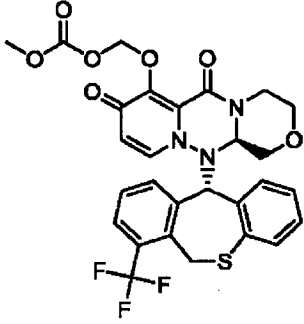
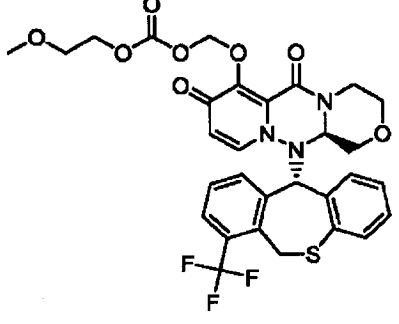
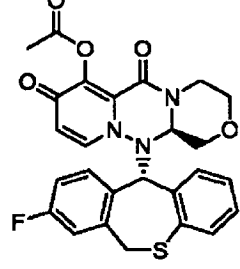
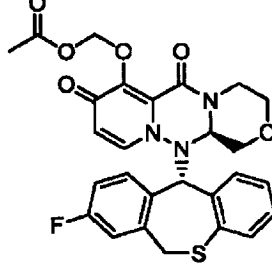
[Table 11]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-8		LC/MS (ESI):m/z = 508 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, method (2)

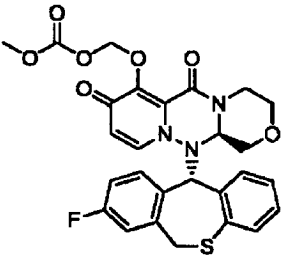
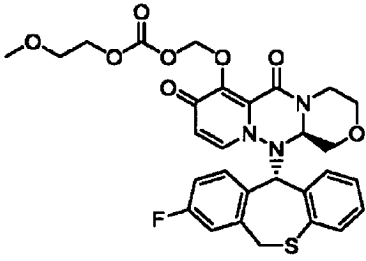
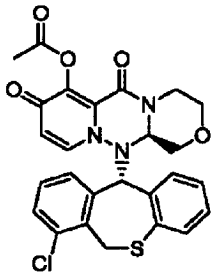
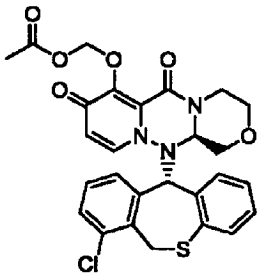
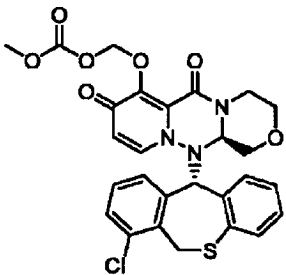
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-9		1 H-NMR(CDCl₃)δ :2.05(s, 3H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.51-3.62(m, 2H), 3.72-3.80(m, 1H), 3.88-3.92(m, 1H), 4.50-4.56(m, 1H), 4.64-4.72(m, 1H), 5.55(d, J=13.6Hz, 1H), 5.78-5.82(m, 1H), 5.84-5.88(m, 1H), 5.90-5.98(m, 2H), 6.82-7.00(m, 2H), 7.00-7.20(m, 5H), 7.35-7.42(m, 1H)
II-10		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H]⁺, RT=1.76 min, method (1)
II-11		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H]⁺, RT=1.80 min, method (2)
II-12		LC/MS (ESI):m/z = 558 [M+H]⁺, RT=1.97 min, method (2)

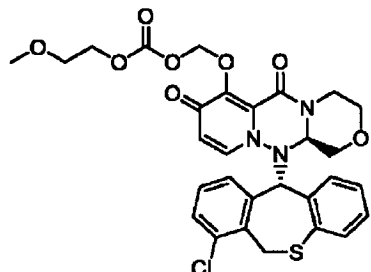
[Table 12]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-13		LC/MS (ESI):m/z = 588 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)
II-14		LC/MS (ESI):m/z = 604 [M+H] ⁺ , RT=2.02 min, method (2)
II-15		LC/MS (ESI):m/z = 648 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, method (2)
II-16		LC/MS (ESI):m/z = 508 [M+H] ⁺ , RT=1.76 min, method (2)
II-17		LC/MS (ESI):m/z = 538 [M+H] ⁺ , RT=1.78 min, method (2)

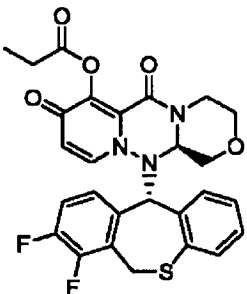
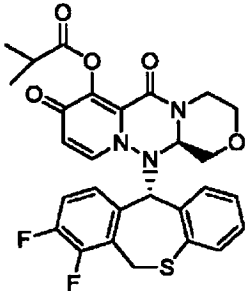
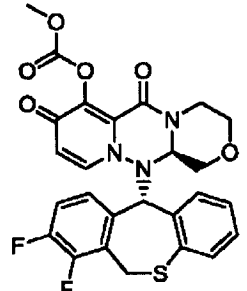
[Table 13]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-18		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.81 min, method (2)
II-19		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=1.85 min, method (2)
II-20		LC/MS (ESI):m/z = 524 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, method (2)
II-21		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=1.94 min, method (2)
II-22		LC/MS (ESI):m/z = 570 [M+H] ⁺ , RT=1.97 min, method (2)

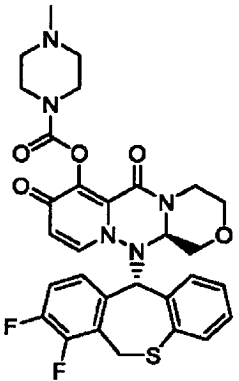
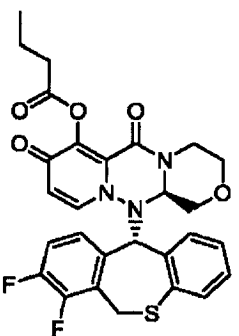
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-23		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)

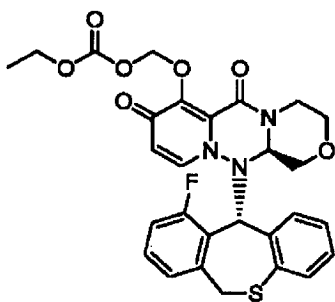
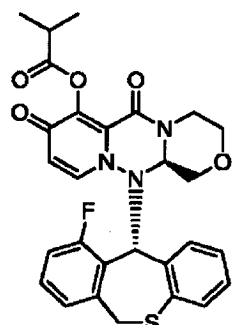
[Table 14]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-24		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.82 (2H, d, J = 6.1 Hz), 2.93 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.42 (1H, t, J = 11.4 Hz), 3.59 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.78 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.96 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.55 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.63 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.36 (1H, s), 5.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, s), 7.03-7.12 (6H, m).
II-25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.85-3.05 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.59 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.80-5.89 (m, 1H), 6.85-7.15 (m, 7H).
II-26		LC/MS (ESI): m/z = 542 [M+H] ⁺ , RT=1.92 min, method (1)

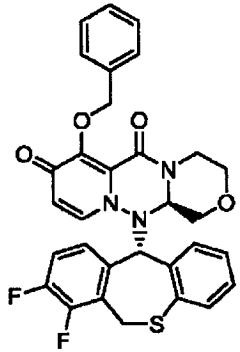
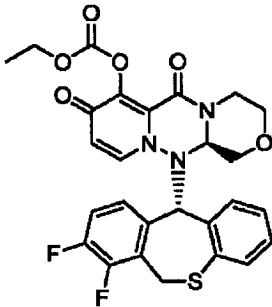
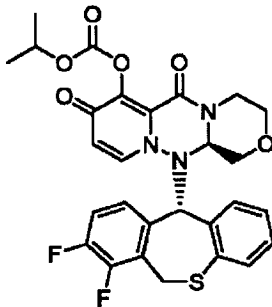
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-28		LC/MS (ESI):m/z = 610 [M+H] ⁺ , RT=1.57 min, method (1)
II-29		LC/MS (ESI):m/z = 554 [M+H] ⁺ , RT=2.10 min, method (1)

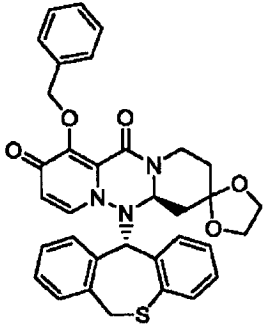
[Table 15]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-30		LC/MS (ESI):m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, method (1)
II-31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.42 (d, J = 6.8Hz, 6H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.44 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.77 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 10.8, 2.8Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.91-7.21 (m, 7H), 7.38 (m, 1H).

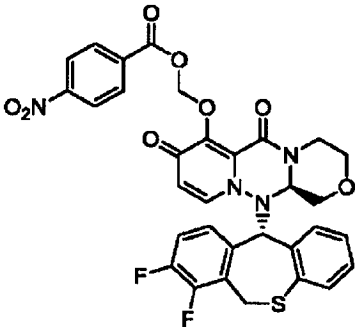
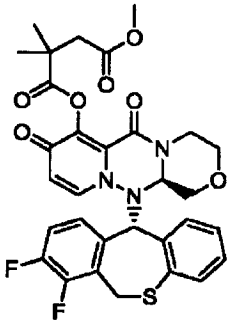
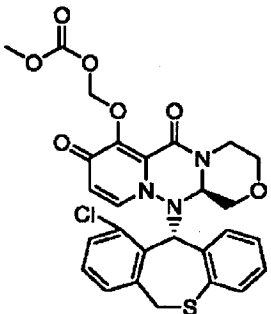
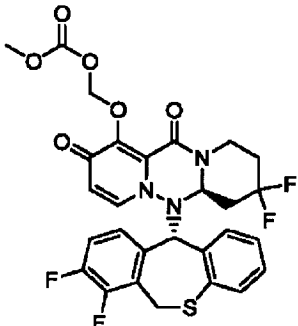
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.88 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.28-3.39 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.1 Hz), 5.19-5.26 (2H, m), 5.45 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 7.1 Hz).
II-33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.42 (td, J = 12.0, 2.4Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.4Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 2.8Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.2, 2.8Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.6Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 10.0, 2.8Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.0, 2.4Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.6, 2.0Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-7.15 (m, 7H).
II-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.46 (m, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.41 (td, J = 12.0, 2.0Hz, 1H), 3.58 (t, J = 10.8Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.0, 3.2Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.8, 2.4Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.6, 2.8Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.29 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.90-7.13 (m, 7H).

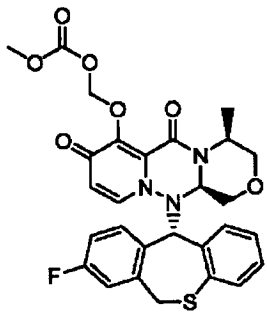
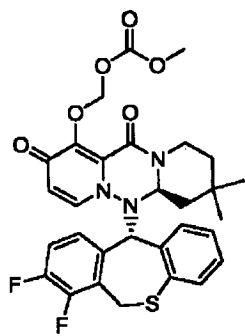
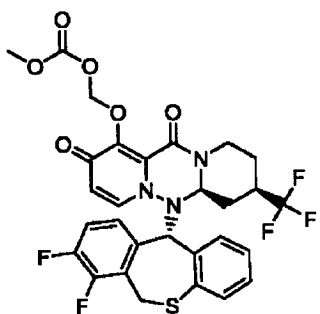
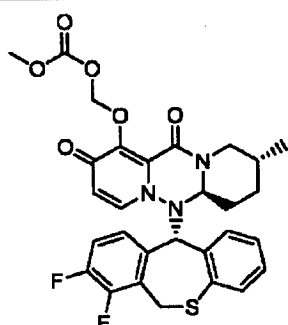
[Table 16]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-35		LC/MS (ESI): m/z = 594 [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, method (1)

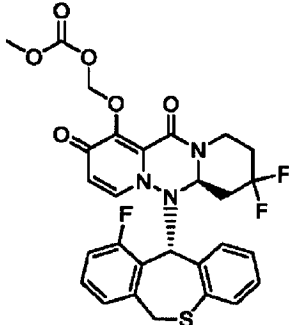
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-36		LC/MS (ESI): $m/z = 663$ $[M+H]^+$, RT=2.29 min, method (1)
II-37		LC/MS (ESI): $m/z = 626$ $[M+H]^+$, RT=2.18 min, method (1)
II-38		LC/MS (ESI): $m/z = 570$ $[M+H]^+$, RT=1.85 min, method (2)
II-39		LC/MS (ESI): $m/z = 606$ $[M+H]^+$, RT=2.12 min, method (2)

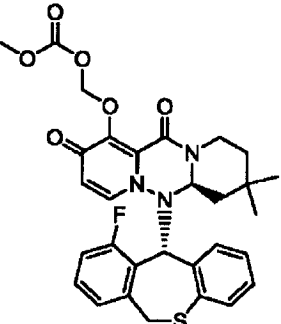
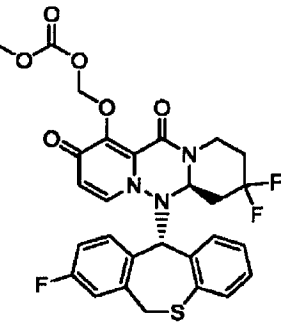
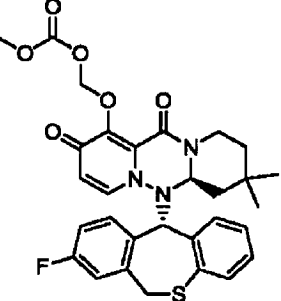
[Table 17]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-40		LC/MS (ESI):m/z = 568 [M+H] ⁺ , RT=1.92 min, method (2)
II-41		LC/MS (ESI):m/z = 598 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (2)
II-42		LC/MS (ESI):m/z = 638 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-43		LC/MS (ESI):m/z = 584 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, method (2)

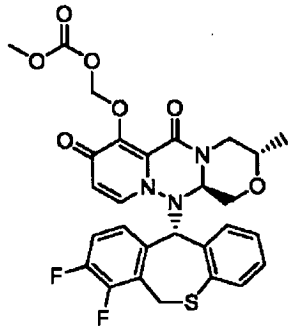
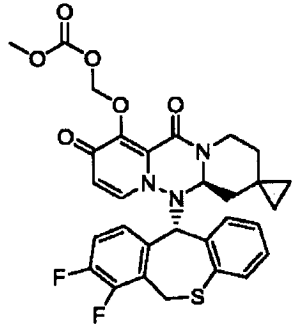
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-44		LC/MS (ESI): $m/z = 588$ $[M+H]^+$, RT=2.00 min, method (2)

