

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7186764号

(P7186764)

(45)発行日 令和4年12月9日(2022.12.9)

(24)登録日 令和4年12月1日(2022.12.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 19/14 (2006.01)

C 0 7 H 19/14

C 0 7 H 19/207(2006.01)

C 0 7 H 19/207

C S P

C 0 7 H 19/23 (2006.01)

C 0 7 H 19/23

Z N A

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/7056(2006.01)

A 6 1 K 31/7056

請求項の数 54 (全277頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-504128(P2020-504128)

(86)(22)出願日 平成30年7月26日(2018.7.26)

(65)公表番号 特表2020-529400(P2020-529400  
A)

(43)公表日 令和2年10月8日(2020.10.8)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/043907

(87)国際公開番号 WO2019/023459

(87)国際公開日 平成31年1月31日(2019.1.31)

審査請求日 令和3年7月6日(2021.7.6)

(31)優先権主張番号 62/538,329

(32)優先日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン  
パニーB R I S T O L - M Y E R S S Q U I  
B B C O M P A N Yアメリカ合衆国08543ニュージャ  
ージー州 プリンストン、ルート206ア  
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

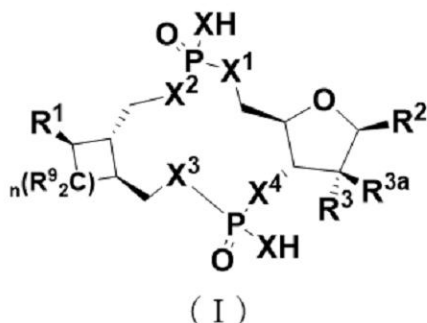
(54)【発明の名称】 抗癌剤としての環状ジヌクレオチド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】

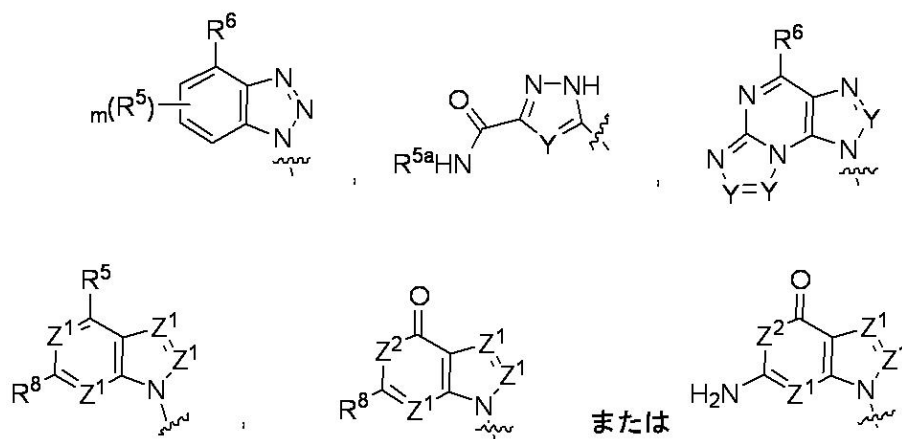


〔式中、

XはOまたはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して

## 【化 2】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

50

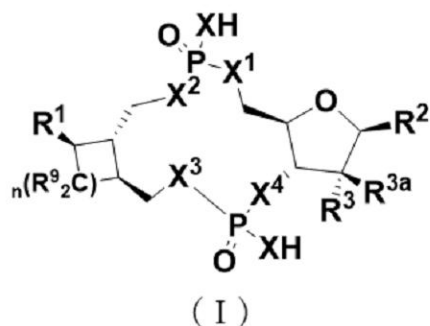
n は 0 または 1 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 2】

式 I

【化 3】



10

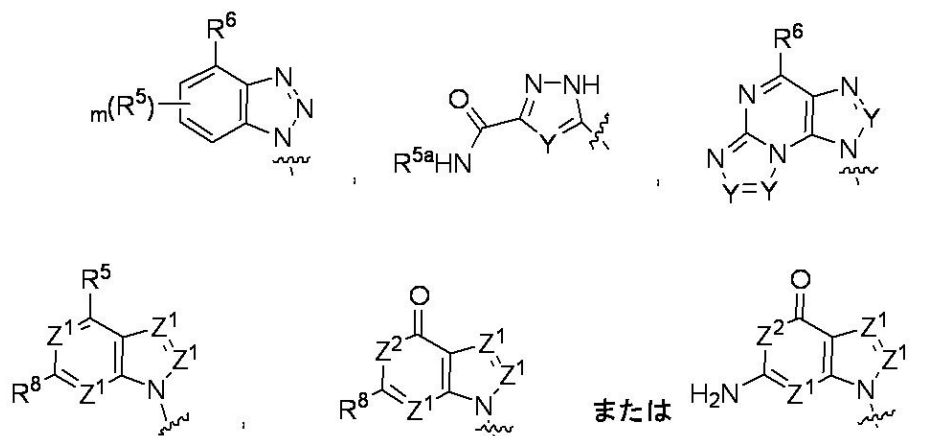
〔式中、

X は S であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【化 4】



20

30

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

40

50

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキル であり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

10

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチル であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

n は 0 または 1 である。]

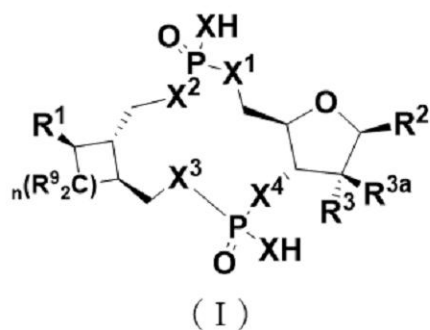
20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 3】

式 I

【化 5】



30

〔式中、

X は O であり；

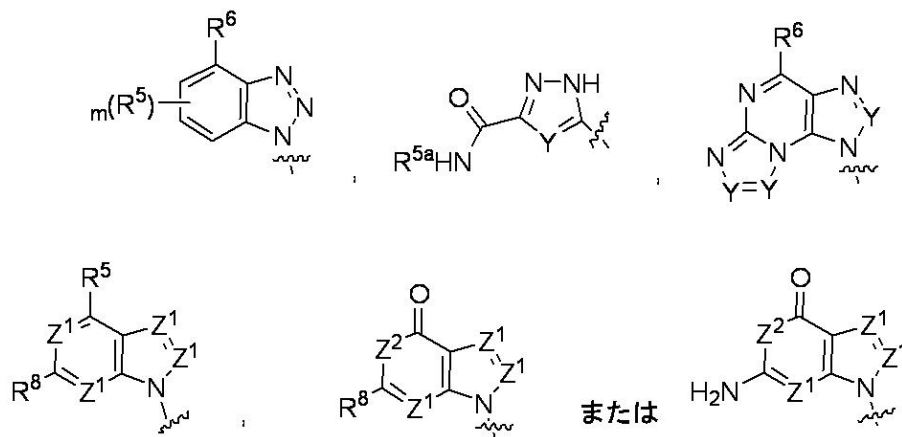
$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

40



## 【化 6】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

50

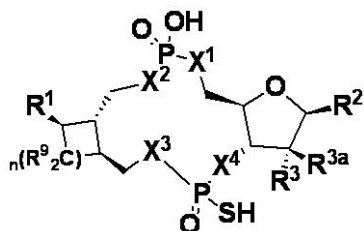
$n$  は 0 または 1 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 4】

式

【化 7】



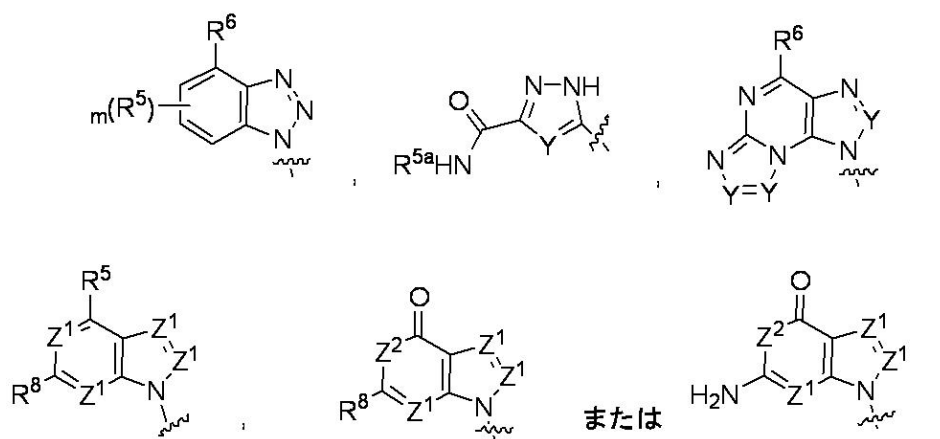
10

〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

【化 8】



20

30

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^{a1}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$

50

$a^1$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^{5a}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは $CR^5$ またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

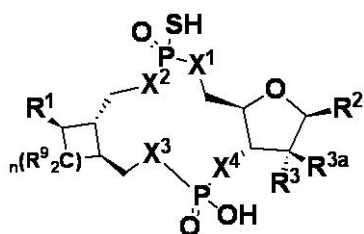
nは0または1である。]

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項5】

式

【化9】

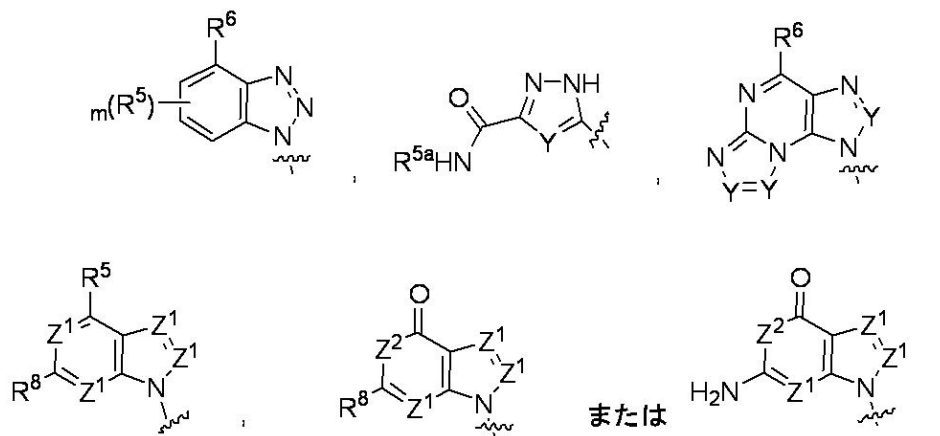


〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は独立して

【化10】



であり；

$Z^1$ はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$ は $NR^b$ であり；

$R^a$ はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$

で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は  $H$ 、 $0 \sim 6$  個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、 $0 \sim 6$  個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は  $H$  または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は  $H$ 、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{3a}$  は  $H$ 、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $3 \sim 4$  員炭素環を形成できるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は  $H$  または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は  $H$ 、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$  は  $CR^5$  または  $N$  であり；

$m$  は  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  であり；

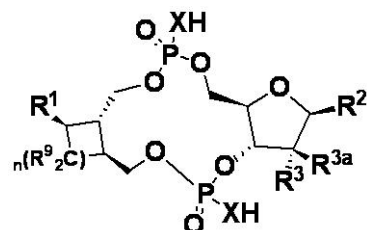
$n$  は  $0$  または  $1$  である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 6】

式

【化 11】



〔式中、

$X$  は  $O$  または  $S$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

10

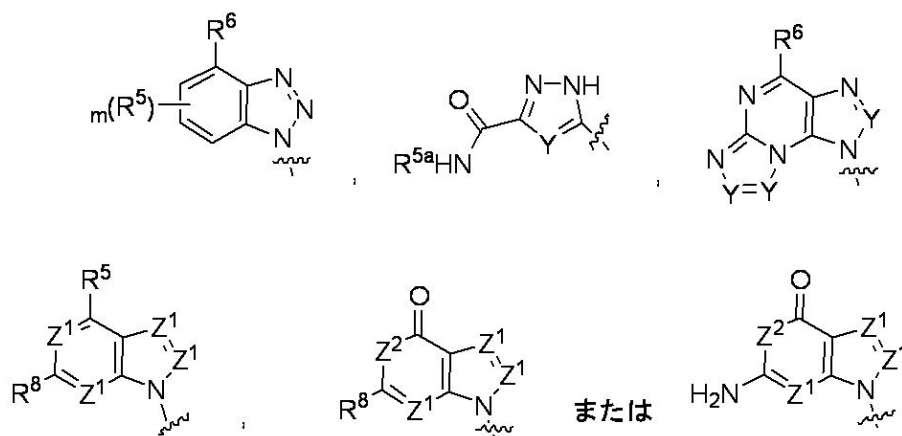
20

30

40

50

## 【化 1 2】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

50

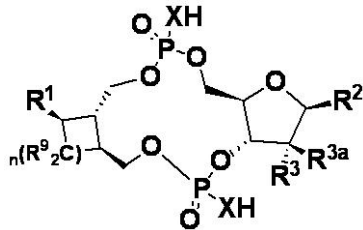
n は 0 または 1 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 7】

式

【化 1 3】



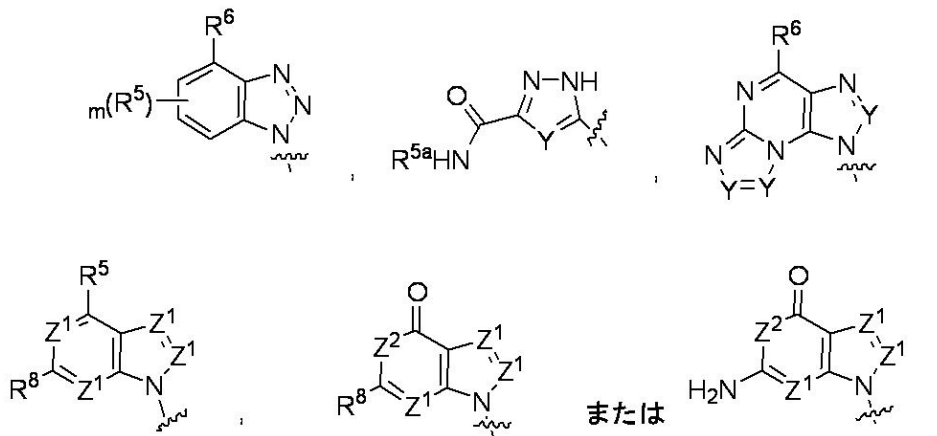
10

〔式中、

X は O または S であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【化 1 4】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

R<sup>3</sup> は F であり；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>5a</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

30

40

50

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

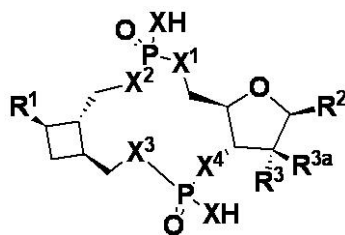
n は 0 または 1 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 8】

式

【化 15】



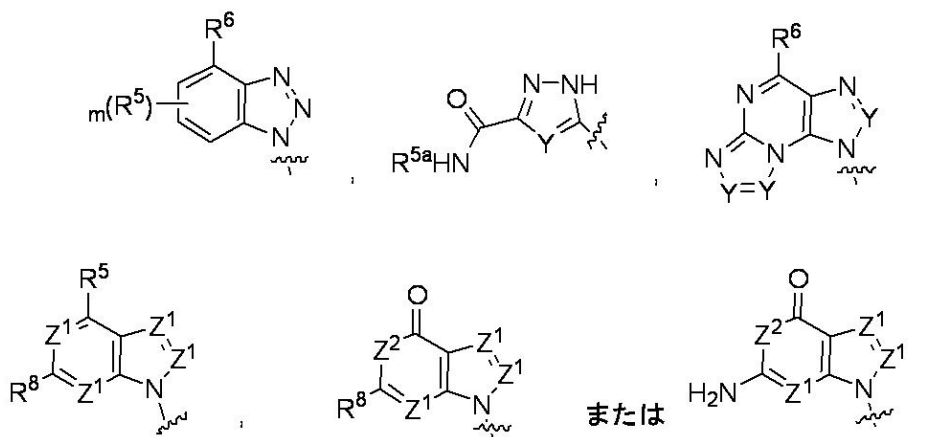
〔式中、

X は O または S であり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

【化 16】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、-

$\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{b}}$ はH、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_1-6$ アルキル、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_3-6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{a}1}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^3$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであり；

$\text{R}^{3\text{a}}$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであるか；または

$\text{R}^3$ および $\text{R}^{3\text{a}}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$\text{R}^3$ および $\text{R}^{3\text{a}}$ は一体となって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成でき；

$\text{R}^5$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{5\text{a}}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^6$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^8$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{Y}$ は $\text{CR}^5$ またはNであり；

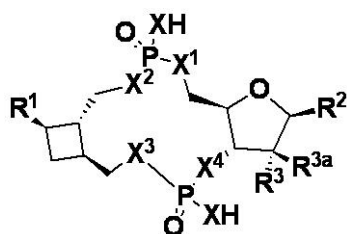
$m$ は0、1、2または3である。]

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項9】

式

【化17】



〔式中、

$\text{X}$ はSであり；

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ および $\text{X}^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立して

10

20

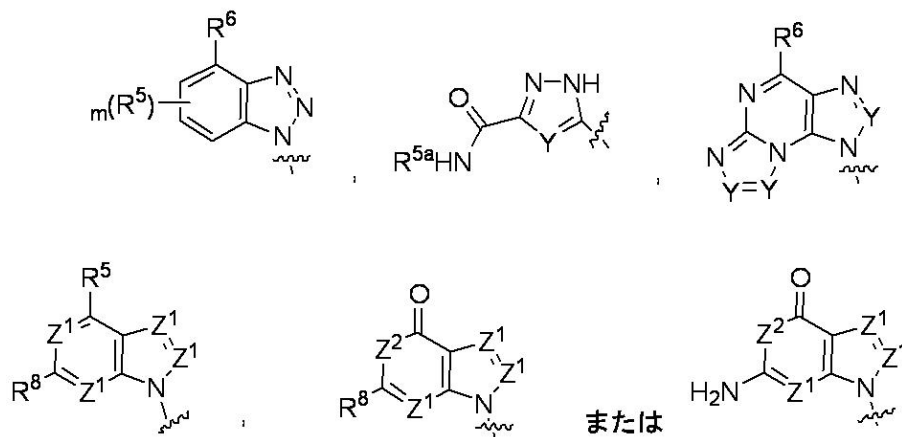
30

40

50



## 【化 18】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

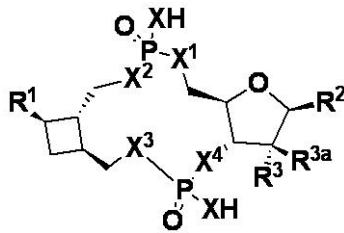
50

立体異性体。

【請求項 10】

式

【化 19】



10

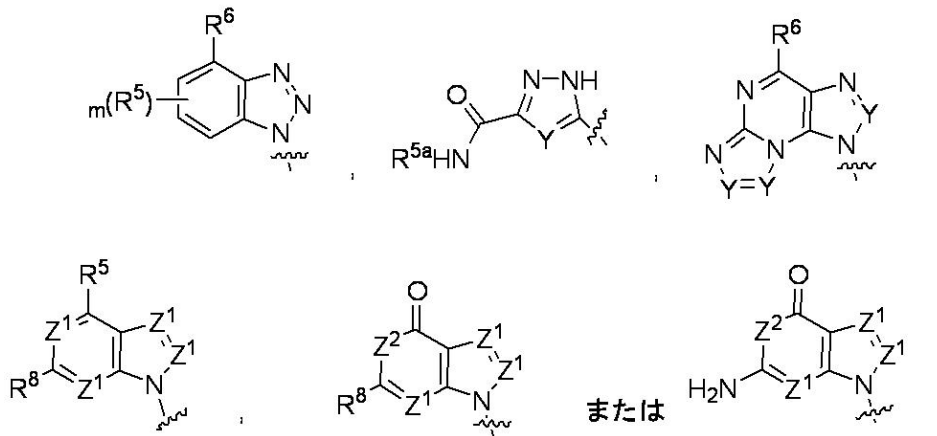
〔式中、

X は O であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【化 20】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S

30

40

50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

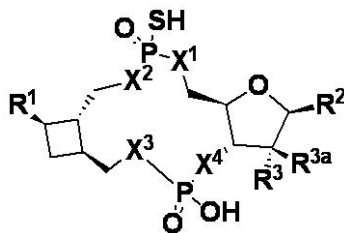
mは0、1、2または3である。]

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項11】

式

【化21】

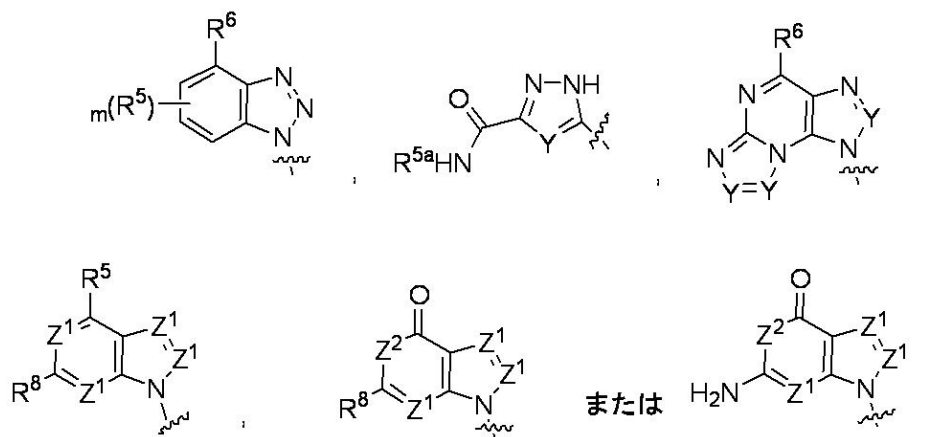


〔式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化22】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

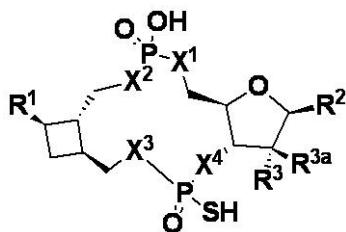
R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a</sup>

$R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、  
 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^b$ はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換され  
 ている $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$   
 $R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^{a1}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；  
 $R^3$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであり；  
 $R^{3a}$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであるか；または  
 $R^3$ および $R^{3a}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または  
 $R^3$ および $R^{3a}$ は一体となって $C=CH_2$ 置換基を形成でき；  
 $R^5$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^{5a}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；  
 $R^6$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^8$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $Y$ は $CR^5$ またはNであり；  
 $m$ は0、1、2または3である。〕  
 である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは  
 立体異性体。

【請求項12】

式

【化23】



〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

10

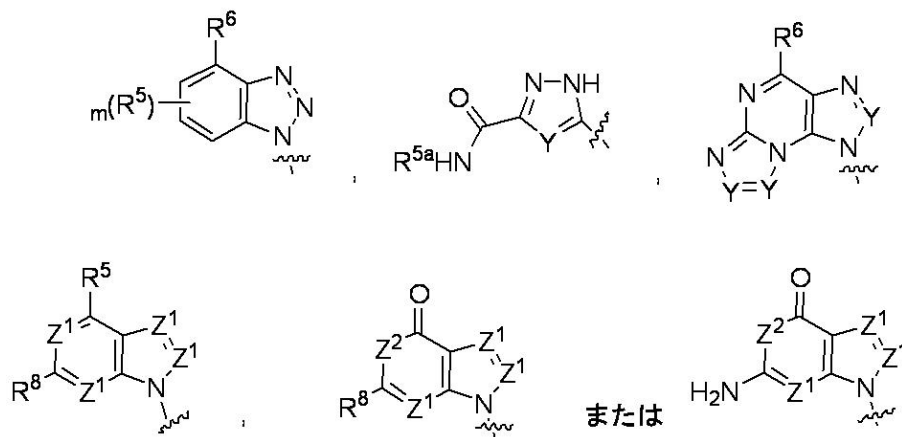
20

30

40

50

## 【化 2 4】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

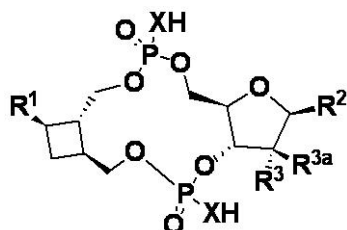
50

立体異性体。

【請求項 1 3】

式

【化 2 5】



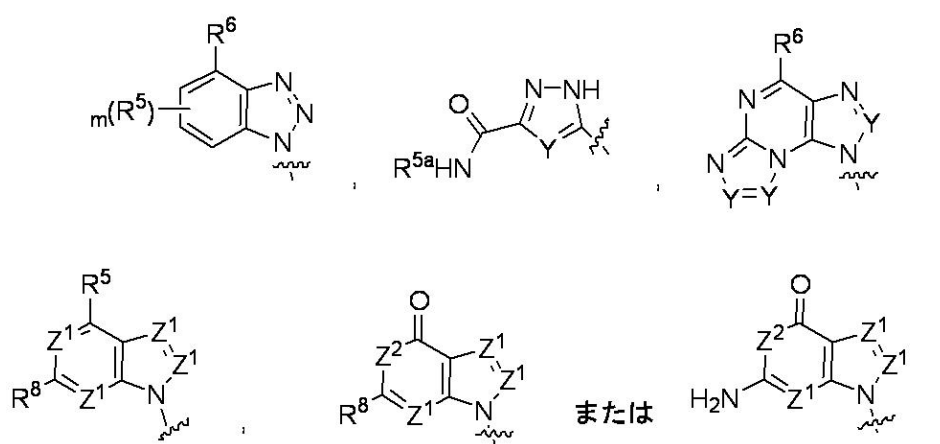
10

〔式中、

X は O または S であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【化 2 6】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

30

40

50

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

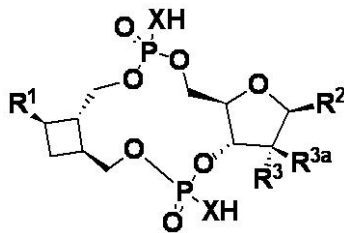
m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 14】

式

【化 27】

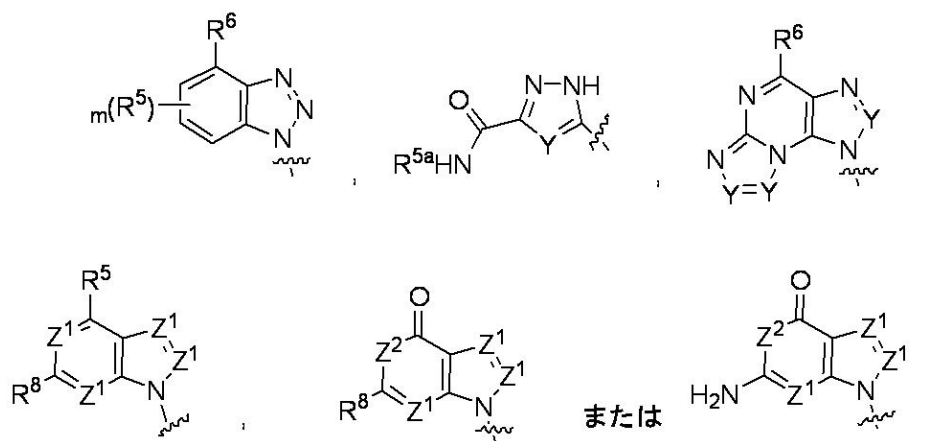


〔式中、

X は S であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化 28】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、

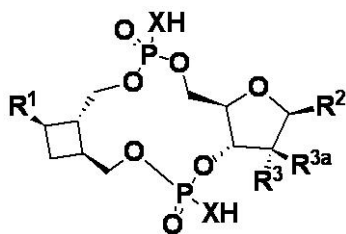
- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、- C(O)R<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；  
R<sup>3</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；  
R<sup>3a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；または  
R<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または  
R<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；  
R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；  
R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
YはCR<sup>5</sup>またはNであり；  
mは0、1、2または3である。]

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項15】

式

【化29】



〔式中、

XはOであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

10

20

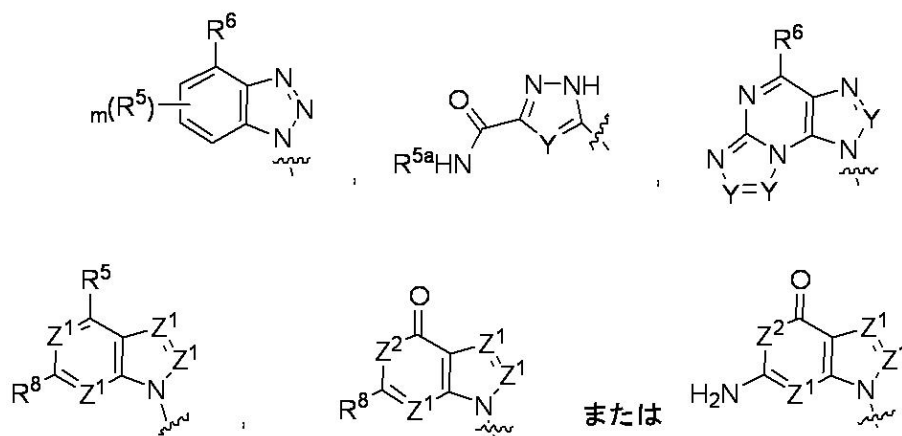
30

40

50



## 【化 30】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

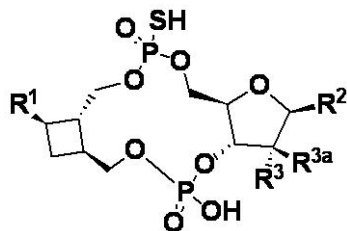
50

立体異性体。

【請求項 16】

式

【化 3 1】

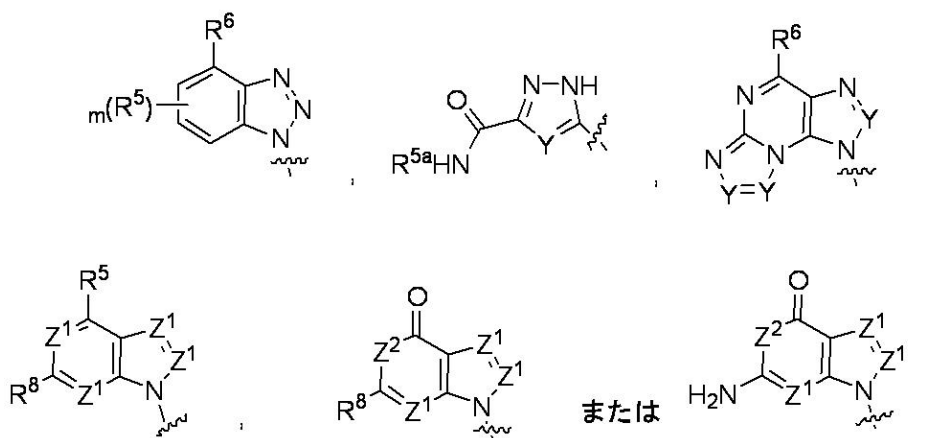


10

〔式中、

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化 3 2】



20

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

30

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

40

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

50

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

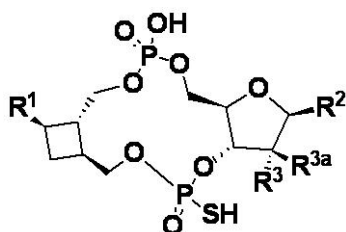
m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 17】

式

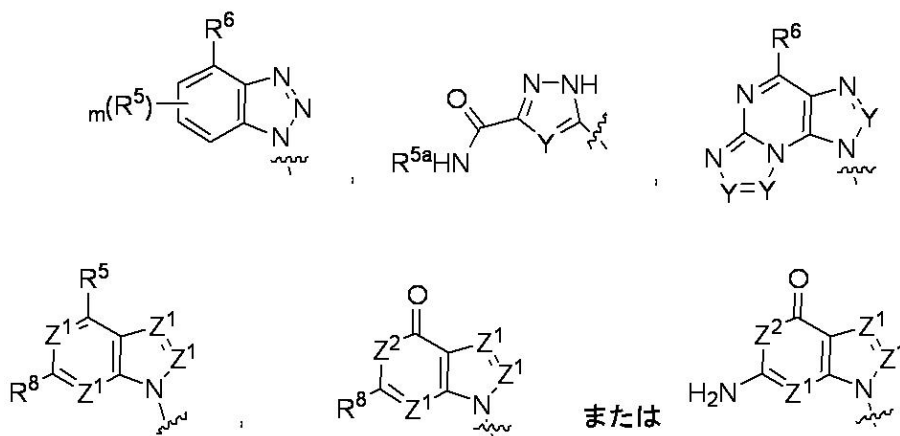
【化 33】



〔式中、

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化 34】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換され

ている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

10

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 18】

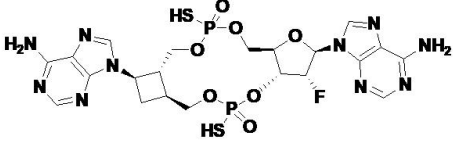
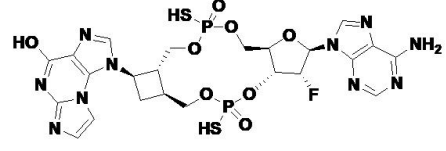
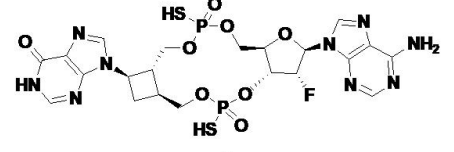
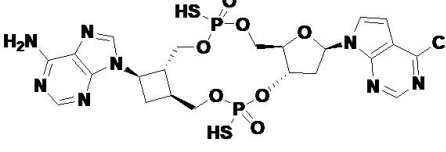
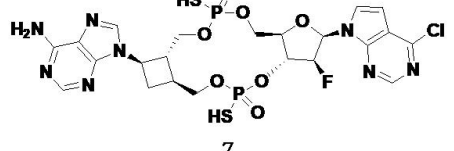
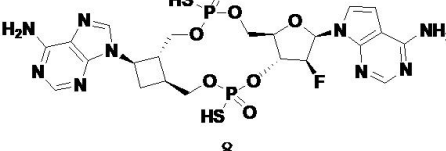
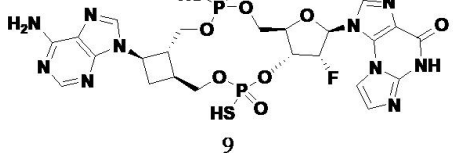
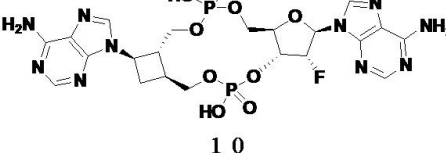
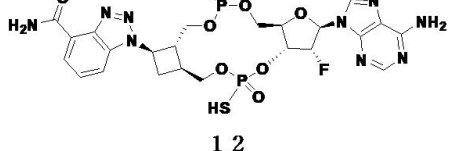
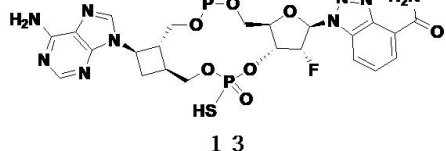
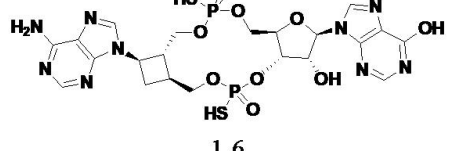
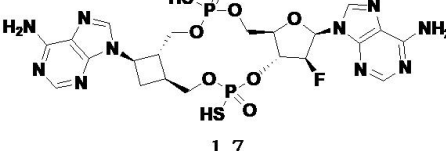
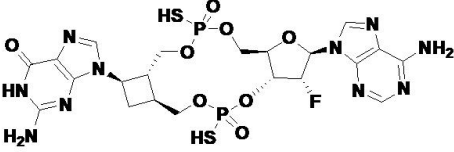
式

30

40

50

【表 1】

 <p>1</p>	 <p>3</p>
 <p>5</p>	 <p>6</p>
 <p>7</p>	 <p>8</p>
 <p>9</p>	 <p>10</p>
 <p>12</p>	 <p>13</p>
 <p>16</p>	 <p>17</p>
 <p>18</p>	

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 19】

式

10

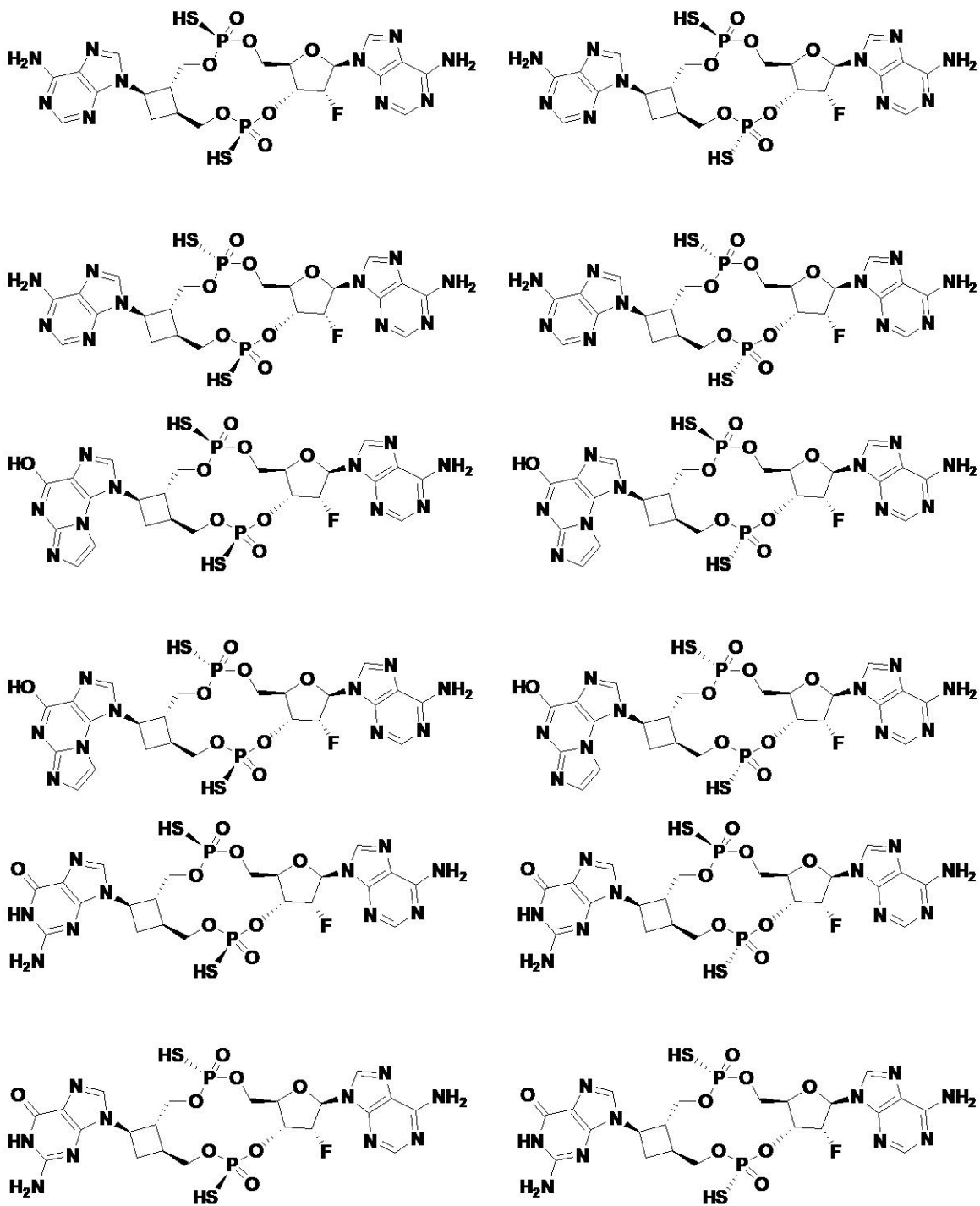
20

30

40

50

【化 3 5】



10

20

30

40

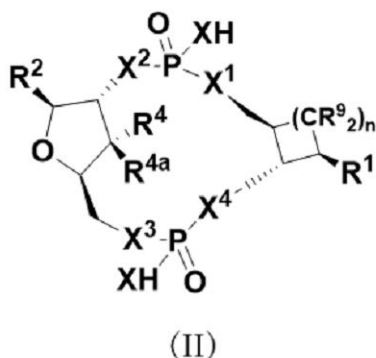
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 2 0】

式 II

50

## 【化 3 6】



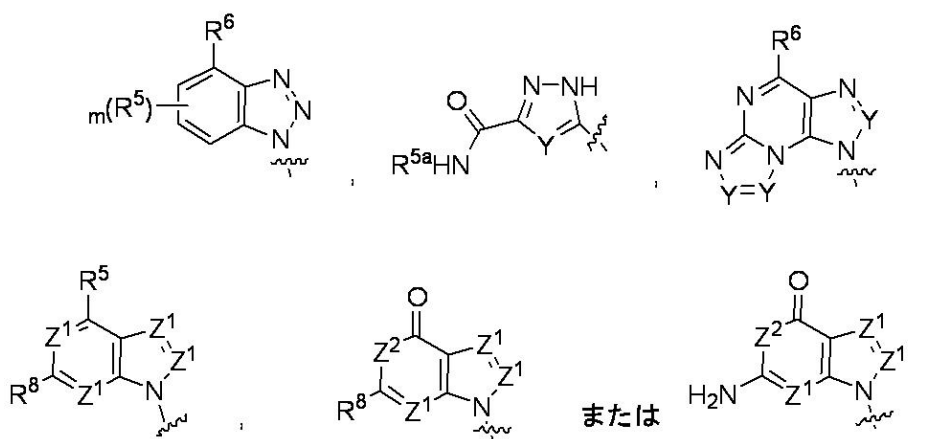
10

〔式中、

XはOまたはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

## 【化 3 7】



20

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

40

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；R<sup>4</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；R<sup>4a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；またはR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；またはR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S

50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>9</sup>はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

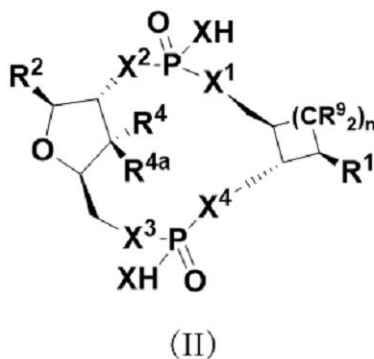
nは0または1である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 2 1】

式II

【化 3 8】



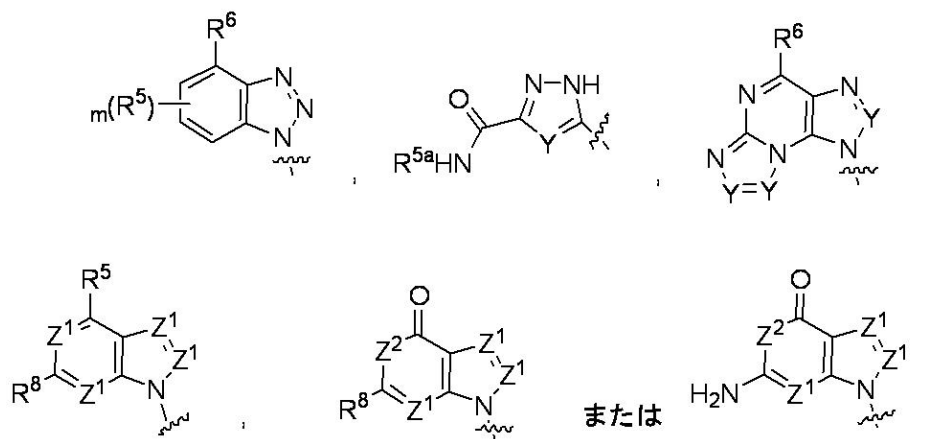
〔式中、

XはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化 3 9】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；



$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$  は  $CR^5$  または  $N$  であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 であり；

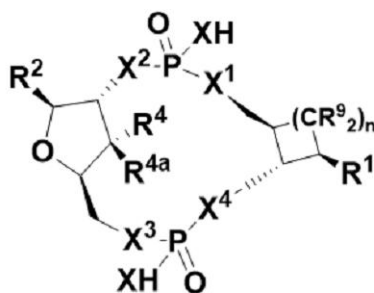
$n$  は 0 または 1 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 22】

式II

【化 40】



(II)

10

20

30

40

50

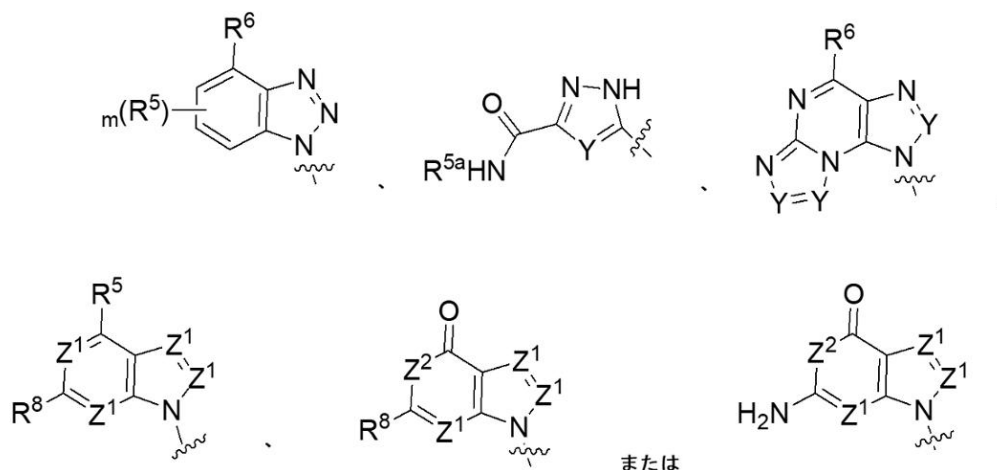
〔式中、

XはOであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化41】



10

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>4</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；

R<sup>4a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>

20

30

40

50

$a^1$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$ は $CR^5$ またはNであり；

$m$ は0、1、2または3であり；

$n$ は0または1である。]

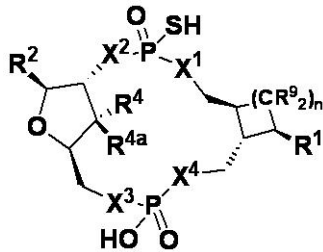
である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項23】

式

10

【化42】



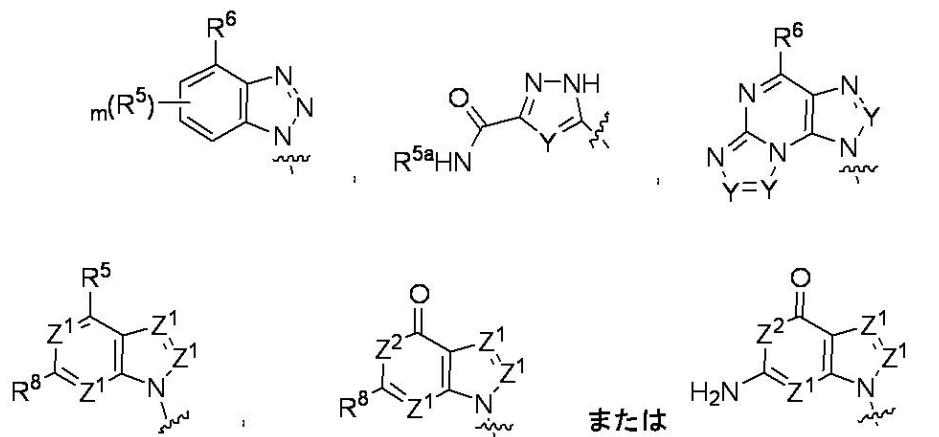
〔式中、

20

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

【化43】



30

であり；

$Z^1$ はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$ は $NR^b$ であり；

$R^a$ はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

40

$R^b$ はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^{a^1}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^4$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであり；

50

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または  
 $R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または  
 $R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；  
 $R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；  
 $R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキル であり；  
 $R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；  
 $R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；  
 $R^9$  は H、ハロゲンまたはメチル であり；  
Y は  $CR^5$  または N であり；  
m は 0、1、2 または 3 であり；  
n は 0 または 1 である。

10

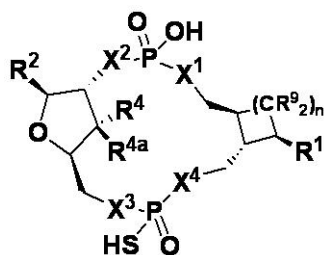
20

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 24】

式

【化 44】



30

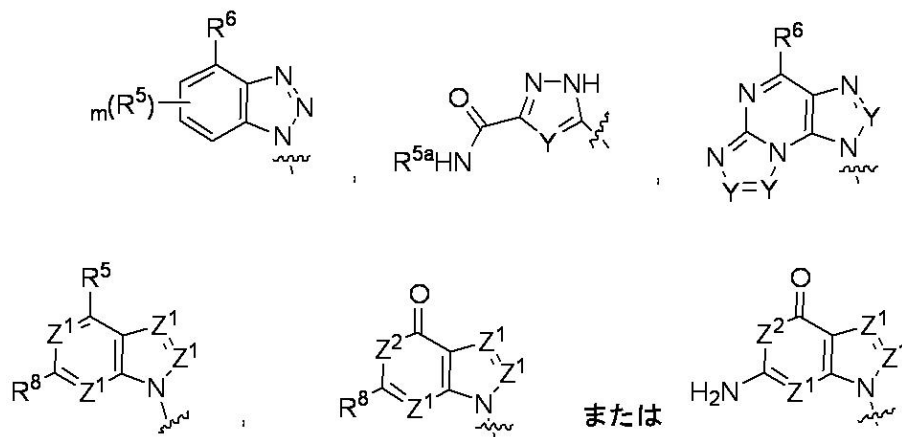
〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

40

## 【化 4 5】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

50

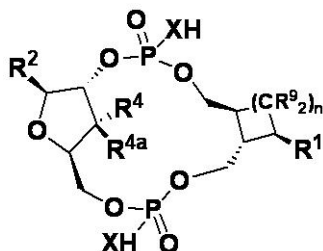
n は 0 または 1 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 25】

式

【化 46】



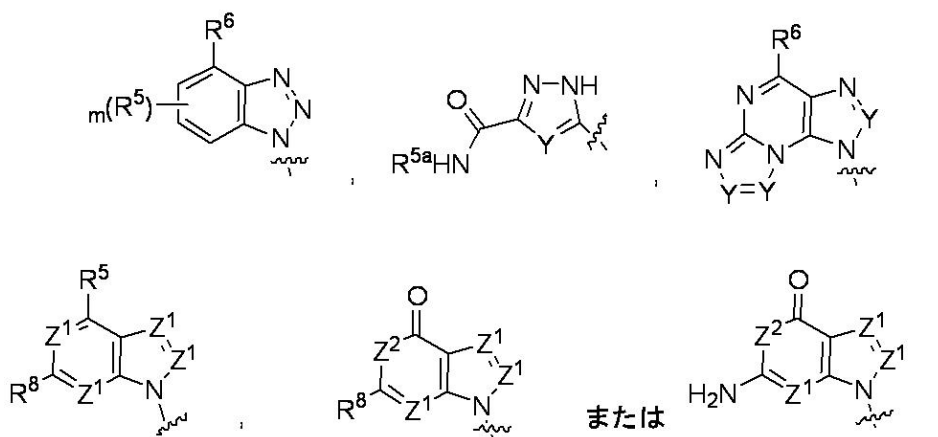
10

〔式中、

X は O または S であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【化 47】



20

30

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

40

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>4</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>4a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR

50

$a^1 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^{5a}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは $CR^5$ またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

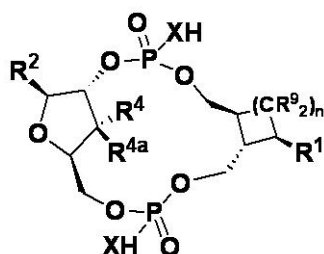
nは0または1である。}

である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項26】

式

【化48】



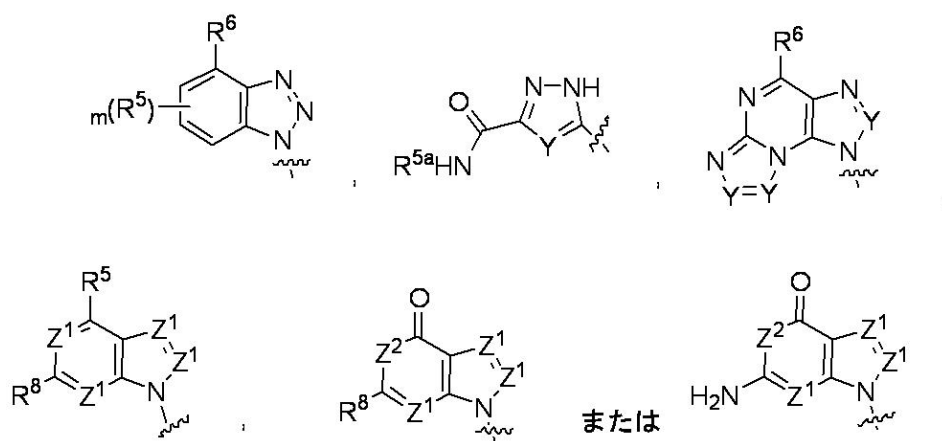
〔式中、

XはOまたはSであり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

【化49】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり ;

$Z^2$  は  $NR^b$  であり ;

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり ;

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり ;

10

$R^a$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^4$  は F であり ;

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり ;

$R^5$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり ;

20

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり ;

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチル であり ;

30

$Y$  は  $CR^5$  または N であり ;

$m$  は 0、1、2 または 3 であり ;

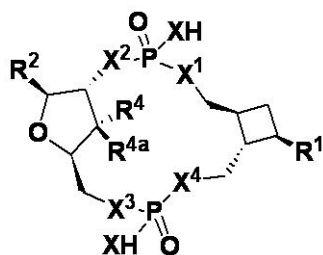
$n$  は 0 または 1 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 27】

式

【化 50】



40

〔式中、

$X$  は O または S であり ;

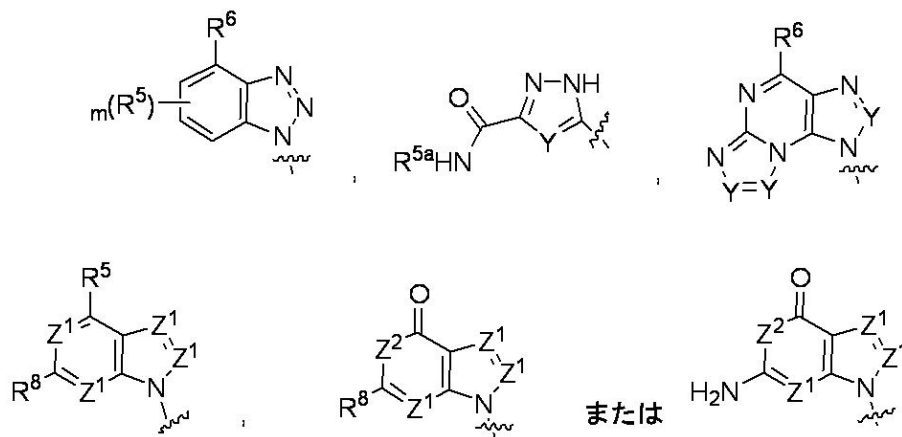
$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり ;

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

50



## 【化 5 1】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

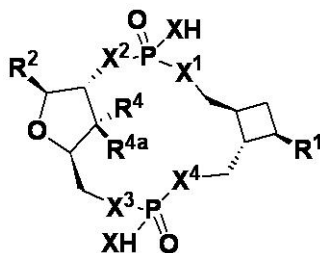
50

は立体異性体。

【請求項 28】

式

【化 52】



10

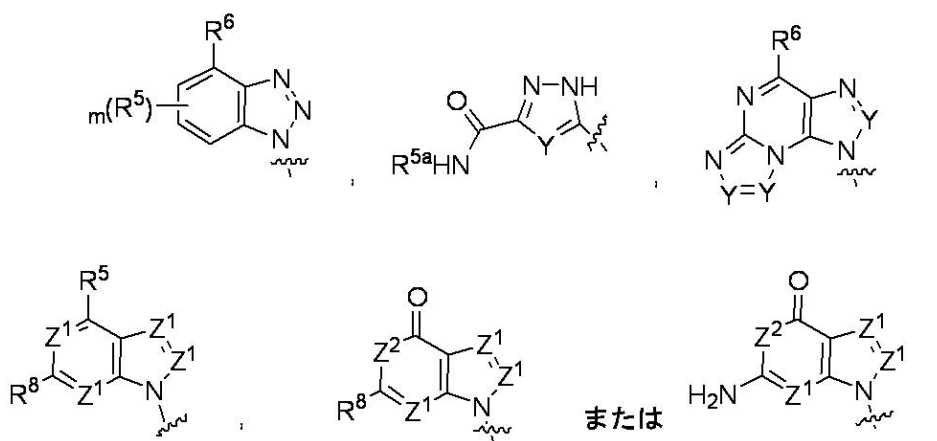
〔式中、

XはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化 53】



20

30

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>～6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>～6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>～6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>～6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

40

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>～3アルキルであり；

R<sup>4</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；

R<sup>4a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>～3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>

50

$a^1$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^{5a}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

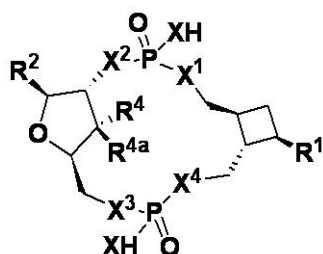
mは0、1、2または3である。]

である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項29】

式

【化54】



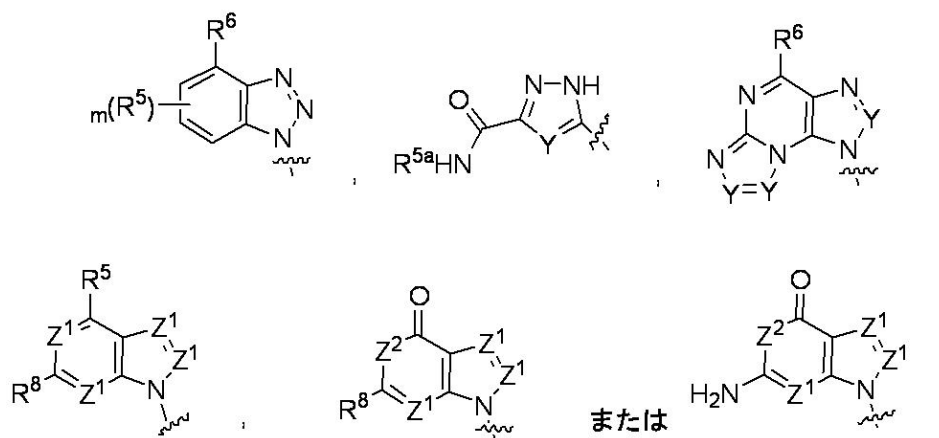
〔式中、

XはOであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化55】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>

で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は  $H$ 、 $0 \sim 6$  個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、 $0 \sim 6$  個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は  $H$  または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^4$  は  $H$ 、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{4a}$  は  $H$ 、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $3 \sim 4$  員炭素環を形成できるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は  $H$  または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$Y$  は  $CR^5$  または  $N$  であり；

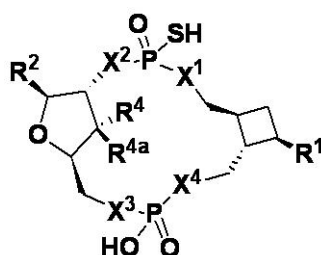
$m$  は  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 30】

式

【化 56】



〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して  $O$  または  $NH$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

10

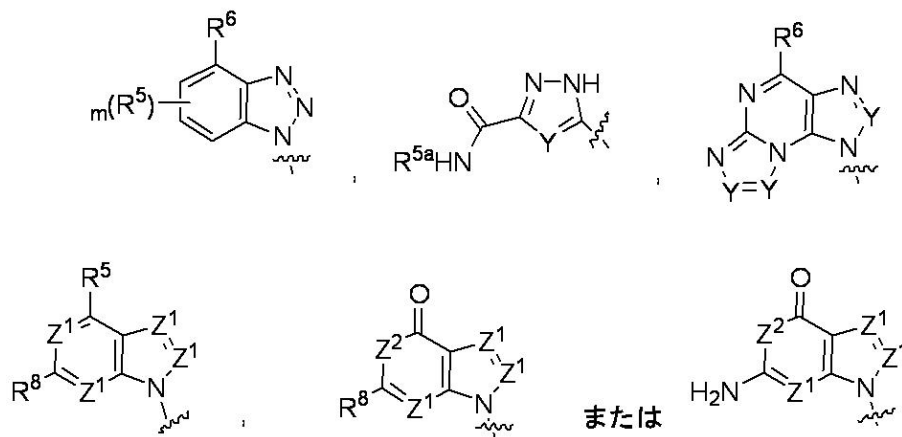
20

30

40

50

## 【化 5 7】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

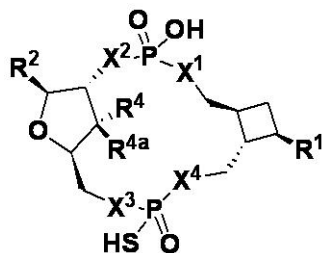
50

は立体異性体。

【請求項 3 1】

式

【化 5 8】



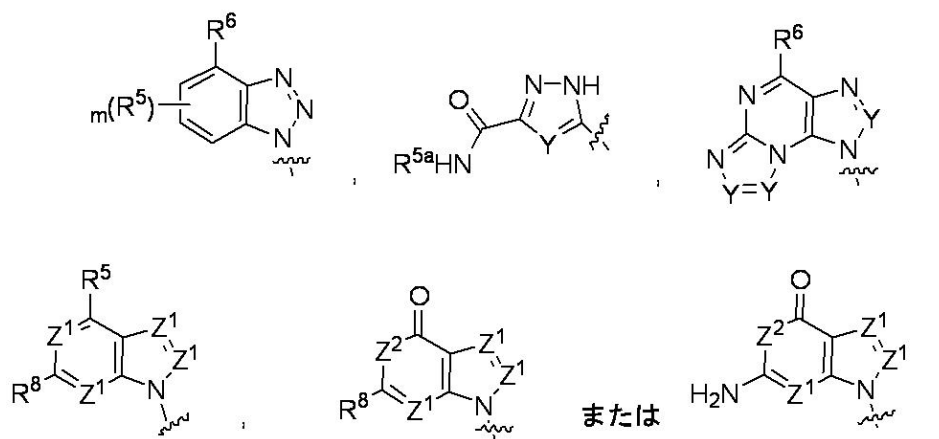
10

〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

【化 5 9】



20

であり；

$Z^1$ はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$ は $NR^b$ であり；

$R^a$ はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^b$ はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{a1}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^4$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであり；

$R^{4a}$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであるか；または

$R^4$ および $R^{4a}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$R^4$ および $R^{4a}$ は一体となって $C=CH_2$ 置換基を形成でき；

$R^5$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S$

30

40

50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

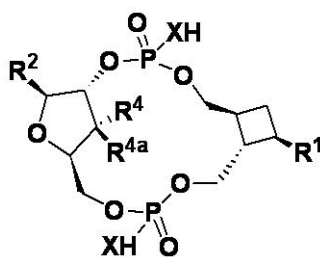
mは0、1、2または3である。]

である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項32】

式

【化60】

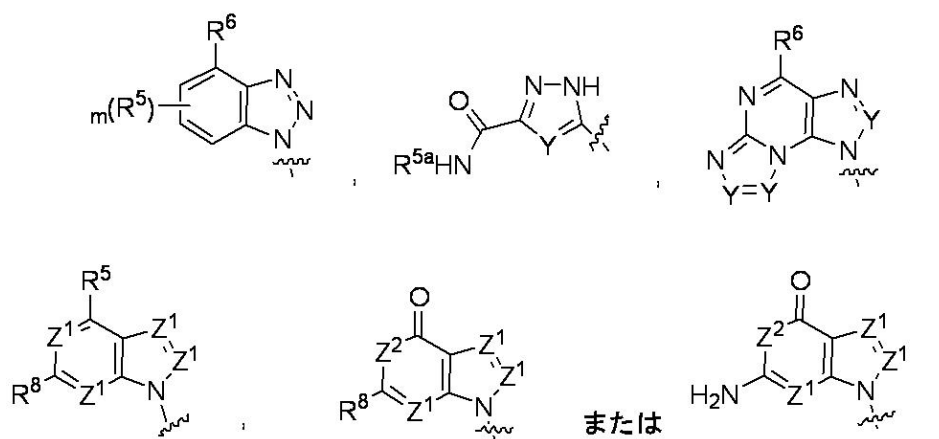


〔式中、

XはOまたはSであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化61】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-

$\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{b}}$ はH、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_1-6$ アルキル、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_3-6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{a}1}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^4$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであり；

$\text{R}^{4\text{a}}$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであるか；または

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4\text{a}}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4\text{a}}$ は一体となって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成でき；

$\text{R}^5$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{5\text{a}}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^6$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^8$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{Y}$ は $\text{CR}^5$ またはNであり；

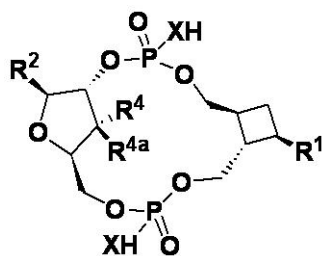
$m$ は0、1、2または3である。]

である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項33】

式

【化62】



〔式中、

$\text{X}$ はSであり；

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は各々独立して

10

20

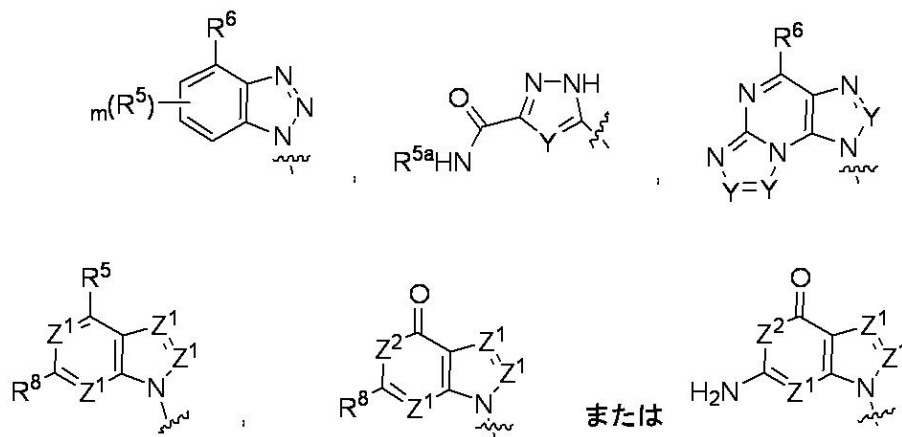
30

40

50



## 【化 6 3】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

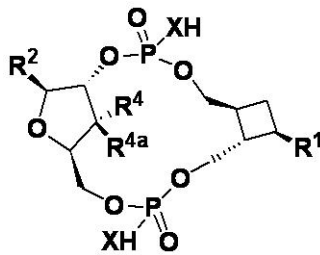
50

は立体異性体。

【請求項 3 4】

式

【化 6 4】



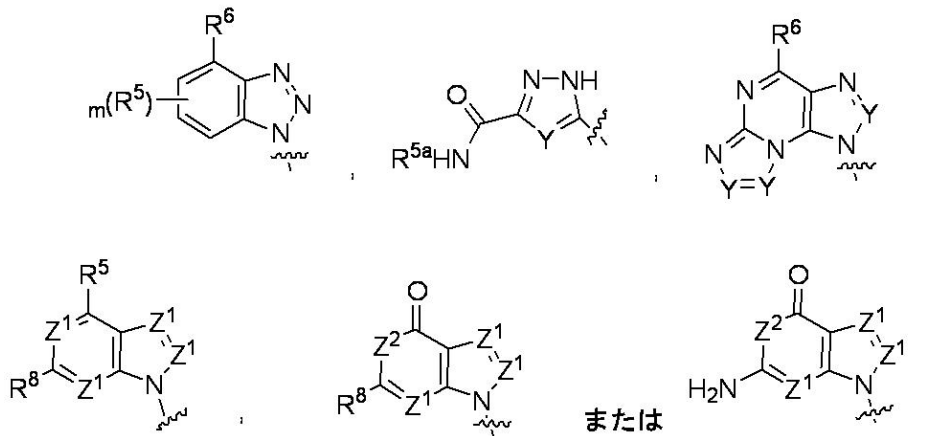
10

〔式中、

X は O であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【化 6 5】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>4</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>4a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S

30

40

50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

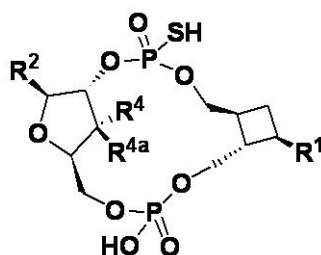
mは0、1、2または3である。]

である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項35】

式

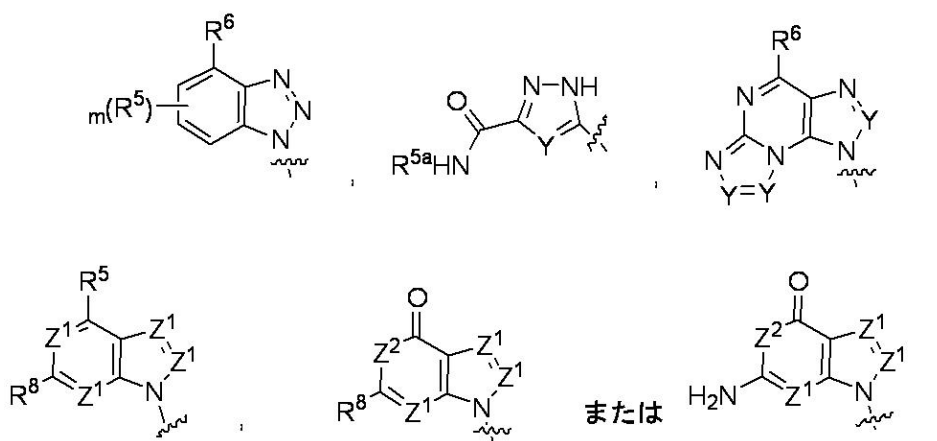
【化66】



〔式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化67】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a</sup>

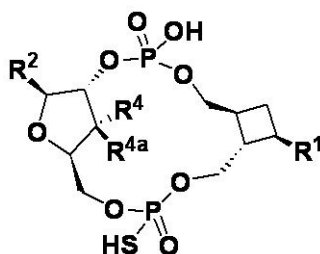
$R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、  
 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^b$ はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_3-6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^{a1}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；  
 $R^4$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであり；  
 $R^{4a}$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであるか；または  
 $R^4$ および $R^{4a}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または  
 $R^4$ および $R^{4a}$ は一体となって $C=CH_2$ 置換基を形成でき；  
 $R^5$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^{5a}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；  
 $R^6$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；  
 $Y$ は $CR^5$ またはNであり；  
 $m$ は0、1、2または3である。]

である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項36】

式

【化68】



〔式中、

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

10

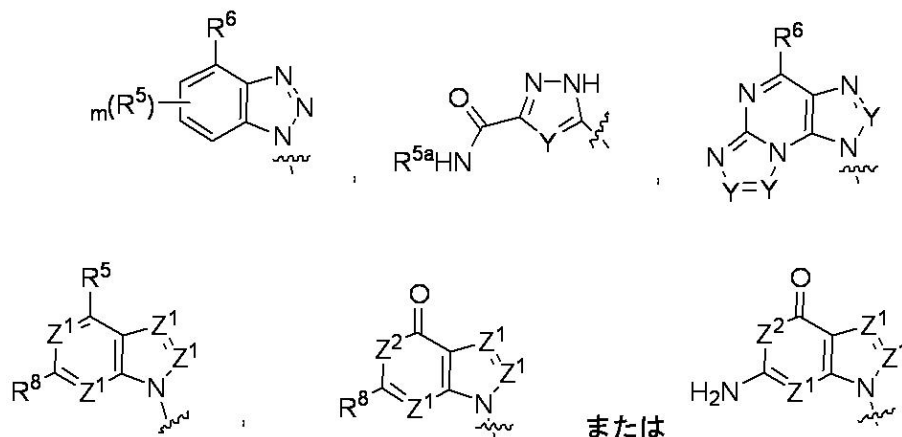
20

30

40

50

## 【化 6 9】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

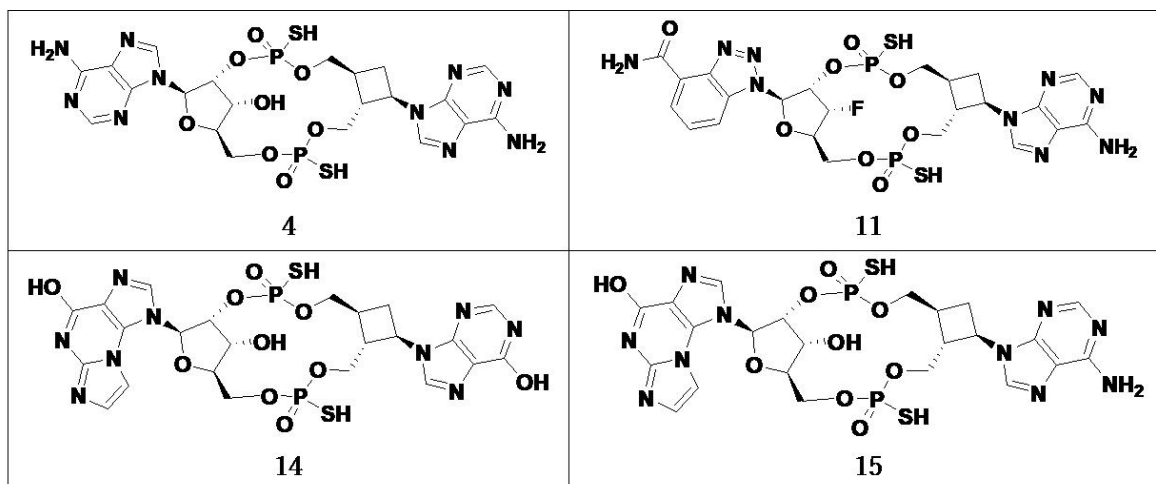
50

は立体異性体。

【請求項 3 7】

式

【表 2】



10

である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 3 8】

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジスルファニル - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 8 - {4 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル} - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

30

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 1 2, 1 8 - トリヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

9 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ;

(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 7 - {4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 3 - ヒドロキシ - 1 2 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 2 - オン ;

40

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 S) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 7 - {4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 S) - 1 7 - {4 - アミノ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9

50

- イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H, 4 H, 5 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - オン ; (1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジオン ;

1 - [(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 8 - ヒドロキシ - 8 - (6 - ヒドロキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 7 - {4 - オキソ - 1 H, 4 H, 5 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル} - 3, 1 2 - ジスルファニル - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 1 2, 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - {4 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル} - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

30

(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 1 2, 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - (6 - ヒドロキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 S) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ; および

2 - アミノ - 9 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンである化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

40

#### 【請求項 3 9】

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジスルファニル - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 8 - {4 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ[2

50

, 1 - b]プリン - 1 - イル} - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;  
 2 - アミノ - 9 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン  
 である請求項 3 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 4 0】

T H P 1 I R F 3 レポーターアッセイで  $EC_{50} < 100 \mu M$  を有する、請求項 1 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

10

【請求項 4 1】

T H P 1 N F k B レポーターアッセイで  $EC_{50} < 100 \mu M$  を有する、請求項 2 0 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および 1 以上の薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 以上の他の治療的活性剤と共に含む、組み合わせ医薬製剤。

20

【請求項 4 4】

薬剤が同時にまたは逐次的に摂取される、請求項 4 3 に記載の組み合わせ製剤。

【請求項 4 5】

S T I N G 経路を介する免疫応答の誘発により軽減され得る疾患または状態の処置のための、請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 4 6】

S T I N G の調節が適応される疾患および状態の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、S T I N G の調節が適応される疾患および状態を治療するための医薬組成物。

30

【請求項 4 8】

1 以上の請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 4 9】

癌が小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、食道癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、尿路癌、神経膠芽腫などの脳腫瘍、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病 (A L L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、肝細胞癌、多発性骨髄腫、消化器間質腫瘍、中皮腫および他の固形腫瘍または他の血液癌である、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 5 0】

癌が小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫または膀胱癌である、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

1 以上の免疫腫瘍剤と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、癌を治療するための、医薬組成物。

【請求項 5 2】

癌を治療するための請求項 1 ~ 3 9 いずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許

50



容される塩を含む医薬組成物であって、

a) 前記医薬組成物および

b) プログラム死 - 1 (PD - 1) 受容体に特異的に結合し、PD - 1 活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分である抗癌剤を投与することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 5 3】

抗 PD - 1 抗体がニボルマブまたはペムブロリズマブである、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

抗 PD - 1 抗体がニボルマブである、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は 2017 年 7 月 28 日出願の米国仮出願 62 / 538329 の利益を主張し、その開示を全体として引用により本明細書に包含させる。

【0002】

発明の分野

本発明は、新規化合物、該化合物を含む医薬組成物および、例えば、ある種の癌の処置または予防のためのその使用方法および治療におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0003】

発明の背景

免疫療法は、正の治療効果のために、患者の免疫系が故意に活性化、抑制または他に調節されるもので、医療の急速に拡大している分野である。免疫療法剤は、細胞、抗原、抗体、核酸、タンパク質、ペプチド、天然に存在するリガンドおよび合成により製造された分子などの物体を含む。サイトカインは、複雑なシグナル伝達ネットワークを介して免疫応答を引き起こすその役割により知られる、小さな糖タンパク質分子である。サイトカインは免疫療法剤として探索されているが、その直接投与は、頻繁でしばしば高用量でしか補えない短い血中半減期を含む、多くの因子により阻まれている。一つの高度に有望なアプローチは、患者が体内で 1 以上の治療に有益なサイトカインの産生を誘発する免疫調節剤で処置されるものである、サイトカイン誘発である。

