

(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

C 07 H	19/14 (2006.01)	C 07 H	19/14
C 07 H	19/207 (2006.01)	C 07 H	19/207
C 07 H	19/23 (2006.01)	C 07 H	19/23
A 61 K	31/7076(2006.01)	A 61 K	31/7076
A 61 K	31/7056(2006.01)	A 61 K	31/7056

F I

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
 ブリストル -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 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
 (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

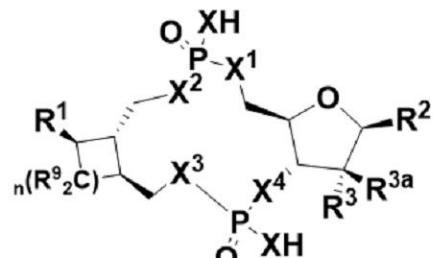
(54)【発明の名称】 抗癌剤としての環状ジスクレオチド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

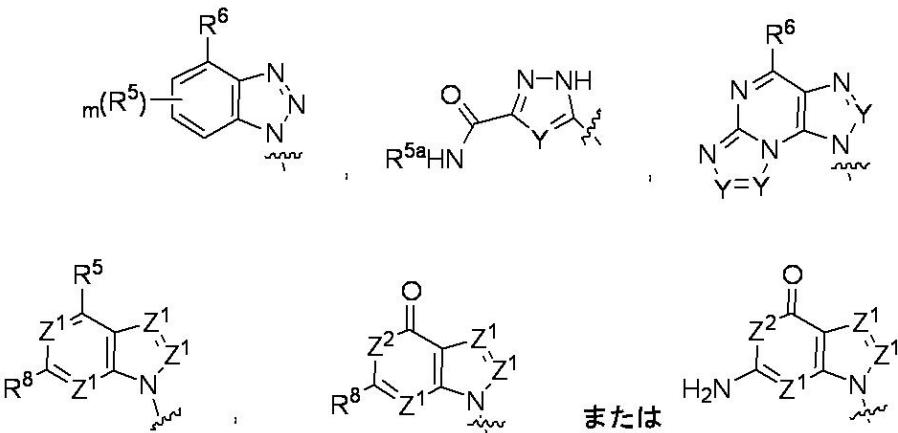
〔式中、

X は O または S であり；

X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；R¹ および R² は独立して

10

【化2】



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；

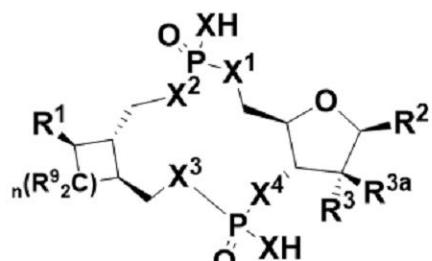
n は 0 または 1 である。】

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、

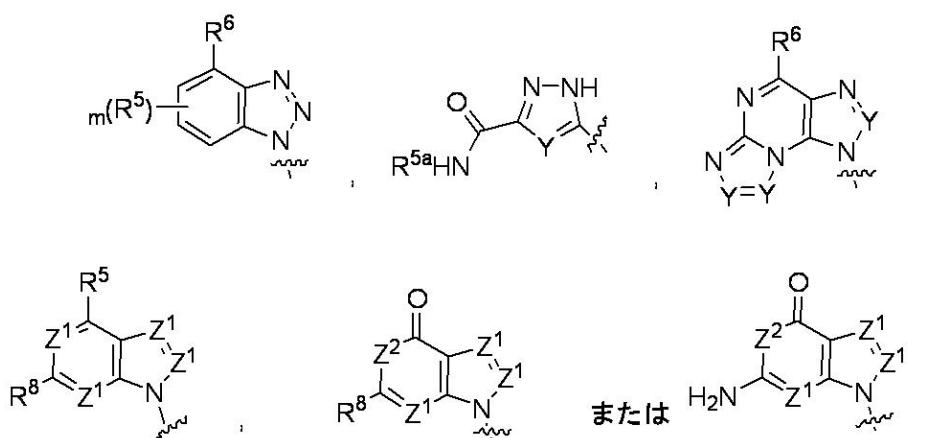
X は S であり；

X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

R¹ および R² は独立して

【化 4】

20



30

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R³ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3 a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R³ および R^{3 a} は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R³ および R^{3 a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

40

50

R⁵はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R^{5a}はHまたはC₁-₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

10

R⁸はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵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。】

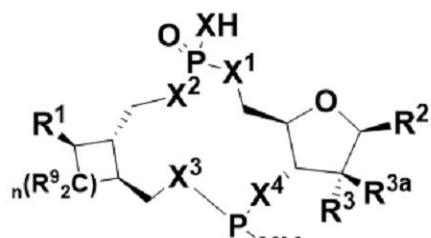
20

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

(I)

〔式中、

XはOであり；

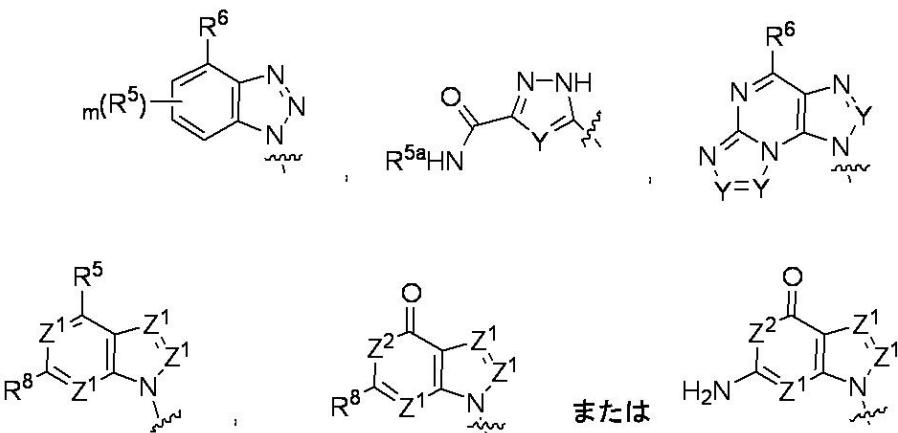
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

40

50

【化6】



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；

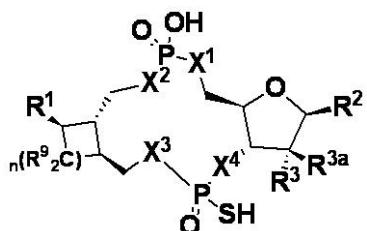
n は 0 または 1 である。】

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】



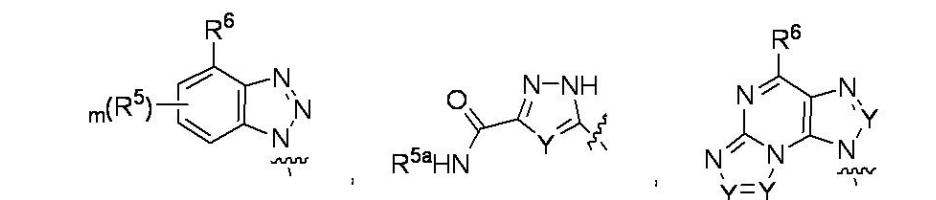
10

〔式中、

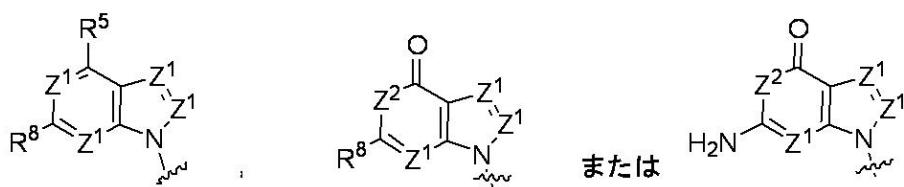
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は各々独立して O または NH であり；

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、NO₂、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、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ 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 = CH₂ 置換基を形成でき；

R^5 は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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}

40

50

a^1 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 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、NO₂、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、NO₂、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CR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

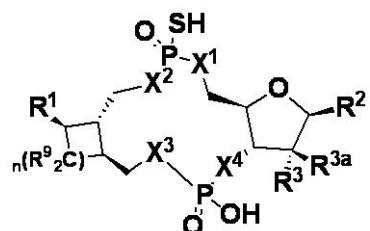
nは0または1である。】

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】

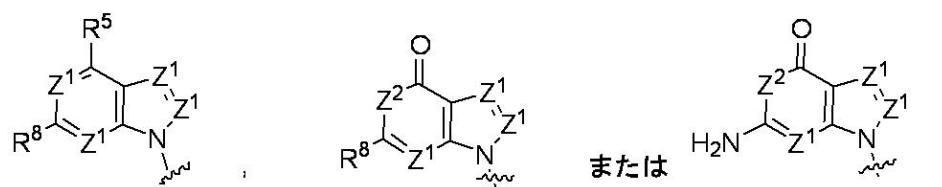
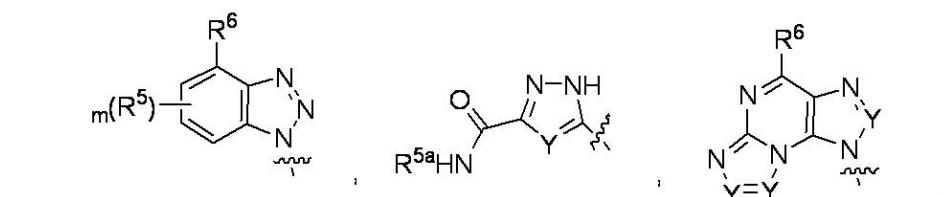


〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化10】



であり；

Z¹はNまたはC^aR^aであり；

Z²はN^bR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC_{1~6}アルキル、0~6個のR⁵

10

20

30

40

50

で置換されている C₃ - 6 シクロアルキル、CN、NO₂、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 R⁵ で置換されている C₁ - 6 アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C₃ - 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 C₁ - 3 アルキルであり；

R³ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

10

R^{3a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R³ 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

R³ および R^{3a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C₁ - 3 アルキル、CN、NO₂、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 C₁ - 3 アルキルであり；

R⁶ は H、ハロゲン、C₁ - 3 アルキル、CN、NO₂、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

R⁸ は H、ハロゲン、C₁ - 3 アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹ は H、ハロゲンまたはメチルであり；

30

Y は CR⁵ または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

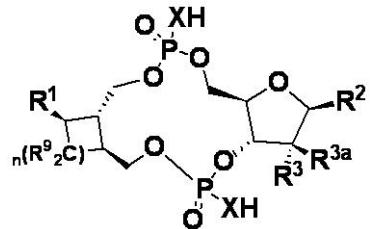
n は 0 または 1 である。】

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 1 1】



40

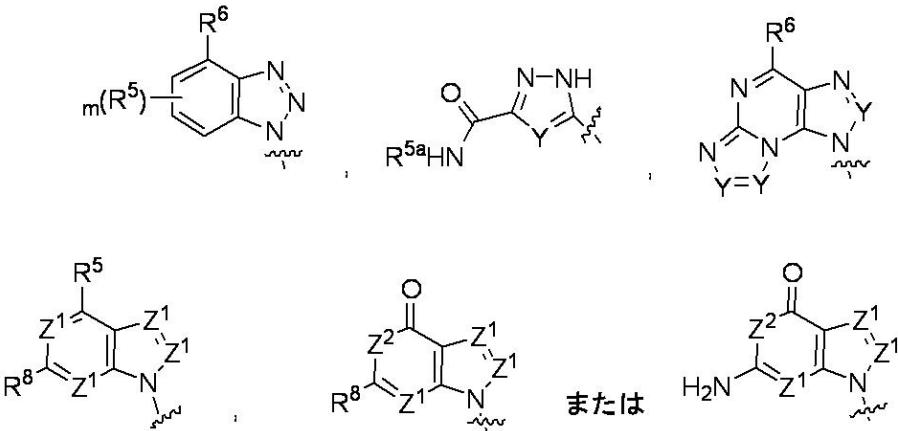
〔式中、

X は O または S であり；

R¹ および R² は独立して

50

【化12】



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；

10

20

30

40

50

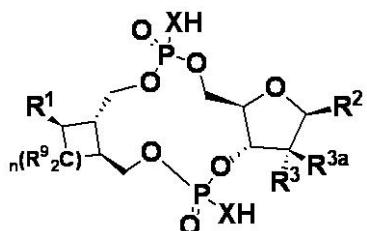
n は 0 または 1 である。】

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】



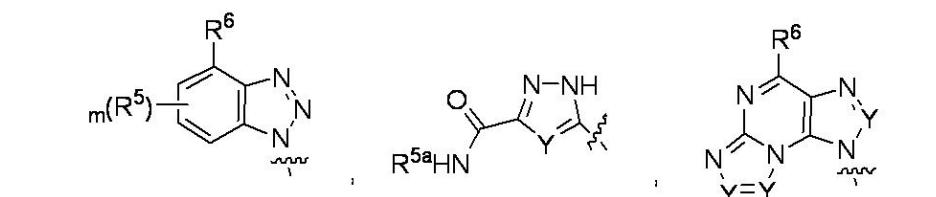
10

(式中、

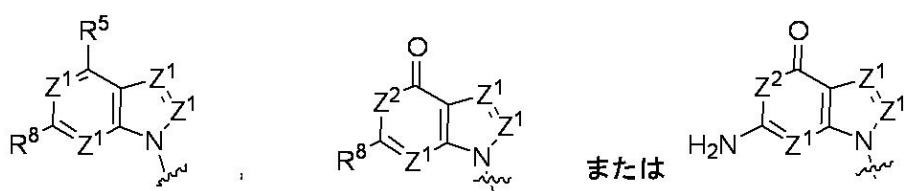
X は O または S であり；

R¹ および R² は独立して

【化 1 4】



20



30

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R³ は F であり；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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^{5 a} は H または C_{1 - 3} アルキルであり；

40

50

R⁶はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R⁸はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

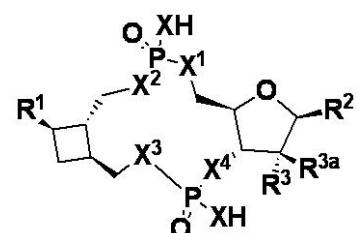
nは0または1である。】

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】



10

20

〔式中、

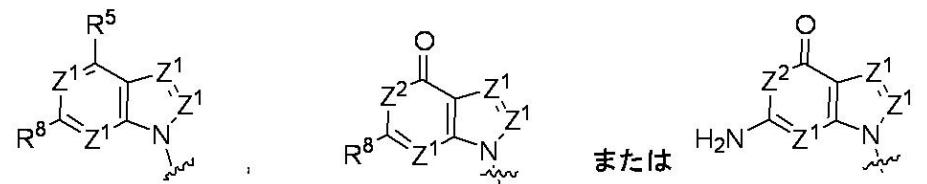
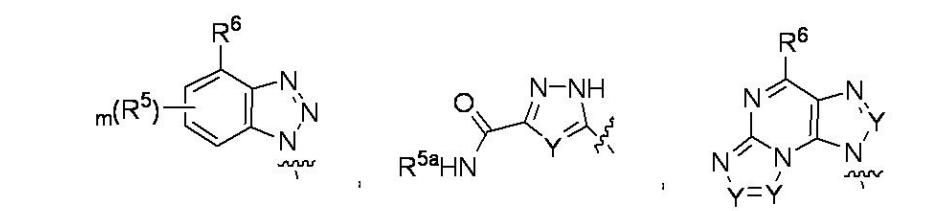
XはOまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

30

【化16】



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-

50

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

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

$\text{R}^{\alpha 1}$ 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 $\text{C}=\text{CH}_2$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

R^8 はH、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

Y は CR^5 または N であり；

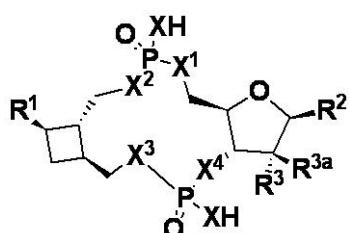
m は0、1、2または3である。]

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】



10

20

30

40

[式中、

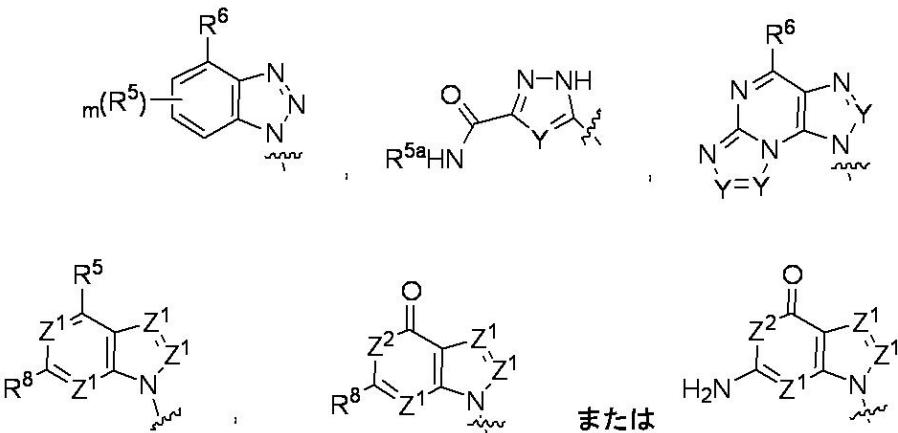
XはSであり；

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

50

【化18】



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。]

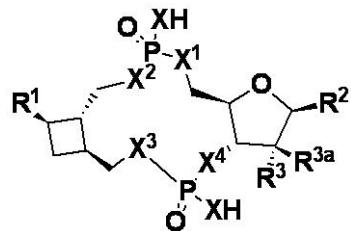
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

立体異性体。

【請求項 10】

式

【化 19】



10

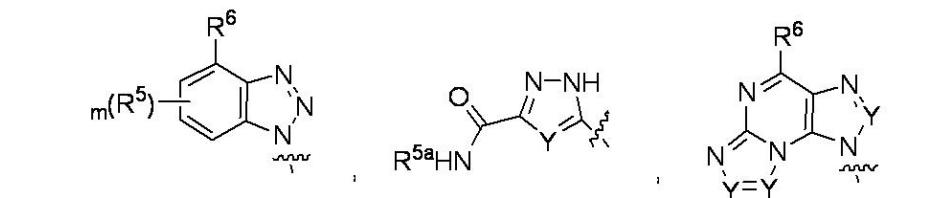
〔式中、

X は O であり；

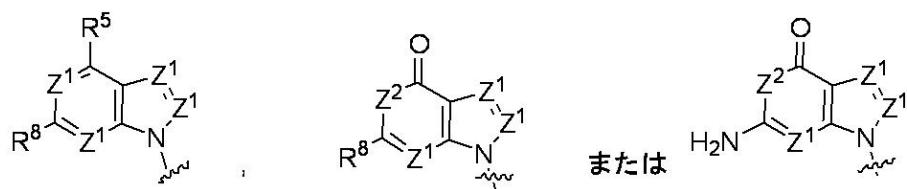
X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

R¹ および R² は独立して

【化 20】



20



または

であり；

30

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

40

R^{a 1} は H または C_{1 - 3} アルキル であり；

R³ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R³ 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

R³ および R^{3a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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

50

(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R^{5a}はHまたはC₁~₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁S(O)₂R^a₁、-NR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、-S(O)R^a₁、-S(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R⁸はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁S(O)₂R^a₁、-NR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、-S(O)R^a₁、-S(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

YはCR⁵またはNであり；

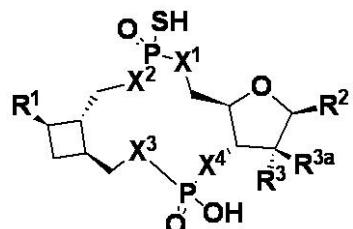
mは0、1、2または3である。】

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】



10

20

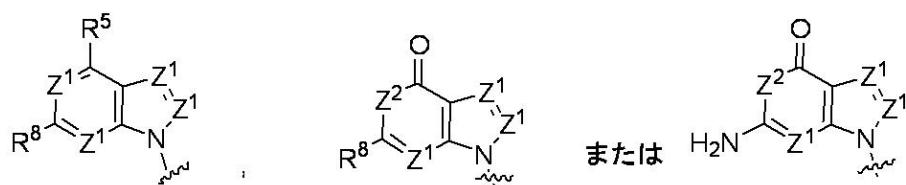
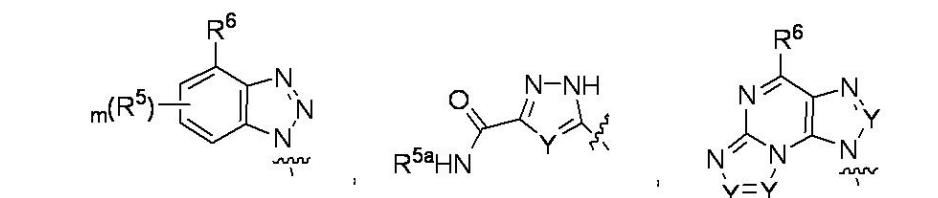
〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化22】

30



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC₁~₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃~₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁

50

R^1 は 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は CR^5 または N であり；

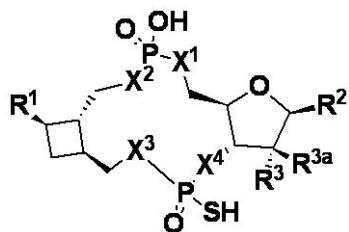
m は 0、1、2 または 3 である。】

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 1 2】

式

【化 2 3】



30

〔式中、

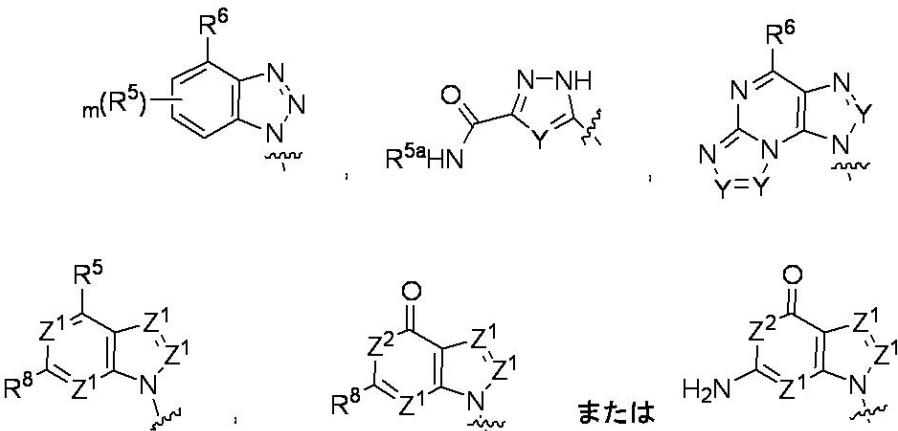
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は各々独立して O または NH であり；

R^1 および R^2 は各々独立して

40

50

【化24】



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。】

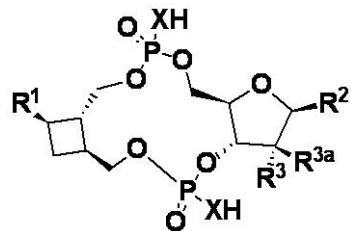
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

立体異性体。

【請求項 1 3】

式

【化 2 5】



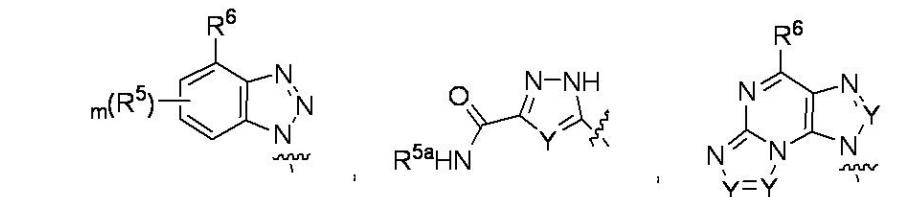
10

〔式中、

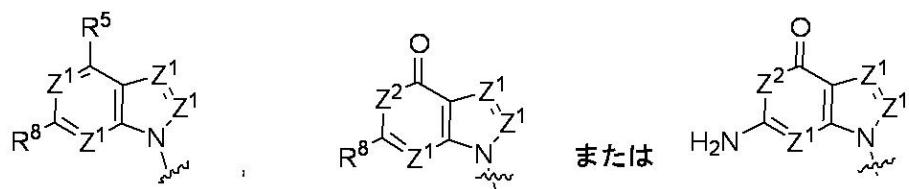
X は O または S であり；

R¹ および R² は各々独立して

【化 2 6】



20



であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R³ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3 a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R³ および R^{3 a} は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R³ および R^{3 a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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

50

R^{5a} は H または C_{1~3} アルキルであり；

R⁶ は H、ハロゲン、C_{1~3} アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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；

R⁸ は H、ハロゲン、C_{1~3} アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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 CR⁵ または N であり；

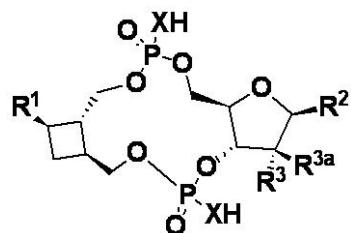
m は 0、1、2 または 3 である。】

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】



10

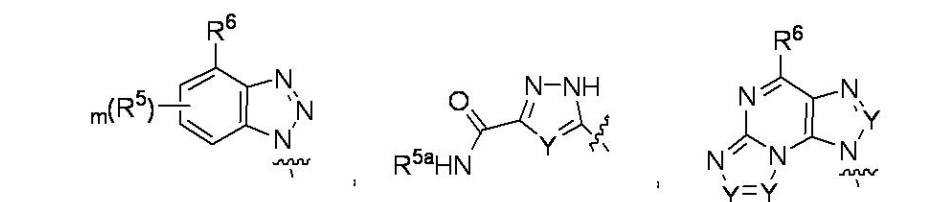
20

〔式中、

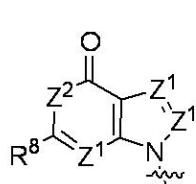
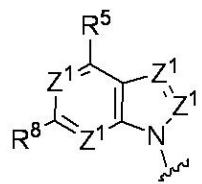
X は S であり；

R¹ および R² は各々独立して

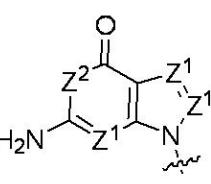
【化 28】



30



または



40

であり；

Z¹ は N または CR^a であり；

Z² は NR^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0~6 個の R⁵ で置換されている C_{1~6} アルキル、0~6 個の R⁵ で置換されている C_{3~6} シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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；

50

- 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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R³はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{3a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R³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

R³およびR^{3a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}、- N^{a1}R^{a1}C(O)R^{a1}、- N^{a1}R^{a1}COOR^{a1}、- N^{a1}R^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、- N^{a1}R^{a1}S(O)₂R^{a1}、- N^{a1}R^{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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}、- N^{a1}R^{a1}C(O)R^{a1}、- N^{a1}R^{a1}COOR^{a1}、- N^{a1}R^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、- N^{a1}R^{a1}S(O)₂R^{a1}、- N^{a1}R^{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；

R⁸はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}、- N^{a1}R^{a1}C(O)R^{a1}、- N^{a1}R^{a1}COOR^{a1}、- N^{a1}R^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、- N^{a1}R^{a1}S(O)₂R^{a1}、- N^{a1}R^{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CR⁵またはNであり；

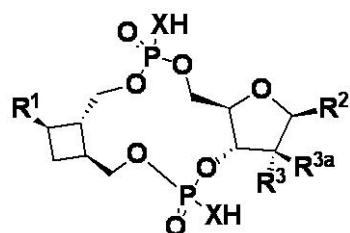
mは0、1、2または3である。]

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；

R¹およびR²は各々独立して

10

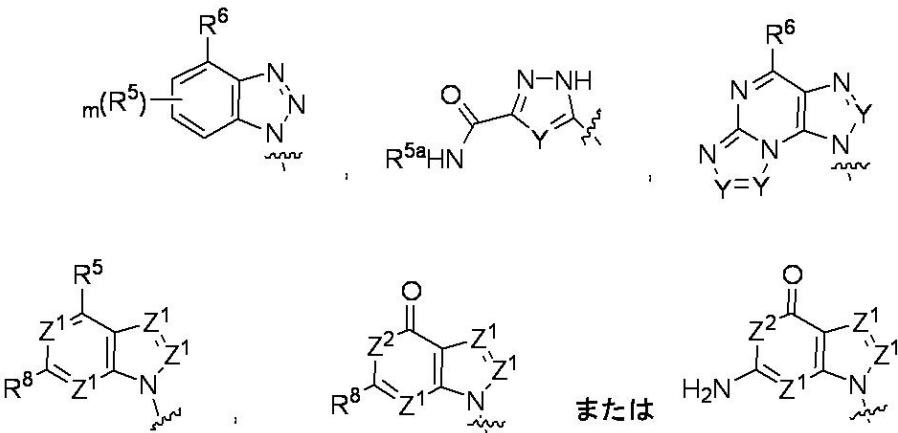
20

30

40

50

【化 3 0】



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。】

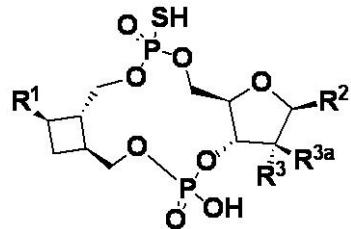
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは

立体異性体。

【請求項 1 6】

式

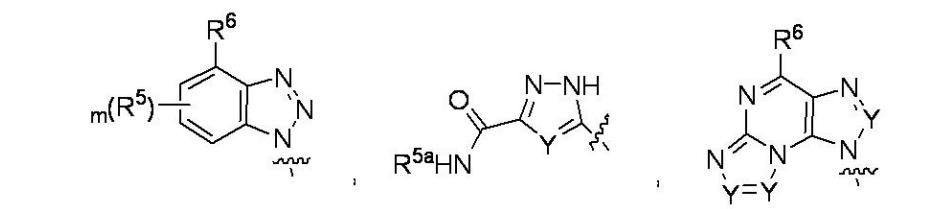
【化 3 1】



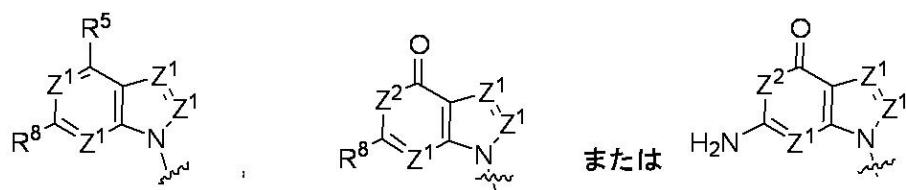
〔式中、

R¹ および R² は各々独立して

【化 3 2】



10



20

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R³ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3 a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R³ および R^{3 a} は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R³ および R^{3 a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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^{5 a} は H または C_{1 - 3} アルキル であり；

30

40

50

R⁶はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R⁸はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

YはCR⁵またはNであり；

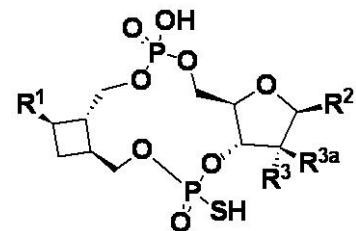
mは0、1、2または3である。】

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】



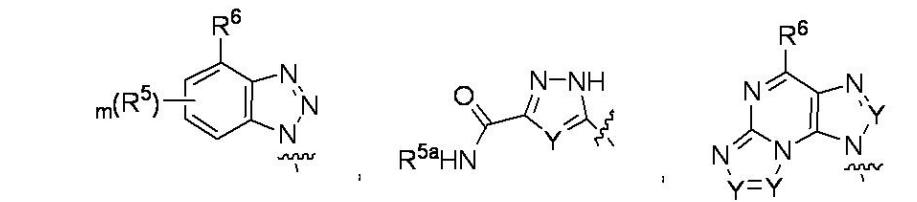
10

20

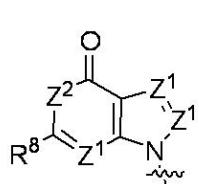
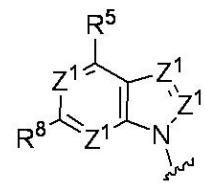
〔式中、

R¹およびR²は各々独立して

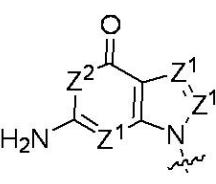
【化34】



30



または



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～₆シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R^bはH、0～6個のR⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

ている C₃ - 6 シクロアルキル、 - C(O)R^{a1}、 - C(O)NR^{a1}R^{a1}、 - S(O)₂R^{a1}
¹ または S(O)₂NR^{a1}R^{a1} であり；

R^{a1} は H または C₁ - 3 アルキルであり；

R³ は H、 CH₃、 ハロゲン、 NH₂ または OH であり；

R^{3a} は H、 CH₃、 ハロゲン、 NH₂ または OH であるか； または

R³ 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

R³ および R^{3a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、 ハロゲン、 C₁ - 3 アルキル、 CN、 NO₂、 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}、 - N(R^{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 C₁ - 3 アルキルであり；

R⁶ は H、 ハロゲン、 C₁ - 3 アルキル、 CN、 NO₂、 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}、 - N(R^{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；

R⁸ は H、 ハロゲン、 C₁ - 3 アルキル、 CN、 NO₂、 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}、 - N(R^{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 CR⁵ または N であり；

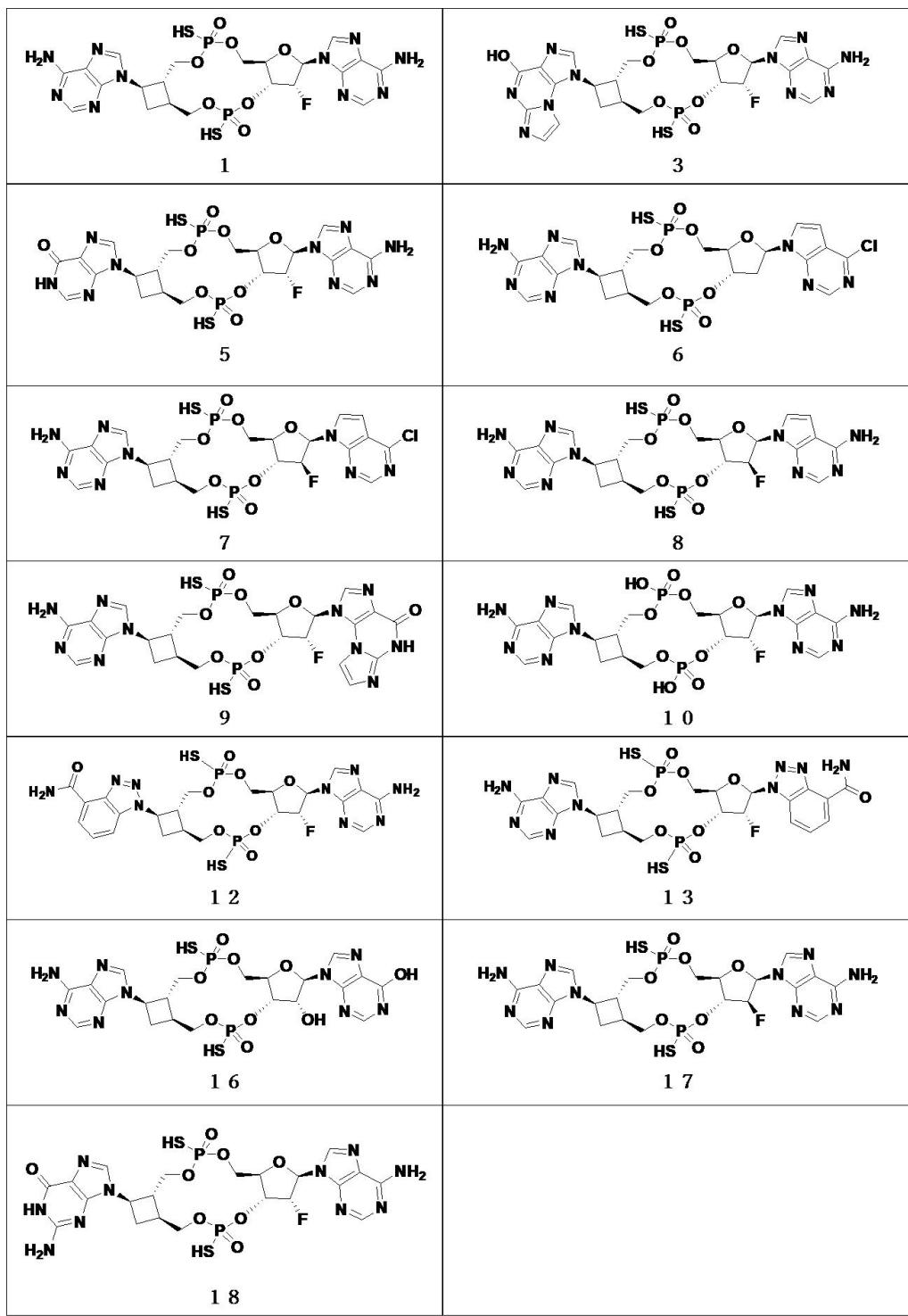
m は 0、 1、 2 または 3 である。]

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

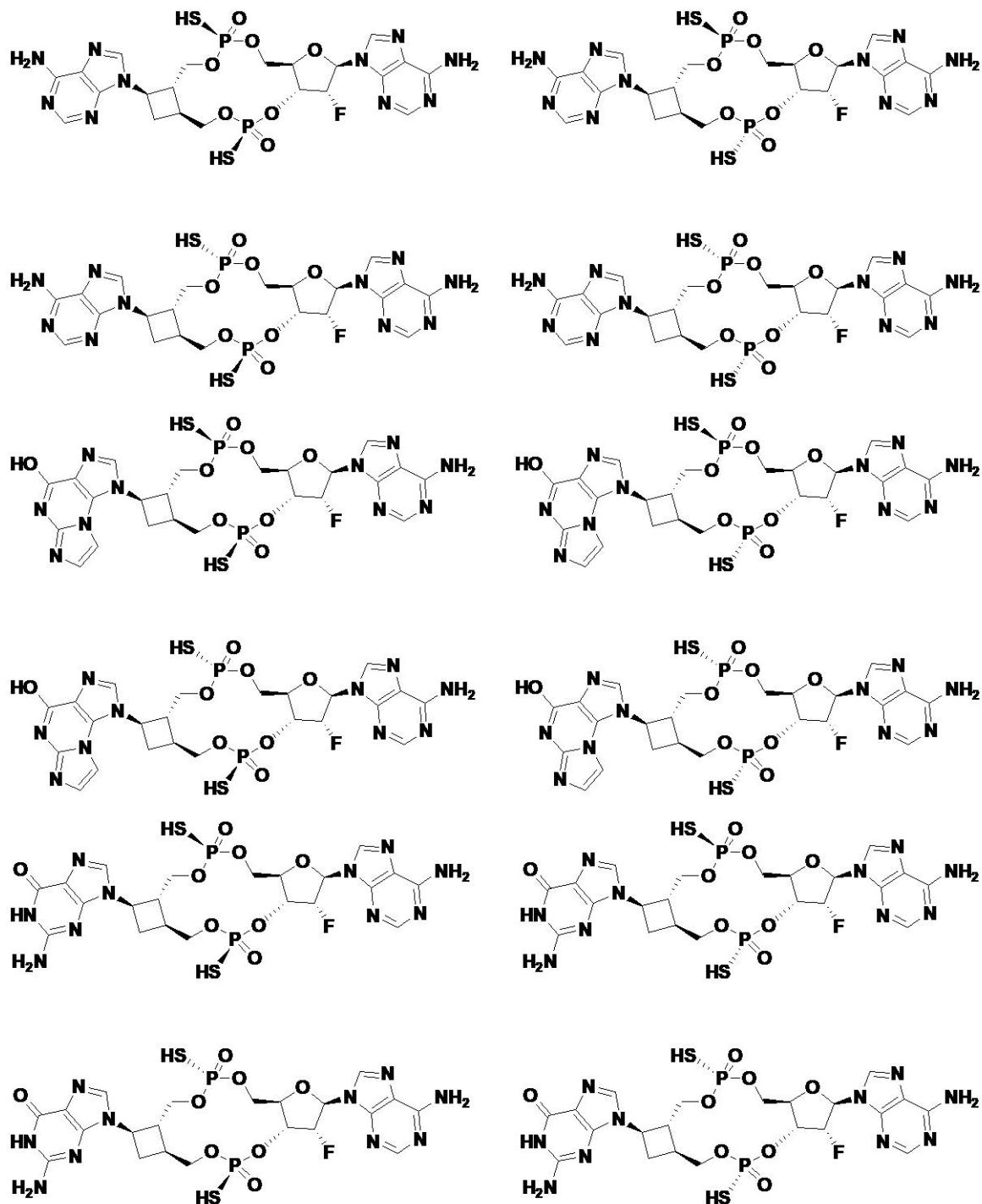
【表 1】



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

【化 3 5】



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。

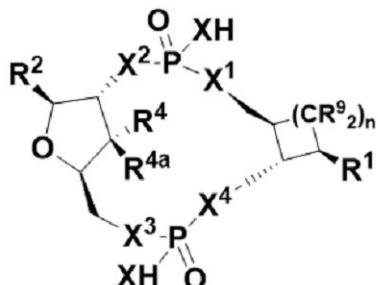
【請求項 20】

式II

40

50

【化36】



(II)

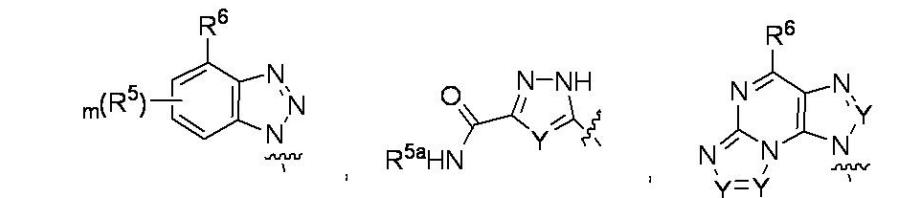
10

〔式中、

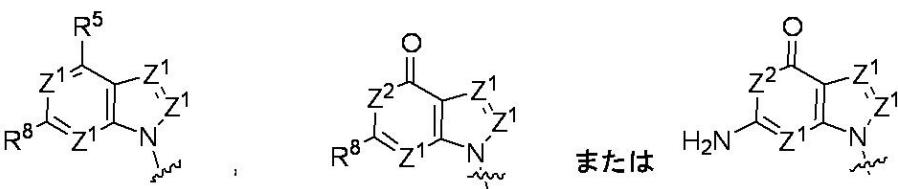
XはOまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；R¹およびR²は各々独立して

【化37】



20



であり；

30

Z¹はNまたはCR^aであり；Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR⁴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R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}；

50

(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R^{5a}はHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁S(O)₂R^a₁、-NR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、-S(O)R^a₁、-S(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R⁸はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁S(O)₂R^a₁、-NR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、-S(O)R^a₁、-S(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

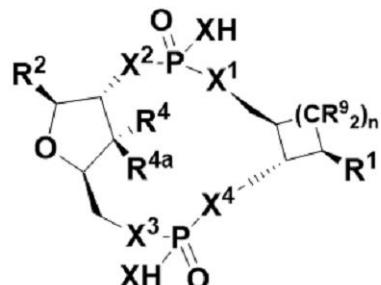
nは0または1である。】

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 21】

式II

【化38】



(II)

20

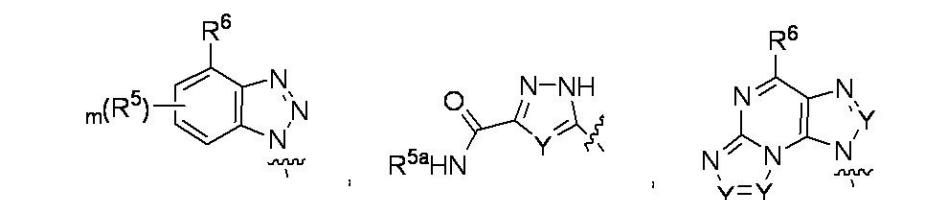
〔式中、

XはSであり；

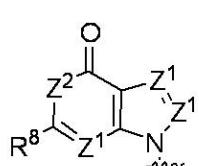
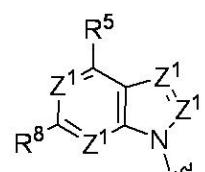
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

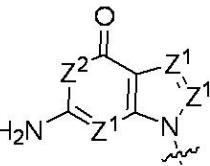
【化39】



40



または



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

50

Z^2 は $N R^b$ 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；

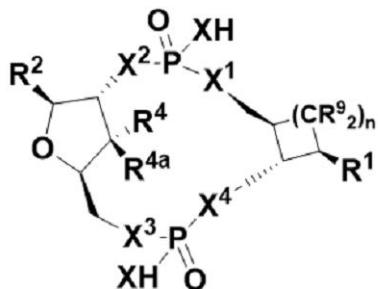
n は 0 または 1 である。】

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 4 0】



(II)

10

20

30

40

50

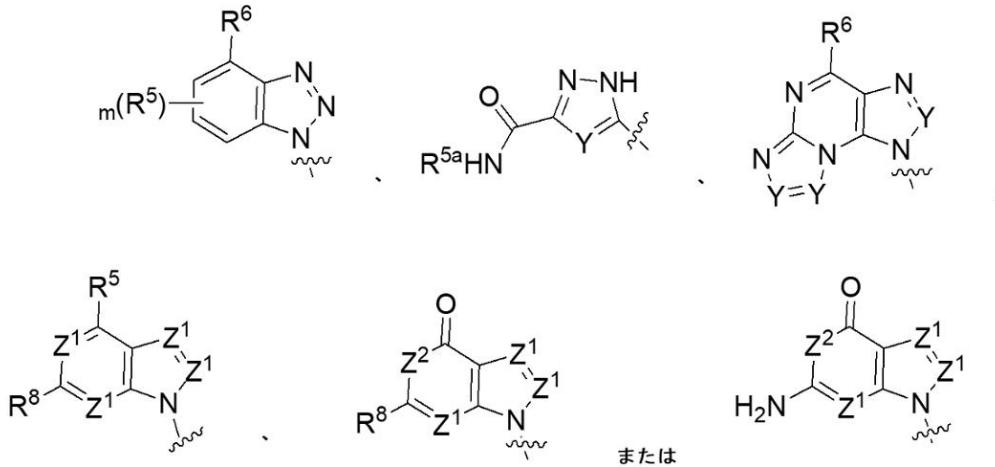
〔式中、

XはOであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化41】



10
であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R⁴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

R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}

10

20

30

40

50

a^1 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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；

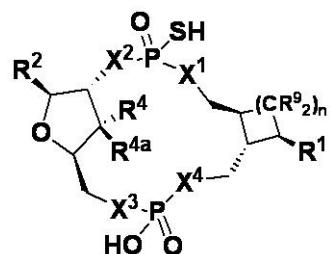
n は0または1である。】

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23】

式

【化42】

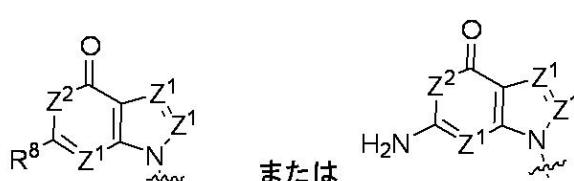
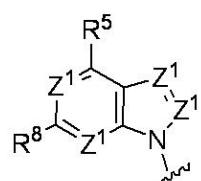
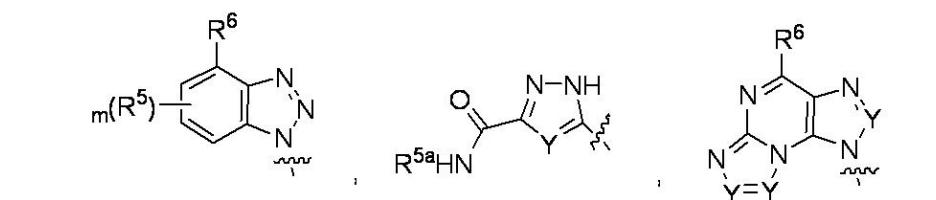


〔式中、

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43】



または

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；

10

20

30

40

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；

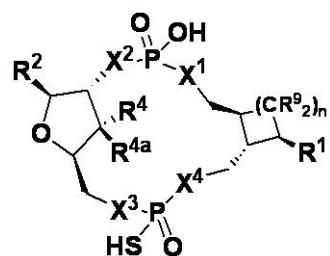
n は 0 または 1 である。】

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 4 4】



〔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

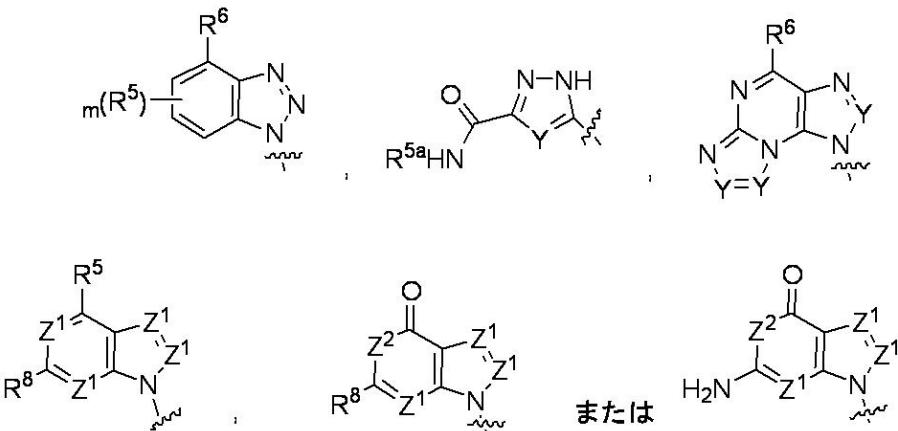
20

30

40

50

【化45】



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；

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；

10

20

30

40

50

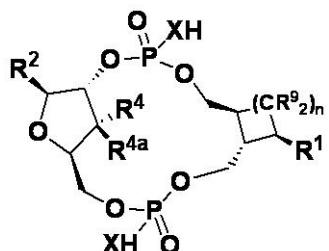
n は 0 または 1 である。】

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】



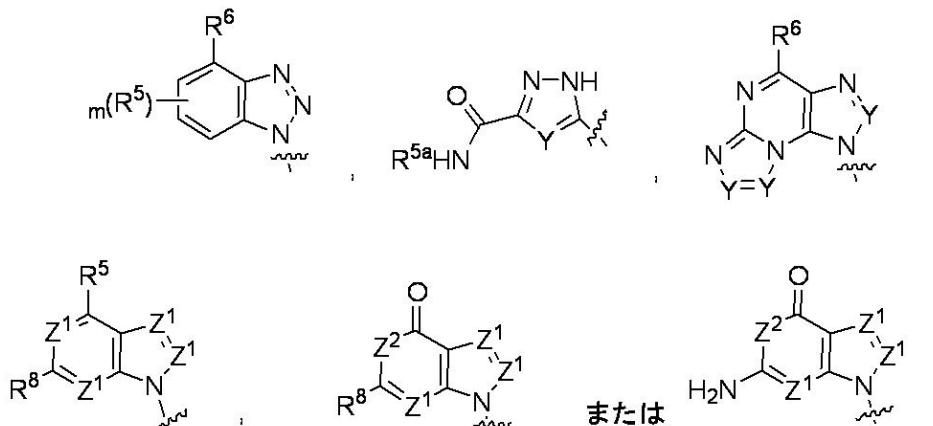
10

〔式中、

X は O または S であり；

R¹ および R² は各々独立して

【化 47】



20

30

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R⁴ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{4a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R⁴ 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