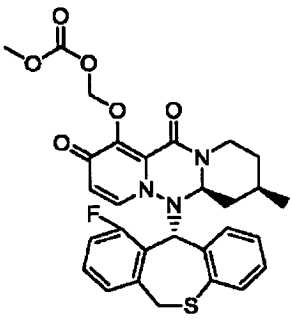
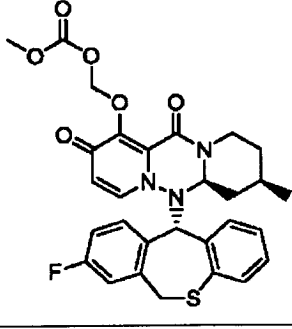
[Table 18]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-45		LC/MS (ESI): $m/z = 580$ $[M+H]^+$, RT=2.14 min, method (2)
II-46		LC/MS (ESI): $m/z = 588$ $[M+H]^+$, RT=2.04 min, method (2)
II-47		LC/MS (ESI): $m/z = 580$ $[M+H]^+$, RT=2.17 min, method (2)

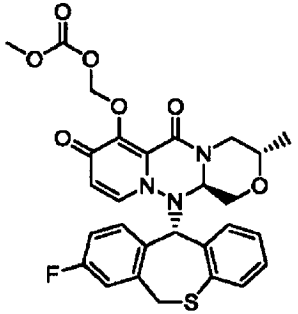
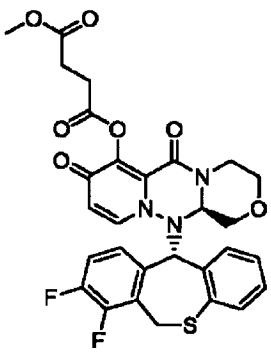
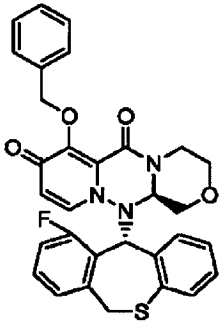
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-48		LC/MS (ESI): $m/z = 586$ $[M+H]^+$, RT=2.03 min, method (2)
II-49		LC/MS (ESI): $m/z = 596$ $[M+H]^+$, RT=2.18 min, method (2)

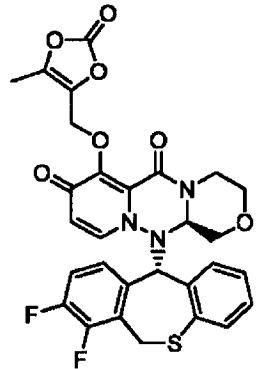
[Table 19]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-50		LC/MS (ESI): $m/z = 566$ $[M+H]^+$, RT=2.02 min, method (2)
II-51		LC/MS (ESI): $m/z = 566$ $[M+H]^+$, RT=2.08 min, method (2)

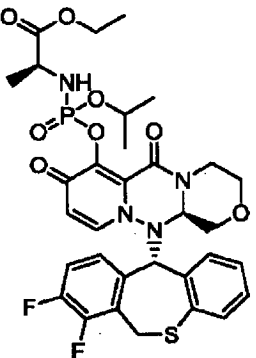
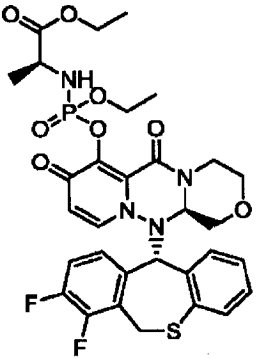
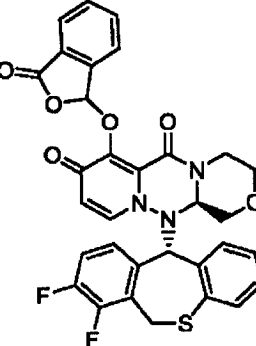
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-52		LC/MS (ESI): m/z = 568 $[M+H]^+$, RT=1.93 min, method (2)
II-53		LC/MS (ESI): m/z = 598.1 $[M+H]^+$, RT=1.96 min, method (2)
II-54		1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89-2.98 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 5H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

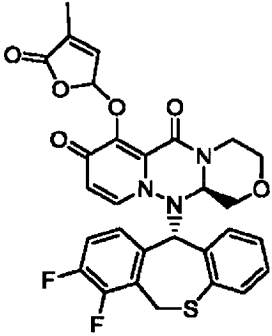
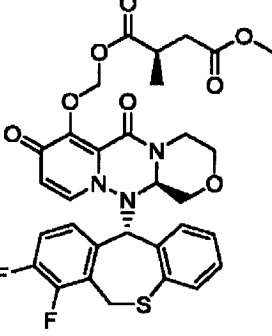
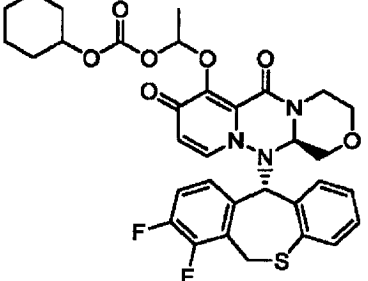
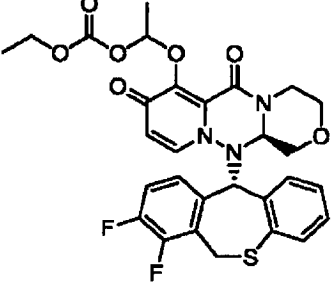
[Table 20]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-56		LC/MS (ESI): m/z = 595.90 $[M+H]^+$, RT=1.93 min, method (2)

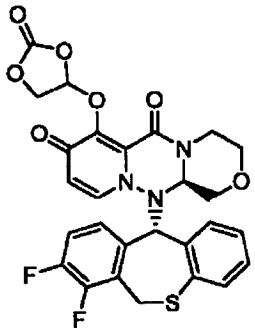
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-59		LC/MS (ESI):m/z = 705.05 [M+H] ⁺ , RT=2.16 min, method (2)
II-60		LC/MS (ESI):m/z = 691.00 [M+H] ⁺ , RT=2.08 min, method (2)
II-62		LC/MS (ESI):m/z = 615.95 [M+H] ⁺ , RT=2.07 min, method (2)

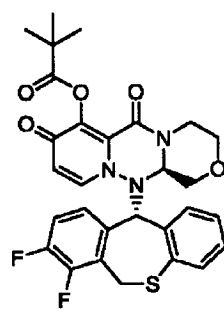
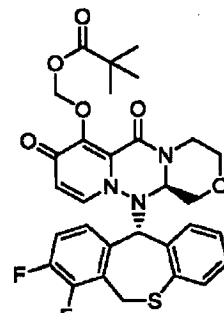
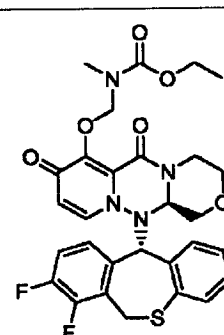
[Table 21]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-63		LC/MS (ESI):m/z = 579.95 [M+H] ⁺ , RT=1.92 min, method (2)
II-64		LC/MS (ESI):m/z = 642.35 [M+H] ⁺ , RT=2.05 min, method (2)
II-66		LC/MS (ESI):m/z = 654.05 [M+H] ⁺ , RT=2.43, 2.51 min, method (2)
II-67		LC/MS (ESI):m/z = 600.00 [M+H] ⁺ , RT=2.05, 2.11 min, method (2)

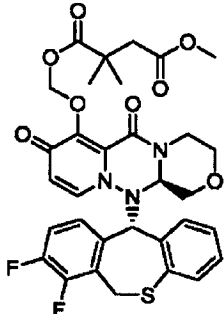
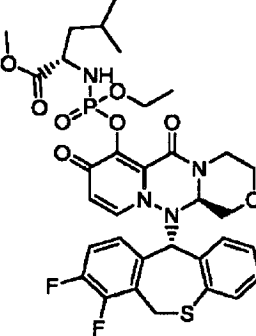
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-68		LC/MS (ESI):m/z = 569.95 [M+H] ⁺ , RT=1.84 min, method (2)

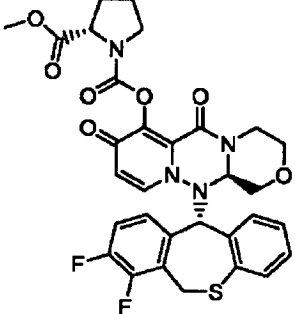
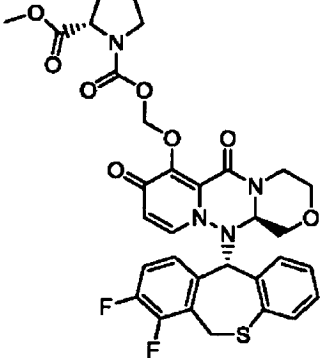
[Table 22]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-69		LC/MS (ESI):m/z = 568.00 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-70		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=2.23 min, method (2)
II-71		LC/MS (ESI):m/z = 599.05 [M+H] ⁺ , RT=1.99 min, method (2)

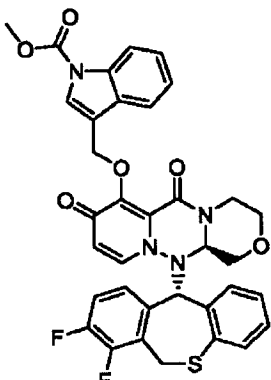
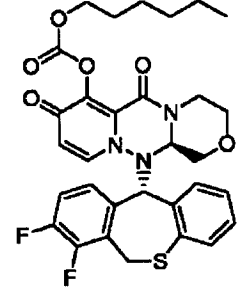
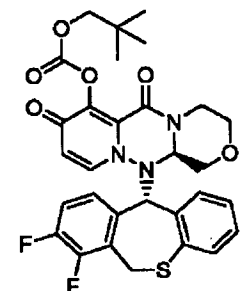
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-72		LC/MS (ESI): $m/z = 656.00$ $[M+H]^+$, RT=2.13 min, method (2)
II-73		LC/MS (ESI): $m/z = 719.05$ $[M+H]^+$, RT=2.28 min, method (2)

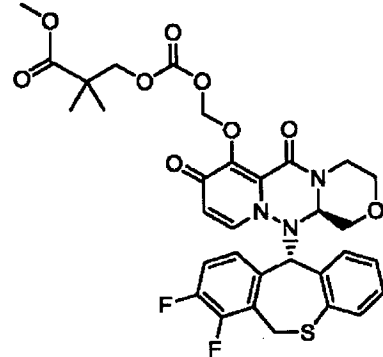
[Table 23]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-74		LC/MS (ESI): $m/z = 638.95$ $[M+H]^+$, RT=1.89 min, method (2)
II-75		LC/MS (ESI): $m/z = 668.95$ $[M+H]^+$, RT=1.97 min, method (2)

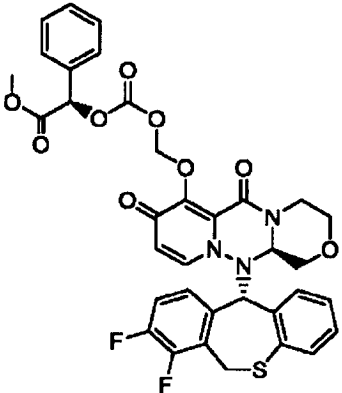
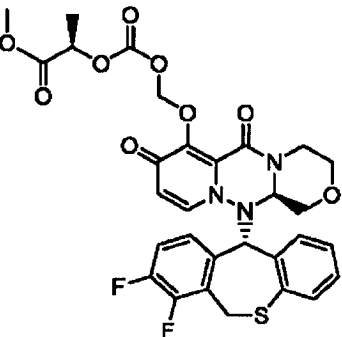
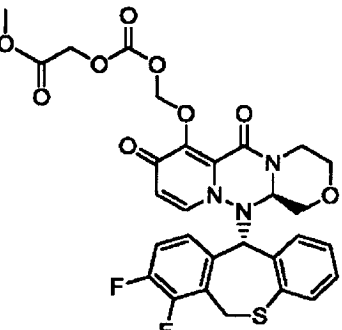
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-76		LC/MS (ESI): m/z = 671.00 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)
II-77		LC/MS (ESI): m/z = 612.10 [M+H] ⁺ , RT=2.45 min, method (2)
II-78		LC/MS (ESI): m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, method (2)

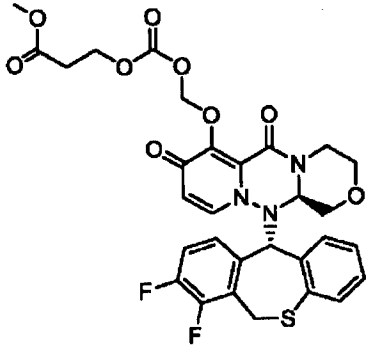
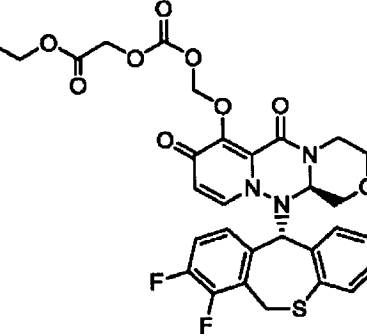
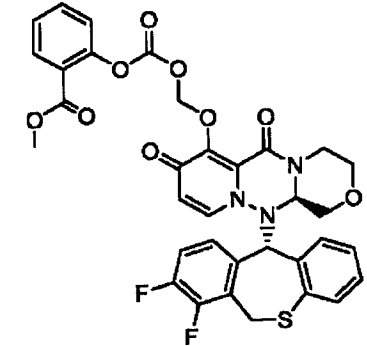
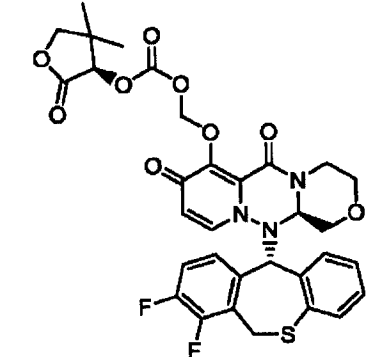
[Table 24]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-79		LC/MS (ESI): m/z = 672 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (1)

