

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7311514号
(P7311514)

(45)発行日 令和5年7月19日(2023.7.19)

(24)登録日 令和5年7月10日(2023.7.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H	21/02 (2006.01)	C 0 7 H	21/02	C S P
A 6 1 K	31/7084(2006.01)	A 6 1 K	31/7084	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	

請求項の数 15 (全188頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-533876(P2020-533876)
 (86)(22)出願日 平成30年8月30日(2018.8.30)
 (65)公表番号 特表2020-532585(P2020-532585 A)
 (43)公表日 令和2年11月12日(2020.11.12)
 (86)国際出願番号 PCT/IB2018/056658
 (87)国際公開番号 WO2019/043634
 (87)国際公開日 平成31年3月7日(2019.3.7)
 審査請求日 令和3年8月30日(2021.8.30)
 (31)優先権主張番号 62/552,148
 (32)優先日 平成29年8月30日(2017.8.30)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/660,565
 (32)優先日 平成30年4月20日(2018.4.20)

最終頁に続く

(73)特許権者 520069888
 ベイジン シュエンイー ファーマサイエ
 ンシズ カンパニー, リミテッド
 中華人民共和国, ベイジン 1 0 1 1 1
 3, トンチョウ ディストリクト, コワ
 ンユワン ウェスト ストリート, ナンバ
 - 1 3, ビルディング ビー 2
 (74)代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74)代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74)代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74)代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

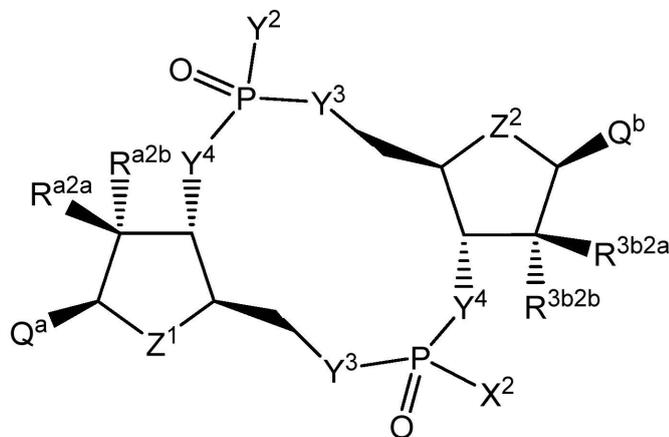
(54)【発明の名称】 インターフェロン遺伝子刺激因子調節薬としての環状ジヌクレオチド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II-A)の化合物:

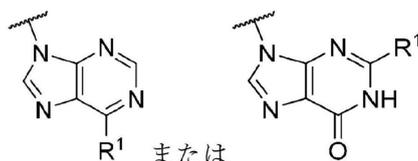
【化1】



(II-A);

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物
 [式中、Q^a及びQ^bがそれぞれ独立して、

【化 2】



から選択され；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは $-N(R^{cl})_2$ であり；

R^{cl} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル -、3～6員ヘテロシクリル、(3～6員ヘテロシクリル) - C_{1-6} アルキル -、5～6員アリール、(5～6員アリール) - C_{1-6} アルキル -、5～6員ヘテロアリール、または(5～6員ヘテロアリール) - C_{1-6} アルキル - であり；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{3b2b} 、及び R^{3b2a} は、それぞれ独立して、H、FまたはOHであり、ただし、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{3b2b} および R^{3b2a} の少なくとも1つがFであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OHまたは BH_3^- であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つは BH_3^- であり；

Y^3 及び Y^4 はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSである]。

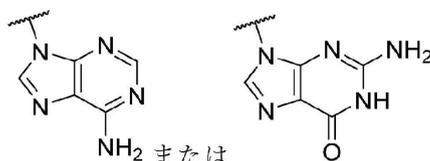
【請求項 2】

Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q^a 及び Q^b がそれぞれ

【化 3】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (I I - C)、(I I - D) または (I I - F) の構造：

10

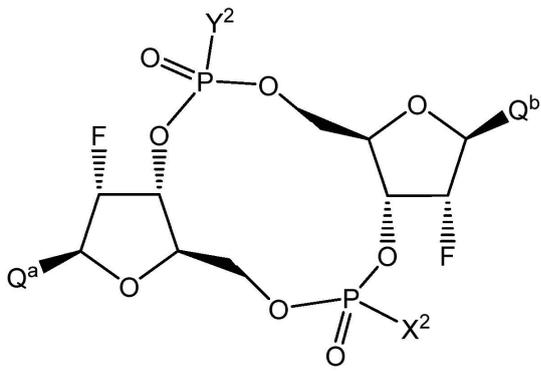
20

30

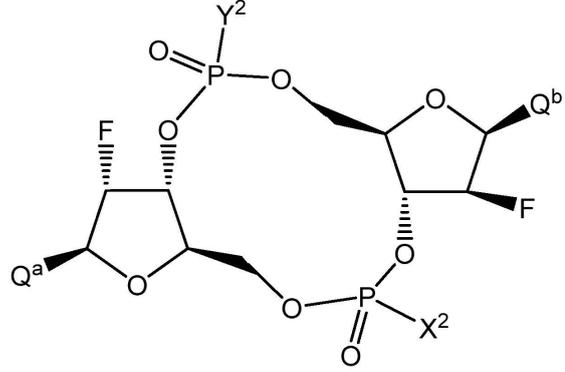
40

50

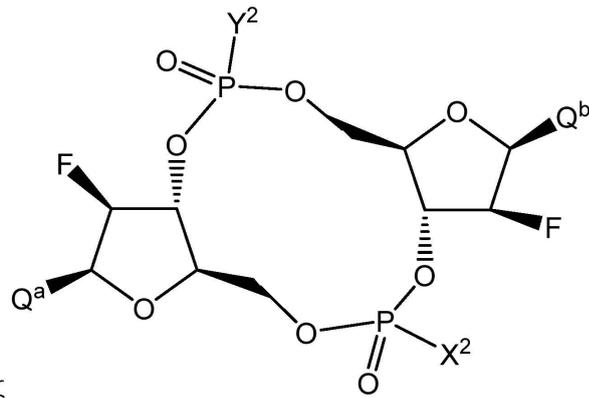
【化 4】



(II-C)



(II-D)



または

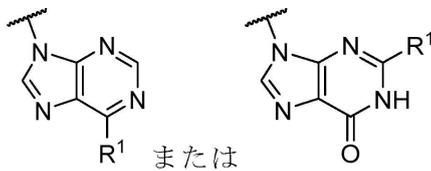
(II-F) ;

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物
 (式中、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である)を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、式(II-C)の構造であり、 Q^a 及び Q^b がそれぞれ

【化 5】



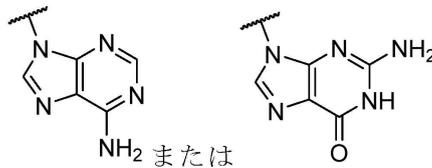
または

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、式(II-C)の構造であり、 Q^a 及び Q^b がそれぞれ

【化 6】



または

である、請求項5に記載の化合物。

【請求項 7】

式(B)の化合物：

10

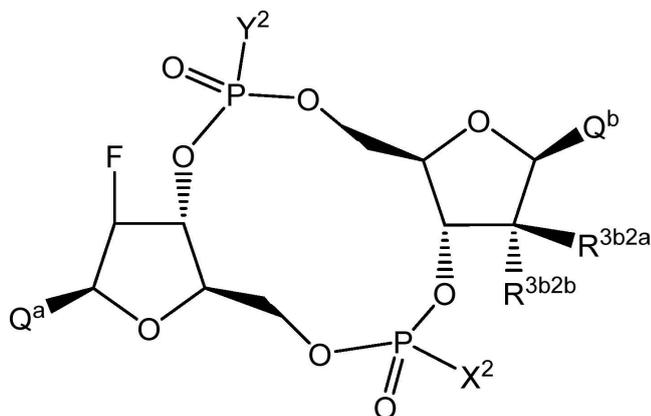
20

30

40

50

【化 7】

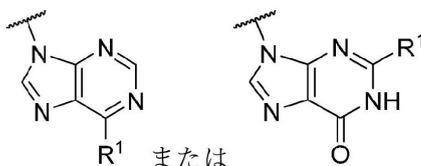


10

(B) ;

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物
(式中、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化 8】



20

であり；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは $-N(R^{cl})_2$ であり；

R^{cl} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3～6員ヘテロシクリル、(3～6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5～6員アリール、(5～6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5～6員ヘテロアリールまたは(5～6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキルであり；

R^{3b2a} 及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-OH$ または $-O(C_{1-3}$ アルキル)であり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SR^4 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 $BH(OR^7)_2$ または $BH(R^b)_2$ であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが $BH(R^b)_2$ であり；

30

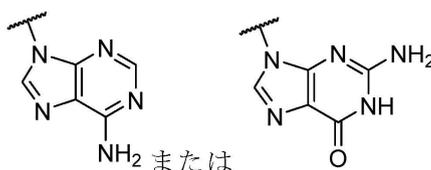
R^4 および R^7 はそれぞれ独立してHまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^b はそれぞれ独立して、Hまたは C_{1-6} アルキルである)。

【請求項 8】

Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化 9】



40

である、請求項 7 に記載の化合物。

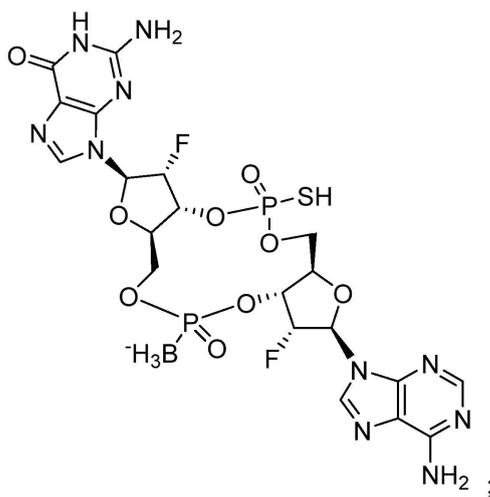
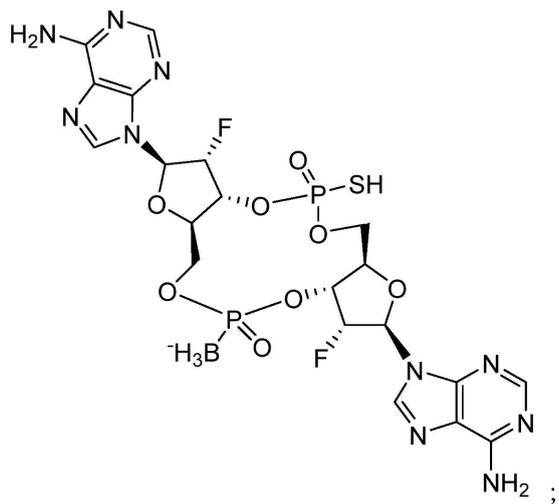
【請求項 9】

R^{3b2a} 及び R^{3b2b} がそれぞれ独立して、H、FまたはOHから選択される、請求項 7 に記載の化合物。

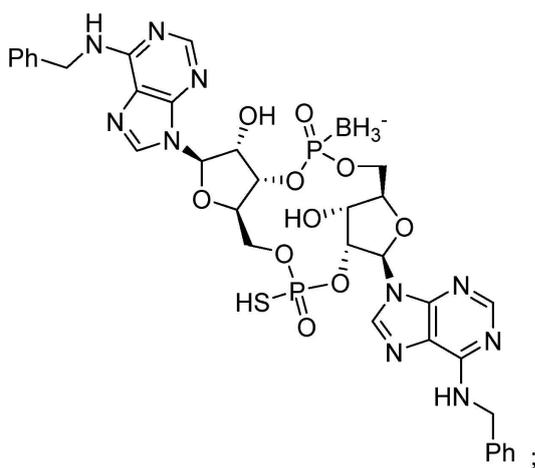
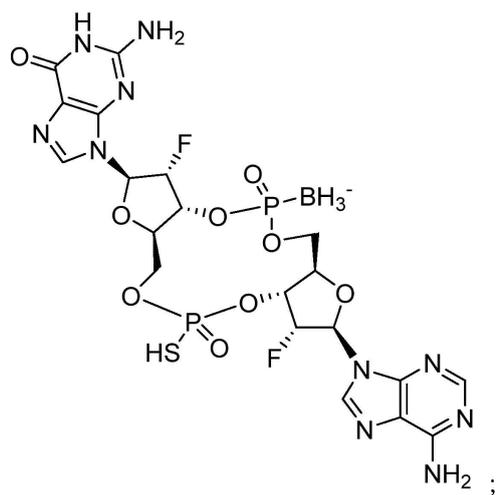
【請求項 10】

50

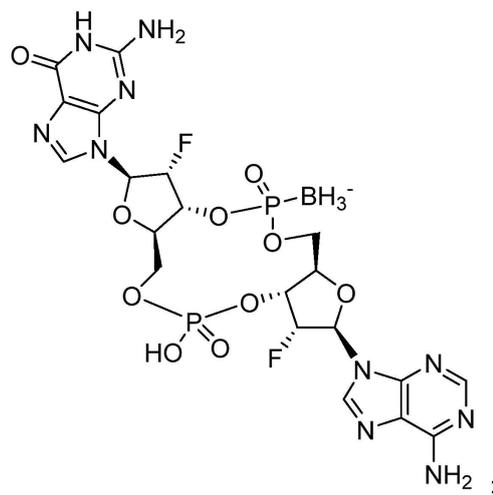
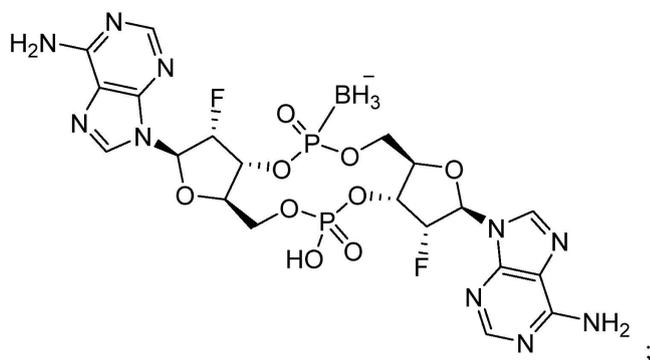
【化 1 0】



10



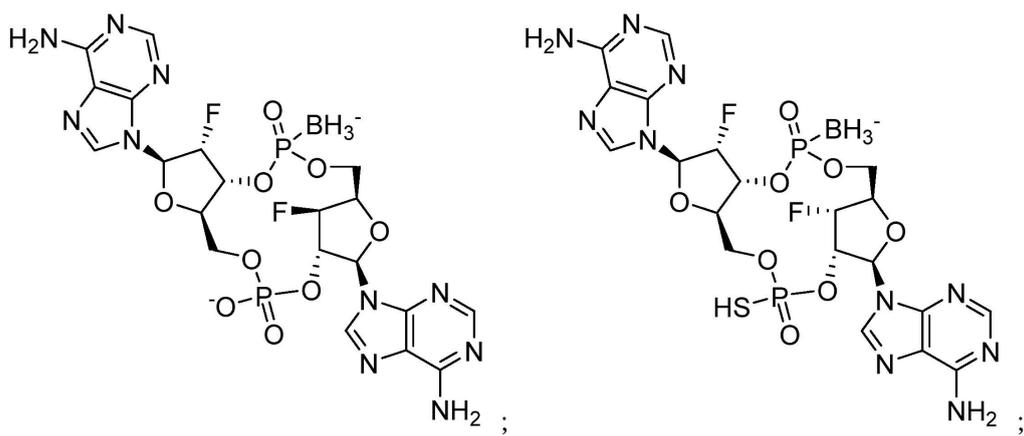
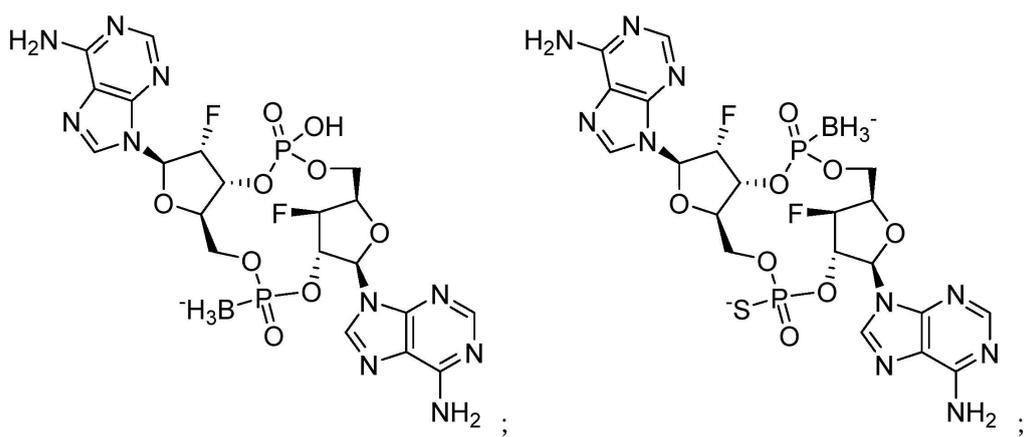
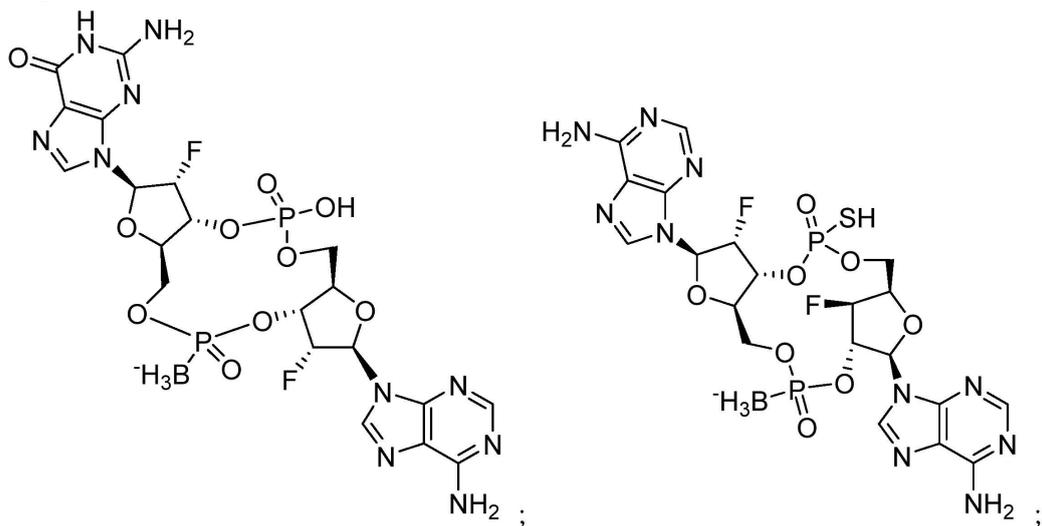
20



30

40

【化 1 1】



10

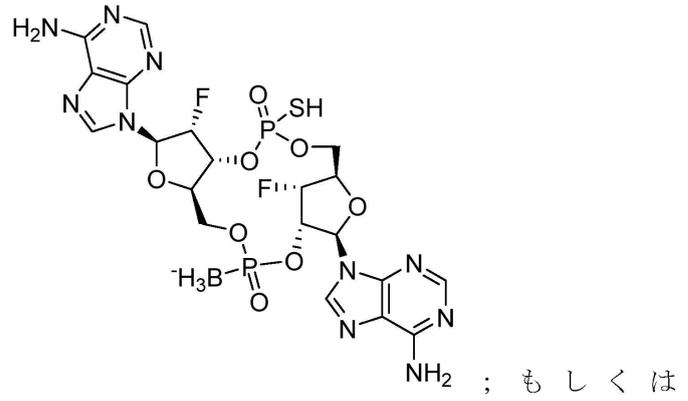
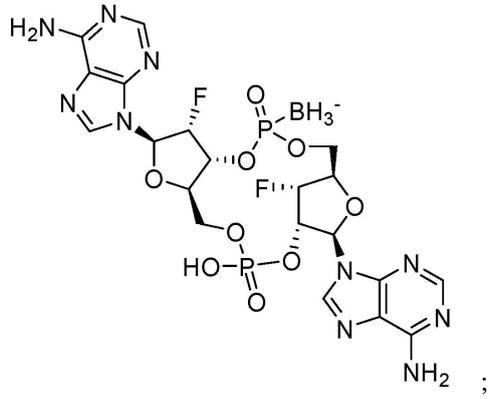
20

30

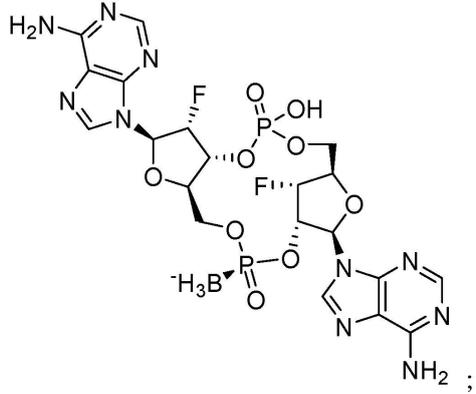
40

50

【化 1 2】



10



20

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 1 1】

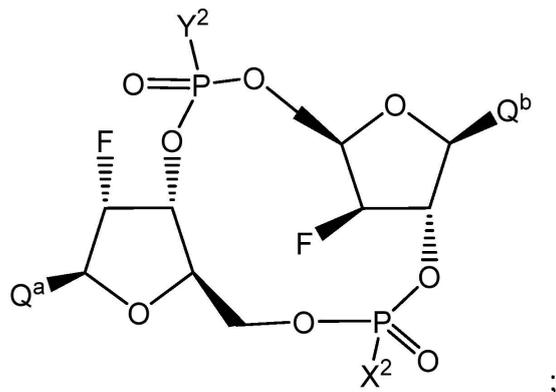
式 (I - D)、 (I - E) または (I - F) の化合物：

30

40

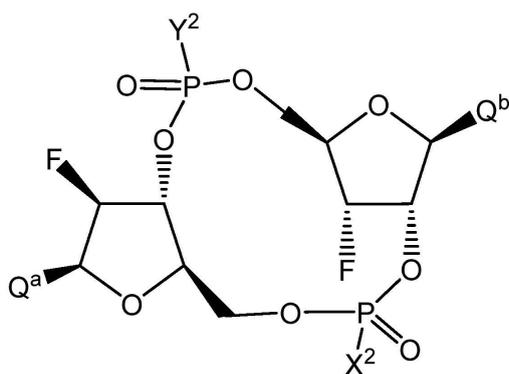
50

【化 1 3】



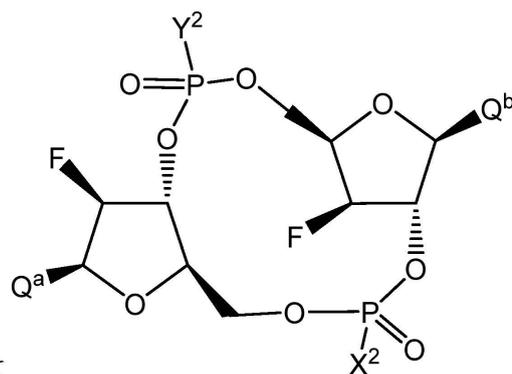
10

(I-D)



(I-E)

; または

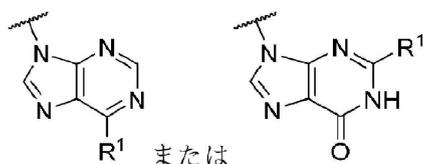


(I-F)

20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物
(式中、 Q^a 及び Q^b がそれぞれ独立して、

【化 1 4】



または

30

であり;

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは $-N(R^{cl})_2$ であり;

R^{cl} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリールまたは(5~6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキル-であり;

40

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{3b2b} 及び R^{3b2a} は、それぞれ独立して、H、FまたはOHであり;

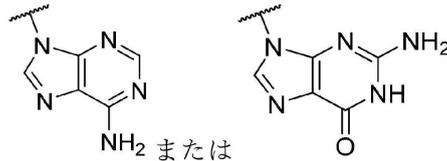
X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OHまたは BH_3^- であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つは BH_3^- である)。

【請求項 1 2】

Q^a 及び Q^b がそれぞれ

50

【化 1 5】



である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物と、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

治療有効量の、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物を含み、STING を調節するためのそれを必要とする対象に投与するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

治療有効量の、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物を含み、疾患の治療のためのそれを必要とする対象に投与するための医薬組成物であって、

前記疾患が、がん、関節リウマチ、乾癬、臓器移植の急性拒絶反応、アレルギー性喘息、またはクローン病から選択される、前記医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年8月30日出願の米国仮出願第62/552,148号及び2018年4月20日出願の米国仮出願第62/660,565号の利益を主張するものであり、その開示全体が目的を問わず参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本開示の分野

本発明は、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、ならびに式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、組み合わせ、及び医薬品に関する。本発明はまた、STING(インターフェロン遺伝子刺激因子)の調節が有益な疾患及び病態、例えば、炎症、アレルギー及び自己免疫疾患、感染性疾患、がん、前がん症候群の治療における当該化合物、組み合わせ、組成物、及び医薬品の使用、ならびにワクチンアジュバントとしての使用に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

免疫療法の新たな手法により、がん治療は変革を遂げつつあるが、こうした免疫療法に応答する患者はごく一部である。免疫療法の失敗に関する推論の一つは、腫瘍微小環境では、CD8⁺T細胞を含む免疫細胞の動員に対応できないことである。固形腫瘍内のCD8⁺T細胞の存在は、大腸癌(Galon J et al., 2006)、乳癌(Mahmoud SM et al., 2011)、黒色腫(Azimi F et al., 2012)、卵巣(Zhang L et al., 2003)などにおける良好な予後と相関することが知られている。最近の研究では、腫瘍常在性の宿主抗原提示細胞内でのSTING経路の活性化が、in vivoの腫瘍由来抗原に対する自発的なCD8⁺T細胞応答の誘導に必要であることが実証されている(Woo. et al., 2014)。

40

【0 0 0 4】

STING(インターフェロン遺伝子刺激因子;別称THEM173、MITA、ERIS、及びMPYS)は、胸腺、脾臓、胎盤、及びTHP1ヒト単球細胞に発現する小胞

50

体 (ER) 膜貫通タンパク質である。STING 経路は、細菌感染により産生される外因性環状ジヌクレオチド (CDN) によって、またはサイトゾル二本鎖 DNA (dsDNA) の感知にตอบสนองして環状 GMP - AMP シンターゼ (cGAS) により産生される環状 GMP - AMP (cGAMP) などの構造特異的な内因性 CDN によって活性化される (Ablasser et al., 2013; Diner et al., 2013)。STING の細胞質ドメインは二量体を形成し、その二量体の境界に CDN が結合する (Burdette, D. L., et al., 2011)。リガンドが結合すると、STING の細胞質尾部は、TBK - 1 及び IRF - 3 のリン酸化を生じさせるアダプターとして機能する。リン酸化された IRF - 3 は核に侵入し、細胞間宿主免疫防御を促進する I 型 IFN 及びサイトカインをコードする遺伝子の転写を誘導する (Keating et al., 2011)。

10

【0005】

cGAMP は、1つの 3' - 5' ホスホジエステルと1つの 2' - 5' ホスホジエステルにより結合されたヘテロ二量体 (2', 3' - cGAMP) であり、対する細菌の CDN は2つの 3' - 5' ホスホジエステル結合で結合されており (3', 3' - CDN)、2つのグアノシン、2つのアデノシン、またはそれぞれ1つずつを含み得る (Davies, B. W., 2012)。ヒト STING に対する 2', 3' - cGAMP の親和性は非常に高く、細菌の 3', 3' - CDN での 1 μ M 超と比較して、4.59 nM の解離定数を有する (Zhang, X. et al., 2013; Ablasser, A. et al., 2013; Diner et al., 2013)。しかしながら、天然の CDN は、宿主細胞に存在するまたは全身循環するホスホジエステラーゼによって分解されやすい (Yan et al., 2008)。加水分解安定性を改善するために、リン酸架橋の非架橋酸素原子を硫黄原子で置換した合成 CDN 化合物が開発された。内因性 cGAMP のビスホスホチオネート類似体 (ML cGAMP) は ENPP1 ホスホジエステラーゼによる加水分解に耐性があり、その結果、ヒト THP - 1 細胞での IFN - 分泌の誘導に高い効力があることが見いだされた (Li et al., 2014)。同様に、R, R - ジチオ修飾された環状ジ - AMP (CDA) (ML RR - S2 CDA 及び RR - S2 CDA) は、CDA よりも I 型 IFN 産生の増加を示した (Leticia C., et al., 2015)。加えて、ML RR - S2 CDA の B16 黒色腫腫瘍への腫瘍内注射により、ML RR - S2 CDA 処置マウスの大抵で腫瘍が完全に消失し、持続的な全身性抗原特異的 CD8⁺ T 細胞免疫が誘導された。さらに、2 回目の腫瘍再移植からも完全に保護された。4T - 1 乳癌モデル及び MC26 結腸癌モデルでも類似の結果が見られた。

20

30

【発明の概要】

【0006】

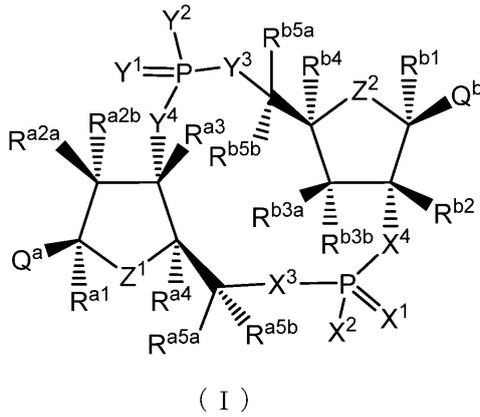
本開示の一実施形態では、式 (I)、(II)、(A)、もしくは (B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を提供する。

【0007】

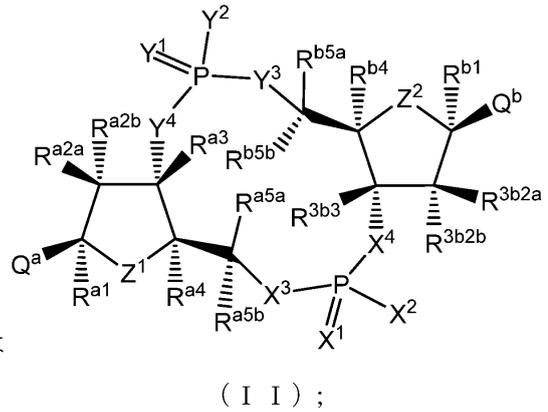
一実施形態では、式 (I) もしくは式 (II) の化合物：

40

【化1】



もしくは



10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物であり、
式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または
ヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリー
ルが、1、2、3、4、または5個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、
 $-N(R^{c1})_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c1}$ 、 $-C$
 $(O)CH_2C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NR^{c1})N(R^{c1})$
 $_2$ 、 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R$
 $^{c1})_2$ 、 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$
、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$
、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO$
 $_2NR^{c1}C(=O)OR^{c1}$ 、 $-OC(O)N(R^{c1})_2$ 、または R^{c1} であり；

20

R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アル
キニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘ
テロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アル
キル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-であり、 C_{1-12}
アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12}
シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6}
アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、及びヘテロアリー
ル- C_{1-6} アルキル-が、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$
、 $-NR^nR^s$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、または $COOR^c$ から選択される1つ以上の置換基
で置換されていてもよく；

30

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^{c1} が、O、S、または NR^nR^s から選択される
最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、かつ、4~7
員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6}
アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロ
キシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基
で場合により置換されており；

40

R^nR^s はそれぞれ独立して、H、 R^{c5} 、 $R^{c5}-C(O)-$ 、 $R^{c5}-S(O)_2-$ 、 R^{c5}
 $R^{c5}N-C(O)-$ 、または $R^{c5}R^{c5}NS(O)_2-$ であり；

R^{c5} はそれぞれ独立して、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$
アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルケニル、または $C_2\sim C_6$ ハロ
アルキニルであるか；

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^{c5} が、O、S、または NR^nR^s から選択される
最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素
環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコ

50

キシ - C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルコキシ、C₂-6ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a1}及びR^{b1}はそれぞれ独立して、H、CN、C₃-6シクロアルキル、R^{c5}、-OR^{c5}、-SR^{c5}、-CH₂N₃、-CH₂NR^{c5}R^{c5}、または-CH₂OR^{c5}であり、C₃-6シクロアルキル及びR^{c5}が、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a4}及びR^{b4}はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、CN、N₃、R^{c5}、-CH₂OR^{c5}、-CH₂SR^{c5}、-CH₂N₃、-CH₂NR^{c5}R^{c5}、-CO₂R^{c5}、-SR^{c5}、及び-OR^{c5}からなる群から選択され、上記R^{c5}が、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、及びN₃からなる群から選択される0~3個の置換基で置換されており；

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{b3a}、R^{b3b}、R^{3b2a}、R^{3b2b}、R^{2a3a}、及びR^{2a3b}はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、N₃、-CH₂N₃、-CH₂NR^{c5}R^{c5}、-CO₂R^{c5}、-CH₂OR^{c5}、-CH₂SR^{c5}、-C₃-6シクロアルキル、-R^{c5}、-NRⁿRⁿ、-OCH₂CO₂R^{c5}、または-OR⁰であり、-R^{c5}、ならびに-CH₂NR^{c5}R^{c5}、-CO₂R^{c5}、-CH₂OR^{c5}、-CH₂SR^{c5}、及び-OCH₂CO₂R^{c5}のR^{c5}、-NRⁿRⁿのRⁿ、ならびに-OR⁰のR⁰が、ハロゲン、CN、-NMe₂、C₁-6アルコキシ、-NO₂、-NRⁿ⁵Rⁿ⁵、-OH、OMe、=O、またはCOOR^{c5}から選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

あるいは、R^{a2a}とR^{a2b}、R^{b3a}とR^{b3b}、R^{3b2a}とR^{3b2b}、またはR^{2a3a}とR^{2a3b}が、O、S、またはNRⁿ⁵から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~6員複素環を、結合された炭素原子と共に形成でき、かつ、4~6員複素環が、ヒドロキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ヒドロキシアルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルコキシ、C₂-6ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、NMe₂、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R⁰は、水素、R^{c1}、またはR^{c1}-C(O)-であり；

R^{a3}、R^{b2}、R^{3b3}、及びR^{2a2}はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、N₃、-P(=O)(OR^{c5})₂、C₃-6シクロアルキル、R^{c5}、-C-C-C1、-CH₂N₃、-CH₂NR^{c5}R^{c5}、-CO₂R^{c5}、-CH₂OR^{c5}、または-CH₂SR^{c5}であり；C₃-6シクロアルキル及びR^{c5}が、ハロゲン、OH、OMe、オキソ、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a5a}、R^{a5b}、R^{b5a}、及びR^{b5b}はそれぞれ独立して、H、F、R^{c5}であり、R^{c5}は、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

Rⁿは独立して、水素、R^{c1}、R^{c1}-C(=O)-、R^{c1}-S(=O)₂-、R^{c1}R^{c1}N-C(=O)-、R^{c1}O-C(=O)-、R^{c1}R^{c1}N-S(=O)₂-、またはR^{c1}OC(=O)NR^{c1}-S(=O)₂-であり、ここで同じN原子に結合した2つのR^{c1}は、O、S、またはNRⁿ⁵から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ヒドロキシアルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルコキシ、C₂-6ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、同じN原子に結合した2つのRⁿが、O、S、またはNRⁿ⁵から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁-6アルコキシ、C₁-6ヒドロキシアルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ - C₁-6アルコキシ、C₂-6ヒドロキシアル

10

20

30

40

50

コキシ、オキソ、チオノ、シアノ、または八口から選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

X^1 及び Y^1 はそれぞれ独立して、O または S であり；

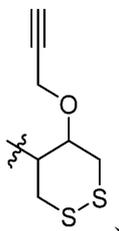
X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SR^4 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つは $BH(R^b)_2^-$ であり；

R^b はそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、OH、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、または F から選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、2つの R^b が、O、S、または NR^ns から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む、4～7員複素環を、両方が結合したB原子と共に形成し、4～7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、 CO_2H 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、または八口から選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^4 はそれぞれ独立して、H、 R^{c1} 、 C_{1-20} アルキル、 CH_2COOR^5 、 $CH_2OC(O)R^5$ 、 $CH_2OCO_2R^5$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^5$ 、

【化2】



または $CH_2CH_2SSCH_2R^5$ であり；

R^5 はそれぞれ独立して、 R^{c1} 、 C_{1-20} アルキル、 C_{1-20} アルケニル、または C_{1-20} アルキニルであり、 R^{c1} 、 C_{1-20} アルキル、 C_{1-20} アルケニル、及び C_{1-20} アルキニルがそれぞれ、OH、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、アリアル、シクロアルキル、ヒドロキシ、またはフッ素から独立して選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

R^6 は、H、 R^n 、及び R^4 からなる群から選択され；

R^7 は、H、 R^{c1} 、または R^4 であるか；

あるいは、2つの R^7 が、O、S、または NR^ns から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む、5～7員複素環を、両方が結合した $-O-B(H)-O-$ 基と共に形成し、5～7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、 CO_2H 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、または八口から選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、O、S、及び NR^6 からなる群から選択され；

Z^1 及び Z^2 は独立して、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 NR^ns 、 CH_2 、 CHF 、 CF_2 、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCHF$ 、または $CH=CH$ から選択され；ただし、式 I において、 Q^b が

10

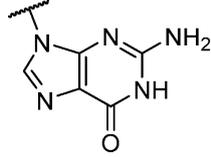
20

30

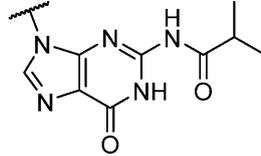
40

50

【化 3】

である場合、Q^aは

【化 4】

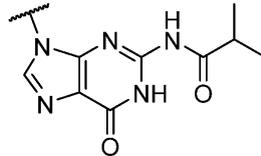


10

ではなく；

式 I において、Q^bが

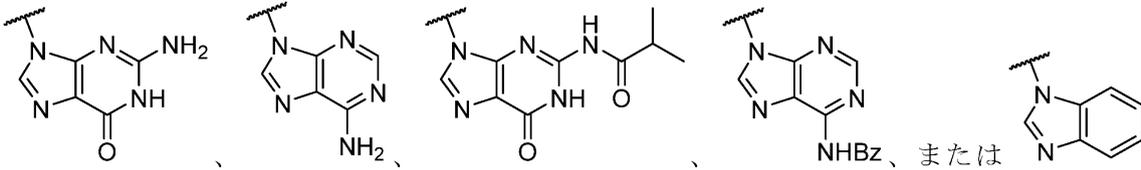
【化 5】



20

である場合、Q^aは

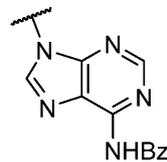
【化 6】



ではなく；

式 I において、Q^bが

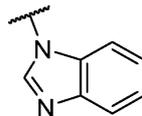
【化 7】



30

である場合、Q^aは

【化 8】



40

ではなく；かつ

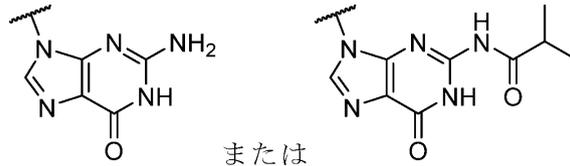
化合物は表 A または表 B に列挙されている化合物ではない。

【0008】

式 (I) の化合物の一実施形態では、Q^bが

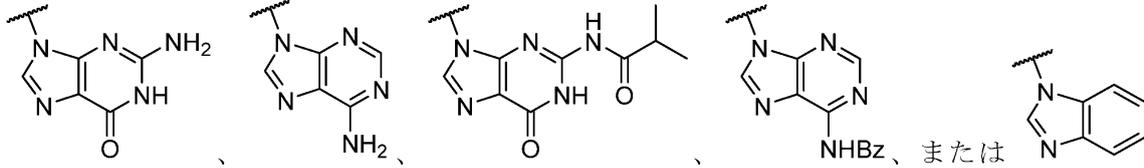
50

【化9】



である場合、Q^aは

【化10】

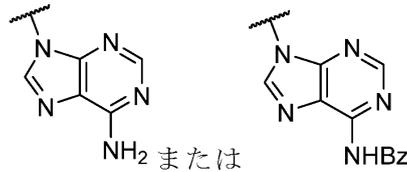


ではない。

【0009】

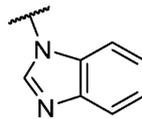
式(I)の化合物の一実施形態では、Q^bが

【化11】



である場合、Q^aは

【化12】

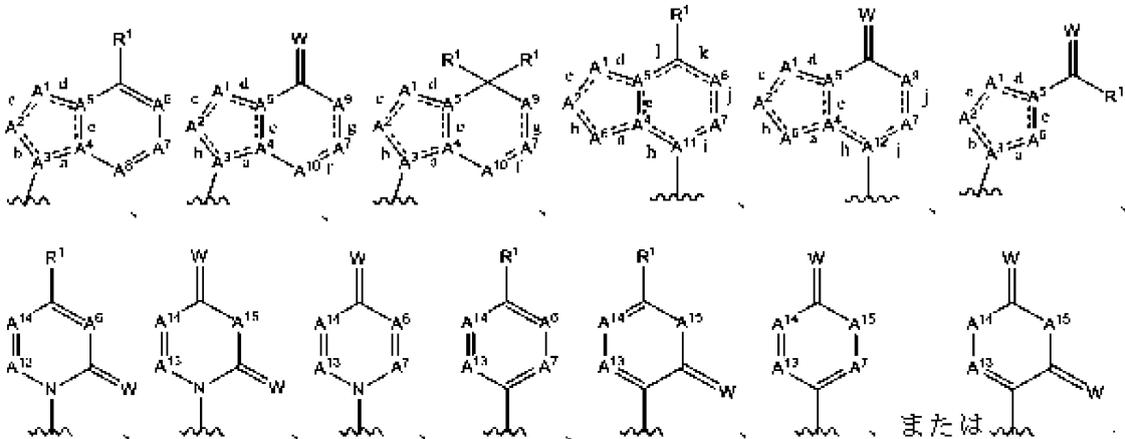


ではない。

【0010】

式(I)もしくは(I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、Q^a及びQ^bはそれぞれ独立して、

【化13】



から選択され、

A¹、A²、A⁶、A⁷、A⁸、A¹³、及びA¹⁴はそれぞれ独立して、C R¹またはNであり；

A³、A⁴、及びA⁵はそれぞれ独立して、CまたはNであり；

A⁹は、C(R¹)₂、C R¹、N、またはN Rⁿであり；

10

20

30

40

50

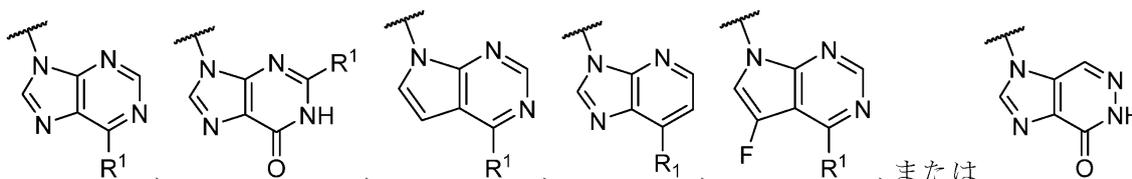
A^{10} は、N、 CR^1 、または NR^n であり；
 A^{11} 及び A^{12} はそれぞれ独立して、C または N であり；
 A^{15} は、 $C(R^1)_2$ または NR^n であり；
W は、O または S であり；
ここで、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、または A^6 のいずれにも二重結合が2つ結合して
いない限り、結合 a、b、c、d、及び e のうちの2つは二重結合であり、残りの3つの
結合は単結合であり；
結合 f 及び g の一方のみが二重結合であるか、結合 f 及び g の両方が単結合であり；
 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、 A^9 、 A^{11} 、または A^{12} のいずれにも二重結合が2つ結合し
ていない限り、結合 h、i、j、k、及び l のそれぞれは単結合であっても二重結合であ
ってもよい。

10

【0011】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、
溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、以下か
ら選択される。

【化14】



20

【0012】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、
溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン
、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6}
シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシ
クリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6
員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロア
リール)- C_{1-6} アルキル-である。

30

【0013】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、
溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、
OH、または BH_3^- であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。

【0014】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、
溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、
及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-OH、または $-O(C_{1-3}$
アルキル)から選択される。一実施形態では、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、
 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHから選択される。

40

【0015】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、
溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれOで
ある。

【0016】

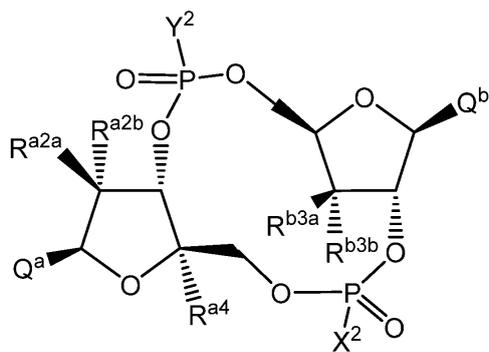
式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、
溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである。

【0017】

式(I)または(II)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(I-X)もしくは
(II-X)の構造：

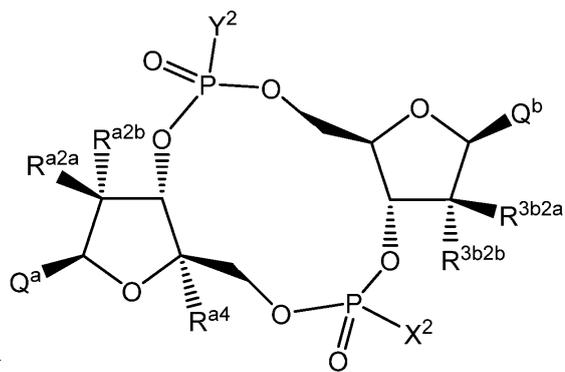
50

【化15】



(I-X)

もしくは



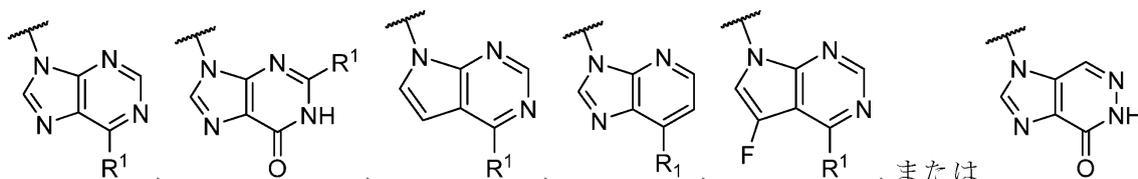
(II-X);

10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化16】



20

から選択され；

R^1 は、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり；

R^{c1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキル-であり；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、

30

H、F、OH、またはOMeから選択され；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OH、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- であり；

R^{a4} はHである。

【0018】

式(I-X)または(II-X)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 の一方は BH_3^- であり、他方はSHまたはOHである。

【0019】

式(I)もしくは(II)の化合物またはその亜属の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 はSHまたはOHである。一実施形態では、 X^2 はSHまたはOHであり、 Y^2 は BH_3^- である。

40

【0020】

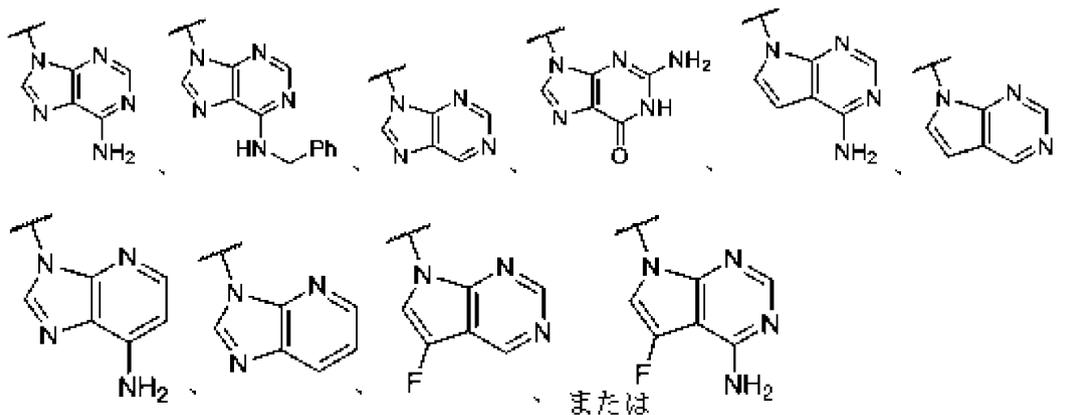
式(I)もしくは(II)の化合物またはその亜属の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち正確に1つは BH_3^- である。

【0021】

式(I)もしくは(II)の化合物またはその亜属の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

50

【化17】



10

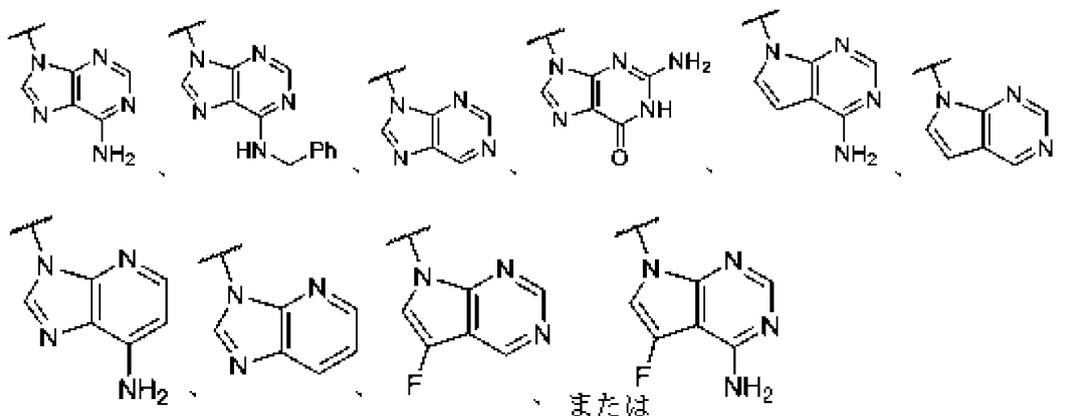
から選択され；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、
H、F、またはOHから選択される。

【0022】

式(I)もしくは(II)の化合物またはその亜属のいくつかの実施形態では、
 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化18】



20

30

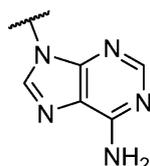
から選択され；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、
HまたはFから選択される。

【0023】

式(I-X)の化合物の一実施形態では、
 Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化19】



40

であり；

R^{a4} はHであり；

R^{a2a} 及び R^{b3a} はそれぞれHであり；

R^{a2b} 及び R^{b3b} はそれぞれFである。

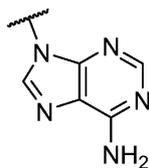
【0024】

式(I-X)の化合物の一実施形態では、

50

Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化 2 0】



であり；

R^{a4} は H であり；

R^{a2a} 及び R^{b3b} はそれぞれ H であり；

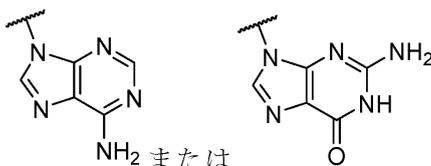
R^{a2b} 及び R^{b3a} はそれぞれ F である。

【0025】

式 (I I - X) の化合物の一実施形態では、

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化 2 1】



NH₂ または

から選択され；

R^{a4} は H であり；

R^{a2a} 及び R^{b2a} はそれぞれ H であり；

R^{a2b} 及び R^{b2b} はそれぞれ F である。

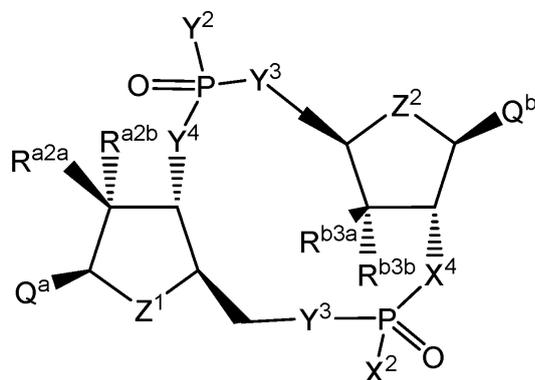
【0026】

一実施形態では、化合物は、式 (I) の構造、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

【0027】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - A) の構造：

【化 2 2】



(I - A)；

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、

式中：

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、及び R^{b3b} はそれぞれ独立して、H、F、または OH であり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OH、または BH_3^- であり；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、O または NH であり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、O または S である。

【0028】

式 (I - A) の化合物の一実施形態では、化合物は、以下の構造 (立体化学)：

10

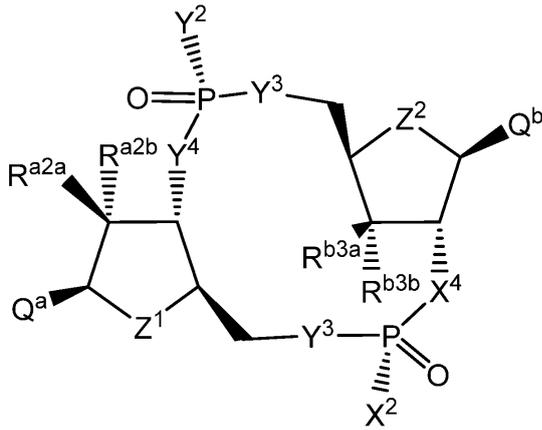
20

30

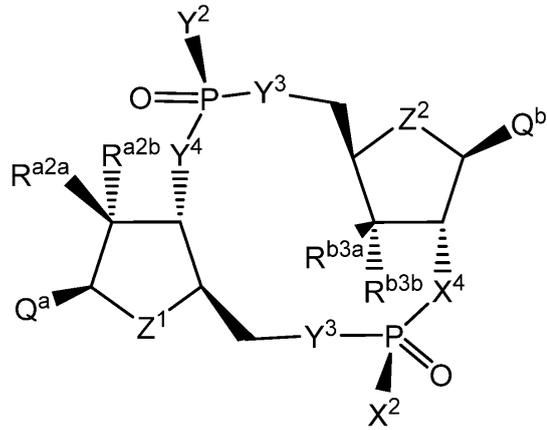
40

50

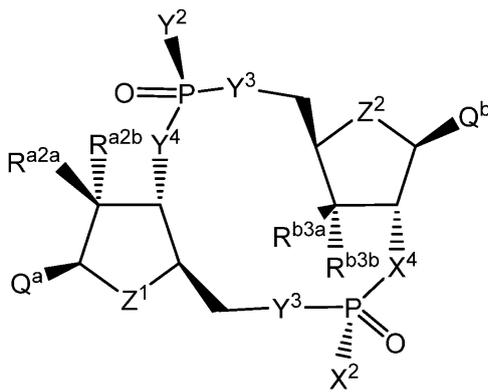
【化23】



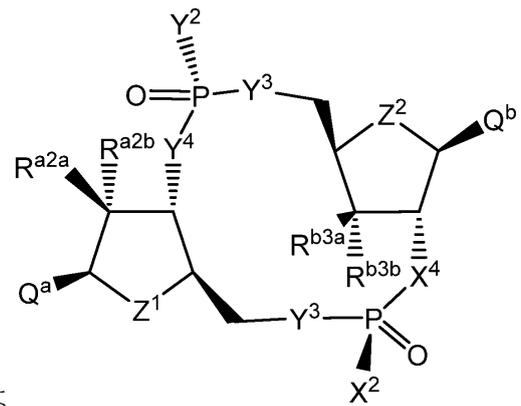
(I-A1)



(I-A2)



(I-A3)



(I-A4)

; もしくは

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

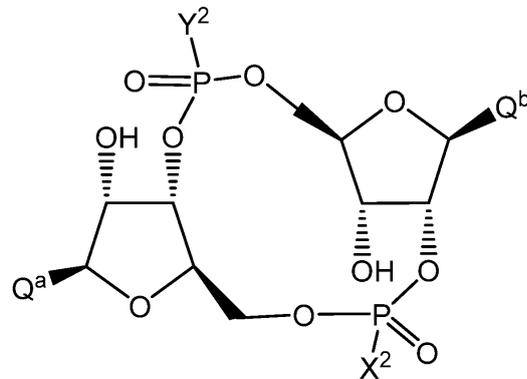
【0029】

式(I-A)の化合物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである。式(I-A)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つは BH_3^- である。

【0030】

式(I)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(I-B)の構造：

【化24】



(I-B);

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、SH、OH、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。

【0031】

10

20

30

40

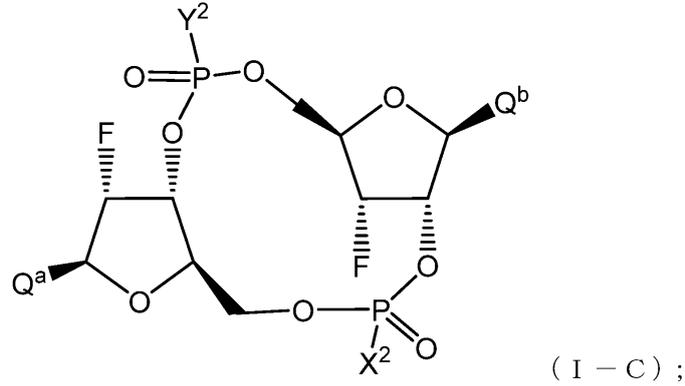
50

式 (I - B) の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または $-OH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ である。

【 0 0 3 2 】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - C) の構造：

【 化 2 5 】



10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中：

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
少なくとも 1 つが BH_3^- である。

20

【 0 0 3 3 】

式 (I - B) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または
 BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも 1 つが BH_3^- である。

【 0 0 3 4 】

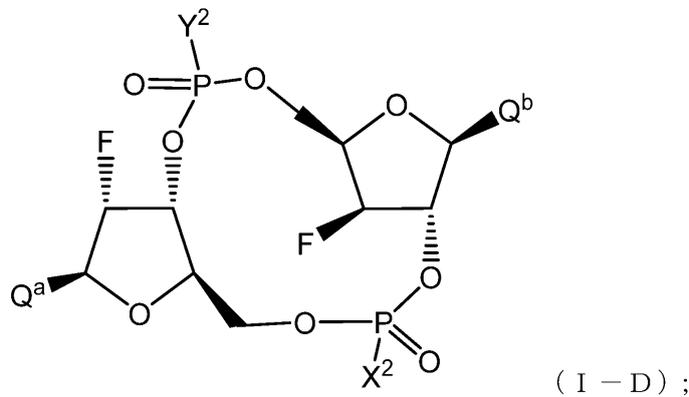
式 (I - C) の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または $-OH$
である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ である。

【 0 0 3 5 】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - D) の構造：

30

【 化 2 6 】



40

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中：

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
少なくとも 1 つが BH_3^- である。

【 0 0 3 6 】

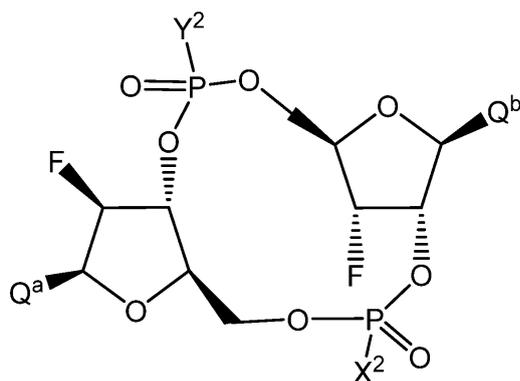
式 (I - D) の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または $-OH$
である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ である。

50

【 0 0 3 7 】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - E) の構造 :

【 化 2 7 】



(I - E) ;

10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 $S H$ 、 $O H$ 、または $B H_3^-$ から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
少なくとも1つが $B H_3^-$ である。

【 0 0 3 8 】

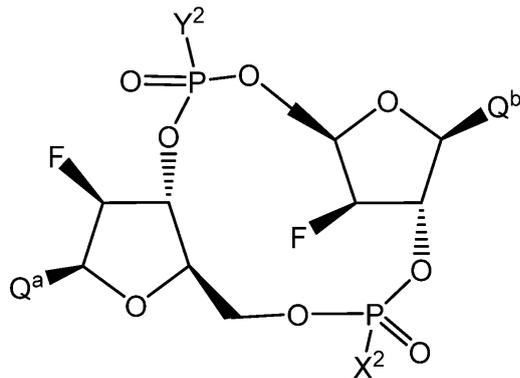
式 (I - E) の化合物の一実施形態では、 X^2 は $B H_3^-$ であり、 Y^2 は $- S H$ または $- O H$
である。別の実施形態では、 Y^2 は $B H_3^-$ であり、 X^2 は $- S H$ または $- O H$ である。

20

【 0 0 3 9 】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - F) の構造 :

【 化 2 8 】



(I - F) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 $S H$ 、 $O H$ 、または $B H_3^-$ から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
少なくとも1つが $B H_3^-$ である。

40

【 0 0 4 0 】

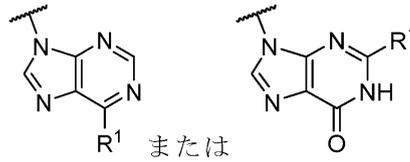
式 (I - F) の化合物の一実施形態では、 X^2 は $B H_3^-$ であり、 Y^2 は $- S H$ または $- O H$
である。別の実施形態では、 Y^2 は $B H_3^-$ であり、 X^2 は $- S H$ または $- O H$ である。

【 0 0 4 1 】

式 (I) の化合物またはその亜属の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ、

50

【化29】



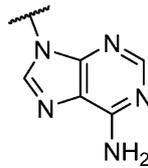
である。一実施形態では、R¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または -N(R^{c1})₂であり、R^{c1}はそれぞれ独立して、H、C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、C₃-6シクロアルキル-C₁-6アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)-C₁-6アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)-C₁-6アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)-C₁-6アルキル-である。

10

【0042】

式(I)の化合物またはその亜属の一実施形態では、Q^a及びQ^bはそれぞれ、

【化30】



20

である。

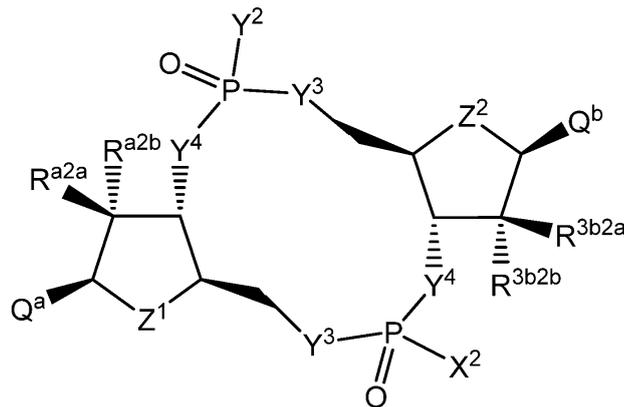
【0043】

一実施形態では、化合物は、式(II)の構造、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

【0044】

式(II)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(II-A)の構造：

【化31】



(II-A)；

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中：

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{3b2b}、及びR^{3b2a}はそれぞれ独立して、H、F、またはOHであり；

X²及びY²はそれぞれ独立して、SH、OH、またはBH₃⁻であり；

X³、X⁴、Y³、及びY⁴はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z¹及びZ²はそれぞれ独立して、OまたはSである。

【0045】

式(II-A)の化合物の一実施形態では、Z¹及びZ²はそれぞれOである。式(II-A)の化合物の一実施形態では、X²及びY²のうち少なくとも1つはBH₃⁻である。

。

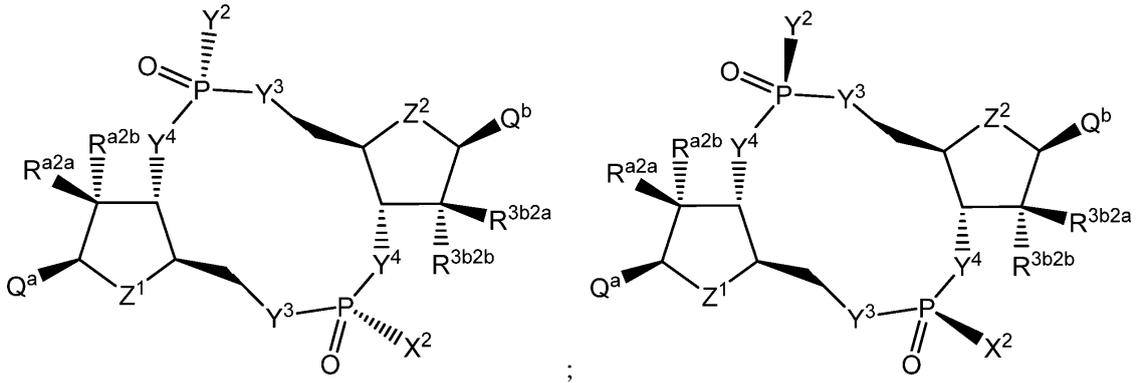
40

50

【 0 0 4 6 】

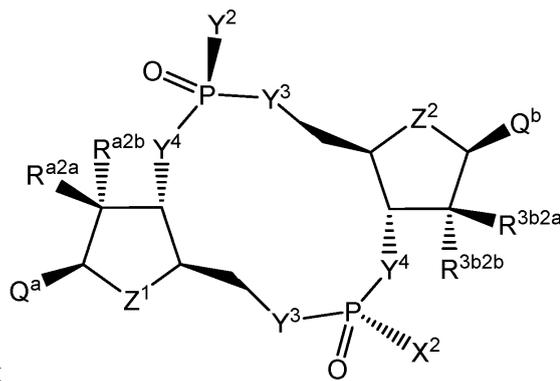
式 (I I - A) の化合物の一実施形態では、化合物は、以下の構造 (立体化学) :

【 化 3 2 】



(I I - A 1)

(I I - A 2)



もしくは

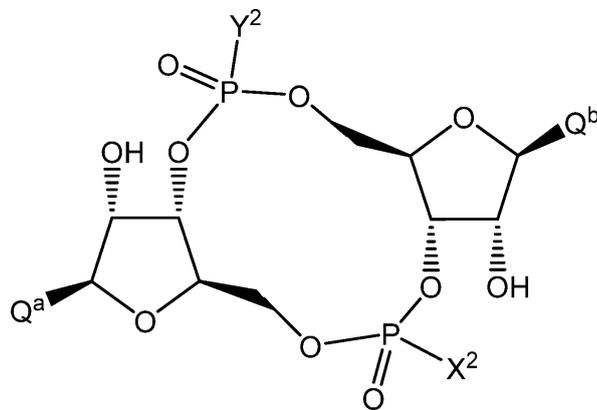
(I I - A 3)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

【 0 0 4 7 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - B) の構造 :

【 化 3 3 】



(I I - B) ;

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 : X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 $S H$ 、 $O H$ 、または $B H_3^-$ から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが $B H_3^-$ である。

【 0 0 4 8 】

式 (I I - B) の化合物の一実施形態では、 X^2 は $B H_3^-$ であり、 Y^2 は $- S H$ または $- O H$ である。別の実施形態では、 Y^2 は $B H_3^-$ であり、 X^2 は $- S H$ または $- O H$ である。

10

20

30

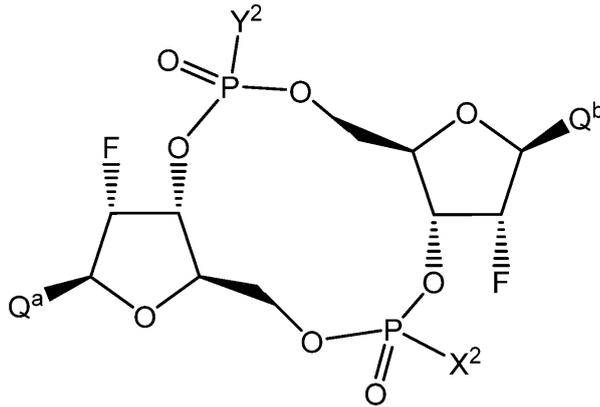
40

50

【 0 0 4 9 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - C) の構造 :

【 化 3 4 】



(I I - C) ;

10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
 式中 :

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
 少なくとも1つが BH_3^- である。

【 0 0 5 0 】

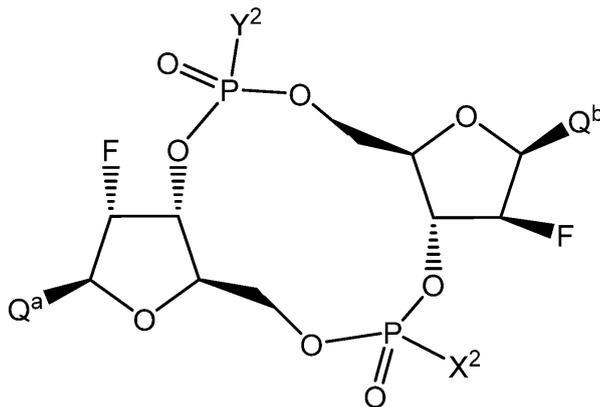
式 (I I - C) の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または
 $-OH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ であ
 る。

20

【 0 0 5 1 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - D) の構造 :

【 化 3 5 】



(I I - D) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
 式中 :

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
 少なくとも1つが BH_3^- である。

【 0 0 5 2 】

式 (I I - D) の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または
 $-OH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ であ
 る。

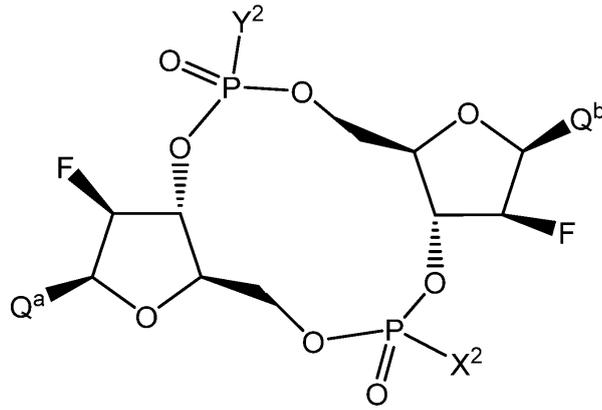
40

【 0 0 5 3 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - F) の構造 :

50

【化 3 6】



10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中：

X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち
少なくとも1つが BH_3^- である。

【0054】

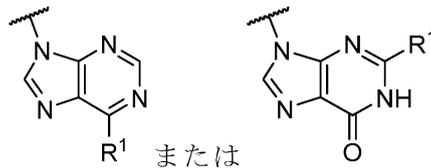
式 (I I - F) の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または
 $-OH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ である。

20

【0055】

式 (I I) の化合物またはその亜属の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ、

【化 3 7】



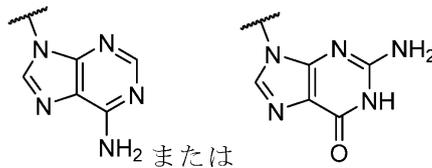
である。一実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル -、 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、($3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル) - C_{1-6} アルキル -、 $5 \sim 6$ 員アリール、($5 \sim 6$ 員アリール) - C_{1-6} アルキル -、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、または ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - C_{1-6} アルキル - である。

30

【0056】

式 (I) の化合物またはその亜属の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化 3 8】



40

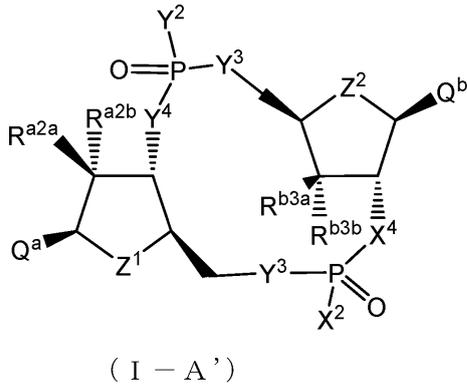
から選択される。

【0057】

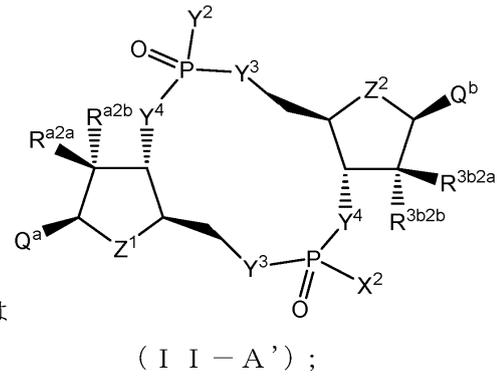
一実施形態では、本開示は、式 (I - A') もしくは式 (I I - A') の化合物：

50

【化 3 9】



もしくは

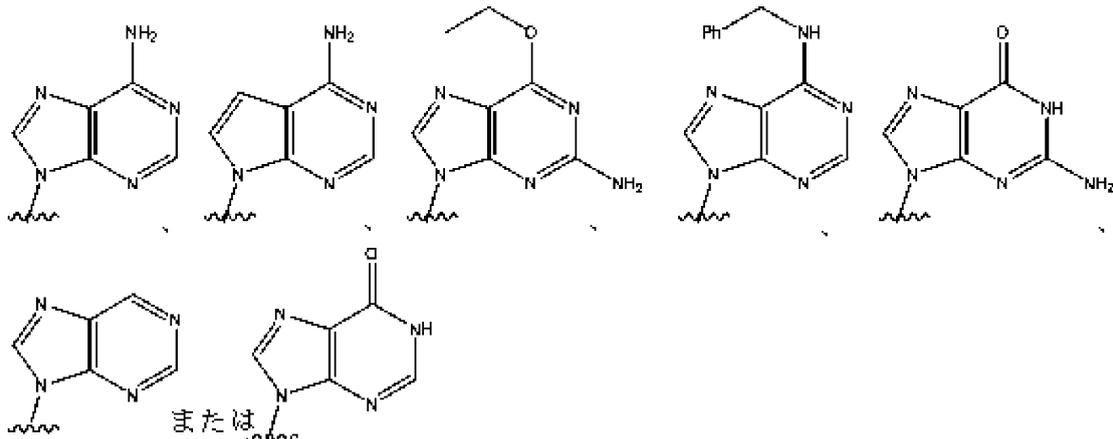


10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物に関し、式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化 4 0】