R⁴ および R^{4a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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

40

50

a^1 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 $C_1\text{--}3$ アルキルであり；

R^6 はH、ハロゲン、 $C_1\text{--}3$ アルキル、CN、NO₂、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、 $C_1\text{--}3$ アルキル、CN、NO₂、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CR⁵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。

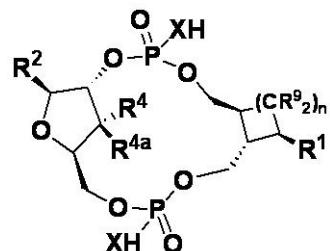
10

20

【請求項26】

式

【化48】



30

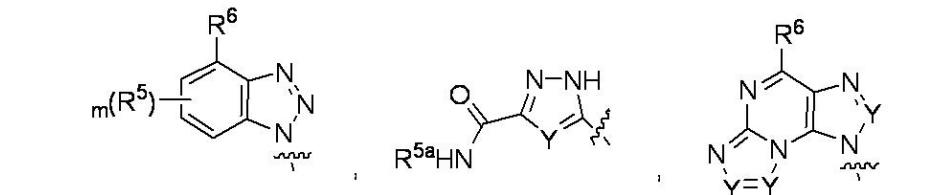
〔式中、

XはOまたはSであり；

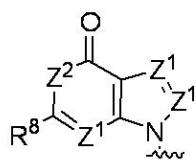
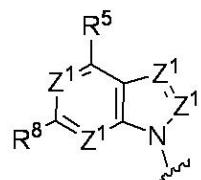
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

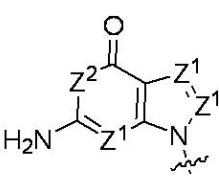
【化49】



40



または



であり；

50

Z¹はNまたはC R^aであり；

Z²はN R^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁴はFであり；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

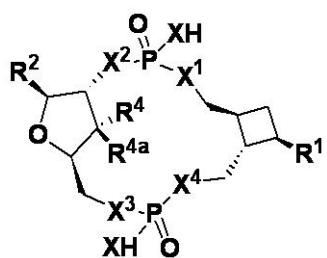
nは0または1である。】

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】



〔式中、

XはOまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

10

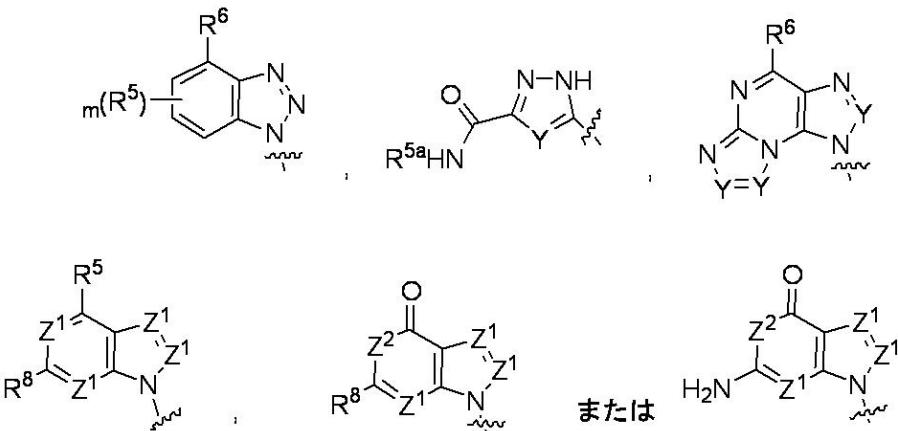
20

30

40

50

【化 5 1】



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；

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。】

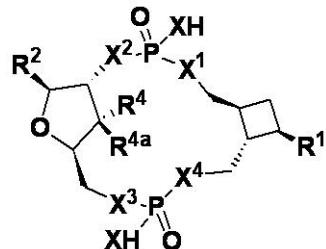
である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしく

は立体異性体。

【請求項 2 8】

式

【化 5 2】



10

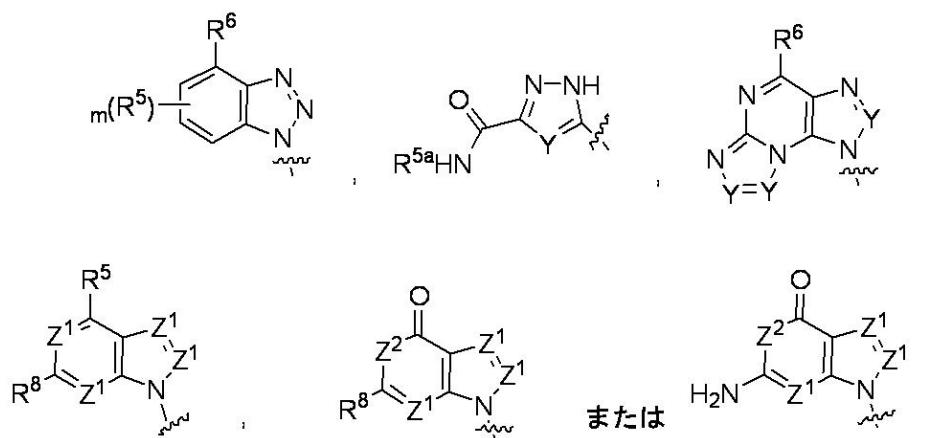
〔式中、

X は S であり；

X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

R¹ および R² は各々独立して

【化 5 3】



20

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R⁴ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{4 a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R⁴ および R^{4 a} は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R⁴ および R^{4 a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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}

40

50

a^1 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 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、NO₂、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、NO₂、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CR⁵またはNであり；

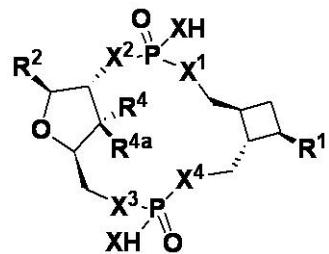
mは0、1、2または3である。】

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】



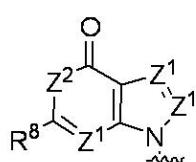
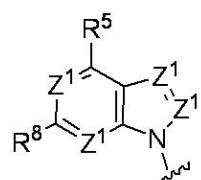
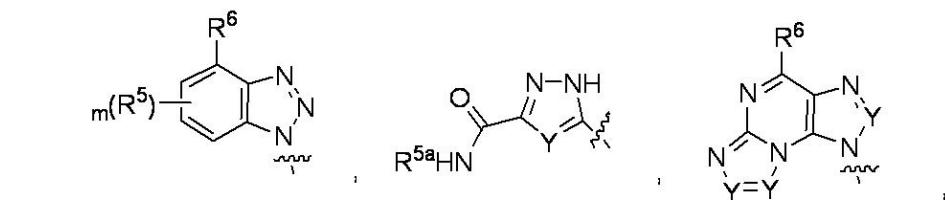
〔式中、

XはOであり；

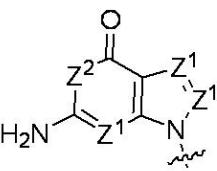
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化55】



または



であり；

Z¹はNまたはC^aR^aであり；

Z²はN^bR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC_{1~6}アルキル、0~6個のR⁵

10

20

30

40

50

で置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0～6個のR⁵で置換されている $C_3 - C_6$ 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C₁₋₃アルキルであり；

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

10

R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R⁴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

R⁴およびR^{4a}は一体となってC=C H₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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C₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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

R⁸はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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CR⁵またはNであり；

30

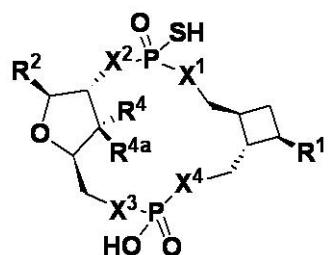
mは0、1、2または3である。】

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】



40

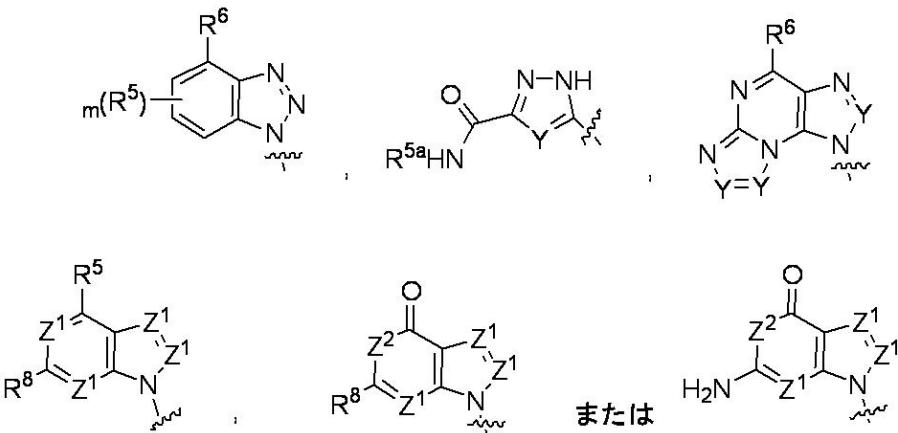
〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

50

【化 5 7】



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^{4a} 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。]

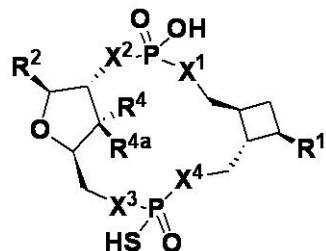
である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしく

は立体異性体。

【請求項 3 1】

式

【化 5 8】



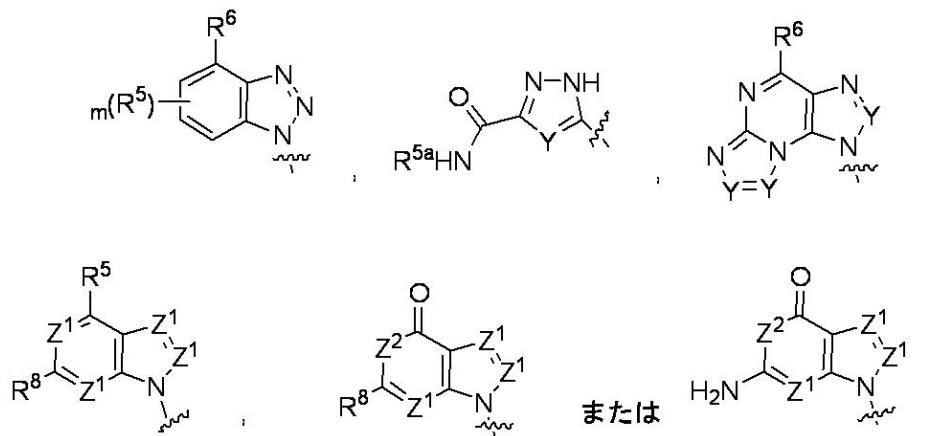
10

〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化 5 9】



20

であり；

30

Z¹はNまたはC R^aであり；

Z²はN R^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R⁴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

R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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

50

(O)NR^a R^a、 -S(O)₂R^a または S(O)₂NR^a R^a であり；

R^{5a} は H または C_{1~3} アルキルであり；

R⁶ は H、ハロゲン、C_{1~3} アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、-C(O)NR^a R^a、-COOR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^a R^a、-NR^a R^a、-NR^a C(O)R^a、-NR^a COOR^a、-NR^a C(O)NR^a R^a、-NR^a S(O)₂R^a、-NR^a S(O)₂NR^a R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^a R^a、-S(O)₂R^a または S(O)₂NR^a R^a であり；

R⁸ は H、ハロゲン、C_{1~3} アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、-C(O)NR^a R^a、-COOR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^a R^a、-NR^a R^a、-NR^a C(O)R^a、-NR^a COOR^a、-NR^a C(O)NR^a R^a、-NR^a S(O)₂R^a、-NR^a S(O)₂NR^a R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^a R^a、-S(O)₂R^a または S(O)₂NR^a R^a であり；

Y は CR⁵ または N であり；

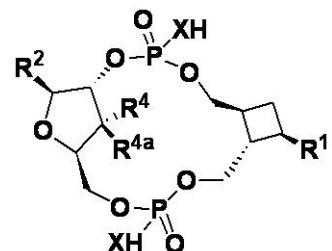
m は 0、1、2 または 3 である。】

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 6 0】



10

20

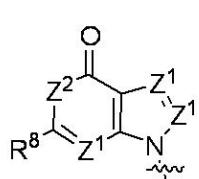
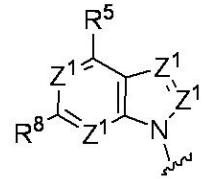
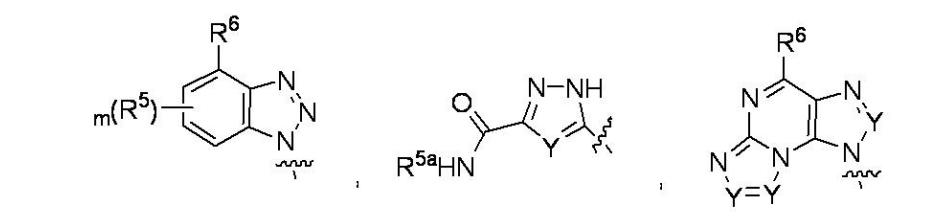
〔式中、

X は O または S であり；

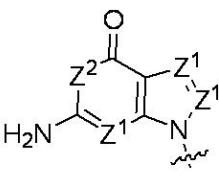
R¹ および R² は各々独立して

30

【化 6 1】



または



40

であり；

Z¹ は N または CR^a であり；

Z² は NR^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0~6 個の R⁵ で置換されている C_{1~6} アルキル、0~6 個の R⁵ で置換されている C_{3~6} シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、-C(O)NR^a R^a、-COOR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^a R^a、-

50

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

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

$\text{R}^{\alpha 1}$ 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；

$\text{R}^{4\alpha}$ 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 $\text{R}^{4\alpha}$ 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 $\text{R}^{4\alpha}$ は一体となって $\text{C}=\text{CH}_2$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

$\text{R}^{5\alpha}$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

R^8 はH、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

Y は CR^5 または N であり；

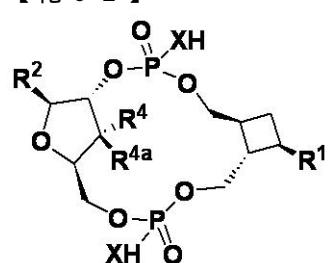
m は0、1、2または3である。]

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、

XはSであり；

R^1 および R^2 は各々独立して

10

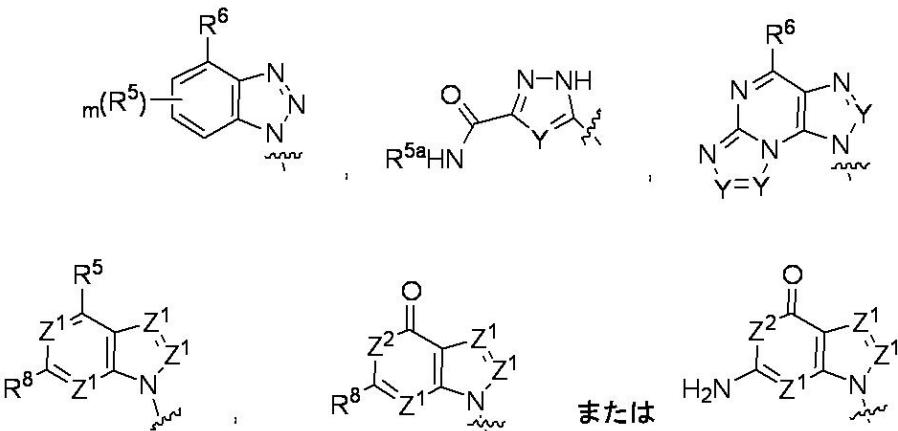
20

30

40

50

【化63】



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；

 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。]

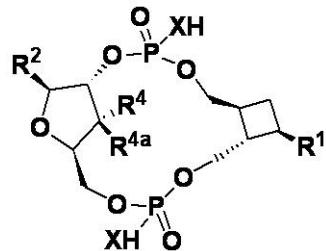
である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしく

は立体異性体。

【請求項 3 4】

式

【化 6 4】



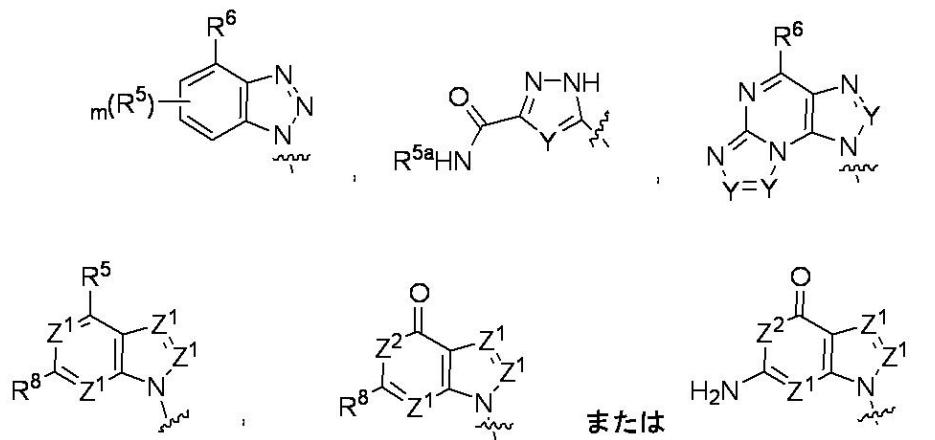
10

〔式中、

X は O であり；

R¹ および R² は各々独立して

【化 6 5】



20

であり；

30

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

40

R^{a 1} は H または C_{1 - 3} アルキルであり；

R⁴ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{4a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R⁴ 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

R⁴ および R^{4a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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}

50

(O)N R^a1 R^a1、 - S(O)₂R^a1 または S(O)₂N R^a1 R^a1 であり；

R^{5a} は H または C₁~3 アルキルであり；

R⁶ は H、ハロゲン、C₁~3 アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a1、SR^a1、-C(O)NR^a1R^a1、-COOR^a1、-OC(O)R^a1、-OC(O)NR^a1R^a1、-NR^a1R^a1、-NR^a1C(O)R^a1、-NR^a1COOR^a1、-NR^a1C(O)NR^a1R^a1、-NR^a1S(O)₂R^a1、-NR^a1S(O)₂NR^a1R^a1、-S(O)R^a1、-S(O)NR^a1R^a1、-S(O)₂R^a1 または S(O)₂NR^a1R^a1 であり；

R⁸ は H、ハロゲン、C₁~3 アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a1、SR^a1、-C(O)NR^a1R^a1、-COOR^a1、-OC(O)R^a1、-OC(O)NR^a1R^a1、-NR^a1R^a1、-NR^a1C(O)R^a1、-NR^a1COOR^a1、-NR^a1C(O)NR^a1R^a1、-NR^a1S(O)₂R^a1、-NR^a1S(O)₂NR^a1R^a1、-S(O)R^a1、-S(O)NR^a1R^a1、-S(O)₂R^a1 または S(O)₂NR^a1R^a1 であり；

Y は CR⁵ または N であり；

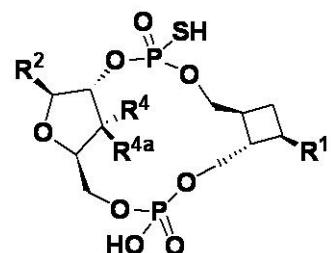
m は 0、1、2 または 3 である。】

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 6 6】



10

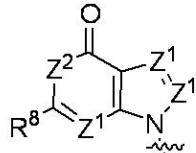
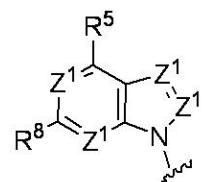
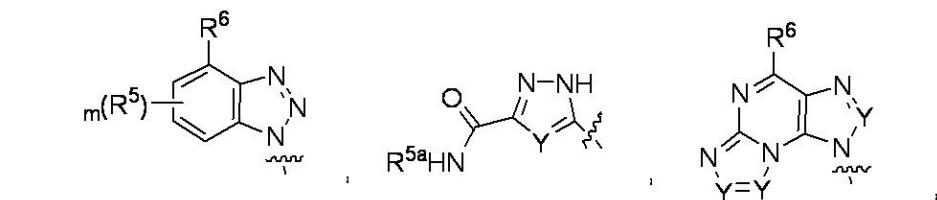
20

〔式中、

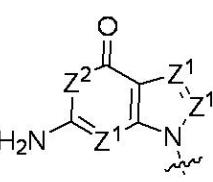
R¹ および R² は各々独立して

【化 6 7】

30



または



40

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0~6 個の R⁵ で置換されている C₁~6 アルキル、0~6 個の R⁵ で置換されている C₃~6 シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^a1、SR^a1、-C(O)NR^a1R^a1、-COOR^a1、-OC(O)R^a1、-OC(O)NR^a1R^a1、-NR^a1R^a1、-NR^a1C(O)R^a1、-NR^a1COOR^a1、-NR^a1C(O)NR^a1R^a1

50

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^{4a} はH、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

R^{4a} 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^{4a} 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；

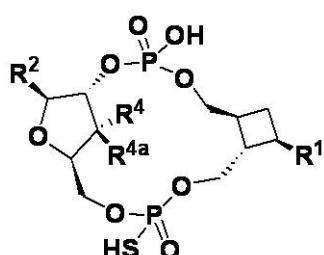
m は0、1、2または3である。】

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】



10

20

30

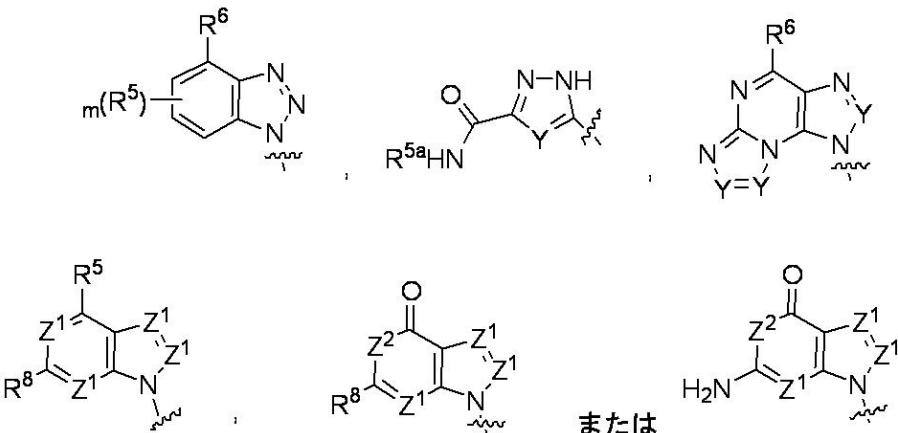
40

〔式中、

R^1 および R^2 は各々独立して

50

【化69】



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；

 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。]

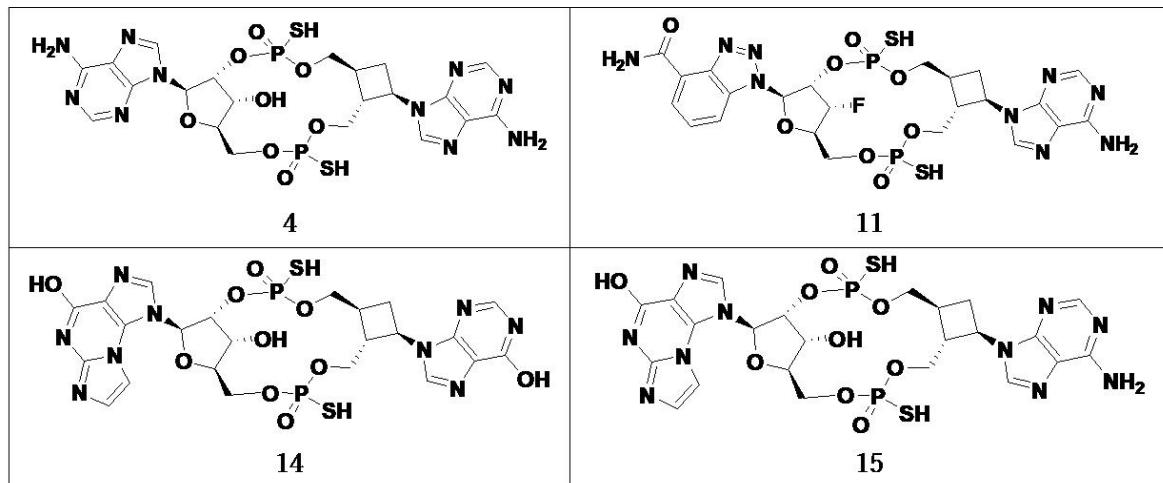
である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしく

は立体異性体。

【請求項 3 7】

式

【表 2】



である、請求項 2 0 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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 ^{6, 9}]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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 ^{6, 9}]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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 2 . 1 . 0 ^{6, 9}]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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 ^{6, 9}]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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 ^{6, 9}]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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 ^{6, 9}]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 ⁵, 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 ^{6, 9}]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

20

30

30

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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 9]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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 9]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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0 6, 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 ; 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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 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 ; 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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 9]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 ; (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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0 6, 9]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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0 6, 9]オクタデカン - 3,1 2 - ジチオン ; (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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0 .0 6, 9]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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 9]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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 9]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。 【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 5,1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0 6, 9]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 10 50]

, 1 - b] プリン - 1 - イル} - 2, 4, 1 1, 1 3, 1 6 - ペンタオキサ - 3 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 6, 9]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 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3 . 3 . 0 . 0 6, 9]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】

THP 1 IRF 3 レポーター アッセイで EC₅₀ < 1 0 0 μM 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】

THP 1 NF k B レポーター アッセイで EC₅₀ < 1 0 0 μM 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)、急性骨髓性白血病(A M L)、慢性骨髓性白血病(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

10

20

30

40

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プロリズマブである、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】

【0 0 0 1】

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。

【0 0 0 2】

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】

【0 0 0 3】

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

【0 0 0 4】

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; M P Y S、T M E M 1 7 3、M I T A および E R I S 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 I FN 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(「C DN」)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 C DN である(Burdette et al. 2013)。第二経路では、酵素環状 G M P - A M P シンターゼ(c G A S)が細胞質 D N A を検出し、応答して、内生 STING アゴニストとして機能する C DN を合成する(Ablasser et al. 2013; Gao et al. 2013; Sun et al. 2013)。

40

【0 0 0 5】

STING の活性化はインターフェロン - I および他のサイトカインの誘発に至る、I R F 3 および N F - 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 D N A への応答に重要である。

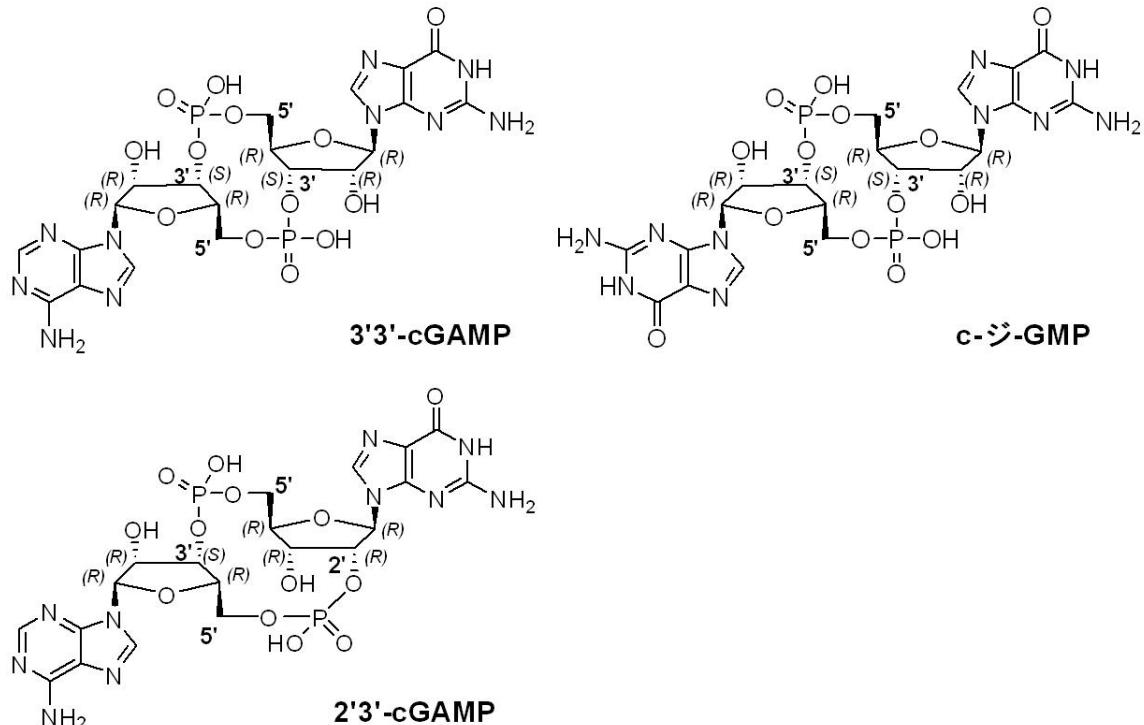
【0 0 0 6】

二つの外来細菌 STING アゴニスト C DN は、3' 3' - c G A M P および c - G M P である。c G A S により產生される内生 STING アゴニスト C DN は 2' 3' - c G A M

50

Pである。細菌C DN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c GAS産生C DN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C DNを3'，3' C DNと称し、後者を2'，3' C DNと称する。歴史的理由のため、3'，3' C DNはまた「古典的」形態と称され、2'，3' C DNは「非古典的」形態とも称される。

【化1】



【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C DN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、マウスマodel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。

【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】

【0009】

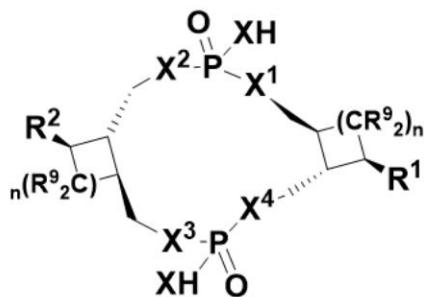
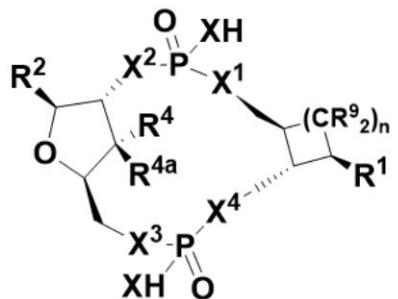
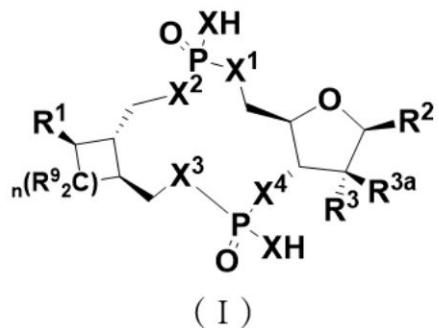
発明の概要

式(I)、(II)および(III)

40

50

【化 2】



[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。

【 0 0 1 0 】

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。

【 0 0 1 1 】

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)S T I N G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。

【 0 0 1 2 】

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。

【 0 0 1 3 】

式 I

10

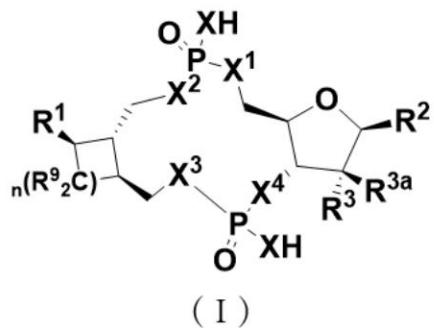
20

30

40

50

【化3】



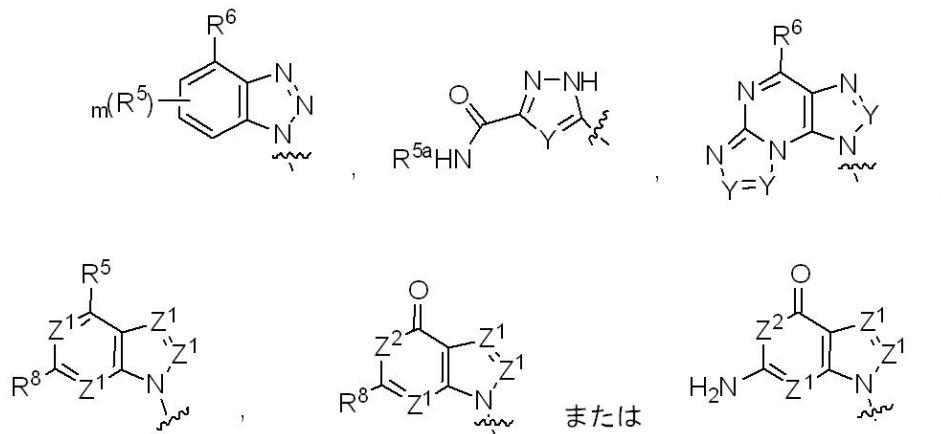
10

〔式中、

XはOまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；R¹およびR²は独立して

【化4】



20

であり；

30

Z¹はNまたはCR^aであり；Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；R³はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{3a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR³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R³およびR^{3a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}

50

(O)N R^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂N R^{a1}R^{a1}であり；

R^{5a}はHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵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。】

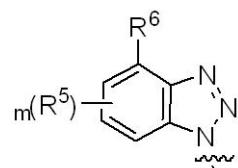
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0014】

式Iの化合物であって、式中、

R¹が

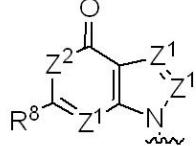
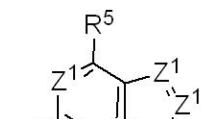
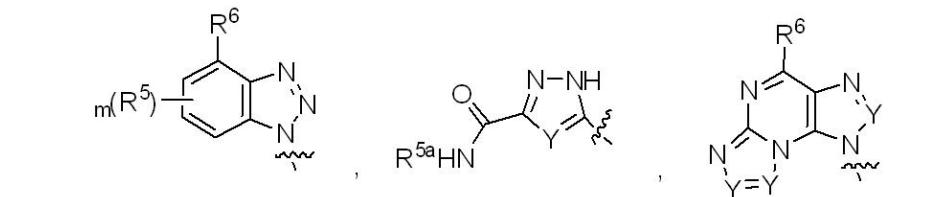
【化5】



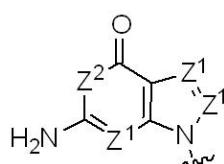
であり；そして

R²が

【化6】



または



である、化合物。

【0015】

式Iの化合物であって、式中、

R¹が

10

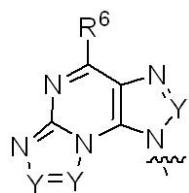
20

30

40

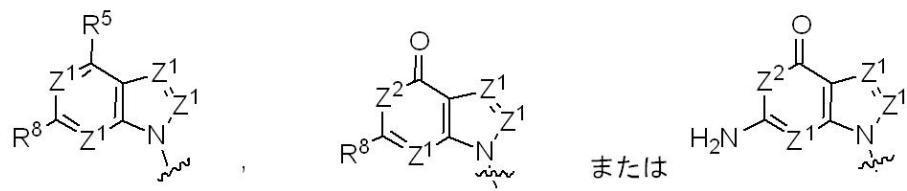
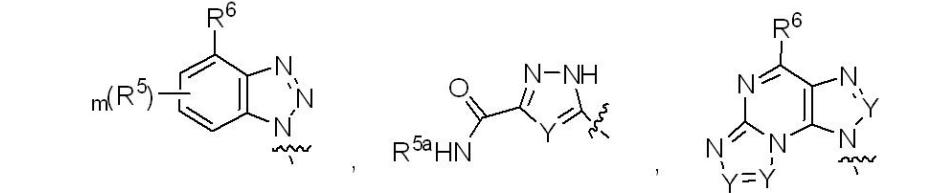
50

【化 7】



であり；そして
 R^2 が

【化 8】

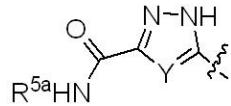


である、化合物。

【0016】

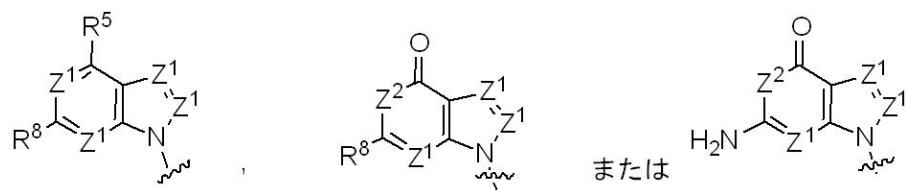
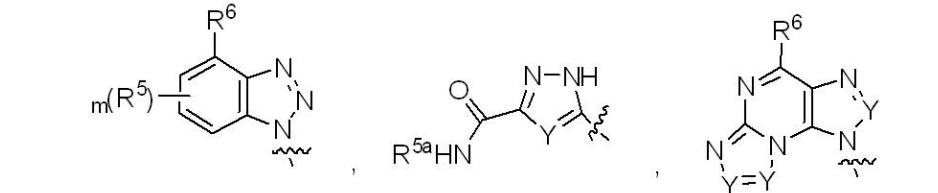
式 I の化合物であって、式中、
 R^1 が

【化 9】



であり；そして
 R^2 が

【化 10】



である、化合物。

【0017】

10

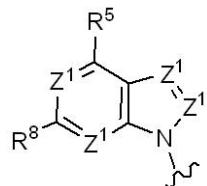
20

30

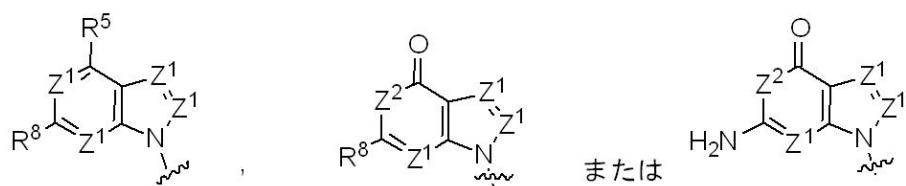
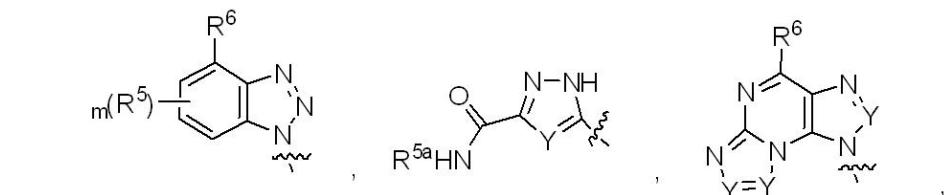
40

50

式 I の化合物であって、式中、
R¹ が
【化 1 1】



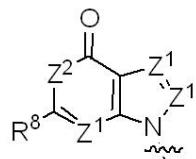
であり；そして
R² が
【化 1 2】



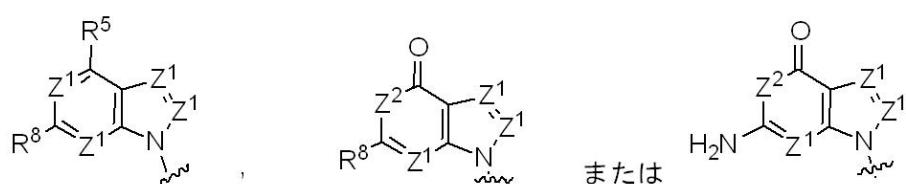
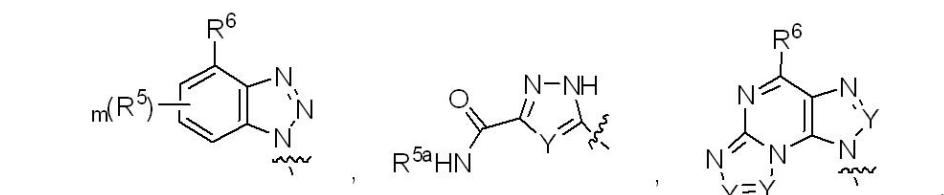
である、化合物。

【0 0 1 8】
式 I の化合物であって、式中、
R¹ が

【化 1 3】



であり；そして
R² が
【化 1 4】



10

20

30

40

50

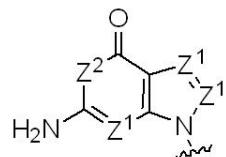
である、化合物。

【0019】

式Iの化合物であって、式中、

R¹が

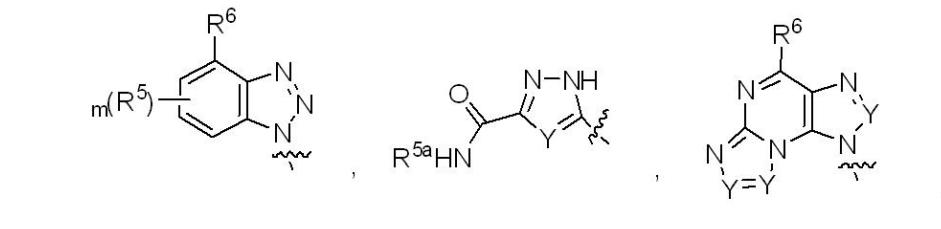
【化15】



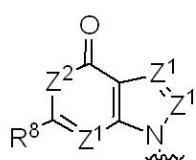
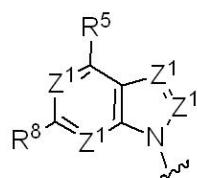
であり；そして

R²が

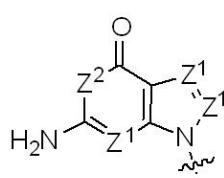
【化16】



10



または



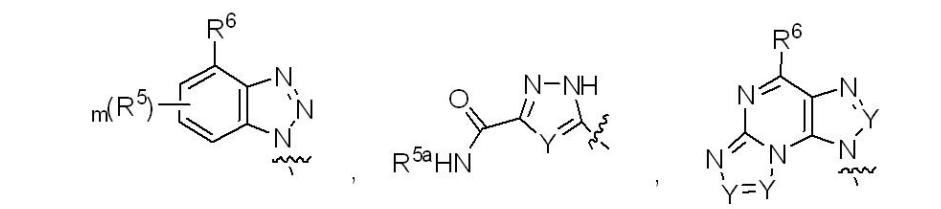
である、化合物。

【0020】

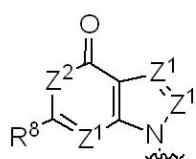
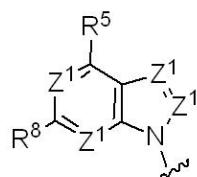
式Iの化合物であって、式中、

R¹が

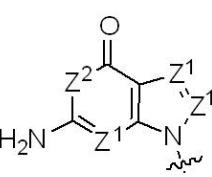
【化17】



30



または



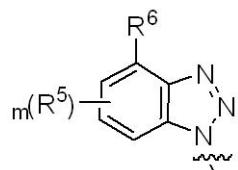
40

であり；そして

R²が

50

【化18】



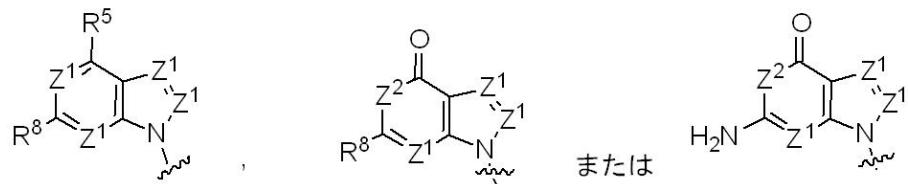
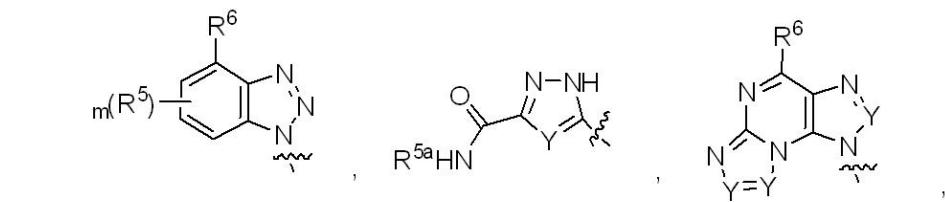
である、化合物。

【0021】

式Iの化合物であって、式中、

R¹が

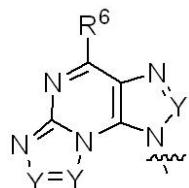
【化19】



であり；そして

R²が

【化20】



である、化合物。

【0022】

式Iの化合物であって、式中、

R¹が

10

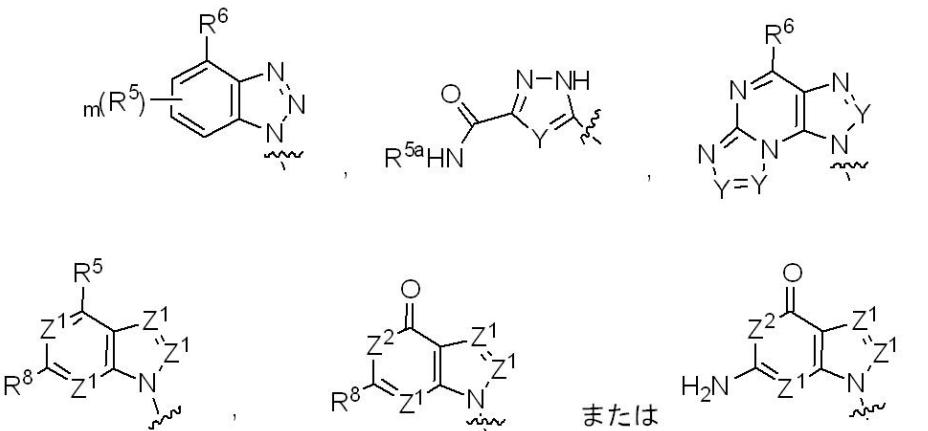
20

30

40

50

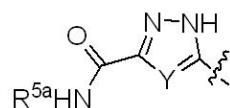
【化21】



であり；そして、

R²が

【化22】



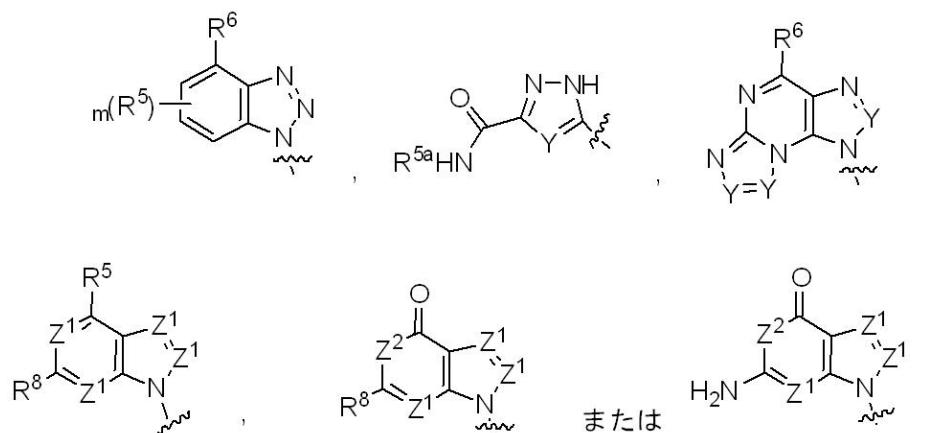
である、化合物。

【0023】

式Iの化合物であって、式中、

R¹が

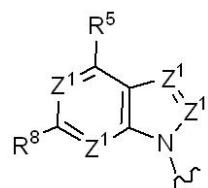
【化23】



であり；そして

R²が

【化24】



である、化合物。

【0024】

10

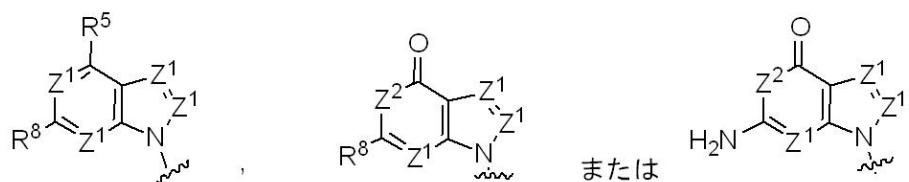
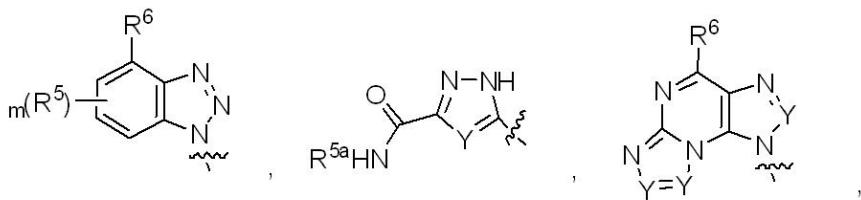
20