30

【0004】

サイトカイン産生の一つの因子は、アダプタータンパク質 STING (STimulator of Interferon Genes; MPYS、TMEM173、MITA および ERIS としても知られる) である。STING は、小胞体に位置する細胞内受容体である。アゴニストの STING への結合は、シグナル伝達経路を活性化し、最終的に I 型 IFN を誘発し、これが分泌され、分泌しているおよび近隣の細胞を保護する。STING は 2 つの異なる経路により活性化でき、各々異なるタイプの環状ジヌクレオチド (「CDN」) アゴニストが関与する。第一経路では、アゴニストは、細菌病原体により二次メッセンジャーとして使用される外来 CDN である (Burdette et al. 2013)。第二経路では、酵素環状 GMP - AMP シンターゼ (cGAS) が細胞質 DNA を検出し、応答して、内生 STING アゴニストとして機能する CDN を合成する (Ablasser et al. 2013; Gao et al. 2013; Sun et al. 2013)。

40

【0005】

STING の活性化はインターフェロン - および他のサイトカインの誘発に至る、IRF3 および NF - B 経路の上方制御をもたらす。STING は、病原体または宿主起源の細胞質 DNA への応答に重要である。

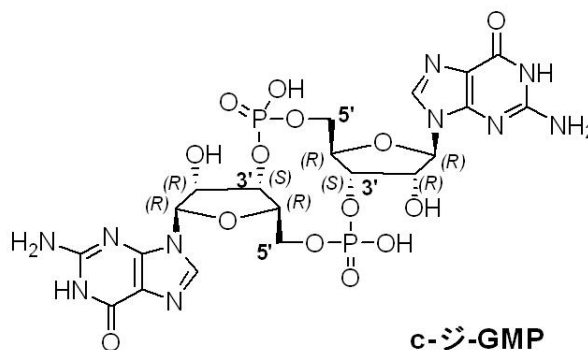
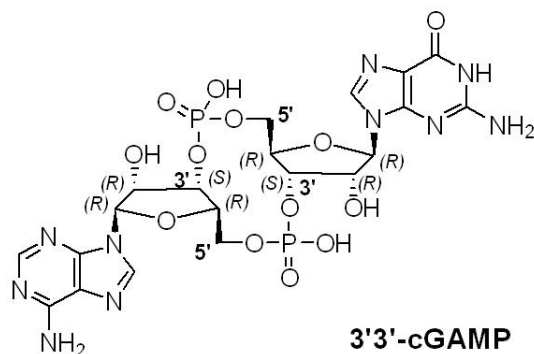
【0006】

二つの外来細菌 STING アゴニスト CDN は、3'3' - cGAMP および c - GMP である。cGAS により産生される内生 STING アゴニスト CDN は 2'3' - cGAM

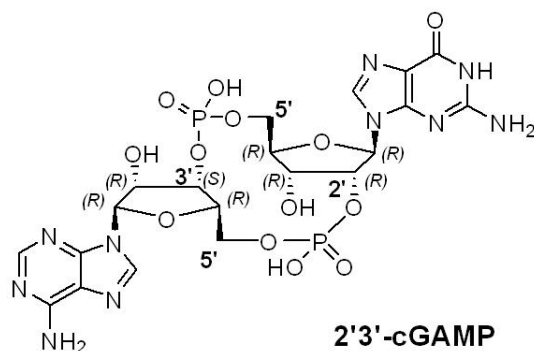
50

Pである。細菌CDNは、二つの3'5'ホスホジエステル架橋により特徴づけられ、一方cGAS産生CDNは一つの2'5'および一つの3'5'ホスホジエステル架橋により特徴付けられる。略称として、前者のCDNを3'3'CDNと称し、後者を2'3'CDNと称する。歴史的な理由のため、3'3'CDNはまた「古典的」形態と称され、2'3'CDNは「非古典的」形態とも称される。

#### 【化1】



10



20

#### 【0007】

生物を病原体感染から保護するのに加えて、STING活性化は、炎症性疾患、そして、現在特に興味深い領域として、癌の処置に有益であることも報告されている。癌ワクチンSTINGVAXと組み合わせた合成CDNの投与は、複数の治療モデルで抗腫瘍効果の増強を示した(Fu et al. 2015)。STINGアゴニスト単独投与は、マウスモデルで強力な抗腫瘍免疫効果を示すことが報告されている(Corrales et al. 2015a)。感染、炎症および/または癌におけるSTINGの役割の総説について、Ahn et al. 2015; Corrales et al. 2015bおよび2016;およびBarber 2015を参照のこと。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

本発明は、それ故に、癌の処置に有用であり得る新規環状ジヌクレオチドを提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

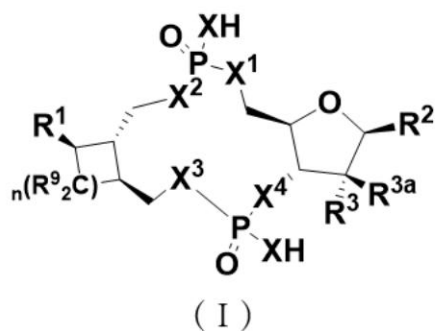
40

#### 【0009】

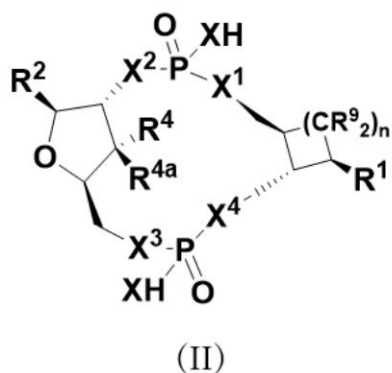
#### 発明の概要

式(I)、(II)および(III)

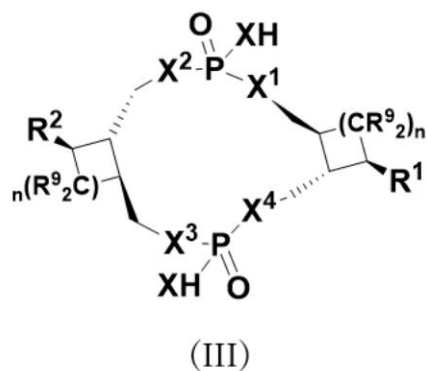
## 【化 2】



10



20



30

〔式中、全置換基は本明細書に定義される。〕  
の化合物が提供される。

## 【0010】

他の態様において、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩および1以上の薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む医薬組成物が提供される。

## 【0011】

他の態様において、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の(式Iの)STINGのアクティベーターを投与することを含む、方法が提供される。

40

## 【0012】

発明の詳細な記載

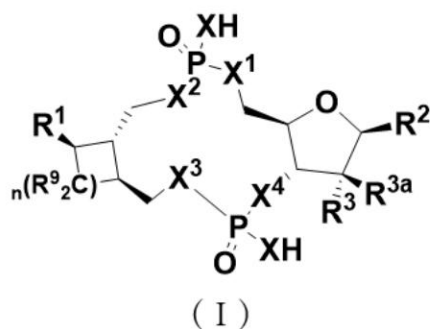
次は本発明の態様および実施態様ならびに示されるものの範囲内であり得るさらなる態様および実施態様である。本発明の態様は、下記のものに限定されない。

## 【0013】

式I

50

## 【化 3】



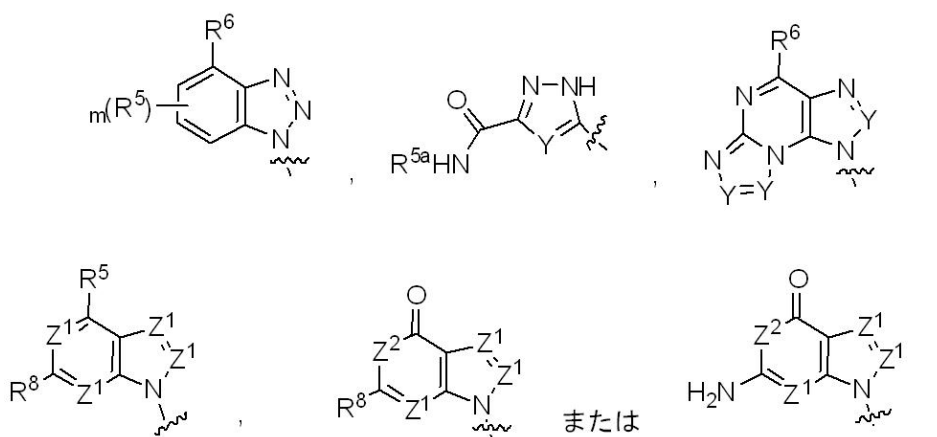
10

〔式中、

XはOまたはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して

## 【化 4】



20

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；R<sup>3</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；R<sup>3a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；またはR<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；またはR<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S

30

40

50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>9</sup>はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

nは0または1であり、n = 0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。]

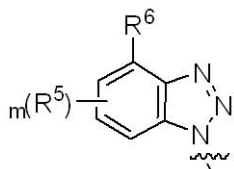
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0014】

式Iの化合物であって、式中、

R<sup>1</sup>が

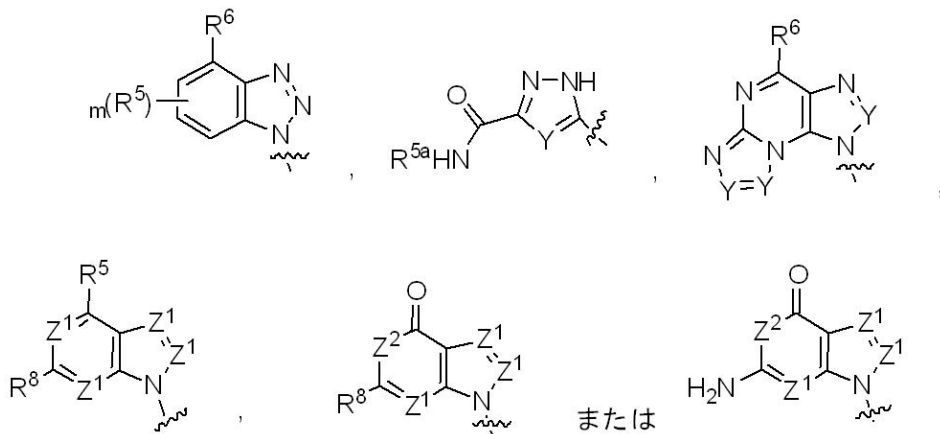
【化5】



であり；そして

R<sup>2</sup>が

【化6】



である、化合物。

【0015】

式Iの化合物であって、式中、

R<sup>1</sup>が

10

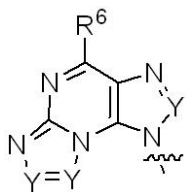
20

30

40

50

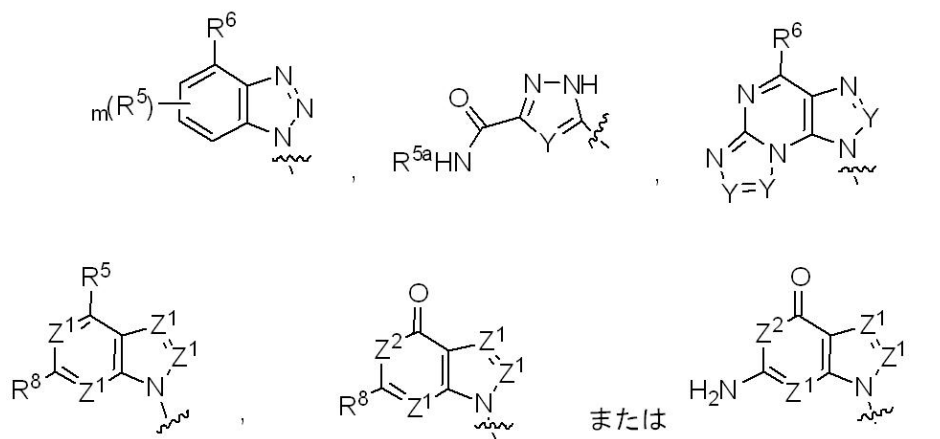
## 【化 7】



であり；そして

R<sup>2</sup> が

## 【化 8】



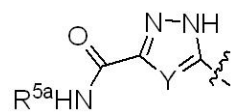
である、化合物。

## 【 0 0 1 6 】

式 I の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> が

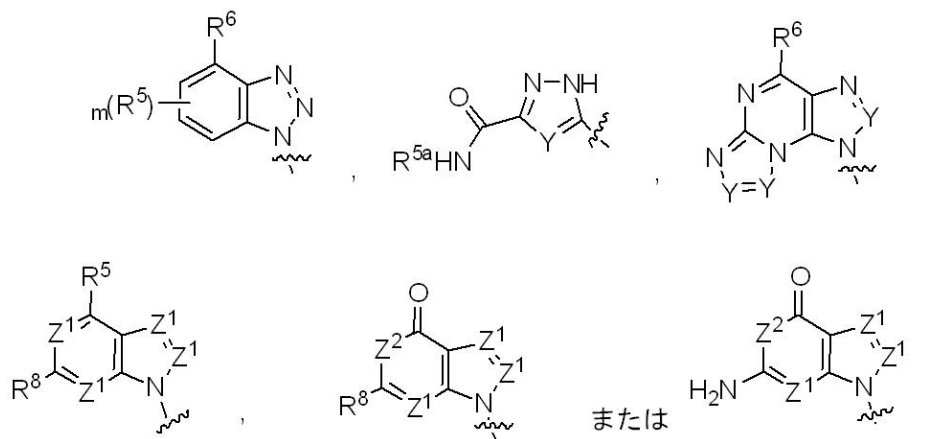
## 【化 9】



であり；そして

R<sup>2</sup> が

## 【化 1 0】

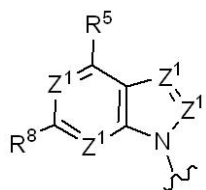


である、化合物。

## 【 0 0 1 7 】

式 I の化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup> が

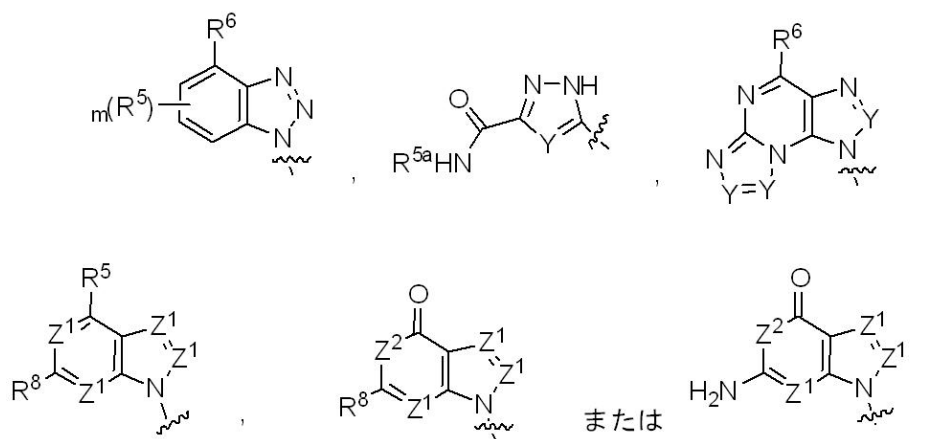
【化 1 1】



であり；そして

R<sup>2</sup> が

【化 1 2】



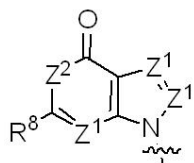
である、化合物。

【0018】

式 I の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> が

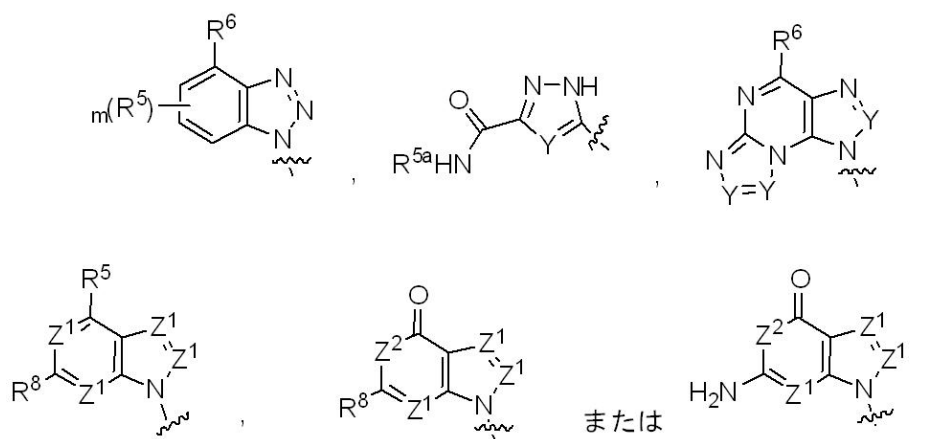
【化 1 3】



であり；そして

R<sup>2</sup> が

【化 1 4】



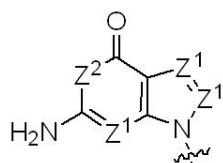
である、化合物。

【 0 0 1 9 】

式 I の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> が

【 化 1 5 】

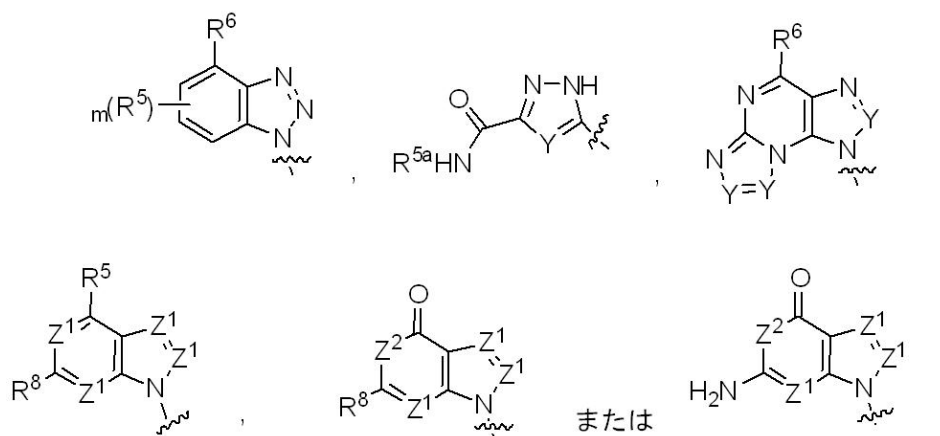


10

であり ; そして

R<sup>2</sup> が

【 化 1 6 】



20

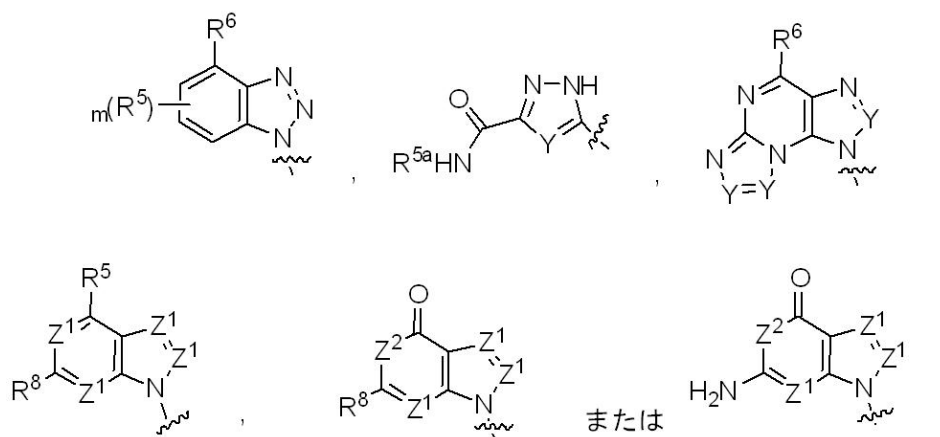
である、化合物。

【 0 0 2 0 】

式 I の化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> が

【 化 1 7 】



40

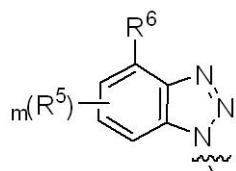
であり ; そして

R<sup>2</sup> が

50



## 【化 18】



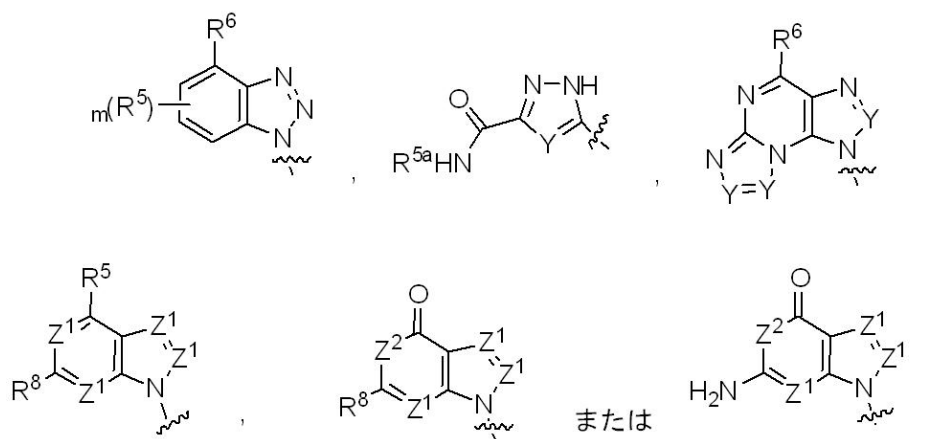
である、化合物。

## 【0021】

式 I の化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup> が

10

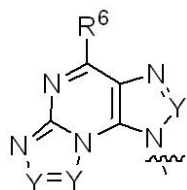
## 【化 19】



20

であり；そして  
R<sup>2</sup> が

## 【化 20】



30

である、化合物。

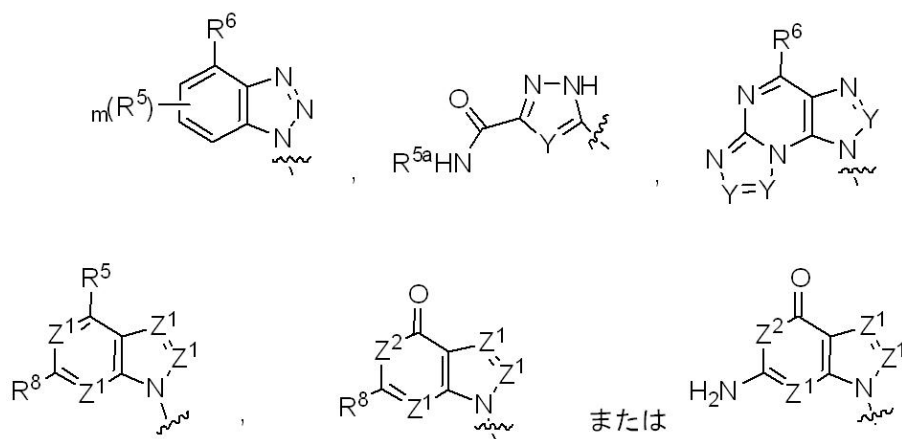
## 【0022】

式 I の化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup> が

40

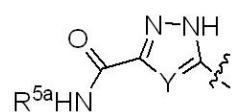
50

## 【化 2 1】



であり；そして、  
R<sup>2</sup>が

## 【化 2 2】

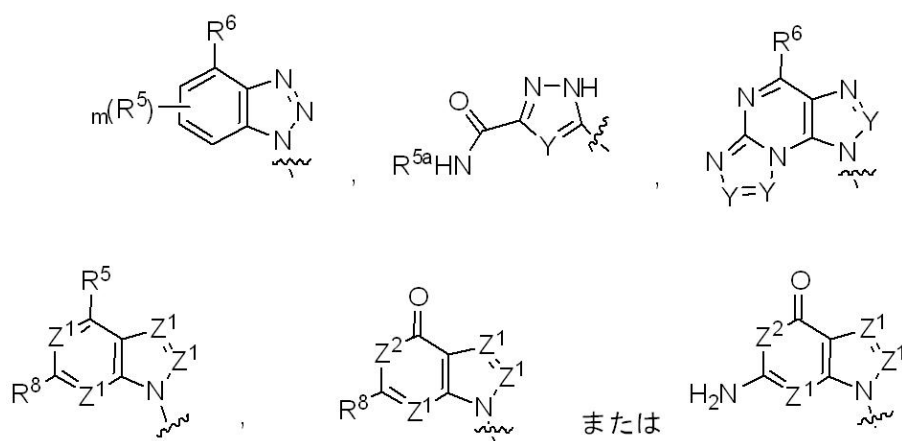


である、化合物。

## 【0 0 2 3】

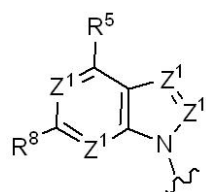
式 I の化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

## 【化 2 3】



であり；そして  
R<sup>2</sup>が

## 【化 2 4】

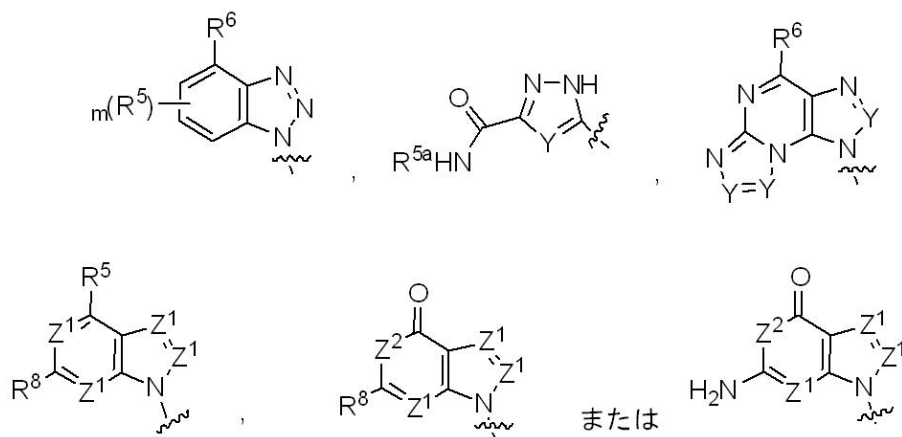


である、化合物。

## 【0 0 2 4】

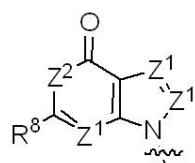
式 I の化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup> が

【化 2 5】



であって、  
R<sup>2</sup> が

【化 2 6】

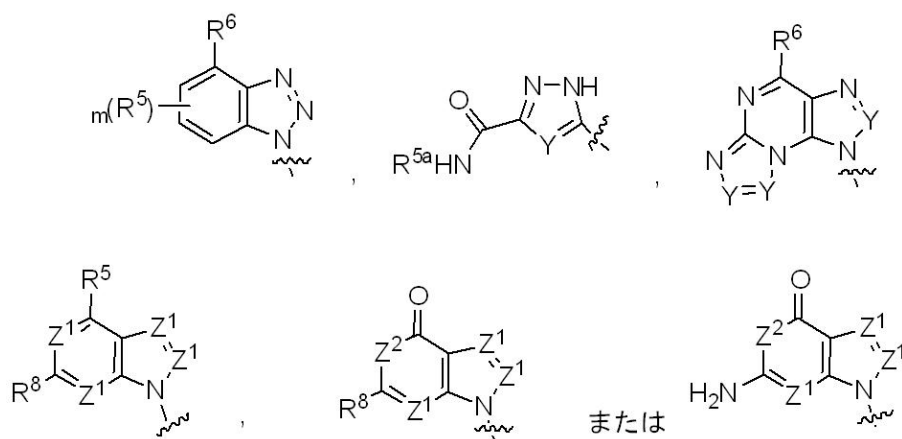


である、化合物。

【0025】

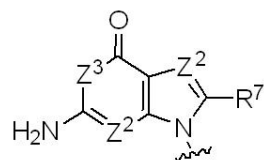
式 I の化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup> が

【化 2 7】



であり；そして  
R<sup>2</sup> が

【化 2 8】

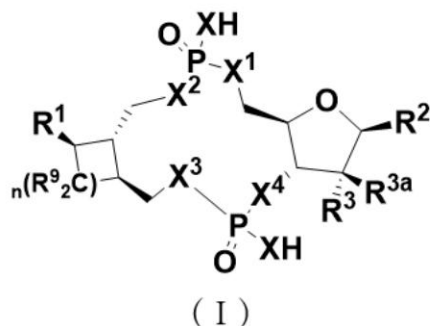


である、化合物。

【 0 0 2 6 】

式

【化 2 9 】



10

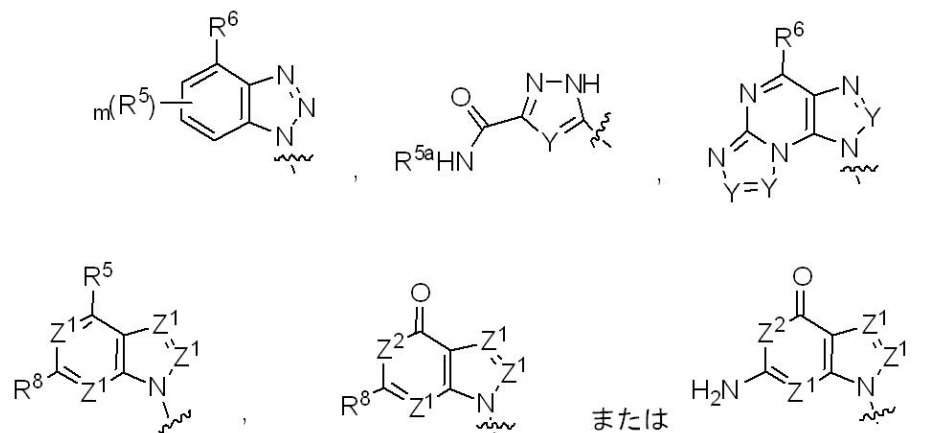
〔 式中、

X は S であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【化 3 0 】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

40

R<sup>b</sup> は H、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、- C(O)R<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル であり；

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C = CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(

50

O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

10

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>9</sup>はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

nは0または1であり、n = 0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。]

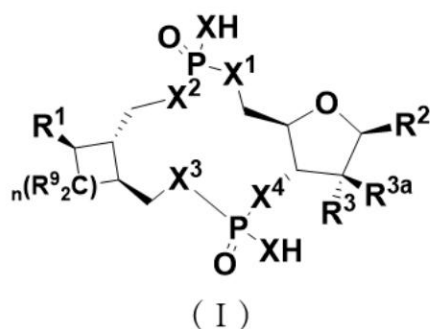
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

20

【0027】

式

【化31】



30

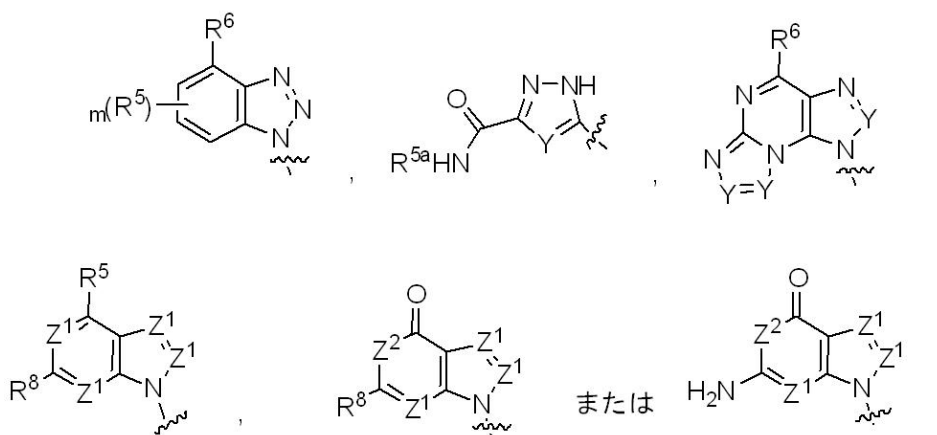
〔式中、

XはOであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して

【化32】



40

50

であり；

$Z^1$  はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$  は $NR^b$ であり；

$R^a$  はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^b$  はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{a1}$  はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^3$  はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ または $OH$ であり；

$R^{3a}$  はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ または $OH$ であるか；または

$R^3$ および $R^{3a}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$R^3$ および $R^{3a}$ は一体となって $C=CH_2$ 置換基を形成でき；

$R^5$  はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{5a}$  はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^6$  はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^8$  はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^9$  はH、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$  は $CR^5$ またはNであり；

$m$  は0、1、2または3であり；

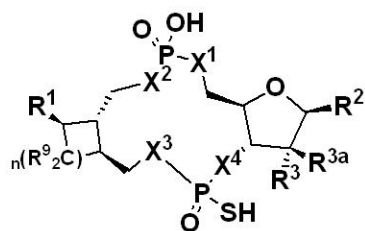
$n$  は0または1であり、 $n=0$ であるとき、環は3員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0028】

式

【化33】

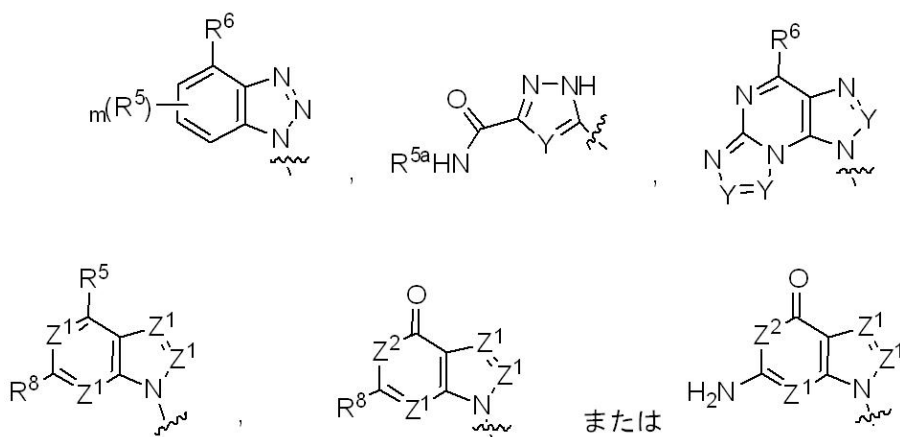


〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【化 3 4】



10

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

20

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル であり；

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

30

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>5a</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル であり；

R<sup>6</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

40

R<sup>8</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>9</sup> は H、ハロゲン または メチル であり；

Y は C R<sup>5</sup> または N であり；

50

m は 0、1、2 または 3 であり；

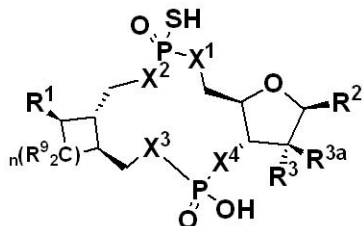
n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 2 9 】

式

【化 3 5】



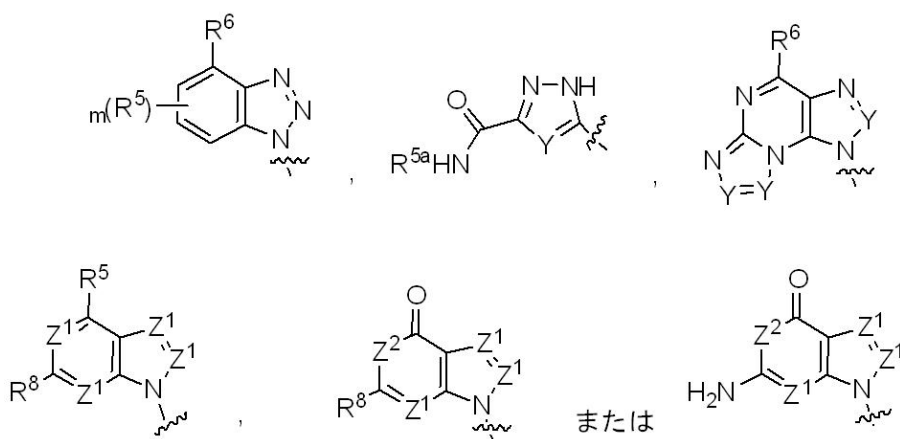
10

〔式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【化 3 6】



20

30

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C = CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>

40

50



$a^1$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^{5a}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$ は $CR^5$ またはNであり；

$m$ は0、1、2または3であり；

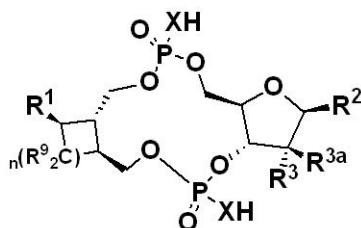
$n$ は0または1であり、 $n=0$ であるとき、環は3員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0030】

式

【化37】

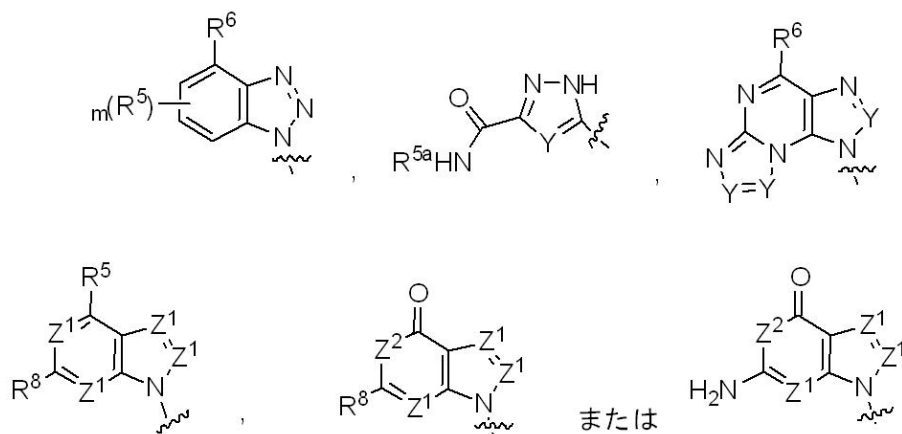


〔式中、

$X$ はOまたはSであり；

$R^1$ および $R^2$ は独立して

【化38】



であり；

$Z^1$ はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$ は $NR^b$ であり；

$R^a$ はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_3-6$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、-

$C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^b$ はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_3-6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{a1}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^3$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであり；

$R^{3a}$ はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$ またはOHであるか；または

$R^3$ および $R^{3a}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$R^3$ および $R^{3a}$ は一体となって $C=CH_2$ 置換基を形成でき；

$R^5$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{5a}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは $CR^5$ またはNであり；

YはCHまたはNであり；

mは0、1、2または3であり；

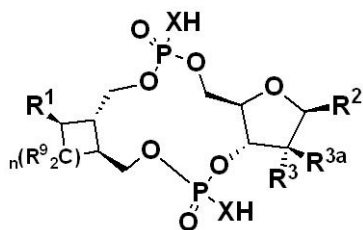
nは0または1であり、n=0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0031】

式

【化39】



[式中、

XはOまたはSであり；

$R^1$ および $R^2$ は独立して

10

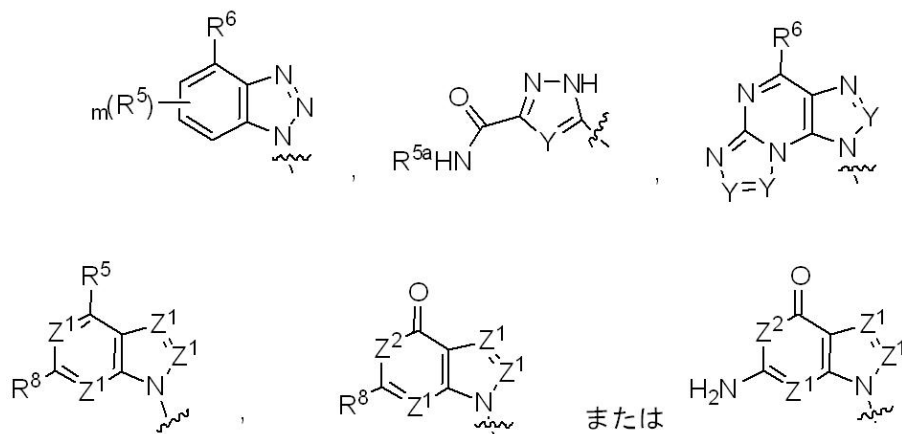
20

30

40

50

## 【化 4 0】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は F であり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

30

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 であり；

$n$  は 0 または 1 であり、 $n = 0$  であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

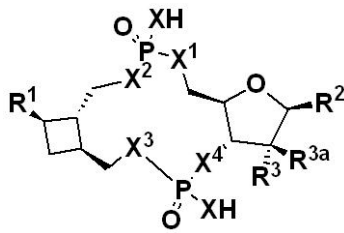
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

## 【0032】

50

式

【化 4 1】

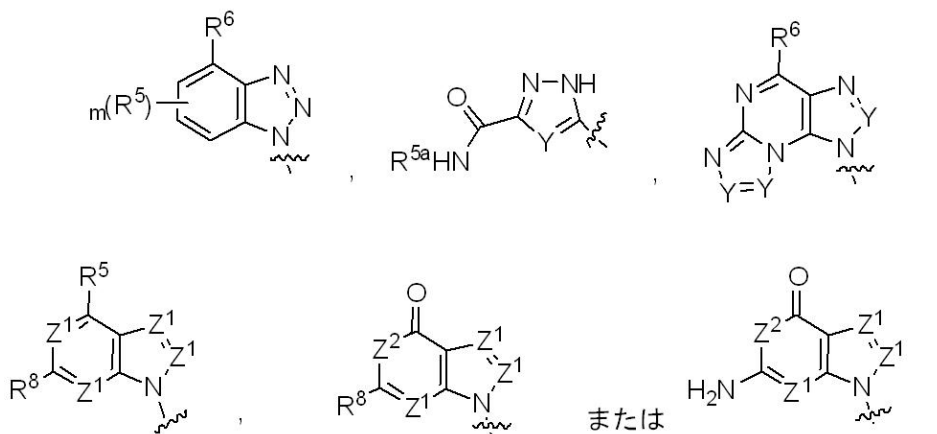


〔式中、

X は O または S であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は 各々 独立して O または NH であり；R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は 独立して

【化 4 2】



であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；またはR<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は 一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；またはR<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は 一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>5a</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；

10

20

30

40

50

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

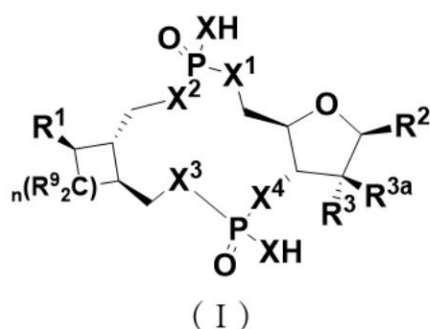
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0033】

式

【化43】



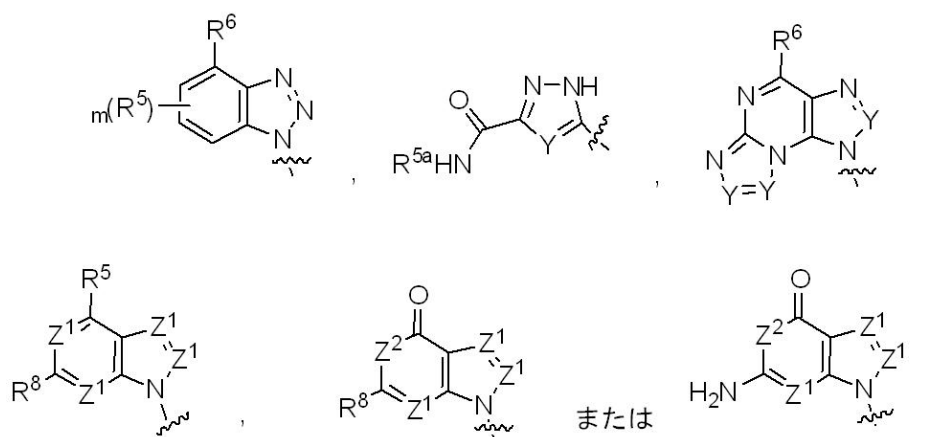
〔式中、

X は S であり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

【化44】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、-

$\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{b}}$ はH、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_1-6$ アルキル、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_3-6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{a}1}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^3$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであり；

$\text{R}^{3\text{a}}$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであるか；または

$\text{R}^3$ および $\text{R}^{3\text{a}}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$\text{R}^3$ および $\text{R}^{3\text{a}}$ は一体となって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成でき；

$\text{R}^5$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{5\text{a}}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^6$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^8$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{Y}$ は $\text{CR}^5$ またはNであり；

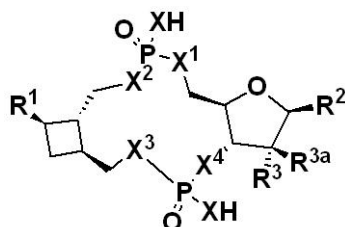
$m$ は0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0034】

式

【化45】



[式中、

$\text{X}$ はOであり；

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ および $\text{X}^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は独立して

10

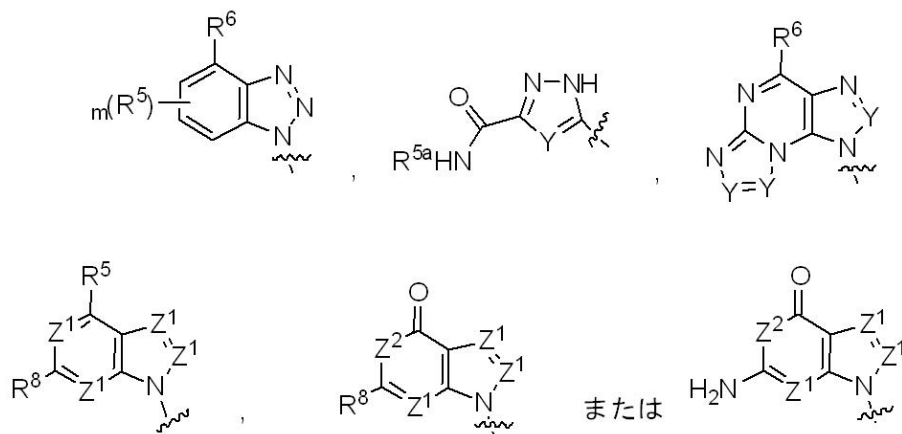
20

30

40

50

## 【化 4 6】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

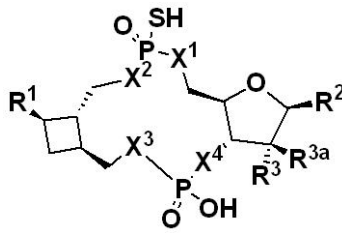
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 3 5 】

式

【 化 4 7 】

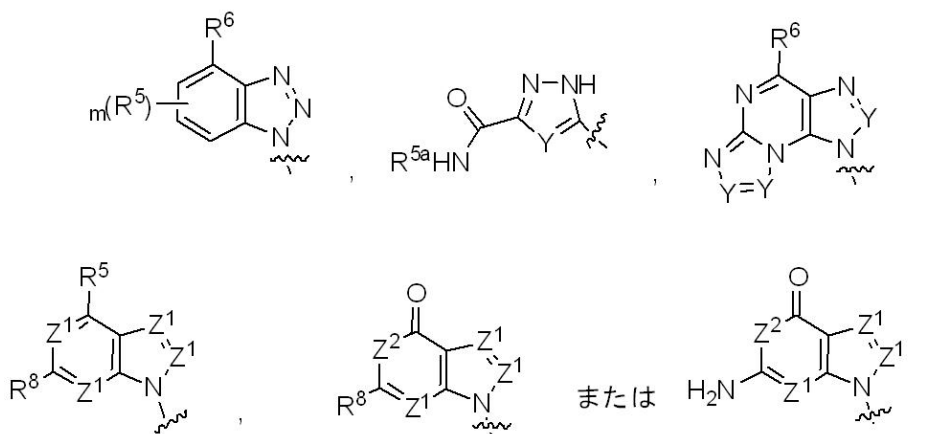


10

〔 式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【 化 4 8 】



20

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

30

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

40

R<sup>3</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；R<sup>3a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；またはR<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；またはR<sup>3</sup>およびR<sup>3a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

50



$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

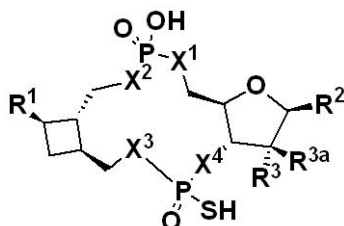
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0036】

式

【化49】

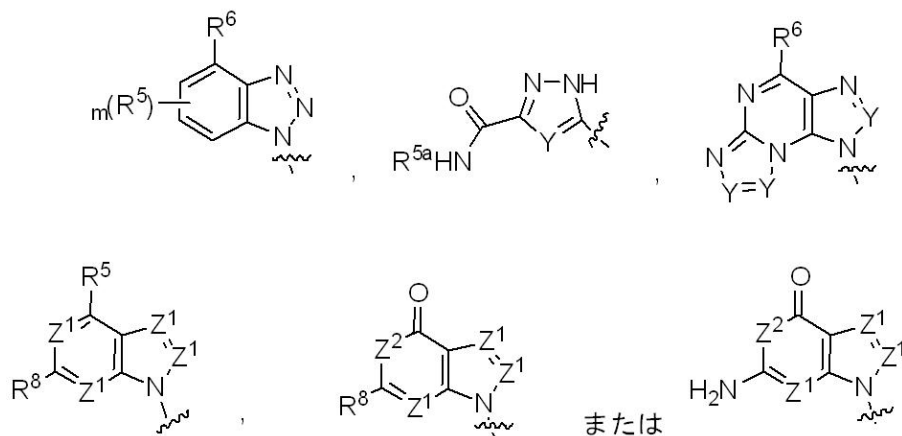


〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化50】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換され

ている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

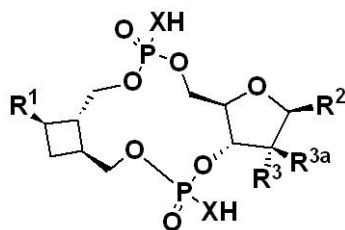
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0037】

式

【化51】



〔式中、

X は O または S であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

10

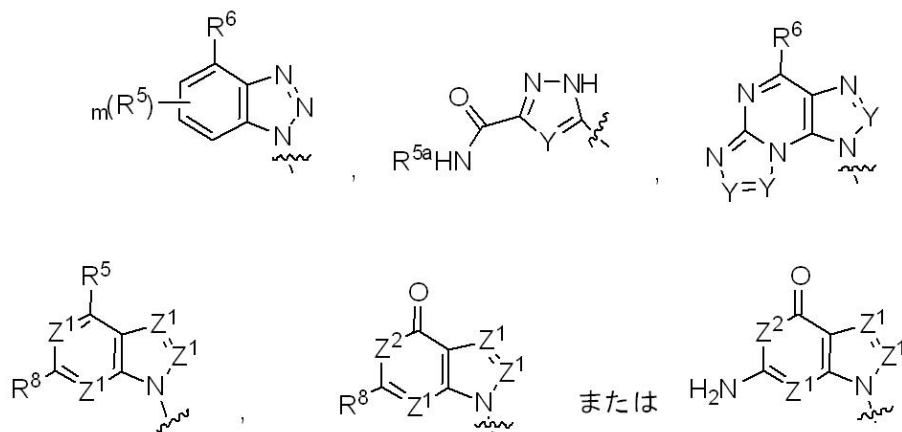
20

30

40

50

## 【化 5 2】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

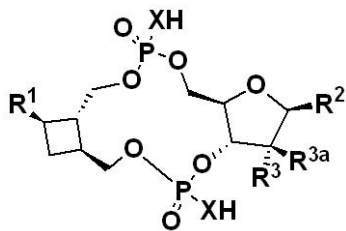
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 3 8 】

式

【 化 5 3 】



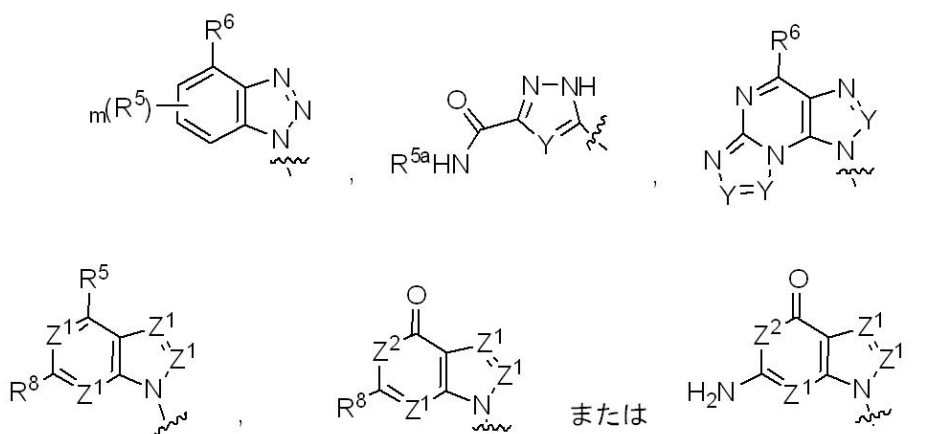
10

〔 式中、

X は S であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【 化 5 4 】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

30

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル であり；

40

R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；またはR<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；またはR<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C = CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>5a</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル であり；

50

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

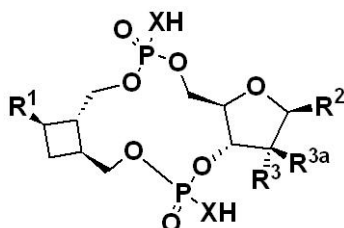
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0039】

式

【化55】

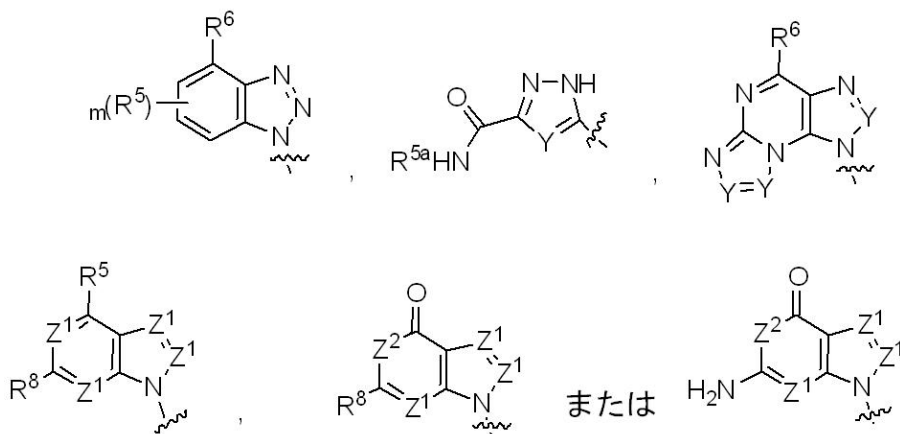


〔式中、

X は O であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化56】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換され

ている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{3a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

$R^3$  および  $R^{3a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

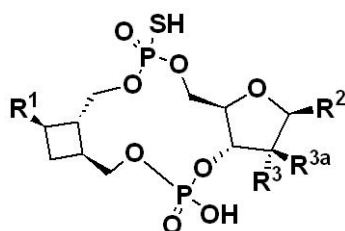
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0040】

式

【化57】



〔式中、

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

10

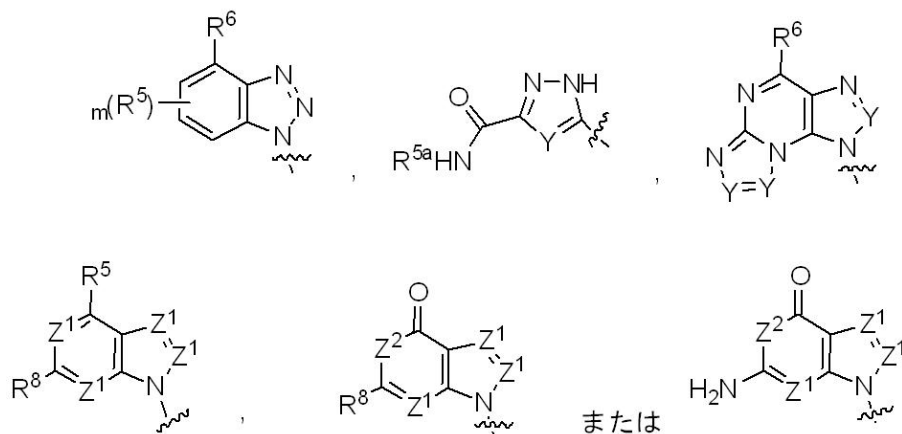
20

30

40

50

## 【化 5 8】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^3$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^3$  および  $R^3$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^5$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

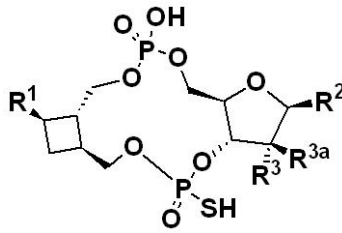
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 4 1 】

式

【 化 5 9 】

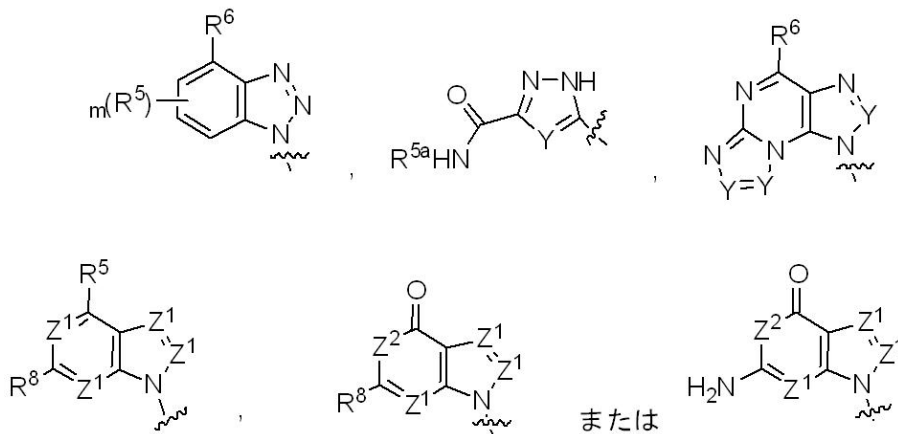


10

〔 式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【 化 6 0 】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

30

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；R<sup>3</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

40

R<sup>3a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；またはR<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；またはR<sup>3</sup> および R<sup>3a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>6</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR

50



$a^1 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$Y$ は $CR^5$ またはNであり；

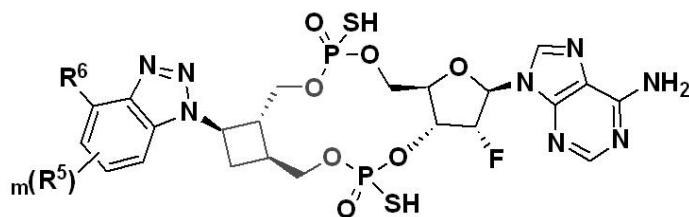
$m$ は0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0042】

式

【化61】

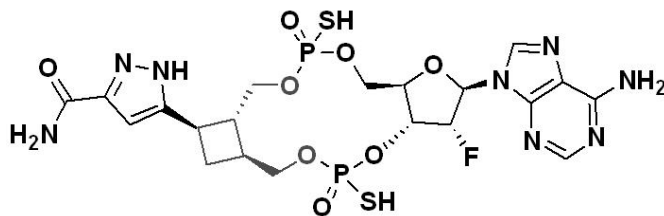


の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0043】

式

【化62】

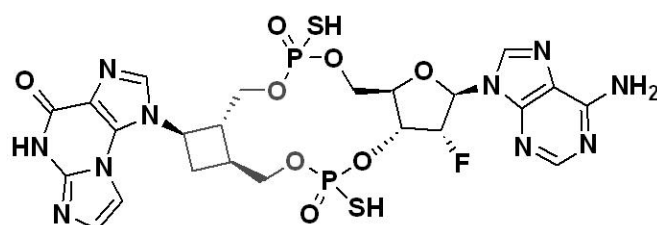


の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0044】

式

【化63】



の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0045】

式

10

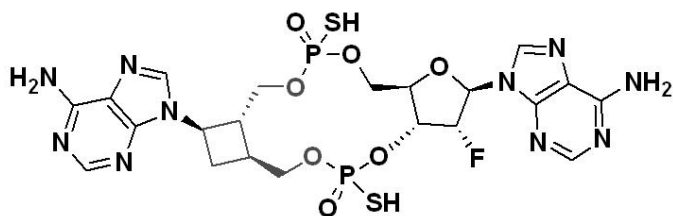
20

30

40

50

【化 6 4】

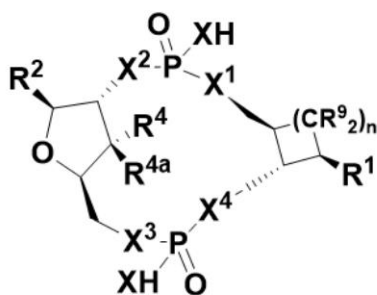


の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 4 6】

式II

【化 6 5】



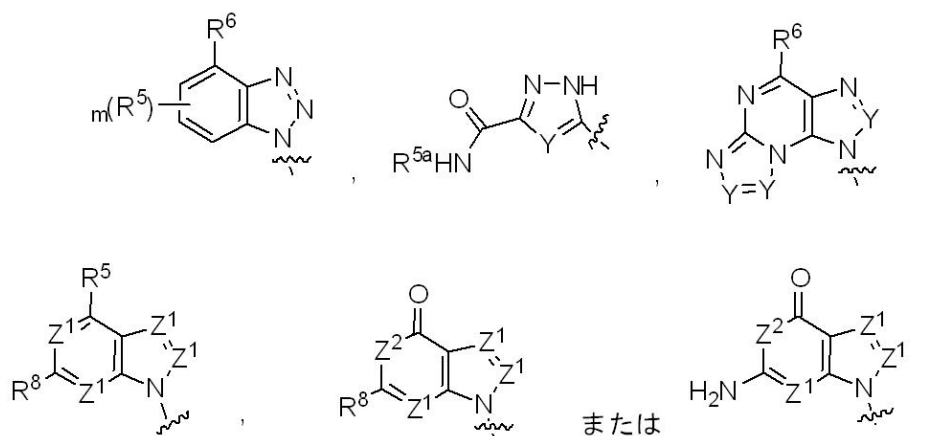
(II)

〔式中、

XはOまたはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化 6 6】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換され

ている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

10

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

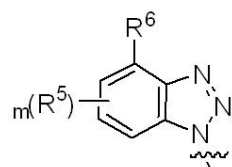
#### 【0047】

式IIの化合物であって、式中、

30

$R^1$  が

#### 【化67】

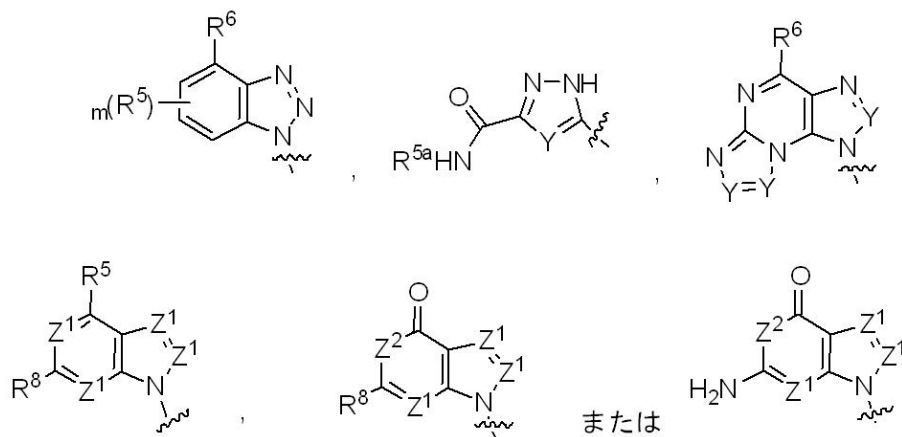


であり；そして

$R^2$  が

40

## 【化 6 8】



10

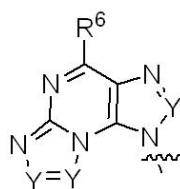
である、化合物。

## 【 0 0 4 8】

式IIの化合物であって、式中、

 $R^1$ が

## 【化 6 9】

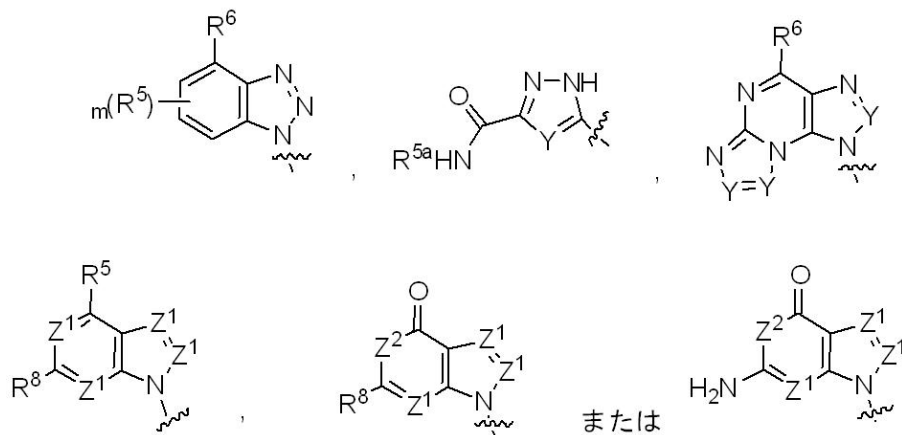


20

であり；そして

 $R^2$ が

## 【化 7 0】



30

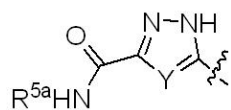
である、化合物。

## 【 0 0 4 9】

式IIの化合物であって、式中、

 $R^1$ が

## 【化 7 1】



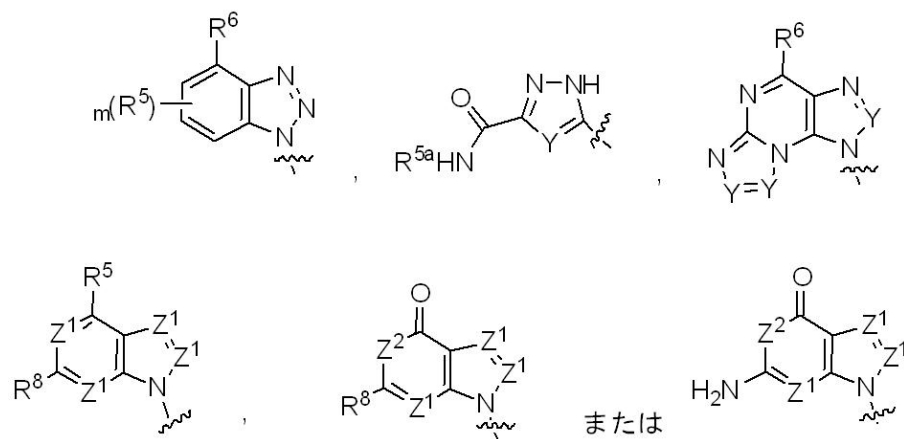
40

50

であり；そして

$R^2$  が

【化 7 2】



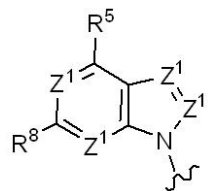
である、化合物。

【 0 0 5 0】

式IIの化合物であって、式中、

$R^1$  が

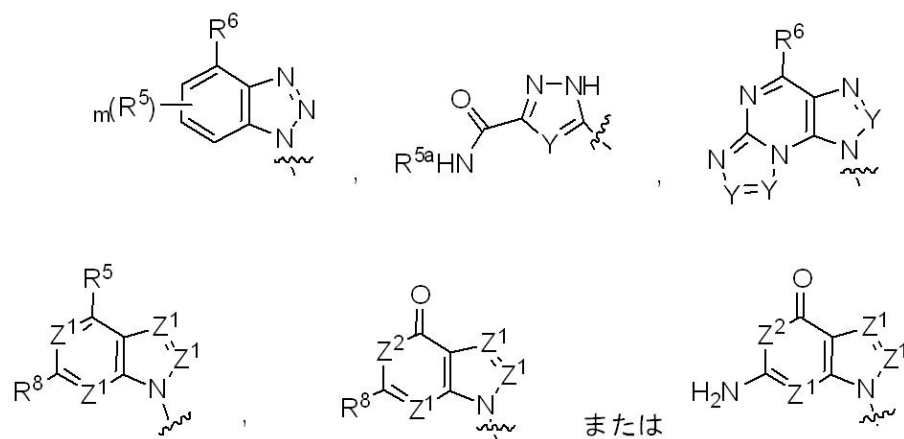
【化 7 3】



であり；そして

$R^2$  が

【化 7 4】



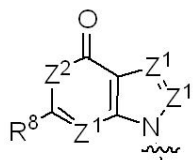
である、化合物。

【 0 0 5 1】

式IIの化合物であって、式中、

$R^1$  が

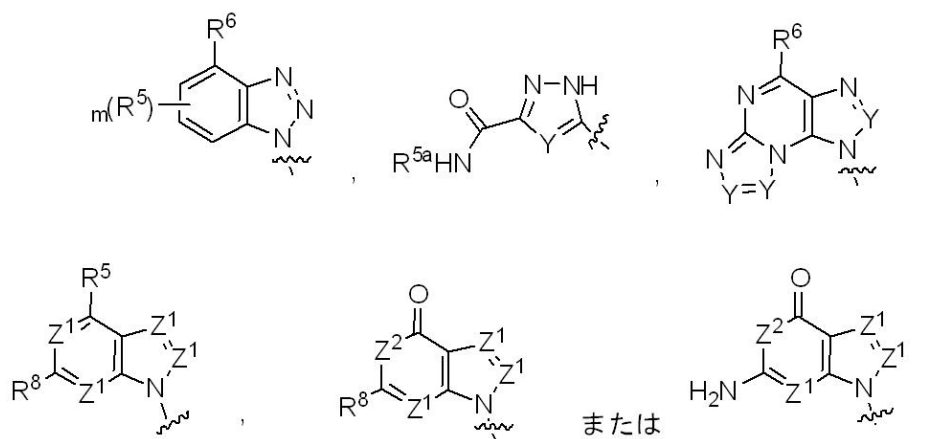
## 【化 7 5】



であり；そして

R<sup>2</sup> が

## 【化 7 6】



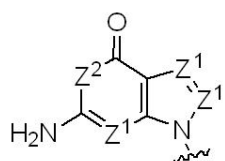
である、化合物。

## 【0052】

式IIの化合物であって、式中、

R<sup>1</sup> が

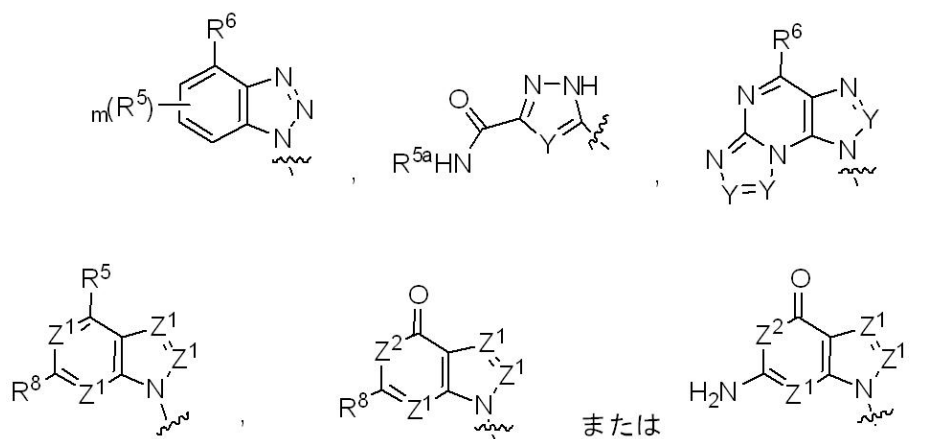
## 【化 7 7】



であり；そして

R<sup>2</sup> が

## 【化 7 8】

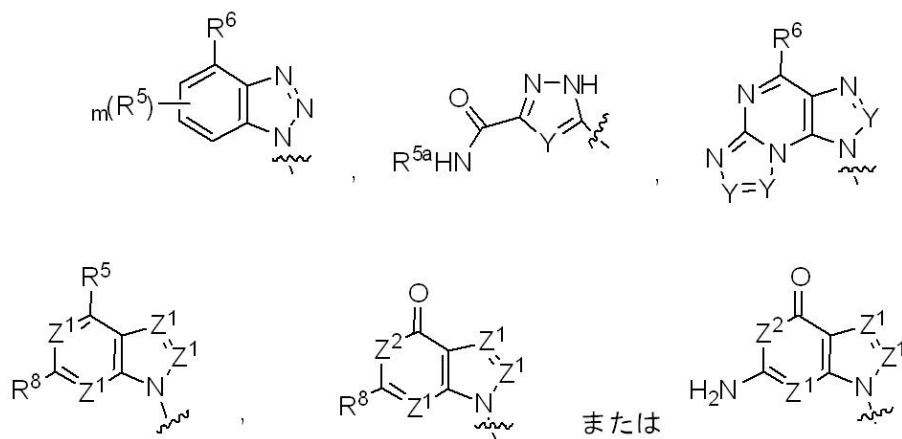


である、化合物。

## 【0053】

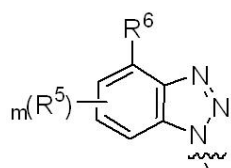
式IIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

【化 7 9】



であり；そして  
R<sup>2</sup>が

【化 8 0】

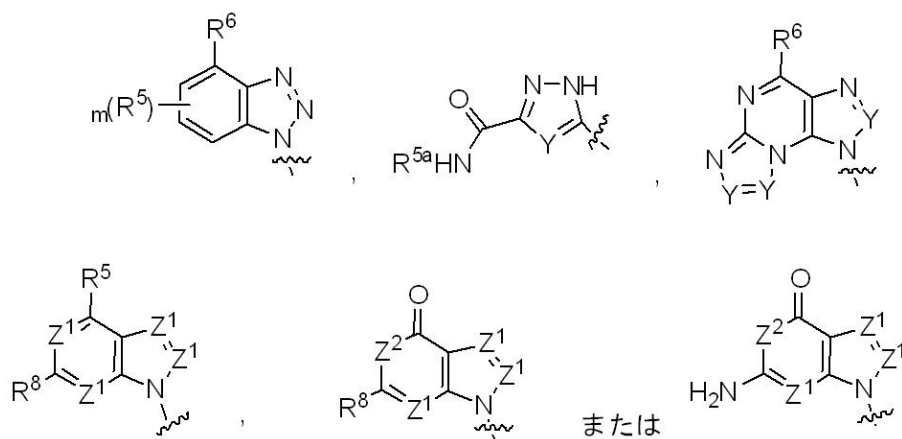


である、化合物。

【 0 0 5 4】

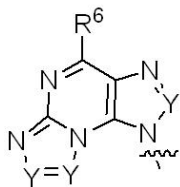
式IIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