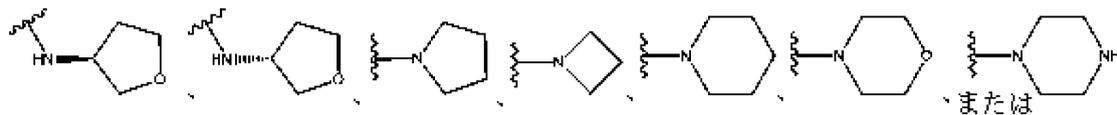
20

から選択され；

Q^a 及び Q^b が、1、2、3、または4個の R^1 で場合により置換されていてもよく；
 R^1 はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、
 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_{3-6}$
シクロアルキル、 $-S-C_{1-3}$ アルキル、 $-S-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-CH_2-C_{3-6}$
シクロアルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、
 $-NH(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH(CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NCH_3$
(C_{3-6} シクロアルキル)、 $-NCH_3(CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル)、 C_{1-3}
アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、ベンジル、

30

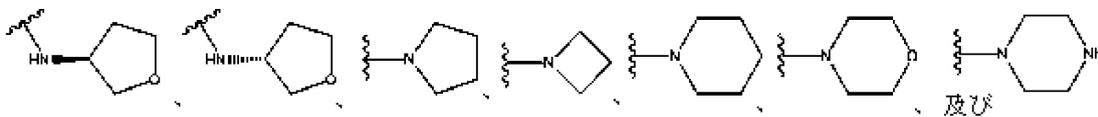
【化 4 1】



40

であり、 C_{1-3} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

【化 4 2】

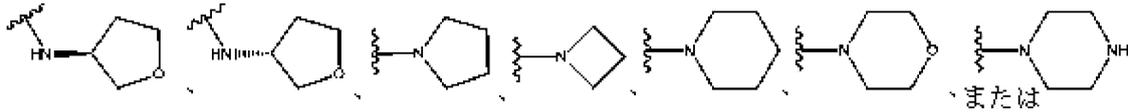


が、F、OH、CN、 NH_2 、またはOMeから選択される最大3個の基で場合により置換されていてもよく；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2b} 、及び R^{3b2a} はそれぞれ独立して、

50

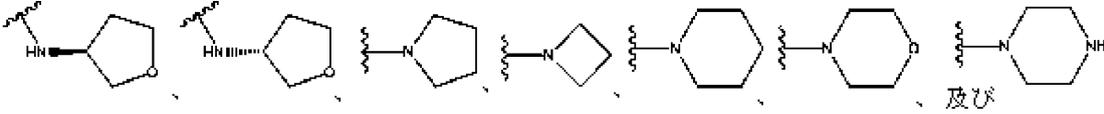
【化45】



であり、

C_{1-3} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

【化46】



が、F、OH、CN、NH₂、またはOMeから選択される最大3個の基で場合により置換されていてもよく；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2b} 、及び R^{3b2a} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 BH_3^- 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

R^b はそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、 CH_3 、または CH_2CH_3 であり；

R^7 はそれぞれ独立して、Hまたは CH_3 であり；

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが、 BH_3^- 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり；

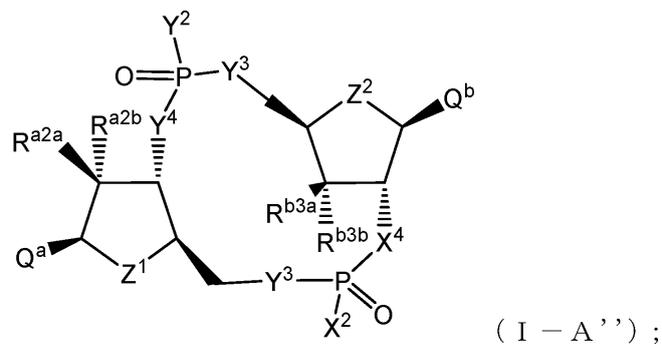
ただし、 R^{a2b} 、 R^{b3b} 、及び R^{3b2b} がそれぞれOHであり； R^{a2a} 、 R^{b3a} 、及び R^{3b2a} がそれぞれHであり； X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 がそれぞれOであり； Z^1 及び Z^2 がそれぞれOであり；ならびに X^2 が BH_3^- である場合、 Y^2 はOHまたは BH_3^- ではなく；

ただし、 R^{a2b} 、 R^{b3b} 、及び R^{3b2b} がそれぞれOHであり； R^{a2a} 、 R^{b3a} 、及び R^{3b2a} がそれぞれHであり； X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 がそれぞれOであり； Z^1 及び Z^2 がそれぞれOであり；ならびに Y^2 が BH_3^- である場合、 X^2 はOHまたは BH_3^- ではない。

【0059】

一実施形態では、本開示は、式(I-A'')の化合物：

【化47】



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物に関し、式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

10

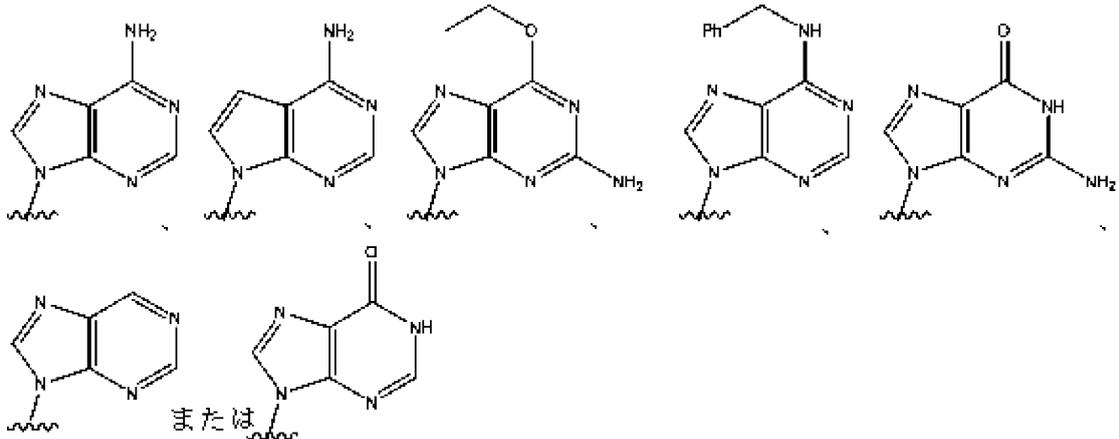
20

30

40

50

【化48】



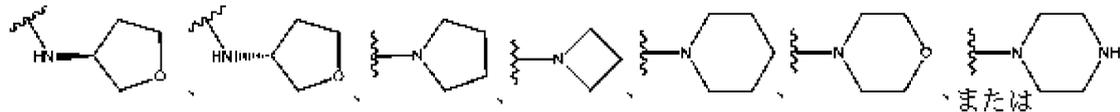
10

から選択され；

Q^a 及び Q^b が、1、2、3、または4個の R^1 で場合により置換されていてもよく；
 R^1 はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、
 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_{3-6}$
シクロアルキル、 $-S-C_{1-3}$ アルキル、 $-S-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-CH_2-C_{3-6}$
シクロアルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、
 $-NH(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH(CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NCH_3$
(C_{3-6} シクロアルキル)、 $-NCH_3(CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル)、 C_{1-3}
アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、ベンジル、

20

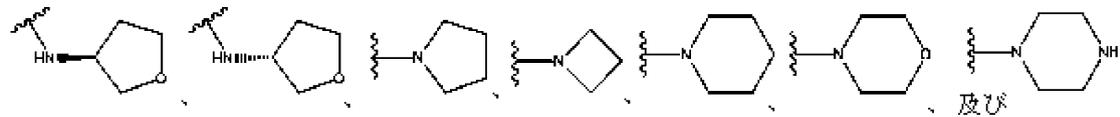
【化49】



であり

C_{1-3} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

【化50】



30

が、F、OH、CN、 NH_2 、またはOMeから選択される最大3個の基で場合により置換されていてもよく；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2b} 、及び R^{3b2a} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 BH_3^- 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり；

40

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

R^b はそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、 CH_3 、または CH_2CH_3 であり；

R^7 はそれぞれ独立して、Hまたは CH_3 であり；

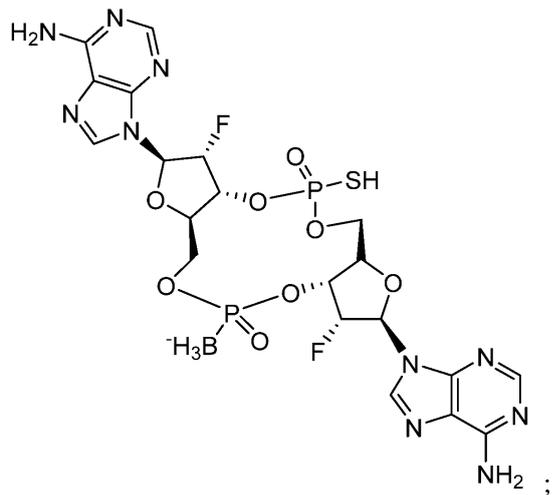
X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが、 BH_3^- 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ である。

【0060】

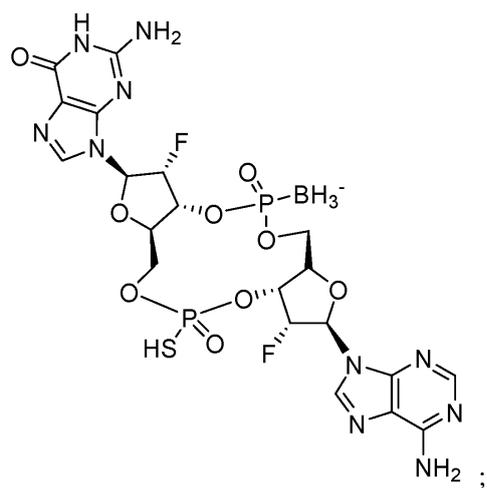
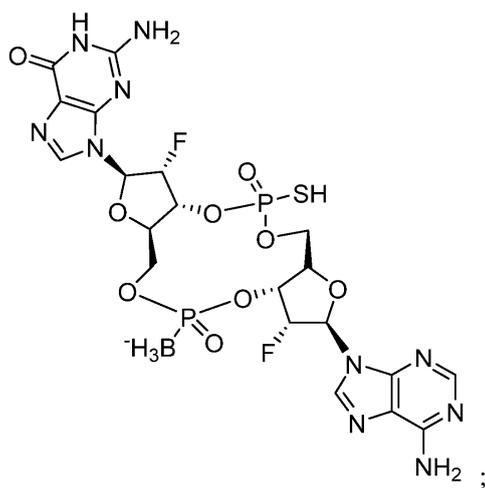
一実施形態では、本開示の化合物は以下から選択される：

50

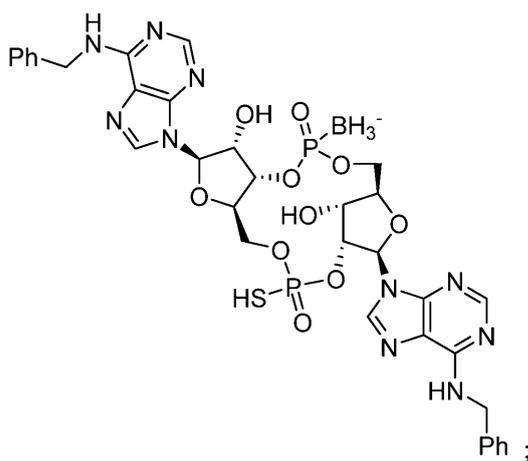
【化 5 1】



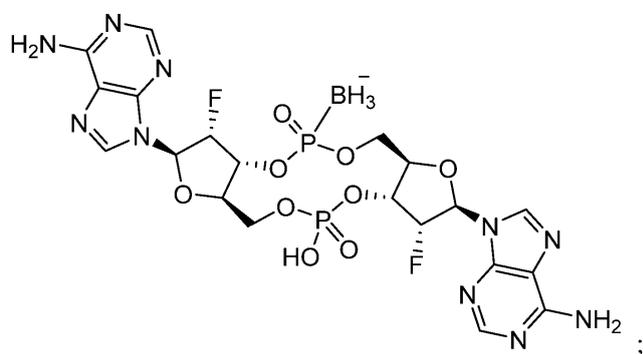
10



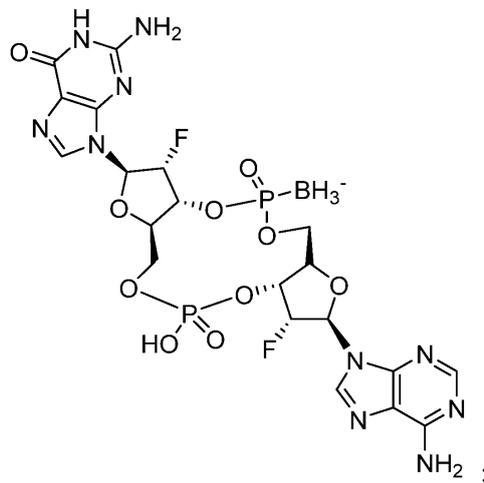
20



30

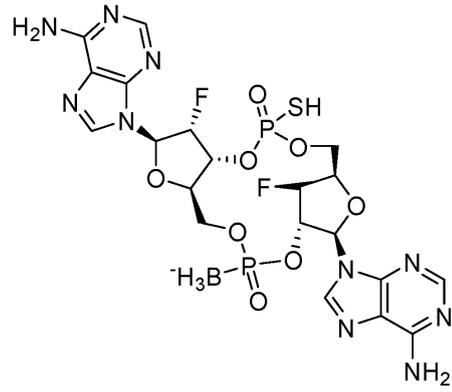
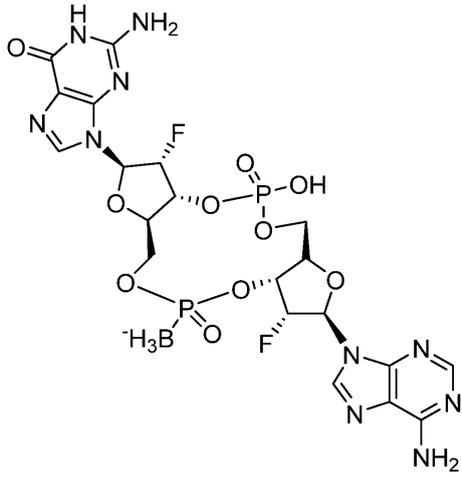


40

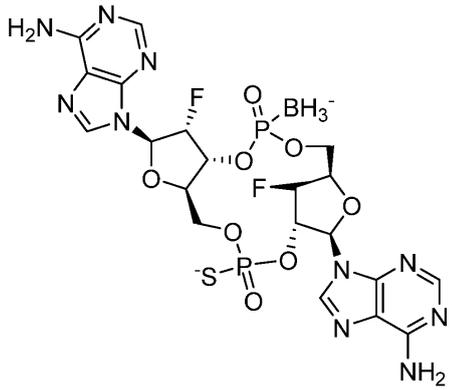
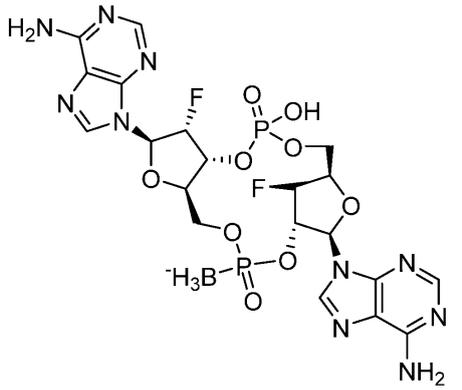


50

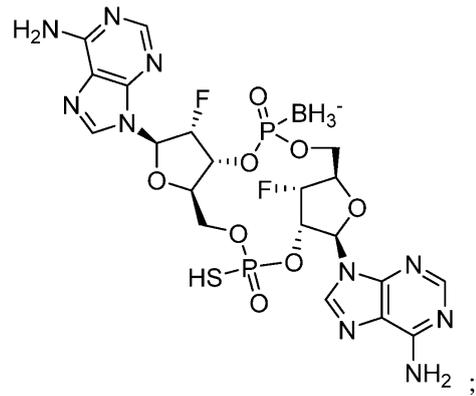
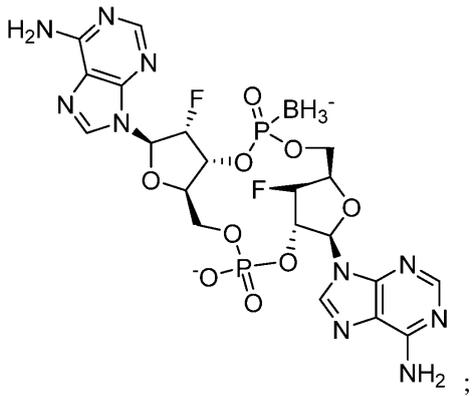
【化 5 2】



10



20

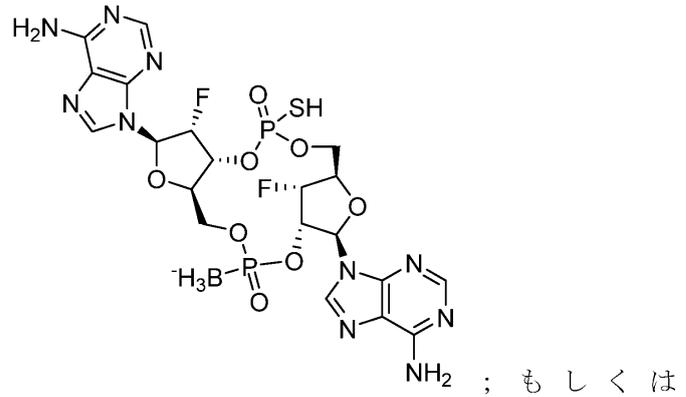
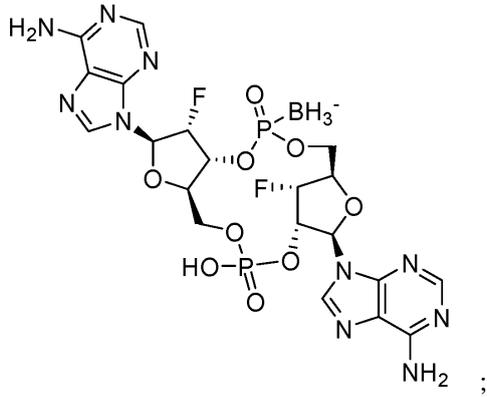


30

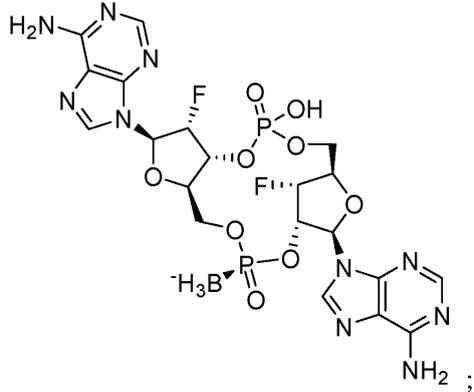
40

50

【化 5 3】



10



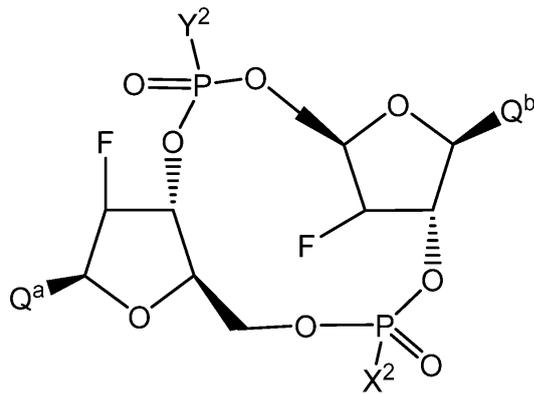
20

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物。

【0061】

一実施形態では、本開示は、式(A)の化合物：

【化 5 4】



(A) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関し、
式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、1、2、3、4、または5個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO$

40

50

$2NR^{C1}C(=O)OR^{C1}$ 、 $-OC(O)N(R^{C1})_2$ 、または R^{C1} であり；
 R^{C1} はそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-であり、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、及びヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-が、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-NR^NSR^NS$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、または $COOR^{CS}$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

10

R^{NS} はそれぞれ独立して、 H 、 R^{CS} 、 $R^{CS}-C(O)-$ 、 $R^{CS}-S(O)_2-$ 、 $R^{CS}R^{CS}N-C(O)-$ 、または $R^{CS}R^{CS}NS(O)_2-$ であり；

R^{CS} はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルケニル、または $C_2\sim C_6$ ハロアルキニルであるか；

あるいは、同じ N 原子に結合した2つの R^{CS} が、 O 、 S 、または NR^NS から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環を N 原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

20

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SR^4 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 $BH(OR^7)_2-$ 、または $BH(R^b)_2-$ であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが $BH(R^b)_2-$ であり；

R^b はそれぞれ独立して、 H 、 CN 、カルボキシル、カルボキシル塩、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリール、アリール、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリール、アリール、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、 OH 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、または F から選択される最大3個の置換基で場合により置換されている。

30

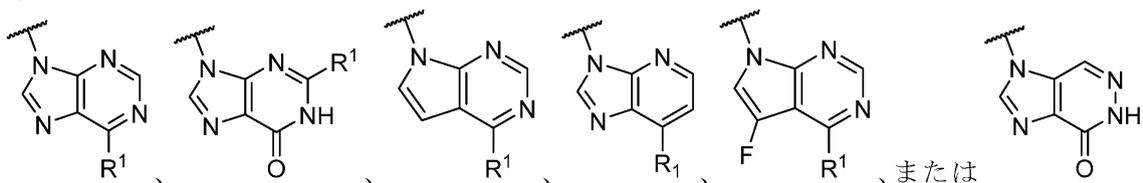
【0062】

式(A)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または BH_3- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3- である。

【0063】

式(A)の化合物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化55】



40

から選択され；

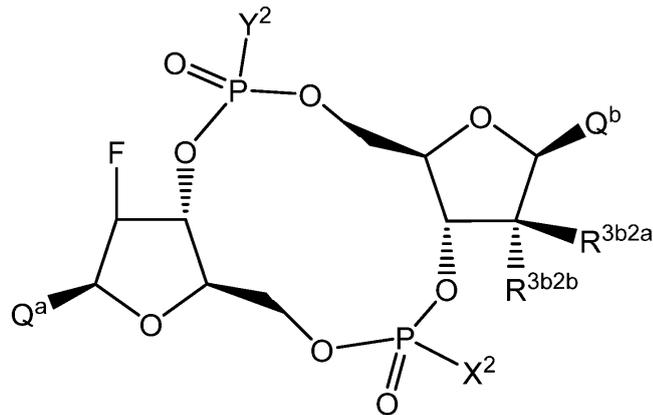
R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{C1})_2$ であり、 R^{C1} はそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキル-である。

【0064】

一実施形態では、本開示は、式(B)の化合物：

50

【化56】



(B);

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関し、
式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または
ヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリー
ルが、1、2、3、4、または5個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、
 $-N(R^{c1})_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c1}$ 、 $-C$ 20
 $(O)CH_2C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、
 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R^{c1})_2$ 、
 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$
、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$
、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO$
 $2NR^{c1}C(=O)OR^{c1}$ 、 $-OC(O)N(R^{c1})_2$ 、または R^{c1} であり；

R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アル
キニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘ
テロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アル
キル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-であり、 C_{1-12} 30
アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12}
シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6}
アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、及びヘテロアリー
ル- C_{1-6} アルキル-が、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$
、 $-NR^nR^s$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、または $COOR^s$ から選択される1つ以上の置換基
で置換されていてもよく；

R^n はそれぞれ独立して、H、 R^s 、 $R^s-C(O)-$ 、 $R^s-S(O)_2-$ 、 R^s
 $R^sN-C(O)-$ 、または $R^sR^sNS(O)_2-$ であり；

R^s はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$
アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、または $C_2 \sim C_6$ ハロ 40
アルキニルであるか；

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^s が、O、S、または NR^n から選択される
最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素
環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコ
キシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアル
コキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合
により置換されており；

R^{3b2a} 及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O(C_{1-3}$
アルキル) であり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SR^4 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、ま 50

10

20

30

40

50

たは $BH(R^b)_2^-$ であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが $BH(R^b)_2^-$ であり；

R^b はそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、OH、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されている。

【0065】

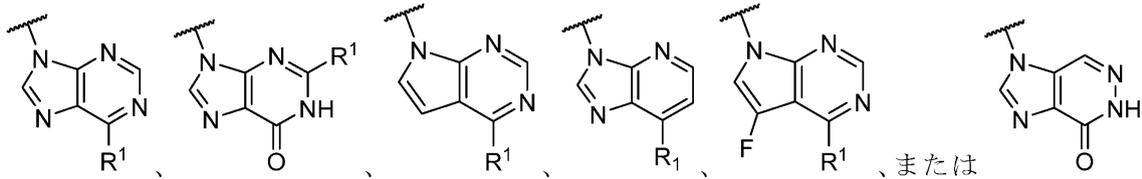
式(B)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。

10

【0066】

式(B)の化合物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化57】



から選択され；

20

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリアル、(5~6員アリアル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリアル、または(5~6員ヘテロアリアル)- C_{1-6} アルキル-である。

【0067】

式(B)の化合物の一実施形態では、 R^{3b2a} 及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHから選択される。

【0068】

一実施形態では、本開示は、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物と、1種以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

30

【0069】

一実施形態では、本開示は、対象においてSTINGの調節が有益である疾患または病態の治療方法であって、治療有効量の、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、治療方法に関する。

【0070】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、STINGの調節方法に関する。

40

【0071】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、がんの治療方法に関する。

【0072】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)

50

B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、がん、関節リウマチ、乾癬、臓器移植の急性拒絶反応、アレルギー性喘息、またはクローン病から選択される疾患の治療方法に関する。一実施形態では、本開示は、対象においてSTINGの調節が有益である疾患または病態の治療に使用される、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

【0073】

一実施形態では、本開示は、STINGの調節に使用される、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

10

【0074】

一実施形態では、本開示は、がんの治療に使用される、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

【0075】

一実施形態では、本開示は、がん、関節リウマチ、乾癬、臓器移植の急性拒絶反応、アレルギー性喘息、またはクローン病から選択される疾患の治療に使用される、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

20

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】化合物A1、A2、A3、及びA4の混合物のTHP1-デュアル細胞アッセイの結果を示す。

【図2】化合物D1、D1'、D2、D2'、D3、D3'、D4、及びD4'のTHP1-デュアル細胞アッセイの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0077】

定義

本明細書で使用される用語は特定の実施形態の記載のみを目的としており、限定を意図するものではないと理解されるべきである。

30

【0078】

特に定義しない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語はすべて、本出願が属する技術分野の当業者に共通して理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載するものと類似するまたは同等であるいかなる方法及び材料も本出願の実施または試験に使用することができるが、代表的な方法及び材料を本明細書に記載する。

【0079】

長年の特許法の慣例に従い、用語「a」、「an」、及び「the」は、特許請求の範囲を含む本出願で使用される場合、「1つ以上」を指す。したがって、例えば、「担体(carrier)」という表現は、1つ以上の担体、2つ以上の担体などの混合物を含む。

40

【0080】

特に記載のない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される、成分量、反応条件などを表すすべての数値は、いずれの場合においても「約」という語で修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、それに反する記載のない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲内に示される数値パラメータは、本出願によって得ようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【0081】

「本発明の化合物(複数可)」または「本開示の化合物(複数可)」という用語は、本明細書に開示される、式(I)、(II)、(III)、(A)、もしくは(B)の化合

50

物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

【0082】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1つ以上の不斉中心を含み得るため、絶対立体配置の観点から、(R) - もしくは (S) - として、またはアミノ酸については (D) - もしくは (L) - として定義することができるエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を採ることができる。本発明は、それらが本明細書に具体的に示されているかどうかにかかわらず、すべてのそのような可能性のある異性体、ならびにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学活性な (+) 異性体と (-) 異性体、(R) - 異性体と (S) - 異性体、または (D) - 異性体と (L) - 異性体を、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することも、例えばクロマトグラフィー及び分別結晶法といった従来技術を使用して分割することもできる。個別のエナンチオマーを調製/単離するための従来技術として、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用したラセミ体 (または塩もしくは誘導体のラセミ体) の分割が挙げられる。本明細書に記載される化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的な不斉中心を含む場合、特に記載のない限り、化合物は、E 及び Z 両方の幾何異性体を含むことを意図する。同様に、すべての互変異性形態も含まれることを意図する。

10

【0083】

「立体異性体」とは、同じ結合で結合された同じ原子で構成されているが、互換性のない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体及びその混合物を企図しており、分子が互いに重ね合わせできない鏡像である2つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

20

【0084】

「互変異性体」とは、ある分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本発明は、任意の上記化合物の互変異性体を含む。

【0085】

本明細書で使用される場合、「医薬の組み合わせ」、「治療の組み合わせ」、または「組み合わせ」という用語は、少なくとも2つの治療活性剤を含む単一剤形、または併用療法で一緒にまたは別々に使用される少なくとも2つの治療活性剤を含む別々の剤形を指す。例えば、一方の治療活性剤を1つの剤形に製剤化し、他方の治療活性剤を単一剤形または異なる剤形に製剤化してもよい。例えば、一方の治療活性剤を固体経口剤形に製剤化し、対して第2の治療活性剤を非経口投与用の溶液剤形に製剤化することができる。

30

【0086】

本明細書で使用される化合物命名法及び構造図は、ACD/Name Version 9.07ソフトウェアプログラム、ChemDraw Ultra Version 11.0.1、及び/または ChemDraw Ultra Version 14.0ソフトウェア命名プログラム (Cambridge Software) を使用した、I.U.P.A.C. 命名法の改変形態である。本明細書で使用される複雑な化学名では、置換基は、それが結合する基に先行して命名される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基をもつエチル骨格を含む。以下に記載される場合を除いて、原子価を満たすに足る水素原子と結合することが想定される一部の炭素原子を除く、すべての結合が本明細書の化学構造図で特定される。

40

【0087】

用語「組成物」または「製剤」とは、固体、液体、気体、またはそれらの混合物などの物理的形態である1つ以上の物質を意味する。組成物の一例は、医薬組成物、すなわち、医学的治療に関連する組成物、医学的治療用に調製される組成物、または医学的治療に使用される組成物である。

【0088】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、刺激、アレルギー

50

ギー反応などを伴うことなく、ヒト及び動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当なベネフィット/リスク比に相応するものであり、堅実な医学的判断の範囲内での意図された使用に有効であることを意味する。

【 0 0 8 9 】

「塩」は、酸付加塩または塩基付加塩の作製により活性作用物質が修飾されている、活性作用物質の誘導体を含む。好ましくは、塩は薬学的に許容される塩である。そのような塩として、薬学的に許容される酸付加塩、薬学的に許容される塩基付加塩、薬学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、及びアルキル化アンモニウム塩が挙げられるが、これに限定されない。酸付加塩には、無機酸の塩に加え有機酸の塩が含まれる。好適な無機酸の代表例として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸などが挙げられる。好適な有機酸の代表例として、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ビルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホアスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩などが挙げられる。塩基付加塩として、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアピエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、例えばリジン及びアルギニン、ジシクロヘキシルアミンなどが挙げられるが、これに限定されない。金属塩の例として、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。アンモニウム塩及びアルキル化アンモニウム塩の例として、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、エチルアンモニウム塩、ヒドロキシエチルアンモニウム塩、ジエチルアンモニウム塩、ブチルアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基の例として、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリンなどが挙げられる。薬学的に許容される塩及びその製剤の標準的な調製方法は、当技術分野において周知であり、例えば "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA を含む、種々の参考文献に開示されている。

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」とは、溶媒和により形成される複合体（溶媒分子と本発明の活性作用物質の分子またはイオンとの組み合わせ）、または溶質イオンまたは分子（本発明の活性作用物質）と1種以上の溶媒分子からなる凝集体を意味する。本発明において、好ましい溶媒和物は水和物である。水和物の例として、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、六水和物などが挙げられるが、これに限定されない。本化合物の薬学的に許容される塩は溶媒和物形態でも存在し得ることを当業者は理解すべきである。溶媒和物は通常、本化合物の調製の一部であるか、または本発明の無水化合物による水分の自然吸収による水和により形成される。水和物を含む溶媒和物は、例えば、溶媒和物分子あたりまたは水和物分子あたり塩分子が2個、3個、4個という化学量論比で構成され得る。例えば、2個の塩分子が化学量論的に3個、5個、7個の溶媒分子または水和物分子に相当する可能性もある。アルコール、特にメタノール及びエタノール；アルデヒド；ケトン、特にアセトン；エステル、例えば酢酸エチルなど、結晶化に使用される溶媒が結晶格子に充填されていてもよい。薬学的に許容される溶媒が好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

用語「賦形剤」、「担体」、及び「ビヒクル」は、本出願全体を通して同義に使用され、本発明の化合物と共に投与される物質を意味する。

【 0 0 9 2 】

「治療有効量」とは、疾患または他の望ましくない医学的病態を治療するために患者に投与されたとき、その疾患または病態に対して有益な効果を有するのに十分である化合物または治療活性剤の量を意味する。治療有効量は、選択された化合物または治療活性剤の種類、疾患または病態及びその重症度、ならびに治療対象の患者の年齢、体重などに応じて異なる。所与の化合物または治療活性剤の治療有効量を決定することは、当業者の能力の範囲内であり、日常的な実験しか必要としない。

10

【 0 0 9 3 】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」は、対象となる疾患または病態を有する哺乳動物、好ましくはヒトにおける対象となる疾患または病態の治療を対象とし、特に哺乳動物が病態の素因を有し得るが、まだそれに罹患していると診断されていない場合に、そのような哺乳動物に疾患または病態が生じることを予防すること；

疾患または病態を抑制する、すなわちその発生を抑止すること；

疾患または病態を緩和する、すなわち疾患または病態の退縮を引き起こすこと；あるいは疾患または病態に起因する症状を緩和する、すなわち基礎となる疾患または病態に対処せず痛みを緩和することを含む。本明細書で使用される場合、用語「疾患」及び「病態」は、同義に使用できる場合もあれば、特定の疾病または病態が既知の原因因子を有しておらず（そのため病因がまだ解明されていない）、その結果、疾患としてではないが、望ましくない病態または症候群としてのみ認識され、多少なりとも特定の症状群が臨床医によって特定されているという点で同義ではない場合もある。

20

【 0 0 9 4 】

本明細書に開示される本発明はまた、開示される化合物の *in vivo* 代謝産物を包含することを意図する。そのような産物は、例えば、主に酵素処理により、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから得ることができる。したがって、本発明は、本発明の化合物をその代謝産物を得るに足る十分な期間にわたり哺乳動物に投与することを含むプロセスにより産生される化合物を含む。そのような産物は、典型的には、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒトなどの動物に本発明の放射性標識化合物を検出可能な用量で投与し、代謝が起こるに足る十分な時間を与え、その変換産物を尿、血液、またはその他の生体試料から単離することにより同定される。

30

【 0 0 9 5 】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒト、非ヒト霊長類、哺乳動物、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコなどであり得る。用語「対象」及び「患者」は、例えばヒト対象などの哺乳動物対象を指して本明細書で同義に使用される。対象は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、唾液腺癌、または子宮内膜癌などのがんを有する疑いがあるか、または有するリスクがあるか、あるいはにきび、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄性筋萎縮症、または加齢関連黄斑変性症を有する疑いがあるか、または有するリスクがある可能性がある。前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、唾液腺癌、または子宮内膜癌どの種々のがんの診断方法、にきび、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄性筋萎縮症、または加齢関連黄斑変性症の診断方法、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、膵臓癌、肝細胞癌、唾液腺癌、または子宮内膜癌どのがんの臨床記述、にきび、多毛症、脱毛症、良性前立腺肥大症、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣疾患、思春期早発症、球脊髄性筋萎縮症、または加齢関連黄斑変性症の診断及び臨床記述は、当業者に公知である。

40

【 0 0 9 6 】

「哺乳動物」には、ヒト、ならびに実験動物及び家庭用ペットなどの家畜（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）と野生動物などの非家畜の両方が

50

含まれる。

【0097】

「任意の」または「場合により」とは、その後に記載されている事象または状況が、起こる可能性もあれば、起こらない可能性もあることを意味し、かつ、この記述には上記事象または状況が起こる場合の事例と起こらない場合の事例が含まれることを意味する。例えば、「場合により置換されたアリール」とは、アリールラジカルが置換されていてもされていなくてもよく、この記述に置換アリールラジカルと置換を有さないアリールラジカルの両方が含まれることを意味する。

【0098】

本明細書で使用される場合、以下の用語は、特に記載がない限り、以下の意味を有する：

10

【0099】

「アシル」とは、 $-C(=O)-$ アルキルラジカルを指す。

【0100】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0101】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0102】

「ハロ」「ハライド」または「ハロゲン」とは、プロモラジカル、クロロラジカル、フッオロラジカル、またはヨードラジカルを指す。

【0103】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、 $-OH$ ラジカルを指す。

20

【0104】

「イミノ」とは、 $=NH$ 置換基を指す。

【0105】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0106】

「オキソ」とは、 $=O$ 置換基を指す。

【0107】

「チオキソ」とは、 $=S$ 置換基を指す。

【0108】

「スルフヒドリル」及び「メルカプト」とは、 $-SH$ ラジカルを指す。

30

【0109】

「アルキル」または「アルキル基」とは、1～20個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合している完全飽和、直鎖（線状）、または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。1～20個のいずれかの数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。最大20個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、最大5個の炭素原子を含むアルキルは $C_1 \sim C_5$ アルキルである。 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、 C_5 アルキル、 C_4 アルキル、 C_3 アルキル、 C_2 アルキル、及び C_1 アルキル（すなわちメチル）を含む。 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 $C_1 \sim C_5$ アルキルに関する上記の部分すべてを含むが、 C_6 アルキルも含む。 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルは、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルに関する上記の部分すべてを含むが、 C_7 、 C_8 、 C_9 、及び C_{10} アルキルも含む。同様に、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルは、前述の部分すべてを含むが、 C_{11} 及び C_{12} アルキルも含む。 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*t*-アミル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、及び*n*-ドデシルが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、アルキル基は場合により置換されていてもよい。用語「低級アルキル」とは、線状または分枝状であり得る $C_1 \sim C_6$ アルキルを指し、例えば分枝鎖 $C_3 \sim C_6$ アルキルを含む。

40

50

【0110】

「アルキレン」、「-アルキル-」、または「アルキレン鎖」とは、1～20個の炭素原子を有する、完全飽和、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖ラジカルを指す。C₁～C₂₀アルキレンの非限定的な例として、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレン、プロピニレン、n-ブチニレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残部に結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残部及びラジカル基とのアルキレン鎖の連結点は、鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介していてもよい。本明細書で特に明記しない限り、アルキレン鎖は場合により置換されていてもよい。

【0111】

「アルケニル」または「アルケニル基」とは、2～20個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。各アルケニル基は、単結合により分子の残部に結合する。2～20個のいずれかの数の炭素原子を含むアルケニル基が含まれる。最大20個の炭素原子を含むアルケニル基はC₂～C₂₀アルケニルであり、最大10個の炭素原子を含むアルケニルはC₂～C₁₀アルケニルであり、最大6個の炭素原子を含むアルケニル基はC₂～C₆アルケニルであり、最大5個の炭素原子を含むアルケニルはC₂～C₅アルケニルである。C₂～C₅アルケニルは、C₅アルケニル、C₄アルケニル、C₃アルケニル、及びC₂アルケニルを含む。C₂～C₆アルケニルは、C₂～C₅アルケニルに関する上記の部分すべてを含むが、C₆アルケニルも含む。C₂～C₁₀アルケニルは、C₂～C₅アルケニル及びC₂～C₆アルケニルに関する上記の部分すべてを含むが、C₇、C₈、C₉、及びC₁₀アルケニルも含む。同様に、C₂～C₁₂アルケニルは、前述の部分すべてを含むが、C₁₁及びC₁₂アルケニルも含む。C₂～C₁₂アルケニルの非限定的な例として、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソ-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、4-ノネニル、5-ノネニル、6-ノネニル、7-ノネニル、8-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル、4-デセニル、5-デセニル、6-デセニル、7-デセニル、8-デセニル、9-デセニル、1-ウンデセニル、2-ウンデセニル、3-ウンデセニル、4-ウンデセニル、5-ウンデセニル、6-ウンデセニル、7-ウンデセニル、8-ウンデセニル、9-ウンデセニル、10-ウンデセニル、1-ドデセニル、2-ドデセニル、3-ドデセニル、4-ドデセニル、5-ドデセニル、6-ドデセニル、7-ドデセニル、8-ドデセニル、9-ドデセニル、10-ドデセニル、及び11-ドデセニルが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、アルキル基は場合により置換されていてもよい。

【0112】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」とは、2～20個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖ラジカルを指す。C₂～C₂₀アルケニレンの非限定的な例として、エテン、プロペン、ブテンなどが挙げられる。アルケニレン鎖は、単結合を介して分子の残部に結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残部及びラジカル基とのアルケニレン鎖の連結点は、鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介していてもよい。本明細書で特に明記しない限り、アルケニレン鎖は場合により置換されていてもよい。

【0113】

「アルキニル」または「アルキニル基」とは、2～20個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。各アルキニル基は、単結合により分子の残部に結合する。2～20個のいずれかの数の炭素原子を

10

20

30

40

50

含むアルキニル基が含まれる。最大20個の炭素原子を含むアルキニル基はC₂～C₂₀アルキニルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキニルはC₂～C₁₀アルキニルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキニルはC₂～C₆アルキニルであり、最大5個の炭素原子を含むアルキニルはC₂～C₅アルキニルである。C₂～C₅アルキニルは、C₅アルキニル、C₄アルキニル、C₃アルキニル、及びC₂アルキニルを含む。C₂～C₆アルキニルは、C₂～C₅アルキニルに関する上記の部分すべてを含むが、C₆アルキニルも含む。C₂～C₁₀アルキニルは、C₂～C₅アルキニル及びC₂～C₆アルキニルに関する上記の部分すべてを含むが、C₇、C₈、C₉、及びC₁₀アルキニルも含む。同様に、C₂～C₁₂アルキニルは、前述の部分すべてを含むが、C₁₁及びC₁₂アルキニルも含む。C₂～C₁₂アルケニルの非限定的な例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、アルキル基は場合により置換されていてもよい。

10

【0114】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」とは、2～20個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖ラジカルを指す。C₂～C₂₀アルキニレンの非限定的な例として、エチニレン、プロパルギレンなどが挙げられる。アルキニレン鎖は、単結合を介して分子の残部に結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残部及びラジカル基とアルキニレン鎖の連結点は、鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介していてもよい。本明細書で特に明記しない限り、アルキニレン鎖は場合により置換されていてもよい。

20

【0115】

「アルコキシ」または「-O-アルキル」とは、式-O R_aのラジカルを指し、ここで、R_aは、1～20個の炭素原子が含まれる上記定義のアルキルラジカル、アルケニルラジカル、またはアルキニルラジカルである。本明細書で特に明記しない限り、アルコキシ基は場合により置換されていてもよい。

【0116】

「アルキルアミノ」とは、式-NH R_aまたは-N R_a R_aのラジカルを指し、ここで、各R_aは独立して、1～12個の炭素原子が含まれる上記定義のアルキルラジカル、アルケニルラジカル、またはアルキニルラジカルである。本明細書で特に明記しない限り、アルキルアミノ基は場合により置換されていてもよい。

30

【0117】

「アルキルカルボニル」とは、-C(=O) R_a部分を指し、ここで、R_aは、上記定義のアルキルラジカル、アルケニルラジカル、またはアルキニルラジカルである。アルキルカルボニルの非限定的な例は、メチルカルボニル(「アセタール」)部分である。アルキルカルボニル基は、「C_w-C_zアシル」と称される場合もあり、ここで、w及びzは、上記定義のR_aの炭素数の範囲を示す。例えば、「C₁～C₁₀アシル」とは、R_aが上記定義のC₁～C₁₀アルキルラジカル、C₁～C₁₀アルケニルラジカル、またはC₁～C₁₀アルキニルラジカルである、上記定義のアルキルカルボニル基を指す。本明細書で特に明記しない限り、アルキルカルボニル基は場合により置換されていてもよい。

【0118】

用語「アミノアルキル」は、1つ以上の-NH₂基で置換されたアルキル基を指す。特定の実施形態では、アミノアルキル基は、1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上の-NH₂基で置換されている。アミノアルキル基は、本明細書に記載の1つ以上の追加の置換基で場合により置換されていてもよい。

40

【0119】

「アリール」とは、水素、6～18個の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環が含まれる炭化水素環系ラジカルを指す。本発明の目的では、アリールラジカルは、単環式環系、二環式環系、三環式環系、または四環式環系であり得、これには縮合環系または架橋環系を含み得る。アリールラジカルとして、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオ

50

レン、*as*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンから誘導されるアリーラジカルが挙げられるが、これに限定されない。本明細書で特に明記しない限り、用語「アリーラ」は、場合により置換されているアリーラジカルを含むことを意図する。

【0120】

「アラルキル」、「アリーラアルキル」、または「-アルキルアリーラ」は、 R_b が、上記定義のアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基であり、 R_c が、上記定義の1つ以上のアリーラジカルである、式 - $R_b - R_c$ のラジカル、例えばベンジル、ジフェニルメチルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、アラルキル基は場合により置換されていてもよい。

10

【0121】

「カルボシクリル」、「環状炭素」、または「炭素環」とは、環を形成する原子がそれぞれ炭素である環構造を指す。環状炭素は、環内に3~20個の炭素原子を含み得る。環状炭素は、アリーラ及びシクロアルキルを含む。シクロアルケニル及びシクロアルキニルは本明細書で定義される通りである。本明細書で特に明記しない限り、カルボシクリル基は場合により置換されていてもよい。

【0122】

「シクロアルキル」とは、炭素原子及び水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式または多環式の完全飽和炭化水素ラジカルを指し、これには、3~20個の炭素原子、好ましくは3~10個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合する縮合環系または架橋環系を含み得る。単環式シクロアルキルラジカルとして、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、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルラジカルとして、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサニル、オクタヒドロペンタレン、ビスシクロ[1.1.1]ペンタニル、キュバンなどが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、シクロアルキル基は場合により置換されていてもよい。

20

【0123】

「シクロアルケニル」とは、炭素原子及び水素原子のみからなり、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する安定な非芳香族単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指し、これには、3~20個の炭素原子、好ましくは3~10個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合する縮合環系または架橋環系を含み得る。単環式シクロアルケニルラジカルとして、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロクテニルなどが挙げられる。多環式シクロアルケニルラジカルとして、例えば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニルなどが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、シクロアルケニル基は場合により置換されていてもよい。

30

【0124】

「シクロアルキニル」とは、炭素原子及び水素原子のみからなり、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する安定な非芳香族単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指し、これには、3~20個の炭素原子、好ましくは3~10個の炭素原子を有し、単結合により分子の残部に結合する縮合環系または架橋環系を含み得る。多環式シクロアルキニルラジカルとして、例えば、シクロヘプチニル、シクロオクチニルなどが挙げられる。本明細書で特に明記しない限り、シクロアルキニル基は場合により置換されていてもよい。

40

【0125】

「シクロアルキルアルキル」、「-アルキルシクロアルキル」は、式 - $R_b - R_d$ のラジカルを指し、ここで、 R_b は、上記定義のアルキレン基、アルケニレン基、またはアルキニレン基であり、 R_d は、上記定義のシクロアルキルラジカル、シクロアルケニルラジカル、シクロアルキニルラジカルである。本明細書で特に明記しない限り、シクロアルキルアルキル基は場合により置換されていてもよい。

【0126】

50

「ハロアルキル」とは、上記定義の1個、2個、3個、4個、5個、6個、またはそれ以上のハロラジカルで置換された、上記定義のアルキルラジカル、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、3 - プロモ - 2 - フルオロプロピル、1, 2 - ジブromoエチルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、ハロアルキル基は場合により置換されていてもよい。

【0127】

「ハロアルケニル」とは、上記定義の1個、2個、3個、4個、5個、6個、またはそれ以上のハロラジカルで置換された、上記定義のアルケニルラジカル、例えば1 - フルオロプロベニル、1, 1 - ジフルオロブテニルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、ハロアルケニル基は場合により置換されていてもよい。

10

【0128】

「ハロアルキニル」とは、上記定義の1個、2個、3個、4個、5個、6個、またはそれ以上のハロラジカルで置換された、上記定義のアルキニルラジカル、例えば1 - フルオロプロピニル、1 - フルオロブチニルなどを指す。本明細書で特に明記しない限り、ハロアルケニル基は場合により置換されていてもよい。

【0129】

「ヘテロシクリル」、「複素環式環」、または「複素環」とは、2 ~ 12個の炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1 ~ 6個のヘテロ原子からなる安定な3 ~ 20員の非芳香族環ラジカルを指す。ヘテロシクリルまたは複素環には、以下に定義されるヘテロアールが含まれる。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式環系、二環式環系、三環式環系、または四環式環系であり得、これには縮合環系または架橋環系を含み得、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、窒素原子は場合により四級化されていてもよく、ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和していてもよい。そのようなヘテロシクリルラジカルの例として、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、及び1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられるが、これに限定されない。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロシクリル基は場合により置換されていてもよい。

20

30

【0130】

用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキル」とは、1つ以上のヒドロキシル(-OH)基で置換されたアルキル基を指す。特定の実施形態では、ヒドロキシアルキル基は、1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上の-OH基で置換されている。ヒドロキシアルキル基は、本明細書に記載の1つ以上の追加の置換基で場合により置換されていてもよい。

40

【0131】

用語「ヒドロカルビル」とは、脂肪族、部分飽和もしくは完全不飽和、非環式、環式もしくは芳香族、またはこれらの任意の組み合わせを問わない一価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、ヒドロカルビル基は、1 ~ 40個もしくはそれ以上、1 ~ 30個もしくはそれ以上、1 ~ 20個もしくはそれ以上、または1 ~ 10個もしくはそれ以上の炭素原子を有する。用語「ヒドロカルビレン」とは、二価のヒドロカルビル基を指す。ヒドロカルビル基またはヒドロカルビレン基は、本明細書に記載の1つ以上の置換基で場合により置換されていてもよい。

【0132】

50

用語「ヘテロヒドロカルビル」とは、1つ以上の炭素原子が酸素、硫黄、窒素、及びリンから選択されるヘテロ原子で独立して置換されているヒドロカルビル基を指す。特定の
実施形態では、ヘテロヒドロカルビル基は、1～40個もしくはそれ以上、1～30個も
しくはそれ以上、1～20個もしくはそれ以上、または1～10個もしくはそれ以上の炭
素原子と、1～10個もしくはそれ以上または1～5個もしくはそれ以上のヘテロ原子を
有する。用語「ヘテロヒドロカルビレン」とは、二価のヒドロカルビル基を指す。ヘテロ
ヒドロカルビル基及びヘテロヒドロカルビレン基の例として、限定するものではないがエ
チレングリコール部分及びポリエチレングリコール部分、例えば、 $(-CH_2CH_2O-)_nH$ (一価のヘテロヒドロカルビル基) 及び $(-CH_2CH_2O-)_n$ (二価のヘテロヒ
ドロカルビレン基) (ここで、 n は1～12またはそれ以上の整数)、プロピレングリコー
ル部分及びポリプロピレングリコール部分、例えば、 $(-CH_2CH_2CH_2O-)_nH$ 及
び $(-CH_2CH(CH_3)O-)_nH$ (一価のヘテロヒドロカルビル基) ならびに $(-CH_2CH_2CH_2O-)_n$ 及び $(-CH_2CH(CH_3)O-)_n$ (二価のヘテロヒドロカ
ルビレン基) (ここで、 n は1～12またはそれ以上の整数) が挙げられる。ヘテロヒド
ロカルビル基またはヘテロヒドロカルビレン基は、本明細書に記載の1つ以上の置換基で
場合により置換されていてもよい。

10

【0133】

「N-ヘテロシクリル」とは、少なくとも1つの窒素を含む上記定義のヘテロシクリル
ラジカルであり、かつヘテロシクリルラジカルと分子の残部との連結点がヘテロシクリル
ラジカル中の窒素原子を介しているものを指す。本明細書で特に明記しない限り、N-ヘ
テロシクリル基は場合により置換されていてもよい。

20

【0134】

「ヘテロシクリルアルキル」、「-アルキルヘテロシクリル」とは、 R_b が、上記定義
のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、またはアルキニレン鎖であり、 R_e が、上記定義のヘ
テロシクリルラジカルである、式 $-R_b-R_e$ のラジカルを指し、ヘテロシクリルが含窒
素ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは窒素原子の位置でアルキルラジカル、ア
ルケニルラジカル、アルキニルラジカルに結合することができるものである。本明細書で
特に明記しない限り、ヘテロシクリルアルキル基は場合により置換されていてもよい。

【0135】

「ヘテロアリール」とは、水素原子、1～13個の炭素原子、窒素、酸素、及び硫黄か
らなる群から選択される1～6個のヘテロ原子、ならびに少なくとも1つの芳香環を含む
5～20員環系ラジカルを指す。本発明の目的では、ヘテロアリールラジカルは、単環式
環系、二環式環系、三環式環系、または四環式環系であり得、これには縮合環系または架
橋環系を含み得、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、
場合により酸化されていてもよく、窒素原子は場合により四級化されていてもよい。例と
して、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイン
ドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル
、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオ
キサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジ
オキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、
ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダ
ゾ[1,2- a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベン
ゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル
、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソ
キノニル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2
-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキ
シドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル
-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フトラジニル
、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジ
ニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イ

30

40

50

ソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これに限定されない。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロアリアル基は場合により置換されていてもよい。

【0136】

「N - ヘテロアリアル」とは、少なくとも1つの窒素を含む上記定義のヘテロアリアルラジカルであり、かつヘテロアリアルラジカルと分子の残部との連結点がヘテロアリアルラジカル中の窒素原子を介しているものを指す。本明細書で特に明記しない限り、N - ヘテロアリアル基は場合により置換されていてもよい。

【0137】

「ヘテロアリアルアルキル」、「- アルキルヘテロアリアル」とは、式 - R_b - R_f のラジカルを指し、ここで、R_bは、上記定義のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、またはアルキニレン鎖であり、R_fは、上記定義のヘテロアリアルラジカルである。本明細書で特に明記しない限り、ヘテロアリアルアルキル基は場合により置換されていてもよい。

【0138】

「チオアルキル」とは、式 - S R_a のラジカルを指し、ここで、R_aは、1 ~ 12個の炭素原子が含まれる上記定義のアルキルラジカル、アルケニルラジカル、またはアルキニルラジカルである。本明細書で特に明記しない限り、チオアルキル基は場合により置換されていてもよい。

【0139】

本明細書で使用される「置換される」という用語は、上記の基（すなわち、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、チオアルキル、アリアル、アラルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、N - ヘテロアリアル、及び/またはヘテロアリアルアルキル）のいずれかにおいて、少なくとも1つの水素原子が本明細書に列挙される非水素原子への結合によって置き換えられていることを意味する。置換基の一覧が含まれていない場合、置換基は、F、Cl、Br、及びIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、及びエステル基などの基の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基などの基の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N - オキシド、イミド、及びエナミンなどの基の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、及びトリアルシリル基などの基のケイ素原子；ならびにその他の種々の基の他のヘテロ原子であり得るが、これに限定されない。「置換される」とは、上記の基のいずれかにある1つ以上の水素原子が、オキシ基、カルボニル基、カルボキシ基、及びエステル基の酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基の窒素などのヘテロ原子への高次結合（例えば二重結合または三重結合）によって置換されることも意味する。例えば、「置換される」には、上記の基のいずれかにある1つ以上の水素原子が、ハライド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アミノ、- OR_g、- SR_g、- NR_hR_i、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、- アルキルシクロアルキル、- アルキルヘテロシクリル、- アルキルアリアル、- アルキルヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、- C(=O)R_g、- C(=NR_j)R_g、- S(=O)R_g、- S(=O)₂R_g、- S(=O)₂OR_k、- C(=O)OR_k、- OC(=O)R_g、- C(=O)NR_hR_i、- NR_gC(=O)R_g、- S(=O)₂NR_hR_i、- NR_gS(=O)₂R_g、- OC(=O)OR_g、- OC(=O)NR_hR_i、- NR_gC(=O)OR_g、- NR_gC(=O)NR_hR_i、- NR_gC(=NR_j)NR_hR_i、- P(=O)(R_g)₂、- P(=O)(OR_k)R_g、- P(=O)(OR_k)₂、- OP(=O)(R_g)₂、- OP(=O)(OR_k)R_g、及び- OP(

10

20

30

40

50

= O) (OR_k)₂で置換されることを含む(式中: R_gは出現ごとに独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、-アルキルシクロアルキル、-アルキルヘテロシクリル、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され; R_h及びR_iは出現ごとに独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、-アルキルシクロアルキル、-アルキルヘテロシクリル、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択されるか、あるいはR_h及びR_iが、それに結合する窒素原子と共に複素環またはヘテロアリール環を形成し; R_jは出現ごとに独立して、水素、-OR_g、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、-アルキルシクロアルキル、-アルキルヘテロシクリル、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり; R_kは出現ごとに独立して、水素、W、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、-アルキルシクロアルキル、-アルキルヘテロシクリル、-アルキルアリール、-アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、Wが出現ごとに独立して、H⁺、Li⁺、Na⁺、K⁺、Cs⁺、Mg⁺²、Ca⁺²、または⁻N(R_g)₂R_hR_iである)。

10

【0140】

本明細書で使用される場合、BH(OR⁷)₂、BH(R^b)₂、またはBH₃基が、P(=O)基(例えば、式(I)、(II)、または(III)のX²及びY²)と単結合を形成するとき、BH(OR⁷)₂、BH(R^b)₂、またはBH₃は1つの負電荷を有する。BH(OR⁷)₂⁻、BH(R^b)₂⁻、及びBH₃⁻の「-」は、B基が単一の負電荷を有することを示す。

20

【0141】

本明細書で使用される場合、記号「

【化58】



」(以下「連結点の結合」と称する場合もある)は、2つの化学要素間の連結点である結合を意味し、その一方が連結点の結合に連結されていることを表し、その他方が連結点の結合に連結されていないことを表す。例えば、「

30

【化59】



」は、化学要素「XY」が連結点の結合を介して別の化学要素に結合されていることを示す。さらに、図示されていない化学要素との具体的な連結点を推論により特定することができる。例えば、R³がHまたは「

【化60】



40

」である化合物CH₃-R³は、R³が「XY」である場合、連結点の結合は、R³がCH₃と結合することを示す結合と同じ結合であることが推論される。

【0142】

「縮合」とは、本明細書に記載の任意の環構造が、本発明の化合物の既存の環構造と縮合されていることを指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環構造上の任意の炭素原子が窒素原子で置換されてもよい。

【0143】

化合物

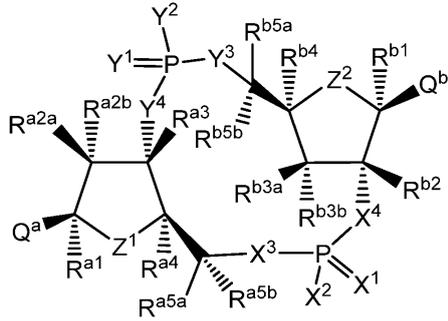
50

本開示の一実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(A)、もしくは(B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を提供する。

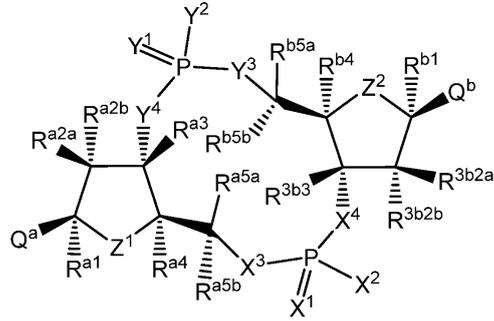
【0144】

一実施形態では、式 (I)、式 (II)、もしくは式 (III) の化合物：

【化61】

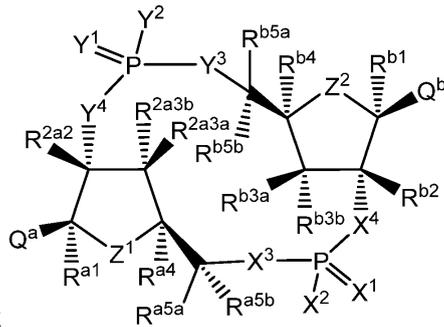


(I) ;



(II) ;

10



もしくは

;

20

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物、
式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、1、2、3、4、または5個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

30

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO_2NR^{c1}C(=O)OR^{c1}$ 、 $-OC(O)N(R^{c1})_2$ 、または R^{c1} であり；

R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-であり、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、及びヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-が、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-NR^nS^n$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、または $COOR^c$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

40

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^{c1} が、O、S、または NR^nS^n から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、かつ、4~7

50

員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{nS} はそれぞれ独立して、H、 R^{CS} 、 $R^{CS}-C(O)-$ 、 $R^{CS}-S(O)_2-$ 、 $R^{CS}R^{CS}N-C(O)-$ 、または $R^{CS}R^{CS}NS(O)_2-$ であり；

R^{CS} はそれぞれ独立して、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ ハロアルケニル、または $C_2\sim C_6$ ハロアルキニルであるか；

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^{CS} が、O、S、または NR^{nS} から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a1} 及び R^{b1} はそれぞれ独立して、H、CN、 C_3-6 シクロアルキル、 R^{CS} 、 $-OR^{CS}$ 、 $-SR^{CS}$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^{CS}R^{CS}$ 、または $-CH_2OR^{CS}$ であり、 C_3-6 シクロアルキル及び R^{CS} は、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a4} 及び R^{b4} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、CN、N₃、 R^{CS} 、 $-CH_2OR^{CS}$ 、 $-CH_2SR^{CS}$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^{CS}R^{CS}$ 、 $-CO_2R^{CS}$ 、 $-SR^{CS}$ 、及び $-OR^{CS}$ からなる群から選択され、上記 R^{CS} が、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、及びN₃からなる群から選択される0~3個の置換基で置換されており；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、 R^{3b2b} 、 R^{2a3a} 、及び R^{2a3b} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、N₃、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^{CS}R^{CS}$ 、 $-CO_2R^{CS}$ 、 $-CH_2OR^{CS}$ 、 $-CH_2SR^{CS}$ 、 $-C_3-6$ シクロアルキル、 $-R^{CS}$ 、 $-NR^nR^n$ 、 $-OCH_2CO_2R^{CS}$ 、または $-OR^0$ であり、 $-R^{CS}$ 、ならびに $-CH_2NR^{CS}R^{CS}$ 、 $-CO_2R^{CS}$ 、 $-CH_2OR^{CS}$ 、 $-CH_2SR^{CS}$ 、及び $-OCH_2CO_2R^{CS}$ の R^{CS} 、 $-NR^nR^n$ の R^n 、ならびに $-OR^0$ の R^0 が、ハロゲン、CN、 $-NMe_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-NR^nR^n$ 、 $-OH$ 、OMe、 $=O$ 、または $COOR^{CS}$ から選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、 R^{a2b} と R^{a4} 、または R^{3b2b} と R^{b4} が、O、S、または NR^{nS} から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む架橋7~9員複素二環を、結合された環と共に形成でき、かつ、架橋7~9員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、NMe₂、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、 R^{a2a} と R^{a2b} 、 R^{b3a} と R^{b3b} 、 R^{3b2a} と R^{3b2b} 、または R^{2a3a} と R^{2a3b} が、O、S、または NR^{nS} から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~6員複素環を、結合された炭素原子と共に形成でき、かつ、4~6員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、NMe₂、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^0 は、水素、 R^{C1} 、または $R^{C1}-C(O)-$ であり；

R^{a3} 、 R^{b2} 、 R^{3b3} 、及び R^{2a2} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、N₃、 $-P(=O)(OR^{CS})_2$ 、 C_3-6 シクロアルキル、 R^{CS} 、 $-C-C1$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^{CS}R^{CS}$ 、 $-CO_2R^{CS}$ 、 $-CH_2OR^{CS}$ 、または $-CH_2SR^{CS}$

10

20

30

40

50

^sであり；C₃₋₆シクロアルキル及びR^{c s}が、ハロゲン、OH、OMe、オキソ、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a 5 a}、R^{a 5 b}、R^{b 5 a}、及びR^{b 5 b}はそれぞれ独立して、H、F、R^{c s}であり、R^{c s}は、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

Rⁿは独立して、水素、R^{c 1}、R^{c 1}-C(=O)-、R^{c 1}-S(=O)₂-、R^{c 1}R^{c 1}N-C(=O)-、R^{c 1}O-C(=O)-、R^{c 1}R^{c 1}N-S(=O)₂-、またはR^{c 1}OC(=O)NR^{c 1}-S(=O)₂-であり、ここで同じN原子に結合した2つのR^{c 1}は、O、S、またはNR^{n s}から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、同じN原子に結合した2つのRⁿが、O、S、またはNR^{n s}から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

X¹及びY¹はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

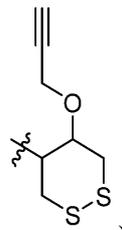
X²及びY²はそれぞれ独立して、SR⁴、OR⁴、NR⁴R⁴、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻であり；

R^bはそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、C₁₋₆アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、C₁₋₆アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、OH、-P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、CO₂H、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、2つのR^bが、O、S、またはNR^{n s}から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む、4~7員複素環を、両方が結合したB原子と共に形成し、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、CO₂H、-P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R⁴はそれぞれ独立して、H、R^{c 1}、C₁₋₂₀アルキル、CH₂COOR⁵、CH₂O C(O)R⁵、CH₂OCO₂R⁵、CH₂CH₂SC(O)R⁵、

【化62】



またはCH₂CH₂SSCH₂R⁵であり；

R⁵はそれぞれ独立して、R^{c 1}、C₁₋₂₀アルキル、C₁₋₂₀アルケニル、またはC₁₋₂₀アルキニルであり、R^{c 1}、C₁₋₂₀アルキル、C₁₋₂₀アルケニル、及びC₁₋₂₀アルキニルがそれぞれ、OH、-P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、CO₂H、アリアル、シクロアルキル、ヒドロキシ、またはフッ素から独立して選択される1

10

20

30

40

50

- N(R^{C1})₂、- C(O)R^{C1}、- CO₂R^{C1}、- C(O)C(O)R^{C1}、- C(O)CH₂C(O)R^{C1}、- C(O)N(R^{C1})₂、- C(=NR^{C1})N(R^{C1})₂、- C(=NOR^{C1})R^{C1}、- S(O)R^{C1}、- S(O)₂R^{C1}、- SO₂N(R^{C1})₂、- OC(O)R^{C1}、- N(R^{C1})C(O)R^{C1}、- NR^{C1}N(R^{C1})₂、- N(R^{C1})C(=NR^{C1})N(R^{C1})₂、- N(R^{C1})C(O)N(R^{C1})₂、- N(R^{C1})SO₂N(R^{C1})₂、- N(R^{C1})SO₂R^{C1}、- N(R^{C1})SO₂NR^{C1}C(=O)OR^{C1}、- OC(O)N(R^{C1})₂、またはR^{C1}であり；

R^{C1}はそれぞれ独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル-C₁₋₆アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C₁₋₆アルキル-、アリール、アリール-C₁₋₆アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール-C₁₋₆アルキル-であり、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル-C₁₋₆アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C₁₋₆アルキル-、アリール、アリール-C₁₋₆アルキル-、ヘテロアリール、及びヘテロアリール-C₁₋₆アルキル-が、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、-NO₂、-NR^{nS}R^{nS}、-OH、=O、またはCOOR^{cS}から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

あるいは、同じN原子に結合した2つのR^{C1}が、O、S、またはNR^{nS}から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、かつ、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{nS}はそれぞれ独立して、H、R^{cS}、R^{cS}-C(O)-、R^{cS}-S(O)₂-、R^{cS}R^{cS}N-C(O)-、またはR^{cS}R^{cS}NS(O)₂-であり；

R^{cS}はそれぞれ独立して、H、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}ハロアルキル、C_{2~6}ハロアルケニル、またはC_{2~6}ハロアルキニルであるか；

あるいは、同じN原子に結合した2つのR^{cS}が、O、S、またはNR^{nS}から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素環が、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a1}及びR^{b1}はそれぞれ独立して、H、CN、C₃₋₆シクロアルキル、R^{cS}、-OR^{cS}、-SR^{cS}、-CH₂N₃、-CH₂NR^{cS}R^{cS}、または-CH₂OR^{cS}であり、C₃₋₆シクロアルキル及びR^{cS}は、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、またはN₃から選択される1個、2個、または3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a4}及びR^{b4}はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、OH、CN、N₃、R^{cS}、-CH₂OR^{cS}、-CH₂SR^{cS}、-CH₂N₃、-CH₂NR^{cS}R^{cS}、-CO₂R^{cS}、-SR^{cS}、及び-OR^{cS}からなる群から選択され、上記R^{cS}が、ハロゲン、OH、OMe、NMe₂、CN、及びN₃からなる群から選択される0~3個の置換基で置換されており；

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{b3a}、R^{b3b}、R^{3b2a}、R^{3b2b}、R^{2a3a}、及びR^{2a3b}はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、N₃、-CH₂N₃、-CH₂NR^{cS}R^{cS}、-CO₂R^{cS}、-CH₂OR^{cS}、-CH₂SR^{cS}、-C₃₋₆シクロアルキル、-R^{cS}、-NRⁿRⁿ、-OCH₂CO₂R^{cS}、または-OR⁰であり、-R^{cS}、ならびに-CH₂NR^{cS}R^{cS}、-CO₂R^{cS}、-CH₂OR^{cS}、-CH₂SR^{cS}、及び-OCH₂CO₂R^{cS}のR^{cS}、-NRⁿRⁿのRⁿ、ならびに-OR⁰のR⁰が、ハロゲン、CN、-NMe₂、C₁₋₆アルコキシ、-NO₂、-NR^{nS}R^{nS}、-OH、OMe、

10

20

30

40

50

= O、または $\text{COOR}^{\text{C}5}$ から選択される最大3個の置換基で場合により置換されていてもよく；

あるいは、 $\text{R}^{\text{a}2\text{a}}$ と $\text{R}^{\text{a}2\text{b}}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3\text{a}}$ と $\text{R}^{\text{b}3\text{b}}$ 、 $\text{R}^{\text{3b}2\text{a}}$ と $\text{R}^{\text{3b}2\text{b}}$ 、または $\text{R}^{\text{2a}3\text{a}}$ と $\text{R}^{\text{2a}3\text{b}}$ が、O、S、または $\text{NR}^{\text{n}5}$ から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4～6員複素環を、結合された炭素原子と共に形成でき、かつ、4～6員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、 NMe_2 、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^0 は、水素、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、または $\text{R}^{\text{c}1}-\text{C}(\text{O})-$ であり；

$\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{3b}3}$ 、及び $\text{R}^{\text{2a}2}$ はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、 N_3 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}5})_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 、 $-\text{CH}_2$ 、 N_3 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{c}5}$ 、または $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{c}5}$ であり； C_{3-6} シクロアルキル及び $\text{R}^{\text{c}5}$ が、ハロゲン、OH、OMe、オキソ、 NMe_2 、CN、または N_3 から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

$\text{R}^{\text{a}5\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5\text{b}}$ 、 $\text{R}^{\text{b}5\text{a}}$ 、及び $\text{R}^{\text{b}5\text{b}}$ はそれぞれ独立して、H、F、 $\text{R}^{\text{c}5}$ であり、 $\text{R}^{\text{c}5}$ は、ハロゲン、OH、OMe、 NMe_2 、CN、または N_3 から選択される1、2、または3個の置換基で場合により置換されており；

R^{n} は独立して、水素、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{c}1}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{c}1}\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、または $\text{R}^{\text{c}1}\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}-\text{S}(=\text{O})_2-$ であり、ここで同じN原子に結合した2つの $\text{R}^{\text{c}1}$ は、O、S、または $\text{NR}^{\text{n}5}$ から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4～7員複素環をN原子と共に形成でき、4～7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^{n} が、O、S、または $\text{NR}^{\text{n}5}$ から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4～7員複素環をN原子と共に形成でき、4～7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

X^1 及び Y^1 はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SR^4 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 $\text{BH}(\text{OR}^7)_2-$ 、または $\text{BH}(\text{R}^{\text{b}})_2-$ であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが $\text{BH}(\text{R}^{\text{b}})_2-$ であり；

R^{b} はそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、 C_{1-6} アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、OH、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 CO_2H 、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、2つの R^{b} が、O、S、または $\text{NR}^{\text{n}5}$ から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む、4～7員複素環を、両方が結合したB原子と共に形成し、4～7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、 CO_2H 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^4 はそれぞれ独立して、H、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 C_{1-20} アルキル、 CH_2COOR^5 、 CH_2O

10

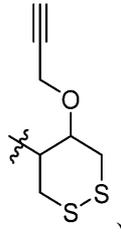
20

30

40

50

$C(O)R^5$ 、 $CH_2OCO_2R^5$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^5$ 、
【化64】



または $CH_2CH_2SSCH_2R^5$ であり；

R^5 はそれぞれ独立して、 R^{c1} 、 C_{1-20} アルキル、 C_{1-20} アルケニル、または C_{1-20} アルキニルであり、 R^{c1} 、 C_{1-20} アルキル、 C_{1-20} アルケニル、及び C_{1-20} アルキニルがそれぞれ、 OH 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、アリール、シクロアルキル、ヒドロキシ、またはフッ素から独立して選択される1~5個の置換基で場合により置換されており；

R^6 は、 H 、 R^n 、及び R^4 からなる群から選択され；

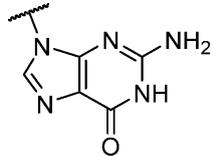
R^7 は、 H 、 R^{c1} 、または R^4 であるか；

あるいは、2つの R^7 が、 O 、 S 、または NR^ns から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む5~7員複素環を、両方が結合した $-O-B(H)-O-$ 基と共に形成し、5~7員複素環が、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、 CO_2H 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 CO_2H 、または八口から選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、 O 、 S 、及び NR^6 からなる群から選択され；