30

40

50

式 I の化合物であって、式中、
R¹ が
【化 25】



であって、
 R^2 が

【化 2 6】

Q



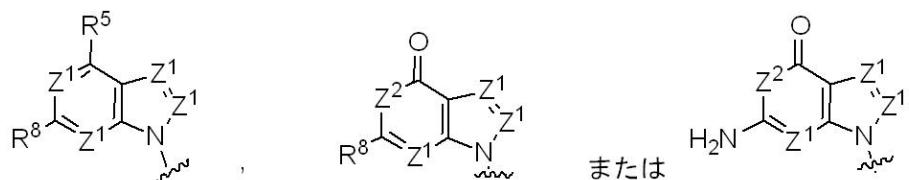
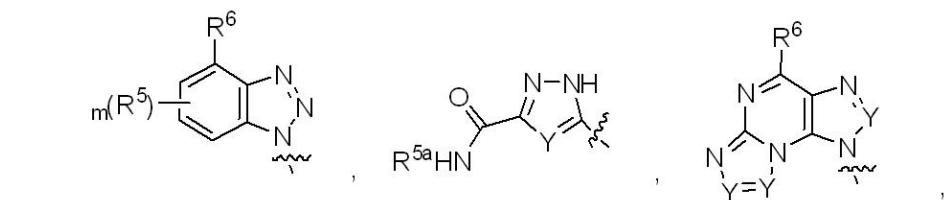
である、化合物。

【 0 0 2 5 】

式 I の化合物であって、式中、

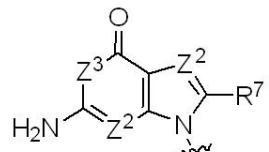
R¹ が

【化 2 7】



であり；そして
 R^2 が

【化 2 8】

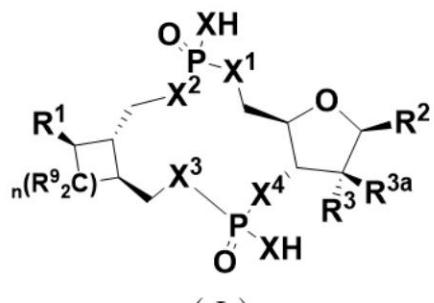


である、化合物。

【0026】

式

【化29】



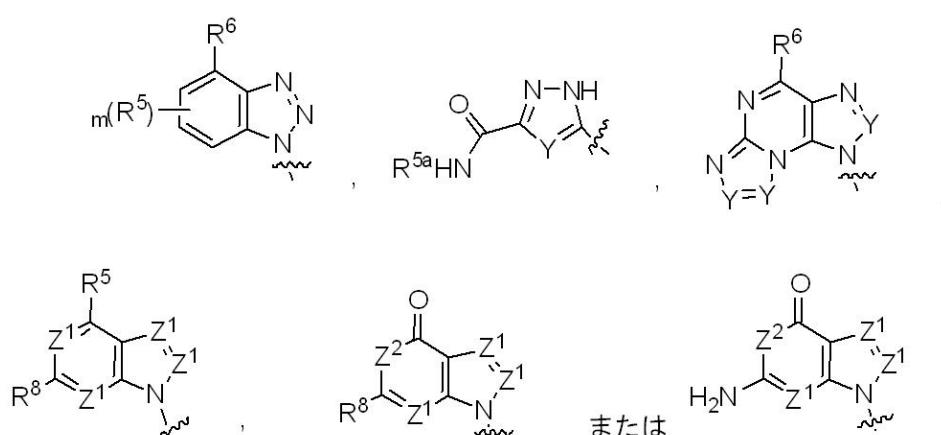
〔式中、

XはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化30】



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～₆シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～₆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C₁～₃アルキルであり；

R³はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{3a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R³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

R³およびR^{3a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(

10

20

30

40

50

$O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}COOR^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹R^{a1}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹R^{a1}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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CR⁵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。】

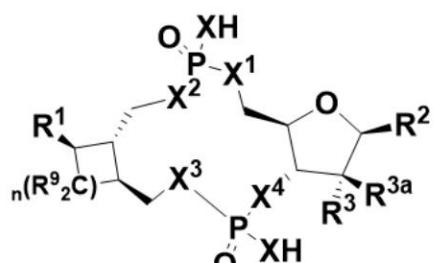
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

20

【0027】

式

【化31】



30

(I)

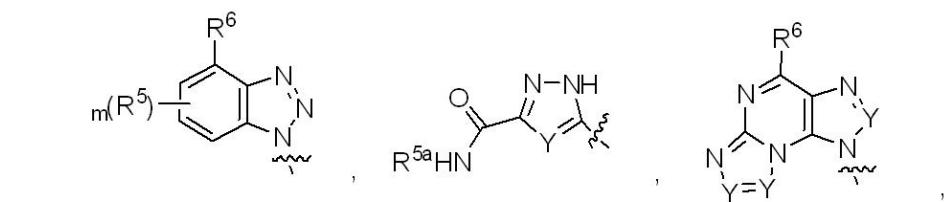
〔式中、

XはOであり；

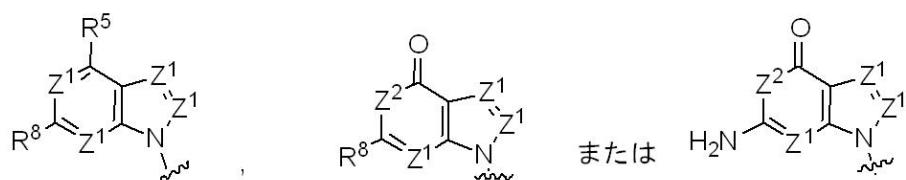
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²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；

10

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；

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；

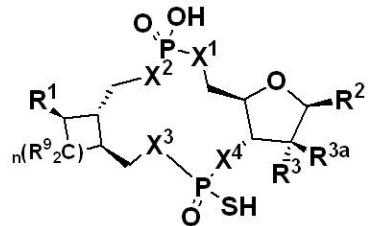
m は 0、1、2 または 3 であり；

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。

【0028】

式

【化33】



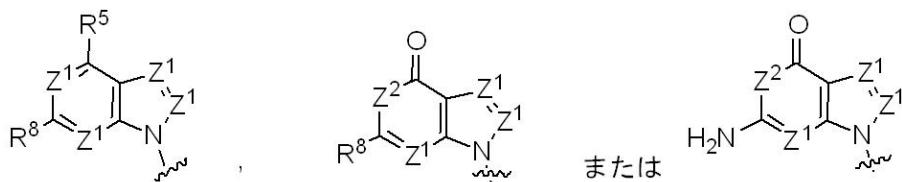
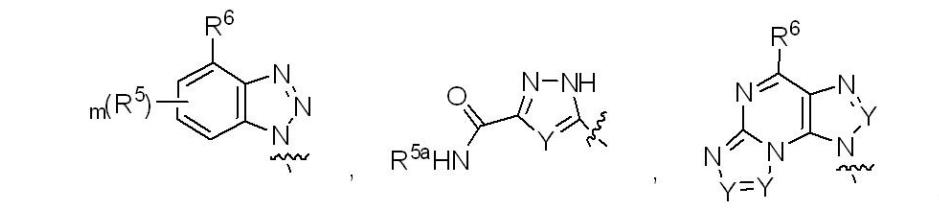
〔式中、

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；

50

R¹ および R² は独立して

【化 3 4】



であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C₁ ~ 6 アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C₃ ~ 6 シクロアルキル、CN、NO₂、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 R⁵ で置換されている C₁ ~ 6 アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C₃ ~ 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 C₁ ~ 3 アルキル であり；

R³ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R³ 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

R³ および R^{3a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C₁ ~ 3 アルキル、CN、NO₂、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 C₁ ~ 3 アルキル であり；

R⁶ は H、ハロゲン、C₁ ~ 3 アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸ は H、ハロゲン、C₁ ~ 3 アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹ は H、ハロゲンまたはメチル であり；

Y は CR⁵ または N であり；

10

20

30

40

50

m は 0、1、2 または 3 であり；

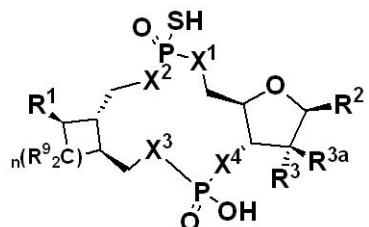
n は 0 または 1 であり、 $n = 0$ であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。】

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。

【0029】

式

【化35】



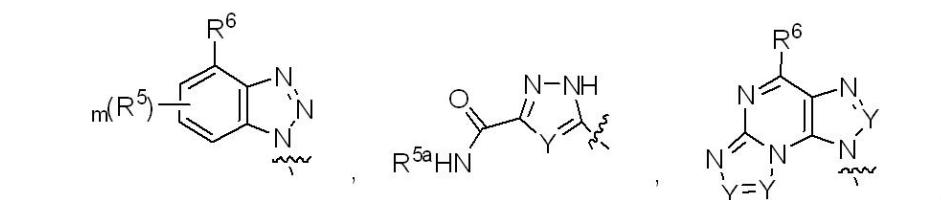
10

〔式中、

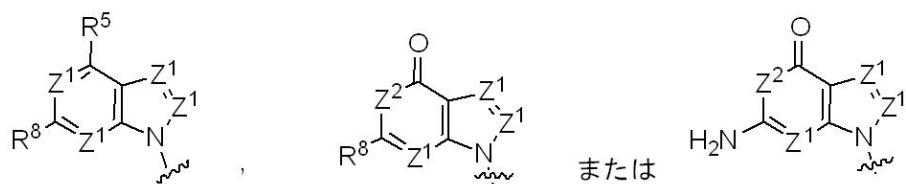
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は各々独立して O または NH であり；

R^1 および R^2 は独立して

【化36】



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、NO₂、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、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{3a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ 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 = CH₂ 置換基を形成でき；

R^5 は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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}

40

50

a^1 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} はHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R^6 はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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CR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

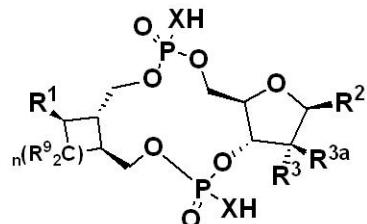
nは0または1であり、n=0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。】

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】

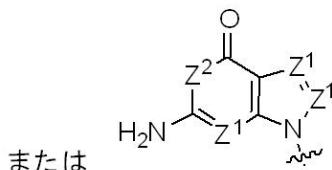
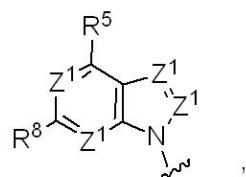
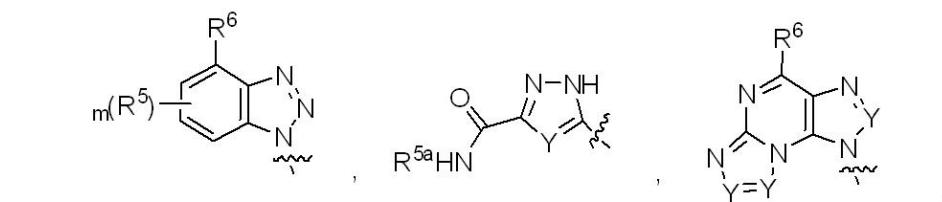


〔式中、

XはOまたはSであり；

R¹およびR²は独立して

【化38】



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC₁₋₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-

10

20

30

40

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^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

10

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 $C=C$ 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；

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；

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；

30

Yは CH またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

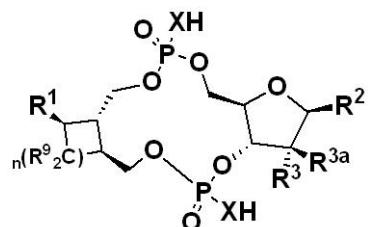
nは0または1であり、n=0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。】

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】



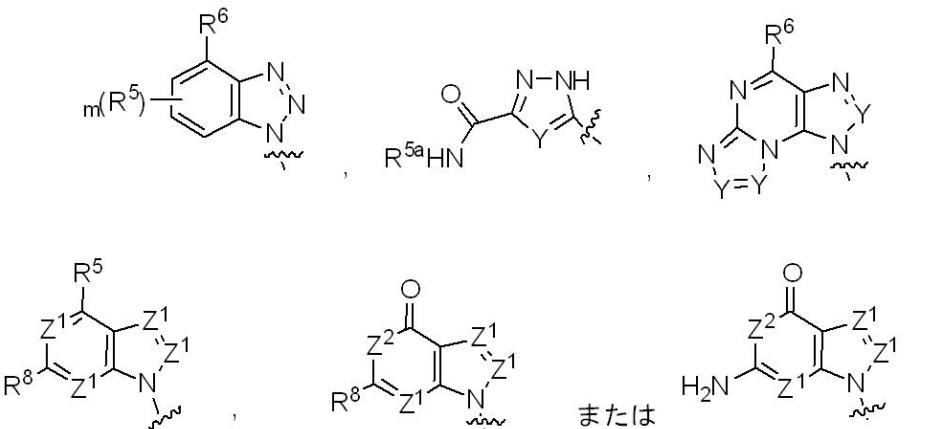
40

〔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40】



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 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；

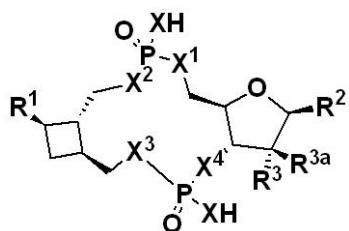
Y は CR^5 または N であり；

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。

式

【化41】



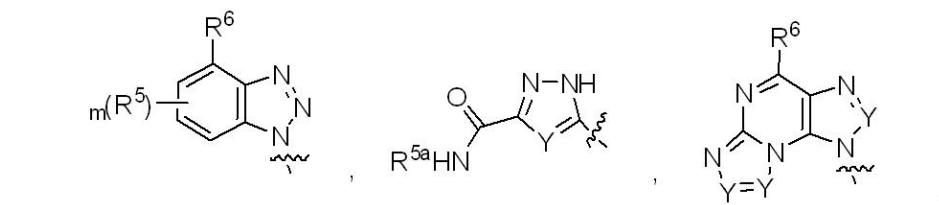
〔式中、

10

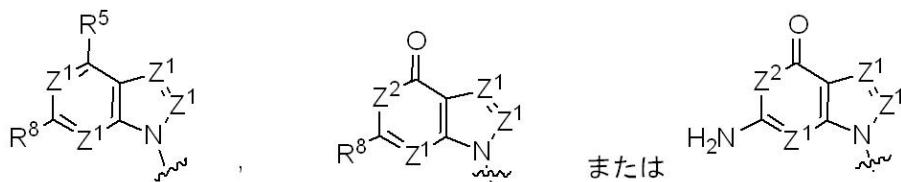
XはOまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；R¹およびR²は独立して

【化42】



20



または

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

30

Z²はNR^bであり；R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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

R³はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{3a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR³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R³およびR^{3a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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

R⁶はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、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CR⁵またはNであり；

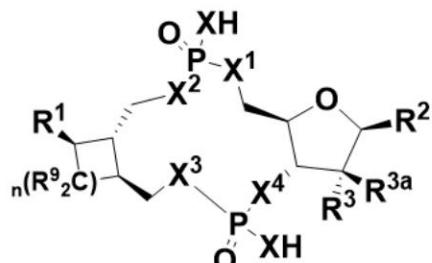
mは0、1、2または3である。】

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】



(I)

10

20

〔式中、

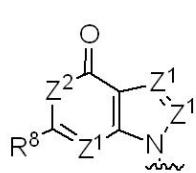
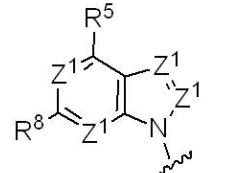
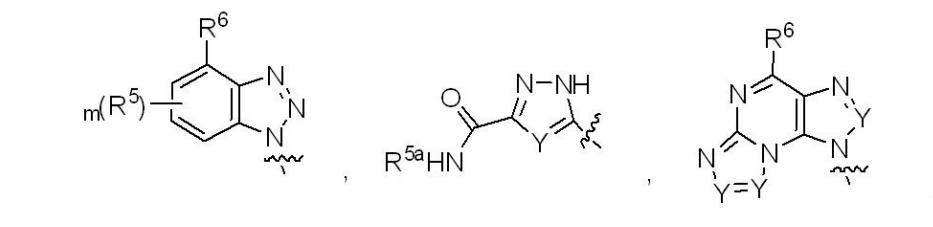
XはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

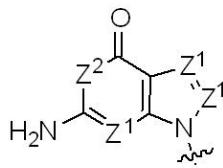
R¹およびR²は独立して

30

【化44】



または



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC₁~₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃~₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-

50

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

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

$\text{R}^{\alpha 1}$ 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 $\text{C}=\text{CH}_2$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

R^8 はH、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{NR}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

Y は CR^5 または N であり；

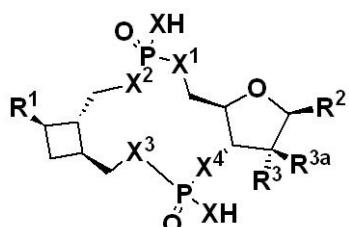
m は0、1、2または3である。]

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。

【0034】

式

【化45】



30

[式中、

X はOであり；

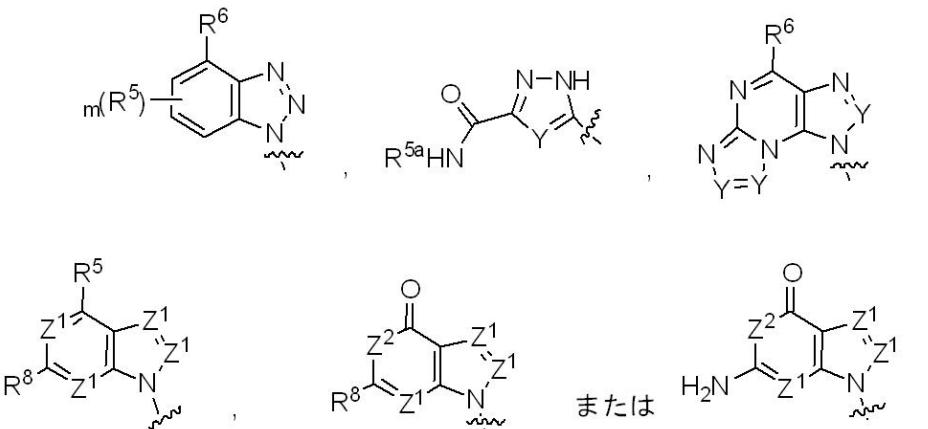
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は各々独立してOまたは NH であり；

R^1 および R^2 は独立して

40

50

【化46】



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；

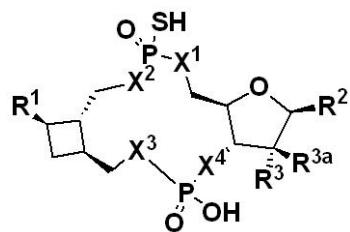
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0035】

式

【化47】

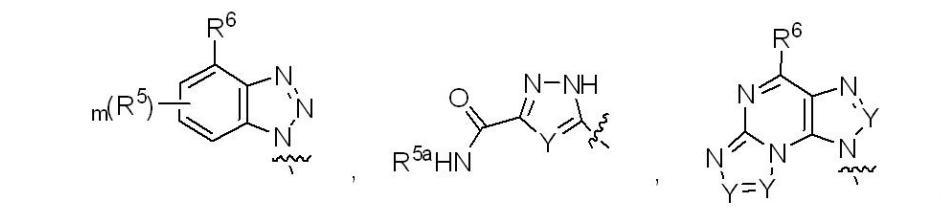


10

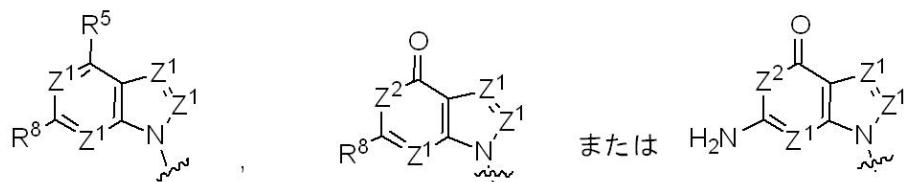
〔式中、

 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48】



20



または

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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり； R^{3a} はH、CH₃、ハロゲン、NH₂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=CH₂置換基を形成でき；

R^5 はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

40

50

R⁶はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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CR⁵またはNであり；

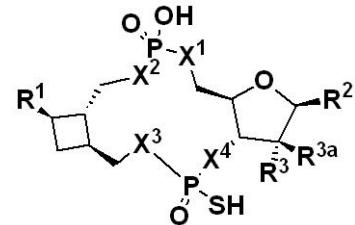
mは0、1、2または3である。】

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】

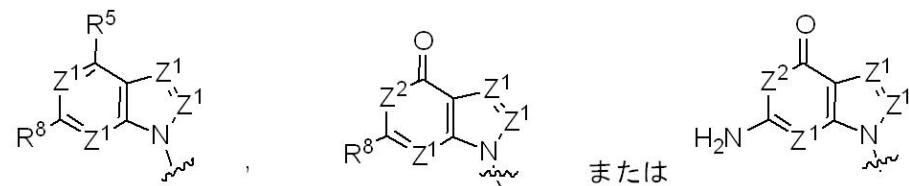
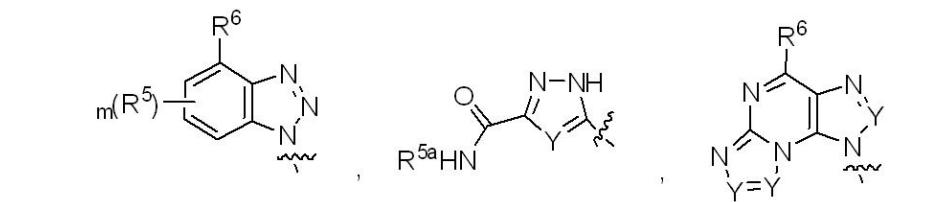


〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化50】



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～₆シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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R⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

10

20

30

40

50

ている $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^a$
 1 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^{3a} は H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

R^{3a} 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^{3a} 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は CR^5 または N であり；

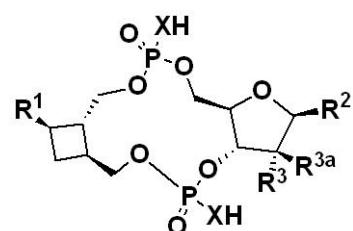
m は 0、1、2 または 3 である。】

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；

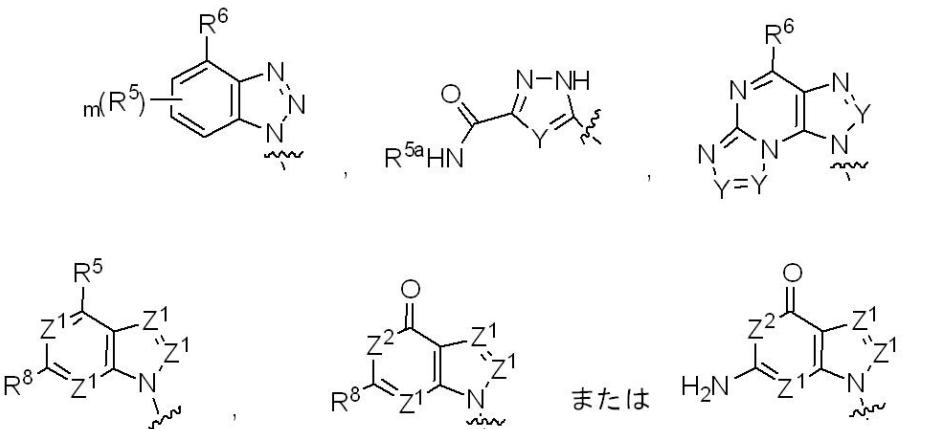
R^1 および R^2 は各々独立して

30

40

50

【化 5 2】



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；

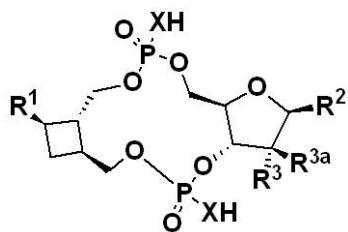
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0038】

式

【化53】



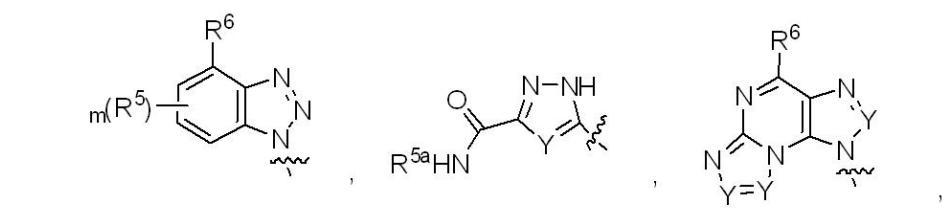
10

〔式中、

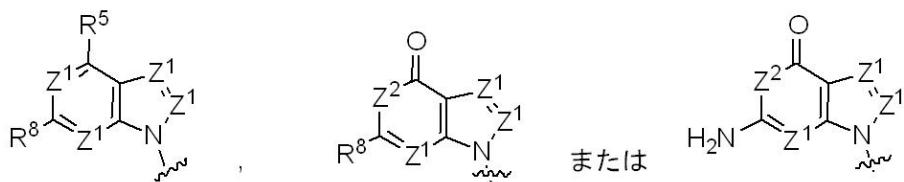
XはSであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化54】



20



または

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；R³はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{3a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR³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R³およびR^{3a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

40

50

R⁶はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁～₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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CR⁵またはNであり；

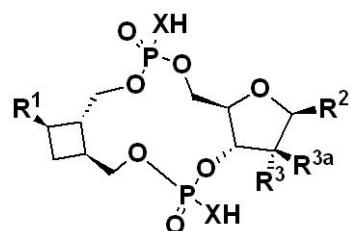
mは0、1、2または3である。】

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】



10

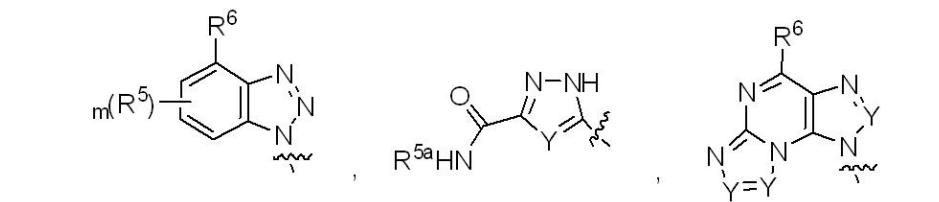
20

〔式中、

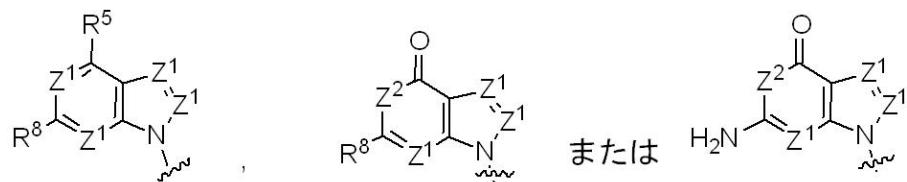
XはOであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化56】



30



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～₆シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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R⁵で置換されているC₁～₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

ている C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^a$
 1 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^{3a} は H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

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

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

R^{5a} は H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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^{6a} は H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

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

Y は CR^{5a} または N であり；

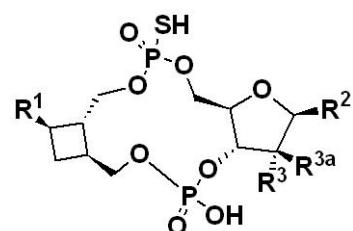
m は 0、1、2 または 3 である。】

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、

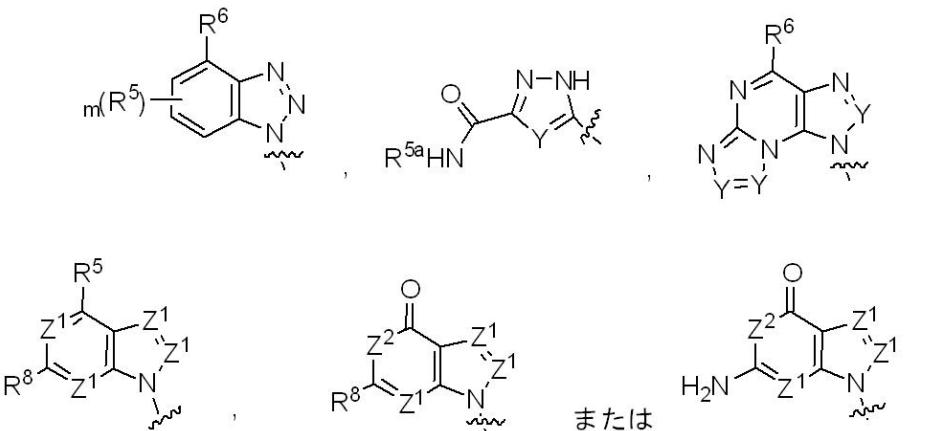
R^1 および R^2 は各々独立して

30

40

50

【化 5 8】



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；

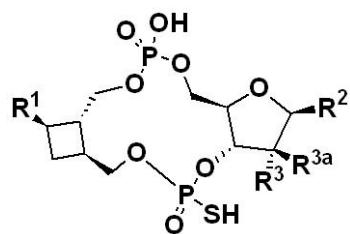
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0041】

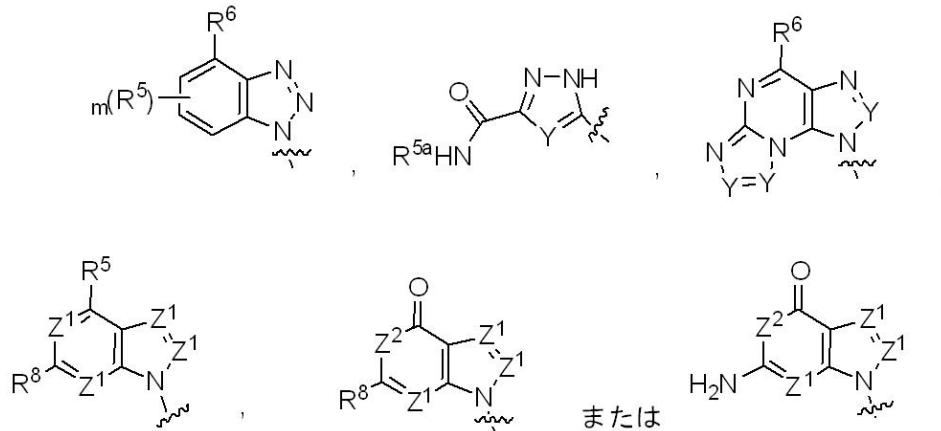
式

【化59】



〔式中、
R¹およびR²は各々独立して

【化60】



であり；

Z¹はNまたはC R^aであり；Z²はN R^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；R³はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{3a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR³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R³およびR^{3a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}

10

20

30

40

50

a^1 R a^1 、-N R a^1 C(O)R a^1 、-N R a^1 COOR a^1 、-N R a^1 C(O)NR a^1 R a^1 、-N R a^1 S(O)₂R a^1 、-N R 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；

R⁸ は H、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-N R^{a1}R^{a1}、-N R^{a1}C(O)R^{a1}、-N R^{a1}COOR^{a1}、-N R^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-N R^{a1}S(O)₂R^{a1}、-N R^{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 CR⁵ または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。】

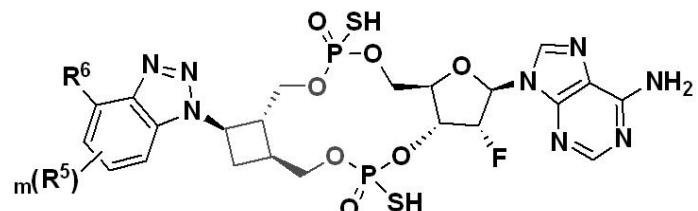
10

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。

【0042】

式

【化61】



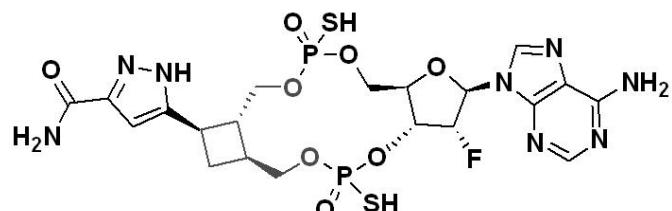
20

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。

【0043】

式

【化62】



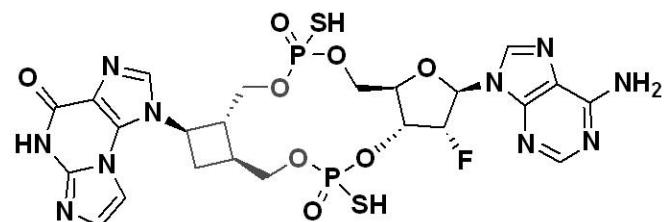
30

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。

【0044】

式

【化63】



40

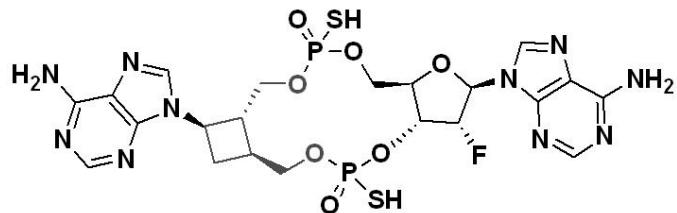
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0045】

式

50

【化64】

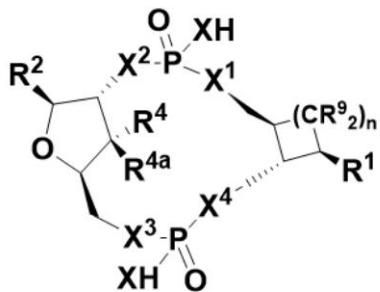


の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0046】

式II

【化65】



10

20

(II)

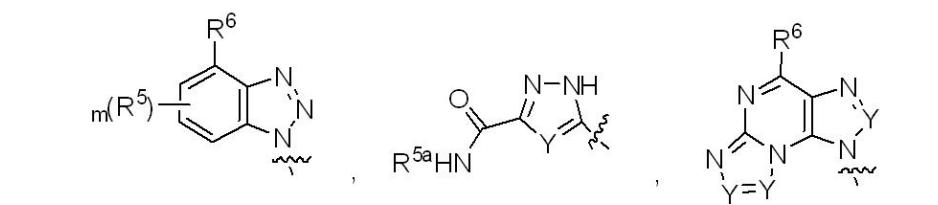
〔式中、

X は O または S であり；

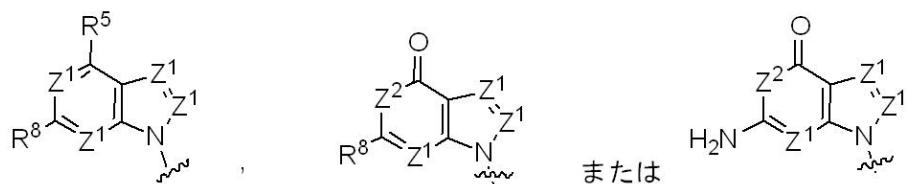
X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

R¹ および R² は各々独立して

【化66】



30



40

であり；

Z¹ は N または CR^a であり；

Z² は NR^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換され

50

ている $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^a$
¹ 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^{4a} は H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

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

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

R^{5a} は H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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^{6a} は H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{8a} は H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^1COOR^{a1}$ 、 $-NRA^1C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^1S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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。】

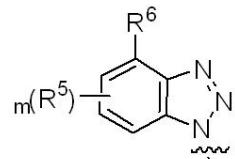
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0047】

式IIの化合物であって、式中、

R^1 が

【化67】



であり；そして

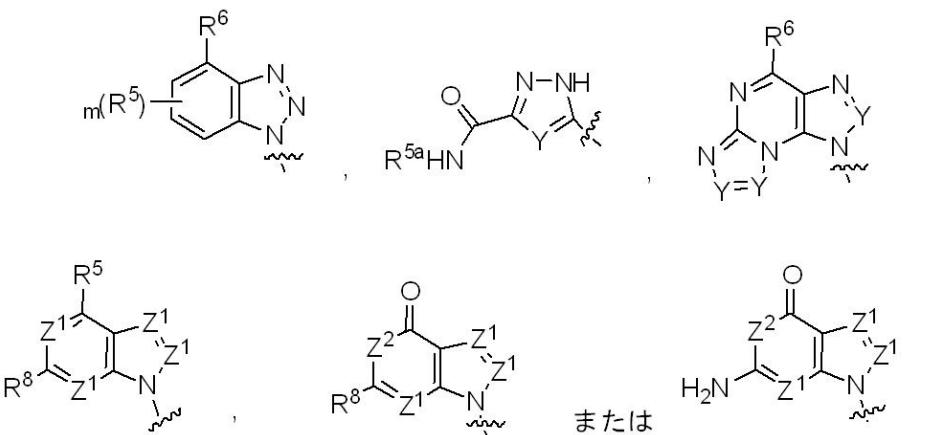
R^2 が

30

40

50

【化68】



である、化合物。

【0048】

式IIの化合物であって、式中、

R¹が

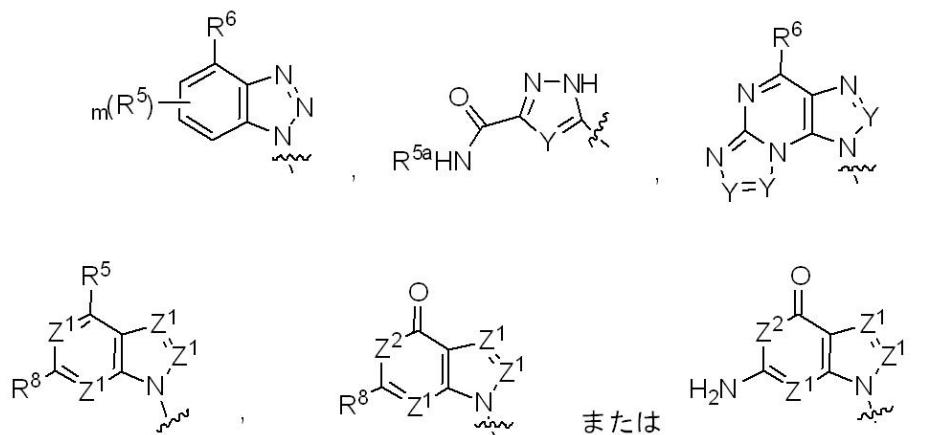
【化69】



であり；そして

R²が

【化70】



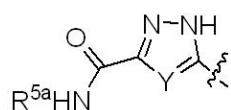
である、化合物。

【0049】

式IIの化合物であって、式中、

R¹が

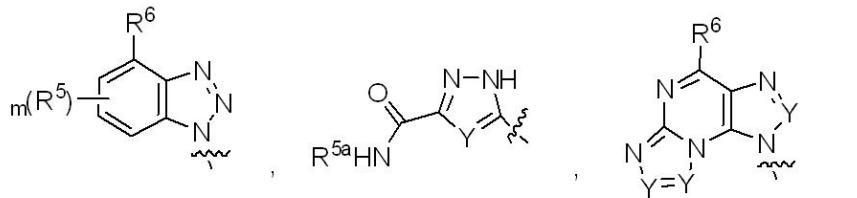
【化71】



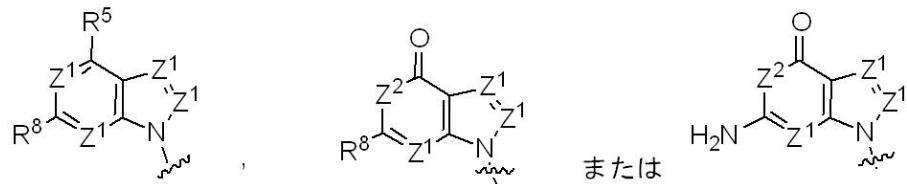
であり；そして

R² が

【化72】



10



である、化合物。

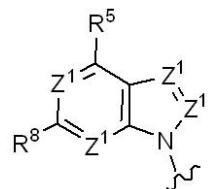
【0050】

式IIの化合物であって、式中、

R¹ が

20

【化73】

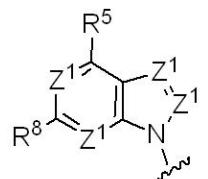
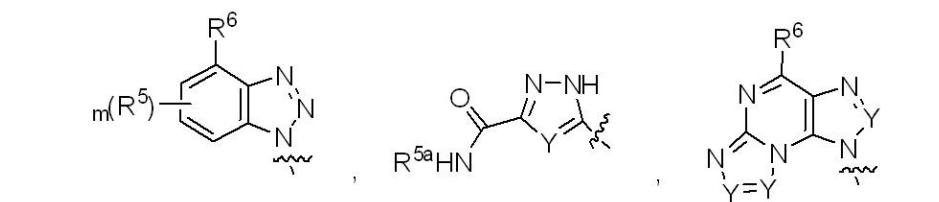


であり；そして

R² が

【化74】

30



40

である、化合物。

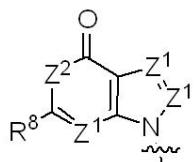
【0051】

式IIの化合物であって、式中、

R¹ が

50

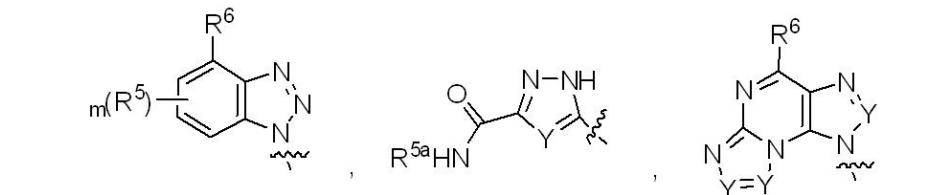
【化75】



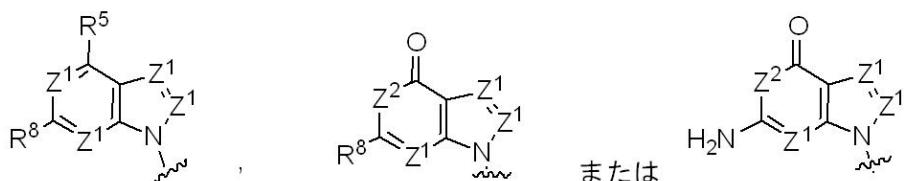
であり；そして

R²が

【化76】



10



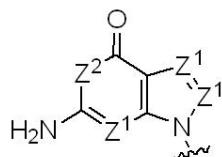
20

である、化合物。

【0052】

式IIの化合物であって、式中、
R¹が

【化77】

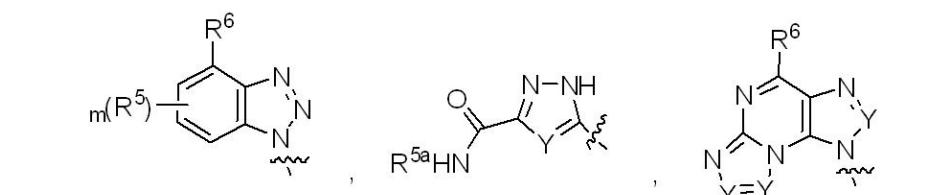


30

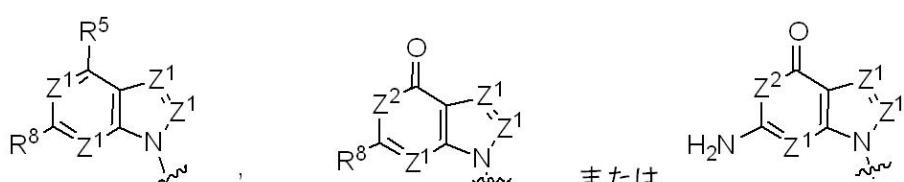
であり；そして

R²が

【化78】



40

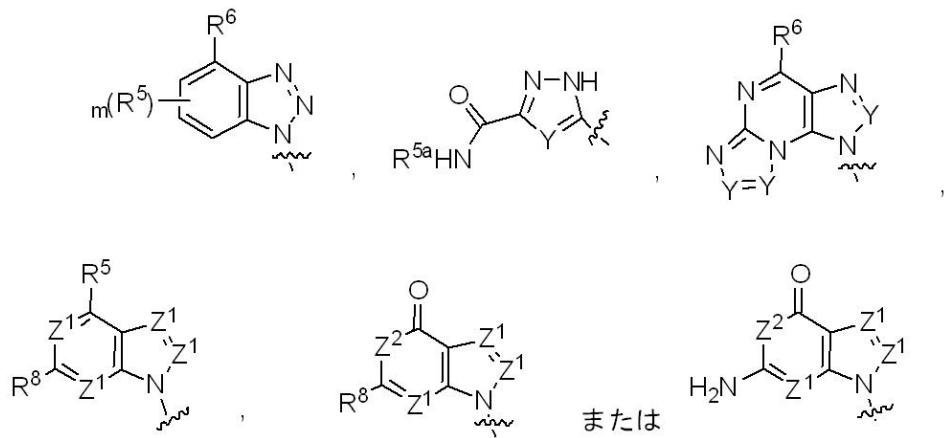


50

である、化合物。

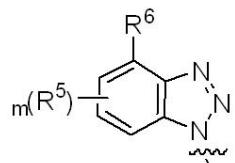
【0053】

式IIの化合物であって、式中、
R¹が
【化79】



であり；そして
R²が

【化80】

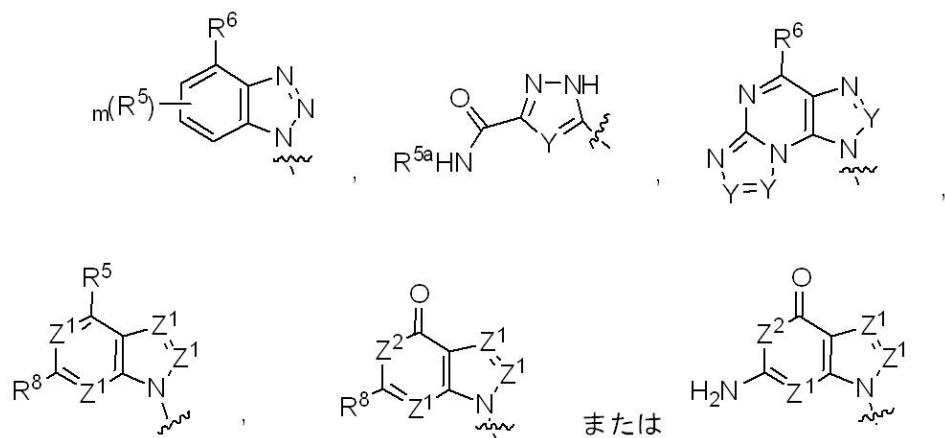


である、化合物。

【0054】

式IIの化合物であって、式中、
R¹が

【化81】



であり；そして
R²が

10

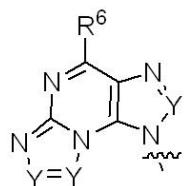
20

30

40

50

【化 8 2】



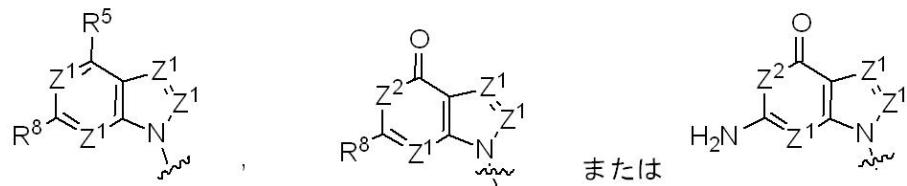
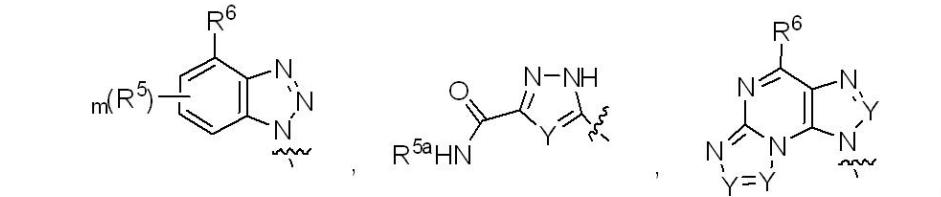
である、化合物。

【0 0 5 5】

式IIの化合物であって、式中、

R¹ が

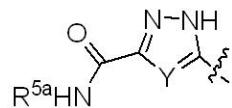
【化 8 3】



であり；そして

R² が

【化 8 4】



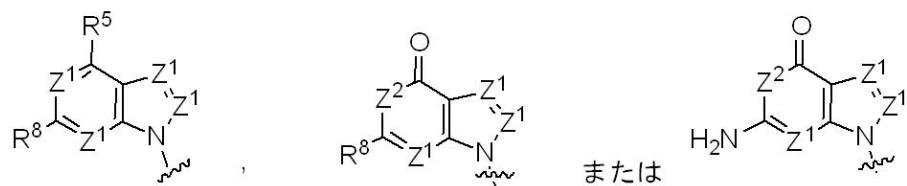
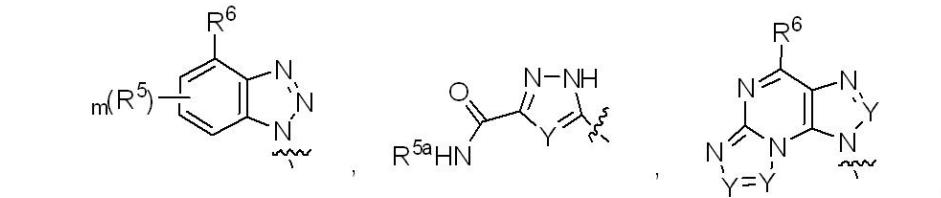
である、化合物。