【化 8 1】



であり；そして  
R<sup>2</sup>が

## 【化 8 2】

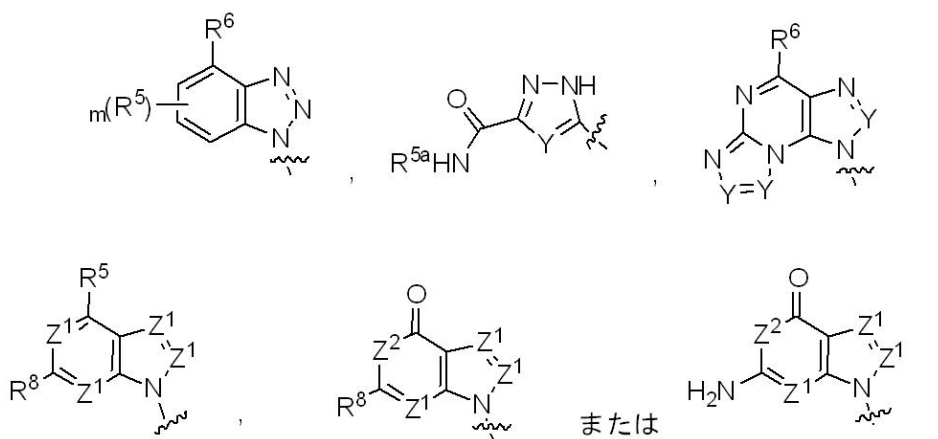


である、化合物。

## 【 0 0 5 5】

式IIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

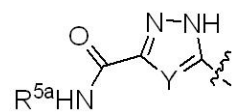
## 【化 8 3】



であり；そして

R<sup>2</sup>が

## 【化 8 4】

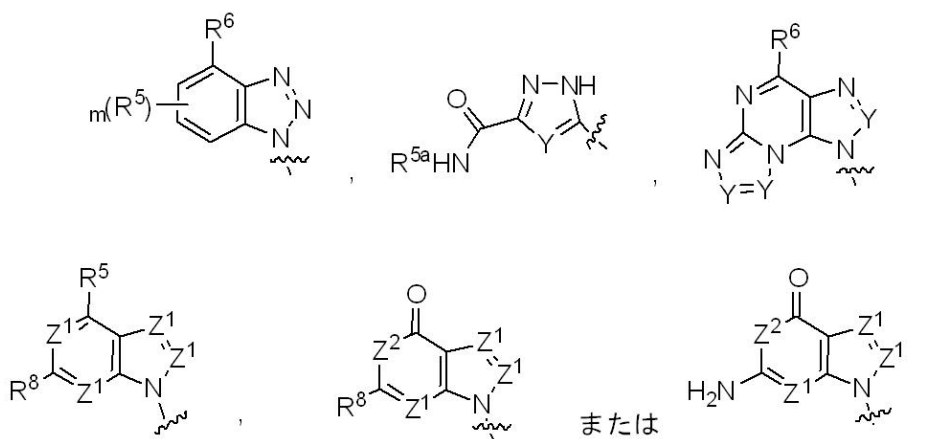


である、化合物。

## 【 0 0 5 6】

式IIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

## 【化 8 5】



10

20

30

40

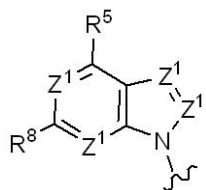
50



であり；そして

$R^2$  が

【化 8 6】



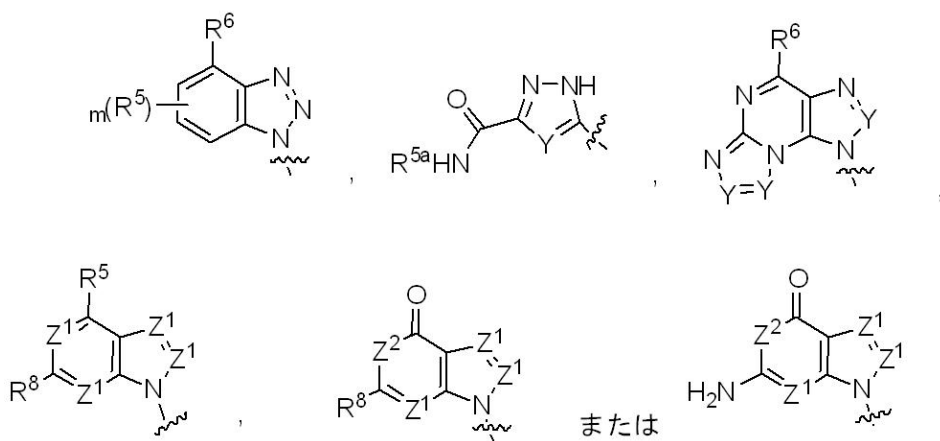
である、化合物。

【 0 0 5 7】

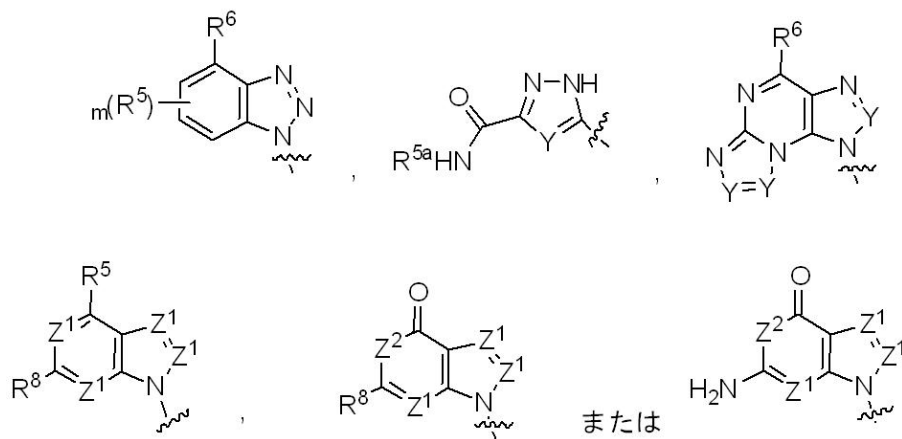
式IIの化合物であって、式中、

$R^1$  が

【化 8 7】



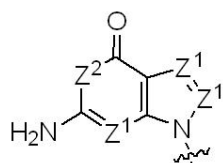
## 【化 8 9】



10

であり；そして  
R<sup>2</sup>が

## 【化 9 0】



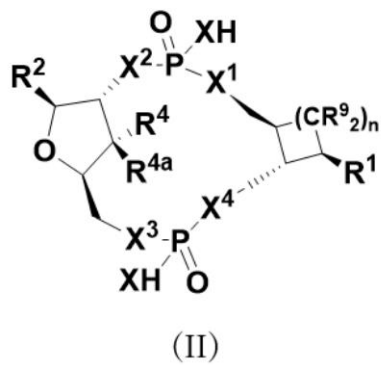
20

である、化合物。

## 【 0 0 5 9】

式

## 【化 9 1】



30

〔式中、

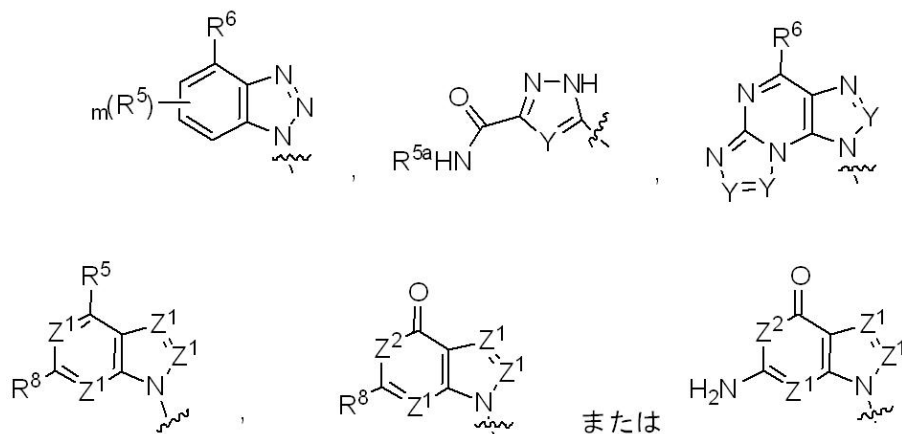
XはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

40

## 【化 9 2】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

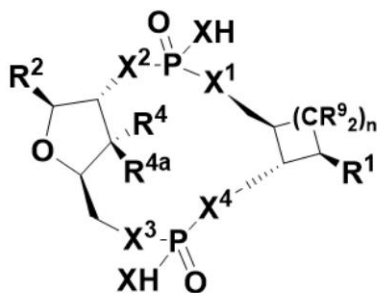
50

n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]  
 の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 6 0 】

式

【化 9 3】



(II)

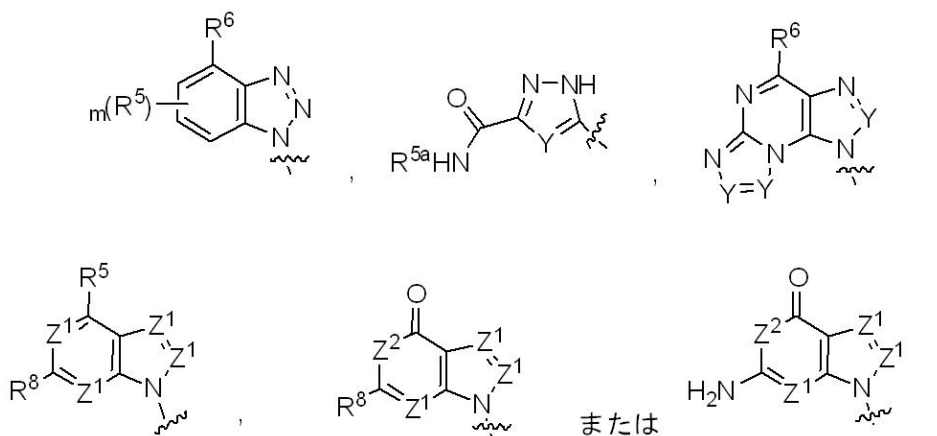
〔式中、

X は O であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【化 9 4】



$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキル であり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

10

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲン または メチル であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

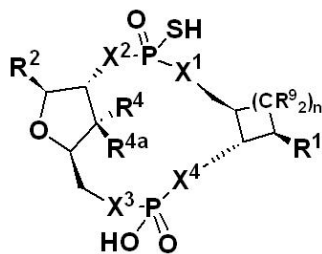
20

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0061】

式

【化95】



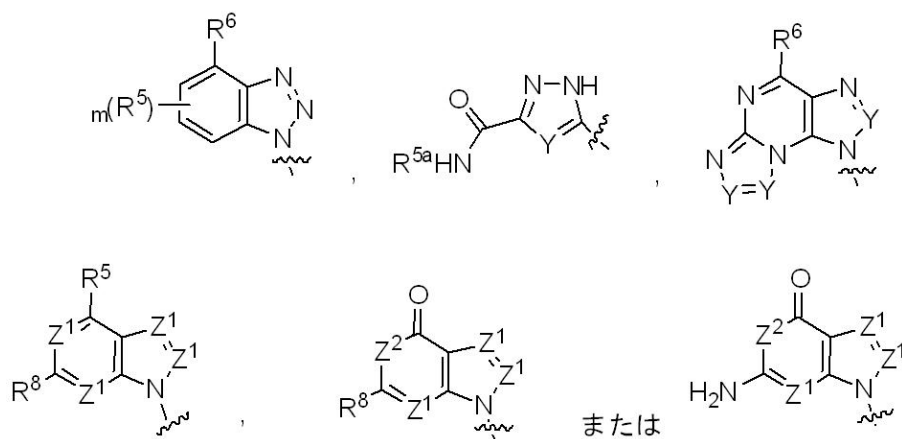
30

〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化96】



40

であり；

50

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり ;

$Z^2$  は  $NR^b$  であり ;

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

10

$R^{a1}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり ;

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか ; または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか ; または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき ;

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

20

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

30

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチル であり ;

$Y$  は  $CR^5$  または N であり ;

$m$  は 0、1、2 または 3 であり ;

$n$  は 0 または 1 であり、 $n = 0$  であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

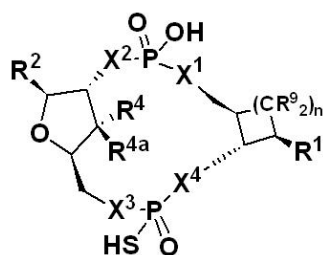
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0062】

式

【化97】

40



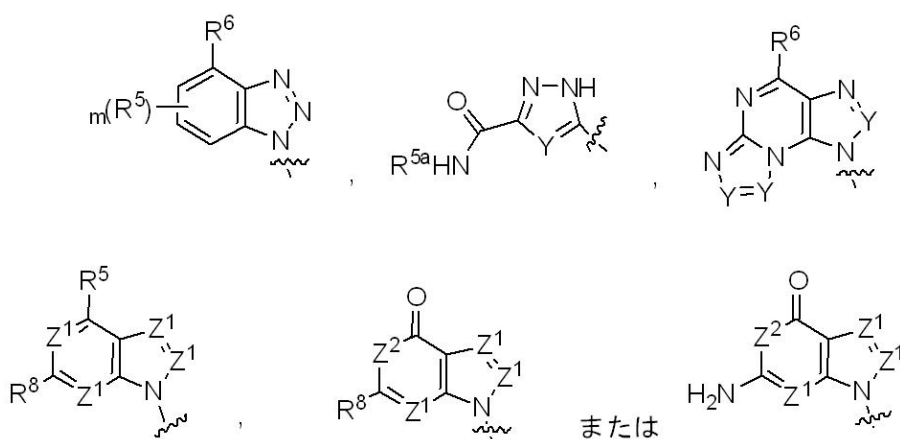
[ 式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり ;

50

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【化 98】



10

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

20

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>4</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>4a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

30

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>5a</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；

R<sup>6</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

40

R<sup>8</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>9</sup> は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は C R<sup>5</sup> または N であり；

50

m は 0、1、2 または 3 であり；

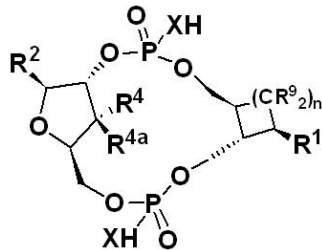
n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 6 3 】

式

【 化 9 9 】



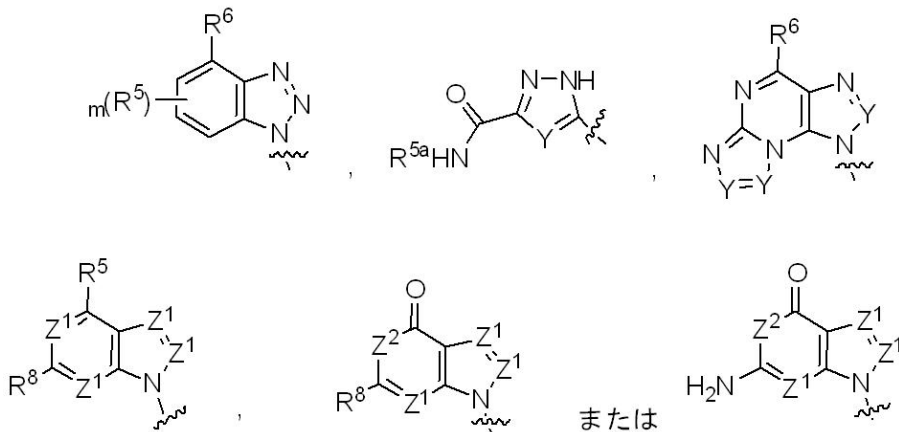
10

〔 式中、

X は O または S であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【 化 1 0 0 】



20

30

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

40

R<sup>b</sup> は H、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、- C(O)R<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub> - 3 アルキル であり；

R<sup>4</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；

R<sup>4a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって C = CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR

50



$a^1 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^{5a}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a^1}$ 、 $SR^{a^1}$ 、 $-C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}C(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1}S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1}R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2R^{a^1}$ または $S(O)_2NR^{a^1}R^{a^1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは $CR^5$ またはNであり；

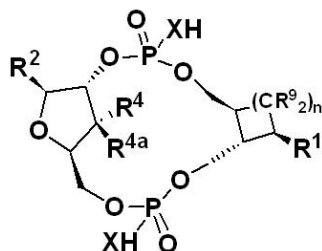
mは0、1、2または3であり；

nは0または1であり、n = 0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。〕  
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0064】

式

【化101】



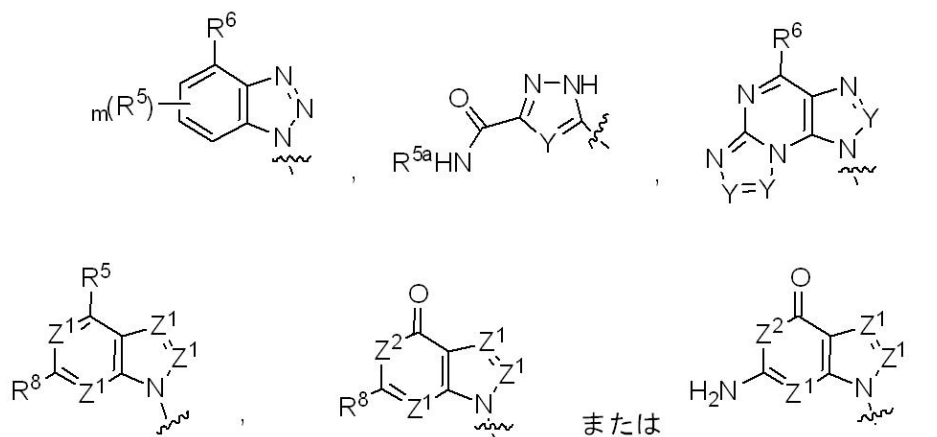
〔式中、

XはOまたはSであり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

【化102】



であり；

$Z^1$ はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は F であり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

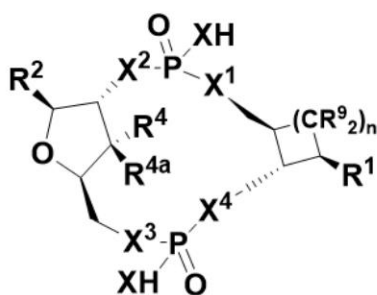
$m$  は 0、1、2 または 3 であり；

$n$  は 0 または 1 であり、 $n = 0$  であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。〕  
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0065】

式

【化103】



(II)

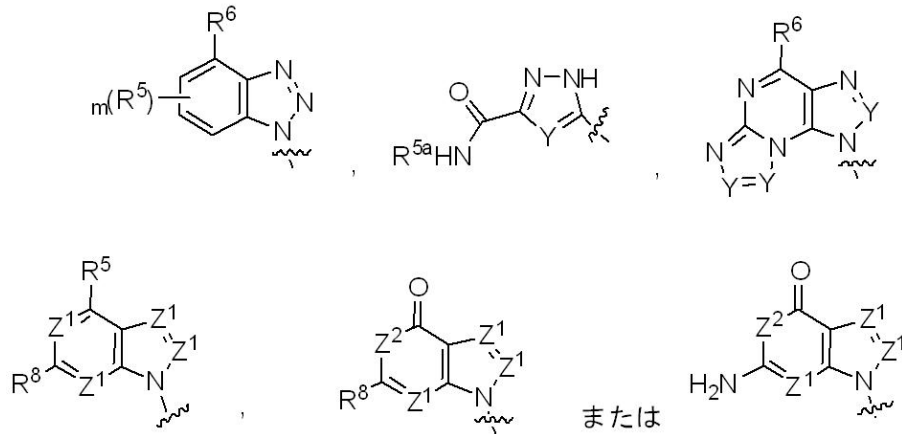
〔式中、

$X$  は O または S であり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して O または NH であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

## 【化 104】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

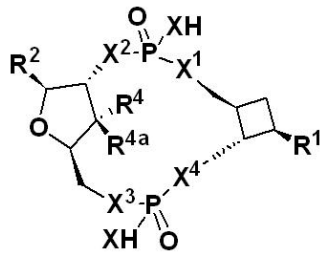
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 6 6 】

式

【 化 1 0 5 】



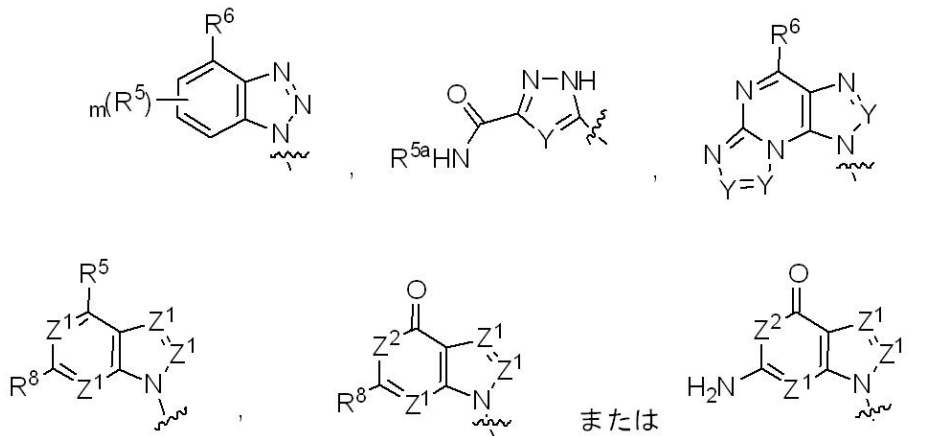
10

〔 式中、

X は S であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【 化 1 0 6 】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；R<sup>4</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；R<sup>4a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；またはR<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；またはR<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S

30

40

50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

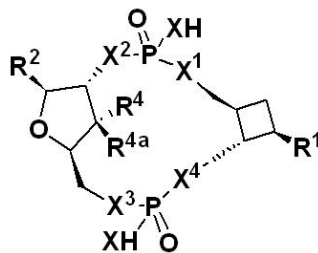
mは0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0067】

式

【化107】



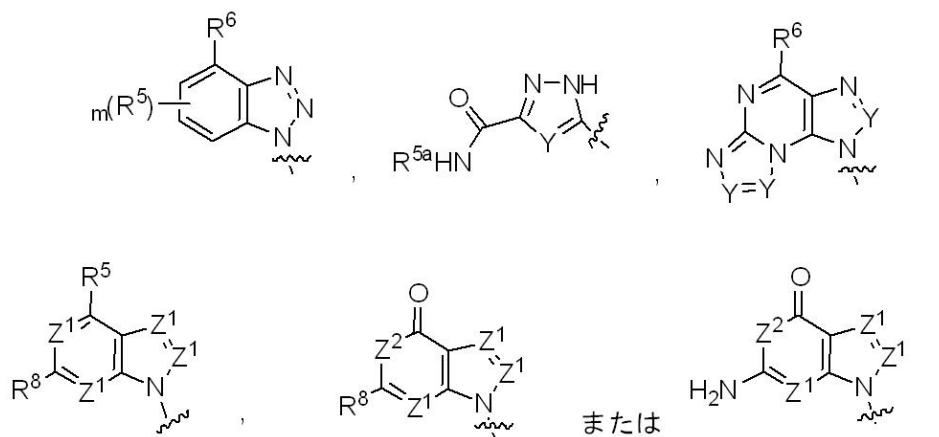
〔式中、

XはOであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化108】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-

$\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{b}}$ はH、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_1-6$ アルキル、0～6個の $\text{R}^5$ で置換されている $\text{C}_3-6$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{\text{a}1}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^4$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであり；

$\text{R}^{4\text{a}}$ はH、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲン、 $\text{NH}_2$ またはOHであるか；または

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4\text{a}}$ は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または

$\text{R}^4$ および $\text{R}^{4\text{a}}$ は一体となって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成でき；

$\text{R}^5$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^{5\text{a}}$ はHまたは $\text{C}_1-3$ アルキルであり；

$\text{R}^6$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{R}^8$ はH、ハロゲン、 $\text{C}_1-3$ アルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

$\text{Y}$ は $\text{CR}^5$ またはNであり；

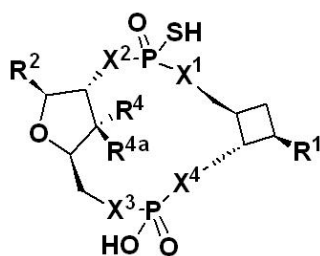
$m$ は0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0068】

式

【化109】



〔式中、

$\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ および $\text{X}^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は各々独立して

10

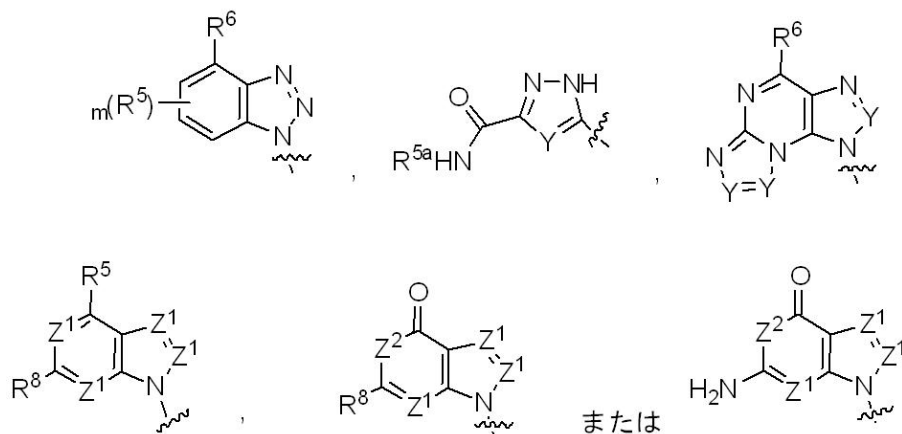
20

30

40

50

## 【化 1 1 0】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^4$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

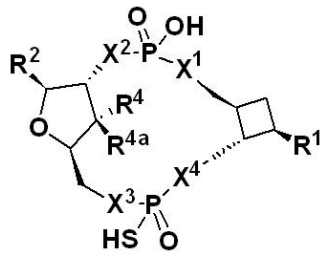
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 6 9 】

式

【 化 1 1 1 】

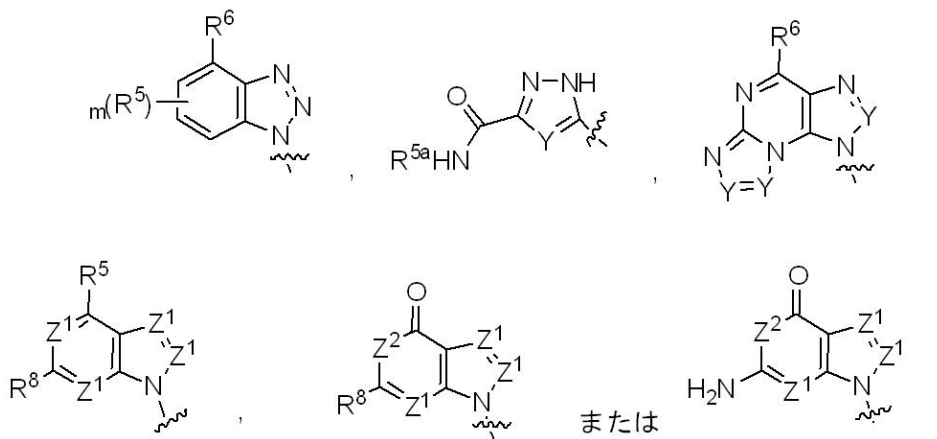


10

〔 式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【 化 1 1 2 】



20

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；R<sup>4</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；R<sup>4a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；またはR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；またはR<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

50



$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

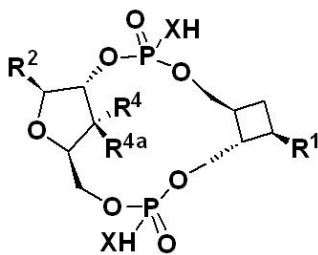
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0070】

式

【化113】

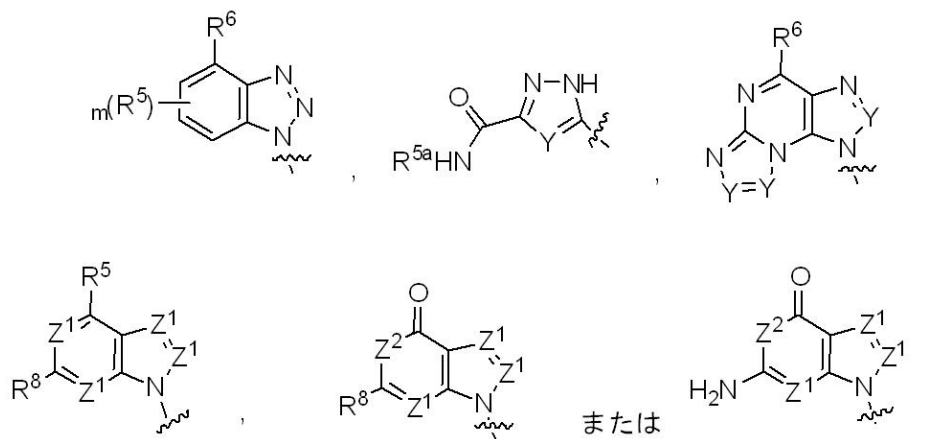


〔式中、

X は O または S であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化114】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、

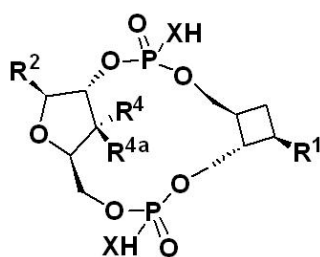
- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、- C(O)R<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；  
R<sup>4</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであり；  
R<sup>4a</sup>はH、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub>またはOHであるか；または  
R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となって3～4員炭素環を形成できるか；または  
R<sup>4</sup>およびR<sup>4a</sup>は一体となってC=CH<sub>2</sub>置換基を形成でき；  
R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；  
R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、- C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- COOR<sup>a1</sup>、- OC(O)R<sup>a1</sup>、- OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、- NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)R<sup>a1</sup>、- S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
YはCR<sup>5</sup>またはNであり；  
mは0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0071】

式

【化115】



〔式中、

XはSであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

10

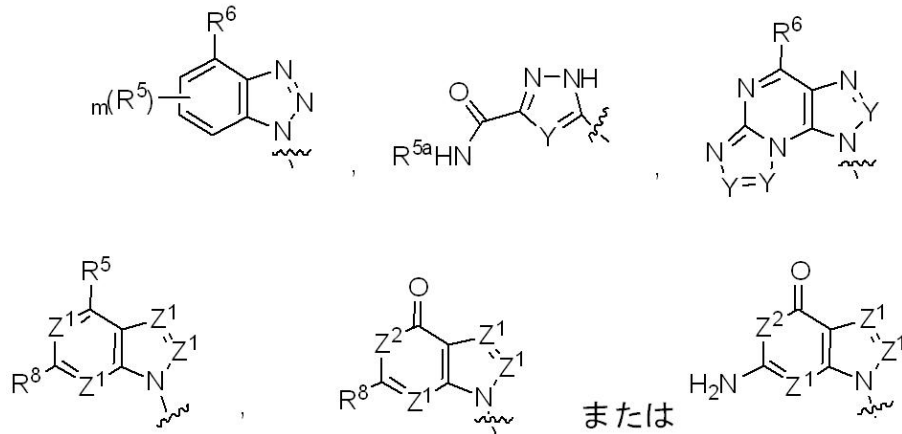
20

30

40

50

## 【化 1 1 6】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

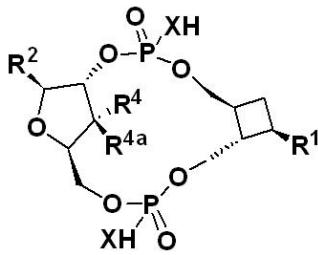
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 7 2 】

式

【 化 1 1 7 】



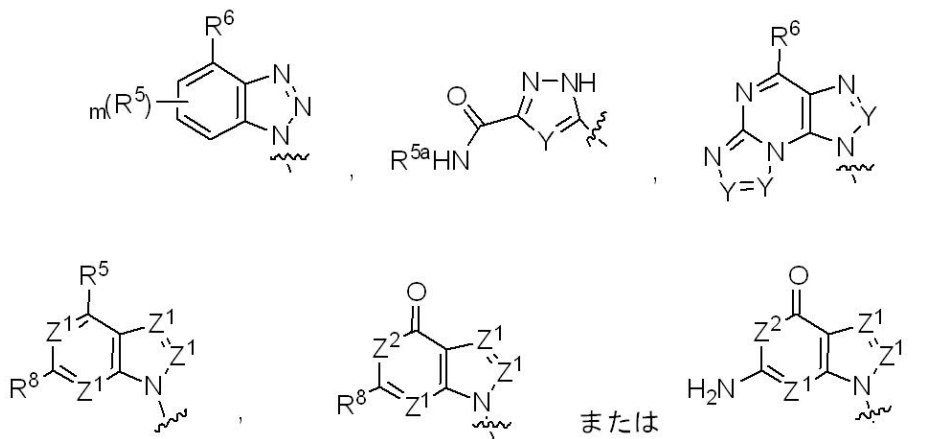
10

〔 式中、

X は O であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は各々独立して

【 化 1 1 8 】



20

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキルであり；R<sup>4</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であり；R<sup>4a</sup> は H、CH<sub>3</sub>、ハロゲン、NH<sub>2</sub> または OH であるか；またはR<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；またはR<sup>4</sup> および R<sup>4a</sup> は一体となって C=CH<sub>2</sub> 置換基を形成でき；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

50

$R^{5a}$ はHまたは $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

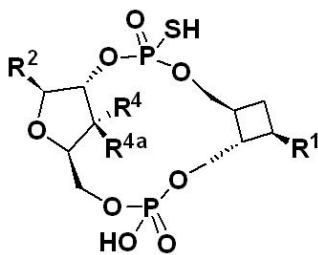
mは0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0073】

式

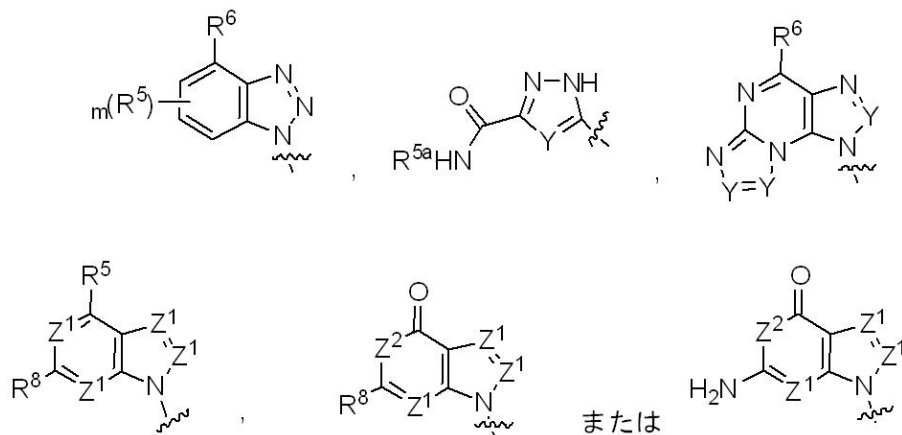
【化119】



〔式中、

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

【化120】



であり；

$Z^1$ はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$ は $NR^b$ であり；

$R^a$ はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または OH であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

10

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

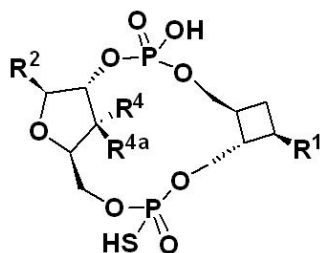
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0074】

式

【化121】

30

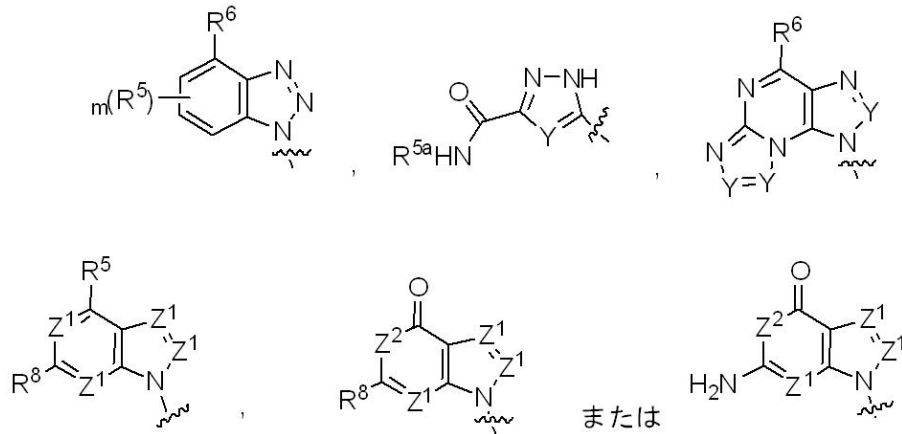


〔式中、

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

40

## 【化 1 2 2】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^4$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であり；

$R^{4a}$  は H、 $CH_3$ 、ハロゲン、 $NH_2$  または  $OH$  であるか；または

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって 3～4 員炭素環を形成できるか；または

30

$R^4$  および  $R^{4a}$  は一体となって  $C=CH_2$  置換基を形成でき；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

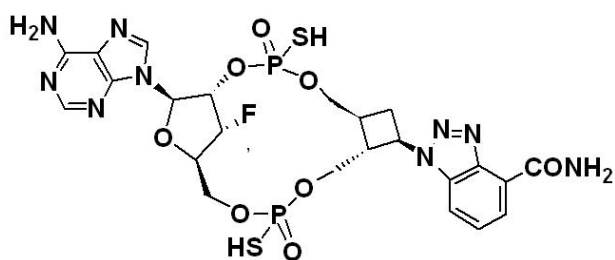
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

50

【 0 0 7 5 】

式

【 化 1 2 3 】



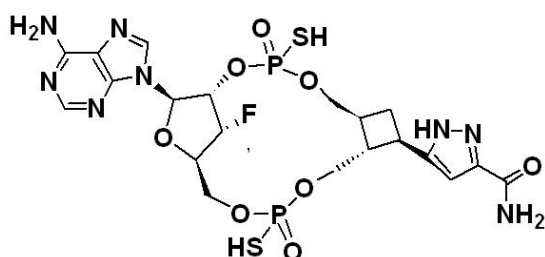
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 7 6 】

式

【 化 1 2 4 】



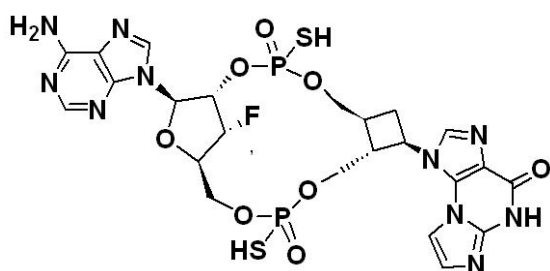
20

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 7 7 】

式

【 化 1 2 5 】



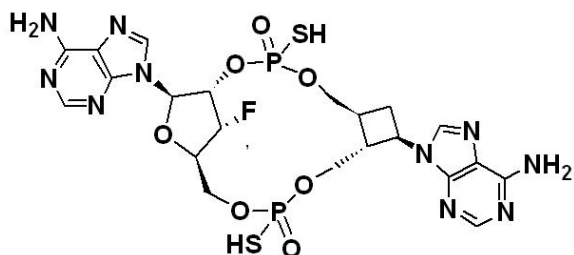
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【 0 0 7 8 】

式

【 化 1 2 6 】



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

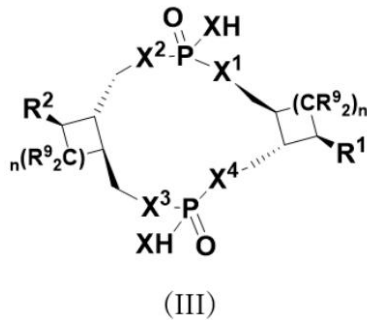
【 0 0 7 9 】

式III

50



## 【化 1 2 7】



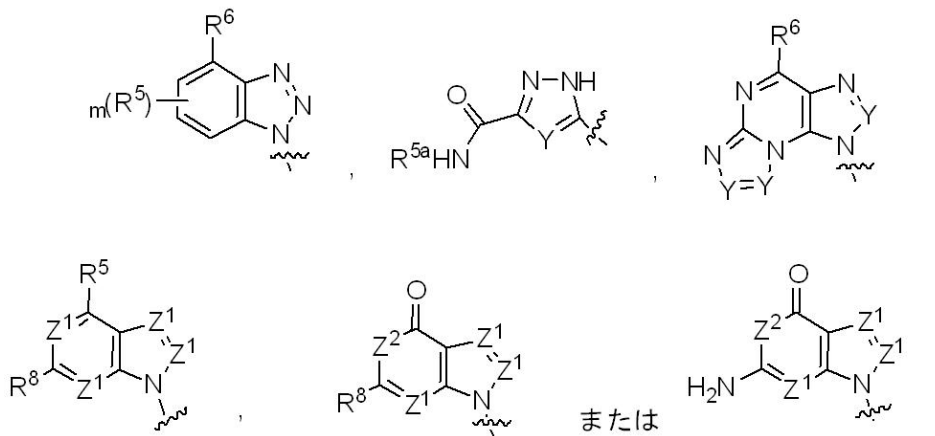
10

〔式中、

XはOまたはSであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

## 【化 1 2 8】



20

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

40

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR

50

$R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^9$ はH、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは $CR^5$ またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

nは0または1であり、n = 0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。]

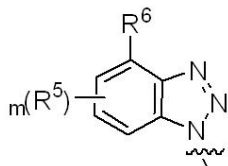
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0080】

式IIIの化合物であって、式中、

$R^1$ が

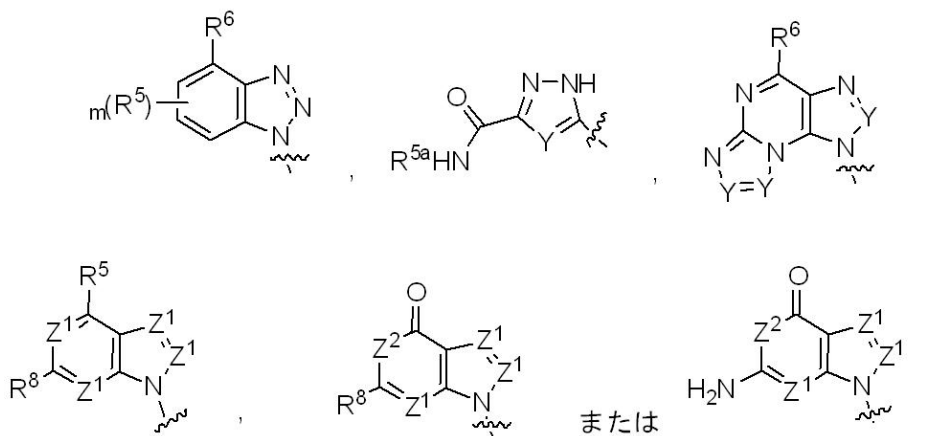
【化129】



であり；そして

$R^2$ が

【化130】



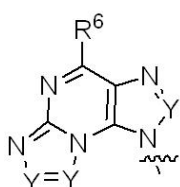
である、化合物。

【0081】

式IIIの化合物であって、式中、

$R^1$ が

【化131】



10

20

30

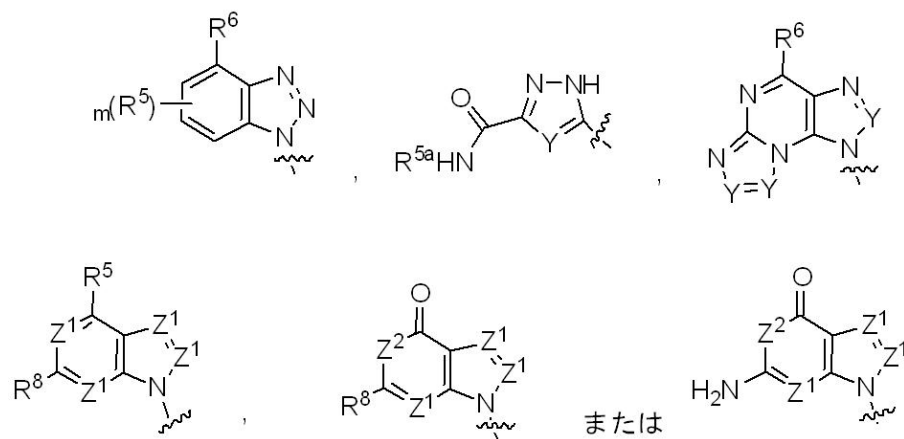
40

50

であり；そして

$R^2$  が

【化 1 3 2】



10

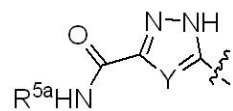
である、化合物。

【0082】

式IIIの化合物であって、式中、

$R^1$  が

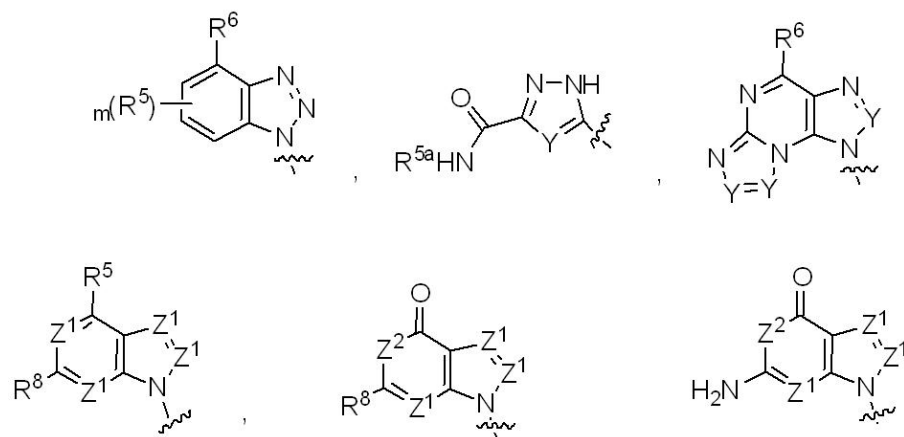
【化 1 3 3】



であり；そして

$R^2$  が

【化 1 3 4】



30

である、化合物。

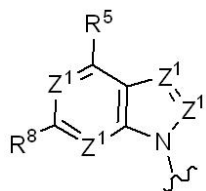
【0083】

式IIIの化合物であって、式中、

$R^1$  が

40

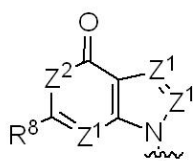
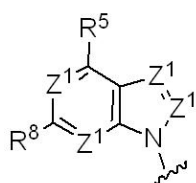
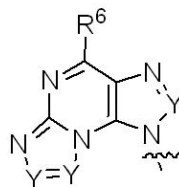
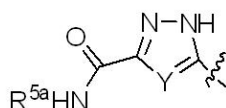
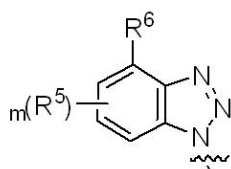
【化 1 3 5】



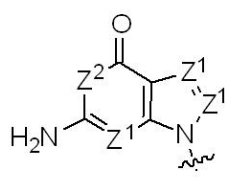
であり；そして

 $R^2$  が

【化 1 3 6】



または



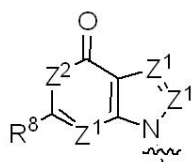
である、化合物。

【 0 0 8 4】

式IIIの化合物であって、式中、

 $R^1$  が

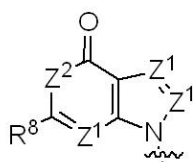
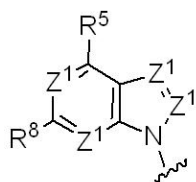
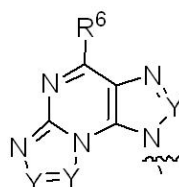
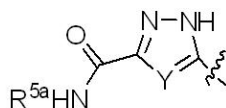
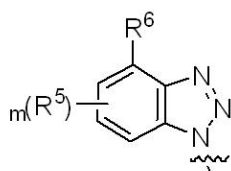
【化 1 3 7】



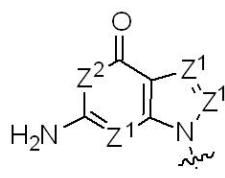
であり；そして

 $R^2$  が

【化 1 3 8】



または

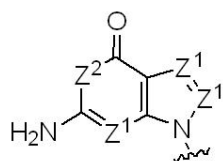


である、化合物。

【 0 0 8 5 】

式IIIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

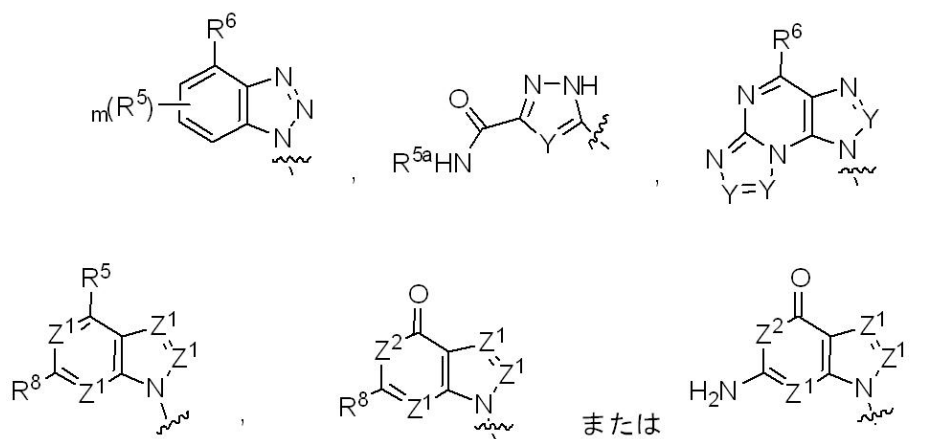
【 化 1 3 9 】



であり；そして

R<sup>2</sup>が

【 化 1 4 0 】

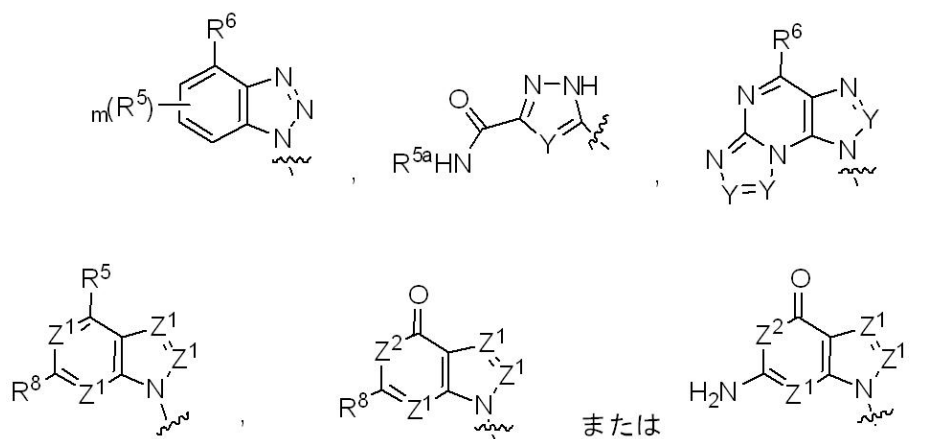


である、化合物。

【 0 0 8 6 】

式IIIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

【 化 1 4 1 】



であり；そして

R<sup>2</sup>が

10

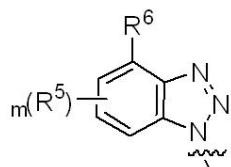
20

30

40

50

【化 1 4 2】



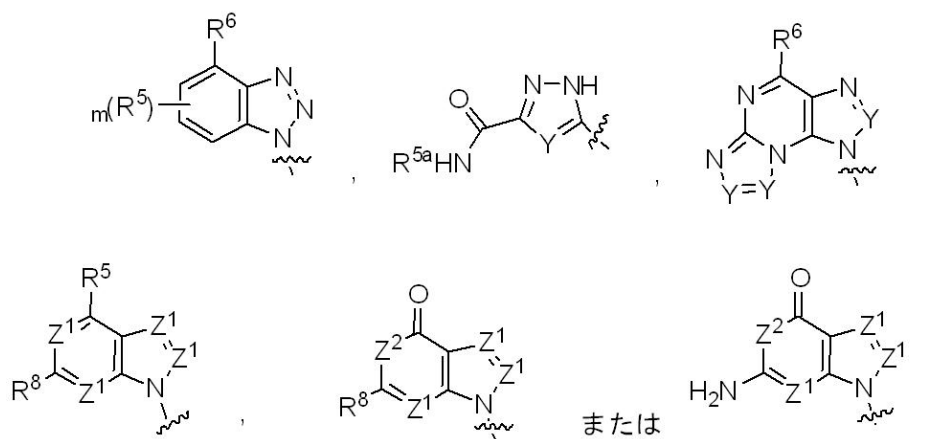
である、化合物。

【 0 0 8 7】

式IIIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

10

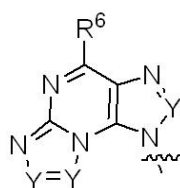
【化 1 4 3】



20

であり；そして  
R<sup>2</sup>が

【化 1 4 4】



30

である、化合物。

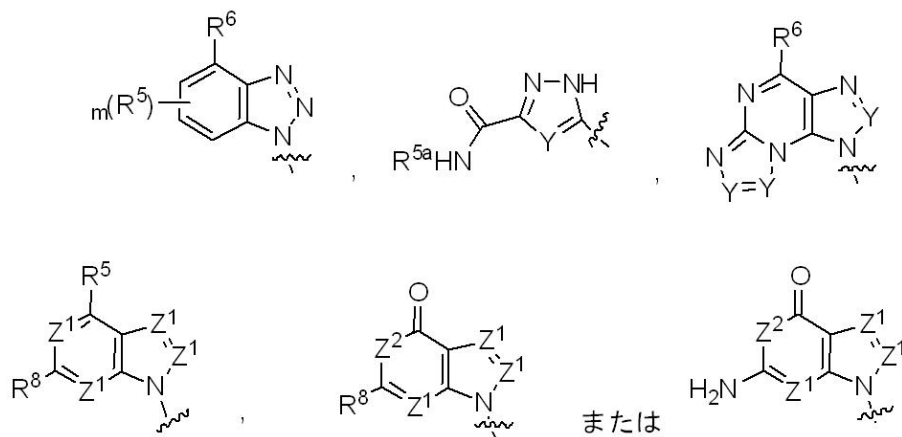
【 0 0 8 8】

式IIIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

40

50

【化 1 4 5】

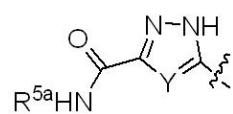


10

であり；そして

 $R^2$  が

【化 1 4 6】



20

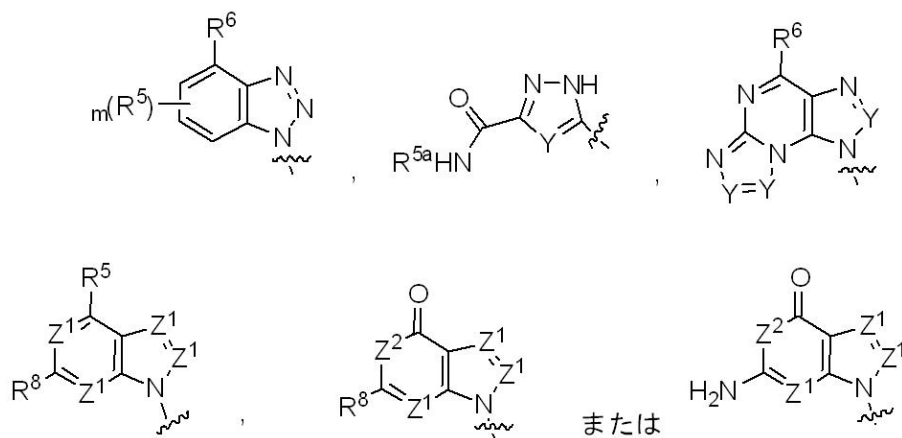
である、化合物。

【 0 0 8 9】

式IIIの化合物であって、式中、

 $R^1$  が

【化 1 4 7】

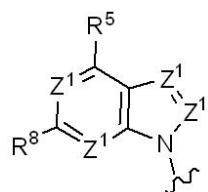


30

であり；そして

 $R^2$  が

【化 1 4 8】



40

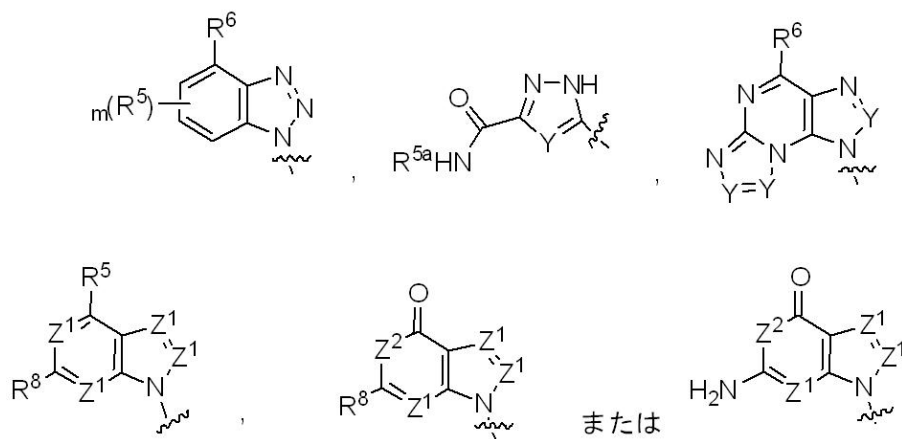
である、化合物。

【 0 0 9 0】

50

式IIIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

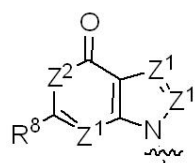
【化149】



10

であり；そして  
R<sup>2</sup>が

【化150】



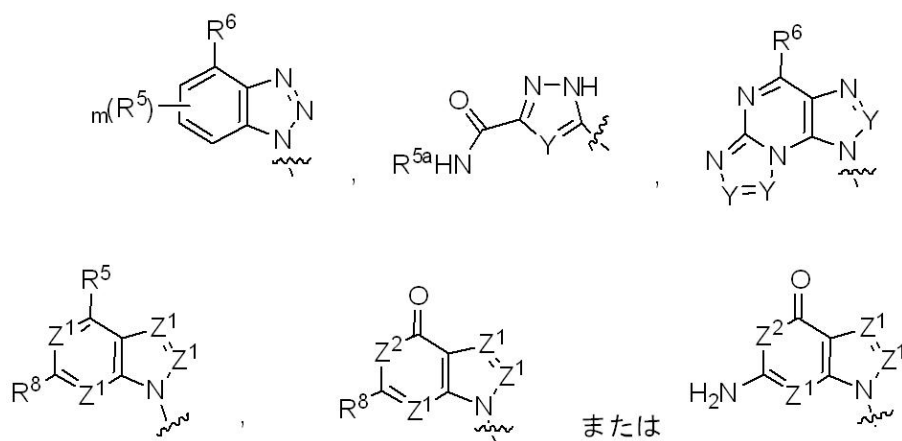
20

である、化合物。

【0091】

式IIIの化合物であって、式中、  
R<sup>1</sup>が

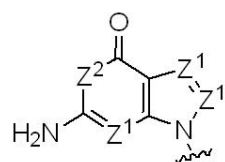
【化151】



30

であり；そして  
R<sup>2</sup>が

【化152】



40

50

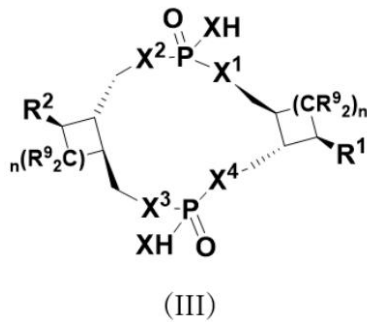


である、化合物。

【 0 0 9 2 】

式III

【 化 1 5 3 】



10

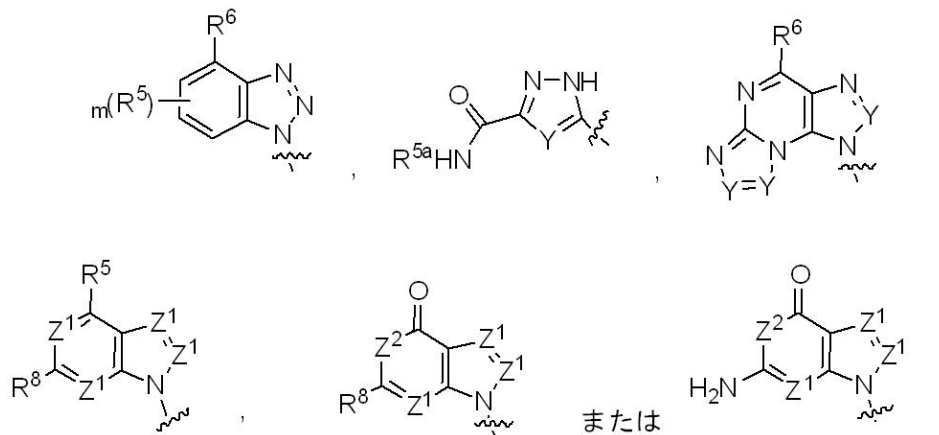
〔 式中、

X は S であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

【 化 1 5 4 】



20

30

であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；

Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

40

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

50

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^9$  は H、ハロゲン または メチル であり ;

$Y$  は  $CR^5$  または N であり ;

$m$  は 0、1、2 または 3 であり ;

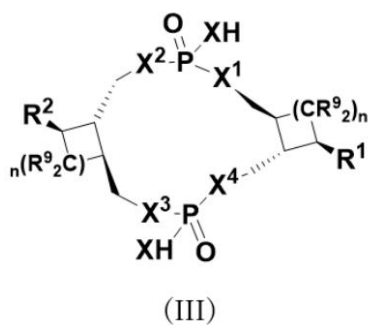
$n$  は 0 または 1 であり、 $n = 0$  であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

の化合物 または その薬学的に許容される塩、互変異性体 もしくは 立体異性体。

【0093】

式 III

【化155】



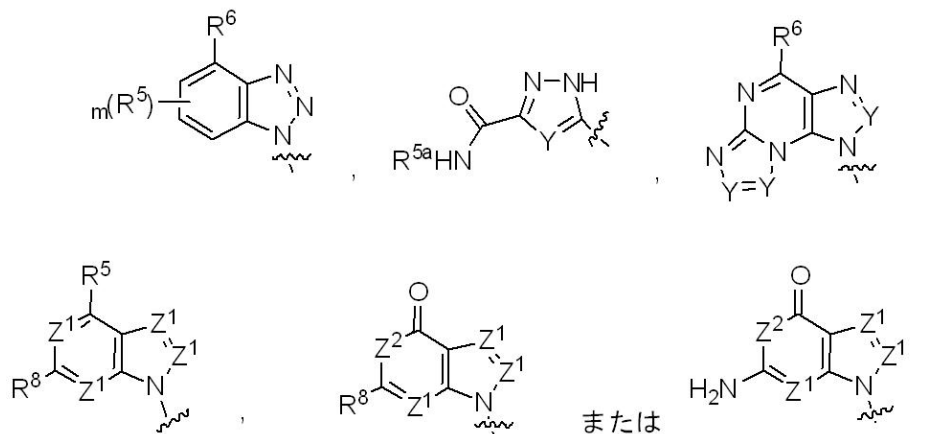
[ 式中、

$X$  は O であり ;

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は 各々 独立して O または NH であり ;

$R^1$  および  $R^2$  は 独立して

【化156】



であり ;

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり ;

$Z^2$  は  $NR^b$  であり ;

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$

で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は  $H$ 、 $0 \sim 6$  個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、 $0 \sim 6$  個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は  $H$  または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^5$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{5a}$  は  $H$  または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$^8$  は  $H$ 、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は  $H$ 、ハロゲンまたはメチルであり；

$Y$  は  $CR^5$  または  $N$  であり；

$m$  は  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  であり；

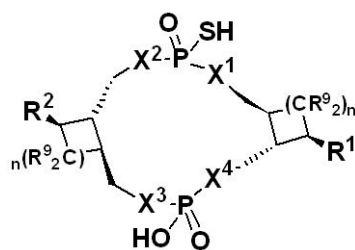
$n$  は  $0$  または  $1$  であり、 $n = 0$  であるとき、環は  $3$  員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0094】

式

【化157】



〔式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は各々独立して  $O$  または  $NH$  であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

10

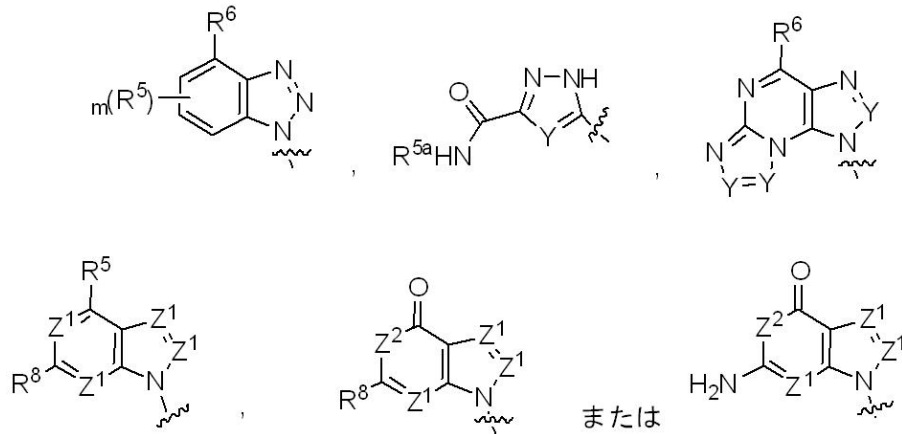
20

30

40

50

## 【化 1 5 8】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

30

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

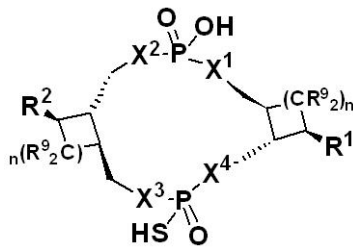
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

## 【0095】

式

50

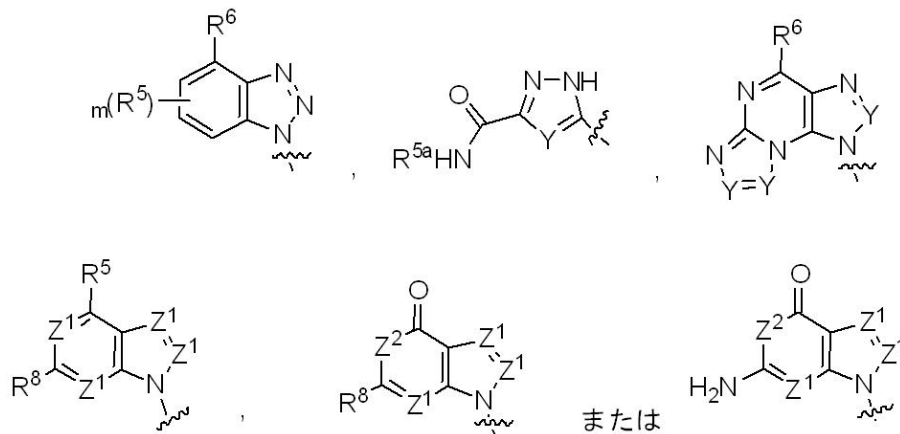
## 【化 1 5 9】



〔式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

## 【化 1 6 0】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

10

20

30

40

50

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^9$  は H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

n は 0 または 1 であり、 $n = 0$  であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

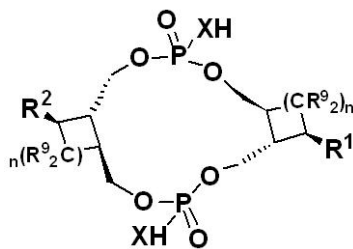
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

10

【0096】

式

【化161】



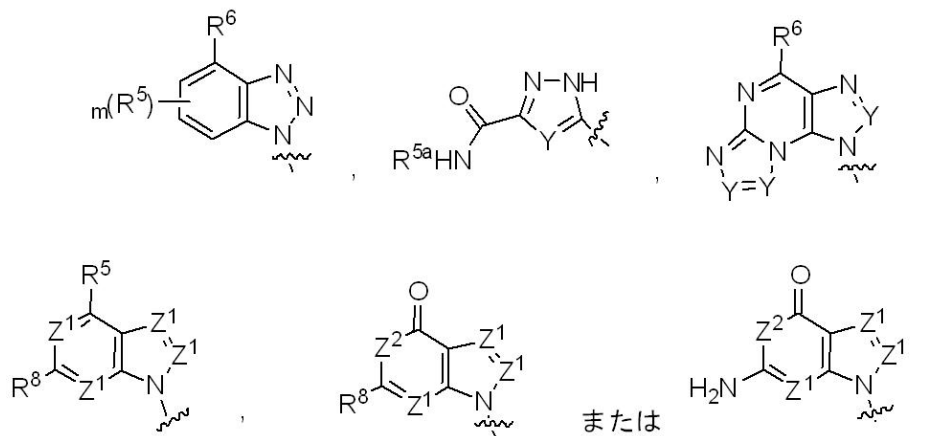
20

〔式中、

X は O または S であり；

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

【化162】



30

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

40

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

50

$R^{a1}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^9$  は H、ハロゲン または メチル であり ;

Y は  $CR^5$  または N であり ;

m は 0、1、2 または 3 であり ;

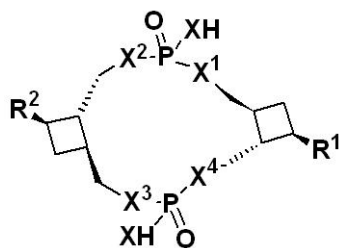
n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0097】

式

【化163】



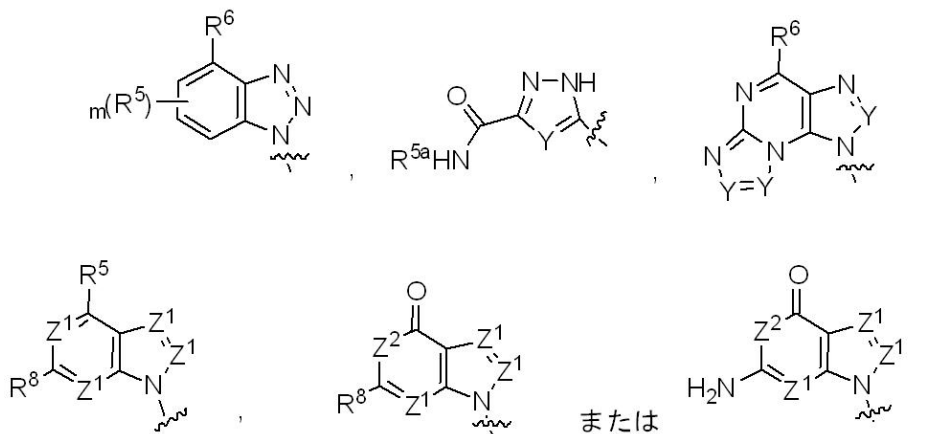
[ 式中、

X は O または S であり ;

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  および  $X^4$  は 各々 独立して O または NH であり ;

$R^1$  および  $R^2$  は 独立して

【化164】



または

10

20

30

40

50

であり；

$Z^1$  はNまたは $CR^a$ であり；

$Z^2$  は $NR^b$ であり；

$R^a$  はH、ハロゲン、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_3-6$ シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^b$  はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_3-6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{a1}$  はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^5$  はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{5a}$  はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^6$  はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^8$  はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$Y$  は $CR^5$ またはNであり；

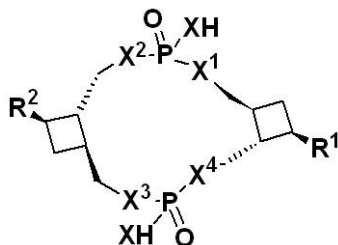
$m$  は0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0098】

式

【化165】



〔式中、

$X$  はSであり；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は各々独立してOまたはNHであり；

$R^1$ および $R^2$ は独立して

10

20

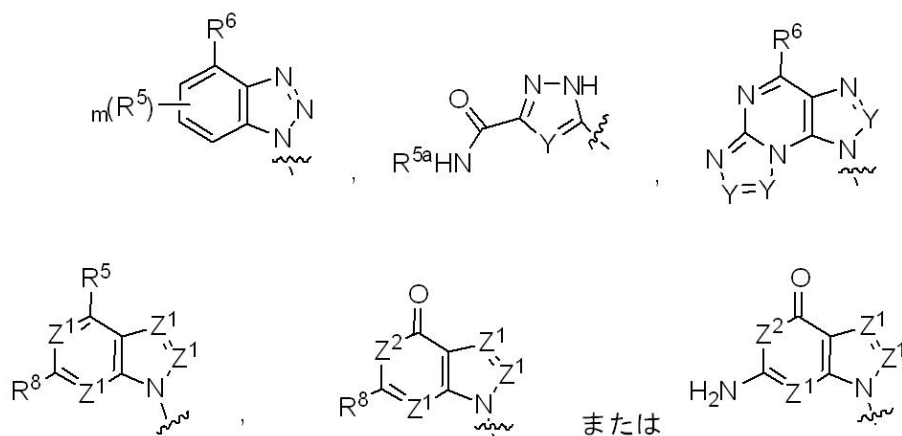
30

40

50



## 【化 1 6 6】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

30

$R^{5a}$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

40

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

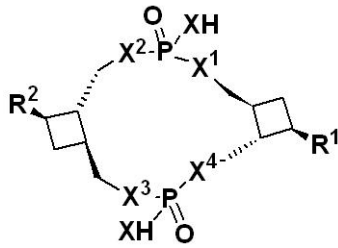
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

## 【0099】

式

50

## 【化 1 6 7】

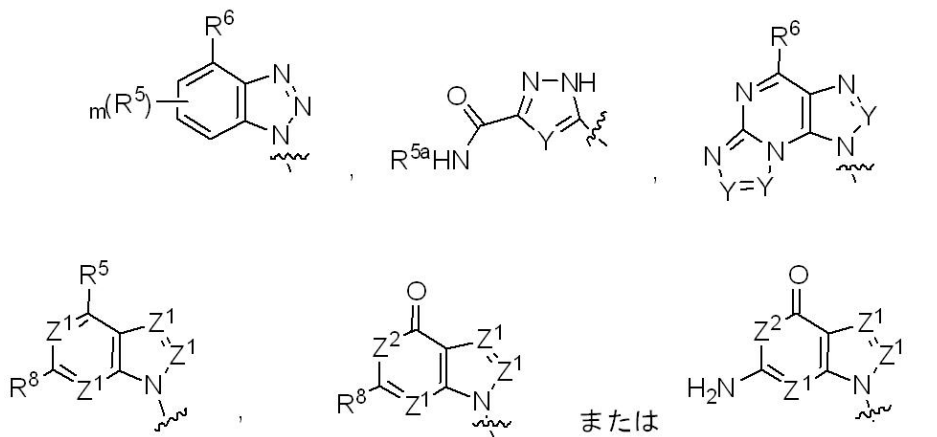


〔式中、

X は O であり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup> および X<sup>4</sup> は各々独立して O または NH であり；R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立して

## 【化 1 6 8】



であり；

Z<sup>1</sup> は N または C R<sup>a</sup> であり；Z<sup>2</sup> は N R<sup>b</sup> であり；

R<sup>a</sup> は H、ハロゲン、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>b</sup> は H、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>1</sub>-6 アルキル、0～6 個の R<sup>5</sup> で置換されている C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>a1</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；

R<sup>5</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup> または S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup> であり；

R<sup>5a</sup> は H または C<sub>1</sub>-3 アルキル であり；

R<sup>6</sup> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S

10

20

30

40

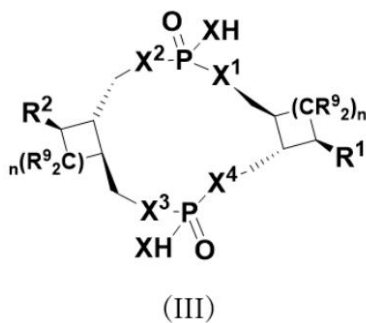
50

(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
 R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；  
 YはCR<sup>5</sup>またはNであり；  
 mは0、1、2または3である。]  
 の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0100】

式

【化169】

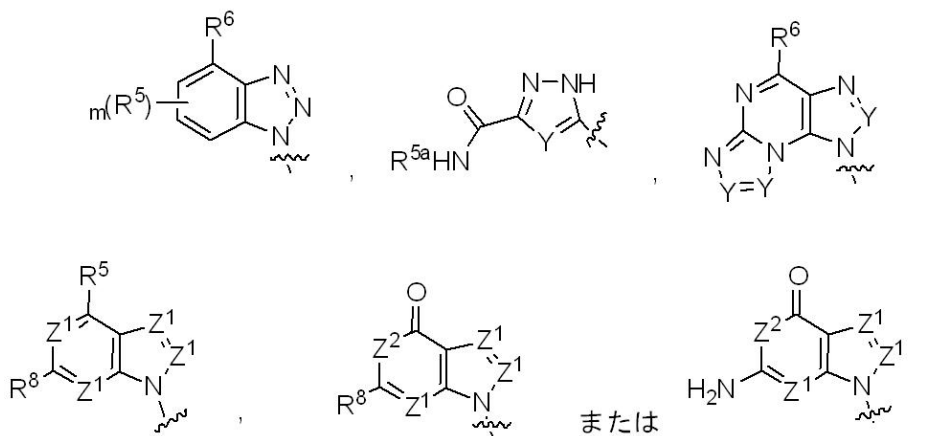


〔式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して

【化170】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

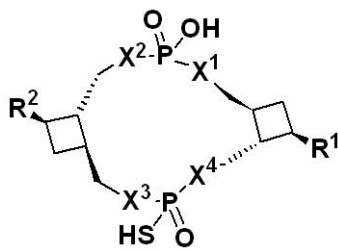
mは0、1、2または3である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0101】

式

【化171】

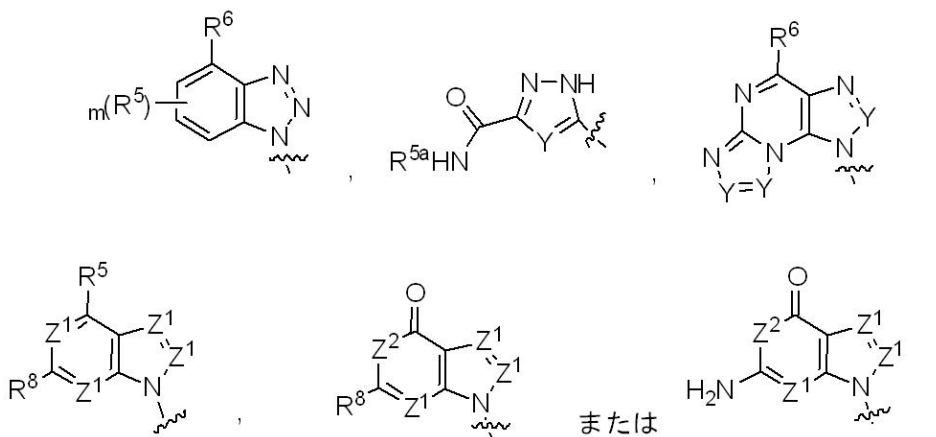


〔式中、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>は各々独立してOまたはNHであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して

【化172】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり ;

$Z^2$  は  $NR^b$  であり ;

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

10

$R^{a1}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$R^{5a}$  は H または  $C_{1-3}$  アルキル であり ;

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

20

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_{1-3}$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり ;

$Y$  は  $CR^5$  または N であり ;

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

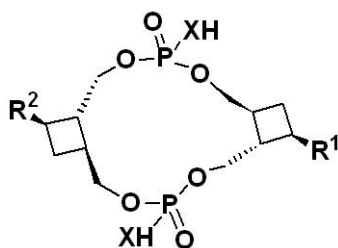
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0102】

式

【化173】



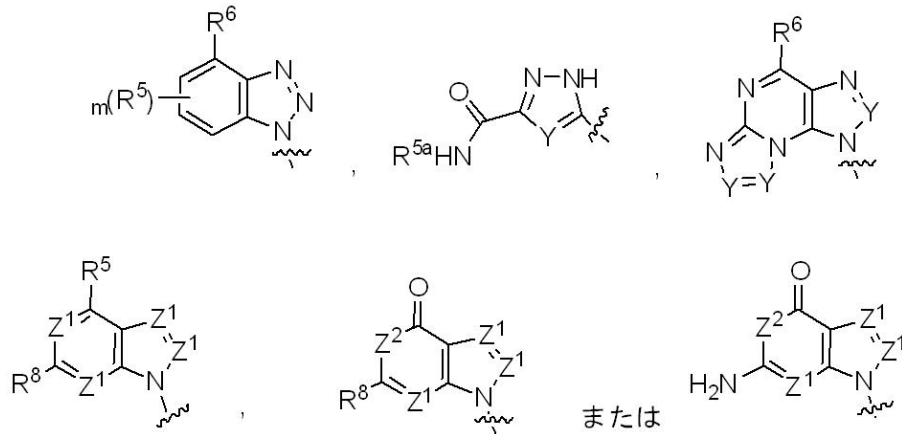
40

〔式中、

$X$  は O または S であり ;

$R^1$  および  $R^2$  は各々独立して

## 【化 1 7 4】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1-6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3-6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

30

$R^5$  は H または  $C_1-3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1-3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

Y は  $CR^5$  または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。]

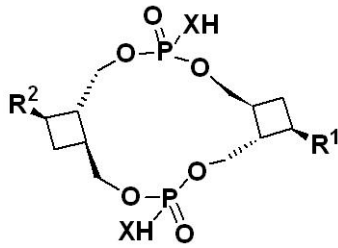
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