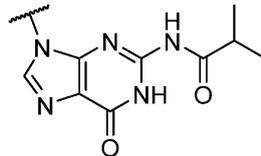
Z^1 及び Z^2 は独立して、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 NR^ns 、 CH_2 、 CHF 、 CF_2 、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2CH_2 、 $CHFCHF$ 、または $CH=CH$ から選択され；
ただし、式Iにおいて、 Q^b が

【化65】



である場合、 Q^a は

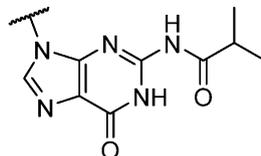
【化66】



ではなく；

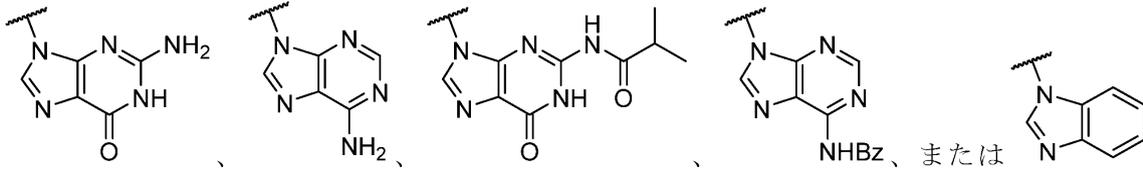
式Iにおいて、 Q^b が

【化67】



である場合、 Q^a は

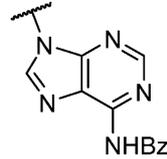
【化68】



ではなく；

式Iにおいて、 Q^b が

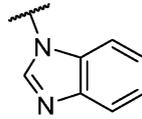
【化69】



10

である場合、 Q^a は

【化70】



20

ではなく；

化合物は表Aまたは表Bに列挙されている化合物ではない。

【0147】

表A

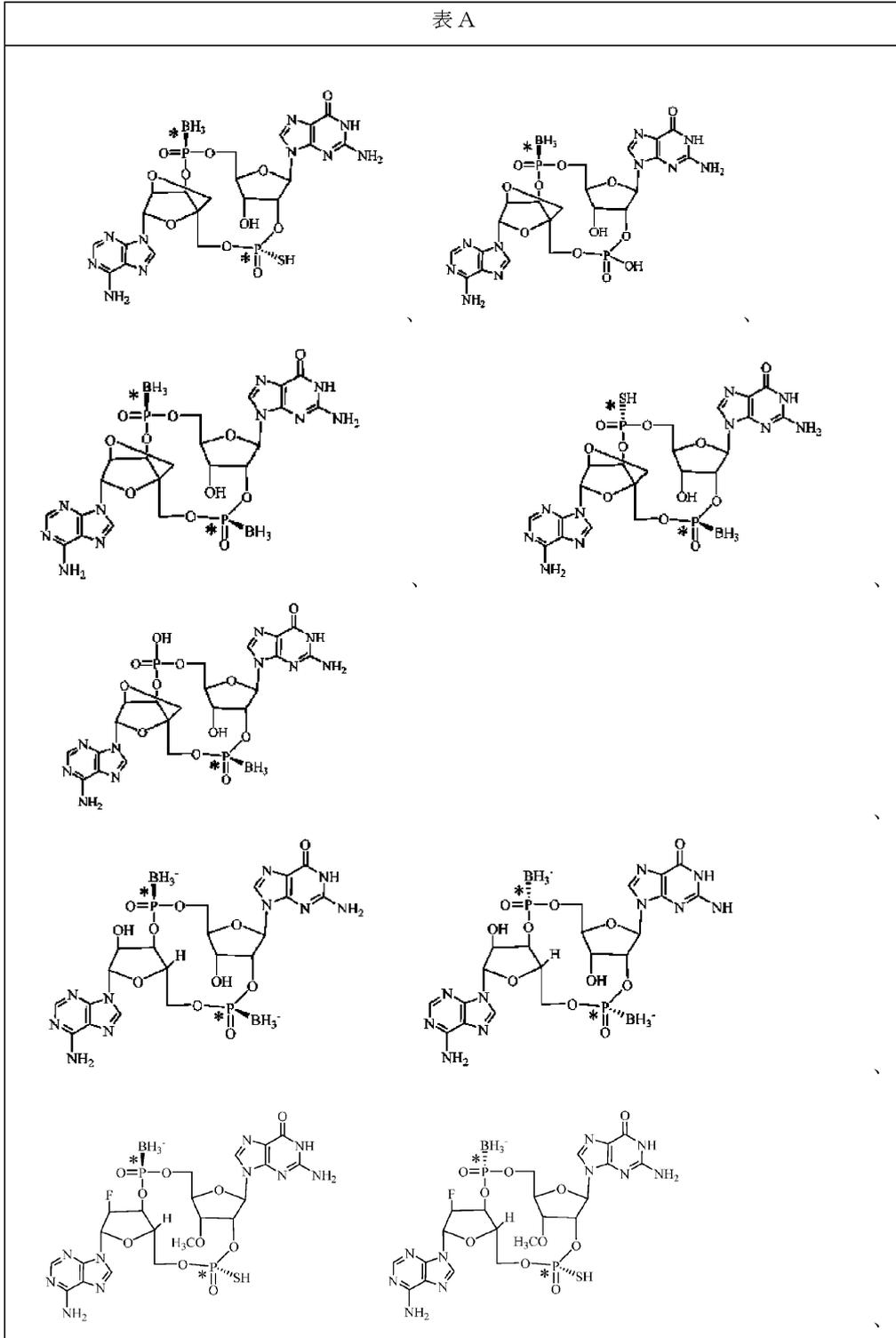
30

40

50

【表 1 - 1】

表 A



10

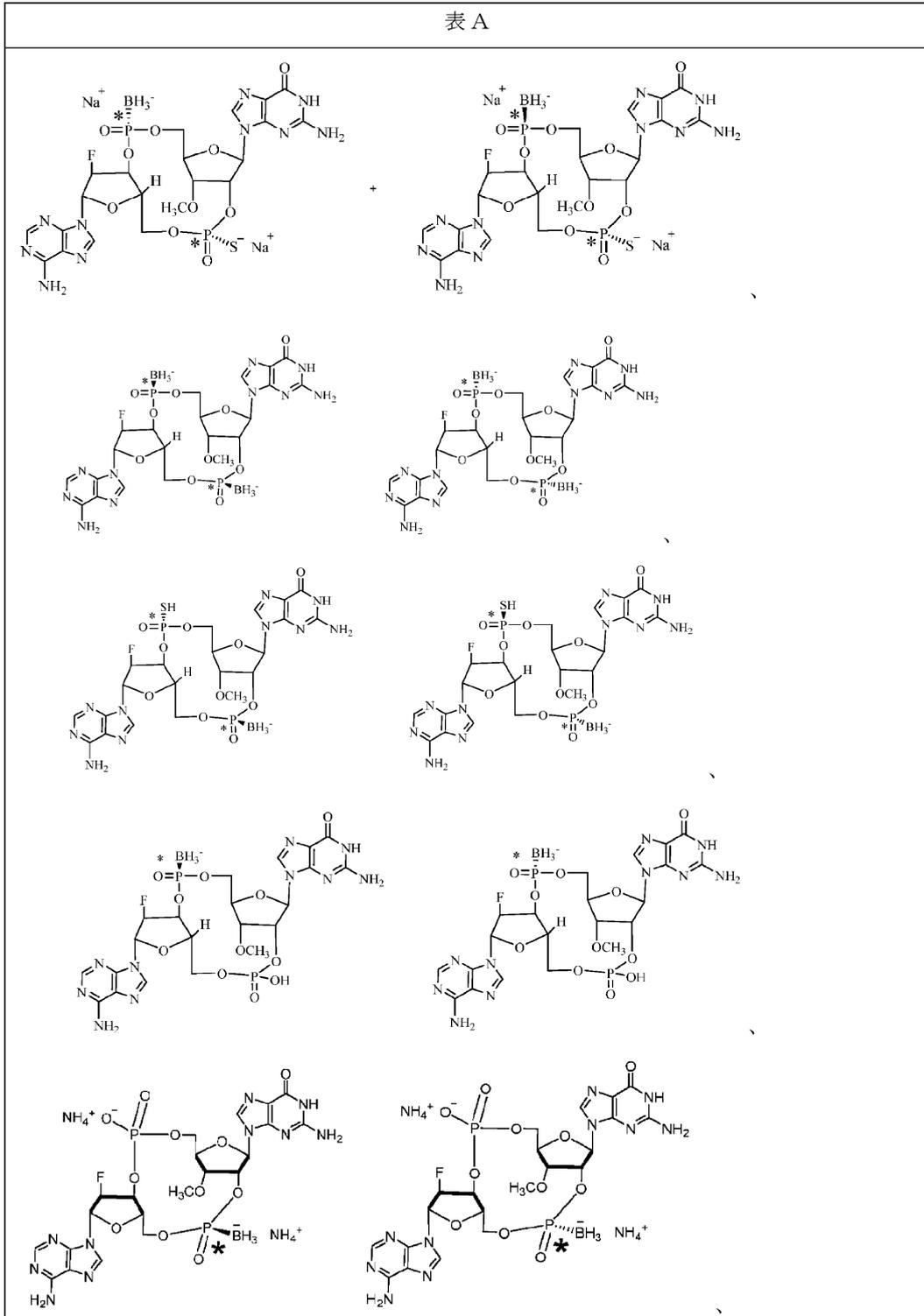
20

30

40

50

【表 1 - 2】



10

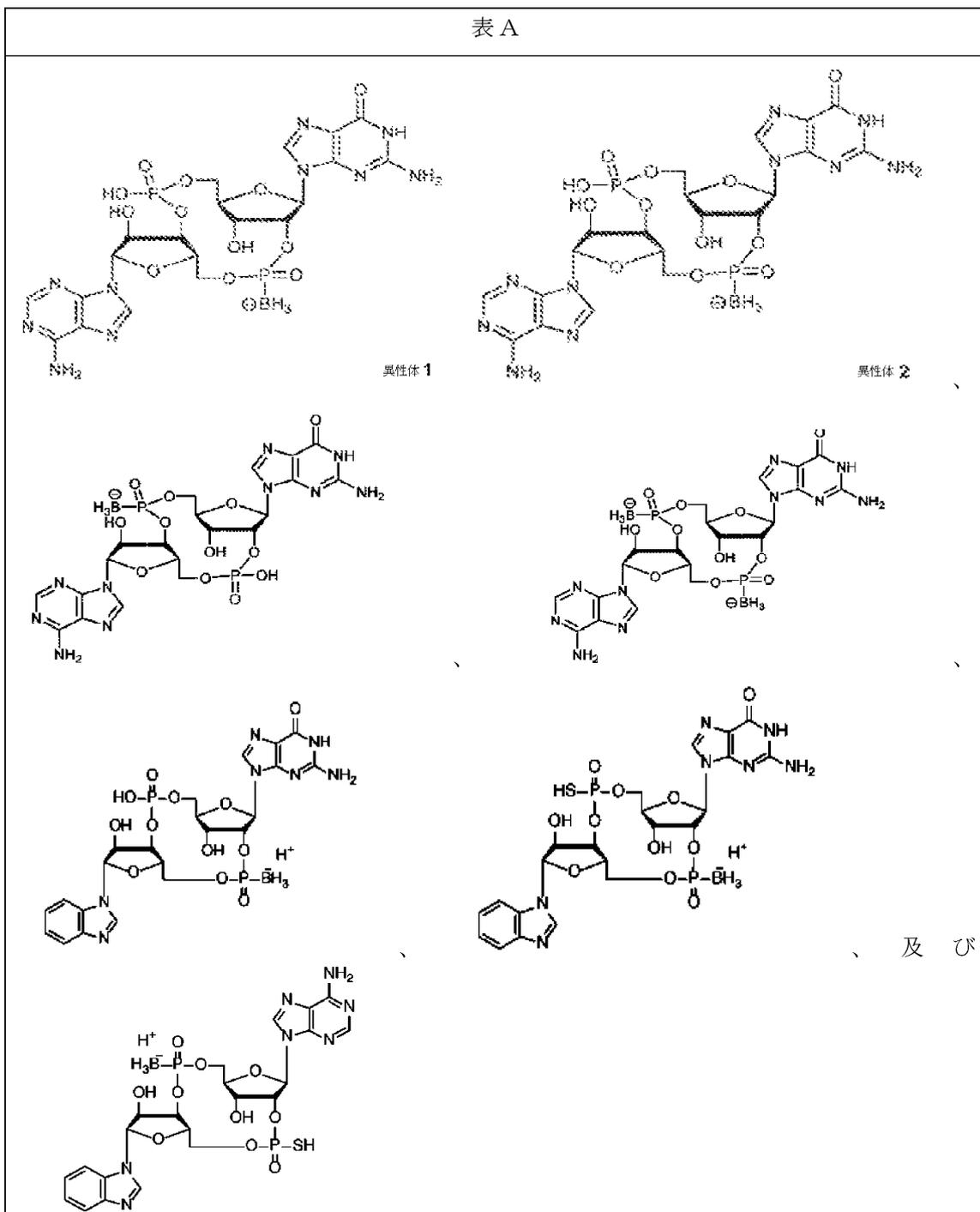
20

30

40

50

【表 1 - 3】



10

20

30

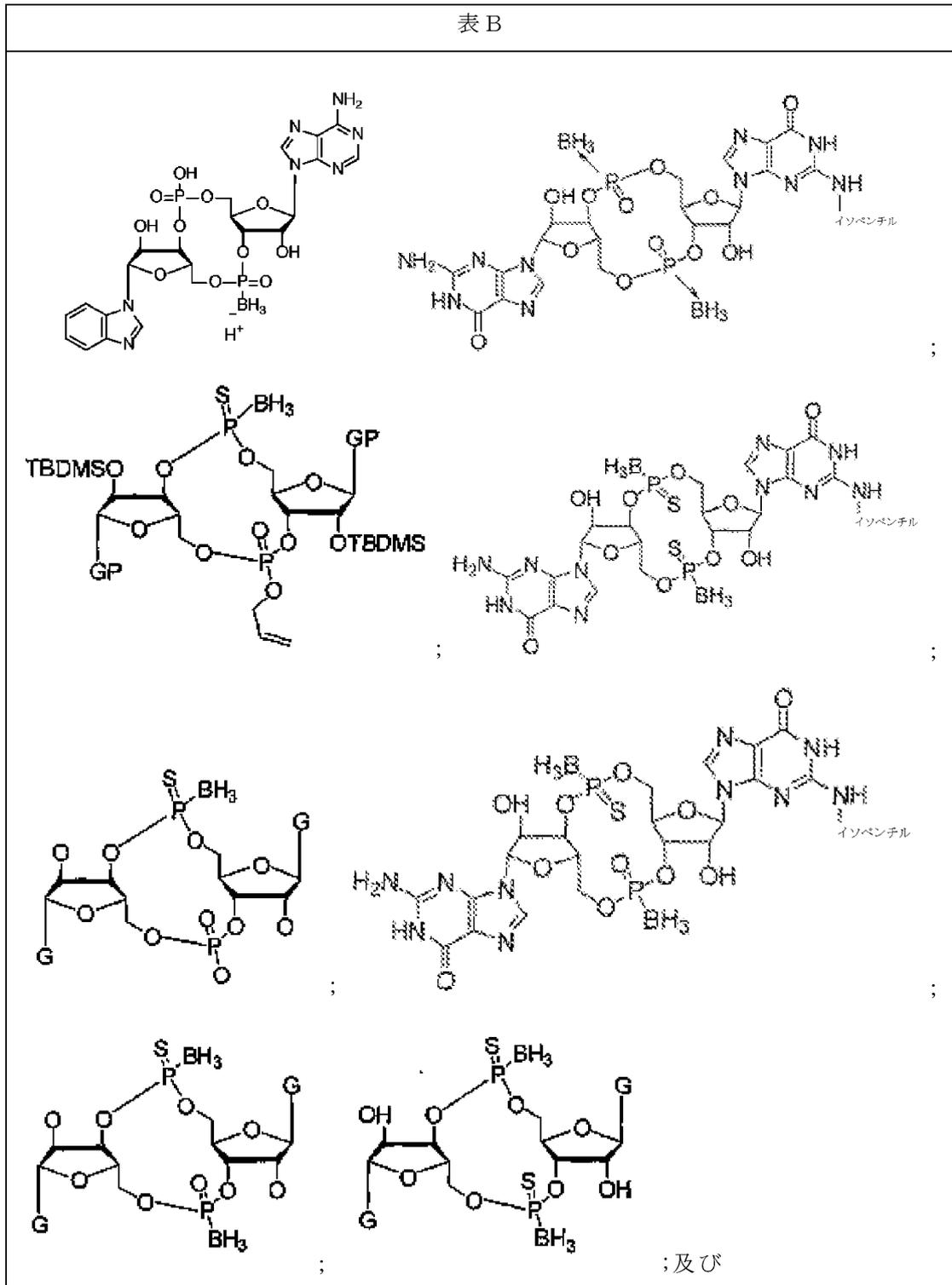
【 0 1 4 8】

表 B

40

50

【表 2 - 1】



10

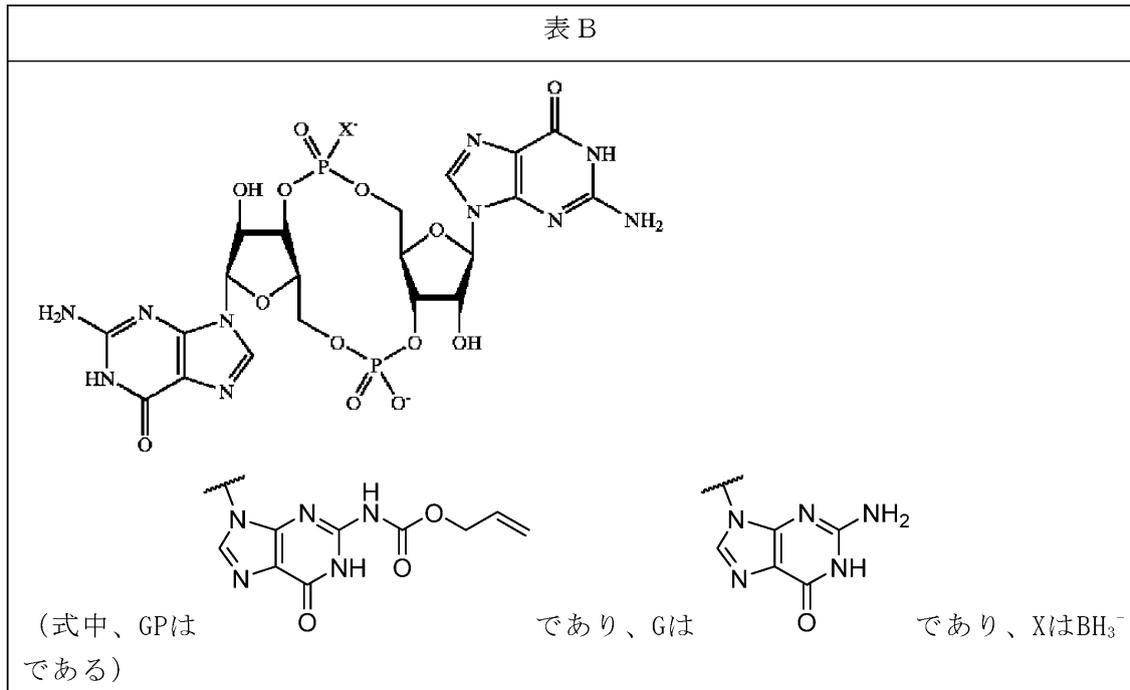
20

30

40

50

【表 2 - 2】



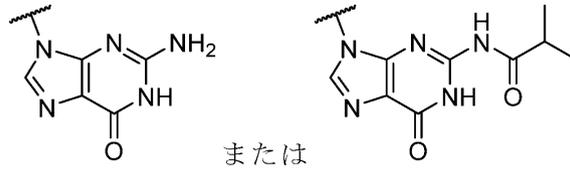
10

20

【 0 1 4 9 】

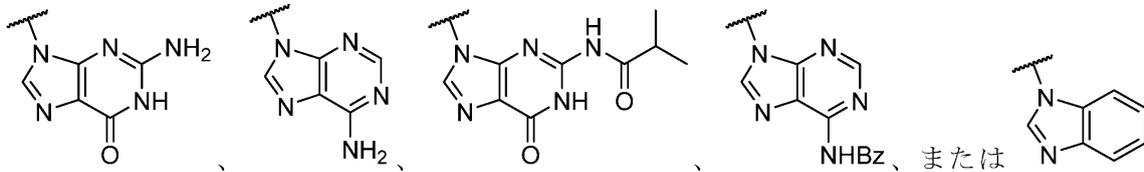
式 (I) の化合物の一実施形態では、Q^bが

【化 7 1】



である場合、Q^aは

【化 7 2】

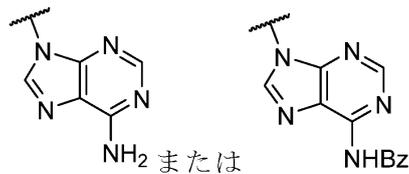


はない。

【 0 1 5 0 】

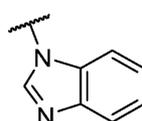
式 (I) の化合物の一実施形態では、Q^bが

【化 7 3】



である場合、Q^aは

【化 7 4】



30

40

50

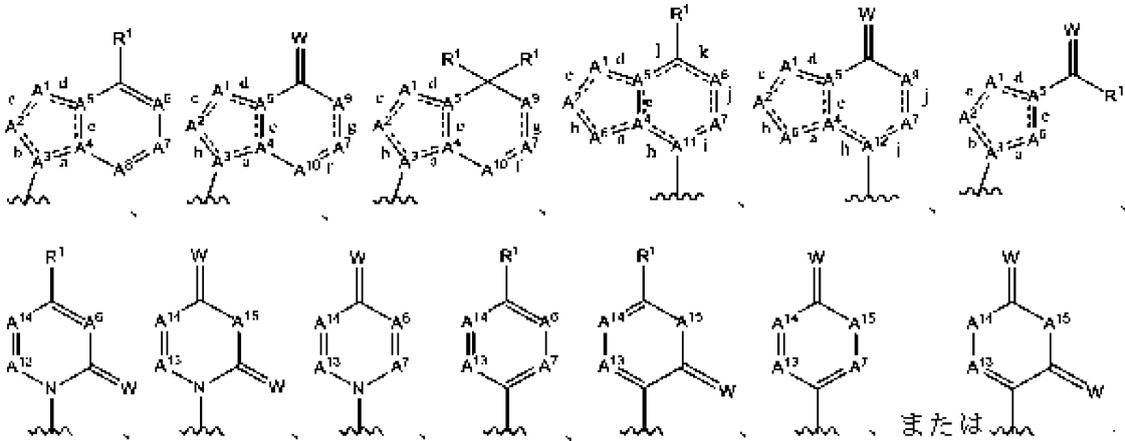
ではない。

【0151】

一実施形態では、式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物は以下を含む：

Q^a及びQ^bはそれぞれ独立して、

【化75】



10

から選択される

(A¹、A²、A⁶、A⁷、A⁸、A¹³、及びA¹⁴はそれぞれ独立して、CR¹またはNであり；

20

A³、A⁴、及びA⁵はそれぞれ独立して、CまたはNであり；

A⁹は、C(R¹)₂、CR¹、N、またはNRⁿであり；

A¹⁰は、N、CR¹、またはNRⁿであり；

A¹¹及びA¹²はそれぞれ独立して、CまたはNであり；

A¹⁵は、C(R¹)₂またはNRⁿであり；

Wは、OまたはSであり；

ここで、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、またはA⁶のいずれにも二重結合が2つ結合していない限り、結合a、b、c、d、及びeのうち2つは二重結合であり、残りの3つの結合は単結合であり；

30

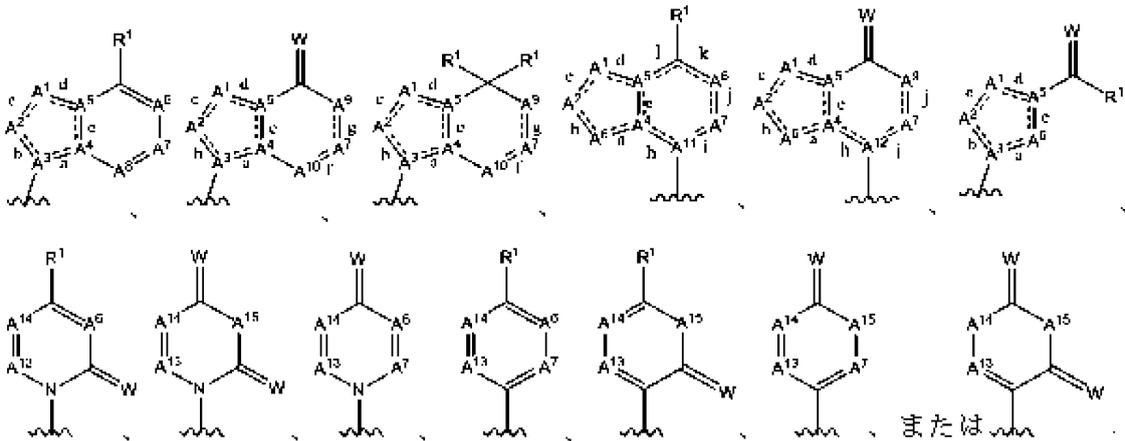
結合f及びgの一方のみが二重結合であるか、結合f及びgの両方が単結合であり；

A⁴、A⁵、A⁶、A⁷、A⁹、A¹¹、またはA¹²のいずれにも二重結合が2つ結合していない限り、結合h、i、j、k、及びlのそれぞれは単結合であっても二重結合であってもよい。

【0152】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、Q^a及びQ^bはそれぞれ独立して、

【化76】



40

50

から選択される

(A^1 、 A^2 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 A^{13} 、及び A^{14} はそれぞれ独立して、 CR^1 またはNであり；

A^3 、 A^4 、及び A^5 はそれぞれ独立して、CまたはNであり；

A^9 は、 $C(R^1)_2$ 、 CR^1 、N、または NR^n であり；

A^{10} は、N、 CR^1 、または NR^n であり；

A^{11} 及び A^{12} はそれぞれ独立して、CまたはNであり；

A^{15} は、 $C(R^1)_2$ または NR^n であり；

Wは、OまたはSであり；

ここで、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、または A^6 のいずれにも二重結合が2つ結合していない限り、結合a、b、c、d、及びeのうちの2つは二重結合であり、残りの3つの結合は単結合であり；

結合f及びgの一方のみが二重結合であるか、結合f及びgの両方が単結合であり；

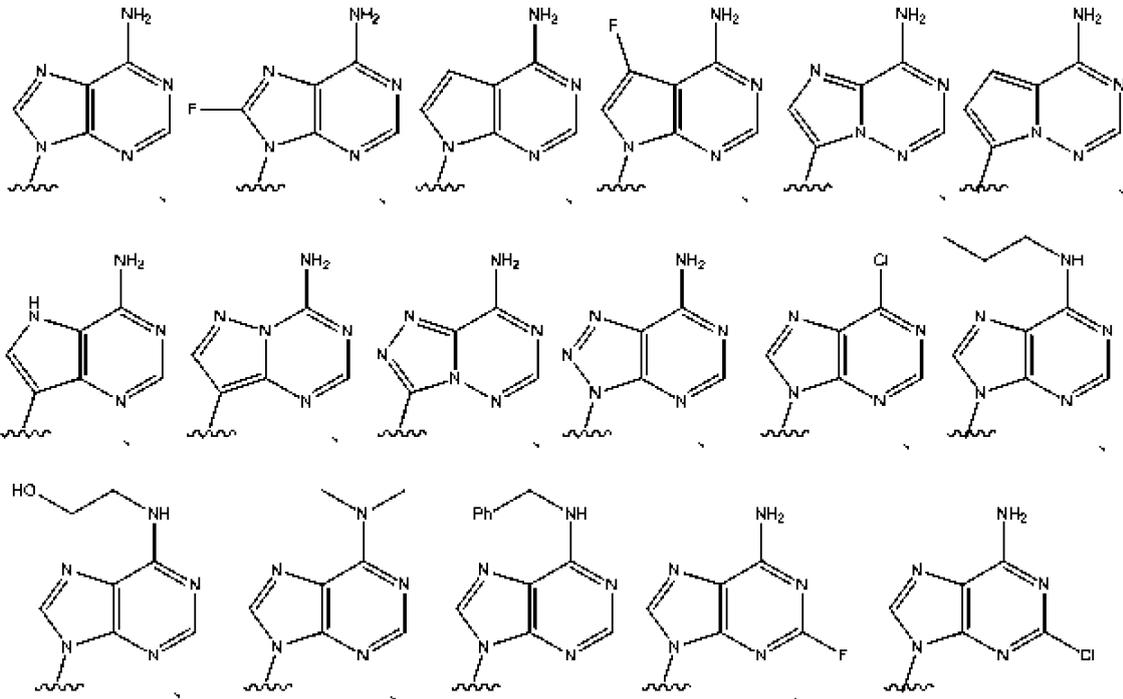
A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、 A^9 、 A^{11} 、または A^{12} のいずれにも二重結合が2つ結合していない限り、結合h、i、j、k、及びlのそれぞれは単結合であっても二重結合であってもよい。

【0153】

一実施形態では、式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物は以下を含む：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化77】



10

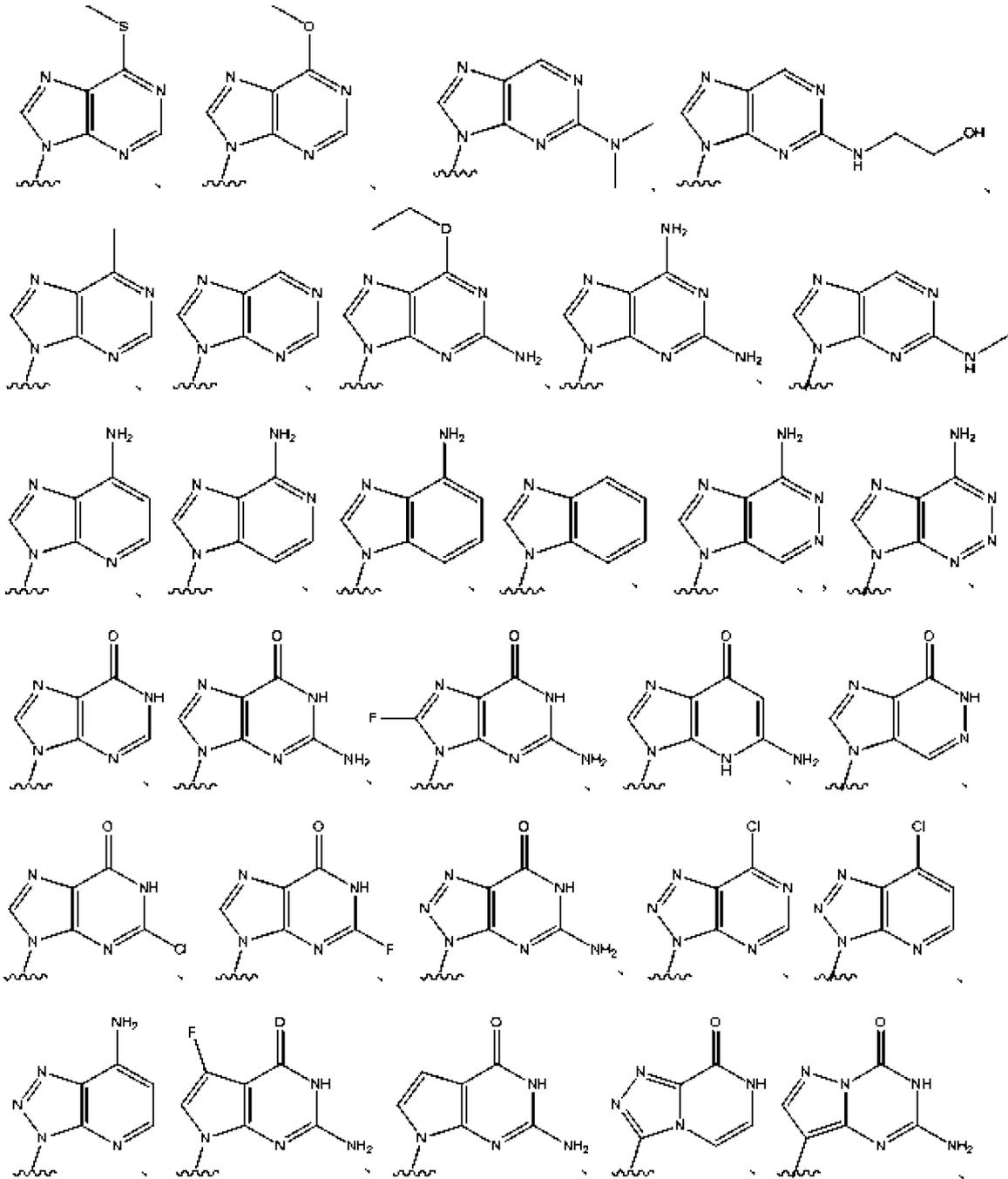
20

30

40

50

【化 7 8】



10

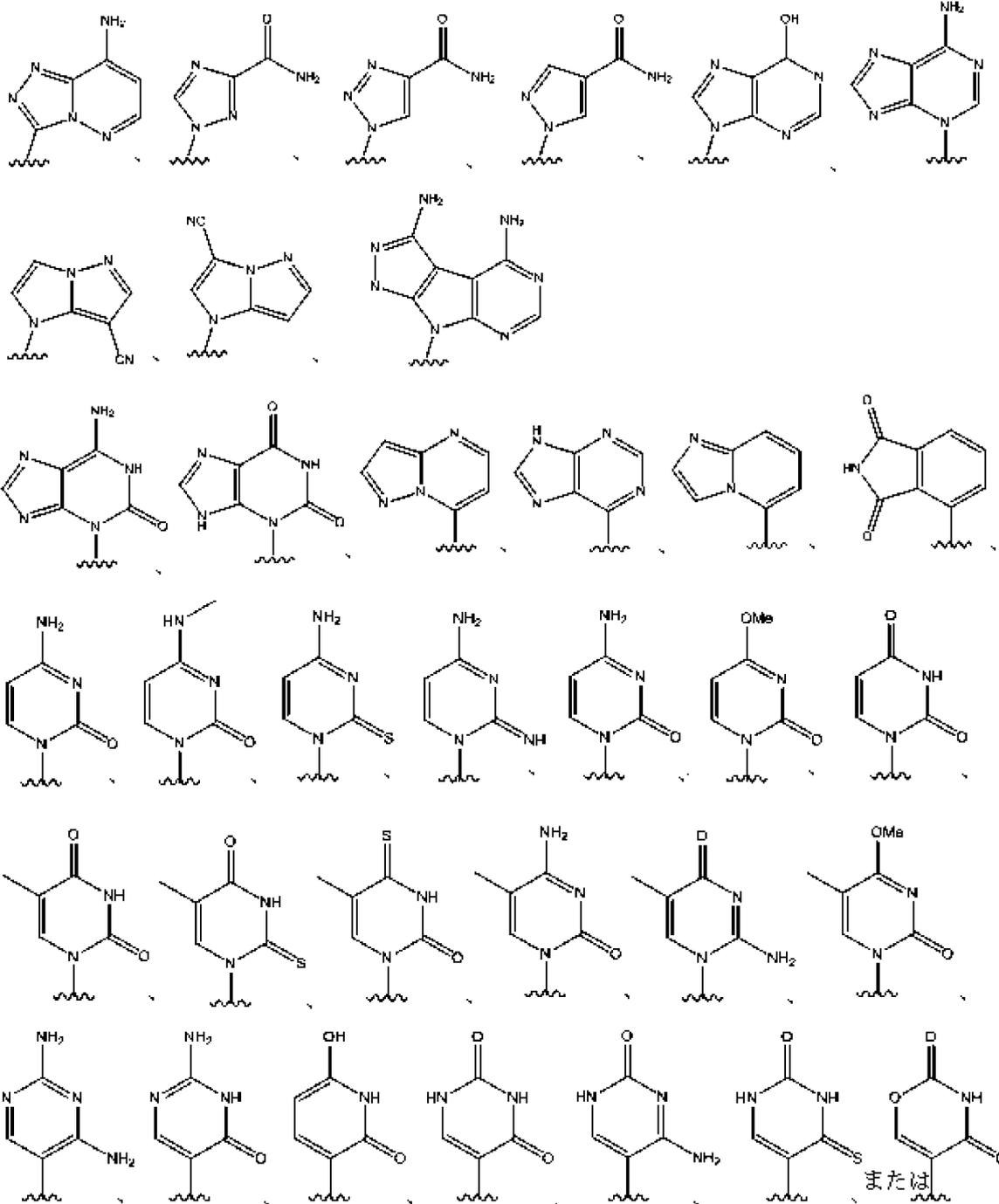
20

30

40

50

【化79】



10

20

30

から選択され、

式中、Q^a及びQ^bは、1、2、3、4、または5個のR¹で場合により置換されていてもよく；

R¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{c1}、-SR^{c1}、-N(R^{c1})₂、-C(O)R^{c1}、-CO₂R^{c1}、-C(O)C(O)R^{c1}、-C(O)CH₂C(O)R^{c1}、-C(O)N(R^{c1})₂、-C(=NR^{c1})N(R^{c1})₂、-C(=NOR^{c1})R^{c1}、-S(O)R^{c1}、-S(O)₂R^{c1}、-SO₂N(R^{c1})₂、-OC(O)R^{c1}、-N(R^{c1})C(O)R^{c1}、-NR^{c1}N(R^{c1})₂、-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})₂、-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})₂、-N(R^{c1})SO₂N(R^{c1})₂、-N(R^{c1})SO₂R^{c1}、-N(R^{c1})SO₂NR^{c1}C(=O)OR^{c1}、-OC(O)N(R^{c1})₂、またはR^{c1}である。

【0154】

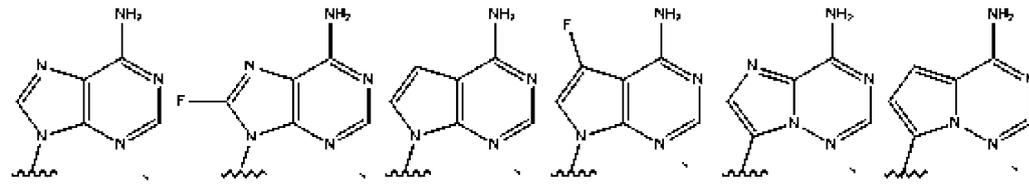
40

50

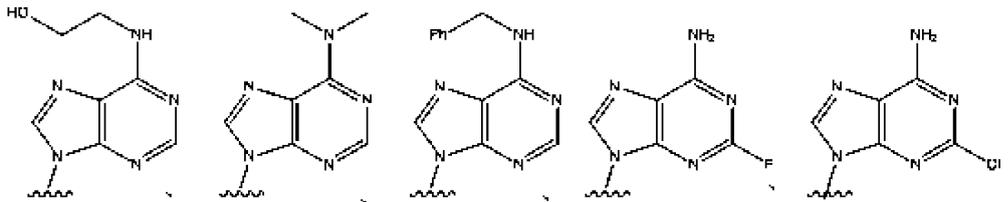
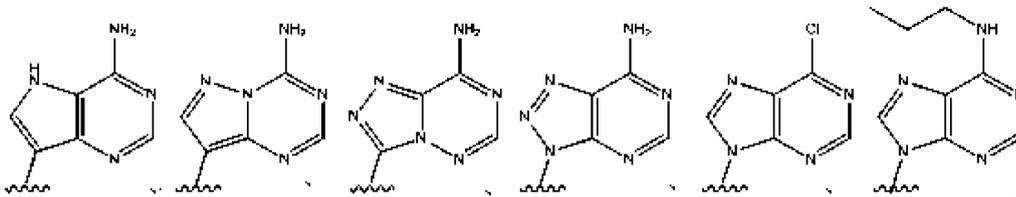
一実施形態では、式 (I)、 (I I)、もしくは (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物は以下を含む：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

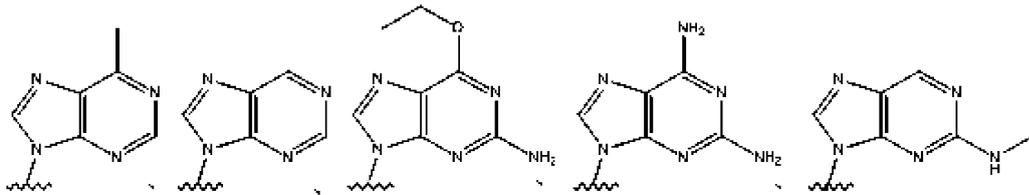
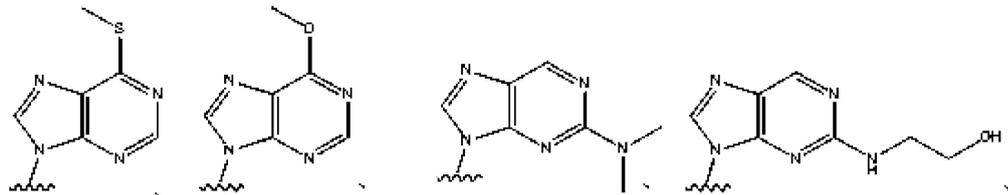
【化 8 0】



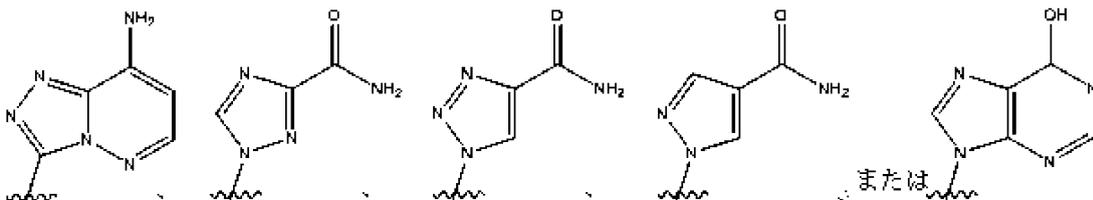
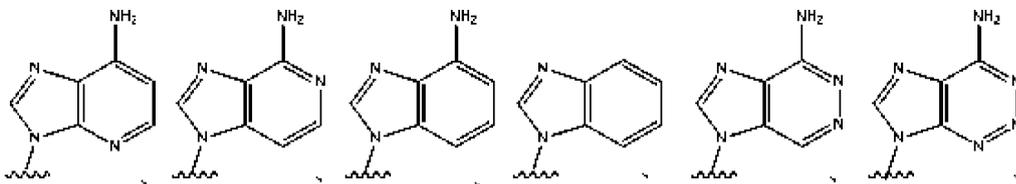
10



20



30



40

から選択され；

式中、Q^a 及び Q^b は、1、2、3、4、または5個の R¹ で場合により置換されていてもよく；

R¹ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR^{c1}、-SR^{c1}、-N(R^{c1})₂、-C(O)R^{c1}、-CO₂R^{c1}、-C(O)C(O)R^{c1}、-C(O)CH₂C(O)R^{c1}、-C(O)N(R^{c1})₂、-C(=NR^{c1})N(R^{c1})

50

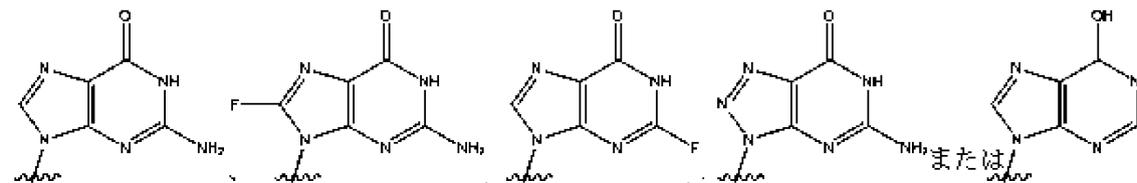
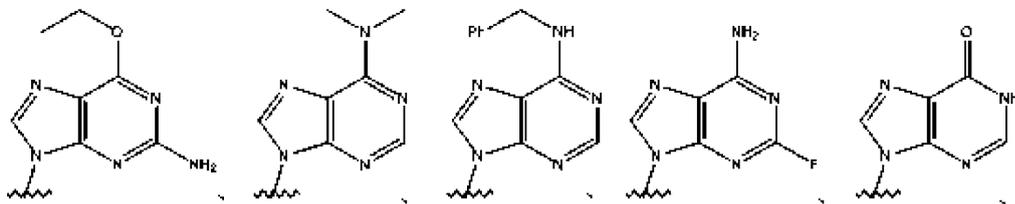
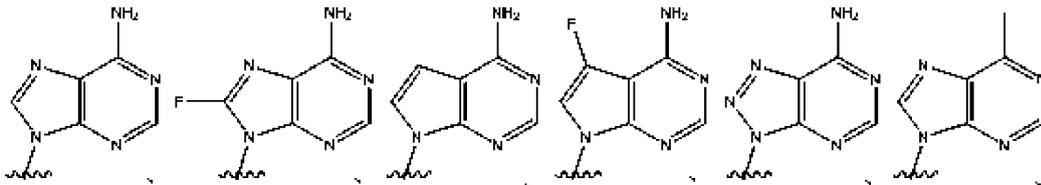
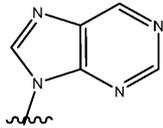
2、 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO_2NR^{c1}C(=O)OR^{c1}$ 、 $-OC(O)N(R^{c1})_2$ 、または R^{c1} からなる群から選択される。

【0155】

一実施形態では、式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物は以下を含む：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化81】



から選択され；

式中、 Q^a 及び Q^b は、1、2、3、または4個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c5}$ 、 $-SR^{c5}$ 、 $-N(R^{c5})_2$ 、 $-C(O)R^{c5}$ 、 $-CO_2R^{c5}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c5}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{c5}$ 、 $-C(O)N(R^{c5})_2$ 、 $-C(=NR^{c5})N(R^{c5})_2$ 、 $-C(=NOR^{c5})R^{c5}$ 、 $-S(O)R^{c5}$ 、 $-S(O)_2R^{c5}$ 、 $-SO_2N(R^{c5})_2$ 、 $-OC(O)R^{c5}$ 、 $-N(R^{c5})C(O)R^{c5}$ 、 $-NR^{c5}N(R^{c5})_2$ 、 $-N(R^{c5})C(=NR^{c5})N(R^{c5})_2$ 、 $-N(R^{c5})C(O)N(R^{c5})_2$ 、 $-N(R^{c5})SO_2N(R^{c5})_2$ 、 $-N(R^{c5})SO_2R^{c5}$ 、 $-N(R^{c5})SO_2NR^{c5}C(=O)OR^{c5}$ 、 $-OC(O)N(R^{c5})_2$ 、または R^{c5} である。

【0156】

一実施形態では、式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物は以下を含む：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

10

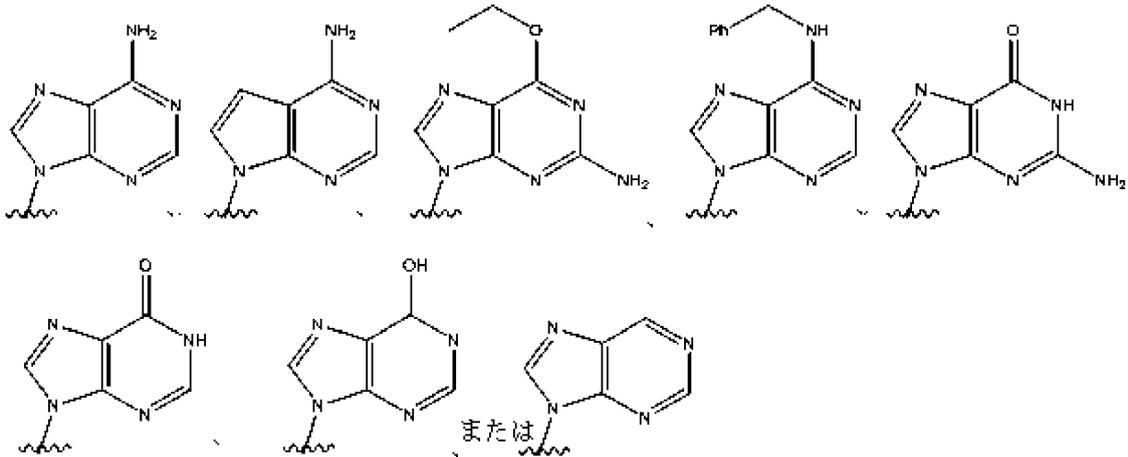
20

30

40

50

【化 8 2】



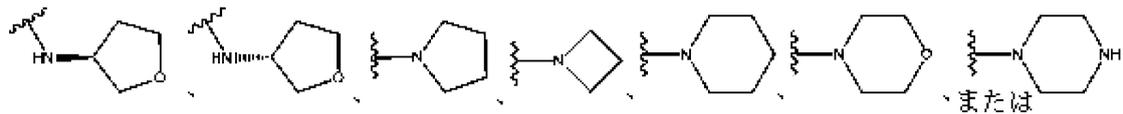
から選択され、

式中、 Q^a 及び Q^b は、1、2、3、または4個の R^1 で場合により置換されていてもよく、

R^1 はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-C_{1-3}$ アルキル、 $-S-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S-CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH(CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NCH_3(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NCH_3(CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル)、 C_{1-3} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CH_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、ベンジル、

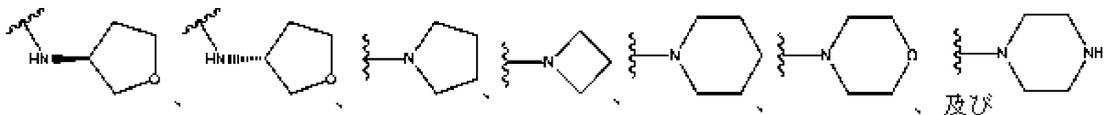
20

【化 8 3】



であり、 C_{1-3} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

【化 8 4】



が、F、OH、CN、 NH_2 、またはOMeから選択される最大3個の基で場合により置換されていてもよい。

【0157】

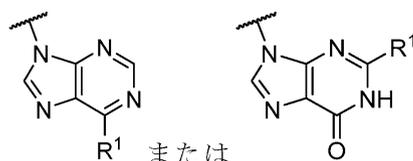
式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ、二環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロアリアルである。別の実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ、縮合二環式ヘテロシクリルまたは縮合二環式ヘテロアリアルである。

40

【0158】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ、

【化 8 5】

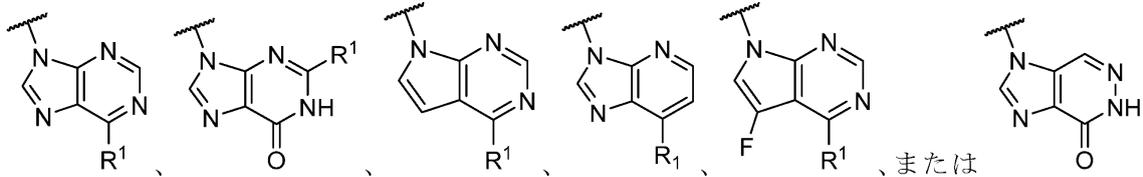


である。

【0159】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、以下から選択される。

【化86】



10

【0160】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキル-である。

20

【0161】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OH、または BH_3^- であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。

【0162】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-OH、または $-O(C_{1-3}$ アルキル)から選択される。一実施形態では、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHから選択される。

30

【0163】

式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれOである。

【0164】

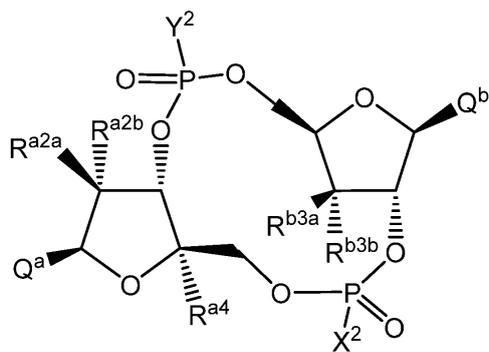
式(I)もしくは(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである。

【0165】

式(I)または(II)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(I-X)もしくは(II-X)の構造：

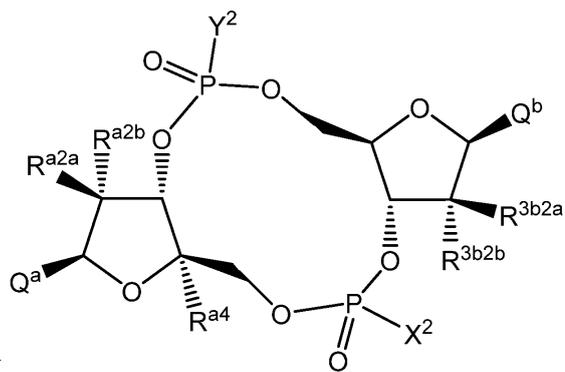
40

【化 8 7】



(I - X)

もしくは



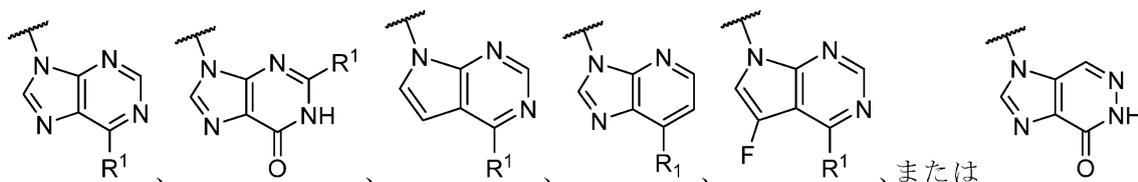
(I I - X) ;

10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化 8 8】



20

から選択され；

R^1 は、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり；

R^{c1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキル-であり；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、

30

H、F、OH、またはOMeから選択され；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OH、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- であり；

R^{a4} はHである。

【0166】

式 (I - X) または (I I - X) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 の一方は BH_3^- であり、他方はSHまたはOHである。

【0167】

式 (I) もしくは (I I) の化合物またはその亜属の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 はSHまたはOHである。一実施形態では、 X^2 はSHまたはOHであり、 Y^2 は BH_3^- である。

40

【0168】

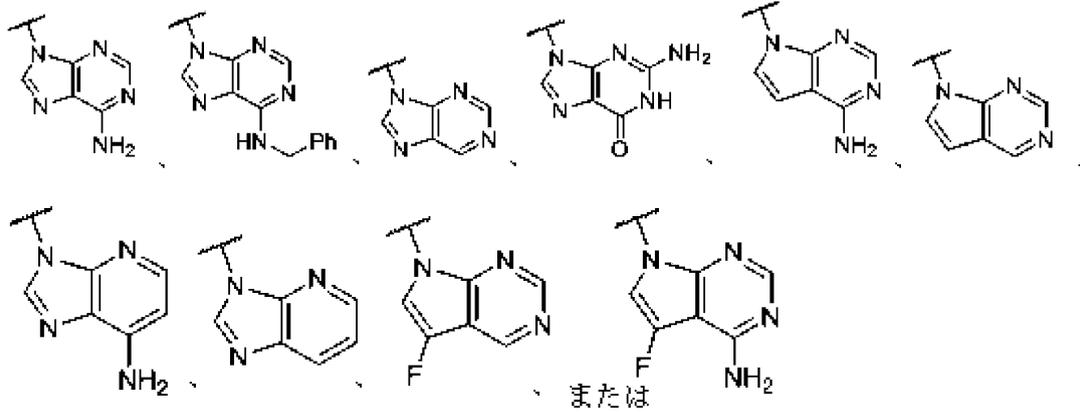
式 (I) もしくは (I I) の化合物またはその亜属の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち正確に1つは BH_3^- である。

【0169】

式 (I) もしくは (I I) の化合物またはその亜属の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

50

【化 8 9】



10

から選択され；

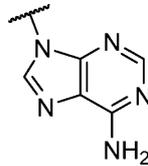
R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、
H、F、またはOHから選択される。

【0170】

式(I-X)の化合物の一実施形態では、

Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化 9 0】



20

であり；

R^{a4} はHであり；

R^{a2a} 及び R^{b3a} はそれぞれHであり；

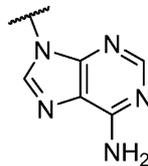
R^{a2b} 及び R^{b3b} はそれぞれFである。

【0171】

式(I-X)の化合物の一実施形態では、

Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化 9 1】



30

であり；

R^{a4} はHであり；

R^{a2a} 及び R^{b3b} はそれぞれHであり；

R^{a2b} 及び R^{b3a} はそれぞれFである。

【0172】

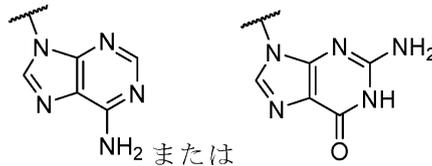
式(II-X)の化合物の一実施形態では、

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

40

50

【化92】



から選択され；

R^{a4} は H であり；

R^{a2a} 及び R^{3b2a} はそれぞれ H であり；

R^{a2b} 及び R^{3b2b} はそれぞれ F である。

【0173】

一実施形態では、化合物は、式 (I) の構造、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

【0174】

式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、R¹ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または -N(R^{c1})₂ であり、R^{c1} はそれぞれ独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル-C₁₋₆ アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)-C₁₋₆ アルキル-、5~6員アリーール、(5~6員アリーール)-C₁₋₆ アルキル-、5~6員ヘテロアリーール、または(5~6員ヘテロアリーール)-C₁₋₆ アルキル-である。いくつかの実施形態では、R¹ は、水素、F、Cl、Br、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₃ アルキル)-アリーール、または N(C₁₋₃ アルキル)C₁₋₃ アルキル-アリーールである。他の実施形態では、R¹ は、水素、F、Cl、Br、-OH、-SH、-NH₂、-NH(C₁₋₃ アルキル-フェニル)、または -N(C₁₋₃ アルキル)(C₁₋₃ アルキル-フェニル)である。一実施形態では、R¹ は、水素、F、Cl、Br、-OH、-SH、-NH₂、-NHCH₂-フェニル、または -N(CH₃)CH₂-フェニルである。

【0175】

式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、Q^a 及び Q^b はそれぞれ、1、2、または3個の R¹ で場合により置換される核酸塩基である。いくつかの実施形態では、Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、1、2、または3個の R¹ でそれぞれが場合により置換されるアデニン、グアニン、チミン、ウラシル、またはシトシンから選択される核酸塩基である。一実施形態では、Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、1、2、または3個の R¹ でそれぞれが場合により置換されるアデニンまたはグアニンから選択される核酸塩基である。一実施形態では、Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、アミノ窒素の位置でそれぞれが1個または2個の R¹ で場合により置換されるアデニンまたはグアニンから選択される核酸塩基である。一実施形態では、Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、1、2、または3個の R¹ でそれぞれが場合により置換されるアデニンまたはグアニンから選択される核酸塩基であり、ここで、核酸塩基は、核酸塩基のイミダゾール環上の窒素原子により分子の残部に結合されている。

【0176】

式 (I)、(II)、もしくは (III) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、

R^{a1} 及び R^{b1} はそれぞれ独立して、H、CN、Me、CF₃、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)Cl、-CH=CH₂、-OMe、-OCF₃、-SMe、-CH₂N₃、-CH₂NHMe、-CH₂NMe₂、-CH₂OH、-CH₂OMe、または -CH₂OCF₃ であり；

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{b3a}、R^{b3b}、R^{3b2a}、R^{3b2b}、R^{2a3a}、及び R^{2a3b} はそれぞれ独立して、H、F、Cl、OH、CN、N₃、Me、CF₃、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)Cl、-CH=CH₂、-CH₂N₃、-CH₂NHMe、-CH₂NMe₂、-C

10

20

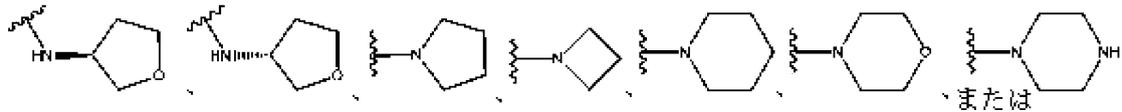
30

40

50

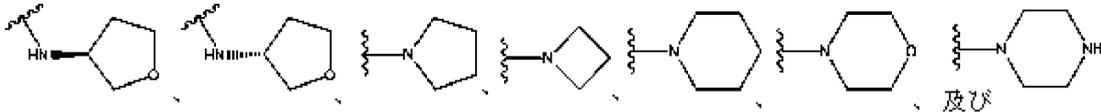
H₂OH、-CH₂OMe、-CH₂OCF₃、-CO₂Me、-CH₂SH、-CH₂SMe、-OMe、-OCF₃、-SMe、-NMe₂、-NHMe、-シクロプロピル、-CH₂-シクロプロピル、

【化93】



であり、-シクロプロピル、及び-CH₂-シクロプロピルのシクロプロピル、

【化94】



が、F、OH、CN、NH₂、-NMe₂、-NO₂、オキソ、またはOMeから選択される最大3個の基でそれぞれ場合により置換されていてもよく；

R^{a4}及びR^{b4}はそれぞれ独立して、H、F、Cl、OH、CN、N₃、Me、CF₃、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)Cl、-CH=CH₂、-CH₂N₃、-CH₂NHMe、-CH₂NMe₂、-CH₂OH、-CH₂OMe、-CH₂OCF₃、-SMe、-CO₂Me、-CH₂SH、-CH₂SMe-OMe、-OCF₃からなる群から選択されるか；

あるいは、R^{a2b}とR^{a4}、またはR^{3b2b}とR^{b4}が独立して、O、S、NH、NMe、NC(O)Me、またはNSO₂Meから選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む架橋7員複素二環を、両方が結合された環と共に形成し、架橋7員複素環が、ヒドロキシル、オキソ、NH₂、NMe₂、シアノ、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されているか；

あるいは、R^{a2a}とR^{a2b}、R^{b3a}とR^{b3b}、R^{3b2a}とR^{3b2b}、またはR^{2a3a}とR^{2a3b}が、O、S、NH、NMe、N-C(O)Me、またはNSO₂Meから選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~5員複素環を、結合された炭素原子と共に形成でき、4~5員複素環が、ヒドロキシル、OMe、オキソ、NH₂、NMe₂、シアノ、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{a3}、R^{b2}、R^{3b3}、及びR^{2a2}はそれぞれ独立して、H、F、CN、N₃、Me、CF₃、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)Cl、-CH=CH₂、-CH₂N₃、-CH₂NHMe、-CH₂NMe₂、-CO₂Me、-CH₂OH、-CH₂OMe、-CH₂OCF₃、-CH₂SH、または-CH₂SMeであり；

R^{a5a}、R^{a5b}、R^{b5a}、及びR^{b5b}はそれぞれ独立して、H、F、CH₃、またはCF₃であり；

X¹及びY¹はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

X²及びY²はそれぞれ独立して、SR⁴、OR⁴、NR⁴R⁴、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻であるか；

R^bがそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、CH₃、またはCH₂CH₃であるか；

あるいは、2つのR^bが、O、S、NH、NMe、N-C(O)Me、またはNSO₂Meから選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環を、両方が結合したB原子と共に形成し、4~7員複素環が、ヒドロキシル、OMe、オキソ、シアノ、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R⁴はそれぞれ独立して、HまたはCH₃であり；

R⁷は、HまたはCH₃であるか；

あるいは、2つのR⁷が、O、S、NH、NMe、N-C(O)Me、またはNSO₂Meから選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む5~7員複素環を、両方が結合したB原子と共に形成し、かつ複素環が、ヒドロキシル、OMe、オキソ、シアノ、またはFか

10

20

30

40

50

ら選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；
 X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、O、S、または NR^6 であり；
 R^6 は、Hまたは CH_3 であり；
 Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSである。

【0177】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、

R^{a1} 及び R^{b1} はそれぞれ独立して、H、CN、Me、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2OH$ 、または $-CH_2OMe$ であり；

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、 R^{3b2b} 、 R^{2a3a} 、及び R^{2a3b} はそれぞれ独立して、H、F、OH、CN、 N_3 、Me、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OMe$ 、 $-OMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHMe$ であり；

R^{a3} 、 R^{b2} 、 R^{3b3} 、及び R^{2a2} はそれぞれ独立して、H、F、CN、 N_3 、Me、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2OH$ 、または $-CH_2OMe$ であり；

R^{a4} 及び R^{b4} はそれぞれ独立して、H、F、Cl、OH、CN、 N_3 、Me、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OMe$ 、または $-OMe$ であり；

R^{a5a} 、 R^{a5b} 、 R^{b5a} 、及び R^{b5b} はそれぞれ独立して、HまたはFであり；

X^1 及び Y^1 はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SR^4 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、O、S、または NR^6 であり；

R^4 はそれぞれ独立して、Hまたは CH_3 であり；

R^6 は、Hまたは CH_3 であり；

R^7 はそれぞれ独立して、Hまたは CH_3 であり；

R^b はそれぞれ独立して、H、CN、または CH_3 であり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSである。

【0178】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は、 SR^4 、 OR^4 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ である。別の実施形態では、 X^2 は、 $BH(OR^7)_2^-$ または $BH(R^b)_2^-$ である。いくつかの実施形態では、 X^2 は $BH(R^b)_2^-$ である。

【0179】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Y^2 は、 SR^4 、 OR^4 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ である。別の実施形態では、 Y^2 は、 $BH(OR^7)_2^-$ または $BH(R^b)_2^-$ である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は $BH(R^b)_2^-$ である。

【0180】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は $BH(R^b)_2^-$ であり、 Y^2 は SR^4 または OR^4 である。

【0181】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は SR^4 または OR^4 であり、 Y^2 は $BH(R^b)_2^-$ である。

【0182】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ $BH(R^b)_2^-$ である。

10

20

30

40

50

【0183】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の別の実施形態では、 X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

【0184】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の別の実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ である。

【0185】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の別の実施形態では、式中：

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 BH_3^- 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり；かつ

X^2 及び Y^2 のうち正確に1つは、 BH_3^- 、 $BH(OR^7)_2^-$ 、または $BH(R^b)_2^-$ であり；

ただし、 X^2 が BH_3^- である場合、 Y^2 は OH ではなく、 Y^2 が BH_3^- である場合、 X^2 は OH ではない。

【0186】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 は O である。式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 及び Y^3 はそれぞれ O である。式

(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 、 X^4 、及び Y^3 はそれぞれ O である。式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ O である。

【0187】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^4 は $-NR^6$ である。式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^4 及び Y^4 はそれぞれ $-NR^6$ である。

【0188】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 は O である。式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれ O である。

【0189】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 は S である。式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 は S であり、 Z^2 は O である。

【0190】

式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^2 は S である。式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 は O であり、 Z^2 は S である。

【0191】

10

20

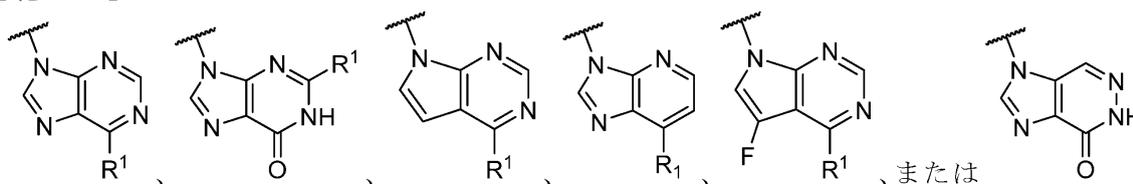
30

40

50

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【化 9 5】



から選択される。

10

【0192】

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリール、(5~6員アリール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)- C_{1-6} アルキル-である。

【0193】

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、SH、OH、または BH_3^- であり、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。

20

【0194】

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-OH、または $-O(C_{1-3}$ アルキル) から選択される。一実施形態では、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHから選択される。

【0195】

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^{a4} はHである。

30

【0196】

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれOである。

【0197】

式 (I) もしくは (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである。

【0198】

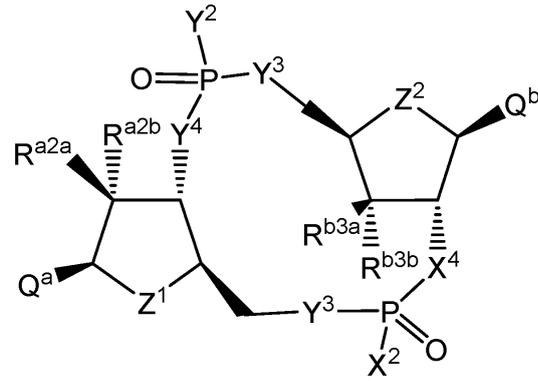
一実施形態では、本開示は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

40

【0199】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - A) の構造：

【化 9 6】



10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中：

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{b3a} 、及び R^{b3b} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、-SH、-OH、-NH₂、またはBH₃⁻であり；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSである。

【0200】

20

式(I-A)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、-SH、-OH、またはBH₃⁻である。

【0201】

式(I-A)の化合物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである。

【0202】

式(I-A)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれBH₃⁻である。

【0203】

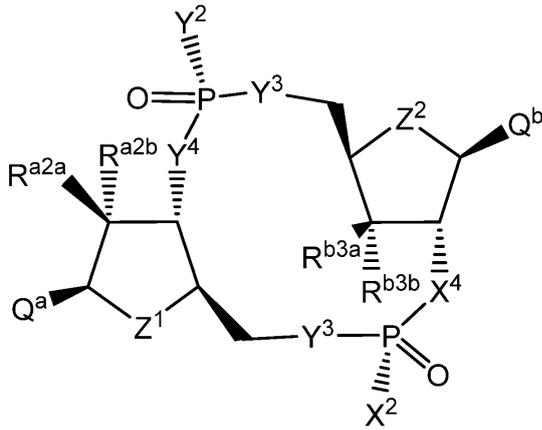
式(I-A)の化合物の一実施形態では、化合物は、以下の構造(立体化学)：

30

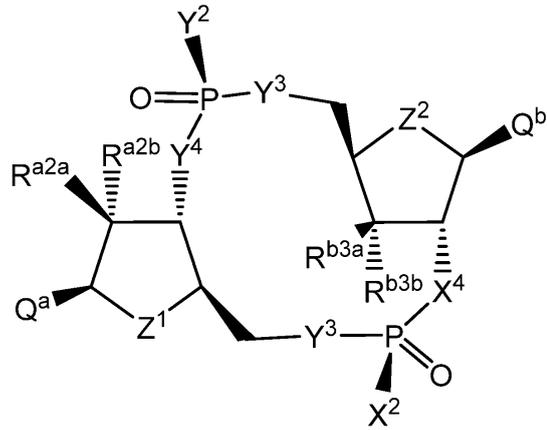
40

50

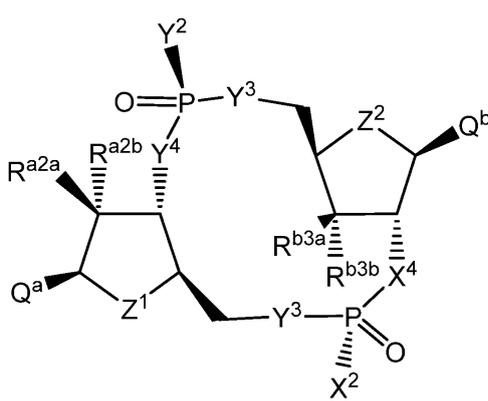
【化 9 7】



(I - A 1)

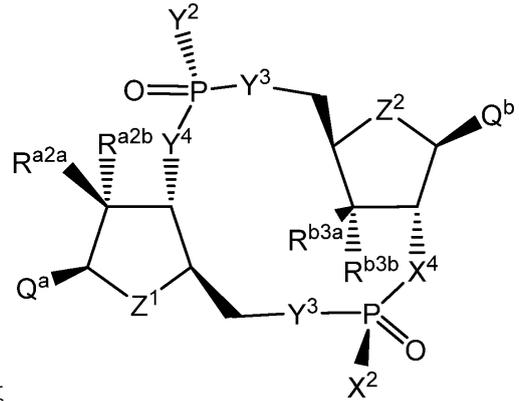


(I - A 2)



(I - A 3)

; もしくは



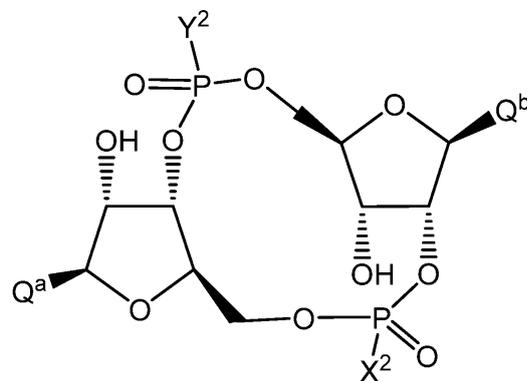
(I - A 4)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

【0204】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - B) の構造 :

【化 9 8】



(I - B) ;

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

【0205】

式 (I - B) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I -

10

20

30

40

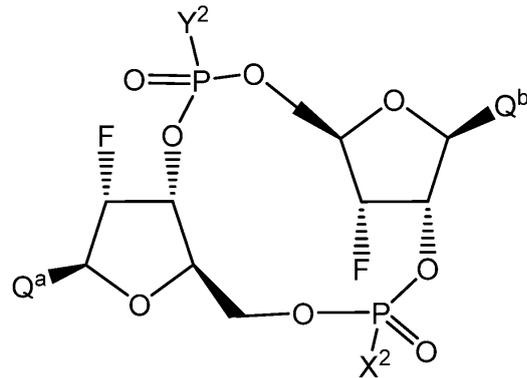
50

B) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

【0206】

式(I)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(I-C)の構造：

【化99】



(I-C) ;

10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか；または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

20

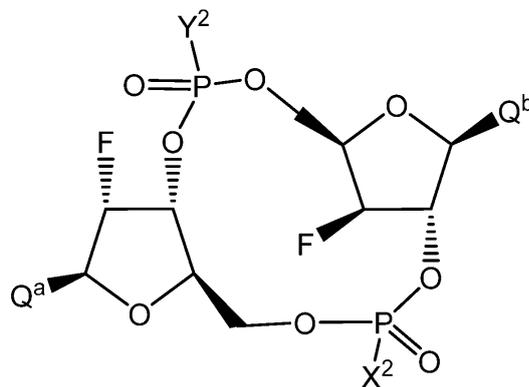
【0207】

式(I-C)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式(I-C)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