【0 0 5 6】

式IIの化合物であって、式中、

R¹ が

【化 8 5】



10

20

30

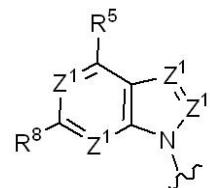
40

50

であり；そして

R²が

【化86】



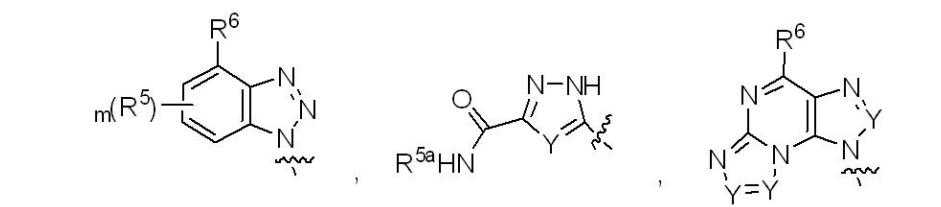
である、化合物。

【0057】

式IIの化合物であって、式中、

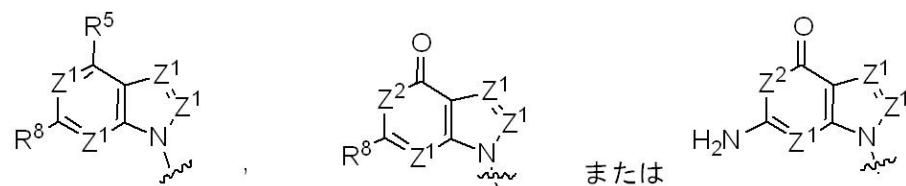
R¹が

【化87】



10

20

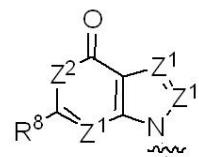


または

であり；そして

R²が

【化88】



である、化合物。

【0058】

式IIの化合物であって、式中、

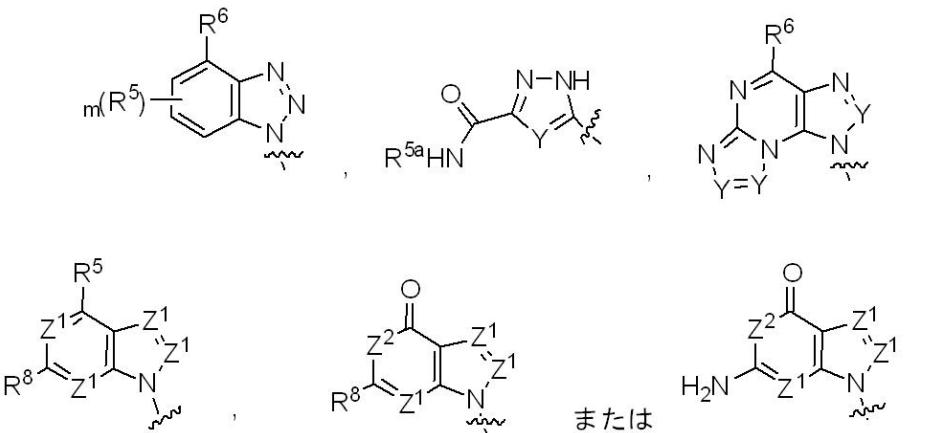
R¹が

30

40

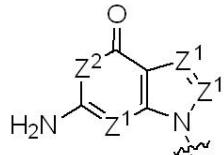
50

【化 8 9】



であり；そして
R²が

【化 9 0】

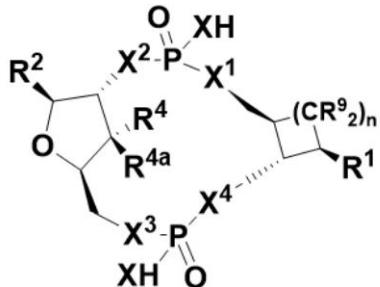


である、化合物。

【0 0 5 9】

式

【化 9 1】



(II)

[式中、

XはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

10

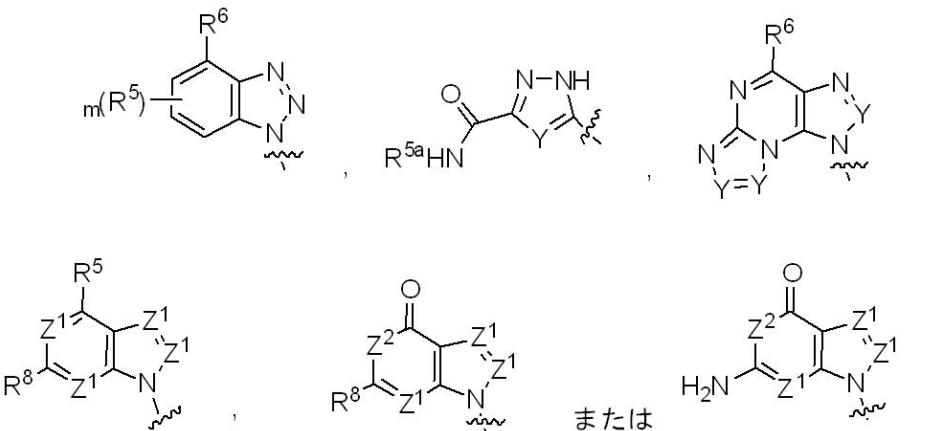
20

30

40

50

【化92】



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；

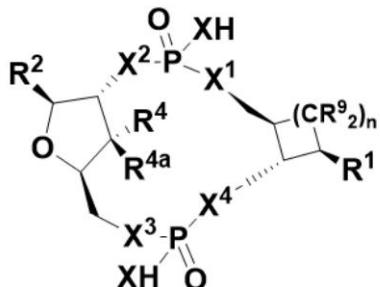
50

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。

【0060】

式

【化93】

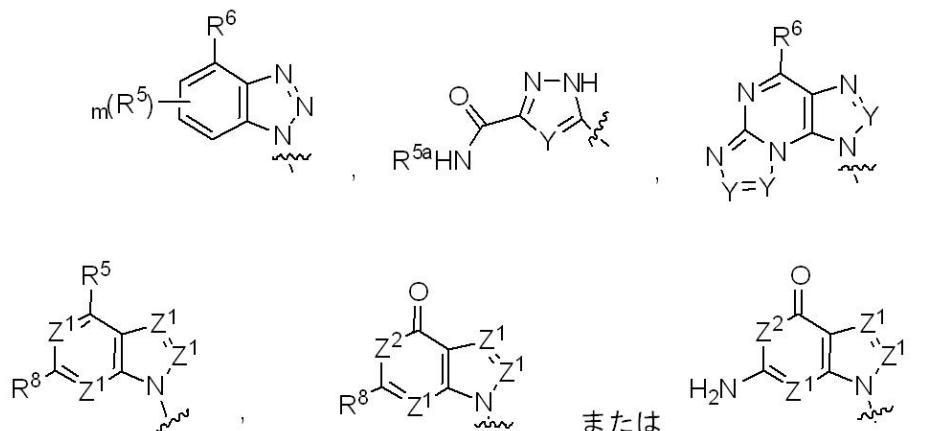


(II)

〔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 は各々独立して

【化94】



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、NO₂、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、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり； R^{4a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ 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 = CH₂ 置換基を形成でき；

10

20

30

40

50

R⁵はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、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C₁-₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、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

R⁸はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵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。】

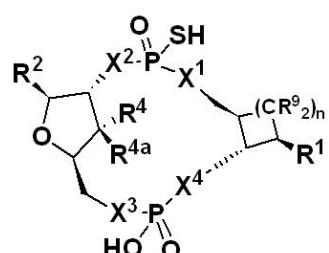
20

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】



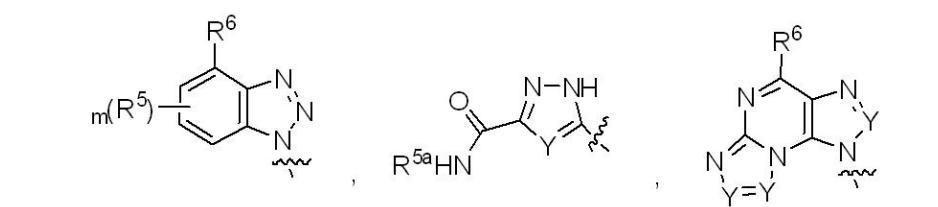
30

〔式中、

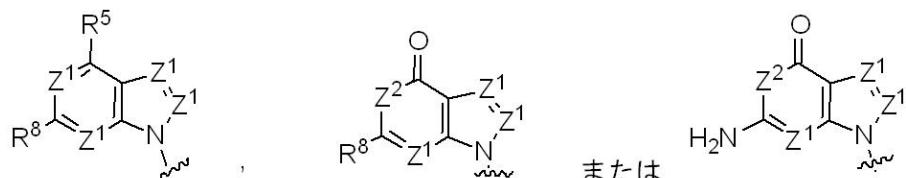
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化96】



40



または

であり；

50

Z¹はNまたはC R^aであり；

Z²はN R^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R⁴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

R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

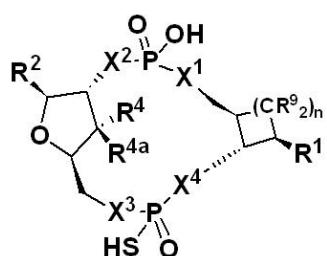
nは0または1であり、n=0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。】

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】

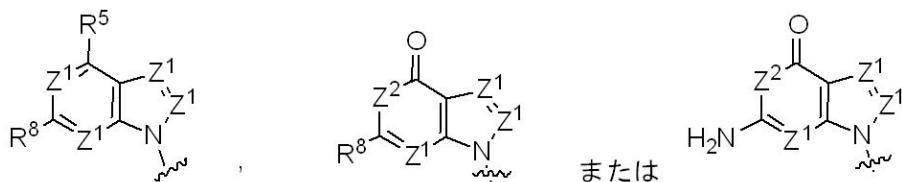
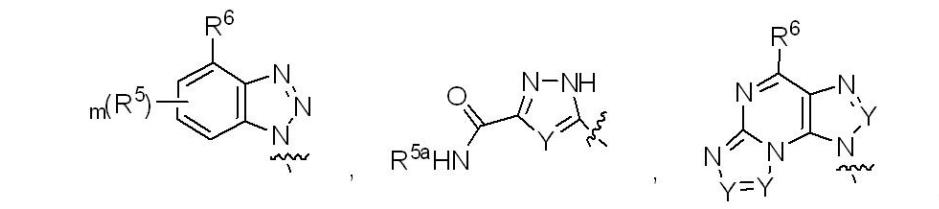


〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹ および R² は各々独立して

【化 9 8】



10

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R⁴ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{4 a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

30

R⁴ および R^{4 a} は一体となって 3 ~ 4 員炭素環を形成できるか；または

R⁴ および R^{4 a} は一体となって C = CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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^{5 a} は H または C_{1 - 3} アルキル であり；

R⁶ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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

R⁸ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹ は H、ハロゲンまたはメチル であり；

Y は CR⁵ または N であり；

50

m は 0、1、2 または 3 であり；

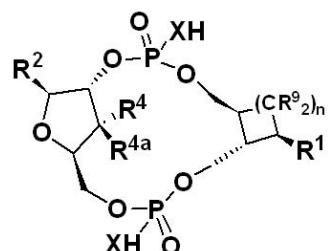
n は 0 または 1 であり、 $n = 0$ であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。】

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。

【0063】

式

【化99】



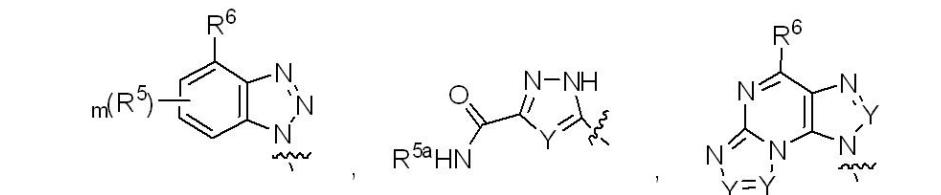
10

〔式中、

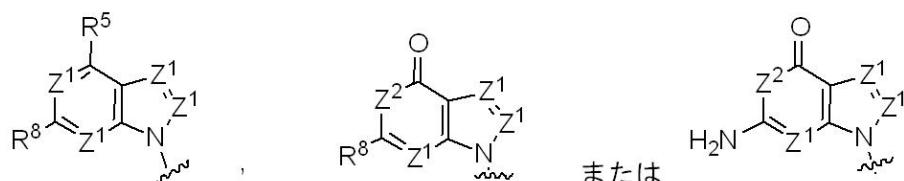
X は O または S であり；

R¹ および R² は各々独立して

【化100】



20



30

であり；

Z¹ は N または C R^a であり；

Z² は N R^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{3 - 6} シクロアルキル、CN、NO₂、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^b は H、0 ~ 6 個の R⁵ で置換されている C_{1 - 6} アルキル、0 ~ 6 個の R⁵ 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；

R⁴ は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であり；

R^{4a} は H、CH₃、ハロゲン、NH₂ または OH であるか；または

R⁴ 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

R⁴ および R^{4a} は一体となって C=CH₂ 置換基を形成でき；

R⁵ は H、ハロゲン、C_{1 - 3} アルキル、CN、NO₂、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

40

50

a^1 R a^1 、-N R a^1 C(O)R a^1 、-N R a^1 COOR a^1 、-N R a^1 C(O)NR a^1 R a^1 、-N R a^1 S(O)₂R a^1 、-N R 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 5^a は H または C₁₋₃ アルキルであり；

R 6 は H、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、CN、NO₂、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 、-N R a^1 R a^1 、-N R a^1 C(O)R a^1 、-N R a^1 COOR a^1 、-N R a^1 C(O)NR a^1 R a^1 、-N R a^1 S(O)₂R a^1 、-N R 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、C₁₋₃ アルキル、CN、NO₂、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 、-N R a^1 R a^1 、-N R a^1 C(O)R a^1 、-N R a^1 COOR a^1 、-N R a^1 C(O)NR a^1 R a^1 、-N R a^1 S(O)₂R a^1 、-N R 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；

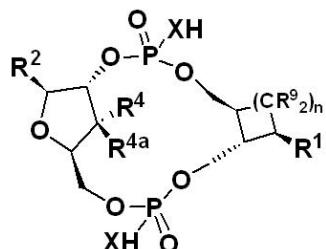
n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。】

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】



10

20

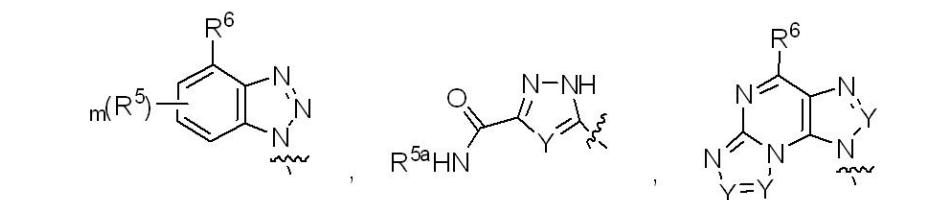
〔式中、

X は O または S であり；

X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

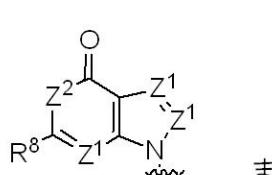
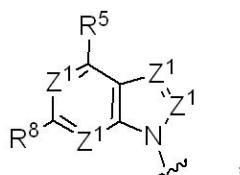
R¹ および R² は各々独立して

【化102】

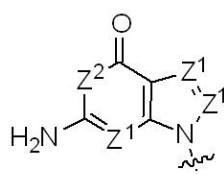


30

40



または



であり；

Z¹ は N または CR^a であり；

50

Z^2 は $N R^b$ 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、NO₂、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、NO₂、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、NO₂、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、NO₂、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 CR⁵ または N であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

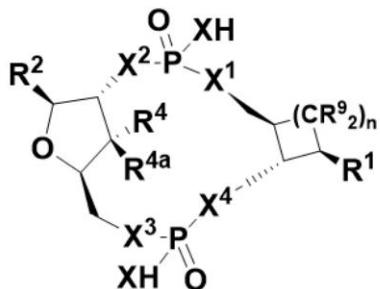
n は 0 または 1 であり、n = 0 であるとき、環は 3 員シクロプロピル環である。】

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；

X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

R¹ および R² は各々独立して

10

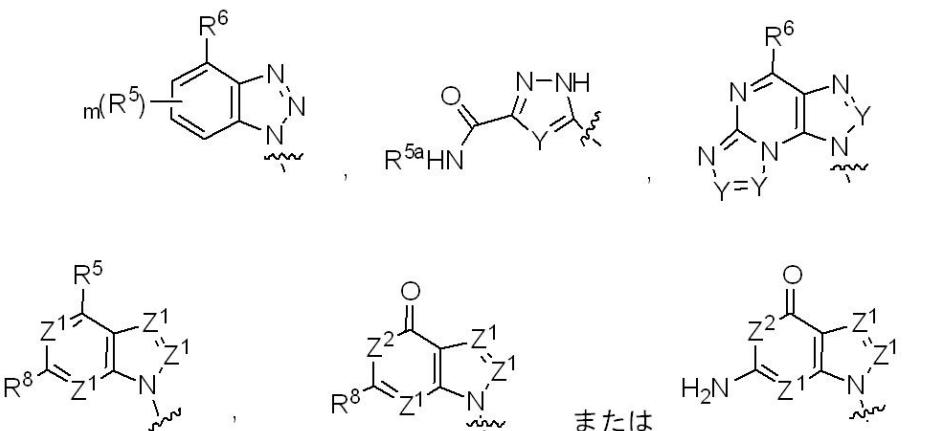
20

30

40

50

【化104】



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；

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；

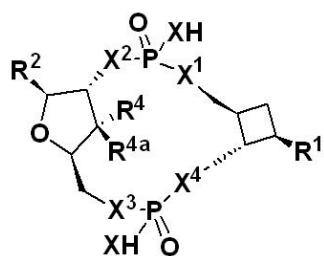
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0066】

式

【化105】



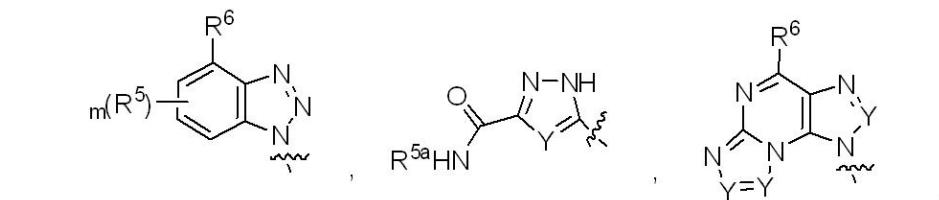
10

〔式中、

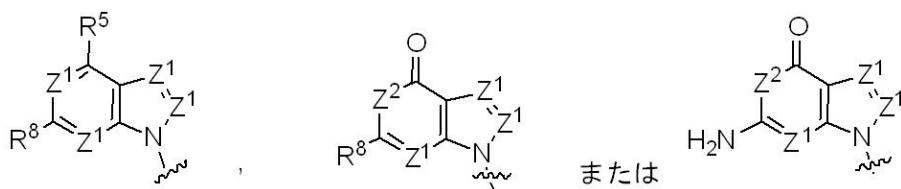
XはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；R¹およびR²は各々独立して

【化106】



20



または

であり；

30

Z¹はNまたはCR^aであり；Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR⁴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R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}；

50

(O)NR^a R^a、 -S(O)₂R^a または S(O)₂NR^a R^a であり；

R^{5a} は H または C_{1~3} アルキルであり；

R⁶ は H、ハロゲン、C_{1~3} アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、-C(O)NR^a R^a、-COOR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^a R^a、-NR^a R^a、-NR^a C(O)R^a、-NR^a COOR^a、-NR^a C(O)NR^a R^a、-NR^a S(O)₂R^a、-NR^a S(O)₂NR^a R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^a R^a、-S(O)₂R^a または S(O)₂NR^a R^a であり；

R⁸ は H、ハロゲン、C_{1~3} アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、-C(O)NR^a R^a、-COOR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^a R^a、-NR^a R^a、-NR^a C(O)R^a、-NR^a COOR^a、-NR^a C(O)NR^a R^a、-NR^a S(O)₂R^a、-NR^a S(O)₂NR^a R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^a R^a、-S(O)₂R^a または S(O)₂NR^a R^a であり；

Y は CR⁵ または N であり；

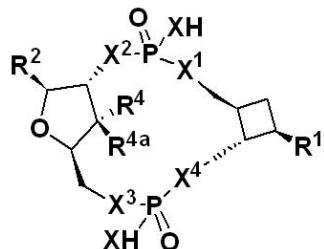
m は 0、1、2 または 3 である。】

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】



10

20

〔式中、

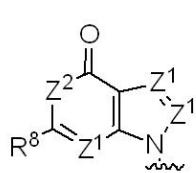
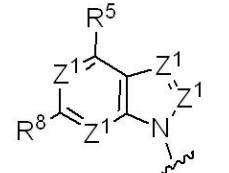
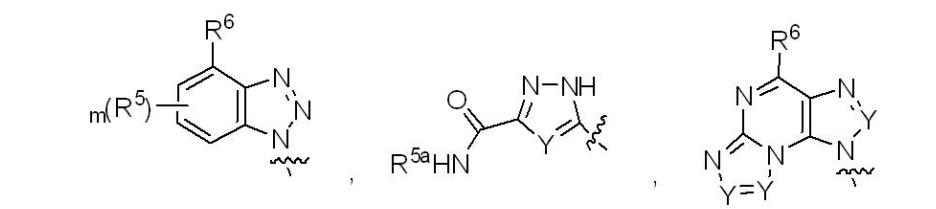
X は O であり；

X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

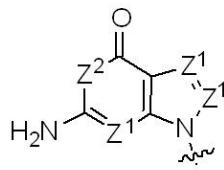
R¹ および R² は各々独立して

30

【化108】



または



40

であり；

Z¹ は N または CR^a であり；

Z² は NR^b であり；

R^a は H、ハロゲン、0~6 個の R⁵ で置換されている C_{1~6} アルキル、0~6 個の R⁵ で置換されている C_{3~6} シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、-C(O)NR^a R^a、-COOR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^a R^a、-

50

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

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

$\text{R}^{\alpha 1}$ 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；

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 $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成でき；

10

R^5 はH、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 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 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ であり；

20

R^8 はH、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\alpha 1}$ 、 $\text{SR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{C(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{COOR}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{C(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{N R}^{\alpha 1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\alpha 1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\alpha 1}\text{R}^{\alpha 1}$ 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。]

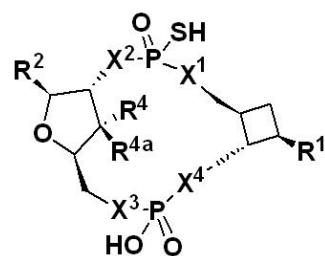
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

30

【0068】

式

【化109】



40

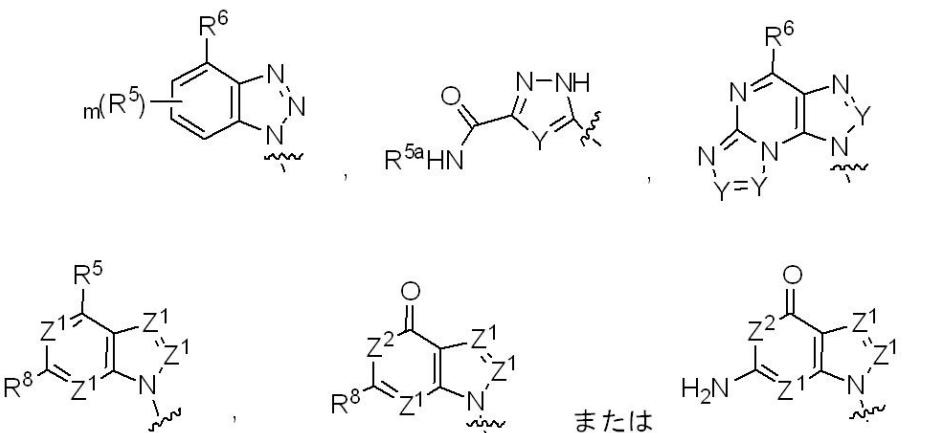
[式中、

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；

R^1 および R^2 は各々独立して

50

【化110】



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；

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；

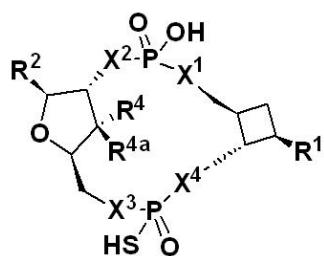
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0069】

式

【化111】

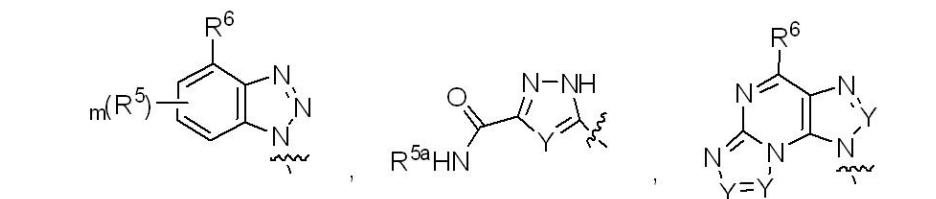


10

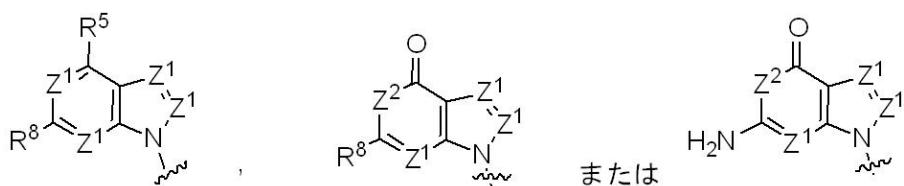
〔式中、

 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112】



20



または

であり；

 Z^1 はNまたはC R^a であり；

30

 Z^2 はN R^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、NO₂、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^4 はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり； R^{4a} はH、CH₃、ハロゲン、NH₂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=CH₂置換基を形成でき；

R^5 はH、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、NO₂、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；

50

R^{5a}はHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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CR⁵またはNであり；

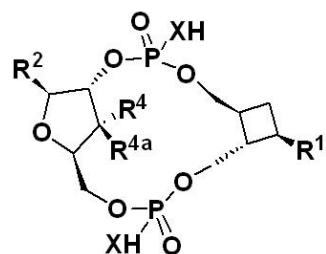
mは0、1、2または3である。】

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】



10

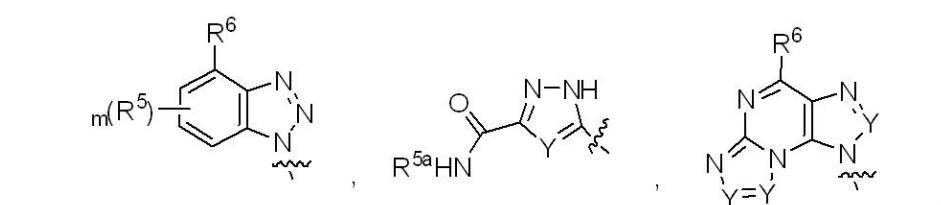
20

〔式中、

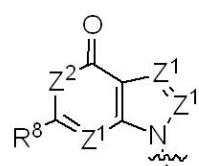
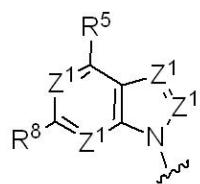
XはOまたはSであり；

R¹およびR²は各々独立して

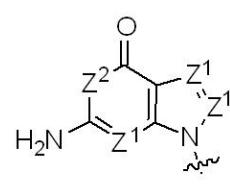
【化114】



30



または



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、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}、

50

- S(O)NR^a₁R^a₁、 - S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R^bはH、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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^a₁R^a₁、- S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R^a₁はHまたはC_{1～3}アルキルであり；

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R⁴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

R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、- C(O)NR^a₁R^a₁、- COOR^a₁、- OC(O)R^a₁、- OC(O)NR^a₁R^a₁、- NR^a₁R^a₁、- N^aR^a₁C(O)R^a₁、- N^aR^a₁COOR^a₁、- N^aR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、- N^aR^a₁S(O)₂R^a₁、- N^aR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、- S(O)R^a₁、- S(O)NR^a₁R^a₁、- S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R^{5a}はHまたはC_{1～3}アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、- C(O)NR^a₁R^a₁、- COOR^a₁、- OC(O)R^a₁、- OC(O)NR^a₁R^a₁、- NR^a₁R^a₁、- N^aR^a₁C(O)R^a₁、- N^aR^a₁COOR^a₁、- N^aR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、- N^aR^a₁S(O)₂R^a₁、- N^aR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、- S(O)R^a₁、- S(O)NR^a₁R^a₁、- S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R⁸はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、- C(O)NR^a₁R^a₁、- COOR^a₁、- OC(O)R^a₁、- OC(O)NR^a₁R^a₁、- NR^a₁R^a₁、- N^aR^a₁C(O)R^a₁、- N^aR^a₁COOR^a₁、- N^aR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、- N^aR^a₁S(O)₂R^a₁、- N^aR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、- S(O)R^a₁、- S(O)NR^a₁R^a₁、- S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

YはCR⁵またはNであり；

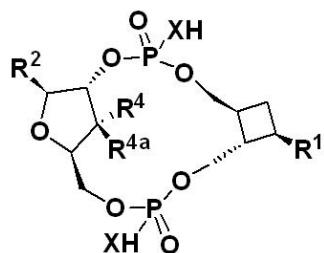
mは0、1、2または3である。】

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；

R¹およびR²は各々独立して

10

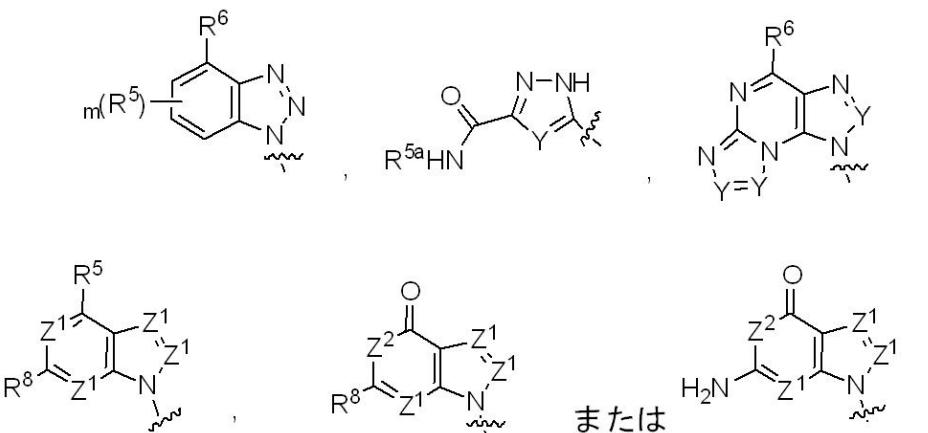
20

30

40

50

【化116】



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；

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；

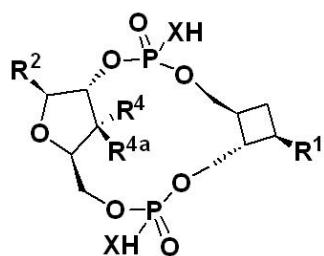
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0072】

式

【化117】



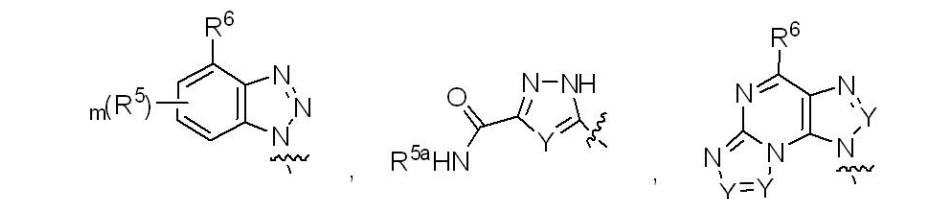
10

〔式中、

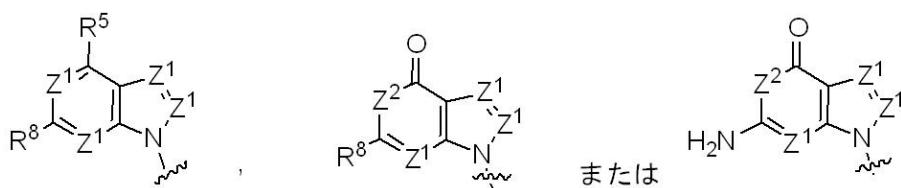
XはOであり；

R¹およびR²は各々独立して

【化118】



20



または

であり；

Z¹はNまたはC R^aであり；

30

Z²はN R^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；またはR⁴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R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

50

R^{5a}はHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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CR⁵またはNであり；

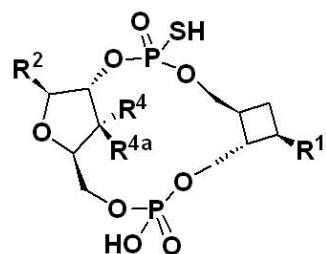
mは0、1、2または3である。】

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】



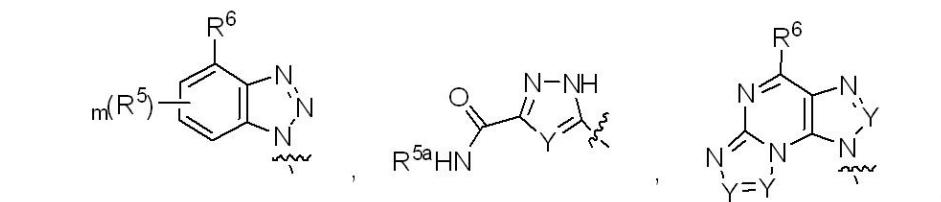
10

20

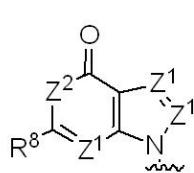
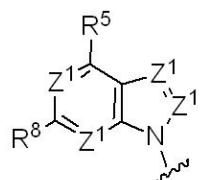
〔式中、

R¹およびR²は各々独立して

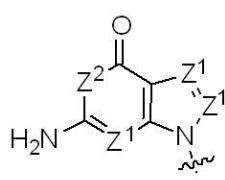
【化120】



30



または



40

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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；

50

R^bはH、0～6個のR⁵で置換されているC₁～6アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC₃～6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C₁～3アルキルであり；

R⁴はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{4a}はH、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または

R⁴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

R⁴およびR^{4a}は一体となってC=CH₂置換基を形成でき；

R⁵はH、ハロゲン、C₁～3アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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C₁～3アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁～3アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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；

R⁸はH、ハロゲン、C₁～3アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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CR⁵またはNであり；

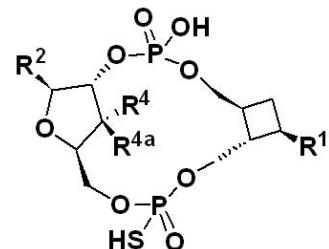
mは0、1、2または3である。】

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】



〔式中、

R¹およびR²は各々独立して

10

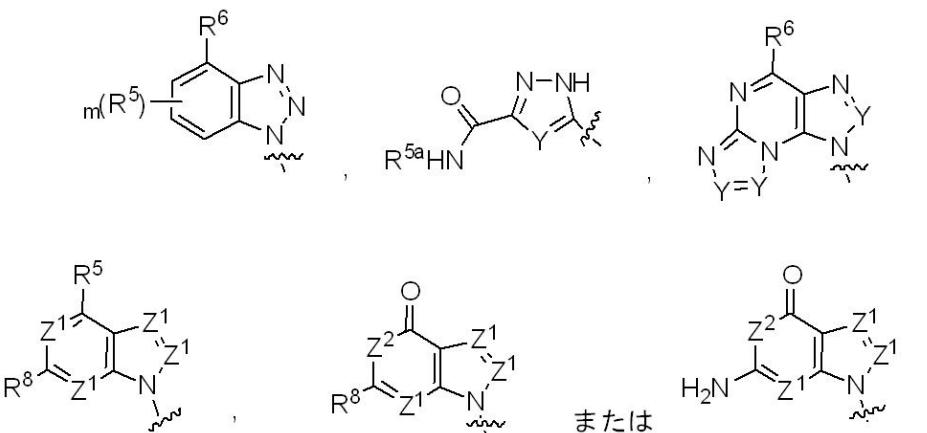
20

30

40

50

【化122】



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；

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；

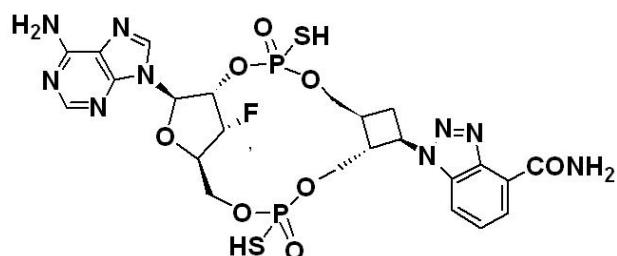
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0075】

式

【化123】



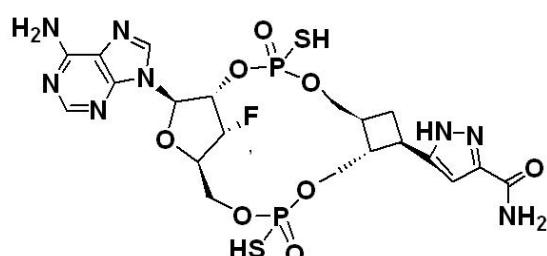
10

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。

【0076】

式

【化124】



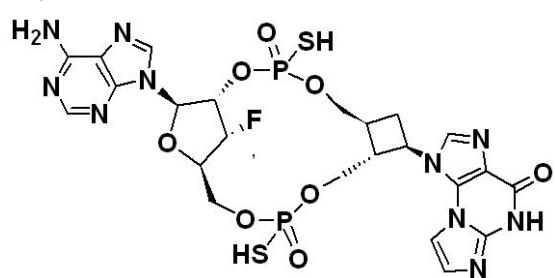
20

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。

【0077】

式

【化125】



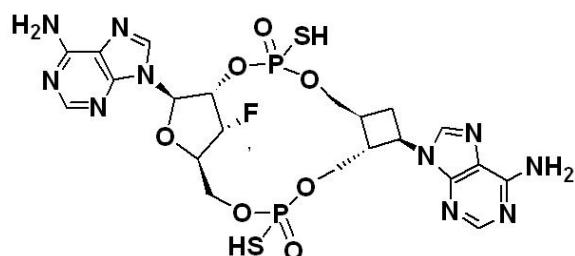
30

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。

【0078】

式

【化126】



40

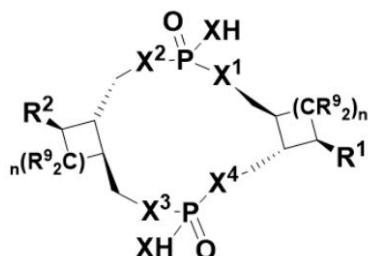
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0079】

式III

50

【化127】



(III)

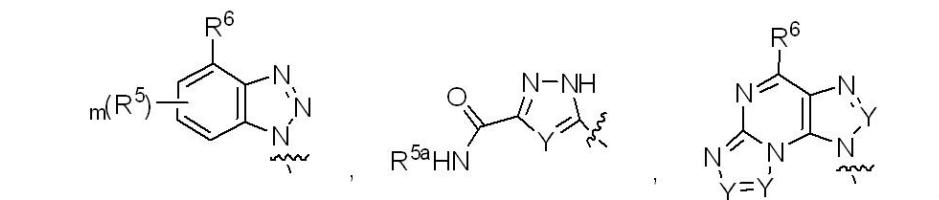
10

〔式中、

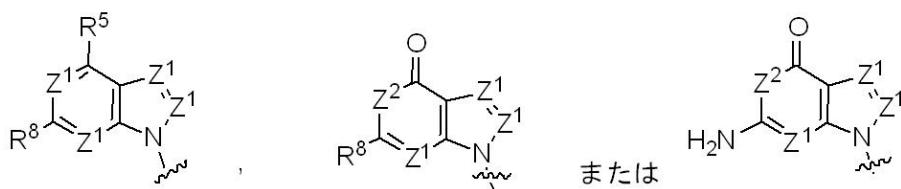
XはOまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；R¹およびR²は各々独立して

【化128】



20



または

であり；

30

Z¹はNまたはCR^aであり；Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}

40

50

a^1 R a^1 、-N R a^1 C(O)R a^1 、-N R a^1 COOR a^1 、-N R a^1 C(O)NR a^1 R a^1 、-N R a^1 S(O)₂R a^1 、-N R 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、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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 、-N R a^1 R a^1 、-N R a^1 C(O)R a^1 、-N R a^1 COOR a^1 、-N R a^1 C(O)NR a^1 R a^1 、-N R a^1 S(O)₂R a^1 、-N R a^1 S(O)₂NR a^1 R a^1 、-S(O)R a^1 、-S(O)NR a^1 R 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。】

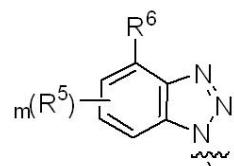
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【0080】

式IIIの化合物であって、式中、

R 1 が

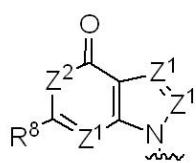
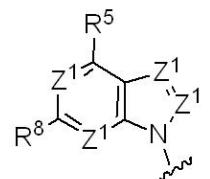
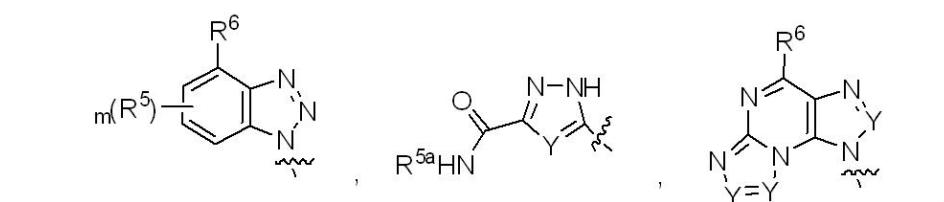
【化129】



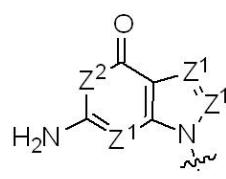
であり；そして

R 2 が

【化130】



または



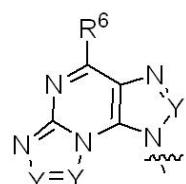
である、化合物。

【0081】

式IIIの化合物であって、式中、

R 1 が

【化131】



10

20

30

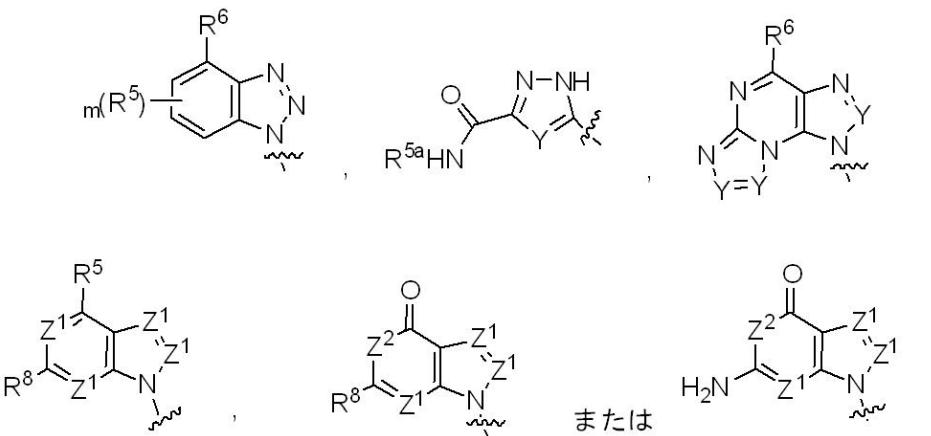
40

50

であり；そして

R² が

【化132】



10

である、化合物。

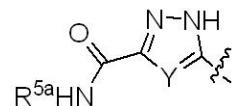
【0082】

式IIIの化合物であって、式中、

R¹ が

20

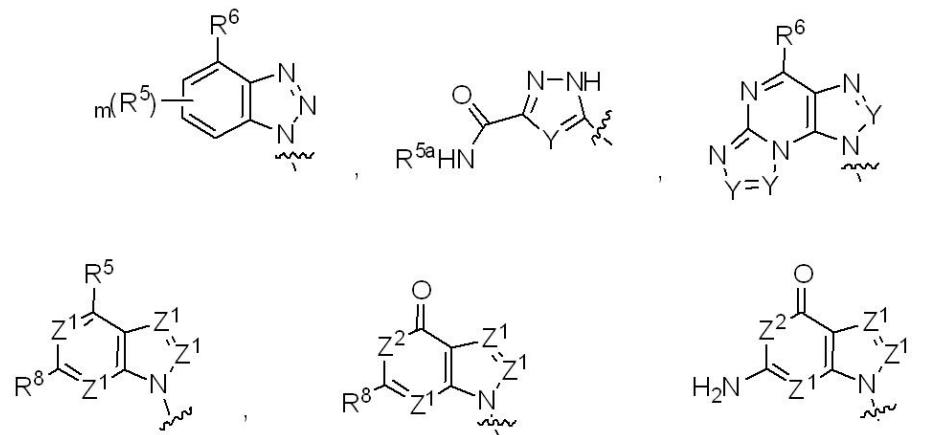
【化133】



であり；そして

R² が

【化134】



30

である、化合物。

【0083】

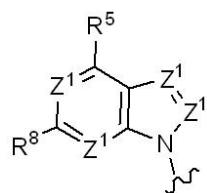
式IIIの化合物であって、式中、

R¹ が

40

50

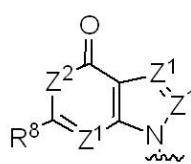
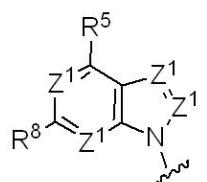
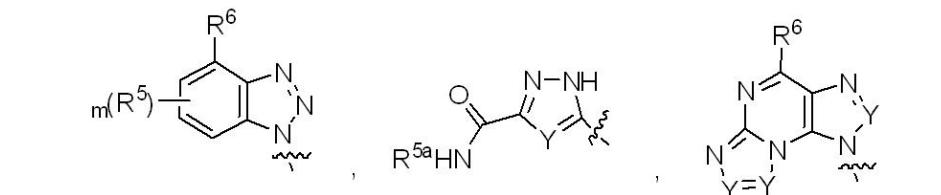
【化135】



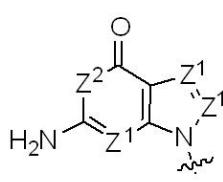
であり；そして
R²が

【化136】

10



または



20

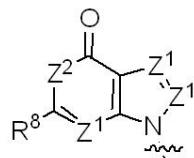
である、化合物。

【0084】

式IIIの化合物であって、式中、
R¹が

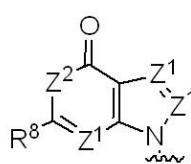
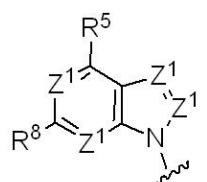
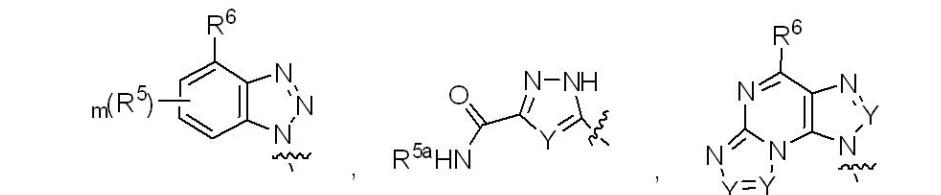
【化137】

30

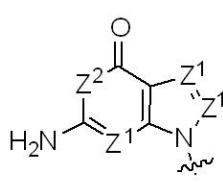


であり；そして
R²が

【化138】



または



40

である、化合物。

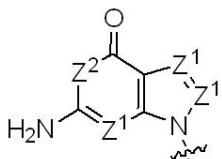
50

【0085】

式IIIの化合物であって、式中、

R¹が

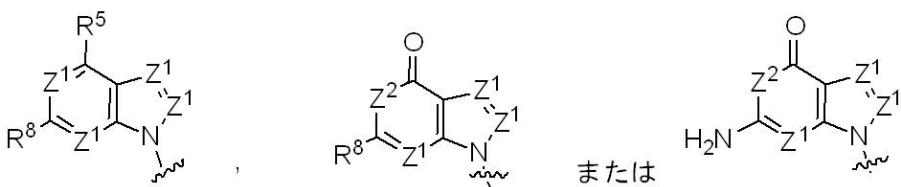
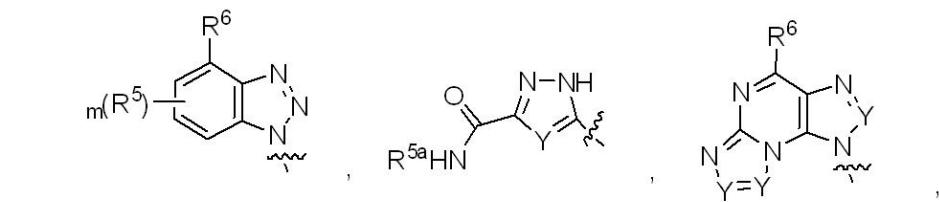
【化139】