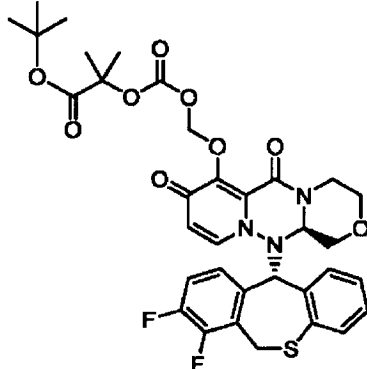
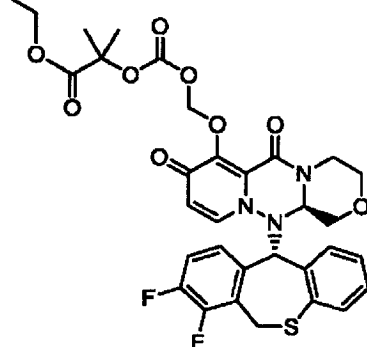
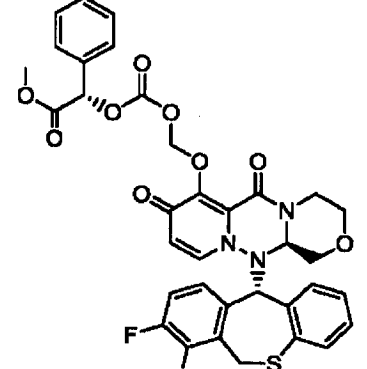
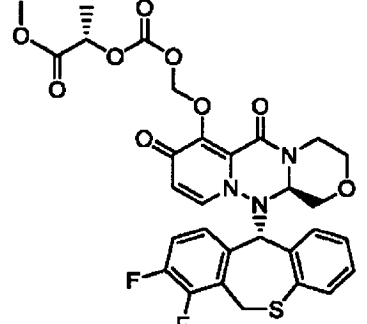
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-80		LC/MS (ESI): $m/z = 706$ $[M+H]^+$, RT=2.39 min, method (1)
II-81		LC/MS (ESI): $m/z = 644$ $[M+H]^+$, RT=2.13 min, method (1)
II-82		LC/MS (ESI): $m/z = 630$ $[M+H]^+$, RT=2.03 min, method (1)

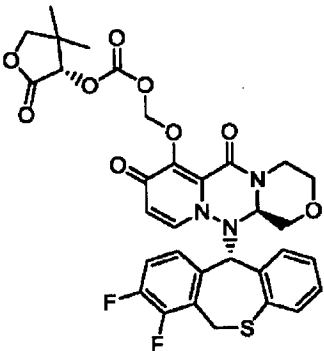
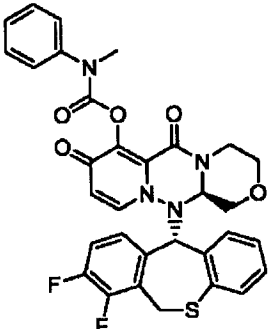
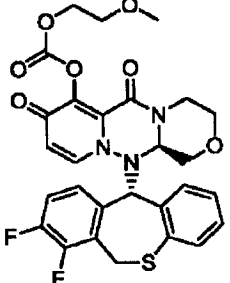
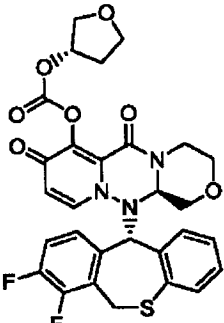
[Table 25]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-83		LC/MS (ESI): $m/z = 644$ $[M+H]^+$, RT=2.06 min, method (1)
II-84		LC/MS (ESI): $m/z = 644$ $[M+H]^+$, RT=2.15 min, method (1)
II-85		LC/MS (ESI): $m/z = 692$ $[M+H]^+$, RT= 2.31 min, method (1)
II-86		LC/MS (ESI): $m/z = 670$ $[M+H]^+$, RT=2.20 min, method (1)

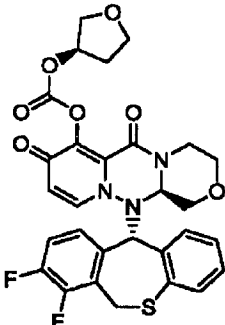
[Table 26]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-87		LC/MS (ESI): $m/z = 700$ [M+H] ⁺ , RT=2.45 min, method (1)
II-88		LC/MS (ESI): $m/z = 672$ [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, method (1)
II-89		LC/MS (ESI): $m/z = 706$ [M+H] ⁺ , RT=2.37 min, method (1)
II-90		LC/MS (ESI): $m/z = 644$ [M+H] ⁺ , RT=2.13 min, method (1)

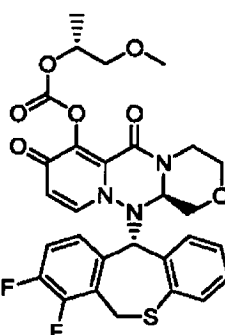
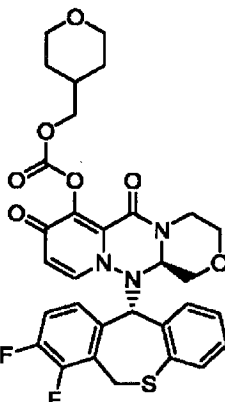
[Table 27]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-91		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.16 min, method (1)
II-92		LC/MS (ESI):m/z = 617.00 [M+H] ⁺ , RT=2.09 min, method (2)
II-93		LC/MS (ESI):m/z = 586.00 [M+H] ⁺ , RT=1.91 min, method (2)
II-94		LC/MS (ESI):m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, method (2)

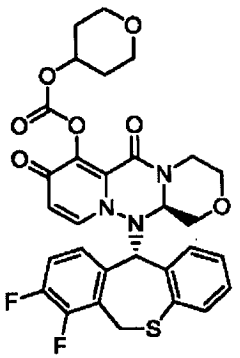
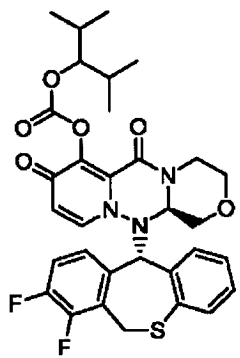
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-95		LC/MS (ESI): m/z = 598.00 [M+H] ⁺ , RT=1.89 min, method (2)

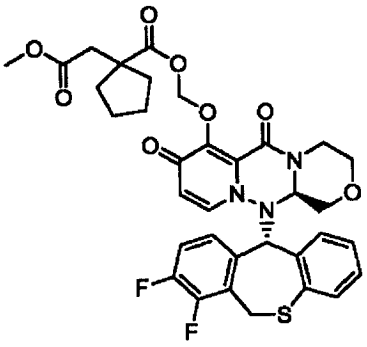
[Table 28]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-96		LC/MS (ESI): m/z = 600.00 [M+H] ⁺ , RT=2.01 min, method (2)
II-97		LC/MS (ESI): m/z = 626.00 [M+H] ⁺ , RT=1.98 min, method (2)

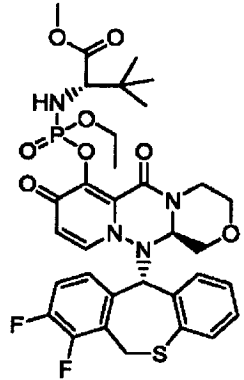
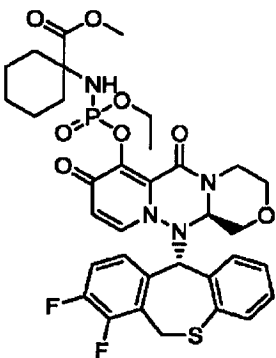
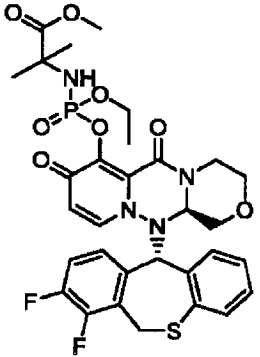
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-98		LC/MS (ESI): m/z = 611.95 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-99		LC/MS (ESI): m/z = 626.05 [M+H] ⁺ , RT=2.46 min, method (2)

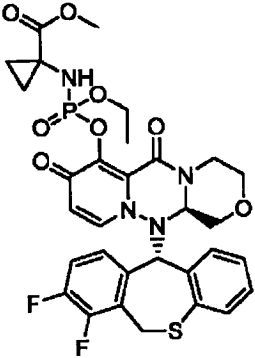
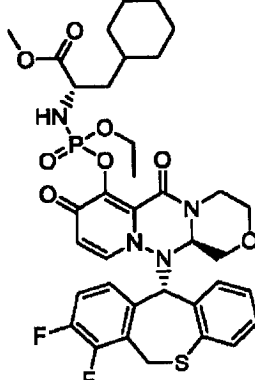
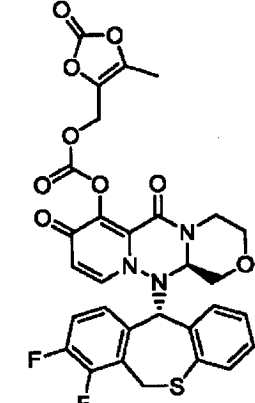
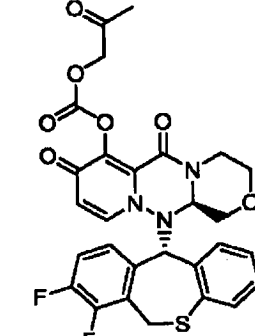
[Table 29]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-100		LC/MS (ESI): m/z = 682.05 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (2)

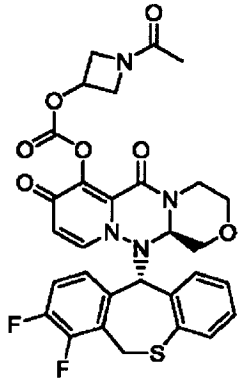
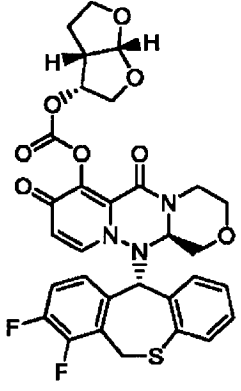
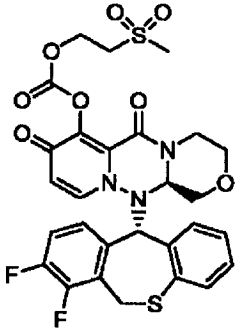
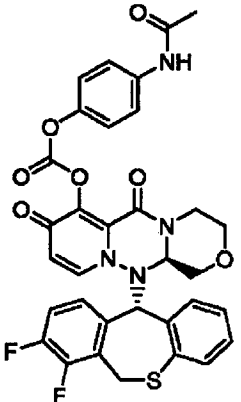
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-101		LC/MS (ESI):m/z = 719.05 [M+H] ⁺ , RT=2.26 min, method (2)
II-102		LC/MS (ESI):m/z = 731.15 [M+H] ⁺ , RT=2.29 min, method (2)
II-103		LC/MS (ESI):m/z = 691.10 [M+H] ⁺ , RT=2.05 min, method (2)

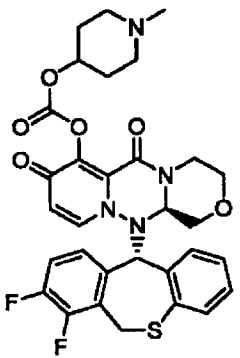
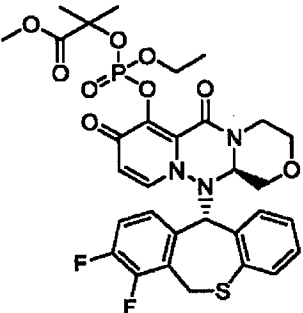
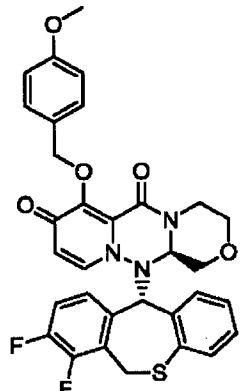
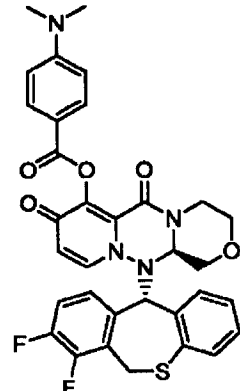
[Table 30]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-104		LC/MS (ESI):m/z = 688.95 [M+H] ⁺ , RT=1.98 min, method (2)
II-105		LC/MS (ESI):m/z = 759.05 [M+H] ⁺ , RT=2.53 min, method (2)
II-106		LC/MS (ESI):m/z = 639.95 [M+H] ⁺ , RT=2.01 min, method (2)
II-107		LC/MS (ESI):m/z = 683.95 [M+H] ⁺ , RT=1.87 min, method (2)

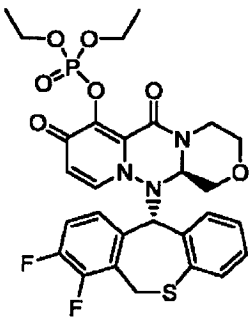
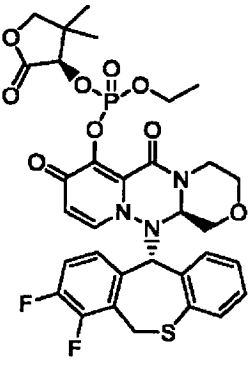
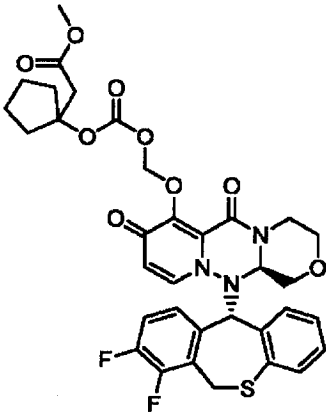
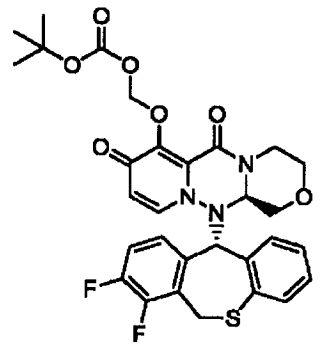
[Table 31]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-108		LC/MS (ESI):m/z = 625.00 [M+H] ⁺ , RT=1.75 min, method (2)
II-109		LC/MS (ESI):m/z = 640.00 [M+H] ⁺ , RT=1.90 min, method (2)
II-110		LC/MS (ESI):m/z = 633.90 [M+H] ⁺ , RT=1.82 min, method (2)
II-111		LC/MS (ESI):m/z = 661.00 [M+H] ⁺ , RT=1.90 min, method (2)