【0208】

式(I)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(I-D)の構造：

【化100】



(I-D) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか；または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

【0209】

式(I-D)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式(I-D)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

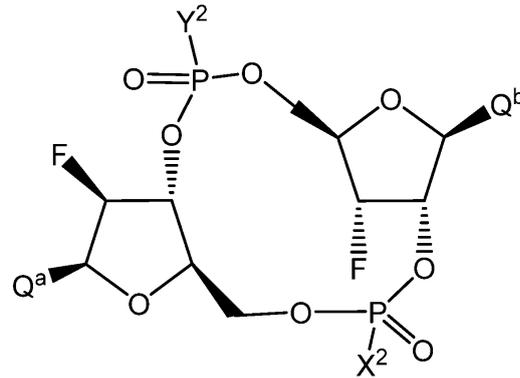
40

50

【 0 2 1 0 】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - E) の構造 :

【 化 1 0 1 】



10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

【 0 2 1 1 】

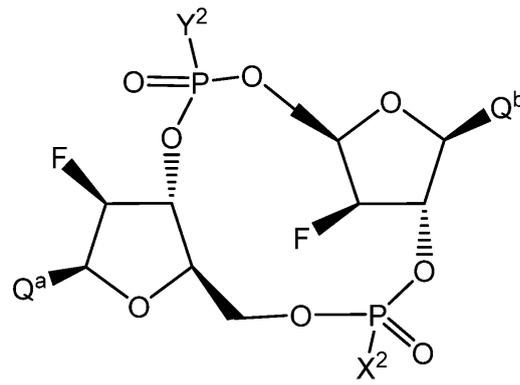
20

式 (I - E) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I - E) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

【 0 2 1 2 】

式 (I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - F) の構造 :

【 化 1 0 2 】



30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

【 0 2 1 3 】

式 (I - F) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I - F) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

【 0 2 1 4 】

式 (I - A)、(I - B)、(I - C)、(I - D)、(I - E)、もしくは (I - F

50

)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または $-OH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ である。一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ BH_3^- である。

【0215】

式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、もしくは(I-F)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は SH または OH である。

【0216】

式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、もしくは(I-F)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。別の実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は SH または OH である。

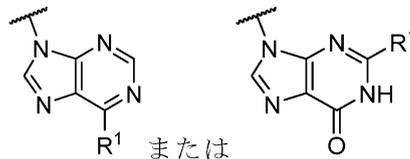
【0217】

式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、もしくは(I-F)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ BH_3^- である。

【0218】

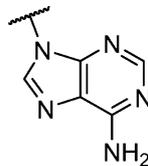
式(I)もしくはその任意の亜属(式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、または(I-F)を含む)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化103】



である。一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ

【化104】



である。

【0219】

式(I)もしくはその任意の亜属(式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、または(I-F)を含む)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)- C_{1-6} アルキル-、5~6員アリーール、(5~6員アリーール)- C_{1-6} アルキル-、5~6員ヘテロアリーール、または(5~6員ヘテロアリーール)- C_{1-6} アルキル-である。

【0220】

一実施形態では、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、または(I-F)の化合物は、式(I)の亜属である。いくつかの実施形態では、式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、または(I-F)について本明細書に開示される様々な実施形態を式(I)に適用することができる。別の実施形態

10

20

30

40

50

では、式 (I) について本明細書に開示される様々な実施形態を、適切であれば、式 (I - A)、(I - B)、(I - C)、(I - D)、(I - E)、または (I - F) に適用することができる。

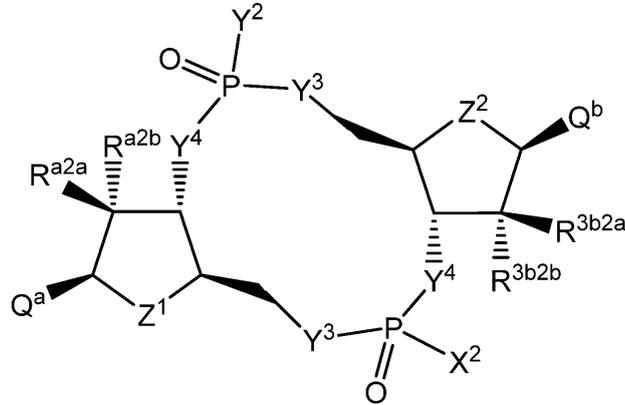
【 0 2 2 1 】

本開示の一実施形態は、式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

【 0 2 2 2 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - A) の構造：

【 化 1 0 5 】



10

20

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{3b2b} 、及び R^{3b2a} はそれぞれ独立して、H、F、またはOHであり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、-SH、-OH、-NH₂、またはBH₃⁻であり；

X^3 、 X^4 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、OまたはSである。

【 0 2 2 3 】

式 (I I - A) の化合物の一実施形態では、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれOである。

30

【 0 2 2 4 】

式 (I I - A) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、-SH、-OH、またはBH₃⁻である。式 (I I - A) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれBH₃⁻である。

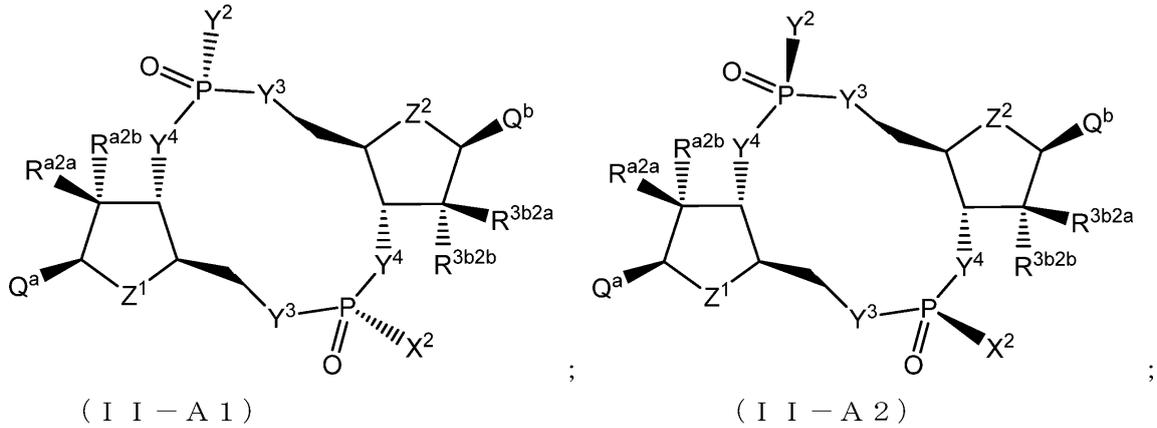
【 0 2 2 5 】

式 (I I - A) の化合物の一実施形態では、化合物は、以下の構造 (立体化学) ；

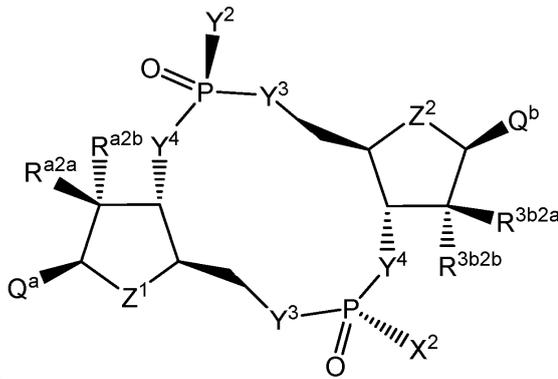
40

50

【化106】



10



20

もしくは

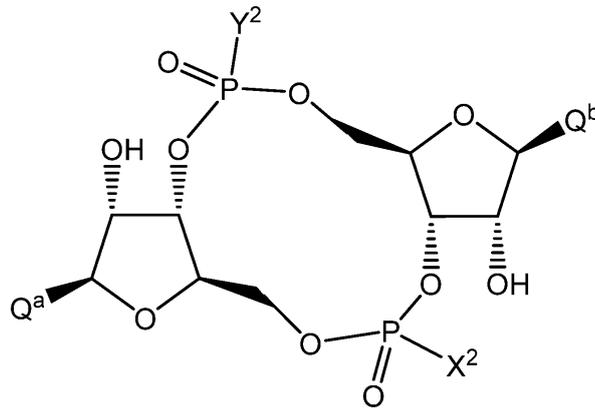
(II-A3)

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物を有する。

【0226】

式(II)の化合物の一実施形態では、化合物は、式(II-B)の構造：

【化107】



30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか；または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

【0227】

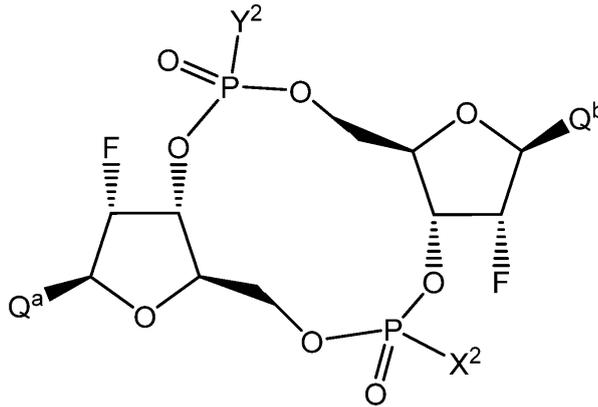
式(II-B)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式(II-B)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

50

【 0 2 2 8 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - C) の構造 :

【 化 1 0 8 】



(I I - C) ;

10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

20

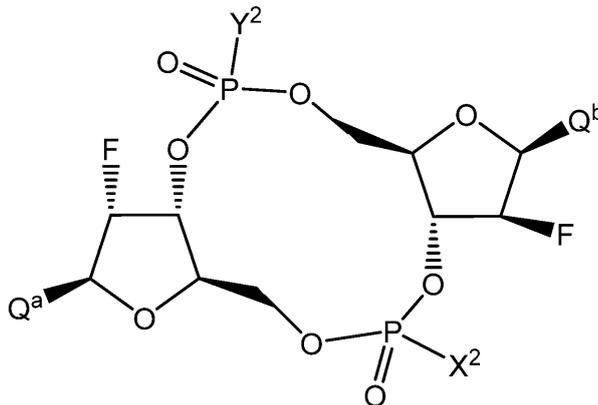
【 0 2 2 9 】

式 (I I - C) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I I - C) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

【 0 2 3 0 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - D) の構造 :

【 化 1 0 9 】



(I I - D) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、
式中 :

X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または

X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

40

【 0 2 3 1 】

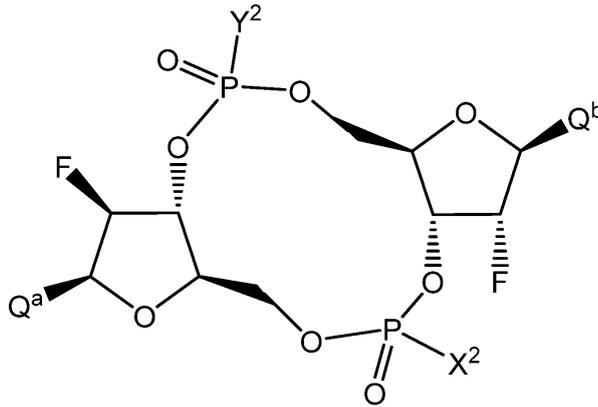
式 (I I - D) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I I - D) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

50

【 0 2 3 2 】

式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - E) の構造 :

【 化 1 1 0 】



(I I - E) ;

10

(I I - E) ;

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、

式中 :

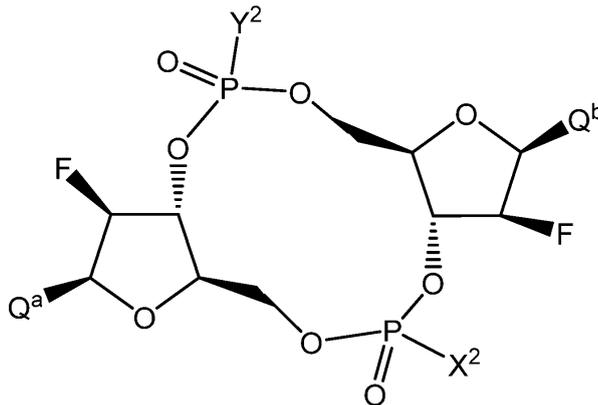
 X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

20

【 0 2 3 3 】

式 (I I - E) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I I - F) の構造 :

【 化 1 1 1 】



(I I - F) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、

式中 :

 X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか ; または X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。

40

【 0 2 3 4 】

式 (I I - F) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ、 SH 、 OH 、または BH_3^- から選択され、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも1つが BH_3^- である。式 (I I - F) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ または $-SH$ である。

【 0 2 3 5 】

式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、もしくは

50

は (I I - F) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は $-SH$ または $-OH$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は $-SH$ または $-OH$ である。一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ BH_3^- である。

【 0 2 3 6 】

式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、もしくは (I I - F) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。別の実施形態では、 Y^2 は BH_3^- であり、 X^2 は SH または OH である。

10

【 0 2 3 7 】

式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、もしくは (I I - F) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ である。別の実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は SH または OH である。

【 0 2 3 8 】

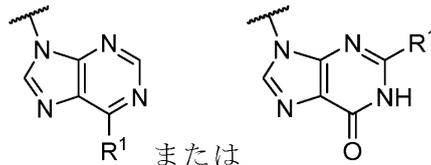
式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、もしくは (I I - F) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ BH_3^- である。

20

【 0 2 3 9 】

式 (I I) もしくはその任意の亜属 (式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、または (I I - F) を含む) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ

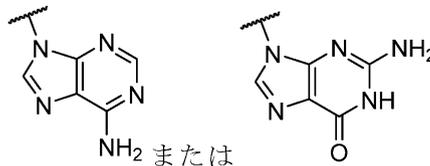
【 化 1 1 2 】



30

である。一実施形態では、 Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、

【 化 1 1 3 】



から選択される。

【 0 2 4 0 】

式 (I I) もしくはその任意の亜属 (式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I I - E)、または (I I - F) を含む) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の一実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または $-N(R^{c1})_2$ であり、 R^{c1} はそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル -、 $3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル、($3 \sim 6$ 員ヘテロシクリル) - C_{1-6} アルキル -、 $5 \sim 6$ 員アリール、($5 \sim 6$ 員アリール) - C_{1-6} アルキル -、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、または ($5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) - C_{1-6} アルキル - である。

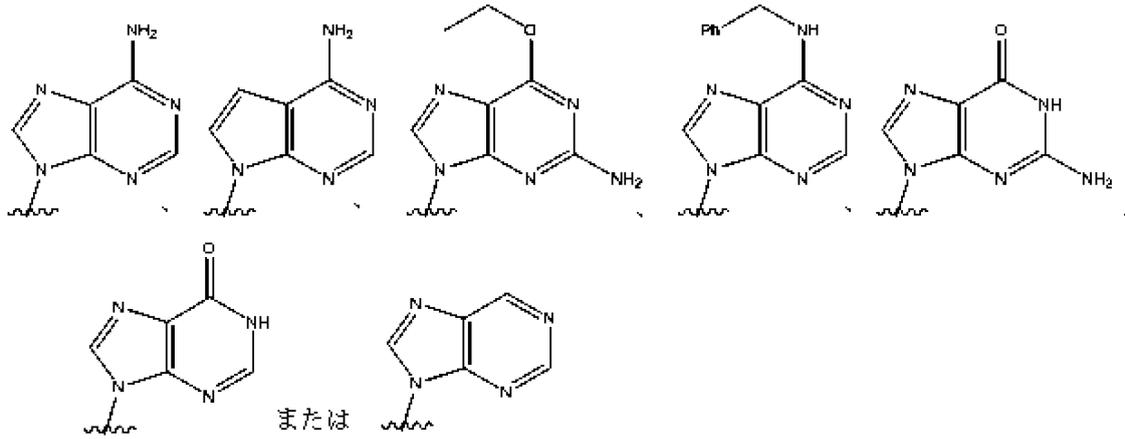
40

【 0 2 4 1 】

一実施形態では、式 (I I - A)、(I I - B)、(I I - C)、(I I - D)、(I

50

【化119】

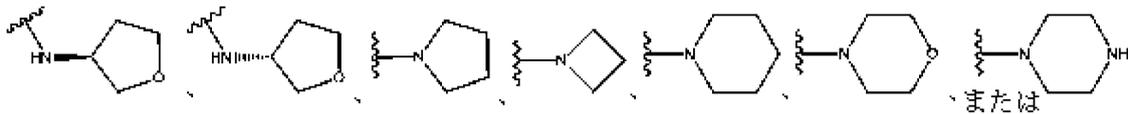


10

から選択され；

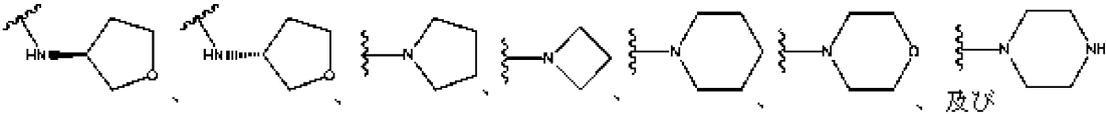
Q^a及びQ^bは、1、2、3、または4個のR¹で場合により置換されていてもよく；
 R¹はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、
 -NH₂、-O-C₁₋₃アルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル、-O-CH₂-C₃₋₆
 シクロアルキル、-S-C₁₋₃アルキル、-S-C₃₋₆シクロアルキル、-S-CH₂-C₃₋₆
 シクロアルキル、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、
 -NH(C₃₋₆シクロアルキル)、-NH(CH₂-C₃₋₆シクロアルキル)、-NC
 H₃(C₃₋₆シクロアルキル)、-NCH₃(CH₂-C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₃
 アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂-C₃₋₆シクロアルキル、ベンジル、
 【化120】

20



であり、C₁₋₃アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、

【化121】



30

が、F、OH、CN、NH₂、またはOMeから選択される最大3個の基で場合により置換されていてもよく；

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{b3a}、R^{b3b}、R^{3b2b}、及びR^{3b2a}はそれぞれ独立して、
 H、F、またはOHであり；

X²及びY²はそれぞれ独立して、-SH、-OH、-NH₂、BH₃⁻、BH(OR⁷)₂⁻、
 またはBH(R^b)₂⁻であり；

40

X³、X⁴、Y³、及びY⁴はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z¹及びZ²はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

R^bはそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、CH₃、またはCH
 2CH₃であり；

R⁷はそれぞれ独立して、HまたはCH₃であり；

X²及びY²のうち少なくとも1つが、BH₃⁻、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻
)₂⁻であり；

ただし、R^{a2b}、R^{b3b}、及びR^{3b2b}がそれぞれOHであり；R^{a2a}、R^{b3a}、
 及びR^{3b2a}がそれぞれHであり；X³、X⁴、Y³、及びY⁴がそれぞれOであり；Z¹
 及びZ²がそれぞれOであり；ならびにX²がBH₃⁻である場合、Y²はOHまたはBH

50

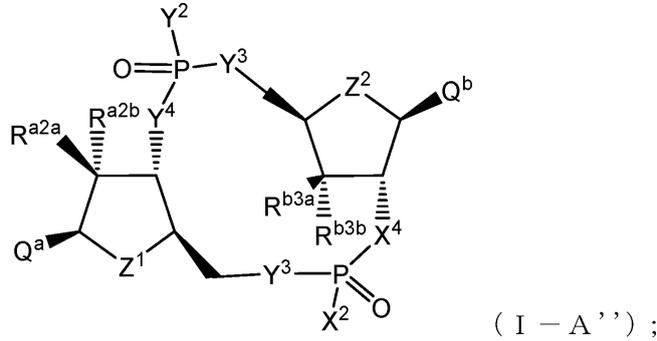
3⁻ではなく；かつ

ただし、R^{a2b}、R^{b3b}、及びR^{3b2b}がそれぞれOHであり；R^{a2a}、R^{b3a}、及びR^{3b2a}がそれぞれHであり；X³、X⁴、Y³、及びY⁴がそれぞれOであり；Z¹及びZ²がそれぞれOであり；ならびにY²がBH₃⁻である場合、X²はOHまたはBH₃⁻ではない。

【0245】

一実施形態では、本開示は、式(I-A'')の化合物：

【化122】



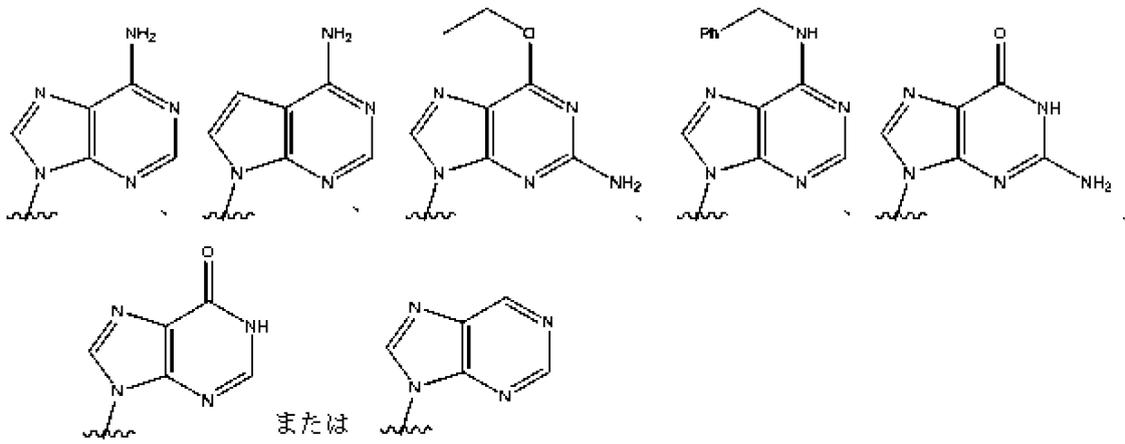
10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関し、式中：

20

Q^a及びQ^bはそれぞれ独立して、

【化123】



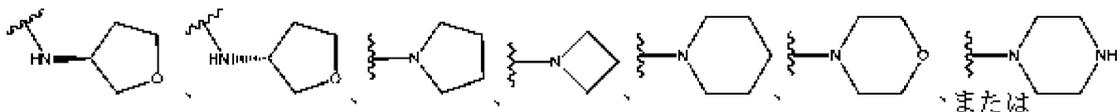
30

から選択され；

Q^a及びQ^bは、1、2、3、または4個のR¹で場合により置換されていてもよく；R¹はそれぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、-NO₂、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-O-C₁₋₃アルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル、-O-CH₂-C₃₋₆シクロアルキル、-S-C₁₋₃アルキル、-S-C₃₋₆シクロアルキル、-S-CH₂-C₃₋₆シクロアルキル、-NH(C₁₋₃アルキル)、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-NH(C₃₋₆シクロアルキル)、-NH(CH₂-C₃₋₆シクロアルキル)、-NCH₃(C₃₋₆シクロアルキル)、-NCH₃(CH₂-C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₃アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂-C₃₋₆シクロアルキル、ベンジル、

40

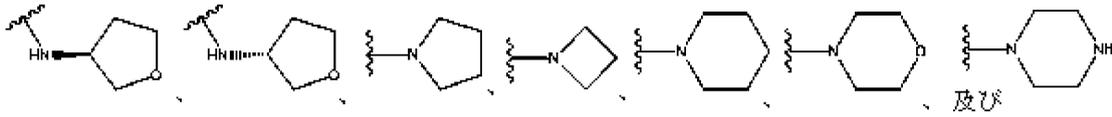
【化124】



であり、C₁₋₃アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、

50

【化 1 2 5】



が、F、OH、CN、NH₂、またはOMeから選択される最大3個の基で場合により置換されていてもよく；

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{b3a}、R^{b3b}、R^{3b2b}、及びR^{3b2a}はそれぞれ独立して、H、F、またはOHであり；

X²及びY²はそれぞれ独立して、-SH、-OH、-NH₂、BH₃⁻、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻であり；

X³、X⁴、Y³、及びY⁴はそれぞれ独立して、OまたはNHであり；

Z¹及びZ²はそれぞれ独立して、OまたはSであり；

R^bはそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁷はそれぞれ独立して、HまたはCH₃であり；

X²及びY²のうち少なくとも1つが、BH₃⁻、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻である。

【0 2 4 6】

一実施形態では、本開示の化合物は以下から選択される：

10

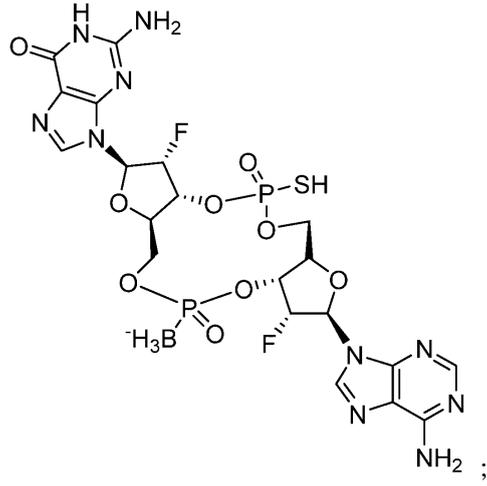
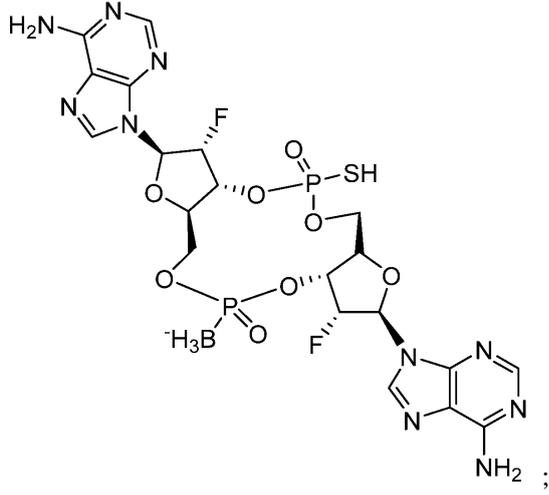
20

30

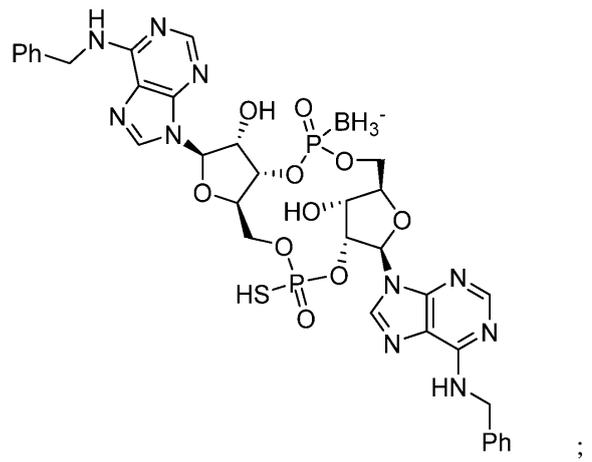
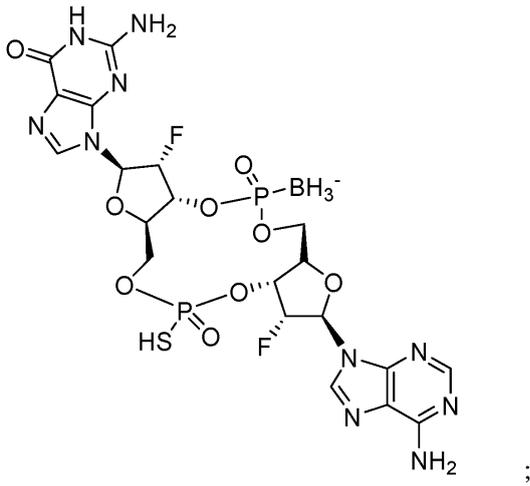
40

50

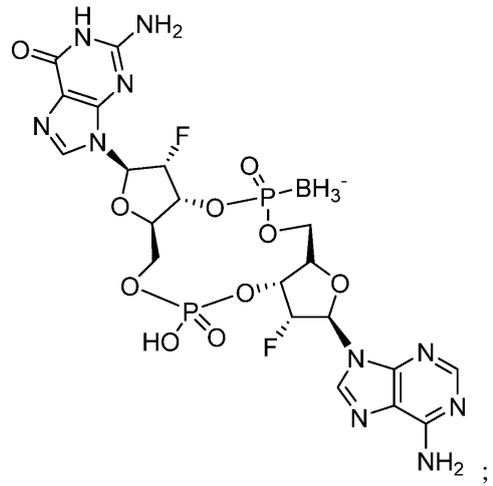
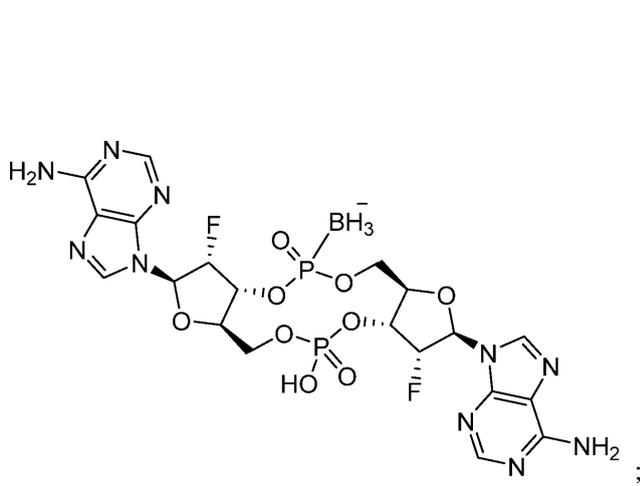
【化 1 2 6】



10



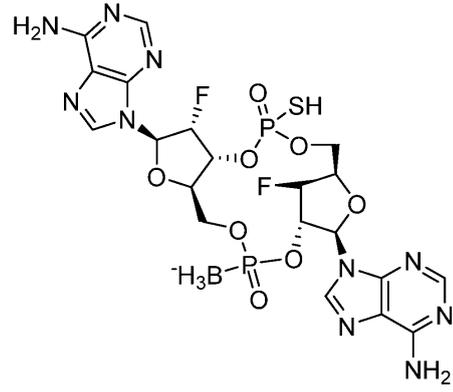
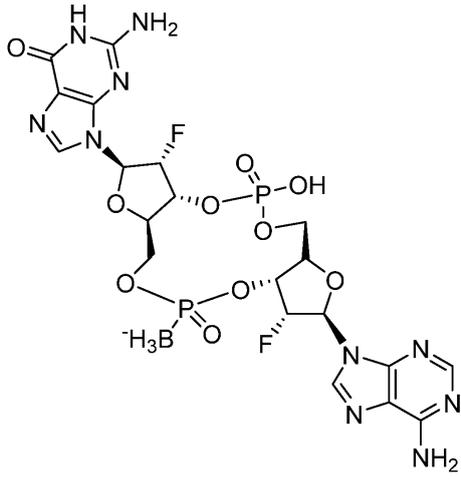
20



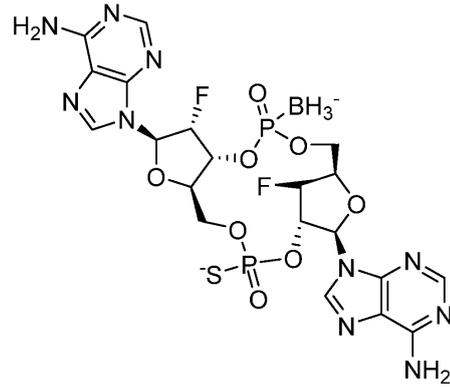
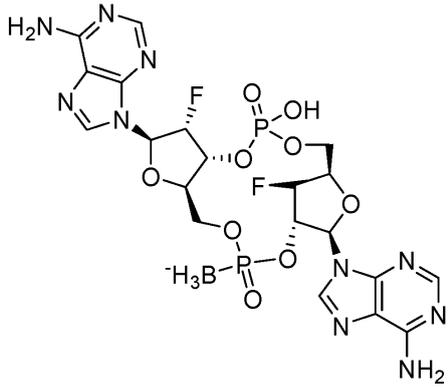
30

40

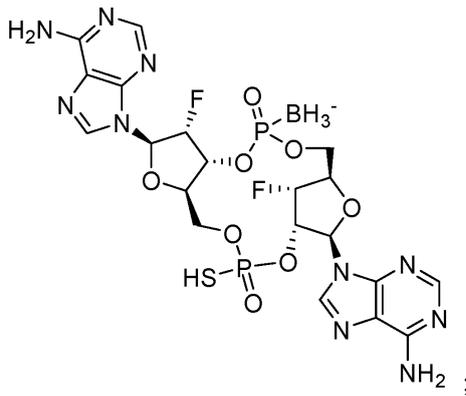
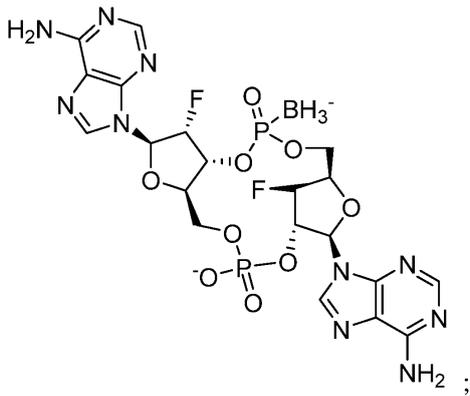
【化 1 2 7】



10



20

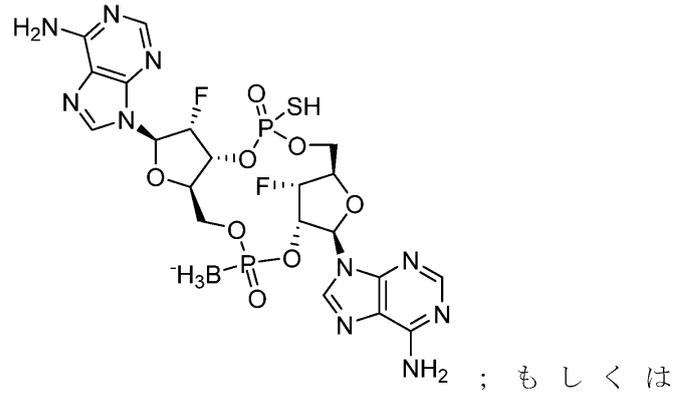
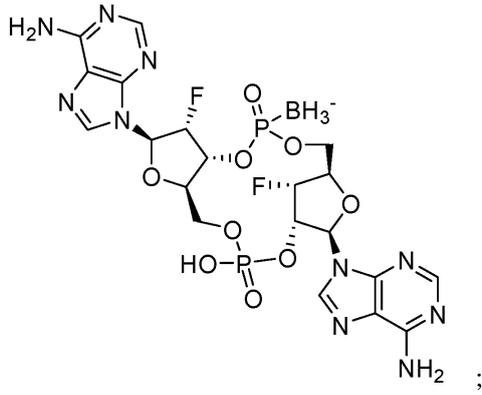


30

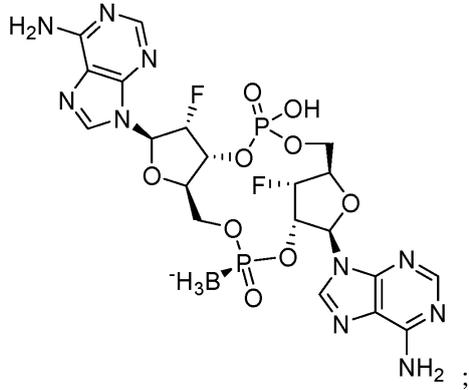
40

50

【化 1 2 8】



10



20

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物。

【0 2 4 7】

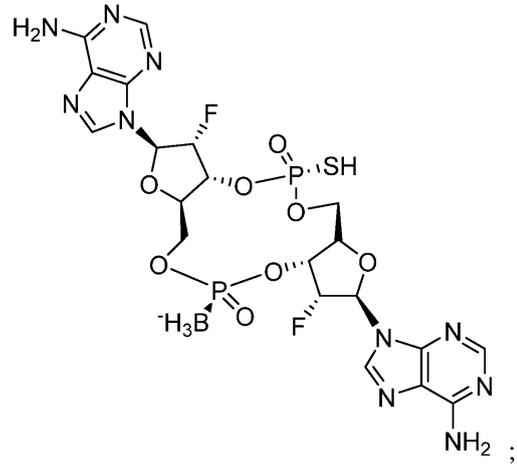
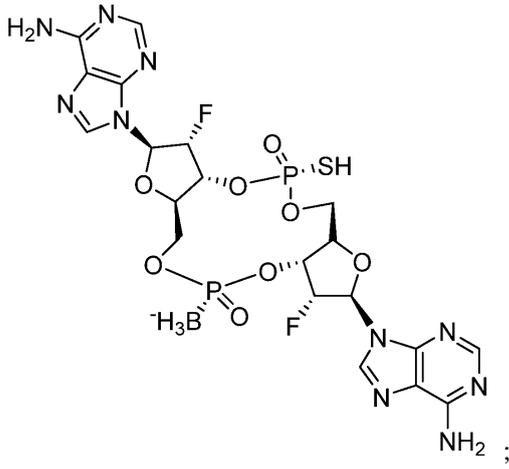
一実施形態では、本開示の化合物は以下から選択される：

30

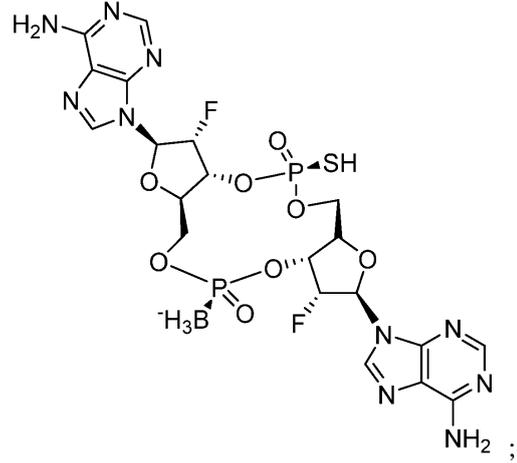
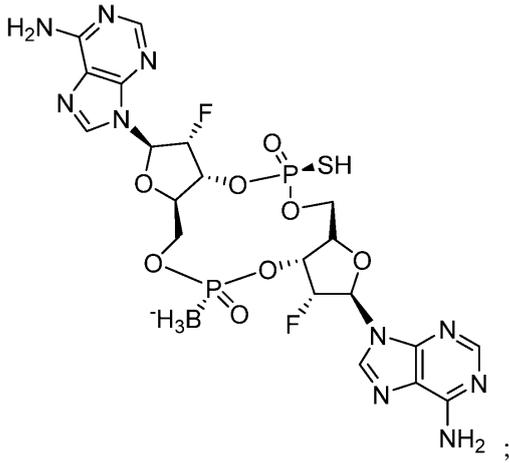
40

50

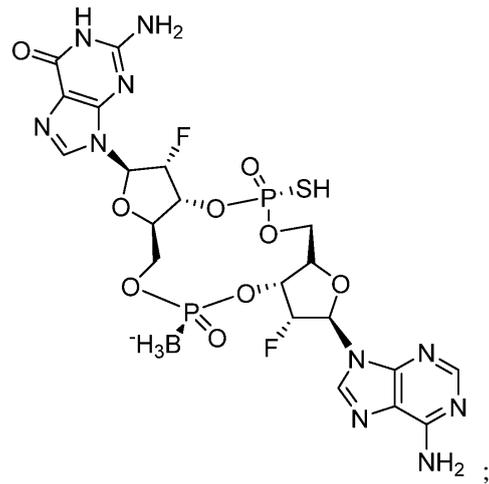
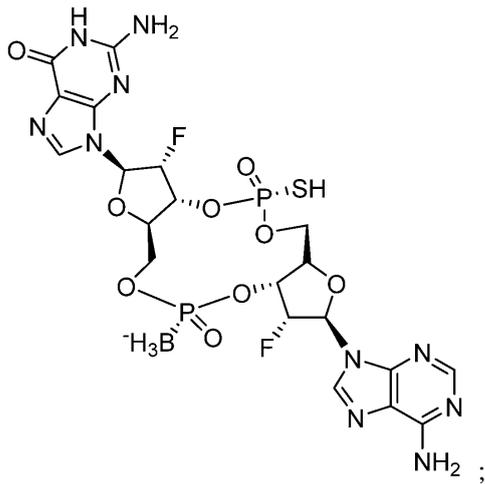
【化 1 2 9】



10



20

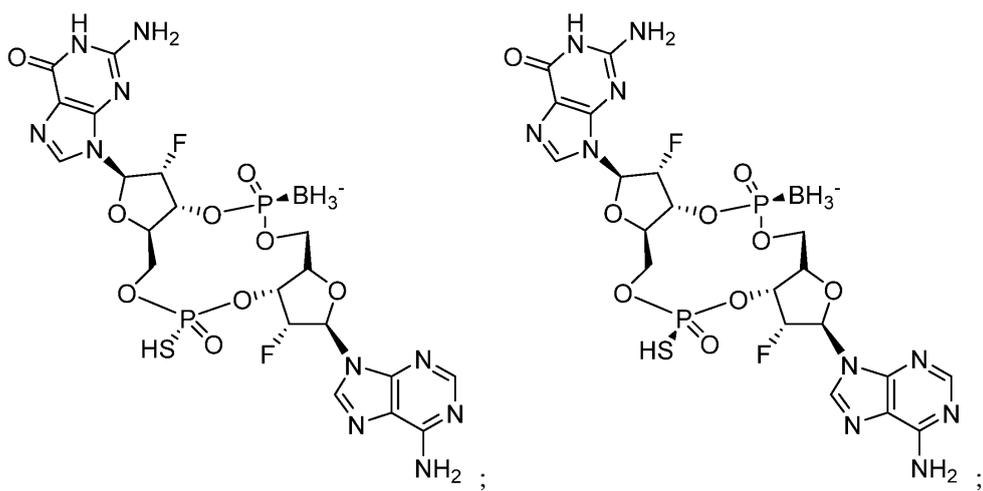
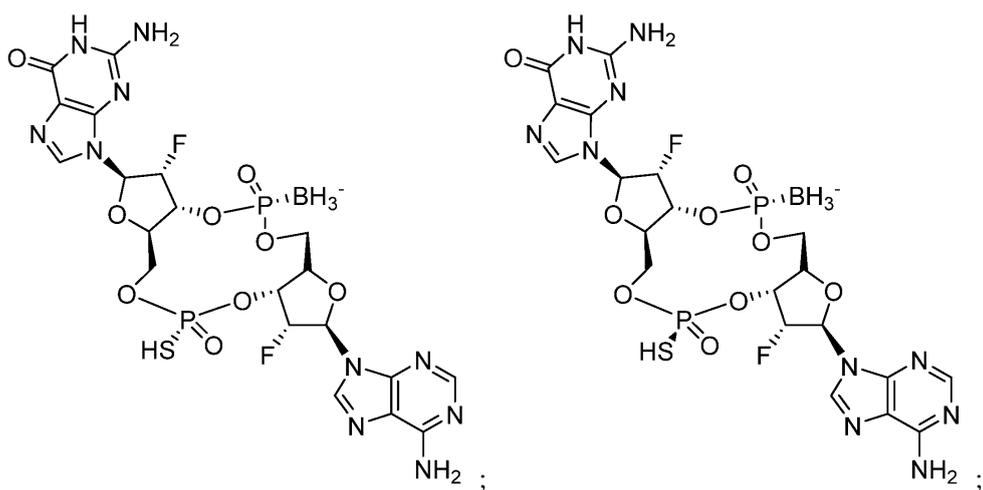
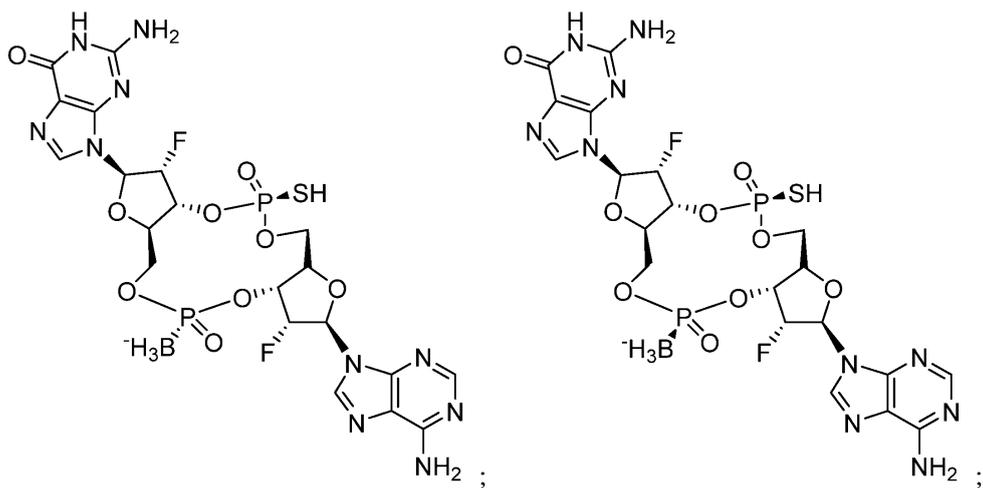


30

40

50

【化 1 3 0】



10

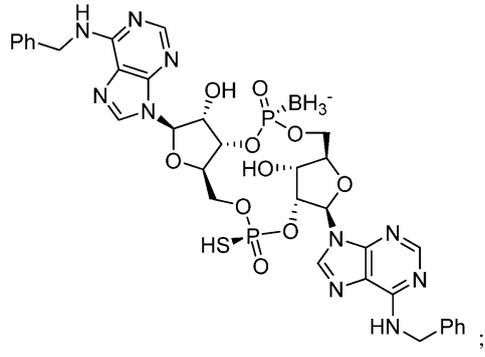
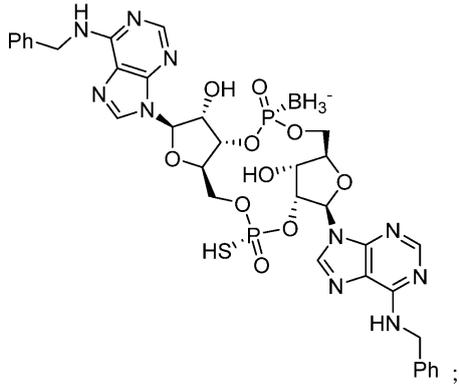
20

30

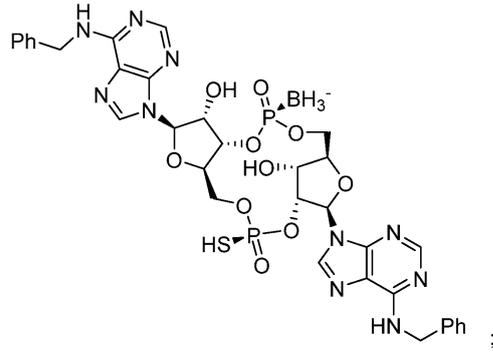
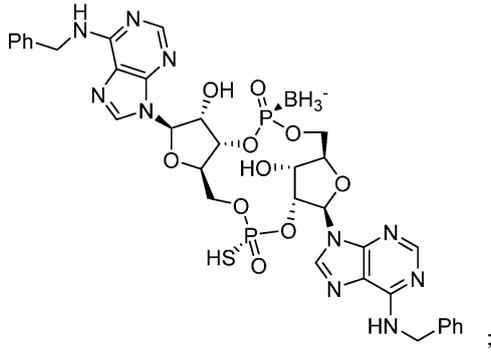
40

50

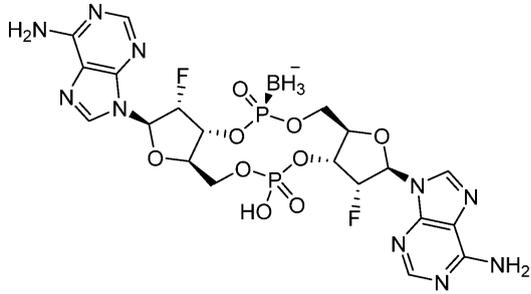
【化 1 3 1】



10

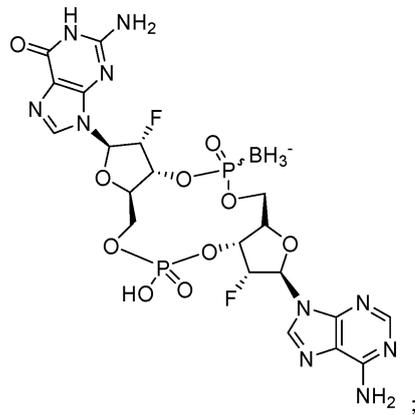
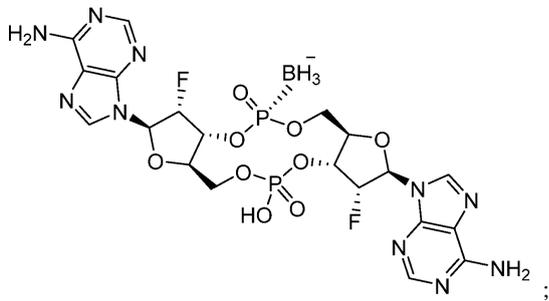


20



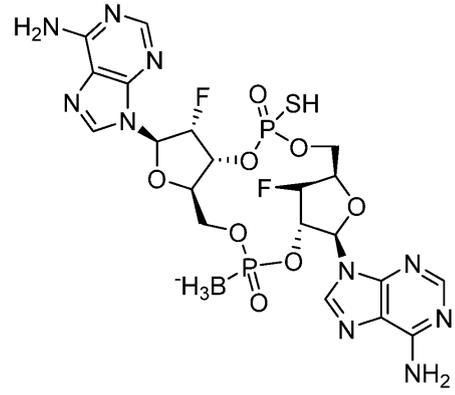
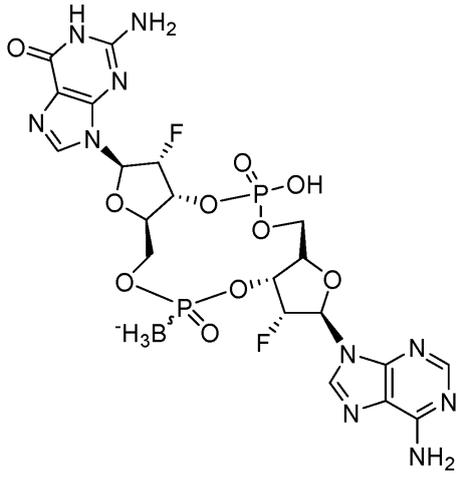
;

30

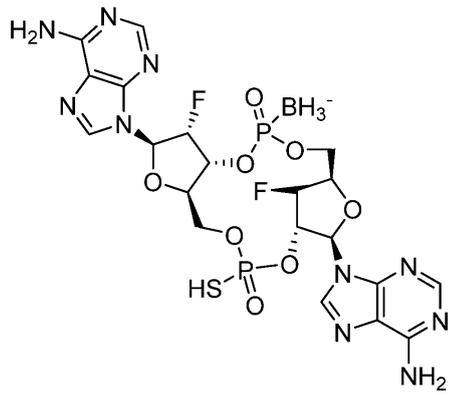
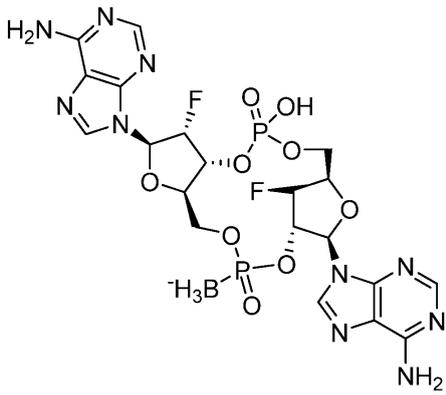


40

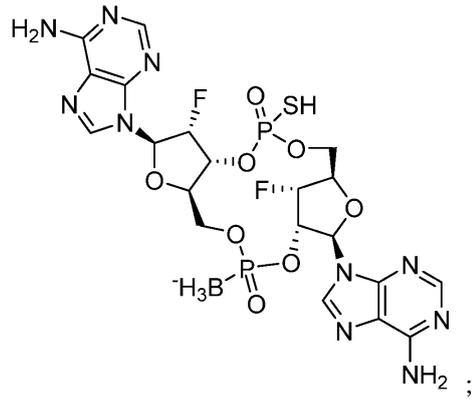
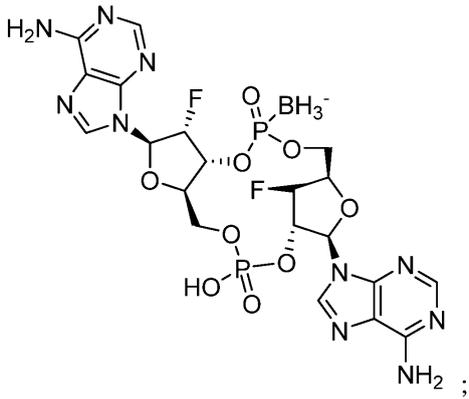
【化 1 3 2】



10



20

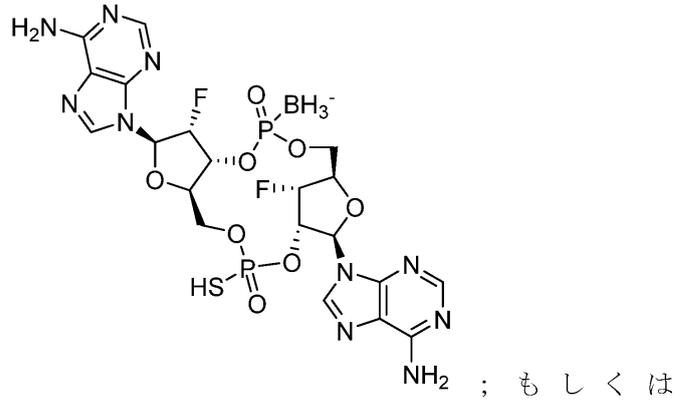
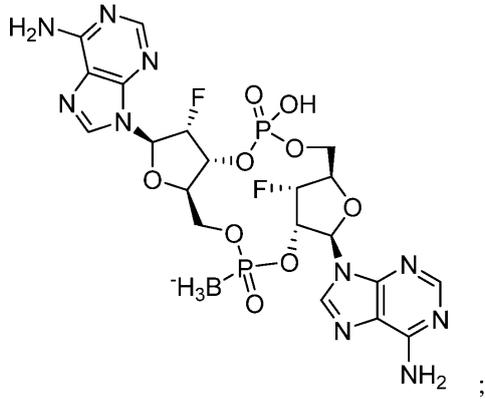


30

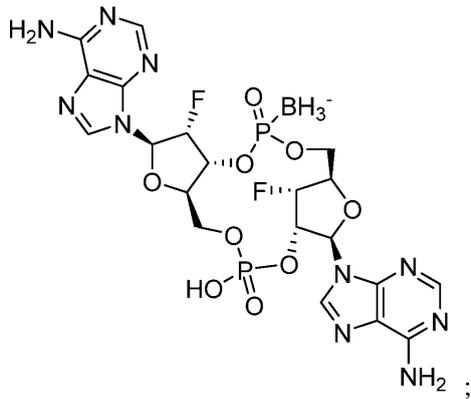
40

50

【化 1 3 3】



10



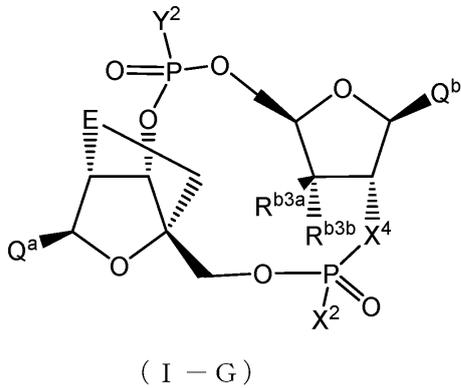
20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物。

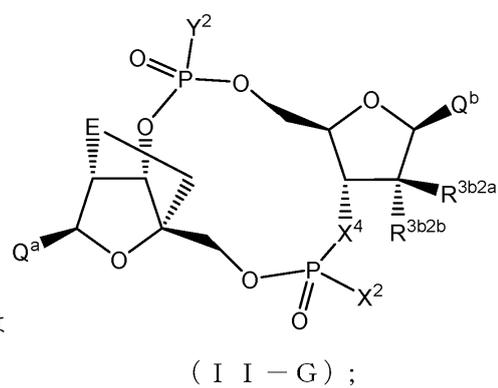
【0 2 4 8】

式 (I) または (I I) の化合物の一実施形態では、化合物は、式 (I - G) または (I I - G) の構造：

【化 1 3 4】



もしくは



(I - G)

(I I - G) ;

30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を有し、式中：

E は、 O または S であり；

R^{b3a} 、 R^{b3b} 、 R^{3b2a} 、及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、 H 、 F 、または OH であり；

X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SH 、 OH 、 NH_2 、または BH_3^- であり；

X^4 は、 O または NH である。

【0 2 4 9】

式 (I - G) または (I I - G) の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 はそれぞれ独立して、 SH 、 OH 、または BH_3^- である。

40

50

【0250】

式(I-G)または(II-G)の化合物の一実施形態では、
 X^2 及び Y^2 の両方が BH_3^- であるか；または
 X^2 及び Y^2 のうち少なくとも一方が BH_3^- であり、他方が $-OH$ 、 $-SH$ 、または $-NH_2$ であり；
 R^{b3a} 及び R^{3b2a} はそれぞれHであり；
 R^{b3b} 及び R^{3b2b} はそれぞれ独立して、FまたはOHである。

【0251】

式(I-G)または(II-G)の化合物の一実施形態では、 X^2 及び Y^2 の一方は BH_3^- であり、他方は $-OH$ または $-SH$ である。式(I-G)または(II-G)の化合物の一実施形態では、 X^2 は BH_3^- であり、 Y^2 は、 $-OH$ または $-SH$ である。

10

【0252】

一実施形態では、式(I-G)は、式(I)の亜属である。いくつかの実施形態では、式(I-G)について本明細書に開示される様々な実施形態を式(I)に適用することができる。別の実施形態では、式(I)について本明細書に開示される様々な実施形態を、適切であれば、式(I-G)に適用することができる。

【0253】

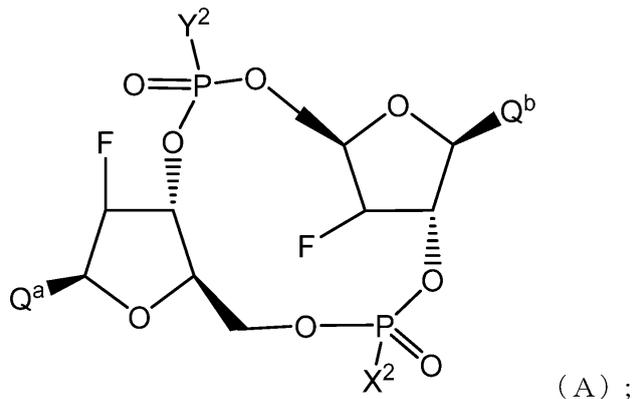
一実施形態では、式(II-G)は、式(II)の亜属である。いくつかの実施形態では、式(II-G)について本明細書に開示される様々な実施形態を式(II)に適用することができる。別の実施形態では、式(II)について本明細書に開示される様々な実施形態を、適切であれば、式(II-G)に適用することができる。

20

【0254】

一実施形態では、本開示は、式(A)の化合物：

【化135】



30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関し、
 式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、1、2、3、4、または5個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

40

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO_2NR^{c1}C(=O)OR^{c1}$ 、 $-OC(O)N(R^{c1})_2$ 、または R^{c1} であり；

R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、へ

50

テロシクリル、ヘテロシクリル - C₁ - 6アルキル - 、アリアル、アリアル - C₁ - 6アルキル - 、ヘテロアリアル、またはヘテロアリアル - C₁ - 6アルキル - であり、C₁ - 12アルキル、C₂ - 12アルケニル、C₂ - 12アルキニル、C₃ - 12シクロアルキル、C₃ - 12シクロアルキル - C₁ - 6アルキル - 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C₁ - 6アルキル - 、アリアル、アリアル - C₁ - 6アルキル - 、ヘテロアリアル、及びヘテロアリアル - C₁ - 6アルキル - が、C₁ - 6アルキル、ハロゲン、C₁ - 6アルコキシ、- NO₂、- NR^{n s} R^{n s}、- OH、= O、またはCOOR^{c s}から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R^{n s}はそれぞれ独立して、H、R^{c s}、R^{c s} - C(O) - 、R^{c s} - S(O)₂ - 、R^{c s} R^{c s} N - C(O) - 、またはR^{c s} R^{c s} NS(O)₂ - であり；

10

R^{c s}はそれぞれ独立して、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₂ ~ C₆ハロアルケニル、またはC₂ ~ C₆ハロアルキニルであるか；

あるいは、同じN原子に結合した2つのR^{c s}が、O、S、またはNR^{n s}から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4 ~ 7員複素環をN原子と共に形成でき、4 ~ 7員複素環が、ヒドロキシル、C₁ - 6アルコキシ、C₁ - 6ヒドロキシアルキル、C₁ - 6アルコキシ - C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルコキシ - C₁ - 6アルコキシ、C₂ - 6ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

X²及びY²はそれぞれ独立して、SR⁴、OR⁴、NR⁴R⁴、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻であり、X²及びY²のうち少なくとも1つがBH(R^b)₂⁻であり；

20

R^bはそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、C₁ - 6アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、C₁ - 6アルキル、アルキルアリアル、アリアル、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、OH、- P(O)(OH)₂、- OP(O)(OH)₂、CO₂H、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されている。

【0255】

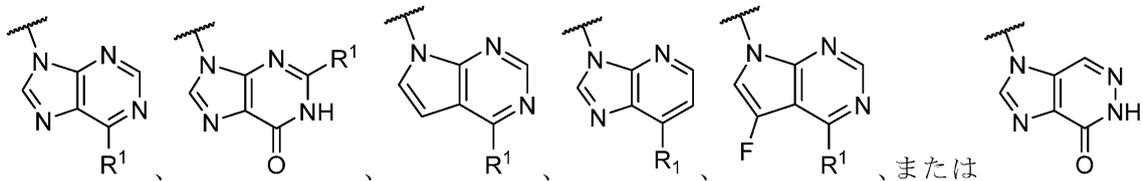
式(A)の化合物の一実施形態では、X²及びY²はBH₃⁻であるか、あるいはX²及びY²のうち少なくとも一方がBH₃⁻であり、他方が-OHまたは-SHである。

30

【0256】

式(A)の化合物の一実施形態では、Q^a及びQ^bはそれぞれ独立して、

【化136】



から選択され；

40

R¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または-N(R^{c 1})₂であり、R^{c 1}はそれぞれ独立して、H、C₁ - 6アルキル、C₃ - 6シクロアルキル、C₃ - 6シクロアルキル - C₁ - 6アルキル - 、3 ~ 6員ヘテロシクリル、(3 ~ 6員ヘテロシクリル) - C₁ - 6アルキル - 、5 ~ 6員アリアル、(5 ~ 6員アリアル) - C₁ - 6アルキル - 、5 ~ 6員ヘテロアリアル、または(5 ~ 6員ヘテロアリアル) - C₁ - 6アルキル - である。

【0257】

一実施形態では、式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-X)、(I-A')、(I-A'')、(I-A''')、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、または(I-A4)について本明細書に開示される様々な実施形態を式(A)に適用することができる。別の実施形態では、式

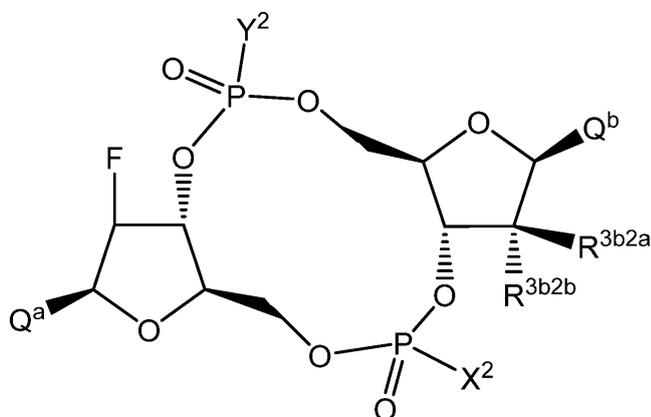
50

(I) またはその任意の亜属について本明細書に開示される様々な実施形態を、適切であれば、式(A)に適用することができる。一実施形態では、式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-X)、(I-A')、(I-A'')、(I-A''')、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、または(I-A4)はそれぞれ、式(I)の亜属である。

【0258】

一実施形態では、本開示は、式(B)の化合物：

【化137】



10

20

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関し、式中：

Q^a 及び Q^b はそれぞれ独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、1、2、3、4、または5個の R^1 で場合により置換されていてもよく；

R^1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-SR^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})_2$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-CO_2R^{c1}$ 、 $-C(O)C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-C(=NOR^{c1})R^{c1}$ 、 $-S(O)R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-OC(O)R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{c1}$ 、 $-NR^{c1}N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(=NR^{c1})N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})C(O)N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2N(R^{c1})_2$ 、 $-N(R^{c1})SO_2R^{c1}$ 、 $-N(R^{c1})SO_2NR^{c1}C(=O)OR^{c1}$ 、 $-OC(O)N(R^{c1})_2$ 、または R^{c1} であり；

30

R^{c1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、またはヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-であり、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{3-12} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-6} アルキル-、アリール、アリール- C_{1-6} アルキル-、ヘテロアリール、及びヘテロアリール- C_{1-6} アルキル-が、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-NR^nS^rN^s$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、または $COOR^c$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

40

R^nS^r はそれぞれ独立して、H、 R^cS^s 、 $R^cS^s-C(O)-$ 、 $R^cS^s-S(O)_2-$ 、 $R^cS^sR^cS^sN-C(O)-$ 、または $R^cS^sR^cS^sNS(O)_2-$ であり；

R^cS^s はそれぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、または $C_2 \sim C_6$ ハロアルキニルであるか；

あるいは、同じN原子に結合した2つの R^cS^s が、O、S、または NR^nS^r から選択される最大1つの他のヘテロ原子を含む4~7員複素環をN原子と共に形成でき、4~7員複素

50

環が、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロゲンから選択される最大3個の置換基で場合により置換されており；

R^{3b2a}及びR^{3b2b}はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-OH、または-O(C₁₋₃アルキル)であり；

X²及びY²はそれぞれ独立して、SR⁴、OR⁴、NR⁴R⁴、BH(OR⁷)₂⁻、またはBH(R^b)₂⁻であり、X²及びY²のうち少なくとも1つがBH(R^b)₂⁻であり；

R^bはそれぞれ独立して、H、CN、カルボキシル、カルボキシル塩、C₁₋₆アルキル、アルキルアリール、アリール、アルコキシカルボニル、またはアルキルアミノカルボニルであり、C₁₋₆アルキル、アルキルアリール、アリール、アルコキシカルボニル、及びアルキルアミノカルボニルがそれぞれ、OH、-P(O)(OH)₂、-OP(O)(OH)₂、CO₂H、またはFから選択される最大3個の置換基で場合により置換されている。

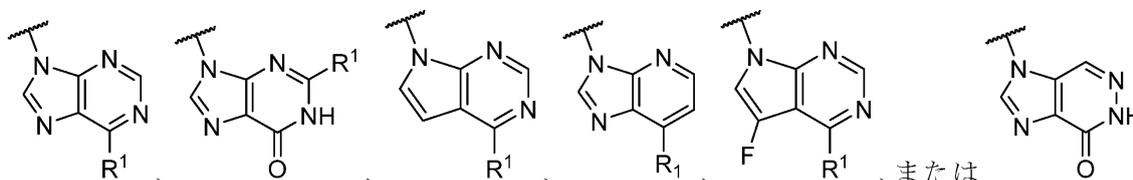
【0259】

式(B)の化合物の一実施形態では、X²及びY²はBH₃⁻であるか、あるいはX²及びY²のうち少なくとも一方がBH₃⁻であり、他方が-OHまたは-SHである。

【0260】

式(B)の化合物の一実施形態では、Q^a及びQ^bはそれぞれ独立して、

【化138】



から選択され；

R¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、または-N(R^{c1})₂であり、R^{c1}はそれぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル、3~6員ヘテロシクリル、(3~6員ヘテロシクリル)-C₁₋₆アルキル、5~6員アリール、(5~6員アリール)-C₁₋₆アルキル、5~6員ヘテロアリール、または(5~6員ヘテロアリール)-C₁₋₆アルキルである。

【0261】

式(B)の化合物の一実施形態では、R^{3b2a}及びR^{3b2b}はそれぞれ独立して、H、F、またはOHから選択される。

【0262】

一実施形態では、式(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-X)、(II-A')、(II-A'')、(II-A''')、(II-A1)、(II-A2)、または(II-A3)について本明細書に開示される様々な実施形態を式(B)に適用することができる。別の実施形態では、式(II)またはその任意の亜属について本明細書に開示される様々な実施形態を、適切であれば、式(B)に適用することができる。いくつかの実施形態では、式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-X)、(II-A')、(II-A'')、(II-A''')、(II-A1)、(II-A2)、または(II-A3)はそれぞれ、式(II)の亜属である。

【0263】

本開示の一実施形態では、式(I)、(II)、(III)、(A)、もしくは(B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物は以下を除く：

10

20

30

40

50

2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2^f - j] [1, 3, 7, 9, 2, 8] テトラオキサジボラノ - ホスファシクロドデセン 3' - N² - イソペンチルグアニル酸 ;

2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9, 2, 8] テトラオキサジボラノ - モノホスホロチオエートシクロドデセン 3' - N² - イソペンチル - グアニル酸 ;

2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9, 2, 8) テトラオキサジボラノ - ホスホロジチオエート - シクロドデセン 3' - N² - イソペンチル - グアニル酸 ; ならびに

表 A 及び B に列挙する化合物。

【 0 2 6 4 】

医薬組成物及び製剤

一実施形態では、本開示は、式 (I)、(I I)、(I I I)、(A)、もしくは (B) の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物と、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【 0 2 6 5 】

薬学的に許容される賦形剤及びアジュバントは、種々の目的で組成物または製剤に添加される。別の実施形態では、式 (I)、(I I)、(I I I)、(A)、もしくは (B) の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物の 1 つ以上を含む医薬組成物はさらに、薬学的に許容される担体を含む。一実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される賦形剤、結合剤、及び/または希釈剤を含む。一実施形態では、好適な薬学的に許容される賦形剤として、水、食塩水、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが挙げられるが、これに限定されない。

【 0 2 6 6 】

一実施形態では、賦形剤を使用すると、安全かつ安定な機能性医薬品の送達に役立ち得るが、ビヒクル全体の一部として送達に役立つだけでなく、レシピエントによる活性成分の効果的な吸収を達成するための手段としても機能する。賦形剤は不活性増量剤として単純かつ直接的な役割を果たす場合もあるが、本明細書で使用される賦形剤は、胃への成分の安全な送達を保証する pH 安定系またはコーティングの一部であってもよい。また、本発明の化合物が、経口バイオアベイラビリティの強化に加え、細胞効力、薬物動態特性を改善するという事実を配合者は利用することができる。

【 0 2 6 7 】

特定の実施形態では、本開示の医薬組成物はさらに、医薬組成物に従来から見られる他の補助成分を当技術分野で確立された使用水準で含有してもよい。したがって、例えば、医薬組成物は、追加の相溶性の薬学的活性物質、例えば鎮痒剤、収斂剤、局所麻酔剤、または抗炎症剤などを含有してもよく、あるいは本発明の組成物の様々な剤形を物理的に製剤化するのに有用な追加材料、例えば色素、香味剤、防腐剤、抗酸化剤、乳白剤、増粘剤、及び安定剤を含有してもよい。しかしながら、そのような材料は、添加する場合、本発明の組成物の成分の生物学的活性を過度に妨害するべきではない。製剤は滅菌されていてもよく、また望ましい場合は、製剤のオリゴヌクレオチド (複数可) と有害な相互反応を起こさない補助剤、例えば滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に作用する塩、緩衝剤、着色剤、香味剤、及び/または芳香族物質などと混合されていてもよい。

【 0 2 6 8 】

経口投与に適した製剤として、固体製剤、例えば錠剤、微粒子、液剤、または散剤を含有するカプセル剤、ロゼンジ (液体充填を含む)、咀嚼剤、多層微粒子及びナノ微粒子、ゲル、固溶体、リポソーム、フィルム (粘膜接着剤を含む)、坐剤、スプレー、ならびに液体製剤が挙げられるが、これに限定されない。

【 0 2 6 9 】

10

20

30

40

50

液体製剤には、懸濁液、溶液、シロップ、及びエリキシルが含まれる。そのような製剤は軟質または硬質カプセルにおいて増量剤として使用することができ、典型的には、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または好適な油といった担体と、1種以上の乳化剤及び/または懸濁剤を含む。

【0270】

液体製剤はまた、固体の再構成により調製することもできる。

【0271】

本発明の化合物は、開示全体が参照により本明細書に組み込まれる *Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981986 by Liang and Chen (2001)* に記載されるような速溶性、速崩壊性の剤形に使用してもよい。

10

【0272】

錠剤剤形の場合、用量に応じて、薬物は剤形の1wt%~80wt%、より典型的には剤形の5wt%~60wt%を占めてよい。薬物に加えて、錠剤には概して崩壊剤が含有される。崩壊剤の例として、グリコール酸ナトリウムデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。概して、剤形の1wt%~25wt%、好ましくは剤形の5wt%~20wt%の崩壊剤が含まれる。

20

【0273】

結合剤は概して、錠剤製剤に粘着品質を付与するために使用される。好適な結合剤として、微結晶セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然ゴム及び合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース、デンプン、及び二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してもよい。

【0274】

錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素及びタルクなどの滑剤を場合により含んでもよい。存在する場合、錠剤の0.2重量%~5重量%の界面活性剤が含まれていてもよく、錠剤の0.2重量%~1重量%の滑剤が含まれていてもよい。

30

【0275】

錠剤はまた、概して、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物などの滑沢剤も含有する。概して、錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%の滑沢剤が含まれていてもよい。