であり；そして

R²が

【化140】



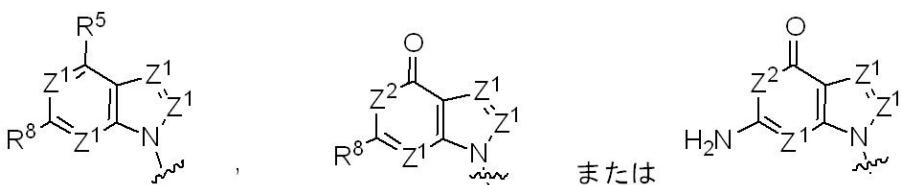
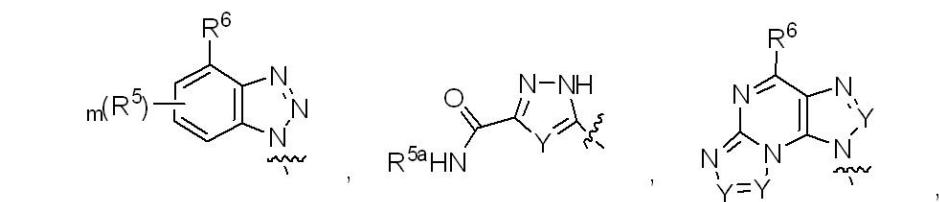
である、化合物。

【0086】

式IIIの化合物であって、式中、

R¹が

【化141】



であり；そして

R²が

10

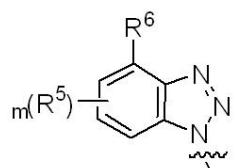
20

30

40

50

【化142】



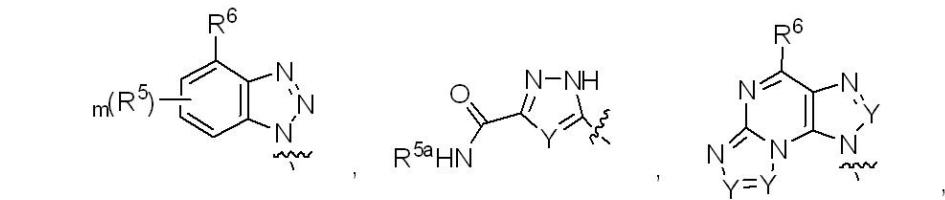
である、化合物。

【0087】

式IIIの化合物であって、式中、

R¹が

【化143】



であり；そして

R²が

【化144】



である、化合物。

【0088】

式IIIの化合物であって、式中、

R¹が

10

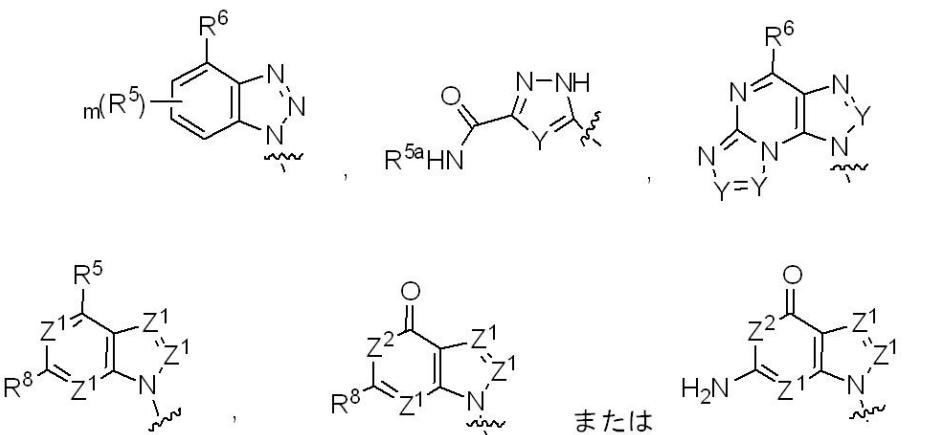
20

30

40

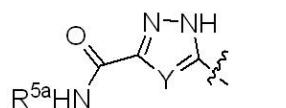
50

【化145】



であり；そして
R²が

【化146】



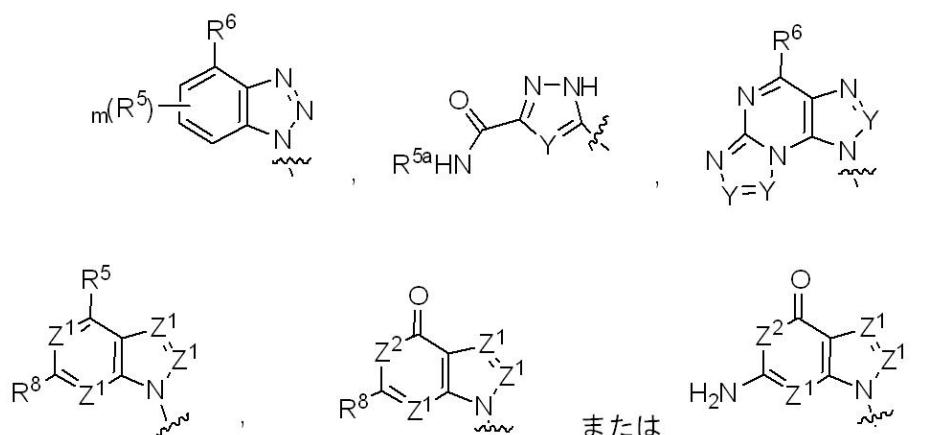
である、化合物。

【0089】

式IIIの化合物であって、式中、

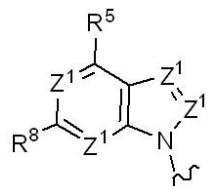
R¹が

【化147】



であり；そして
R²が

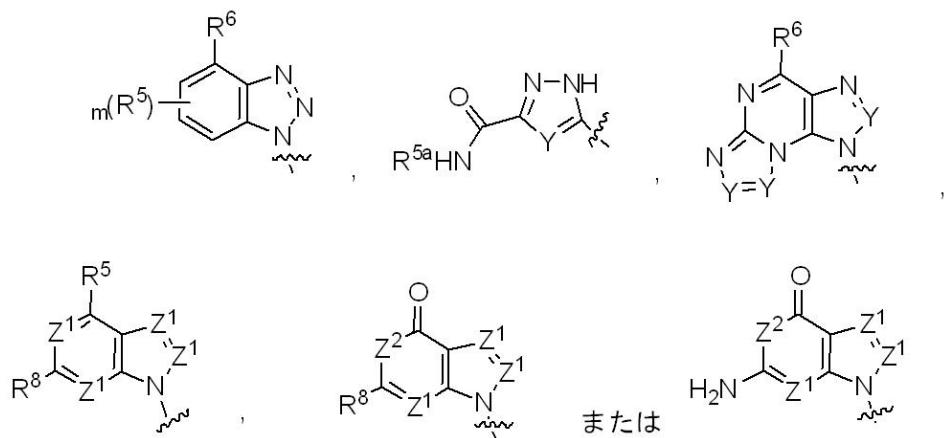
【化148】



である、化合物。

【0090】

式IIIの化合物であって、式中、
R¹が
【化149】



10

であり；そして
R²が

【化150】

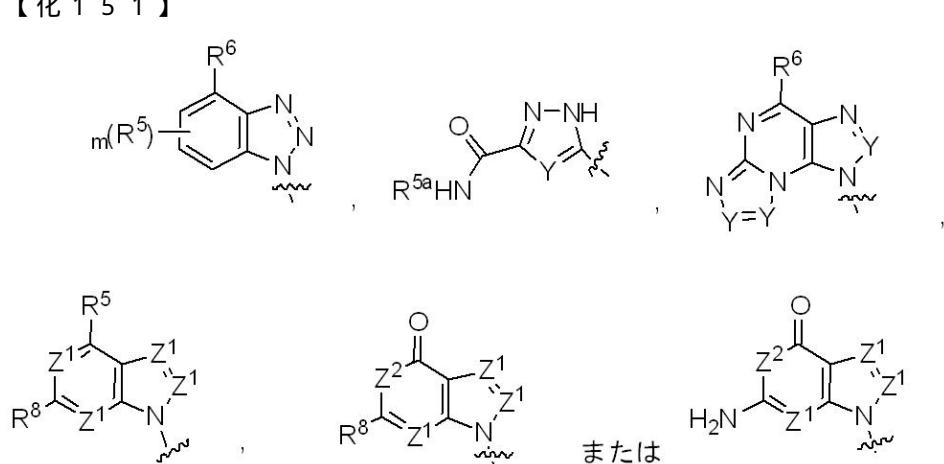


20

である、化合物。

【0091】

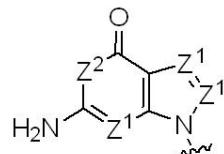
式IIIの化合物であって、式中、
R¹が
【化151】



30

であり；そして
R²が

【化152】



40

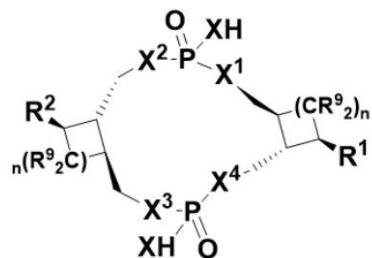
50

である、化合物。

【0092】

式III

【化153】



(III)

10

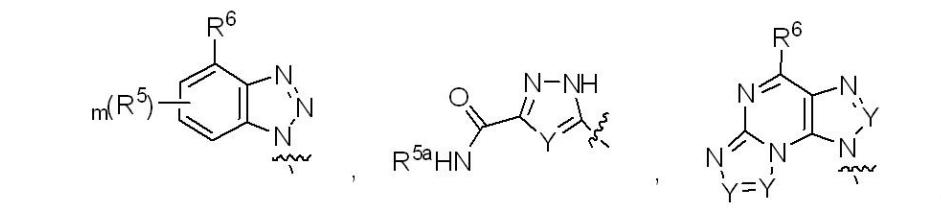
〔式中、

XはSであり；

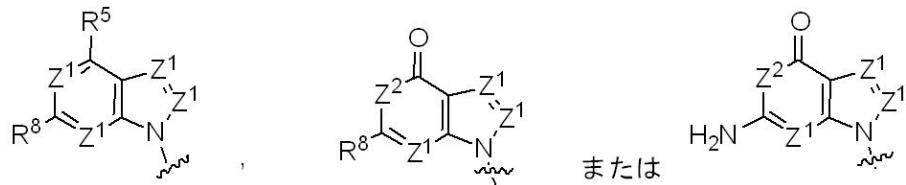
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化154】



20



30

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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

50

R^{5a}はHまたはC_{1~3}アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1~3}アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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；

R⁸はH、ハロゲン、C_{1~3}アルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹R^{a1}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

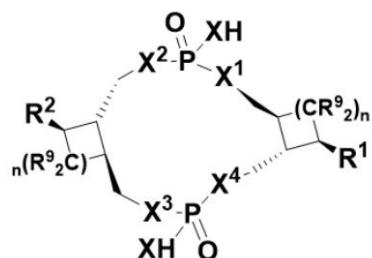
nは0または1であり、n=0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。】

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】



(III)

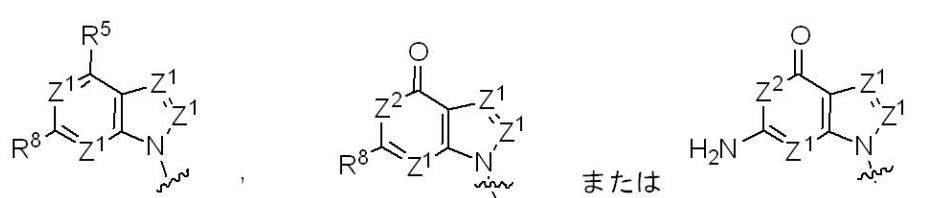
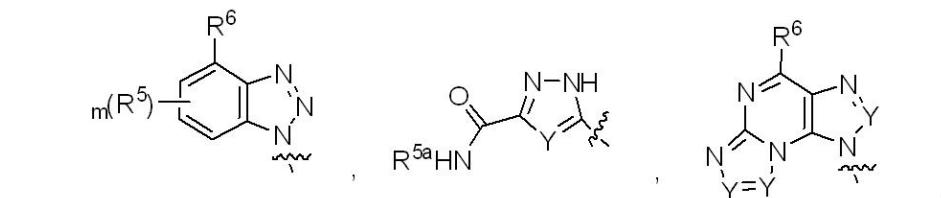
〔式中、

XはOであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化156】



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC_{1~6}アルキル、0~6個のR⁵

10

20

30

40

50

で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されている C_{1-6} アルキル、0~6個のR⁵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C₁₋₃アルキルであり；

R⁵はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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C₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

mは0、1、2または3であり；

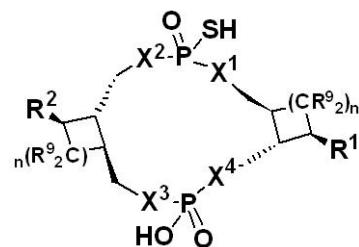
nは0または1であり、n=0であるとき、環は3員シクロプロピル環である。】

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】



10

20

30

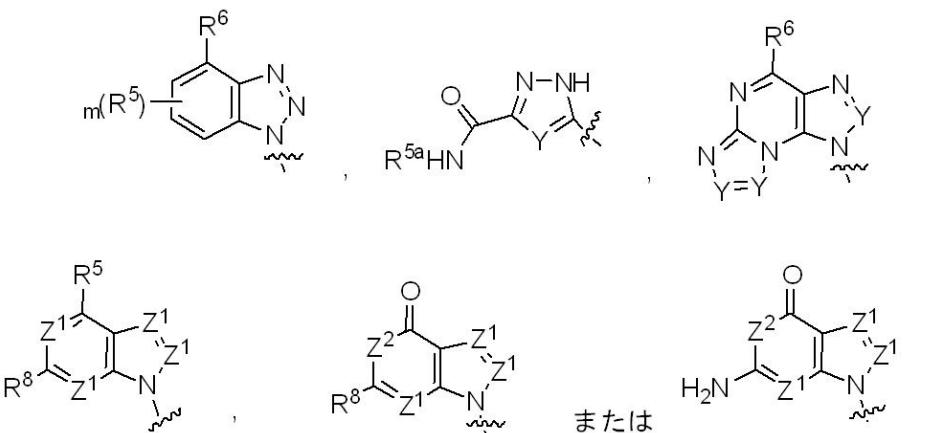
40

〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化158】



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；

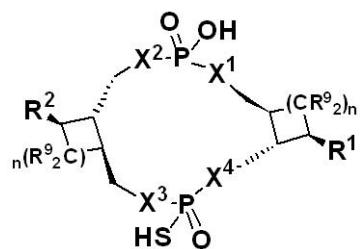
40

 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】

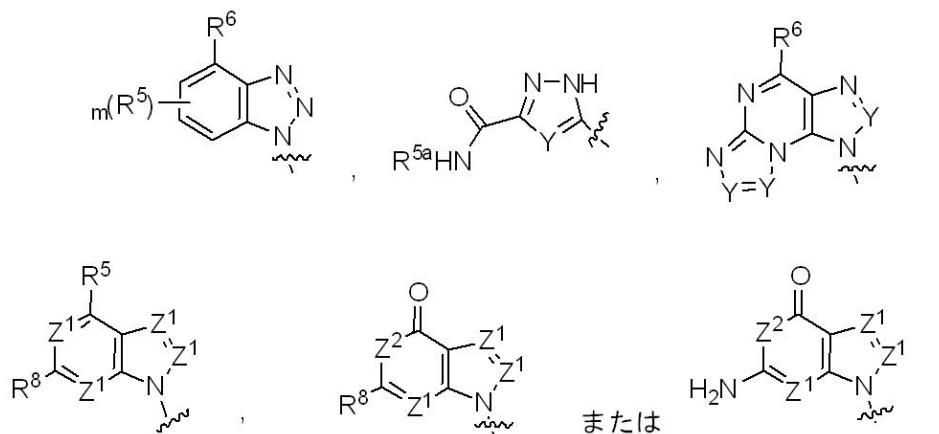
【化159】



〔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160】



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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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、NO₂、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、NO₂、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

R⁸はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵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。】

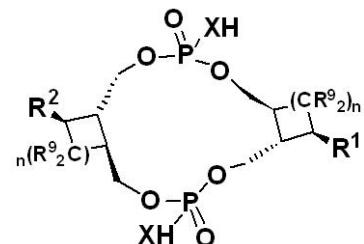
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

10

【0096】

式

【化161】



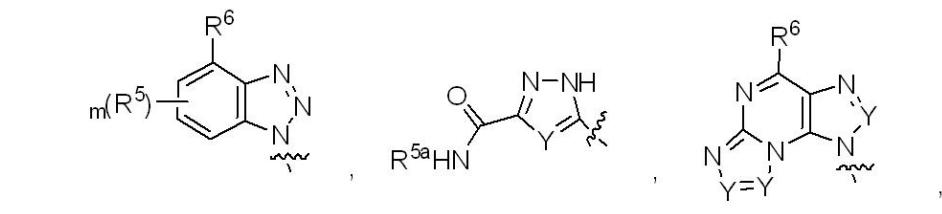
20

〔式中、

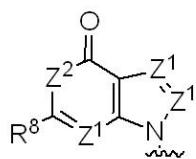
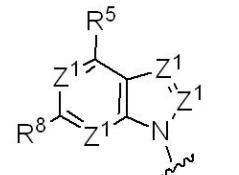
XはOまたはSであり；

R¹およびR²は各々独立して

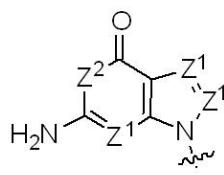
【化162】



30



または



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC₁~₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃~₆シクロアルキル、CN、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(O)₂NRA¹R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NRA¹R^{a1}であり；

R^bはH、0~6個のR⁵で置換されているC₁~₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃~₆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)₂NRA¹R^{a1}であり；

40

50

R^{a1}はHまたはC₁₋₃アルキルであり；

R⁵はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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C₁₋₃アルキルであり；

R⁶はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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 R⁸はH、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、CN、NO₂、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}、-NRA^{a1}C(O)R^{a1}、-NRA^{a1}COOR^{a1}、-NRA^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NRA^{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；

R⁹はH、ハロゲンまたはメチルであり；

YはCR⁵またはNであり；

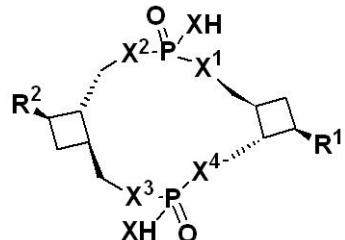
mは0、1、2または3であり；

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。

【0097】

式

【化163】



30

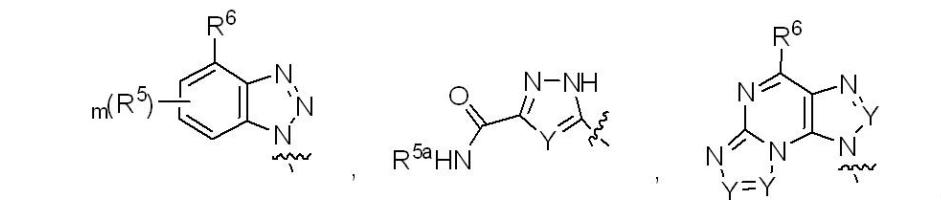
[式中、

XはOまたはSであり；

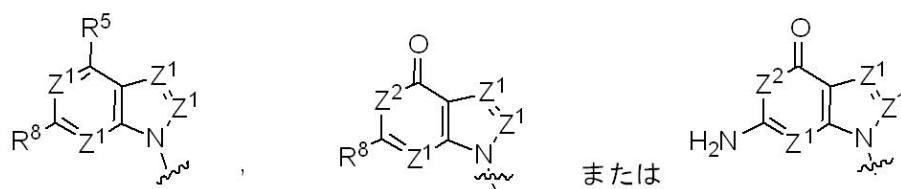
X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化164】



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；

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；

30

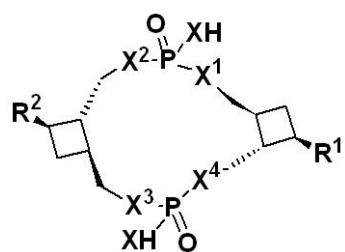
m は 0、1、2 または 3 である。】

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】



40

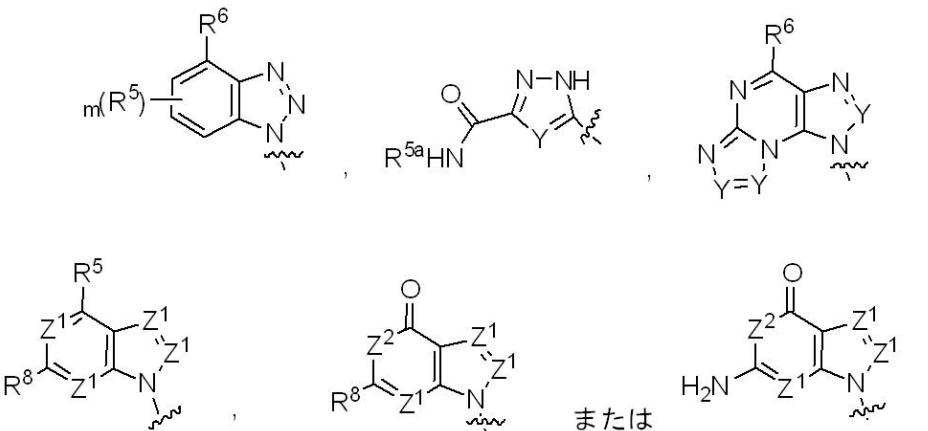
〔式中、

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166】



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；

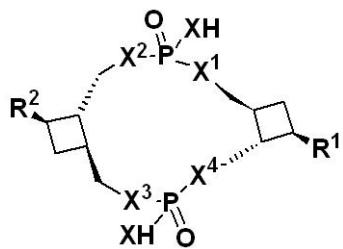
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0099】

式

【化167】



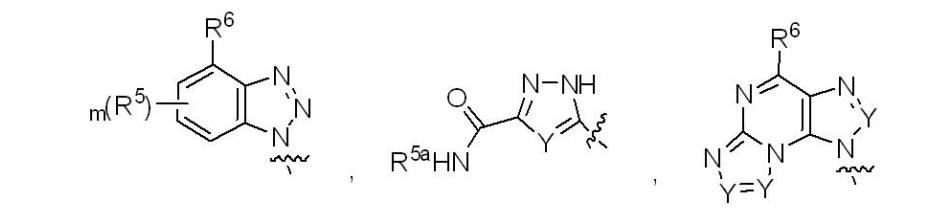
〔式中、

10

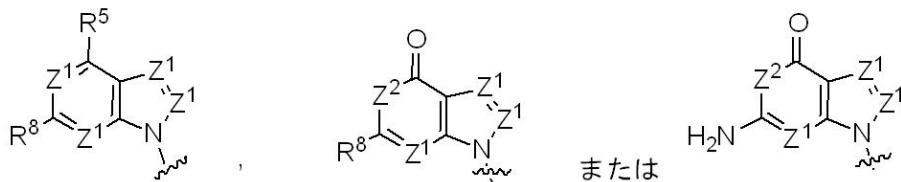
XはOであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；R¹およびR²は独立して

【化168】



20



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；Z²はNR^bであり；

30

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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}

40

50

(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；R⁸はH、ハロゲン、C₁-₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁S(O)₂R^a₁、-NR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、-S(O)R^a₁、-S(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

YはCR⁵またはNであり；

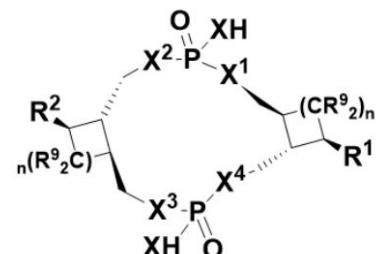
mは0、1、2または3である。】

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】



(III)

10

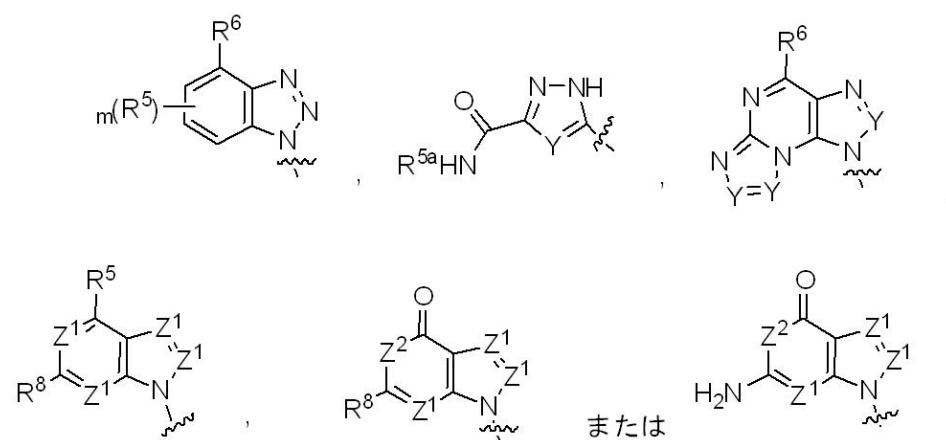
20

〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は各々独立してOまたはNHであり；

R¹およびR²は独立して

【化170】



30

であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC₁-₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃-₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^a₁、SR^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-COOR^a₁、-OC(O)R^a₁、-OC(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁R^a₁、-NR^a₁C(O)R^a₁、-NR^a₁COOR^a₁、-NR^a₁C(O)NR^a₁R^a₁、-NR^a₁S(O)₂R^a₁、-NR^a₁S(O)₂NR^a₁R^a₁、-S(O)R^a₁、-S(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a₁またはS(O)₂NR^a₁R^a₁であり；

R^bはH、0~6個のR⁵で置換されているC₁-₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃-₆シクロアルキル、-C(O)R^a₁、-C(O)NR^a₁R^a₁、-S(O)₂R^a

40

50

¹ 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、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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、NO₂、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}、-NRA¹C(O)R^{a1}、-NRA¹COOR^{a1}、-NRA¹C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NRA¹S(O)₂R^{a1}、-NRA¹S(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 CR⁵ または N であり；

m は 0、1、2 または 3 である。】

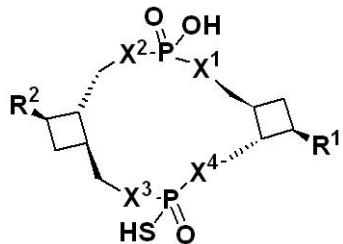
20

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。

【0101】

式

【化171】



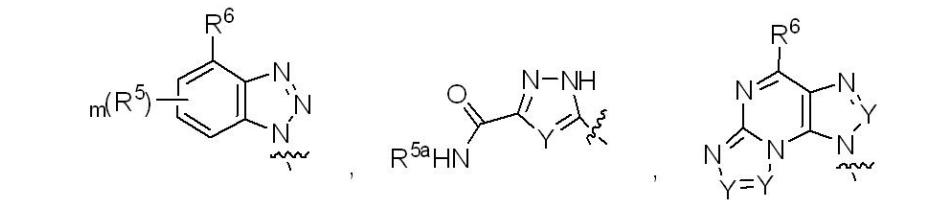
30

〔式中、

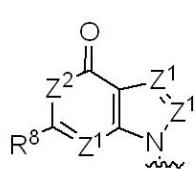
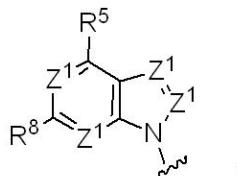
X¹、X²、X³ および X⁴ は各々独立して O または NH であり；

R¹ および R² は各々独立して

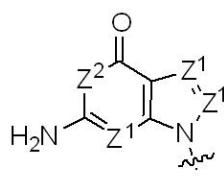
【化172】



40



または



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；

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；

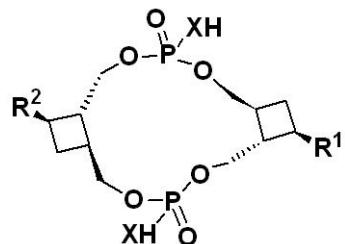
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0102】

式

【化173】



[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

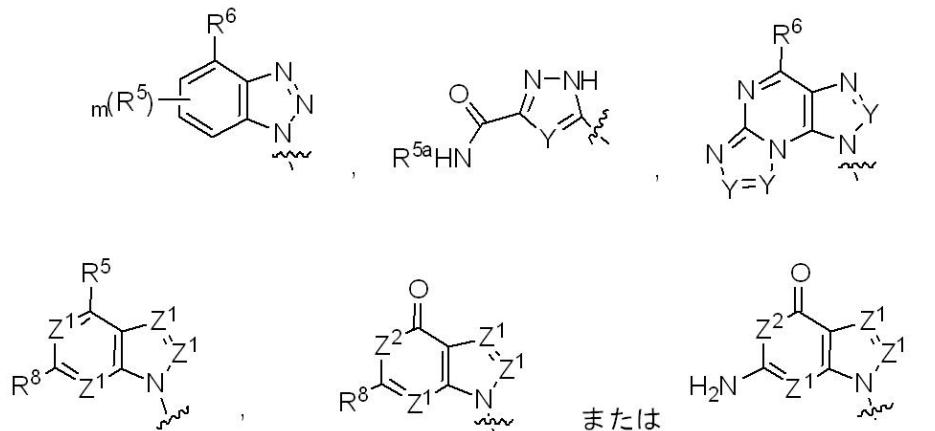
20

30

40

50

【化174】



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；

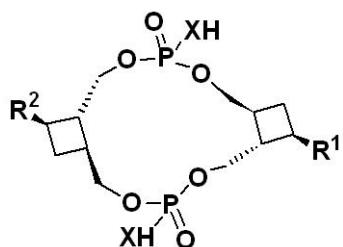
m は 0、1、2 または 3 である。】

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。

【0103】

式

【化175】



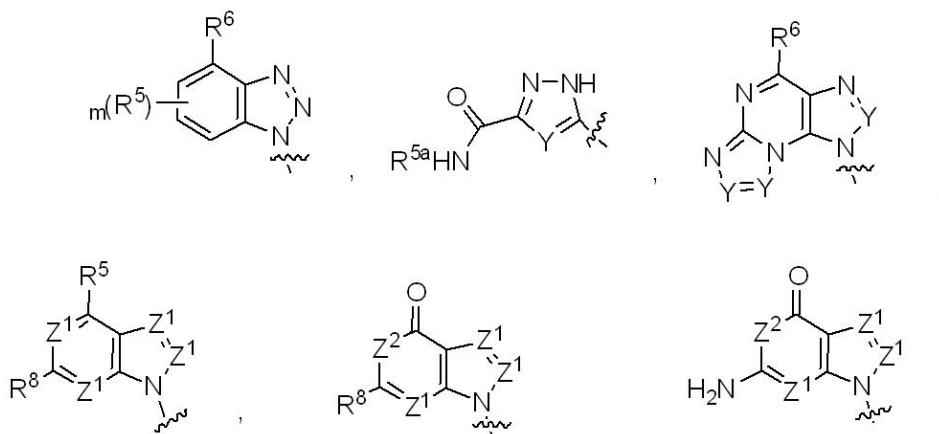
〔式中、

10

XはSであり；

R¹およびR²は独立して

【化176】



であり；

Z¹はNまたはC R^aであり；Z²はN R^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵で置換されているC_{3～6}シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC_{1～6}アルキル、0～6個のR⁵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；

R⁵はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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；

R⁶はH、ハロゲン、C_{1～3}アルキル、CN、NO₂、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

40

50

R⁸はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、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CR⁵またはNであり；

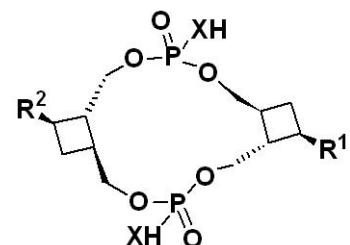
mは0、1、2または3である。】

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】

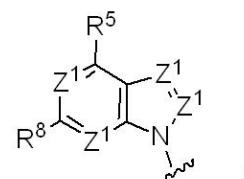
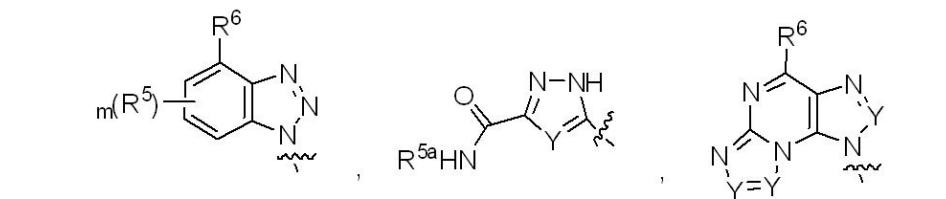


〔式中、

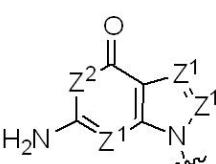
XはOであり；

R¹およびR²は独立して

【化178】



または



であり；

Z¹はNまたはCR^aであり；

Z²はNR^bであり；

R^aはH、ハロゲン、0~6個のR⁵で置換されているC₁~₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃~₆シクロアルキル、CN、NO₂、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R⁵で置換されているC₁~₆アルキル、0~6個のR⁵で置換されているC₃~₆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C₁~₃アルキルであり；

R⁵はH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(

10

20

30

40

50

$O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}COOR^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}COOR^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}COOR^{a1}$ 、 $-NRA^{1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NRA^{1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は CR^{5a} またはNであり；

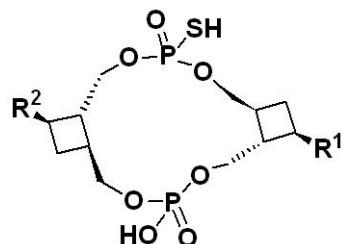
m は0、1、2または3である。】

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

【化179】

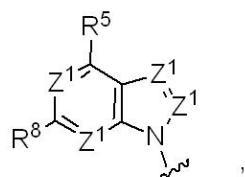
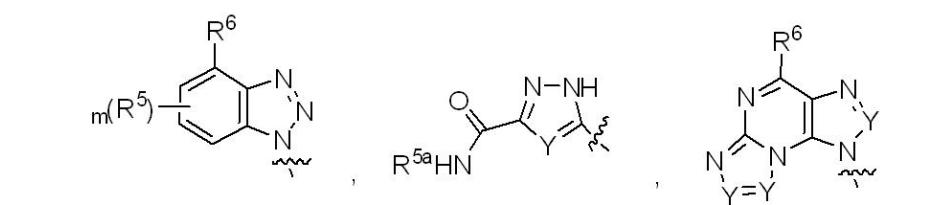


〔式中、

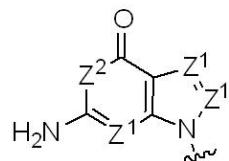
30

R^1 および R^2 は独立して

【化180】



または



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} 、-

40

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、NO₂、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、NO₂、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、NO₂、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CR⁵またはNであり；

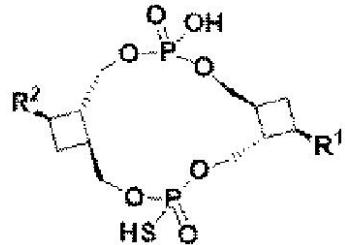
mは0、1、2または3である。】

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】



〔式中、

R^1 および R^2 は各々独立して

10

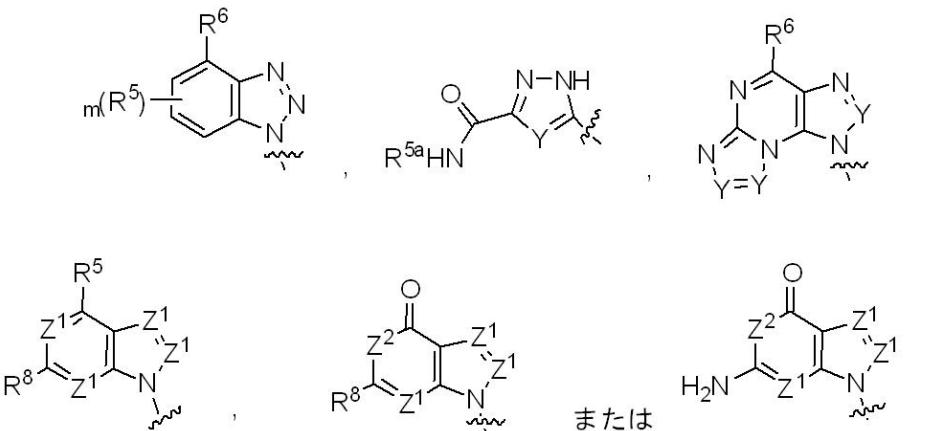
20

30

40

50

【化182】



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。

【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】

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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 2. 1. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 2. 1. 0^{6, 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；

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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 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；

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 - 3⁵, 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ[1 3. 3. 0. 0^{6, 9}]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, 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 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0^{6,9}]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 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.2.1.0^{6,9}]オクタデカン - 3, 1 2 - ジチオン；
 (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 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0^{6,9}]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 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0^{6,9}]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 5, 1 2 5 - ジホスファトリシクロ[1 3.3.0.0^{6,9}]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

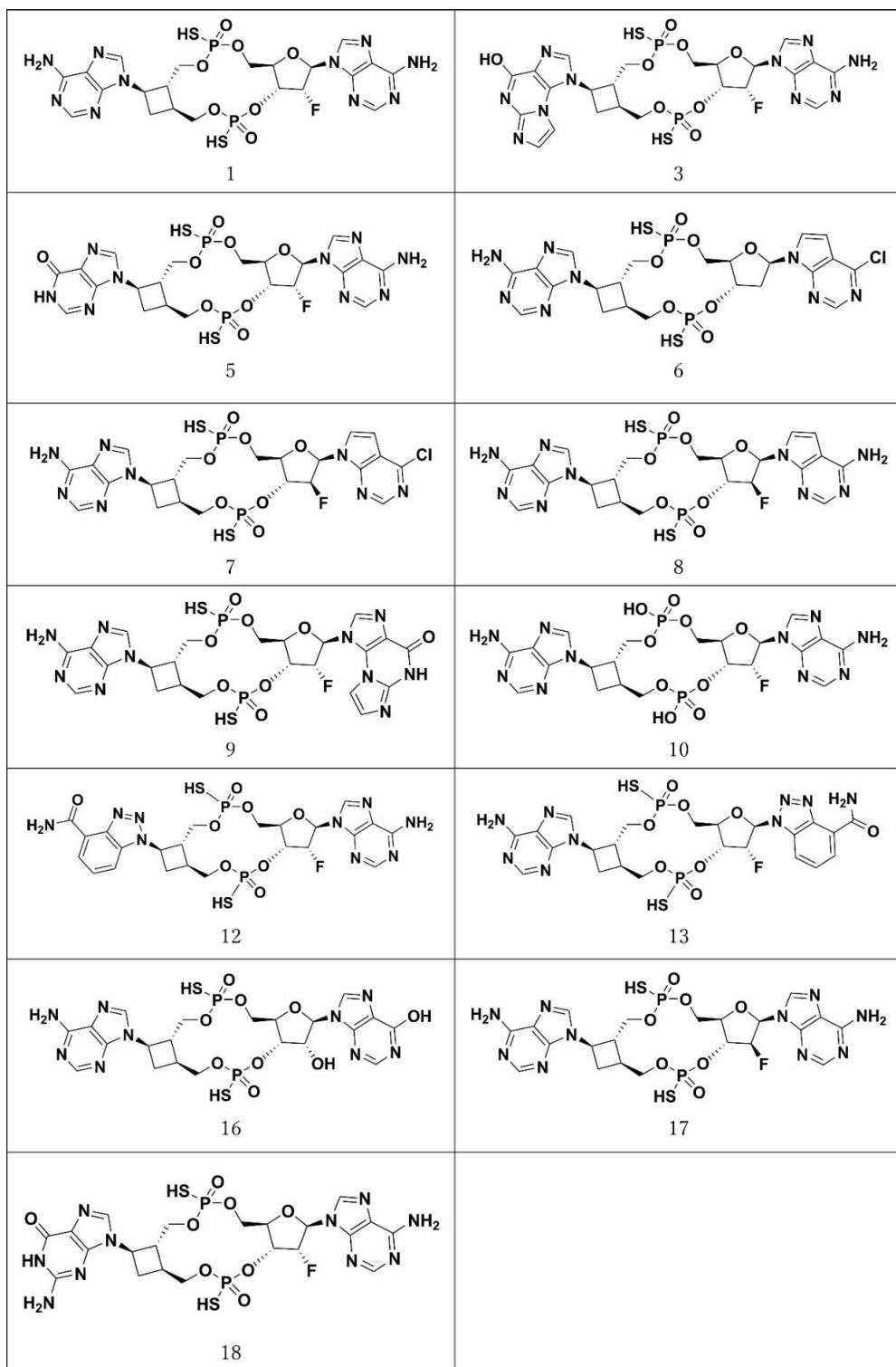
20

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】

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(A L L)、慢性リンパ性白血病(C L L)、急性骨髓性白血病(A M L)、慢性骨髓性白血病(C M L)、肝細胞癌、多発性骨髓腫、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C D N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、S T I N Gの存在を必要とする。

30

【0119】

本発明のC D Nは、受容体S T I N G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】

「S T I N G」は「S Timulator of INterferon Genes」の略であり、「小胞体インターフェロン刺激因子(E R I S)」、「I R F 3活性化のメディエーター(M I T A)」、「M P Y S」または「膜貫通タンパク質1 7 3(T M 1 7 3)」としても知られる。S T I N Gは、ヒトでは遺伝子T M E M 1 7 3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(C D N)によるS T I N G活性化は、I R F 3経路およびN F -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、腫瘍を殺滅したる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する分子、物質(例えは体液)、解剖的構造(例えは細胞、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、インピトロまたはインピ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(例えは経口で、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。

【0134】

「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態の原因、結果または副産物であり得る。

【0135】

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

【0136】

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。

【0137】

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。

【0138】

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

【0139】

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

【0140】

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。

【0141】

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

【0142】

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。

【0143】

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

10

20

30

40

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の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。

【0144】

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。

【0145】

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。

【0146】

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。

【0147】

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。

【0148】

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。

【0149】

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。

【0150】

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。

【0151】

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。

【0152】

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ープ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、髓様甲状腺癌、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 隆性を含む乳癌、尿路癌、黒色腫、神経膠芽腫などの脳腫瘍、星状細胞腫、髓膜腫、髓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)、急性骨髓性白血病(A M L)、慢性骨髓性白血病(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、多発性骨髓腫、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、骨髓増殖性疾患、中皮腫、胆管癌、ユーリング肉腫および他の稀な腫瘍タイプを含む。

10

20

30

40

50

【0153】

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に投与される。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)多方面の治験薬、(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

【0154】

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。

20

【0155】

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、免疫腫瘍剤と一緒に投与される。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。

【0156】

他の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍剤と共に製剤され得る。

【0157】

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。

30

【0158】

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)。

【0159】

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、4-1BB、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-R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGFR1/LT1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン/TNF、TNFR2、TNFR、LT-R、リンホトキシン1-2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRを含む。

40

【0160】

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ンタゴニスト(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、BT LA、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】

10

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。

20

【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)の使用またはエクスピボ抗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】

30

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、オプジー(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)、MED1-0680(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)、INCSHR1210(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。

40

【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

50

ンタゴニストである。P D - L 1 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、S T I - 1 0 1 4(Sorrento ; W O 2 0 1 3 / 1 8 1 6 3 4 参照)またはC X - 0 7 2(CytomX ; W O 2 0 1 6 / 1 4 9 2 0 1 参照)から選択され得る。

【 0 1 6 7 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストL A G - 3 抗体などのL A G - 3 アンタゴニストである。適当なL A G 3 抗体は、例えば、B M S - 9 8 6 0 1 6(W O 1 0 / 1 9 5 7 0、W O 1 4 / 0 8 2 1 8)またはI M P - 7 3 1またはI M P - 3 2 1(W O 0 8 / 1 3 2 6 0 1、W O 0 9 / 4 4 2 7 3)を含む。

【 0 1 6 8 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストC D 1 3 7 抗体などのC D 1 3 7(4 - 1 B B)アゴニストである。適当なC D 1 3 7 抗体は、例えば、ウレルマブおよびP F - 0 5 0 8 2 5 6 6(W O 1 2 / 3 2 4 3 3)を含む。

【 0 1 6 9 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストG I T R 抗体などのG I T R アゴニストである。適当なG I T R 抗体は、例えば、B M S - 9 8 6 1 5 3、B M S - 9 8 6 1 5 6、T R X - 5 1 8(W O 0 6 / 1 0 5 0 2 1、W O 0 9 / 0 0 9 1 1 6)およびM K - 4 1 6 6(W O 1 1 / 0 2 8 6 8 3)を含む。

【 0 1 7 0 】

他の態様において、免疫腫瘍剤はI D O アンタゴニストである。適当なI D O アンタゴニストは、例えば、I N C B - 0 2 4 3 6 0(W O 2 0 0 6 / 1 2 2 1 5 0、W O 0 7 / 7 5 5 9 8、W O 0 8 / 3 6 6 5 3、W O 0 8 / 3 6 6 4 2)、インドキシモドまたはN L G - 9 1 9(W O 0 9 / 7 3 6 2 0、W O 0 9 / 1 1 5 6 6 5 2、W O 1 1 / 5 6 6 5 2、W O 1 2 / 1 4 2 2 3 7)を含む。

【 0 1 7 1 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストO X 4 0 抗体などのO X 4 0 アゴニストである。適当なO X 4 0 抗体は、例えば、M E D I - 6 3 8 3またはM E D I - 6 4 6 9 を含む。

【 0 1 7 2 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アンタゴニストO X 4 0 抗体などのO X 4 0 L アンタゴニストである。適当なO X 4 0 L アンタゴニストは、例えば、R G - 7 8 8 8(W O 0 6 / 0 2 9 8 7 9)を含む。

【 0 1 7 3 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストC D 4 0 抗体などのC D 4 0 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C D 4 0 抗体などのC D 4 0 アンタゴニストである。適当なC D 4 0 抗体は、例えば、ルカツムマブまたはダセツズマブを含む。

【 0 1 7 4 】

他の態様において、免疫腫瘍剤は、アゴニストC D 2 7 抗体などのC D 2 7 アゴニストである。適当なC D 2 7 抗体は、例えば、バルリルマブを含む。

【 0 1 7 5 】

他の態様において、免疫腫瘍剤はM G A 2 7 1(B 7 H 3に対する)である(W O 1 1 / 1 0 9 4 0 0)。

【 0 1 7 6 】

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の投与されるもの、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

10

20

30

40

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】

10

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て考慮して、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て、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以上の中医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】

20

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】

30

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、液体または固体增量剤、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。

40

【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、腔および/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。単一剤型の产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。単一剤型の产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。

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以上のアクセサリー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、用いる特定の本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本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、本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、本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】

本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)およびラセミ体は本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本発明において考慮される。本発明の化合物の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。本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、本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、本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本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；本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。本発明の化合物、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、本発明の範囲内に含まれることは理解される。

30

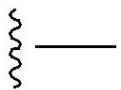
【0198】

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

40

50

【化183】



が式および表で使用される。

【0199】

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、- C O N H₂は炭素原子を介して結合する。

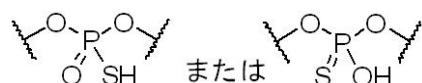
【0200】

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(C H₃)基があることを示す。

【0201】

さらに、ホスホロチオエート基は、

【化184】



の何れかとして記載し得る。

【0202】

用語「カウンターイオン」は、クロライド、プロマイド、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⁺)、カリウム(K⁺)、アンモニウム(R_nNH_m⁺、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。

【0203】

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、C F₃、C F₂C F₃、C N、ハロゲン、ハロアルキル、N O₂、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホニアミド、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、O H、C(O)アルキル、C O₂H、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、C F₃、C F₂C F₃、C N、ハロゲン、S O₂(C₁-4アルキル)、C O N H(C₁-4アルキル)、C O N(C₁-4アルキル)₂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、C F₃およびC Nを含むが、これらに限定されない。

【0204】

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、R₄-MおよびR₇-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、有機合成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)アシリルタイプ、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(C_bz)および置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-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(Fmo_c)；(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クシノイル；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。10

【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。20

【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、CD₃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¹³Cおよび¹⁴C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。30

【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40

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、イソブ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, 22nd 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。インビポで変換して、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

20

を参照のこと。

【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、C₁-6アルキル、C₁-6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、C₁-6アルカノイルオキシ-C₁-6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)、C₁-6アルコキシカルボニルオキシ-C₁-6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、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(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スポリン分野で使用される、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

【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 (2nd 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。

40

【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な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。溶媒和物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】

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。

20

【0219】

ここで使用する用語「医薬組成物」は、組成物をインビ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C₁₋₄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、そうであれば別のある方法が使用される。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。

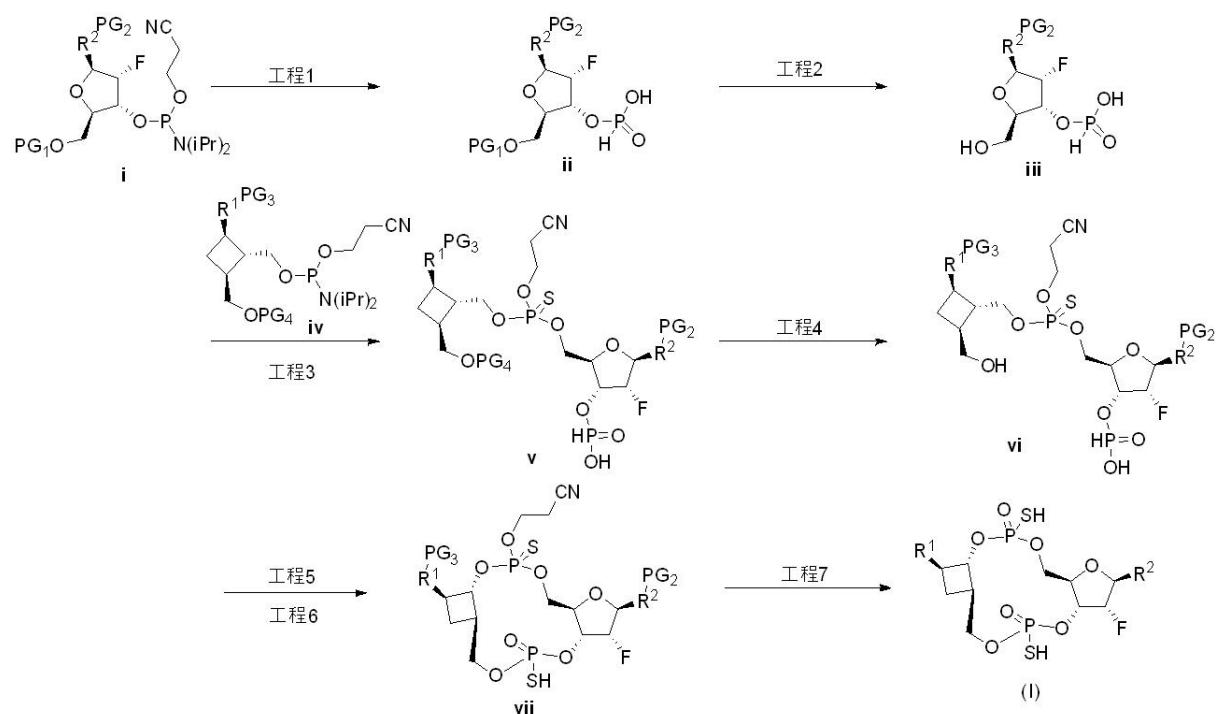
【0224】

式(I)の化合物は、次のスキームに示す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こでまたは本明細書の他の箇所で定義したとおりである。