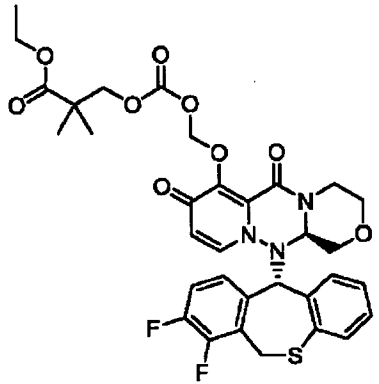
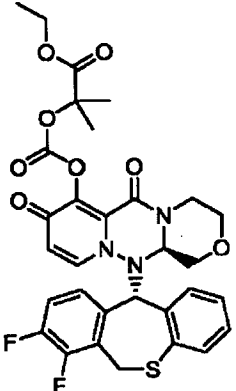
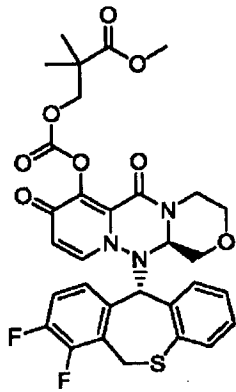
[Table 32]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-112		LC/MS (ESI):m/z = 624.95 [M+H] ⁺ , RT=1.38 min, method (2)
II-113		LC/MS (ESI):m/z = 691.95 [M+H] ⁺ , RT=2.00 min, method (2)
II-114		LC/MS (ESI):m/z = 604.00 [M+H] ⁺ , RT=2.09 min, method (2)
II-116		LC/MS (ESI):m/z = 631.00 [M+H] ⁺ , RT=2.18 min, method (2)

[Table 33]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-117		LC/MS (ESI): m/z = 620.00 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-118		LC/MS (ESI): m/z = 620.00 [M+H] ⁺ , RT=1.93 min, method (2)
II-119		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, method (1)
II-120		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (1)

[Table 34]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-121		LC/MS (ESI):m/z = 686 [M+H] ⁺ , RT=2.27 min, method (1)
II-122		LC/MS (ESI):m/z = 642 [M+H] ⁺ , RT=2.19 min, method (1)
II-123		LC/MS (ESI):m/z = 642 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (1)

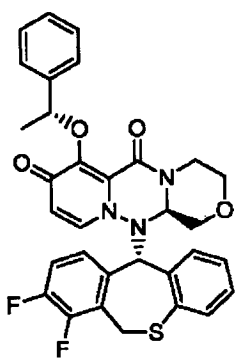
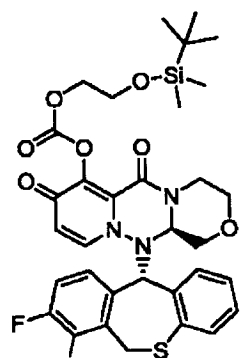
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-124		LC/MS (ESI):m/z = 662 [M+H] ⁺ , RT=2.22 min, method (1)

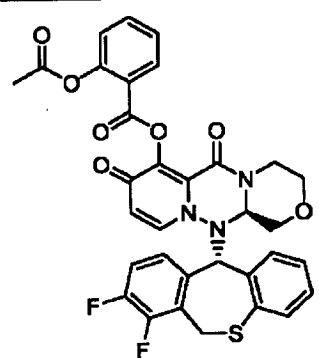
[Table 35]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-125		LC/MS (ESI):m/z = 668 [M+H] ⁺ , RT=2.32 min, method (1)
II-126		LC/MS (ESI):m/z = 587.95 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)

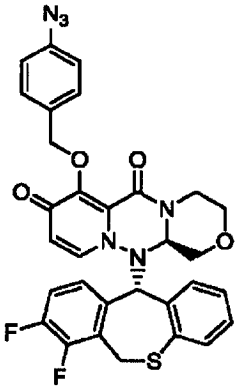
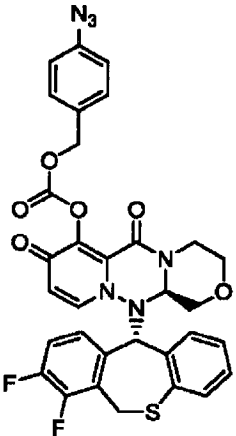
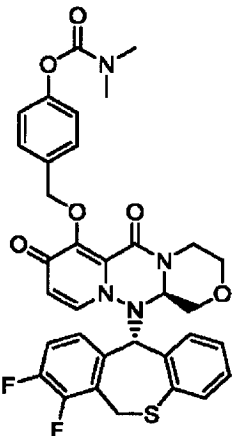
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-127		LC/MS (ESI):m/z = 588.05 [M+H] ⁺ , RT=2.17 min, method (2)
II-128		LC/MS (ESI):m/z = 686.00 [M+H] ⁺ , RT=2.67 min, method (2)

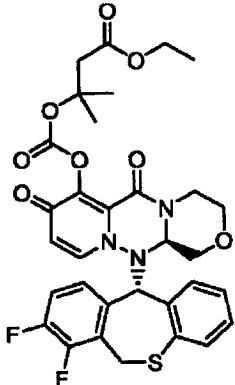
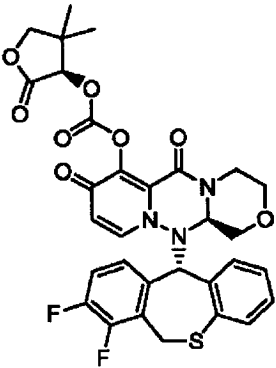
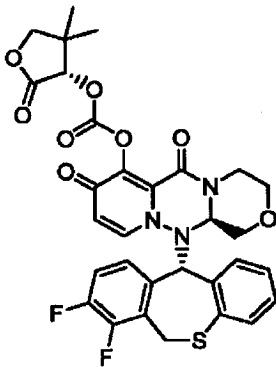
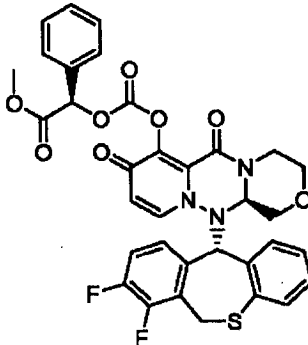
[Table 36]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-130		LC/MS (ESI):m/z = 645.95 [M+H] ⁺ , RT=2.12 min, method (2)

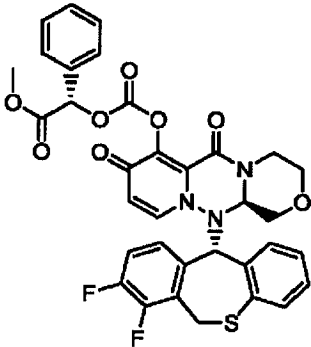
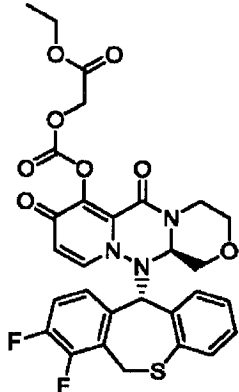
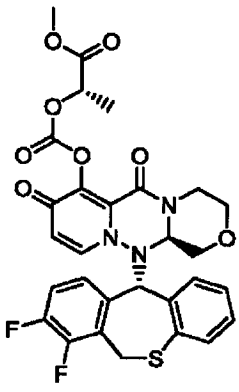
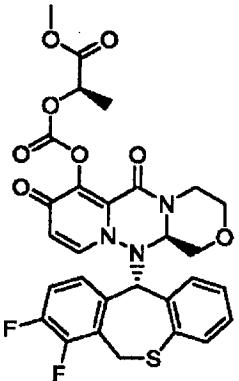
(continued)

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-131		LC/MS (ESI):m/z = 615.00 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (2)
II-132		LC/MS (ESI):m/z = 658.95 [M+H] ⁺ , RT=2.31 min, method (2)
II-133		LC/MS (ESI):m/z = 661.00 [M+H] ⁺ , RT=2.06 min, method (2)

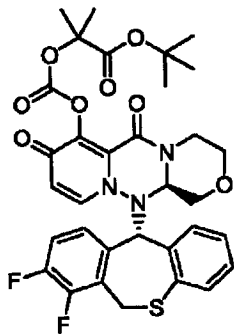
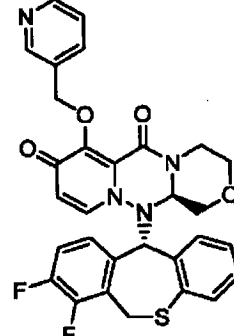
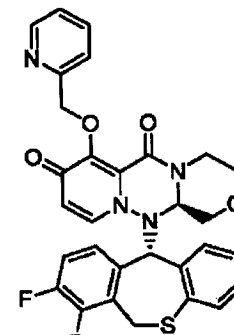
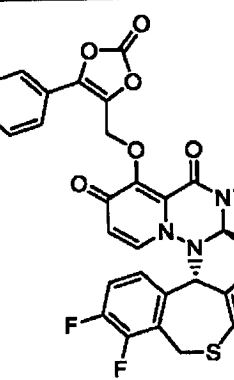
[Table 37]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-134		LC/MS (ESI):m/z = 656 [M+H] ⁺ , RT=2.24 min, method (1)
II-135		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.94 (td, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.0, 10.9 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 3H), 4.58 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.06-7.20 (m, 5H).
II-136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.96 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.56 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.27-5.31 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H).
II-137		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.92 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H).

[Table 38]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-138		1 H-NMR (CDCl₃) δ : 2.94 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 5H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H).
II-139		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H]⁺, RT=2.10 min, method (1)
II-140		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H]⁺, RT=2.04 min, method (1)
II-141		LC/MS (ESI): m/z = 614 [M+H]⁺, RT=2.02 min, method (1)

[Table 39]

No.	Structure	NMR or LC/MS
II-142		LC/MS (ESI):m/z = 670 [M+H] ⁺ , RT=2.41 min, method (1)
II-144		LC/MS (ESI):m/z = 575.20 [M+H] ⁺ , RT=1.49 min, method (2)
II-145		LC/MS (ESI):m/z = 575.00 [M+H] ⁺ , RT=1.52 min, method (2)
II-146		LC/MS (ESI):m/z = 657.90 [M+H] ⁺ , RT=2.23 min, method (2)

[0205] The compounds in connection with the present invention and/or the parent compounds of the compounds in connection with the present invention are useful for symptoms and/or diseases which are induced by influenza virus. For example, they are useful for treating and/or preventing, or improving symptoms of, cold-like symptoms accompanying

fever, algor, headache, muscular pain, general malaise etc., airway inflammation symptoms such as pharyngalgia, nasal secretion, nasal congestion, cough, sputum etc., gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, vomitus, diarrhea etc. and, further, complications accompanying secondary infection such as acute encephalopathy and pneumonia.

[0206] Since the compounds in connection with the present invention are a prodrug and thus have advantages that oral absorbability is high, good bioavailability is exhibited, good clearance is exhibited, and pulmonary transitivity is high, they can be excellent medicaments.

[0207] Since the parent compounds of the compounds in connection with the present invention have the effects such as high inhibitory activity on cap structure-dependent endonuclease, and high selectivity due to a virus-specific enzyme, they can be medicaments having reduced side effects.

[0208] Further, since the compounds in connection with the present invention and/or the parent compounds of the compounds in connection with the present invention also have advantages that metabolism stability is high, solubility is high, oral absorbability is high, good bioavailability is exhibited, good clearance is exhibited, pulmonary transitivity is high, a half life is long, a non-protein binding rate is high, hERG channel inhibition is low, CYP inhibition is low, CPE (CytoPathic Effect) inhibiting effect is recognized, and/or negativity is exhibited in a phototoxicity test, an Ames test and a gene toxicity test, or toxicity such as liver damage is not caused. Therefore, the compounds in connection with the present invention can be excellent medicaments.

[0209] The compounds in connection with the present invention and/or the parent compounds of the compounds in connection with the present invention can be administered orally or parenterally. In the case of oral administration, the present compounds can be also used as a normal preparation, for example, as any dosage form of solid preparations such as tablets, powders, granules, capsules etc.; solutions; oleaginous suspensions; or liquid preparations such as syrups or elixirs etc. In the case of parenteral administration, the compounds in connection with the present invention can be used as aqueous or oleaginous suspension injectables, or nose drops. Upon preparation of them, conventional excipients, binders, lubricants, aqueous solvents, oleaginous solvents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, stabilizers etc. can be arbitrarily used. The pharmaceutical composition of the present invention can be produced by combining (for example, mixing) a therapeutically effective amount of the present compound with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

[0210] A dose of the compounds in connection with the present invention is different depending on an administration method, an age, a weight and the state of a patient, and a kind of a disease and, usually, in the case of oral administration, about 0.05 mg to 3000 mg, preferably about 0.1 mg to 1000 mg for adult per day may be administered, if necessary, by division. In addition, in the case of parenteral administration, about 0.01 mg to 1000 mg, preferably about 0.05 mg to 500 mg for adult per day is administered.

Test Example 1: Measurement of cap-dependant endonuclease (CEN) inhibitory activity

1) Preparation of substrate

[0211] 30merRNA(5'-pp-[m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUAAGC UUU GCU CUA-BHQ2-3': manufactured by Japan Bio Services Co., LTD.) in which G at a 5' end is diphosphate-modified, a hydroxy group at 2' position is methoxylation-modified, U sixth from a 5' end is labelled with Cy3, and a 3' end is labelled with BHQ2 was purchased, and a cap structure was added using ScriptCap system manufactured by EPICENTRE (a product was m7G [5']-ppp[5'] [m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUAAGC UUU GCU CUA(-BHQ2)-3'). This was separated and purified by denatured polyacrylamide gel electrophoresis, and used as a substrate.

2) Preparation of enzyme

[0212] RNP was prepared from a virus particle using standard method (Reference Document: VIROLOGY(1976) 73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY). Specifically, A/WSN/33 virus (1 x 10³ PFU/mL, 200 µL) was inoculated in a 10 days old embryonated chicken egg. After incubation at 37°C for 2 days, the allantoic fluid of the chicken egg was recovered. A virus particle was purified by ultracentrifugation using 20% sucrose, solubilized using TritonX-100 and lysolecithin, and an RNP fraction (50-70% glycerol fraction) was collected by ultracentrifugation using a 30-70% glycerol density gradient, and was used as an enzyme solution (containing approximately 1 nM PB1-PB2-PA complex).