【0276】

他の可能な成分として、抗酸化剤、着色剤、香味剤、防腐剤、及び矯味剤が挙げられる。

40

【0277】

錠剤のブレンドを直接またはローラーにより圧縮して錠剤を形成することができる。代わりに、錠剤のブレンドまたはブレンドの一部を湿式造粒、乾式造粒、もしくは熔融造粒、熔融凝固、または押し出し後に打錠してもよい。最終製剤は、1つ以上の層を含んでもよく、コーティングされていてもコーティングされていなくてもよく、さらにカプセルに封入されていてもよい。

【0278】

錠剤の製剤化については、" *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1* ", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8

50

247-6918-X)で考察されている。

【0279】

本明細書で考察する様々な種類の投与を目的とした前述の製剤は、即時放出製剤及び/または放出調節製剤であってもよい。放出調節製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、及びプログラム放出が含まれる。本発明の目的に適した放出調節製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散体及び浸透性の被覆粒子などの他の好適な放出技術の詳細は、Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001)に記載されている。制御放出を達成するためのチューインガムの使用は、WO 00/35298に記載されている。

10

【0280】

非経口投与に適した製剤として、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び目的とするレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性の等張滅菌注射液、ならびに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単回投与用または複数回投与用の密閉容器、例えばアンプル及びバイアル中に存在していてもよく、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存されていてもよい。注射液及び懸濁液は前述のような滅菌散剤、顆粒剤、及び錠剤から調製することができる。

【0281】

非経口溶液の調製に使用する本開示の化合物の溶解度は、溶解度促進剤の混合などの適切な製剤化技術の使用により増加させることができる。

20

【0282】

非経口投与用の製剤は、即時放出製剤及び/または放出調節製剤であってもよい。したがって、本発明の化合物は、活性化化合物の放出調節をもたらず埋込型デポーとして投与するための固体、半固体、または揺変性液体として製剤化することができる。そのような製剤の例として、薬物被覆ステント及びポリ(グリコリドコ-dl-ラクチド)またはPGLAミクロスフェアが挙げられる。

【0283】

本発明の化合物は、前述の投与様式のいずれかで使用する際に溶解性、溶解速度、矯味、バイオアベイラビリティ、及び/または安定性を改善するため、シクロデキストリン及びその好適な誘導体または含ポリエチレングリコールポリマーなどの可溶性高分子要素と組み合わせてもよい。例えば、薬物-シクロデキストリン複合体は、大半の剤形及び投与経路に概ね有用であることが見いだされている。包接複合体と非包接複合体の両方を使用することができる。薬物と直接複合体化する代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤として、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用してもよい。これらの目的に最もよく使用されるのは、アルファシクロデキストリン、ベータシクロデキストリン、及びガンマシクロデキストリンであり、その例は、国際特許出願WO91/11172、WO94/02518、及びWO98/55148で参照することができる。

30

【0284】

本発明の化合物の塩は、医薬品に潜在用途があるため、薬学的に許容されることが好ましい。一実施形態では、医薬製剤または医薬組成物中の本開示の化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。好適な薬学的に許容される塩として、P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth in *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2nd ed. (Wiley-VCH: 2011)及びまたRemington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990)及びまたRemington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995)に記載されるものが挙げられるが、これに限定されない。用語「薬学的に許容される塩」に包含

40

50

される塩は、本発明の化合物の非毒性塩を指す。

【0285】

塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含む本発明の化合物の塩は、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって調製することができ、その方法には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸による遊離塩基の処理、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ギ酸、アルギン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸またはガラクトロン酸などのピラノシルジル酸、クエン酸または酒石酸などのアルファヒドロキシ酸、アスパラギン酸またはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸またはケイ皮酸などの芳香族酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸による遊離塩基の処理を含む。薬学的に許容される塩の例として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸、クエン酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、樹脂酸塩、乳酸塩、カンシル酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、及びスルホン酸塩、例えばキシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、及びナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

10

20

【0286】

本発明の化合物の塩は、好適な塩基と反応させることにより調製することができる。薬学的に許容される塩として、アルカリ金属塩（特にナトリウム及びカリウム）、アルカリ土類金属塩（特にカルシウム及びマグネシウム）、アルミニウム塩及びアンモニウム塩、亜鉛、ならびにジエチルアミン、イソプロピルアミン、オラミン、ベンザチン、ベネタミン、トロメタミン（2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール）、モルホリン、エポラミン、ピペリジン、ピペラジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン、クロロプロカイン、コリン、デアノール、イミダゾール、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアピエチルアミン、グルカミン、コリジン、キニーネ、キノロン、エルブミン、ならびにリジン及びアルギニンなどの塩基性アミノ酸などの生理学的に許容される有機塩基で作製された塩が挙げられるが、これに限定されない。追加の薬学的に許容される塩は、当業者に公知である。

30

【0287】

治療用途

いくつかの実施形態では、本発明は、STING（インターフェロン遺伝子刺激因子）の調節が有益である疾患及び病態の治療での治療方法に関する。一実施形態では、本開示は、対象においてSTINGの調節が有益である疾患及び病態の治療方法であって、治療有効量の、式(I)、(II)、(III)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む治療方法に関する。一実施形態では、本開示は、対象においてSTINGの調節が有益である疾患または病態の治療に使用される、式(I)、(II)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

40

【0288】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の、式(I)、(II)、(III)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含

50

む、S T I N Gの調節方法に関する。一実施形態では、本開示は、S T I N Gの調節に使用される、式(I)、(I I)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

【 0 2 8 9 】

特定の実施形態では、本発明は、哺乳動物において適切な免疫応答を誘導、改変、または刺激する方法であって、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することを含む方法に関する。一実施形態では、本開示は、哺乳動物における適切な免疫応答の誘導、改変、または刺激に使用される、式(I)、(I I)、(A)、もしくは(B)の化合物、またはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。免疫応答は、特異的免疫応答、非特異的免疫応答、特異的及び非特異的両方の応答、自然応答、一次免疫応答、適応免疫、二次免疫応答、記憶免疫応答、免疫細胞活性化、免疫細胞増殖、免疫細胞分化、及びサイトカイン発現を含み得るが、これに限定されない。

10

【 0 2 9 0 】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、対象(例えばヒト)においてS T I N G依存性I型インターフェロン産生を誘導する。

【 0 2 9 1 】

いくつかの実施形態では、S T I N Gの調節が有益である疾患または病態はがんである。

【 0 2 9 2 】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの治療に有用であり得る。一実施形態では、本開示は、治療有効量の、式(I)、(I I)、(I I I)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、がんの治療方法に関する。一実施形態では、本開示は、がんの治療に使用される、式(I)、(I I)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。がんの非限定的な例として、大腸癌、気道消化管扁平上皮癌、肺癌、脳癌、肝臓癌、胃癌、膀胱癌、甲状腺癌、副腎癌、胃腸癌、中咽頭癌、食道癌、頭頸部癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、乳癌、黒色腫、前立腺癌、膵臓癌、腎癌、肉腫、白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫が挙げられる。

20

30

【 0 2 9 3 】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の、式(I)、(I I)、(I I I)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物を、それを必要とする対象に投与することを含む、がん、関節リウマチ、乾癬、臓器移植の急性拒絶反応、アレルギー性喘息、またはクローン病から選択される疾患の治療方法に関する。一実施形態では、本開示は、がん、関節リウマチ、乾癬、臓器移植の急性拒絶反応、アレルギー性喘息、またはクローン病から選択される疾患の治療に使用される、式(I)、(I I)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物に関する。

40

【 0 2 9 4 】

一実施形態では、S T I N Gの調節が有益である疾患または病態は神経障害である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、中枢神経系(脳、脳幹、及び小脳)、末梢神経系(脳神経を含む)、及び自律神経系(一部は中枢神経系と末梢神経系の両方に位置する)に関与する障害を含むがこれらに限定されない神経障害の治療に有用であり得る。神経障害の非限定的な例として、後天性てんかん様失語症；急性散在性脳脊髄炎；副腎白質ジストロフィー；加齢性黄斑変性症；脳梁の無形成；失認；アICALディ症候群；アレキサンダー病；アルパーズ病；交代性片麻痺；アルツハイマー病；脳血管性認知症；筋萎縮性側索硬化症；無脳症；アンジェルマン症候群；血管腫症；無酸素症；失語症；失行症；

50

くも膜嚢胞；くも膜炎；アーノルド・キアリ奇形；動静脈奇形；アスペルガー症候群；毛細血管拡張性運動失調症；注意欠陥多動性障害；自閉症；自律神経機能異常；背部痛；バツテン病；ベーチェット病；ベル麻痺；良性特発性眼瞼痙攣；良性病巣；筋萎縮；良性頭蓋内圧亢進症；ピンスワンガー病；眼瞼痙攣；ブロッホ・ズルツベルガー症候群；上腕神経叢損傷；脳膿瘍；脳損傷；脳腫瘍（多形膠芽腫を含む）；脊髄腫瘍；ブラウン・セカール症候群；カナバン病；手根管症候群；カウザルギー；中枢性疼痛症候群；橋中心髄鞘崩壊症；頭部障害；脳動脈瘤；脳動脈硬化症；脳萎縮；脳性巨人症；脳性麻痺；シャルコー・マリー・トゥース病；化学療法誘発性神経障害及び神経障害性疼痛；キアリ奇形；舞蹈病；慢性炎症性脱髄性多発神経障害；慢性疼痛；慢性局所疼痛症候群；コフィン・ローリー症候群；遷延性植物状態を含む昏睡；先天性顔面神経麻痺；大脳皮質基底核変性症；頭蓋動脈炎；頭蓋骨癒合症；クロイツフェルト・ヤコブ症候群；蓄積外傷性障害；クッシング症候群；巨細胞性封入体病；サイトメガロウイルス感染症；オブソクロヌス・ミオクロヌス症候群；ダンディー・ウォーカー症候群；ドーソン病；ドモルシア症候群；デジュリン・クルムケ麻痺；認知症；皮膚筋炎；糖尿病性神経障害；びまん性硬化症；自律神経失調症；書字障害；読字障害；ジストニア；早期乳児てんかん性脳症；空虚トルコ鞍症候群；脳炎；脳瘤；脳三叉神経血管腫症；てんかん；エルブ麻痺；本態性振戦；ファブリー病；ファール症候群；失神；家族性痙性麻痺；熱性痙攣；フィッシャー症候群；フリードライヒ運動失調症；前頭側頭型認知症及びその他の「タウオパチー」；ゴーシェ病；ゲルストマン症候群；巨細胞性動脈炎；巨細胞性封入体症；グロバイド細胞白質ジストロフィー；ギランバレー症候群；HTLV-1関連脊髄症；ハラールホルデン・スパッツ病；頭部外傷；頭痛；片側顔面痙攣；遺伝性痙性対麻痺；遺伝性多発神経炎性失調；耳性帯状疱疹；帯状疱疹；平山症候群；HIV関連認知症及び神経障害（またAIDSの神経症状）；全前脳症；ハンチントン病及びその他のポリグルタミン反復疾患；水無脳症；水頭症；副腎皮質機能亢進症；低酸素症；免疫介在性脳脊髄炎；封入体筋炎；色素失調症；幼児型フィタン酸蓄積症；乳児レフサム病；乳児けいれん；炎症性ミオパチー；頭蓋内嚢胞；頭蓋内圧亢進；ジュベール症候群；カーンズ・セイヤー症候群；ケネディ病キンズボーン症候群；クリッペル・フェール症候群；クラッペ病；クーゲルベルク・ウェランダー病；クーラー；ラフォラ病；ランバート・イトン筋無力症候群；ランドウ・クレフナー症候群；延髄外側（ワーレンベルグ）症候群；学習障害；リー病；レノックス・ガスター症候群；レッシュ・ナイハン症候群；ロイコジストロフィー；レビー小体型認知症；滑脳症；閉じ込め症候群；ルー・ゲーリッグ病（すなわち、運動ニューロン疾患または筋萎縮性側索硬化症）；腰椎椎間板症；ライム病 - 神経学的後遺症；マシャド・ジョセフ病；大脳症；巨脳症；メルカーソン・ローゼンタール症候群；メニエール病；髄膜炎；メンケス病；異染性白質ジストロフィー；小頭症；片頭痛；ミラーフィッシャー症候群；小発作；ミトコンドリアミオパチー；メビウス症候群；一側上肢筋萎縮症；運動ニューロン疾患；もやもや病；ムコ多糖症；多発梗塞性認知症；多発限局性運動性末梢神経炎；多発性硬化症及びその他の脱髄障害；起立性低血圧を伴う多系統萎縮症；p筋ジストロフィー；重症筋無力症；髄鞘破壊性びまん性硬化症；小児期ミオクロニー脳症；ミオクロヌス；ミオパシー；先天性ミオトニア；ナルコレプシー；神経線維腫症；神経遮断薬悪性症候群；AIDSの神経学的症状；狼瘡の神経学的後遺症；神経筋緊張症；神経セロイドリポフスチン症；神経細胞遊走障害；ニーマンピック病；オサリバン・マクラウド症候群；後頭神経痛；潜伏性脊柱管癒合不全；大田原症候群；オリブ橋小脳萎縮症；オブソクロヌス・ミオクロヌス；視神経炎；起立性低血圧；乱用症候群；知覚異常；パーキンソン病；先天性パラミオトニア；腫瘍随伴性疾患；発作性攻撃；パリー・ロンベルグ症候群；ペリツェウス・メルツバッハ病；周期性麻痺；末梢神経障害；有痛性神経障害及び神経障害性疼痛；遷延性植物状態；広汎性発達障害；光くしゃみ反射；フィタン酸蓄積症；ピック病；神経圧迫；下垂体腫瘍；多発性筋炎；孔脳症；ポリオ後症候群；帯状疱疹後神経痛；感染後脳脊髄炎；起立性低血圧；プラダー・ウィリー症候群；原発性側索硬化症；プリオン病；進行性片側顔面萎縮；進行性多巣性白質脳症；進行性硬化性ポリジストロフィー；進行性核上性麻痺；偽性脳腫瘍；ラムゼイハント症候群（I型及びII型）；ラスムッセン脳炎；反

10

20

30

40

50

射性交感神経性ジストロフィー症候群；レフサム病；反復運動障害；反復運動過多損傷；むずむず脚症候群；レトロウイルス関連脊髄症；レット症候群；ライ症候群；舞踏病；サンドホフ病；シルダー病；裂脳症；中隔視神経形成異常症；揺さぶられっ子症候群；带状疱疹；シャイ・ドレーガー症候群；シェーグレン症候群；睡眠時無呼吸症；ソトス症候群；痙縮；脊椎披裂；脊髄損傷；脊髄腫瘍；脊髄性筋萎縮症；全身強直症候群；脳卒中；スタージ・ウェーバー症候群；亜急性硬化性全脳炎；皮質下動脈硬化性脳症；シデナム舞踏病；失神；脊髄空洞症；遅発性ジスキネジア；テイサックス病；側頭動脈炎；係留脊髄症候群；トムセン病；胸部出口症候群；疼痛性チック；トッド麻痺；トウレット症候群；一過性虚血発作；伝染性海綿状脳症；横断性脊髄炎；外傷性脳損傷；振戦；三叉神経痛；熱帯性痙性不全対麻痺症；結節性硬化症；脳血管性認知症（多発性梗塞性認知症）；側頭動脈炎を含む血管炎；フォン・ヒッペル・リндаウ病；ワーレンベルグ症候群；ウェルドニツヒ・ホフマン病；ウェスト症候群；むち打ち症；ウィリアムズ症候群；ウィルソン病；ならびにツェルベガー症候群が挙げられる。

10

【0295】

一実施形態では、S T I N Gの調節が有益である疾患または病態は自己免疫疾患及び障害である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、自己免疫疾患の治療に有用であり得る。非限定的な例として、多遺伝子感受性の慢性炎症性病態である、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、クローン病（C D）及び潰瘍性大腸炎（U C）を含む炎症性腸疾患（I B D）が挙げられる。特定の実施形態では、病態は炎症性腸疾患である。特定の実施形態では、病態は、クローン病、自己免疫性大腸炎、医原性自己免疫性大腸炎、潰瘍性大腸炎、1種以上の化学療法剤によって誘発される大腸炎、養子細胞療法による治療によって誘発される大腸炎、1種以上の同種免疫疾患に伴う大腸炎（移植片対宿主病、例えば急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病など）、放射線性腸炎、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、及び放射線性腸炎である。このような特定の実施形態では、病態は同種免疫疾患（移植片対宿主病、例えば急性移植片対宿主病及び慢性移植片対宿主病など）、セリアック病、過敏性腸症候群、関節リウマチ、狼瘡、強皮症、乾癬、皮膚T細胞リンパ腫、ブドウ膜炎、及び粘膜炎（例えば、口腔粘膜炎、食道粘膜炎、または腸粘膜炎）である。

20

【0296】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物を投与することを含む、S T I N Gによる免疫系の調節に関する。いくつかの実施形態では、S T I N Gによる免疫系の調節は、外来作用物質を原因とする疾患などの疾患の治療を提供する。本発明の方法によって治療及び/または予防できる外来作用物質による例示的な感染症には、細菌（例えば、グラム陽性細菌またはグラム陰性細菌）による感染症、真菌による感染症、細菌による感染症、及びウイルスによる感染症が含まれる。本発明の一実施形態では、感染症は細菌感染症（例えば、E . c o l i、K l e b s i e l l a p n e u m o n i a e、P s e u d o m o n a s a e r u g i n o s a、S a l m o n e l l a s p p .、S t a p h y l o c o c c u s a u r e u s、S t r e p t o c o c c u s s p p .、またはバンコマイシン耐性腸球菌による感染症）である。別の実施形態では、感染症は真菌感染症（例えば、カビ、酵母、または高等真菌による感染症）である。さらに別の実施形態では、感染症は寄生虫感染症（例えば、G i a r d i a d u o d e n a l i s、C r y p t o s p o r i d i u m p a r v u m、C y c l o s p o r a c a y e t a n e n s i s、及びT o x o p l a s m a g o n d i zを含む単細胞寄生虫または多細胞寄生虫による感染症）である。さらに別の実施形態では、感染症はウイルス感染症（例えば、A I D S関連ウイルスによる感染症、鳥インフルエンザ、水痘、単純疱疹、感冒、胃腸炎、腺熱、インフルエンザ、麻疹、おたふく風邪、咽頭炎、肺炎、風疹、S A R S、及び下気道感染症または上気道感染症（例えば呼吸器合胞体ウイルス））である。

30

40

【0297】

一実施形態では、S T I N Gの調節が有益である疾患または状態は、B型肝炎である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、B型肝炎の治療に有用であり得る（例えば

50

、WO2015/061294を参照)。

【0298】

一実施形態では、STINGの調節が有益である疾患または状態は粘膜炎である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、化学療法または放射線療法のいずれか単独または組み合わせ、ならびに放射線療法の文脈以外での放射線被爆による損傷の結果として発生する可能性がある粘膜炎(口内炎としても知られる)の治療に有用であり得る。

【0299】

一実施形態では、STINGの調節が有益である疾患または状態はブドウ膜炎である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ブドウ膜の炎症であるブドウ膜炎(例えば、前部ブドウ膜炎、例えば虹彩毛様体炎または虹彩炎;中間部ブドウ膜炎(周辺部ブドウ膜炎しても知られる);後部ブドウ膜炎;または脈絡網膜炎、例えば汎ブドウ膜炎)の治療に有用であり得る。

10

【0300】

併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、本開示の化合物の投与と組み合わせた1種以上の追加療法(例えば、1種以上の追加の治療薬及び/または1種以上の治療レジメン)の投与をさらに含み得る。

【0301】

本開示の化合物または医薬組成物は、1種以上の治療活性剤と共投与されてもよい。用語「共投与(co-administration)または(coadministration)」とは、(a)式(I)、(II)、(III)、(A)、もしくは(B)の化合物、もしくはその任意の亜属、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは水和物と、(b)少なくとも1種の追加の治療活性剤を共に協同的に投与すること指す。例えば、共投与は、同時投与、逐次投与、重複投与、間隔投与、連続投与、またはそれらの組み合わせであり得る。一実施形態では、本開示の化合物及び少なくとも1種の追加の治療活性剤は、単一剤形に製剤化される。別の実施形態では、本開示の化合物及び少なくとも1種の追加の治療活性剤は、個別の剤形で提供される。

20

【0302】

特定の実施形態では、1種以上の追加の治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、CTLA-4、PD-1、Tim-3、Vista、BTLA、LAG-3、及びTIGIT経路アンタゴニスト;PD-1経路遮断薬;PD-L1阻害剤;限定されないが、抗PD-1抗体ニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピジリズマブを含む;PD-1阻害剤AMP-224;抗CTLA-4抗体イピリムマブ;及び抗PD-L1抗体BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、またはアベルマブ);TLRアゴニスト(例えばCpGまたはモノホスホリル脂質Aなど);自然免疫を誘発する不活性化細菌または弱毒化細菌(例えば、不活性化または弱毒化されたListeria monocytogenes);Toll様受容体(TLR)、(NOD)様受容体(NLR)、レチノイン酸誘導性遺伝子系(RIG)-I様受容体(RLR)、C型レクチン受容体(CLR)、または病原体関連分子パターン(PAMP)を介した自然免疫活性化を介在する組成物;及び化学療法剤からなる群から選択される。

30

40

【0303】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、Toll様受容体アゴニストと併用することができる。本明細書で使用される用語「Toll様受容体」(または「TLR」)とは、微生物産物を感知する及び/または適応免疫応答を開始する、Toll様受容体ファミリーのメンバーであるタンパク質またはその断片を指す。一実施形態では、TLRは樹状細胞(DC)を活性化する。Toll様受容体(TLR)は、微生物病原体を認識する自然免疫系のセンサーとして最初に同定されたパターン認識受容体のファミリーである。TLRは、ロイシンリッチリピートの外部ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内TIR(Toll/IL-1R)ドメインを含んでいる保存された膜貫通分子のファミリーを含む。TLRは、「PAMP」(病原体関連分子パターン)と呼ばれることが多い微生物の特異

50

的構造を認識する。TLRへのリガンド結合は、炎症及び免疫に関与する因子の産生を誘導する細胞内シグナル伝達経路のカスケードを引き起こす。当技術分野で公知であり、本発明で使用されるTLRアゴニストは、限定するものではないが、以下が挙げられる：TLR-1/2アゴニストPam3Cys；TLR-2アゴニストCFA；TLR-2アゴニストMALP2；TLR-2アゴニストPam2Cys；TLR-2アゴニストFSL-1；TLR-2アゴニストHib-OMPc；TLR-3アゴニスト、ポリリボイノシン酸：ポリリボシチジル酸（ポリI:C）；TLR-3アゴニスト、ポリアデノシン-ポリウリジル酸（ポリAU）；TLR-3アゴニスト、ポリ-L-リジン及びカルボキシメチルセルロース安定型ポリイノシン酸-ポリシチジル酸（Hiltonol（登録商標））；TLR-4アゴニスト、モノホスホリル脂質A（MPL）；TLR-4アゴニストLPS；TLR-5アゴニスト、細菌フラジェリン；多数のヒトがん細胞のMUC1ムチンに関連する炭水化物でTLR-4アゴニストであるシアリル-Tn（STn）；TLR-7アゴニスト、イミキモド；TLR-7/8アゴニスト、レシキモド、；TLR-7/8アゴニスト、ロキソリピン；及びTLR-9アゴニスト、非メチル化CpGジヌクレオチド（CpG-ODN）。

【0304】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、治療用抗体と併用することができる。いくつかの実施形態では、治療用抗体の作用機構は、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ADCC）である。ADCCは細胞介在性免疫防御の機構であり、それにより免疫系のエフェクター細胞は、膜表面抗原に特異的抗体が結合した標的細胞を能動的に溶解する。ADCCは、液性免疫応答の一環として、抗体が感染を制限して封じ込めるように作用することができる機構の1つである。古典的ADCCはナチュラルキラー（NK）細胞によって介在され、マクロファージ、好中球、及び好酸球もADCCを介在することができる。ADCCは、トラスツズマブ及びリツキシマブを含む、抗腫瘍性の治療用モノクローナル抗体の重要な作用機序である。本発明の化合物は、ADCCを増強するように作用することができる。本発明の化合物と共に使用することができる抗体の例を以下に列挙する。ムロモナブ-CD3は、腎臓移植などの臓器の急性拒絶反応を防止するために使用される。ヒト化型は、1型糖尿病におけるベータ細胞の自己免疫破壊の阻害に有望であることを示している；インフリキシマブ（Remicade（登録商標））及びアダリムマブ（Humira（登録商標））は、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）に結合し、関節リウマチ、乾癬、クローン病などのいくつかの炎症性疾患に使用される；オマリズマブ（Xolair（登録商標））は、IgEに結合することにより、IgEがマスト細胞に結合するのを阻止し、アレルギー性喘息に対して使用される；ダクリズマブ（Zenapax（登録商標））は、活性化T細胞の表面に露出しているIL-2受容体の一部に結合し、移植された腎臓の急性拒絶反応を防止するために使用される；リツキシマブ（商標名=Rituxan（登録商標））は、大半のB細胞に見られるCD20分子に結合し、B細胞リンパ腫の治療に使用される；イブリツモマブ（商標名=Zevalin（登録商標））は、同位体にコンジュゲートされた、B細胞（及びリンパ腫）上のCD20分子に対するモノクローナル抗体であり、リツキサンを補充したリンパ腫患者に投与される；トシツモマブ（Bexxar（登録商標））は、CD20に対するモノクローナル抗体と放射性同位体ヨウ素131（ ^{131}I ）のコンジュゲートである；セツキシマブ（Erbix（登録商標））は、一部の腫瘍細胞（一部の乳癌、リンパ腫）に見られる上皮成長因子（EGF）の受容体であるHER1を遮断する；トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））は、乳癌のほぼ20%に過剰発現する成長因子受容体HER2を遮断する；Adcetris（登録商標）は、一部のリンパ腫細胞によって発現するが、骨髄の再増殖に必要とされる正常な幹細胞には見られない細胞表面分子であるCD30に結合するモノクローナル抗体のコンジュゲートである；アレムツズマブ（Campath-1H（登録商標））は、リンパ球に見られ、T細胞とB細胞の両方を枯渇させる分子であるCD52に結合し、慢性リンパ性白血病の完全寛解を生じさせ、腎移植の拒絶反応の防止に有望である；Lym-1（Oncolymp（登録商標））は、リンパ腫細胞に高レベルで発現し得る、HLA

10

20

30

40

50

- DRでコードされた組織適合性抗原に結合する；イピリムマブ（Yervoy（登録商標））は、腫瘍に対する身体固有の免疫応答を増強するよう作用する；ビタキシンは、腫瘍の血管に見られるが、正常組織に供給される血管には見られない血管インテグリン（アルファ-v/ベータ-3）に結合する；ペバシズマブ（Avastin（登録商標））は、血管内皮増殖因子（VEGF）に結合し、その受容体への結合を阻止し、大腸癌の治療に使用される；アプシキシマブ（Reopro（登録商標））は、通常はフィブリノーゲンが結合する表面の受容体に結合することにより、血小板の凝集を阻害する。

【0305】

本明細書に記載の本発明の化合物と併用できる追加の治療用抗体として、例えば米国特許第7,867,493号に開示されているようなプロラクチン受容体（PRLR）阻害剤、例えばPCT公開番号WO2012/022814に開示されているようなHER3阻害剤、例えばPCT公開番号WO2014/160160に開示されているようなEGFR2及び/またはEGFR4阻害剤、例えばPCT公開番号WO2004/045532に開示されているようなM-CSF阻害剤、例えば米国特許第8,895,705号に開示されているような抗APRIL抗体、または例えば米国特許第8,728,476号及び米国特許第8,562,997号に開示されているような抗SIRPもしくは抗CD47抗体が挙げられる。

10

【0306】

特定の実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物は、免疫チェックポイント阻害剤、例えばCTLA-4経路アンタゴニスト、PD-1経路アンタゴニスト、Tim-3経路アンタゴニスト、Vista経路アンタゴニスト、BTLA経路アンタゴニスト、LAG-3経路アンタゴニスト、及びTIGIT経路アンタゴニストからなる群から選択される免疫チェックポイント阻害剤などと併用することができる。

20

【0307】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、化学療法剤（例えば小分子医薬化合物）と併用される。したがって、本開示の方法は、有効量の1種以上の化学療法剤を追加治療または併用治療として対象に投与することをさらに含む。特定の実施形態では、1種以上の化学療法剤は、ソトラスタウリン、ニロチニブ、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド、ダクトリシブ、8-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オン、3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-(6-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1-メチル尿素、プバルリシブ、8-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド、(S)-N1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド、(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル((1R,4S)-4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4H)-オン、デフェラシロクス、レトロゾール、(4S,5R)-3-(2'-アミノ-2-モルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ピリミジン]-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン、(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン、4-(2-(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)オキシ)-N-メチルピコリンアミド、イマチニブメシル酸塩、2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル

30

40

50

イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド、ルキソリチニブ、パノピノスタット、オシドロドロスタット、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-(S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド、(S)-N-(S)-1-シクロヘキシル-2-(S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド、ソニデギブリン酸塩、セリチニブ、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、N-(4-(1R,3S,5S)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド、2-(2',3-ジメチル-[2,4'-ピピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド、エンコラフェニブ、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-(5-(1R,6S)-9-メチル-4-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、ピニメチニブ、ミドスタウリン、エベロリムス、1-メチル-5-(2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン、パシレオチドジアスパルタート、ドピチニブ、(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド、N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン、3-(4-(4-(5-クロロ-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド、5-クロロ-N2-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン、5-クロロ-N2-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン、バルスポダール、及びバタラニブコハク酸塩からなる群から選択される。

10

20

30

【0308】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、1種以上の所定の抗原に対する免疫応答を刺激することを意図する1種以上のワクチンと併用して投与される。本発明に使用できる標的抗原の例として、腫瘍抗原：メソテリン、ウィルムス腫瘍-1関連タンパク質(アイソフォームA、アイソフォームB、アイソフォームC、アイソフォームDを含む)、角質層キモトリプシン酵素及び変異体など、MHCクラスI鎖関連タンパク質A及びMHCクラスI鎖関連タンパク質B、CCK-B、グリピカン-3、コアクトシン様タンパク質、前立腺幹細胞抗原、PAP、PSA、PSM、PSMA、STEAP、PCTA-1、PTI-1、プロスタターゼ、プロテイナーゼ3、がん精巣抗原などが挙げられるが、これに限定されない。この列挙は、限定を意図するものではない。

40

【0309】

投与及び投与量

本発明の化合物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって行うことができる。このような方法には、薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する製剤での、非腸管外、非経口、吸入スプレー、局所、または経直腸を含むがこれらに限定されない種々の手段が含まれる。「非腸管外投与」は、経口、頬側、舌下、局所、経皮、眼、耳、鼻、直腸、子宮頸部、肺、粘膜、及び膣といった経路を包含

50

する。本明細書で使用される非経口という用語には、様々な注入技術による皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、髄腔内、及び硬膜外の注射が含まれるが、これに限定されない。本明細書で使用される動脈内注射及び静脈内注射には、カテーテルを介した投与が含まれる。冠内ステント及び冠内リザーバーを介した投与も企図される。本発明の化合物の腫瘍内（腫瘍塊への直接的な）投与または腫瘍周囲（腫瘍塊の周辺）の投与は、局所浸潤DCを直接活性化する、腫瘍細胞アポトーシスを直接促進する、または腫瘍細胞を細胞毒性剤に感作させることができる。

【0310】

一実施形態では、本発明の化合物を経口投与してもよい。化合物が胃腸管に入るように経口投与が嚥下を伴っても、化合物が口から直接血流に入るように頬側投与または舌下投与を用いてもよい。

10

【0311】

本発明の化合物は、血流、筋肉、内臓、または腫瘍に直接投与することもできる。非経口投与に適した手段として、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、腫瘍内（腫瘍塊に直接）、腫瘍周囲（腫瘍塊の周辺）、及び皮下が挙げられる。非経口投与に適したデバイスとして、針（マイクロニードルを含む）付き注射器、無針注射器、及び注入技術が挙げられる。

【0312】

投与量は、患者の要件、治療する病態の重症度、及び用いられる具体的な化合物に応じて変更することができる。特定の状況に適した投与量の決定は、医療分野の当業者が下すことができる。合計1日用量を、終日かけてまたは連続送達を供給する手段によって少しずつ分割して投与してもよい。

20

【0313】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、約0.001mg/Kg～約500mg/Kg（例えば約0.001mg/Kg～約200mg/Kg；約0.01mg/Kg～約200mg/Kg；約0.01mg/Kg～約150mg/Kg；約0.01mg/Kg～約100mg/Kg；約0.01mg/Kg～約50mg/Kg；約0.01mg/Kg～約10mg/Kg；約0.01mg/Kg～約5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約1mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約200mg/Kg；約0.1mg/Kg～約150mg/Kg；約0.1mg/Kg～約100mg/Kg；約0.1mg/Kg～約50mg/Kg；約0.1mg/Kg～約10mg/Kg；約0.1mg/Kg～約5mg/Kg；約0.1mg/Kg～約1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg）の投与量で投与することができる。

30

【0314】

前述の投与量は、毎日（例えば、単回投与または2回以上の分割投与として）投与することも、または毎日投与しなくてもよい（例えば、隔日、2日おき、3日おき、週に1回、週に2回、2週間に1回、1か月に1回）。

【0315】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の投与期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、またはそれ以上である。さらなる実施形態では、投与を停止する期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、またはそれ以上である。一実施形態では、治療用化合物は、一定期間と、それに続く期間に分けて個体に投与される。別の実施形態では、第1の期間及び第1の期間後の第2の期間にわたり治療用化合物を投与し、第2の期

40

50

間の投与を停止した後、第3の期間で治療用化合物の投与を開始し、第3の期間後の第4の期間で投与を停止する。本実施形態の一態様では、治療用化合物の投与期間と、その後の投与停止期間が、確定期間または未確定期間にわたり繰り返される。さらなる実施形態では、投与の期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、またはそれ以上である。さらなる実施形態では、投与を停止する期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4か月間、5か月間、6か月間、7か月間、8か月間、9か月間、10か月間、11か月間、12か月間、またはそれ以上である。

10

【0316】

作製方法

本発明の化合物及びその中間体は、有機合成分野の当業者に公知であるいくつかの方法で調製することができる。非限定的な実施例を以下に例示する。これらの方法は代表的なものであり、限定ではないことは当業者に理解されている。本明細書に記載の化合物のいくつかは、US 2015/0056224、WO 2017/027645、またはWO 2017/027646に記載の方法により合成することができ、それぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。出発物質及び中間体は、民間の供給元から購入しても、公知の手順により作製してもよい。当業者はまた、本明細書に記載の条件及び試薬を、当技術分野で認められている代替等価物と入れ替え可能であることも認識しているであろう。

20

【0317】

請求項の範囲内である、以下に示す実施例の変形は、当業者の理解の範囲内であり、本明細書に記載及び特許請求される本発明の範囲内に入るとみなされる。網羅的な実施例がなくとも、本開示を前提として、当業者が本発明を調製及び使用できることを読者は認識しているであろう。

【0318】

ボラノホスフェートの一般合成

ボラノホスフェートの一般合成方法は、参照により本明細書に組み込まれる Chem. Rev. 2007, 107, 4746 - 4796 で参照することができる。ホスホロアミダイトを経由したボラノホスフェートの合成は十分に実証されている。一例の概略をスキーム1に示す。

30

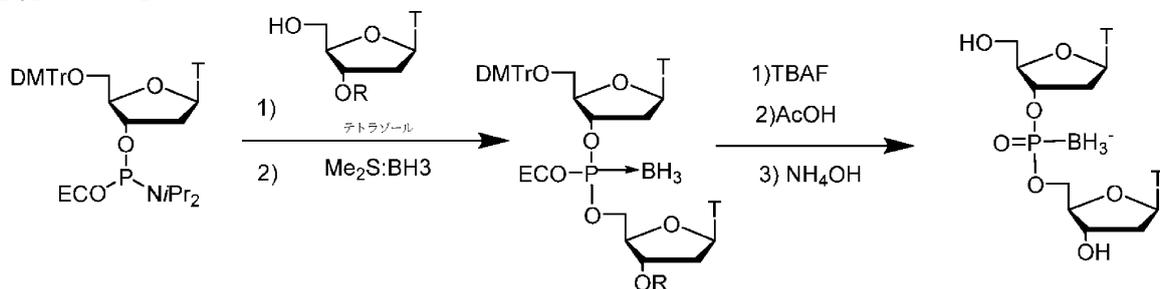
【0319】

DMTrヌクレオシドホスホロアミダイトと遊離5'-OH-ヌクレオシドを1H-テトラゾールの存在下で反応させ、中間体である亜リン酸トリエステルを形成し、次いでこれをジメチルスルフィド-ボランで酸化することによりジヌクレオシドボラノホスフェート(ボラノホスホトリエステル)に変換することができる。

【0320】

スキーム1. ジヌクレオシドボラノホスフェートの合成

【化139】



40

50

【0321】

Jin, Y.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6429 (スキーム1)。

【0322】

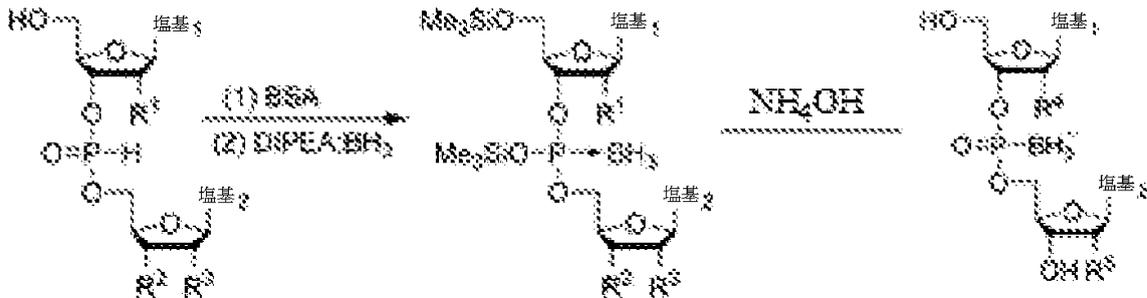
ポラノホスフェートは、H-ホスホネート経由で合成することもできる。スキーム2A及び2Bに示すように、H-ホスホネートジエステルの活性化亜リン酸トリエステルへの変換をBSAによるシリル化により達成でき、過剰DIPEA: BH₃またはBH₃・SMe₂による原位置ホウ素化によりポラノホスホトリエステルを形成することができる。NH₄OHによる保護基の除去後に所望のジヌクレオシドポラノホスフェートジエステルを得ることができる。

10

【0323】

スキーム2A. H-ホスホネート経由のジヌクレオシドポラノホスフェートの合成

【化140】



20

二量体	塩基 ₁	塩基 ₂	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
a: T ^b _p T	T	T	H	OAc	H	H	H
b: U ^b _p U	U	U	OTBDMS	OBz	OBz	OH	OH
c: U ^b _p A	U	A	OTBDMS	OAc	OAc	OH	OH

【0324】

He, K. Z.; Sergueev, D. S.; Sergueeva, Z. A.; Shaw, B. R. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4601. (スキーム2A)

30

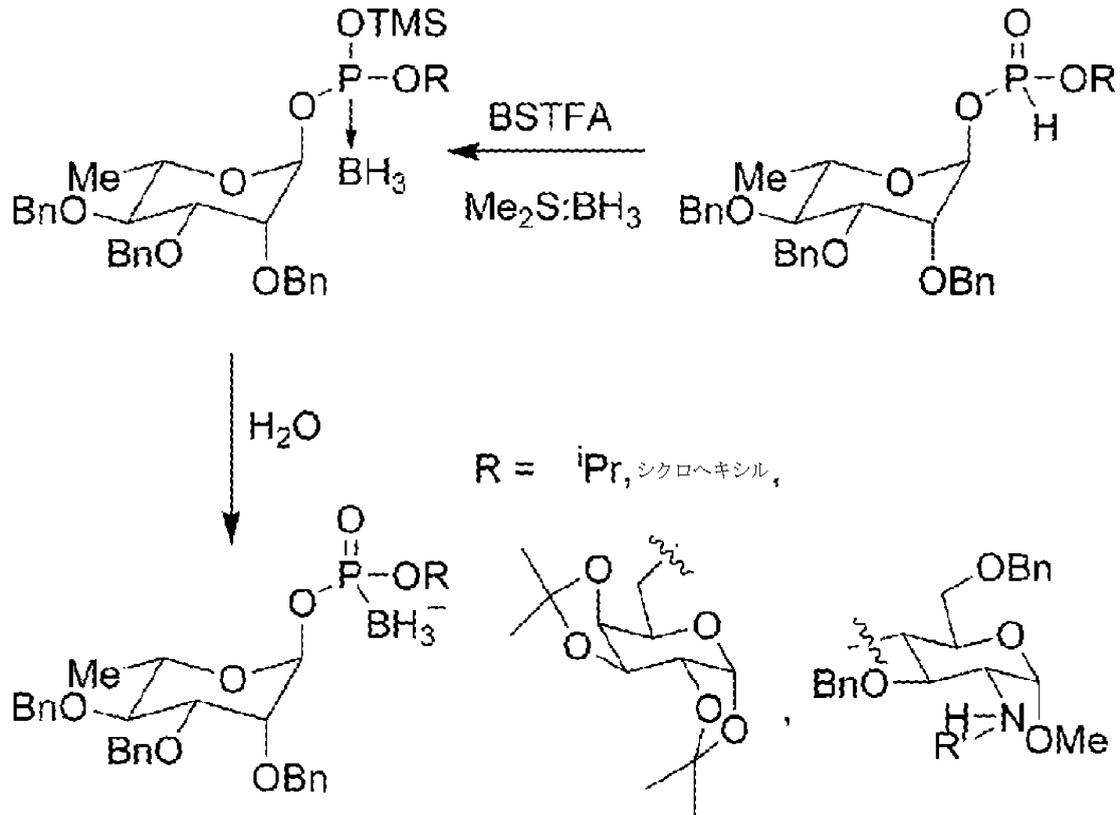
【0325】

スキーム2B. H-ホスホネート経由のジヌクレオシドポラノホスフェートの合成

40

50

【化 1 4 1】



10

20

【0326】

Prosperi, D.; Panza, L.; Poletti, L.; Lay, L. *Tetrahedron* 2000, 56, 4811 (スキーム2B)

【0327】

上記の文献に基づいて、ボラノホスフェートを含む(2'-5')(3'-5')ホスホジエステルヌクレオチド間結合(2', 3'で示す)の一般合成経路を以下に示す(スキーム3~8)。2', 3'-環状ジヌクレオチドの2'-5'結合がボラノホスフェートである場合に提案される合成経路をスキーム3またはスキーム4に示し、ボラノホスフェートが2', 3'-環状ジヌクレオチドの3'-5'結合である場合に提案される合成経路をスキーム5またはスキーム6に示す。各合成経路で4つの異性体を得ることができる。スキーム7及びスキーム8に概略を示すような、2つのボラノホスフェートヌクレオチド間結合をもつ環状ヌクレオチドも達成することができる。

30

【0328】

3', 3'-環状ジヌクレオチドボラノホスフェートの一般合成経路をスキーム9~12に示す。1つのボラノホスフェートヌクレオチド間結合を含む環状ヌクレオチドは、スキーム9またはスキーム10に例示する合成経路により得られ、2つのボラノホスフェートの場合の合成方法はスキーム11及びスキーム12に詳細が示されている。リボース部分の3'位または5'位に結合したアミノ結合を含む環状ジヌクレオチドボラノホスフェートは、それぞれスキーム13、14、及び15に示すように合成される。

40

【0329】

2', 2'-環状ジヌクレオチドボラノホスフェートの一般合成経路をスキーム16及びスキーム17に示す。

【0330】

環状ジヌクレオチドチオホスフェートまたは環状ジヌクレオチドホスフェートの合成方法をスキーム18、19、及び20に示す。

【0331】

スキーム3~20では、該当する場合、以下の定義が適用される：

50

Z_1 及び Z_2 は独立して、O、S、及びCから選択され；

CEは CH_2CH_2CN であり；

Q^a 、 Q^b = 核酸塩基であり；

Q^{ap} は保護された核酸塩基 Q^a の略称であり、 Q^{bp} は保護された核酸塩基 Q^b の略称である。

【0332】

方法1

本開示の化合物を調製するための一方法の概略をスキーム3に示す。アミノ基（利用可能な場合）がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、2'-O位にホスホロアミダイト官能基、及び5'-O位にDMTrエーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドからシーケンスを開始する。2-ホスホロアミダイトを第2の修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにジメチルスルフィド-ボランまたは $BH(R^b)_2$ で酸化することによりジヌクレオシドボラノホスフェート（ボラノホスホトリエステル）に変換することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、3-（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル）オキシ）プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。環化生成物は、DDTTまたはtert-ブチルペルオキシドのいずれかによって即座に酸化することができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

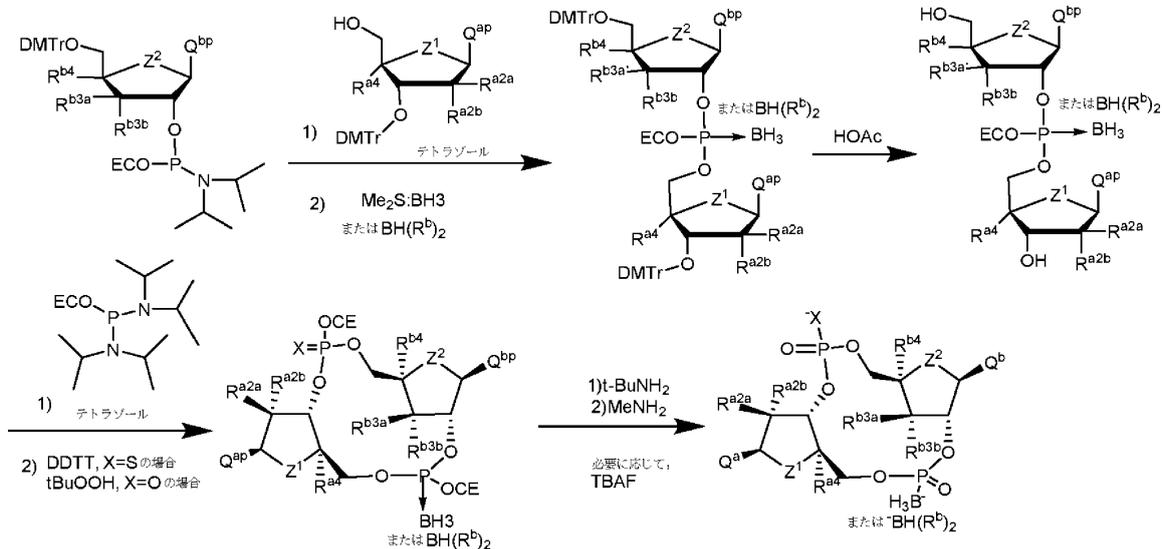
10

20

【0333】

スキーム3．環状ジヌクレオチドの合成

【化142】



30

【0334】

方法2

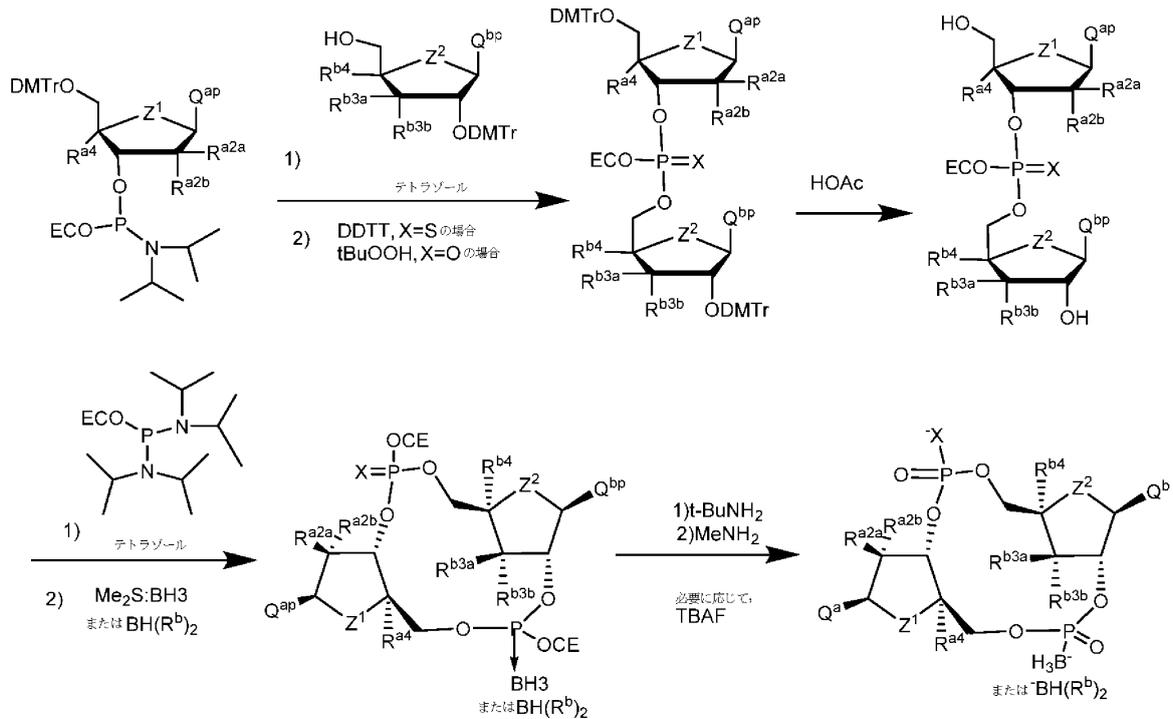
上記化合物を調製する別の方法をスキーム4に詳細に示す。完全に保護されたりボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドの3-ホスホロアミダイトを第2の修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにDDTTまたはtert-ブチルペルオキシドで酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、3-（（ビス（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル）オキシ）プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。環化生成物をジメチルスルフィド-ボランまたは $BH(R^b)_2$ と反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

40

【0335】

50

スキーム 4 . 環状ジヌクレオチドの合成
【化 1 4 3】



10

20

【 0 3 3 6】

方法 3

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム 5 に詳細に示す。アミノ基（利用可能な場合）がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、2'-O 位にホスホロアミダイト官能基、及び 5'-O 位に DMT r エーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたりボヌクレオシドの 2'-ホスホロアミダイトを第 2 の修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドの 5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらに DDTT または tert-ブチルペルオキシドで酸化することができる。酸性条件下で DMT r を除去した後、3-((ピス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。環化生成物をジメチルスルフィド-ボランまたは $\text{BH}(\text{R}^b)_2$ と反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

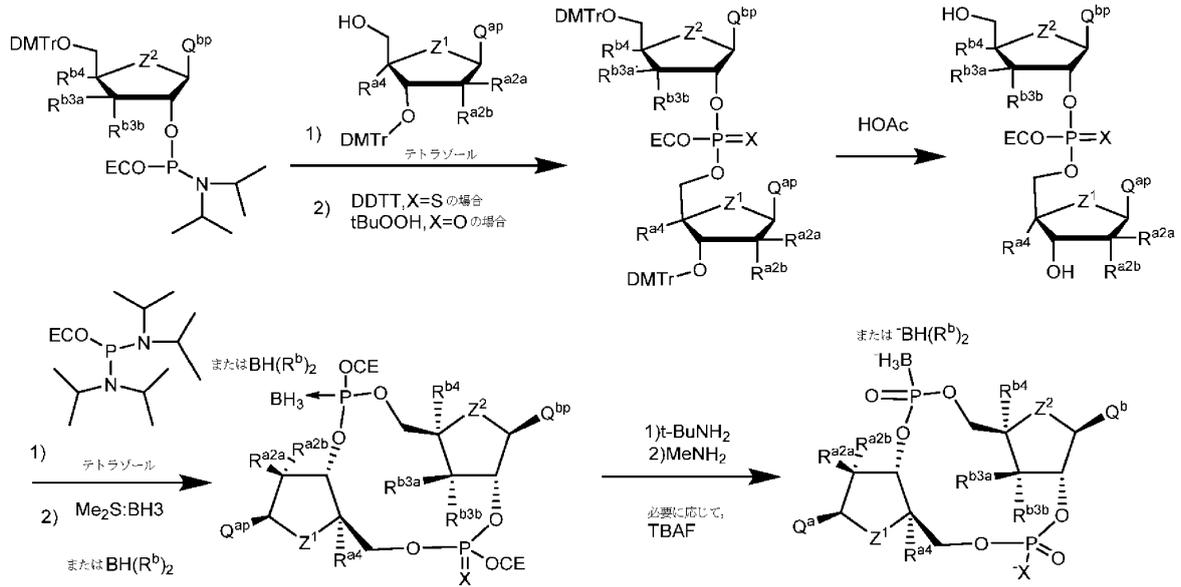
【 0 3 3 7】

スキーム 5 . 環状ジヌクレオチドの合成

40

50

【化144】



10

【0338】

方法4

上記化合物を調製する別の方法をスキーム6に詳細に示す。完全に保護されたりボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの3-ホスホロアミダイトを第2の修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにジメチルスルフィド-ボランまたはBH(R^b)₂で酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパニトリルの存在下で環化を達成することができる。次に環化生成物をDDTTまたはtert-ブチルペルオキシドと反応させる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

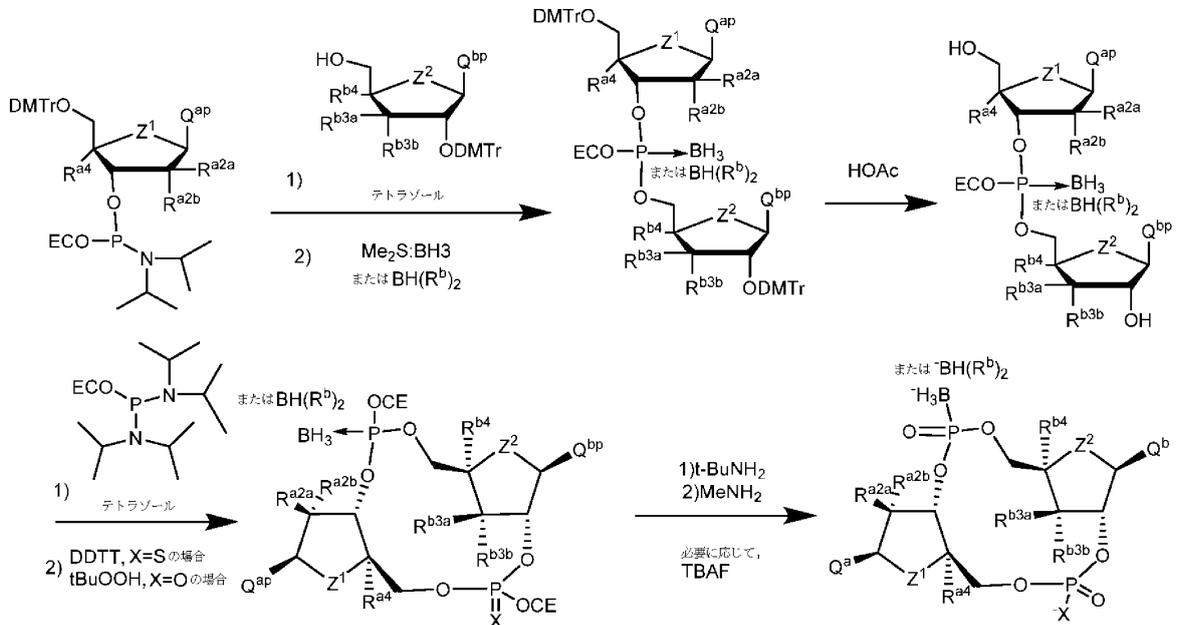
20

【0339】

スキーム6. 環状ジヌクレオチドの合成

30

【化145】



40

【0340】

方法5

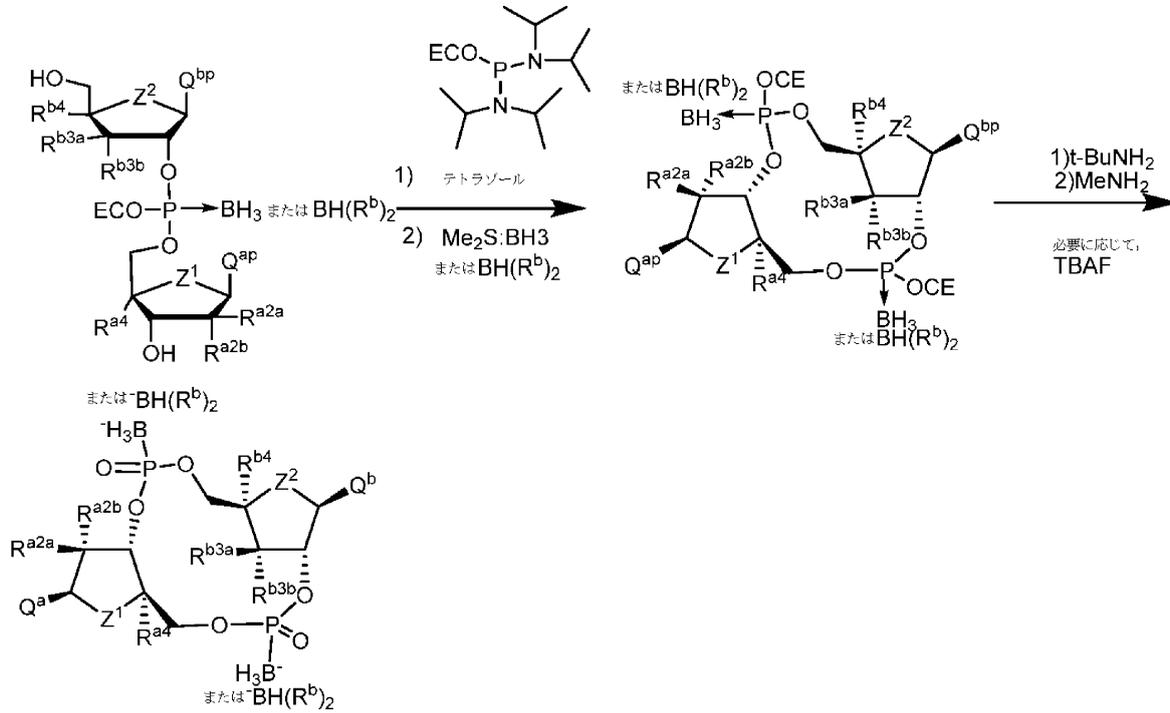
50

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム 7 に詳細に示す。スキーム 3 に示すように合成できるジヌクレオチド中間体は、3 - ((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリルの存在下で環化することができる。環化生成物をジメチルスルフィド・ボランまたは $BH(R^b)_2$ と反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

【0341】

スキーム 7 . 環状ジヌクレオチドの合成

【化146】



10

20

【0342】

方法 6

上記化合物を調製する別の方法をスキーム 8 に詳細に示す。スキーム 6 に示すように合成できるジヌクレオチドは、スキーム 7 に示す同じ合成スキームに従って環状ジヌクレオチドを調製することができる。

【0343】

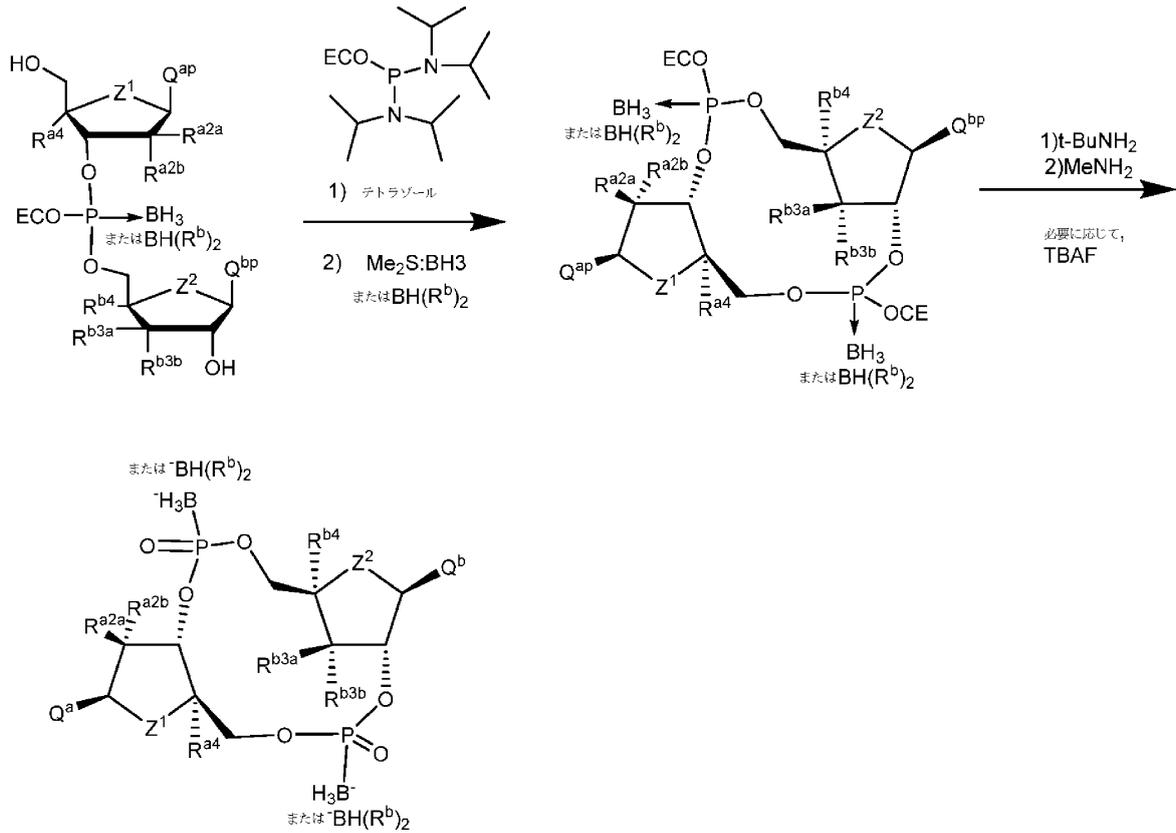
スキーム 8 . 環状ジヌクレオチドの合成

30

40

50

【化147】



10

20

【0344】

方法7

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム9に詳細に示す。アミノ基（利用可能な場合）がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、3'-O位にホスホロアミダイト官能基、及び5'-O位にDMTrエーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたリボヌクレオシドの3'-ホスホロアミダイトを第2の修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにDDTTまたはtert-ブチルペルオキシドで酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、3'-((ピス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパニトリルの存在下で環化を達成することができる。環化生成物をジメチルスルフィド-ボランまたは $\text{BH}(\text{R}^b)_2$ と反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

【0345】

スキーム9. 環状ジヌクレオチドの合成

40

50

【 0 3 4 8 】

方法 9

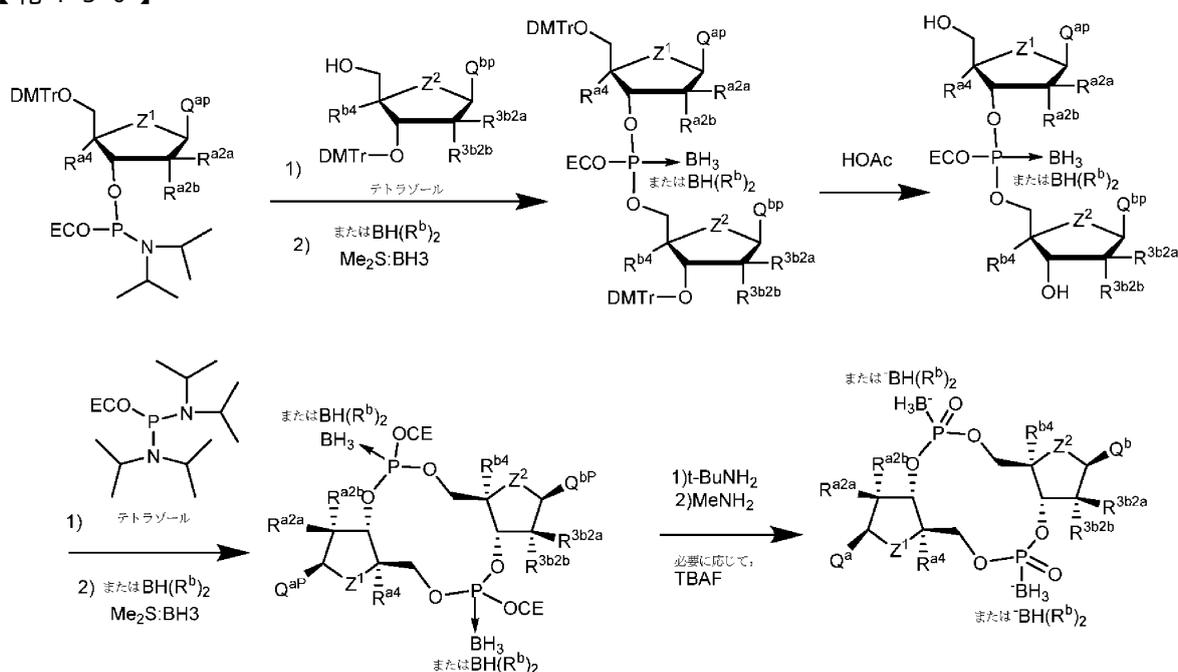
本開示の化合物を調製するための一例をスキーム 1 1 に詳細に示す。アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、3'-O位にホスホロアミダイト官能基、及び5'-O位にDMTrエーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたリボヌクレオシドの3'-ホスホロアミダイトを第2の修飾リボヌクレオシドまたはデオキシリボヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにジメチルスルフィド-ボランまたはBH(R^b)₂で酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。環化生成物をジメチルスルフィド-ボランまたはBH(R^b)₂と反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

10

【 0 3 4 9 】

スキーム 1 1 . 環状ジヌクレオチドの合成

【 化 1 5 0 】



20

30

【 0 3 5 0 】

方法 1 0

2', 3'-ボラノホスフェートを作製する別の方法をスキーム 1 2 に例示する。G 1 はWO 2 0 1 4 / 1 8 9 8 0 5 A 1 に報告されているように調製した。BSAによるシリル化により、H-ホスホネートジエステルを、活性化された亜リン酸トリエステルに変換することができる。BH₃・SMe₂による原位置ホウ素化により、ボラノホスホトリエステルを形成でき、NH₄OH続いてフッ素アニオンで処理してジヌクレオチドボラノホスフェートジエステルを得ることができる。

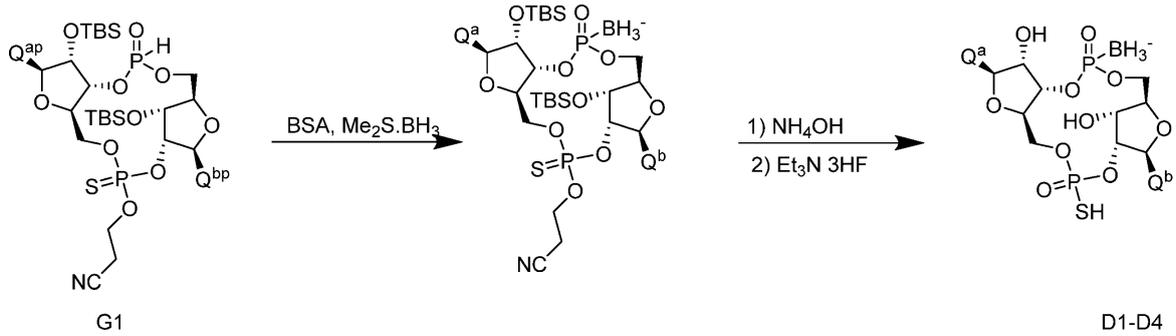
40

【 0 3 5 1 】

スキーム 1 2 . 環状ジヌクレオチドの合成

50

【化 1 5 1】



10

【 0 3 5 2】

Q^{ap} 、 Q^{bp} = アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護された保護核酸塩基。

【 0 3 5 3】

Q^a 、 Q^b = アミノ基がアルキルまたはベンジルで置換されている核酸塩基。

【 0 3 5 4】

方法 1 1

スキーム 1 3 は、リボース部分の 3' 位に結合したアミノ結合を含む本明細書に開示される環状ジヌクレオチドボラノホスフェートの合成例を示す。化合物 S 1 をピリジントリフルオロアセートの存在下で 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリルで処理してシーケンスを開始し、ホスホロアミダイト S 2 を得ることができる。引き続き、水または硫化水素処理により、それぞれホスホネート S 3 a またはホスホチオエート S 3 b を得ることができる。次に、化合物 S 4 を四塩化炭素中のトリエチルアミンの存在下で化合物 S 3 a または S 3 b のいずれかと混和することで、それぞれホスホロアミダイト S 5 a またはホスホロアミドチオエート S 5 b のいずれかを生成することができる。酸性条件下で DMT r を除去した後、3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。次に、環化生成物をジメチルスルフィド - ボランと反応させることができる。メチルアミン及びトリエチルアミン - フッ化水素複合体で処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

20

30

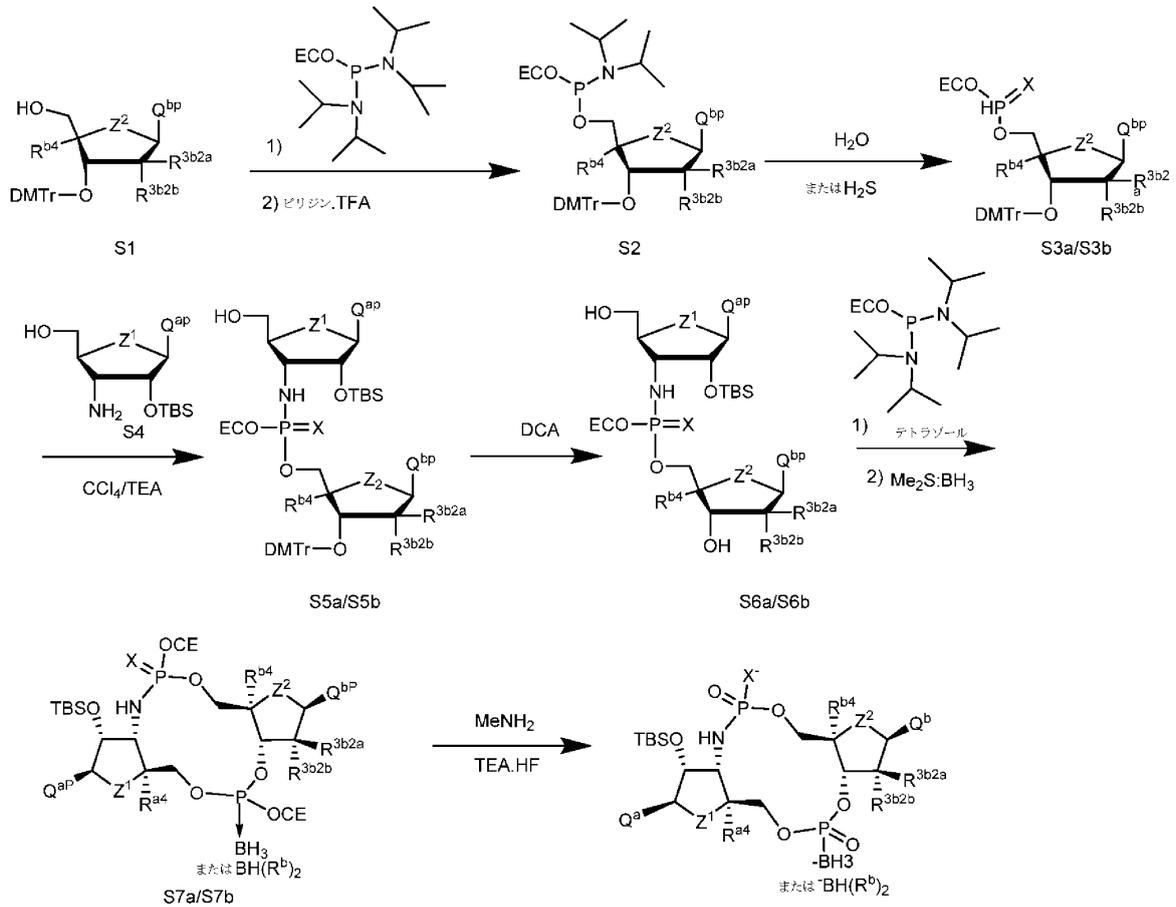
【 0 3 5 5】

スキーム 1 3 . 環状ジヌクレオチドの合成

40

50

【化 1 5 2】



10

20

【 0 3 5 6】

方法 1 2

スキーム 1 4 は、リボース部分の 5' 位に結合したアミノ結合を含む本明細書に開示される環状ジヌクレオチドボラノホスフェートの合成例を示す。化合物 S 8 をピリジントリフルオロアセートの存在下で 3 - ((ピス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリルで処理してシーケンスを開始し、ホスホロアミダイト S 9 を得ることができる。引き続き、水または硫化水素処理により、それぞれホスホネート S 1 0 a またはホスホノチオエート S 1 0 b を得ることができる。次に、WO 2 0 1 7 / 1 2 3 6 6 9 に報告されているように合成できる化合物 S 1 1 を四塩化炭素中のトリエチルアミンの存在下で化合物 S 1 0 a または S 1 0 b のいずれかと混和することで、それぞれホスホロアミダイト S 1 2 a またはホスホロアミドチオエート S 1 2 b のいずれかを生成することができる。酸性条件下で DMT r を除去した後、3 - ((ピス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。次に、環化生成物をジメチルスルフィド - ボランと反応させることができる。メチルアミン及びトリエチルアミン - フッ化水素複合体で処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