## 【0103】

式

50

## 【化 1 7 5】

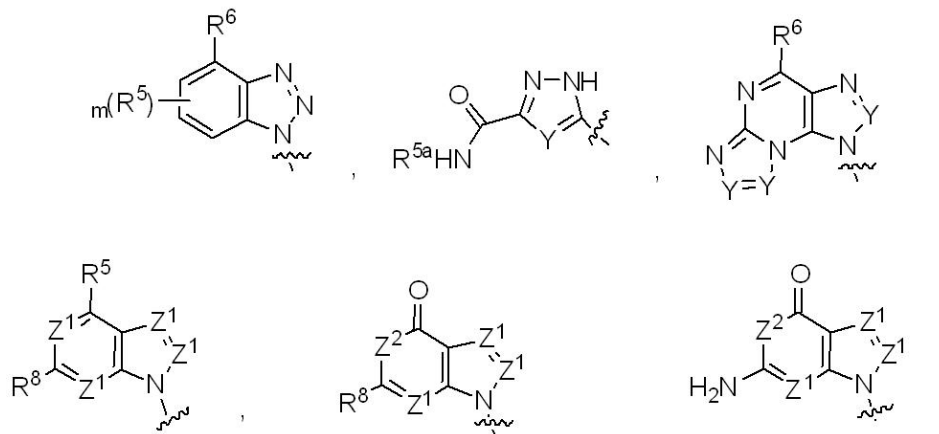


〔式中、

XはSであり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して

## 【化 1 7 6】



であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはC R<sup>a</sup>であり；Z<sup>2</sup>はN R<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>b</sup>はH、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-6アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、-C(O)R<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>a1</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>5</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-3アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

10

20

30

40

50

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

Y は  $CR^5$  または N であり；

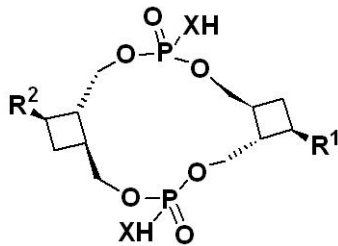
m は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0104】

式

【化177】

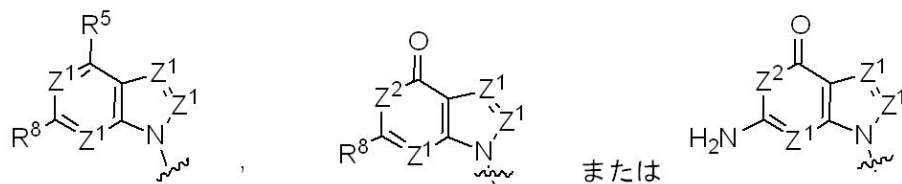
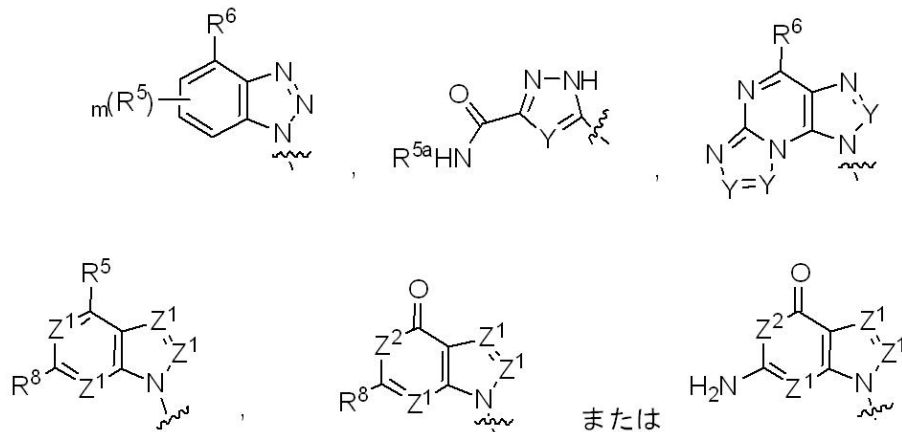


[式中、

X は O であり；

$R^1$  および  $R^2$  は独立して

【化178】



であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^b$  は H、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0 ~ 6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

$R^{a1}$  は H または  $C_1 - 3$  アルキル であり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$  または  $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$  であり；

10

20

30

40

50



O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

R<sup>5a</sup>はHまたはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

10

R<sup>8</sup>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-COOR<sup>a1</sup>、-OC(O)R<sup>a1</sup>、-OC(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>COOR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>C(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)R<sup>a1</sup>、-S(O)NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a1</sup>R<sup>a1</sup>であり；

YはCR<sup>5</sup>またはNであり；

mは0、1、2または3である。]

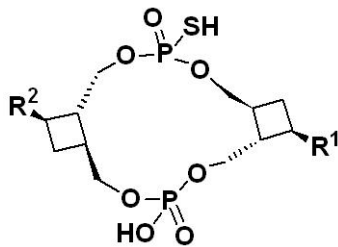
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0105】

式

20

【化179】

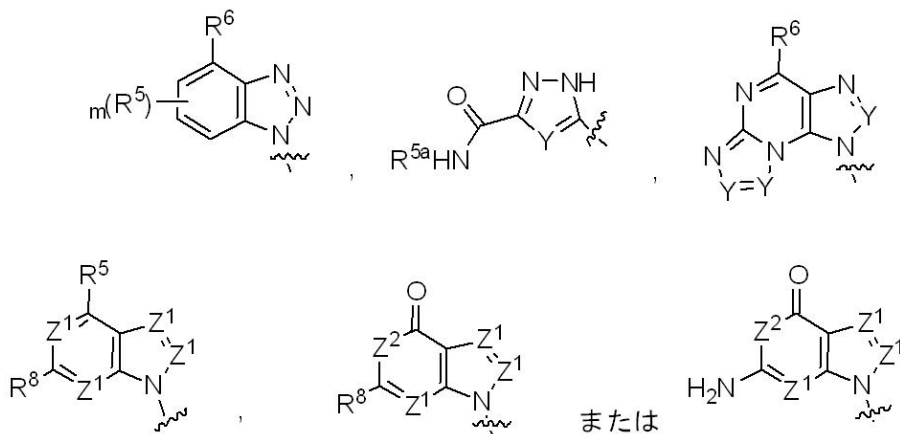


〔式中、

30

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して

【化180】



40

であり；

Z<sup>1</sup>はNまたはCR<sup>a</sup>であり；

Z<sup>2</sup>はNR<sup>b</sup>であり；

R<sup>a</sup>はH、ハロゲン、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、0～6個のR<sup>5</sup>で置換されているC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OH、OR<sup>a1</sup>、SR<sup>a1</sup>、-

50

$C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^b$ はH、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_1-6$ アルキル、0～6個の $R^5$ で置換されている $C_3-6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^{a1}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^5$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

10

$R^{5a}$ はHまたは $C_1-3$ アルキルであり；

$R^6$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

$R^8$ はH、ハロゲン、 $C_1-3$ アルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $OR^{a1}$ 、 $SR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

20

Yは $CR^5$ またはNであり；

mは0、1、2または3である。]

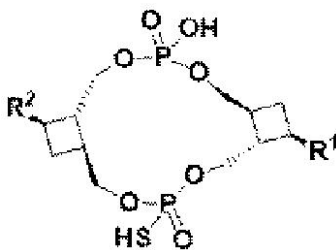
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0106】

式

【化181】

30

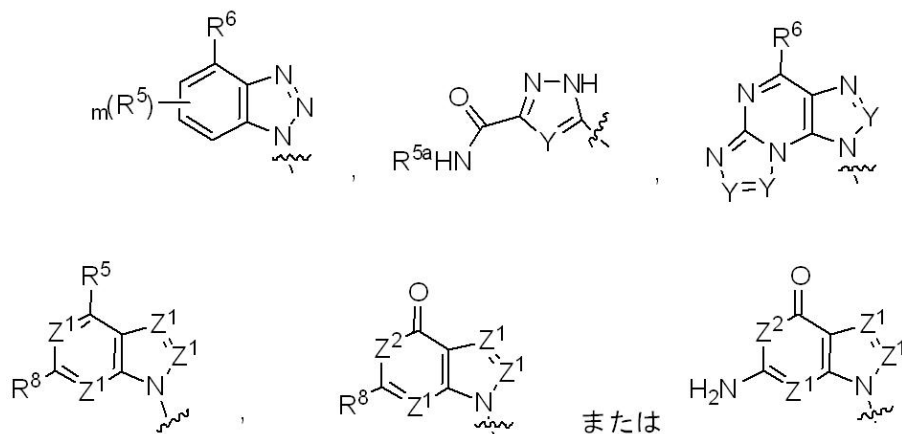


〔式中、

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して

40

## 【化 1 8 2】



10

であり；

$Z^1$  は N または  $CR^a$  であり；

$Z^2$  は  $NR^b$  であり；

$R^a$  は H、ハロゲン、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

20

$R^b$  は H、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_1 - 6$  アルキル、0～6 個の  $R^5$  で置換されている  $C_3 - 6$  シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^a$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^5$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

30

$R^5$  は H または  $C_1 - 3$  アルキルであり；

$R^6$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

$R^8$  は H、ハロゲン、 $C_1 - 3$  アルキル、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$  または  $S(O)_2NR^aR^a$  であり；

40

$Y$  は  $CR^5$  または N であり；

$m$  は 0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

## 【0107】

他の態様において、例示された実施例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、互変異性体もしくは立体異性体が提供される。

## 【0108】

50

他の態様において、

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジスルファニル - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 8 - {4 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル} - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 1 2, 1 8 - トリヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;  
9 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ;

(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 7 - {4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 3 - ヒドロキシ - 1 2 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 2 - オン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 S) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 7 - {4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン ;

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 S) - 1 7 - {4 - アミノ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H, 4 H, 5 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - オン ;  
(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジオン ;

1 - [(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

ド；

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 18 - ヒドロキシ - 8 - (6 - ヒドロキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 17 - {4 - オキソ - 1 H, 4 H, 5 H - イミダゾ[2,1 - b]プリン - 1 - イル} - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジオン；

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {4 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ[2,1 - b]プリン - 1 - イル} - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジチオン；

(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - (6 - ヒドロキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジチオン；

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 S) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジチオン；および

2 - アミノ - 9 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニリデン - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン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、互変異性体もしくは立体異性体が提供される。

【0109】

他の態様において、次のもの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、互変異性体もしくは立体異性体が提供される。

10

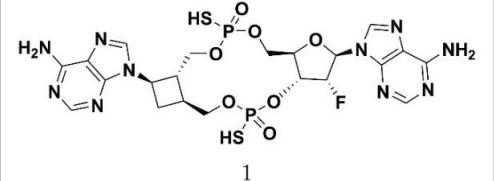
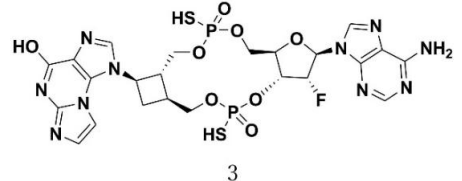
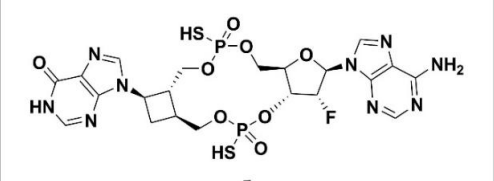
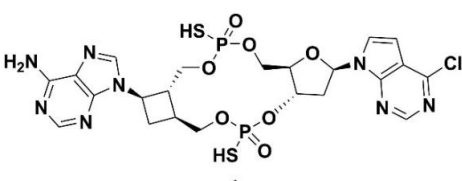
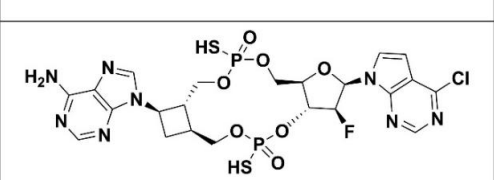
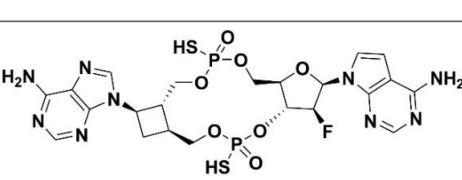
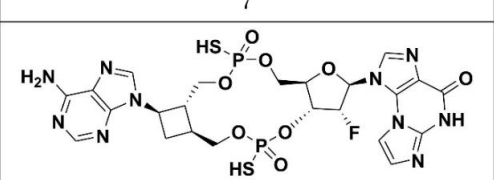
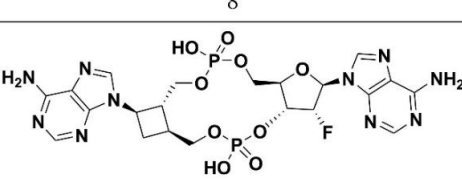
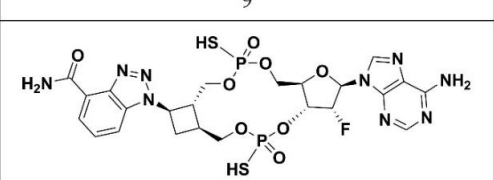
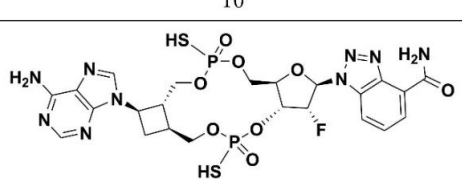
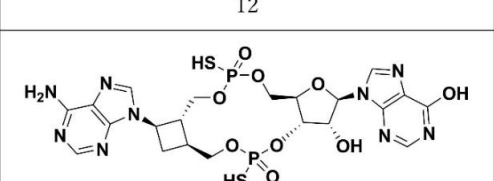
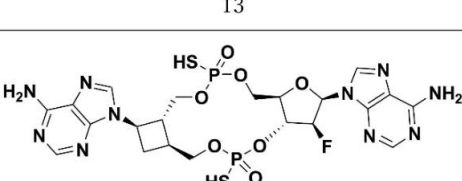
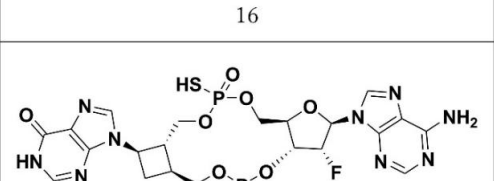
20

30

40

50

【表 1】

## 【0110】

他の態様において、上記態様の何れかの範囲内の化合物の任意のサブセットリストから選択される化合物が提供される。

## 【0111】

本発明の他の実施態様

他の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも一つを含む、医薬組成物を提供する。

## 【0112】

10

20

30

40

50

他の実施態様において、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の製造方法を提供する。

【0113】

他の実施態様において、本発明は、種々のタイプの癌を処置および／または予防する方法であって、そのような処置および／または予防を必要とする患者に、治療有効量の1以上の本発明の化合物を、単独でまたは、所望により、他の本発明の化合物および／または少なくとも一つの他のタイプの治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0114】

他の実施態様において、本発明は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、食道癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、尿路癌、神経膠芽腫などの脳腫瘍、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、肝細胞癌、多発性骨髄腫、消化器間質腫瘍、中皮腫および他の固形腫瘍または他の血液癌を含む、種々のタイプの癌を処置および／または予防する方法を提供する。

10

【0115】

他の実施態様において、本発明は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫または膀胱癌を含むが、これらに限定されない、種々のタイプの癌を処置および／または予防する方法を提供する。

20

【0116】

他の実施態様において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【0117】

他の実施態様において、本発明は、治療において同時に、別々にまたは逐次的に使用するための本発明の化合物およびさらなる治療剤の組み合わせ製剤を提供する。

【0118】

治療適用

本発明の環状ジヌクレオチドは、インビトロでヒト細胞、動物細胞およびヒト血液でI型インターフェロンおよび／または炎症誘発性サイトカインを誘発する。これらのCDNのサイトカイン誘発活性は、ヒトまたは動物細胞におけるインビトロ実験で確認して、STINGの存在を必要とする。

30

【0119】

本発明のCDNは、受容体STINGのアゴニストである。

【0120】

用語「アゴニスト」は、インビトロまたはインビボで生物学的受容体を活性化し、生理学的応答を引き起こすあらゆる物質をいう。

【0121】

「STING」は「STimulator of INterferon Genes」の略であり、「小胞体インターフェロン刺激因子(ERIS)」、「IRF3活性化のメディエーター(MITA)」、「MPYS」または「膜貫通タンパク質173(TM173)」としても知られる。STINGは、ヒトでは遺伝子TMEM173によりコードされる膜貫通受容体タンパク質である。環状ジヌクレオチド(CDN)によるSTING活性化は、IRF3経路およびNF- $\kappa$ B経路の活性化を引き起こし、結果として、それぞれI型インターフェロンおよび炎症誘発性サイトカインを誘発する。

40

【0122】

本発明の他の目的は、ヒトまたは動物における治療的処置に使用するための、式(I)の環状ジヌクレオチドである。特に、本発明の化合物は、ヒトまたは動物健康における治療または診断適用に使用され得る。

【0123】

用語「治療剤」は、ヒトまたは動物に、そのヒトまたは動物の感染または疾患の影響を

50

予防、治癒または軽減するおよび／または健康を他の点で改善することを含む、そのヒトまたは動物である種の治療効果を達成するために、投与される１以上の物質をいう。

【０１２４】

用語「単剤療法」は、何らかの臨床的または医学的状況において、ヒトまたは動物を処置するための単独物質および／または戦略の使用をいい、同臨床的または医学的状況においてヒトまたは動物を処置するための、複数物質および／または戦略と、該複数物質および／または戦略が逐次的に任意の順番でまたは同時に使用されるかに関係なく、対義である。

【０１２５】

用語「化学療法剤」は、ここでは、腫瘍を殺滅しまたは腫瘍の増殖を減速もしくは停止させるおよび／または癌細胞の分裂を減速もしくは停止させるおよび／または転移を阻止または遅延させるために、ヒトまたは動物に投与される１以上の化学物質をいう。化学療法剤は多くは癌を処置するために投与されるが、他の疾患にも適用される。

10

【０１２６】

用語「化学療法」は、１以上の化学療法剤(上記定義参照)を用いるヒトまたは動物の医療をいう。

【０１２７】

用語「化学免疫療法」は、化学療法物質および／または戦略および免疫療法物質および／または戦略の、任意の順番で逐次であれ、同時であれ、組み合わせ使用をいう。化学免疫療法は、多くは癌の処置に用いられるが、他の疾患の処置にも用いられ得る。

20

【０１２８】

用語「免疫系」は、体における感染の予防、感染中または疾患中の体の保護および／または感染または疾患後の体の回復の補助に関与する分子、物質(例えば体液)、解剖的構造(例えば細胞、組織および臓器)および生理的過程の複合または任意の１以上の要素をいう。「免疫系」の完全な定義は本特許の範囲外である；しかしながら、当分野の任意の通常の技術者にはこの用語は理解される。

【０１２９】

用語「免疫因子」は、免疫系の任意の１以上の要素と相互作用できる任意の内生または外来物質をいう。用語「免疫因子」は、抗体、抗原、ワクチンおよびその構成要素、核酸、合成薬物、天然または合成有機化合物、サイトカイン、天然または修飾細胞、その合成アナログおよび／またはそのフラグメントをいう。

30

【０１３０】

用語「アンタゴニスト」は、生理学的応答を引き起こすために、インビトロまたはインビボで生物学的受容体を阻害、対抗、下方制御および／または脱感作する任意の物質をいう。

【０１３１】

用語「免疫療法」は、ヒトまたは動物の免疫系の１以上の要素が、全身および／または局所作用および予防および／または治癒作用を含むある治療的利益を直接的または間接的に達成するために、意図的に修飾される、任意の医療をいう。免疫療法は、１以上の免疫因子(上記定義参照)を、単独でまたは任意の組み合わせで、ヒトまたは動物対象に、任意の経路で(例えば経口で、静脈内に、経皮的に、注射により、吸入によりなど)、全身的に、局所的にまたは両方に投与することを含み得る。

40

【０１３２】

「免疫療法」は、サイトカインの産生の誘発、増加、減少、停止、阻止、遮断またはその他の調節および／またはサイトカインまたは免疫細胞の活性化または不活性化および／または免疫細胞のレベルの調節および／または１以上の治療的または診断的物質の他の特定の位置または特定のタイプの細胞もしくは組織への送達および／または特定の細胞または組織の破壊を含み得る。免疫療法は、局所作用、全身作用または両者の組み合わせの達成のために使用され得る。

【０１３３】

50



用語「免疫抑制」は、免疫系が機能的に低下し、不活性化または他の態様で損なわれたまたは 1 以上の免疫要素が機能的に低下し、不活性化または他の態様で損なわれた任意のヒトまたは動物対象の状態をいう。

【 0 1 3 4 】

「免疫抑制」は、疾患、感染、疲弊、栄養障害、医療またはある他の生理的または臨床的状态の原因、結果または副産物であり得る。

【 0 1 3 5 】

ここで同義的に使用する用語「免疫調節性物質」、「免疫調節物質」、「免疫調節剤」および「免疫調節剤」は、ヒトまたは動物への投与により、直接的にそのヒトまたは動物の免疫系の機能に影響する、あらゆる物質をいう。一般的免疫調節剤の例は、抗原、抗体および小分子薬物を含むが、これらに限定されない。

10

【 0 1 3 6 】

用語「ワクチン」は、ヒトまたは動物に、そのヒトまたは動物における特異的免疫系応答の誘発または増強および / または 1 以上の抗原に対する保護のために投与される、生物学的製剤をいう。

【 0 1 3 7 】

用語「ワクチン接種」は、ワクチンを用いるヒトまたは動物の処置またはワクチンをヒトまたは動物に投与する行為をいう。

【 0 1 3 8 】

用語「アジュバント」は、一次的治療物質単独の使用では達成されないある種の補完的な、相乗的なまたは他の有益な効果を達成するために、該一次的治療物質と共に(任意の順番で逐次的にまたは同時に)投与される、二次的治療物質をいう。アジュバントは、ワクチン、化学療法またはある他の治療物質と共に使用され得る。アジュバントは、一次的治療物質の効果を増強する、一次的治療物質の毒性もしくは副作用を軽減するまたは免疫系の機能の改善などであるが、これに限定されない一次的治療物質を受ける対象に対するある種の保護を提供することができる。

20

【 0 1 3 9 】

ある実施態様において、式(I)の環状ジヌクレオチドを、ヒトまたは動物に、そのヒトまたは動物の治療に有益な 1 以上のサイトカインのインビボ産生を誘発するために、免疫療法として投与し得る。このタイプの免疫療法は、単独でまたは、任意の順番で逐次的であれ同時であれ他の処置戦略と組み合わせて使用され得る。そのヒトまたは動物における感染または疾患の影響の阻止、治癒および / または軽減および / またはその他の治療的利益を達成する目的でそのヒトまたは動物の免疫系を調節するために使用され得る。

30

【 0 1 4 0 】

ある特定の実施態様において、本発明の環状ジヌクレオチドは、免疫抑制個体のサイトカイン誘発免疫療法に使用され得る。

【 0 1 4 1 】

この例では、式(I)の環状ジヌクレオチドを、免疫抑制ヒトまたは動物対象に、そのヒトまたは動物の免疫系を直接的または間接的に増強する 1 以上のサイトカインのインビボ産生を誘発するために、投与する。このような処置から利益を受けるであろう対象は、自己免疫性障害、免疫系欠乏または欠損、微生物またはウイルス感染、感染症または癌を有するものを含む。

40

【 0 1 4 2 】

本発明は、それ故に、免疫抑制個体におけるサイトカインを誘発する方法を開示し、該方法は、それを必要とする患者に式(I)の環状ジヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【 0 1 4 3 】

他の実施態様において、本発明の環状ジヌクレオチドは、サイトカイン誘発免疫療法のために化学療法と組み合わせて使用され得る。この例では、式(I)の環状ジヌクレオチドは、1 以上の化学療法剤と共に、任意の順番で逐次的にまたは同時に、癌患者に投与され

50

、その患者の腫瘍の増殖の停止、縮小および／または破壊させる。本発明の化合物により提供されるサイトカイン誘発と化学療法剤により提供される細胞毒性の組み合わせに由来する化学免疫療法は、単剤療法として使用されるとき化学療法剤よりも患者に低毒性である、患者に引き起こす副作用が少ないおよび／または大きな抗腫瘍効果を示す。

【 0 1 4 4 】

本発明は、それ故に、癌を処置する方法を開示し、該方法は、それを必要とする患者に：化学療法剤；および式(I)の環状ジヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【 0 1 4 5 】

本発明の他の目的は、細菌感染、ウイルス感染または癌の処置において使用するための式(I)の環状ジヌクレオチドである。

【 0 1 4 6 】

ここで使用する「癌」は、対象における制御されていないまたは調節不全の細胞増殖または死により特徴付けられる、生理学的状態である。用語「癌」は、悪性であれ、良性であれ、固形腫瘍および血液媒介腫瘍を含む。

【 0 1 4 7 】

好ましい実施態様において、癌は次の小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫または膀胱癌の群からである。

【 0 1 4 8 】

本発明は、それ故に、細菌感染、ウイルス感染または癌を処置する方法を開示し、該方法は、それを必要とする患者に式(I)の環状ジヌクレオチドまたはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【 0 1 4 9 】

本発明の他の目的は、S T I N G経路を介する免疫応答の誘発により軽減され得る病理の処置に使用するための、式(I)の環状ジヌクレオチドである。

【 0 1 5 0 】

治療における使用において、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩は化合物それ自体で投与され得るが、より一般的には医薬組成物として提示され得る。

【 0 1 5 1 】

医薬組成物は、単位用量あたり予定量の活性成分を含む、単位用量形態で提示され得る。好ましい単位投与量組成物は、活性成分の1日用量もしくは小用量またはその適切な割合を含むものである。このような単位用量を、それ故に、1日に1回を超えて投与し得る。好ましい単位投与量組成物は、上記のとおり、活性成分の1日用量または小用量(1日に1回を超えて投与するために)またはその適切な割合を含むものである。

【 0 1 5 2 】

本発明の化合物で処置し得る癌のタイプは、脳癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巣癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、血液癌、肺癌および骨癌を含むが、これらに限定されない。このような癌タイプの例は、神経芽腫、直腸癌、結腸癌、家族性(familiar)大腸腺腫症癌および遺伝性非ポリポーシス性結腸直腸癌などの腸管癌、食道癌、口唇癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、口腔癌、唾液腺癌、腹膜癌、軟組織肉腫、尿路上皮性癌、汗腺癌、胃癌、腺癌、髄様甲状腺癌、乳頭状甲状腺癌、腎臓癌、腎臓実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、膵臓癌、前立腺癌、精巣癌、H E R 2 陰性を含む乳癌、尿路癌、黒色腫、神経膠芽腫などの脳腫瘍、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉性腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(A L L)、慢性リンパ性白血病(C L L)、急性骨髄性白血病(A M L)、慢性骨髄性白血病(C M L)、成人T細胞白血病リンパ腫、汎発性大B細胞リンパ腫(D L B C L)、肝細胞癌、多発性骨髄腫、精上皮腫、骨肉腫、軟骨肉腫、肛門管癌、副腎皮質癌、脊索腫、卵管癌、消化器間質腫瘍、骨髄増殖性疾患、中皮腫、胆管癌、ユーイング肉腫および他の稀な腫瘍タイプを含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 3 】

本発明の化合物は、それ自体でまたは他の治療剤もしくは放射線療法との組み合わせもしくは共投与により、あるタイプの癌の処置に有用である。それ故に、ある実施態様において、本発明の化合物は、放射線療法または細胞増殖抑制もしくは抗新生物活性を有する第二治療剤と共投与される。適当な細胞増殖抑制化学療法化合物は、(i)代謝拮抗剤；(ii)DNA断片化剤、(iii)DNA架橋剤、(iv)挿入剤、(v)タンパク質合成阻害剤、(vi)トポイソメラーゼI毒、例えばカンプトテシンまたはトポテカン；(vii)トポイソメラーゼII毒、(viii)微小管指向性剤、(ix)キナーゼ阻害剤、(x)多方面の治療薬、(xi)ホルモンおよび(xii)ホルモンアンタゴニストを含むが、これらに限定されない。本発明の化合物は、上記12クラスに入るあらゆる既知薬剤および現在開発中のあらゆる将来的な薬剤と組み合わせて有用であり得ると考えられる。特に、本発明の化合物は現在の標準治療および近い将来出てくるであろう何かと組み合わせて有用であり得る。特定の投与量および投与レジメンは、医師の進化している知識および当分野の一般的技術に基づく。

10

## 【 0 1 5 4 】

さらにここで提供されるのは、本発明の化合物が1以上の免疫腫瘍剤と投与される、方法である。ここで使用する免疫腫瘍剤は、癌免疫療法としても知られ、対象における免疫応答の増強、刺激および/または上方制御に有効である。ある態様において、本発明の化合物と免疫腫瘍剤の投与は、腫瘍増殖阻害に相乗作用を有する。

## 【 0 1 5 5 】

ある態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍剤の投与の前に逐次的に投与される。他の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍剤と同時に投与される。さらに他の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍剤の投与の後に続いて投与される。

20

## 【 0 1 5 6 】

他の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍剤と共製剤され得る。

## 【 0 1 5 7 】

免疫腫瘍剤は、例えば、小分子薬物、抗体または他の生物学的分子を含む。生物学的免疫腫瘍剤の例は、癌ワクチン、抗体およびサイトカインを含むが、これらに限定されない。ある態様において、抗体はモノクローナル抗体である。他の態様において、モノクローナル抗体はヒト化されているまたはヒトである。

## 【 0 1 5 8 】

ある態様において、免疫腫瘍剤は、T細胞の(i)刺激(共刺激を含む)受容体アゴニストまたは(ii)阻害(共阻害を含む)シグナルアンタゴニストであり、この何れも抗原特異的T細胞応答の増強をもたらす(しばしば免疫チェックポイントレギュレーターと称される)。

30

## 【 0 1 5 9 】

ある種の刺激および阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの一つの重要なファミリーはB7ファミリーであり、これはB7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)およびB7-H6を含む。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの他のファミリーは、同族TNF受容体ファミリーメンバーに結合するTNFファミリーの分子であり、これはCD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT $\alpha$ R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEG1/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン $\alpha$ 1/TNF、TNFR2、TNF $\beta$ 、LT $\alpha$ R、リンホトキシン $\alpha$ 2、FAS、FASL、REL $\alpha$ T、DR6、TROY、NGFRを含む。

40

## 【 0 1 6 0 】

50

ある態様において、本発明の化合物と(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質のアнтаゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)、例えばCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1およびTIM-4および(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えばB7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28Hの1以上の組み合わせにより、T細胞応答は刺激され得る。

#### 【0161】

癌の処置のために本発明の化合物と組み合わせ得る他の薬剤は、NK細胞の阻害受容体のアンタゴニストまたはNK細胞の活性化受容体のアゴニストを含む。例えば、本発明の化合物は、リリルマブなどのKIRのアンタゴニストと組み合わせ得る。

#### 【0162】

組み合わせ治療のためのさらに他の薬剤は、RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)またはFPA-008(WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)を含むCSF-1Rアンタゴニスト抗体などのCSF-1Rアンタゴニストを含むが、これらに限定されない、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇する薬剤を含む。

#### 【0163】

他の態様において、本発明の化合物を、正の共刺激受容体にライゲートするアゴニスト剤、阻害受容体を経るシグナル伝達を減弱させる遮断剤、アンタゴニストおよび1以上の抗腫瘍T細胞の頻度を全身性に増加させる薬剤、腫瘍微小環境内の別の免疫抑制経路に打ち勝つ薬剤(例えば、阻害受容体結合(例えば、PD-L1/PD-1相互作用)阻止、Treg枯渇または阻害(例えば、抗CD25モノクローナル抗体(例えば、ダクリズマブ)の使用またはエキスピボ抗CD25ビーズ枯渇による)、IDOなどの代謝酵素阻害またはT細胞アネルギーもしくは疲弊回復/予防)および腫瘍部位での自然免疫活性化および/または炎症を誘発する薬剤の1以上と共に使用し得る。

#### 【0164】

ある態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストCTLA-4抗体などのCTLA-4アンタゴニストである。適当なCTLA-4抗体は、例えば、ヤーボイ(イピリムマブ)またはトレメリムマブを含む。

#### 【0165】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストPD-1抗体などのPD-1アンタゴニストである。PD-1抗体は、オブジーボ(ニボルマブ)、キイトルーダ(ペムブロリズマブ)、PDR001(Novartis; WO2015/112900参照)、MEDI-0680(AMP-514)(AstraZeneca; WO2012/145493参照)、REGN-2810(Sanofi/Regeneron; WO2015/112800参照)、JS001(Taizhou Junshi)、BGB-A317(Beigene; WO2015/35606参照)、INC5HR1210(SHR-1210)(Incyte/Jiangsu Hengrui Medicine; WO2015/085847参照)、TSR-042(ANB001)(Tesara/AnaptysBio; WO2014/179664参照)、GLS-010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals)、AM-0001(Armo/Ligand)またはSTI-1110(Sorrento; WO2014/194302参照)から選択され得る。免疫腫瘍剤はピディリズマブ(CT-011)を含み得るが、そのPD-1結合についての特異性は疑問視されている。PD-1受容体を標的とする他のアプローチは、AMP-224と称される、IgG1のFc部分に融合したPD-L2の細胞外ドメイン(B7-DC)からなる組み換えタンパク質である。

#### 【0166】

ある態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストPD-L1抗体などのPD-L1ア

10

20

30

40

50

ンタゴニストである。PD-L1抗体は、テセントリク(アテゾリズマブ)、デュルバルマブ、アベルマブ、STI-1014(Sorrento; WO 2013/181634 参照)またはCX-072(CytomX; WO 2016/149201 参照)から選択され得る。

【0167】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストLAG-3抗体などのLAG-3アンタゴニストである。適当なLAG-3抗体は、例えば、BMS-986016(WO 10/19570、WO 14/08218)またはIMP-731またはIMP-321(WO 08/132601、WO 09/44273)を含む。

【0168】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストCD137抗体などのCD137(4-1BB)アゴニストである。適当なCD137抗体は、例えば、ウレルマブおよびPF-05082566(WO 12/32433)を含む。

10

【0169】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストGITR抗体などのGITRアゴニストである。適当なGITR抗体は、例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO 06/105021、WO 09/009116)およびMK-4166(WO 11/028683)を含む。

【0170】

他の態様において、免疫腫瘍剤はIDOアンタゴニストである。適当なIDOアンタゴニストは、例えば、INCB-024360(WO 2006/122150、WO 07/75598、WO 08/36653、WO 08/36642)、インドキシモドまたはNLG-919(WO 09/73620、WO 09/1156652、WO 11/56652、WO 12/142237)を含む。

20

【0171】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストOX40抗体などのOX40アゴニストである。適当なOX40抗体は、例えば、MEDI-6383またはMEDI-6469を含む。

【0172】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストOX40抗体などのOX40Lアンタゴニストである。適当なOX40Lアンタゴニストは、例えば、RG-7888(WO 06/029879)を含む。

30

【0173】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストCD40抗体などのCD40アゴニストである。さらに他の実施態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストCD40抗体などのCD40アンタゴニストである。適当なCD40抗体は、例えば、ルカツムマブまたはダセツズマブを含む。

【0174】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストCD27抗体などのCD27アゴニストである。適当なCD27抗体は、例えば、バルリルマブを含む。

【0175】

他の態様において、免疫腫瘍剤はMGA271(B7H3に対する)である(WO 11/109400)。

40

【0176】

組み合わせ治療は、これらの治療剤の逐次的方法での投与、すなわち、各治療剤が異なる時点で投与されるもの、ならびにこれら治療剤または治療剤の少なくとも2つの実質的に同時の方法での投与を包含することを意図する。実質的に同時の投与は、例えば、対象に、固定比で各治療剤を有する単一剤型または治療剤の各々についての複数の単一剤型を投与することにより達成され得る。各治療剤の逐次的または実質的に同時の投与は、経口経路、静脈内経路、腫瘍内経路、筋肉内経路および粘膜組織からの直接吸収を含むが、これらに限定されない、任意の適切な経路により行われ得る。これら治療剤を同一経路でま

50

たは異なる経路で投与し得る。例えば、選択した組み合わせの第一治療剤を静脈内注射により投与してよく、組み合わせの他方の治療剤を経口投与してよい。あるいは、例えば、全治療剤を経口投与してよいまたは全治療剤を静脈内注射により投与してよい。組み合わせ治療はまた上記治療剤の投与と、他の生物学的活性成分および非薬物療法(例えば、手術または放射線処置)とさらに組み合わせた投与も包含し得る。組み合わせ治療がさらに非薬物処置を含むとき、非薬物処置は、本治療剤と非薬物処置の組み合わせの共作用による有益な効果が達成される限り、任意の適当な時点で行い得る。例えば、適切な場合、非薬物処置が、おそらく数日間または数週間治療剤の投与から時間として離れているときでも、有益な効果はなお達成される。

#### 【0177】

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態に具現化され得る。本発明は、ここに記載する本発明の好ましい態様の全ての組み合わせを包含する。任意かつ全ての本発明の実施態様を任意の他の1つ以上の実施態様と組み合わせ考慮して、他の実施態様を説明し得ることは理解される。実施態様の各個々の要素はそれ自体の実施態様であることもまた理解される。さらに、実施態様の任意の要素は、任意の実施態様からの任意かつ全ての他の要素と組み合わせ、さらなる実施態様を説明することが意図される。

#### 【0178】

##### 医薬組成物および投与

本発明はまた、1以上の薬学的に許容される担体(添加物)および/または希釈剤および所望により、1以上の上記のさらなる治療剤と共に製剤された、治療有効量の式Iの化合物の1以上を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。下に詳述するとおり、本発明の医薬組成物は、次のもののために適するものを含む、固体または液体形態での投与のために、特別に製剤される：(1)経口投与、例えば、ドレンチ剤(水性または非水溶液または懸濁液)、錠剤、例えば、頬側、舌下および全身吸収を狙ったもの、巨丸剤、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤；(2)例えば、無菌溶液または懸濁液による、例えば、皮下、筋肉内、腫瘍内、静脈内または硬膜外注射または持続放出製剤による非経腸投与；(3)例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤または制御放出パッチ剤またはスプレー剤としての、局所適用剤；または腫瘍内適用剤。

#### 【0179】

用語「薬学的に許容される」はここでは、健全な医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題もしくは合併症なく、合理的な利益/危険比で、ヒトおよび動物の組織との接触に適する、あらゆる化合物、物質、組成物および/または剤型をいう。

#### 【0180】

ここで使用する用語「薬学的に許容される担体」は、対象化合物のある臓器または体の一部から、他の臓器または体の一部への運搬または輸送に関与する、薬学的に許容される物質、組成物または媒体、例えば、液体または固体増量剤、希釈剤、添加物、製造補助(例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸のマグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛塩またはステアリン酸)または溶媒封入剤をいう。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害でない点で、「許容される」ものでなければならない。

#### 【0181】

本発明の製剤は、経口、腫瘍内、経鼻、局所(頬側および舌下を含む)、直腸、膣および/または非経腸投与に適するものを含む。製剤は、好都合には単位剤型で提示されてよく、製薬の分野で周知の任意の方法により製剤され得る。単一剤型の産生のために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、処置する患者および特定の投与方法により変わる。単一剤型の産生のために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、治療効果を生じる化合物の量である。一般に、100パーセント中、この範囲は活性成分約0.1パーセント~約99パーセント、好ましくは約5パーセント~約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント~約30パーセントの範囲である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 2 】

ある実施態様において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸および重合担体、例えば、ポリエステルおよびポリ無水物からなる群から選択される添加物；および本発明の化合物を含む。ある実施態様において、前記製剤は、本発明の化合物を経口で生体利用可能とする。

## 【 0 1 8 3 】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物と担体、および所望により、1以上のアクセサリ成分を合わせる段階を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物と液体担体または粉碎した固体担体または両者を均一かつ密接に合わせ、次いで、必要であれば、製品を形作ることにより調製する。

10

## 【 0 1 8 4 】

経口投与に適する本発明の製剤は、各々活性成分として本発明の化合物の予定量を含む、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤(風味付けされた基剤、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用)、散剤、顆粒剤または水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンまたはエリキシル剤またはシロップ剤またはトローチ剤(不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアを使用)および/または洗口剤などの形であってよい。本発明の化合物はまた巨丸剤、舐剤またはペースト剤としても投与し得る。

## 【 0 1 8 5 】

非経腸投与に適する本発明の医薬組成物は、1以上の薬学的に許容される無菌等張水性または非水溶液、分散剤、懸濁液もしくはエマルジョンと組み合わせた1以上の本発明の化合物または糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質または懸濁もしくは濃化剤を含み得る、使用直前に無菌注射用溶液または分散剤に再構成され得る無菌粉末剤を含む。

20

## 【 0 1 8 6 】

ある場合、薬物の効果を持続させるために、皮下、腫瘍内または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましいことがある。これは、低水溶解度を有する結晶または非晶質物質の液体懸濁液の使用により達成され得る。その際、薬物の吸収速度は溶解速度に依存し、これは、続いて、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経腸投与と薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性媒体に溶解または懸濁することにより達成され得る。

30

## 【 0 1 8 7 】

注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー内に対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成させることにより、製造する。薬物対ポリマー比および用いる特定のポリマーの性質によって、薬物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を含む。デポー注射用製剤はまた薬物を、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに封入することによっても調製される。

## 【 0 1 8 8 】

本発明の化合物をヒトおよび動物に医薬として投与するとき、それ自体でまたは、例えば、0.1 ~ 99% (より好ましくは、10 ~ 30%) の活性成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物として与え得る。

40

## 【 0 1 8 9 】

選択した投与経路にかかわらず、適当な水和形態および/または本発明の医薬組成物で使用し得る本発明の化合物は、当業者に知られる慣用法により薬学的に許容される剤型に製剤される。

## 【 0 1 9 0 】

本発明の医薬組成物内の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性とならずに、特定の患者、組成物および投与方法で所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量を得るために、変わり得る。

## 【 0 1 9 1 】

50

選択される投与量レベルは、用いる特定の発明の化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いる特定の化合物の排泄もしくは代謝速度、吸収の速度および程度、処置期間、用いる特定の化合物と組み合わせて使用する他の薬物、化合物および／または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康および病歴および医薬分野で周知の類似因子を含む、多くの因子による。

【0192】

通常の技術を有する医師または獣医師は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方できる。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要であるよりも低レベルの医薬組成物で用いられる発明の化合物の投与量から開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増やすことができる。

10

【0193】

一般に、発明の化合物の適当な1日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量である。このような有効用量は、一般に上記因子による。一般に、発明の化合物の患者に対する経口、静脈内、脳室内および皮下用量は、1日あたり約0.01～約50mg/体重キログラムの範囲である。

【0194】

発明の化合物を単独で投与することが可能であるが、本化合物を医薬製剤(組成物)として投与するのが好ましい。

【0195】

定義

20

ここで他に断らない限り、単数表現はまた複数も含み得る。例えば、「ある」は1または1以上をいい得る。

【0196】

特に断らない限り、満たされていない原子価を有するあらゆるヘテロ原子は、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると仮定される。

【0197】

本明細書および添付する特許請求の範囲をとおして、ある化学式または化合物名は、その全ての立体および光学異性体およびラセミ体を、そのような異性体が存在するならば含む。特に断らない限り、全てのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は発明の範囲内である。C=C二重結合、C=N二重結合、環系などの多くの幾何異性体も化合物で存在でき、全てのそのような安定な異性体は発明において考慮される。発明の化合物の*cis*-および*trans*-(または*E*-および*Z*-)幾何異性体は記載され、異性体の混合物としてまたは別々の異性体形態として単離され得る。本化合物はまた光学活性またはラセミ体で単離され得る。光学活性形態は、ラセミ体の分割または光学活性出発物質からの合成により調製され得る。発明の化合物の製造に使用される全手順およびその中で製造される中間体は、発明の一部と考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物が製造されるとき、慣用法で、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離され得る。方法条件によって、発明の最終生成物は遊離(中性)または塩形態で得られる。これら最終生成物の遊離形態および塩の両者は発明の範囲内である。望むならば、化合物のある形態を他の形態に変換し得る。遊離塩基または酸を塩に変換してよく；塩を遊離化合物または他の塩に変換してよく；発明の化合物の異性体混合物を個々の異性体に分離してよい。発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が分子の他の部分に転位し、結果として分子の原子間の化学結合が再配置される、複数の互変異性形態で存在し得る。全ての互変異性形態は、存在する限り、発明の範囲内に含まれることは理解される。

30

40

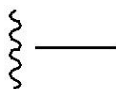
【0198】

明確性の目的および当分野の慣習により、構造のコア/核への部分または置換基の結合点を示すために、記号

50



## 【化 1 8 3】



が式および表で使用される。

## 【0 1 9 9】

さらに、明確性の目的で、置換基が2つの文字または記号の間ではないダッシュ(-)を有するならば、これは、該置換基の結合点を示すために使用される。例えば、-CONH<sub>2</sub>は炭素原子を介して結合する。

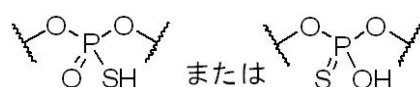
## 【0 2 0 0】

さらに、明確性の目的で、黒線の最後に置換基が示されていないとき、該結合に接続したメチル(CH<sub>3</sub>)基があることを示す。

## 【0 2 0 1】

さらに、ホスホロチオエート基は、

## 【化 1 8 4】



の何れかとして記載し得る。

## 【0 2 0 2】

用語「カウンターイオン」は、クロライド、ブロマイド、ヒドロキシド、アセテートおよびスルフェートなどの負電荷種またはナトリウム(Na<sup>+</sup>)、カリウム(K<sup>+</sup>)、アンモニウム(R<sub>n</sub>NH<sub>m</sub><sup>+</sup>、ここで、n = 0 ~ 4 および m = 0 ~ 4)などの正電荷種などを表すために使用する。

## 【0 2 0 3】

用語「電子求引基」(EWG)は、結合を分極させ、それ自体に向けて電子密度を引き寄せ、他の結合原子から離す置換基をいう。EWGの例は、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CN、ハロゲン、ハロアルキル、NO<sub>2</sub>、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホンアミド、カルボキサミド、アルコキシ、アルコキシエーテル、アルケニル、アルキニル、OH、C(O)アルキル、CO<sub>2</sub>H、フェニル、ヘテロアリール、-O-フェニルおよび-O-ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない。EWGの好ましい例は、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CN、ハロゲン、SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-4アルキル)、CONH(C<sub>1</sub>-4アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-4アルキル)<sub>2</sub>およびヘテロアリールを含むが、これらに限定されない。EWGのより好ましい例は、CF<sub>3</sub>およびCNを含むが、これらに限定されない。

## 【0 2 0 4】

ここで使用する用語「アミン保護基」は、エステル還元剤、二置換ヒドラジン、R<sup>4</sup>-MおよびR<sup>7</sup>-M、求核試薬、ヒドラジン還元剤、アクティベーター、強塩基、ヒンダードアミン塩基および環化剤に安定な、有機成分分野でアミン基の保護について知られるあらゆる基を意味する。これらの基準に合うこのようなアミン保護基は、Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)およびThe Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)に挙げられているものを含み、この開示を引用により本明細書に包含させる。アミン保護基の例は、次のものを含む：(1)アシルタイプ、例えばホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびp-トルエンスルホニル；(2)芳香族カルバメートタイプ、例えばベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニル)-1-メチルエトキシカルボニルおよび9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)；(3)脂肪族カルバメートタイプ、例えばtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニル；(4)環状アルキルカルバメートタイプ、例えばシクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニル；(5)アルキルタイプ、例え

10

20

30

40

50

ばトリフェニルメチルおよびベンジル；(6)トリアルキルシラン、例えばトリメチルシラン；(7)チオール含有タイプ、例えばフェニルチオカルボニルおよびジチアサキシノイル；および(8)アルキルタイプ、例えばトリフェニルメチル、メチルおよびベンジル；および置換アルキルタイプ、例えば2,2,2-トリクロロエチル、2-フェニルエチルおよびt-ブチル；およびトリアルキルシランタイプ、例えばトリメチルシラン。

【0205】

ここで使用する用語「置換」は、通常の原子価が維持され、置換が安定な化合物をもたらす限り、少なくとも一つの水素原子が非水素基に置き換わることを意味する。ここで使用する環二重結合は、二つの隣接環原子間で形成される二重結合(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$  または  $N=N$ )である。

【0206】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン)があるとき、これらは、他の本発明の化合物を提供するために、酸化剤(例えば、mCPBAおよび/または過酸化水素)での処理によりN-オキシドに変換され得る。それ故に、ここに記載し、かつ請求する窒素原子は、窒素およびそのN-オキシド( $N=O$ )誘導体の両者を含む考えられる。

【0207】

化合物の何らかの構成要素または式についてある可変基が1回を超えてあるとき、各場合のその定義は全ての他の場合のその定義と無関係である。それ故に、例えば、ある基が0~3個のRで置換されると示されるならば、該基は所望により3個までのR基で置換されてよく、各場合、RはRの定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらすときのみ許容される。

【0208】

置換基への結合が、環の2原子を接続する結合をまたいで示されるとき、このような置換基は環の任意の原子に結合し得る。置換基がこのような置換基がある式の化合物の残りに結合する原子が示されずに挙げられているならば、このような置換基は、このような置換基の任意の原子で結合し得る。置換基および/または可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらすときのみ許容される。

【0209】

本発明は、本化合物で生じる原子の全同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含むことを意図する。一般的な例としてかつ限定せずに、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。水素の同位体は $^1H$ (水素)、 $^2H$ (重水素)および $^3H$ (トリチウム)として記され得る。それらは、重水素についてはDおよびトリチウムについてはTとしても一般に記される。本願において、 $CD_3$ は、水素原子全てが重水素であるメチル基を示す。炭素の同位体は $^{13}C$ および $^{14}C$ を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用技法によりまたはここに記載するのに準ずる方法により、他で用いた標識していない反応材の代わりに適切な同位体標識した反応材を使用して製造し得る。

【0210】

ここで使用する「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基塩の製造により修飾されている、開示する化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の慣用の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。例えば、このような慣用の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸

10

20

30

40

50

から調製された塩などを含む。

【0211】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物と、化学量論量の適切な塩基または酸を、水または有機溶媒または2者の混合物中で反応させることにより製造でき；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012)に見ることができ、この開示を引用により本明細書に包含させる。

10

【0212】

さらに、式Iの化合物はプロドラッグ形態を有し得る。インビボで変換して、生物活性剤(すなわち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲および精神の範囲内でプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当分野で周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例について：

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985) ;
  - b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991) ;
  - c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992) ;
  - d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988) ;
  - e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984) ; および
  - f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011
- を参照のこと。

20

【0213】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式Iの化合物を生じるプロドラッグとして役立つ、生理学的に加水分解可能なエステルを形成できる。このようなプロドラッグは、多くの場合、加水分解が主に消化酵素の影響下で生じるため、好ましくは経口投与される。エステル自体が活性であるかまたは加水分解が血中で生じる場合、非経腸投与を使用し得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチル)および、例えば、ペニシリンおよびセファロsporin分野で使用される、他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルを含む。このようなエステルは、当分野で知られる慣用技法により製造され得る。

30

40

【0214】

プロドラッグの製造は当分野で周知であり、例えば、King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2<sup>nd</sup> edition, reproduced, 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)に記載される。

【0215】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と、有機であれ無機であれ、1以上の溶媒分子の物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を含む。ある場合、例えば1以上の溶

50

媒分子が結晶固体の結晶格子に取り込まれているとき、溶媒和物は単離できる。溶媒和物における溶媒分子は規則的配置および/または無秩序な配置で存在し得る。溶媒和物は化学量論または非化学量論量の溶媒分子を含み得る。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能溶媒和物の両者を含み得る。溶媒和物の例は、水和物、エタノラート、メタノラートおよびイソプロパノラートを含むが、これらに限定されない。溶媒和の方法は一般に当分野で知られる。

#### 【0216】

ここで使用する用語「患者」は、本発明の方法により処置される、生物をいう。このような生物は、好ましくは、哺乳動物(例えば、マウス、類人猿、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)を含むが、これらに限定されず、最も好ましくはヒトをいう。

10

#### 【0217】

ここで使用する用語「有効量」は、例えば、研究者または医師により探究されている、組織、系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する、薬物または薬剤、すなわち、本発明の化合物の量を意味する。さらに、用語「治療有効量」は、このような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害または副作用の改善された処置、治癒、予防または改善または疾患または障害の進行速度の減速をもたらす、何らかの量を意味する。有効量を、1以上の投与、適用または投与量で投与でき、特定の製剤または投与経路に限定することは意図されない。本用語はまた通常の生理学的機能の増強に有効である量もその範囲に含む。

#### 【0218】

20

ここで使用する用語「処置」は、あらゆる効果、例えば、状態、疾患、障害などの改善をもたらす低減、減少、調節、改善または排除またはその症状の改善を含む。

#### 【0219】

ここで使用する用語「医薬組成物」は、組成物をインピボまたはエクスピボでの診断または治療使用に特に適するものとする、活性剤と、不活性または活性の担体の組み合わせをいう。

#### 【0220】

塩基の例は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)水酸化物、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)水酸化物、アンモニアおよび式 $NW_4^+$ の化合物(式中、Wは $C_{1-4}$ アルキルである)などを含むが、これらに限定されない。

30

#### 【0221】

治療使用のために、本発明の化合物の塩は薬学的に許容されるものであるとして考慮される。しかしながら、薬学的に許容されない酸および塩基の塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の製造または精製で有用であり得る。

#### 【0222】

##### 製造方法

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知の多数の方法で製造され得る。本発明の化合物は、下記方法を、合成有機化学の分野で知られる合成方法または当業者に周知の変法と共に使用して、合成され得る。好ましい方法は下記のものを含むが、これらに限定されない。ここで引用する全ての引用文献は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

40

#### 【0223】

本発明の化合物は、この部分に記載する反応および技法を使用して製造され得る。反応は、用いる反応材および化合物に適し、意図する変換に適する溶媒中で行われる。また、下記合成方法の記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、反応時間および後処理手順の選択を含む全ての提案される反応条件は、当業者により容易に認識されるその反応に標準的な条件から選択される。分子の種々の部分に存在する官能基は、提案される反応材および反応と適合性でなければならないことは、有機合成の分野の当業者には理解される。反応条件と適合性である置換基に対するこのような制限は、当業者に容易に明らかであり、そうであれば別の方法が使用される。これは、所望の本発明の化合物を得るための合成

50

段階の順番の修飾または特定の方法スキームの他からの選択の判断を必要とすることがある。この分野での何らかの合成経路の計画における他の主要な懸念は、本発明において記載される化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の賢明な選択であることも認識される。熟練した化学者に多くの代替法を記載する権威ある実務書は、Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons, 2007)である。

【0224】

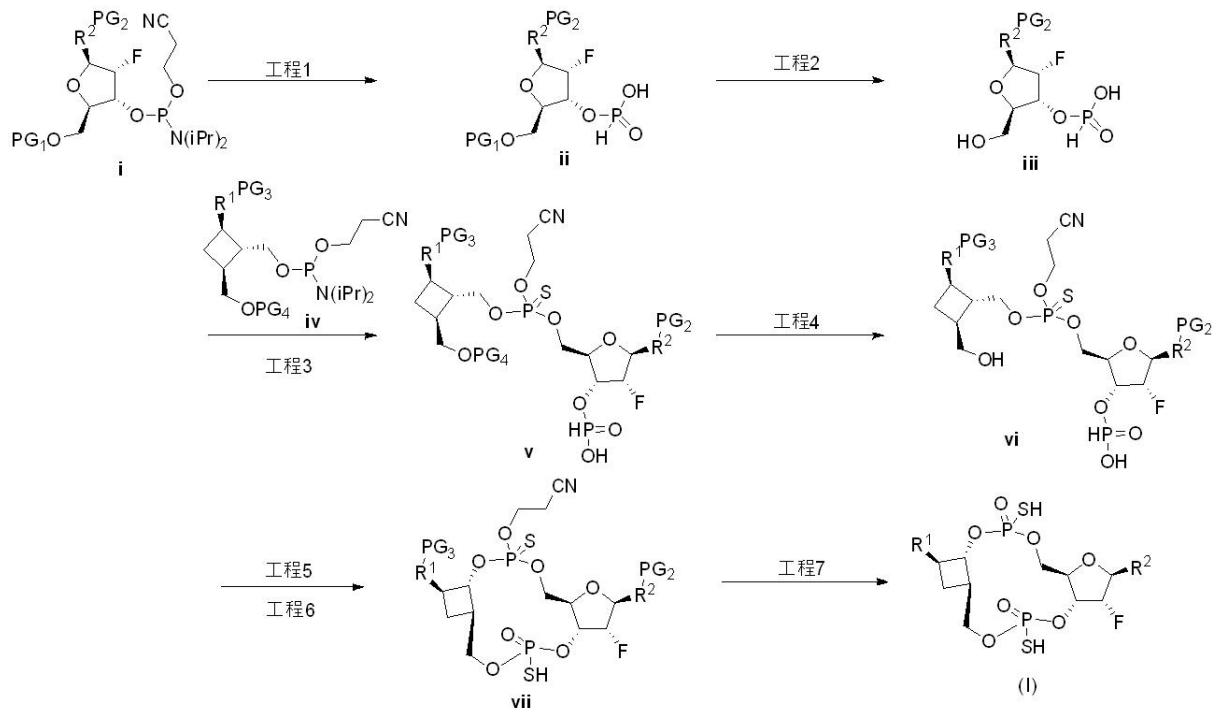
式(I)の化合物は、次のスキームに式示する方法によって製造され得る。そこに示されるとおり、最終生成物は、式(I)~(III)と同じ構造式を有する化合物である。任意の式(I)~(III)の化合物を、該スキームおよび適切な置換を有する反応材の適当な選択により製造し得る。溶媒、温度、圧力および他の反応条件は、当業者によって容易に選択され得る。出発物質は市販であるかまたは当業者により容易に製造される。化合物の各構成部分はこ

10

【0225】

【化185】

スキーム 1



20

30

本開示の実施例のある製造方法がスキーム 1 に記載される。本方法は 2' - F リボ - ヌクレオシド(i)から出発し、ここで、核酸塩基( $R^1$ または $R^2$ )はベンゾイル基などで適切に保護されており( $PG_2$ または $PG_3$ )、5' - ヒドロキシ基はDMTrエーテルなどで適切に保護されており( $PG_1$ )、3'位はホスホロアミダイト官能基である。工程 1 において、適切な反応材、例えばトリフルオロ酢酸ピリジン、続いてブチルアミンでの処理により、H - ホスホネート(ii)を得る。続く工程 2 における酸性条件下での 5' - OH 保護基の除去( $PG_1 = DMTr$ )により、式iiiの化合物を得る。得られた式iiiの化合物を工程 3 で十分に保護されたホスホロアミダイト(iv)と反応させて、次いですぐに、例えばDDTTで硫化して、式vの化合物を得ることができる。工程 4 における適切な条件下での第二リボ - ヌクレオシドからの保護基の除去(例えば $PG_4 = TBDPS$ であるときトリメチルアミントリヒドロフルオリド)により、式viの化合物を得る。工程 5 における化合物viのDMOC Pなどの適切な環化剤、続いてすぐに工程 6 における 3H - 1,2 - ベンジジチオール - 3 - オンなどの硫化剤での処理により、式viiの化合物を得る。式viiの化合物を、適切な反

40

50

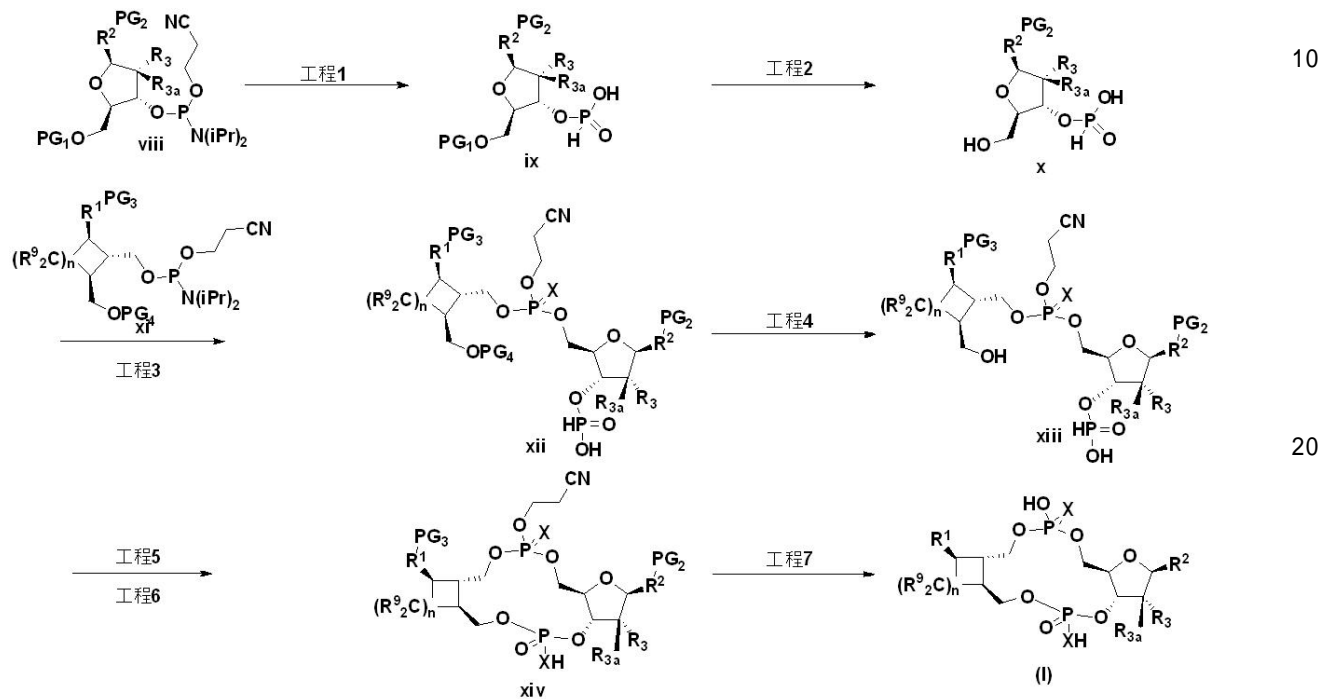
応材、例えば  $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH}$  で処理して、シアノエチル保護基および核酸塩基の保護基(例えば、 $\text{PG}_2$  および  $\text{PG}_3$  = ベンゾイルであるとき)を除去して、式(I)の化合物を得ることができる。

【0226】

本発明のさらなる実施例はスキーム2により製造し得る。

【化186】

スキーム2



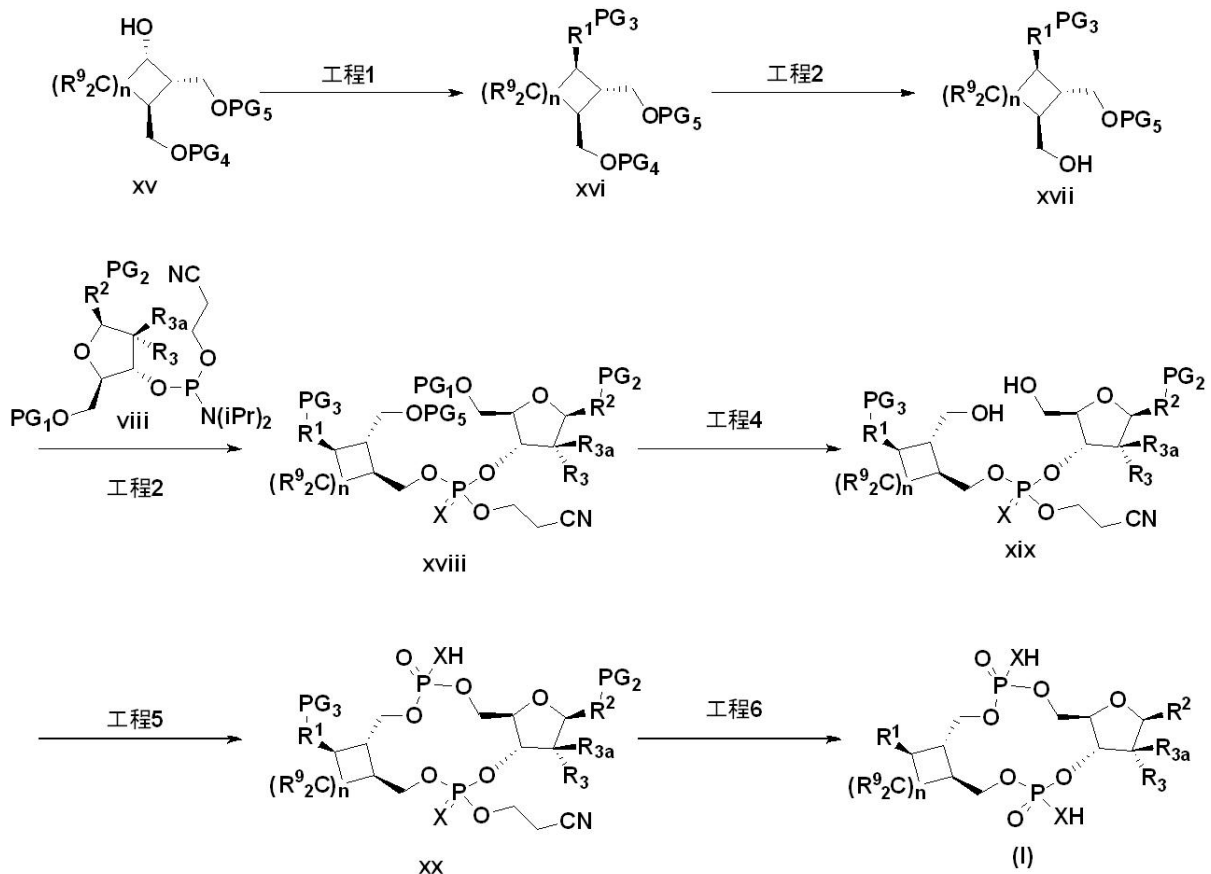
本方法は、適切に置換されたシクロアルキルまたはリボ - ヌクレオシド(viii)から出発し、ここで、核酸塩基( $\text{R}^1$ または $\text{R}^2$ )はベンゾイル基などで適切に保護されており( $\text{PG}_2$ または $\text{PG}_3$ )、5'-ヒドロキシ基はDMTrエーテルなどで適切に保護されており( $\text{PG}_1$ )、3'位はホスホロアミダイト官能基である。工程1において、適切な反応材、例えばトリフルオロ酢酸ピリジン、続いてブチルアミンでの処理により、H-ホスホネート(ix)を得る。続く工程2における酸性条件下での5'-OH保護基の除去( $\text{PG} = \text{DMTr}$ )により、式xの化合物を得る。得られた式xの化合物を、工程3で十分に保護されたホスホロアミダイト(xi)と反応させ、続いて例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド( $\text{X} = \text{O}$ )で酸化または例えばDDTT( $\text{X} = \text{S}$ )で硫化して、式xiiの化合物を得ることができる。工程4における適切な条件下でのxiiからの保護基の除去により(例えば $\text{PG}_4 = \text{TBDPS}$ であるときトリエチルアミントリヒドロフルオリド)、式xiiiの化合物を得る。工程5における化合物xiiiのDMOC Pなどの適切な環化剤での処理、続いて、工程6における、例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド( $\text{X} = \text{O}$ )での酸化または例えばDDTT( $\text{X} = \text{S}$ )での硫化により、式xivの化合物を得る。式xivの化合物を適切な反応材で処理して、残存する核酸塩基の保護基、例えば $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH}$ ( $\text{PG}_2$ および $\text{PG}_3$  = ベンゾイル)を除去して、式(I)の化合物を得ることができる。

【0227】

本開示の実施例の製造のためのさらなる方法はスキーム3に記載される。

【化 1 8 7】

スキーム 3



式xviの化合物を、適切に保護された式xvの化合物から、当業者に知られる多数の方法により製造し得る。例えば、xv(ここで、 $PG_5$  = トリチルおよび  $PG_4$  = Ac)の適切なヘテロ環式化合物での、光延条件下での処理により、式xviの化合物を得る。例えば  $PG_4$  = Acであるとき、1保護基の選択的除去を、多数の条件下、例えばアンモニアまたはMeMgClでの処理により達成でき、式xviiの化合物を得る。式xviiの化合物と適切に保護されたホスホロアミダイト(viii)のカップリング、続いて、例えば、*t*-ブチルヒドロペルオキシド( $X = O$ )での酸化または例えばDDTT( $X = S$ )での硫化により、式xviiiの化合物を得る。その後の当業者に知られる多様な条件下(例えばTFAを用いる)での保護基(例えば  $PG_5$  = トリチルまたはTBDS、 $PG_1$  = DMTr)の除去により、式xixの化合物を得る。式xixの化合物の大環状化は、当業者に知られる多数の方法で達成され得る。例えば、ジフェニルホスファイトでの処理、続いて、例えば、*t*-ブチルヒドロペルオキシド( $X = O$ )での酸化または例えばDDTT( $X = S$ )での硫化により、式xxの化合物を得る。全残存保護基の除去により、一般式(I)の化合物を得る。

【0 2 2 8】

本開示の実施例の製造のためのさらなる方法はスキーム4に記載される。

10

20

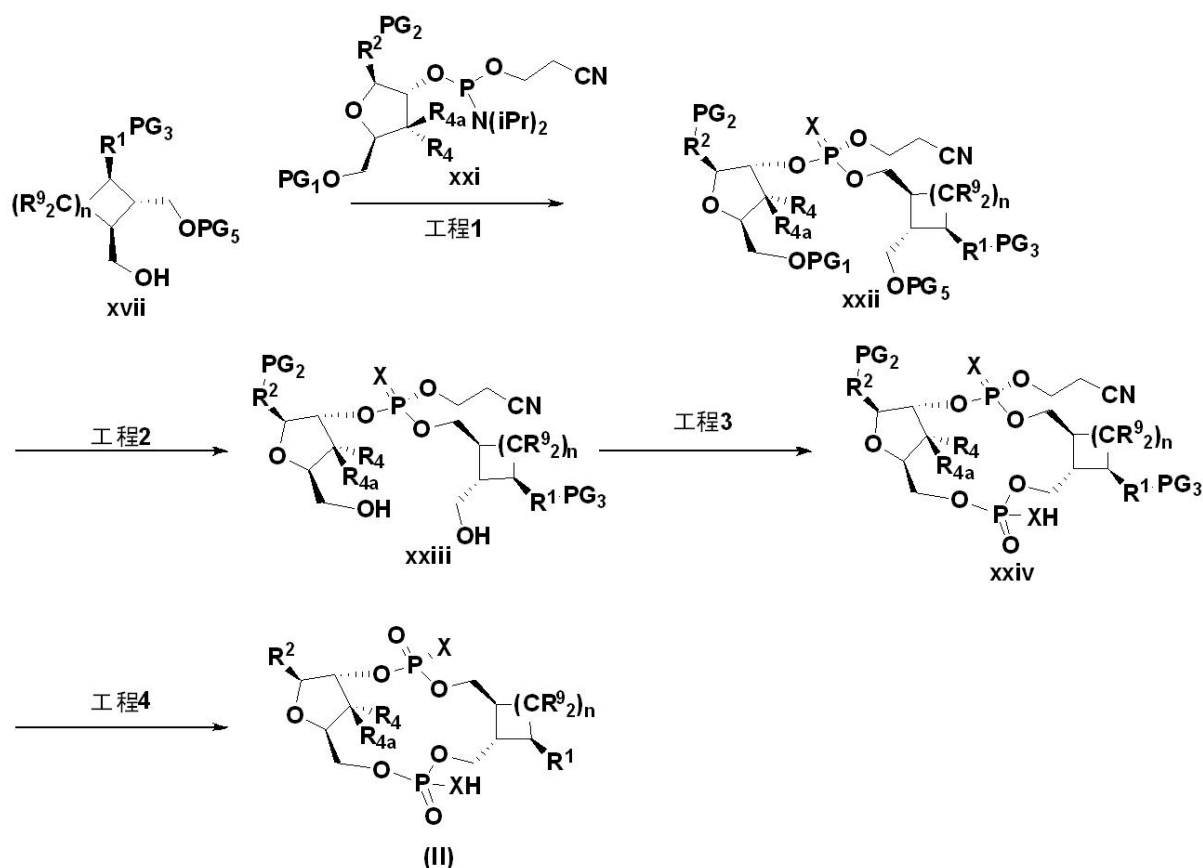
30

40

50

【化 1 8 8】

スキーム 4



10

20

式 xvii の化合物の反応をまた、式 xxi のホスホロアミダイトと行い、続いて、例えば、*t*-ブチルヒドロペルオキシド ( $X = O$ ) で酸化または例えば DDTT ( $X = S$ ) で硫化して、一般式 xxii の化合物を得ることができる。その後の当業者に知られる多様な条件下(例えば TFA を用いる)での保護基(例えば  $PG_5$  = トリチルまたは TBS、 $PG_1$  = DMTr)の除去により、式 xxiii の化合物を得る。式 xxiii の化合物の大環状化は、当業者に知られる多数の方法により達成され得る。例えば、ジフェニルホスファイトで処理し、続いて、例えば、*t*-ブチルヒドロペルオキシド ( $X = O$ ) で酸化または例えば DDTT ( $X = S$ ) で硫化して、式 xxiv の化合物を得る。全残存保護基の除去により、一般式 (II) の化合物を得る。

30

【0 2 2 9】

あるいは、本開示の実施例の製造のためのさらなる方法はスキーム 5 に記載される。

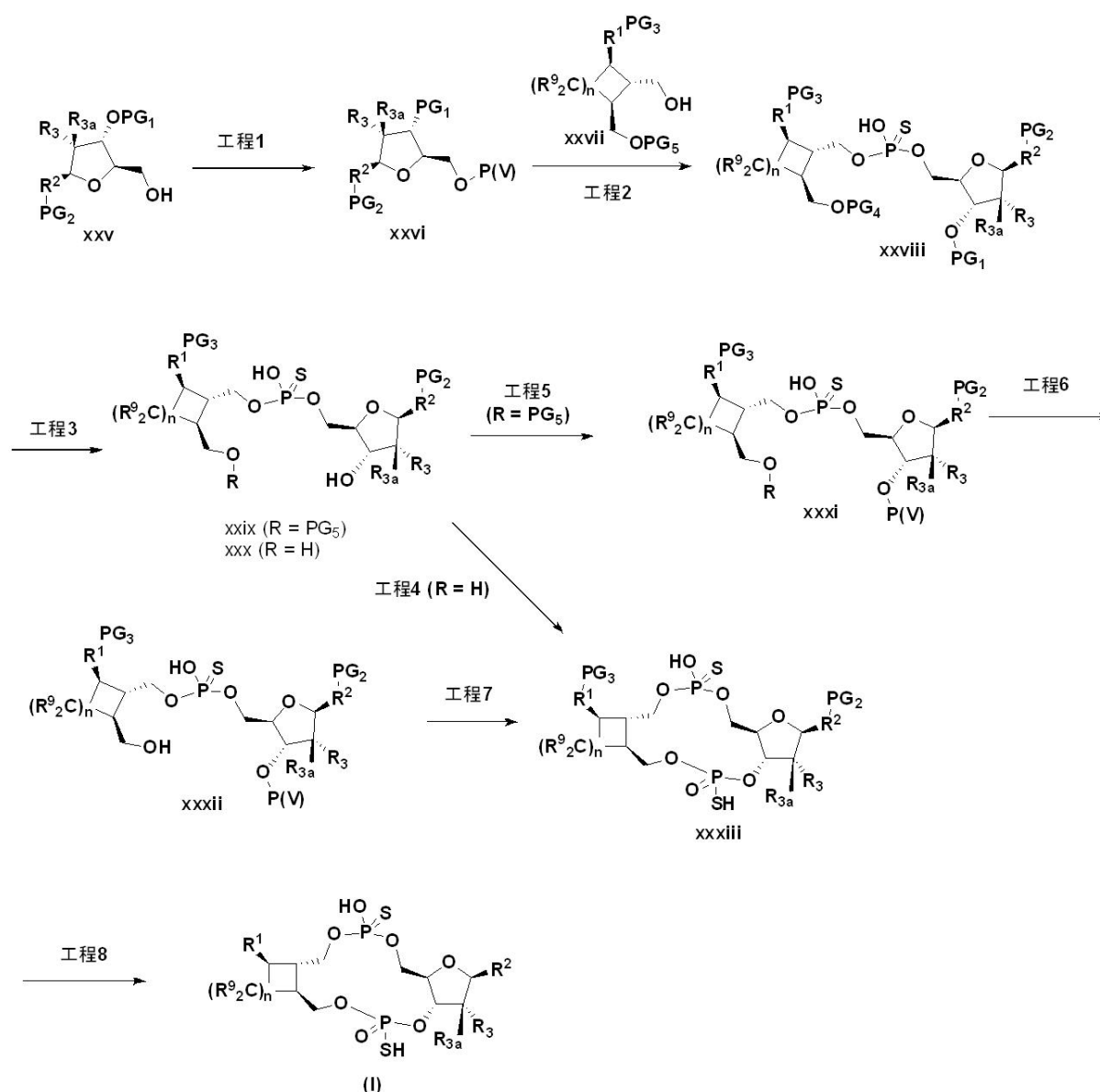
40

50



【化 1 8 9】

スキーム 5



本方法は、適切に置換された天然または修飾ヌクレオシド(xxv)から出発し、ここで、核酸塩基(R<sup>2</sup>)はベンゾイル基などで適切に保護されている(PG = 保護基)。工程1において、適切な塩基(例えばDBU)を伴う、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中、xxvの適切な有機リン(V)反応材、例えば表1に挙げるもので処理して、式xxviの化合物を得る。工程2における、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中、塩基(例えばDBU)存在下での適切に保護されたアルコール(例えばxxvii)での処理により、式xxviiiの化合物を得る。工程3において、一方または両方の保護基(PG<sub>1</sub>およびPG<sub>5</sub>)を、当業者に知られる条件下で除去して、アルコール(xxix)またはジオール(xxx)を得ることができる。式xxxの化合物を、適切な塩基(例えばDBU)を伴う、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中、適切な有機リン(V)反応材、例えば表1に挙げるもので処理して、式xxxiiiの化合物を得ることができる。あるいは、式xxixの化合物を、適切な塩基(例えばDBU)を有する、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中、適切な有機リン(V)反応材、例えば表1に挙げるもので処理して、式xxxiiの化合物が得られ得る。工程6において、保護基(R = PG<sub>5</sub>)を除去して、アルコールxxxiiを得ることができる。工程7における、xxxiiの、適切な塩