3) Enzymatic reaction

[0213] An enzymatic reaction solution (2.5 µL) (composition: 53 mM Tris-hydrochloride (pH 7.8), 1 mM MgCl₂, 1.25 mM dithiothreitol, 80 mM NaCl, 12.5% glycerol, enzyme solution 0.15 µL) was dispensed into a 384-well plate made of polypropylene. Then, 0.5 µL of a test compound solution which had been serially diluted with dimethyl sulfoxide (DMSO) was added to the plate. As a positive control (PC) or a negative control (NC), 0.5 µL of DMSO was added to the plate

respectively. Each plate was mixed well. Then, 2 μ L of a substrate solution (1.4 nM substrate RNA, 0.05% Tween20) was added to initiate a reaction. After room temperature incubation for 60 minutes, 1 μ L of the reaction solution was collected and added to 10 μ L of a Hi-Di formamide solution (containing GeneScan 120 Liz Size Standard as a sizing marker: manufactured by Applied Biosystems (ABI)) in order to stop the reaction. For NC, the reaction was stopped in advance by adding EDTA (4.5 mM) before initiation of the reaction (all concentrations described above are final concentrations).

3) Measurement of inhibition ratio (IC_{50} value)

[0214] The solution for which the reaction was stopped was heated at 85°C for 5 minutes, rapidly cooled on ice for 2 minutes, and analyzed with an ABI PRIZM 3730 genetic analyzer. A peak of the cap-dependent endonuclease product was quantitated by analysis software ABI Genemapper, a CEN reaction inhibition ratio (%) of a test compound was obtained by setting fluorescent intensities of PC and NC to be 0% inhibition and 100% inhibition, respectively, an IC_{50} value was obtained using curve fitting software (XLfit2.0: Model 205 (manufactured by IDBS) etc.). The IC_{50} values of test substances being a parent compound, are shown in Table 39.

Test Example 2: CPE inhibitory effect confirming assay

<Material>

[0215]

- 2% FCS E-MEM (prepared by adding kanamycin and FCS to MEM (Minimum Essential Medium) (Invitrogen))
- 0.5% BSA E-MEM (prepared by adding kanamycin and BSA to MEM (Minimum Essential Medium) (Invitrogen))
- HBSS (Hanks' Balanced Salt Solution)
- MDBK cell
Cells were adjusted to the appropriate cell number ($3 \times 10^5/\text{mL}$) with 2% FCS E-MEM.
- MDCK cell
After washing with HBSS two times, cells were adjusted to the appropriate cell number ($5 \times 10^5/\text{mL}$) with 0.5% BSA E-MEM.
- Trypsin solution
Trypsin from porcine pancreas (SIGMA) was dissolved in PBS(-), and filtrated with a 0.45 μm filter.
- EnVision (PerkinElmer)
- WST-8 Kit (Kishida Chemical Co., Ltd.)
- 10% SDS solution

<Operation procedure>

- Dilution and dispensation of test sample

[0216] As a culture medium, 2% FCS E-MEM was used at the use of MDBK cells, and 0.5% BSA E-MEM was used at the use of MDCK cells. Hereinafter, for diluting virus, cells and a test sample, the same culture medium was used.

[0217] A test sample was diluted with a culture medium to an appropriate concentration in advance, and then 2 to 5-fold serial dilution on a 96 well plate (50 $\mu\text{L}/\text{well}$) was prepared. Two plates, one for measuring anti-Flu activity and the another for measuring cytotoxicity, were prepared. Each assay was performed triplicate for each drug.

[0218] At the use of MDCK cells, Trypsin was added to the cells to be a final concentration of 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ only for measuring anti-Flu activity.

- Dilution and dispensation of influenza virus

[0219] An influenza virus was diluted with a culture medium to an appropriate concentration in advance, and each 50 $\mu\text{L}/\text{well}$ was dispensed on a 96-well plate containing a test substance. Each 50 $\mu\text{L}/\text{well}$ of a culture medium was dispensed on a plate containing a test substance for measuring cytotoxicity.

- Dilution and dispensation of cell

[0220] Each 100 $\mu\text{L}/\text{well}$ of cells which had been adjusted to the appropriate cell number was dispensed on a 96 well plate containing a test sample.

EP 3 290 424 A1

[0221] This was mixed with a plate mixer, and incubated in a CO2 incubator for 3 days for measuring anti-Flu activity and measuring cytotoxicity.

- Dispensation of WST-8

[0222] The cells in the 96-well plate which had been incubated for 3 days was observed visually under a microscope, and appearance of the cells, the presence or absence of a crystal of test substance were checked. The supernatant was removed so that the cells were not absorbed from the plate.

[0223] WST-8 Kit was diluted 10-fold with a culture medium, and each 100 μ L was dispensed into each well. After mixing with a plate mixer, cells were incubated in a CO2 incubator for 1 to 3 hours.

[0224] After incubation, regarding the plate for measuring anti-Flu activity, each 10 μ L/well of a 10% SDS solution was dispensed in order to inactivate a virus.

- Measurement of absorbance

[0225] After the 96-well plate was mixed, absorbance was measured with EnVision at two wavelengths of 450 nm/620 nm.

<Calculation of each measurement item value>

[0226] The value was calculated using Microsoft Excel or a program having the equivalent calculation and processing ability, based on the following calculation equation.

- Calculation of effective inhibition concentration to achieve 50% influenza infected cell death (EC50)
EC50 = 10^Z

$$Z = (50\% - \text{High } \%) / (\text{High } \% - \text{Low } \%) \times \{\log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.})\} + \log(\text{High conc.})$$

[0227] For test substances (compounds of Reference examples) being a parent compound, measurement results of Test Example 1 and Test Example 2 are shown in Table 39.

[Table 40]

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-1	10.90	2.10	III-19	2.37	1.43	III-36	2.37	2.45
III-2	1.93	1.13	III-20	3.24	4.00	III-37	4.24	3.43
III-3	2.22	3.39	III-21	4.06	2.70	III-38	8.26	4.04
III-4	2.81	2.08	III-22	3.46	3.07	III-39	2.75	2.81
III-5	10.80	4.28	III-23	1.48	0.86	III-40	2.99	2.95
III-7	8.09	11.50	III-24	13.30	24.10	III-41	2.10	2.17
III-8	2.81	7.18	III-25	2.96	2.35	III-42	3.93	2.64
III-9	2.17	10.90	III-26	1.63	3.00	III-43	3.90	3.18

(continued)

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM	No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-10	4.05	3.46	III-27	4.19	3.61	III-44	3.81	3.68
III-11	13.10	9.98	III-28	10.70	5.67	III-45	1.63	3.07
III-12	2.18	3.38	III-29	0.87	0.66	III-46	2.91	3.18
III-13	3.94	4.00	III-30	5.68	3.01	III-47	2.25	2.53
III-14	15.00	15.70	III-31	18.50	3.17	III-48	3.49	3.57
III-15	37.30	16.90	III-32	27.60	7.23	III-49	6.79	4.17
III-16	4.33	10.20	III-33	2.08	2.36	III-50	2.55	4.36
III-17	3.89	8.14	III-34	4.69	2.85	III-51	2.22	2.58
III-18	2.37	3.28	III-35	3.86	3.00	III-52	3.62	3.28

[Table 41]

No.	CEN_IC50 nM	CPE_EC50 nM
III-53	2.46	3
III-54	1.27	1.18
III-55	2.13	3.45
III-56	6.64	4.99
III-57	4.27	3.47
III-58	2.65	3.13
III-59	0.57	3.11

[0228] Based on the above results, the parent compounds exhibit high cap-dependent endonuclease (CEN) inhibitory activity and/or high CPE inhibitory effect and thus can be a useful agent for treatment and/or prevention of symptom and/or disease induced by infection with influenza virus.

[0229] Biological test examples for compounds of the present invention were described below.

Test Example 3: CYP inhibition test

[0230] Using commercially available pooled human hepatic microsome, and employing, as markers, 7-ethoxyresorufin O-deethylation (CYP1A2), tolbutamide methyl-hydroxylation (CYP2C9), mephenytoin 4'-hydroxylation (CYP2C19), dextromethorphan O-demethylation (CYP2D6), and terfenadine hydroxylation (CYP3A4) as typical substrate metabolism reactions of human main five CYP enzyme forms (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), an inhibitory degree of each metabolite production amount by a compound of the present invention was assessed.

[0231] The reaction conditions were as follows: substrate, 0.5 $\mu\text{mol/L}$ ethoxyresorufin (CYP1A2), 100 $\mu\text{mol/L}$ tolbutamide (CYP2C9), 50 $\mu\text{mol/L}$ S-mephenytoin/mephenitoin (CYP2C19), 5 $\mu\text{mol/L}$ dextromethorphan (CYP2D6), 1 $\mu\text{mol/L}$ terfenadine (CYP3A4); reaction time, 15 minutes; reaction temperature, 37°C; enzyme, pooled human hepatic microsome

0.2 mg protein/mL; concentration of a compound of the present invention, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ (four points).

[0232] Each five kinds of substrates, human hepatic microsome, or a compound of the present invention in 50 mmol/L Hepes buffer as a reaction solution was added to a 96-well plate at the composition as described above, NADPH, as a cofactor was added to initiate metabolism reactions as markers and, after the incubation at 37°C for 15 minutes, a methanol/acetonitrile = 1/1 (v/v) solution was added to stop the reaction. After the centrifugation at 3000 rpm for 15 minutes, resorufin (CYP1A2 metabolite) in the supernatant was quantified by a fluorescent multilabel counter and tol-tributamide hydroxide (CYP2C9P metabolite), mephenytoin 4' hydroxide (CYP2C19 metabolite), dextromethorphan (CYP2D6 metabolite), and terfenadine alcohol (CYP3A4 metabolite) were quantified by LC/MS/MS.

[0233] Addition of only DMSO being a solvent dissolving a compound of the present invention to a reaction system was adopted as a control (100%), remaining activity (%) was calculated at each concentration of a compound of the present invention added as the solution and IC50 was calculated by reverse presumption by a logistic model using a concentration and an inhibition rate.

(Result)

Compound III-2: five kinds $>20\mu\text{mol/L}$

Test Example 4: BA test

Materials and methods for experiments to evaluate oral absorption

[0234]

(1) Experimental animals: mice or SD rats were used.

(2) Rearing condition: mice or SD rats were allowed free access to solid feed and sterilized tap water.

(3) Setting of dosage and grouping: Oral administration and intravenous administration were performed with the predetermined dosage. Grouping was set as below. (Dosage was changed per compound)

Oral administration 1 to 30 mg/kg (n= 2 to 3)

Intravenous administration 0.5 to 10 mg/kg (n= 2 to 3)

(4) Preparation of administration solutions: Oral administration was performed as solution or suspension. Intravenous administration was performed after solubilization.

(5) Routes of administration: Oral administration was performed mandatory into the stomach by oral sonde. Intravenous administration was performed from caudal vein by syringes with needle.

(6) Evaluation items: Blood was collected serially and concentration of a compound of the present invention in plasma was measured by LC/MS/MS.

(7) Statistical analysis: About transition of concentration of a compound of the present invention in plasma, the area under the plasma concentration versus time curve (AUC) was calculated by non-linear least-squares method program, WinNonlin (a registered trademark), and bioavailability (BA) of a compound of the present invention was calculated from AUCs of the oral administration group and the intravenous administration group.

(Result)

Compound II-6: 14.9%

Compound III-2: 4.2%

[0235] Based on the above results, the prodrug had improved bioavailability other than the parent compound.

[0236] Therefore, the compound of the present invention has excellent oral absorbability and can be a useful agent for treatment and/or prevention of symptom and/or disease induced by infection with influenza virus.

Test Example 5: Metabolism Stability Test

[0237] Using commercially available pooled human hepatic microsomes, a compound of the present invention was reacted for a constant time, and a remaining rate was calculated by comparing a reacted sample and an unreacted sample, thereby, a degree of metabolism in liver was assessed.

[0238] A reaction was performed (oxidative reaction) at 37 °C for 0 minute or 30 minutes in the presence of 1 mmol/L NADPH in 0.2 mL of a buffer (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4, 150 mmol/L potassium chloride, 10 mmol/L magnesium chloride) containing 0.5 mg protein/mL of human liver microsomes. After the reaction, 50 μL of the reaction solution was

added to 100 μ L of a methanol/acetonitrile = 1/1 (v/v), mixed and centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes. The compound of the present invention in the supernatant was quantified by LC/MS/MS or Solid Phase Extraction (SPE)/MS, and a remaining amount of the compound of the present invention after the reaction was calculated, letting a compound amount at 0 minute reaction time to be 100%. Hydrolysis reaction was performed in the absence of NADPH and glucuronidation reaction was in the presence of 5 mM UDP-glucuronic acid in place of NADPH, followed by similar operations. (Result) % inhibition was shown at 2 μ mol/L of test compound.

Compound III-2: 90.1%

Test Example 6: CYP3A4 fluorescent MBI test

[0239] The CYP3A4 fluorescent MBI test is a test of investigating enhancement of CYP3A4 inhibition of a compound of the present invention by a metabolism reaction, and the test was performed using, as CYP3A4 enzyme expressed in *Escherichia coli* and employing, as an index, a reaction in which 7-benzoyloxytrifluoromethylcoumarin (7-BFC) is debenzylated by the CYP3A4 enzyme to produce a metabolite, 7-hydroxytrifluoromethylcoumarin (HFC) emitting fluorescent light.

[0240] The reaction conditions were as follows: substrate, 5.6 μ mol/L 7-BFC; pre-reaction time, 0 or 30 minutes; reaction time, 15 minutes; reaction temperature, 25°C (room temperature); CYP3A4 content (expressed in *Escherichia coli*), at pre-reaction 62.5 pmol/mL, at reaction 6.25 pmol/mL (at 10-fold dilution); test drug concentration of a compound of the present invention, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μ mol/L (six points).

[0241] An enzyme in a K-Pi buffer (pH 7.4) and a solution of a compound of the present invention as a pre-reaction solution were added to a 96-well plate at the above composition of the pre-reaction, a part of it was transferred to another 96-well plate so that it was 1/10 diluted with a substrate and a K-Pi buffer, NADPH as a cofactor was added to initiate a reaction as an index (without preincubation) and, after a predetermined time of a reaction, acetonitrile/0.5 mol/L Tris (trishydroxymethane) = 4/1 (V/V) was added to stop the reaction. In addition, NADPH was added to a remaining preincubation solution to initiate a preincubation (with preincubation) and, after a predetermined time of a preincubation, a part was transferred to another plate so that it was 1/10 diluted with a substrate and a K-Pi buffer to initiate a reaction as an index. After a predetermined time of a reaction, acetonitrile/0.5 mol/L Tris (trishydroxymethane) = 4/1 (V/V) was added to stop the reaction. For the plate on which each index reaction had been performed, a fluorescent value of 7-HFC which is a metabolite was measured with a fluorescent plate reader. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm).