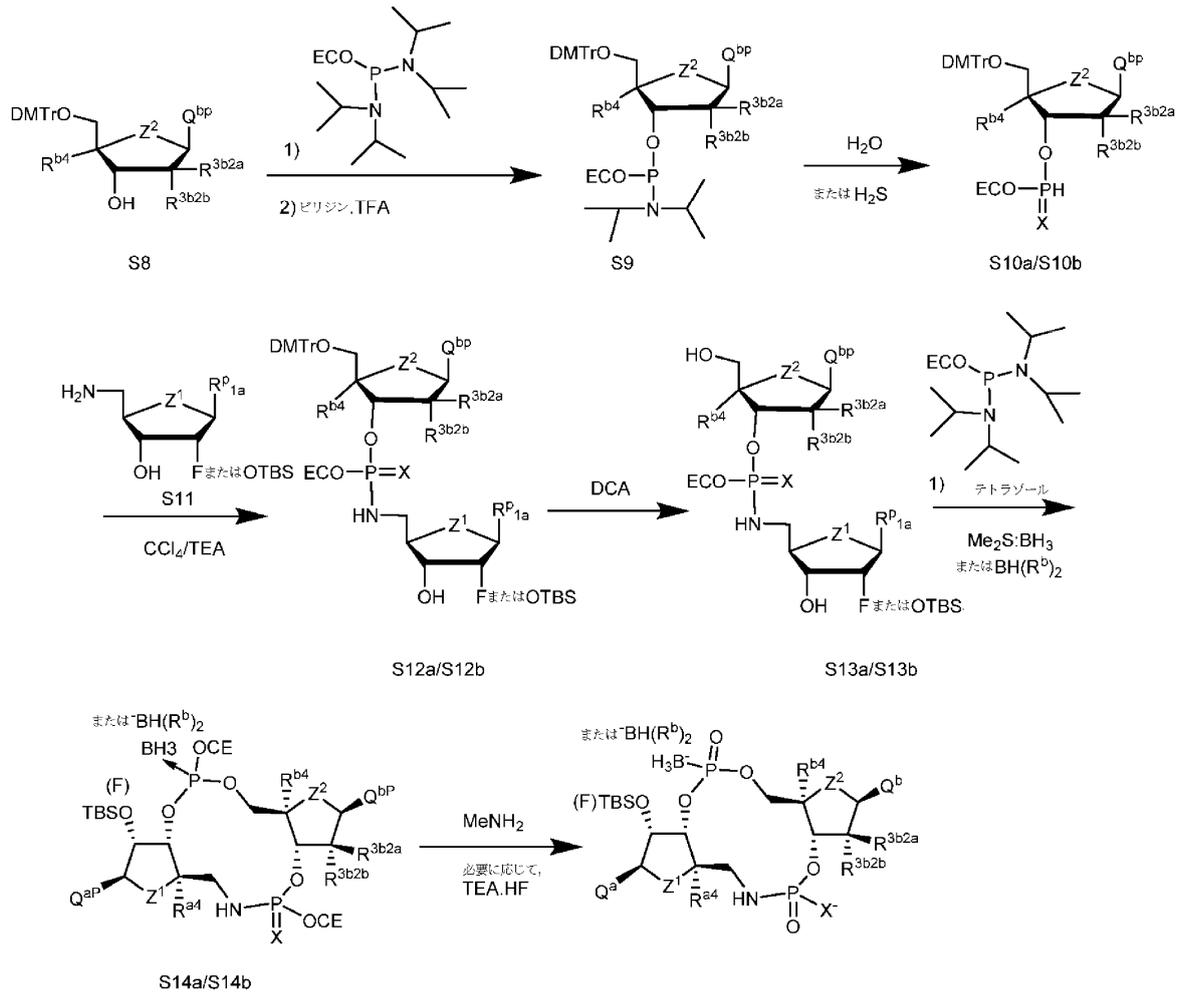
40

【 0 3 5 7】

スキーム 1 4 . 環状ジヌクレオチドの合成

50

【化 1 5 3】



10

20

【 0 3 5 8】

方法 1 3

スキーム 15 は、リボース部分の 3' 位に結合したアミノ結合を含む本明細書に開示される環状ジヌクレオチドポラノホスフェートの合成例を示す。化合物 S 15 をピリジントリフルオロアセタートの存在下で 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリルで処理してシーケンスを開始し、ホスホロアミダイト S 16 を得ることができる。引き続き、水または硫化水素処理により、それぞれホスホネート S 17 a またはホスホノチオエート S 17 b を得ることができる。次に、化合物 S 4 を四塩化炭素中のトリエチルアミンの存在下で化合物 S 17 a または S 17 b のいずれかと混和することで、それぞれホスホロアミダイト S 18 a またはホスホロアミドチオエート S 18 b のいずれかを生成することができる。酸性条件下で DMT r を除去した後、3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。次に、環化生成物をジメチルスルフィド - ボランと反応させることができる。メチルアミン及びトリエチルアミン - フッ化水素複合体で処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

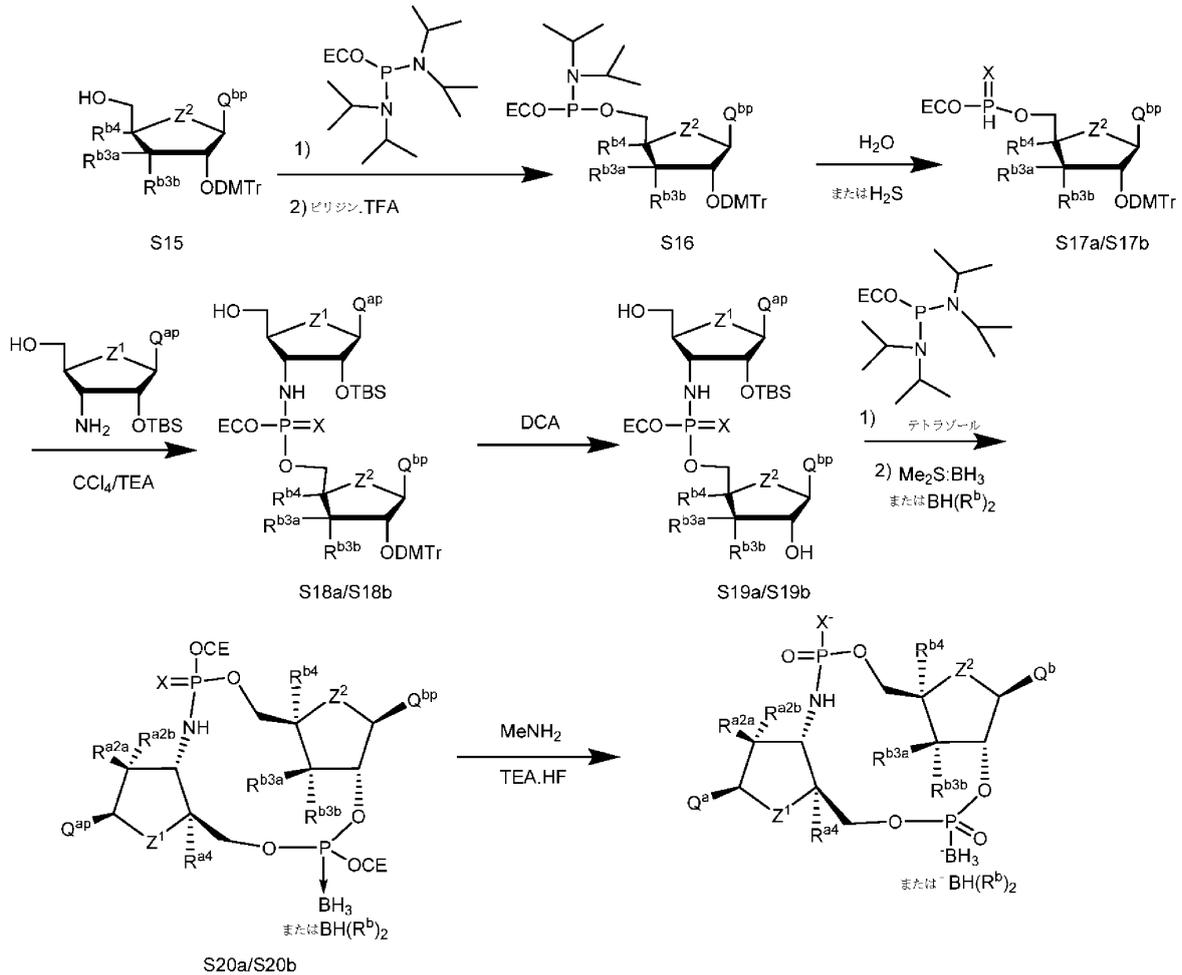
40

【 0 3 5 9】

スキーム 15 . 環状ジヌクレオチドの合成

50

【化 1 5 4】



【 0 3 6 0】

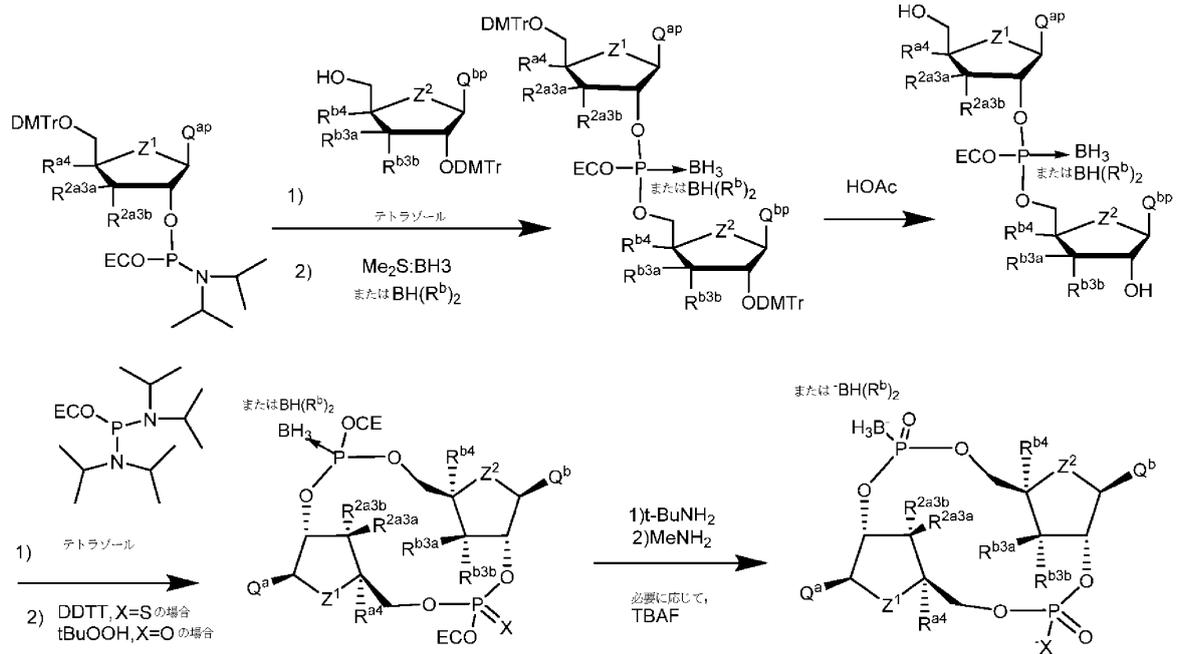
方法 1 4

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム 1 6 に詳細に示す。アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、2'-O位にホスホロアミダイト官能基、及び5'-O位にDMTrエーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたりボヌクレオシドの2'-ホスホロアミダイトを第2の修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにジメチルスルフィド-ボランまたは $\text{BH}(\text{R}^b)_2$ で酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリルの存在下で環化を達成することができる。次に環化生成物をDDTTまたはtert-ブチルペルオキシドと反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

【 0 3 6 1】

スキーム 1 6 . 環状ジヌクレオチドの合成

【化 1 5 5】



10

【 0 3 6 2】

方法 1 5

本開示の実施例を調製するための一方法をスキーム 17 に詳細に示す。アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、2'-O 位にホスホロアミダイト官能基、及び 5'-O 位に DMTr エーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたりボヌクレオシドの 2'-ホスホロアミダイトを第 2 の修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの 5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにジメチルスルフィド・ボランまたは $\text{BH}(\text{R}^b)_2$ で酸化することができる。酸性条件下で DMTr を除去した後、3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパニトリルの存在下で環化を達成することができる。環化生成物をジメチルスルフィド・ボランまたは $\text{BH}(\text{R}^b)_2$ と反応させることができる。tert-ブチルアミンとメチルアミンまたは水酸化アンモニウムで処理すると、環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

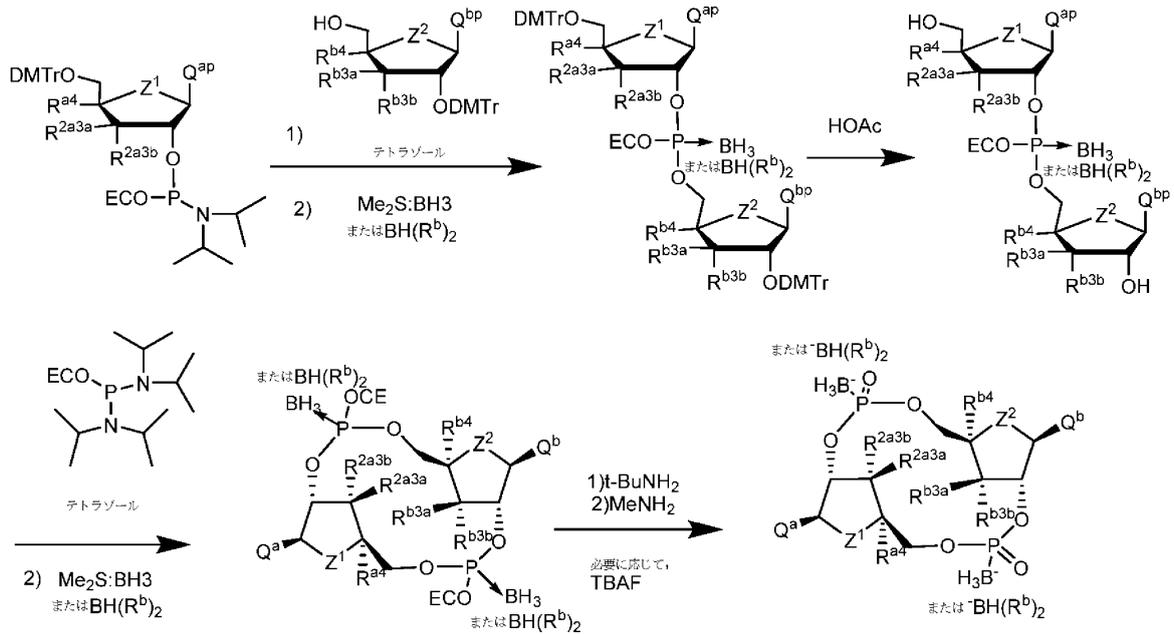
【 0 3 6 3】

スキーム 17 . 環状ジヌクレオチドの合成

40

50

【化 1 5 6】



10

【 0 3 6 4】

方法 16

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム 18 に詳細に示す。アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、3'-O 位にホスホロアミダイト官能基、及び 5'-O 位に DMT r エーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたりボヌクレオシドの 3 - ホスホロアミダイトを、2'-H - ホスホネートを含む第 2 の修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの 5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらに DDT または tert - ブチルペルオキシドで酸化することができる。酸性条件下で DMT r を除去した後、2 - クロロ - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシドの存在下で環化を達成することができる。次に、環化生成物を 3 H - ベンゾ [c] [1 , 2] ジチオール - 3 - オンまたはヨウ素水溶液と即時反応させることができる。シリル保護を使用する場合、t - ブチルアミンとメチルアミンに加えてフッ化物アニオンで処理すると、目的の環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

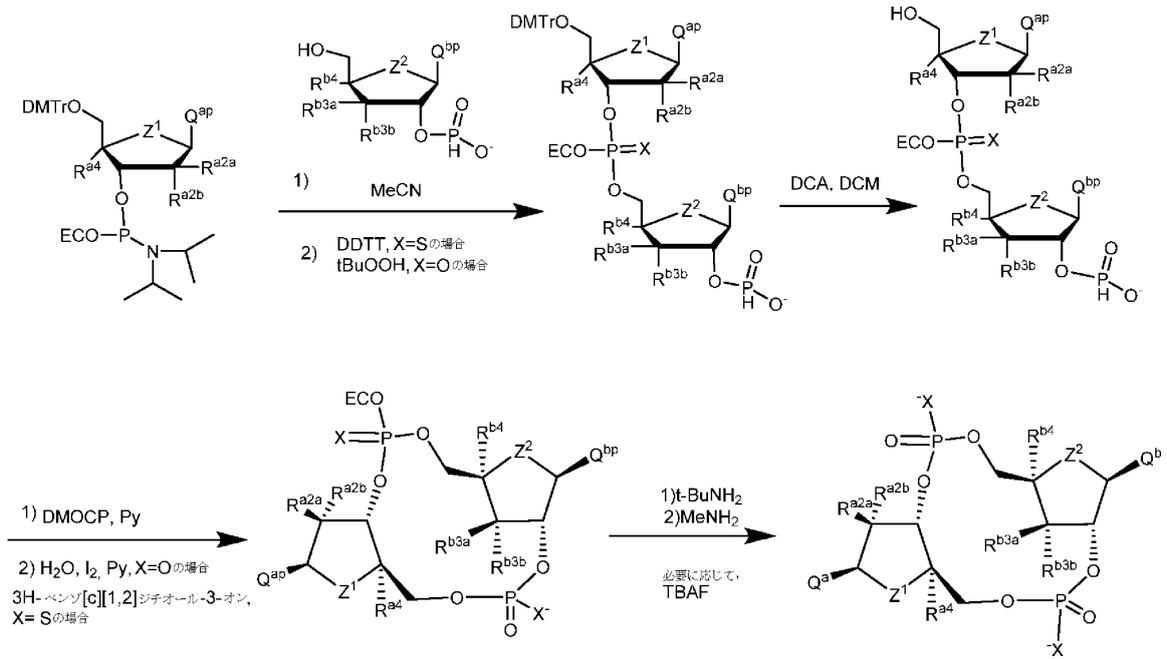
【 0 3 6 5】

スキーム 18 . 環状ジヌクレオチドの合成

40

50

【化 1 5 7】



10

【 0 3 6 6】

方法 1 7

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム 1 9 に詳細に示す。アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、3'-O位にホスホロアミダイト官能基、及び5'-O位にDMTrエーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたリボヌクレオシドの3'-ホスホロアミダイトを、3'-H-ホスホネートを含む第2の修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにDDTTまたはtert-ブチルペルオキシドで酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン2-オキシドの存在下で環化を達成することができる。環化生成物を3H-ベンゾ[c][1,2]ジチオール-3-オンまたはヨウ素水溶液と即時反応させることができる。シリル保護の場合、t-ブチルアミンとメチルアミンに加えてフッ化物アニオンで処理すると、目的の環状ジヌクレオチドを得ることができる。

30

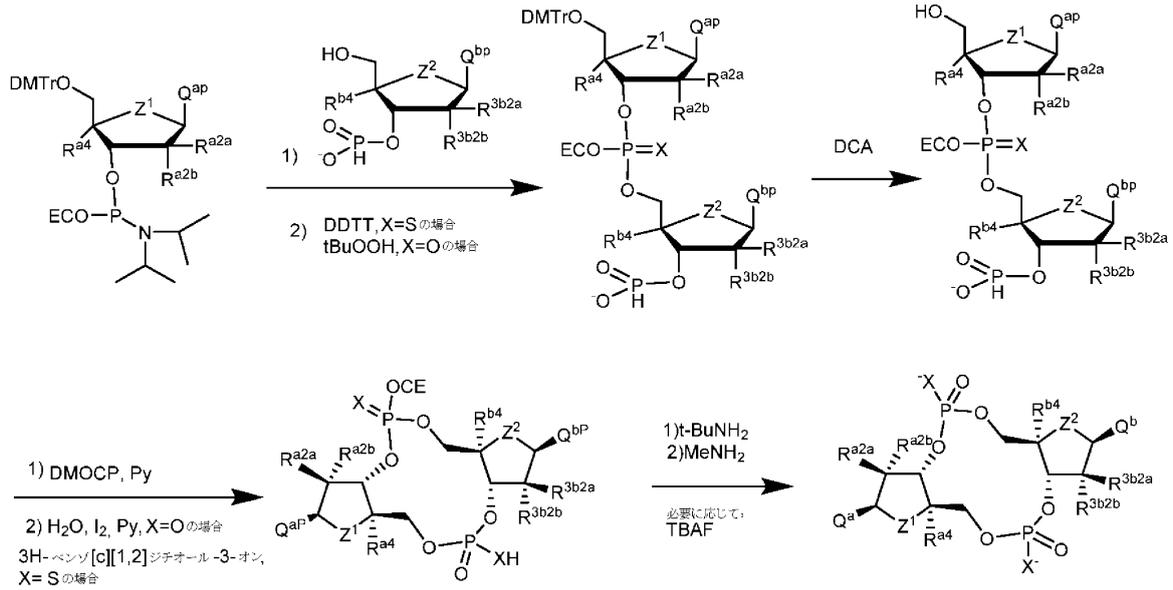
【 0 3 6 7】

スキーム 1 9 . 環状ジヌクレオチドの合成

40

50

【化158】



10

【0368】

方法18

本開示の化合物を調製するための一例をスキーム20に詳細に示す。アミノ基がアルキル基またはフェニルカルボニル基で適切に保護され、2'-O位にホスホロアミダイト官能基、及び5'-O位にDMTrエーテルを有する核酸塩基をもつ、修飾リボヌクレオシドからシーケンスを開始する。完全に保護されたりボヌクレオシドの3'-ホスホロアミダイトを、2'-H-ホスホネートを含む第2の修飾リボヌクレオシドまたはチオヌクレオシドの5'-ヒドロキシルと反応させて亜リン酸トリエステルを得ることができ、これをさらにDDTTまたはtert-ブチルペルオキシドで酸化することができる。酸性条件下でDMTrを除去した後、2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン2-オキシドの存在下で環化を達成することができる。環化生成物を3H-ベンゾ[c][1,2]ジチオール-3-オンまたはヨウ素水溶液と即時反応させることができる。シリル保護の場合、t-ブチルアミンとメチルアミンに加えてフッ化物アニオンで処理すると、目的の環状ジヌクレオチドを得ることができる。

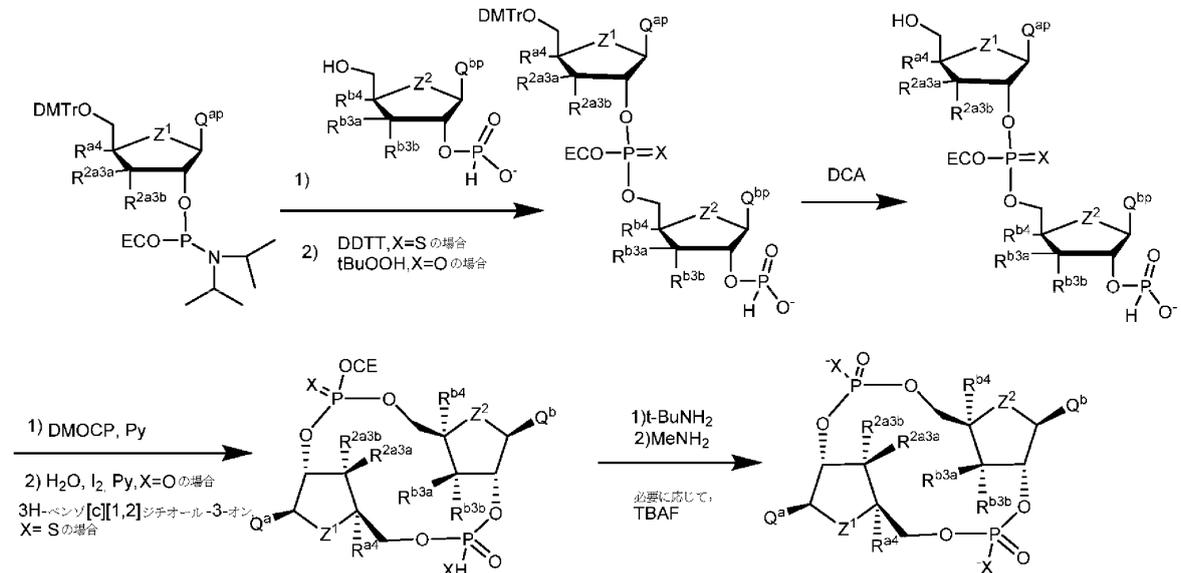
20

30

【0369】

スキーム20. 環状ジヌクレオチドの合成

【化159】



40

50

【実施例】

【0370】

略語：DCA = ジクロロ酢酸。DDTT = 3 - ((N , N - ジメチルアミノメチリデン) アミノ) - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾール - 5 - チオン。DCM = CH₂Cl₂ = ジクロロメタン。OCE = OCH₂CH₂CN。MeCN = アセトニトリル。MeOH = メタノール。NH₄OAc = 酢酸アンモニウム。TBS = tert - ブチルジメチルシリル。TMSCl = トリメチルシリルクロリド。THF = テトラヒドロフラン。DMTr = 4 , 4 ' - ジメトキシトリチル。BSA = N , O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド。DDTT = 3 - ((N , N - ジメチル - アミノメチリデン) アミノ) - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾール - 5 - チオン。DMTrCl = 4 , 4 ' - ジメトキシトリチルクロリド。

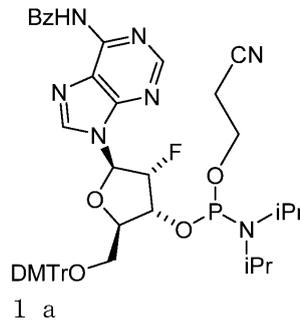
10

【0371】

中間調製物

実施例 i : (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル - (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホロアミダイト (1 a) の調製

【化160】



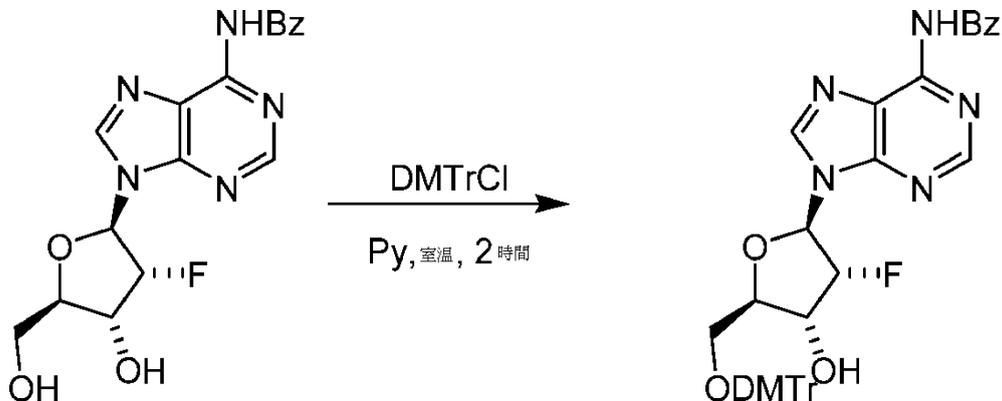
20

【0372】

工程 1 : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミドの合成。

30

【化161】



40

【0373】

N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (5 . 0 g 、 13 . 4 mmol 、 1 . 0 当量) をピリジン (30 mL) と共沸させた。DMTrCl (6 . 81 g 、 20 . 1 mmol 、 1 . 5 当量) を N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (5 . 0 g 、 13 . 4 mmol 、 1 . 0 当量) のピリジン (35 mL) 溶液に 25 で添加した。混合物を 2

50

5 で2時間撹拌した。2つの並行反応が実行された。次に、混和した混合物をDCM (15 mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(20 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1~1：2)で精製して、化合物N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(16.0 g、22.5 mmol、収率83.9%、純度95%)を淡黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 676.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.27 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 7H), 6.82 (dd, J = 6.1, 8.6 Hz, 4H), 6.45 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 2H), 4.97 - 4.75 (m, 1H), 4.15 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.35 - 3.22 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) = -201.14 (s, 1F)。

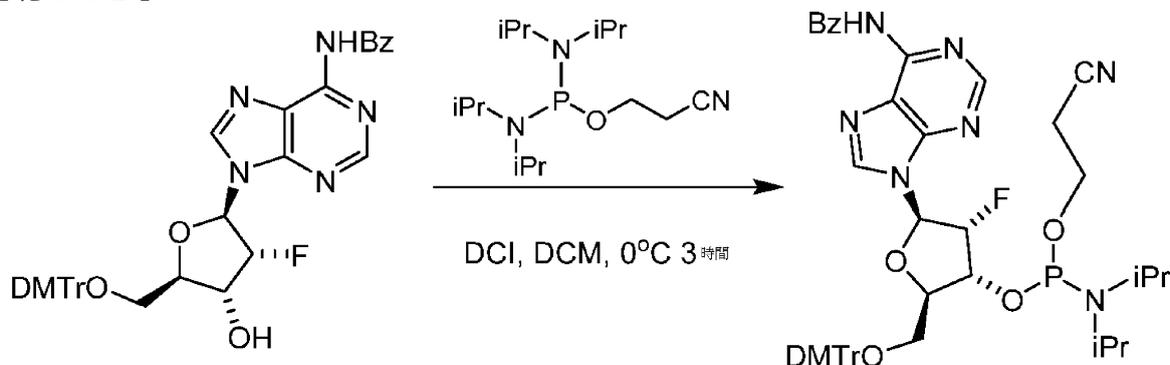
10

【0374】

工程2：(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル-(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホアミダイト(1a)

20

【化162】



30

1 a

【0375】

3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(6.42 g、21.3 mmol、6.77 mL、1.8当量)をN-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(8.0 g、11.8 mmol、1.0当量)のDCM(42 mL)溶液に0 で添加し、次いでDCI(2.24 g、18.9 mmol、1.6当量)を添加した。混合物を25 に加温し、3時間撹拌した。2つの並行反応が実行された。次に、混和した混合物をDCM(150 mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(200 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物1a(18.0 g、18.5 mmol、収率78.1%、純度90%)を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 876.3 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.30 (br s, 1H), 8.70 (dd, J = 2.9, 10.1 Hz, 2H), 8.07 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.68 - 7.62

40

50

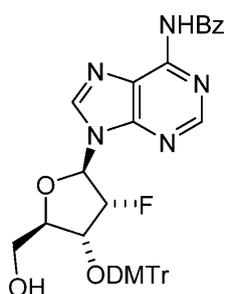
(m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (br dd, J = 2.6, 7.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 7H), 6.85 - 6.74 (m, 4H), 6.59 - 6.44 (m, 1H), 6.02 - 5.81 (m, 1H), 5.43 - 5.13 (m, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 1H), 3.72 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 3.65 - 3.54 (m, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.23 (dt, J = 4.9, 11.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 12H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) = -199.12 (br dd, J = 8.9, 77.0 Hz, 1F) ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) = 149.58 (br dd, J = 7.8, 13.7 Hz, 1P)。

10

【0376】

実施例 ii: N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-4-(ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(1b)の調製

【化163】



1 b

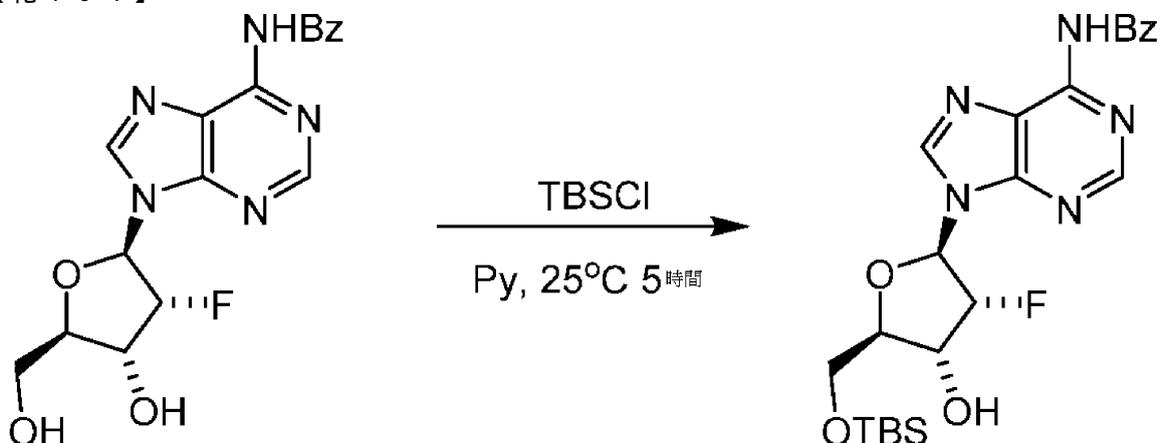
20

【0377】

工程1: N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミドの合成

30

【化164】



40

【0378】

TBSCl (3.03 g, 20.1 mmol, 2.46 mL, 1.5当量)をN-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(5.0 g, 13.4 mmol, 1.0当量)のピリジン(35 mL)溶液に25 で添加した。混合物を25 で5時間攪拌した。2つの並行反応が実行された。次に、混和した混合物をDCM(45 mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(40 mL)及びブラ

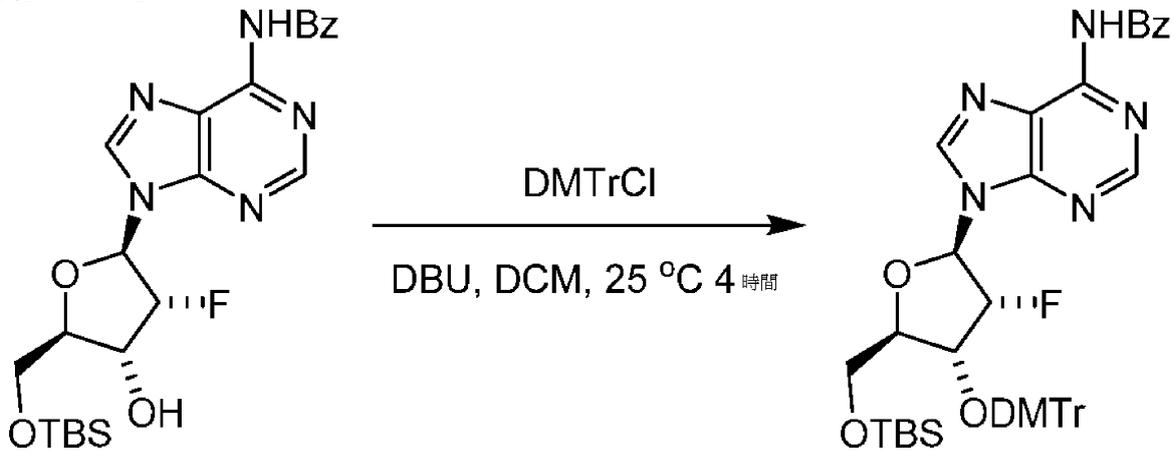
50

イン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (16.0 g、粗製物) を淡黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 488.2 (M+H)⁺。

【0379】

工程2：N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル) ベンズアミドの合成

【化165】



【0380】

DMTrCl (6.78 g、20.0 mmol、1.5 当量) を N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (6.5 g、13.3 mmol、1.0 当量) の DCM (42 mL) 溶液に 25 で添加し、続いて DBU (4.06 g、26.66 mmol、4.02 mL、2.0 当量) を添加した。混合物を 25 で 4 時間攪拌した。2つの並行反応が実行された。次に、混和した混合物を DCM (45 mL) で希釈し、有機層を飽和 NaHCO_3 溶液 (40 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (30.0 g、粗製物) を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 790.3 (M+H)⁺。

【0381】

工程3：N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - (ビス(4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (1b) の合成

10

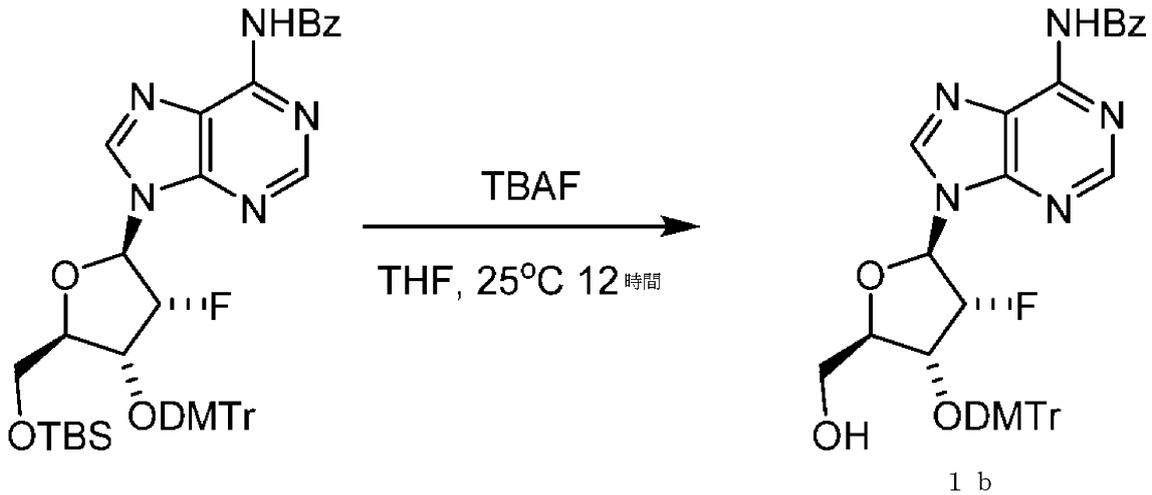
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

【0382】

N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (10 . 5 g 、 13 . 3 mmol 、 1 . 0 当量) の THF (70 mL) 溶液に 25 で TBAF (1 M 、 26 . 6 mL 、 2 当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。2つの並行反応が実行された。次に、混和した混合物を DCM (15 mL) で希釈し、有機層を水 (40 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (1 b) (17 . 0 g 、 22 . 6 mmol 、 収率 85 . 1 % 、 純度 90 %) を淡黄色固体として得た。LCMS (ES , m / z) 676 . 20 (M + H)⁺。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) = 11 . 25 (br s , 1 H) , 8 . 73 (s , 1 H) , 8 . 60 (s , 1 H) , 8 . 06 (d , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 68 - 7 . 61 (m , 1 H) , 7 . 58 - 7 . 48 (m , 4 H) , 7 . 41 - 7 . 31 (m , 6 H) , 7 . 27 - 7 . 22 (m , 1 H) , 6 . 89 (dd , J = 7 . 2 , 8 . 9 Hz , 4 H) , 6 . 39 (dd , J = 2 . 6 , 15 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 72 - 4 . 53 (m , 2 H) , 3 . 83 (br s , 1 H) , 3 . 72 (d , J = 4 . 8 Hz , 6 H) , 3 . 51 (br d , J = 11 . 9 Hz , 1 H) , 3 . 32 (br dd , J = 3 . 8 , 12 . 4 Hz , 1 H) 。¹⁹F NMR (376 MHz , DMSO - d₆) = - 200 . 74 (s , 1 F) 。

20

30

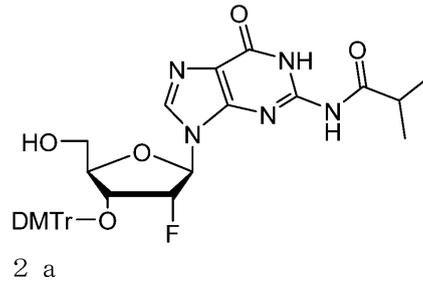
【0383】

実施例 iii : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル) イソブチルアミド (2 a) の調製

40

50

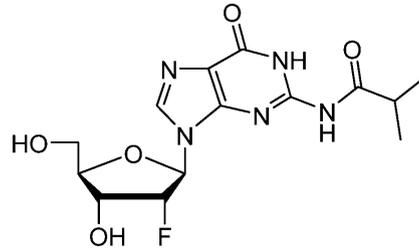
【化167】



【0384】

10

【化168】



を出発物質として、中間体 1 b の合成について記載された実施例 i i に従って、中間体 2 a を合成した。

20

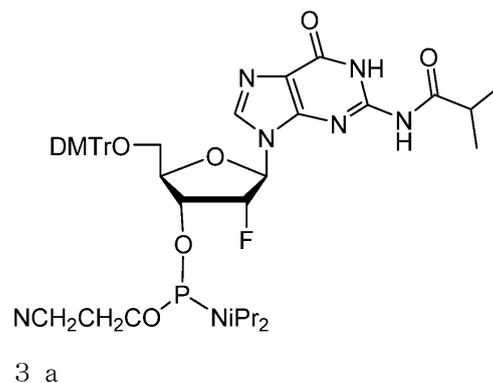
【0385】

2 a : LC - MS (ES , m / z) : 658 . 30 [M + H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 12 . 14 (s , 1 H) , 11 . 71 (s , 1 H) , 8 . 15 (s , 1 H) , 7 . 50 - 7 . 43 (m , 2 H) , 7 . 38 - 7 . 18 (m , 7 H) , 6 . 94 - 6 . 79 (m , 4 H) , 6 . 09 (dd , J = 13 . 2 , 3 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 13 (t , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 41 - 4 . 21 (m , 2 H) , 3 . 70 - 3 . 71 (m , 7 H) , 3 . 54 (dd , J = 11 . 6 , 5 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 42 - 3 . 35 (m , 1 H) , 2 . 79 (p , J = 6 . 9 Hz , 1 H) , 1 . 13 (dd , J = 8 . 8 , 6 . 8 Hz , 6 H) ; ¹⁹ F - NMR (376 MHz , DMSO - d6) - 202 . 87 .

30

【0386】

実施例 i v : (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスファニル) ジプロピルニッケル (3 a) の調製
【化169】

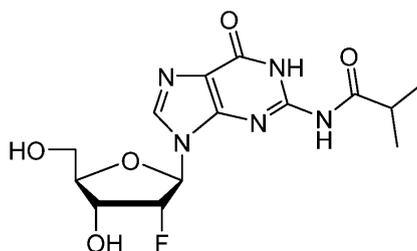


40

【0387】

50

【化170】



を出発物質として、中間体 1 a の合成について記載された実施例 i に従って、中間体 3 a を合成した。

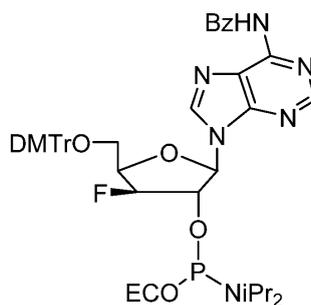
【0388】

3 a : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6) 12.09 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H), 8.01 - 8.15 (m, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.09 - 7.27 (m, 7H), 6.68 - 6.88 (m, 4H), 6.11 - 6.26 (m, 1H), 5.44 - 5.68 (m, 1H), 4.51 - 4.77 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.63 - 3.74 (m, 6H), 3.42 - 3.58 (m, 3H), 3.31 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 2.68 - 2.81 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.02 - 1.11 (m, 16H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)。 $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz DMSO- d_6) 150.31 (s, 1P), 149.61 (s, 1P)。

【0389】

実施例 v : (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスファニル) ジプロピルニッケル (8 a) の調製

【化171】



8 a

【0390】

化合物 8 a は、WO 2017075477 A 1 に記載の方法に従って調製された N - (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド から実施例 i に従って合成した。

【0391】

実施例 vi : (((((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスファニル) ジプロピルニッケル (10 a) の調製

10

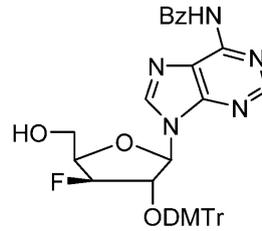
20

30

40

50

【化172】

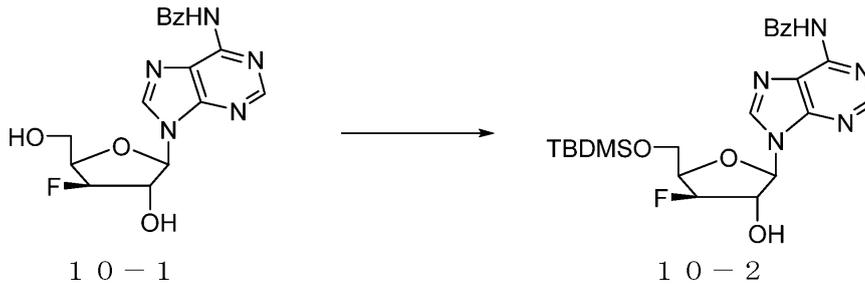


10a

【0392】

工程1：N - (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (10 - 2) の合成

【化173】



10-1

10-2

【0393】

1000 mL 丸底フラスコに、N - [9 - [(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル] ベンズアミド (35 g、93.747 mmol、1 当量、WO 2017 075477 A1 に従って調製) 及び TBDMS - Cl (16.96 g、112.497 mmol、1.2 当量) のピリジン (300 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (15 : 1) 溶出によるカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、30 g の N - (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (10 - 2) を黄色固体として得た (66.70%) 。

【0394】

工程2：N - (9 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 5 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (10 - 3) の合成

【化174】



10-2

10-3

【0395】

1000 mL 丸底フラスコに、N - [9 - [(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - [[((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル] - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシオキサラン - 2 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル] ベンズアミド (30 g、61.525 mmol、1 当量)、DMTr - Cl (41.59 g、123.050 mmol、2 当

10

20

30

40

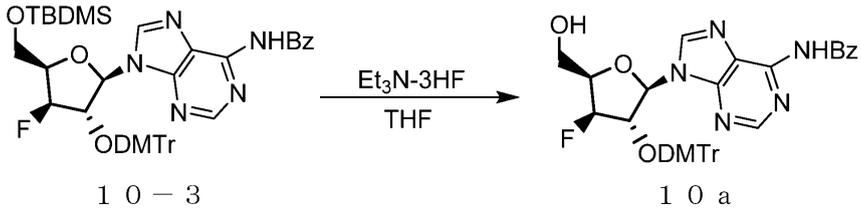
50

量)、及びDMA P (1 5 . 0 3 g、1 2 3 . 0 5 0 m m o l、2 当量) のピリジン (5 0 0 m L) 溶液を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、5 0 0 m L の水でクエンチした。得られた溶液を2 × 1 0 0 0 m L のジクロロメタンで抽出し、有機層を真空濃縮した。酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) 溶出によるカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、2 2 g のN - (9 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (1 0 - 3) を黄色固体として得た (4 5 . 8 0 %) 。

【0396】

工程3 : N - [9 - [(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ] - 4 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル] ベンズアミド (1 0 a) の合成

【化175】



【0397】

5 0 0 m L 丸底フラスコに、N - [9 - [(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ] - 5 - [[(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル] - 4 - フルオロオキサラン - 2 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル] ベンズアミド (2 2 g、2 7 . 8 4 9 m m o l、1 当量) 及びE t ₃ N · 3 H F (8 . 9 8 g、5 5 . 6 9 8 m m o l、2 . 0 0 当量) のT H F (2 0 0 m L) 溶液を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮した。ジクロロメタン / 酢酸エチル (2 : 1) 溶出によるカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、1 4 . 7 3 8 0 g のN - [9 - [(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - [ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル)) メトキシ] - 4 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサラン - 2 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル] ベンズアミドを白色固体としてを得た (1 0 a、7 8 . 3 2 %) 。

L C M S : (E S , m / z) : 6 7 6 . 3 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R : (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) : 1 1 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 7 1 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 1 4 (m , 7 H) , 6 . 7 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 6 7 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 6 . 1 1 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 5 . 0 3 (t , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 4 . 9 4 (d , J = 1 6 . 5 H z , 1 H) , 4 . 6 6 (d , J = 5 2 . 3 H z , 1 H) , 4 . 3 3 (d t , J = 3 0 . 5 , 6 . 0 H z , 1 H) , 3 . 7 3 - 3 . 5 9 (m , 8 H) ; ¹⁹ F N M R : (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , p p m) : - 1 9 9 . 2 1 (1 F) 。

【0398】

実施例 v i i : N - (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 4 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (1 2 a) の調製

10

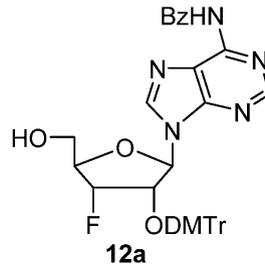
20

30

40

50

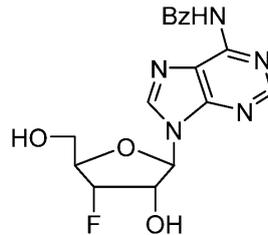
【化 1 7 6】



【0 3 9 9】

化合物 1 2 a は、WO 2 0 1 7 0 7 5 4 7 7 A 1 に報告された手順に従って調製された

【化 1 7 7】

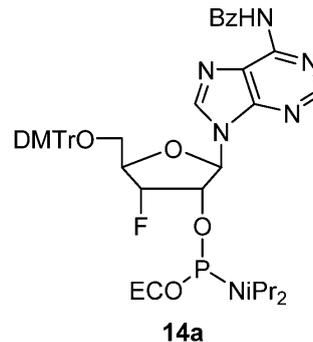


から、実施例 v i に従って調製した。

【0 4 0 0】

実施例 v i i i : (((((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスファニル) ジプロピルニッケル (1 4 a) の調製

【化 1 7 8】



【0 4 0 1】

化合物 1 4 a は、WO 2 0 1 7 0 7 5 4 7 7 A 1 に記載の方法に従って調製された N - (9 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミドから、実施例 i に従って合成した。

【0 4 0 2】

本開示の化合物の合成

実施例 1 : ((2 R , 3 R , 3 a R , 7 a R , 9 R , 1 0 R , 1 0 a R , 1 4 a S) - 2 , 9 - ビス (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 1 0 - ジフルオロ - 1 2 - メルカプト - 5 , 1 2 - ジオキシドオクタヒドロ - 2 H , 7 H - ジフロ [3 , 2 - d : 3 ' , 2 ' - j] [1 , 3 , 7 , 9] テトラオキサ [2 , 8] ジホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレートの 4 つの立体異性体 (化合物 A 1 ~ A 4) の合成

10

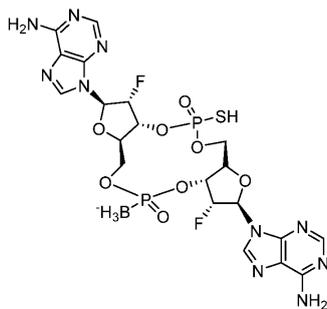
20

30

40

50

【化179】

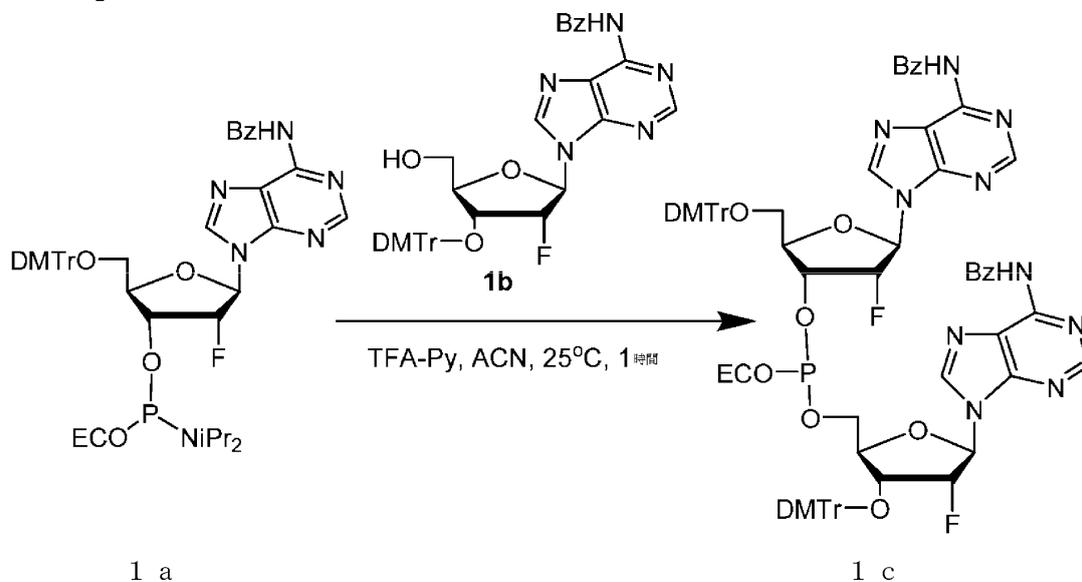


10

【0403】

工程1：(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)(2 - シアノエチル)ホスファイト(1c)の合成

【化180】



20

30

【0404】

化合物1a(5.0g、7.40mmol、1.0当量)及び化合物1b(7.13g、8.14mmol、1.1当量)をCH₃CN(60mL×2)と共沸させた。モレキュラーシーブ3(5g、37.0mmol、5当量)を化合物1a及び化合物1bのCH₃CN(100mL)溶液に25で添加し、続いてTFA - ピリジン(2.14g、11.1mmol、1.5当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。濾過してDCM(100mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(100mL×2)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、化合物1c(12g、粗製物)を淡黄色固体として得た。LCMS(ES, m/z) 725.8 [(M+H)/2]⁺。

40

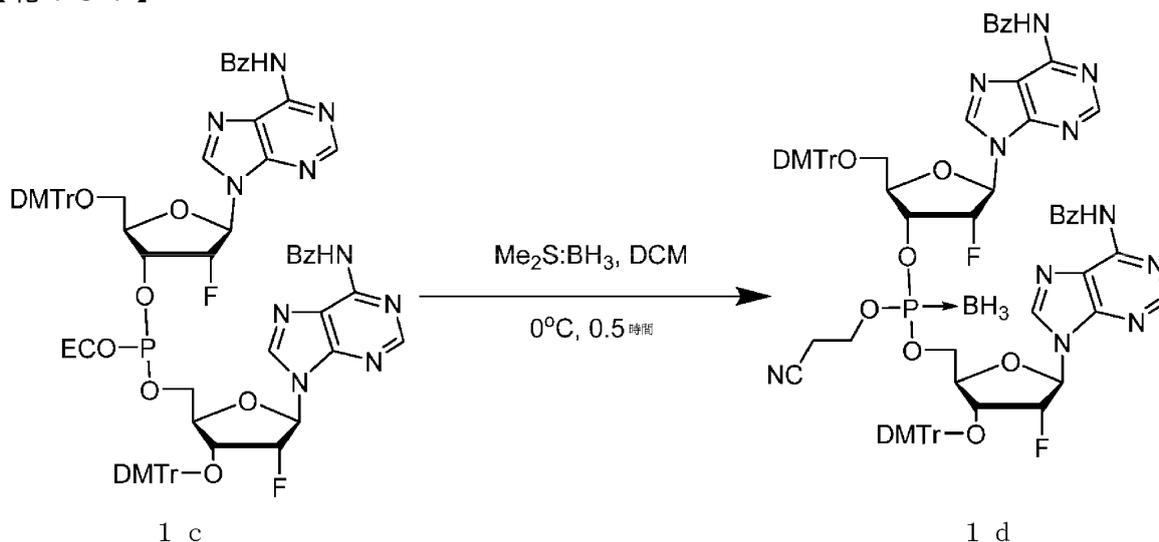
【0405】

工程2：((((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)(((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メ

50

トキシ) (2 - シアノエトキシ) - 14 - ホスファニル) トリヒドロボレート (1 d) の合成

【化181】



10

【0406】

BH₃ - Me₂S (2 M、4.55 mL、3.3 当量) を化合物 1 c (4.0 g、2.76 mmol、1.0 当量) の DCM (28 mL) 溶液に 0 で添加し、0.5 時間撹拌した。3つの並行反応が実行された。次に、混和した混合物を MeOH (18 mL) でクエンチし、DCM (300 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (300 mL) 及びブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 1 d (12.0 g、粗製物) を黄色固体として得た。

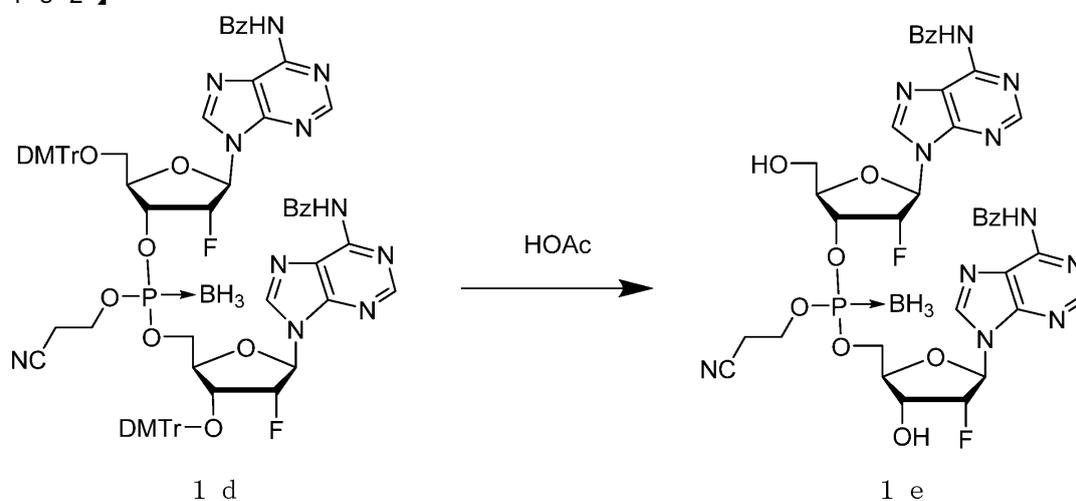
20

【0407】

工程 3 : (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (2 - シアノエトキシ) - 15 - ホスファニル) トリヒドロボレート (1 e) の合成

30

【化182】



40

【0408】

化合物 1 d (4.0 g、2.73 mmol、1 当量) の 80% AcOH / CH₃CN (3 / 1) (80 mL) 溶液を 25 で 12 時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL × 2) 及びブライン (40 mL

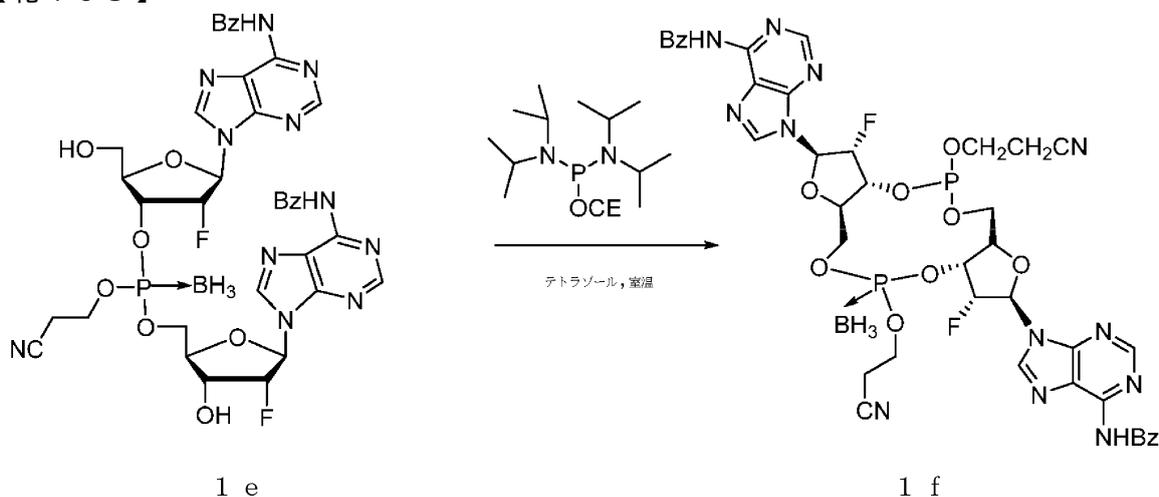
50

)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。再結晶と濾過の後、得られたケークをカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 100:1 ~ 10:1) で精製し、化合物 1 f (0.5 g、523 μmol 、収率 19.1%、純度 90%) を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 860.70 [M+H]⁺。

【0409】

工程4: ((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aS) - 2, 9 - ビス(6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5, 12 - ビス(2 - シアノエトキシ) - 3, 10 - ジフルオロオクタヒドロ - 2H, 7H - 5⁴ - ジフロ[3, 2 - d: 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - イル)トリヒドロボレート(1 f)の合成

【化183】



【0410】

化合物 1 e (0.51.00 g、581 μmol 、1.16 mmol、1.0 当量) 及び 2H - テトラゾール (0.45 M、7.76 mL、600 当量) を ACN (7 mL) 続いて (7.00 mL) に溶解した溶液に、4Aモレキュラーシーブ (1.00 g、1.16 mmol、1.00 当量)、テトラゾール (907 mg、6.97 mmol、6.00 当量)、及び 3 - ((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル (263 (525 mg、872 μmol 、2771.74 mmol、553 μL 、1.550 当量) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。EtOAc (15 mL) で希釈し、2 時間、TLC を行った (DCM/MeOH = 20/1、生成物: Rf = 0.43)。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液 (20 mL x 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、化合物 1 f (純度 40%) の ACN (7 mL) 溶液を淡黄色溶液として得た。反応混合物が完成した。反応混合物を次の工程にそのまま使用した。LCMS (ES, m/z) 959.6 (M+H)⁺。

【0411】

工程5: ((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aS) - 2, 9 - ビス(6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5, 12 - ビス(2 - シアノエトキシ) - 3, 10 - ジフルオロ - 12 - スルフィドオクタヒドロ - 2H, 7H - 5⁴ - ジフロ[3, 2 - d: 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - イル)トリヒドロボレート(1 g)の合成

10

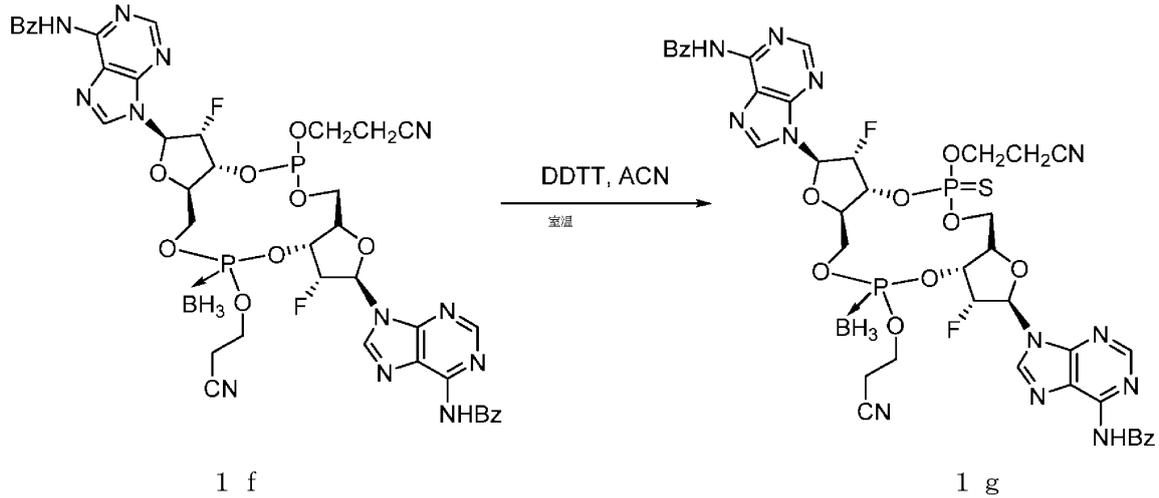
20

30

40

50

【化184】



10

【0412】

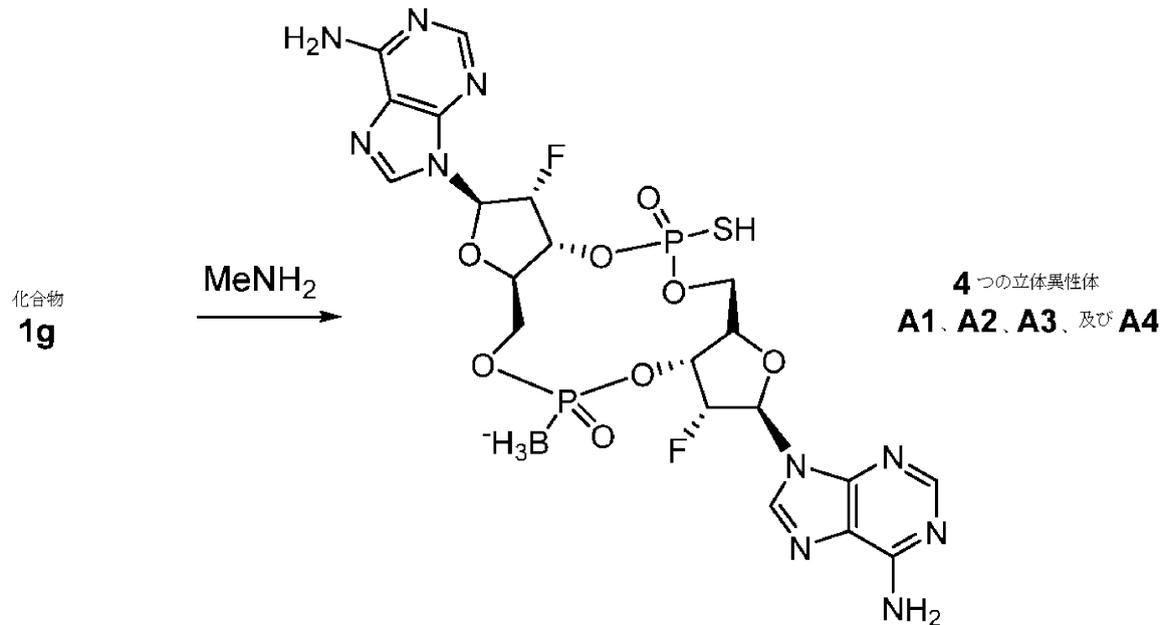
DDTT (107 mg、521 μmol 、1.0当量)を化合物1f (0.5 g、521 μmol 、1当量)のACN (10 mL)溶液に25 で添加し、0.5時間撹拌した。LCMSは、化合物1fが完全に消費され、所望のMSが検出されたことを示した。EtOAc (30 mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液 (40 mL x 2)及びブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 200 : 1 ~ 30 : 1)で精製し、化合物1g (0.14 g、粗製物)を黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 496.4 [1/2 (M+H)]⁺。

20

【0413】

工程6：化合物A1、A2、A3、及びA4の合成

【化185】



30

40

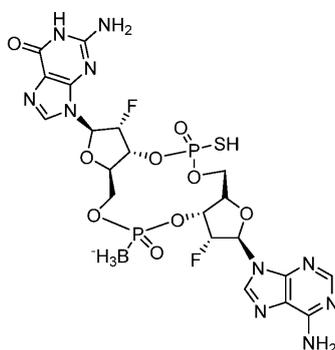
【0414】

化合物1g (0.14 g、141.32 μmol 、1当量)を、MeNH₂のEtOH (2 mL、30重量%)溶液に25 で溶解した。混合物を25 で3時間撹拌し、濃縮して残渣を得、これをHPLCで精製して2つのピークの混合物を得た。RT = 1.693、1.870分。LCMS (ES, m/z) 677.0 (M+H)⁺。

【0415】

50

実施例 2 : ((2 R , 3 R , 3 a R , 7 a R , 9 R , 1 0 R , 1 0 a R , 1 4 a S) - 9 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 1 0 - ジフルオロ - 1 2 - メルカプト - 5 , 1 2 - ジオキシドオクタヒドロ - 2 H , 7 H - ジフロ [3 , 2 - d : 3 ' , 2 ' - j] [1 , 3 , 7 , 9] テトラオキサ [2 , 8] ジホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレートの 4 つの立体異性体 (化合物 B 1 ~ B 4) の合成
【化 1 8 6】

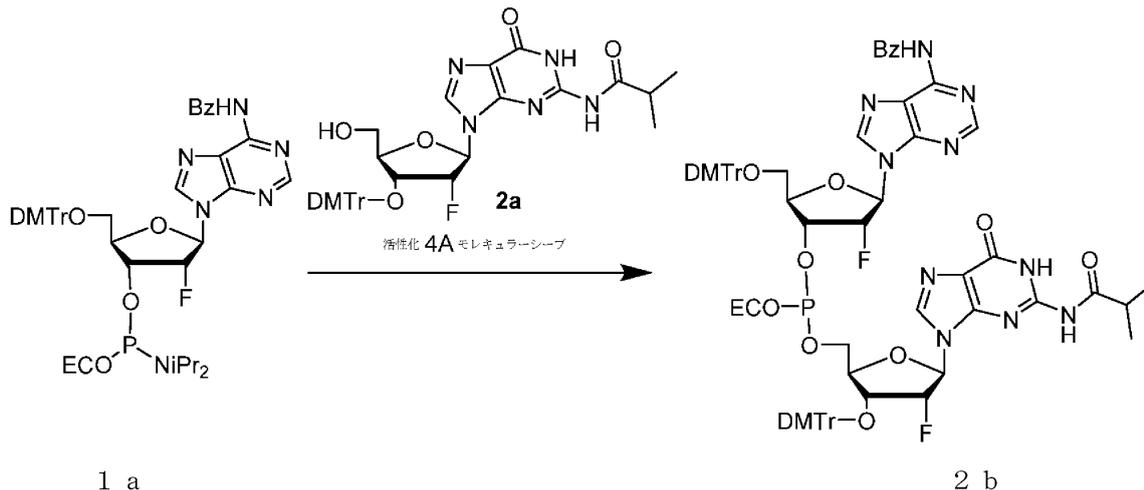


10

【 0 4 1 6 】

工程 1 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル ((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) (2 - シアノエチル) ホスファイト (2 b) の合成
【化 1 8 7】

20



30

【 0 4 1 7 】

化合物 1 a (7 . 6 2 g 、 8 . 7 0 m m o l 、 1 . 1 0 当量) 及び化合物 2 a (5 . 2 0 g 、 7 . 9 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の A C N (5 0 m L) 溶液に、T F A - P y (1 . 0 M 、 1 7 . 3 9 m L 、 2 . 2 0 当量) を添加し、2 5 ° C で 0 . 5 時間攪拌した。D C M (1 5 0 m L) で希釈し、混合物を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (1 5 0 m L) 及びブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮し、2 b (1 1 . 3 3 g) を淡黄色固体として得、さらに精製することなく次の工程で使用した。L C M S (E S , m / z) 1 4 3 2 . 5 (M + H) ⁺。

40

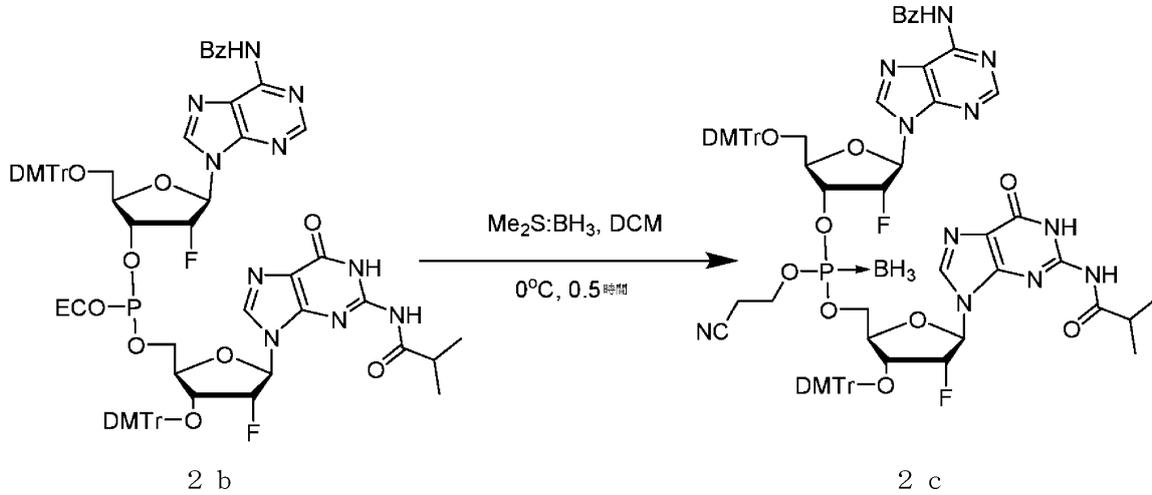
【 0 4 1 8 】

工程 2 : (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル

50

) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (2 - シアノエトキシ) - 1 4 - ホスファニル) トリヒドロボレート (2 c) の合成

【化 1 8 8】



10

20

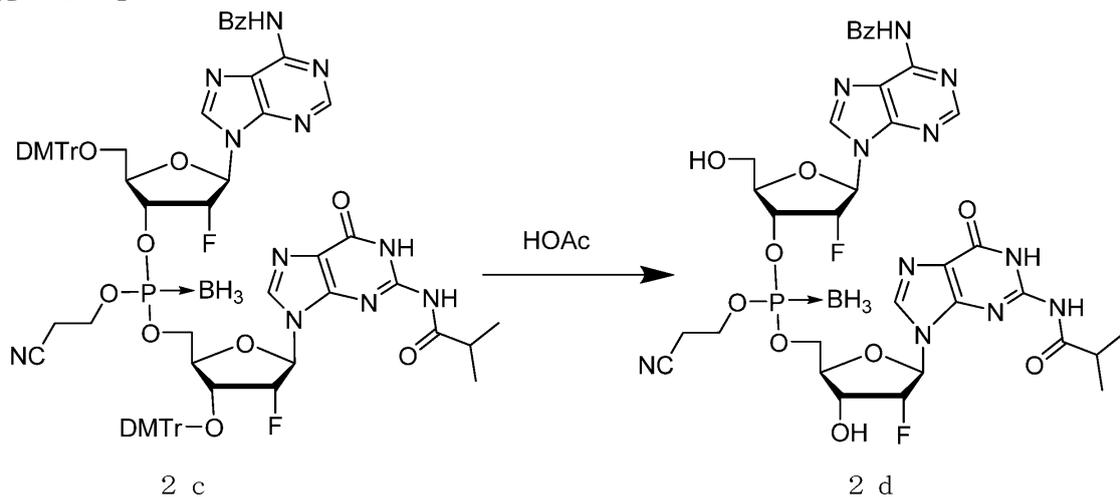
【 0 4 1 9】

化合物 2 b (1 1 . 3 3 g , 7 . 9 1 m m o l , 1 . 0 0 当量) の D C M (1 5 m L) 溶液に、0 で $BH_3 \cdot Me_2S$ (1 0 M , 2 . 6 1 m L , 3 . 3 0 当量) を添加した。混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を MeOH (1 0 m L) でクエンチし、DCM (2 0 0 m L , 1 0 0 m L) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 0 0 m L) 及びブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空濃縮して、化合物 2 c (1 1 . 4 g , 粗製物) を黄色固体として得、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【 0 4 2 0】