【0225】

【化185】

スキーム1



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(R¹またはR²)はベンゾイル基などで適切に保護されており(PG₂またはPG₃)、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(PG₁)、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(PG₁=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PG₄=TBDPSであるときトリメチルアミントリヒドロフルオライド)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-ベンゾジチオール-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

10

20

30

40

50

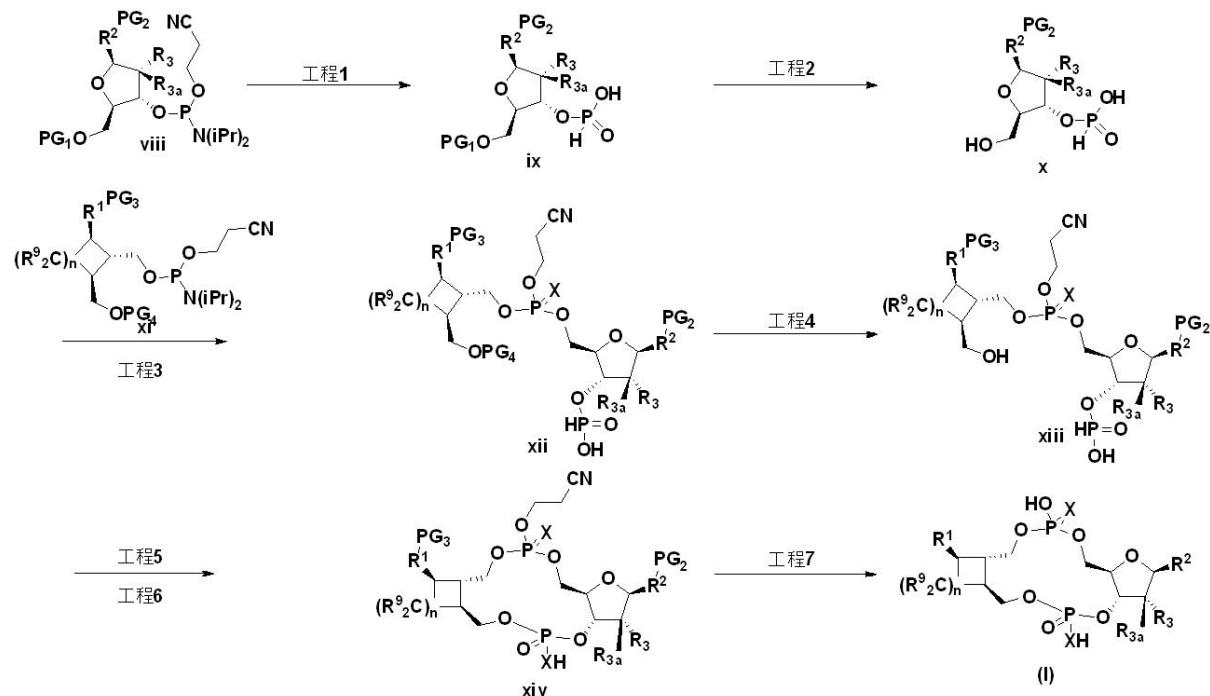
応材、例えば NH_4OH / MeOH で処理して、シアノエチル保護基および核酸塩基の保護基(例えば、 PG_2 および PG_3 = ベンゾイルであるとき)を除去して、式(I)の化合物を得ることができる。

【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(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(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($\text{PG}_1 = \text{DMTr}$)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($X = O$)で酸化または例えばDDTT($X = S$)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ライド)、式xiiiの化合物を得る。工程5における化合物xiiiのDMOCP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($X = O$)での酸化または例えばDDTT($X = S$)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 NH_4OH / MeOH (PG_2 および 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。

10

20

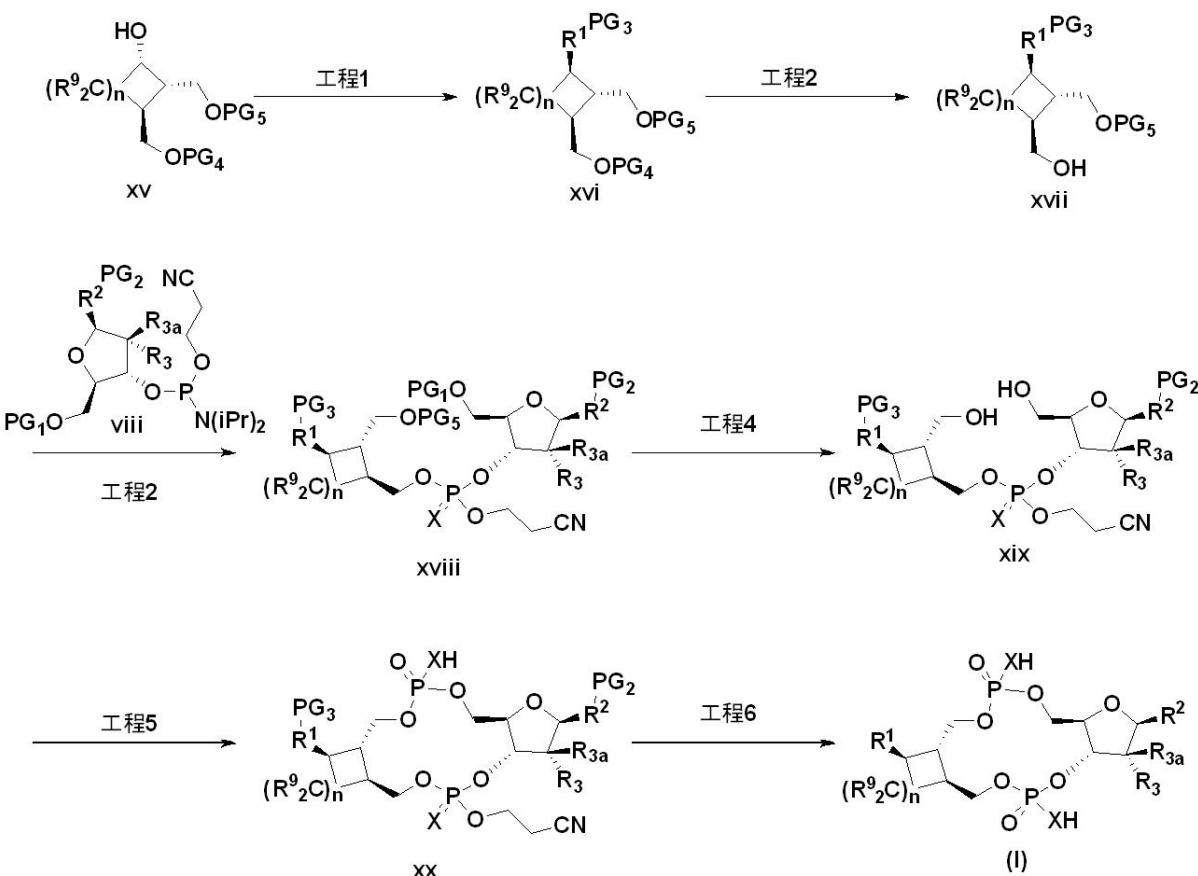
30

40

50

【化187】

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TBDPS、 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。

【0228】

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

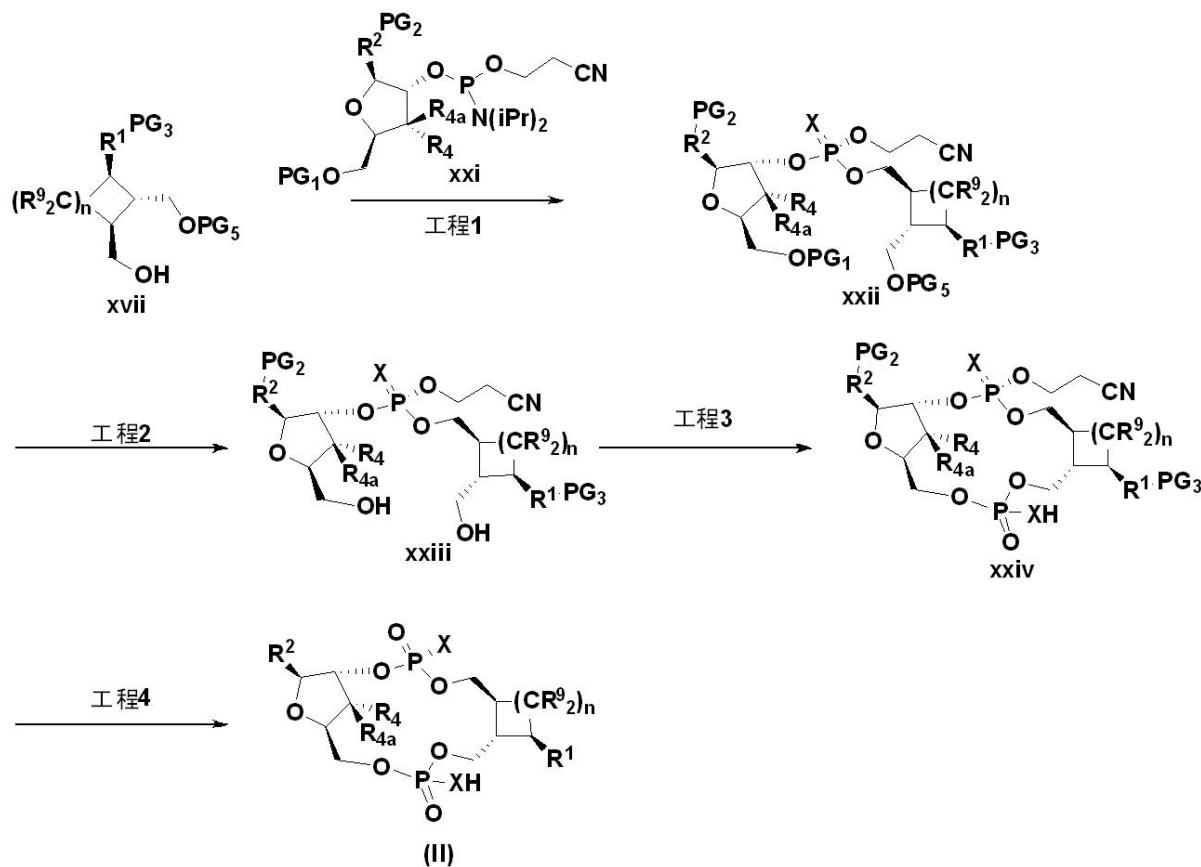
30

40

50

【化188】

スキーム4



式xviiの化合物の反応をまた、式xxiのホスホアミダイトと行い、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D D T T(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PG₅ = トリチルまたはTBS、PG₁ = 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D D T T(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。

【0229】

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。

10

20

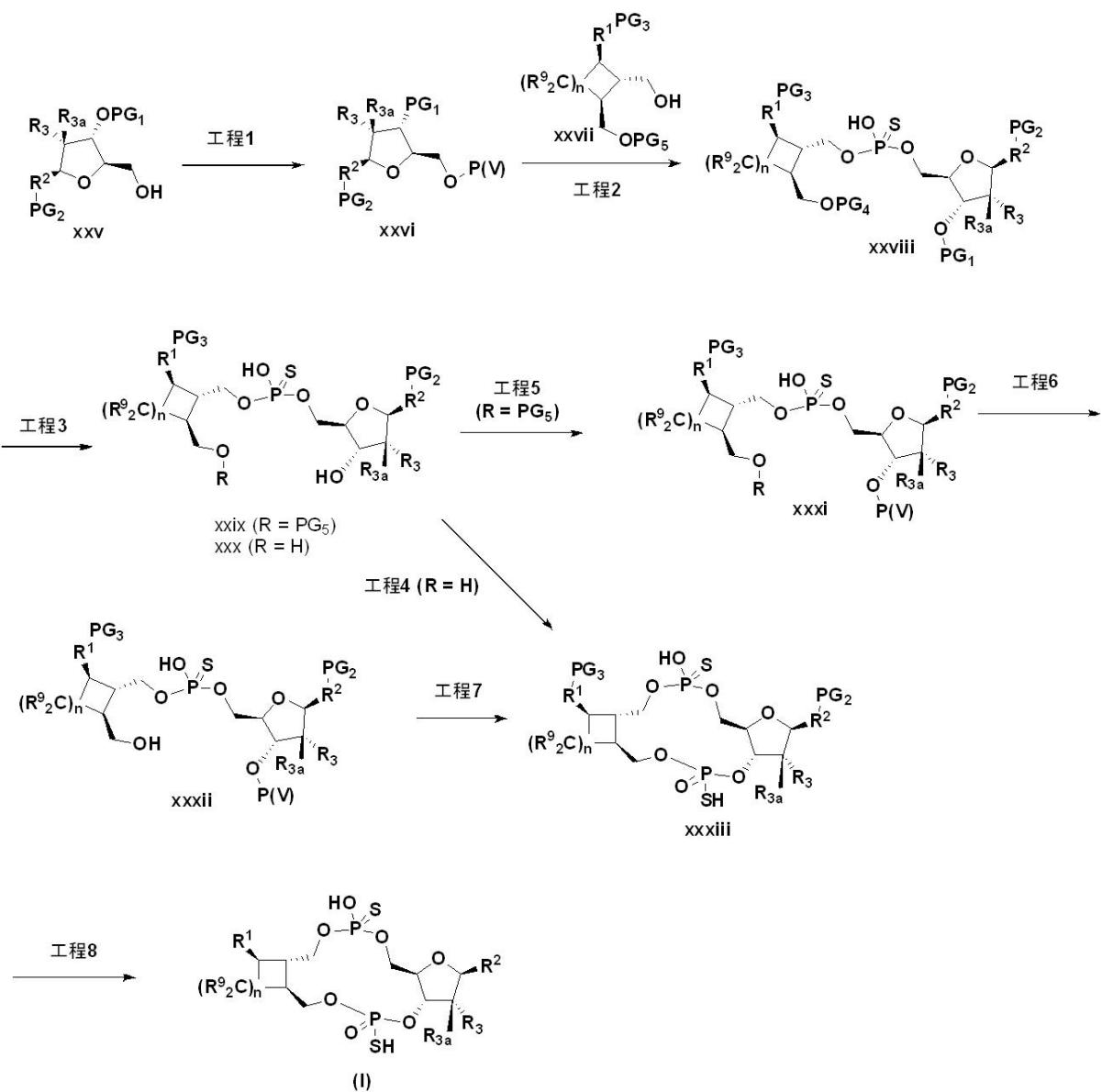
30

40

50

【化189】

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(R²)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(PG₁およびPG₅)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xxxiiiの化合物が得られ得る。工程6において、保護基(R = PG₅)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

10

20

30

40

50

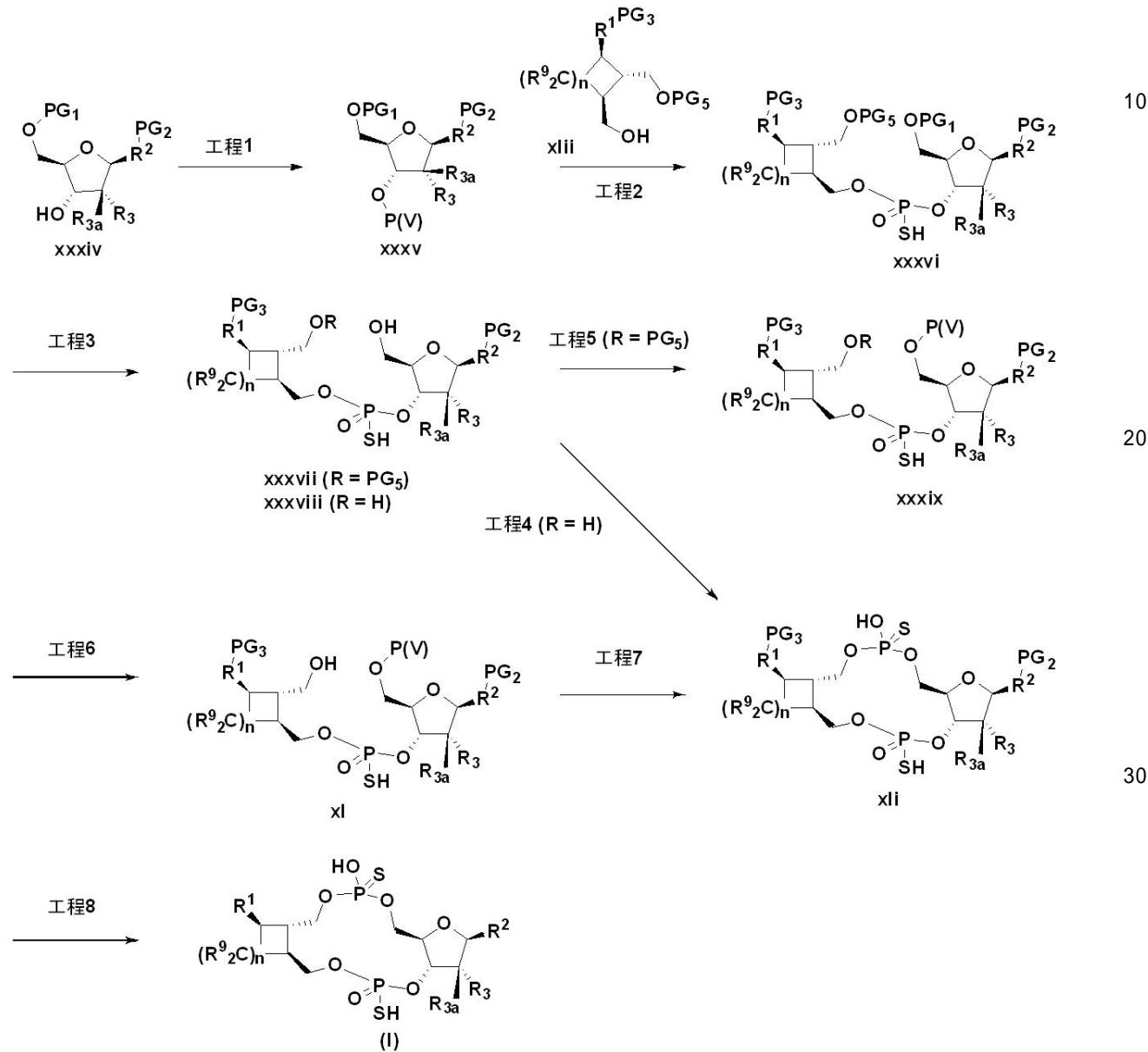
基(例えばD B U)での処理により、式xxxiiiの化合物を得る。必要であれば、残存保護基の除去により、式(I)の化合物を得る。

【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^2)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D B U)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D B U)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_1 および PG_5)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xxxixの化合物が得られ得る。工程6において、保護基($R = PG_5$)を除去して、アルコール xI を得ることができる。工程7における、 xI の適切な塩基(例えばDBU)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。

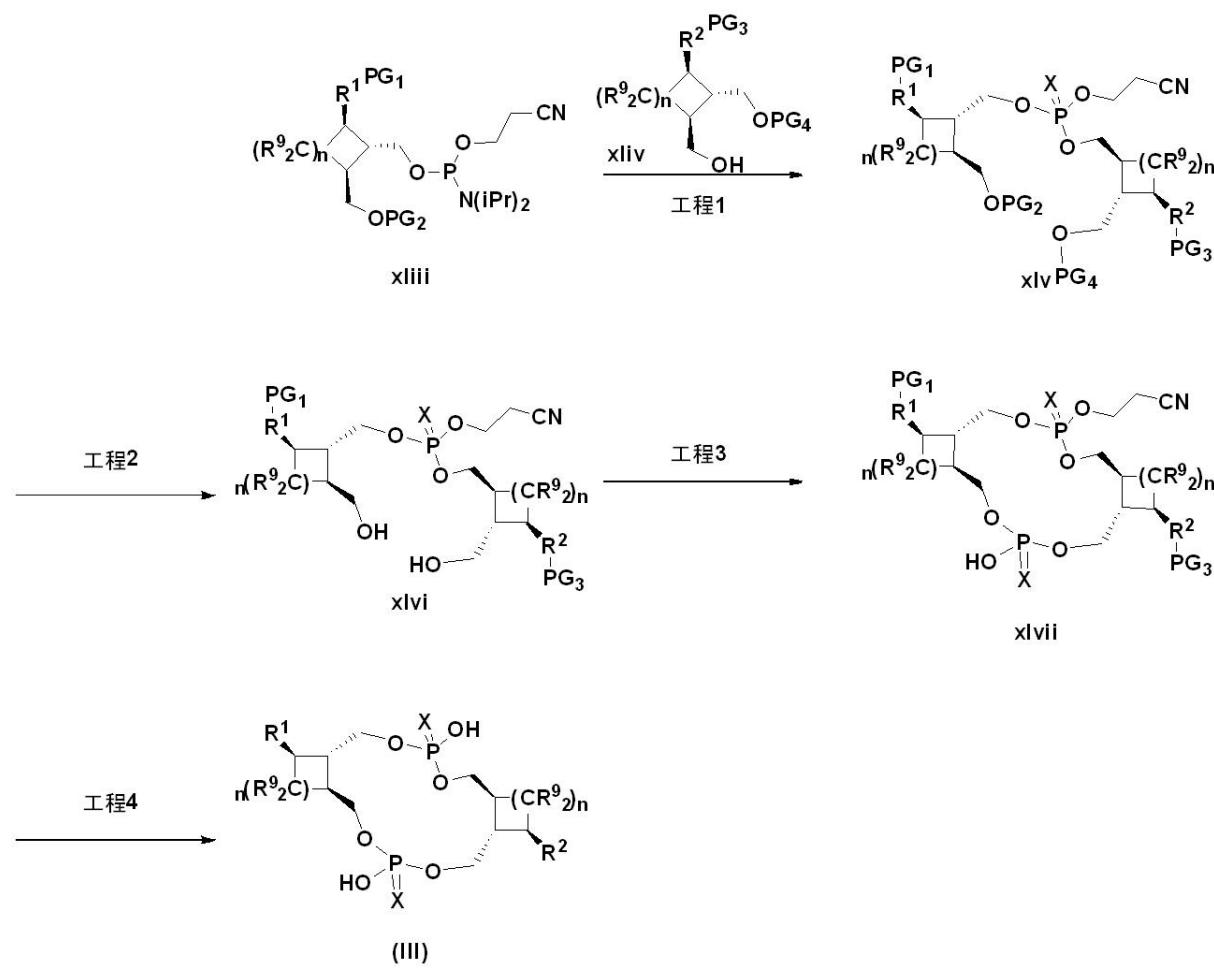
[0 2 3 1]

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 1 9 1】

スキーム7

10

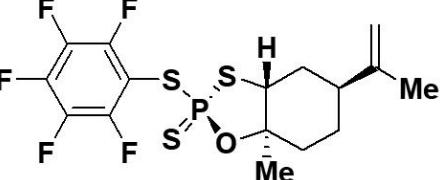
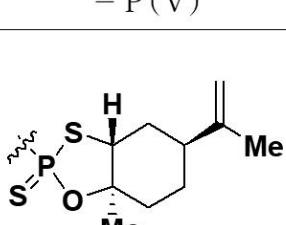
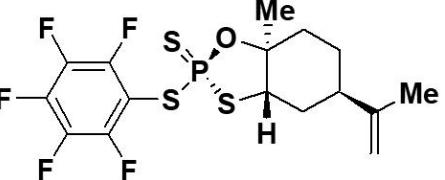
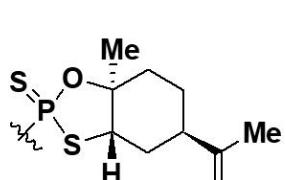
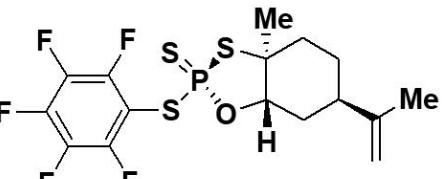
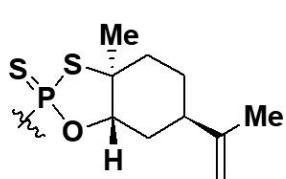
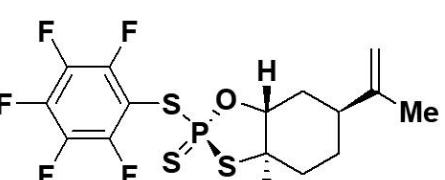
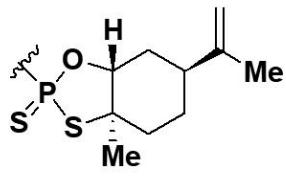


本方法は、当業者に知られる方法で製造した適切に保護されたホスホロアミダイト(xlili)から出発する。式xliiiの化合物と、適切に保護されたアルコール(xliv)のカップリング、続いて例えば、*t*-ブチルヒドロペルオキシド(X = O)での酸化または例えばDDTT(X = S)での硫化により、式xviの化合物を得る。その後の当業者に知られる多様な条件下(例えばTFAを用いる)での保護基(例えばPG₄ = トリチルまたはTBDPS、PG₂ = DMTr)の除去により、式xliiの化合物を得る。式xliiの化合物の大環状化は、当業者に知られる多数の方法により達成され得る。例えば、ジフェニルホスファイトで処理し、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xliii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。

【 0 2 3 2 】

【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)
 反応材- 1	
 反応材- 2	
 反応材- 3	
 反応材- 4	

【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
A C N	アセトニトリル
a q.	水性
DCM	ジクロロメタン
DD T T	((ジメチルアミノーメチリデン)アミノ)-3H-1,2,4-ジチアゾリン-3-チオン
D M S O	ジメチルスルホキシド
D M O C P	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
D M T r	4,4'-(ジメトキシトリチル
E t O A c	酢酸エチル
E t ₃ NまたはT E A	トリエチルアミン
E t O H	エタノール
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
i P r	イソプロピル
M e O H	メタノール
R T	室温
satd. またはsat'd	飽和
T B D P S	t-ブチルジフェニルシリル
T B S	t-ブチルジメチルシリル
T F A	トリフルオロ酢酸
t _R	保持時間
T r t	トリチル

10

20

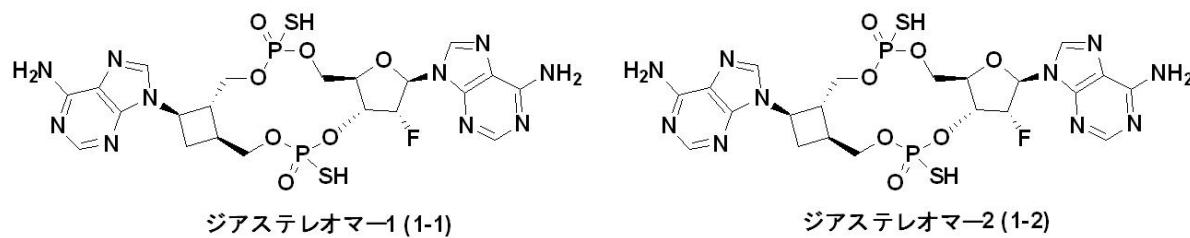
30

【0235】

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-スルファニデン-2,4,11,13,16-ペントオキサ-3^{5,12}-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3-オン

【化192】



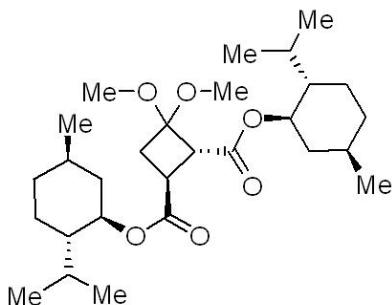
40

【0236】

中間体1Aの製造：

50

【化193】



1 A

10

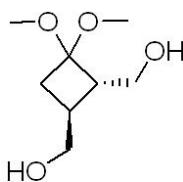
-78 のビス((1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシリ)フマレート(5 g、12.7 mmol)のトルエン(64 mL)溶液に、ジエチルアルミニウムクロライド(25 mL、25 mmol)を窒素下滴下した。反応物を-78で10分間攪拌し、次いで1,1-ジメトキシエテン(1.3 mL、14 mmol)を加え、反応物をさらに10分間攪拌した。1 mL メタノールおよび1 mLの15%水酸化ナトリウム水溶液の滴下により、反応停止させた。メタノール(2.5 mL)を加え、混合物を10分間攪拌した。混合物に1 gの硫酸マグネシウムを加え、混合物を室温で30分間攪拌した。懸濁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。¹H 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, 1.0.7 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

【0237】

中間体1Bの製造：

【化194】



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 MgSO₄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(3×150 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(3×125 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。¹H 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)

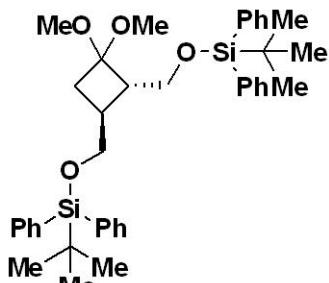
40

【0238】

中間体1Cの製造：

50

【化195】



1 C

10

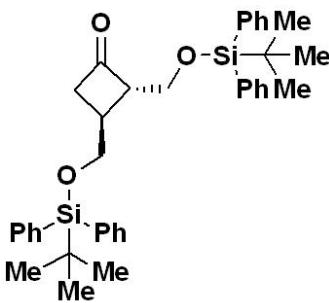
中間体1B(1 g、5.7 mmol)およびイミダゾール(0.97 g、14 mmol)のDCM(28 mL)に、tert-ブチルクロロジフェニルシラン(3 mL、11.6 mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。得られた混合物を水および50%重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質を8.0 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(20分間勾配、0~10%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、中間体1C(3.7 g、100%)を透明、無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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

【0239】

中間体1Dの製造：

【化196】



1 D

30

28 mLのアセトン中の中間体1C(3.6 g、5.5 mmol)およびトリル酸(0.10 g、0.55 mmol)の混合物を、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下除去した。混合物をEtOAcおよび水に分配し、有機層を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合われ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8.0 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1D(3.3 g、97%)を透明、無色油状物として得た。¹H 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)

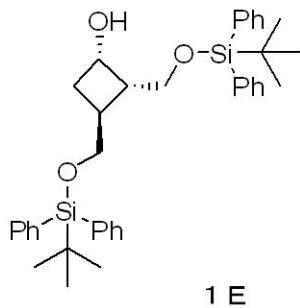
40

【0240】

中間体1Eの製造：

50

【化197】



10

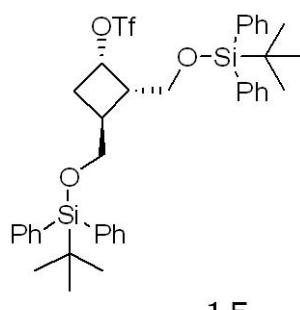
-78 中間体 1D (3.3 g, 5.4 mmol)の27 mLのTHF溶液に、L-セレクトリド(5.9 mL, 5.9 mmol)を窒素下滴下した。反応物を-78で20分間攪拌し、次いで水でゆっくり反応停止させた。過酸化水素(0.55 mL, 5.4 mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。この混合物に50%重炭酸ナトリウム水溶液を加え、これを室温で10分間攪拌した。混合物を EtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を80 gのシリカゲルのフラッショクロマトグラフィー(15分間勾配、0~30%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、中間体 1E (2.38 g, 73%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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

【0241】

中間体 1F の製造 :

【化198】



30

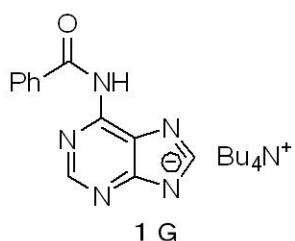
0 中間体 1E (0.38 g, 0.62 mmol)およびピリジン(0.08 mL, 0.94 mmol)の2 mLのジクロロメタン溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.13 mL, 0.75 mmol)の1 mLのジクロロメタン溶液を加えた。反応混合物 0 で10分間攪拌し、次いで氷水で反応停止させ、10 mLのジクロロメタンで希釈した。溶液を5 mLの5%硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製中間体 1F をさらに精製することなく次工程で使用した。

40

【0242】

中間体 1G の製造 :

【化199】



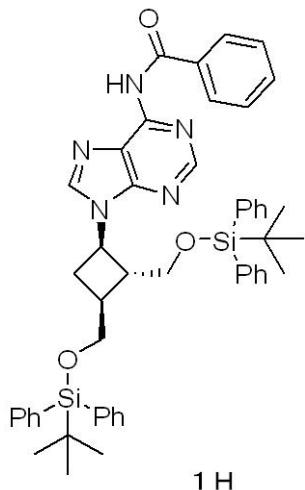
50

N - (9 H - 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と共に沸させて、灰白色固体を得た。固体をEt₂Oで摩碎し、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。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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】



10

20

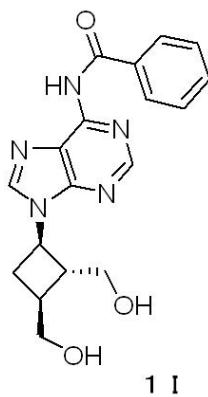
0の中間体1G(1.56 g、3.24 mmol)のTHF(32 mL)懸濁液に、中間体1F(2.4 g、3.2 mmol)の2 mLのジクロロメタン溶液を5分間かけて加えた。反応物をRTに温め、16時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を水および塩水で洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を40 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0~100%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、中間体1H(0.49 g、18%)を油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 830

30

【0244】

中間体1Iの製造：

【化201】



40

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ライド(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

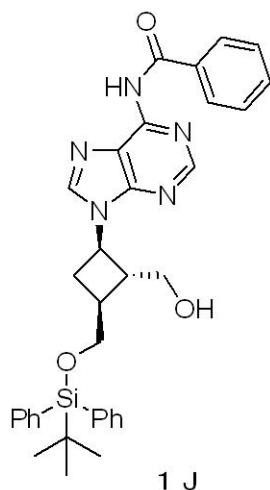
50

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】



10

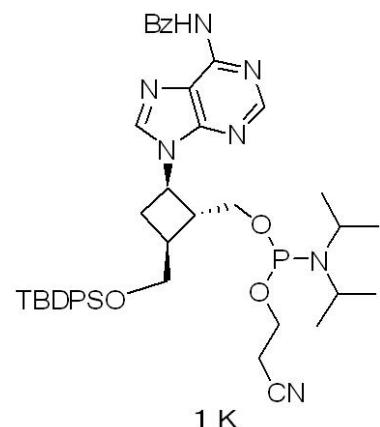
中間体1I(0.64g、1.8mmol)のDMF(5.7mL)/DIPA(3.2mL、18mmol)中の二相混合物に、TB DPS-C1(0.93mL、3.6mmol)を室温で加え、反応物を室温で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を1N HCl、続いて飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮した。粗製物質を40gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(20分間勾配、0~20%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、生成物の混合物を得た。混合物をさらに150g Gold C18で25~100%溶媒A(95%水で0.05%TFA含有: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

20

【0246】

中間体1Kの製造:

【化203】



30

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)プロパンニトリル(0.049mL、0.155mmol)を滴下し、反応物をRTで16時間攪拌した。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)

40

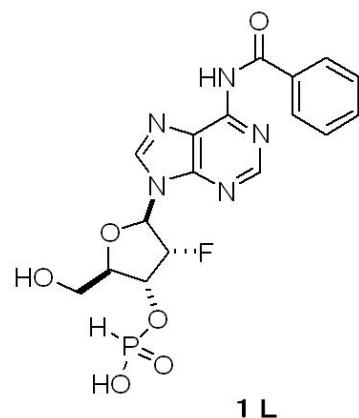
50

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】



(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、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分間攪拌し、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分間攪拌した。次いで反応物をKH₂PO₄の15 wt%水溶液(25 mL)および2-MeTHF(20 mL)に注加し、攪拌した。水層を2-MeTHF(20 mL)で抽出し、合わせた有機層をKH₂PO₄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時間攪拌した。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%)。

【0248】

中間体1 Mの製造：

10

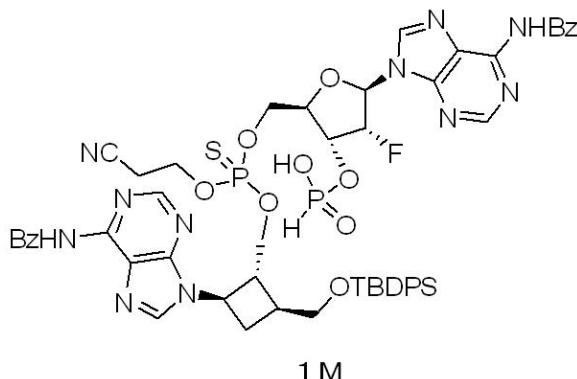
20

30

40

50

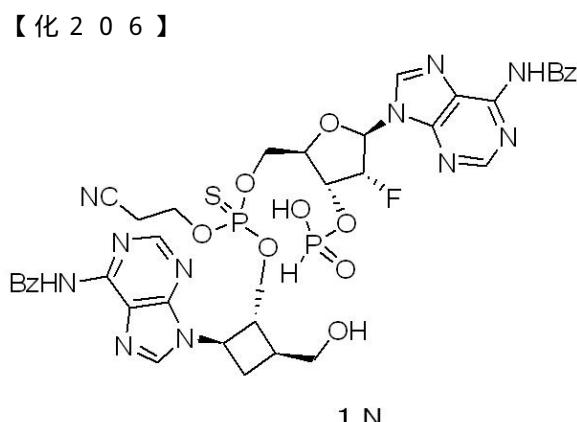
【化205】



中間体1K(0.12g、0.150mmol)をACN(3×1mL)と共に沸させ、次いで0.5mLのACNに溶解した。中間体1L(0.08g、0.173mmol)およびトリフルオロ酢酸ピリジン(0.04g、0.225mmol)を合わせ、ピリジン(2×0.5mL)、次いで1mLのACNと共に沸させ、次いで0.5mLのACNに溶解した。この溶液に、窒素下上記からの中間体1K溶液を加えた。反応物をRTで1時間攪拌した。反応物に(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(0.032g、0.158mmol)を加え、得られた鮮黄色溶液をRTで20分間攪拌した。混合物をEtOAc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2×5mLの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。得られた物質を、150g C18カラムの逆相ISCOで、25~100%溶媒A:(水:ACN:酢酸アンモニウム95/5/0.01M)溶媒B:(ACN:水:酢酸アンモニウム95/5/0.01M)で精製して、中間体1M(0.054g)を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 1161.5

【0249】

中間体1Nの製造：



中間体1M(0.06g、0.053mmol)のACN(2mL)溶液に、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(0.086mL、0.526mmol)をRTで加えた。反応物をRTで6時間攪拌し、次いで50℃で5時間加熱した。炭酸カルシウム(0.16g、1.58mmol)で反応停止させ、次いでRTで10分間攪拌した。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、50g C18カラムの逆相ISCO(0~100%水:ACN:酢酸アンモニウム95/5/0.01M~ACN:水:酢酸アンモニウム95/5/0.01M)で精製して、中間体1N(20mg)を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 922.2

【0250】

中間体1Oの製造：

10

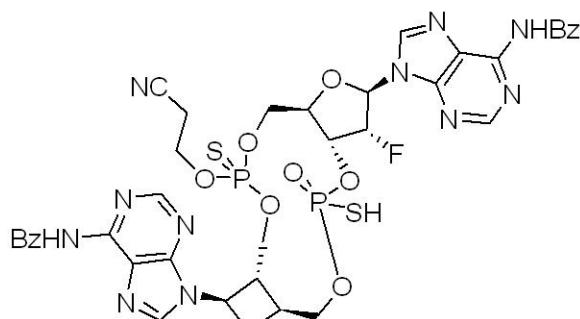
20

30

40

50

【化207】



10

中間体 1N(0.02 g、0.022 mmol)をピリジン(5 × 1 mL)と共に沸させ、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)と共に沸させ、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 1N 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分間攪拌した。反応物に(E)-N,N - デミチル - 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(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分間攪拌した。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 1O(0.0196 g)を凍結乾燥後白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 936.2

10

【0251】

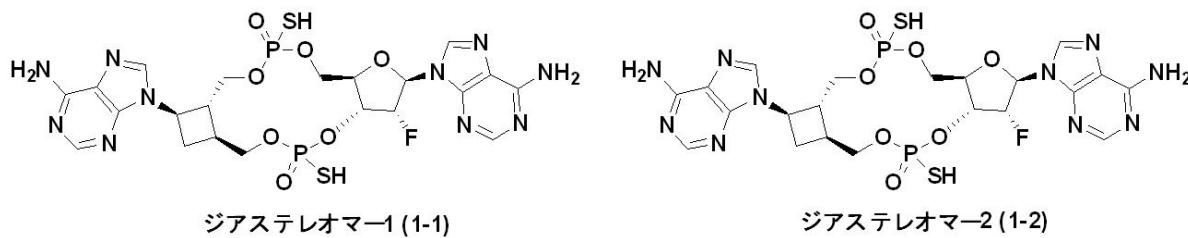
実施例 1 - 1 および 1 - 2

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8,17-ビス(6-アミノ-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^{5,12}-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3-オン

20

【化208】

30



ジアステレオマー1(1-1)

ジアステレオマー2(1-2)

中間体 1O(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時間攪拌した。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(20 nm))。実測質量：675.01。

50

【0253】

実施例1-2: 2.5 mg、保持時間: 2.28分(カラム: Waters XBridge C18、2.1 m m × 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。

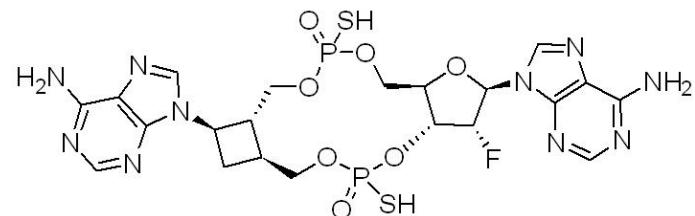
あるいは、実施例1-1および1-2は、下記のとおり実施例2-1および2-2と共に製造し得る。

【0254】

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-3⁵,12⁵-ジホスファトトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

【化209】



10

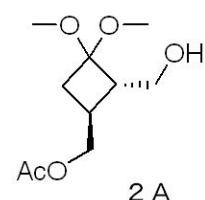
20

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)

【0255】

中間体2Aの製造:

【化210】



30

中間体1B(2.4 g、136 mmol)のトルエン(1.3 L)溶液に、室温で酢酸ビニル(12.9 g、1500 mmol)を加えた。次いで、ブタ臍臓からのリバーゼ(Sigma、3.6 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イーで、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2A(3.0 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。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

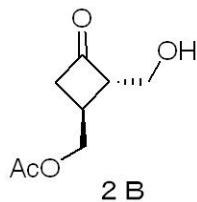
40

【0256】

中間体2Bの製造:

50

【化211】



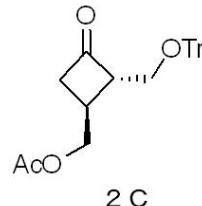
トリル酸(1.3 g、6.9 mmol)を、2 A(3.0 g、13.7 mmol)のアセトン(500 mL)溶液に室温で一度に加えた。反応物を室温で3時間攪拌し、その時点で反応は完了した。

Et₃N(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。生成物は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(2.2 g、93%)を油状物として得た。¹H 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)

【0257】

中間体2Cの製造：

【化212】

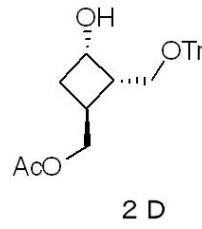


2 B(23.7 g、14.0 mmol)の無水DCM(920 mL)溶液を、室温で窒素雰囲気下、Et₃N(30.7 mL、22.0 mmol)、続いてDMAP(1.68 g、13.8 mmol)で処理した。(クロロメタントリイル)トリベンゼン(49.8 g、17.9 mmol)を次いで一度に加え、得られた混合物を、室温で窒素雰囲気下、一夜攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(200 mL)を加えて反応停止させた。次いで水層をさらにDCM(100 mL)で抽出し、次いで合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発させた。次いで得られた油状物を33.0 g ISCOカラムで、0~40%酢酸エ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。¹H 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)

【0258】

中間体2Dの製造：

【化213】



L S - 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(1.2 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

10

20

30

40

50

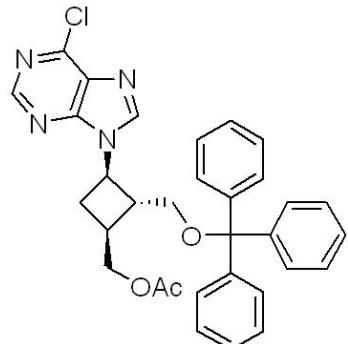
液(8.5 mL)をゆっくり加えて反応停止させ、次いで冷浴を離し、氷水浴に変えた。内部温度が0℃に到達したとき、過酸化水素(5.9.1 mL、5.80 mmol)をガラスピペットで滴下した。得られた混合物を室温で約4時間攪拌し、その後水で希釈し、酢酸エチル(3×)で抽出した。次いで合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発させた。この粗製物質を、0~40%酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出するISCO系のカラムクロマトグラフィーで精製した。フラクションを集め、蒸発させて、2D(7.75 g、18.61 mmol)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-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

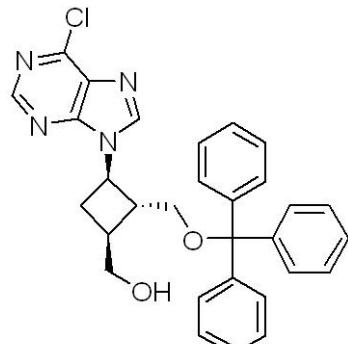
0.0のPh₃P(1.07 g、4.1 mmol)のTHF(2.0 mL)/トルエン(4 mL)溶液に、DIAD(0.70 mL、3.6 mmol)を加えた。反応物を0℃で30分間攪拌した。反応物に6-クロロ-9H-プリン(0.557 g、3.60 mmol)および2D(1.0 g、2.4 mmol)を加えた。反応物を50℃で16時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。粗製物質を4.0 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0~100%酢酸エチルのヘキサン溶液で)で精製して、2E(1.0 g、1.8 mmol)を白色泡状物として得た。[M+H]⁺ = 553.2。

20

【0260】

中間体2Fの製造：

【化215】



2F

0.0の2E(1.74 g、3.15 mmol)のTHF(1.6 mL)溶液に、メチルマグネシウムアライド(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

30

40

50

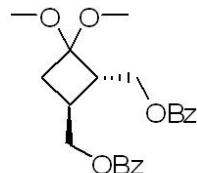
8.0 g のシリカゲルのフラッショクロマトグラフィー(15分間勾配、0~100% EtOAc / DCMで)で精製して、2F(1.16 g、2.27 mmol)を白色固体として得た。LC MS, [M+H]⁺ = 511.3

【0261】

あるいは、2Fを下記のとおり1Bから製造し得る：

中間体2Gの製造：

【化216】



2G

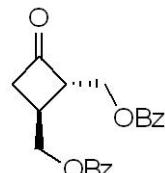
中間体1B(4.0 g、22.70 mmol)のピリジン(60 mL)溶液に、0℃で塩化ベンゾイル(6.59 mL、56.7 mmol)を加えた。反応混合物をRTに温め、一夜攪拌した。水で反応停止させ、次いで酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に移し、1M HCl(3×)、塩水(2×)、飽和重炭酸ナトリウム(3×)、塩水(3×)で洗浄し、次いで乾燥させた(硫酸ナトリウム)。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗製生成物を得た。粗製物質を最小のヘキサンに溶解し、ISCOコンパニオンクロマトグラフィー系(220 gシリカカートリッジ、0~25%酢酸エチル/ヘキサン、次いで25~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出、150 mL/分)で精製して、中間体2G(8.06 g、20.97 mmol)を得た。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

10

【0262】

中間体2Hの製造：

【化217】



2H

中間体2G(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×)および塩水(3×)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2H(4.44 g、13.12 mmol)を白色固体として得た。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

20

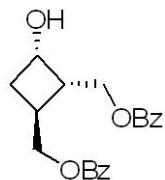
【0263】

中間体2Iの製造：

40

50

【化218】

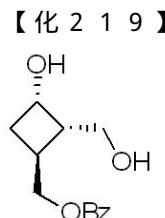


2 I

L S - セレクトリド(1 M THF)(21.0 mL、21.0 mmol)を、15分間かけて、-78°Cの中間体2H(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°Cで45分間攪拌した。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2I(3.66 g、10.75 mmol)を透明油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 341

【0264】

中間体2Jの製造：



2 J

中間体2I(2.49 g、7.32 mmol)のTHF(35 mL)溶液に、0°C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時間攪拌した。反応混合物を0°C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2J(1.09 g、4.61 mmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 237. ¹H 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)

【0265】

中間体2Kの製造：

10

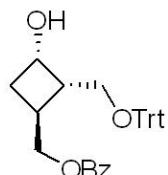
20

30

40

50

【化220】



2 K

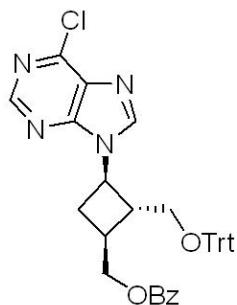
0 の中間体 2 J (1.05 g、4.44 mmol)のピリジン(25 mL)溶液に、トリチルクロライド(1.86 g、6.67 mmol)を加えた。反応混合物を RT に温め、一夜攪拌した。メタノール(10 mL)で反応停止させ、10分間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、分液漏斗に移し、水および塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、透明油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタンおよびメタノールに溶解し、80 g ISCOカラムを使用するカラムクロマトグラフィー(26分間勾配、0~50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出、60 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。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