[0242] Addition of only DMSO which is a solvent dissolving a compound of the present invention to a reaction system was adopted as a control (100 %), remaining activity (%) was calculated at each concentration of a compound of the present invention added as the solution, and IC₅₀ was calculated by reverse-presumption by a logistic model using a concentration and an inhibition rate. When a difference between IC₅₀ values is 5 μ mol/L or more, this was defined as (+) and, when the difference is 3 μ mol/L or less, this was defined as (-).

(Result)

Compound III-2: (-)

Test Example 7: Fluctuation Ames Test

[0243] Mutagenicity of compounds of the present invention was evaluated.

[0244] 20 μ L of freezing-stored rat typhoid bacillus (*Salmonella typhimurium* TA98 strain, TA100 strain) was inoculated on 10 mL of a liquid nutrient medium (2.5% Oxoid nutrient broth No.2), and this was cultured before shaking at 37°C for 10 hours. 9 mL of a bacterial solution of the TA98 strain was centrifuged (2000 $\times$ g, 10 minutes) to remove a culturing solution. The bacteria was suspended in 9 mL of a Micro F buffer (K₂HPO₄: 3.5 g/L, KH₂PO₄: 1 g/L, (NH₄)₂SO₄: 1 g/L, trisodium citrate dehydrate: 0.25 g/L, MgSO₄ $\cdot$ 7H₂O: 0.1 g/L), the suspension was added to 110 mL of an Exposure medium (Micro F buffer containing Biotin: 8 μ g/mL, histidine: 0.2 μ g/mL, glucose: 8 mg/mL). The TA100 strain was added to 120 mL of the Exposure medium relative to 3.16 mL of the bacterial solution to prepare a test bacterial solution. Each 12 μ L of DMSO solution of a compound of the present invention (several stage dilution from maximum dose 50 mg/mL at 2 to 3 fold ratio), DMSO as a negative control, and 50 μ g/mL of 4-nitroquinoline-1-oxide DMSO solution for the TA98 strain, 0.25 μ g/mL of 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide DMSO solution for the TA100 strain under the non-metabolism activating condition, 40 μ g/mL of 2-aminoanthracene DMSO solution for the TA98 strain, 20 μ g/mL of 2-aminoanthracene DMSO solution for the TA100 strain under the metabolism activating condition as a positive control, and 588 μ L of the test bacterial solution (a mixed solution of 498 μ L of the test bacterial solution and 90 μ L of S9 mix under the metabolism activating condition) were mixed, and this was shaking-cultured at 37°C for 90 minutes. 460 μ L of the bacterial solution exposed to a compound of the present invention was mixed with 2300 μ L of an Indicator medium

(Micro F buffer containing biotin: 8 µg/mL, histidine: 0.2 µg/mL, glucose: 8 mg/mL, Bromo Cresol Purple: 37.5 µg/mL), each 50 µL was dispensed into microplate 48 wells/dose, and this was subjected to stationary culturing at 37°C for 3 days. Since a well containing a bacterium which has obtained the proliferation ability by mutation of an amino acid (histidine) synthesizing enzyme gene turns from purple to yellow due to a pH change, the bacterium proliferation well which has turned to yellow in 48 wells per dose is counted, and was assessed by comparing with a negative control group. (-) means that mutagenicity is negative and (+) is positive.

(Result)

Compound III-2: (-)

Test Example 8: hERG Test

[0245] For the purpose of assessing risk of an electrocardiogram QT interval prolongation of the compound of the present invention, effects of the compound of the present invention on delayed rectifier K⁺ current (I_{Kr}), which plays an important role in the ventricular repolarization process, was studied using HEK293 cells expressing human ether-a-go-go related gene (hERG) channel.

[0246] After a cell was retained at a membrane potential of -80 mV by whole cell patch clamp method using an automated patch clamp system (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), I_{Kr} induced by depolarization pulse stimulation at +40 mV for 2 seconds and, further, repolarization pulse stimulation at -50 mV for 2 seconds, was recorded. After the generated current was stabilized, extracellular solution (NaCl: 135 mmol/L, KCl: 5.4 mmol/L, NaH₂PO₄: 0.3 mmol/L, CaCl₂ · 2H₂O: 1.8 mmol/L, MgCl₂ · 6H₂O: 1 mmol/L, glucose: 10 mmol/L, HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid): 10 mmol/L, pH=7.4), in which the compound of the present invention had been dissolved at an objective concentration, was applied to the cell at room temperature for 10 minutes. From the recording I_{Kr} , an absolute value of the tail peak current was measured based on the current value at the resting membrane potential using analysis software (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Further, the % inhibition relative to the tail peak current before application of the compound of the present invention was calculated, and compared with the vehicle-applied group (0.1% dimethyl sulfoxide solution) to assess influence of the compound of the present invention on I_{Kr} .

(Result) % inhibition was shown at 0.3 to 10 µM of test compound.

Compound III-2: 7.9%

Test Example 9: Solubility test

[0247] The solubility of the compound of the present invention was determined under 1% DMSO addition conditions. A 10 mmol/L solution of the compound was prepared with DMSO, and 2 µL of the solution of the compound of the present invention was added, respectively, to 198 µL of JP-1 solution (water were added to 2.0 g of sodium chloride and 7.0 mL of hydrochloric acid to reach 1000 mL) and JP-2 solution (1 volume of water were added to 1 volume of the solution which 3.40 g of potassium dihydrogen phosphate and 3.55 g of anhydrous disodium hydrogen phosphate to reach 1000 mL). The mixture was shaken for 1 hour at a room temperature, and the mixture was filtered. The filtrate was tenfold diluted with methanol/water = 1/1(v/v), and the compound concentration in the filtrate was measured with LC/MS or SPE/MS by the absolute calibration method.

(Result)

Compound III-2: 42.2 µmol/L

Test Example 10: Powder solubility test

[0248] Appropriate amounts of the compound of the present invention was put into vials and 200 µL of JP-1st Fluid (water was added to 2.0g of sodium chloride in 7.0mL of hydrochloride acid to reach 1000 mL), JP-2nd Fluid (water was added to 500 mL of phosphate buffer solution with a pH of 6.8) and 20mmol/L sodium taurocholate (TCA) / JP-2nd Fluid (JP-2nd Fluid was added to 1.08g of TCA in JP-2nd Fluid to reach 100mL) was added to each vial. When the compound was completely dissolved, appropriate amount of compound was added. After shaken for 1 hour at 37°C, the mixture was filtered and 100 µL of methanol was added to 100 µL of each filtrate (double dilution). Dilution magnification was changed if necessary. After it was confirmed whether there were air bubbles and precipitates in the vials, the vials were shaken with tight stopper. The compound concentration was determined with HPLC by the absolute calibration method.

(Result)

Compound III-2: JP-1 solution; 7.1 µg/mL, JP-2 solution; 4.4 µg/mL, 20 mmol/L TCA/JP-2 solution; 16.1 µg/mL

5 Test Example 11: Ames test

[0249] Ames test was performed by using Salmonellas (*Salmonella typhimurium*) TA 98, TA100, TA1535 and TA1537 and *Escherichia coli* WP2uvrA as test strains with or without metabolic activation in the pre-incubation method to check the presence or absence of gene mutagenicity of compounds of the present invention.

10

(Result)

Compound III-2: (-)

15 Test Example 12: Light hemolysis test

[0250] The compound of the present invention was dissolved at target concentrations and was mixed with a 2.5 v/v% suspension of red blood cells prepared from a defibrinated blood of sheep on a microplate at concentrations of 0.0008 to 0.1 w/v%. The mixtures were exposed to 10 J/cm² of UV-irradiation within a range of wavelength 290 to 400 nm, UVA and UVB using ultra violet fluorescent lamps, GL20SE and FL20S-BLB lamps manufactured by Sankyo Denki Co., Ltd. and Panasonic Corporation, respectively. After the completion of the irradiation, the mixtures were centrifuged, and a supernatant of the mixture was collected and was located on a microplate. The phototoxicity was assessed by measuring an absorbance at wavelength of 540 nm and 630 nm in the supernatant. The absorbance data at wavelength of 540 nm and 630 nm were used as indicators of biomembrane damage (photohemolysis %) and hyperoxidation of lipid membrane (methemoglobin formation), respectively. The criteria of phototoxicity was as follows; It was judged to be non-phototoxic (-) when the photohemolysis % < 10 and the maximal change in the absorbance at 630 nm (ΔOD) < 0.05 were observed. It was judged to be non-phototoxic (+) when the photohemolysis was more than 10% and the maximal change in the absorbance at 630 nm (ΔOD) was more than 0.05.

30 (Result)

Compound III-2: (-)

[0251] Figures 1 and 2 show a result of measuring the plasma concentration of Compound III-2 and Compound II-6 after oral administration of prodrug Compound II-6, the parent compound of which is Compound III-2, to rat under non-fasting conditions.

[0252] In addition, the concentration of Compound II-6 in all plasma samples was a determination limit or less. Therefore, prodrug Compound II-6, the parent compound of which is Compound III-2 is found to have changed promptly to Compound III-2 in vivo after administration (see Figure 2).

[0253] Based on the above test results, it was revealed that the compound converted into a prodrug was absorbed into the body after oral administration, and rapidly converted into a parent compound in the blood. Therefore, the compound of the present invention can be a useful agent for treatment and/or prevention of symptom and/or disease induced by infection with influenza virus.

45 Test Example 13: Intravenous Administration Test

[0254] Examined experimental materials and method of intravenous administration test

(1) Animals used: SD rats were used.

(2) Rearing conditions: Pellets and sterilized tap water were fed to SD rats ad libitum.

(3) Dosage and grouping: A predetermined dosage was intravenously administered. Groups were set as follows. (Dosage varied for each compound)

Intravenous administration 0.5-1 mg/kg (n = 2-3)

(4) Preparation of administration solution: Intravenous administration was performed after solubilization.

(5) Administration method: Intravenous administration was performed with a needle-equipped syringe on the caudal vein.

(6) End point: Blood was collected over time, and the plasma concentration of the compound of the present invention was measured using LC/MS/MS.

(7) Statistical analysis: As for the transition of the plasma concentration of the compound of the present invention, the total body clearance (CL_{tot}) and the elimination half-life (t_{1/2}, z) were calculated using nonlinear least-squares program WinNonlin (R).

5 (Results)

Compound No. III-2:

10 CL_{tot}: 16.4 mL/min/kg

t_{1/2}, z: 3.4 hours

[0255] From the above results, it was found that Compound III-2 is a compound having a low total body clearance and a long half-life.

15 [0256] Therefore, the compound of the present invention has excellent persistence and can be a useful agent for treatment and/or prevention of symptom and/or disease induced by infection with influenza virus.

Formulation Example

20 [0257] The following Formulation Examples are only exemplified and not intended to limit the scope of the invention.

Formulation Example 1: Tablets

25 [0258] The compounds of the present invention, lactose and calcium stearate are mixed. The mixture is crushed, granulated and dried to give a suitable size of granules. Next, calcium stearate is added to the granules, and the mixture is compressed and molded to give tablets.

Formulation Example 2: Capsules

30 [0259] The compounds of the present invention, lactose and calcium stearate are mixed uniformly to obtain powder medicines in the form of powders or fine granules. The powder medicines are filled into capsule containers to give capsules.

Formulation Example 3: Granules

35 [0260] The compounds of the present invention, lactose and calcium stearate are mixed uniformly and the mixture is compressed and molded. Then, it is crushed, granulated and sieved to give suitable sizes of granules.

Formulation Example 4: Orally disintegrated tablets

40 [0261] The compounds of the present invention and crystalline cellulose are mixed, granulated and tablets are made to give orally disintegrated tablets.

Formulation Example 5: Dry syrups

45 [0262] The compounds of the present invention and lactose are mixed, crushed, granulated and sieved to give suitable sizes of dry syrups.

Formulation Example 6: Injections

50 [0263] The compounds of the present invention and phosphate buffer are mixed to give injection.

Formulation Example 7: Infusions

55 [0264] The compounds of the present invention and phosphate buffer are mixed to give injection.

Formulation Example 8: Inhalations

[0265] The compound of the present invention and lactose are mixed and crushed finely to give inhalations.

Formulation Example 9: Ointments

[0266] The compounds of the present invention and petrolatum are mixed to give ointments.

Formulation Example 10: Patches

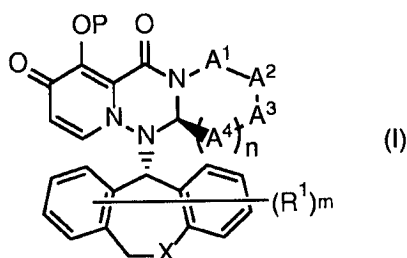
[0267] The compounds of the present invention and base such as adhesive plaster or the like are mixed to give patches.

[Industrial Applicability]

[0268] The compound of the present invention has cap-dependent endonuclease (CEN) inhibitory activity after absorption into the body. The compound of the present invention can be a useful agent for treatment and/or prevention of symptom and/or disease induced by infection with influenza virus.

Claims

1. A compound represented by formula (I):



, or its pharmaceutically acceptable salt: wherein

P is hydrogen or a group PR to form a prodrug;

A¹ is CR^{1A}R^{1B}, S or O;

A² is CR^{2A}R^{2B}, S or O;

A³ is CR^{3A}R^{3B}, S or O;

A⁴ is each independently CR^{4A}R^{4B}, S or O;

the number of hetero atoms among atoms constituting the ring which consists of A¹, A², A³, A⁴, nitrogen atom adjacent to A¹ and carbon atom adjacent to A⁴, is 1 or 2;

R^{1A} and R^{1B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{2A} and R^{2B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{3A} and R^{3B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{4A} and R^{4B} are each independently hydrogen, halogen, alkyl, haloalkyl, alkyloxy or phenyl;

R^{3A} and R^{3B} may be taken together with an adjacent carbon atom to form non-aromatic carbocycle or non-aromatic heterocycle;

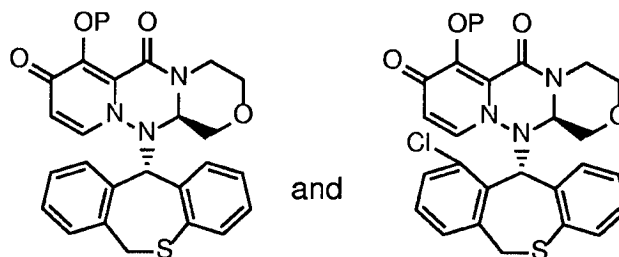
X is CH₂, S or O;

R¹ is each independently halogen, hydroxy, alkyl, haloalkyl or alkyloxy;

m is any integer of 0 to 2; and

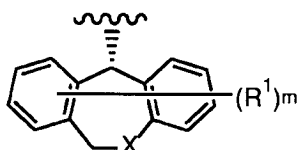
n is any integer of 1 to 2,

provided that the following compounds are excluded:

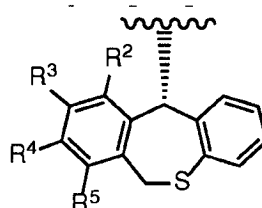


wherein each definition has the same meaning as described above.