工程 3 : (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - ホスファニル) トリヒドロボレート (2 d) の合成

【化 1 8 9】



30

40

50

【0421】

化合物 2c (11.4 g、7.91 mmol、1.00 当量) を 80% AcOH / ACN (7.81 mmol、250 mL) に 25 で添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌し、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (200 mL × 2) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC で精製して、化合物 2d (2.50 g、収率 37.5%) を白色固体として得た。LCMS (ES, m/z) 842.3 (M+H)⁺。¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 12.12 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.64 - 8.81 (m, 2H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 6.11 - 6.25 (m, 1H), 5.80 - 6.04 (m, 2H), 5.25 - 5.49 (m, 3H), 4.12 - 4.66 (m, 7H), 3.53 - 3.77 (m, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.68 - 2.83 (m, 1H), 1.00 - 1.19 (m, 6H), 0.48 (br s, 3H)。³¹P NMR: (162 MHz, DMSO-d₆) 115.33 (s, 1P)。

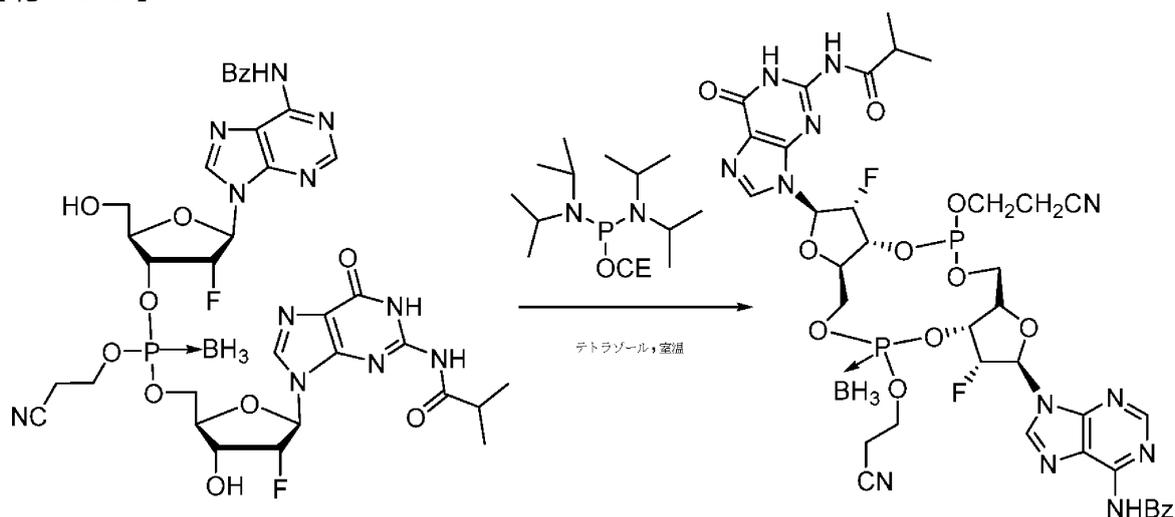
10

【0422】

工程 4: ((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aS) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5, 12 - ビス(2 - シアノエトキシ) - 3, 10 - ジフルオロ - 9 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル) オクタヒドロ - 2H, 7H - 5⁴ - ジフロ[3, 2 - d: 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレート (2e) の合成

20

【化190】



30

2 d

2 e

40

【0423】

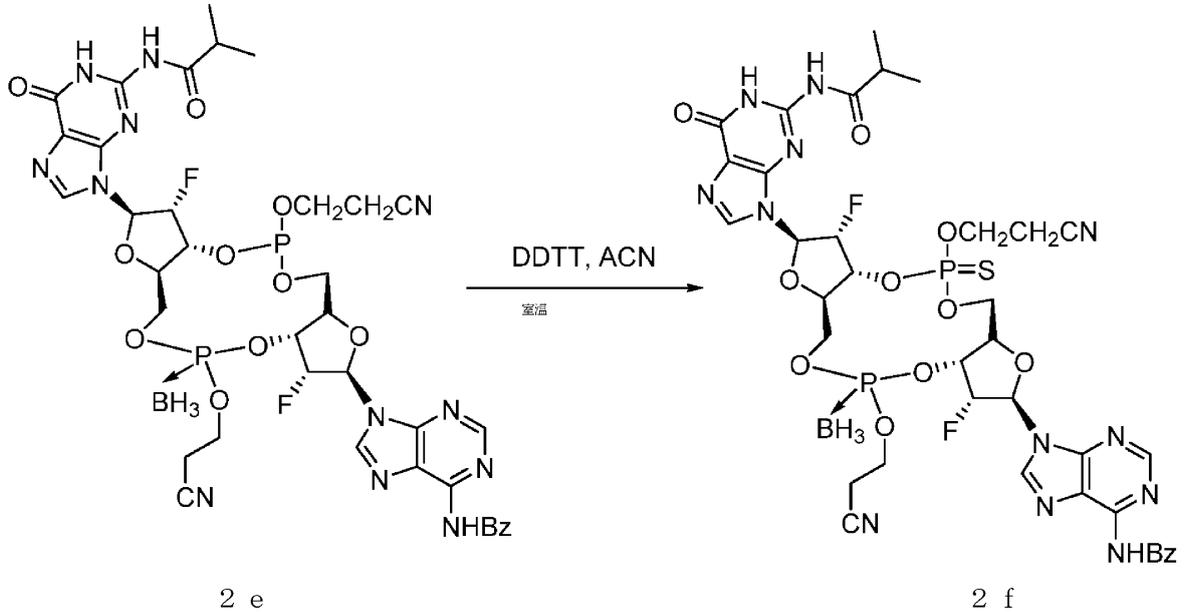
化合物 2d (1.00 g、1.19 mmol、1.00 当量) の ACN (10 mL) 溶液に、5 - エチルスルファニル - 2H - テトラゾール (0.92 g、7.13 mmol、6.00 当量)、3A モレキュラーシーブ (1.00 g、1.19 mmol、1.00 当量)、及び 3 - ((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル (0.53 g、1.78 mmol、1.50 当量) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。TLC (DCM: MeOH = 10:1、生成物: R_f = 0.51) は、化合物 2e が完全に消費されたことを示した。淡黄色溶液を次の工程にそのまま使用した。

【0424】

50

工程 5 : ((2 R , 3 R , 3 a R , 7 a R , 9 R , 1 0 R , 1 0 a R , 1 4 a S) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 , 1 2 - ビス (2 - シアノエトキシ) - 3 , 1 0 - ジフルオロ - 9 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 2 - スルフィドオクタヒドロ - 2 H , 7 H - 5⁴ - ジフロ [3 , 2 - d : 3 ' , 2 ' - j] [1 , 3 , 7 , 9] テトラオキサ [2 , 8] ジホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレート (2 f)

【化 1 9 1】



10

20

【0 4 2 5】

化合物 2 e (1 . 1 2 g , 1 . 1 9 m m o l , 1 . 0 0 当量) の A C N (1 0 m L) 溶液に、 D D T T (2 4 4 m g , 1 . 1 9 m m o l , 1 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 ° C で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O₃ 溶液 (5 0 m L × 2) で希釈し、酢酸エチル (5 0 m L , 2 5 m L) で抽出した後、有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、 N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー (S i O₂ , D C M / M e O H = 2 0 0 / 1 ~ 3 0 / 1) で精製し、化合物 2 f (0 . 4 0 g , 粗製物) を淡黄色固体として得た。 L C M S (E S , m / z) 9 7 3 . 3 (M + H)⁺

30

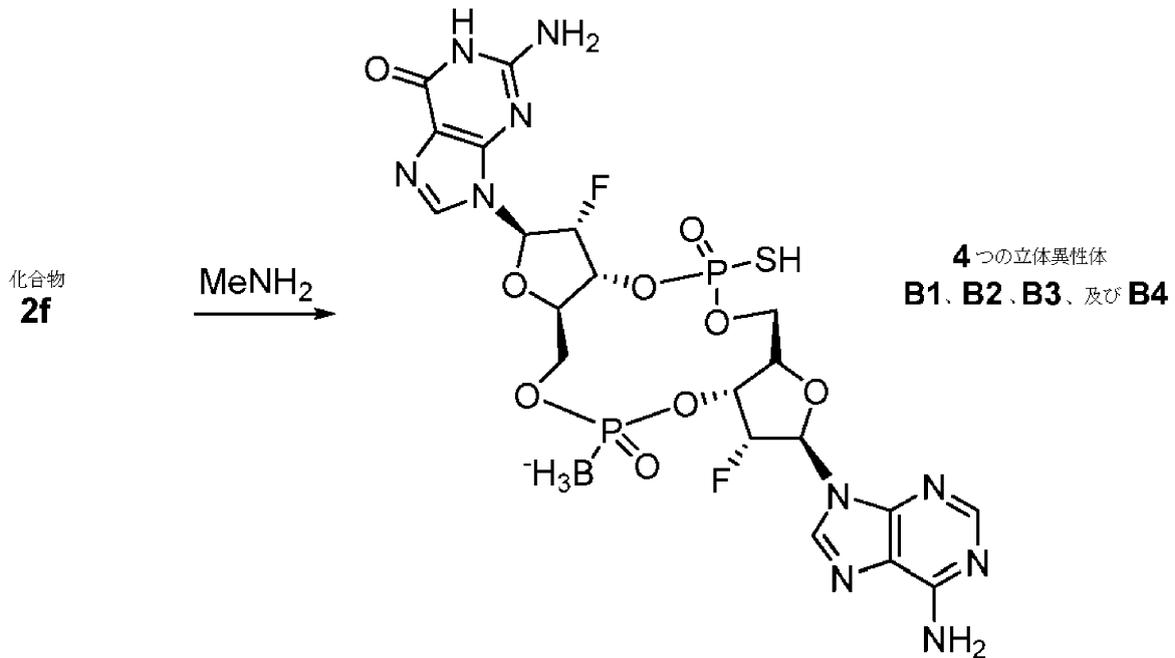
【0 4 2 6】

工程 6 : 化合物 B 1 、 B 2 、 B 3 、 及び B 4 の合成

40

50

【化192】



10

【0427】

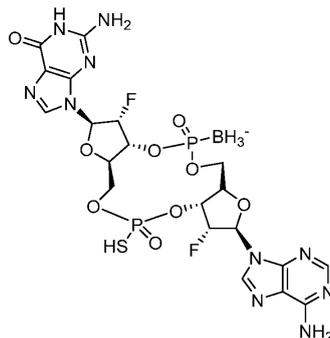
化合物 **2f** (0.40 g, 411 μmol 、1.00 当量) の MeNH_2 (18 mL、 EtOH 中 30%) 溶液を 25 で 3 時間攪拌した。反応混合物を ACN (5 mL \times 2) で希釈し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 \times 25 5 μ ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 1% ~ 18%、12 分) で精製して、化合物 **B1** (5.0 mg)、**B2** (8.0 mg)、**B3** (0.8 mg)、及び **B4** (12.0 mg) を白色泡状物として得た。**B1**: LCMS (ES, m/z) 691.1 ($\text{M} - \text{H}$)⁻; **B2**: LCMS (ES, m/z) 691.0 ($\text{M} - \text{H}$)⁻; **B3**: LCMS (ES, m/z) 691.0 ($\text{M} - \text{H}$)⁻; **B4**: LCMS (ES, m/z) 691.0 ($\text{M} - \text{H}$)⁻, ¹H NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 7.87 - 8.34 (m, 3H), 5.96 - 6.37 (m, 2H), 5.02 - 5.78 (m, 4H), 4.33 - 4.63 (m, 4H), 3.99 (br s, 2H), 0.39 (br s, 3H)。

30

【0428】

実施例 3: ((2R, 3R, 3aR, 7aS, 9R, 10R, 10aR, 14aR) - 2 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 10 - ジフルオロ - 12 - メルカプト - 5, 12 - ジオキシドオクタヒドロ - 2H, 7H - ジフロ[3, 2 - d: 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ[2, 8] ジホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレートの 4 つの立体異性体 (化合物 **C1** ~ **C4**) の合成

【化193】



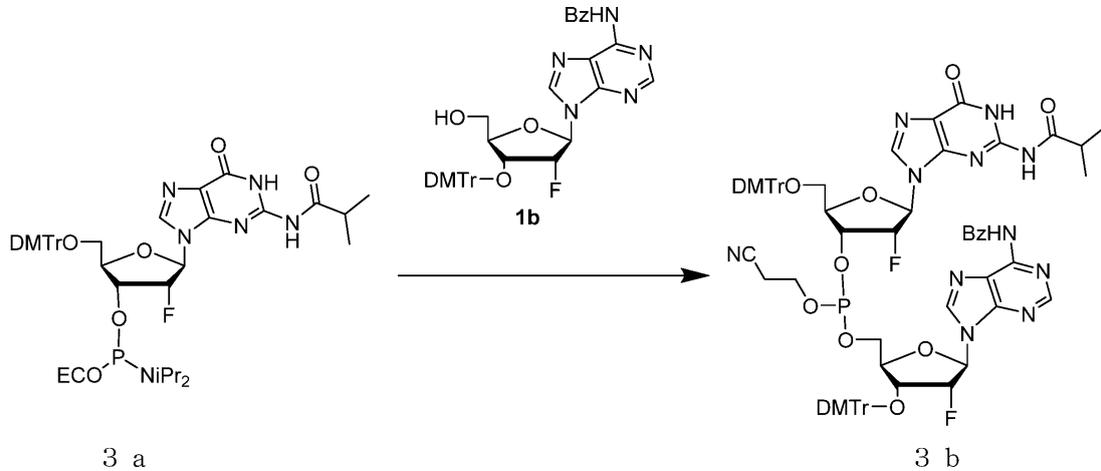
40

50

【0429】

工程1：((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル((2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル)テトラヒドロフラン - 3 - イル)(2 - シアノエチル)ホスファイト(3b)の合成

【化194】



10

20

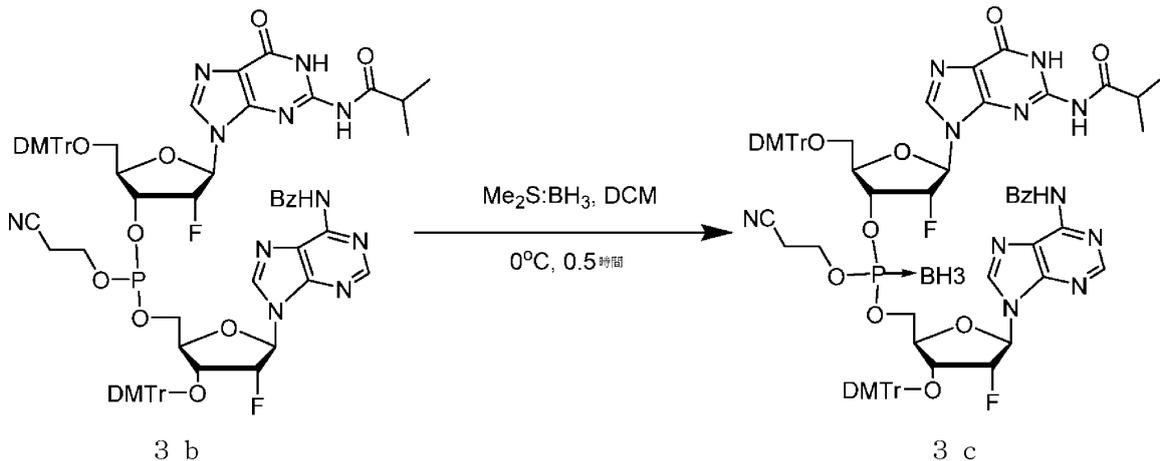
【0430】

化合物3a(6.70g、7.81mmol、1.00当量)及び化合物1b(5.28g、7.81mmol、1.00当量)のACN(50mL)溶液に25℃でTFA-Py(1.0M、15.6mL、2.00当量)を添加し、2時間撹拌した。混合物をDCM(100mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(100mL)及びブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して残渣(11.19g、粗製物)を淡黄色泡状物として得、さらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS(ES, m/z) 1430.4(M-1)⁻。

【0431】

工程2：(((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)((2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロ - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル)テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)(2 - シアノエトキシ) - 4 - ホスファニル)トリヒドロボレート(3c)の合成

【化195】



30

40

50

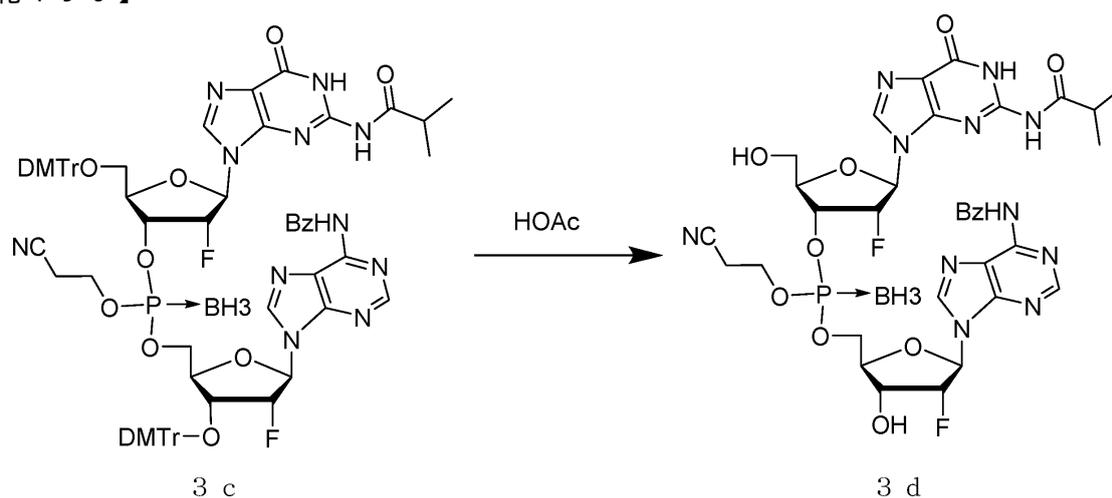
【0432】

化合物3b(11.19g、7.81mmol、1.00当量)のDCM(100mL)溶液に0 でBH₃-Me₂S(10M、2.58mL、3.30当量)を添加し、0 で0.5時間撹拌した。混合物をMeOH(10mL)でクエンチし、DCM(300mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(150mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、化合物3c(11.3g、粗製物)を黄色固体として得、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0433】

工程3：((((((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (2 - シアノエトキシ) (((2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) - ⁵ - ホスファニル) トリヒドロボレート(3d)の合成

【化196】



【0434】

化合物3c(11.3g、7.81mmol、1.00当量)の溶液に25 で80% AcOH/ACN(7.81mmol、80mL)を添加し、12時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(100mL×2)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM:MeOH=100:1~20:1)で精製して化合物3d(3.20g、収率38.4%)を淡黄色泡状物として得た。LCMS(ES, m/z) 842.3 (M+H)⁺; ³¹P NMR(162 MHz, DMSO-d₆) 138.61 (br s, 1P), 115.18 (br s, 1P)。

【0435】

工程4：(((2R, 3R, 3aR, 7aS, 9R, 10R, 10aR, 14aR) - 9 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5, 12 - ビス(2 - シアノエトキシ) - 3, 10 - ジフルオロ - 2 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル) オクタヒドロ2H, 7H - 5 ⁴ - ジフロ[3, 2 - d : 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - yl) トリヒドロボレート(3e)の合成

10

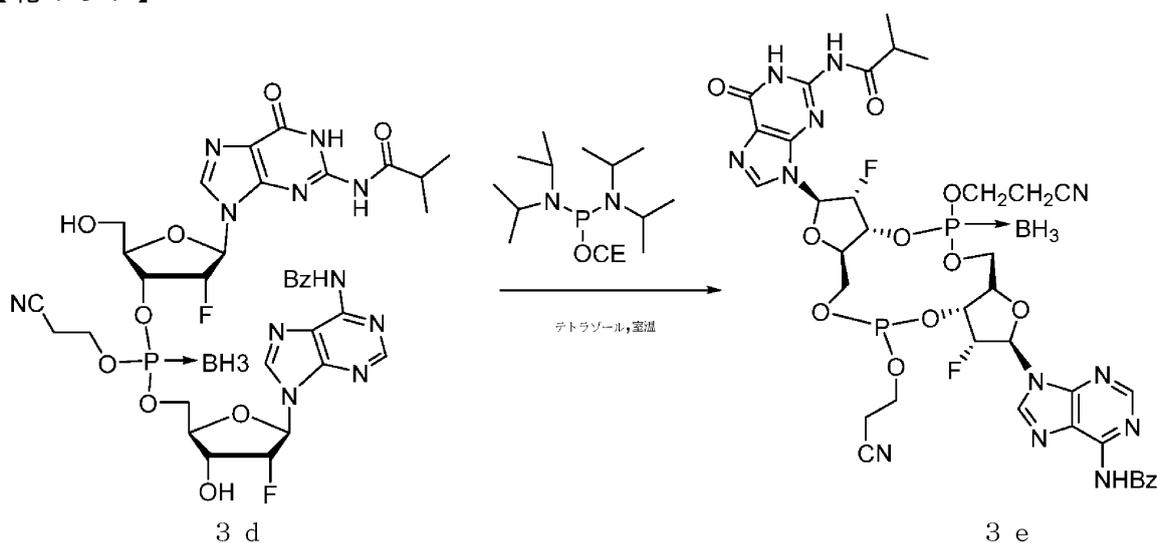
20

30

40

50

【化197】



10

【0436】

化合物 3 d (1 . 0 0 g 、 1 . 1 9 m m o l 、 1 . 0 0 当 量) の A C N (1 0 m L) 溶
液に、5 - エチルスルファニル - 2 H - テトラゾール (0 . 9 2 g 、 7 . 1 3 m m o l 、
6 . 0 0 当 量) 、 3 A モレキュラーシーブ (1 . 0 0 g 、 1 . 1 9 m m o l 、 1 . 0 0 当
量) 、 及 び 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニ
トリル (0 . 5 3 g 、 1 . 7 8 m m o l 、 1 . 5 0 当 量) を 添 加 し た 。 混 合 物 を 2 5 ° C で 2
時 間 攪 拌 し 、 次 の 工 程 で そ の ま ま 使 用 し た 。

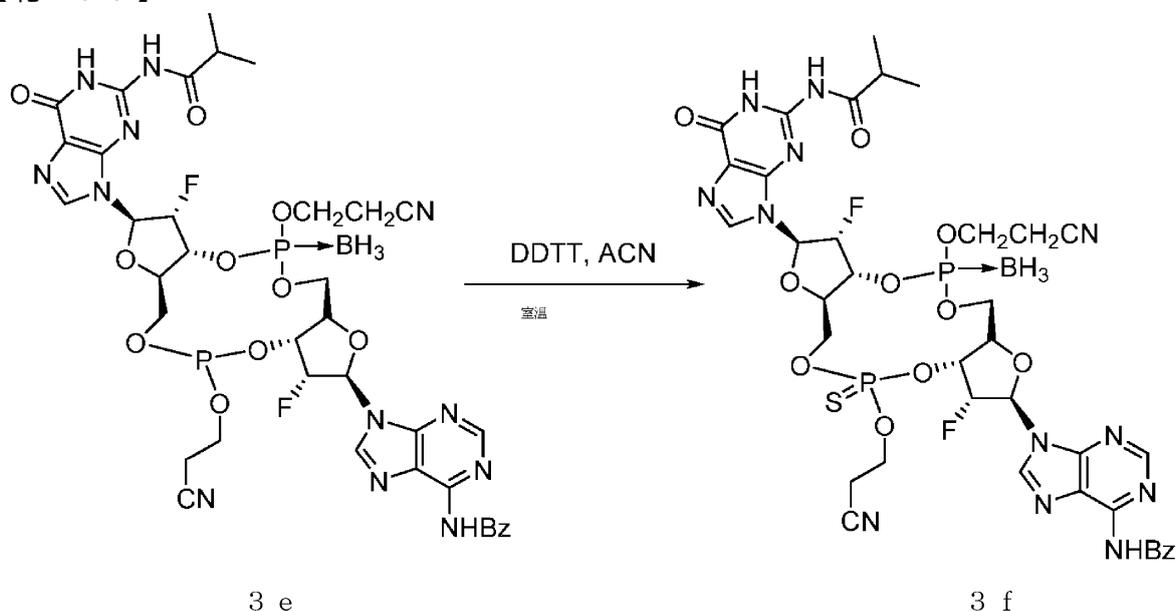
20

【0437】

工 程 5 : ((2 R , 3 R , 3 a R , 7 a S , 9 R , 1 0 R , 1 0 a R , 1 4 a R) - 9
- (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 , 1 2 - ビス (2 - シアノエトキ
シ) - 3 , 1 0 - ジフルオロ - 2 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒ
ドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - スルフィドオクタヒドロ - 2 H , 7 H - 5
4 - ジフロ [3 , 2 - d : 3 ' , 2 ' - j] [1 , 3 , 7 , 9] テトラオキサ [2 , 8] ジ
ホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレート (3 f) の 合 成

30

【化198】



40

【0438】

化合物 3 e (1 . 1 2 g 、 1 . 1 9 m m o l 、 1 . 0 0 当 量) の A C N (1 0 m L) 溶
液に、DDTT (0 . 3 7 g 、 1 . 7 9 m m o l 、 1 . 5 0 当 量) を 添 加 し た 。 混 合 物 を

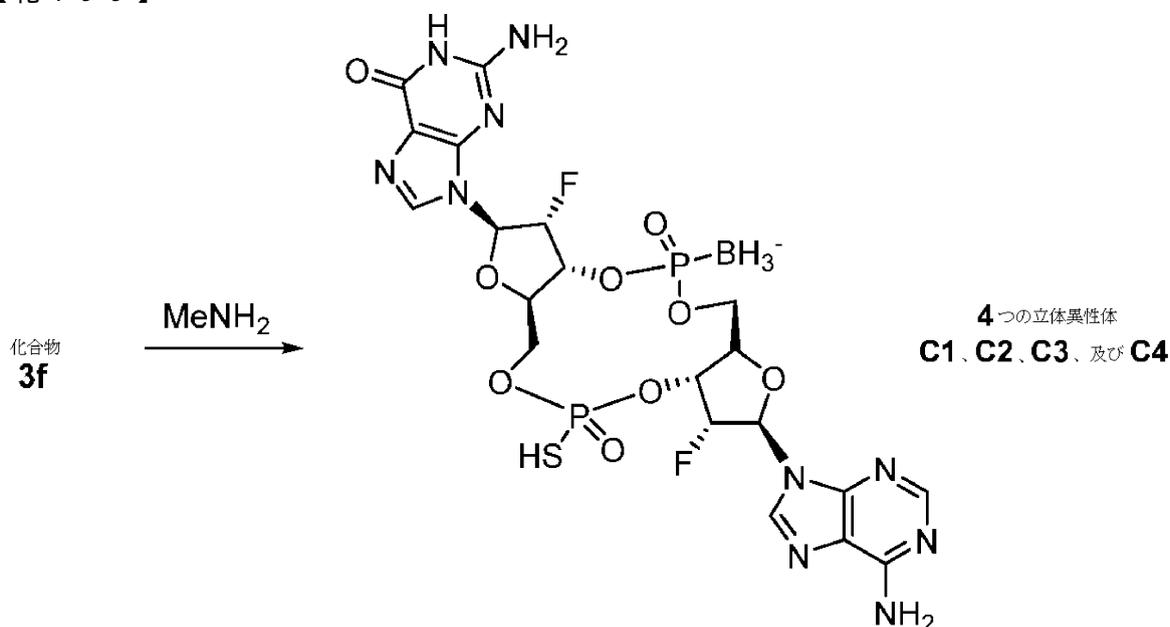
50

25 で0.5時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(50 mL×2)及びブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM:MeOH=100:1~20:1)で精製し、化合物3f(0.43 g、収率29.7%)を黄色固体として得た。LCMS(ES, m/z) 973.3 (M+H)⁺。

【0439】

工程6：化合物C1、C2、C3、及びC4の合成

【化199】



【0440】

化合物3f(0.35 g、359 μmol、1.00当量)及びMeNH₂(3.60 mmol、8 mL、EtOH中30%、10.0当量)の混合物を25 で3時間攪拌した。ACN(10 mL)を加え、混合物を真空濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Xamide 150*30mm 5 μm; 移動相: [TEAB(10 mM) - ACN]; B%: 3%~30%、10分)で精製し、化合物C1(5.0 mg)、C2(18.0 mg)、C3(9 mg)、及びC4(15 mg)を得た。

【0441】

C1: LCMS(ES, m/z) 691.2 (M-1)⁻; ¹H NMR(400 MHz, D₂O) 8.38(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.97(s, 1H), 6.36(d, J=16.0 Hz, 1H), 6.15(d, J=18.4 Hz, 1H), 5.82(d, J=3.6 Hz, 1H), 5.43-5.86(m, 1H), 4.84-5.23(m, 2H), 4.49(d, J=9.2 Hz, 1H), 4.16-4.39(m, 3H), 3.90-4.08(m, 2H), -0.24-0.65(m, 3H)。

【0442】

C2: LCMS(ES, m/z) 691.0 (M-1)⁻; ¹H NMR(400 MHz, D₂O) 8.06-8.21(m, 1H), 7.65-7.75(m, 1H), 7.58-7.65(m, 1H), 6.03-6.14(m, 1H), 5.88(d, J=18.4 Hz, 1H), 5.18-5.47(m, 2H), 4.65-4.94(m, 2H), 4.05-4.34(m, 4H), 3.70-3.91(m, 2H), 0.47-0.54(m, 3H)。

【0443】

C3: LCMS(ES, m/z) 691.1 (M-1)⁻; ¹H NMR(400 MHz, D₂O) 8.31(d, J=4.4 Hz, 1H), 8.23(s, 1

10

20

30

40

50

H), 8.17 (br s, 1H), 6.28 - 6.41 (m, 1H), 6.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.82 - 6.05 (m, 1H), 5.31 - 5.51 (m, 1H), 5.04 - 5.25 (m, 2H), 4.36 - 4.59 (m, 4H), 3.96 - 4.12 (m, 2H), 0.37 (br s, 3H).

【0444】

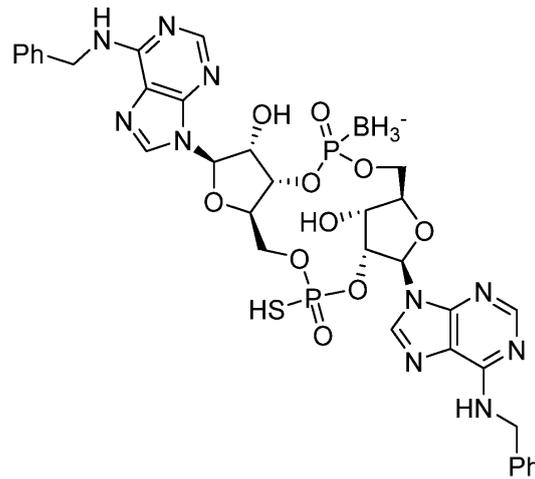
C4: LCMS (ES, m/z) 690.9 (M-1)⁻; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.86 - 5.44 (m, 4H), 4.03 - 4.31 (m, 4H), 3.57 - 3.81 (m, 2H), -0.49 - 0.52 (m, 3H).

10

【0445】

実施例4：以下に示す化合物の4つの立体異性体(化合物D1~D4)の合成

【化200】

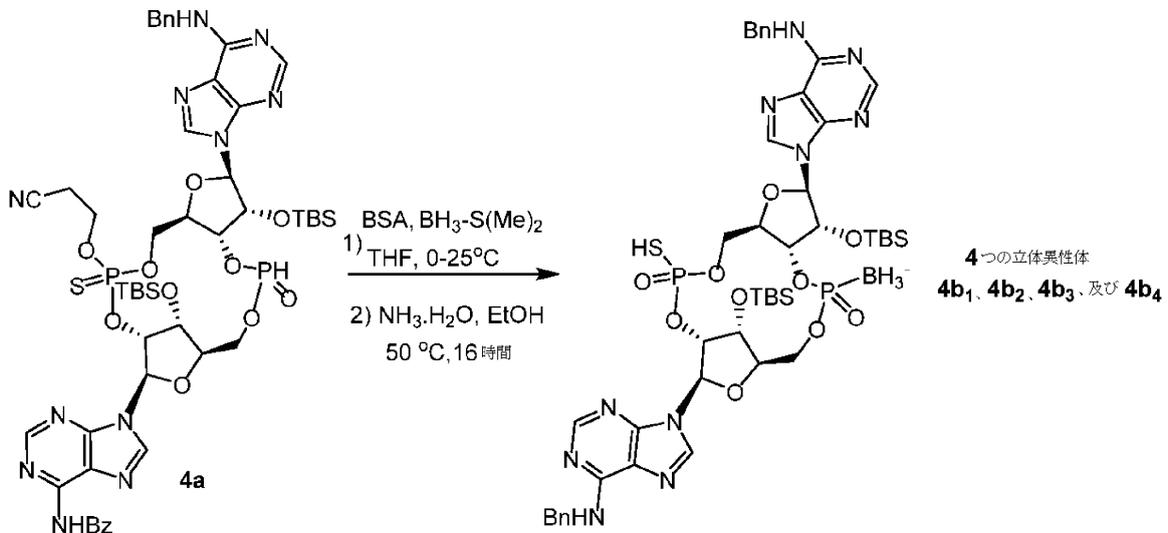


20

【0446】

工程1：4つの立体異性体、化合物4b₁、4b₂、4b₃、及び4b₄の合成

【化201】



30

40

【0447】

中間体4aは、WO2014189805A1に記載されているように合成した。BSA(797.2mg、3.9mmol、968.7μL、3当量)を4a(1.50g、1.3mmol、1当量)のTHF(10mL)溶液に15で添加し、0.5時間攪拌した。混合物を0に冷却し、BH₃-Me₂S(992mg、13.1mmol、10当量)を添加した。次に、混合物を25に加熱し、0.5時間攪拌した。LCMSは、

50

化合物 4 a が完全に消費されたことを示した。混合物を水 (2 0 m L) でクエンチし、D C M (1 0 m L 、 5 m L) で抽出し、有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を密封管内で 1 5 の EtOH (1 0 m L) に溶解した。 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9 . 1 g 、 6 4 . 9 m m o l 、 1 0 . 0 m L 、 純度 2 5 % 、 5 0 . 2 当量) を 1 5 で添加し、5 0 に加温した。混合物を 5 0 で 1 6 時間攪拌し、濃縮した。4 0 % ~ 6 0 % A C N の NH_4HCO_3 (1 0 m M) 水溶液で溶出する分取 H P L C (カラム : A g e l a D u r a s h e l l C 1 8 1 5 0 x 2 5 5 u) により残渣を精製して、化合物 4 b₁ (6 0 . 0 m g 、 4 9 . 3 μmol 、 収率 3 . 8 2 % 、 純度 8 9 . 0 %) 、 4 b₂ (4 0 . 0 m g 、 3 2 . 9 μmol 、 収率 2 . 5 5 % 、 純度 8 9 . 0 %) 、 4 b₃ (6 8 . 0 m g 、 5 5 . 9 μmol 、 収率 4 . 3 3 % 、 純度 8 9 . 0 %) 、 及び 4 b₄ (5 0 . 0 m g 、 4 1 . 1 μmol 、 収率 3 . 1 8 % 、 純度 8 9 . 0 %) を得た。

10

【 0 4 4 8 】

4 b₁ : L C M S (E S , m / z) 5 3 9 . 2 [(M - H) / 2]⁻ R T (L C M S) = 2 . 2 3 7 分

【 0 4 4 9 】

4 b₂ : L C M S (E S , m / z) 5 3 9 . 2 [(M - H) / 2]⁻ R T (L C M S) = 2 . 4 2 0 分

【 0 4 5 0 】

4 b₃ : L C M S (E S , m / z) 5 3 9 . 2 [(M - H) / 2]⁻ R T (L C M S) = 2 . 5 3 7 分

20

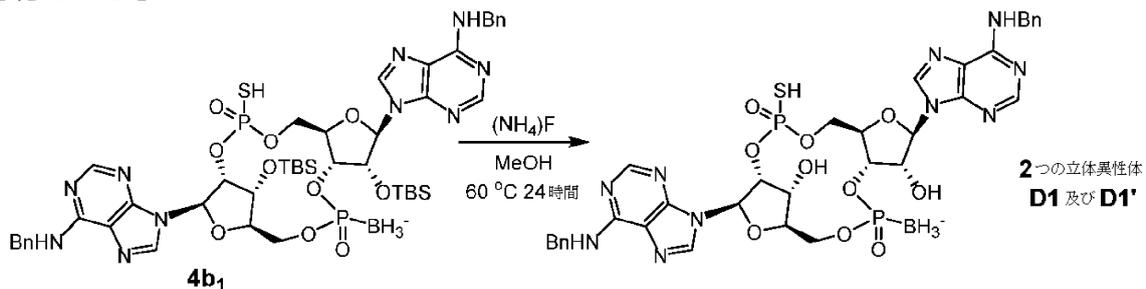
【 0 4 5 1 】

4 b₄ : L C M S (E S , m / z) 5 3 9 . 2 [(M - H) / 2]⁻ R T (L C M S) = 2 . 8 9 6 分

【 0 4 5 2 】

工程 2 a : D 1 及び D 1 ' の合成

【 化 2 0 2 】



30

【 0 4 5 3 】

NH_4F (4 1 . 1 m g 、 1 . 1 1 m m o l 、 2 0 . 0 当量) を化合物 4 b₁ (6 0 . 0 m g 、 5 5 . 5 0 μmol 、 1 当量) の MeOH (1 . 5 m L) 溶液に 1 5 で添加した。混合物を 6 0 に加温し、2 0 時間攪拌した。L C - M S は、化合物 4 b₁ が完全に消費されたことを示した。揮発性成分を真空下で除去した。2 0 % ~ 5 0 % A C N の NH_4HCO_3 (1 0 m M) 水溶液で溶出する分取 H P L C (カラム : A g e l a D u r a s h e l l C 1 8 1 5 0 x 2 5 5 u) により残渣を精製して、化合物 D 1 (5 . 0 m g) 及び化合物 D 1 ' (7 . 5 m g) を得た。

40

【 0 4 5 4 】

D 1 : L C M S (E S , m / z) 8 5 1 . 1 (M - H)⁻。¹H N M R (4 0 0 M H z , MeOD) 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 2 3 - 8 . 3 6 (m , 3 H) , 7 . 2 1 - 7 . 4 4 (m , 1 0 H) , 6 . 3 3 - 6 . 4 1 (m , 1 H) , 6 . 0 9 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 5 . 2 7 - 5 . 5 4 (m , 2 H) , 5 . 0 2 (t , J = 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 6 - 4 . 8 3 (m , 3 H) , 4 . 5 6 - 4 . 6 9 (m , 3 H) , 4 . 2 9 - 4 . 4 6 (m , 4 H) , 4 . 1 9 (b r s ,

50

1 H), 3.71 - 4.07 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, MeOD) 114.97 - 123.38 (m, 1P), 61.41 (br s, 1P).

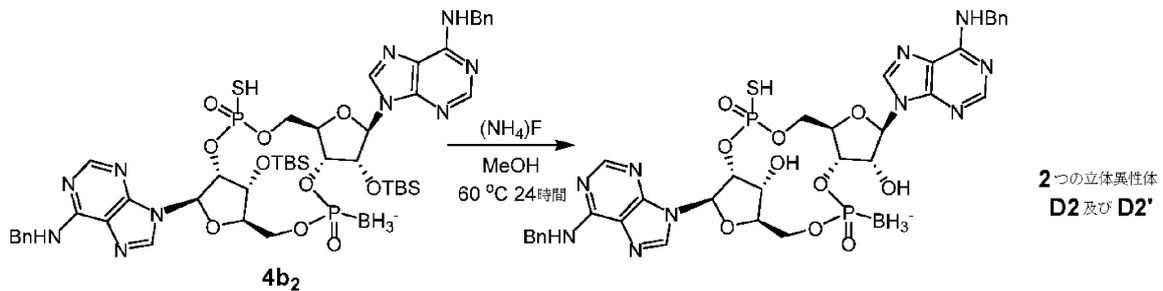
【0455】

D1': LCMS (ES, m/z) 851.1 (M-H)⁻. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.95 - 7.20 (m, 10H), 6.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.82 - 5.94 (m, 1H), 5.17 (td, J = 5.6, 10.7 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 3.8, 6.7, 10.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 4.57 - 4.57 (m, 1H), 4.42 - 4.60 (m, 5H), 4.26 - 4.39 (m, 2H), 3.87 - 3.99 (m, 2H), 3.69 - 3.79 (m, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 3.31 - 3.42 (m, 1H). ^{31}P NMR (162 MHz, MeOD) 96.80 - 101.85 (m, 1P), 58.02 (br s, 1P).

【0456】

工程2b: D2及びD2'の合成

【化203】



【0457】

NH_4F (27.4 mg、740 μmol 、20.0当量)を化合物4b₂ (40.0 mg、37.0 μmol 、1当量)のMeOH (1.5 mL)溶液に15 で添加した。混合物を60 に加温し、20時間攪拌した。LCMSは、化合物4b₂が完全に消費されたことを示した。揮発性成分を真空下で除去した。20%~50%ACNの NH_4HCO_3 (10 mM)水溶液で溶出する分取HPLC (カラム: Agela Durashe 11 C18 150 x 25 5 μ)により残渣を精製して、化合物D2 (6.2 mg)及び化合物D2' (3.9 mg)を得た。

【0458】

D2: LCMS (ES, m/z) 851.1 (M-H)⁻. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.76 (s, 1H), 8.23 - 8.30 (m, 3H), 7.22 - 7.42 (m, 10H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.44 (m, 1H), 5.21 - 5.29 (m, 1H), 4.96 (br t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.83 (m, 3H), 4.32 - 4.58 (m, 5H), 4.05 - 4.26 (m, 3H), 3.74 - 3.98 (m, 3H). ^{31}P (162 MHz, MeOD) 96.66 (s, 1P), 53.79 (br s, 1P)

【0459】

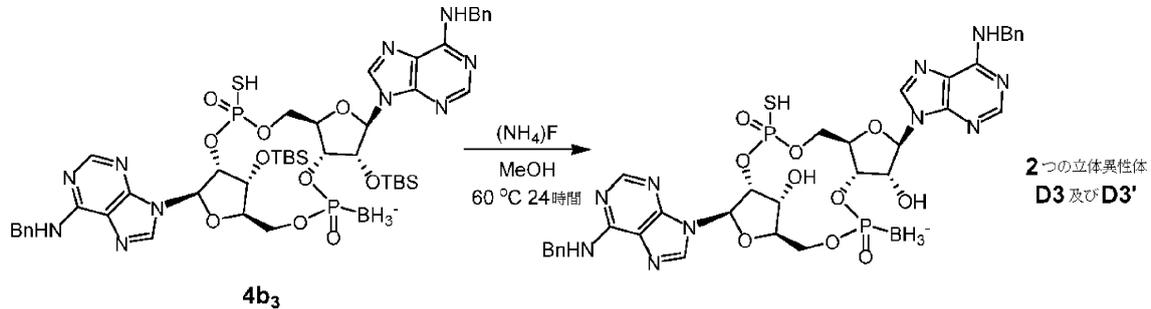
D2': LCMS (ES, m/z) 851.0 (M-H)⁻. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.30 - 8.39 (m, 1H), 8.21 - 8.30 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.18 - 7.44 (m, 10H), 6.36 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.41 - 5.52 (m, 1H), 5.17 - 5.28 (m, 1H), 4.96 - 5.08 (m, 1H), 4.79 - 4.85 (m, 5H), 4.72 (br s, 2H), 4.61 (dd, J = 2.2, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (b

r d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (br d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 - 3.97 (m, 3H), 3.72 (br dd, $J = 2.9$, 12.7 Hz, 1H) ^{31}P NMR (162 MHz, MeOD) 122.74 (s, 1P), 58.37 (br s, 1P)。

【0460】

工程2c: D3及びD3'の合成

【化204】



10

【0461】

NH_4F (34.2 mg、925 μmol 、20.0当量)を化合物4b₃ (50.0 mg、46.2 μmol 、1当量)のMeOH (1.5 mL)溶液に15 で添加した。混合物を60 に加温し、20時間攪拌した。LCMSは、化合物4b₃が完全に消費されたことを示した。揮発性成分を真空下で除去した。18%~38% ACNの NH_4HCO_3 (10 mM)水溶液で溶出する分取HPLC (カラム: Agela Durashe 11 C18 150 x 25 5 u)により残渣を精製して、化合物D3 (7.0 mg)及び化合物D3' (11 mg)を得た。

20

【0462】

D3: LCMS (ES, m/z) 851.1 (M-H)⁻。 ^{31}P NMR (162 MHz, MeOD) 105.88 (br d, $J = 180.0 \text{ Hz}$, 1P), 62.00 (br s, 1P)。

【0463】

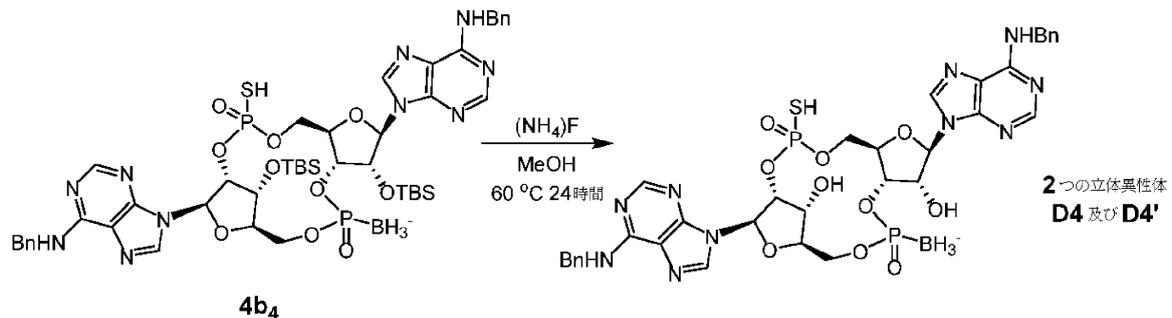
D3': LCMS (ES, m/z) 851.1 (M-H)⁻。 8.23 - 8.38 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.23 - 7.44 (m, 10H), 6.11 - 6.21 (m, 2H), 5.27 - 5.42 (m, 2H), 5.18 (br s, 1H), 4.66 - 4.79 (m, 3H), 4.55 - 4.60 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 4.12 - 4.23 (m, 2H), 3.71 - 3.89 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, MeOD) 116.56 (s, 1P), 57.42 (br s, 1P)。

30

【0464】

工程2d: D4及びD4'の合成

【化205】



40

【0465】

NH_4F (20.5 mg、555.0 μmol 、20.0当量)を化合物4b₄ (30

50

. 0 mg、27.7 μmol 、1当量)のMeOH(1.5 mL)溶液に15 で添加した。混合物を60 に加温し、20時間攪拌した。LCMSは、化合物4b₄が完全に消費されたことを示した。揮発性成分を真空下で除去した。20%~50%ACNのNH₄HCO₃(10 mM)水溶液で溶出する分取HPLC(カラム:Agela Duras hell C18 150x25 5u)により残渣を精製して、化合物D4(3.8 mg)及び化合物D4'(5.0 mg)を得た。

【0466】

D4:LCMS(ES, m/z) 851.0 (M-H)⁻。³¹P NMR(162 MHz, MeOD) 99.29 (s, 1P), 52.54 - 59.84 (m, 1P)。

10

【0467】

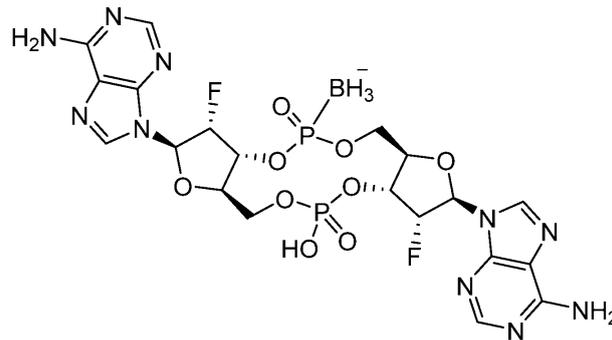
D4':LCMS(ES, m/z) 851.0 (M-H)⁻。¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.33 - 8.37 (m, 1H), 8.22 - 8.29 (m, 2H), 8.05 - 8.13 (m, 1H), 7.18 - 7.45 (m, 10H), 6.10 - 6.21 (m, 2H), 5.39 - 5.49 (m, 1H), 5.23 - 5.32 (m, 1H), 5.08 - 5.28 (m, 1H), 4.79 - 4.85 (m, 5H), 4.72 (br s, 2H), 4.60 (dd, J = 2.3, 4.9 Hz, 1H), 4.25 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.20 (m, 1H), 3.66 - 3.97 (m, 4H)。³¹P NMR(162 MHz, MeOD) 117.95 (s, 1P), 58.24 (br s, 1P)。

20

【0468】

実施例5:(2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aR)-2, 9-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-12-ヒドロキシ-5, 12-ジオキソオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン-5-イル)トリヒドロボレートの2つの立体異性体(化合物E1及びE2)の合成

【化206】



30

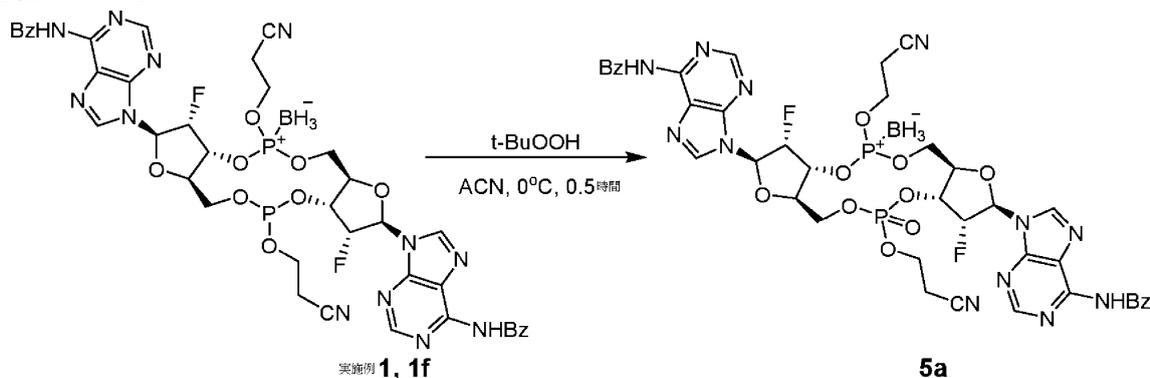
【0469】

工程1:(2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aR)-2, 9-ビス(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-5, 12-ビス(2-シアノエトキシ)-3, 10-ジフルオロ-12-オキソオクタヒドロ-2H, 7H-5, 14-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン-5-イル)トリヒドロボレート(5a)の合成

40

50

【化207】



10

【0470】

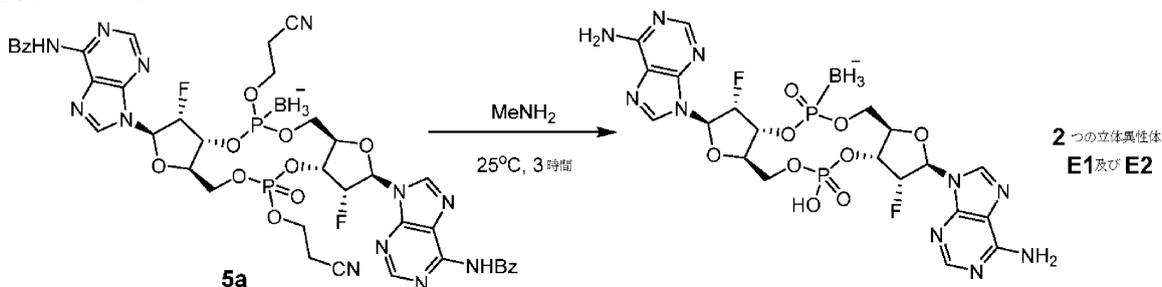
化合物 1 f (1 . 1 2 g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の A C N (7 . 0 0 m L) 溶液に t - B u O O H (5 . 5 0 M 、 2 5 4 μ L 、 1 . 2 0 当量) を添加した。混合物を 1 5 で 0 . 5 時間攪拌した後、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 0 m L \times 2) でクエンチした。酢酸エチル (1 5 m L) で希釈し、有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 D C M / M e O H = 2 0 0 / 1 ~ 3 0 / 1) で精製し、化合物 5 a (0 . 2 1 g 、 2 1 5 μ m o l 、 収率 1 8 . 4 %) を白色固体として得た。

20

【0471】

工程 2 : 化合物 E 1 及び E 2 の合成

【化208】



30

【0472】

1 0 m L 丸底フラスコ中で、化合物 5 a (0 . 2 1 g 、 2 1 5 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) を M e N H ₂ の E t O H (2 m L 、 3 0 重量 %) (2 m L) 溶液に溶解し、2 5 で 3 時間攪拌した。A C N (5 m L \times 2) を加え、濃縮して E t O H を除去した。2 5 の A C N で再結晶した後、残渣を分取 H P L C カラム (X t i m a t e C 1 8 1 5 0 \times 2 5 m m \times 5 μ m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - A C N] ; B % : 1 % ~ 2 0 % 、 1 0 . 5 分) で精製し、E 1 (0 . 0 2 3 g 、 3 4 . 8 μ m o l 、 純度 9 5 . 0 %) 及び E 2 (0 . 0 2 7 g 、 4 0 . 9 μ m o l 、 純度 9 6 . 0 %) を白色固体として得た。

【0473】

化合物 E 1 : L C M S (E S , m / z) 6 5 9 . 1 (M - 1) ⁻。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 8 . 1 9 (s , 2 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 6 7 (s , 1 H) , 6 . 3 0 - 6 . 4 6 (m , 2 H) , 5 . 2 4 - 5 . 5 5 (m , 2 H) , 4 . 3 6 - 4 . 5 0 (m , 6 H) , 4 . 0 6 (d , J = 1 0 . 0 H z , 2 H) , 0 . 0 1 - 0 . 1 2 (m , 3 H)。

【0474】

化合物 E 2 : L C M S (E S , m / z) 6 5 9 . 1 (M - 1) ⁻。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) 8 . 1 7 (d , J = 1 6 . 8 H z , 2 H) , 7 . 9 5 (d , J = 8 . 4 0 H z , 2 H) , 6 . 2 9 (d d , J = 4 . 4 0 , 4 . 0 0 H z , 2 H) , 5 . 4 3 - 5 . 5 6 (m , 2 H) , 4 . 4 4 - 4 . 5 4 (m , 4 H) ,

40

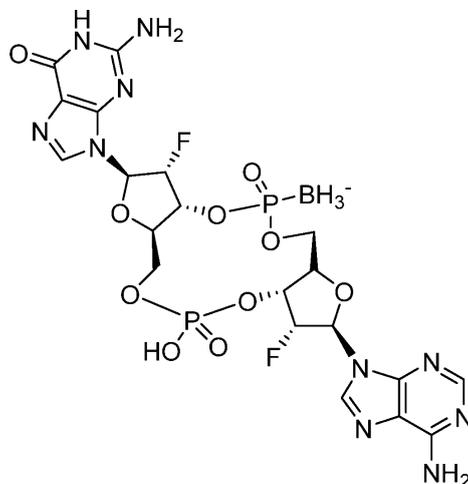
50

4.046 - 4.07 (m, 2H), 0.28 - 0.38 (m, 3H)。

【0475】

実施例6：((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aS, 9R, 10R, 10aR, 14aR) - 2 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 10 - ジフルオロ - 12 - ヒドロキシ - 5, 12 - ジオキシドオクタヒドロ - 2H, 7H - ジフロ[3, 2 - d : 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - イル)トリヒドロボレーートの2つの立体異性体(化合物F1及びF2)の合成

【化209】



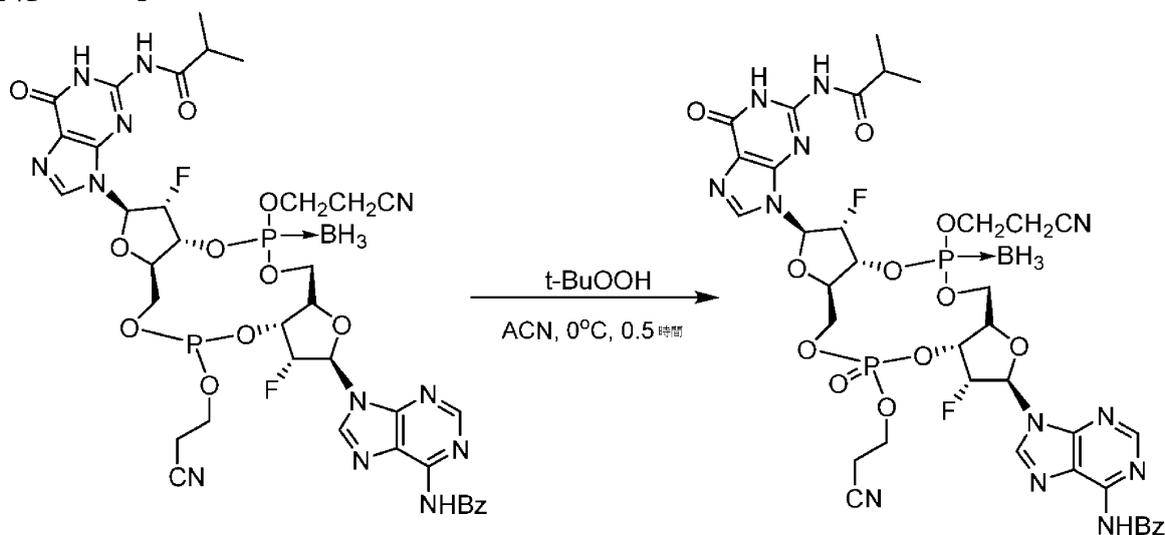
10

20

【0476】

工程1：((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aR) - 2, 9 - ビス(6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5, 12 - ビス(2 - シアノエトキシ) - 3, 10 - ジフルオロ - 12 - オキシドオクタヒドロ - 2H, 7H - 514 - ジフロ[3, 2 - d : 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - イル)トリヒドロボレーート(6a)の合成

【化210】



30

40

実施例3、3e

6a

【0477】

化合物3e(1.12g、1.19mmol、1.00当量)のACN(10mL)溶液にt-BuOOH(5.5M、0.324mL、1.50当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌し、酢酸エチル(15mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(10mL×2)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過

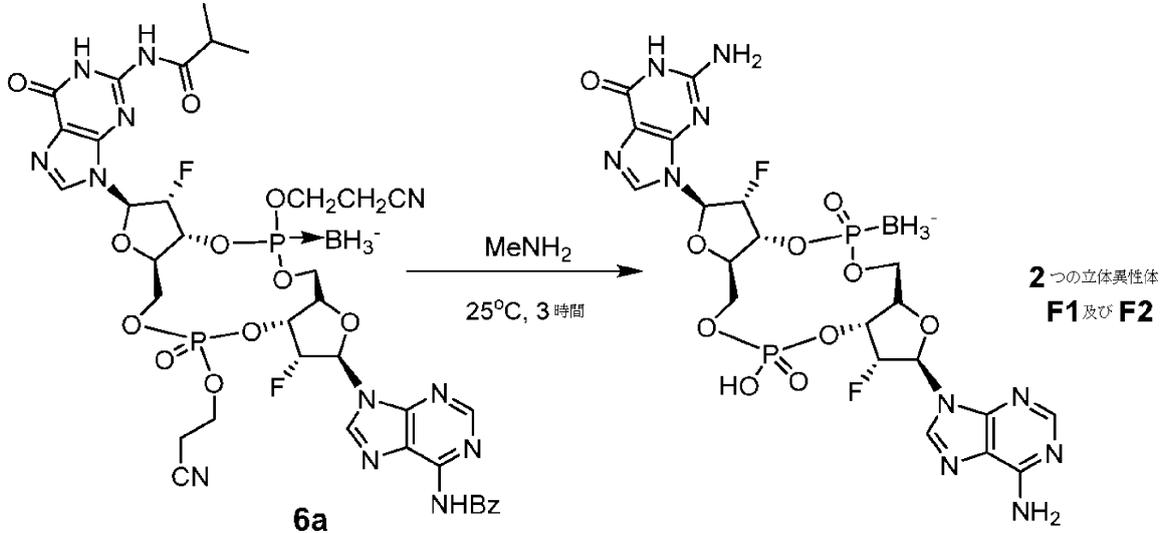
50

し、濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Xtimate C18 10 μ 250 m \times 50 mm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 25% ~ 50%, 25分)で精製し、化合物6a(0.25 g、収率21.9%)を白色固体として得た。LCMS(ES, m/z) 957.3 (M+H)⁺。

【0478】

工程2: 化合物F1及びF2の合成

【化211】



【0479】

化合物6a(0.25 g、261 μ mol、1.00当量)及びMeNH₂(270.57 mg、2.61 mmol、4 mL、EtOH中30%、10.0当量)の溶液を25で3時間攪拌した。ACN(10 mL)を加え、混合物を真空濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150 \times 25 5 μ ; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 1% ~ 5%、12分)で精製して、化合物F1(13.0 mg)及びF2(15 mg)を白色泡状物として得た。

【0480】

F1: LCMS(ES, m/z) 675.1 (M-1)⁻; ¹H NMR(400 MHz, MeOD) 7.99 - 8.18 (m, 1H), 7.49 - 7.70 (m, 2H), 5.73 - 6.18 (m, 2H), 5.10 - 5.46 (m, 2H), 4.54 - 4.82 (m, 1H), 4.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 - 4.16 (m, 3H), 3.70 - 3.89 (m, 2H), 0.09 (br s, 3H)。

【0481】

F2: LCMS(ES, m/z) 675.1 (M-1)⁻; ¹H NMR(400 MHz, MeOD) 8.25 (s, 1H), 8.05 (br s, 2H), 6.04 - 6.30 (m, 2H), 5.11 - 5.55 (m, 4H), 4.36 - 4.58 (m, 4H), 3.96 - 4.17 (m, 2H), 0.32 (br s, 3H)。

【0482】

実施例7: ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aS) - 9 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 10 - ジフルオロ - 12 - ヒドロキシ - 5, 12 - ジオキシドオクタヒドロ - 2H, 7H - ジフロ[3, 2 - d: 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデセン - 5 - イル)トリヒドロボレートの2つの立体異性体(化合物G1及びG2)の合成

10

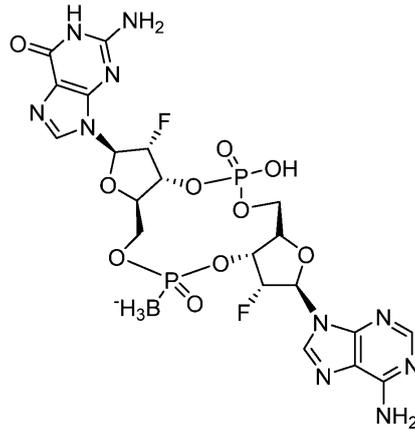
20

30

40

50

【化 2 1 2】



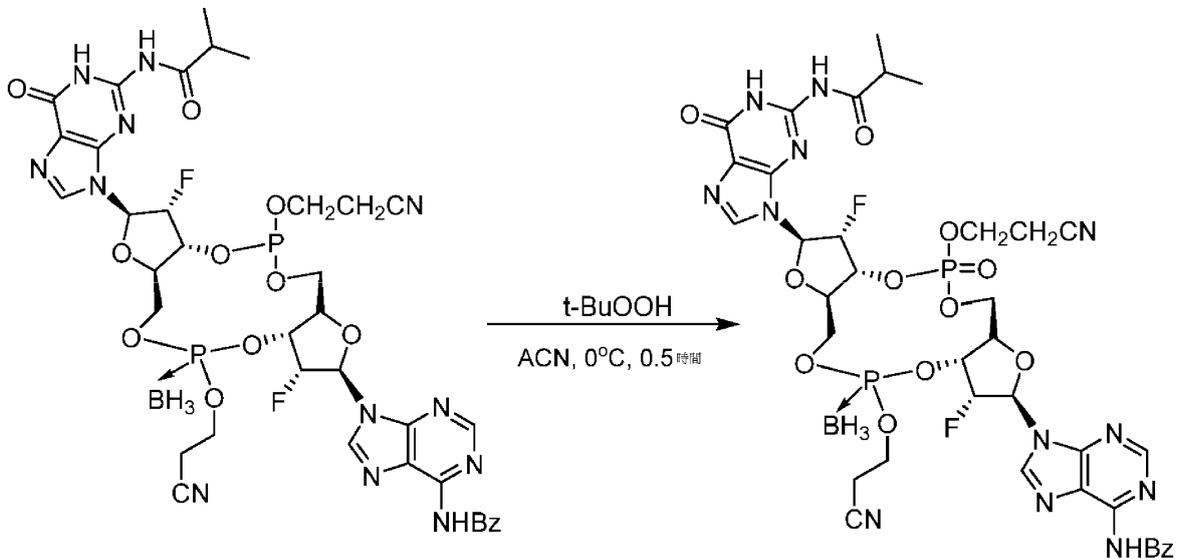
10

【0483】

工程 1：((2 R , 3 R , 3 a R , 7 a R , 9 R , 1 0 R , 1 0 a R , 1 4 a S) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 , 1 2 - ビス (2 - シアノエトキシ) - 3 , 1 0 - ジフルオロ - 9 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 2 - オキシドオクタヒドロ - 2 H , 7 H - 5 1 4 - ジフロ [3 , 2 - d : 3 ' , 2 ' - j] [1 , 3 , 7 , 9] テトラオキサ [2 , 8] ジホスファシクロドデセン - 5 - イル) トリヒドロボレート (7 a) の合成

20

【化 2 1 3】



30

実施例 2、2 e

7 a

【0484】

化合物 2 e (1 . 1 2 g , 1 . 1 9 m m o l , 1 . 0 0 当量) の A C N (1 0 m L) 溶液に t - B u O O H (5 . 5 M , 0 . 3 2 4 m L , 1 . 5 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌し、酢酸エチル (1 5 m L) で希釈し、有機層を飽和 N a H C O 3 溶液 (1 0 m L x 2) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 * 2 5 5 u ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H 4 H C O 3) - A C N] ; B % : 3 0 % ~ 4 5 % , 1 2 分) で精製して、化合物 7 a (0 . 3 g) を淡黄色固体として得た。L C M S (E S , m / z) 9 5 7 . 3 (M + H) + .