10

【0266】

中間体 2 L の製造：

【化221】



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фин(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 時間攪拌し、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 分間攪拌し、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]⁺ = 615

30

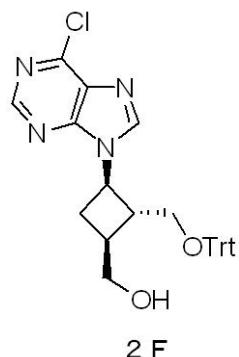
40

【0267】

中間体 2 F の製造：

50

【化222】



10

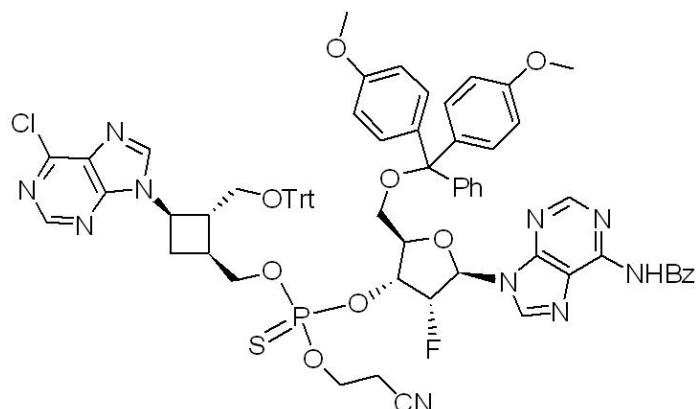
メチルマグネシウムクロライド(1.008 mL、3.02 mmol)を、0℃の中間体2 L(18.6 mg、0.30 mmol)のTHF(2 mL)溶液に加えた。混合物を0℃で30分間、次いでRTで1時間攪拌した。メタノールで反応停止させ、飽和塩化アンモニウム溶液および酢酸エチルで希釈し、攪拌して、透明層を得た。混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、次いで塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、黄色油状物を得た。油状物を最少量のジクロロメタンに溶解し、24 g ICSOカラムを使用するカラムクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出、35 mL/分)で精製して、2 F(6.0 mg、0.117 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 511. ¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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

【0268】

中間体2 Mの製造：

【化223】



30

2 M

40

1 H - テトラゾール(3.3 mg、0.470 mmol)および中間体2 F(2.00 mg、0.39 mmol)の混合物をアセトニトリル(3×5 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、(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、377 mg、0.431 mmol)をアセトニトリル(3×5 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時間攪拌し、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(9.6 mg、0.47 mmol)を加え、30分間攪拌した。次いで反応混合物

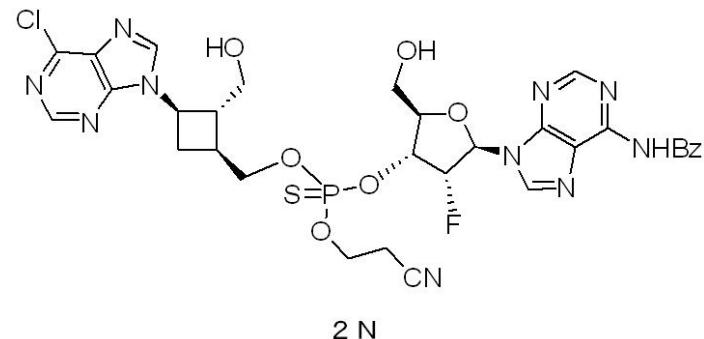
50

を減圧下濃縮し、MeOHに溶解し、逆相ISCO Gold 150 g 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 : 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】

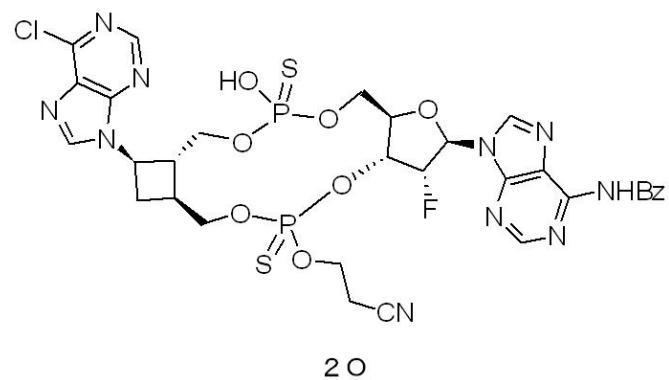


中間体2MのDCM(8mL)溶液にトリエチルシラン(1mL、6.26mmol)を加え、続いてTFA(0.15mL、1.9mmol)を加えた。反応物を1時間攪拌し、次いでピリジン(0.31mL、3.8mmol)で処理し、濃縮して油状物を得た。残留物をMeOHに溶解し、逆相ISCO Gold 50g C18カラム(移動相A : 5 : 95 アセトニトリル：水と0.01M 酢酸アンモニウム；移動相B : 95 : 5 アセトニトリル：水と0.01M 酢酸アンモニウム；勾配 : 2カラム体積0% Bに保持、20カラム体積にわたり0 ~ 100% B)で精製して、中間体2N(225mg、0.291mmol)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】



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

10

20

30

40

50

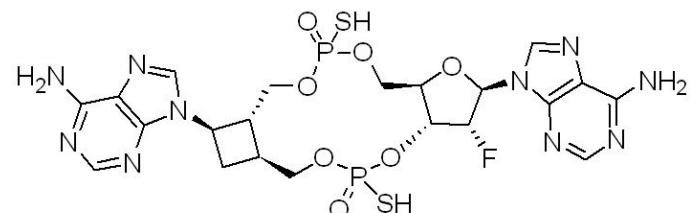
、中間体2O(230mg、0.270mmol)を、凍結乾燥後ジアステレオマー混合物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 851

【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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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)

10

ジアステレオマー混合物、中間体2O(0.23g、0.270mmol)に水酸化アンモニウム(5.26ml、135mmol)を加え、混合物を40℃で16時間攪拌した。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%ギ酸)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2-1：7.5mg。分析的LCMS方法A；t_R：0.38分；実測質量：675.1；

実施例1-1：6mg。分析的LCMS方法A；t_R：0.40分；実測質量：675.0；

実施例2-2：11mg。分析的LCMS方法A；t_R：0.42分；実測質量：675.1；

30

実施例1-2：15.8mg。分析的LCMS方法A；t_R：0.46分；実測質量：675.1；

【0273】

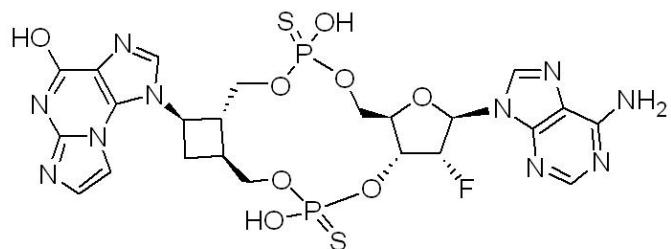
実施例3

(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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

40

50

【化227】



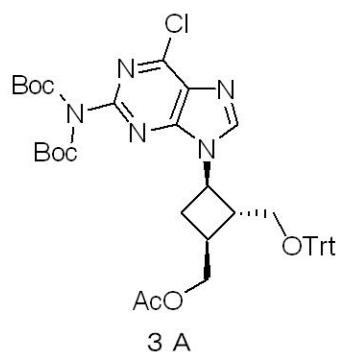
ジアステレオマー-1 (3-1)
ジアステレオマー-2 (3-2)
ジアステレオマー-3 (3-3)
ジアステレオマー-3 (3-4)

10

【0274】

中間体3Aの製造：

【化228】



20

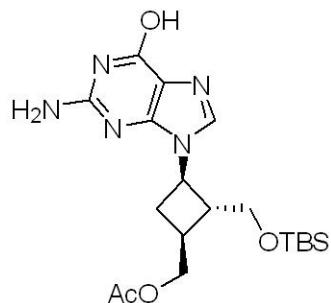
T H F (1 2 mL) / トルエン (6 mL) 混合物中にトリフェニルホスフィン (7 3 2 mg、2 . 7 9 mmol) を含む溶液を氷浴で冷却し、D I A D (0 . 5 3 mL、2 . 7 0 mmol) の滴下により処理した。得られたスラリーに、中間体 2 D (7 5 0 mg、1 . 8 0 1 mmol) および ((1 S , 2 R , 3 R) - 3 - (2 - (ビス(tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 6 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (トリチルオキシメチル)シクロブチル)メチルアセテート (Journal of Organic Chemistry (2000), 65(22), 7697-7699 に記載のとおり製造；9 9 9 mg、2 . 7 0 mmol) の T H F (5 mL) 溶液を加えた。氷浴を離し、反応物を 3 5 ℃ で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を R T に冷却し、減圧下濃縮した。残留物を少量の D C M に溶解し、8 0 g I S C O シリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO 系を使用し、2 0 分間勾配で 0 ~ 1 0 0 % D C M / E t O A c で溶出して精製して、中間体 3 A (9 0 0 mg、1 . 1 7 1 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 768

30

【0275】

中間体3Bの製造：

【化229】



40

3 B

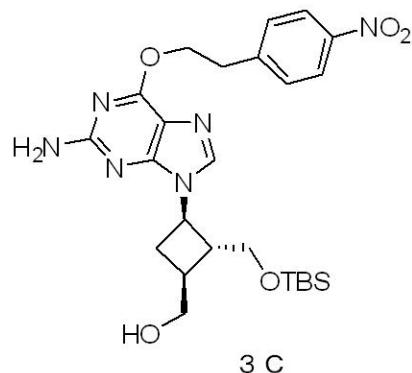
50

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H₂O(1 mL、55.5 mmol))を加えた。混合物を75℃で3.5時間、次いで50℃で一夜攪拌した。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と共に蒸発させた。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時間攪拌し、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時間攪拌した。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-C1(0.745 g、4.95 mmol)を加え、混合物をRTで1時間攪拌した。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、MgSO₄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3B(0.57 g、1.35 mmol)を得た。

【0276】

中間体3Cの製造：

【化230】



中間体3B(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Ph₃P(0.53 g、2.03 mmol)の1,4-ジオキサン(10 mL)溶液に、DIA(D(0.39 mL、2.03 mmol)を加えた。混合物をRTで一夜攪拌し、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 ISC O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、NH₃(MeOH中7N、1 mL)を加え、混合物をRTで一夜攪拌した。さらにNH₃(MeOH中7N、9 mL)を加え、反応物をRTで一夜攪拌した。次いで反応混合物を濃縮して、中間体3C(415 mg、0.785 mmol)を得た。¹H NMR (499 MHz, メタノール-d₄) δ 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

【0277】

中間体3Dの製造：

10

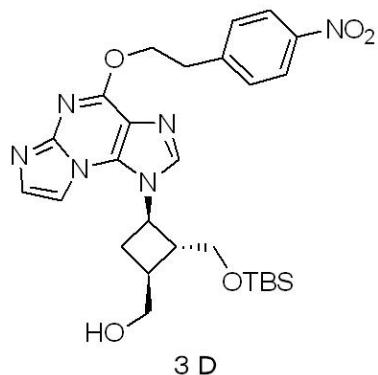
20

30

40

50

【化231】



10

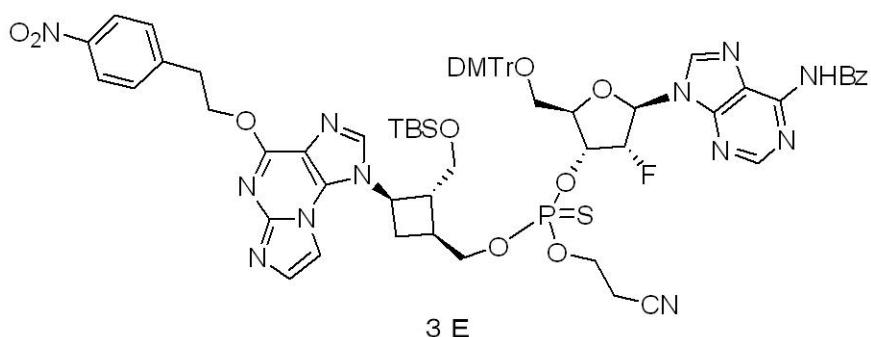
中間体3C(415 mg、0.79 mmol)のEtOH/pH=4.5 酢酸アンモニウム緩衝液(12 mL / 12 mL)中の溶液に、2-ブロモアセトアルデヒド(エタノール / 1 M HCl 中 1.3 M、3.0 mL、3.90 mmol)を加えた。混合物をRTで一夜攪拌した。さらに2-ブロモアセトアルデヒド(エタノール / 1 M HCl 中 1.3 M、3.0 mL、3.90 mmol)を次いで加え、反応物をRTで一夜攪拌した。次いで反応混合物を濃縮して、大部分のEtOHを除去し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、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3D(154 mg、0.279 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 553

20

【0278】

中間体3Eの製造：

【化232】



30

中間体3D(100 mg、0.181 mmol)および1H-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CH₃CNが約3 mLまで濃縮した。活性化MS-4(8片)を加え、混合物をN₂(g)下攪拌した。別に、(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、238 mg、0.27 mmol)をMeCNと2回共沸させ、最後の共沸で約3 mL CH₃CNを残した。活性化MS-4(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)で灌いで完全に移した。反応物をRTで1時間攪拌し、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(74 mg、0.36 mmol)を加え、反応物をRTで一夜攪拌した。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、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して中間体3E(246 mg)を得て、これを次工程でそのまま使用した。

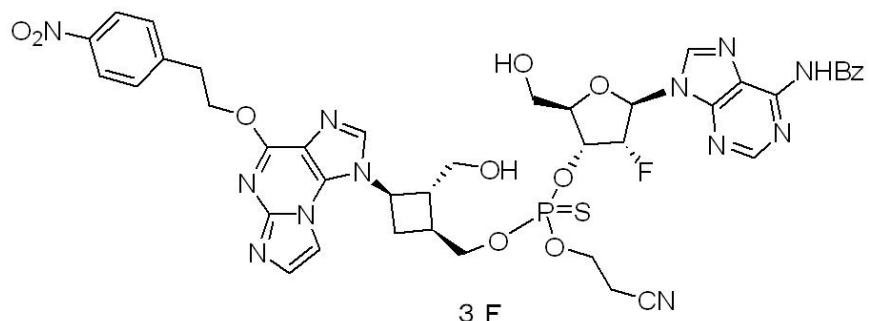
40

【0279】

中間体3Fの製造：

50

【化233】



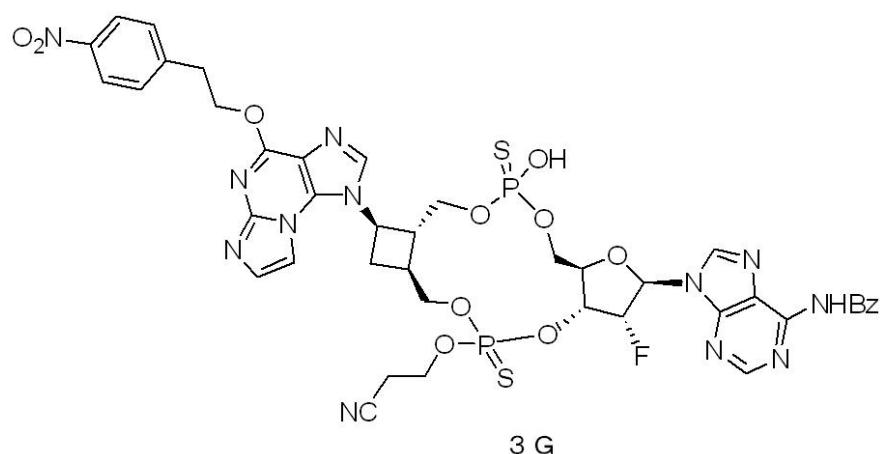
10

粗製中間体 3 E (246 mg、0.18 mmol)のDCM(4 mL)溶液に、MeOH(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に蒸発させた。得られた残留物をセライトに載せ、逆相 C18 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 - ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)O - (((1S,2R,3R)-2-(((tert-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)-1H-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 - ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)O - (((1S,2R,3R)-2-(((tert-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)-1H-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 TFA / DCM(1.5 mL / 1.5 mL)で処理し、RT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 DCM に溶解し、飽和 NaHCO₃ 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 MeOH / DCM)で精製して、中間体 3 F (119 mg、0.126 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 943

【0280】

中間体 3 G の製造：

【化234】



20

30

中間体 3 F (119 mg、0.126 mmol)をピリジン(6 mL)と共に沸させ、ピリジン(25

50

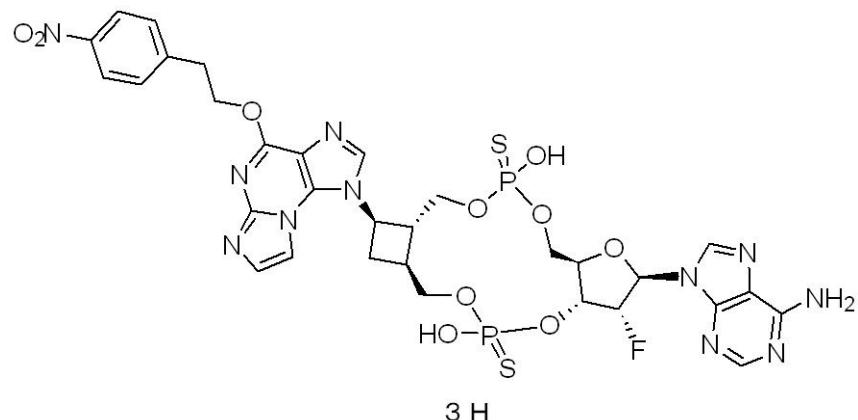
mL)に溶解し、次いで約15mLに濃縮した。RTで、ジフェニルホスファイト(59.1mg、0.252mmol)のピリジン(1.5mL)溶液を4時間かけて加えた。(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(78mg、0.38mmol)を次いで一度に加え、混合物をRTで一夜攪拌した。水(0.1mL)で反応停止させ、減圧下濃縮した。残留物をDCM/MeOHに溶解し、セライトに載せ、逆相ISCO Gold 50g C18カラム、移動相A:5:95アセトニトリル:水と0.01M酢酸アンモニウム；移動相B:95:5アセトニトリル:水と0.01M酢酸アンモニウム；勾配：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(113mg)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 1021

【0281】

10

中間体3Hの製造：

【化235】



中間体3G(110mg、0.11mmol)のMeOH(4mL)溶液に、NH₄OH(27%水溶液、7mL)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 50g C18 Aq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：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(120mg、0.139mmol)を得た。

【0282】

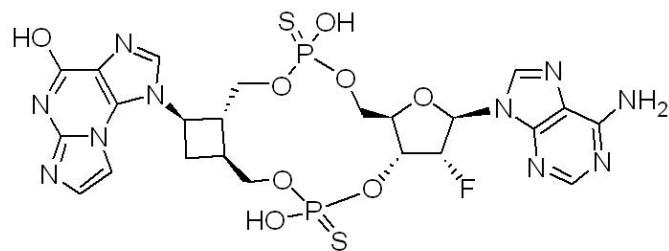
30

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-ペントオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6,9}]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、D B U(0.288 mL、1.910 mmol)を加え、混合物を30 ℃で2日間攪拌した。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と共に沸させた。得られた残留物をH₂O/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0.01M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：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 NH₄OAc(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_R：9.14分。¹H NMR(499 MHz, メタノール-d₄) 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_R：10.05分。¹H NMR(499 MHz, メタノール-d₄) 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_R：13.36分。¹H NMR(499 MHz, メタノール-d₄) 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_R：14.78分。¹H NMR(499 MHz, メタノール-d₄) 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 NH₄OAc(pH 6.5)；B：MeOH

10

20

30

40

50

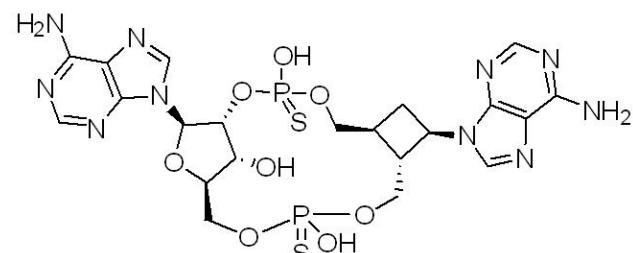
(% A = 100 - % B) ; 勾配 : 15分間かけて 0 ~ 50% B、2分間かけて 50 ~ 95% B。

【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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

【化237】



10

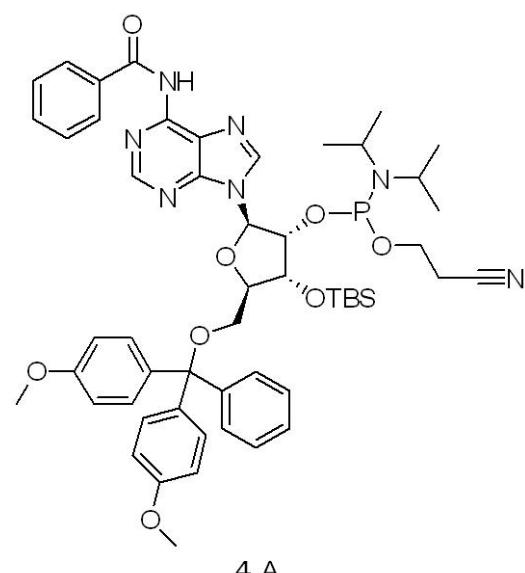
ジアステレオマー1(4-1)
ジアステレオマー2(4-2)

【0289】

中間体 4 A の製造 :

20

【化238】



30

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 で一夜攪拌した。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 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ 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 ICSO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

40

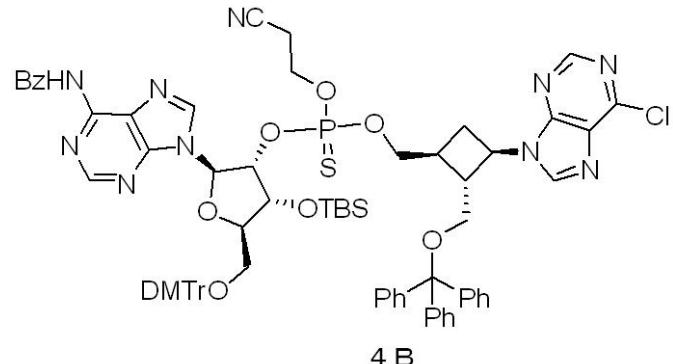
50

mol)を得た。LCMS, $[M+H]^+ = 905$

【0290】

中間体4Bの製造:

【化239】



10

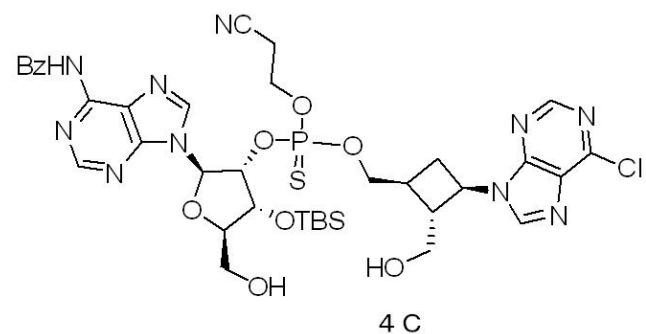
中間体2F(0.32 g、0.63 mmol)および1H - テトラゾール(0.05 g、0.76 mol)の無水アセトニトリル(5 mL)中の混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した(2×5 mL)、次いでアセトニトリル(2.5 mL)に再懸濁し、窒素雰囲気下に置いた。別に、中間体4A(0.685 g、0.693 mmol)の無水ACN(2.5 mL)溶液を減圧下濃縮乾固した。残留物をACN(1 mL)に溶解し、上記からの攪拌している混合物にRTで滴下した。反応混合物を窒素下、室温で16時間攪拌した。次いで、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミド(0.155 g、0.76 mmol)を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、粗製物質を24 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4B(0.9 g、0.68 mmol)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(0.97 g、0.68 mmol)およびトリエチルシラン(1.08 mL、6.8 mmol)のジクロロメタン(14 mL)溶液に、TFA(0.16 mL、2.04 mmol)を室温で加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌し、次いで水(5 mL)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(2×10 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)、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時間攪拌して、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(2×10 mL)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(0.48 g)を淡黄色固体として得た。LCMS, $[M+H]^+ = 885$

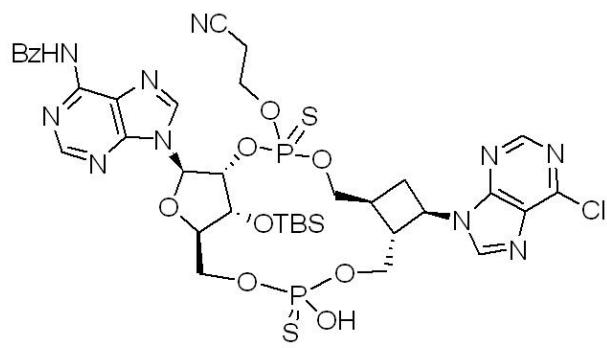
40

【0292】

50

中間体 4 D の製造 :

【化 2 4 1】



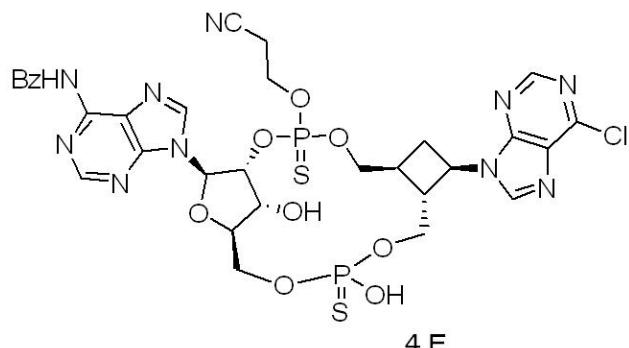
10

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 0.01 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 0.01 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、0.21 mmol)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 (0.165 g、0.171 mmol)およびトリエチルアミントリヒドロフルオライド(0.14 mL、0.86 mmol)のピリジン(1.7 mL)中の混合物を R T で 1 6 時間攪拌した。炭酸カルシウム(0.86 g、8.56 mmol)で反応停止させ、MeOH 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(0.145 g、0.171 mmol)を油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 849

【0 2 9 4】

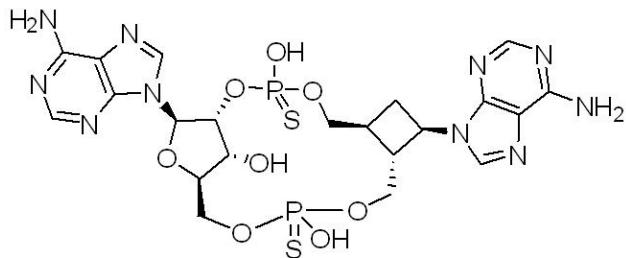
実施例 4 - 1 および 4 - 2 :

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 1 5 R, 1 7 R, 1 8 R)-8,17-ビス(6-アミノ-9 H-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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

40

50

【化243】



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4E(0.045g、0.053mmol)および飽和水酸化アンモニウム(2mL、51.4mmol)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、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水と20mM酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水と20mM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：20mL/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

【0295】

実施例4-1：1.4mg；分析的LCMS方法B； t_R ：2.19分；実測質量：672.82。

実施例4-2：3.2mg；分析的LCMS方法B； t_R ：2.28分；実測質量：672.95。

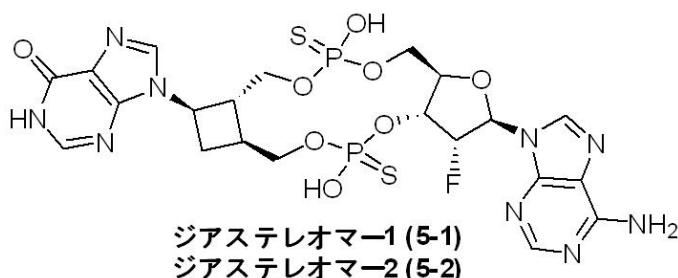
【0296】

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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン

30

【化244】



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)

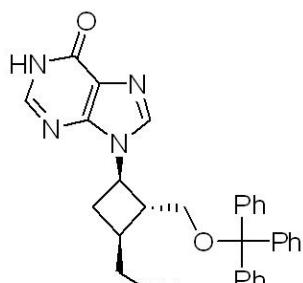
40

【0297】

中間体5Aの製造：

50

【化245】



5 A

10

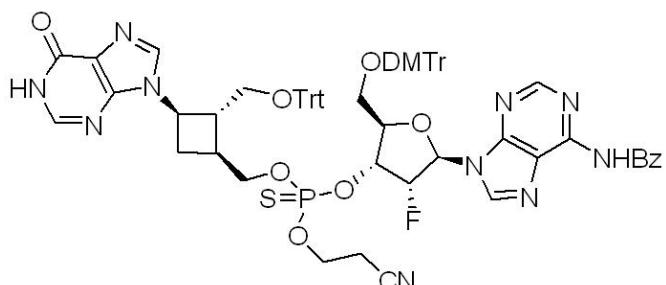
中間体2E(0.6 g、1.085 mmol)のジオキサン(9.04 ml)溶液に、水酸化ナトリウム(0.121 g、3.04 mmol)を加えた。反応物を16時間、次いで60℃で3日間攪拌した。次いで、LiOH(1.0 M水溶液、3.25 ml、3.25 mmol)を加え、反応物を60℃で16時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮して、有機溶媒を除去した。残存水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下濃縮した。粗製物質を40 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0~10% MeOHのDCM溶液で)で精製して、中間体5Aを固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 493.4

【0298】

20

中間体5Bの製造：

【化246】



5 B

30

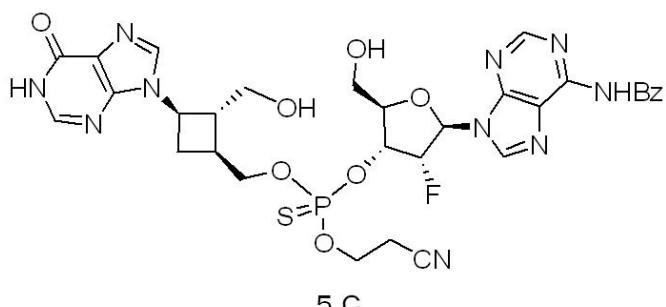
中間体5Bを、中間体4Bについて記載したのと同じ手順に従い、製造した。粗製物質を40 gのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(15分間勾配、0~20% MeOHのDCM溶液で)で精製して、中間体5Bおよび中間体5Cの混合物(1.0 g)を油状物として得た。

【0299】

40

中間体5Cの製造：

【化247】



5 C

上記の中間体5Bおよび中間体5C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、

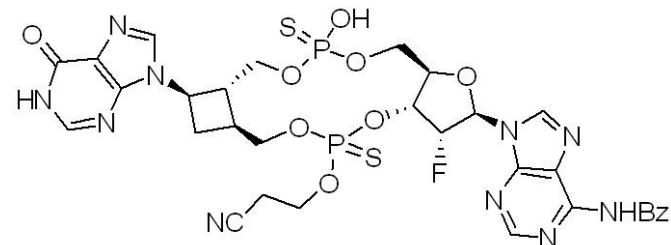
50

2.3 1 mmol)を室温で加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌した。水(5mL)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(2×10mL)および2-Me-THF(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)、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時間攪拌した。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(2×10mL)で洗浄した。メタノール層を減圧下濃縮して、中間体5C(0.49g、0.65mmol)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

10

0 の中間体5C(0.44g、0.583mmol)のピリジン(21.20mL)溶液に、リン酸ジフェニル(0.14ml、0.70mmol)のピリジン(2.1ml)溶液を1時間かけて滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。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(0.180g、0.875mmol)で処理し、反応物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残留物を逆相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:15分間かけて0~100%Bで精製して、中間体5D(0.081g)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

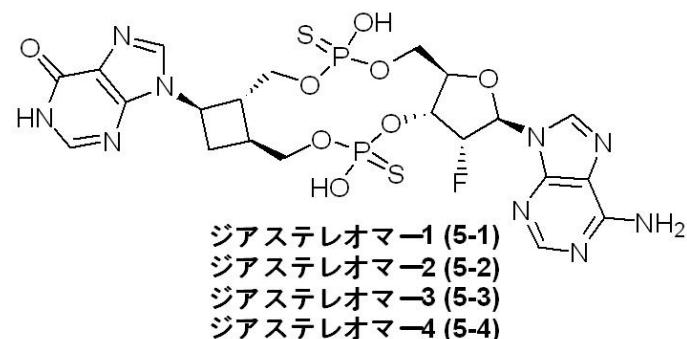
20

【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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン

【化249】



30

中間体5D(0.08g、0.1mmol)のジアステレオマー混合物にアンモニア(MeOH中7N、6.95mL、48.6mmol)を加え、混合物をRTで1時間攪拌した。次いで反応

50

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。

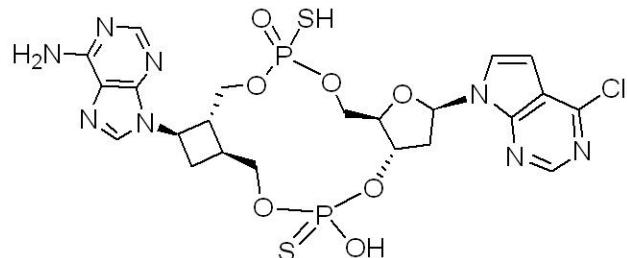
【0303】

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[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-ペントオキサ-3^{5,1}2⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6,9}]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)

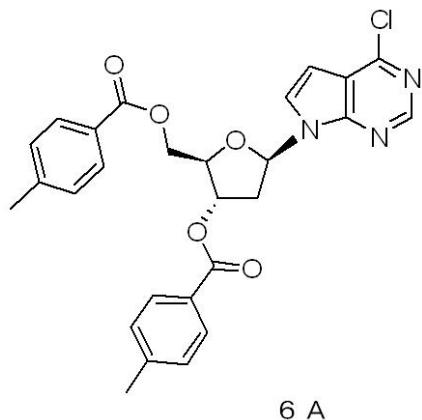
【0304】

中間体 6 A の製造 :

40

50

【化251】

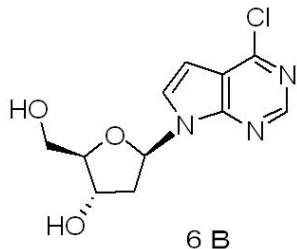


丸底フラスコに KOH 末(1.28 g、22.8 mmol)、無水アセトニトリル(50 mL)、tris(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン(0.29 mL、0.91 mmol)を仕込み、混合物を RT で 5 分間攪拌した。得られた懸濁液に 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1 g、6.5 mmol)を加え、攪拌を RT でさらに 5 分間続けた。得られた懸濁液に、(2R,3S,5R)-5-クロロ-2-(((4-メチルベンゾイル)オキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イル 4-メチルベンゾエート(Carbosynth、2.53 g、6.51 mmol)を 5 分間かけて少しづつ加え、攪拌を 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 6 A(1.95 g、3.85 mmol)を無色固体として得た。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1 H), 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]⁺ = 506.2, t_R: 1.17 min, 分析的LCMS方法A

【0305】

中間体 6 B の製造 :

【化252】



中間体 6 A(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 時間攪拌した。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ョ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 6 B(0.83 g、3.08 mmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 270

【0306】

中間体 6 C の製造 :

10

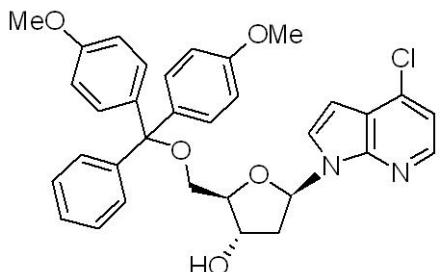
20

30

40

50

【化253】



6 C

10

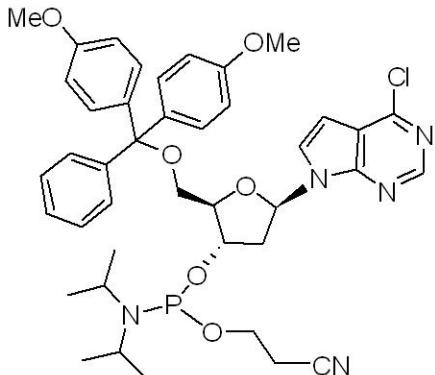
中間体 6B(0.83 g、3.1 mmol)のピリジン(3 mL)溶液をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。残留物にピリジン(20 mL)、DMTr-C1(1.1 g、3.2 mmol)、D MAP(0.02 g、0.15 mmol)を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。次いで反応混合物をメタノールで反応停止させ、減圧下濃縮した。残留物をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を80 g ISCOカラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(40分間勾配、0.5% TEAを含む0~100% EtOAcのヘキサン溶液で溶出)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 6C(1.66 g、2.90 mmol)を得た。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 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]⁺ = 571/572

20

【0307】

中間体 6D の製造：

【化254】



6 D

30

中間体 6C(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 mol)を加え、反応混合物を3時間攪拌した。次いで反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃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 6D(0.8 g)を白色泡状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 689.3

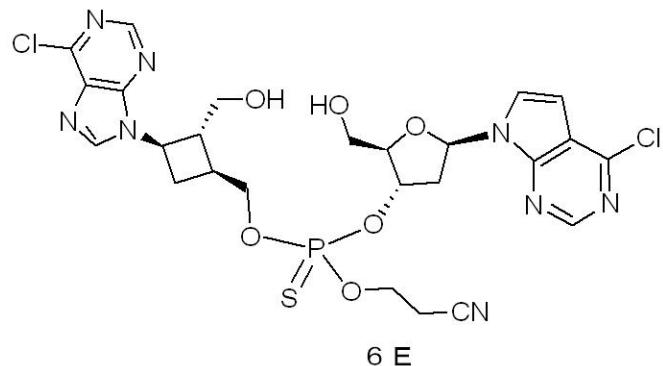
40

【0308】

50

中間体 6 E の製造 :

【化 255】



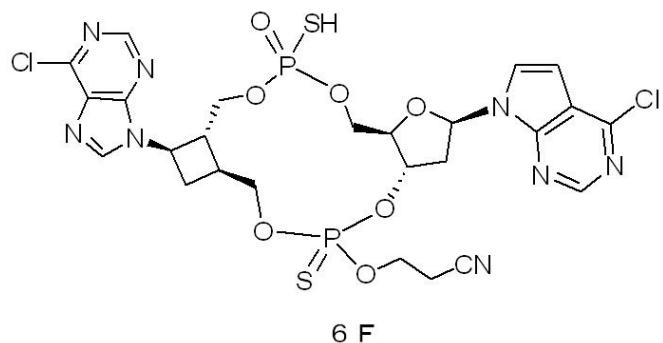
10

1 H - テトラゾール(1.23 mg、1.76 mmol)および中間体 2 F(1.80 mg、0.35 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-4(150 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(3.54 mg、0.46 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、シリジンにより上記搅拌溶液に加えた。反応混合物をRTで一夜搅拌した。次いで反応混合物をDDTT(1.45 mg、0.704 mmol)で処理し、30分間搅拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃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(2.027 mL、3.52 mmol)およびトリエチルシラン(0.563 mL、3.52 mmol)を加え、反応混合物をRTで0.5時間搅拌した。次いでピリジン(0.5 mL、6.18 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: 20% 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(1.15 mg、0.172 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 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: 5:95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: 20分間かけて0~100% 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、0.030 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 669/671

【0309】

中間体 6 F の製造 :

【化 256】



20

30

40

中間体 6 E(0.02 g、0.030 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(0.012 mL、0.060 mmol)のピリジン(1 mL)溶液を30分間かけて滴下した。DDTT(0.025 g、0.119 mmol)を次いで

50

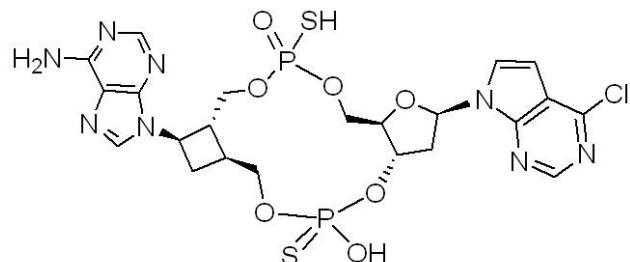
加え、反応物を RT で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を EtOAc に懸濁し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製残留物を MeCN に溶解し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を 2 回繰り返した。MeCN 中で沈殿が形成され、濾過した。濾液を減圧下濃縮して、中間体 6F を得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LCMS, [M+H]⁺ = 747

【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-スルファンリデン-2,4,11,13,16-ペントオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-12-オン

【化257】



10

20

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 度で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を穏やかな窒素下乾燥させた。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。

30

【0311】

実施例 6-1 : 0.80 mg ; 実測質量 : 676.0 ; t_R : 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_R : 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_R : 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_R : 18.64 分 ; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 1

40

【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%。

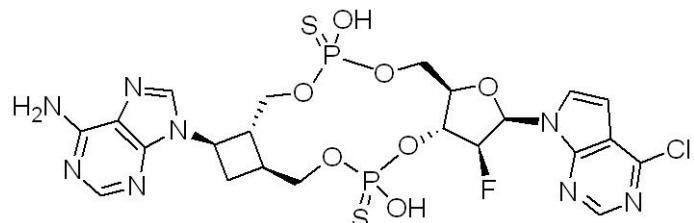
【0313】

実施例 7-1、7-2、7-3 および 7-4 :

50

(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18S)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-17-{4-クロロ-7H-ピロ[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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

【化258】



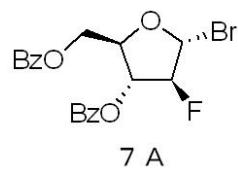
10

- 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】



7A

20

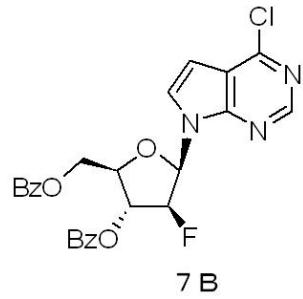
(2R, 3S, 4R, 5R)-5-((ベンゾイルオキシ)メチル)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2,4-ジイルベンゾエート(Arkpharm Inc., 5 g, 10.8 mmol)の無水DCM(20 mL)溶液に、HBr(33%酢酸溶液、5.31 mL, 32.3 mmol)を加えた。反応混合物をRTで3時間攪拌し、次いで、攪拌しながら氷冷NaHCO₃水溶液に少しづつ注いだ。さらにDCMを加え、攪拌を水層のpHが約7~8になるまで続けた。冷有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、中間体7A(約5 g)を無色ゲルとして得て、これをすぐに次工程に使用した。¹H NMR(499 MHz, クロロホルム-D) δ 8.15 - 8.10 (m, 2H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.64 (t 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-7H-ピロ[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ボレーターで濃縮し、残留物にアセト

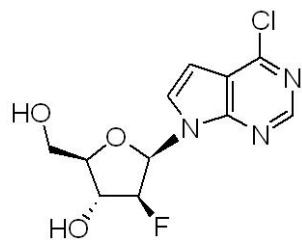
50

ニトリル(2.0 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(1.0 mL)に懸濁し、水素化ナトリウム(鉱油中 6.0 % 分散、0.40 g、1.0.0 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 7 A(4.23 g、1.0 mmol)の無水アセトニトリル(2.5 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(4.00 mL)に溶解し、水(2 × 1.00 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 7 B(2.65 g、5.34 mmol)を得た。LCMS: [M+H]⁺ = 496

【0316】

中間体 7 C の製造:

【化261】



7 C

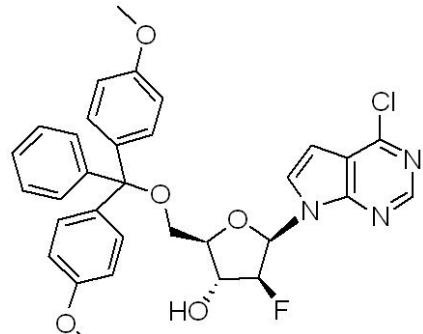
10

攪拌している中間体 7 B(2.63 g、5.30 mmol)のメタノール(1.0 mL)溶液に、ナトリウムメトキシド(メタノール中 0.5 M、1.0.6 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 4.0 g ICSO カラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー 4.0 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 C(1.39 g、4.83 mmol)を得た。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ: 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 7 D の製造:

【化262】



7 D

30

中間体 7 C(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(2.0 mL)、DMTr-C1(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 NaHCO₃ 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 8.0 g

40

50

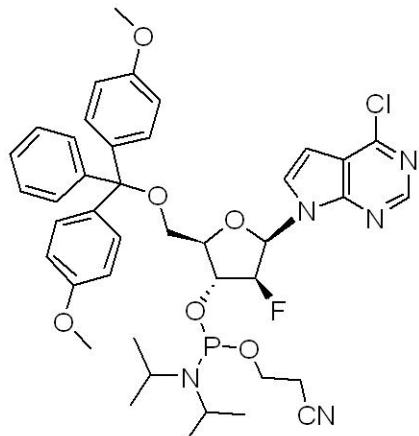
I S C O カラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィー(勾配：0.5% T E A 含有0~100% E t O A c のヘキサン溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体7D(2.39g、4.05mmol)を得た。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) 8.70 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 7H), 6.90 - 6.85 (m, 4H), 6.76 - 6.71 (m, 2H), 6.03 (d, J = 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_R: 1.11 min, 分析的LCMS方法A

【0318】

中間体7Eの製造：

10

【化263】



7E

20

中間体7D(2.38g、4.03mmol)の無水D C M(24mL)溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(0.48g、4.0mmol)の無水アセトニトリル(8mL)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(2.05mL、6.5mmol)を加えた。反応混合物をR Tで16時間攪拌した。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NaHCO₃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(2×5mL)から再濃縮して、中間体7D(2.68g)を泡状物として得た。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) 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_R: 1.09 min, 分析的LCMS方法A

30

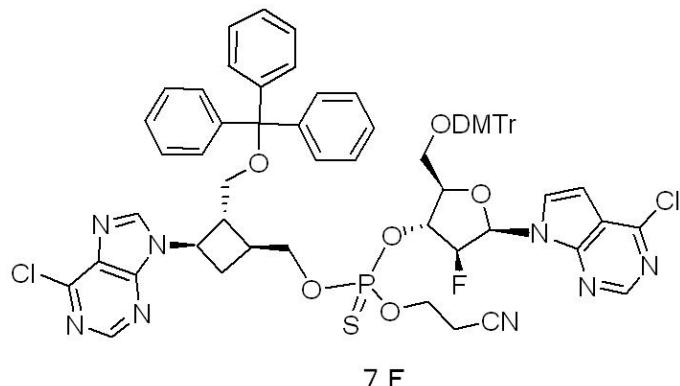
【0319】

中間体7Fの製造：

40

50

【化264】

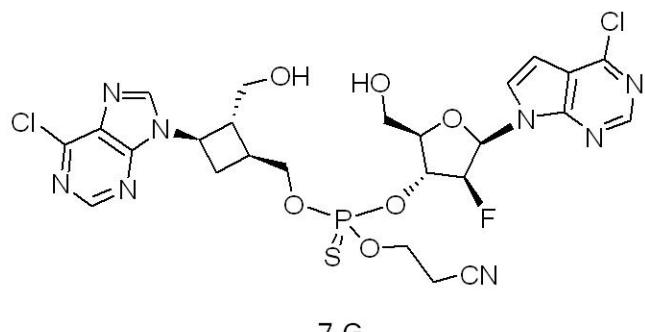


1 H - テトラゾール(68.5 mg、0.98 mmol)および中間体2F(100 mg、0.20 mmol)のMeCN(3 mL)溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を繰り返した(2 × 3 mL)。得られた残留物をMeCN(3 mL)に溶解し、活性化MS-4(150 mg)を加え、混合物を窒素雰囲気下に置いた。別に、中間体7E(186 mg、235 mmol)のMeCN(3.00 mL)をロータリーエバポレーターで濃縮し、手順を繰り返した(3 × 1 mL)。得られた残留物をMeCN(3.0 mL)に溶解し、シリングにより上記攪拌混合物に加えた。反応混合物をRTで一夜攪拌し、次いで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NaHCO₃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7Fをそのまま次工程で使用した。LCMS: m/z 1178.2 (M+H), t_R: 1.44 min, 分析的LCMS方法C

【0320】

中間体7Gの製造：

【化265】



粗製中間体7F(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NaHCO₃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7G(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_R 0.80 min, 分析的LCMS方法D

【0321】

中間体7Hの製造：

10

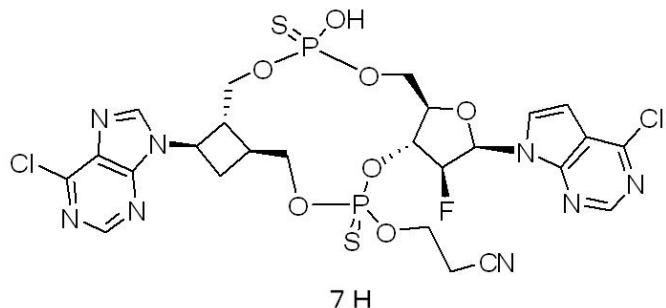
20

30

40

50

【化266】



10

中間体7G(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時間攪拌した。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(115 mg、0.56 mmol)を加え、これを室温で1.5時間攪拌した。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、攪拌し、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 NH₄OAc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7H(4.6 mg、0.060 mmol)を白色固体として得た。LCMS: m/z 765 (M+H), t_R: 0.82 min, 分析的LCMS方法D