2. The compound according to Claim 1, wherein the group represented by formula:

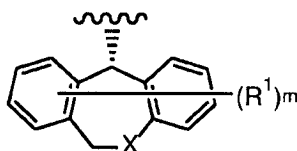


wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, is a group represented by formula:

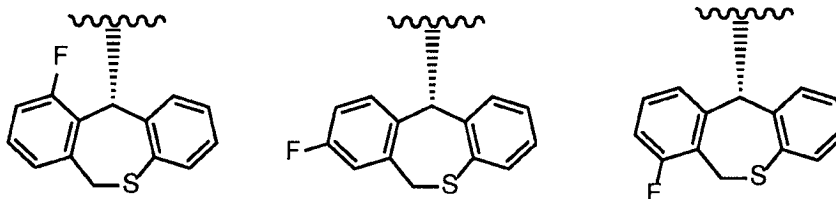


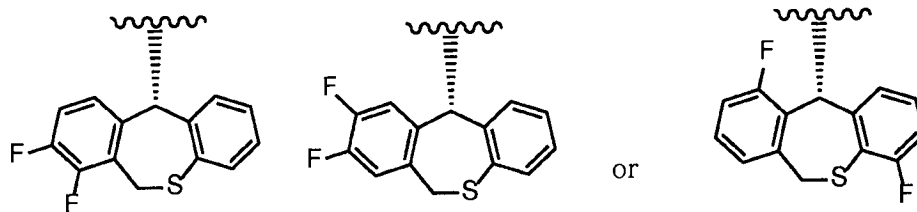
wherein R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently hydrogen atom or fluorine atom; the number of fluorine atom of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is 1 or 2, or its pharmaceutically acceptable salt.

3. The compound according to Claim 1, wherein the group represented by formula:



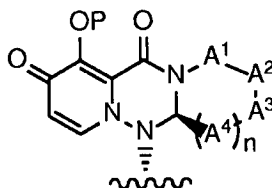
wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, is a group represented by formula:



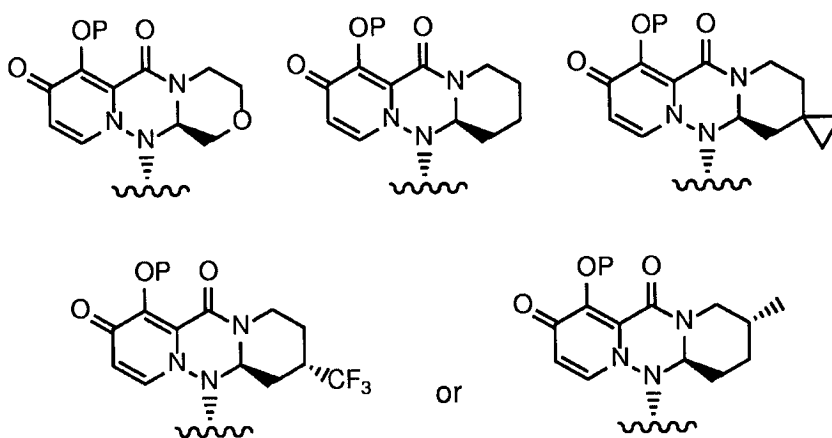


, or its pharmaceutically acceptable salt.

4. The compound according to any one of Claims 1 to 3, wherein the group represented by formula:

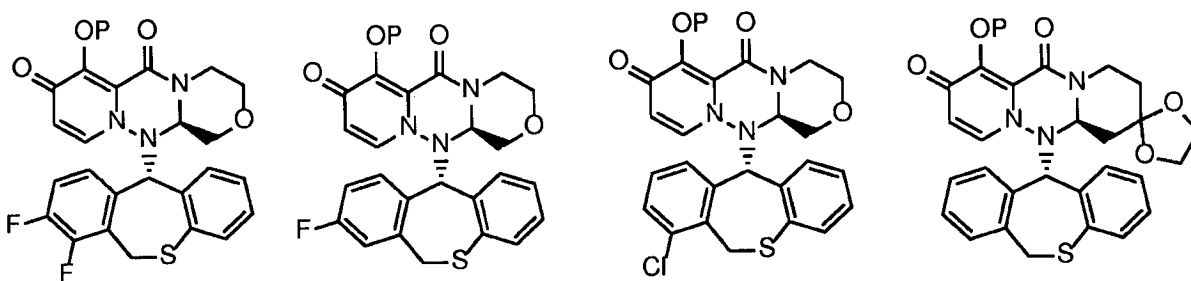


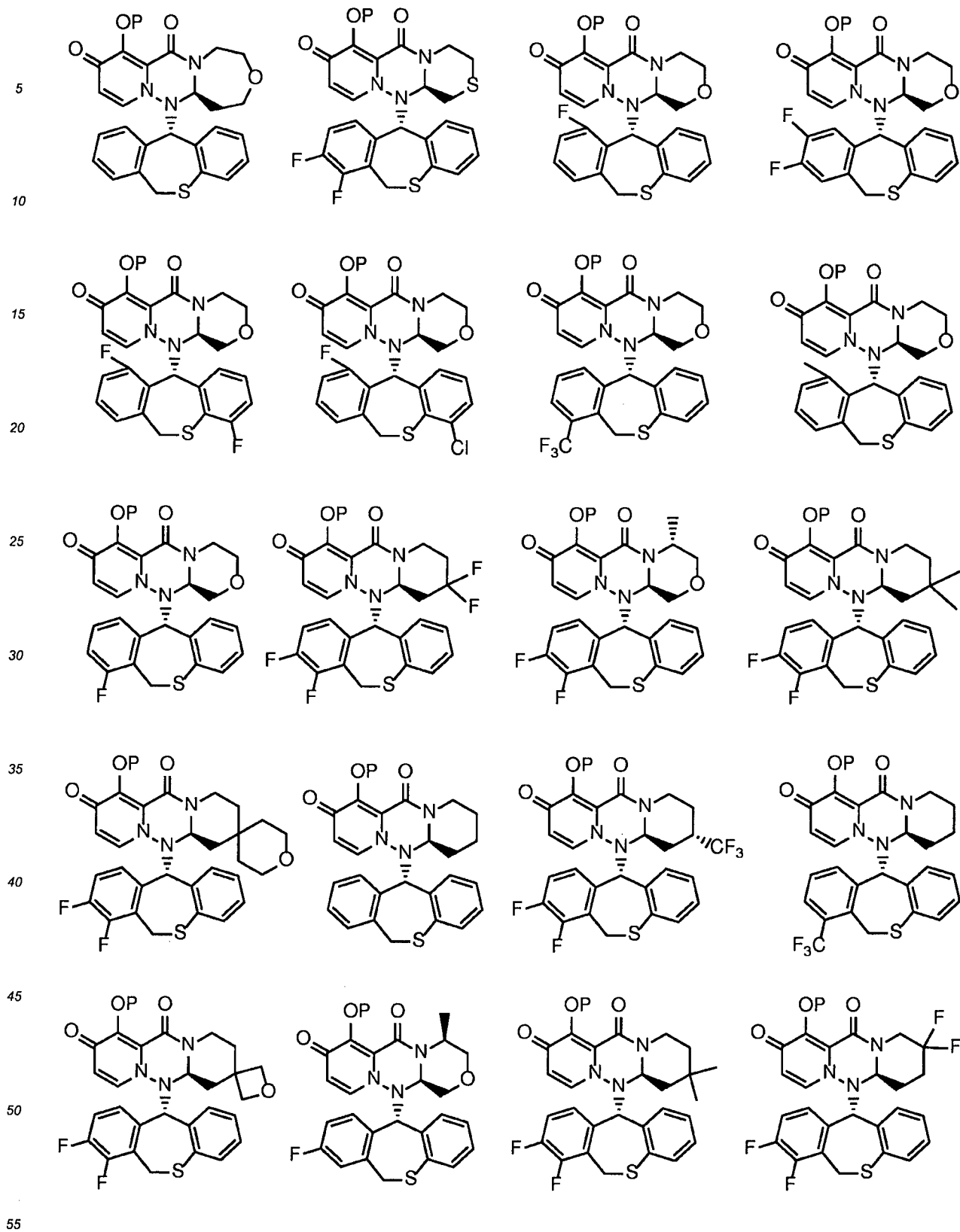
wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, is represented by formula:

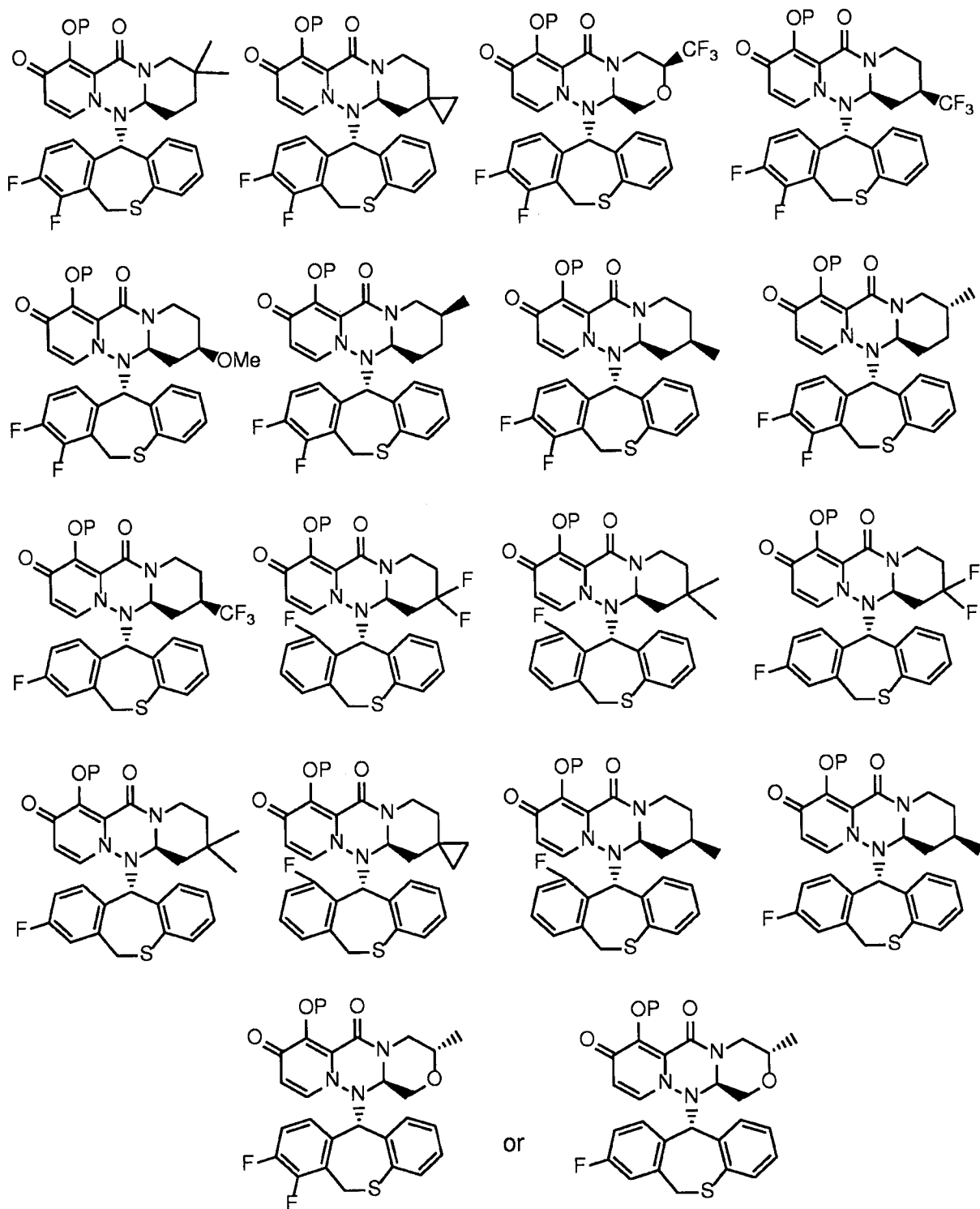


wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

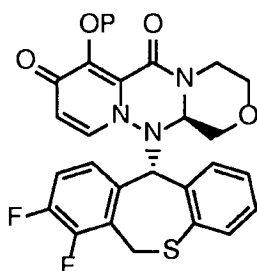
5. The compound according to Claim 1, represented by the following formula:





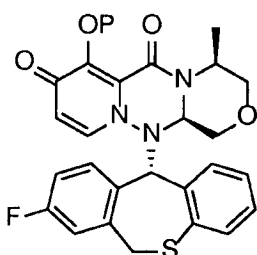


6. The compound according to Claim 1, represented by the following formula:



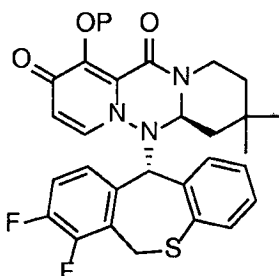
wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

7. The compound according to Claim 1, represented by the following formula:



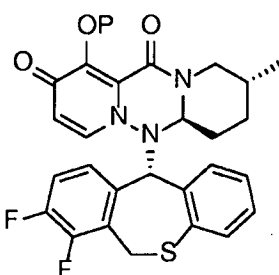
wherein each definition has the same meaning as described in claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

8. The compound according to Claim 1, represented by the following formula:



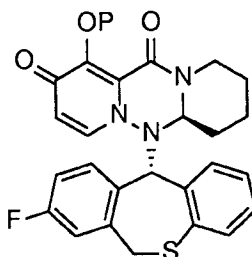
wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

9. The compound according to Claim 1, represented by the following formula:



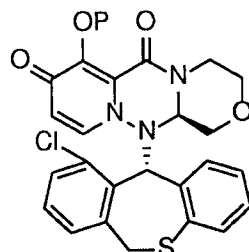
wherein each definition has the same meaning as described in claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

10. The compound according to Claim 1, represented by the following formula:



wherein each definition has the same meaning as described in Claim 1, or its pharmaceutically acceptable salt.