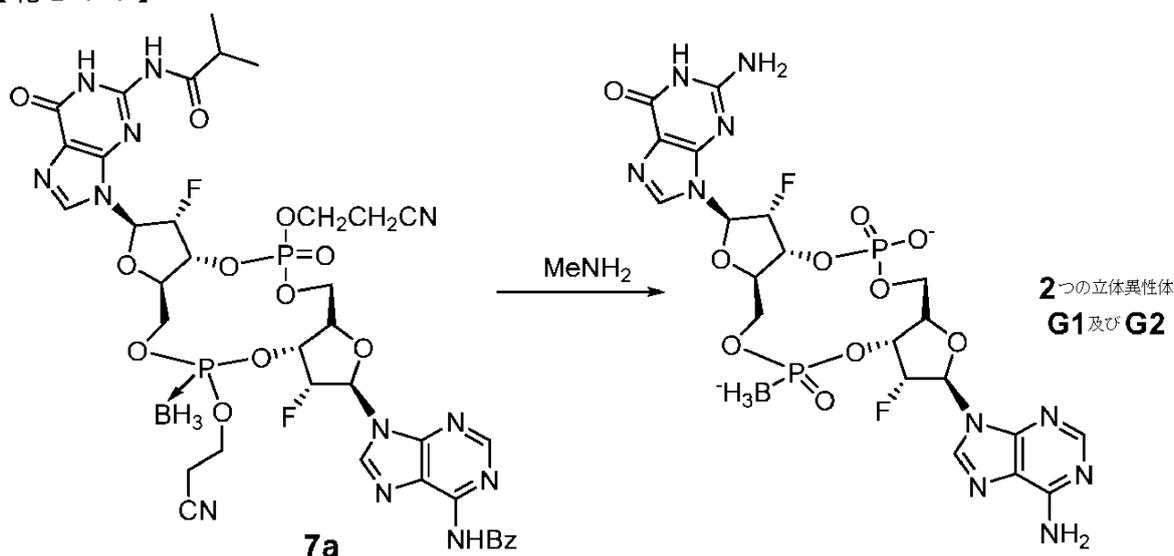
40

【0485】

工程 2：化合物 G 1 及び G 2 の合成

50

【化 2 1 4】



10

【0 4 8 6】

化合物 7a (0.30 g、313 μmol 、1.00 当量) 及び MeNH_2 (8 mL、EtOH 中 30%) の溶液を 25 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間 攪拌 した。ACN (16 mL) を加え、混合物を真空濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 5 μ ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 1% ~ 20%、12 分) で精製して、化合物 G1 (13.0 mg) 及び G2 (39.6 mg) を白色泡状物として得た。

20

【0 4 8 7】

G1: LCMS (ES, m/z) 675.0 (M-1)⁻; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 6.14 - 6.33 (m, 2H), 5.62 - 5.85 (m, 1H), 5.33 - 5.54 (m, 1H), 4.90 - 5.22 (m, 2H), 4.27 - 4.63 (m, 4H), 4.02 - 4.16 (m, 2H), -0.20 - 0.78 (m, 3H)。

30

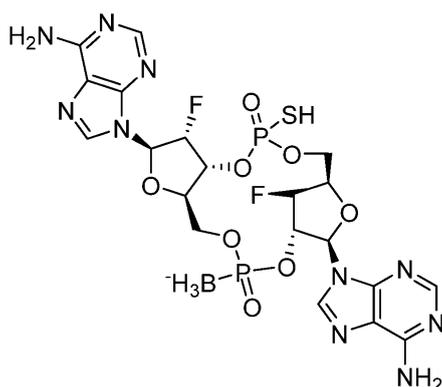
【0 4 8 8】

G2: LCMS (ES, m/z) 675.1 (M-1)⁻; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) 7.88 - 8.41 (m, 3H), 5.90 - 6.36 (m, 2H), 4.98 - 5.77 (m, 4H), 4.26 - 4.60 (m, 4H), 3.85 - 4.16 (m, 2H), 0.39 (br s, 3H)。

【0 4 8 9】

実施例 8: 以下に示す化合物の 4 つの立体異性体 (化合物 H1、H2、H3、及び H4) の合成

【化 2 1 5】



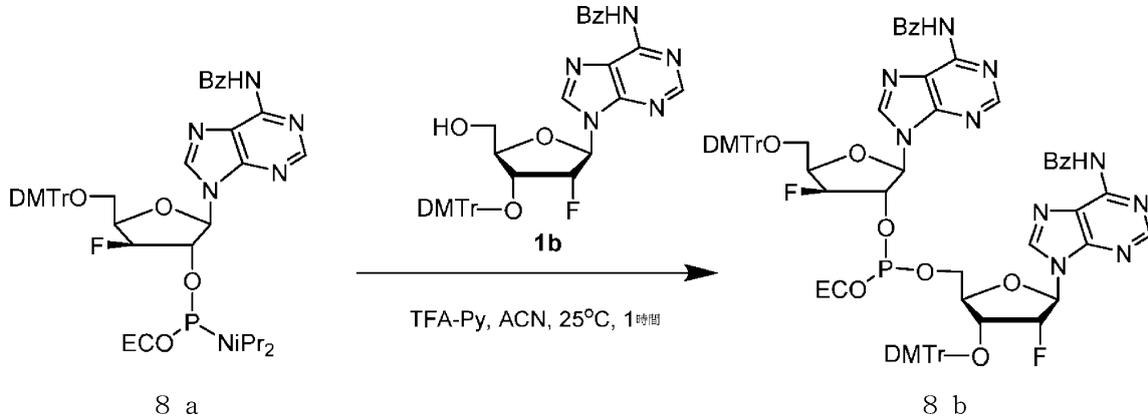
40

50

【0490】

工程1：(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル((2R, 3S, 4S, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)(2 - シアノエチル)ホスファイト(8a)の合成

【化216】



10

20

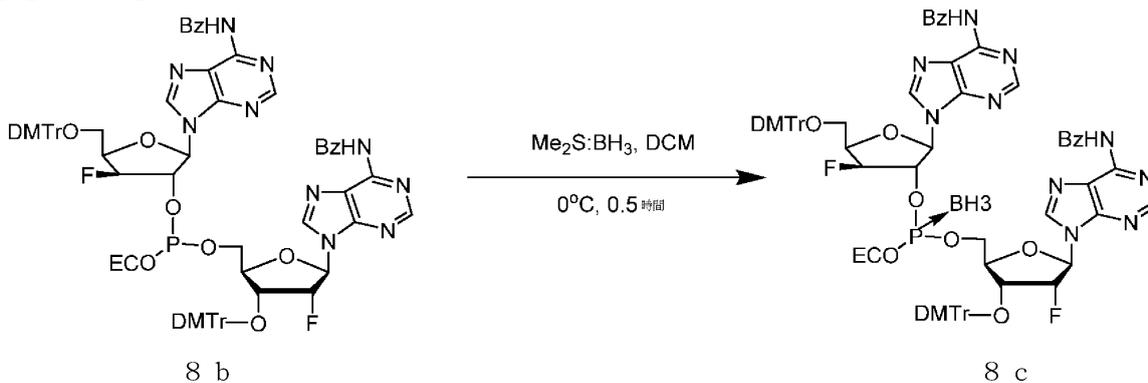
【0491】

化合物8a(6.00g、6.85mmol、1.00当量)及び化合物1b(4.63g、6.85mmol、1.00当量)のACN(40.0mL)溶液に、モレキュラーシーブ3A(5.00g、6.85mmol、1.00当量)及びPyrimine-TFA(1.00M、10.2mL、1.50当量)を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物をDCM(60mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液(100mL)及びブライン(80.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して、化合物8b(10g、粗製物)を淡黄色固体として得た。

【0492】

工程2：(((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)((2R, 3S, 4S, 5R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)(2 - シアノエトキシ) - 14 - ホスファニル)トリヒドロボレート(8c)の合成

【化217】



30

40

【0493】

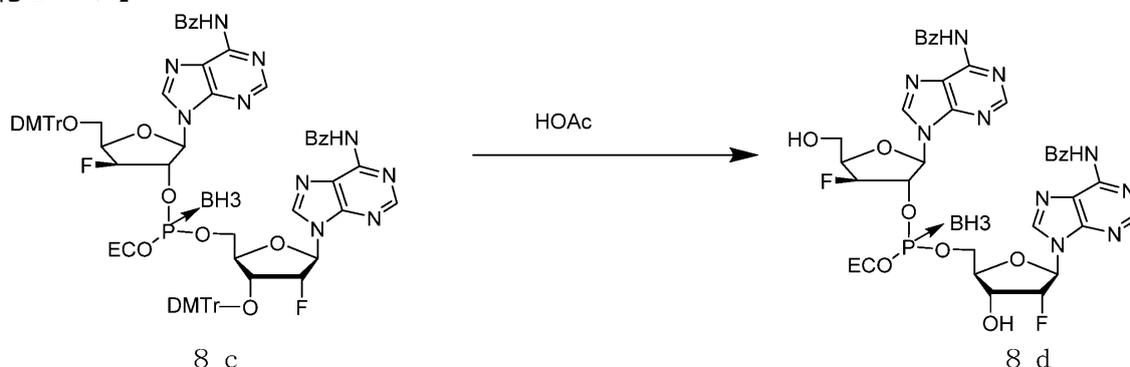
化合物15(10.0g、6.89mmol、1.00当量)のDCM(100mL)溶液にBH₃-Me₂S(1.00M、22.7mL、3.30当量)を添加した。混合

50

物を0 で0.5時間攪拌し、DCM(100mL)で希釈し、有機層をNaHCO₃水溶液(100mL×2)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して化合物8c(10g、粗製物)を得て、次の工程で使用した。

【0494】

工程3：(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)((2R,3S,4S,5R)-2-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ(2-シアノエトキシ)-14-ホスファニル)トリヒドロボレート(8d)の合成【化218】



10

20

【0495】

化合物8c(10.0g、6.82mmol、1.00当量)のACN(20mL)溶液にAcOH(1.00M、61.4mL、純度80.0%、9.00当量)を添加した。混合物を25 で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、有機層をNaHCO₃水溶液(150mL×2)及びブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮して残渣を得、25 で再結晶(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)した後、濾過した固体をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/MeOH=200/1~10/1)で精製し、化合物8d(3.20g、3.72mmol、収率54.4%)を淡黄色泡状物として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) 0.30(br, 3H), 2.842-2.909(m, 2H), 3.35(s, 1H), 3.755-3.781(m, 2H), 4.110-4.185(m, 4H), 4.429-4.448(m, 3H), 5.197(s, 1H), 5.5-5.663(m, 2H), 5.963-6.009(m, 1H), 6.348-6.414(m, 2H), 7.532-7.569(m, 4H), 7.629-7.647(m, 2H), 8.047-8.064(m, 4H), 8.559-8.581(m, 2H), 8.746-8.784(m, 2H), 11.241-11.262(d, J=8.4Hz, 2H)。

30

【0496】

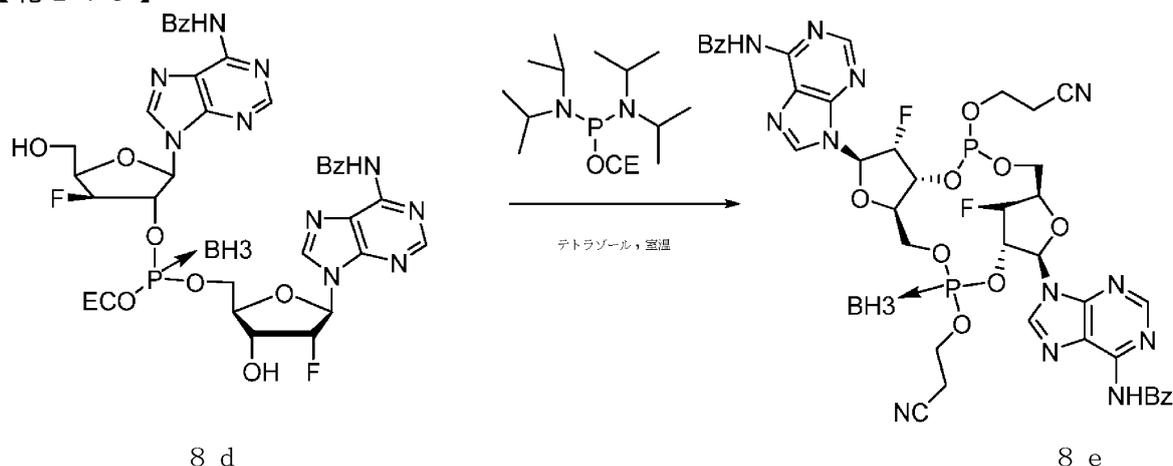
工程4：化合物8eの合成

化合物8d(0.5g、581μmol、1.0当量)をACN(5mL×2)と共沸させて、MeOHを除去する。化合物8d(0.5g、581μmol、1.0当量)及び2H-テトラゾール(0.45M、7.76mL、6当量)のACN(7mL)溶液に、モレキュラーシーブ3(0.5g、581μmol、1当量)を添加し、続いて3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(263mg、872μmol、277ul、1.5当量)を添加した。混合物を25 で1時間攪拌する。EtOAc(15mL)で希釈し、有機層を飽和NaHCO₃溶液(20mL×2)及びブライン(20mL×2)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、化合物8eを得る。

40

50

【化 2 1 9】



10

【0 4 9 7】

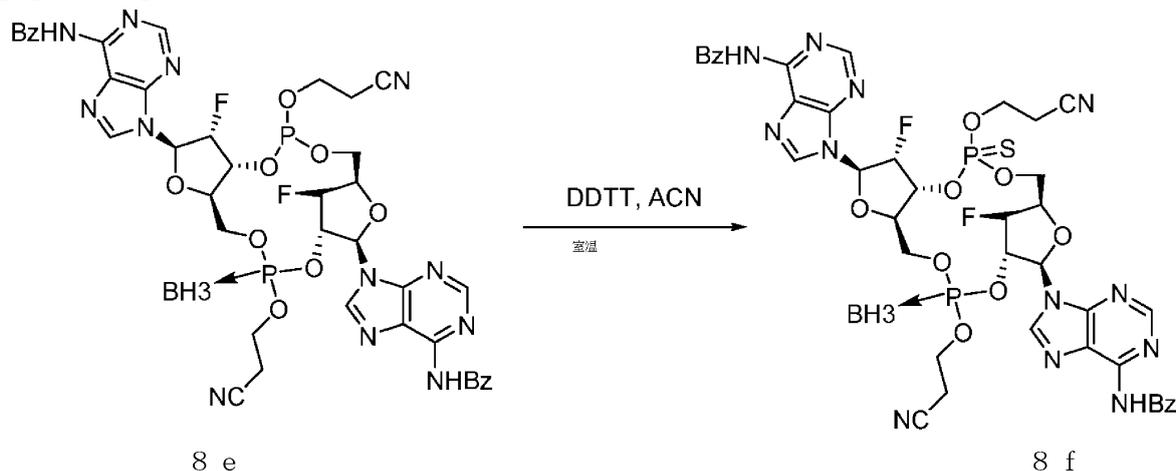
化合物 8 d (1 . 2 0 g 、 1 . 3 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の DMF (2 . 0 0 m L) 溶液に、モレキュラーシーブ 3 A (1 . 2 0 g 、 1 . 3 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 5 - エチルスルファニル - 2 H - テトラゾール (1 . 0 9 g 、 8 . 3 7 m m o l 、 6 . 0 0 当量) 、 及び 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパノニトリル (6 7 2 m g 、 2 . 2 3 m m o l 、 7 0 8 μ L 、 1 . 6 0 当量) を添加した。

20

【0 4 9 8】

工程 5 : 化合物 8 f の合成

【化 2 2 0】



30

【0 4 9 9】

DDTT (3 5 7 m g 、 1 . 7 4 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を上記溶液に 2 5 で加え、0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過した固体を酢酸エチル (1 0 . 0 m L 、 5 . 0 0 m L) で洗浄し、合一した有機層を飽和 Na H C O ₃ 溶液 (2 0 . 0 m L \times 2) 及びブライン (1 0 . 0 m L) で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製し、化合物 8 f (0 . 1 5 g 、 1 5 1 μ m o l 、 収率 1 3 . 0 %) を淡黄色固体として得た。LCMS (ES , m / z) 9 8 9 . 1 (M - 1) 。

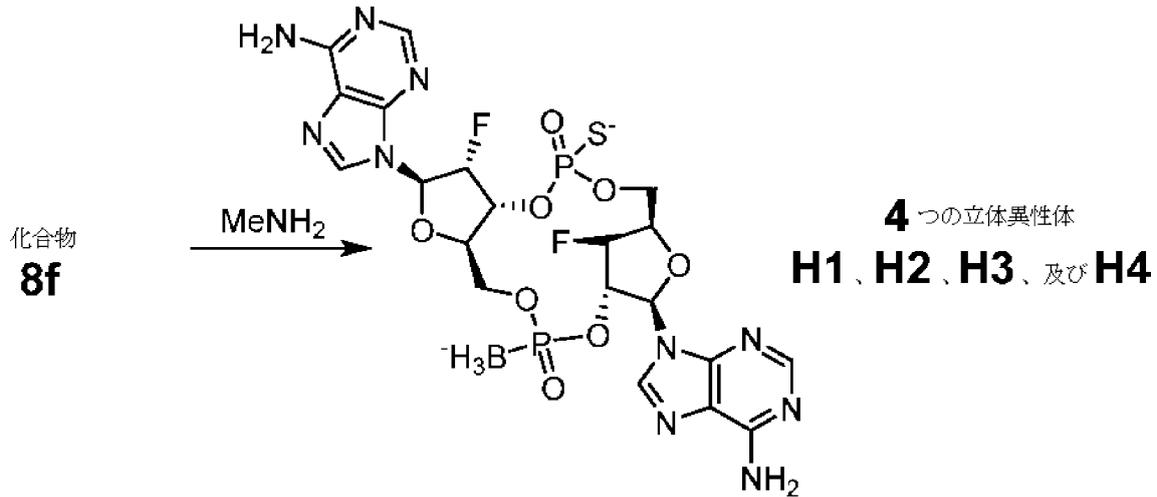
40

【0 5 0 0】

工程 6 : 化合物 H 1 、 H 2 、 H 3 、 及び H 4 の合成

50

【化 2 2 1】



10

【0501】

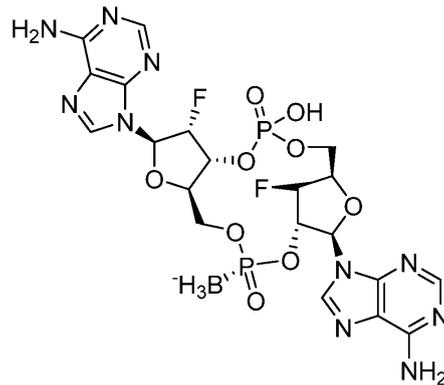
化合物 **8f** (0.15 g、151 μmol 、1.00 当量) 及び MeNH_2 (2.00 mL) の溶液を 25 で 3 時間攪拌した。ACN (5.00 mL \times 2) を加え、混合物を真空濃縮した。再結晶した後、濾過された固体を分取 HPLC カラム (Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μm ; 移動相: [水 (0.04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 1% ~ 10%、10.5 分) で精製し、1 種以上の異性体 **H1** ~ **H4** (HPLC による単一ピーク) を白色固体として得た (0.003 g、4.44 μmol 、収率 2.94%)。LCMS (ES, m/z) 675.0 ($M - 1$)⁻。

20

【0502】

実施例 9: 以下に示す化合物の 2 つの立体異性体 (化合物 **I1** 及び **I2**) の合成

【化 2 2 2】



30

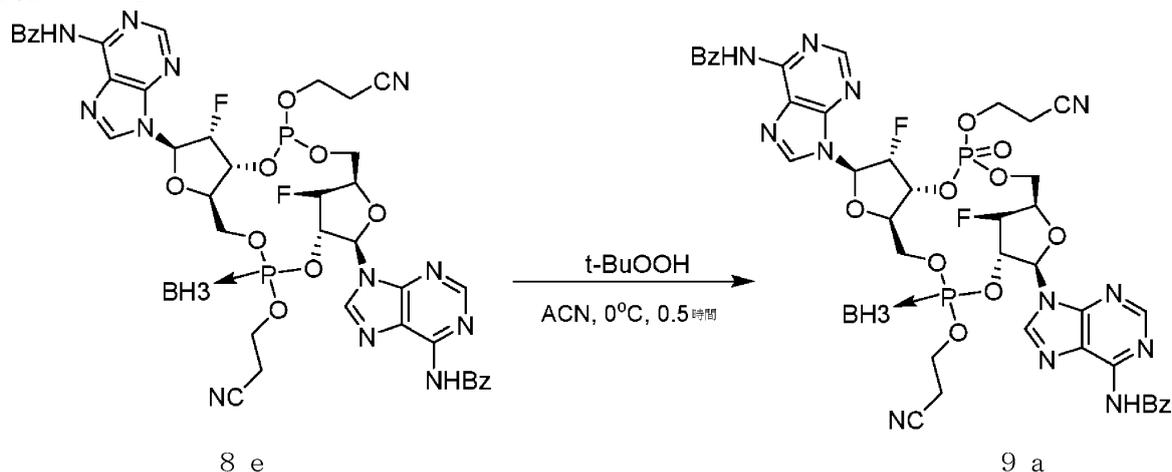
【0503】

工程 1: 化合物 **9a** の合成

40

50

【化223】



10

【0504】

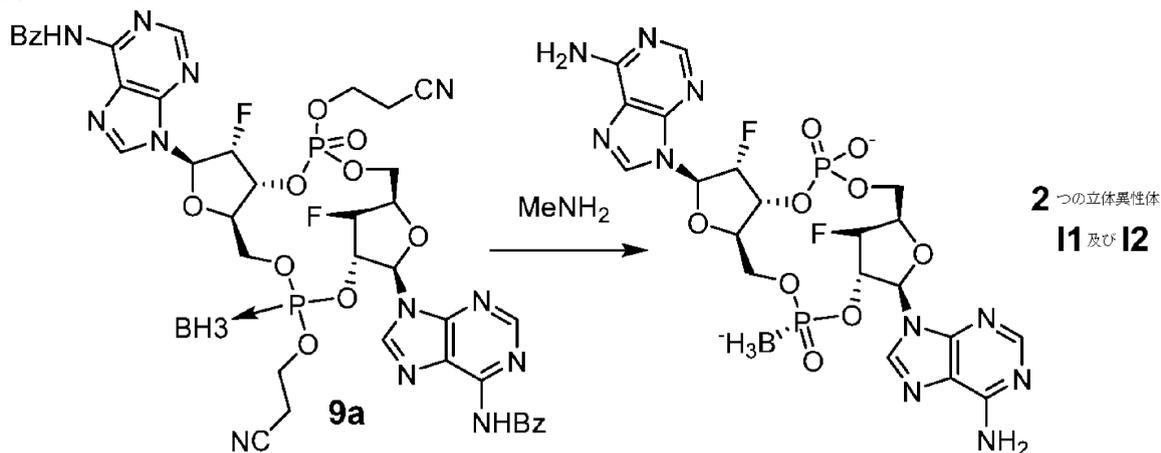
化合物 8 e (2 . 2 2 g , 2 . 3 2 m m o l) の D M F (2 . 0 m L) 溶液に t - B u O O H (5 . 5 0 M , 7 1 8 μ L , 1 . 7 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 $^\circ$ C で 0 . 5 時間攪拌した後、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 0 m L \times 2) でクエンチした。酢酸エチル (1 5 m L) で希釈し、有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製し、化合物 9 a (0 . 1 4 g , 1 4 3 μ m o l 、収率 1 0 . 2 %) を淡黄色固体として得た。LCMS (ES , m / z) 9 7 3 . 2 (M - 1) ⁻。

20

【0505】

工程 2 化合物 I 1 及び I 2 の合成

【化224】



30

【0506】

1 0 m L 丸底フラスコ中で、化合物 9 a (0 . 1 8 g , 1 8 4 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) を M e N H ₂ の E t O H (2 m L , 3 0 重量 %) 溶液に溶解し、2 5 $^\circ$ C で 3 時間攪拌した。A C N (5 m L \times 2) を加え、真空濃縮した。2 5 $^\circ$ C の A C N で再結晶した後、粗残渣を分取 H P L C カラム (X t i m a t e C 1 8 1 5 0 \times 2 5 m m \times 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 0 4 % N H ₃ H ₂ O + 1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - A C N] ; B % : 1 % ~ 5 % , 1 0 . 5 分) で精製し、2 つの異性体 I 1 (4 m g) 及び I 2 (8 m g) を白色固体として得た。

40

【0507】

I 1 : LCMS (ES , m / z) 6 5 9 . 1 (M - 1) ⁻。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z D ₂ O) - 1 . 0 0 - - 0 . 8 1 (m , 2 H) , - 0 . 3 2 - 0 . 4 6 (m ,

50

1 H), 4.04 - 4.31 (m, 8 H), 4.44 - 4.46 (m, 2 H), 4.99 - 5.10 (m, 2 H), 5.46 - 5.83 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 6.24 - 6.42 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 8.14 - 8.24 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H)。

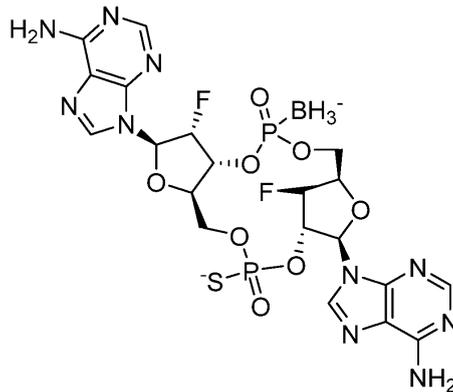
【0508】

I2: LCMS (ES, m/z) 659.1 (M-1)⁻。¹H NMR (400 MHz D₂O) 1.348 - 1.189 (m, 3 H), 3.903 - 4.607 (m, 10 H), 4.938 - 5.166 (m, 2 H), 5.454 - 5.715 (m, 2 H), 5.990 - 6.482 (m, 3 H), 7.917 - 8.161 (s, 1 H), 8.223 - 8.356 (m, 3 H)。

【0509】

実施例10: 以下に示す化合物の4つの立体異性体(化合物J1、J2、J3、及びJ4)の合成

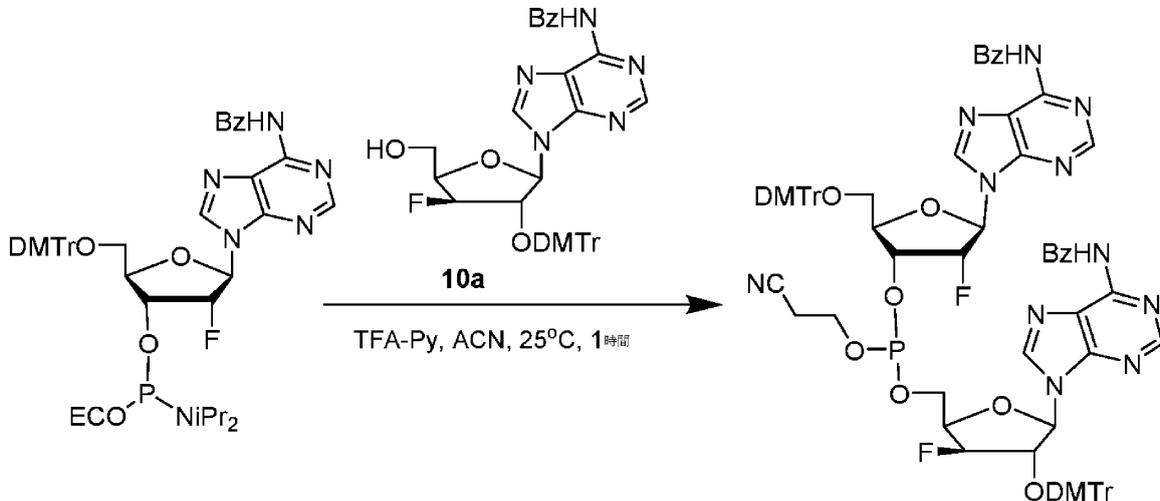
【化225】



【0510】

工程1: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル((2R, 3S, 4S, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(2-シアノエチル)ホスファイト(10b)の合成

【化226】



1 a

10 b

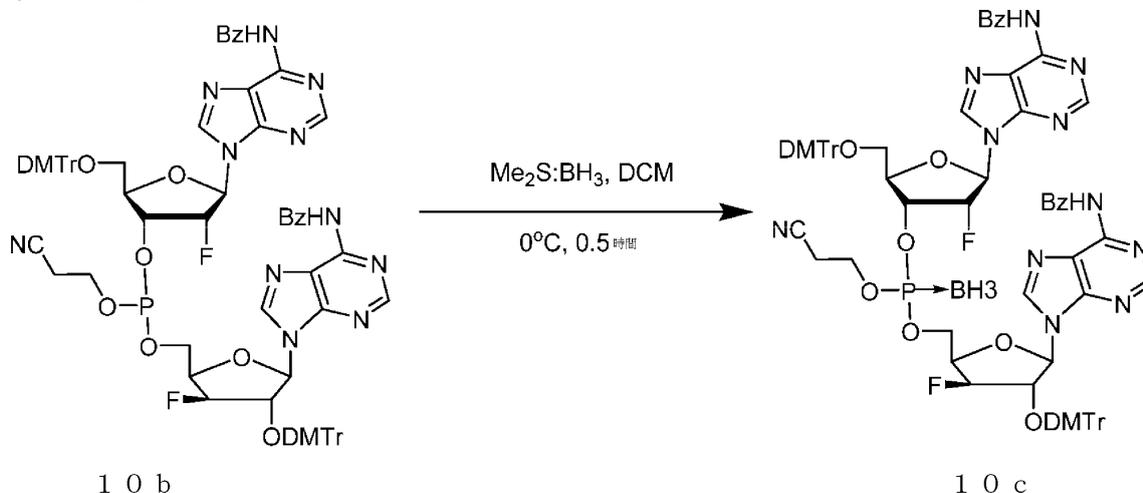
【0511】

化合物10bは、実施例1の工程1に示したものと同一方法を使用して調製した。

【0512】

工程2：（（（（（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-2-（（ビス（4-メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）（（（（2R, 3S, 4S, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-4-（ビス（4-メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（2-シアノエトキシ）-14-ホスファニル）トリヒドロボレート（10c）の合成

【化227】



10

20

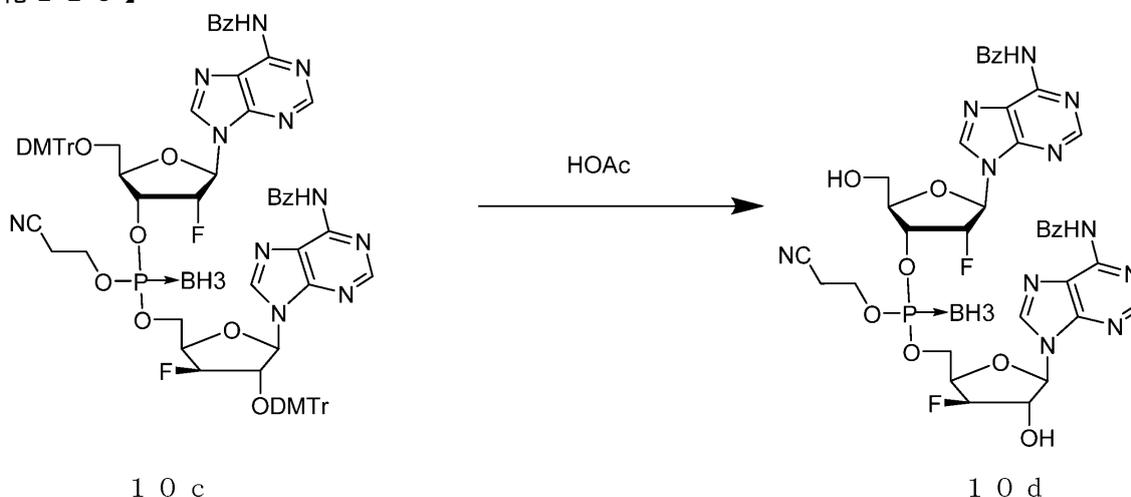
【0513】

化合物10cは、実施例1の工程2に示したものと同一方法を使用して調製した。

【0514】

工程3：（（（（（2R, 3R, 4S, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（（（（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-4-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）（2-シアノエトキシ）-14-ホスファニル）トリヒドロボレート（10d）の合成

【化228】



30

40

【0515】

化合物10dは、実施例1の工程3に示したものと同一方法を使用して調製した。¹H NMR（400 MHz DMSO-d₆）0.527（brs, 3H）2.966 - 2.995（m, 2H）3.618 - 3.721（m, 1H）4.282 - 4.29

50

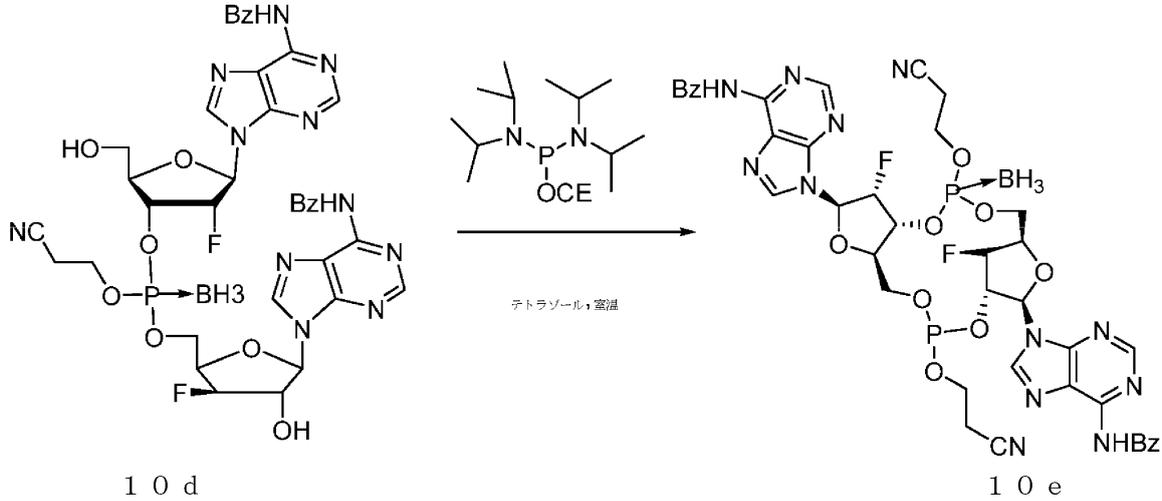
7 (m, 1H) 4.481 - 4.506 (m, 3H) 4.581 - 4.607 (m, 1H) 4.906 - 4.947 (m, 1H) 5.235 (m, 1H) 5.327 (m, 1H) 5.364 (m, 2H) 5.468 - 5.480 (s, 2H) 5.899 - 6.027 (s, 1H) 6.182 (s, 1H) 6.476 - 6.528 (d, $J = 20.8 \text{ Hz}$, 2H) 7.535 - 7.573 (m, 4H) 7.633 - 7.650 (m, 2H) 8.044 - 8.063 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 4H) 8.487 (s, 1H) 8.704 (s, 1H) 8.765 - 8.788 (m, 2H) 11.243 - 11.279 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 2H)。

【0516】

工程4：化合物10eの合成

10

【化229】



20

【0517】

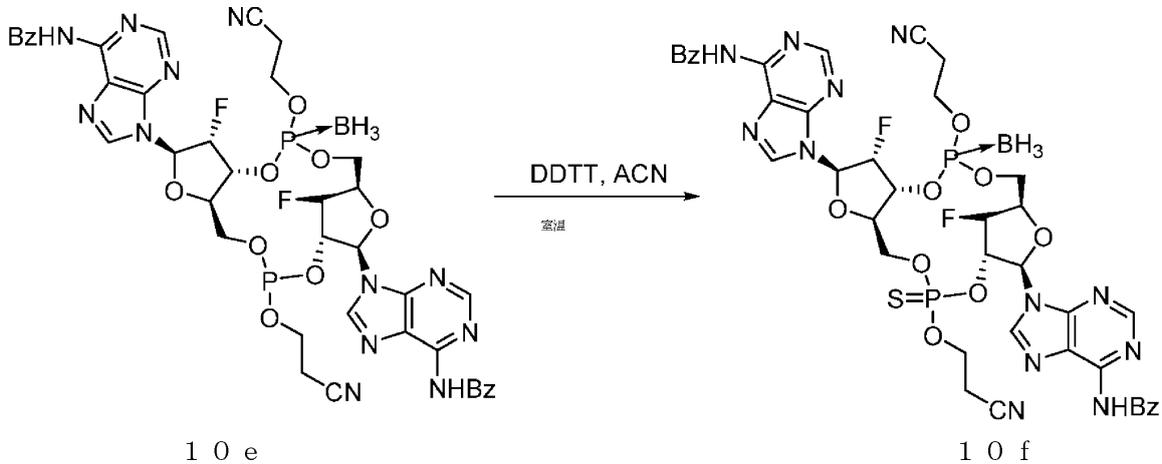
化合物10eは、実施例8の工程4に示したものと同一方法を使用して調製した。

【0518】

工程5：化合物10fの合成

30

【化230】



40

【0519】

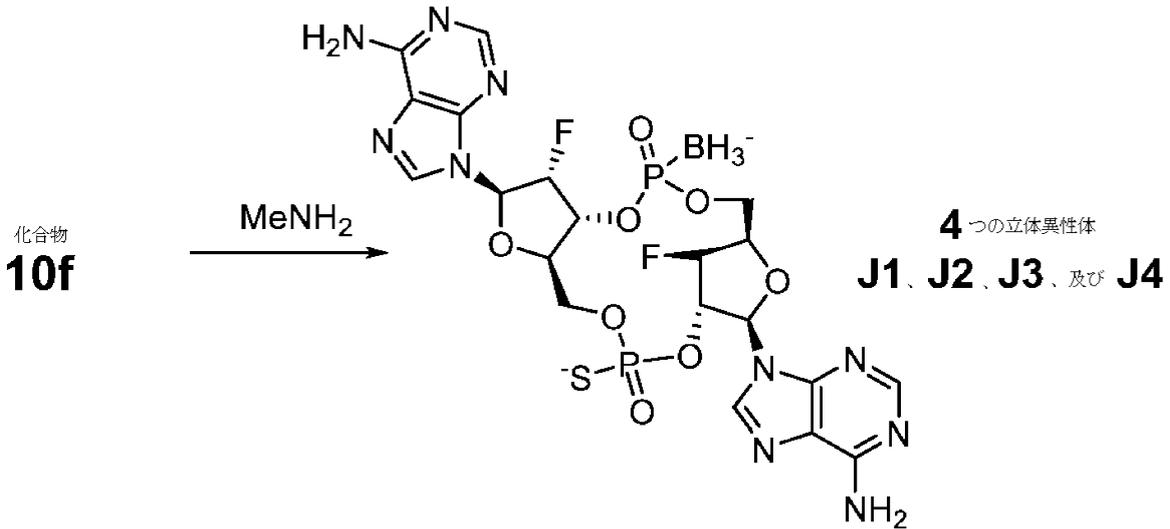
実施例8の工程5に示したものと同一方法を使用して、化合物10fを白色固体として調製した。LCMS (ES, m/z) 989.2 ($M - 1$)⁻。

【0520】

工程6：化合物J1、J2、J3、及びJ4の合成

50

【化 2 3 1】



10

【0 5 2 1】

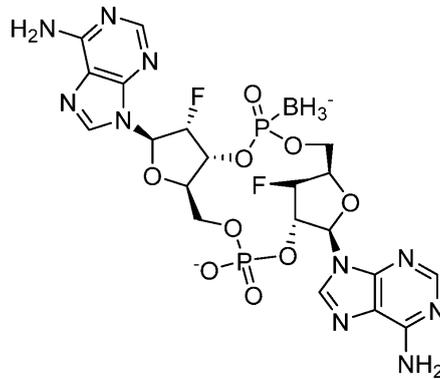
化合物 J 1、J 2、J 3、及び J 4 の混合物を、実施例 1 の工程 6 に示したものと同一方法を使用して調製した。79% (HPLC 純度) ; LCMS (ES, m/z) 675.0 (M - 1)⁻。

20

【0 5 2 2】

実施例 1 1 : 以下に示す化合物の 2 つの立体異性体 (化合物 K 1 及び K 2) の合成

【化 2 3 2】



30

【0 5 2 3】

化合物 K 1 及び K 2 を、化合物 10 e を出発物質として実施例 9 に従って調製した。粗製物を分取 HPLC カラム : Xtimate C18 150 x 2.5 mm x 5 μm ; 移動相 : [水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 1% ~ 10%、10.5 分で精製し、2 つの異性体 K 1 (5 mg) 及び K 2 (2 mg) を得た。K 1 : 100% (HPLC 純度)、LCMS (ES, m/z) 659.1 (M - 1)⁻。K 2 : 100% (HPLC 純度)、LCMS (ES, m/z) 659.1 (M - 1)⁻。

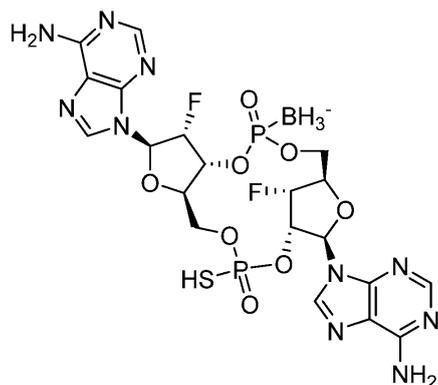
40

【0 5 2 4】

実施例 1 2 : 以下に示す化合物の 4 つの立体異性体 (化合物 L 1、L 2、L 3、及び L 4) の合成

50

【化233】



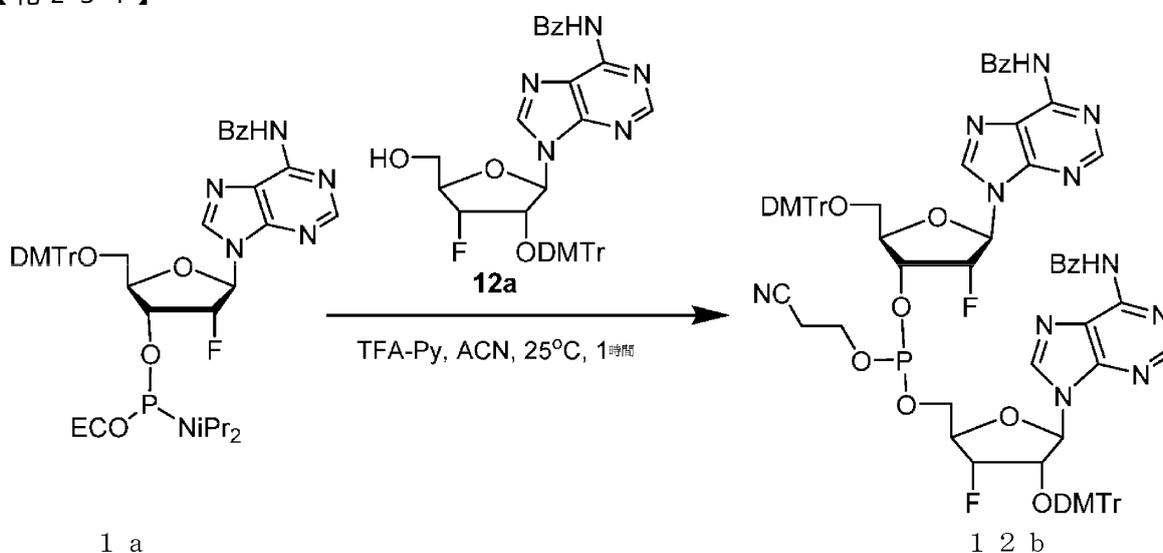
10

【0525】

工程1：(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - (ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)(2 - シアノエチル)ホスファイト(12b)の合成

【化234】

20



30

【0526】

化合物12bは、実施例1の工程1に示したものと同一方法を使用して調製した。

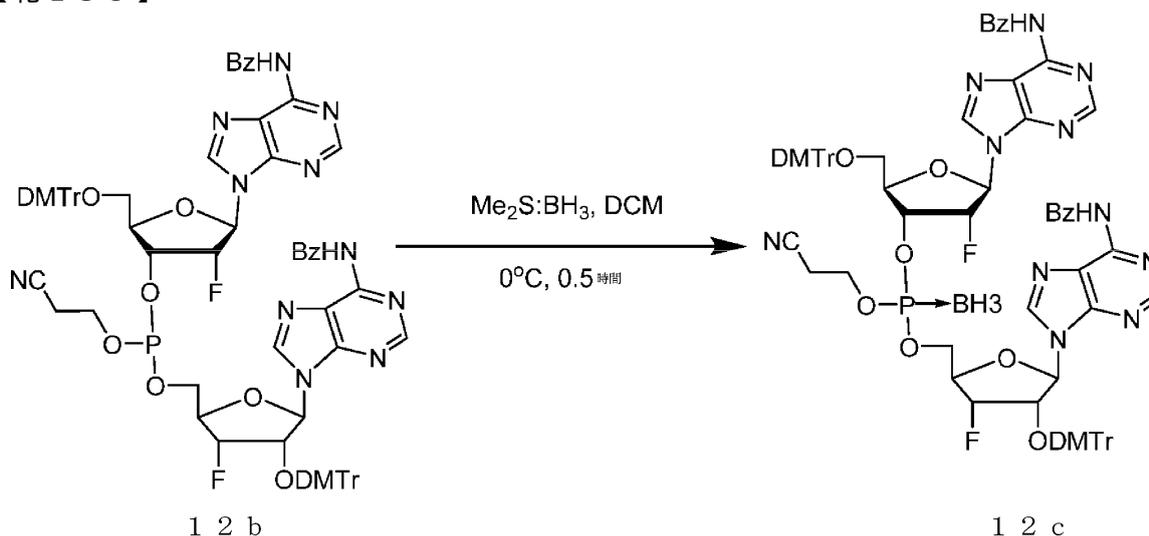
【0527】

工程2：(((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - (ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(2 - シアノエトキシ) - 14 - ホスファニル)トリヒドロボレート(12c)の合成

40

50

【化235】



10

【0528】

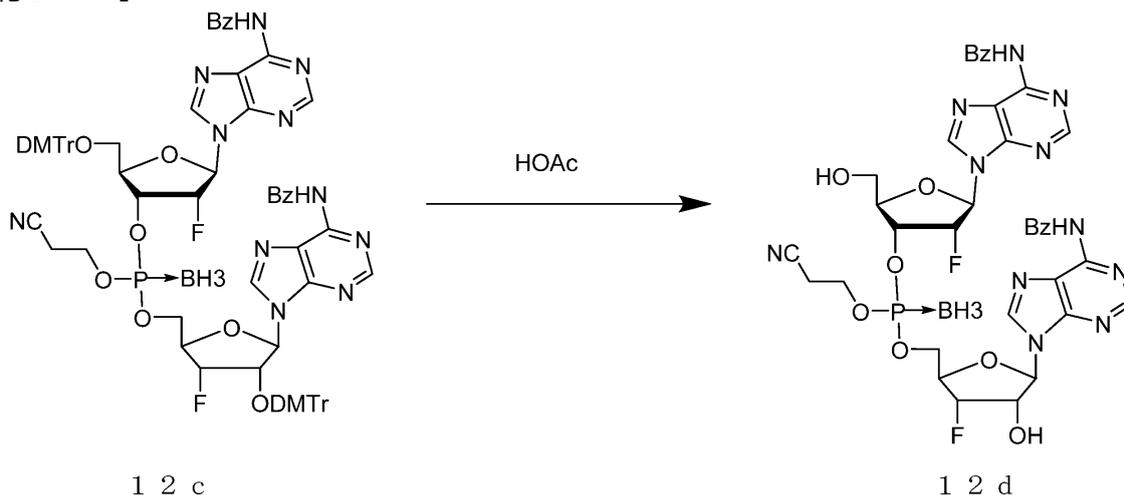
化合物 1 2 c は、実施例 1 の工程 2 に示したものと同一方法を使用して調製した。

【0529】

工程 3 : (((((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) - 1 4 - ホスファニル) トリヒドロボレート (1 2 d) の合成

20

【化236】



30

【0530】

化合物 1 2 d は、実施例 1 の工程 3 に示したものと同一方法を使用して調製した。LCMS (ES, m/z) 860.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) ppm 0.52 (br s, 3H), 2.93 - 3.00 (m, 2H), 3.64 - 3.65 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.26 - 4.30 (m, 3H), 4.47 - 4.48 (m, 2H), 4.56 - 4.62 (m, 1H), 5.24 - 5.25 (m, 1H), 5.32 - 5.34 (m, 2H), 5.38 - 5.39 (m, 1H), 6.18 - 6.20 (dd, J = 2.4 Hz, 2H), 6.13 (m, 0.5H), 6.15 (m, 0.5H), 6.48 - 6.52 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 4H), 7.63 - 7.65 (m, 2H), 8.04 - 8.06 (d, J = 8 Hz, 4H), 8.68 - 8

40

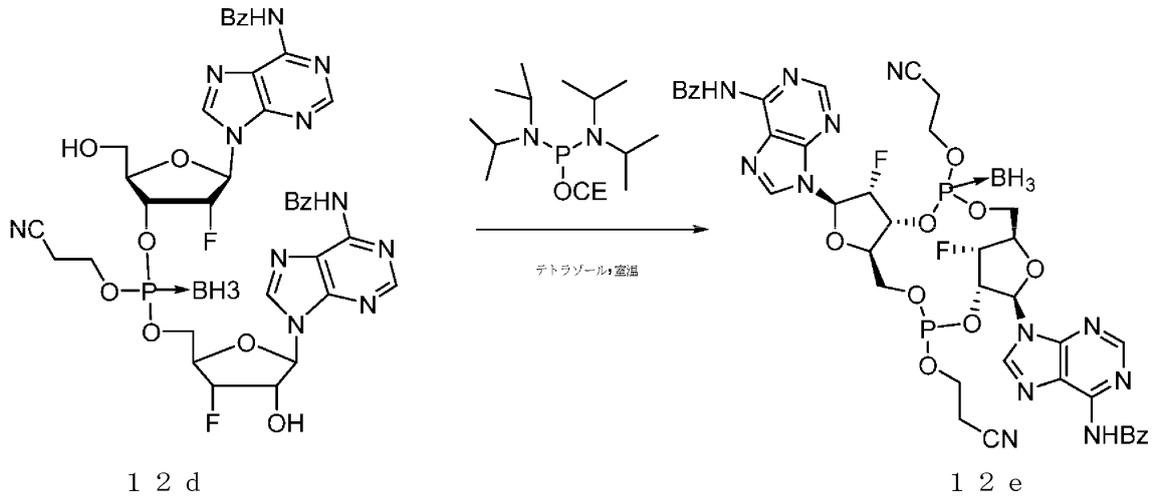
50

. 7 0 (m , 2 H) , 8 . 7 6 - 8 . 7 9 (m , 2 H) , 1 1 . 0 6 - 1 1 . 2 8 (m , 2 H) 。

【 0 5 3 1 】

工程 4 : 化合物 1 2 e の合成

【 化 2 3 7 】



10

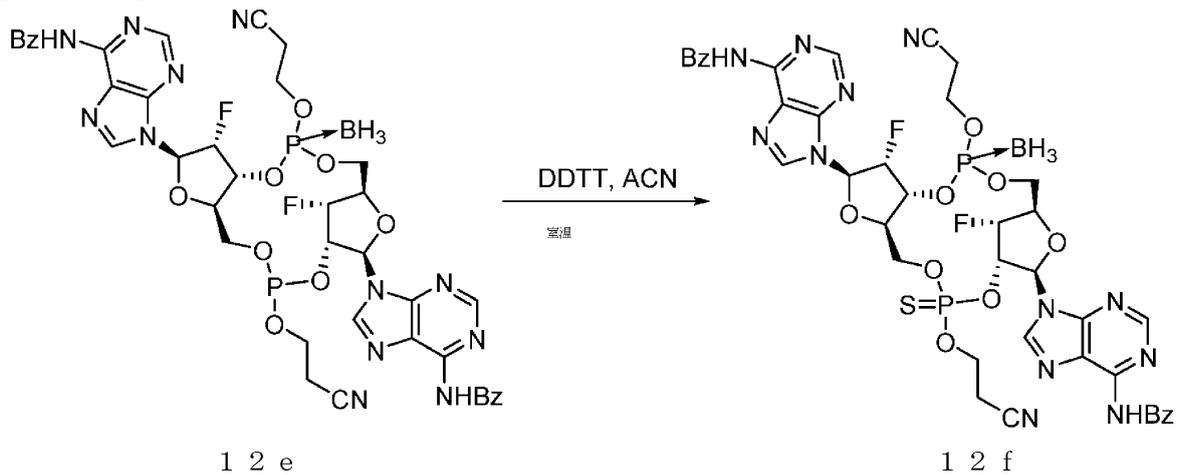
【 0 5 3 2 】

化合物 1 2 e は、実施例 1 の工程 4 に示したものと同一方法を使用して調製した。

【 0 5 3 3 】

工程 5 : 化合物 1 2 f の合成

【 化 2 3 8 】



30

【 0 5 3 4 】

化合物 1 2 f は、実施例 1 の工程 5 に示したものと同一方法を使用して調製した。LCMS (ES, m/z) 991.1 (M+1)⁺。

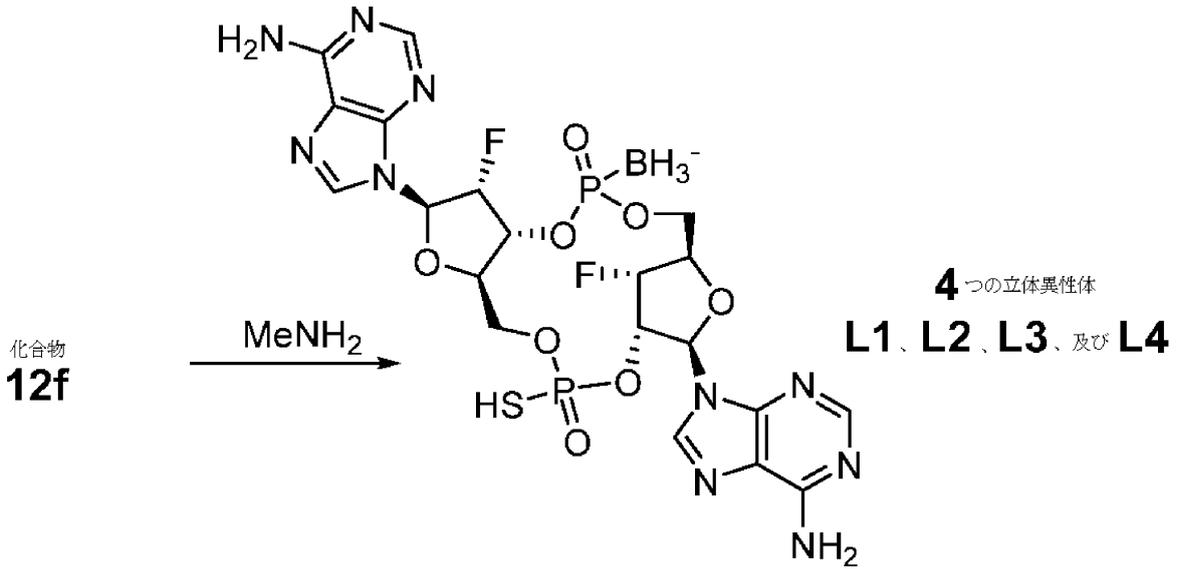
40

【 0 5 3 5 】

工程 6 : 化合物 L 1、L 2、L 3、及び L 4 の合成

50

【化 2 3 9】



10

【0 5 3 6】

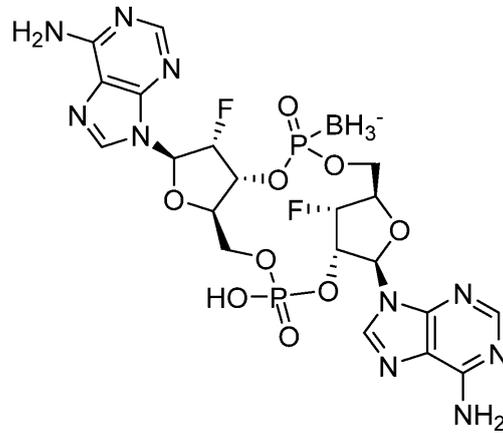
化合物 **L1**、**L2**、**L3**、及び **L4** を、実施例 1 の工程 6 に示したのと同じ方法を使用して調製した。

20

【0 5 3 7】

実施例 1 3 : 以下に示す化合物の 2 つの立体異性体 (化合物 **M1** 及び **M2**) の合成

【化 2 4 0】



30

【0 5 3 8】

化合物 **M1** 及び **M2** を、化合物 **12e** を出発物質として実施例 9 に従って調製した。

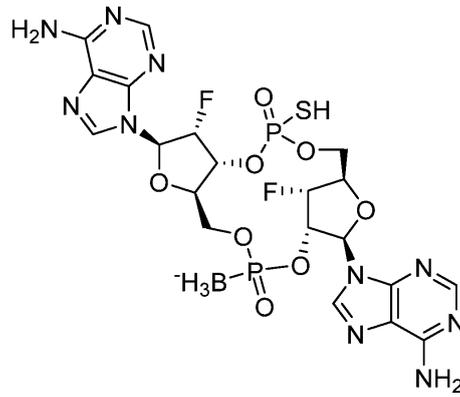
【0 5 3 9】

実施例 1 4 : 以下に示す化合物の 4 つの立体異性体 (化合物 **N1**、**N2**、**N3**、及び **N4**) の合成

40

50

【化 2 4 1】

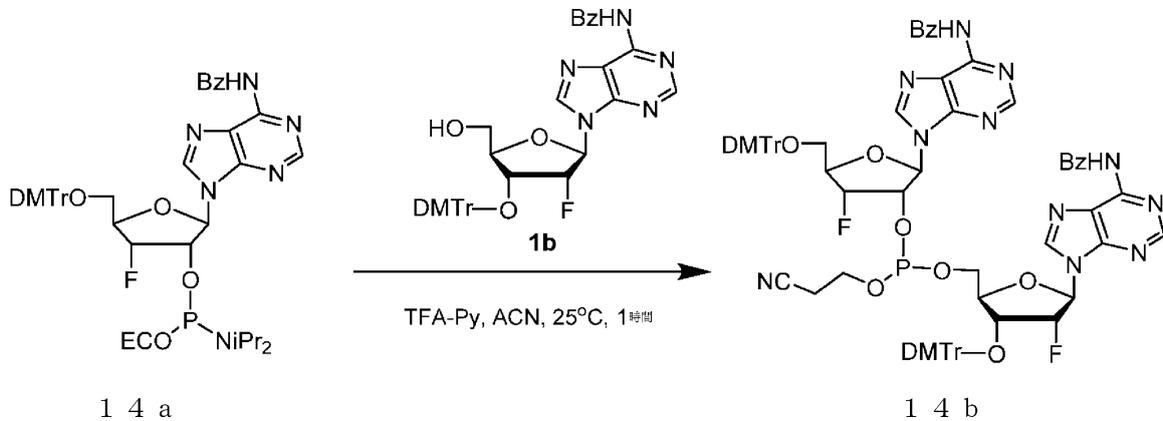


10

【0 5 4 0】

工程 1 : ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) (2 - シアノエチル) ホスファイト (1 4 b) の合成

【化 2 4 2】



20

30

【0 5 4 1】

化合物 1 4 b は、実施例 1 の工程 1 に示したものと同一方法を使用して調製した。

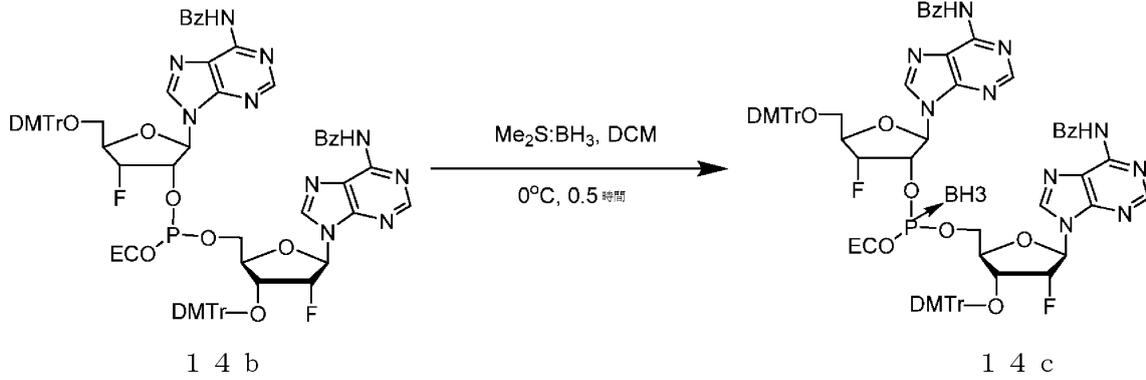
【0 5 4 2】

工程 2 : (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - (ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ)) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) ((((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) - 1 4 - ホスファニル) トリヒドロボレート (1 4 c) の合成

40

50

【化 2 4 3】



10

【0 5 4 3】

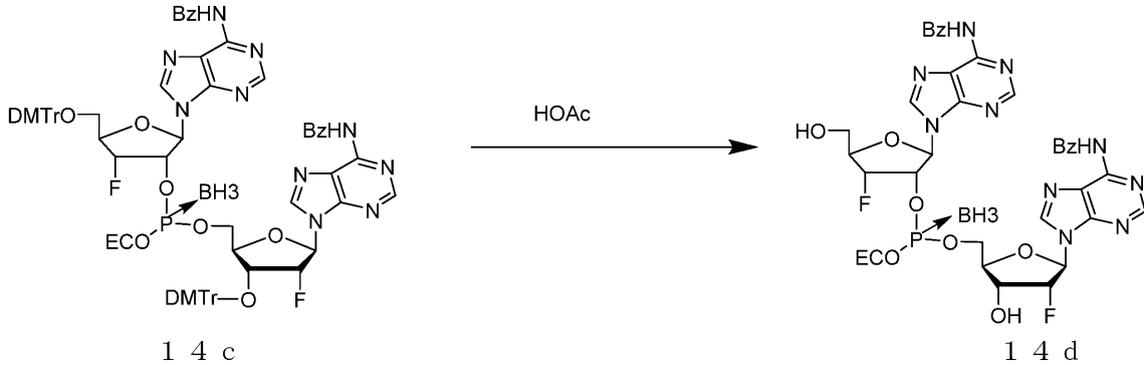
化合物 1 4 c は、実施例 1 の工程 2 に示したものと同一方法を使用して調製した。

【0 5 4 4】

工程 3：(((((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(((((2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)((2 - シアノエトキシ) - 1 4 - ホスファニル)トリヒドロボレート(1 4 d)の合成

20

【化 2 4 4】



30

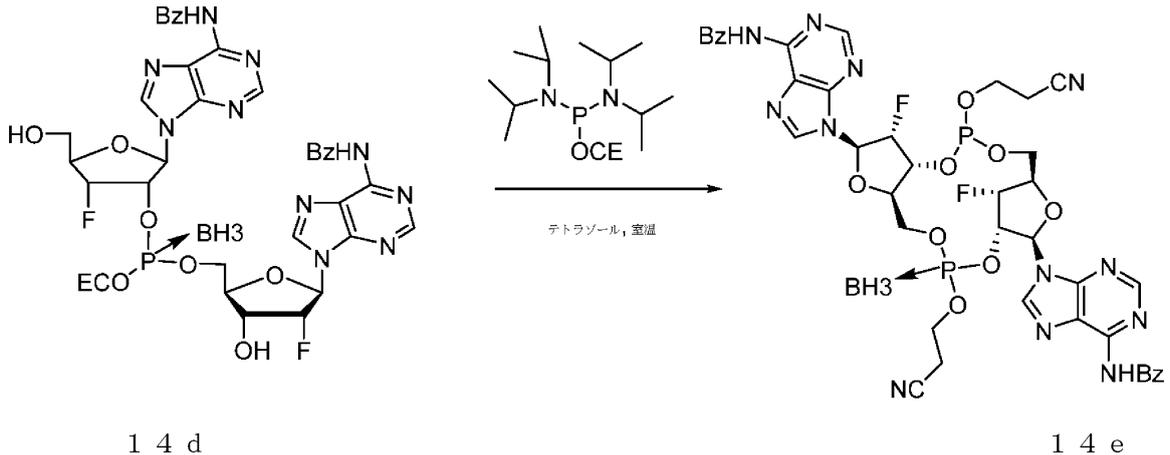
【0 5 4 5】

化合物 1 4 d は、実施例 1 の工程 3 に示したものと同一方法を使用して調製した。LCMS (ES, m/z) 860.2 (M+1)⁺。

【0 5 4 6】

工程 4：化合物 1 4 e の合成

【化 2 4 5】



40

50

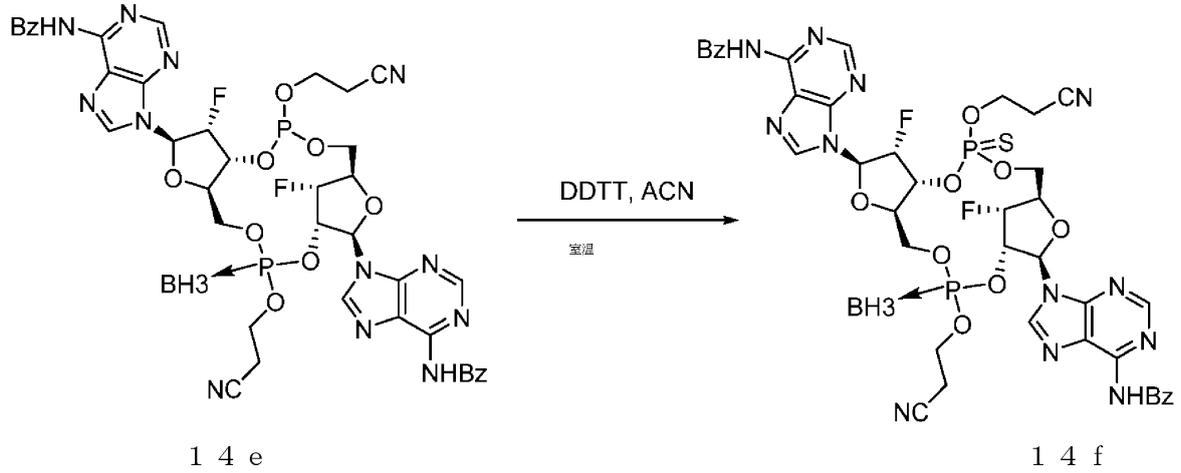
【0547】

化合物14eは、実施例1の工程4に示したものと同一方法を使用して調製した。

【0548】

工程5：化合物14fの合成

【化246】



10

【0549】

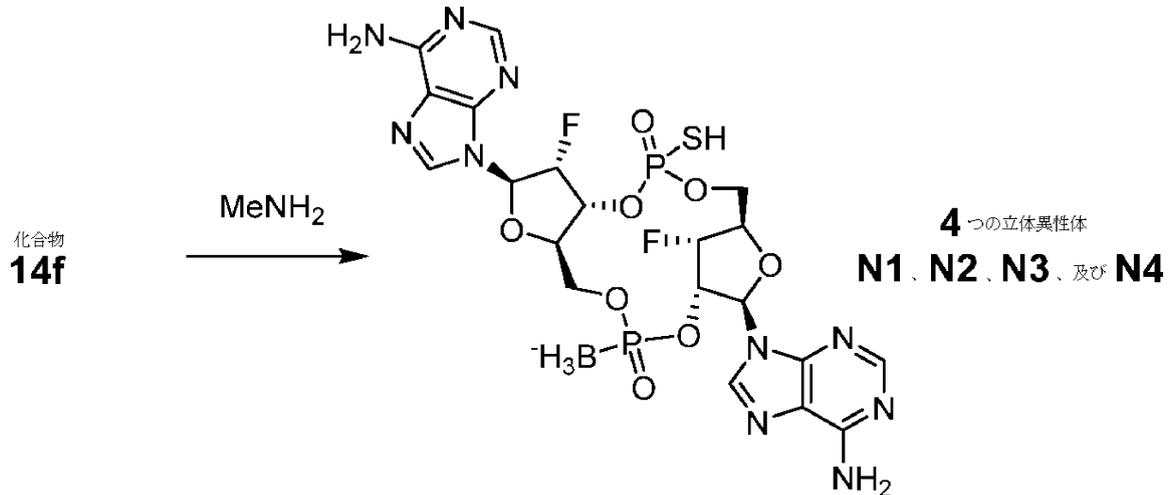
化合物14fは、実施例1の工程5に示したものと同一方法を使用して調製した。

20

【0550】

工程6：化合物N1、N2、N3、及びN4の合成

【化247】



30

【0551】

化合物N1、N2、N3、及びN4を、実施例1の工程6に示したものと同一方法を使用して調製した。

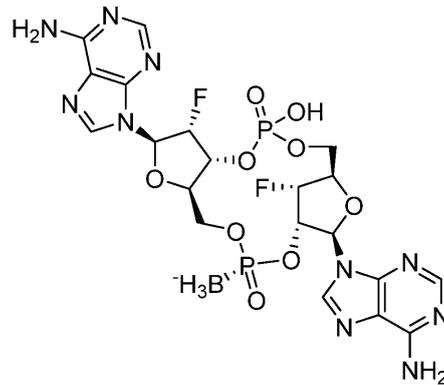
40

【0552】

実施例15：以下に示す化合物の2つの立体異性体（化合物O1及びO2）の合成

50

【化 2 4 8】



10

【 0 5 5 3】

化合物 0 1 及び 0 2 を、化合物 1 4 e を出発物質として実施例 9 に従って調製した。

【 0 5 5 4】

本明細書に示す実施例は代表的なものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【 0 5 5 5】

本発明の変形例及び他の用途を当業者は考案できるであろう。そのような変形例は本発明の趣旨の範囲内に包含され、特許請求の範囲によって定義される。

20

【 0 5 5 6】

本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、本明細書に開示される本発明に対して、様々な置き換え及び変形がなされ得ることは当業者には容易に明らかであろう。

【 0 5 5 7】

生物学的アッセイ

実施例 1 6 : T H P 1 細胞株におけるヒト S T I N G シグナル伝達の活性化

T H P - 1 デュアル細胞を用いて、本明細書に記載の化合物による S T I N G 経路の活性化を測定した。この細胞は、この細胞内で S T I N G アゴニストによって活性化される I R F 経路のレポーターである改変 T H P 1 単球である。

【 0 5 5 8】

T H P 1 デュアル細胞 (I n v i v o g e n から入手) を 1 0 0 u g / m l のゼオシン及び 1 0 u g / m l のプラストサイジンを加えた増殖培地にて 3 7 ° C 、 5 % C O 2 で維持し、 1 m l あたり 7 × 1 0 5 個の細胞を播種して 3 日ごとに細胞を継代し、 1 0 0 0 r p m で 5 分間遠心分離した。上清を除去し、 5 × 1 0 5 細胞 / m l の T H P - 1 デュアル細胞を新鮮な予熱した増殖培地に再懸濁した。

30

【 0 5 5 9】

化合物を D M S O に溶解し、 E c h o でアッセイプレートに移し、最終 D M S O 濃度を 0 . 5 % 未満に保った。陽性対照として 2 ' 3 ' - c G M A P (1 0 0 u g / m l) を使用する。 5 0 u l の細胞懸濁液 (ウェルあたり約 2 . 5 × 1 0 4 個の細胞) を 3 8 4 ウェルプレートに加え、 3 7 ° C 、 5 % C O 2 で 2 4 時間インキュベートした。製造元の指示に従って Q U A N T I - L u c を調製して使用し、ウェルあたり 5 × 1 0 3 個の細胞を 4 0 u l の培地に播種し、一晩インキュベートした。ルミノメーターを以下のパラメーターに設定した: 5 0 u l を注入、開始時刻 4 秒及び読み取り時間 0 . 1 秒でエンドポイントを測定。ウェルあたり 1 0 u l の T H P - 1 デュアル細胞培養培地を 9 6 ウェル白色 (不透明) プレートに加え、発光を測定及び計算した。

40

【 0 5 6 0】

図 1 は、上記手順を使用してアッセイした A 1 、 A 2 、 A 3 、及び A 4 の化合物混合物の生物学的データを示し、図 1 で示されたデータを表 1 に記載する。

【 0 5 6 1】

表 1 . T H P 1 - デュアル細胞アッセイの結果

50

【表 3】

図1の 化合物 コード	化合物ID	濃度 (μ M)	読み取り値			
			n=1	n=2	平均	標準偏差
1	DMSO	0	4720	3420	4070	460
2	2',3'-cGAMP	100ug/ml	1054660	1099530	1077095	15864
3	A1、A2、A3、 及びA4の 混合物	120	1133220	1291450	1212335	55943
4		90	1264170	1220070	1242120	15592
5		60	1194350	1161900	1178125	11473
6		30	1130760	1198560	1164660	23971
7	ADU-S100	30	909990	964820	937405	19385

10

【0562】

図2は、上記手順を使用してアッセイした化合物D1、D1'、D2、D2'、D3、D3'、D4、及びD4'の生物学的データを示し、図2で示されたデータを表2に記載する。

【0563】

表2 . THP1 - デュアル細胞アッセイの結果

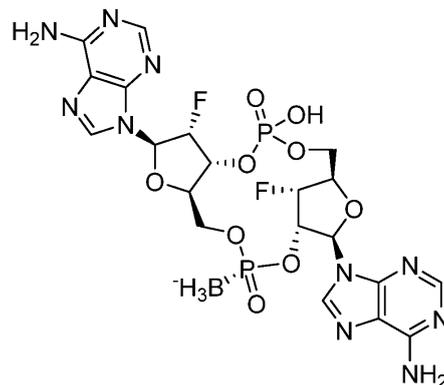
20

【表 4】

図2の化 合物コ ード	化合物ID	濃度 (μ M)	読み取り値			
			n=1	n=2	平均	標準偏差
1	DMSO	0	27540	24250	25895	2326
2	2',3'-cGAMP	1mg/ml	1883110	1935710	1909410	37194
3	D1	30	22420	21660	22040	537
4	D1'	30	17680	13020	15350	3295
5	D2	30	18350	29570	23960	7934
6	D2'	30	14610	12790	13700	1287
7	D3	30	289010	258740	273875	21404
8	D3'	30	21460	17840	19650	2560
9	D4	30	534040	486440	510240	33658
10	D4'	30	18940	18850	18895	64
11	ADU-S100	30	1386020	1578860	1482440	136358

30

【化 2 4 9】



40

50

ADU-S100はWUXI AppTecから入手した。

【0564】

THP1デュアル細胞(InvivoGenから入手)を100 μ g/mlのゼオシン及び10 μ g/mlのプラストサイジンを加えたRPMI1640培地にて37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で維持し、化合物を20mM相当の滅菌PBS(pH7.4)に溶解し、0.5 \times 10⁶細胞/mlのTHP-1デュアル細胞を指定濃度の化合物と、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂インキュベーターにて24時間インキュベートした。製造元の指示に従ってQUANTI-Luc及びQUANTI-Blueを調製して使用した。10 μ lの細胞培養上清をQUANTI-Lucと混合し、ルミノメーターを使用して直ちに測定した。上清のうち20 μ lをQUANTI-Blueと混合し、37 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベートし、OD620で読み取りを行った。Prismを使用して4つのパラメーターの用量反応曲線フィッティングによりEC50を算出した(表3)。

10

【0565】

表3. THP1細胞株でのEC50。

【表5】

化合物ID	EC ₅₀ IRF3(μ M)	EC ₅₀ NF-kB(μ M)
A1、A2、A3、及びA4の混合物	1.76	
2',3'-cGAMP	8.05	
E1	0.48	2.55
E2	0.80	7.96
ADU-S100	1.45	7.58
F1	1.16	6.59
F2	1.56	10.04
G1	0.63	4.3
G2	1.08	8.52
I1	13.95	28.95
I2	6.27	34.68
K1	0.91	7.47
K2	23.02	72.63
C1	88.4	67.14
C2	0.43	4.93
C3	0.37	4.56
C4	0.63	6.29
B1	28.22	>100
B2	14.69	74.59
B3	0.91	5.22
B4	0.61	7.61
H1、H2、H3、及びH4の混合物	>100	>100

20

30

40

【0566】

実施例17: 293T-デュアルhSTING R232細胞でのSTINGに対する化合物の効果の評価

293T-デュアルhSTING R232細胞を、10%熱不活性化FBS、2mML-グルタミン、4.5g/Lグルコース、Pen-Strep(100U/mL-100 μ g/mL)、100 μ g/mL Normocin、10 μ g/mLプラストサイジン、100 μ g/mLハイグロマイシンBゴールド、及び100 μ g/mLゼオシンを補充したDMEM培地(完全培地)で培養した。293T-デュアルhSTING R23

50

2細胞 (InvivoGen) のうち $100 \mu\text{L}$ を 0.25×10^6 細胞 / ml で 96 ウェルプレートのウェルに播種し、37 のインキュベーターで2時間培養した。段階希釈した試験化合物を完全培地で調製し、対応するウェルに $50 \mu\text{L}$ の化合物を加え、37 のインキュベーターで24時間、細胞とインキュベートした。

【0567】

インターフェロン制御因子 (IRF) の活性化に対する効果を測定するために、 $20 \mu\text{L}$ の細胞培養上清を新しい96ウェルプレートに移し、 $150 \mu\text{L}$ の Quantibluを各ウェルに加え、37 で25分間インキュベートした。 620nm でのODを記録し、4パラメーターロジスティック式を用いて EC_{50} を算出した。

【0568】

インターフェロン- の発現に対する効果を測定するために、 $20 \mu\text{L}$ の細胞培養上清を新しい96ハーフエリアウェル白色プレートに移し、 $30 \mu\text{L}$ の Quanti-Luc を各ウェルに加え、ルミノメーターで発光をすぐに測定した。4パラメーターロジスティック式を使用して EC_{50} を算出した (表4)。

【0569】

表4：293T-デュアルhSTING R232細胞株での EC_{50} 。

【表6】

化合物ID	IRF $\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$	IFN β $\text{EC}_{50} (\mu\text{M})$
ADU-S100	2.57	2.93
A1、A2、A3、及びA4の混合物	0.74	1.29
2', 3'-cGAMP	32.20	28.50
E1	0.53	0.70
E2	1.06	1.63
F1	0.63	2.44
F2	1.2	2.78
G1	0.41	0.92
G2	0.94	1.77
I1	9.68	12.79
I2	5.43	11.16
K1	0.72	2.3
K2	14.96	32.97
C1	34.29	75
C2	0.23	0.43
C3	0.085	0.16
C4	0.34	0.7
B1	11.76	37.45
B2	9.82	29.11
B3	0.32	2.97
B4	0.34	2.27
H1、H2、H3、及びH4の混合物	33.64	84.35

【0570】

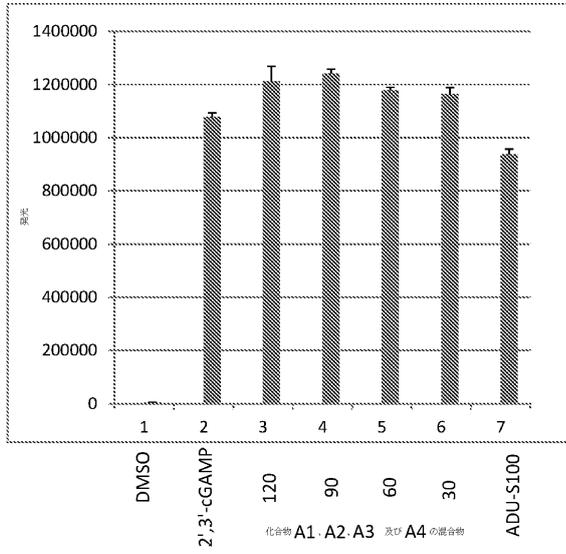
参照による組み込み

本明細書に引用するすべての参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願

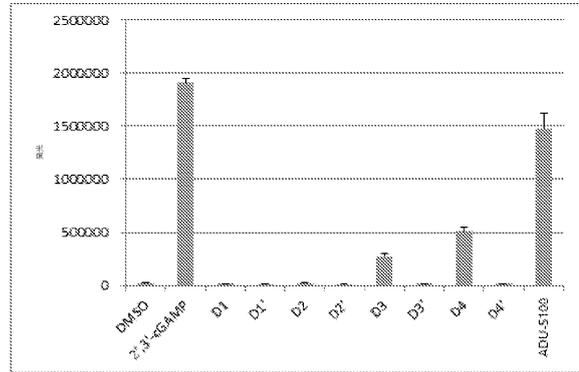
は、目的を問わず参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ただし、本明細書に引用する参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願いずれについての言及も、世界のどの国においてもそれらが有効な先行技術を構成するまたは共通の一般知識の一部を成すという承認またはあらゆる形態の提案とみなされるものでも、みなされるべきでもない。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者

リー, アンロン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 4 0 4, フォスター シティ, ビーチ パーク プールバ
ード 1 6 1

(72)発明者

チェン, シャオキ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 3 0 3, パロ アルト, プレア コート 9 7 0

(72)発明者

ソン, ヤンタオ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 3 0 6, パロ アルト, ウェルズベリー ウェイ 6 2 0

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

特表2007-500697(JP, A)

国際公開第2009/133560(WO, A1)

国際公開第2017/106740(WO, A1)

国際公開第2017/027646(WO, A1)

特表2019-509339(JP, A)

特表2020-500862(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 H

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)