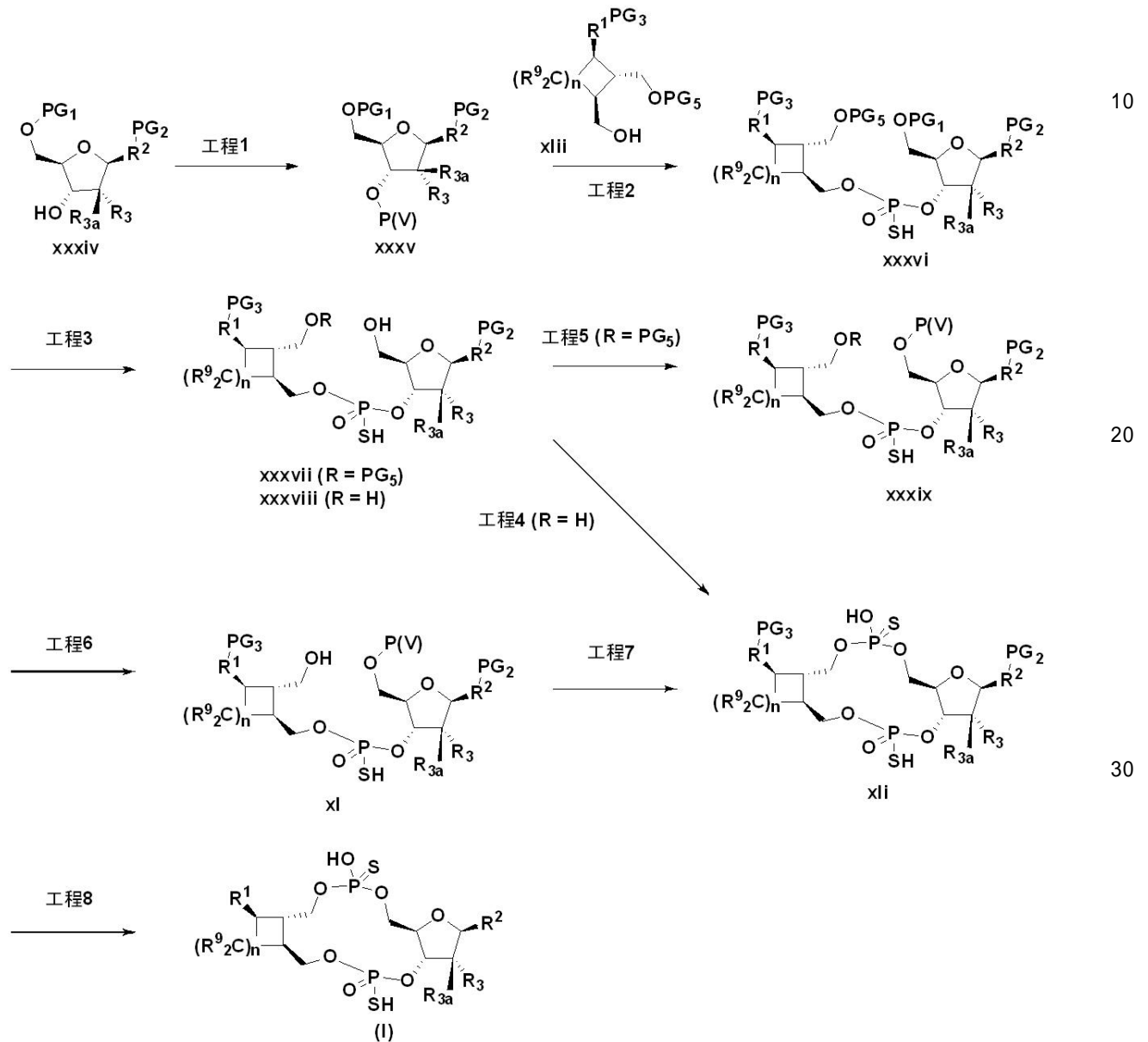
基(例えばDBU)での処理により、式xxxiiiの化合物を得る。必要であれば、残存保護基の除去により、式(I)の化合物を得る。

【0230】

本開示の実施例の製造のためのさらなる方法はスキーム6に記載される。

【化190】

スキーム6



本方法は、適切に置換された天然または修飾ヌクレオシド(xxxiv)から出発し、ここで、核酸塩基(R<sup>2</sup>)はベンゾイル基などで適切に保護されている(PG = 保護基)。工程1において、xxxivの、適切な塩基(例えばDBU)を伴う、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中の、適切な有機リン(V)反応材、例えば表1に挙げるものでの処理により、式xxxvの化合物を得る。工程2における、塩基(例えばDBU)存在下、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中の、適切に保護されたアルコール(例えばxlii)での処理により式xxxviの化合物を得る。工程3において、一方または両方の保護基(PG<sub>1</sub>およびPG<sub>5</sub>)を、当業者に知られる条件下で除去して、アルコール(xxxvii)またはジオール(xxxviii)を得ることができる。式xxxviiiの化合物を、適切な塩基(例えばDBU)を含む、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中、適切な有機リン(V)反応材、例えば表1に挙げるもので処理して、式xliの化合物を得る

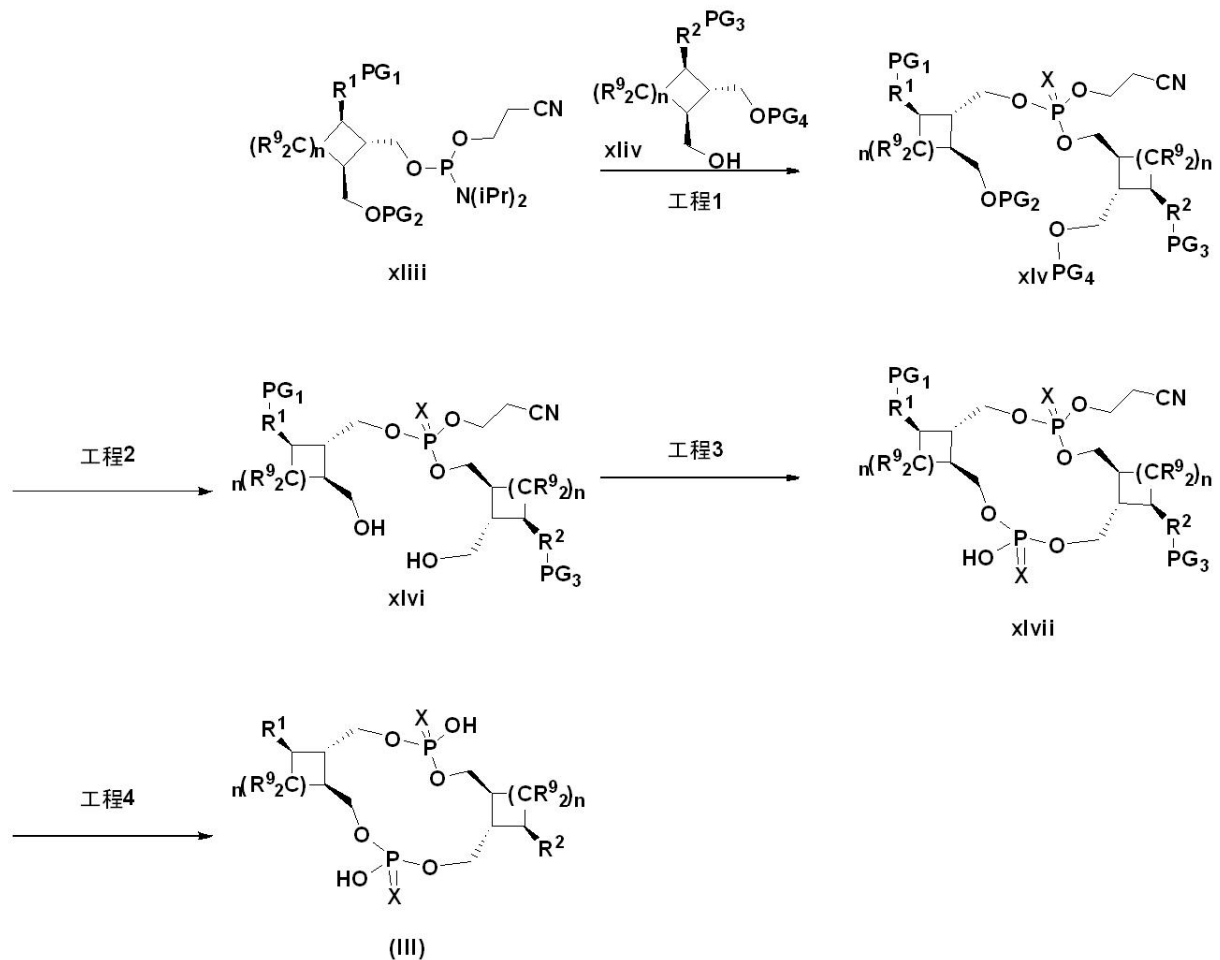
ことができる。あるいは、式xxxviiの化合物を、適切な塩基(例えばD B U)を含む、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)中、適切な有機リン(V)反応材、例えば表1に挙げるもので処理して、式xxxixの化合物が得られ得る。工程6において、保護基(R = P G<sub>5</sub>)を除去して、アルコールxlを得ることができる。工程7における、xlの適切な塩基(例えばD B U)での処理により、式xliの化合物を得る。必要であれば、残存保護基の除去により、式(I)の化合物を得る。

【0231】

本開示の実施例の製造のためのさらなる方法はスキーム7に記載される。

【化191】

スキーム7



本方法は、当業者に知られる方法で製造した適切に保護されたホスホロアミダイト(xliii)から出発する。式xliiiの化合物と、適切に保護されたアルコール(xliiv)のカップリング、続いて例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド(X = O)での酸化または例えばD D T T(X = S)での硫化により、式xlvの化合物を得る。その後の当業者に知られる多様な条件下(例えばT F Aを用いる)での保護基(例えばP G<sub>4</sub> = トリチルまたはT B D P S、P G<sub>2</sub> = D M T r)の除去により、式xlviiの化合物を得る。式xlviiの化合物の大環状化は、当業者に知られる多数の方法により達成され得る。例えば、ジフェニルホスファイトで処理し、続いて、例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド(X = O)で酸化または例えばD D T T(X = S)で硫化して、式xlviiの化合物を得る。全残存保護基の除去により、一般式(III)の化合物を得る。

【0232】

10

20

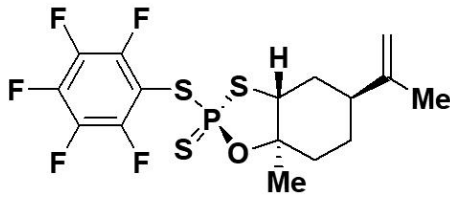
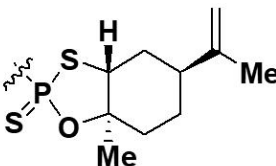
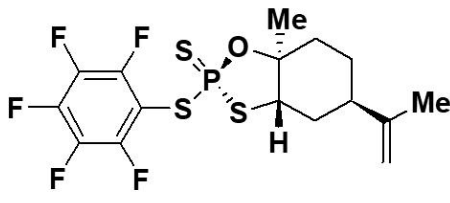
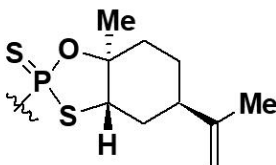
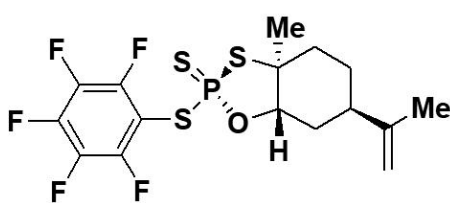
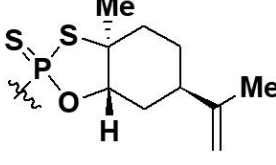
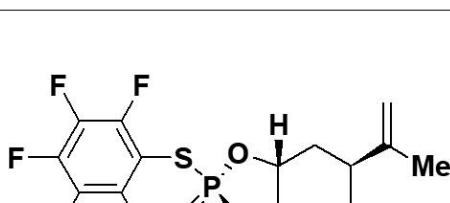
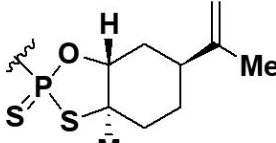
30

40

50

## 【表 2】

表 1. 有機リン反応材および対応する -P(V)基

有機リン(V)反応材	-P(V)
 <p>反応材-1</p>	
 <p>反応材-2</p>	
 <p>反応材-3</p>	
 <p>反応材-4</p>	

## 【実施例】

## 【0233】

本発明を次の実施例によりさらに明確にする。実施例は、単に説明としてのみ示されることは理解されるべきである。上記および実施例から、当業者は、本発明の必須の特徴を確認でき、その精神および範囲から逸脱することなく、本発明を種々の用途および条件に適合するように種々の変化および修飾を行い得る。その結果として、本発明は、下記説明的実施例に限定されず、むしろここに添付する特許請求の範囲により定義される。

## 【0234】

略語

次の略語を、下記実施例部分および本明細書の他の箇所で使用し得る。

10

20

30

40

50

【表 3】

略称	非省略名
A c	アセチル
ACN	アセトニトリル
a q.	水性
DCM	ジクロロメタン
DDTT	((ジメチルアミノ-メチリデン)アミノ)-3H-1,2,4-ジチアゾリン-3-チオン
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMOCP	2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン2-オキシド
DMTr	4,4'-ジメトキシトリチル
EtOAc	酢酸エチル
Et <sub>3</sub> NまたはTEA	トリエチルアミン
EtOH	エタノール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル
MeOH	メタノール
RT	室温
satd. またはsat' d	飽和
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル
TBS	t-ブチルジメチルシリル
TFA	トリフルオロ酢酸
t <sub>R</sub>	保持時間
Trt	トリチル

10

20

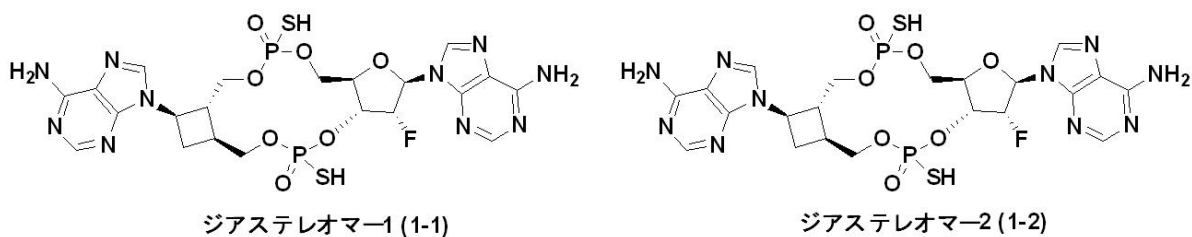
## 【0235】

30

実施例 1 - 1 および 1 - 2

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-12-ヒドロキシ-3-スルファニル-12-スルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-3-オン

## 【化192】



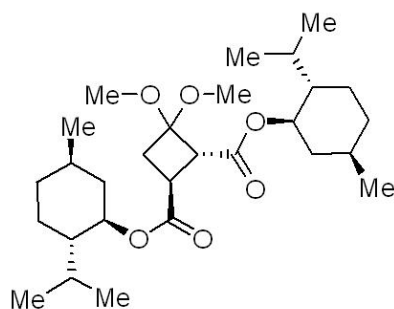
40

## 【0236】

中間体 1 A の製造：

50

## 【化 1 9 3】



1 A

10

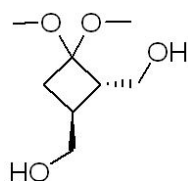
- 78 のビス((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)フマレート(5 g、12.7 mmol)のトルエン(64 mL)溶液に、ジエチルアルミニウムクロライド(25 mL、25 mmol)を窒素下滴下した。反応物を-78で10分間攪拌し、次いで1,1-ジメトキシエテン(1.3 mL、14 mmol)を加え、反応物をさらに10分間攪拌した。1 mL メタノールおよび1 mLの15%水酸化ナトリウム水溶液の滴下により、反応停止させた。メタノール(2.5 mL)を加え、混合物を10分間攪拌した。混合物に1 gの硫酸マグネシウムを加え、混合物を室温で30分間攪拌した。懸濁液をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下濃縮して、粗製物を得た。粗製物質を120 gのシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(20分間勾配、0~10%酢酸エチルのヘキサン溶液)により精製し、次いで95:5 メタノール:水から再結晶して、中間体1A(5.6 g、91%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.85 - 4.66 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 11.9, 10.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.34 (m, 8H), 1.12 - 0.84 (m, 18H), 0.80 - 0.75 (m, 6H)

20

## 【0 2 3 7】

中間体1Bの製造:

## 【化 1 9 4】



1 B

30

0 の中間体1A(17 g、35.4 mmol)のTHF(88 mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(2.0 g、53.0 mmol)を加えた。反応物をRTまでゆっくり温め、次いで55で5時間加熱し、続いてRTで16時間攪拌した。溶液を0に冷却し、5 mL水、5 mL 15% NaOH水溶液で反応停止させ、RTにゆっくり温め、10分間攪拌した。水(20 mL)を加え、混合物をRTで10分間攪拌した。この混合物に10 g MgSO<sub>4</sub>を加え、攪拌を10分間続けた。次いでセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた物質を200 mLのヘキサンに溶解し、水(3 x 150 mL)で抽出した。合わせた水性抽出物を硫酸アンモニウムで飽和させた。水相を酢酸エチルで抽出し(3 x 125 mL)、合わせた有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下濃縮して、中間体1B(3.7 g、60%)透明、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.56 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 2.49 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 1.95 (m, 2H), 1.72 (ddd, J = 12.4, 7.6, 1.0 Hz, 2H)

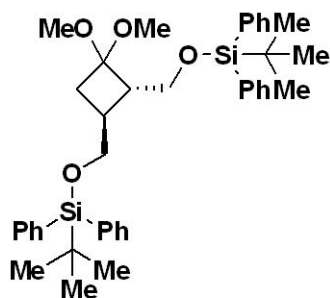
40

## 【0 2 3 8】

中間体1Cの製造:

50

## 【化 1 9 5】



1 C

10

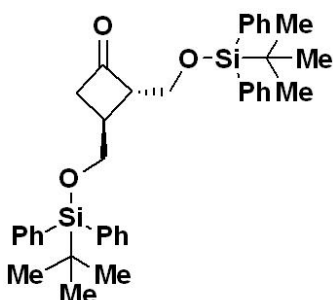
中間体 1 B (1 g、5.7 mmol) およびイミダゾール (0.97 g、14 mmol) の D C M (28 mL) に、tert - ブチルククロジフェニルシラン (3 mL、11.6 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。得られた混合物を水および 50 % 重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質を 80 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (20 分間勾配、0 ~ 10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で) で精製して、中間体 1 C (3.7 g、100 %) を透明、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.74 - 7.62 (m, 8H), 7.45 - 7.32 (m, 12H), 3.88 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 3H), 3.20 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.03 (d, J = 4.2 Hz, 18H)

20

## 【 0 2 3 9】

中間体 1 D の製造：

## 【化 1 9 6】



1 D

30

28 mL のアセトン中の中間体 1 C (3.6 g、5.5 mmol) およびトシル酸 (0.10 g、0.55 mmol) の混合物を、室温で 3 日間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。混合物を E t O A c および水に分配し、有機層を分離し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質を 80 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (20 分間勾配、0 ~ 30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で) で精製して、中間体 1 D (3.3 g、97 %) を透明、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.69 - 7.63 (m, 8H), 7.47 - 7.35 (m, 12H), 3.99 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 18H)

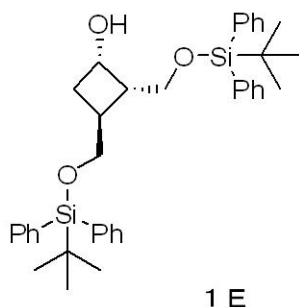
40

## 【 0 2 4 0】

中間体 1 E の製造：

50

## 【化 1 9 7】



10

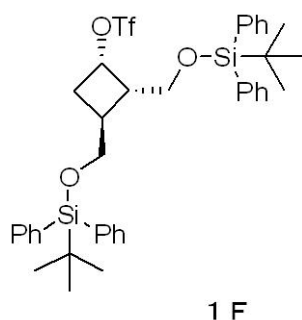
- 78 の中間体 1 D (3.3 g、5.4 mmol) の 27 mL の THF 溶液に、L - セレクトリド (5.9 mL、5.9 mmol) を窒素下滴下した。反応物を - 78 で 20 分間攪拌し、次いで水でゆっくり反応停止させた。過酸化水素 (0.55 mL、5.4 mmol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。この混合物に 50 % 重炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で 10 分間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を 80 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (15 分間勾配、0 ~ 30 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で) で精製して、中間体 1 E (2.38 g、73 %) を透明、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.79 - 7.54 (m, 8H), 7.48 - 7.28 (m, 12H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.38 (dquin, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.11 - 1.08 (m, 9H), 1.05 - 1.04 (s, 9H)

20

## 【0 2 4 1】

中間体 1 F の製造 :

## 【化 1 9 8】



30

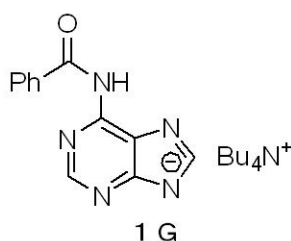
0 の中間体 1 E (0.38 g、0.62 mmol) およびピリジン (0.08 mL、0.94 mmol) の 2 mL のジクロロメタン溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.13 mL、0.75 mmol) の 1 mL のジクロロメタン溶液を加えた。反応混合物 0 で 10 分間攪拌し、次いで氷水で反応停止させ、10 mL のジクロロメタンで希釈した。溶液を 5 mL の 5 % 硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製中間体 1 F をさらに精製することなく次工程で使用した。

40

## 【0 2 4 2】

中間体 1 G の製造 :

## 【化 1 9 9】



50

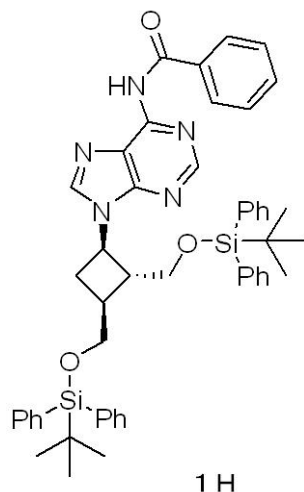


N-(9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(2 g、8.36 mmol)のDCM(41.8 mL)懸濁液に、テトラブチル水酸化アンモニウム(40%水溶液)(5.45 mL、8.36 mmol)をRTで加えた。5分後、反応は濁った溶液となった。溶媒を減圧下除去し、得られた物質を2×30 mLのトルエンおよび30 mLのEtOAcと共沸させて、灰白色固体を得た。固体をEt<sub>2</sub>Oで摩砕し、次いで真空濾過により回収して、中間体1G(4 g、8 mmol)を灰白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.30 (s, 1H), 8.10 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 8H), 1.57 (quin, J = 7.9 Hz, 8H), 1.31 (sxt, J = 7.3 Hz, 8H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 12H)

【0243】

中間体1Hの製造：

【化200】

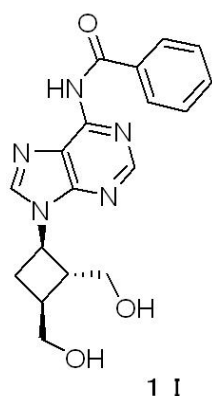


0 の中間体1G(1.56 g、3.24 mmol)のTHF(32 mL)懸濁液に、中間体1F(2.4 g、3.2 mmol)の2 mLのジクロロメタン溶液を5分間かけて加えた。反応物をRTに温め、16時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を水および塩水で洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を40 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0~100%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、中間体1H(0.49 g、18%)を油状物として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 830

【0244】

中間体1Iの製造：

【化201】



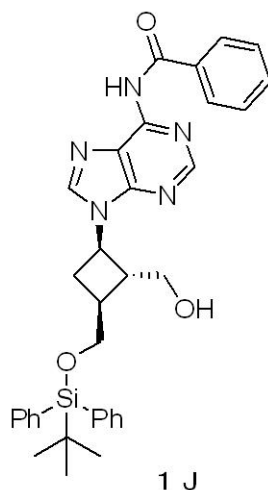
中間体1H(0.44 g、0.53 mmol)およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド(0.34 mL、2.1 mmol)のアセトニトリル(2.6 mL)中の混合物を、テフロンフラスコ中、RTで16時間攪拌した。次いで溶媒を減圧下除去した。粗製物質を12 gのシリカゲ

ルのフラッシュクロマトグラフィー(10分間勾配、0～20%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、中間体1I(0.126g、67%)を白色泡状物として得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 354$

【0245】

中間体1Jの製造:

【化202】

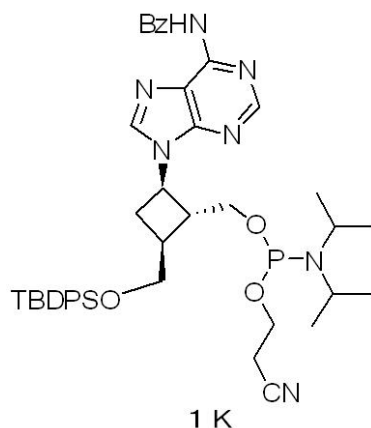


中間体1I(0.64g、1.8mmol)のDMF(5.7mL)/DIPEA(3.2mL、18mmol)中の二相混合物に、TBDPSCl(0.93mL、3.6mmol)を室温に加え、反応物を室温で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を1NHCl、続いて飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を40gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(20分間勾配、0～20%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、生成物の混合物を得た。混合物をさらに150g Gold C18で25～100%溶媒A(95%水で0.05% TFA含有: 5% ACN)、溶媒B(95% ACN: 5%水で0.05% TFA含有)を用いる逆相ISCOで精製して、中間体1J(0.22g)を白色泡状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 592$

【0246】

中間体1Kの製造:

【化203】



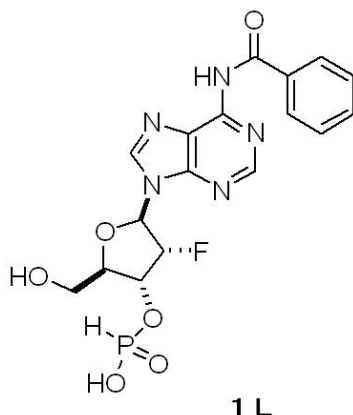
中間体1J(0.061g、0.10mmol)のDCM(0.51mL)溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(8.5mg、0.072mmol)の0.2mL ACNを加えた。反応物に、3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパニトリル(0.049mL、0.155mmol)を滴下し、反応物をRTで16時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、50%重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム

ム)、減圧下濃縮した。粗製物質を4 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(10分間勾配、0～100%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、中間体1 K(0.072 g)を固体として得た。

【0247】

中間体1 Lの製造：

【化204】



10

(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ピス(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(Sigma-Aldrich、2 g、2.3 mmol)のACN(5 mL)溶液を、水(0.05 mL、2.7 mmol)、続いてトリフルオロ酢酸ピリジン(0.53 g、2.7 mmol)で処理した。無色溶液を10分間撹拌し、次いで減圧下濃縮して、淡桃色泡状物を得た。得られた固体をMeCN(5 mL)に溶解し、濃縮乾固した。得られた物質をMeCN(5 mL)に再溶解した。DBU(2.75 mL、18.3 mmol)のACN(6 mL)およびニトロメタン(1 mL、18.3 mmol)溶液を調製した。このDBU溶液に、上記のACN溶液を一度に添加し、混合物を20分間撹拌した。次いで反応物をKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>の15 wt%水溶液(25 mL)および2-MeTHF(20 mL)に注加し、撹拌した。水層を2-MeTHF(20 mL)で抽出し、合わせた有機層をKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>の15 wt%水溶液(2×20 mL)、次いで塩水の溶液(20 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られたゲルを2-MeTHFとの共沸蒸留により乾燥させた(計30～40 mL/g、8～10 mL量で充填)。次いで粗製物質をDCM(20 mL)に溶解した。メタノール(1 mL)、続いてジクロロ酢酸(0.8 mL、10.8 mmol)を加えた。反応物を3時間撹拌した。この混合物にピリジン(2 mL、27 mmol)を加え、次いで混合物を減圧下濃縮して、ゲル様残留物を得た。ジメトキシエタン(10 mL)を加え、白色固体を沈殿させた。固体を濾過により回収し、DME(2.5 mL/g)に再懸濁し、フィルター上でスパチュラで注意深くかき混ぜた。固体を再び濾過し、この工程をさらに2回繰り返して、中間体1 Lを白色粉末として得た(1 g、72%)。

20

30

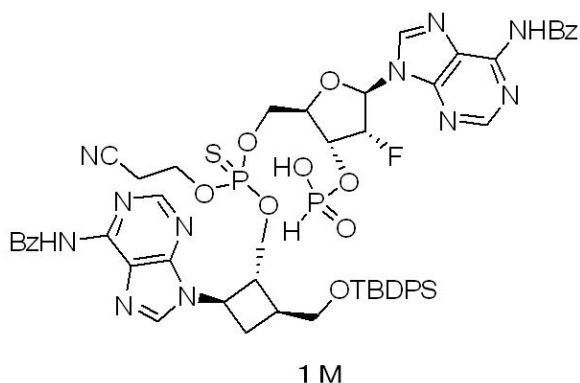
【0248】

中間体1 Mの製造：

40

50

## 【化 2 0 5】



10

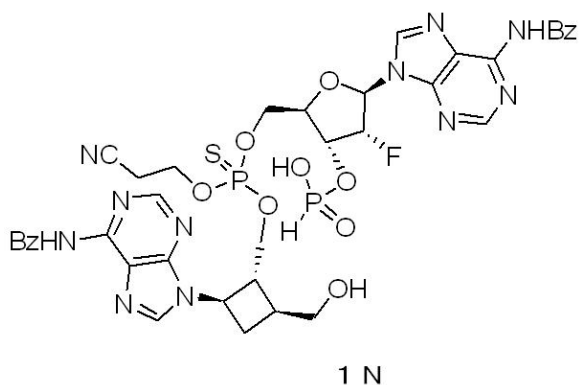
中間体 1 K (0.12 g、0.150 mmol) を A C N (3 × 1 mL) と共沸させ、次いで 0.5 mL の A C N に溶解した。中間体 1 L (0.08 g、0.173 mmol) およびトリフルオロ酢酸ピリジン (0.04 g、0.225 mmol) を合わせ、ピリジン (2 × 0.5 mL)、次いで 1 mL の A C N と共沸させ、次いで 0.5 mL の A C N に溶解した。この溶液に、室素下上記からの中間体 1 K 溶液を加えた。反応物を R T で 1 時間撹拌した。反応物に (E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (0.032 g、0.158 mmol) を加え、得られた鮮黄色溶液を R T で 20 分間撹拌した。混合物を E t O A c および 10 % 重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。層を分離し、水層を 2 × 5 mL の E t O A c で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。得られた物質を、150 g C 18 カラムの逆相 I S C O で、25 ~ 100 % 溶媒 A : (水 : A C N : 酢酸アンモニウム 95 / 5 / 0.01 M) 溶媒 B : (A C N : 水 : 酢酸アンモニウム 95 / 5 / 0.01 M) で精製して、中間体 1 M (0.054 g) を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1161.5$

20

## 【 0 2 4 9】

中間体 1 N の製造 :

## 【化 2 0 6】



30

中間体 1 M (0.06 g、0.053 mmol) の A C N (2 mL) 溶液に、トリエチルアミントリヒドロフルオライド (0.086 mL、0.526 mmol) を R T で加えた。反応物を R T で 6 時間撹拌し、次いで 50 ° で 5 時間加熱した。炭酸カルシウム (0.16 g、1.58 mmol) で反応停止させ、次いで R T で 10 分間撹拌した。得られた固体を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。粗製物質を、50 g C 18 カラムの逆相 I S C O (0 ~ 100 % 水 : A C N : 酢酸アンモニウム 95 / 5 / 0.01 M ~ A C N : 水 : 酢酸アンモニウム 95 / 5 / 0.01 M) で精製して、中間体 1 N (20 mg) を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 922.2$

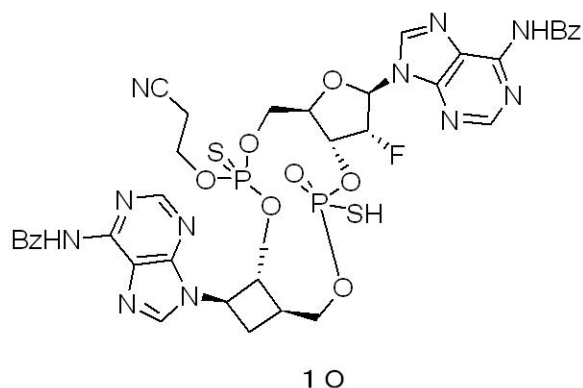
40

## 【 0 2 5 0】

中間体 1 O の製造 :

50

## 【化 2 0 7】



10

中間体 1 N (0.02 g、0.022 mmol) をピリジン (5 × 1 mL) と共沸させ、次いでピリジン (2 mL) に溶解した。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 (0.012 g、0.065 mmol) をピリジン (5 × 1 mL) と共沸させ、次いでピリジン (2 mL) に溶解し、0 に冷却した。次いで、上記からの中間体 1 N 溶液を、20 分間かけて滴下した。反応物を室温にゆっくり温め、次いで 30 分間撹拌した。反応物に (E) - N,N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1,2,4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (5.8 mg、0.03 mmol) および水 (8 μL、0.4 mmol) を加え、反応物を RT で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下除去した。粗製混合物を、50 g の C18 の逆相 ISCO (0 ~ 100 % 水 : ACN : 酢酸アンモニウム 95 / 5 / 0.01 M ~ ACN : 水 : 酢酸アンモニウム 95 / 5 / 0.01 M) で精製して、中間体 1 O (0.0196 g) を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 936.2

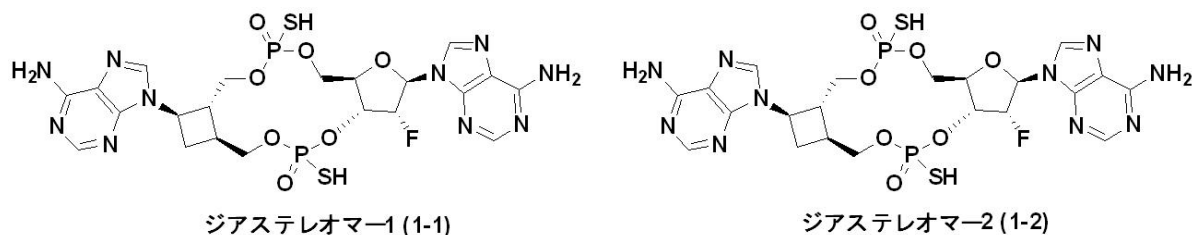
20

## 【0251】

実施例 1 - 1 および 1 - 2

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 8,17 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 3 - スルファニル - 12 - スルファニリデン - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3 - オン

## 【化 2 0 8】



30

中間体 1 O (0.0196 g、0.021 mmol) およびアンモニア (MeOH 中 7 M) (0.5 mL、3.50 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) / MeOH (0.5 mL) 中の混合物を、40 で 16 時間撹拌した。粗製物質を、次の条件を用いる分取 LC / MS で精製して、2 つのジアステレオマーを得た：カラム：Agilent Bonus RP 21.2 × 100 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水と 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル；勾配：0 % B 保持 0 ~ 6 分。20 分間かけて 0 % ~ 40 % B、次いで 100 % B に 4 分保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させた。

40

## 【0252】

実施例 1 - 1：1.9 mg。保持時間：2.14 分。(カラム：Agilent Bonus RP、2.1 mm × 50 mm、1.8 μm 粒子；移動相 A：水と 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル。温度：50 ；勾配：0 % B 保持 1 分、次いで 4 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 100 % B に 0.75 分保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm))。実測質量：675.01。

50

## 【 0 2 5 3 】

実施例 1 - 2 : 2.5 mg、保持時間 : 2.28 分(カラム : Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 10 mM 酢酸アンモニウム ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 100 % B に 0.75 分保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。実測質量 : 675.16。

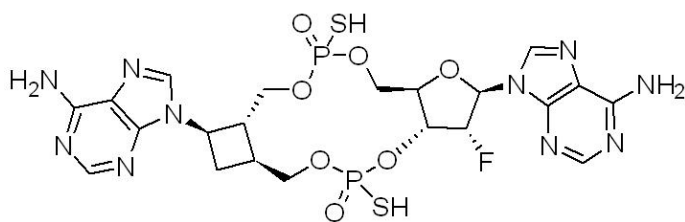
あるいは、実施例 1 - 1 および 1 - 2 は、下記のとおり実施例 2 - 1 および 2 - 2 と共に製造し得る。

## 【 0 2 5 4 】

実施例 2 - 1、1 - 1、2 - 2 および 1 - 2

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 8,17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジスルファニル - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジオン

## 【 化 2 0 9 】

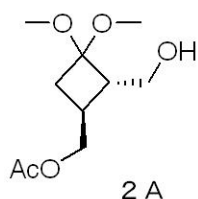


ジアステレオマー1 (2-1)  
 ジアステレオマー2 (1-1)  
 ジアステレオマー2 (2-2)  
 ジアステレオマー4 (1-2)

## 【 0 2 5 5 】

中間体 2 A の製造 :

## 【 化 2 1 0 】



中間体 1 B (24 g、136 mmol) のトルエン (1.3 L) 溶液に、室温で酢酸ビニル (129 g、1500 mmol) を加えた。次いで、ブタ腴臓からのリパーゼ (Sigma、36 g、136 mmol) を一度に加え、得られた明るい懸濁液を、室温で 21.6 時間攪拌した。次いで混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキを EtOAc で濯いだ。次いで合わせた濾液を減圧下蒸発させ、残留物を 330 g ISCO カラムを使用するカラムクロマトグラフィーで、0 ~ 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して精製して中間体 2 A (30 g、137 mmol) を油状物として得て、これを次反応にそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.27 - 3.99 (m, 2H), 3.88 - 3.61 (m, 2H), 3.33 - 3.05 (m, 6H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 1H)

## 【 0 2 5 6 】

中間体 2 B の製造 :

10

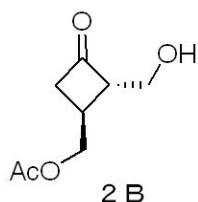
20

30

40

50

## 【化 2 1 1】



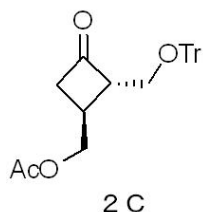
トシル酸 (1.3 g、6.9 mmol) を、2 A (30 g、137 mmol) のアセトン (500 mL) 溶液に室温で一度に加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、その時点で反応は完了した。  
Et<sub>3</sub>N (1.92 mL、13.8 mmol) を加え、混合物を減圧下蒸発させた。次いで残留物をヘキサン / 酢酸エチル勾配を使用するISCOで精製した。生成物是非希釈酢酸エチルで溶出した。次いで生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発させた。蒸発中加熱はせず、2 B (22 g、93%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  
4.44 - 4.22 (m, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.66 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)

10

## 【0 2 5 7】

中間体 2 C の製造：

## 【化 2 1 2】



20

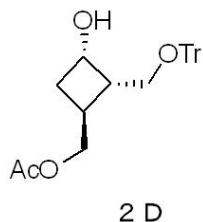
2 B (23.7 g、140 mmol) の無水DCM (920 mL) 溶液を、室温で窒素雰囲気下、Et<sub>3</sub>N (30.7 mL、220 mmol)、続いてDMAP (1.68 g、13.8 mmol) で処理した。(クロロメタントリイル)トリベンゼン (49.8 g、179 mmol) を次いで一度に加えて、得られた混合物を、室温で窒素雰囲気下、一夜攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (200 mL) を加えて反応停止させた。次いで水層をさらにDCM (100 mL) で抽出し、次いで合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下蒸発させた。次いで得られた油状物を330 g ISCOカラムで、0 ~ 40% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して精製して、2 C (31.83 g) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  
7.57 - 7.39 (m, 6H), 7.39 - 7.18 (m, 9H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 3H)

30

## 【0 2 5 8】

中間体 2 D の製造：

## 【化 2 1 3】



40

LS - セレクトリド (36.2 mL、36.2 mmol) を、等圧滴下漏斗から、攪拌中の 2 C (12 g、29.0 mmol) 溶液に - 78 ° で窒素雰囲気下滴下した。添加が完了するのに合計 30 分かかった。次いで反応物を - 78 ° で 40 分攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶

50

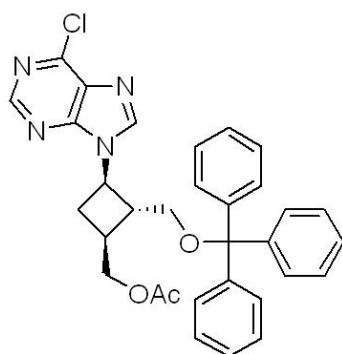
液(85 mL)をゆっくり加えて反応停止させ、次いで冷浴を離し、氷水浴に変えた。内部温度が0℃に到達したとき、過酸化水素(59.1 mL、580 mmol)をガラスピペットで滴下した。得られた混合物を室温で約4時間攪拌し、その後水で希釈し、酢酸エチル(3×)で抽出した。次いで合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下蒸発させた。この粗製物質を、0～40%酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出するISCO系のカラムクロマトグラフィーで精製した。フラクションを集め、蒸発させて、2D(7.75 g、18.61 mmol)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)  
7.60 - 7.42 (m, 6H), 7.42 - 7.18 (m, 10H), 4.61 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.47 - 3.27 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.44 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 3H)

10

【0259】

中間体2Eの製造：

【化214】



2E

20

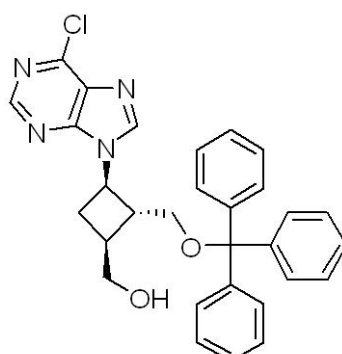
0.1のPh<sub>3</sub>P(1.07 g、4.1 mmol)のTHF(20 mL)/トルエン(4 mL)溶液に、DIAD(0.70 mL、3.6 mmol)を加えた。反応物を0℃で30分間攪拌した。反応物に6-クロロ-9H-プリン(0.557 g、3.60 mmol)および2D(1.0 g、2.4 mmol)を加えた。反応物を50℃で16時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。粗製物質を40 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0～100%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、2E(1.0 g、1.8 mmol)を白色泡状物として得た。[M + H]<sup>+</sup> = 553.2。

30

【0260】

中間体2Fの製造：

【化215】



2F

40

0.1の2E(1.74 g、3.15 mmol)のTHF(16 mL)溶液に、メチルマグネシウムクロライド(THF中3M)(2.1 mL、6.3 mmol)を加えた。混合物を室温に温め、反応物を2時間攪拌した。次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、室温で10分間攪拌した。次いで混合物をEtOAcおよび水に分配し、有機層を分離し、水相EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を

50



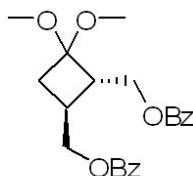
80 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15 分間勾配、0 ~ 100 % EtOAc / DCM)で精製して、2 F (1.16 g、2.27 mmol)を白色固体として得た。LC MS,  $[M+H]^+ = 511.3$

【0261】

あるいは、2 F を下記のとおり 1 B から製造し得る：

中間体 2 G の製造：

【化 2 1 6】



2 G

10

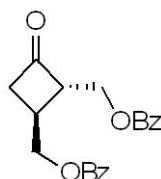
中間体 1 B (4.0 g、22.70 mmol) のピリジン (60 mL) 溶液に、0 で塩化ベンゾイル (6.59 mL、56.7 mmol) を加えた。反応混合物を RT に温め、一夜攪拌した。水で反応停止させ、次いで酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、1 M HCl (3 x)、塩水 (2 x)、飽和重炭酸ナトリウム (3 x)、塩水 (3 x) で洗浄し、次いで乾燥させた (硫酸ナトリウム)。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗製生成物を得た。粗製物質を最小のヘキサンに溶解し、ISCO コンパニオンクロマトグラフィー系 (220 g シリカカートリッジ、0 ~ 25 % 酢酸エチル / ヘキサン、次いで 25 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出、150 mL / 分) で精製して、中間体 2 G (8.06 g、20.97 mmol) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.21 - 7.91 (m, 4H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 3H), 3.25 (d, J = 15.5 Hz, 6H), 2.93 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 1H)

20

【0262】

中間体 2 H の製造：

【化 2 1 7】



2 H

30

中間体 2 G (6.2 g、16.1 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、0 で濃硫酸 (1.63 mL、29.0 mmol) を加えた。得られた混合物を RT に温め、一夜攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム (3 x) および塩水 (3 x) で洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮して、粗製白色固体を得た。固体を最少量のジクロロメタンに溶解し、220 g ISCO カラムを使用するカラムクロマトグラフィー (0 % 勾配で 2 分保持、次いで 19 分間勾配、0 ~ 75 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) で精製して、中間体 2 H (4.44 g、13.12 mmol) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.19 - 7.89 (m, 4H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 4H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 3.80 - 3.59 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H)

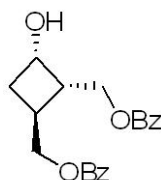
40

【0263】

中間体 2 I の製造：

50

## 【化 2 1 8】



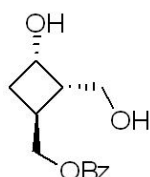
2 I

LS - セレクトリド(1 M THF)(21.0 mL、21.0 mmol)を、15分間かけて、-78℃の中間体2 H(5.93 g、17.53 mmol)のTHF(85 mL)溶液に滴下した。得られた混合物を-78℃で45分間撹拌した。水(6 mL)、続いて過酸化水素(30%)(2.15 mL、21.0 mmol)の添加により反応停止させた。冷却浴を離し、混合物を室温に温めた。反応物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、飽和重炭酸ナトリウムと分配した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水(3×)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮して、透明油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタンに溶解し、330 g ISCOカラムを使用するカラムクロマトグラフィー(28分間勾配、0~60%酢酸エチル/ヘキサンで溶出、200 mL/分)で精製して、中間体2 I(3.66 g、10.75 mmol)を透明油状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 341$

## 【0 2 6 4】

中間体2 Jの製造：

## 【化 2 1 9】



2 J

中間体2 I(2.49 g、7.32 mmol)のTHF(35 mL)溶液に、0℃でリチウムボロハイドライド(THF中2 M、4.02 mL、8.05 mmol)を加えた。25分後、冷却浴を離し、反応混合物をRTで4時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、酢酸(0.44 mL、7.68 mmol)、続いて水(30 mL)をゆっくり加えた。反応物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、水および塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタンに溶解し、120 g ISCOカラムを使用するカラムクロマトグラフィー(19分間勾配、0~8%メタノール/ジクロロメタンで溶出、80 mL/分)で精製して、中間体2 J(1.09 g、4.61 mmol)を白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 237$ .  $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.06 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 4.91 - 4.57 (m, 1H), 4.37 (dd,  $J = 9.5, 6.4$  Hz, 2H), 3.96 (br s, 2H), 2.54 (br d,  $J = 5.4$  Hz, 3H), 2.39 - 2.07 (m, 3H)

## 【0 2 6 5】

中間体2 Kの製造：

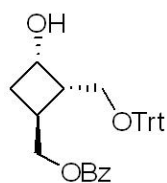
10

20

30

40

## 【化 2 2 0】



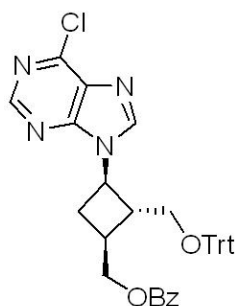
2 K

0 の中間体 2 J (1.05 g、4.44 mmol) のピリジン (25 mL) 溶液に、トリチルクロライド (1.86 g、6.67 mmol) を加えた。反応混合物を RT に温め、一夜撹拌した。メタノール (10 mL) で反応停止させ、10 分間撹拌し、次いで減圧下濃縮した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水および塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタンおよびメタノールに溶解し、80 g ISCO カラムを使用するカラムクロマトグラフィー (26 分間勾配、0 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出、60 mL / 分) で精製して、中間体 2 K (1.78 g、3.72 mmol) を濃い、透明油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.16 - 7.98 (m, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 8H), 7.38 - 7.30 (m, 6H), 7.28 (s, 4H), 4.65 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.59 - 3.28 (m, 2H), 2.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.39 - 2.15 (m, 2H)

## 【0 2 6 6】

中間体 2 L の製造：

## 【化 2 2 1】



2 L

ジイソプロピル(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート (120 mg、0.61 mmol) を、0 の中間体 2 K (145 mg、0.30 mmol)、6-クロロ-9H-プリン (94 mg、0.61 mmol) およびトリフェニルホスフィン (159 mg、0.61 mmol) の THF (2 mL) 溶液に滴下した。得られた混合物を 50 で 1 時間撹拌し、RT に冷却し、次いで MeOH (0.2 mL)、ジクロロメタン (2.5 mL) およびトリエチルアミン (0.1 mL) で反応停止させた。混合物を 10 分間撹拌し、減圧下濃縮した。残留物を最少量のジクロロメタンに溶解し、24 g ISCO カラムを使用するカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出、次いで 50 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンでフラッシュ、35 mL / 分) で精製して、中間体 2 L (169 mg、0.275 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 615

## 【0 2 6 7】

中間体 2 F の製造：

10

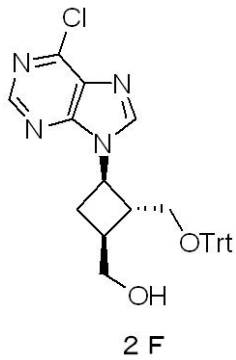
20

30

40

50

## 【化 2 2 2】



10

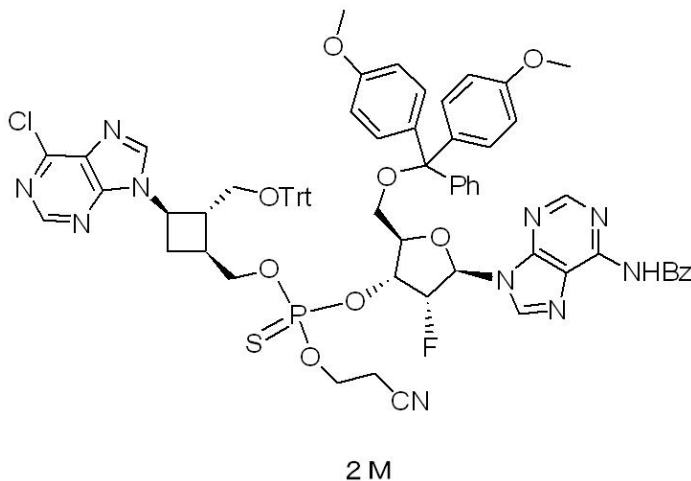
メチルマグネシウムクロライド(1.008 mL、3.02 mmol)を、0 の中間体 2 L (186 mg、0.30 mmol)のTHF(2 mL)溶液に加えた。混合物を0 で30分間、次いでRTで1時間撹拌した。メタノールで反応停止させ、飽和塩化アンモニウム溶液および酢酸エチルで希釈し、撹拌して、透明層を得た。混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、次いで塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、黄色油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタンに溶解し、24 g ISCOカラムを使用するカラムクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出、35 mL/分)で精製して、2 F(60 mg、0.117 mmol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 511$ .  $^1H$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 9.07 - 8.57 (m, 1H), 8.29 - 7.89 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 6H), 7.28 (s, 9H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 2H), 3.51 - 3.28 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H)

20

## 【0 2 6 8】

中間体 2 Mの製造：

## 【化 2 2 3】



30

1 H - テトラゾール(33 mg、0.470 mmol)および中間体 2 F(200 mg、0.39 mmol)の混合物をアセトニトリル(3 x 5 mL)共沸させ、次いでアセトニトリル(2.5 mL)に再懸濁し、窒素雰囲気下に置いた。別に、(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(Sigma-Aldrich、377 mg、0.431 mmol)をアセトニトリル(3 x 5 mL)共沸させ、アセトニトリル(2.5 mL)に再溶解した。この溶液を、窒素下、上で調製した中間体 2 Fおよび1 H - テトラゾールの溶液に加えた。反応物を1時間撹拌し、次いで(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 5 - イル)ホルムイミドアミド(96 mg、0.47 mmol)を加え、30分間撹拌した。次いで反応混合物

40

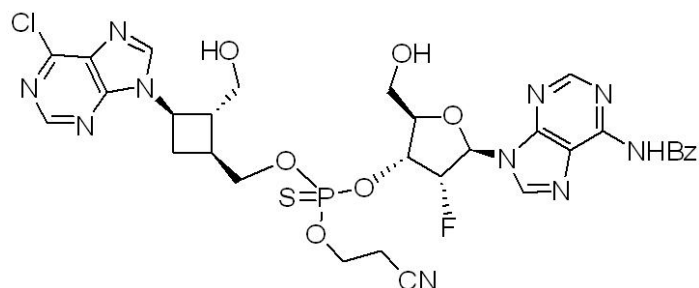
50

を減圧下濃縮し、MeOHに溶解し、逆相ISCO Gold 150g C18カラム(移動相A: 5: 95アセトニトリル: 水と10mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95: 5アセトニトリル: 水と10mM 酢酸アンモニウム; 勾配: 15カラム体積にわたり0 ~ 100% B)で精製して、中間体2M(450mg、0.341mmol)を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1317/1318$

【0269】

中間体2Nの製造:

【化224】



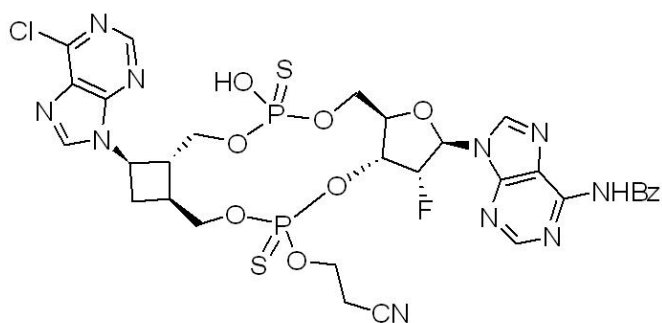
2N

中間体2MのDCM(8mL)溶液にトリエチルシラン(1mL、6.26mmol)を加え、続いてTFA(0.15mL、1.9mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、次いでピリジン(0.31mL、3.8mmol)で処理し、濃縮して油状物を得た。残留物をMeOHに溶解し、逆相ISCO Gold 50g C18カラム(移動相A: 5: 95アセトニトリル: 水と0.01M 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95: 5アセトニトリル: 水と0.01M 酢酸アンモニウム; 勾配: 2カラム体積0% Bに保持、20カラム体積にわたり0 ~ 100% B)で精製して、中間体2N(225mg、0.291mmol)を凍結乾燥後固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 773$

【0270】

中間体2Oの製造:

【化225】



2O

中間体2N(0.25g、0.323mmol)のピリジン(16.2ml)溶液に、リン酸ジフェニル(0.09ml、0.45mmol)を、20分間かけてRTで滴下した。反応混合物に次いで(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.11g、0.52mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。さらに(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.11g、0.52mmol)を加え、反応物をRTで5時間攪拌した。反応物を減圧下濃縮し、メタノールに溶解し、濾過し、濾液を減圧下濃縮して、粗製生成物を得た。得られた物質を逆相ISCO Gold 50g C18カラム(移動相A: 5: 95アセトニトリル: 水と0.01M 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95: 5アセトニトリル: 水と0.01M 酢酸アンモニウム; 勾配: 5 ~ 100%、15分間勾配)で精製して

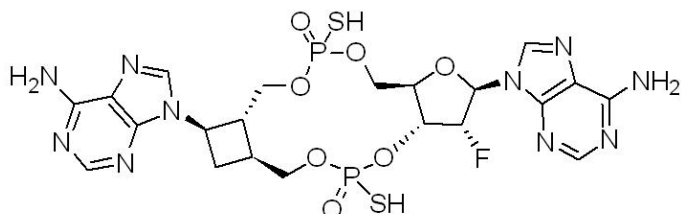
、中間体 2 O (230 mg、0.270 mmol) を、凍結乾燥後ジアステレオマー混合物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 851$

【0271】

実施例 2 - 1、1 - 1、2 - 2 および 1 - 2 :

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 8,17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジスルファニル - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジオン

【化226】



ジアステレオマー1 (2-1)

ジアステレオマー2 (1-1)

ジアステレオマー2 (2-2)

ジアステレオマー4 (1-2)

ジアステレオマー混合物、中間体 2 O (0.23 g、0.270 mmol) に水酸化アンモニウム (5.26 ml、135 mmol) を加え、混合物を 40 °C で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、ジアステレオマーを、Water Autopure で Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm を用い、水 / アセトニトリル (0.1 % 酢酸) を溶離剤として用いて分離して、実施例 2 - 1、1 - 1、2 - 2 および 1 - 2 を得た。

【0272】

実施例 2 - 1 : 7.5 mg。分析的 LCMS 方法 A ;  $t_R$  : 0.38 分 ; 実測質量 : 675.1 ;

実施例 1 - 1 : 6 mg。分析的 LCMS 方法 A ;  $t_R$  : 0.40 分 ; 実測質量 : 675.0 ;

実施例 2 - 2 : 11 mg。分析的 LCMS 方法 A ;  $t_R$  : 0.42 分 ; 実測質量 : 675.1 ;

実施例 1 - 2 : 15.8 mg。分析的 LCMS 方法 A ;  $t_R$  : 0.46 分 ; 実測質量 : 675.1 ;

【0273】

実施例 3

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 8 - {4 - ヒドロキシ - 1H - イミダゾ[2,1-b]プリン - 1 - イル} - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジチオン

10

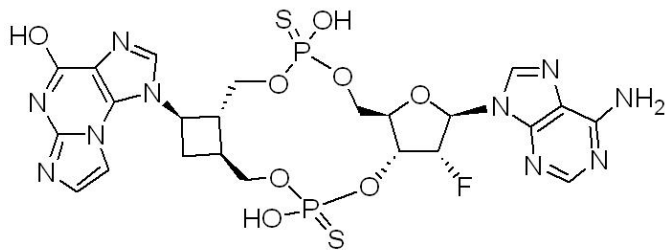
20

30

40

50

## 【化 2 2 7】



ジアステレオマー1 (3-1)

ジアステレオマー2 (3-2)

ジアステレオマー3 (3-3)

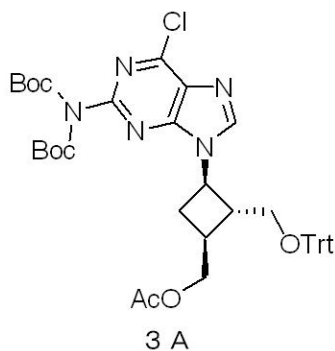
ジアステレオマー3 (3-4)

10

## 【 0 2 7 4】

中間体 3 A の製造：

## 【化 2 2 8】



20

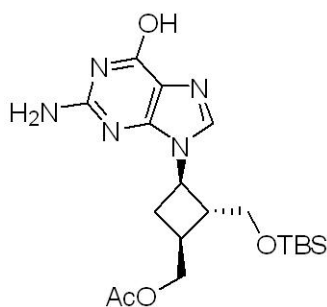
THF (12 mL) / トルエン (6 mL) 混合物中にトリフェニルホスフィン (732 mg、2.79 mmol) を含む溶液を氷浴で冷却し、DIAD (0.53 mL、2.70 mmol) の滴下により処理した。得られたスラリーに、中間体 2 D (750 mg、1.801 mmol) および ((1S, 2R, 3R) - 3 - (2 - (ビス(tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 6 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (トリチルオキシメチル)シクロブチル)メチルアセテート (Journal of Organic Chemistry (2000), 65(22), 7697-7699 に記載のとおり製造；999 mg、2.70 mmol) の THF (5 mL) 溶液を加えた。氷浴を離し、反応物を 35 で 20 時間撹拌した。反応混合物を RT に冷却し、減圧下濃縮した。残留物を少量の DCM に溶解し、80 g ISCO シリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO 系を使用し、20 分間勾配で 0 ~ 100 % DCM / EtOAc で溶出して精製して、中間体 3 A (900 mg、1.171 mmol) を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 768$

30

## 【 0 2 7 5】

中間体 3 B の製造：

## 【化 2 2 9】



3 B

40

50

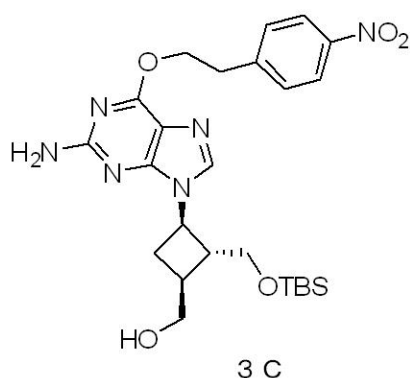
中間体 3 A (1.9 g、2.473 mmol) のジオキサン (3 mL) 溶液に、ギ酸 (6 mL、156 mmol) および  $H_2O$  (1 mL、55.5 mmol) を加えた。混合物を 75 で 3.5 時間、次いで 50 で一夜撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、残留物をトルエンと 2 回、次いで MeOH と共蒸発させた。残留物を MeOH (70 mL) に溶解し、0 に冷却し、アンモニアの EtOH 溶液 (2 M、2.473 mL、4.95 mmol) で処理し、混合物を 1 時間撹拌し、次いでさらにアンモニアの EtOH 溶液 (2 M、1.0 mL) を加え、混合物を 1 時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、残留物を DMF (8 mL) に溶解した。イミダゾール (0.505 g、7.42 mmol) および TBS-Cl (0.745 g、4.95 mmol) を加え、混合物を RT で 1 時間撹拌した。水を加え、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を 10% LiCl、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカカラム (40 g、0 ~ 10% 勾配 MeOH / DCM) で精製して、中間体 3 B (0.57 g、1.35 mmol) を得た。

10

【0276】

中間体 3 C の製造：

【化230】



20

中間体 3 B (0.57 g、1.35 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール (0.34 g、2.03 mmol) および  $Ph_3P$  (0.53 g、2.03 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液に、DIAD (0.39 mL、2.03 mmol) を加えた。混合物を RT で一夜撹拌し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g、0 ~ 100% EtOAc / DCM) で精製し、得られた生成物を逆相 C18 ISCO カラムクロマトグラフィー (50 g Gold、移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 5 ~ 100% B) でさらに精製した。得られた生成物を MeOH (5 mL) に溶解し、 $NH_3$  (MeOH 中 7 N、1 mL) を加え、混合物を RT で一夜撹拌した。さらに  $NH_3$  (MeOH 中 7 N、9 mL) を加え、反応物を RT で一夜撹拌した。次いで反応混合物を濃縮して、中間体 3 C (415 mg、0.785 mmol) を得た。 $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.23 - 8.14 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 4.84 - 4.72 (m, 2H), 4.63 (q,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 3H), 3.30 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 6H). LCMS,  $[M+H]^+ = 529$

30

40

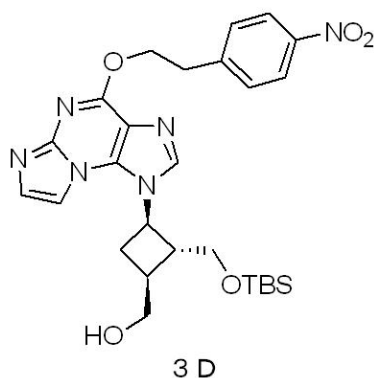
【0277】

中間体 3 D の製造：

50



## 【化 2 3 1】



10

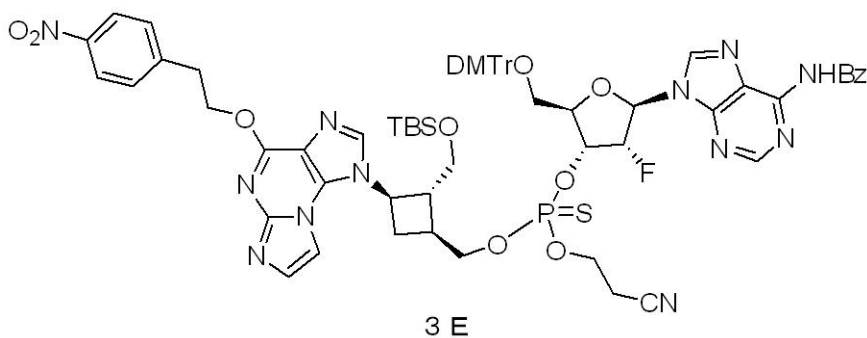
中間体 3 C (415 mg、0.79 mmol) の EtOH / pH = 4.5 酢酸アンモニウム緩衝液 (12 mL / 12 mL) 中の溶液に、2 - プロモアセトアルデヒド (エタノール / 1 M HCl 中 1.3 M、3.0 mL、3.90 mmol) を加えた。混合物を RT で一夜撹拌した。さらに 2 - プロモアセトアルデヒド (エタノール / 1 M HCl 中 1.3 M、3.0 mL、3.90 mmol) を次いで加え、反応物を RT で一夜撹拌した。次いで反応混合物を濃縮して、大部分の EtOH を除去し、水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g、0 ~ 10 % 勾配 MeOH / DCM で精製して、中間体 3 D (154 mg、0.279 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 553

20

## 【 0 2 7 8】

中間体 3 E の製造：

## 【化 2 3 2】



30

中間体 3 D (100 mg、0.181 mmol) および 1 H - テトラゾール (63.4 mg、0.905 mmol) の MeCN (6 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。この手順を 2 回繰り返し、最後の回は残存 CH<sub>3</sub>CN が約 3 mL まで濃縮した。活性化 MS<sub>4</sub> (8 片) を加え、混合物を N<sub>2</sub> (g) 下撹拌した。別に、(2R,3R,4R,5R) - 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 (Sigma-Aldrich、238 mg、0.27 mmol) を MeCN と 2 回共沸させ、最後の共沸で約 3 mL CH<sub>3</sub>CN を残した。活性化 MS<sub>4</sub> (8 片) を加えた。この溶液をカニューレで上記溶液に移し、乾燥 MeCN (2 × 2 mL) で濯いで完全に移した。反応物を RT で 1 時間撹拌し、次いで (E) - N,N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1,2,4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (74 mg、0.36 mmol) を加え、反応物を RT で一夜撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下濃縮した。残留物を DCM に溶解し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して中間体 3 E (246 mg) を得て、これを次工程でそのまま使用した。

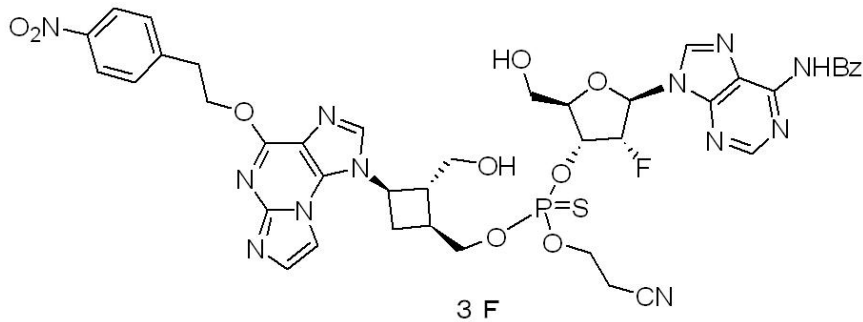
40

## 【 0 2 7 9】

中間体 3 F の製造：

50

## 【化 2 3 3】



10

粗製中間体 3 E (246 mg、0.18 mmol) の D C M (4 mL) 溶液に、M e O H (0.07 mL、1.81 mmol) およびジクロロ酢酸 (0.06 mL、0.72 mmol) を加えた。反応物を 20 分間攪拌し、さらにジクロロ酢酸 (0.06 mL、0.72 mmol) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物にピリジン (0.5 mL) を加え、次いで混合物を濃縮し、残留物をトルエンと共蒸発させた。得られた残留物をセライトに載せ、逆相 C 18 カラム (50 g G O L D、移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 0 ~ 100 % B) で精製して、O - ((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) O - (((1 S, 2 R, 3 R) - 2 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - (4 - (4 - ニトロフェネトキシ) - 1 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) O - (2 - シアノエチル) ホスホロチオエート (100 mg) および中間体 3 F を得た。上で単離した O - ((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) O - (((1 S, 2 R, 3 R) - 2 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 3 - (4 - (4 - ニトロフェネトキシ) - 1 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル) シクロブチル) メチル) O - (2 - シアノエチル) ホスホロチオエート (100 mg) を T F A / D C M (1.5 mL / 1.5 mL) で処理し、R T で 3 時間攪拌した。次いで反応混合物をトルエンで希釈し、濃縮した。残留物を D C M に溶解し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を上記からの中間体 3 F と合わせ、濃縮し、セライトに載せ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g カラム、0 ~ 10 % 勾配 M e O H / D C M) で精製して、中間体 3 F (119 mg、0.126 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 943

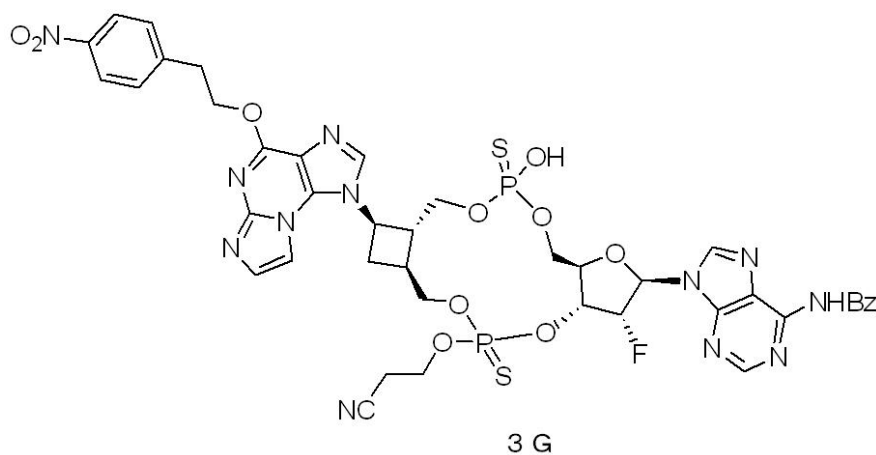
20

30

## 【0 2 8 0】

中間体 3 G の製造 :

## 【化 2 3 4】



40

中間体 3 F (119 mg、0.126 mmol) をピリジン (6 mL) と共沸させ、ピリジン (25

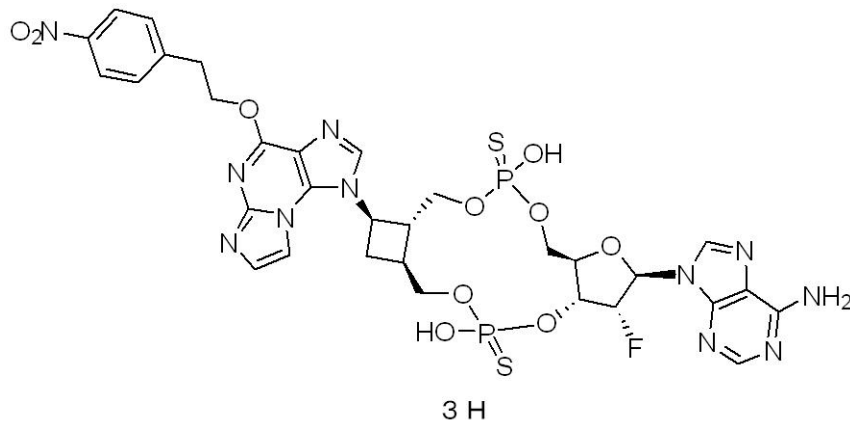
50

mL)に溶解し、次いで約15 mLに濃縮した。RTで、ジフェニルホスファイト(59.1 mg、0.252 mmol)のピリジン(1.5 mL)溶液を4時間かけて加えた。(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(78 mg、0.38 mmol)を次いで一度に加え、混合物をRTで一夜攪拌した。水(0.1 mL)で反応停止させ、減圧下濃縮した。残留物をDCM/MeOHに溶解し、セライトに載せ、逆相ISCO Gold 50 g C18カラム、移動相A: 5:95 アセトニトリル:水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 勾配: 25分間かけて0~100% Bで精製した。所望の生成物を含むフラクションを濃縮して、中間体3G(113 mg)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1021$  【0281】

10

中間体3Hの製造:

【化235】



20

中間体3G(110 mg、0.11 mmol)のMeOH(4 mL)溶液に、NH<sub>4</sub>OH(27%水溶液、7 mL)を加えた。混合物を音波処理し、次いでRTで3.5時間攪拌した。次いで混合物を3日間冷凍庫に保存し、次いでRTに温め、減圧下濃縮した。残留物を少量のMeOHおよび水に溶解し、固体充填カートリッジに負荷し、極性化合物用逆相ISCO Gold 50 g C18AQカラム; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 勾配: 0~70% Bで精製した。所望の生成物を含むフラクションを濃縮して、中間体3H(120 mg、0.139 mmol)を得た。

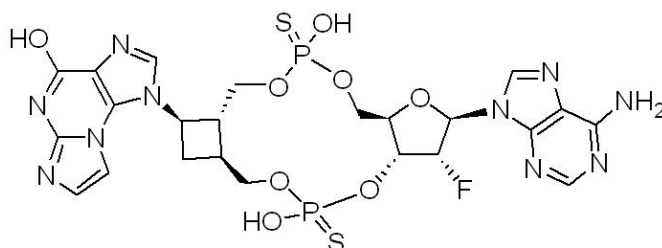
30

【0282】

実施例3-1、3-2、3-3、3-4

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-8-{4-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[2,1-b]プリン-1-イル}-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-3,12-ジチオン

【化236】



40

ジアステレオマー1(3-1)  
 ジアステレオマー2(3-2)  
 ジアステレオマー3(3-3)  
 ジアステレオマー3(3-4)

50

中間体 3 H (110 mg、0.127 mmol) をピリジン (2 mL) に溶解し、DBU (0.288 mL、1.910 mmol) を加え、混合物を 30 で 2 日間撹拌した。次いで反応混合物をアセトニトリルで希釈し、AcOH (0.11 mL、1.91 mmol) を加えた。混合物を濃縮し、残留物をさらに 2 回 ACN と共沸させた。得られた残留物を H<sub>2</sub>O / アセトニトリルに溶解し、逆相 ISCO Gold 50 g C18 カラム；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水と 0.01 M 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水と 0.01 M 酢酸アンモニウム；勾配：0～30 % B で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、ジアステレオマー混合物 (87 mg) を得て、これを分取 HPLC クロマトグラフィー条件で分離した：装置：Waters Autopure；カラム：Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm；流速：20.0 mL / 分；移動相：A：100 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 6.5)；B：MeOH (% A = 100 - % B)；勾配：2 分間かけて 5 % B 保持、24.5 分間かけて 5～26 % B、0.5 分間かけて 29～95 % B、1 分間かけて 95～5 % B。検出：260 nm。所望の生成物を含むフラクションを合わせて、実施例 3 - 1、3 - 2、3 - 3 および 3 - 4 を得た。

#### 【0283】

実施例 3 - 1：6.4 mg；分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 7；実測質量：715.2；t<sub>R</sub>：9.14 分。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 5.35 - 5.20 (m, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.32 (q, J = 10.0 Hz, 1H)

#### 【0284】

実施例 3 - 2：12.1 mg；分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 7；実測質量：715.2；t<sub>R</sub>：10.05 分。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 9.05 - 8.90 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.53 - 5.30 (m, 1H), 5.24 - 5.07 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.24 (br d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.65 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 1H)

#### 【0285】

実施例 3 - 3：9.6 mg；分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 7；実測質量：715.2；t<sub>R</sub>：13.36 分。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.72 - 8.61 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.66 - 5.45 (m, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 1H), 4.60 (dt, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 4.28 (br dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.19 (m, 1H)

#### 【0286】

実施例 3 - 4：9.5 mg；分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 7；実測質量：715.2；t<sub>R</sub>：14.78 分。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.72 - 8.59 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 15.1, 1.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.41 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 2H), 4.56 (dt, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 4.49 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.21 (m, 3H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.99 (dt, J = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H)

#### 【0287】

分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 7

装置：Agilent 1290；カラム：Xselect CSH C18 カラム、3.5 μm、2.0 × 150 mm；流速：0.3 mL / 分；移動相：A：20 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 6.5)；B：MeOH

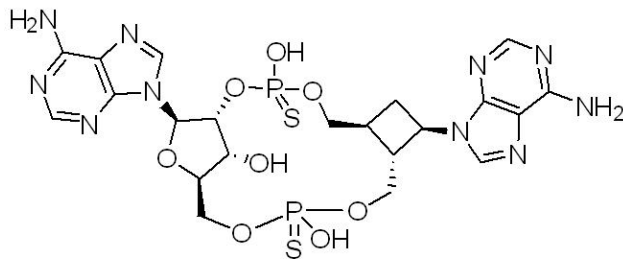
(% A = 100 - % B) ; 勾配 : 15 分間かけて 0 ~ 50 % B、2 分間かけて 50 ~ 95 % B。

【0288】

実施例 4 - 1 および 4 - 2 :

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジチオン

【化237】



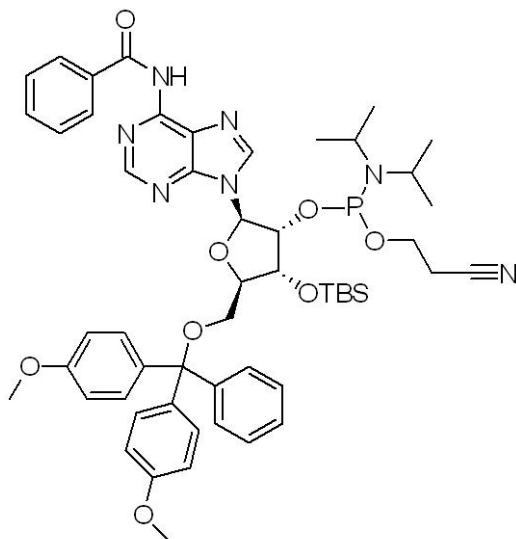
ジアステレオマー1 (4-1)

ジアステレオマー2 (4-2)

【0289】

中間体 4 A の製造 :