11. The compound represented by the following formula:



wherein P is hydrogen or a group PR to form a prodrug, or its pharmaceutically acceptable salt.

12. The compound according to any one of Claims 1 to 11, or its pharmaceutically acceptable salt, wherein PR is a group selected from the following formula a) to ac):

- a) $-C(=O)-PR^0$,
- b) $-C(=O)-PR^1$,
- c) $-C(=O)-L-PR^1$,
- d) $-C(=O)-L-O-PR^1$,
- e) $-C(=O)-L-O-L-O-PR^1$,
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-PR^1$,
- g) $-C(=O)-O-PR^2$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-PR^2$,
- j) $-C(PR^3)_2-O-PR^4$,
- k) $-C(PR^3)_2-O-L-O-PR^4$,
- l) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$,
- m) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$,
- n) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-PR^4$,
- o) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$,
- p) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(PR^4)_2$,
- q) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-PR^4$,
- r) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(PR^4)_2$,
- s) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-PR^4$,
- t) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-PR^4$,
- u) $-C(PR^3)_2-O-P(=O)(-PR^5)_2$,
- v) $-C(PR^3)_2-PR^6$, (except for a benzyl group)
- w) $-C(=N^+(PR^7)_2)(-N(PR^7)_2)$,
- x) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$,
- y) $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$,
- z) $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$,
- aa) $-S(=O)_2-PR^{10}$,
- ab) $-PR^{11}$, and
- ac) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-O-PR^2$,

wherein L is straight or branched alkylene, or straight or branched alkenylene;

K is hydrogen, or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR⁰ is alkyl optionally substituted by substituent group A, or alkenyl optionally substituted by substituent group A;

PR¹ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, or alkylsulfanyl optionally substituted by substituent group A;

PR² is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A or trialkylsilyl;

PR³ is each independently hydrogen or alkyl;

PR⁴ is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A, or trialkylsilyl;

PR⁵ is each independently hydroxy or OBn;

PR⁶ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR⁷ is each independently alkyl optionally substituted by substituent group A; PR⁸ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A;

PR⁹ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclylamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclylamino optionally substituted by substituent group A;

PR⁸ and PR⁹ may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A;

PR¹⁰ is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A or heterocyclylalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR¹¹ is alkyl optionally substituted by substituent group A, alkenyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

Substituent group A; oxo, alkyl, hydroxyalkyl, amino, alkylamino, carbocyclyl group, heterocyclyl group, carbocyclylalkyl, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, carboxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonylaminoalkyl, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkyloxycarbonyloxy, alkylaminocarbonyloxy, alkylaminoalkyl, alkyloxy, cyano, nitro, azido, alkylsulfonyl, trialkylsilyl and phospho.

13. The compound according to Claim 12, or its pharmaceutically acceptable salt, wherein PR is a group selected from the following formula:

- a) -C(=O)-PR⁰,
 b) -C(=O)-PR¹,
 g) -C(=O)-O-PR²,
 h) -C(=O)-N(-K)(PR²),
 i) -C(=O)-O-L-O-PR²,
 1) -C(PR³)₂-O-C(=O)-PR⁴,
 m) -C(PR³)₂-O-C(=O)-O-PR⁴,
 o) -C(PR³)₂-O-C(=O)-O-L-O-PR⁴,
 v) -C(PR³)₂-PR⁶, (except for a benzyl group)
 x) -C(PR³)₂-C(PR³)₂-C(=O)-O-PR²,
 y) -C(PR³)₂-N(-K)-C(=O)-O-PR², and
 z) -P(=O)(-PR⁸)(-PR⁹),

wherein L is straight or branched lower alkylene;

K is hydrogen or alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR⁰ is alkyl optionally substituted by substituent group A;

PR¹ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR² is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent

group A, heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A, carbocyclalkyl optionally substituted by substituent group A, or heterocyclalkyl optionally substituted by substituent group A;

PR³ is each independently hydrogen or alkyl;

PR⁴ is alkyl optionally substituted by substituent group A, carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

PR⁶ is carbocyclyl group optionally substituted by substituent group A, or heterocyclyl group optionally substituted by substituent group A;

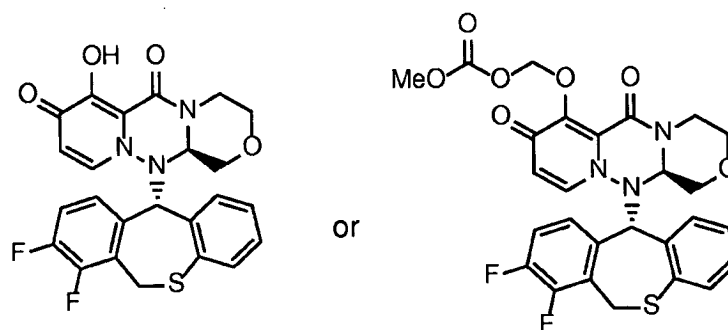
PR⁸ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A;

PR⁹ is alkyloxy optionally substituted by substituent group A, alkylamino optionally substituted by substituent group A, carbocycliloxy optionally substituted by substituent group A, heterocycliloxy optionally substituted by substituent group A, carbocyclylamino optionally substituted by substituent group A or heterocyclylamino optionally substituted by substituent group A; and

PR⁸ and PR⁹ may be taken together with an adjacent phosphorus atom to form heterocycle optionally substituted by substituent group A,

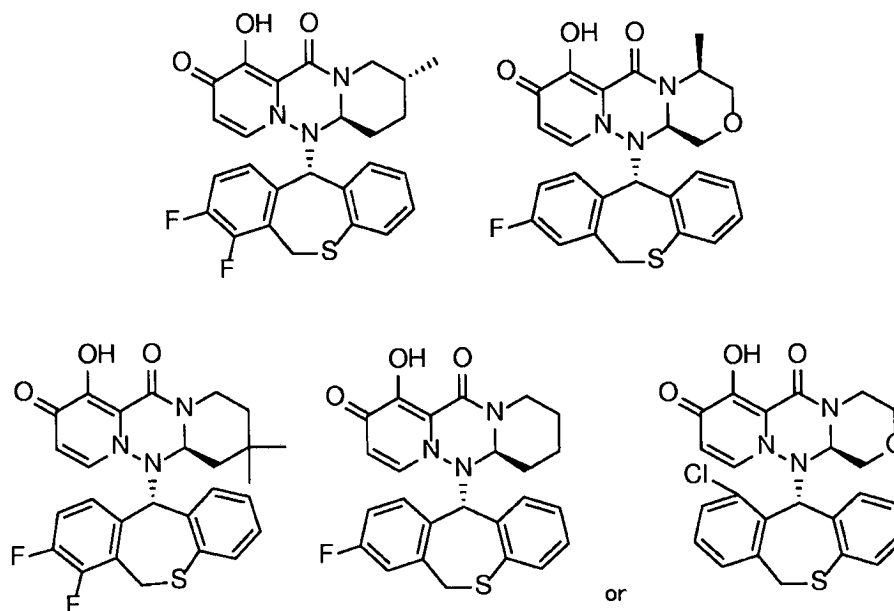
Substituent group A; oxo, alkyl, alkylamino, carbocyclyl group, heterocyclyl group, alkylcarbonyl, halogen, hydroxy, alkylcarbonylamino, alkylcarbonyloxy, alkyloxycarbonyl, alkyloxycarbonylalkyl, alkylaminocarbonyloxy, alkyloxy, nitro, azido, alkylsulfonyl and trialkylsilyl.

14. A compound represented by the following formula:



, or its pharmaceutically acceptable salt.

15. A compound represented by the following formula:



, or its pharmaceutically acceptable salt.

16. A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of Claims 1 to 15, or its pharmaceutically acceptable salt.

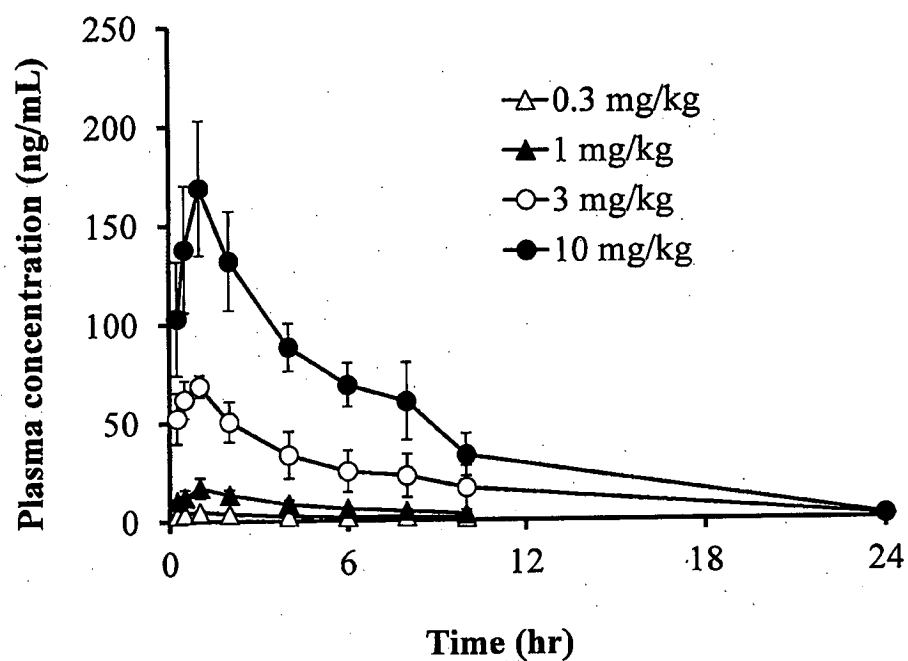
17. The pharmaceutical composition according to Claim 16, which exhibits anti influenza activity.

18. The pharmaceutical composition according to Claim 16, which exhibits cap-dependent endonuclease inhibitory activity.

19. A method for treating and/or preventing disease caused by a virus having cap-dependent endonuclease **characterized in** administering the compound of any one of Claims 1 to 15, or its pharmaceutically acceptable salt.

20. A compound according to any one of Claims 1 to 15 or its pharmaceutically acceptable salt, for treating or preventing disease caused by a virus having cap-dependent endonuclease.

[Figure 1]



[Figure 2]

Time (hr)	Plasma concentration (ng/mL)			
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
0.25	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0.5	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ : below the lower limit of quantification (< 0.500 ng/mL)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/063139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D471/14, A61K31/53, A61K31/5383, A61K31/542, A61K31/553, A61K31/675, A61P31/12, A61P31/16, A61P43/00, C07D471/20, C07D491/22, C07D498/14, C07D513/14, C07F9/6561

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	WO 2012/039414 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 29 March 2012 (29.03.2012), entire text; particularly, claims; referential examples 682, 684, 714, 715 & US 2013/0197219 A1 claims; Reference examples 682, 684, 714, 715 & EP 2620436 A1 & CN 103228653 A & KR 10-2014-0032934 A	1-20/1-20
X/Y	WO 2010/147068 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 23 December 2010 (23.12.2010), entire text; particularly, claims; examples 166 to 169, 171 to 180 & US 2012/0184734 A1 claims; examples 166 to 169, 171 to 180 & EP 2444400 A1 & CN 102803260 A & KR 10-2011-0132462 A	1-20/1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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
16 May 2016 (16.05.16)Date of mailing of the international search report
24 May 2016 (24.05.16)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/063139

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/129095 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 20 October 2011 (20.10.2011), claims; paragraphs [0101] to [0112] & US 2013/0096109 A1	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/063139

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D471/14(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61K31/542(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61K31/675(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D471/20(2006.01)i, C07D491/22(2006.01)i, C07D498/14(2006.01)i,
C07D513/14(2006.01)i, C07F9/6561(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- GB 2280435 A [0006]
- US 5475109 A [0006]
- US 20130090300 A [0006]
- WO 2013057251 A [0006]
- WO 2013174930 A [0006]
- WO 2014023691 A [0006]
- WO 2014043252 A [0006]
- WO 2014074926 A [0006]
- WO 2014108406 A [0006]
- WO 2014108407 A [0006]
- WO 2014108408 A [0006]
- WO 2015038655 A [0006]
- WO 2005016927 A [0006]
- WO 2006066414 A [0006]
- WO 2007049675 A [0006]
- WO 2010147068 A [0006]
- WO 2012039414 A [0006]

Non-patent literature cited in the description

- *Tetrahedron Lett*, 1995, vol. 36 (12), 2005 [0007]
- *Tetrahedron Lett*, 1995, vol. 36 (12), 2009 [0007]
- *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1994, 2827-2837 [0007]
- *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1996, 1304-1307 [0007]
- *Prog. Med.*, 1985, vol. 5, 2157-2161 [0024]
- *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences. Labeled Compound*. 1987, vol. 1 [0099]
- **THEODORA W GREEN**. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons [0117] [0121] [0128]
- *Protective Groups in Organic Synthesis*. **THEODORA W GREEN**. *Prog. Med.* John Wiley & Sons, 1985, vol. 5, 2157-2161 [0123]
- **OLGA M. ROCHOVANSKY**. *VIROLOGY*, 1976, vol. 73, 327-338 [0212]

摘要

本發明提供具有抗病毒作用的以下化合物。A1 為 CR₁AR₁B、S 或 O；A2 為 CR₂AR₂B、S 或 O；A3 為 CR₃AR₃B、S 或 O；A4 為 CR₄AR₄B、S 或 O；其中，由 A1、A2、A3、A4、與 A1 鄰接的氮原子、及與 A4 鄰接的碳原子構成的環的成環原子的雜原子的個數為 1 個或 2 個；R₁A 及 R₁B 各自獨立地為氫、鹵素、或烷基等；R₂A 及 R₂B 各自獨立地為氫、鹵素、或烷基等；R₃A 及 R₃B 各自獨立地為氫、鹵素、或烷基等；R₄A 及 R₄B 各自獨立地為氫、鹵素、或烷基等；R₃A 及 R₃B 可一起形成非芳香族碳環或非芳香族雜環；X 為 CH₂、S 或 O；R₁ 各自獨立地為鹵素或羥基等；m 為 0~2 的整數；n 為 1~2 的整數)。