【化238】



4 A

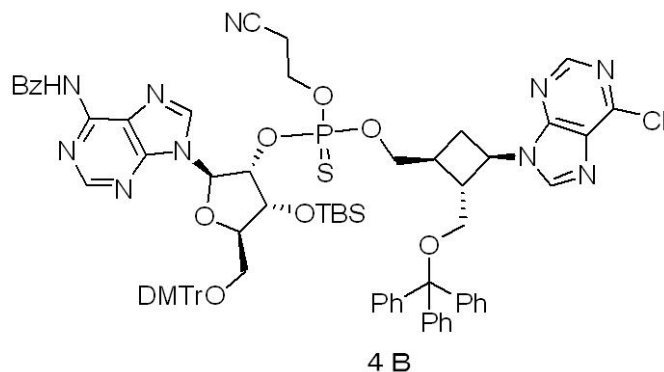
N - (9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル)ベンズアミド(ArkPharm Inc、10.3 g、13.07 mmol)の無水DCM(50 mL)溶液に1H - イミダゾール - 4, 5 - ジカルボニトリル(1.0 Mのアセトニトリル、9.15 mL、9.15 mmol)を加え、続いて3 - ((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスフィノ)オキシ)プロパンニトリル(4.73 g、15.69 mmol)を滴下した。反応混合物をRTで4時間攪拌し、次いでさらに3 - ((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスフィノ)オキシ)プロパンニトリル(3 g、9.89 mmol)を加え、反応物をRTで一晩攪拌した。無水MeOH(1.2 mL)で反応停止させ、10分間攪拌し、次いでDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。TEA(1 mL)を加え、混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物を120 g ISCOカラムを使用するカラムクロマトグラフィー(カラムを1% TEA / ヘキサンで前処理、次いでEtOAc / ヘキサン = 0 ~ 100%で流した)で精製して、中間体 4 A(12.8 g、12.95 m

mol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 905$

【0290】

中間体4Bの製造：

【化239】



10

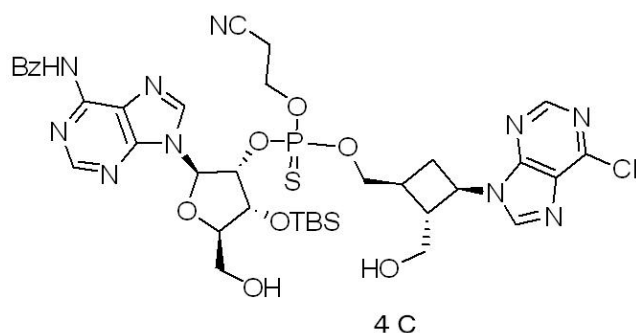
中間体2F(0.32g、0.63mmol)および1H-テトラゾール(0.05g、0.76mmol)の無水アセトニトリル(5mL)中の混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した(2×5mL)、次いでアセトニトリル(2.5mL)に再懸濁し、窒素雰囲気下に置いた。別に、中間体4A(0.685g、0.693mmol)の無水ACN(2.5mL)溶液を減圧下濃縮乾固した。残留物をACN(1mL)に溶解し、上記からの撹拌している混合物にRTで滴下した。反応混合物を窒素下、室温で16時間撹拌した。次いで、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.155g、0.76mmol)を加え、混合物をRTで2時間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、粗製物質を24gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0~20%MeOHのDCM溶液で)で精製して、中間体4B(0.9g、0.68mmol)を泡状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1429.9$

20

【0291】

中間体4Cの製造：

【化240】



30

中間体4B(0.97g、0.68mmol)およびトリエチルシラン(1.08ml、6.8mmol)のジクロロメタン(14mL)溶液に、TFA(0.16ml、2.04mmol)を室温に加えた。反応混合物をRTで1時間撹拌し、次いで水(5mL)を加えた。ガス発生がやむまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止させた。有機層を分離し、水層をDCM(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。粗製物質ジエチルエーテルに懸濁し、室温で1時間撹拌して、微粉を形成させ、これを、次いで真空濾過により集め、ヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄した。得られた物質をヘキサンおよびメタノールに分配した。メタノール層を分離し、ヘキサン(2×10mL)で洗浄した。次いでメタノール層を減圧下濃縮して、中間体4C(0.48g)を淡黄色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 885$

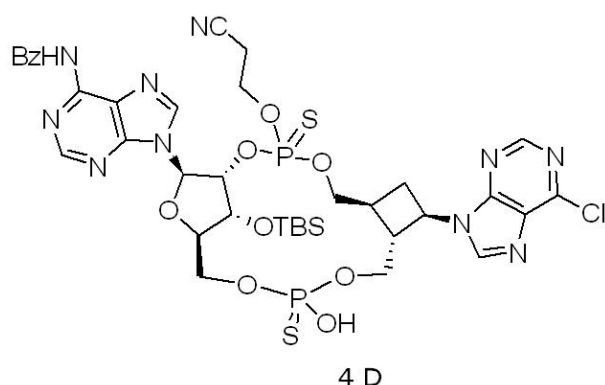
40

【0292】

50

中間体 4 D の製造 :

【化 2 4 1】



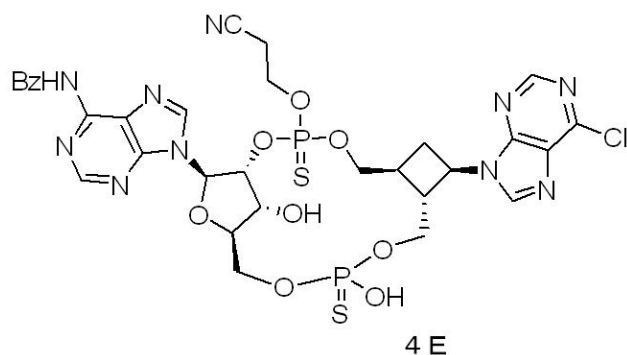
10

中間体 4 D を、中間体 2 O について記載した手順に従い、中間体 4 C から製造した。粗製物質を逆相 I S C O G o l d 5 0 g C 1 8 カラム、移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 5 分間かけて 0 ~ 1 0 0 % で精製して、中間体 4 D (0.2 g、0.2 1 m m o l) を固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 963$

【0 2 9 3】

中間体 4 E の製造 :

【化 2 4 2】



20

30

中間体 4 D (0.1 6 5 g、0.1 7 1 m m o l) およびトリエチルアミントリヒドロフルオリド (0.1 4 m l、0.8 6 m m o l) のピリジン (1.7 m L) 中の混合物を R T で 1 6 時間撹拌した。炭酸カルシウム (0.8 6 g、8.5 6 m m o l) で反応停止させ、M e O H で希釈し、濾過した。濾液を減圧下濃縮して、中間体 4 E の 2 つのジアステレオマーの混合物 (0.1 4 5 g、0.1 7 1 m m o l) を油状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 849$

【0 2 9 4】

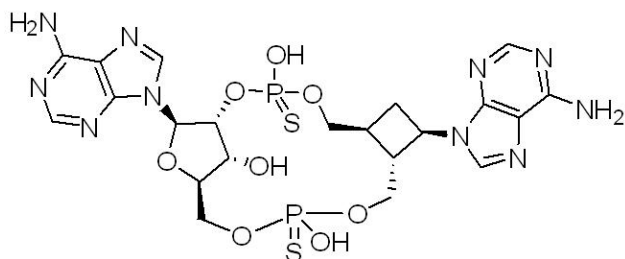
実施例 4 - 1 および 4 - 2 :

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8, 1 7 - ビス(6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 1 2, 1 8 - トリヒドロキシ - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン

40

50

## 【化 2 4 3】



ジアステレオマー1 (4-1)

ジアステレオマー2 (4-2)

10

中間体 4 E (0.045 g、0.053 mmol) および飽和水酸化アンモニウム (2 mL、51.4 mmol) のジアステレオマー混合物を RT で 1 時間攪拌し、次いで 50 ° で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下濃縮し、次いで凍結乾燥させて、固体粗製生成物を得た。粗製物質を次の条件の分取 LC で精製した：カラム：Agilent Bonus RP、200 mm × 1.9 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水と 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水と 20 mM 酢酸アンモニウム；勾配：0 % B で 6 分保持、20 分間かけて 0 ~ 25 % B、次いで 100 % B に 4 分保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °。MS シグナルによりフラクション回収を誘発した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させた。2 つのジアステレオマーが単離された。

20

## 【0 2 9 5】

実施例 4 - 1：1.4 mg；分析的 LC MS 方法 B； $t_R$ ：2.19 分；実測質量：672.82。

実施例 4 - 2：3.2 mg；分析的 LC MS 方法 B； $t_R$ ：2.28 分；実測質量：672.95。

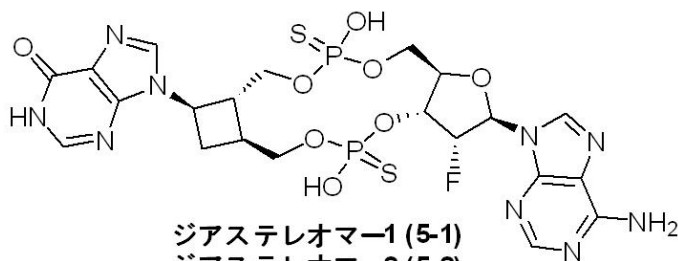
## 【0 2 9 6】

実施例 5 - 1、5 - 2、5 - 3 および 5 - 4：

9 - [(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 3,12 - ジスルファニリデン - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6,9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オン

30

## 【化 2 4 4】



ジアステレオマー1 (5-1)

ジアステレオマー2 (5-2)

ジアステレオマー3 (5-3)

ジアステレオマー4 (5-4)

40

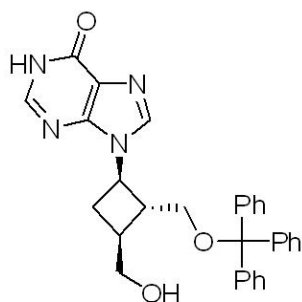
## 【0 2 9 7】

中間体 5 A の製造：

50



## 【化 2 4 5】



5 A

10

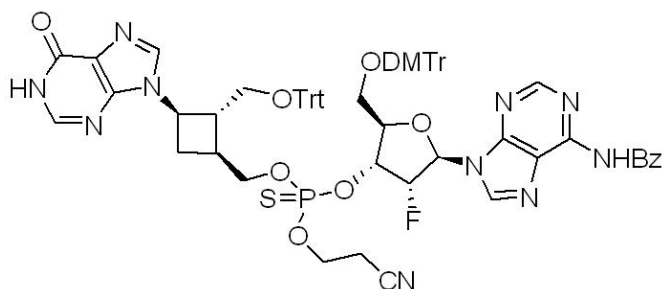
中間体 2 E (0.6 g、1.085 mmol) のジオキサン (9.04 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.121 g、3.04 mmol) を加えた。反応物を 16 時間、次いで 60 °C で 3 日間攪拌した。次いで、LiOH (1.0 M 水溶液、3.25 ml、3.25 mmol) を加え、反応物を 60 °C で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮して、有機溶媒を除去した。残存水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。粗製物質を 40 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (15 分間勾配、0 ~ 10 % MeOH の DCM 溶液で) で精製して、中間体 5 A を固体として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 493.4

## 【 0 2 9 8】

20

中間体 5 B の製造：

## 【化 2 4 6】



5 B

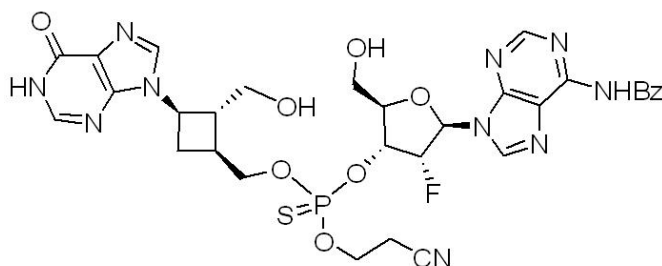
30

中間体 5 B を、中間体 4 B について記載したのと同じ手順に従い、製造した。粗製物質を 40 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (15 分間勾配、0 ~ 20 % MeOH の DCM 溶液で) で精製して、中間体 5 B および中間体 5 C の混合物 (1.0 g) を油状物として得た。

## 【 0 2 9 9】

中間体 5 C の製造：

## 【化 2 4 7】



5 C

40

上記の中間体 5 B および中間体 5 C の混合物 (1.0 g、0.77 mmol) およびトリエチルシラン (0.62 ml、3.9 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、TFA (0.18 mL、

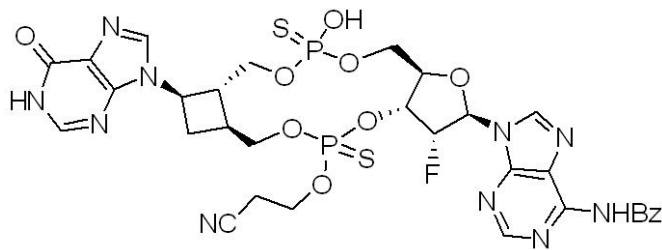
50

2.3 1 mmol)を室温で加えた。反応混合物をRTで1時間撹拌した。水(5 mL)を加え、反応混合物をガスの発生がやむまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止させた。有機層を分離し、水層をDCM(2 × 10 mL)および2-Me-THF(2 × 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、室温で1時間撹拌した。微粉が形成され、真空濾過により集め、ヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄した。得られた物質をヘキサンおよびメタノールに分配した。メタノール層を分離し、ヘキサン(2 × 10 mL)で洗浄した。メタノール層を減圧下濃縮して、中間体5C(0.49 g、0.65 mmol)を淡黄色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 755$

【0300】

中間体5Dの製造：

【化248】



5D

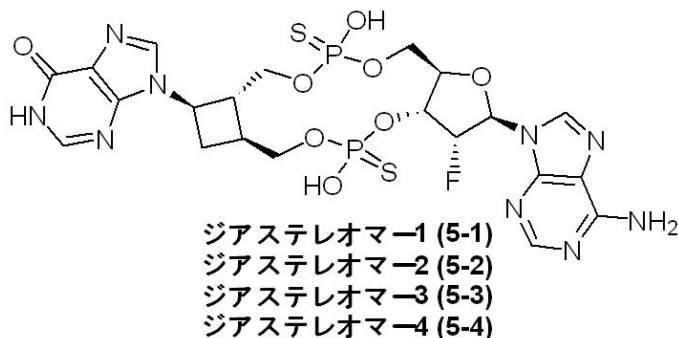
0 の中間体5C(0.44 g、0.583 mmol)のピリジン(21.20 mL)溶液に、リン酸ジフェニル(0.14 mL、0.70 mmol)のピリジン(2.1 mL)溶液を1時間かけて滴下した。反応物を室温で16時間撹拌した。次いで混合物を(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.180 g、0.875 mmol)で処理し、反応物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を逆相ISCO Gold 50 g C18カラム、移動相A：5：95アセトニトリル：水と0.01 M 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水と0.01 M 酢酸アンモニウム；勾配：15分間かけて0～100% Bで精製して、中間体5D(0.081 g)を、凍結乾燥後、固体ジアステレオマー混合物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 833$

【0301】

実施例5-1、5-2、5-3および5-4：

9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-3,12-ジスルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-8-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン

【化249】



中間体5D(0.08 g、0.1 mmol)のジアステレオマー混合物にアンモニア(MeOH中7 N、6.95 mL、48.6 mmol)を加え、混合物をRTで1時間撹拌した。次いで反応

物を 50 で 3 時間加熱した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を逆相 I S C O G o l d 50 g C 18 カラム、移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 15 分間かけて 0 ~ 100 % B で精製して、ジアステレオマー混合物を得て、これを次の条件の分取 L C / M S で分離した : カラム : Agilent Bonus RP 21.2 × 100 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 水と 20 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 0 % B 保持 0 ~ 6 分。16 分間かけて 0 % ~ 25 % B、次いで 100 % B に 4 分保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させた。

# 【 0302 】

10

実施例 5 - 1 : 3.5 mg ; 分析的 L C M S 方法 B ; 実測質量 : 676.0 ; 保持時間 : 2 分。

実施例 5 - 2 : 3 mg ; 分析的 L C M S 方法 B ; 実測質量 : 676.0 ; 保持時間 : 2.05 分。

実施例 5 - 3 : 3.5 mg ; 分析的 L C M S 方法 B ; 実測質量 : 676.0 ; 保持時間 : 2.14 分。

実施例 5 - 4 : 3.1 mg ; 分析的 L C M S 方法 B ; 実測質量 : 676.0 ; 保持時間 : 2.29 分。

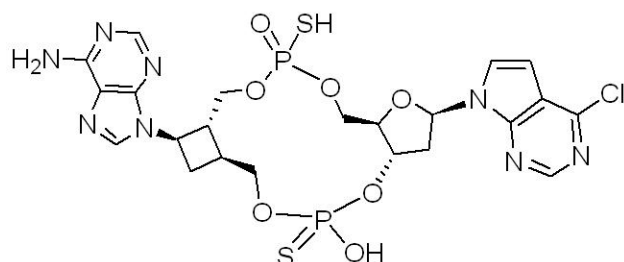
# 【 0303 】

20

実施例 6 - 1、6 - 2、6 - 3 および 6 - 4 :

(1S,6S,8R,9R,15R,17R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 17 - {4 - クロロ - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 3 - ヒドロキシ - 12 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 12 - オン

# 【 化 250 】



30

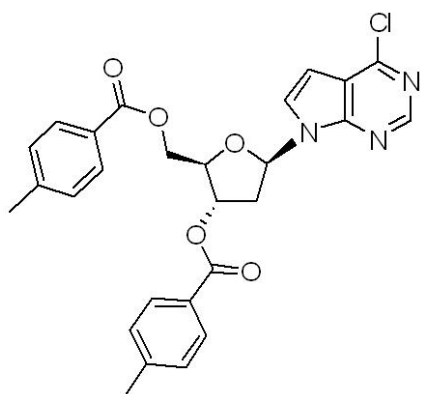
ジアステレオマー1 (6-1)  
 ジアステレオマー2 (6-2)  
 ジアステレオマー3 (6-3)  
 ジアステレオマー4 (6-4)

# 【 0304 】

中間体 6 A の製造 :

40

## 【化 2 5 1】



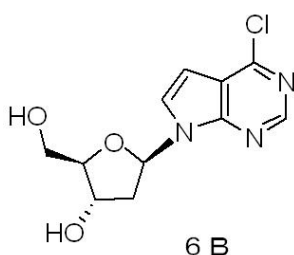
6 A

丸底フラスコにKOH末(1.28 g、22.8 mmol)、無水アセトニトリル(50 mL)、*tris*(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン(0.29 mL、0.91 mmol)を仕込み、混合物をRTで5分間撹拌した。得られた懸濁液に4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1 g、6.5 mmol)を加え、撹拌をRTでさらに5分間続けた。得られた懸濁液に、(2R,3S,5R)-5-クロロ-2-(((4-メチルベンゾイル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イル4-メチルベンゾエート(Carbosynth、2.53 g、6.51 mmol)を5分間かけて少しずつ加え、撹拌をRTで30分間続けた。次いで反応混合物を濾過し、残留物をMeCNで洗浄した。濾液を濃縮し、120 g ISCOカラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(27分間勾配、0~50%酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、減圧下濃縮して、中間体6A(1.95 g、3.85 mmol)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.65 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 5.76 (dt, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.77 (ddd, J = 14.3, 6.1, 2.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 506.2, t<sub>R</sub>: 1.17 min, 分析的LCMS方法A

## 【0305】

中間体6Bの製造：

## 【化 2 5 2】



6 B

中間体6A(1.90 g、3.76 mmol)の冷アンモニア(メタノール中7N、0.54 mL、3.76 mmol)懸濁液をRTに温め、窒素雰囲気下、24時間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮した。得られた白色残留物を80 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(26分間勾配、0~20% MeOHのDCM溶液で溶出)で精製して、中間体6B(0.83 g、3.08 mmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 270

## 【0306】

中間体6Cの製造：

10

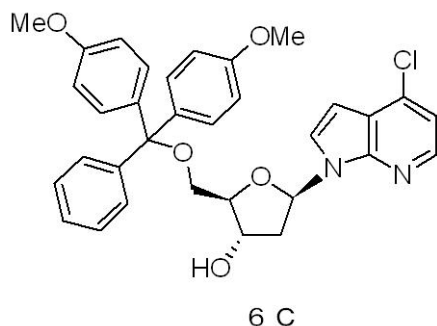
20

30

40

50

## 【化 2 5 3】



10

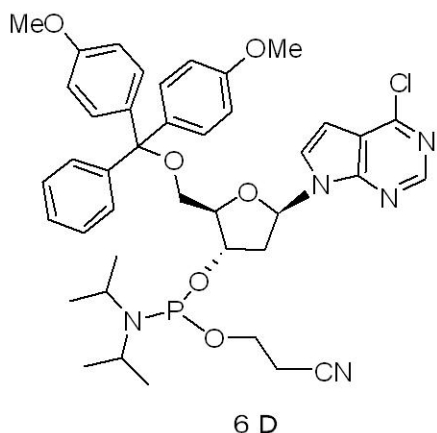
中間体 6 B (0.83 g、3.1 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。残留物にピリジン (20 mL)、DMTr-Cl (1.1 g、3.2 mmol)、DMAP (0.02 g、0.15 mmol) を加え、混合物を室温で 14 時間撹拌した。次いで反応混合物をメタノールで反応停止させ、減圧下濃縮した。残留物を DCM に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を 80 g ISCO カラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー (40 分間勾配、0.5 % TEA を含む 0 ~ 100 % EtOAc のヘキサン溶液で溶出) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下濃縮して、中間体 6 C (1.66 g、2.90 mmol) を得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.63 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 7H), 6.90 - 6.76 (m, 4H), 6.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 3.98 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 6H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.68 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 13.4, 6.6, 4.5 Hz, 1H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 571/572

20

## 【0307】

中間体 6 D の製造：

## 【化 2 5 4】



30

中間体 6 C (0.8 g、1.40 mmol) の無水 DCM (15 mL) 溶液に、4,5 - ジシアノイミダゾール (0.17 g、1.40 mmol) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液を加えた。2 - シアノエチル N,N,N',N' - テトライソプロピルホスホロジアミダイト (0.70 mL、2.2 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間撹拌した。次いで反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で反応停止させた。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで濾液を減圧下濃縮し、粗製残留物を 40 g ISCO カラムを使用するカラムクロマトグラフィー (13 分間勾配、0 ~ 50 % 勾配 DCM - EtOAc で溶出) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、中間体 6 D (0.8 g) を白色泡状物として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 689.3

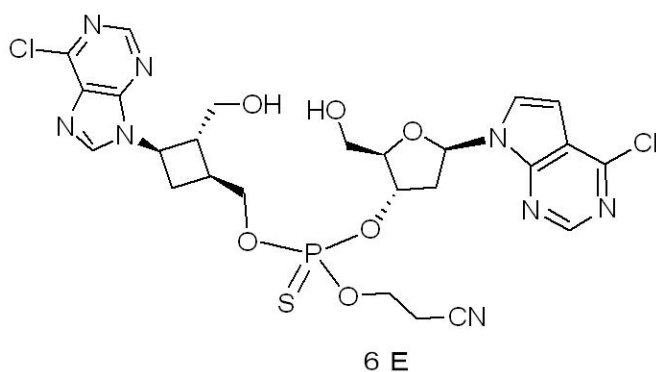
40

## 【0308】

50

中間体 6 E の製造：

【化 2 5 5】



10

1 H - テトラゾール (1 2 3 mg、1.7 6 mmol) および中間体 2 F (1 8 0 mg、0.3 5 mmol) の MeCN (3 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を繰り返した (2 × 3 mL)。得られた残留物を MeCN (3 mL) に溶解し、活性化 MS<sub>4</sub> (1 5 0 mg) を加え、混合物を窒素雰囲気下に維持した。別に、中間体 6 D (3 5 4 mg、0.4 6 mmol) の MeCN (3 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、手順を繰り返した (3 × 1 mL)。得られた残留物を MeCN (3 mL) に溶解し、シリンジにより上記攪拌溶液に加えた。反応混合物を RT で一夜攪拌した。次いで反応混合物を DDTT (1 4 5 mg、0.7 0 4 mmol) で処理し、3 0 分間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、次いで塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製残留物を DCM (6 mL) に懸濁し、2, 2 - ジクロロ酢酸 (2.0 2 7 mL、3.5 2 mmol) およびトリエチルシラン (0.5 6 3 mL、3.5 2 mmol) を加え、反応混合物を RT で 0.5 時間攪拌した。次いでピリジン (0.5 mL、6.1 8 mmol) で反応停止させ、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を 1 2 g ISCO カラムを使用するカラムクロマトグラフィー (溶媒 A : DCM、溶媒 B : 2 0 % DCM - MeOH) で精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、中間体 6 E (1 1 5 mg、0.1 7 2 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 669/671。不純フラクション (8 0 mg) を回収し、逆相 ISCO Gold 15g C18 カラム、移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 2 0 分間かけて 0 ~ 1 0 0 % B で精製した。生成物含有フラクションを凍結乾燥させて、さらに中間体 6 E (2 0 mg、0.0 3 0 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 669/671

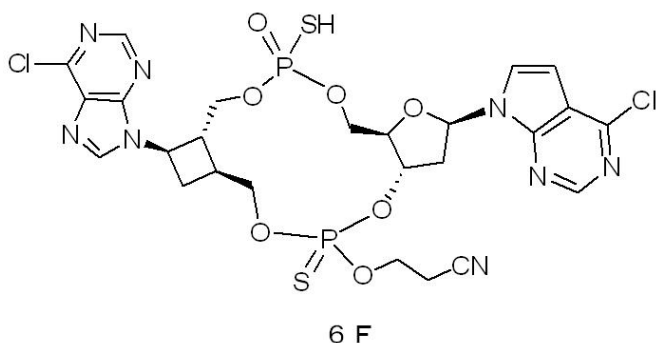
20

30

【0 3 0 9】

中間体 6 F の製造：

【化 2 5 6】



40

中間体 6 E (0.0 2 g、0.0 3 0 mmol) の乾燥ピリジン (6 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を繰り返した (2 × 3 mL)。残留物を窒素雰囲気下乾燥ピリジン (6 mL) に再溶解し、ジフェニルホスファイト (0.0 1 2 mL、0.0 6 0 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液を 3 0 分間かけて滴下した。DDTT (0.0 2 5 g、0.1 1 9 mmol) を次いで

50

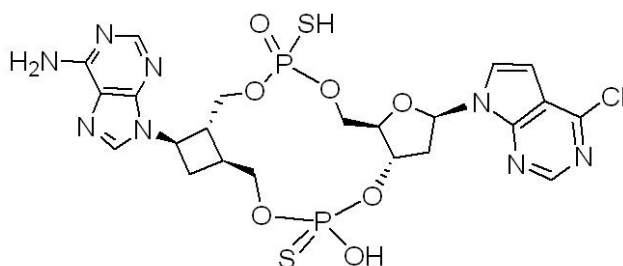
加え、反応物をRTで一晩撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をEtOAcに懸濁し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製残留物をMeCNに溶解し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を2回繰り返した。MeCN中で沈殿が形成され、濾過した。濾液を減圧下濃縮して、中間体6Fを得て、これをさらに精製することなく次工程で利用した。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 747

【0310】

実施例6-1、6-2、6-3および6-4：

(1S,6S,8R,9R,15R,17R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-17-{4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-3-ヒドロキシ-12-スルファニル-3-スルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-12-オン

【化257】



ジアステレオマー1 (6-1)

ジアステレオマー2 (6-2)

ジアステレオマー3 (6-3)

ジアステレオマー4 (6-4)

中間体6FのMeCN(0.6 mL)溶液に27%水酸化アンモニウム(3 mL、77 mmol)を加え、反応混合物を45℃で2時間撹拌した。次いで反応混合物を穏やかな室温下乾燥させた。粗製物を分取HPLCクロマトグラフィー条件下(装置：Waters Autopure；カラム：Xselect RP Prep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：20 mM TEAA(pH 6.5)；B：80：20 ACN：20 mM TEAA(pH 6.5)；勾配：50分間かけて5～35% B、2分間かけて35～95% B、1分間かけて95～5% B)精製して、実施例6-1、6-2、6-3および6-4を凍結乾燥後に得た。

【0311】

実施例6-1：0.80 mg；実測質量：676.0；t<sub>R</sub>：15.56分；分析的HPLCクロマトグラフィー条件1

実施例6-2：0.92 mg；実測質量：676.0；t<sub>R</sub>：16.15分；分析的HPLCクロマトグラフィー条件1

実施例6-3：0.52 mg；実測質量：676.0；t<sub>R</sub>：17.91分；分析的HPLCクロマトグラフィー条件1

実施例6-4：1.14 mg；実測質量：676.0；t<sub>R</sub>：18.64分；分析的HPLCクロマトグラフィー条件1

【0312】

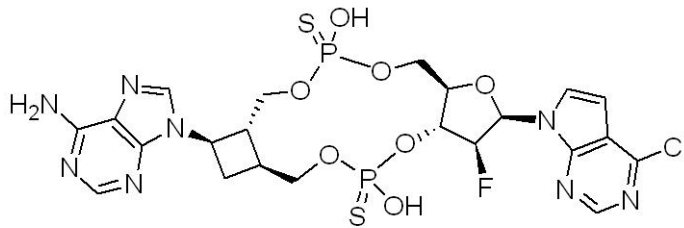
分析的HPLCクロマトグラフィー条件1：

装置：Agilent 1290 HPLC/MS；カラム：Xselect CSH C18カラム、3.5 μm、3.0 × 150 mm；流速：0.5 mL/分；移動相：A：10 mM TEAA(pH 6.5)；B：80：20 ACN：10 mM TEAA(pH 6.5)；勾配：30分間かけて5～35% B、2分間かけて35～95% B、1分間かけて95～5%。

【0313】

実施例7-1、7-2、7-3および7-4：

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 S) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 17 - {4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジチオン  
【化258】



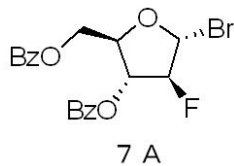
10

ジアステレオマー1 (7-1)  
ジアステレオマー2 (7-2)  
ジアステレオマー3 (7-3)  
ジアステレオマー4 (7-4)

【0314】

中間体7Aの製造：

【化259】



20

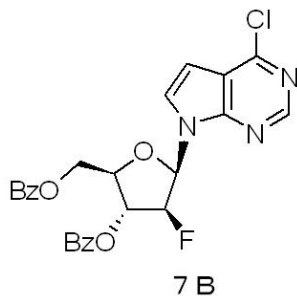
(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2,4 - ジイルジベンゾエート(Arkpharm Inc., 5 g、10.8 mmol)の無水DCM (20 mL)溶液に、HBr (33% 酢酸溶液、5.31 mL、32.3 mmol)を加えた。反応混合物をRTで3時間攪拌し、次いで、攪拌しながら氷冷NaHCO<sub>3</sub>水溶液に少しずつ注いだ。さらにDCMを加え、攪拌を水層のpHが約7~8になるまで続けた。冷有機層を分離し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、中間体7A(約5 g)を無色ゲルとして得て、これをすぐに次工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-D) 8.15 - 8.10 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (tt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 6.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.70 - 5.51 (m, 2H), 4.88 - 4.78 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H)

30

【0315】

中間体7Bの製造：

【化260】



40

4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン(1.54 g、10.0 mmol)および無水アセトニトリル(20 mL)の懸濁液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物にアセト

50

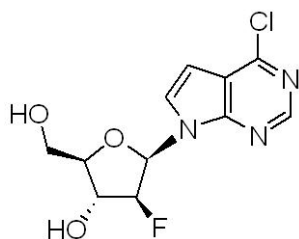


ニトリル(20 mL)を加え、次いで混合物を再び濃縮した。次いで残留物を無水アセトニトリル(100 mL)に懸濁し、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散、0.40 g、10.0 mmol)を加えた。得られた懸濁液をRTで15分間攪拌して濁った混合物を形成させ、これに新たに調製した粗製中間体7A(4.23 g、10 mmol)の無水アセトニトリル(25 mL)溶液を加えた。反応混合物をRTで16時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をDCM(400 mL)に溶解し、水(2 × 100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を0 ~ 50% EtOAcのヘキサン溶液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付して、中間体7B(2.65 g、5.34 mmol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 496$

【0316】

中間体7Cの製造：

【化261】



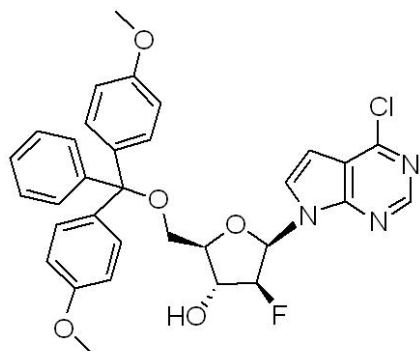
7C

攪拌している中間体7B(2.63 g、5.30 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、ナトリウムメトキシド(メタノール中0.5 M、10.6 mL、5.30 mmol)を加えた。反応混合物をRTで30分間攪拌し、次いで水性HCl(1 N、5.30 mL、5.30 mmol)を加え、混合物を減圧下濃縮した。残留物を40 g ISCOカラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー40で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体7C(1.39 g、4.83 mmol)を得た。 $^1H$  NMR (499 MHz, クロロホルム-D) 8.65 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 3.8, 2.3$  Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 4.78 (ddd,  $J = 19.0, 5.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.09 (q,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.01 (ddd,  $J = 12.0, 3.7, 1.2$  Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 2.81 (br s, 2H). LCMS:  $m/z$  288.1 ( $M+H$ ),  $t_R$ : 0.71 min, 分析的LCMS方法A

【0317】

中間体7Dの製造：

【化262】



7D

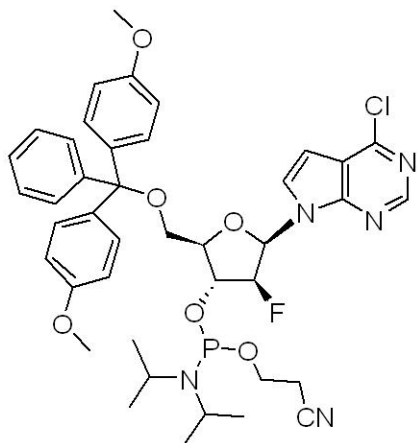
中間体7C(1.39 g、4.83 mmol)のピリジン(3 mL)溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物にピリジン(20 mL)、DMTr-Cl(1.72 g、5.1 mmol)およびDMAp(0.030 g、0.24 mmol)を加え、混合物をRTで14時間攪拌した。次いで反応混合物をメタノールで反応停止させ、濃縮した。残留物をDCMに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残留物を80 g

I S C Oカラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(勾配：0.5% T E A 含有 0 ~ 100% E t O A c のヘキサン溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 7 D (2.39 g、4.05 mmol)を得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.70 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 7H), 6.90 - 6.85 (m, 4H), 6.76 - 6.71 (m, 2H), 6.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 4.43 (dq, J = 19.3, 4.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H). LCMS: m/z 590.2 (M+H), t<sub>R</sub>: 1.11 min, 分析的LCMS方法A

【0318】

中間体 7 E の製造：

【化263】



7 E

中間体 7 D (2.38 g、4.03 mmol)の無水 D C M (24 mL)溶液に、1 H - イミダゾール - 4,5 - ジカルボニトリル(0.48 g、4.0 mmol)の無水アセトニトリル(8 mL)溶液、続いて非希釈 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(2.05 mL、6.5 mmol)を加えた。反応混合物を R T で 16 時間撹拌した。次いで数滴のメタノールで反応停止させ、D C M で希釈し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明油状物を得た。油状物を最少量の D C M に溶解し、0 ~ 50% E t O A c のヘキサン溶液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、次いでロータリーエバポレーターで 2 回アセトニトリル(2 × 5 mL)から再濃縮して、中間体 7 D (2.68 g)を泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 5.5, 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 7H), 6.90 - 6.82 (m, 4H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 5.57 - 5.37 (m, 1H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.73 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.63 - 3.47 (m, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 12H). LCMS: m/z 303.1 (DMTr+), 707.2, 709.2 (分析中加水分解した産物), t<sub>R</sub>: 1.09 min, 分析的LCMS方法A

【0319】

中間体 7 F の製造：

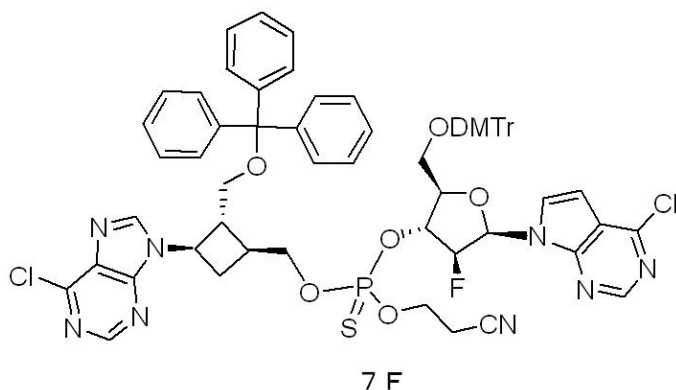
10

20

30

40

## 【化 2 6 4】



10

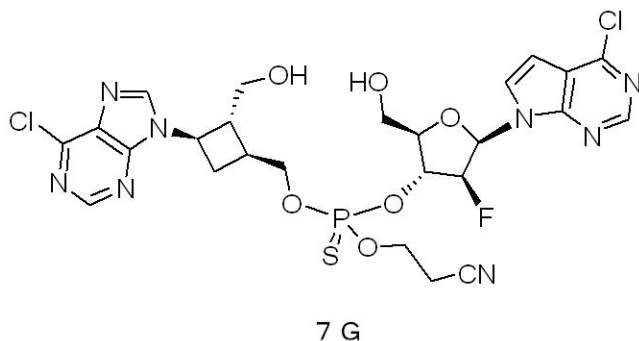
1 H - テトラゾール(68.5 mg、0.98 mmol)および中間体 2 F (100 mg、0.20 mmol)の MeCN (3 mL)溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を繰り返した(2 × 3 mL)。得られた残留物を MeCN (3 mL)に溶解し、活性化 MS<sub>4</sub> (150 mg)を加え、混合物を窒素雰囲気下に置いた。別に、中間体 7 E (186 mg、235 mmol)の MeCN (3.00 mL)をロータリーエバポレーターで濃縮し、手順を繰り返した(3 × 1 mL)。得られた残留物を MeCN (3.0 mL)に溶解し、シリンジにより上記攪拌混合物に加えた。反応混合物を RT で一夜攪拌し、次いで DDTT (48.3 mg、0.235 mmol)で処理し、30 分間攪拌し、減圧下濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、次いで塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物、中間体 7 F をそのまま次工程で使用した。LCMS: m/z 1178.2 (M-H), t<sub>R</sub>: 1.44 min, 分析的LCMS方法C

20

## 【0320】

中間体 7 G の製造：

## 【化 2 6 5】



30

粗製中間体 7 F (172 mg、0.14 mmol)の DCM (7 mL)溶液に、水(1 滴)、トリエチルシラン(0.22 mL、1.4 mmol)を加え、混合物を攪拌した。ジクロロ酢酸(0.092 mL、1.12 mmol)の DCM (2 mL)溶液を 2 分間かけて加えた。次いで反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで 0 ~ 20 % メタノールの DCM 溶液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 7 G (64 mg、0.093 mmol)を無色ガム状物として得た。LCMS: m/z 686.8 (M+H), t<sub>R</sub> 0.80 min, 分析的LCMS方法D

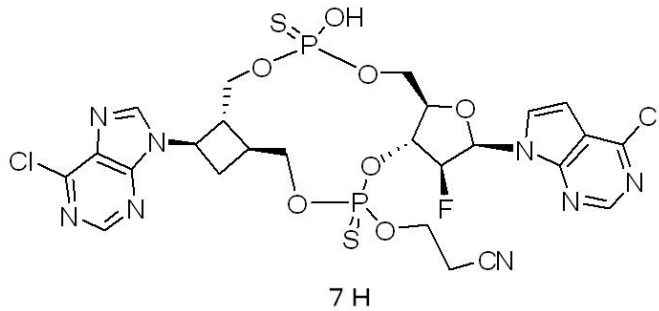
40

## 【0321】

中間体 7 H の製造：

50

## 【化 2 6 6】



10

中間体 7 G (6.4 mg、0.09 mmol) を無水ピリジンと 3 回共蒸発させ、次いで残留物を無水ピリジン (2.5 mL) に溶解した。ジフェニルホスファイト (43.6 mg、0.19 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液を滴下し、反応混合物を RT で 1 時間撹拌した。反応を LCMS でモニタリングしながら、反応混合物を LC で出発ジオールが完全に消失するまでジフェニルホスファイトのピリジン溶液で滴定した (計約 2.5 当量ジフェニルホスファイトが反応を完了させるために必要であった)。反応混合物に DDTT (11.5 mg、0.56 mmol) を加え、これを室温で 1.5 時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮して、大部分のピリジンを除去した。得られた黄色固体をメタノール (3 × 5 mL) で洗浄し、撹拌し、焼結 Bohdan チューブから傾捨した。セライトを濾液に加え、懸濁液をロータリーエバポレーターで濃縮し、RT で 1 時間、Hvac 下に維持した。得られた粉末を固体充填カートリッジに載せ、逆相 ISCO で、Redisep 50g C-18 カラムを使用し、0.01 M NH<sub>4</sub>OAc を含む 5 ~ 95 % MeCN の水で溶出し、約 50 % で保持して、精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、穏やかな窒素流下濃縮し、Hvac 下に維持して、ジアステレオマー混合物中間体 7 H (4.6 mg、0.060 mmol) を白色固体として得た。LCMS: m/z 765 (M+H), t<sub>R</sub>: 0.82 min, 分析的 LCMS 方法 D

20

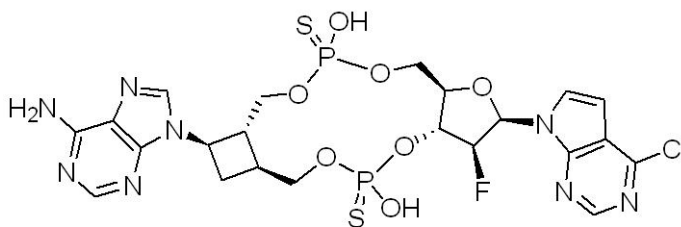
## 【0322】

実施例 7 - 1、7 - 2、7 - 3 および 7 - 4 :

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 S) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 17 - {4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジチオン

30

## 【化 2 6 7】



ジアステレオマー1 (7-1)

ジアステレオマー2 (7-2)

ジアステレオマー3 (7-3)

ジアステレオマー4 (7-4)

40

ジアステレオマー混合物中間体 7 H (4.6 mg、0.060 mmol) を含む 250 mL RB フラスコに、30 % NH<sub>4</sub>OH 水溶液 (10 mL) を加えた。フラスコをセプタムで蓋し、細い針で開孔し、40 °C で 2 時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、窒素流下で濃縮した。残留物を水 (約 5 mL) に溶解し、分取 HPLC クロマトグラフィー条件 (装置: Waters Autopure; カラム: Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5 μm、1.9 × 150 mm; 流速: 20.0 mL / 分; 移動相: A: 100 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 6.5); B: アセトニトリル (% A = 100 - % B); 10 分間かけて 10 ~ 21 % B; 1 分間かけて 2

50

1 ~ 95 % B ; 1 分間 95 % B に保持 ; 検出 : 260 nm) で精製して、実施例 7 - 1、7 - 2、7 - 3 および 7 - 4 を白色固体として得た。

【0323】

実施例 7 - 1 : 2.2 mg ; 分析的 LCMS 方法 D ; 実測質量 : 693 ;  $t_R$  : 0.44 分。

実施例 2 - 2 : 4.3 mg ; 分析的 LCMS 方法 D ; 実測質量 : 693 ;  $t_R$  : 0.48 分。

実施例 7 - 3 : 3.2 mg ; 分析的 LCMS 方法 D ; 実測質量 : 693 ;  $t_R$  : 0.53 分。

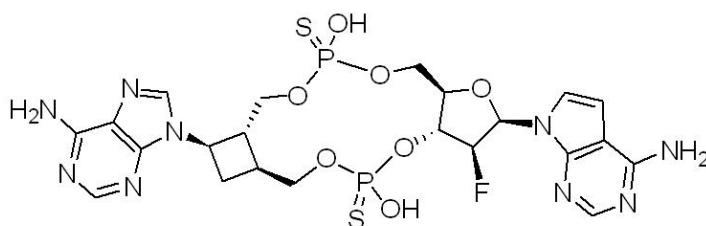
実施例 7 - 4 : 6.7 mg ; 分析的 LCMS 方法 D ; 実測質量 : 693 ;  $t_R$  : 0.58 分。

【0324】

実施例 8 - 1、8 - 2、8 - 3 および 8 - 4 :

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S) - 17 - {4 - アミノ - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジチオン

【化268】



ジアステレオマー1 (8-1)

ジアステレオマー2 (8-2)

ジアステレオマー3 (8-3)

ジアステレオマー4 (8-4)

実施例 7 - 1、7 - 2、7 - 3 および 7 - 4 の各ジアステレオマーを含む別々の 2 ドラム加圧バイアルに、28 % 水酸化アンモニウム水溶液 (500  $\mu$ L) を加えた。バイアルを、耐圧セプタムキャップで蓋し、50 で 16 時間加熱し、次いで冷却した。ジアステレオマー実施例 7 - 1、7 - 2 および 7 - 3 から製造した生成物を分取 HPLC クロマトグラフィー条件 (装置 : Waters Autopure ; カラム : Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5  $\mu$ m、19  $\times$  150 mm ; 流速 : 20.0 mL / 分 ; 移動相 : A : 100 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH 6.5) ; B : アセトニトリル (% A = 100 - % B) ; 6 分間かけて 10 ~ 13.3 % B ; 0.5 分間かけて 13.3 ~ 95 % B ; 1.5 分間 95 % B に保持 ; 検出 : 260 nm) で精製して、それぞれ実施例 8 - 1、8 - 2 および 8 - 3 を得た。

【0325】

ジアステレオマー実施例 7 - 4 から製造した生成物を分取 HPLC クロマトグラフィー条件 (装置 : Waters Autopure ; カラム : Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5  $\mu$ m、19  $\times$  150 mm ; 流速 : 20.0 mL / 分 ; 移動相 : A : 100 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH 6.5) ; B : アセトニトリル (% A = 100 - % B) ; 10 分間かけて 10 ~ 15.5 % B ; 0.5 分間かけて 15.5 ~ 95 % B ; 1.5 分間 95 % B に保持 ; 検出 : 260 nm) で精製して、実施例 8 - 4 を得た。

【0326】

実施例 8 - 1 : 2.2 mg ;  $t_R$  : 6.33 分 ;  $M + 1$  obs = 674.2 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 2

実施例 8 - 2 : 4.3 mg ;  $t_R$  : 6.58 分 ;  $M + 1$  obs = 674.2 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 2

実施例 8 - 3 : 3.2 mg ;  $t_R$  : 6.65 分 ;  $M + 1$  obs = 674.2 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 2

実施例 8 - 4 : 6.7 mg ;  $t_R$  : 8.67 分 ;  $M + 1$  obs = 674.2 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 2

## 【 0 3 2 7 】

分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 2 :

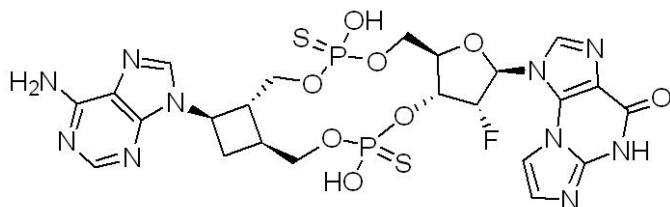
装置 : Agilent 1290(LVL-L4021 Lab) ; カラム : Xselect CSH C18カラム、3.5  $\mu$ m、3.0  $\times$  150 mm ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM NH<sub>4</sub>OA (pH 6.5) ; B : ACN (% A = 100 - % B) ; 勾配 : 20 分間かけて 5 ~ 30 % B ; 1 分間 95 % B。検出 : 260 nm。

## 【 0 3 2 8 】

実施例 9 - 1、9 - 2、9 - 3 および 9 - 4 :

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニリデン - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 17 - イル] - 1 H, 4 H, 5 H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 4 - オン

## 【 化 2 6 9 】



ジアステレオマー1 (9-1)

ジアステレオマー2 (9-2)

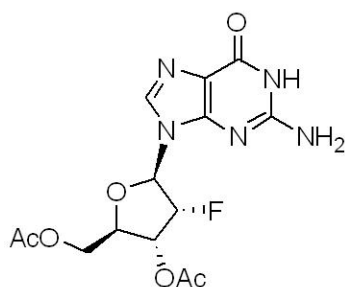
ジアステレオマー3 (9-3)

ジアステレオマー4 (9-4)

## 【 0 3 2 9 】

中間体 9 A の製造 :

## 【 化 2 7 0 】



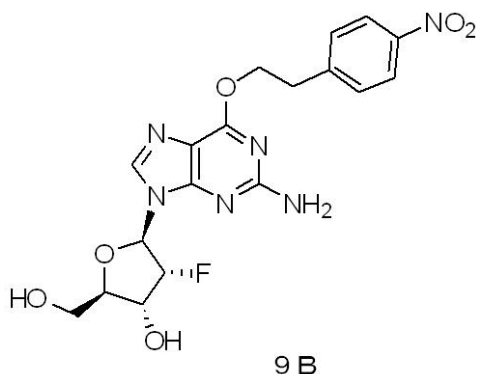
9 A

2 - アミノ - 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) - 1, 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン (Astatech、5 g、17.53 mmol) をピリジン (100 mL) に溶解し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。この手順を繰り返し、残留物をピリジン (125 mL) に再溶解し、次いで酢酸無水物 (4.96 mL、52.6 mmol) で滴下処理し、RT で一夜撹拌した。次いで反応混合物を MeOH (20 mL) で処理し、5 分間撹拌し、次いで濃縮乾固した。得られた残留物を水 (100 mL) に懸濁し、音波処理し、微細沈殿が形成されるまで撹拌した。固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで濯ぎ、乾燥させて、中間体 9 A (5 g、13.54 mmol) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.57 - 6.50 (bm, 2H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.83 - 5.64 (m, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 3H); LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 370

## 【 0 3 3 0 】

中間体 9 B の製造 :

## 【化 2 7 1】



10

中間体 9 A (5 g、13.54 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(3.39 g、20.3 mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.33 g、20.3 mmol)の1,4-ジオキサン(100 mL)溶液に、D I A D (3.95 mL、20.3 mmol)を滴下した。反応混合物を一夜攪拌し、次いで濃縮した。残留物を少量のD C Mに溶解し、120 g I S C Oシリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO系を使用し、20分間勾配で5 ~ 100 % D C M / E t O A c で溶出して精製して、生成物と残存トリフェニルホスフィンオキシドを得た。得られた物質をM e O H (10 mL)に溶解し、アンモニア(M e O H 中 7 N、0.293 mL、13.54 mmol)で処理し、8時間攪拌し、次いで約1 / 2体積に濃縮した。次いで混合物をジエチルエーテルで処理し、5時間、攪拌した。沈殿した生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、中間体 9 B (4 g、9.21 mmol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 435$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.22 - 8.17 (m, 2H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 6.60 - 6.52 (m, 2H), 6.14 - 6.05 (m, 1H), 5.69 - 5.64 (m, 1H), 5.40 - 5.21 (m, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H)

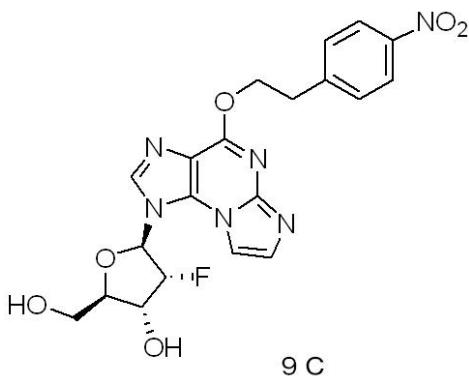
20

## 【0 3 3 1】

中間体 9 C の製造：

## 【化 2 7 2】

30



40

中間体 9 B (4 g、9.21 mmol)のE t O H (50 mL)および酢酸アンモニウム緩衝液(p H 4.5、50 mL、9.2 mmol)注の溶液を2-プロモアセトアルデヒド(約1.3 M、E t O H / 1 N H C l 1 : 1 中、29.5 mL、36.8 mmol)で処理した。反応混合物を35 で48時間攪拌した。反応物をR Tに冷却し、次いで約1 / 2体積に濃縮し、固形重炭酸アンモニウムでp H 約8とした。沈殿した生成物を濾過し、氷水およびジエチルエーテルで洗浄して、中間体 9 C (2 g、4.36 mmol)を得た。 $m/z$  (459,  $M+H$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.39 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 6.71 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 5.13 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.79 (t,  $J$

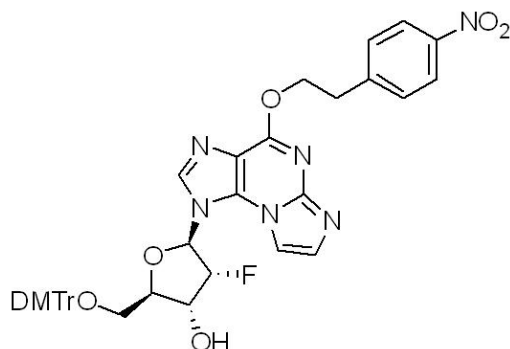
50

= 6.4 Hz, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.08 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 12.5, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 3.34 (br m, 2H)

【 0 3 3 2 】

中間体 9 D の製造 :

【 化 2 7 3 】



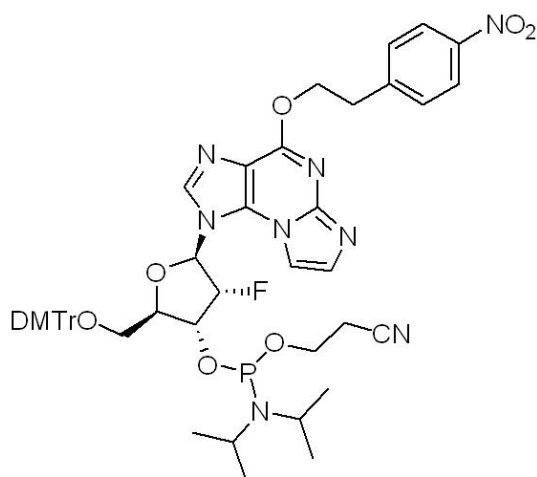
9 D

中間体 9 C (2 g、4.36 mmol) を無水ピリジン (25 mL) に溶解し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。手順を繰り返し、次いで残留物をピリジン (25 mL) に窒素下再溶解し、DMTr-Cl (1.478 g、4.36 mmol) を一度に加えた。反応混合物を 22 時間攪拌し、次いでメタノール (約 2 mL) で処理し、減圧下濃縮した。残留物を DCM (200 mL) に溶解し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量の DCM に溶解し、80 g ISCO シリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO 系を使用して、20 分間かけて、0 ~ 50 % 勾配 ; 溶媒 A : DCM と 0.25 % TEA ; 溶媒 B : EtOAc で溶出して、精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 9 D (2.2 g、2.89 mmol) を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 761$

【 0 3 3 3 】

中間体 9 E の製造 :

【 化 2 7 4 】



9 E

中間体 9 D (0.5 g、0.657 mmol) および 1 H - イミダゾール - 4,5 - ジカルボニリル (0.085 g、0.72 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、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 (0.43 mL、1.31 mmol) を加えた。反応混合物を一夜攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で反応停止させ、DCM (50 mL) で希釈した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量の DCM に溶解し、24 g ISCO シリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO

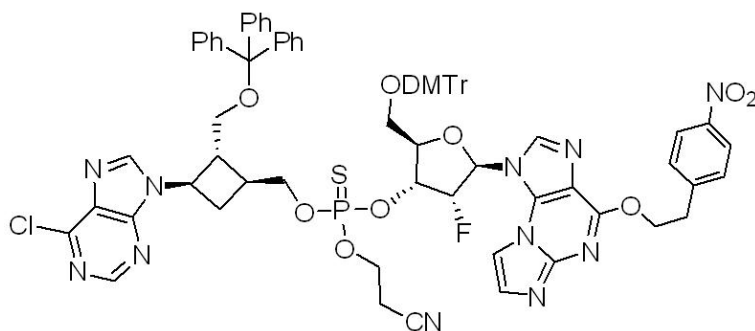


系を使用し、10分間かけて、0～50%勾配；溶媒A：DCMと0.25%TEA；溶媒B：EtOAcで溶出して精製して、中間体9D(625mg、0.65mmol)をジアステレオマー混合物として得た。

【0334】

中間体9Fの製造：

【化275】



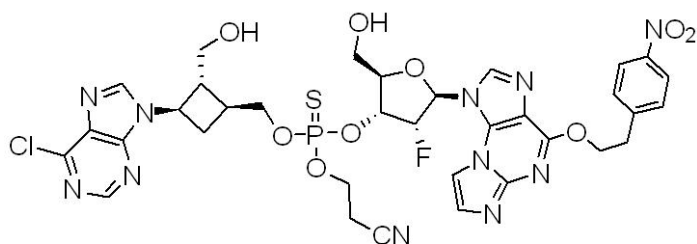
9F

中間体2F(0.26g、0.509mmol)および1H-テトラゾール(0.043g、0.611mmol)の無水アセトニトリル(5mL)溶液ロータリーエバポレーターで濃縮し、次いで残留物を無水アセトニトリル(2.5mL)に溶解した。中間体9E(0.54g、0.56mmol)の無水アセトニトリル(2.5mL)溶液を共沸させ、次いでアセトニトリル(1mL)に溶解し、上記の攪拌混合物に滴下した。反応混合物を窒素下、室温で16時間攪拌した。(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.125g、0.61mmol)を次いで加え、反応物を室温で2時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を12gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0～100%DCM/EtOAc)で精製して、中間体9F(0.3g、0.273mmol)を油状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1402/1403$

【0335】

中間体9Gの製造：

【化276】



9G

中間体9F(0.28g、0.20mmol)のDCM(2mL)溶液に、トリエチルシラン(0.32mL、1.99mmol)およびTFA(0.05mL、0.6mmol)を室温に加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで50%重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止させた。有機層を分離し、水層をTHF(2×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質をジエチルエーテル(3×10mL)で摩砕して沈殿を形成させ、これを濾過し、乾燥させて、中間体9G(0.250g、0.29mmol)を灰白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 858$

【0336】

中間体9Hの製造：

10

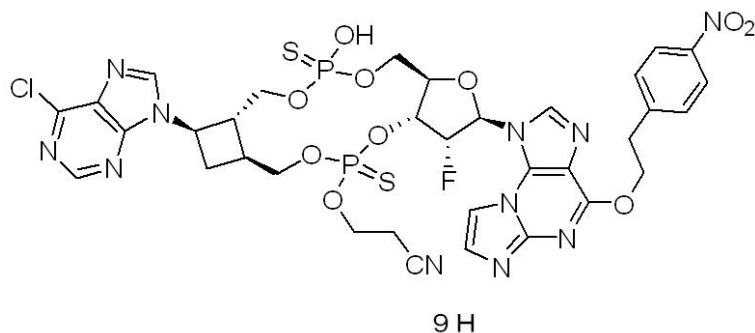
20

30

40

50

## 【化 2 7 7】



10

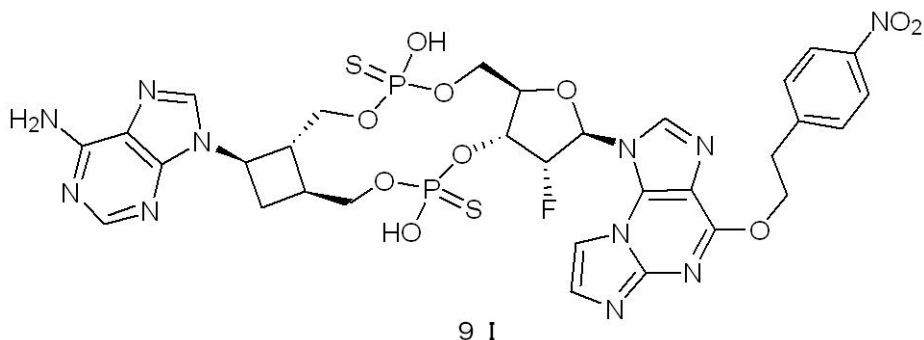
中間体 9 G (0.25 g、0.29 mmol) の乾燥ピリジン (47.7 mL) 溶液に、ジフェニルホスファイト (0.09 mL、0.47 mmol) のピリジン (5.3 mL) 溶液を 4 時間かけて滴下した。反応物を窒素下 16 時間攪拌し、次いで DDTT (0.120 g、0.583 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、粗製物質 50 g の C18 の逆相 ISCO で 15 分間勾配にわたり 0 ~ 100 %、移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウムで精製して、中間体 9 H のジアステレオマー混合物 (0.168 g、0.179 mmol) を、凍結乾燥後固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 936$

## 【 0 3 3 7】

20

中間体 9 I の製造 :

## 【化 2 7 8】



30

中間体 9 H (0.168 g、0.179 mmol) およびアンモニア (イソプロピルアルコール中 2 M、5 mL、10.00 mmol) の混合物を、50 °C で 8 時間攪拌した。次いで溶媒を穏やかな窒素流下で減らし、残留物を水酸化アンモニウム (2 mL、51.4 mmol) に溶解し、50 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を穏やかな窒素流下で減らし、一夜凍結乾燥させて、中間体 9 I のジアステレオマー混合物 (0.155 g、0.179 mmol) を固体として得た。

## 【 0 3 3 8】

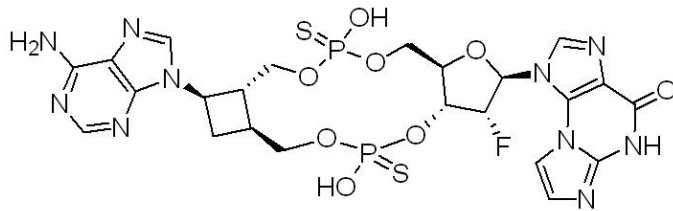
実施例 9 - 1、9 - 2、9 - 3 および 9 - 4 :

40

1 - [(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 3,12 - ジスルファニリデン - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3,12 - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 17 - イル] - 1H,4H,5H - イミダゾ[2,1-b]プリン - 4 - オン

50

## 【化 2 7 9】



ジアステレオマー1 (9-1)

ジアステレオマー2 (9-2)

ジアステレオマー3 (9-3)

ジアステレオマー4 (9-4)

10

中間体 9 I (0.155 g、0.179 mmol) および DBU (0.27 mL、1.795 mmol) のピリジン (1.8 mL) 中の混合物を RT で 1 時間攪拌した。酢酸アンモニウム / AcOH 緩衝液 (pH 4.5、2 mL) を加え、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を 50 g の C18 の逆相 ISCO で 15 分間勾配にわたり 0 ~ 100%、移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウムで精製して、ジアステレオマー混合物 (0.08 g、0.112 mmol) を凍結乾燥後に得た。ジアステレオマー分取 HPLC クロマトグラフィー条件 (装置 : Waters Autopure カラム : Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm ; 流速 : 20.0 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM TEAA (pH 6.5) ; B : 80 : 20 ACN : 20 mM TEAA (pH 6.5) ; 勾配 ; 14 分間かけて 7 ~ 14% B、0.5 分間かけて 14 ~ 95% B、0.5 分間かけて 95% B 保持および 0.5 分間かけて 95 ~ 5% B) で分離して、実施例 9 - 1、9 - 2、9 - 3 および 9 - 4 を凍結乾燥後に白色固体として得た。

20

## 【0339】

実施例 9 - 1 : 5.0 mg ;  $t_R$  : 0.36 分 ;  $M + 1$  obs = 714.9 ; 分析的 LCMS 方法 A

実施例 9 - 2 : 3.1 mg ;  $t_R$  : 0.39 分 ;  $M + 1$  obs = 715.0 ; 分析的 LCMS 方法 A

30

実施例 9 - 3 : 6.3 mg ;  $t_R$  : 0.41 分 ;  $M + 1$  obs = 715.4 ; 分析的 LCMS 方法 A

実施例 9 - 4 : 1.8 mg ;  $t_R$  : 0.46 分 ;  $M + 1$  obs = 715.1 ; 分析的 LCMS 方法 A

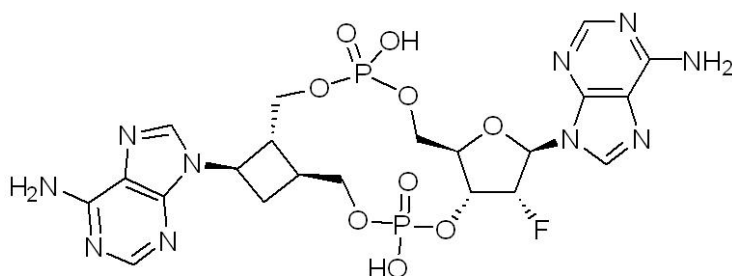
## 【0340】

実施例 10

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 8,17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジオン

40

## 【化 2 8 0】



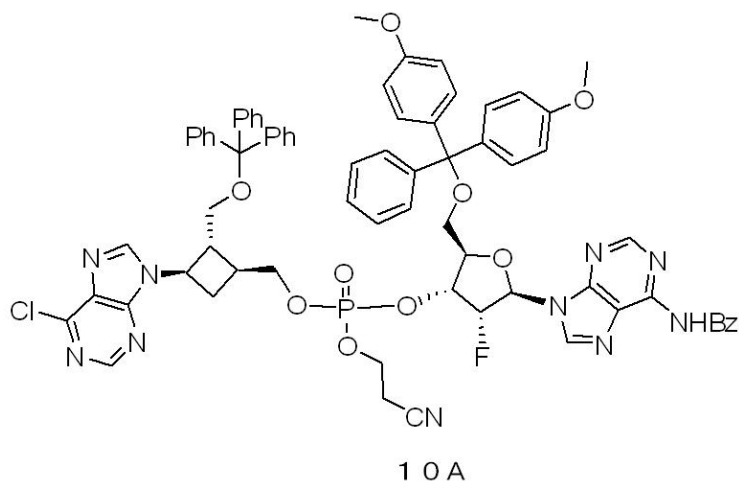
実施例10

50

【 0 3 4 1 】

中間体 1 0 A の製造 :

【 化 2 8 1 】

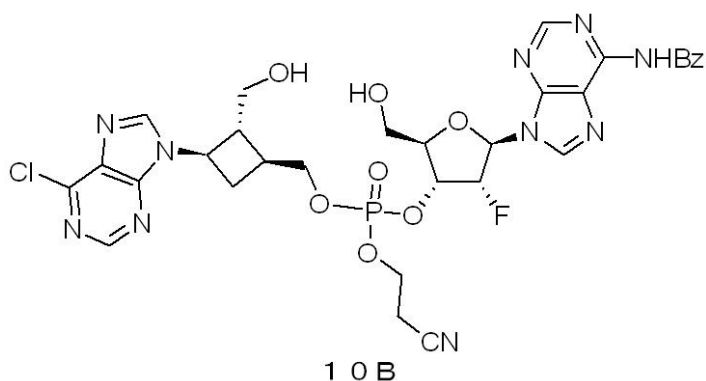


中間体 2 F (0.100 g、0.20 mmol) および 1 H - テトラゾール (0.016 g、0.24 mmol) の無水 MeCN (1 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた残留物を無水 MeCN (1 mL) に溶解した。(2R,3R,4R,5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル(2 - シアノエチル)ジイソプロピルホスホロアミダイト(Sigma-Aldrich、0.19 g、0.22 mmol)の無水 MeCN (2.5 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、MeCN (1 mL) に再溶解し、上記からの撹拌している混合物に RT で滴下した。反応混合物を窒素下、RT で 16 時間撹拌した。tert - ブチルヒドロペルオキシド(0.089 mL、0.49 mmol)を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで反応物を飽和チオ硫酸カリウム水溶液で反応停止させ、20 分間撹拌した。混合物を EtOAc で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質を 12 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15 分間勾配、0 ~ 100 % DCM / EtOAc で)で精製して、中間体 1 0 A (0.22 g、0.169 mmol)を白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1301$

【 0 3 4 2 】

中間体 1 0 B の製造 :

【 化 2 8 2 】



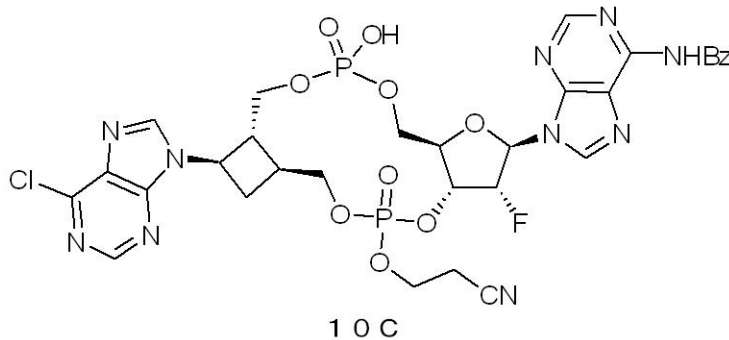
中間体 1 0 A (0.22 g、0.17 mmol) および トリエチルシラン (0.27 mL、1.69 mmol) の DCM (1.69 mL) 溶液に、TFA (0.04 mL、0.51 mmol) を室温に加えた。反応混合物を RT で 2 時間撹拌し、DCM (5 mL)、水 (5 mL) で希釈し、ガス発生がやむまで飽和重炭酸ナトリウムで処理した。混合物を 30 分間撹拌し、有機層を分離し、水層を DCM (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、

減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテル(3 × 10 mL)、次いでヘキサン(2 × 10 mL)で摩砕して、中間体10B(0.089 g、0.118 mmol)を白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 757.4$

【0343】

中間体10Cの製造：

【化283】



10

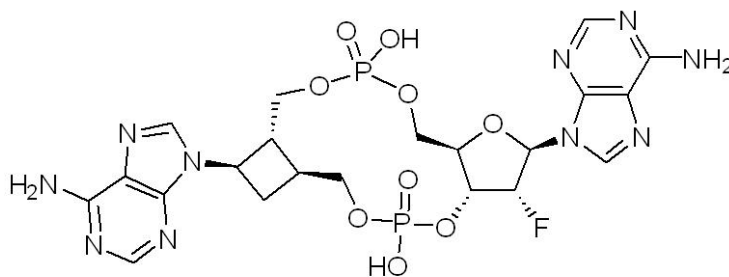
中間体10B(0.09 g、0.11 mmol)の乾燥ピリジン(20 mL)溶液に、ジフェニルホスファイト(0.04 mL、0.18 mmol)のピリジン(2.2 mL)溶液を4時間かけて滴下した。反応混合物を窒素下16時間撹拌し、次いで水(0.04 mL、2.25 mmol)を加え、続いてヨウ素(0.043 g、0.17 mmol)を加え、混合物をRTで15分間撹拌した。反応物を色が消えるまで飽和チオ硫酸ナトリウムで反応停止させ、次いで混合物を減圧下濃縮した。残留物を10 : 1 ジエチルエーテル : アセトニトリルで3回摩砕して、中間体10C(0.05 g、0.061 mmol)を黄色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 819$

【0344】

実施例10

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-3,12-ジオン

【化284】



実施例10

30

中間体10C(0.05 g、0.061 mmol)およびアンモニア(イソプロパノール中2 M、6.10 mL、12.21 mmol)の混合物を、50 °Cで8時間撹拌した。生成物を次の条件の分取LC/MSで単離した：カラム：Agilent Bonus RP 21.2 × 100 mm、5 μm 粒子；移動相A：水と20 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：アセトニトリル；勾配：0 % B 保持0 ~ 6分。16分間かけて0 % ~ 25 % B、次いで100 % Bに4分保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、実施例10(9.2 mg)を得た；実測質量：643.1；保持時間：2.14分。

分析的LCMS方法B。

【0345】

実施例11-1、11-2、11-3、11-4

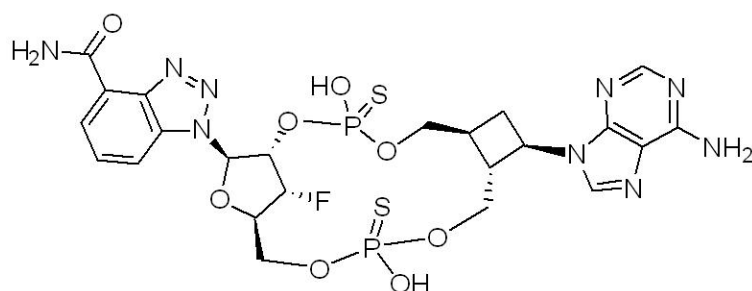
1-[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9

40

50

- イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6</sup>,<sup>9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 8 5】

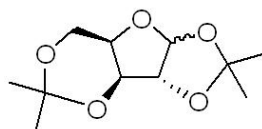


ジアステレオマ-1 (11-1)  
 ジアステレオマ-2 (11-2)  
 ジアステレオマ-3 (11-3)  
 ジアステレオマ-4 (11-4)

【 0 3 4 6 】

中間体 1 1 A の製造：

【化 2 8 6】



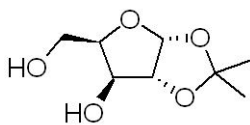
11A

ヨウ素(1.69 g、6.7 mmol)のアセトン(250 mL)中の暗褐色溶液に、D-(+)-キシロース(10.0 g、66.6 mmol)を固体として加えた。得られた不均質混合物を室温で撹拌した。2.5時間後、2回目のヨウ素(1.30 g、5.13 mmol)のアセトン(150 mL)溶液を反応混合物に加えた。4.5時間後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(200 mL)で反応停止させ、無色混合物を得て、これを減圧下濃縮した。次いで水相をDCM(4×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、中間体11A(13.03 g、56.6 mmol)を透明、無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) 6.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

【 0 3 4 7 】

中間体 1 1 B の製造：

【化 2 8 7】



1 1 B

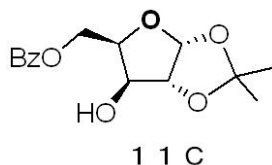
攪拌中の中間体 11 A (4.61 g、20.0 mmol) のアセトニトリル (17.4 mL) および水 (18.5 mL) 溶液に、CAN (0.33 g、0.60 mmol) を固体として加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。6 時間後、水酸化アンモニウム (1.4 mL、10.00 mmol) で反応停止させ、得られた懸濁液を Celigel のパッド (9 : 1 w / w セライト / シリカゲル) で濾過し、MeOH (3 × 10 mL) で濯いだ。濾液を減圧下濃縮し、残留物を MeOH と数回共蒸発させ、次いで一夜高減圧下で乾燥させて、中間体 11 B (3.83 g、20.14

mmol)を透明黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 5.99 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.51 (br s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

【0348】

中間体 11C の製造：

【化288】



10

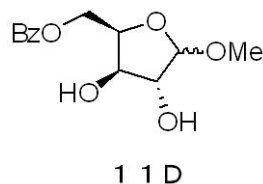
冷却した(0) 中間体 11B (3.80 g、20.0 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32 mL)およびピリジン (8 mL)中の懸濁液に、窒素雰囲気下、塩化ベンゾイル (2.3 mL、20.0 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)溶液を、2時間かけて添加漏斗から加えた。反応物を一夜室温で撹拌した。反応物を0 に再冷却し、さらに塩化ベンゾイル (0.46 mL、4.0 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.60 mL)溶液を40分間かけて添加漏斗から加えた。混合物を0 で他の時間撹拌し、次いで $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)で反応停止させ、減圧下濃縮した。残留物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)および水 (50 mL)に分配した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) および水 (3 × 50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残存ピリジンを数回トルエンと共に蒸発させて除去して、中間体 11C (5.46 g、18.5 mmol)を透明黄色油状物として得た。LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295$

20

【0349】

中間体 11D の製造：

【化289】



30

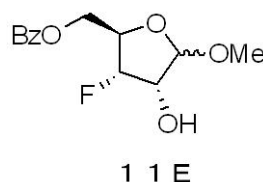
中間体 11C (10.6 g、35.8 mmol)の $\text{MeOH}$  (90 mL)溶液に、ヨウ素 (0.90 g、3.6 mmol)を固体として加えた。得られた混合物を2時間還流温度で撹拌し、次いで週末の間室温で撹拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL)で反応停止させ、無色混合物を得て、これを減圧下濃縮してメタノールを除去し、次いで $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 mL)で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物を少量の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、 $\text{SiO}_2$ のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 10%  $\text{MeOH}$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液、120 g カラム、27.1 分間勾配)で精製して、中間体 11D (7.64 g、28.5 mmol)を透明無色油状物として得た。

40

【0350】

中間体 11E の製造：

【化290】



50

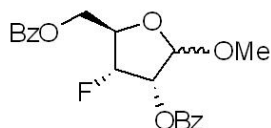
中間体 1 1 D (7.64 g、28.5 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (142 mL) 溶液を DAST (18.81 mL、142 mmol) でシリンジを経て処理した。得られた混合物を室温で窒素雰囲気下撹拌した。8 時間後、反応物を 0 に冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液および氷 (600 mL) の 2 : 1 混合物を含む大ビーカーに注意深く注加した。固形  $\text{NaHCO}_3$  を、pH が約 8 ~ 9 になるまで混合物に少量加えた。次いで層を分離し、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物を少量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、 $\text{SiO}_2$  のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 75 % EtOAc のヘキサン溶液、220 g カラム、26.7 分間勾配) で精製して、中間体 1 1 E (4.14 g、15.32 mmol) を透明無色油状物として得た。

10

【0351】

中間体 1 1 F の製造：

【化291】



1 1 F

中間体 1 1 E (4.14 g、15.32 mmol) のピリジン (30.6 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (2.67 mL、22.98 mmol) をシリンジから滴下した。反応物を室温で窒素雰囲気下撹拌した。16 時間後、反応物を 0 で飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) に注加し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 M  $\text{HCl}$  水溶液 (2 × 100 mL)、水 (100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をトルエンと 2 回共蒸発させ、高減圧下で乾燥させた。粗製生成物を少量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、 $\text{SiO}_2$  のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液、120 g カラム、27.1 分間勾配) で精製して、 $\alpha$ -アノマー ((3.34 g、8.92 mmol)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.12 - 8.07 (m, 4H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 4H), 5.45 (td,  $J$  = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 5.44 (dt,  $J$  = 53.1, 4.9 Hz, 1H), 5.14 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.49 (dd,  $J$  = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H)) を透明無色油状物としておよび  $\beta$ -アノマー ((1.66 g, 4.43 mmol)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.15 - 8.11 (m, 2H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 5.32 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 5.27 (ddd,  $J$  = 55.8, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (ddd,  $J$  = 22.6, 5.8, 4.6 Hz, 1H), 4.70 (dtd,  $J$  = 25.8, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J$  = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J$  = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H)) を透明無色油状物として得た。(組み合わせアノマー混合物、中間体 1 1 F)

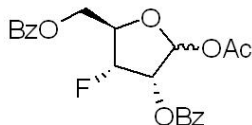
20

30

【0352】

中間体 1 1 G の製造：

【化292】



1 1 G

中間体 1 1 F のアノマー混合物 (5.00 g、13.36 mmol) の酢酸 (40.0 mL) 溶液に、酢酸無水物 (4.79 mL、50.8 mmol)、続いて硫酸 (2.78 mL、52.1 mmol) を加えた。得られた透明黄色溶液を室温で撹拌した。4.5 時間後、反応物を撹拌している 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液および氷 (600 mL) の 2 : 1 (v / v) 混合物を含む大ビーカーに注意

40

50

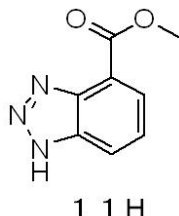


深く注加した固形  $\text{NaHCO}_3$  を pH が約 7 ~ 8 になるまで加え、得られた混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 200 mL) で 2 回抽出し、水 (300 mL)、塩水 (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物を少量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、 $\text{SiO}_2$  のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 50 %  $\text{EtOAc}$  のヘキサン溶液、120 g カラム、27.1 分間勾配) で精製して、中間体 11 G (4.43 g、11.01 mmol) を透明無色油状物として得た。

【0353】

中間体 11 H の製造：

【化293】



10

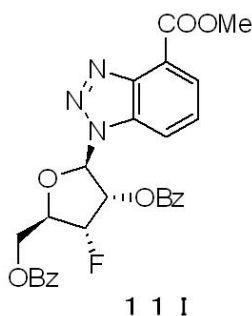
メチル 2,3 - ジアミノベンゾエート (Combi-block、10 g、60.2 mmol) の  $\text{AcOH}$  (250 mL) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (4.15 g、60.2 mmol) を 40 分間かけて少しずつ加え、反応物を一夜 RT で撹拌した。反応混合物に水 (200 mL) を加え、生成物は固体として沈殿した。固体を濾過し、水 (3 x 20 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、中間体 11 H (8.0 g) を得た。濾液をシリカ (10 g) と濃縮し、次いでシリカゲルカラム (0 ~ 100 %  $\text{MeOH}$  の  $\text{DCM}$ 、24 g カラム、18 分間勾配) で精製して、さらなる生成物を得た (1.96 g)；中間体 11 H の総回収量 (9.96 g、56.2 mmol)。 $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

20

【0354】

中間体 11 I の製造：

【化294】



30

中間体 11 H (2 g、11.29 mmol) および中間体 11 G (4.54 g、11.29 mmol) の無水  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) 懸濁液に、RT で塩化スズ(IV) (1.33 mL、11.29 mmol) を滴下した。反応混合物を 5 時間 RT で撹拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、 $\text{EtOAc}$  (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を  $\text{ISCO}$  カラム (80 g、0 ~ 60 %  $\text{EtOAc}$  のヘキサン溶液) で精製して、中間体 11 I (5.5 g、9.53 mmol) を得た。LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520$ .  $^1\text{H}$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.12 (dd,  $J$  = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J$  = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 6H), 6.75 (dd,  $J$  = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.54 - 6.38 (m, 1H), 6.01 - 5.76 (m, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

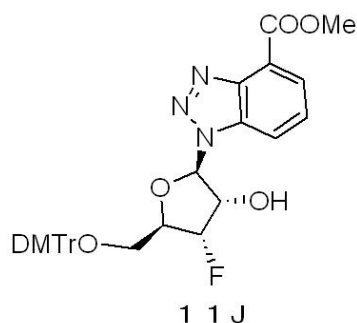
40

【0355】

50

中間体 1 1 J の製造 :

【化 2 9 5】



10

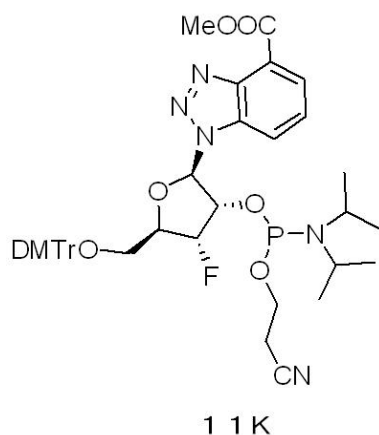
中間体 1 1 I (5.5 g、10.6 mmol)の無水MeOH(30 mL)溶液に、ナトリウムメタノレート(4.23 mL、2.117 mmol)を加え、反応混合物をRTで2時間撹拌した。反応物にDOEW 200 H+樹脂(2 g)を加えた。混合物を20分間撹拌し、濾過し、次いで濾液を濃縮乾固した。残留物をロータリーエバポレーターでピリジン(5 mL)と共蒸発させた。残留物をピリジン(20 mL)に溶解し、DMTr-Cl(3.95 g、11.65 mmol)を加えた。反応混合物をRTで5時間撹拌後、MeOH(5 mL)を加え、混合物をRTで10分間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(80 g)、33分間勾配0~60% EtOAcのHex溶液で精製して、中間体 1 1 J (4.7 g、7.66 mmol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 614$ .  $^1H$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d)  
8.12 (dd,  $J = 7.3, 0.9$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.737 - 7.30 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 5H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 6.38 (dd,  $J = 6.0, 0.8$  Hz, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.79 (d,  $J = 1.1$  Hz, 6H), 3.45 (dd,  $J = 10.7, 3.9$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 10.7, 4.1$  Hz, 1H), 2.96 (br d,  $J = 3.9$  Hz, 1H))

20

【0 3 5 6】

中間体 1 1 H の製造 :

【化 2 9 6】



30

中間体 1 1 J (3.2 g、5.21 mmol)の無水DCM(50 mL)溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(1.0 Mのアセトニトリル、3.65 mL、3.65 mmol)を加え、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)プロパニトリル(1.886 g、6.26 mmol)を滴下し、反応物をRTで16時間撹拌した。次いで反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、TEA(1 mL)を加えた。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(40 g カラム、21分間かけて、0.5% v/v トリエチルアミンを含むEtOAcのヘキサン溶液の0~60%勾配溶出)で精製して、中間体 1 1 K (3.98 g、4.89 mmol)を得た。

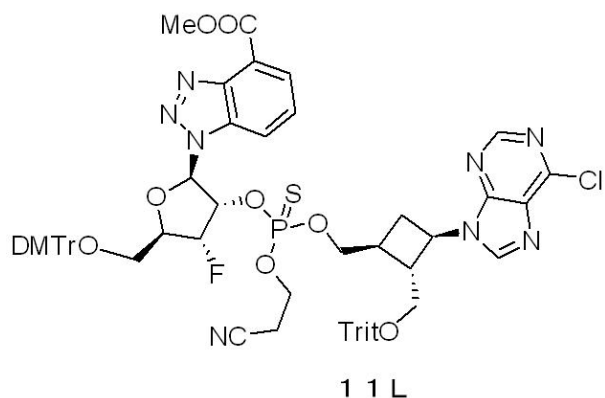
40

50

【 0 3 5 7 】

中間体 1 1 L の製造：

【 化 2 9 7 】



10

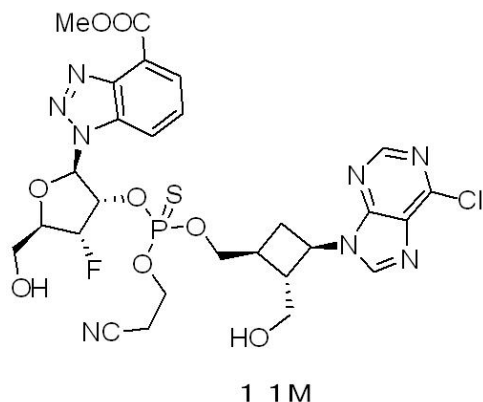
中間体 1 1 L を、中間体 7 F について記載した手順に従い、1 H - テトラゾール(5 4 . 8 mg、0 . 7 8 mmol)、中間体 2 F (2 0 0 mg、0 . 3 9 1 mmol)、中間体 1 1 K (3 5 0 mg、0 . 4 3 1 mmol)および D D T T (8 8 mg、0 . 4 3 1 mmol)から製造した。粗製生成物をシリカゲル(4 g カラム、1 5 分間かけて 0 ~ 5 0 % 勾配 E t O A c のヘキサン溶液で溶出)で精製して、中間体 1 1 L (3 5 0 mg、0 . 2 7 9 mmol)を得た。

【 0 3 5 8 】

20

中間体 1 1 M の製造：

【 化 2 9 8 】



30

中間体 1 1 L (3 5 0 mg、0 . 2 7 9 mmol)をジクロロメタン(1 0 mL)に溶解し、トリエチルシラン(4 4 5  $\mu$ l、2 . 7 9 mmol)および 2 , 2 - ジクロロ酢酸(2 3 0  $\mu$ l、2 . 7 9 mmol)を加えた。反応物を 3 時間 R T で攪拌した。次いで反応混合物を D C M (3 0 mL)で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(1 2 g、0 ~ 2 0 % M e O H の D C M 溶液で溶出)で精製して、中間体 1 1 M (1 5 3 mg、0 . 2 1 5 mmol)を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 711

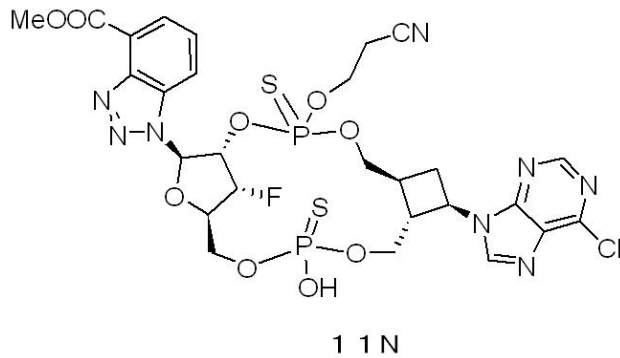
40

【 0 3 5 9 】

中間体 1 1 N の製造：

50

## 【化 2 9 9】



10

中間体 1 1 M (1 5 3 mg、0.2 1 5 mmol) をピリジン (2 mL) と共沸させ、残留物をピリジン (1 0 mL) に再溶解し、溶液にリン酸ジフェニル (8 3  $\mu$ L、0.4 3 mmol) を 2 0 分間かけて滴下した。(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3 H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド (1 3 3 mg、0.6 4 6 mmol) を次いで加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をメタノールに懸濁させて黄色沈殿を形成させ、これを濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物を D C M に溶解し、セライト (5 g) と共蒸発させ、カラムに載せ、逆相 I S C O G o l d 5 0 g C 1 8 カラム (移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 4 にわたり 0 ~ 5 0 % B、5 分間 5 0 % 勾配に保持) で精製して、中間体 1 1 N の 4 ジアステレオマーの混合物 (8 0 mg、0.1 0 1 mmol) を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 789$

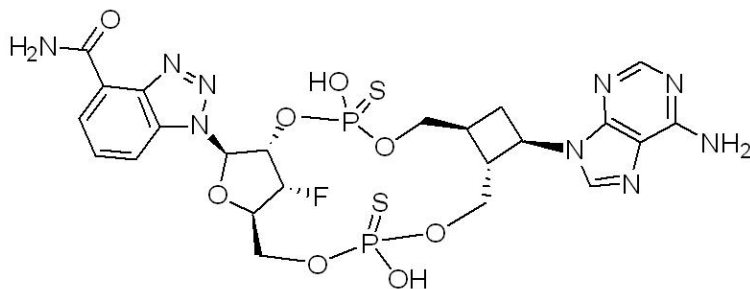
20

## 【 0 3 6 0】

## 実施例 1 1

1 - [(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

## 【化 3 0 0】



ジアステレオマー1 (11-1)

ジアステレオマー2 (11-2)

ジアステレオマー3 (11-3)

ジアステレオマー4 (11-4)

30

40

中間体 1 1 N (8 0 mg、0.1 0 1 mmol) の 2 7 % 水酸化アンモニウム (3 mL) 溶液を 5 0 $^{\circ}$  で 3 時間加熱し、次いで減圧下濃縮した。残留物を水 (2 mL) に溶解し、濾過し、分取 H P L C クロマトグラフィー条件 ; 装置 : Agilent 1260 Bionert Quat LC/FLD ; カラム : Luna Phenyl-Hex 5  $\mu$ m 4.6  $\times$  2 5 0 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 移動相 : A : 1 0 0 mM N H<sub>4</sub> O A c (p H 6.5) ; B : メタノール (% A = 1 0 0 - % B) ; 勾配 : 1 0 分間かけて 2 0 % 保持、1 分間かけて 2 0 ~ 9 5 %、2 分間かけて 9 5 ~ 2 0 % および 3 分間かけて 2 0 % 保持) で精製して、実施例 1 1 - 1、1 1 - 2、1 1 - 3 および 1 1 - 4 を得た。

50

## 【 0 3 6 1 】

実施例 1 1 - 1 : 4.7 mg ;  $t_R$  : 8.7 3 分 ;  $M + 1 \text{ obs} = 701.9$  ; 分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 3 :  $^1\text{H NMR}$  (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.60 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.99 - 5.67 (m, 2H), 4.82 - 4.62 (m, 2H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 4.04 (br d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H)

## 【 0 3 6 2 】

実施例 1 1 - 2 : 3.2 mg ;  $t_R$  : 10.1 3 分 ;  $M + 1 \text{ obs} = 702.0$  ; 分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 3 ;  $^1\text{H NMR}$  (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.43 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 7.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.3, 7.3$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.96 - 5.71 (m, 2H), 4.85 - 4.66 (m, 3H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.69 - 2.47 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H)

10

## 【 0 3 6 3 】

実施例 1 1 - 3 : 3.7 mg ;  $t_R$  : 11.1 0 分 ;  $M + 1 \text{ obs} = 702.0$  ; 分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 3 ;  $^1\text{H NMR}$  (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.55 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 5.65 - 5.43 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H)

20

## 【 0 3 6 4 】

実施例 1 1 - 4 : 4.2 mg ;  $t_R$  : 11.7 2 分 ;  $M + 1 \text{ obs} = 701.9$  ; 分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 3 ;  $^1\text{H NMR}$  (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.3, 7.4$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.74 - 5.39 (m, 2H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 1H)

30

## 【 0 3 6 5 】

分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 3 :

装置 : Agilent 1200 HPLC/MS ; カラム : Luna Phenyl-Hex 3  $\mu\text{m}$  3  $\times$  150 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH 6.5) ; B : メタノール (% A = 100 - % B) ; 勾配 : 20 分間かけて 0 ~ 15 %、1 分間かけて 15 ~ 95 %。260 nm で検出。

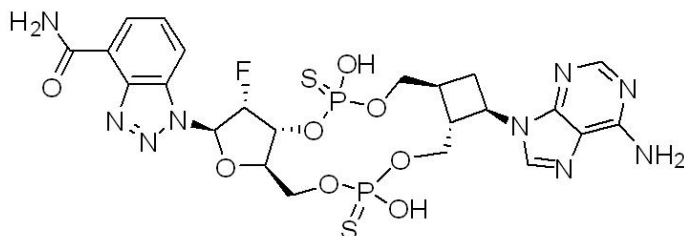
## 【 0 3 6 6 】

実施例 1 2

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニリデン - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 17 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

40

## 【化 3 0 1】



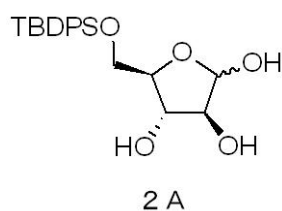
ジアステレオマー1 (12-1)  
 ジアステレオマー2 (12-2)  
 ジアステレオマー3 (12-3)  
 ジアステレオマー4 (12-4)

10

## 【 0 3 6 7】

中間体 1 2 A の製造：

## 【化 3 0 2】



20

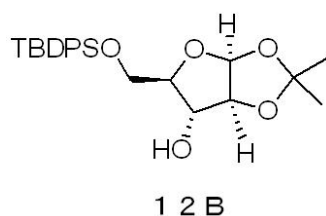
D - ( - )アラビノース(10 g、66.6 mmol)のDMF(150 mL)懸濁液を、95 で窒素雰囲気下、均質となるまで加熱し、次いで55 に冷却した。4 H - イミダゾール(9.07 g、133 mmol)を加え、続いてtert - ブチルククロジフェニルシラン(17.11 mL、66.6 mmol)を10分間かけて滴下した。次いで反応混合物を55 で3時間攪拌し、次いでRTに冷却した。次いで混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)で希釈し、HCl水溶液(0.2 M、100 mL)、続いてNaHCO<sub>3</sub>(150 mL)で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をロータリーエバポレーターでトルエン(3 × 100 mL)と共蒸発させ、得られた黄色油状物を15分間高減圧下乾燥させた。粗製物質を750 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(13分にわたる0 ~ 15 %勾配で溶出、5分間10 % B保持；溶媒A：DCM、溶媒B：20 % MeOHのDCM)で精製して、中間体 1 2 A(14.8 g、57.2 %)を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 389

30

## 【 0 3 6 8】

中間体 1 2 B の製造：

## 【化 3 0 3】



40

中間体 1 2 A(14.8 g、38.1 mmol)の乾燥アセトン<sup>1</sup>(190 mL)溶液に、RTで、濃硫酸(0.77 mL、13.71 mmol)および無水硫酸銅(II)<sup>2</sup>(14.6 g、91 mmol)を加えた。得られた懸濁液をRTでアルゴン雰囲気下、8時間攪拌した。反応混合物をメディウム・フリット漏斗で濾過し、漏斗中の固体をアセトンで濯いだ。NH<sub>4</sub>OH(27 %、3.0 mL)を濾液に加え、沈殿(硫酸アンモニウム)をメディウム・フリット漏斗での濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮し、残留物を高減圧下乾燥させて、粗製生成物を得て、これを220 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(35 ~ 65 % EtOAc / へ

50

キサン)で精製して、中間体 1 2 B (1 3.8 g、3 2.2 mmol)を無色油状物として得た。

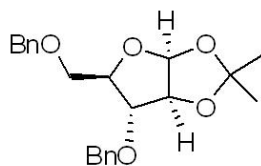
<sup>1</sup> アセトン、これを M g S O<sub>4</sub> と 1 5.5 時間攪拌し、次いでメディウム・フリット漏斗で濾過することにより乾燥させた。

<sup>2</sup> 無水 C u S O<sub>4</sub> を、真空オーブン中 1 2 0 °C で 1 4.0 時間加熱することにより、さらに乾燥させた。

【 0 3 6 9 】

中間体 1 2 C

【 化 3 0 4 】



1 2 C

10

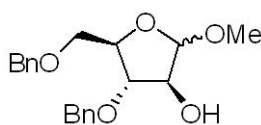
中間体 1 2 B (1 3.2 g、3 0.8 mmol)の T H F (1 3 0 mL)溶液に、R T で、ベンジルクロライド (2 0.0 mL、1 7 0 mmol)および水酸化カリウム末 (1 8.0 g、2 7 3 mmol、乳鉢と乳棒で新たに粉碎)を加えた。混合物を 6 2 °C で 1 9 時間攪拌し、次いで R T に冷却し、セライトで濾過した。フィルターケーキを T H F で濯ぎ、濾液を減圧下濃縮した。残留物を一夜減圧下で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (I S C O 3 3 0 g S i O<sub>2</sub>、0 ~ 1 0 % E t O A c / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で溶出)で精製して、中間体 1 2 C (5.4 4 g、1 4.6 9 mmol)を無色油状物として得た。さらなる不純フラクションをさらにクロマトグラフィー (I S C O 1 2 0 g S i O<sub>2</sub>、0 ~ 3 0 % E t O A c / ヘキサン)で精製して、さらに中間体 1 2 C (4.4 1 g、1 1.9 0 mmol)を無色油状物として得た。<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.34 (m, 10H), 5.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 393

20

【 0 3 7 0 】

中間体 1 2 D の製造 :

【 化 3 0 5 】



1 2 D

30

アセチルクロライド (3 4 mL)を M e O H (1 3 1 mL)に 0 °C で加え、R T で 3 0 分間攪拌した。中間体 1 2 C (9.8 5 g、2 6.6 mmol)を次いで加えた。得られた溶液を R T で 3.1 時間攪拌し、0 °C に冷却し、少しずつ N a H C O<sub>3</sub> (1 6.7 g)を加えて反応停止させた。得られた懸濁液をメディウム・フリット漏斗で濾過し、固体を M e C N で濯いだ。濾液をほとんど乾固するまで濃縮し、E t O A c (1 7 0 mL)に溶解し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> で 2 回洗浄し (1 × 1 5 0 mL および 1 × 7 5 mL)、次いで飽和 N a C l (1 0 0 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して粗製生成物を得て、これをクロマトグラフィーに付して (I S C O 1 2 0 g、S i O<sub>2</sub>、フラッシュカラム、0 ~ 4 0 % E t O A c / ヘキサン)、中間体 1 2 D (8.9 3 g、2 5.7 mmol)を無色油状物として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 367

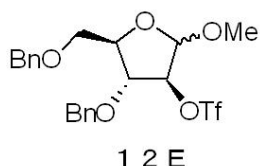
40

【 0 3 7 1 】

中間体 1 2 E

50

## 【化 3 0 6】



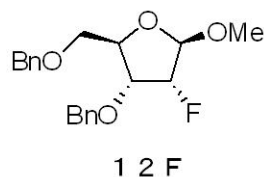
撹拌中の中間体 1 2 D (8.26 g、23.74 mmol) 溶液に、ピリジン (15.5 ml、191 mmol) のジクロロメタン (250 ml) を 0 でアルゴン雰囲気下加えた。トリフルオロメタンスルホン無水物 (4.9 ml、28.8 mmol) を次いで滴下した。0 で30分間撹拌後、反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (3 × 200 mL) および飽和 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) で先祖油した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を1時間減圧下で乾燥させて、粗製中間体 1 2 E (11.15 g、23.40 mmol) を淡黄色油状物として得て、これをそのまま次工程で使用した。LCMS, [M+Na]<sup>+</sup> = 499

10

## 【 0 3 7 2】

中間体 1 2 F の製造：

## 【化 3 0 7】



20

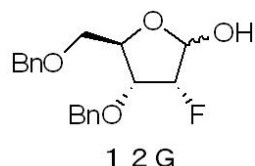
新たに製造した中間体 1 2 E (11.15 g、23.40 mmol) の THF (150 mL) 溶液に、0 でアルゴン雰囲気下に、テトラブチルアンモニウムフルオライド (THF 中 1 M、117 mL、117 mmol) を加えた。反応混合物を RT で66時間撹拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテル/ジクロロメタン (6 : 1、50 mL) に溶解し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (3 × 200 mL)、5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) および水/飽和 NaCl 水溶液 (1 : 1、150 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残留物を0 ~ 50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出する 120 g のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体 1 2 F (2.1 g、6.06 mmol) を無色油状物として得た。LCMS, [M+Na]<sup>+</sup> = 369

30

## 【 0 3 7 3】

中間体 1 2 G の製造：

## 【化 3 0 8】



40

撹拌している中間体 1 2 F (2.1 g、6.06 mmol) の AcOH (61.0 mL) 溶液に、HCl 水溶液 (1 M、12.5 mL、12.50 mmol) を RT で加えた。反応混合物を 65 で3時間撹拌し、RT に冷却し、次いで減圧下濃縮して、大部分の AcOH を除去した。残存水性混合物を 0 に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) を加えて、塩基性とした。混合物を EtOAc (100 mL) および水 (25 mL) に分配し、水層を EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (40 mL) および飽和 NaCl (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を減圧下乾燥させて、中間体 1 2 G (2.0 g、6.02 mmol) を帯黄色油状物として得た。LCMS, [M+Na]<sup>+</sup> = 355

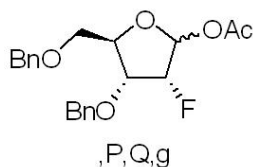
50



## 【 0 3 7 4 】

中間体 1 2 H の製造：

## 【 化 3 0 9 】



撈拌中の中間体 1 2 G (2.0 g、6.02 mmol) のジクロロメタン (16.0 mL) 溶液に、  
0 でアルゴン雰囲気下に、トリエチルアミン (2.6 mL、18.56 mmol) を加えた。5 分  
間、0 で撈拌後、酢酸無水物 (0.70 mL、7.26 mmol)、続いて 4 - ジメチルアミノピ  
リジン (0.074 g、0.602 mmol) を加えた。反応混合物を RT で 15 分間撈拌し、0  
に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (4.0 mL) をゆっくり加えて、反応停止させた。混合物  
を水 (20 mL) および EtOAc (100 mL) に分配し、水層を EtOAc (2 × 30 mL) で  
抽出した。有機層を合わせ、水 (40 mL) および飽和 NaCl (40 mL) で洗浄し、乾燥さ  
せ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を 0 ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサンで  
溶出する 80 g のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、中間体 1 2 H (  
1.9 g、5.07 mmol) を無色油状物として得た。LCMS, アノマー混合物として [M+Na]<sup>+</sup>  
= 397

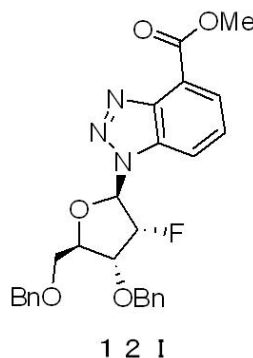
10

20

## 【 0 3 7 5 】

中間体 1 2 I の製造：

## 【 化 3 1 0 】



30

中間体 1 2 H (2 g、5.34 mmol) および中間体 1 1 H (0.946 g、5.34 mmol) の  
アセトニトリル (30 mL) 懸濁液に、窒素雰囲気下、RT で、ペルクロロスタンナン (0.6  
25 mL、5.34 mmol) を滴下した。反応混合物を 5 時間撈拌し、次いで飽和 NaHCO<sub>3</sub>  
で反応停止させた水溶液および EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を  
硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を ISCO カラム (40 g、  
0 ~ 60 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、中間体 1 2 I (1.6 g、3.26 mmol) を  
得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 492

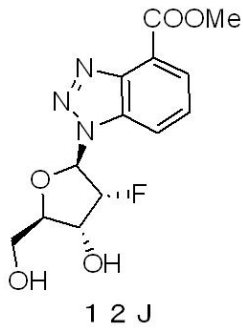
40

## 【 0 3 7 6 】

中間体 1 2 J の製造：

50

## 【化 3 1 1】



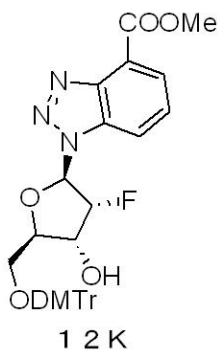
10

中間体 12 I (1.2 g、2.441 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を -78 に冷却した。トリクロロボラン (19.53 mL、19.53 mmol) を滴下し、反応混合物を -78 で 4 時間撹拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で注意深く反応停止させて沈殿を形成させ、これを集め、DCM (5 × 1 mL) で洗浄し、乾燥させて、中間体 12 J (522 mg) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 312

## 【 0 3 7 7】

中間体 12 K の製造：

## 【化 3 1 2】



20

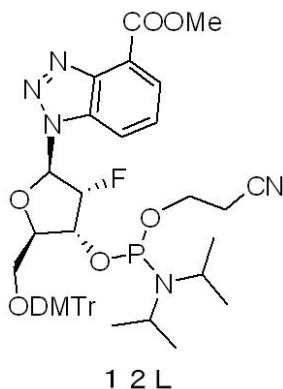
中間体 12 J (522 mg、1.677 mmol) の 5 mL のピリジン溶液に DMT r - C l (682 mg、2.012 mmol) を加えた。反応混合物を RT で一夜撹拌し、次いで MeOH (1 mL) で反応停止させ、10 分間撹拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を ISCO カラム (40 g、27 分間かけて 0 ~ 60 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、中間体 12 K (500 mg、0.815 mmol) を得た。LCMS, [M+Na]<sup>+</sup> = 636

30

## 【 0 3 7 8】

中間体 12 L の製造：

## 【化 3 1 3】



40

中間体 12 K (500 mg、0.815 mmol) の無水 DCM (10 mL) 溶液に、0 で 1 H - イミダゾール - 4,5 - ジカルボニトリル (0.815 mL、0.815 mmol)、続いて 3 - (

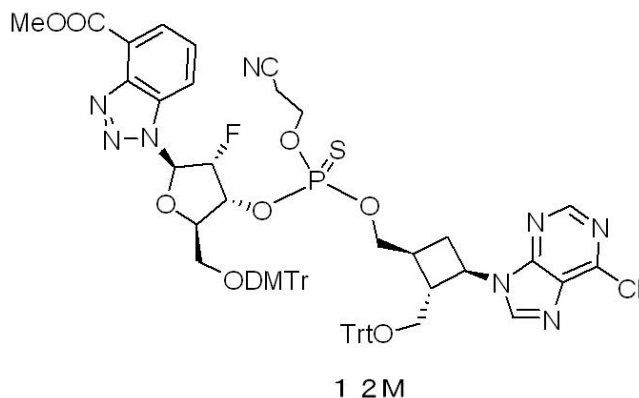
50

(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(295 mg、0.978 mmol)を加えた。反応物をRTで4時間攪拌し、次いでDCM(20 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をISCOカラム(24 g、24分間勾配：0～100% EtOAc/Hexと0.5% NEt<sub>3</sub>)で精製して、中間体12L(570 mg、0.700 mmol)を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 814

【0379】

中間体12Mの製造：

【化314】



10

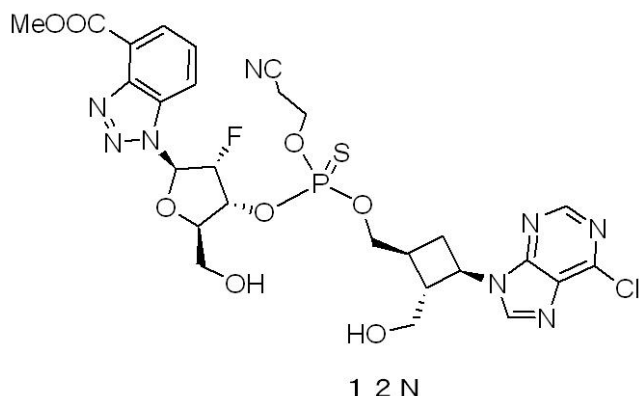
中間体12Mを、中間体7Fについて記載した手順に従い、1H-テトラゾール(68.5 mg、0.978 mmol)、中間体2F(250 mg、0.489 mmol)、中間体12L(397 mg、0.489 mmol)およびDDTT(110 mg、0.538 mmol)から製造した。粗製生成物をISCOカラム(24 g、18分間かけて0～100% EtOAc/ヘキサンで溶出)で精製して、中間体12M(617 mg、0.491 mmol)を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 1255

20

【0380】

中間体12Nの製造：

【化315】



30

中間体12Nを、中間体11Nについて記載した手順に従い、中間体12M(617 mg、0.491 mmol)、トリエチルシラン(785 μl、4.91 mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(405 μl、4.91 mmol)から製造した。粗製物質をISCOカラム(24 g、18分間かけて0～10% MeOH/DCM)で精製して、中間体12N(211 mg、0.297 mmol)を得た。

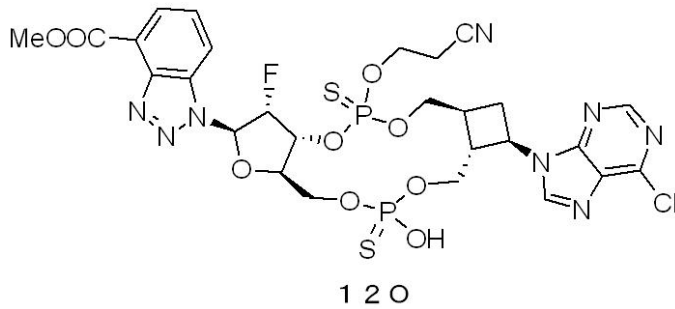
40

【0381】

中間体12Oの製造：

50

## 【化 3 1 6】



10

中間体 1 2 N (2 1 1 mg、0.2 9 7 mmol) のピリジン (1 5 mL) 溶液に、リン酸ジフェニル (0.1 1 5 mL、0.5 9 3 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液を 4 0 分間かけて滴下した。(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (1 8 3 mg、0.8 9 0 mmol) を加え、反応物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、濾過し、濾液を濃縮して残留物を得て、これを逆相 I S C O G o l d 5 0 g C 1 8 カラム (移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 1 3 分間かけて 0 ~ 5 0 % B ; 3 分間 5 0 % 維持) で精製して、中間体 1 2 O (7 4 mg、0.0 9 4 mmol) をジアステレオマー混合物として得た。

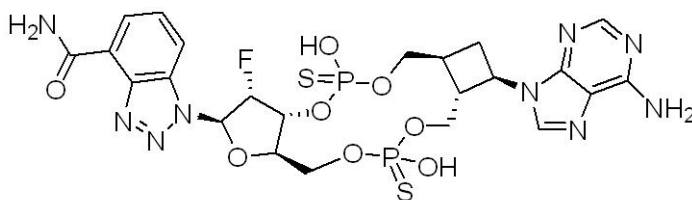
20

## 【 0 3 8 2】

## 実施例 1 2

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3, 1 2 - ジヒドロキシ - 3, 1 2 - ジスルファニリデン - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6</sup>, 9]オクタデカン - 1 7 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

## 【化 3 1 7】



30

ジアステレオマー1 (12-1)

ジアステレオマー2 (12-2)

ジアステレオマー3 (12-3)

ジアステレオマー4 (12-4)

中間体 1 2 O (7 4 mg、0.0 9 4 mmol) の 2 7 % 水酸化アンモニウム (2 mL) 溶液を 5 0 ° で 3 時間加熱し、次いで減圧下濃縮した。残留物を水 (2 mL) に溶解し、濾過し、分取 H P L C クロマトグラフィー条件 (装置 : Waters Autopure ; カラム : Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 Prep カラム、5 μm、2 1.2 x 2 5 0 mm ; 流速 : 2 0.0 mL / 分 ; 移動相 : A : 1 0 0 mM N H<sub>4</sub> O A c (p H 4.7) ; B : A C N (% A = 1 0 0 - % B) ; 勾配 ; 2 0 分間かけて 5 ~ 2 1 % B ; 1 分間かけて 2 1 ~ 9 5 % B ; 1 分間かけて 9 5 ~ 5 % B ; 2 6 0 nm で検出) で精製して、実施例 1 2 - 1、1 2 - 2、1 2 - 3 および 1 2 - 4 を得た。

40

## 【 0 3 8 3】

実施例 1 2 - 1 : 4.2 mg ; t<sub>R</sub> : 1 1.9 5 分 ; M + 1 o b s = 7 0 2.3 ; 分析的 H P L C クロマトグラフィー条件 4 : <sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m,

50

1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.15 - 5.82 (m, 1H), 5.54 - 5.36 (m, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.73 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 1H)

【0384】

実施例12-2: 2.6 mg;  $t_R$ : 13.62分;  $M+1$  obs = 702.2; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件4:  $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 16.1, 1.7 Hz, 1H), 6.15 - 5.91 (m, 1H), 5.70 - 5.55 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H)

10

【0385】

実施例12-3: 5.3 mg;  $t_R$ : 14.58分;  $M+1$  obs = 702.1; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件4:  $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.47 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.54 (m, 1H), 6.81 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.20 - 5.95 (m, 1H), 5.71 - 5.52 (m, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.53 (br d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 3H), 4.14 (br d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H)

20

【0386】

実施例12-4: 5.7 mg;  $t_R$ : 17.49分;  $M+1$  obs = 702.1; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件4:  $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.52 (s, 1H), 8.32 - 8.17 (m, 2H), 8.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 16.3, 1.9 Hz, 1H), 6.10 - 5.86 (m, 1H), 5.64 - 5.40 (m, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.58 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.01 (m, 7H), 2.64 - 2.45 (m, 3H)

【0387】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件4:

装置: Agilent 1200 HPLC/MS; カラム: Agilent Eclipse Plus C18カラム 3.5  $\mu$ m、4.6  $\times$  100 mm; 流速: 1 mL/分; 移動相: A: 100 mM  $NH_4OAc$  (pH 4.7); B: ACN (% A = 100 - % B); 勾配; 15分間かけて10 ~ 50% B; 1分間かけて50 ~ 95% B。

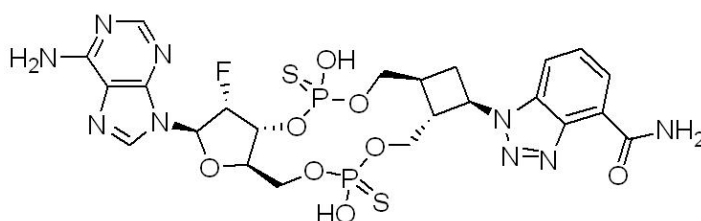
30

【0388】

実施例13

1 - [(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニリデン - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【化318】



40

ジアステレオマー1 (13-1)

ジアステレオマー2 (13-2)

ジアステレオマー3 (13-3)

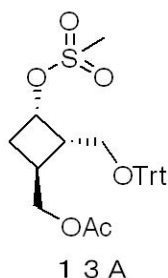
ジアステレオマー3 (13-4)

【0389】

50

中間体 1 3 A の製造 :

【化 3 1 9】



10

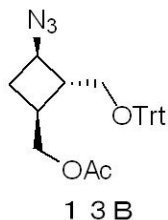
中間体 2 D (500 mg、1.2 mmol) および トリエチルアミン (491  $\mu$ l、3.60 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を 0 $^{\circ}$  に冷却し、メタンスルホニルクロライド (189  $\mu$ l、2.4 mmol) を滴下した。反応混合物を RT にゆっくり温め、1 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製中間体 1 3 A を得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 7.54 - 7.29 (m, 9H), 7.28 - 7.16 (m, 6H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (s, 3H)

【0 3 9 0】

20

中間体 1 3 B の製造 :

【化 3 2 0】



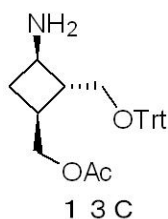
粗製中間体 1 3 A を DMF (5 mL) に溶解し、ナトリウムアジド (234 mg、3.60 mmol) を加え、反応物を 60 $^{\circ}$  で 2 日間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3  $\times$  15 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、中間体 1 3 B を得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 7.50 - 7.39 (m, 9H), 7.38 - 7.31 (m, 6H), 4.07 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H)

【0 3 9 1】

30

中間体 1 3 C の製造 :

【化 3 2 1】



40

中間体 1 3 B を MeOH (30 mL) に溶解し、10% Pd / 炭素 (0.4 当量) を 25 psi H<sub>2</sub> (g) 下加えた。反応混合物を RT で 3 時間攪拌し、次いでセライトで濾過し、フィルターケーキを MeOH (3  $\times$  5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、中間体 1 3 C を得た。

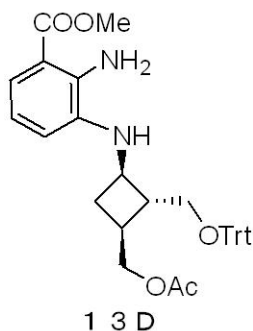
。

50

## 【 0 3 9 2 】

中間体 1 3 D の製造：

## 【 化 3 2 2 】



10

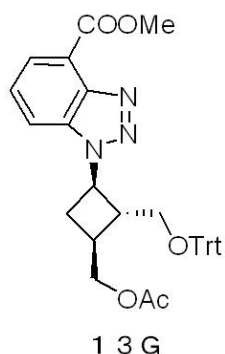
中間体 1 3 C の D M F ( 5 m L ) 溶液に、メチル 3 - フルオロ - 2 - ニトロベンゾエート ( 2 3 9 m g 、 1 . 2 m m o l ) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 4 1 8  $\mu$  l 、 2 . 4 m m o l ) を加えた。反応物を 5 0  $^{\circ}$  C で 1 6 時間攪拌し、水 ( 1 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 2  $\times$  1 5 m L ) で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を M e O H ( 3 0 m L ) に溶解し、1 0 % P d / 炭素 ( 0 . 4 当量 ) で処理し、2 5 p s i H <sub>2</sub> ( g ) 下、4 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキを M e O H ( 3  $\times$  5 m L ) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、中間体 1 3 D を得た。

20

## 【 0 3 9 3 】

中間体 1 3 G の製造：

## 【 化 3 2 3 】



30

粗製中間体 1 3 D を A c O H ( 1 0 m L ) に溶解し、亜硝酸ナトリウム ( 8 3 m g 、 1 . 2 0 m m o l ) を加え、反応物を R T で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を E t O A c ( 2 0 m L ) に溶解し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液、塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮乾固した。この混合物をピリジン ( 2 m L ) と共沸させ、次いでピリジン ( 5 m L ) に溶解し、トリチルクロライド ( 5 0 2 m g 、 1 . 8 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を R T で一夜攪拌した。M e O H ( 1 m L ) を加え、混合物を 1 0 分間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカ 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / h e x で精製して、中間体 1 3 G ( 2 3 0 m g ) を得た。LCMS, [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 7 6

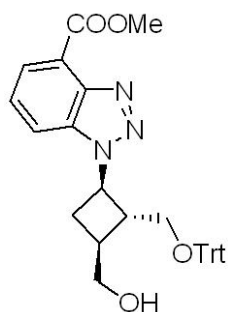
40

## 【 0 3 9 4 】

中間体 1 3 H の製造：

50

## 【化 3 2 4】



13H

10

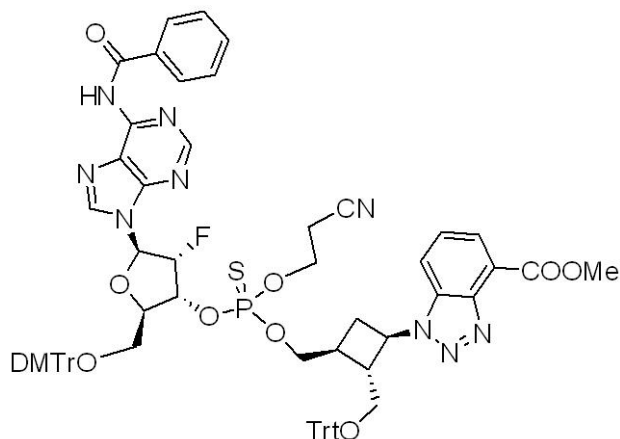
中間体 13G (230 mg、0.400 mmol) の乾燥 MeOH (5 mL) 溶液に、ナトリウムメタノレート (160  $\mu$ l、0.080 mmol) を加えた。反応物を RT で 4 時間攪拌し、AcOH (0.1 mL) で反応停止させ、次いで減圧下濃縮した。得られた残留物を EtOAc (20 mL) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカ (ISCO 12 g、18 分間かけて 0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、中間体 13H を得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (br d, J = 8.0 Hz, 6H), 7.28 (s, 9H), 5.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (s, 3H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.48 (br d, J = 4.4 Hz, 1H). LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 534

20

## 【0395】

中間体 13I の製造：

## 【化 3 2 5】



13I

30

中間体 13I を、中間体 7F について記載した手順に従い、1H - テトラゾール (55.9 mg、0.798 mmol)、中間体 13H (213 mg、0.399 mmol)、(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ロアミダイト (Sigma-Aldrich、524 mg、0.599 mmol) および DDTT (90 mg、0.439 mmol) から製造した。粗製生成物をシリカ (ISCO 24 g ; 勾配：27 分間かけて 0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) で精製して、中間体 13I (490 mg、0.366 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 1340

40

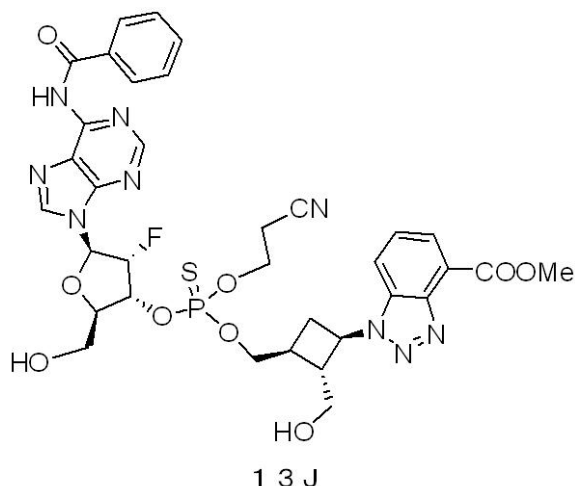
## 【0396】

中間体 13J の製造：

50



## 【化 3 2 6】



10

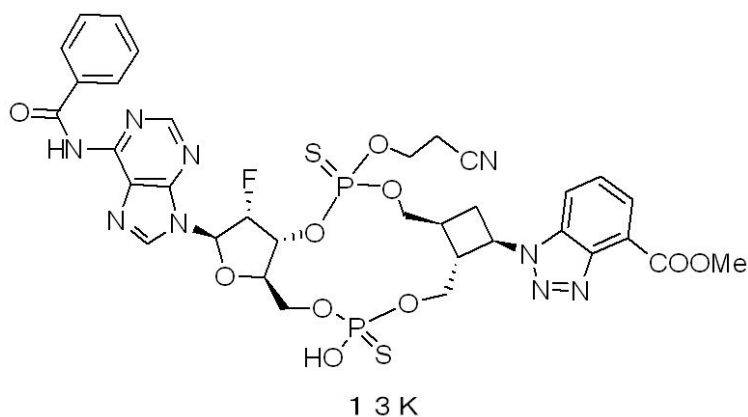
中間体 1 3 I (4 9 0 mg、0.3 6 6 mmol) の D C M (1 0 mL) 溶液に、トリエチルシリ  
ン (5 8 4  $\mu$ l、3.6 6 mmol) および 2, 2 - ジクロロ酢酸 (3 0 2  $\mu$ l、3.6 6 mmol) を加  
えた。2 時間後、反応混合物を D C M (2 0 mL) で希釈し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄  
し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカ (1 2 g ; 0 ~ 1 0 % M e O H /  
D C M) で精製して、中間体 1 3 J (2 9 0 mg、0.3 6 4 mmol) をジアステレオマー対と  
して得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 796

20

## 【 0 3 9 7】

中間体 1 3 K の製造：

## 【化 3 2 7】



30

中間体 1 3 J (2 9 0 mg、0.3 6 4 mmol) のピリジン (1 5 mL) 溶液に、R T で窒素雰  
囲気下、リン酸ジフェニル (1 4 1  $\mu$ l、0.7 2 9 mmol) のピリジン (4 mL) 溶液を 2 時間  
かけて滴下した。(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾ  
ール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (2 2 4 mg、1.0 9 3 mmol) を次いで加え、反応混  
合物を一夜撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を M e  
O H (1 0 mL) 中で 1 0 分間撹拌し、得られた黄色沈殿を濾過した。濾液にセライト (3 g)  
を加え、混合物を減圧下濃縮し、カラムに載せ、逆相 I S C O G o l d 1 5 0 g C 1  
8 カラム (移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 移動相  
B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水と 0.0 1 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 2 0 分間かけて  
0 ~ 6 0 % B ; 5 分間 6 0 % B 保持) で精製して、中間体 1 3 K の 2 つの速く溶出するジア  
ステレオマーの混合物 (8 0 mg、2 5.1 %) および遅れて溶出する中間体 1 3 K のジアス  
テレオマーの混合物 (8 7 mg、2 7.3 %) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 874

40

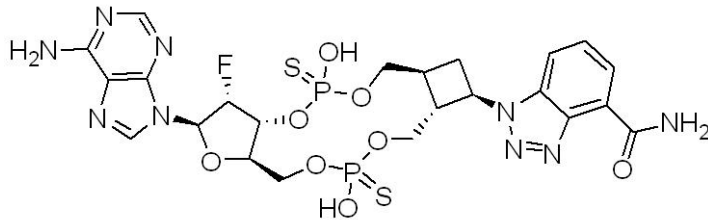
## 【 0 3 9 8】

実施例 1 3

50

1 - [(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニリデン - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 2 8】



ジアステレオマー1 (13-1)

ジアステレオマー2 (13-2)

ジアステレオマー3 (13-3)

ジアステレオマー3 (13-4)

中間体 13 K の二つの速く溶出するジアステレオマーの混合物 (80 mg、0.092 mmol) の NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 N、5 mL) 溶液を 50 °C で 3 時間加熱した。反応物を濃縮し、水 (2 mL) に溶解し、濾過し、分取 HPLC クロマトグラフィー条件：装置：Waters Autopure；カラム：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 Prep カラム、5 μm、21.2 × 250 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：0.1 % TFA の H<sub>2</sub>O 溶液；B：ACN (% A = 100 - % B)；勾配：15 分間かけて 5 ~ 20 % B、1 分間かけて 20 ~ 95 % B、1 分間かけて 95 ~ 5 % B；検出：260 nm で精製して、実施例 13 - 1 および 13 - 2 を得た。

【0399】

実施例 13 - 1：1.2 mg；t<sub>R</sub>：10.00 分；M + 1<sup>obs</sup> = 702.3；分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 5：<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, 重水素オキシド) 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 1H), 6.27 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.06 - 5.84 (m, 1H), 5.30 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.01 - 4.85 (m, 5H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.49 (m, 2H)

【0400】

実施例 13 - 2：2.3 mg；t<sub>R</sub>：11.58 分；M + 1<sup>obs</sup> = 702.3；分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 5：<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, 重水素オキシド) 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.57 - 5.38 (m, 1H), 5.30 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 2H)

【0401】

分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 5：

装置：Agilent 1200 HPLC/MS；カラム：Agilent Eclipse Plus C18 カラム 3.5 μm、3.0 × 100 mm；流速：0.5 mL/分；移動相：A：0.05 % TFA in H<sub>2</sub>O；B：ACN (% A = 100 - % B)；勾配：20 分間かけて 10 ~ 41 % B、1 分間かけて 41 ~ 95 % B、1 分間かけて 95 ~ 10 % B。

【0402】

中間体 13 K の 2 つの遅れて溶出するジアステレオマーの混合物 (87 mg、0.092 mmol) の NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 N、5 mL) を 50 °C で 3 時間加熱した。反応物を濃縮し、水 (

2 mL)に溶解し、濾過し、分取HPLCクロマトグラフィー条件(装置：Waters Autopureカラム：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 Prepカラム、5  $\mu$ m、21.2  $\times$  250 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 4.7)；B：ACN(% A = 100 - % B)；勾配20分間かけて10 ~ 25 % B、1分間かけて25 ~ 95 % B、1分間かけて95 ~ 10 % B；検出：260 nm)で精製して、実施例13-3および13-4を得た。

#### 【0403】

実施例13-3：1.0 mg； $t_R$ ：8.60分； $M+1$  obs = 702.0；分析的HPLCクロマトグラフィー条件6：<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.70 - 8.51 (m, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 1H), 6.46 - 6.25 (m, 1H), 5.77 - 5.58 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.46 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.27 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 3H)

#### 【0404】

実施例13-4：2.2 mg； $t_R$ ：12.98分； $M+1$  obs = 702.0；分析的HPLCクロマトグラフィー条件6：<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.70 - 8.47 (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.38 (br d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.65 - 5.43 (m, 1H), 5.37 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 4.40 - 4.22 (m, 3H), 4.18 (br s, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 3H)

#### 【0405】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件6：

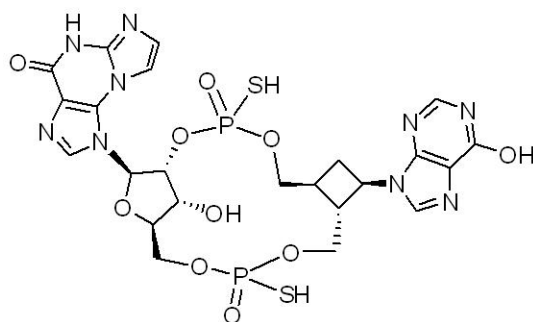
装置：Agilent 1200 HPLC/MS；カラム：Agilent Eclipse Plus C18カラム3.5  $\mu$ m、4.6  $\times$  100 mm；流速：1 mL/分；移動相：A：100 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 4.7)；B：ACN(% A = 100 % B)；勾配；2分間かけて5 % B保持；15分間かけて5 ~ 25 % B；1分間かけて25 ~ 95 % B。

#### 【0406】

実施例14

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R) - 18 - ヒドロキシ - 8 - (6 - ヒドロキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 17 - {4 - オキソ - 1H, 4H, 5H - イミダゾ[2,1-b]プリン - 1 - イル} - 3,12 - ジスルファニル - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジオン

#### 【化329】



ジアステレオマー1 (14-1)

ジアステレオマー2 (14-2)

ジアステレオマー3 (14-3)

ジアステレオマー3 (14-4)

#### 【0407】

中間体14Aの製造：

10

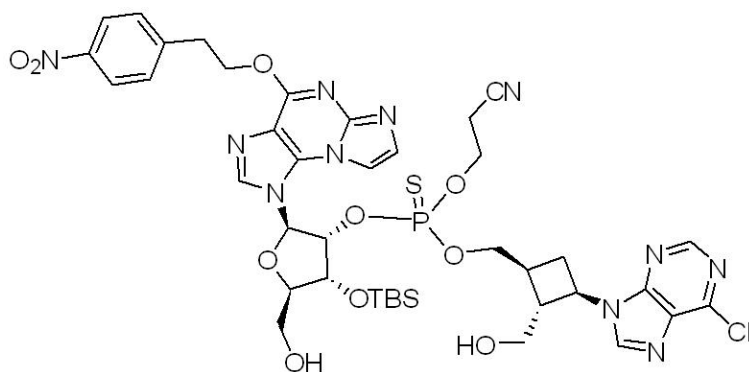
20

30

40

50

## 【化 3 3 0】



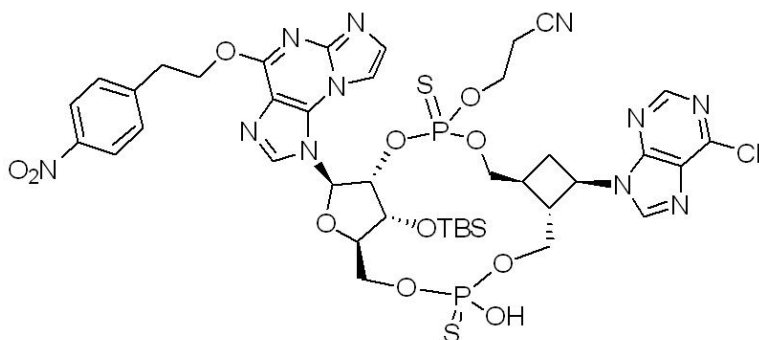
1 4 A

中間体 2 F (2 5 0 mg、0.4 8 9 mmol) および 1 H - テトラゾール (1 7 1 mg、2.4 4 6 mmol) の MeCN (1 0 mL) をロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を 2 回繰り返した。残留物に CH<sub>3</sub>CN (6 mL) および活性化 MS<sub>4</sub> (1 8 0 mg) を加え、混合物を窒素雰囲気下で撹拌させた。別に、中間体 1 5 G (7 3 5 mg、0.6 8 5 mmol) を MeCN と 3 回共沸させ、残留物を CH<sub>3</sub>CN (6 mL) に溶解し、活性化 MS<sub>4</sub> (1 8 0 mg) を加えた。この混合物をカニューレで上記溶液に移し、完全に移すために乾燥 MeCN (2 × 2 mL) で濯いだ。反応物を RT で 4 時間撹拌し、次いで DDTT (2 0 1 mg、0.9 7 8 mmol) を加え、混合物を 3 0 分間撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を濃縮乾固し、残留物を DCM (8 mL) に溶解した。トリエチルシラン (0.3 9 1 mL、2.4 5 mmol) およびジクロロ酢酸 (0.4 0 4 mL、4.8 9 mmol) および 2 滴の水を加え、混合物を RT で 1.5 時間撹拌した。TFA (0.1 1 3 mL、3 当量、1.4 7 mmol) を加え、混合物を 4 時間撹拌した。ピリジン (4 mL) を加え、混合物を濃縮した。残留物に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え、水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカカラム (1 2 g、0 ~ 1 0 0 % 勾配 EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製した。フラッシュシリカクロマトグラフィー (1 2 g、0 ~ 2 0 % 勾配 MeOH / DCM) による 2 回目の精製により、中間体 1 4 A (2 5 0 mg) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 970

## 【 0 4 0 8】

中間体 1 4 B の製造：

## 【化 3 3 1】



1 4 B

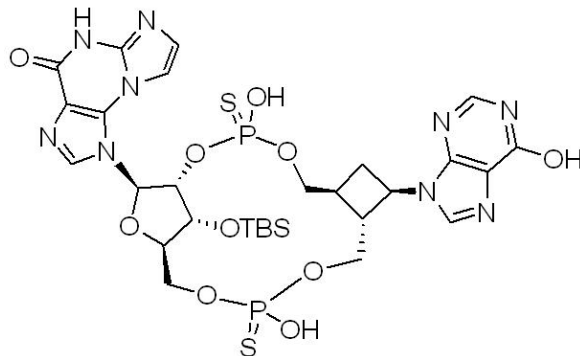
中間体 1 4 A (2 5 0 mg、0.2 5 8 mmol) をピリジンと 3 回共沸させ、残留物をピリジン (3 0 mL) に溶解した。リン酸ジフェニル (0.1 0 mL、0.5 2 mmol) のピリジン (1.5 mL) 溶液を 3 0 分間かけて加え、得られた混合物を RT で一夜撹拌した。(E) - N,N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1,2,4 - ジチアゾール - 5 - イル)ホルムイミドアミド (2 1 2 mg、1.0 3 mmol) を加え、混合物を 2 日間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、残留物を ACN (2 × 5 mL) と共沸させた。次いで残留物を ACN に懸濁し、固体を

濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCMに溶解し、セライトに載せ、逆相ISCO Gold 50 g C18カラム(移動相A: 5: 95アセトニトリル: 水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95: 5アセトニトリル: 水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 勾配: 5 ~ 70 % B、所望の生成物は約40 ~ 50 % Bで溶出)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、大部分のアセトニトリルを除去した。残存水溶液をDCMで抽出し、濃縮して、中間体14B(110 mg、0.105 mmol)を得た。LC MS,  $[M+H]^+ = 1048$

【0409】

中間体14Cの製造:

【化332】



14C

DBU(0.24 mL、1.6 mmol)およびニトロメタン(0.085 mL、1.6 mmol)のピリジン(1.0 mL)溶液を20分間撹拌した。この溶液を中間体14B(110 mg、0.105 mmol)のピリジン(0.5 mL)溶液に10分間かけて加えた。得られた混合物をRTで一夜撹拌し、濃縮し、ACNと3回共沸させた。残留物を濃NH<sub>4</sub>OH(27 %水溶液)に溶解し、密封圧力容器中、50 °Cで一夜加熱した。次いで反応混合物を濃縮し、セライトに載せ、逆相ISCO Gold 15.5 g C18カラム(移動相A: 5: 95アセトニトリル: 水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 移動相B: 95: 5アセトニトリル: 水と0.01 M 酢酸アンモニウム; 勾配: 0 ~ 50 % B)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体14C(100 mg、0.121 mmol)を得た。

【0410】

実施例14

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R) - 18 - ヒドロキシ - 8 - (6 - ヒドロキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 17 - {4 - オキソ - 1H, 4H, 5H - イミダゾ[2,1-b]プリン - 1 - イル} - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3, 5, 12 - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジオン

10

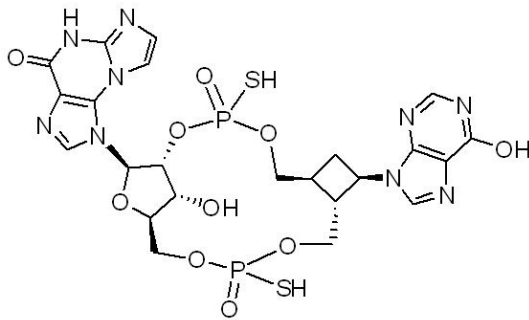
20

30

40

50

## 【化 3 3 3】



ジアステレオマー1 (14-1)

ジアステレオマー2 (14-2)

ジアステレオマー3 (14-3)

ジアステレオマー3 (14-4)

10

中間体 14 C (100 mg、0.121 mmol) をピリジン (0.2 mL) および TEA・3HF (0.8 mL) で処理し、音波処理して均質溶液を得て、50℃で5時間加熱した。トリエチル酢酸アンモニウム (1 M、2 mL) を加え、混合物を濃縮し、残留物を水に溶解した。粗製生成物を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：Agilent Bonus RP、200 mm × 2.1 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水と 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水と 20 mM 酢酸アンモニウム；勾配：0% B で 6 分保持、20 分間かけて 0～100% B、次いで 100% B に 4 分保持；流速：2.0 mL/分；カラム温度：25℃。MS シグナルによりフラクション回収を誘発した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、実施例 14-1、14-2、14-3 および 14-4 を得た。

20

## 【0411】

実施例 14-1：2.0 mg；分析的 LC/MS 方法 E；実測質量：714.0； $t_R$ ：0.22 分。

実施例 14-2：2.6 mg；分析的 LC/MS 方法 E；実測質量：714.2； $t_R$ ：0.25 分。

実施例 14-3：3.7 mg；分析的 LC/MS 方法 E；実測質量：714.2； $t_R$ ：0.27 分。

30

実施例 14-4：2.2 mg；分析的 LC/MS 方法 E；実測質量：714.2； $t_R$ ：0.44 分。

## 【0412】

分析的 LC/MS 方法 E：

注入 1 条件：カラム：Waters XBridge BEH C18 XP (50 × 2.1 mm) 2.5 μm；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水と 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水と 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B；流速：1.1 mL/分。

## 【0413】

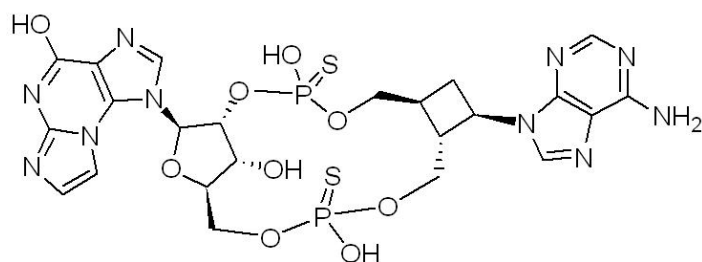
40

実施例 15

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,12,18-トリヒドロキシ-17-{4-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[2,1-b]プリン-1-イル}-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3,12-ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-3,12-ジチオン

50

## 【化 3 3 4】



ジアステレオマー1 (15-1)

ジアステレオマー2 (15-2)

ジアステレオマー3 (15-3)

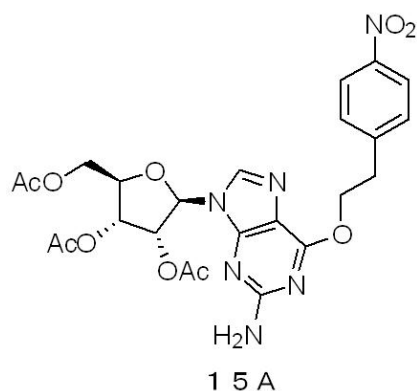
ジアステレオマー4 (15-4)

10

## 【 0 4 1 4 】

中間体 1 5 A の製造：

## 【化 3 3 5】



20

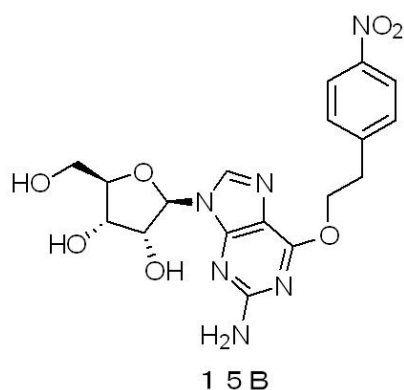
(2R,3R,4R,5R)-2-(アセトキシメチル)-5-(2-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセテート(20 g、48.9 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(12.25 g、73.3 mmol)およびトリフェニルホスフィン(19.22 g、73.3 mmol)のTHF(100 mL)懸濁液に、室温下、DIAD(14.25 mL、73.3 mmol)を滴下した。反応混合物は、2時間後ゆっくり透明黄色溶液となった。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し(500 mL)。得られた溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、粗製中間体15Aを濃い褐色油状物として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 559

30

## 【 0 4 1 5 】

中間体 1 5 B の製造：

## 【化 3 3 6】



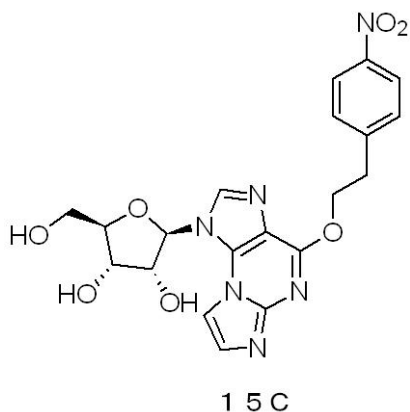
40

50

粗製中間体 15 A の MeOH (50 mL) 溶液に、NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 N、50 mL) を加えた。得られた混合物を RT で 8 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を水 (20 mL × 3) で洗浄し、これは各回傾捨した。得られた粘性残留物を Et<sub>2</sub>O (20 mL × 3) で洗浄し、次いで 50 mL の EtOAc で処理し、5 時間、攪拌した。生成物は固体として析出した。固体を回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、中間体 15 B (17.5 g、40.5 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 432. <sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.46 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (br d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H) 【0416】

中間体 15 C の製造：

【化 337】

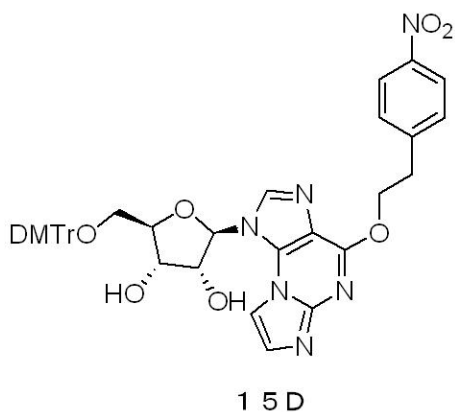


中間体 15 B (17.5 g、40.5 mmol) の 50 mL の EtOH 溶液に、150 mL の NH<sub>4</sub>OAc / AcOH 緩衝液 (pH 4.5) および 2 - ブロモアセトアルデヒド (約エタノール / 1 M HCl 中 1.3 M、93 mL、121 mmol) を加えた。混合物を 24 時間、35 °C で攪拌し、次いで減圧下体積を約 50 mL まで減らした。残存混合物を固形重炭酸アンモニウムで pH 7 まで中和し、アセトニトリル (約 200 mL) で処理した。生成中間体 15 C は白色固体として析出した。固体を濾過し、アセトニトリルで濯ぎ、乾燥させて、約 6 g の生成物を得た。濾液を濃縮して、スラリーを得た。スラリーをアセトニトリル (100 mL) および MeOH (10 mL) で希釈し、固体を濾過し、アセトニトリルで濯いだ。固体を合わせて、中間体 15 C (9.5 g) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 457

【0417】

中間体 15 D の製造：

【化 338】



中間体 15 C (3.75 g、8.22 mmol) を、ロータリーエバポレーターでピリジン (1

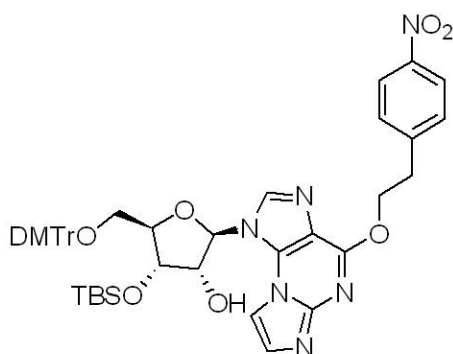


0 mL × 2) と共蒸発した。次いで、これをピリジン (60 mL) に溶解し、4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (2.92 g、8.63 mmol) を加えた。室温で20時間攪拌後、反応混合物を MeOH (3 mL) で反応停止させ、10分間攪拌した。次いで、これを減圧下濃縮し、残留物を DCM (100 mL) に溶解し、1.5 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> で洗浄し、次いで濃縮した。粗製物質を DCM (0.25% TEA 含有) で処理し、0% ~ 10% MeOH / DCM (0.25% TEA 含有) で溶出する 220 g シリカカラムで精製して、中間体 15 D (4 g、5.27 mmol、64.2%) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 759. <sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 5H), 7.03 - 6.92 (m, 4H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (td, J = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.38 (td, J = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H)

【0418】

中間体 15 E の製造：

【化339】



15 E

中間体 15 D (3.4 g、4.48 mmol) の 5 mL の DMF および 5 mL の DCM 中の溶液を 1 H-イミダゾール (1.22 g、17.92 mmol) で処理し、続いて tert-ブチルクロロジメチルシラン (0.743 g、4.93 mmol) を加えた。反応物を RT で 16 時間攪拌し、さらに 1 当量の tert-ブチルクロロジメチルシランを加え、反応物を 16 時間攪拌した。次いで 2 mL の MeOH で反応停止させ、10分間攪拌した。次いで、これを 200 mL の EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を ISCO 330 g Gold カラムで 60 分間かけて 0 ~ 30% EtOAc / DCM で精製して、中間体 15 E (1.9 g、2.176 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 873. <sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.41 - 8.28 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 5H), 7.00 - 6.93 (m, 4H), 6.77 - 6.60 (m, 4H), 6.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 6H), 3.42 - 3.22 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.14 - -0.21 (m, 6H)

【0419】

中間体 15 G の製造：

10

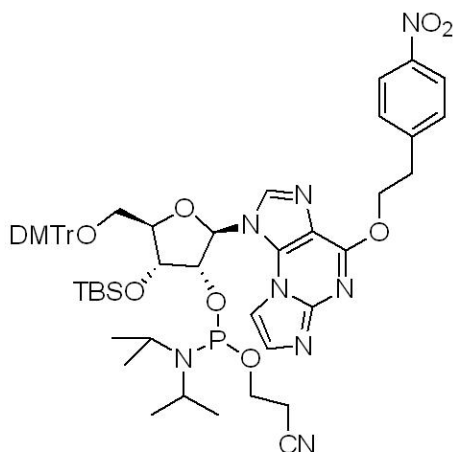
20

30

40

50

## 【化 3 4 0】



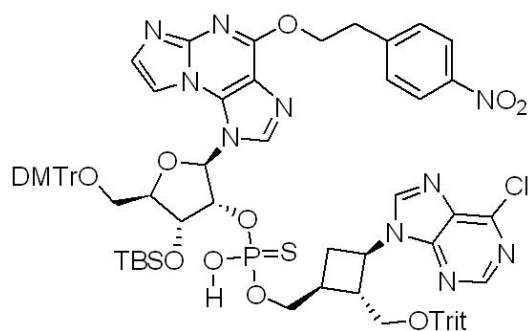
15 G

中間体 15 E (0.52 g、0.596 mmol) の D C M (10 mL) 溶液に、R T で N<sub>2</sub> 下、1 H - イミダゾール - 4,5 - ジカルボニトリル (0.596 ml、0.596 mmol) (A C N 中 1 M) を加え、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 (0.359 g、1.191 mmol) を滴下した。混合物を R T で一夜攪拌し、次いで D C M (60 mL) で希釈し、10% N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。水層をさらに D C M (30 mL) で抽出した。合わせた D C M 層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を I S C O 系 (12 g カラム、0 ~ 100% E t O A c / D C M と 0.25% T E A を 18 分間かけて溶出) で精製して、中間体 15 G のジアステレオマーの対 (0.52 g、0.484 mmol) を白色固体として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 1073

## 【0 4 2 0】

中間体 15 I の製造：

## 【化 3 4 1】



15 I

中間体 15 I を、中間体 7 F について記載した手順に従い、1 H - テトラゾール (53.5 mg、0.764 mmol)、中間体 2 F (195 mg、0.382 mmol)、中間体 15 G (410 mg、0.382 mmol) および D D T T (86 mg、0.420 mmol) から製造した。粗製物をシリカ (4 g カラム、0 ~ 10% M e O H / D C M と 0.25% T E A で 15 分間かけて溶出) で精製して、中間体 15 I (500 mg、0.274 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 1463

## 【0 4 2 1】

中間体 15 J の製造：

10

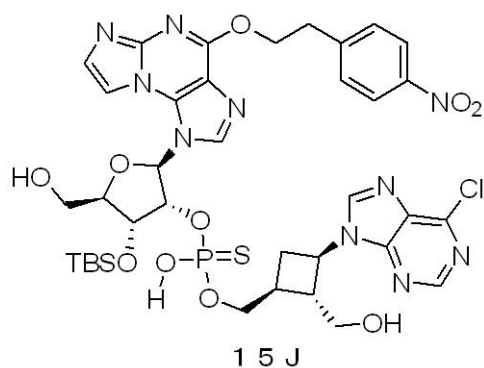
20

30

40

50

## 【化 3 4 2】



10

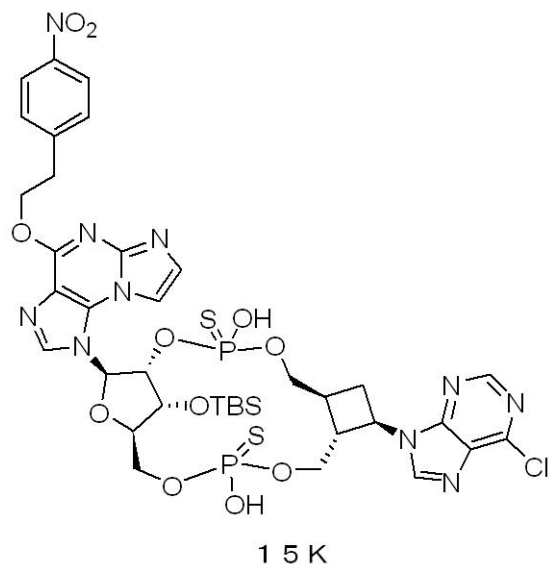
中間体 1 5 I (0.5 g、0.342 mmol) の 20 mL の D C M 溶液をトリエチルシラン (0.546 ml、3.42 mmol) および 2,2 - ジクロロ酢酸 (0.282 ml、3.42 mmol) で処理した。溶液は約 3 時間かけて明桃色から無色に変わり、反応の完了を示した。反応混合物を D C M (30 mL) で希釈し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下濃縮した。残留物をシリカ (12 g カラム、0 ~ 20 % M e O H / D C M で 18 分間かけて溶出) で精製して、中間体 1 5 J (233 mg、0.254 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 917

## 【 0 4 2 2】

20

中間体 1 5 K の製造：

## 【化 3 4 3】



30

中間体 1 5 J (233 mg、0.254 mmol) をピリジン (2 mL) と共蒸発させ、次いでピリジン (10 mL) に溶解した。このピリジン溶液にリン酸ジフェニル (0.098 mL、0.508 mmol) を 20 分間かけて滴下した。(E) - N,N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1,2,4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (156 mg、0.762 mmol) を次いで加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで混合物を減圧下濃縮し、残留物をメタノールに懸濁させて黄色沈殿を形成させ、これを濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮し、M e O H (10 mL) 中の得られた残留物をセライト (5 g) と共蒸発させ、カラムに載せ、逆相 I S C O G o l d 50 g C 18 カラム (移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 14 分間かけて 0 ~ 50 %、5 分間 50 % 勾配に保持) で精製して、中間体 1 5 K の 4 ジアステレオマーの混合物 (110 mg、0.111 mmol) を得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 995

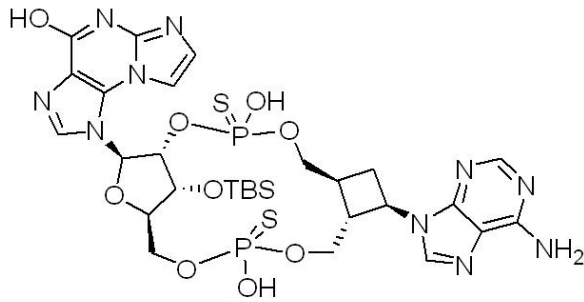
40

50

## 【0423】

中間体15Lの製造：

## 【化344】



15L

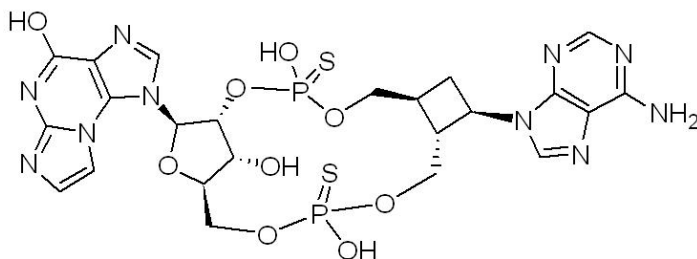
中間体15K(110mg、0.111mmol)の4mLの27%水酸化アンモニウム溶液を50℃で3時間加熱し、次いで減圧下濃縮した。残留物を5mLのピリジンに溶解し、DBU(218μl、0.884mmol)を加えた。反応物をRTで一夜18時間かけて攪拌した。反応混合物に3gのセライトを加え、次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた固体をカラムに載せ、逆相ISCO Gold 50g C18カラム(移動相A：5：95アセトニトリル：水と0.01M 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水と0.01M 酢酸アンモニウム；勾配：20分間かけて0～40%、10分間40%勾配に保持)で精製して、中間体15Lのジアステレオマーを含む4単離体(単離体1：17mg、0.021mmol)；(単離体2：20mg、0.024mmol)；(単離体3：15mg、0.018mmol)、(単離体4：20mg、0.024mmol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 827$

## 【0424】

実施例15

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,12,18-トリヒドロキシ-17-{4-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[2,1-b]プリン-1-イル}-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3,12-ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-3,12-ジチオン

## 【化345】



ジアステレオマー1 (15-1)

ジアステレオマー2 (15-2)

ジアステレオマー3 (15-3)

ジアステレオマー4 (15-4)

別に、中間体15Lの単離体1～4を0.4mLのトリヒドロフルオリドトリエチルアミン錯体に溶解し、37℃で2時間攪拌した。各反応混合物に、2M NH<sub>4</sub>OAc水溶液(2mL)を加え、10分間攪拌した。次いで、各反応物を濾過し、分取HPLCで精製した。

## 【0425】

単離体1：クロマトグラフィー条件：装置：Waters Autopure；カラム：Xselect RP P rep C18 OBDカラム、5μm、19×150mm；流速：20.0mL/分；移動相：A：100mM NH<sub>4</sub>OAcのH<sub>2</sub>O溶液(pH6.5)；B：MeOH(%A=100-%B)；

勾配；26.5分間かけて5～26%B、0.5分間かけて26～95%B、1分間かけて95～5%B；検出：260nm；実施例15-1を得た。

実施例15-1：1.2mg； $t_R$ ：8.42分； $M+1$  obs = 713.2；析的HPLCクロマトグラフィー条件A： $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.38 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (br d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.47 (br d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (br dd,  $J$  = 5.6, 1.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 4H), 4.08 (dt,  $J$  = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 2.21 (br d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H)

#### 【0426】

単離体2：クロマトグラフィー条件：装置：Waters Autopure；カラム：Xselect RP Prep C18 OBDカラム、5  $\mu$ m、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM  $NH_4OAc$ の $H_2O$ 溶液(pH 6.5)；B：MeOH(%A = 100 - %B)；勾配；17分間かけて5～16.8%B、0.5分間かけて16.8～95%B、1分間かけて95～5%B；検出：260nm；実施例15-2を得た。

実施例15-2：2.6mg； $t_R$ ：9.57分、 $M+1$  obs = 712.3；分析的HPLCクロマトグラフィー条件A： $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.67 - 4.54 (m, 2H), 4.46 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.65 (dt,  $J$  = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 2.40 (td,  $J$  = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H)

#### 【0427】

単離体3：クロマトグラフィー条件：装置：Waters Autopure；カラム：Xselect RP Prep C18 OBDカラム、5  $\mu$ m、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM  $NH_4OAc$ の $H_2O$ 溶液(pH 6.5)；B：MeOH(%A = 100 - %B)；勾配；17分間かけて5～16.8%B、0.5分間かけて16.8～95%B、1分間かけて95～5%B；検出：260nm；実施例15-3を得た。

実施例15-3：2.6mg； $t_R$ ：9.22分、 $M+1$  obs = 712.3；分析的HPLCクロマトグラフィー条件A： $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (td,  $J$  = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.94 (dt,  $J$  = 10.1, 8.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.70 (td,  $J$  = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 2.55 (dt,  $J$  = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H)

#### 【0428】

単離体4：クロマトグラフィー条件：装置：Waters Autopure；カラム：Xselect RP Prep C18 OBDカラム、5  $\mu$ m、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM  $NH_4OAc$ の $H_2O$ 溶液(pH 6.5)；B：MeOH(%A = 100 - %B)；勾配；26.5分間かけて5～26%B、0.5分間かけて26～95%B、1分間かけて95～5%B；検出：260nm；実施例15-4を得た。

実施例15-4：1.0mg； $t_R$ ：11.64分、 $M+1$  obs = 712.3；分析的HPLCクロマトグラフィー条件A： $^1H$  NMR (499 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.50 (br d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (ddd,  $J$  = 10.3, 5.8, 3.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.63 (dt,  $J$  = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H)

#### 【0429】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件A：

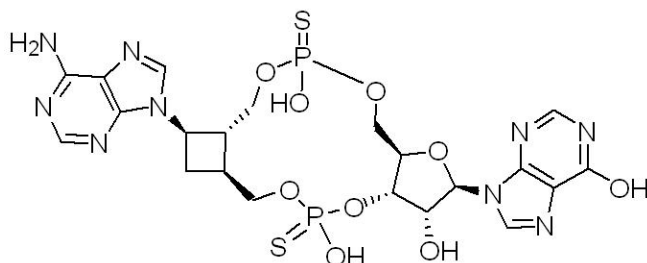
装置 : Agilent 1290 HPLC / MS ; カラム : Xselect CSH C18カラム 3.5  $\mu$ m、3.0  $\times$  150 mm ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH 6.5) ; B : MeOH (% A = 100 - % B) ; 勾配 : 23分間かけて 0 ~ 40 % B、1分間かけて 40 % B ~ 95 % B

【0430】

実施例 16

(1S, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - (6 - ヒドロキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 12 - ジチオン

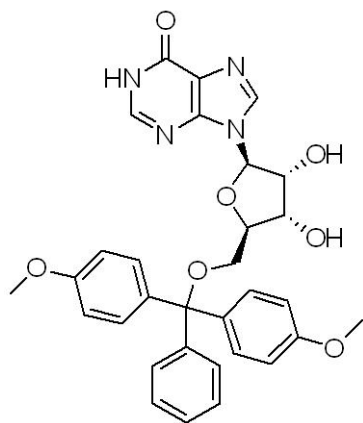
【化346】



【0431】

中間体 16A の製造 :

【化347】



16A

DMTr - Cl (60.6 g、179 mmol) を 9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 1H - プリン - 6(9H) - オン (Sigma、40 g、149 mmol) の無水ピリジン (1.5 L) 懸濁液に一度に加えた。反応混合物を RT で週末にわたり攪拌した。次いでメタノールを加えて反応停止させ、混合物を減圧下蒸発させた。残留物を DCM に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下蒸発させて粗製生成物を得て、これを 1.5 kg のシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (移動相 A ; DCM、移動相 B : 20 % MeOH の DCM ; 勾配 10.5 分間かけて 0 ~ 25 % B、2.5 分間かけて 25 ~ 75 % B、2 分間 75 % B 保持) で精製して、中間体 16A (25.3 g) を得た。LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571$

【0432】

中間体 16B の製造 :

10

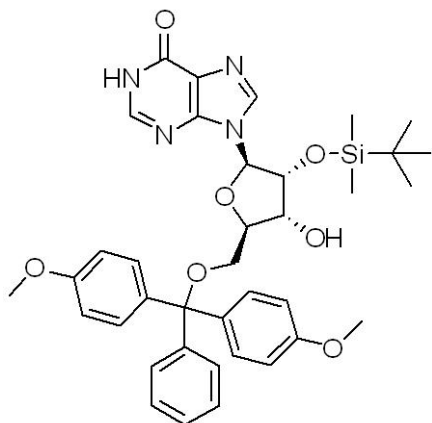
20

30

40

50

## 【化 3 4 8】



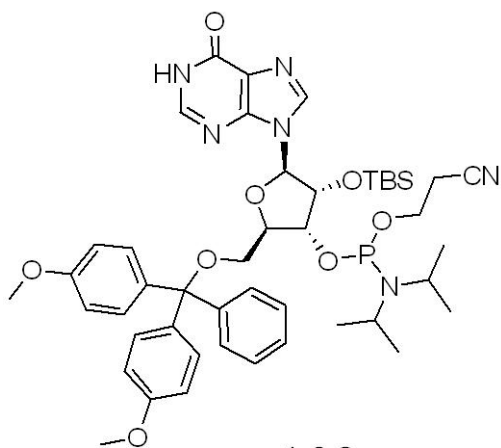
16B

TBDMS-Cl (10.02 g、66.5 mmol)を中間体16A (25.3 g、44.3 mmol)およびイミダゾール (9.06 g、133 mmol)の無水ピリジン (296 ml)溶液に一度に加えた。反応混合物をRTで一夜撹拌した。さらにイミダゾール (4.53 g、66.5 mmol)およびTBDMS-Cl (5.01 g、33.3 mmol)を加え、反応物を一夜撹拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、粗製物質を1.5 kgのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (移動相A; DCM; 移動相B; EtOAc: 勾配: 8分間かけて0~50% B、2分間かけて50% B保持)で精製して、中間体16B (25.3 g)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 685$

## 【0433】

中間体16Cの製造:

## 【化 3 4 9】



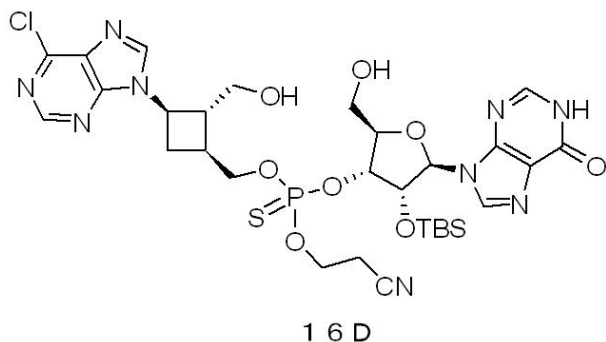
16C

中間体16B (10 g、14.60 mmol)の無水DCM (60 mL)溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル (1MのMeCN、10.22 mL、10.22 mmol)を加え、続いて3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスフィノ)オキシ)プロパンニトリル (5.72 g、18.98 mmol)を滴下した。混合物をRTで一夜撹拌した。次いで無水MeOH (2 mL)で反応停止させ、10分間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、TEA (1 mL)を加え、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 gカラムを0.5% TEA / DCMで平衡化、勾配0~50% EtOAc / DCMで溶出)で精製して、中間体16C (8 g、9.04 mmol)を得た。

## 【0434】

中間体16Dの製造:

## 【化 3 5 0】



10

中間体 2 F (0.150 g、0.294 mmol) および 1 H - テトラゾール (0.062 g、0.881 mmol) の無水アセトニトリル (5 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を無水アセトニトリル (5 mL) に溶解した。別に、中間体 1 6 C (0.403 g、0.455 mmol) の無水アセトニトリル (5 mL) 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、次いで無水アセトニトリル (2.5 mL) に溶解し、攪拌している上記混合物に室温で滴下した。3.5 時間後、(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (0.090 g、0.440 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム、25 分間かけて 0 ~ 100 % 勾配 EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製して、減圧下濃縮後、白色泡状物得た。得られた物質を DCM (5 mL) およびトリエチルシラン (0.469 mL、2.94 mmol) に溶解し、ジクロロ酢酸 (0.114 g、0.881 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌した。さらにジクロロ酢酸を加え、混合物をさらに 3 時間攪拌した。TFA (300  $\mu$ L) を次いで加え、反応混合物を一夜攪拌した。次いで反応混合物を MeOH で反応停止させ、濃縮した。残留物を MeOH に溶解し、ピリジンで中和し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 50 % MeOH / DCM、12 g カラム、25 分間勾配) で精製して、中間体 1 6 D (230 mg、0.294 mmol) を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 782$

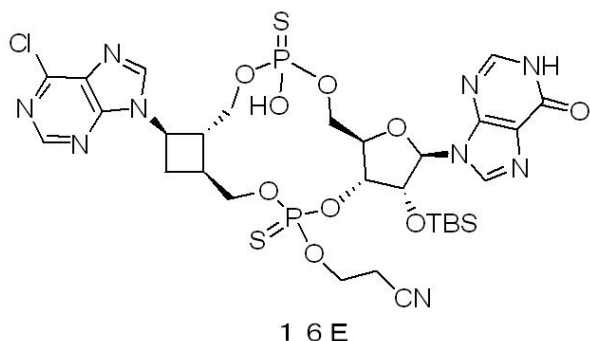
20

## 【0 4 3 5】

中間体 1 6 E の製造：

30

## 【化 3 5 1】



40

中間体 1 6 D (0.176 g、0.228 mmol) のピリジン (11.38 mL) 溶液に、室温でリン酸ジフェニル (0.062 mL、0.319 mmol) を 20 分間かけて滴下した。(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 5 - イル) ホルムイミドアミド (0.093 g、0.455 mmol) で反応停止させ、RT で 16 時間攪拌し、減圧下濃縮した。残留物をメタノールに懸濁し、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物を逆相 ISCO (50 g の C18 で 15 分間かけて 0 ~ 100 % 勾配；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム) で精製して、中間体 1 6 E (50 mg、0.058 mmol) をジアステレオマー混合物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 860$

50

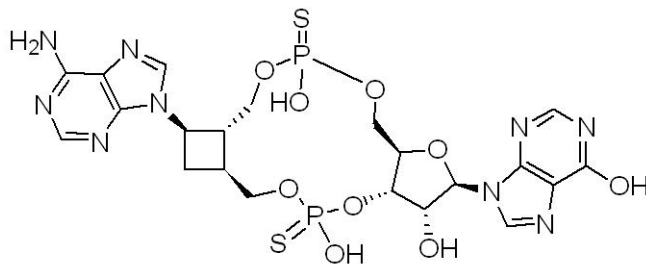


## 【 0 4 3 6 】

## 実施例 1 6

(1 S, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 1 2, 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - (6 - ヒドロキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>, 1 2<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン

## 【 化 3 5 2 】



1 6

中間体 1 6 E (5 0 mg、0.0 5 8 mmol)に水酸化アンモニウム(2 mL、5 1.4 mmol)を加え、反応物を 5 0 で 1 0 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ピリジンと共沸させ、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(0.8 mL、4.9 1 mmol)を加えた。混合物を 3 7 で 2 時間撹拌し、次いでNH<sub>4</sub>Ac(1 M、2 mL)で反応停止させ、次の条件の分取LC/MS(カラム:Agilent Bonus RP 2 1.2 × 1 0 0 mm、5 μm 粒子;移動相A:水と2 0 mM 酢酸アンモニウム;移動相B:アセトニトリル;勾配:0 % B 保持 0 ~ 6 分。2 0 分間かけて0 % ~ 1 0 0 % B、次いで1 0 0 % Bに4 分保持;流速:2 0 mL / 分)により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させ、全4ジアステレオマーの混合物を得た。実測質量:6 7 4 ;保持時間:2.1 1 分。分析的LC/MS方法:カラム:Agilent Poroshell 120 Bonus-RP、2.1 mm × 1 0 0 mm、2.7 μm 粒子;移動相A:水と2 0 mM 酢酸アンモニウム;移動相B:アセトニトリル;勾配:0 % B 保持 0 ~ 1 分。4 分間かけて0 % ~ 1 0 0 % B、次いで1 0 0 % Bで0.5 分間保持;流速:1 mL / 分;検出:MSおよびUV(2 2 0 nm)。

## 【 0 4 3 7 】

リン(V)反応材の製造

10

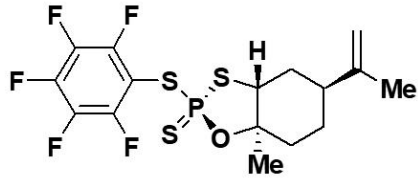
20

30

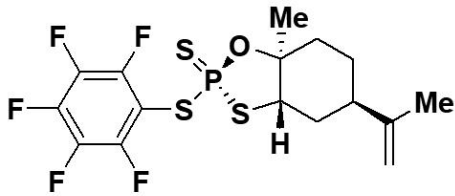
40

50

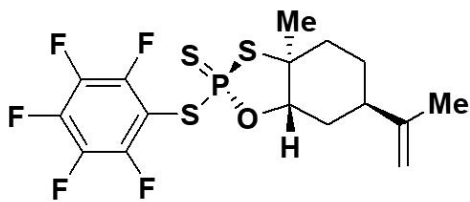
## 【化 3 5 3】



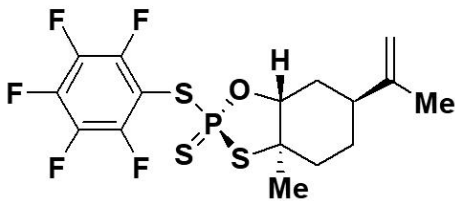
反応材 1



反応材 2



反応材 3



反応材 4

実施例 17 および 18 の製造で使したリン(V)反応材(反応材 1 ~ 4)を、2018 年 4 月 13 日出願の US S N 62 / 657551 に記載の方法により製造した。

## 【0438】

実施例 17 - 1 および 17 - 2 :

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S) - 8,17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジチオン

10

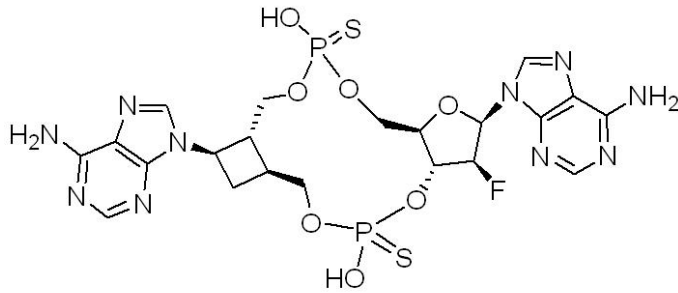
20

30

40

50

## 【化 3 5 4】



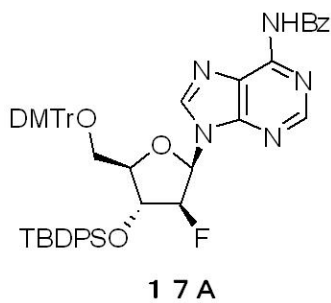
ジアステレオマー1 (17-1)  
ジアステレオマー2 (17-2)

10

## 【 0 4 3 9】

中間体 1 7 A の製造：

## 【化 3 5 5】



20

50 mL フラスコに、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) - 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(WO 2 0 0 4 0 9 7 0 4 9、1 g、1.480 mmol)、イミダゾール(0.302 g、4.44 mmol)および無水DMF(3 mL)を加えた。得られた淡褐色溶液に、TBDPS-Cl(0.570 mL、2.22 mmol)を5分間かけて滴下した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下、室温で40時間攪拌した。反応混合物をメタノールで反応停止させ、10分間攪拌し、EtOAc(100 mL)で希釈し、水(2 × 100 mL)、続いて塩水(1 × 100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた淡黄色ガム状物を最少DCM(0.5% TEA 含有)に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーで0 ~ 100% EtOAcのヘキサン溶液(0.5% トリエチルアミン含有)を使用して精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、中間体 1 7 A(1.13 g、1.236 mmol)を得た。LCMS: m/z 914.0 (M+H), t<sub>R</sub>:1.44 min, 分析的LCMS方法A. <sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.21 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 8H), 7.37 (td, J = 7.5, 4.4 Hz, 4H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 7.12 - 7.04 (m, 4H), 6.78 - 6.72 (m, 4H), 6.66 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.45 (m, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 3.70 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 3.23 - 3.03 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)

30

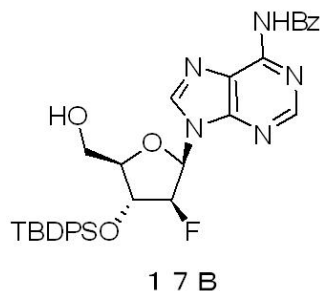
40

## 【 0 4 4 0】

中間体 1 7 B の製造：

50

## 【化 3 5 6】



10

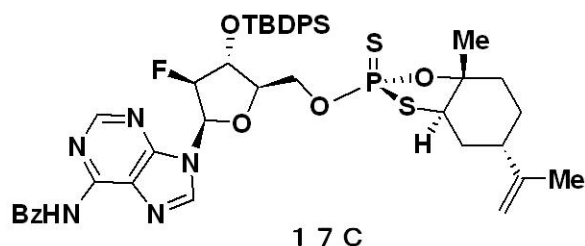
中間体 17 A (1.12 g、1.225 mmol)を含むフラスコに、試薬グレード DCM (20 mL)、トリエチルシラン (1.566 mL、9.80 mmol) および水 (2 滴) を加えた。得られた溶液に、ジクロロ酢酸 (0.203 mL、2.450 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を滴下した。得られた黄褐色溶液を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えた。得られた混合物を DCM (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ガム状残留物を最少 DCM に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーで 80 g シリカゲルカラムおよび 0 ~ 10 % MeOH の DCM を 25 分間かけて使用して精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、中間体 17 B (711 mg、1.162 mmol) を得た。LCMS: m/z 612.5 (M+H), t<sub>R</sub>: 1.04 min 分析的 LCMS 方法 A. <sup>1</sup>H NMR F 脱カップリング無の (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.21 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 5H), 7.59 - 7.42 (m, 8H), 6.63 (dd, J = 14.7, 4.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.34 (m, 1H), 5.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 17.8, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)

20

## 【0 4 4 1】

中間体 17 C の製造 :

## 【化 3 5 7】



30

50 mL フラスコに中間体 17 B (100 mg、0.163 mmol)、反応材 1 (146 mg、0.327 mmol) および無水アセトニトリル (1.6 mL) を仕込んだ。得られた無色透明溶液に、DBU (0.074 mL、0.490 mmol) を滴下した。反応混合物を RT で 15 分間攪拌した。次いで反応混合物をエーテル (20 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL 水中 1 g NaHCO<sub>3</sub>) で洗浄した。淡黄色有機層を分離した。水層をエーテル (1 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を最少 DCM に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー (24 g シリカカラム) でヘキサンを 2 分間、7 分間かけて 0 ~ 60 % EtOAc のヘキサン溶液、60 % EtOAc に 2 分間保持、6 分間かけて 60 ~ 100 % EtOAc を使用して精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、中間体 17 C (132 mg、0.154 mmol) を無色ガム状物として得て、これを MeCN (3 ×) と共蒸発させて、白色固体を得た。この白色粉末を次工程で使用した。LCMS: m/z 858.6 (M+H), t<sub>R</sub>: 1.25 min, 分析的 LCMS 方法 A

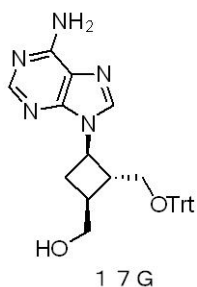
40

## 【0 4 4 2】

中間体 17 G の製造 :

50

## 【化 3 5 8】



10

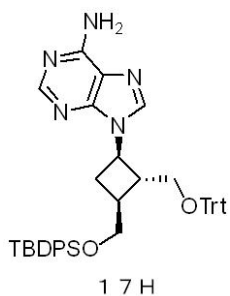
スチールボンベに、中間体 2 E (1.94 g、3.51 mmol) およびジオキサン (10 mL) を加えた。得られた無色溶液に 30 % 水酸化アンモニウム水溶液 (20 mL、154 mmol) を加えた。得られた濁った反応混合物を 70 ° で 2 日間加熱した。次いで反応混合物を濃縮乾固した。粗製生成物をセライトに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーで 80 g カラムを使用し、0 ~ 20 % MeOH の DCM 溶液で溶出して精製して、中間体 17 G (1.59 g、3.23 mmol) を白色固体として得た。LCMS:  $m/z$  492.5 ( $M+H$ ),  $t_R$ : 0.82 min 分析的 LCMS 方法 A.  $^1H$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d) 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.18 (m, 9H), 5.61 (br s, 2H), 4.61 (q,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.39 (dd,  $J$  = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H)

20

## 【 0 4 4 3】

中間体 17 H の製造 :

## 【化 3 5 9】



30

中間体 17 G (1.91 g、3.89 mmol) を含むフラスコに、イミダゾール (1.058 g、15.54 mmol) および無水 DMF (6 mL) を加えた。得られた溶液に TBDPSCl (1.497 mL、5.83 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下、40 時間撹拌した。反応混合物に、さらにイミダゾール (350 mg) および TBDPSCl (0.5 mL) を加え、これを RT でさらに 1 時間撹拌した。次いでメタノールで反応停止させ、10 分間撹拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水 (2 × 100 mL) および塩水 (1 × 100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られたガム状物をシリカゲルクロマトグラフィーで 0 ~ 20 % MeOH の DCM 溶液を使用して精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、中間体 17 H (2.51 g、3.44 mmol) を得た。LCMS:  $m/z$  730.6 ( $M+H$ ),  $t_R$ : 1.20 min, 分析的 LCMS 方法 A

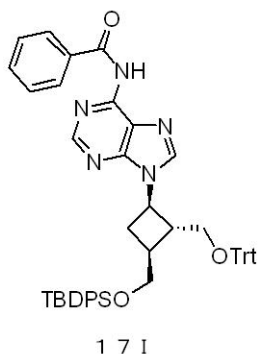
40

## 【 0 4 4 4】

中間体 17 I の製造 :

50

## 【化 3 6 0】



10

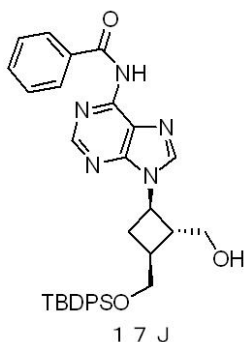
中間体 1 7 H (2.5 0 g、3.4 2 mmol)の無水ピリジン(5 mL)溶液を氷水浴で冷却し、次いで塩化ベンゾイル(0.4 8 mL、4.1 1 mmol)を滴下した。0 で 1 0 分後、氷水浴を離し、反応物を R T で一夜撹拌した。水(約 2 0 mL)を加え、生成物は固体ガム状物を形成した。水を傾捨し、ガム状物を T H F (約 1 0 mL)に溶解し、2 8 ~ 3 0 % N H <sub>4</sub> O H 水溶液(約 6 mL)を加え、混合物を R T で 2 時間激しく撹拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を E t O A c で希釈し、水(1 ×)および塩水(1 ×)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を最少 D C M に溶解し、2 2 0 g カラムのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで、0 ~ 1 0 0 % E t O A c のヘキサン溶液を使用して精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、中間体 1 7 I (2.5 6 g、3.0 7 mmol)を白色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, クロロホルム-d)

20

## 【 0 4 4 5】

中間体 1 7 J の製造：

## 【化 3 6 1】



30

中間体 1 7 I (3 0 0 mg、0.3 6 0 mmol)の D C M (5 mL)溶液、トリエチルシラン(0.5 7 4 mL、3.6 0 mmol)および水(2 滴)に、ジクロロ酢酸(0.2 1 mL、2.5 2 mmol)の D C M (1 mL)溶液を滴下し、反応物を R T で 5 時間撹拌した。反応混合物に飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液を加え、水層を D C M (3 × 1 5 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物を最少 D C M に溶解し、フラッシュクロマトグラフィーで、4 0 g シリカゲルカラムを使用し、1 0 分間かけて 0 ~ 1 0 % M e O H / D C M で溶出して精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 1 7 J (1 8 8 mg、0.3 1 8 mmol)を白色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, D M S O - d <sub>6</sub>)

40

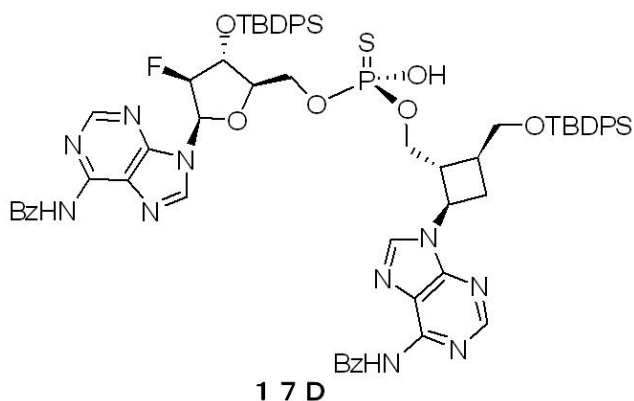
50

0.8 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.24 (m, 3H, DMSOピークと重複), 1.02 (s, 9H). LCMS: m/z 592.5 (M+H), t<sub>R</sub>: 1.04 min, 分析的LCMS方法A

【0446】

中間体17Dの製造:

【化362】



10

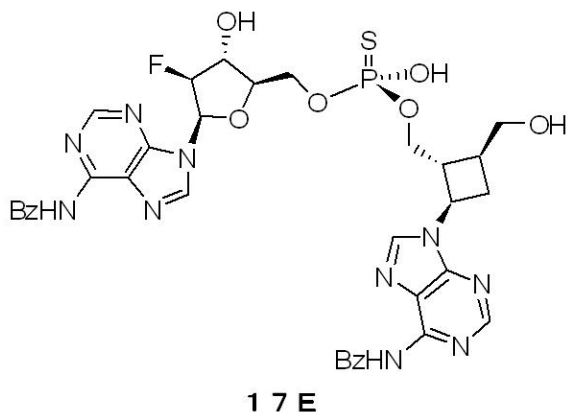
50 mLフラスコに、中間体17J(45.5 mg、0.077 mmol)および無水アセトニトリル(1 mL)を加えた。得られた懸濁液をMeCN(3 × 1 mL)と共蒸発させた。得られた白色粉末に、無水アセトニトリル(1 mL)を加えた。得られた白色懸濁液にDBU(0.023 mL、0.154 mmol)を加えて、透明溶液を得た。この溶液に、音波処理した微細な中間体17C(132 mg、0.154 mmol、MeCNと3回共蒸発)の無水アセトニトリル(3 mL)中の懸濁液を5分間かけて滴下した。得られた濁った反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮した。残留物にMeCN(1 mL)を加えた。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。反応混合物を<100 μLまで濃縮し、酢酸(0.026 mL、0.461 mmol)で酸性化し、シリカゲルクロマトグラフィーで0~30% MeOHのDCMを使用して精製して、中間体17D(68 mg、0.042 mmol)を得た。

20

【0447】

中間体17Eの製造:

【化363】



30

40

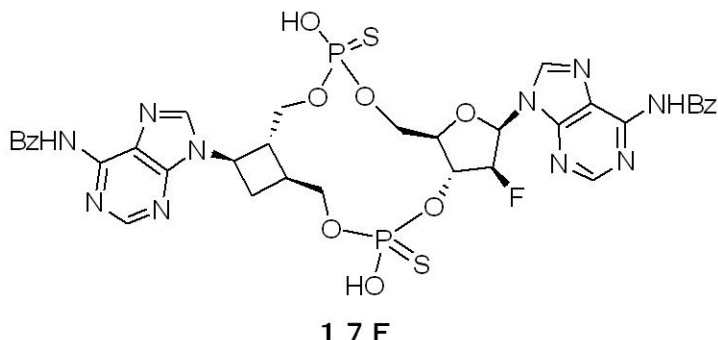
中間体17D(68 mg、0.042 mmol)を含むフラスコに、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(1 g、6.20 mmol)を加えた。得られた懸濁液を窒素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。次いで反応混合物をMeCN(約3 mL)で希釈し、過剰のHFをトリエチルアミン(1.8 mL、12.73 mmol)で消費させた。次いで過剰のフルオライドをイソプロポキシトリメチルシラン(2.8 mL、21.22 mmol)で消費させた。得られた反応混合物を10分間、室温で撹拌し、次いで濃縮乾固した。残留物をMeCNに溶解し、セライトに吸着させ、逆相シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。条件: カラム: 15.5 g H<sub>2</sub>P C18; C18 RediSep High Performance GOLD; CV 13.5 mL、推奨流速

50

30 mL / 分。Teledyne ISCO cat # 69-2203-334; Lot#281127806W ; 溶媒 A : 95 % 水、5 % MeCN、NH<sub>4</sub>OAc ; 溶媒 B : 5 % 水、95 % MeCN、NH<sub>4</sub>OAc ; 勾配 (A 中) : 0 % B を 5 分間、20 分間かけて 0 ~ 50 % B。所望の生成物は約 20 % B で溶出した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、中間体 17 E (22 mg、0.027 mmol) を得た。LCMS: m/z 805.5 (M+H), t<sub>R</sub>: 0.63 min, 分析的 LCMS 方法 A 【0448】

中間体 17 F の製造 :

【化 364】



10

中間体 17 E (22 mg、0.027 mmol) を含むフラスコに、無水 DMF (3 mL) および DBU (0.062 mL、0.410 mmol) を加えた。得られた溶液に、反応材 4 (16.99 mg、0.041 mmol) を、激しく撹拌しながら 10 分間かけて少しずつ加えた。20 分間、室温の後、さらに反応材 4 (16.99 mg、0.041 mmol) を加え、混合物を室温でさらに 30 分間撹拌した。反応混合物をメタノールで反応停止させ、濃縮した。得られた中間体 17 F を含む油状物をそのまま次工程で使用した。LCMS: m/z 883.0 (M-H), t<sub>R</sub>: 0.46 min, 分析的 LCMS 方法 A

20

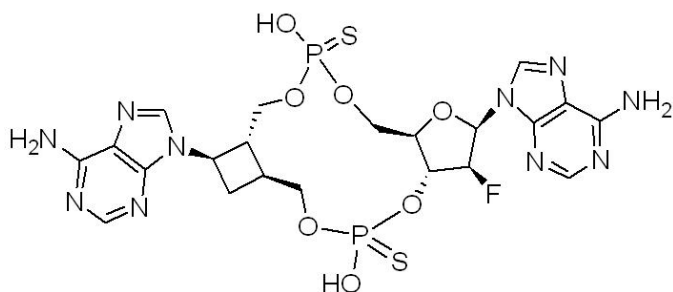
【0449】

実施例 17 - 1 および 17 - 2 :

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S) - 8,17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 3,12 - ジチオン

30

【化 365】



40

ジアステレオマー1 (17-1)

ジアステレオマー2 (17-2)

粗製中間体 17 F に、7.0 N アンモニアのメタノール性溶液 (4 mL、28.0 mmol) を加えた。得られた溶液を 40 mL 圧力バイアルに移し、50 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物に水、続いて酢酸を pH < 5 が達成されるまで加えた。次いでサンプルを約 2 mL に希釈し、シリンジフィルターで濾過した。濾液を分取 HPLC クロマトグラフィー (条件 ; 装置 : Waters Autopure ; カラム : Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm ; 流速 : 20 mL / 分 ; 移動相 : A : 100 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 6.5) ; B : ACN (% A = 100 - % B) ; 勾配 : 8 分間 5 % B ; 14

50



分間かけて 5 ~ 26.5 % B、0.5 分間かけて 26.5 ~ 95 % B、1.5 分間かけて 95 ~ 5 % B) で精製して、実施例 17 - 1 および 17 - 2 を凍結乾燥後に得た。

【0450】

実施例 17 - 1 : 1.5 mg ; 実測質量 : 675.2 ;  $t_R$  : 14.32 分 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 8

実施例 17 - 2 : 4.5 mg ; 実測質量 : 675.2 ;  $t_R$  : 14.62 分 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 8

分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 8 :

装置 : Agilent 1290 HPLC/MS ; カラム : Xselect CSH C18 カラム、3.5  $\mu$ m、3.0  $\times$  150 mm ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH 6.5) ; B :  $\text{ACN}$  (% A = 100 - % B) ; 勾配 : 10 分間 5 % B ; 15 分間かけて 5 ~ 50 % B、1 分間かけて 50 ~ 95 % B。

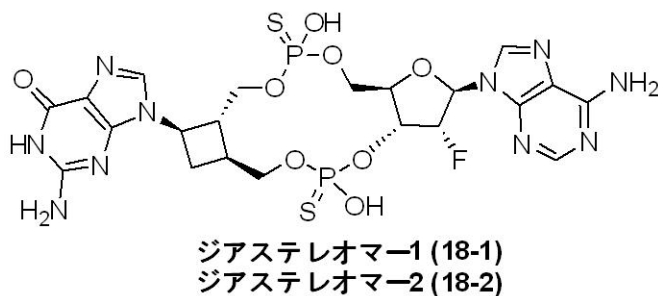
10

【0451】

実施例 18 - 1、18 - 2 :

2 - アミノ - 9 - [(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 3,12 - ジスルファニリデン - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0.0<sup>6,9</sup>] オクタデカン - 8 - イル] - 6,9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン  
【化 366】

20

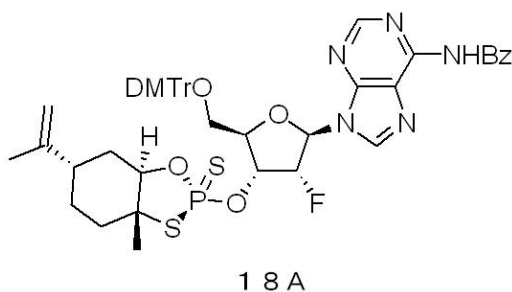


【0452】

中間体 18 A の製造 :

30

【化 367】



40

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) - 9 H - プリン - 6 - イル)ベンズアミド(AstraTech、503 mg、0.744 mmol)および反応材 4 (499 mg、1.117 mmol)の混合物を  $\text{ACN}$  (3  $\times$  3 mL)と共沸により乾燥させ、各共沸の間は容器壁から固体を離すために音波処理した。得られた白色固体をアセトニトリル(5 mL)に懸濁した。DBU(0.223 mL、1.489 mmol)を滴下した。20 分後、酢酸(0.224 mL、3.72 mmol)で反応停止させ、数分間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を最少のジクロロメタンに溶解し、ISCO コンパニオンクロマトグラフィー系(40 g シリカカートリッジ、0 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出、40 mL / 分)で

50

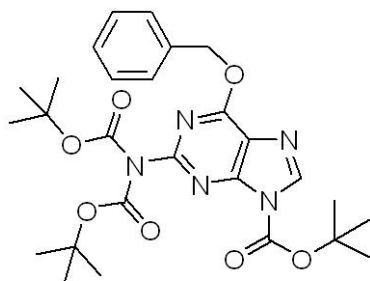
精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 A (654 mg、0.709 mmol)を白色泡状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 922$ .  $^1H$  NMR (499 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  9.13 - 8.95 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 7H), 6.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 6.02 - 5.84 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.81 - 1.77 (m, 4H), 1.76 - 1.73 (m, 3H)

【0453】

10

中間体 18 B の製造：

【化368】



18 B

20

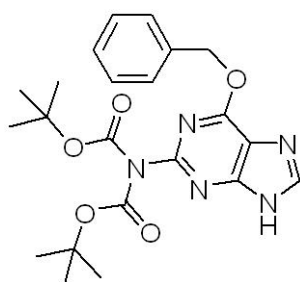
二炭酸ジ-tert-ブチル(9.77 g、44.8 mmol)を、6-(ベンジルオキシ)-9H-プリン-2-アミン (Accela、3 g、12.44 mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.152 g、1.244 mmol)のTHF(100 mL)懸濁液に加えた。得られた透明薄緑色溶液を室温で一夜攪拌した。次いでTHFを減圧下除去した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、1M HClおよび塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を最少のジクロロメタンに溶解し、ISCOコンパニオンクロマトグラフィー系(220 gシリカカートリッジ、0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出、150 ml/分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 B (5.3 g、9.79 mmol)を白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 542$ .  $^1H$  NMR (499 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.74 (s, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 5.70 - 5.52 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 18H)

【0454】

30

中間体 18 C の製造：

【化369】



18 C

40

飽和重炭酸ナトリウム(50 mL、9.73 mmol)を、中間体 18 B (5.27 g、9.73 mmol)のMeOH(100 mL)溶液に加えた。反応混合物を50℃で2時間温め、次いで室温に冷却し、次いで大部分のメタノールを回転蒸発で除去した。水(50 mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(3 x 50 mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色泡状物を得た。泡状物を最少の

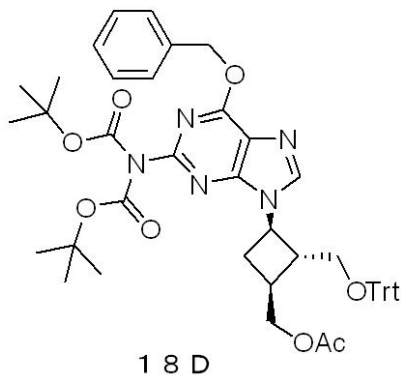
50

ジクロロメタンに溶解し、I S C O コンパニオンクロマトグラフィー系(220 g シリカカートリッジ、0 ~ 5 % メタノール / ジクロロメタンで溶出、150 ml / 分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 C (3.74 g、8.47 mmol)を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 442$ .  $^1H$  NMR (499 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.73 - 13.49 (m, 1H), 8.64 - 8.27 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 3H), 5.70 - 5.53 (m, 2H), 1.39 (s, 18H)

【0455】

中間体 18 D の製造：

【化370】



10

20

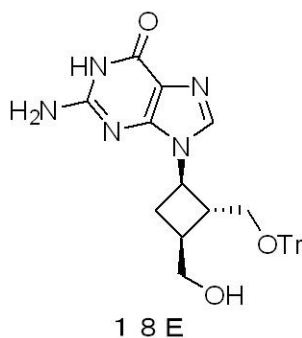
ジイソプロピル(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(1.242 mL、5.99 mmol)を、0 のトリフェニルホスフィン(1.572 g、5.99 mmol)のTHF(20 mL)およびトルエン(10 mL)溶液に滴下した。20分間、0 の後、中間体 2 D(1.248 g、3.00 mmol)、中間体 18 C(1.984 g、4.49 mmol)のTHF(20 mL)およびトルエン(10 mL)溶液を、DEAD /  $Ph_3P$  混合物にカニューレから加えた。フラスコをTHF(10 mL)およびトルエン(5 mL)で濯ぎ、カニューレで反応混合物に移した。1時間後、冷却浴を離し、反応物を室温で一夜撹拌した。次いで反応物を回転蒸発により濃縮した。残留物を最少のジクロロメタンに溶解し、I S C O コンパニオンクロマトグラフィー系(220 g シリカカートリッジ、0 ~ 25 % 酢酸エチル / ジクロロメタン、続いて25 ~ 100 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出、150 ml / 分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 D(2.32 g、2.76 mmol)を白色泡状物として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 840$ ;  $^1H$  NMR (499 MHz, クロロホルム- $d$ ) 7.99 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 18H), 5.75 - 5.50 (m, 2H), 5.15 - 4.95 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.36 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 18H)

30

【0456】

中間体 18 E の製造：

【化371】



40

水酸化カリウム(1.46 g、26.0 mmol)を、室温で中間体 18 D(2.18 g、2.60

50



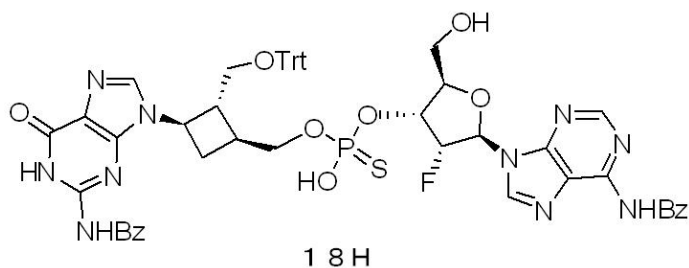
中間体 18 F (100 mg、0.164 mmol) および中間体 18 A (126 mg、0.137 mmol) の混合物をアセトニトリル (3 × 3 mL) と共沸させ、次いで 20 分間高真空下で乾燥させた。残留物を窒素雰囲気下に置き、DMF (2 mL) に溶解した。DBU (0.061 mL、0.410 mmol) を滴下し、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。MeOH、続いて HOAc を加えて反応停止させた。得られた混合物を濃縮乾固した。残留物を最少のジクロロメタンに溶解し、ISCO コンパニオンクロマトグラフィー系 (24 g シリカカートリッジ、0 ~ 15 % メタノール / ジクロロメタン、続いて 15 ~ 100 % メタノール / ジクロロメタンで溶出、35 mL / 分) で精製した。所望の物質を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 G (64 mg、0.047 mmol) を得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1365$

【0459】

10

中間体 18 H の製造：

【化374】



20

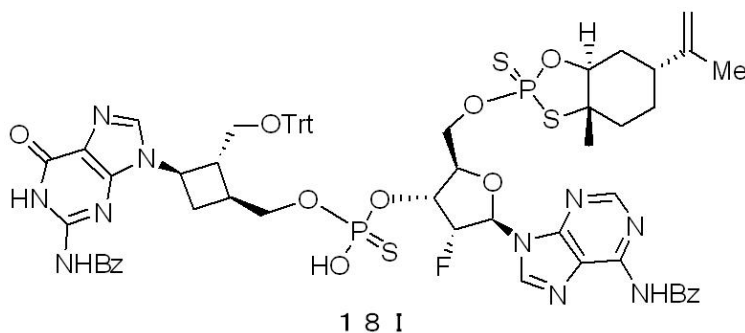
2,2 - ジクロロ酢酸 (0.015 mL、0.187 mmol) を、室温でメタノール (0.019 mL、0.469 mmol) および中間体 18 G (64 mg、0.047 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に加えた。35 分後、トリエチルアミン (0.026 mL、0.187 mmol) で反応停止させ、次いで濃縮乾固した。得られた透明油状物を最少のジクロロメタンに溶解し、ISCO コンパニオンクロマトグラフィー系 (24 g シリカカートリッジ、0 ~ 100 % メタノール / ジクロロメタンで溶出、35 mL / 分) で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 H (50 mg、0.047 mmol) を白色固体として得た。LCMS,  $[M+H]^+ = 1063$

【0460】

中間体 18 I の製造：

30

【化375】



40

混合物中間体 18 H (10.2 mg、9.59 μmol) および反応材 3 (12.85 mg、0.029 mmol) をアセトニトリル (3 × 3 mL) と共沸させ、各アセトニトリル添加後音波処理した。得られた残留物を窒素雰囲気下に置き、DCM (1 mL) に懸濁し、音波処理し、0 °C に冷却して、濁った懸濁液を得た。5 分間、0 °C の後、DBU (8.61 μL、0.058 mmol) を加えた。反応物は透明となった。20 分後、イソプロポキシトリメチルシラン (8.52 μL、0.048 mmol)、続いて酢酸 (5.49 μL、0.096 mmol) で反応停止させた。反応混合物を直接的に ISCO コンパニオンクロマトグラフィー系 (12 g シリカカートリッジ、0 ~ 100 % メタノール / ジクロロメタンで溶出、35 mL / 分) で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせて、中間体 18 I (10.7 mg、8.17 μmol) を得た。L

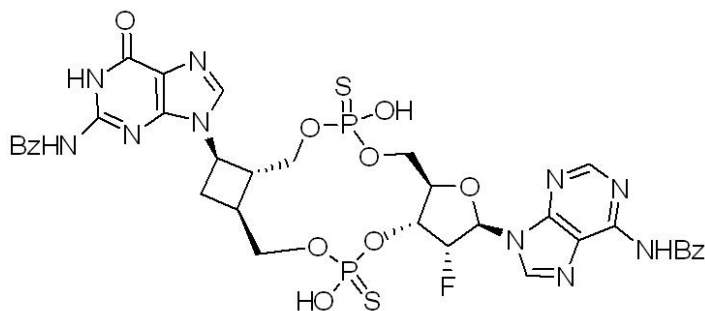
50

CMS,  $[M+H]^+ = 1309$

【0461】

中間体18Jの製造：

【化376】



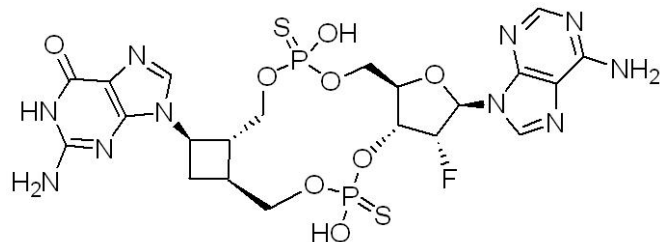
18J

2,2 - ジクロロ酢酸(6.05  $\mu$ l、0.073 mmol)を、室温でトリイソプロピルシラン(0.018 mL、0.088 mmol)および中間体18I(9.60 mg、7.33  $\mu$ mol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に加えた。35分後、反応混合物を、室温でDBU(0.033 mL、0.220 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に加えた。15分後、反応物を濃縮乾固した。残留物をエーテル(3  $\times$  3 mL)で洗浄し、エーテル洗液を注意深く傾捨し、廃棄した。得られた残留物をMeOH/DCM混合物に溶解し、十分なセライト上で濃縮して、自由に流動する粉末を得た。粉末をISCO固体充填カートリッジに載せ、ISCOコンパニオンクロマトグラフィー系(移動相A：5：95アセトニトリル/水と0.01 M 酢酸アンモニウムで平衡化されている15.5 g ISCO GOLD C-18カラム。移動相B：95：5アセトニトリル/水と0.01 M 酢酸アンモニウム。0～100% Bで溶出、30 mL/分)で精製した。所望の物質を含むフラクションを凍結乾燥させて、中間体18J(7.7 mg、8.57  $\mu$ mol)を得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS,  $[M+H]^+ = 899$  (m+1)

【0462】

実施例18-1

2 - アミノ - 9 - [(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3,12 - ジヒドロキシ - 3,12 - ジスルファニリデン - 2,4,11,13,16 - ペンタオキサ - 3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup> - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン - 8 - イル] - 6,9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オン  
【化377】



18-1

中間体18J(6.6 mg、7.34  $\mu$ mol)およびアンモニア(MeOH中7 N、2 mL、14.69 mmol)を40℃で4.5時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物を窒素流下濃縮乾固して、10 mgの透明油状物を得た。油状物を分取逆相HPLCで精製した。装置：Agilent Bionert 1260、カラム：Xselect RP Prep C18 OBDカラム、5  $\mu$ m、10  $\times$  250 mm。流速：5.0 mL/分。移動相：A：100 mM NH<sub>4</sub>OAc(pH 6.5)；B：ACN(% A = 100 - % B)。0～10分間0～20% B。10～11.1分間20～1

0.0% B。検出：260 nm。注入体積：500  $\mu$ L。目的物の保持時間5.713分。サンプル調製：約2.5 mL MeOH / DMSO / DMFに溶解した10 mgのサンプル。生成物を含むフラクションを集め、凍結乾燥させて、実施例18-1(1.3 mg、1.610  $\mu$ mol)を白色固体として得た。実測質量：691.1； $t_R$ ：3.65分；分析的HPLCクロマトグラフィー条件9

【0463】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件9：

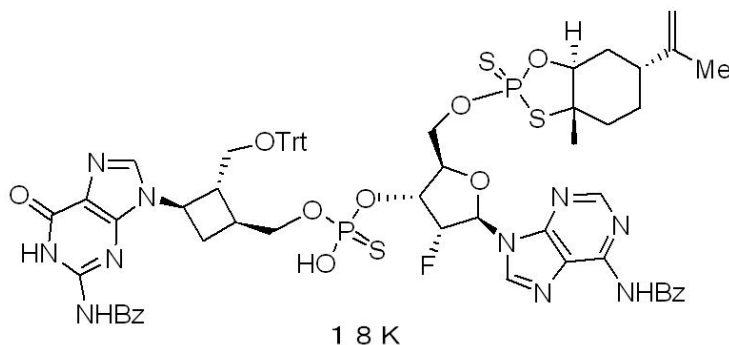
装置：Agilent 1290 HPLC/MS；カラム：Xselect CSH C18カラム、3.5  $\mu$ m、2.1  $\times$  150 mm；流速：0.35 mL / 分；移動相：A：20 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (pH 6.5)；B：ACN(% A = 100 - % B)；勾配：15分間かけて5 ~ 95 % B。

10

【0464】

中間体18 Kの製造：

【化378】



20

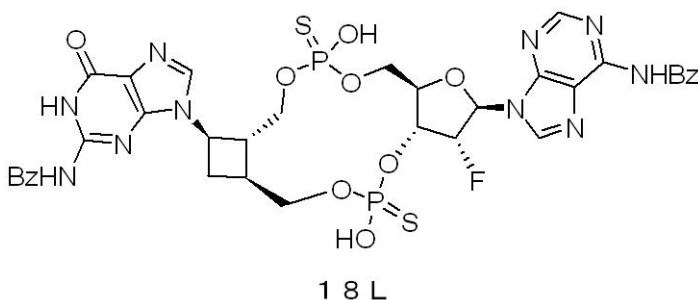
中間体18 H(15.2 mg、0.014 mmol)および反応材4(19.15 mg、0.043 mmol)の混合物をアセトニトリル(3  $\times$  3 mL)と共沸させ、各アセトニトリル添加後音波処理した。得られた残留物を窒素でパージし、DCM(1 mL)に懸濁し、音波処理し、0 に冷却して、濁った懸濁液を得た。10分後、DBU(0.013 mL、0.086 mmol)を加えた。反応物は透明となった。20分後、イソプロポキシトリメチルシラン(0.013 mL、0.071 mmol)、続いて酢酸(8.19  $\mu$ L、0.143 mmol)で反応停止させた。反応混合物を直接的にISCコンパニオンクロマトグラフィー系(12 g シリカカートリッジ、0 ~ 100 % メタノール / ジクロロメタンで溶出、35 mL / 分)で精製した。所望の物質を含むフラクションを合わせて、中間体18 K(25 mg、0.019 mmol)を白色固体として得た。これをさらに精製することなく使用した。LCMS,  $[M+H]^+ = 1309$  (m+1)

30

【0465】

中間体18 Lの製造：

【化379】



40

2,2 - ジクロロ酢酸(0.012 mL、0.143 mmol)を、室温でトリイソプロピルシラン(0.035 mL、0.172 mmol)および中間体18 K(18.72 mg、0.014 mmol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に加えた。25分後、さらに2,2 - ジクロロ酢酸(0.012 mL、0.143 mmol)を加えた。さらに10分後、反応混合物を、室温でDBU(0.064 mL、0.429 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に加えた。15分後、反応物を濃

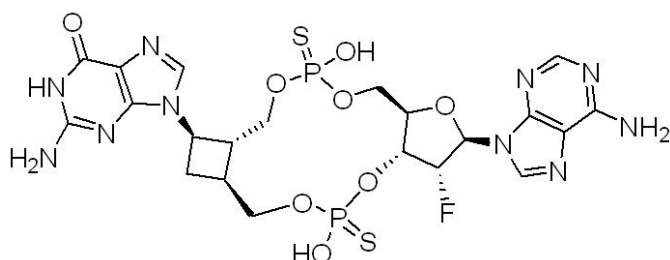
50

縮乾固した。残留物をエーテル(3 × 3 mL)で処理し、エーテル洗液を注意深く傾捨し、廃棄した。得られた残留物をMeOH/DCMに溶解し、十分なセライト上で濃縮して、自由に流動する粉末を得た。粉末をISCO固体充填カートリッジに載せ、逆相ISCOコンパニオンクロマトグラフィー系(移動相A: 5: 95アセトニトリル/水と0.01M 酢酸アンモニウムで平衡化した15.5g ISCO GOLD C-18カラム。移動相B: 95: 5アセトニトリル/水と0.01M 酢酸アンモニウム。0~100%Bで溶出、30mL/分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを凍結乾燥させて、中間体18L(7mg、7.79 μmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 899

【0466】

実施例18-2

2-アミノ-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-3,12-ジスルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-8-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン【化380】



中間体18L(7mg、7.79 μmol)およびアンモニア(MeOH中7N、2mL、15.58mmol)の溶液を40℃に温めた。3時間後、反応物を室温に冷却した。反応物を窒素流下濃縮乾固し、次いでさらに減圧下乾燥させて、8.7mgの残留物を得た。残留物を逆相HPLC(装置: Waters Autopure、カラム: Luna Omega Polar C18カラム5 μm、21.2 × 250mm。流速: 20.0mL/分 移動相: A: 100mM NH<sub>4</sub>OAc(pH 4.7); B: ACN(%A = 100 - %B)。勾配13分間かけて0~18%B、13~13.5分間18~95%B。所望の化合物保持時間11.56分。検出: 260nm、注入体積: 100 μL。サンプル調製: 約1.5mL DMSO/DMF/MeOHに溶解した8.7mgのサンプル)で精製した。生成物を含むフラクションを凍結乾燥させて、実施例18-2(2.5mg、3.44 μmol)を白色固体として得た。実測質量: 691.1; t<sub>R</sub>: 3.08分; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件10

【0467】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件10:

装置: Agilent 1290 HPLC/MS; カラム: Luna Omega Polar C18カラム、3 μm、2.1 × 150mm; 流速: 0.35mL/分; 移動相: A: 20mM NH<sub>4</sub>OAc(pH 4.7); B: ACN(%A = 100 - %B); 勾配: 15分間かけて5~100%B。

【0468】

実施例18-3、18-4

2-アミノ-9-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-3,12-ジスルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3<sup>5</sup>,12<sup>5</sup>-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0<sup>6,9</sup>]オクタデカン-8-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン

10

20

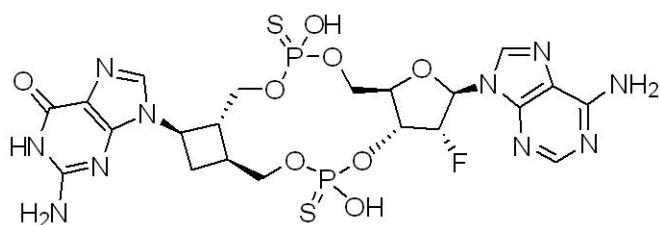
30

40

50



## 【化 3 8 1】



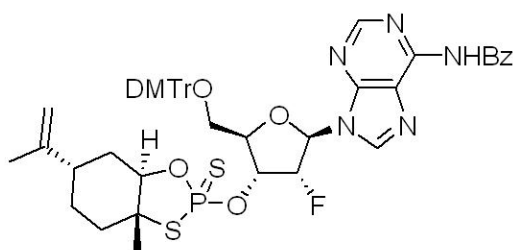
ジアステレオマー3 (18-3)

ジアステレオマー4 (18-4)

## 【 0 4 6 9】

中間体 1 8 M の製造：

## 【化 3 8 2】



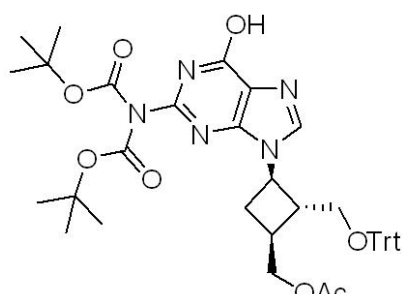
1 8 M

中間体 1 8 M を、1 8 A に準ずる方法で、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 (AstraTech) および反応材 3 から製造した。LCMS,  $[M+H]^+ = 922$ .  $t_R$ : 1.29 min. 分析的方法 C

## 【 0 4 7 0】

中間体 1 8 N の製造：

## 【化 3 8 3】



1 8 N

1 8 D ( 7 5 mg、0 . 0 8 9 mmol ) および 1 0 % P d / C ( 1 2 mg、0 . 0 8 9 mmol ) の MeOH ( 2 mL ) 懸濁液を、水素で真空パージし、次いで水素バルーン下、一夜撹拌した。反応物を窒素でパージし、次いで DCM ( 2 mL ) で希釈し、0 . 3 5 μ m フリットで濾過し、減圧下濃縮して、1 8 N ( 6 7 mg、1 0 0 % ) を得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 750$ ,  $t_R$ : 1.15 min. 分析的方法 A

## 【 0 4 7 1】

中間体 1 8 O および 1 8 P の製造

10

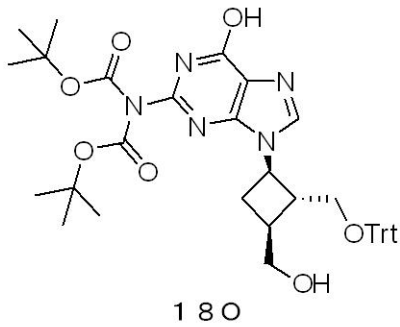
20

30

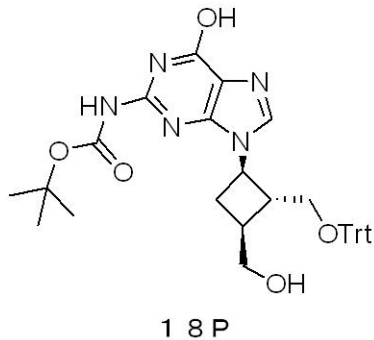
40

50

## 【化 3 8 4】



10



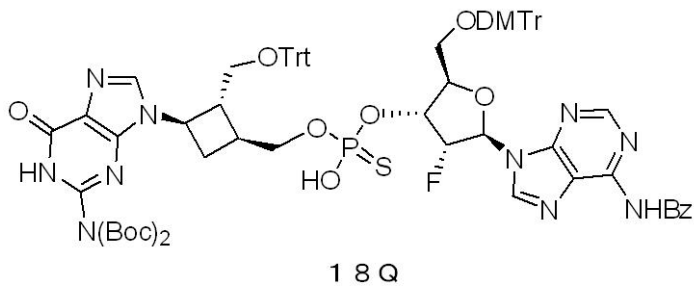
20

中間体 18 N (67 mg、0.089 mmol) をアンモニア (MeOH 中 7 M) (2.7 ml、18.76 mmol) で処理した。得られた透明溶液を室温で 2 日間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (4 g カラム、MeOH / DCM = 0 ~ 10 %) で精製して、中間体 18 O と 18 P の混合物 (49 mg) を得た。18 O: LCMS:  $[M+H]^+ = 708$ ,  $t_R$ : 1.08 min; 18 P: LCMS:  $[M+H]^+ = 608$ ,  $t_R$ : 1.00 min. 分析的方法 A

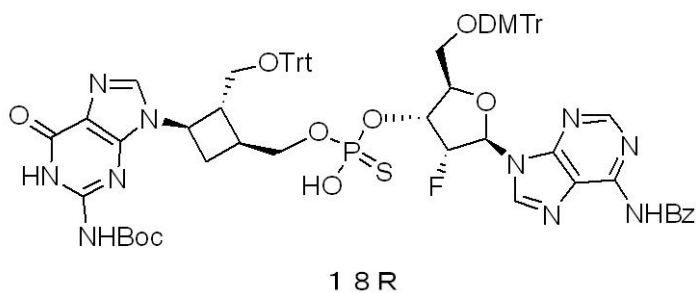
## 【0 4 7 2】

中間体 18 Q および 18 R の製造:

## 【化 3 8 5】



30



40

18 O と 18 P の混合物 (49 mg) および 18 M (128 mg、0.138 mmol) を ACN (2 x 5 mL) と共沸させた。残留物を DCM (3 mL) に溶解し、透明溶液を 0 °C に冷却した。DBU (0.063 mL、0.415 mmol) を一度に加えた。30 分後、さらに 18 M (55 mg) を加え、撹拌を 30 分間続けた。MeOH (0.5 mL) で反応停止させ、次いで濃縮した。残留物を少量の MeOH に溶解し、逆相 C18 カラムクロマトグラフィー (50 g GO

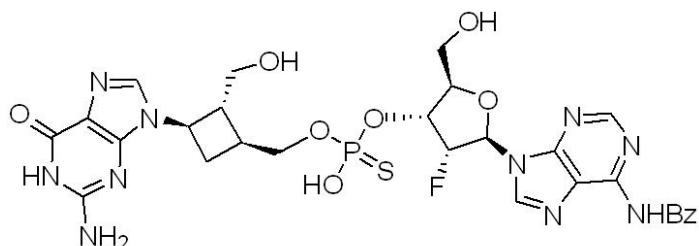
50

LD、10 mM NH<sub>4</sub>OAc 含有 ACN / H<sub>2</sub>O = 5 ~ 90 %) で精製して、18Q と 18R の混合物 (120 mg) を得た。18Q: LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 1462, t<sub>R</sub>: 1.14 min; 18R: LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 1362, t<sub>R</sub>: 1.09 min. 分析的方法C

【0473】

中間体 18S の製造:

【化386】



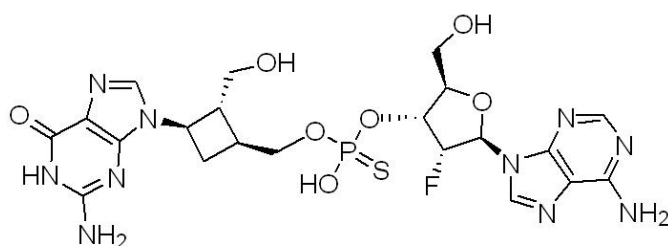
18S

18Q と 18R の混合物 (115 mg) を DCM (1.5 mL) に溶解し、トリエチルシラン (0.101 mL, 0.629 mmol) および TFA (1.5 mL) を加えた。混合物を RT で 3 時間攪拌し、次いで MeOH で希釈し、濃縮した。残留物を 7 N NH<sub>3</sub> / MeOH に溶解し、次いで濃縮した。残留物をセライトに載せ、C18 逆相 ISCO カラム (15.5 g, GOLD, ACN / H<sub>2</sub>O = 5 ~ 40 % と 10 mM NH<sub>4</sub>OAc) で精製して、18S (38 mg) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 717, t<sub>R</sub>: 0.43 min. 分析的方法C

【0474】

中間体 18T の製造:

【化387】



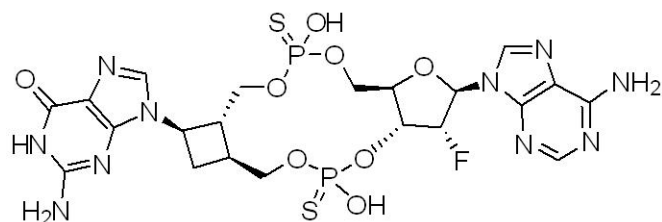
18T

18S (36 mg, 0.050 mmol) の 7 N NH<sub>3</sub> / MeOH (6 mL) 溶液を RT で 4.5 時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製中間体 18T (36 mg) を得た。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 613, t<sub>R</sub>: 0.28 min. 分析的方法C

【0475】

実施例 18-3 および 18-4

【化388】



ジアステレオマー3 (18-3)

ジアステレオマー4 (18-4)

中間体 18T (31 mg, 0.051 mmol) をピリジン (5 mL) と 2 回共沸させ、次いでピリジン (8 mL) に溶解し、DBU (114 μl, 0.759 mmol) を加えた。混合物を再び共沸させて、約 3 mL のピリジンを除去し、残存溶液を 10 分間攪拌した。反応材 4 (56.5

mg、0.127 mmol)のACN(1 mL)溶液を30分間かけて極めてゆっくり加えた。次いで反応物を濃縮し、トルエンと2回共沸させた。次いで残留物をエーテルで処理し、音波処理し、透明エーテル溶液を傾捨した(×3)。次いで残存固体残留物をMeOH/H<sub>2</sub>O(3 mL)に溶解し、逆相HPLC(装置: Waters Autopure、カラム: Xselect RP Prep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm、流速: 20.0 mL/分 移動相: A: 100 mM NH<sub>4</sub>OAc(pH 6.5); B: ACN(%A = 100 - %B)。勾配16分間かけて0 ~ 16 % B、16 ~ 16.5分間16 ~ 95 % B)で精製して、所望の化合物:

実施例18-3(2.8 mg)、LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 691. t<sub>R</sub>: 5.48 min, 分析的HPLCクロマトグラフィー条件11

実施例18-4(4.6 mg)、LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 691, t<sub>R</sub>: 6.80 min, 分析的HPLCクロマトグラフィー条件11

10

を得た。

#### 【0476】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件11: 装置: Agilent 1290 HPLC/MS; カラム: Xselect CSH C18カラム、3.5 μm、2.1 × 150 mm; 流速: 0.35 mL/分; 移動相: A: 20 mM NH<sub>4</sub>OAc(pH 6.5); B: ACN(%A = 100 - %B); 勾配: 15分間かけて5 ~ 100 % B)。

#### 【0477】

分析的LCMS方法A:

Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 × 50 mm)、1.7ミクロン; 溶媒A = 100 % 水と0.05 % TFA; 溶媒B = 100 % アセトニトリルと0.05 % TFA; 勾配 = 1分間かけて2 ~ 98 % B、次いで98 % Bで0.5分間保持; 流速: 0.8 mL/分; 検出: 220 nmでUV)。

20

#### 【0478】

分析的LCMS方法B:

注入1条件: カラム: Agilent Bonus RP、2.1 mm × 50 mm、1.8 μm 粒子; 移動相A: 水と20 mM 酢酸アンモニウム; 移動相B: アセトニトリル。温度: 50 °C; 勾配: 0 % B 保持1分、次いで4分間かけて0 % B ~ 100 % B、次いで100 % Bに0.75分保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入1結果。

#### 【0479】

30

分析的LCMS方法C:

Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 × 50 mm)、1.7ミクロン; 溶媒A = 95 % 水 / 5 % アセトニトリルと酢酸アンモニウム; 溶媒B = 95 % アセトニトリル / 5 % 水と酢酸アンモニウム; 勾配 = 1分間かけて5 ~ 95 % B、次いで100 % Bで0.5分間保持; 流速: 0.8 mL/分; 検出: 220 nmでUV); (NH<sub>4</sub>OAc ± モード)。

#### 【0480】

分析的LCMS方法D:

Waters Acquity UPLC BEH C18 BEH C18(2.1 × 50 mm)、1.7ミクロン; 溶媒A = 100 % 水と0.05 % TFA; 溶媒B = 100 % アセトニトリルと0.05 % TFA; 勾配 = 5分間かけて15 ~ 98 % B、次いで98 % Bで0.5分間保持; 流速: 0.8 mL/分; 検出: 220 nmでUV)。

40

#### 【0481】

分析的LCMS方法E:

注入1条件: カラム: Waters XBridge BEH C18 XP(50 × 2.1 mm) 2.5 μm; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル : 水と10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル : 水と10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 温度: 50 °C; 勾配: 3分間かけて0 ~ 100 % B; 流速: 1.1 mL/分。

#### 【0482】

生物学的活性の評価

STING THP1 レポーターアッセイプロトコール

50

THP1-Dual<sup>TM</sup>細胞を、二つの誘導性レポーター構築物の安定な組込みによりヒトTHP-1単球細胞株から導いた。この目的で、THP1-Dual<sup>TM</sup>細胞は、SEAP活性のモニタリングによるNF- $\kappa$ B経路および分泌ルシフェラーゼ(Lucia)の活性の評価によるIRF経路の同時の試験を可能とする。両レポータータンパク質は、SEAP検出試薬であるQUANTI-Blue<sup>TM</sup>、およびルシフェラーゼ検出試薬であるQUANTI-Luc<sup>TM</sup>を使用したとき、細胞培養上清で容易に測定可能である。

THP1-Dual<sup>TM</sup>細胞は、STINGアゴニストに応答してNF- $\kappa$ Bの活性化を誘発する。それらはまたcGAMPなどのSTINGアゴニストでの刺激により、IRF経路も誘発する。ここで、THP-1-Dual細胞を、細胞レベルで機能するSTING結合因子の評価に使用した。

DMSO中の化合物の連続希釈物を、低容量384ウェルプレートで、100nl/ウェルで、ECHOアコースティックディスペンサー(Labcyte、モデル550)を使用して加え、細胞懸濁液中100 $\mu$ Mの最終開始濃度を達成した。THP-1-Dual<sup>TM</sup>STINGレポーター細胞(Invivogen, Dual cells cat #THPD-nfis)を、SEAPアッセイについて低容量384ウェル黒色壁透明底組織培養プレート(Corning, cat #3542)およびルシフェラーゼアッセイについて低容量白色一色プレート(Corning, cat #3826)に、10%ヒト血漿含有RPMI培地(Gibco, cat #11875)中、15,000細胞で、ウェルあたり10 $\mu$ Lで化合物と共に加えた。プレートの1列を、100%活性化計算のためのcGAMP、100 $\mu$ M処理にカラムの1列をベースライン活性化のための未処理(DMSOのみ)とするため残した。プレートを、次いで37 $^{\circ}$ Cインキュベーターで5%CO<sub>2</sub>で20時間インキュベートした。

SEAPアッセイ、5 $\mu$ Lの2 $\times$ QuantiBlue(Invivogen, cat #Rep-qb2)を、THP1細胞が播種された384ウェル黒色プレートに加え、37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした。プレートをEnvision(Perkin Elmer)で620nm波長(OD620)で読んだ。ルシフェラーゼアッセイで、5 $\mu$ LのQuantiluc(Invivogen, Rep-qlc2)を、THP1細胞を播種した白色384ウェルプレートに加え、発光プロトコール(RLU)を使用して、5分でEnvision(Perkin Elmer)で読んだ。両細胞株について、100%活性化を、100 $\mu$ M cGAMP(Invivogen, cat #TLRL-NACGA23-5)で刺激したTHP-1-DualSTING細胞の値(RLU)により決定した。

【0483】

STING HTRF結合アッセイ

時間分解FRETベース競合結合アッセイを使用して、STING WTおよびSTING AQへの試験品結合を評価した。20nM濃度のHisタグ付STING細胞質ドメイン(WTまたはAQ)を、2.5nM Tb標識抗His抗体、試験化合物およびフルオレセイン標識cGAMPアナログプローブ(BioLog cat. no. C195)と、0.005%Tween-20および0.1%BSA含有PBS中200nM(STING WT)または40nM(STING AQ)濃度で、1時間インキュベートした。495nmおよび520nmでの蛍光を、EnVisionマイクロプレートリーダーで読んで、Tb標識抗His抗体とフルオレセイン標識プローブの間のFRETを定量した。STINGタンパク質非存在下で得たシグナルを背景として定義し、背景を減じたFRET比を、試験化合物非存在下で得た最大シグナルに対して標準化した。これらの値をパーセント阻害に変換した。パーセント阻害を11濃度の試験化合物について決定した。プローブの特定の結合を50%減ずるのに必要である競合試験化合物の濃度として定義されるIC<sub>50</sub>を、データをフィットさせるために4パラメータロジスティック方程式を使用して計算した。

【0484】

STING WT: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-H232R MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQGTGDRAGIKDRVYSNSIYELLEN GQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCR LIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEV(配列番号1)

## 【 0 4 8 5 】

S T I N G A Q : H i s - T V M V - S - h S T I N G ( 1 5 5 - 3 4 1 ) - G 2 3 0 A -  
R 2 9 3 Q

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRILPELQARIRTYNQHYNNLL  
RGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLEN  
GQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCR  
LIAYQEPADDSSFSLSQEVLRLRQEEKEEV(配列番号2)

## 【 0 4 8 6 】

## 【 表 4 】

実施例番号	T H P 1 レポーターアッセイ E C <sub>50</sub> (μ M)		H T R F 結合アッセイ I C <sub>50</sub> (μ M)	
	I R F 3	N F k B	S T I N G W T	S T I N G A Q
実施例 1 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	1.6 0	0.0 6
実施例 1 - 2	3.0	6.0	0.0 9	0.0 1
実施例 2 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	2 4.0	0.2 1
実施例 2 - 2	8 5.0	> 1 0 0	0.8 8	0.0 1
実施例 3 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	1 5.0	0.4 3
実施例 3 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	4.0	0.4 6
実施例 3 - 3	3 3.0	5 8.0	0.1 8	0.1 4
実施例 3 - 4	3 1.0	4 0.0	1.0	0.0 9
実施例 4 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	2.8
実施例 4 - 2	7 2.0	8 7.0	3.7	0.0 5
実施例 5 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	5.7	0.1 0
実施例 5 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	0.4 4	0.0 2
実施例 5 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	2.7	0.0 4
実施例 5 - 4	1 2.0	9 1.0	0.1 2	0.0 1
実施例 6 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	3 8.9
実施例 6 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	8 2.6
実施例 6 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	3 1.9
実施例 6 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	1 4.8
実施例 7 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	3 2.7
実施例 7 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	
実施例 7 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	6 1.1
実施例 7 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	4 9.1	6.3
実施例 8 - 1	> 1 0 0	2 3.0	> 1 0 0	1 1 3.5
実施例 8 - 2	> 1 0 0	9 7.0	3 3.0	> 1 0 0
実施例 8 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0
実施例 8 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	1 5.8
実施例 9 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	2 0.0
実施例 9 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	4.3	0.9 2
実施例 9 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	9.1	0.3 5
実施例 9 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	1.4	0.0 8
実施例 1 0	> 1 0 0	> 1 0 0	5.2	0.0 4
実施例 1 1 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	2 0.5	3.1
実施例 1 1 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	1 9.4	1.4

10

20

30

40

50

【表 5】

実施例番号	T H P 1 レポーターアッセイ E C <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		H T R F 結合アッセイ I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	I R F 3	N F k B	S T I N G W T	S T I N G A Q
実施例 1 1 - 3	7 0 . 0	5 1 . 0	0 . 8 2	0 . 1 1
実施例 1 1 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	6 6 . 2	2 3 . 1
実施例 1 2 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	5 2 . 8	1 9 . 9
実施例 1 2 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	8 8 . 7
実施例 1 2 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	6 4 . 4
実施例 1 2 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	2 2 . 0	0 . 4 0
実施例 1 3 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	8 5 . 1
実施例 1 3 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	3 . 0
実施例 1 3 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	3 . 8
実施例 1 3 - 4	8 6 . 0	> 1 0 0	3 . 0	0 . 0 5
実施例 1 4 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	8 3 . 0	4 . 5
実施例 1 4 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	2 5 . 5	5 . 1
実施例 1 4 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	1 4 . 3	1 . 7
実施例 1 4 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	4 . 3	0 . 9 2
実施例 1 5 - 1	> 1 0 0	> 1 0 0	3 3 . 5	4 . 4
実施例 1 5 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	2 6 . 9	1 . 8
実施例 1 5 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0	3 2 . 6	1 . 2
実施例 1 5 - 4	> 1 0 0	> 1 0 0	3 . 9	0 . 4 7
実施例 1 6	> 1 0 0	3 1	1 7 . 9	0 . 2 3
実施例 1 7 - 1	> 1 0 0	2	> 1 0 0	> 1 0 0
実施例 1 7 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	1 . 9
実施例 1 8 - 1	0 . 6	2 . 6	0 . 0 0 4	0 . 0 0 2
実施例 1 8 - 2	> 1 0 0	> 1 0 0	0 . 1 5	0 . 0 2
実施例 1 8 - 3	> 1 0 0	> 1 0 0		
実施例 1 8 - 4	> 1 0 0	7 4 . 5		

【配列表】

0007186764000001.app

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 K	31/7064(2006.01)	A 6 1 K	31/7064	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/7084(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z
		A 6 1 K	31/7084	
		C 0 7 K	16/28	

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ブライアン・イー・フィンク

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームパル・エス・ドッド

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ラン・イン・チン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェミン・ルアン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ユーフェン・ジャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ラルグディ・エス・ハリクリシュナン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ムソニ・ジー・カマウ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 スティーブン・ジェイ・ウォーカー

アメリカ合衆国 4 9 0 0 2 ミシガン州ポータージ、ウッドハムズ・アベニュー 2 8 1 0 番

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 8 6 2 9 6 ( U S , A 1 )

特表 2 0 0 7 - 5 2 9 5 3 1 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 2 9 5 3 2 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 6 / 0 9 6 1 7 4 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 6 - 5 2 0 0 8 5 ( J P , A )

特表 2 0 1 7 - 5 1 8 3 0 2 ( J P , A )

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 H 1 9 / 1 4

C 0 7 H 1 9 / 2 0 7

C 0 7 H 1 9 / 2 3

A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6

A 6 1 K 3 1 / 7 0 5 6



---

A 6 1 K	3 1 / 7 0 6 4
A 6 1 K	3 9 / 3 9 5
A 6 1 P	3 5 / 0 0
A 6 1 P	4 3 / 0 0
A 6 1 P	3 5 / 0 2
C 1 2 N	1 5 / 1 1
A 6 1 K	3 1 / 7 0 8 4
C 0 7 K	1 6 / 2 8