20

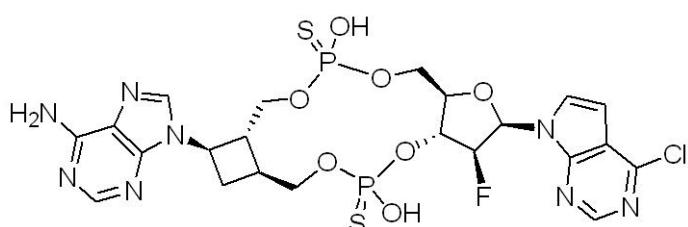
【0322】

実施例7-1、7-2、7-3および7-4:

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18S)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-17-{4-クロロ-7H-ピロ[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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

30

【化267】



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7H(4.6 mg、0.060 mmol)を含む2.50 mL RBフラスコに、30% NH₄OH水溶液(1.0 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℃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、19×150 mm; 流速: 2.00 mL/分; 移動相: A: 100 mM NH₄OAc(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 ~ 9 5 % B ; 1 分間 9 5 % B に保持；検出：2 6 0 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。

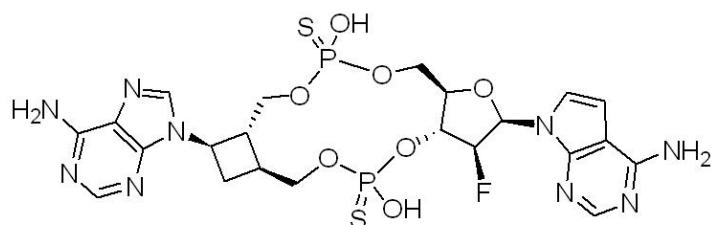
実施例 7 - 4 : 6.7 mg ; 分析的 LCMS 方法 D ; 実測質量 : 693 ; t_R : 0.58 分。

【0324】

実施例 8 - 1、8 - 2、8 - 3 および 8 - 4 :

(1 R, 6 S, 8 R, 9 R, 15 R, 17 R, 18 S)-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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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 μ L)を加えた。バイアルを、耐圧セプタムキャップで蓋し、50 °C 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 μ m、19 × 150 mm ; 流速: 20.0 mL/分 ; 移動相: A : 100 mM NH4OAc (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 μ m、19 × 150 mm ; 流速: 20.0 mL/分 ; 移動相: A : 100 mM NH4OAc (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

10

20

30

40

50

【0327】

分析的HPLCクロマトグラフィー条件2：

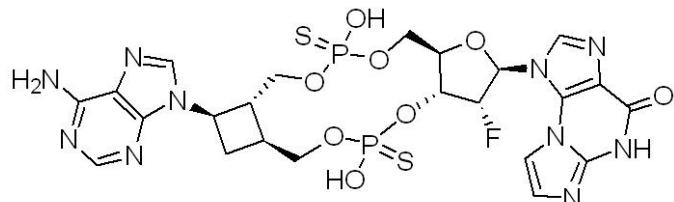
装置：Agilent 1290(LVL-L4021 Lab)；カラム：Xselect CSH C18カラム、 $3.5 \mu m$ 、 $3.0 \times 150 mm$ ；流速： $0.5 mL/min$ ；移動相：A： $20 mM NH_4 O A (pH 6.5)$ ；B：ACN(%A = 100 - %B)；勾配：20分間かけて5~30% B；1分間95% B。検出： $260 nm$ 。

【0328】

実施例9-1、9-2、9-3および9-4：

$1 - [(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-\text{アミノ}-9H-\text{プリン}-9-\text{イル})-18-\text{フルオロ}-3,12-\text{ジヒドロキシ}-3,12-\text{ジスルファニリデン}-2,4,11,13,16-\text{ペンタオキサ}-3^5,12^5-\text{ジホスファトリシクロ}[13.3.0.0^6,9^9]\text{オクタデカン}-17-\text{イル}]-1H,4H,5H-\text{イミダゾ}[2,1-b]\text{プリン}-4-\text{オン}$

【化269】



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)

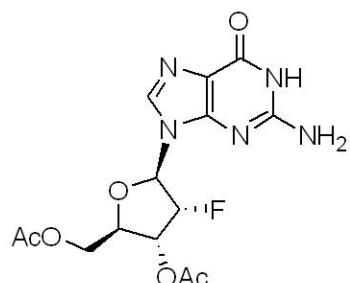
10

20

【0329】

中間体9Aの製造：

【化270】



9A

30

$2-\text{アミノ}-9-((2R,3R,4R,5R)-3-\text{フルオロ}-4-\text{ヒドロキシ}-5-(\text{ヒドロキシメチル})\text{テトラヒドロフラン}-2-\text{イル})-1,9-\text{ジヒドロ}-6H-\text{プリン}-6-\text{オン}$ (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で一夜攪拌した。次いで反応混合物をMeOH($20 mL$)で処理し、5分間攪拌し、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攪拌した。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9A($5 g$ 、 $13.54 mmol$)を得た。 1HNMR ($400 MHz$, DMSO-d₆) δ 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]⁺ = 370

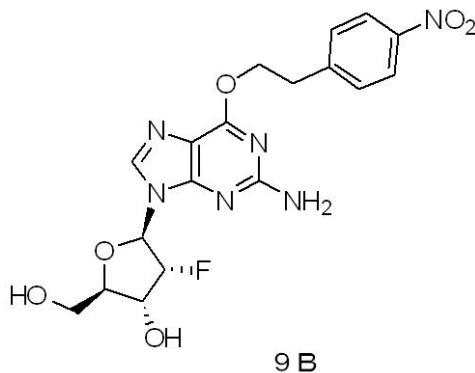
40

【0330】

中間体9Bの製造：

50

【化 2 7 1】

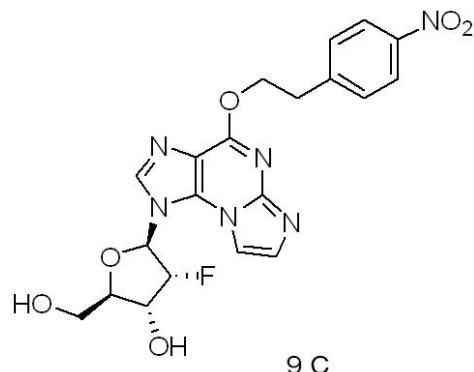


中間体 9 A (5 g、13.54 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(3.39 g、20.3 mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.33 g、20.3 mmol)の1,4-ジオキサン(100 mL)溶液に、D I A D (3.95 mL、20.3 mmol)を滴下した。反応混合物を一夜攪拌し、次いで濃縮した。残留物を少量のDCMに溶解し、120 g IS COシリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO系を使用し、20分間勾配で5~100% DCM/EtOAcで溶出して精製して、生成物と残存トリフェニルホスフィンオキシドを得た。得られた物質をMeOH(10 mL)に溶解し、アンモニア(MeOH中7N、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-d₆) 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)

【0331】

中間体 9 C の製造 :

【化 2 7 2】



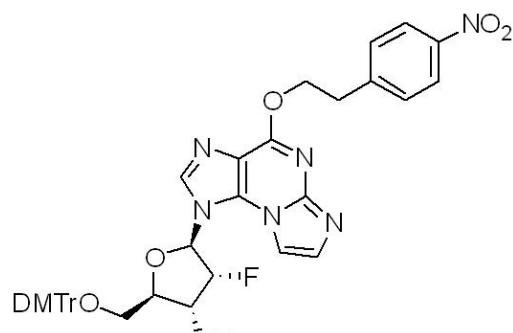
中間体 9 B (4 g、9.21 mmol)のEtOH(50 mL)および酢酸アンモニウム緩衝液(pH 4.5、50 mL、9.2 mmol)注の溶液を2-ブロモアセトアルデヒド(約1.3 M、EtOH / 1N HCl 1 : 1 中、29.5 mL、36.8 mmol)で処理した。反応混合物を35℃で48時間攪拌した。反応物をRTに冷却し、次いで約1/2体積に濃縮し、固体重炭酸アンモニウムでpH約8とした。沈殿した生成物を濾過し、氷水およびジエチルエーテルで洗浄して、中間体 9 C (2 g、4.36 mmol)を得た。m/z (459, M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 = 5.1 Hz, 1H)

= 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)

【0332】

中間体9Dの製造：

【化273】



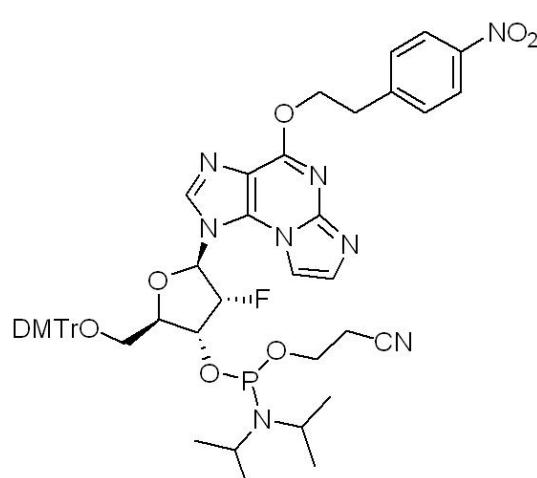
9 D

中間体9C(2 g、4.36 mmol)を無水ピリジン(25 mL)に溶解し、ロータリーエバボ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-C1(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 Teledyne 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9D(2.2 g、2.89 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 761

【0333】

中間体9Eの製造：

【化274】



9 E

中間体9D(0.5 g、0.657 mmol)および1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(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(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、24 g Teledyne ISCOシリカゲルカラムに載せ、Teledyne ISCO

10

20

30

40

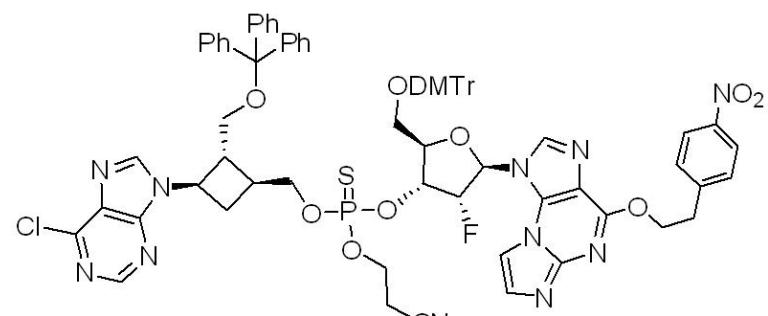
50

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】



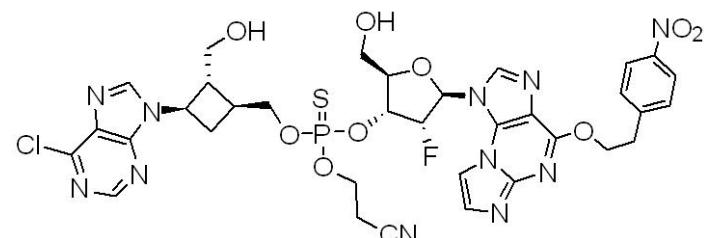
9F

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、上記の搅拌混合物に滴下した。反応混合物を窒素下、室温で16時間搅拌した。(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(0.125g、0.61mmol)を次いで加え、反応物を室温で2時間搅拌した。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)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)を室温で加えた。反応混合物を2時間搅拌し、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)で摩碎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

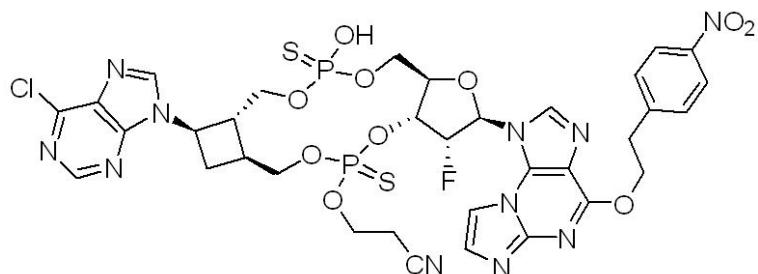
20

30

40

50

【化277】



9 H

10

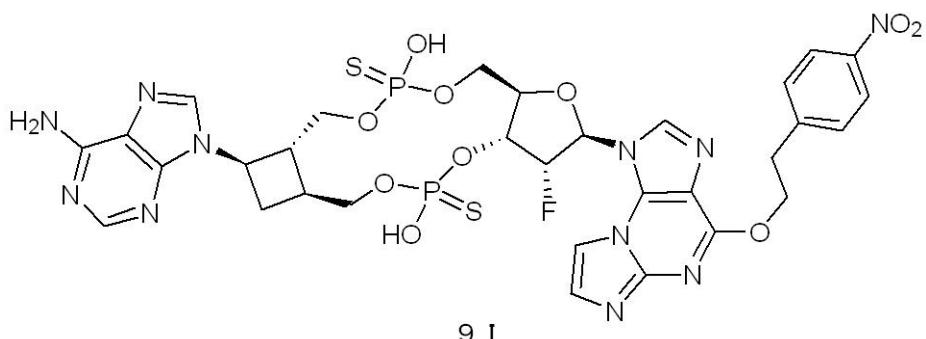
中間体9G(0.25 g、0.29 mmol)の乾燥ピリジン(47.7 mL)溶液に、ジフェニルホスファイト(0.09 mL、0.47 mmol)のピリジン(5.3 mL)溶液を4時間かけて滴下した。反応物を窒素下16時間攪拌し、次いでDDTT(0.120 g、0.583 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、粗製物質5.0 gのC18の逆相ISCOで15分間勾配にわたり0~100%、移動相A:5:95アセトニトリル:水と0.01 M 酢酸アンモニウム；移動相B:95:5アセトニトリル:水と0.01 M 酢酸アンモニウムで精製して、中間体9Hのジアステレオマー混合物(0.168 g、0.179 mmol)を、凍結乾燥後固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 936

【0337】

20

中間体9Iの製造：

【化278】



9 I

30

中間体9H(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2M、5mL、10.00 mmol)の混合物を、50℃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(2mL、51.4 mmol)に溶解し、50℃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9I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。

【0338】

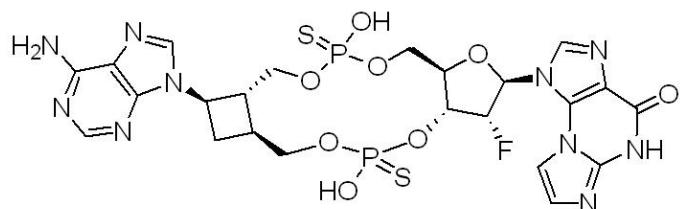
実施例9-1、9-2、9-3および9-4：

40

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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279】



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0.01M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

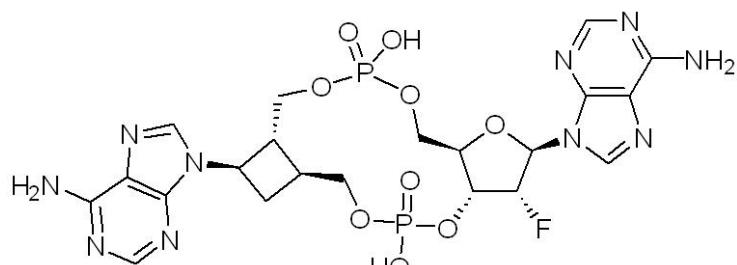
【0340】

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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

40

【化280】



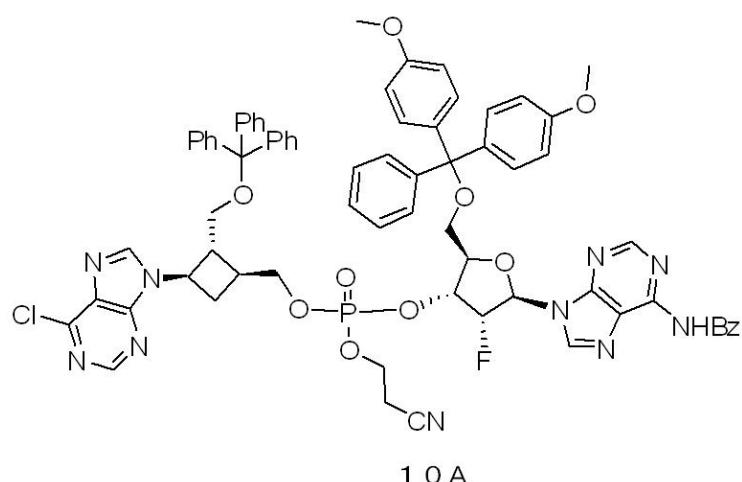
実施例10

50

【0341】

中間体10Aの製造：

【化281】

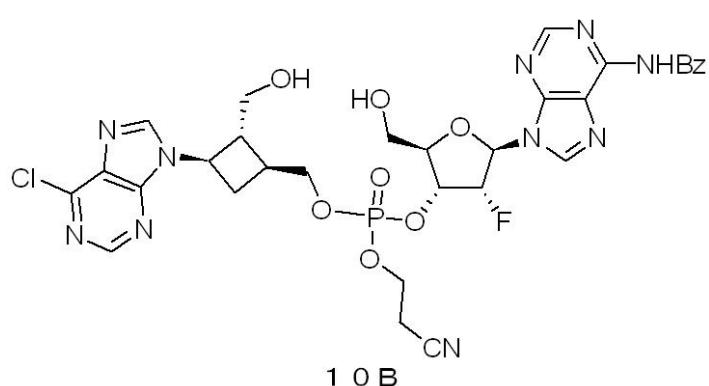


中間体2F(0.100 g、0.20 mmol)および1H - テトラゾール(0.016 g、0.24 mmol)の無水MeCN(1 mL)溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた残留物を無水MeCN(1 mL)に溶解した。(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-ブリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホロアミダイト(Sigma-Aldrich、0.19 g、0.22 mmol)の無水MeCN(2.5 mL)溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、MeCN(1 mL)に再溶解し、上記からの攪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時間攪拌した。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時間攪拌した。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分間攪拌した。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10A(0.22 g、0.169 mmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 1301

【0342】

中間体10Bの製造：

【化282】



中間体10A(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)を室温で加えた。反応混合物をRTで2時間攪拌し、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分間攪拌し、有機層を分離し、水層をDCM(2×5 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、

10

20

30

40

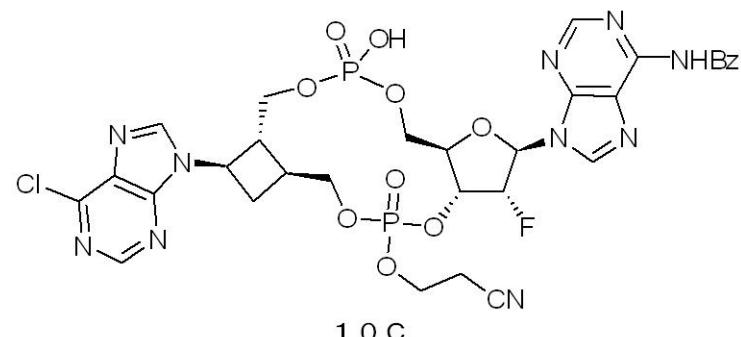
50

減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテル(3×10mL)、次いでヘキサン(2×10mL)で摩碎して、中間体10B(0.089g、0.1118mmol)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(0.09g、0.11mmol)の乾燥ピリジン(20mL)溶液に、ジフェニルホスファイト(0.04mL、0.18mmol)のピリジン(2.2mL)溶液を4時間かけて滴下した。反応混合物を窒素下16時間攪拌し、次いで水(0.04mL、2.25mmol)を加え、続いてヨウ素(0.043g、0.17mmol)を加え、混合物をRTで15分間攪拌した。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回摩碎して、中間体10C(0.05g、0.061mmol)を黄色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 819

20

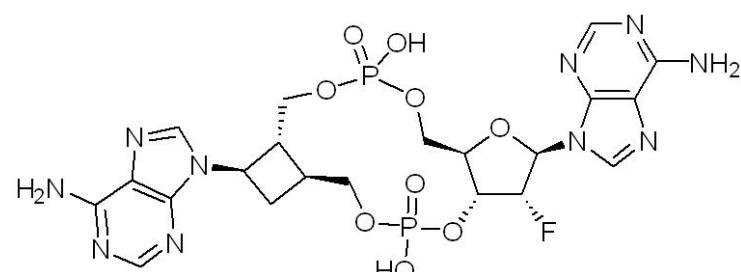
【0344】

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-3⁵,12⁵-ジホスファトトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

【化284】

30



実施例10

中間体10C(0.05g、0.061mmol)およびアンモニア(イソプロパノール中2M、6.10mL、12.21mmol)の混合物を、50℃で8時間攪拌した。生成物を次の条件の分取LC/MSで単離した：カラム：Agilent Bonus RP 21.2×100mm、5μm粒子；移動相A：水と20mM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：20mL/min。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(9.2mg)を得た；実測質量：643.1；保持時間：2.14分。

40

分析的LC/MS方法B。

【0345】

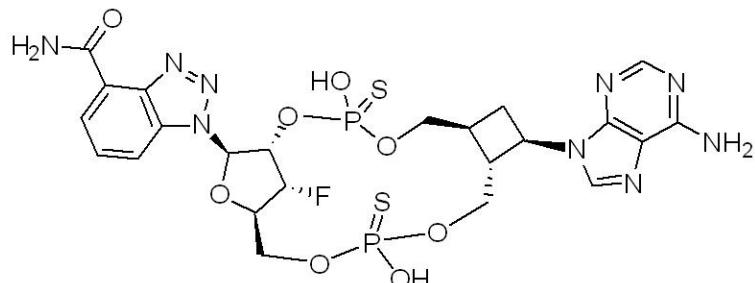
実施例11-1、11-2、11-3、11-4

1-[[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9

50

- 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 - 3⁵,12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン - 17 - イル] - 1H - 1,2,3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【化285】

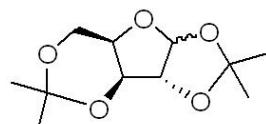


ジアステレオマー1(11-1)
ジアステレオマー2(11-2)
ジアステレオマー3(11-3)
ジアステレオマー4(11-4)

【0346】

中間体11Aの製造：

【化286】



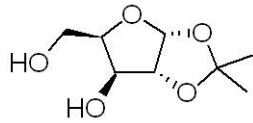
11A

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攪拌した。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。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

【0347】

中間体11Bの製造：

【化287】



11B

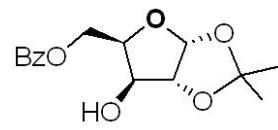
攪拌中の中間体11A(4.61 g、20.0 mmol)のアセトニトリル(17.4 mL)および水(18.5 mL)溶液に、CAN(0.33 g、0.60 mmol)を固体として加えた。得られた混合物を室温で攪拌した。6時間後、水酸化アンモニウム(1.4 mL、10.00 mmol)で反応停止させ、得られた懸濁液をCeligelのパッド(9:1 w/w セライト/シリカゲル)で濾過し、MeOH(3×10 mL)で濯いだ。濾液を減圧下濃縮し、残留物をMeOHと数回共蒸発させ、次いで一夜高減圧下で乾燥させて、中間体11B(3.83 g、20.14

mmol)を透明黄色油状物として得た。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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】



11C

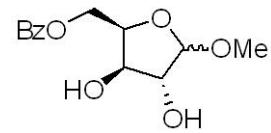
10

冷却した(0)中間体 11B (3.80 g、20.0 mmol)のCH₂Cl₂ (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CH₂Cl₂ (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攪拌した。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CH₂Cl₂ (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 で他の時間攪拌し、次いでH₂O (10 mL)で反応停止させ、減圧下濃縮した。残留物をCH₂Cl₂ (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 20 mmol)を透明黄色油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 295

【0349】

中間体 11D の製造 :

【化289】



11D

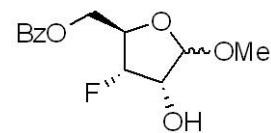
30

中間体 11C (10.6 g、35.8 mmol)の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時間還流温度で攪拌し、次いで週末の間室温で攪拌した。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CH₂Cl₂ (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(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物を少量のCH₂Cl₂ 40 に溶解し、SiO₂のグラフに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0 ~ 10% MeOHのCH₂Cl₂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。

【0350】

中間体 11E の製造 :

【化290】



11E

40

50

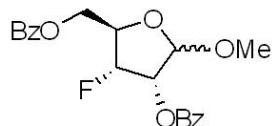
中間体 11 D(7.64 g、28.5 mmol)のCH₂Cl₂(142 mL)溶液をDAST(18.81 mL、142 mmol)でシリジンを経て処理した。得られた混合物を室温で窒素雰囲気下攪拌した。8時間後、反応物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液および氷(600 mL)の2:1混合物を含む大ビーカーに注意深く注加した。固体NaHCO₃を、pHが約8~9になるまで混合物に少量加えた。次いで層を分離し、水相をCH₂Cl₂(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物を少量のCH₂Cl₂に溶解し、SiO₂のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、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 11 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 11 F の製造：

【化291】



11 F

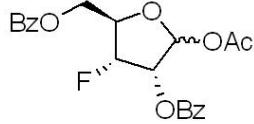
中間体 11 E(4.14 g、15.32 mmol)のピリジン(30.6 mL)溶液に、塩化ベンゾイル(2.67 mL、22.98 mmol)をシリジンから滴下した。反応物を室温で窒素雰囲気下攪拌した。16時間後、反応物を0℃で飽和重炭酸ナトリウム水溶液(150 mL)に注加し、Et₂O(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を1M HCl水溶液(2×100 mL)、水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をトルエンと2回共蒸発させ、高減圧下で乾燥させた。粗製生成物を少量のCH₂Cl₂に溶解し、SiO₂のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、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、-アノマー((3.34 g、8.92 mmol)¹H 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-アノマー((1.66 g, 4.43 mmol)¹H 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 (dt, 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 11 F)

20

【0352】

中間体 11 G の製造：

【化292】



11 G

中間体 11 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攪拌した。4.5時間後、反応物を攪拌している飽和NaHCO₃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

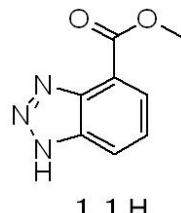
50

深く注加した固体 NaHCO₃をpHが約7~8になるまで加え、得られた混合物をCH₂Cl₂(4×200mL)で2回抽出し、水(300mL)、塩水(300mL)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CH₂Cl₂に溶解し、SiO₂のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0~50% EtOAcのヘキサン溶液、120gカラム、27.1分間勾配)で精製して、中間体11G(4.43g、11.01mmol)を透明無色油状物として得た。

【0353】

中間体11Hの製造：

【化293】



10

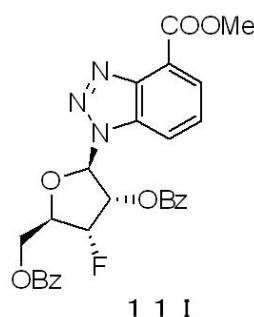
メチル2,3-ジアミノベンゾエート(Combi-block、10g、60.2mmol)のAcOH(250mL)溶液に、亜硝酸ナトリウム(4.15g、60.2mmol)を40分間かけて少しづつ加え、反応物を一夜RTで攪拌した。反応混合物に水(200mL)を加え、生成物は固体として沈殿した。固体を濾過し、水(3×20mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、中間体11H(8.0g)を得た。濾液をシリカ(10g)と濃縮し、次いでシリカゲルカラム(0~10%MeOHのDCM、24gカラム、18分間勾配)で精製して、さらなる生成物を得た(1.96g)；中間体11Hの総回収量(9.96g、56.2mmol)。¹H NMR(499MHz, クロロホルム-d) δ 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11Iの製造：

【化294】



30

中間体11H(2g、11.29mmol)および中間体11G(4.54g、11.29mmol)の無水CH₃CN(30mL)懸濁液に、RTで塩化スズ(IV)(1.33mL、11.29mmol)を滴下した。反応混合物を5時間RTで攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をISCOカラム(80g、0~60%EtOAcのヘキサン溶液)で精製して、中間体11I(5.5g、9.53mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 520. ¹H NMR(499MHz, クロロホルム-d) δ 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 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

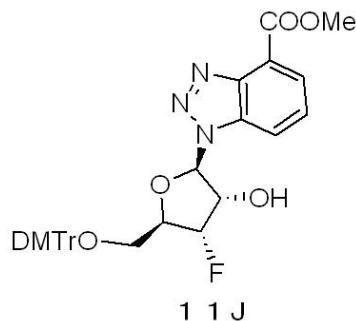
40

【0355】

50

中間体 11 J の製造 :

【化 295】



10

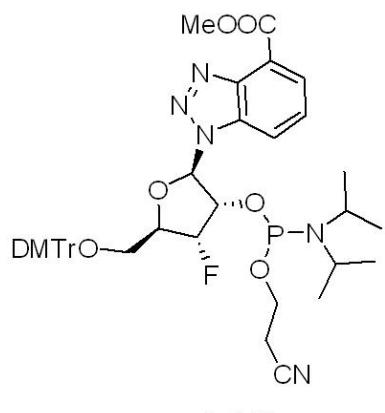
中間体 11 I (5.5 g、10.6 mmol)の無水 MeOH (30 mL)溶液に、ナトリウムメタノラート(4.23 ml、2.117 mmol)を加え、反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応物に DOEW 200 H+樹脂(2 g)を加えた。混合物を 20 分間攪拌し、濾過し、次いで濾液を濃縮乾固した。残留物をロータリーエバポレーターでピリジン(5 mL)と共に蒸発させた。残留物をピリジン(20 mL)に溶解し、DMTr-CI (3.95 g、11.65 mmol)を加えた。反応混合物を RT で 5 時間攪拌後、MeOH (5 mL)を加え、混合物を RT で 10 分間攪拌した。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 11 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), 77.37 - 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

【0356】

中間体 11 H の製造 :

【化 296】



30

中間体 11 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)プロパンニトリル(1.886 g、6.26 mmol)を滴下し、反応物を RT で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 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 11 K (3.98 g、4.89 mmol)を得た。

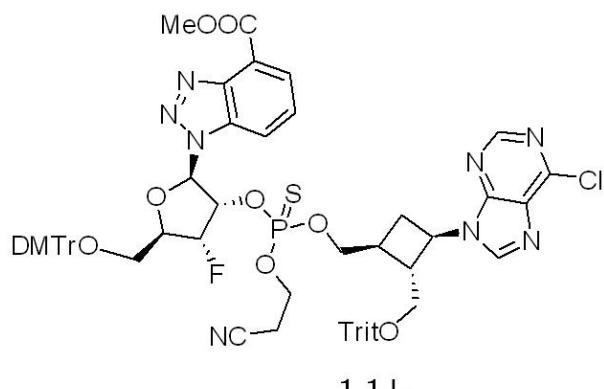
40

50

【0357】

中間体11Lの製造：

【化297】

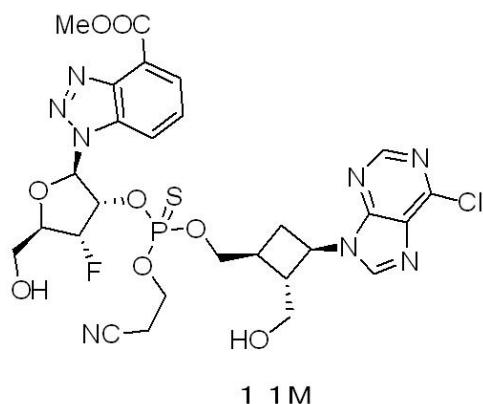


中間体11Lを、中間体7Fについて記載した手順に従い、1H-テトラゾール(54.8 mg、0.78 mmol)、中間体2F(200 mg、0.391 mmol)、中間体11K(350 mg、0.431 mmol)およびDDTT(88 mg、0.431 mmol)から製造した。粗製生成物をシリカゲル(4 g カラム、15分間かけて0~50%勾配EtOAcのヘキサン溶液で溶出)で精製して、中間体11L(350 mg、0.279 mmol)を得た。

【0358】

中間体11Mの製造：

【化298】



中間体11L(350 mg、0.279 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリエチルシラン(445 μl、2.79 mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(230 μl、2.79 mmol)を加えた。反応物を3時間RTで攪拌した。次いで反応混合物をDCM(30 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄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(12 g、0~20%MeOHのDCM溶液で溶出)で精製して、中間体11M(153 mg、0.215 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 711

【0359】

中間体11Nの製造：

10

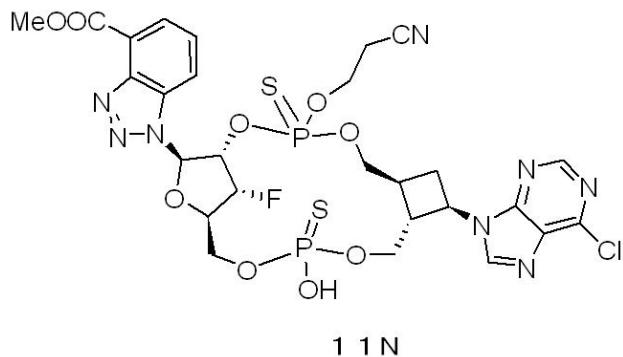
20

30

40

50

【化299】



10

中間体 11M(153 mg、0.215 mmol)をピリジン(2 mL)と共に沸させ、残留物をピリジン(10 mL)に再溶解し、溶液にリン酸ジフェニル(83 μL、0.43 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-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(133 mg、0.646 mmol)を次いで加え、反応混合物を室温で16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DCMに溶解し、セライト(5 g)と共に蒸発させ、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:14にわたり0~50% B、5分間50%勾配に保持)で精製して、中間体 11N の4ジアステレオマーの混合物(80 mg、0.101 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 789

20

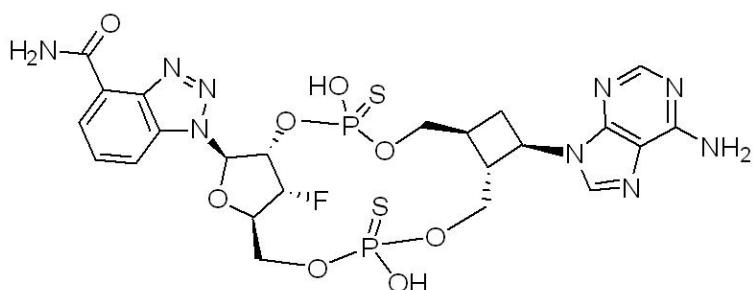
【0360】

実施例 11

1-[[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-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-3,12-ジスルファニリデン-2,4,11,13,16-ペントオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-17-イル]-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-4-カルボキサミド

30

【化300】



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)

40

中間体 11N(80 mg、0.101 mmol)の27%水酸化アンモニウム(3 mL)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：Agilent 1260 Bionert Quat LC/FLD；カラム：Luna Phenyl-Hex 5 μm 4.6 × 250；流速：1 mL/分；移動相：A:100 mM NH₄OAc(pH 6.5)；B：メタノール(% A = 100 - % B)；勾配：10分間かけて20%保持、1分間かけて20~95%、2分間かけて95~20%および3分間かけて20%保持)で精製して、実施例 11-1、11-2、11-3 および 11-4 を得た。

50

【0361】

実施例11-1 : 4.7 mg ; t_R : 8.73分 ; M + 1 o b s = 701.9 ; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件3 : ¹H NMR (499 MHz, メタノール-d₄) 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)

【0362】

実施例11-2 : 3.2 mg ; t_R : 10.13分 ; M + 1 o b s = 702.0 ; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件3 : ¹H NMR (499 MHz, メタノール-d₄) 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)

【0363】

実施例11-3 : 3.7 mg ; t_R : 11.10分 ; M + 1 o b s = 702.0 ; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件3 : ¹H NMR (499 MHz, メタノール-d₄) 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)

【0364】

実施例11-4 : 4.2 mg ; t_R : 11.72分 ; M + 1 o b s = 701.9 ; 分析的HPLCクロマトグラフィー条件3 : ¹H NMR (499 MHz, メタノール-d₄) 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)

【0365】

分析的HPLC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 μm 3 × 150 ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM NH₄OAc (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。

【0366】

実施例12

1 - [(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R) - 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 - 3, 12 - ジスルファニリデン - 2, 4, 11, 13, 16 - ペンタオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.3.0.0^{6, 9}]オクタデカン - 17 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

10

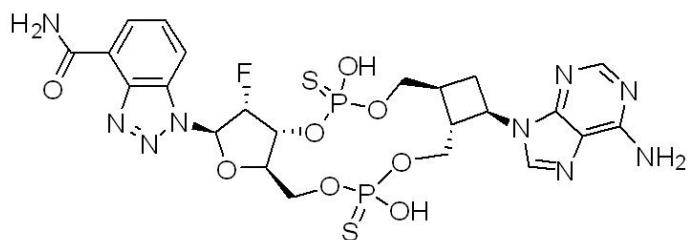
20

30

40

50

【化301】



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)

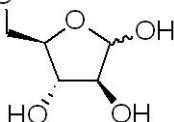
10

【0367】

中間体12Aの製造：

【化302】

TBDPSO



2A

20

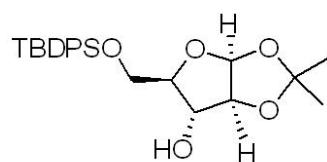
D-(-)アラビノース(10 g、66.6 mmol)のDMF(150 mL)懸濁液を、95 °Cで窒素雰囲気下、均質となるまで加熱し、次いで55 °Cに冷却した。4H-イミダゾール(9.07 g、13.3 mmol)を加え、続いてtert-ブチルクロロジフェニルシラン(17.11 mL、66.6 mmol)を10分間かけて滴下した。次いで反応混合物を55 °Cで3時間攪拌し、次いでRTに冷却した。次いで混合物をCH₂Cl₂(300 mL)で希釈し、HCl水溶液(0.2 M、100 mL)、続いてNaHCO₃(150 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をロータリーエバポレーターでトルエン(3 × 100 mL)と共に蒸発させ、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12A(14.8 g、57.2 %)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 389

30

【0368】

中間体12Bの製造：

【化303】



12B

40

中間体12A(14.8 g、38.1 mmol)の乾燥アセトン¹(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)²(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。NH₄OH(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 / H₂O)で精製して、中間体12B(22.0 g、38.1 %)を得た。

50

キサン)で精製して、中間体 12B(13.8 g、32.2 mmol)を無色油状物として得た。

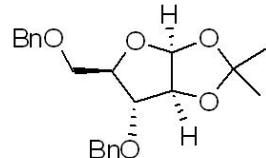
¹ アセトンを、これを MgSO₄ と 15.5 時間攪拌し、次いでメディウム・フリット漏斗で濾過することにより乾燥させた。

² 無水 CuSO₄ を、真空オーブン中 120 °C で 14.0 時間加熱することにより、さらに乾燥させた。

【0369】

中間体 12C

【化304】



12C

10

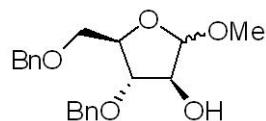
中間体 12B(13.2 g、30.8 mmol)の THF(130 mL)溶液に、RT で、ベンジルクロライド(20.0 mL、17.0 mmol)および水酸化カリウム末(18.0 g、27.3 mmol)、乳鉢と乳棒で新たに粉碎)を加えた。混合物を 62 °C で 19 時間攪拌し、次いで RT に冷却し、セライトで濾過した。フィルターを THF で濯ぎ、濾液を減圧下濃縮した。

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(ISCO 330 g SiO₂、0 ~ 10% EtOAc / CH₂Cl₂ で溶出)で精製して、中間体 12C(5.44 g、14.69 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(ISCO 120 g SiO₂、0 ~ 30% EtOAc / ヘキサン)で精製して、さらに中間体 12C(4.41 g、11.90 mmol)を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 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]⁺ = 393

【0370】

中間体 12D の製造 :

【化305】



12D

20

30

アセチルクロライド(34 mL)を MeOH(131 mL)に 0 °C で加え、RT で 30 分間攪拌した。中間体 12C(9.85 g、26.6 mmol)を次いで加えた。得られた溶液を RT で 3.1 時間攪拌し、0 °C に冷却し、少しずつ NaHCO₃(16.7 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 MeCN で濯いた。濾液をほとんど乾固するまで濃縮し、EtOAc(170 mL)に溶解し、飽和 NaHCO₃ で 2 回洗浄し(1 × 150 mL および 1 × 75 mL)、次いで飽和 NaCl(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、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(ISCO 120 g, SiO₂, フラッシュカラム、0 ~ 40% EtOAc / ヘキサン)、中間体 12D(8.93 g、25.7 mmol)を無色油状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 367

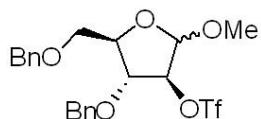
40

【0371】

中間体 12E

50

【化306】



12 E

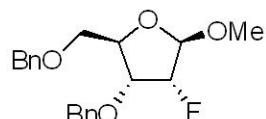
攪拌中の中間体 12D(8.26 g、23.74 mmol)溶液に、ピリジン(15.5 ml、191 mmol)のジクロロメタン(250 ml)を0℃でアルゴン雰囲気下加えた。トリフルオロメタンスルホン無水物(4.9 ml、28.8 mmol)を次いで滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応混合物をEtOAc(300 mL)で希釈し、1M HCl水溶液(3×200 mL)および飽和NaHCO₃(200 mL)で先祖油した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を1時間減圧下で乾燥させて、粗製中間体 12E(11.15 g、23.40 mmol)を淡黄色油状物として得て、これをそのまま次工程で使用した。LCMS, [M+Na]⁺ = 499

10

【0372】

中間体 12F の製造：

【化307】



12 F

20

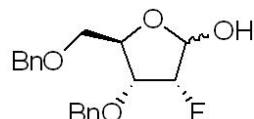
新たに製造した中間体 12E(11.15 g、23.40 mmol)のTHF(150 mL)溶液に、0℃でアルゴン雰囲気下に、テトラブチルアンモニウムフルオライド(THF中1M、11.7 mL、11.7 mmol)を加えた。反応混合物をRTで66時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテル/ジクロロメタン(6:1、50 mL)に溶解し、飽和NH₄Cl(3×200 mL)、5% NaHCO₃水溶液(200 mL)および水/飽和NaCl水溶液(1:1、150 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残留物を0~50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出する120 gのシリカ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 12F(2.1 g、6.06 mmol)を無色油状物として得た。LCMS, [M+Na]⁺ = 369

30

【0373】

中間体 12G の製造：

【化308】



12 G

40

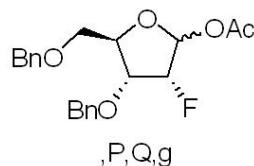
攪拌している中間体 12F(2.1 g、6.06 mmol)のAcOH(61.0 ml)溶液に、HCl水溶液(1M、12.5 ml、12.50 mmol)をRTで加えた。反応混合物を65℃で3時間攪拌し、RTに冷却し、次いで減圧下濃縮して、大部分のAcOHを除去した。残存水性混合物を0℃に冷却し、飽和NaHCO₃(40 mL)を加えて、塩基性とした。混合物をEtOAc(100 mL)および水(25 mL)に分配し、水層をEtOAc(2×40 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(40 mL)および飽和NaCl(40 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を減圧下乾燥させて、中間体 12G(2.0 g、6.02 mmol)を帶黄色油状物として得た。LCMS, [M+Na]⁺ = 355

50

【0374】

中間体12Hの製造：

【化309】



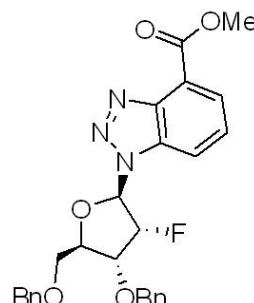
攪拌中の中間体12G(2.0 g、6.02 mmol)のジクロロメタン(16.0 mL)溶液に、
0℃でアルゴン雰囲気下に、トリエチルアミン(2.6 mL、18.56 mmol)を加えた。5分間、0℃で攪拌後、酢酸無水物(0.70 mL、7.26 mmol)、続いて4-ジメチルアミノピリジン(0.074 g、0.602 mmol)を加えた。反応混合物をRTで15分間攪拌し、0℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(4.0 mL)をゆっくり加えて、反応停止させた。混合物を水(20 mL)およびEtOAc(100 mL)に分配し、水層をEtOAc(2 × 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(40 mL)および飽和NaCl(40 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、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8.0 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12H(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]⁺ = 397

10

【0375】

中間体12Iの製造：

【化310】



20

30

中間体12H(2 g、5.34 mmol)および中間体11H(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(0.625 mL、5.34 mmol)を滴下した。反応混合物を5時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃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ISCカラム(40 g、0~60% EtOAc/ヘキサン)で精製して、中間体12I(1.6 g、3.26 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 492

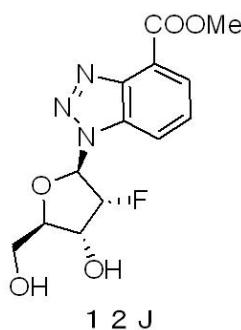
40

【0376】

中間体12Jの製造：

50

【化311】



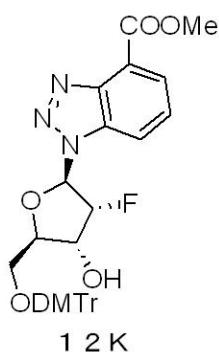
10

中間体12I(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時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液で注意深く反応停止させて沈殿を形成させ、これをを集め、DCM(5×1 mL)で洗浄し、乾燥させて、中間体12J(522 mg)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 312

【0377】

中間体12Kの製造：

【化312】



20

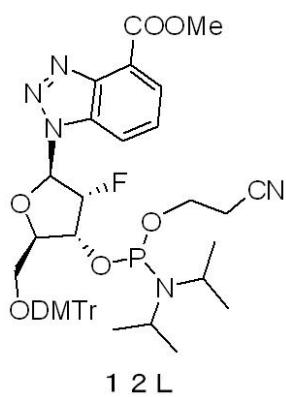
中間体12J(522 mg、1.677 mmol)の5 mLのピリジン溶液にDMTr-Cl(6.82 mg、2.012 mmol)を加えた。反応混合物をRTで一夜攪拌し、次いでMeOH(1 mL)で反応停止させ、10分間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物をISCOカラム(40 g、27分間かけて0~60% EtOAc/ヘキサン)で精製して、中間体12K(500 mg、0.815 mmol)を得た。LCMS, [M+Na]⁺ = 636

30

【0378】

中間体12Lの製造：

【化313】



40

中間体12K(500 mg、0.815 mmol)の無水DCM(10 mL)溶液に、0で1H-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-(

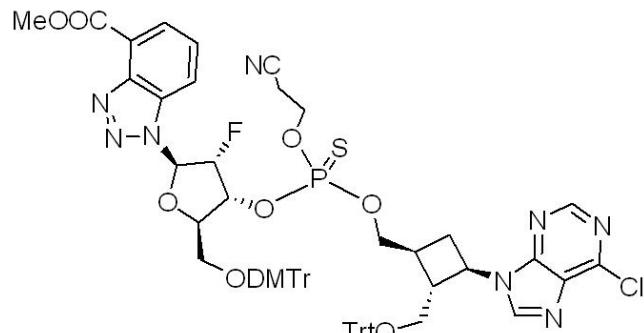
50

(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NaHCO₃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% NEt₃)で精製して、中間体12L(570 mg、0.700 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 814

【0379】

中間体12Mの製造：

【化314】



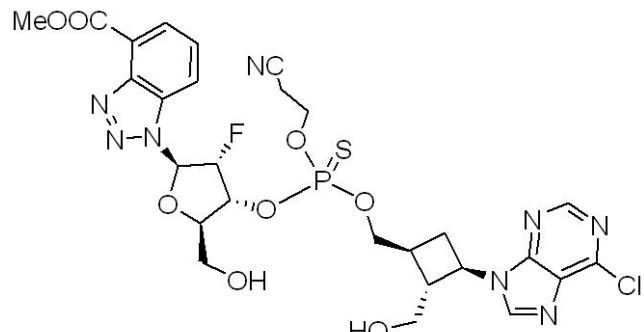
12M

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(39.7 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]⁺ = 1255

【0380】

中間体12Nの製造：

【化315】



12N

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。

【0381】

中間体12Oの製造：

10

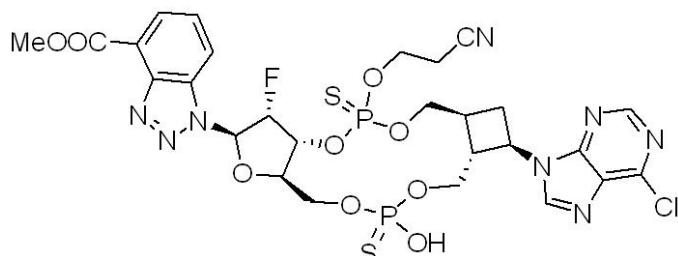
20

30

40

50

【化316】



12O

10

中間体12N(211mg、0.297mmol)のピリジン(15mL)溶液に、リン酸ジフェニル(0.115mL、0.593mmol)のピリジン(5mL)溶液を40分間かけて滴下した。(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(183mg、0.890mmol)を加え、反応物を室温で16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:13分間かけて0~50%B;3分間50%維持)で精製して、中間体12O(74mg、0.094mmol)をジアステレオマー混合物として得た。

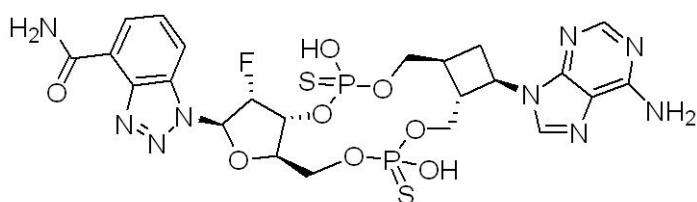
20

【0382】

実施例12

1-[(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-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-3,12-ジスルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-17-イル]-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-4-カルボキサミド

【化317】



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)

30

中間体12O(74mg、0.094mmol)の27%水酸化アンモニウム(2mL)溶液を50で3時間加熱し、次いで減圧下濃縮した。残留物を水(2mL)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、5μm、21.2×250mm;流速:20.0mL/分移動相:A:100mM NH₄OAc(pH 4.7);B:ACN(%A=100-%B);勾配:20分間かけて5~21%B;1分間かけて21~95%B;1分間かけて95~5%B;260nmで検出)で精製して、実施例12-1、12-2、12-3および12-4を得た。

40

【0383】

実施例12-1:4.2mg; t_R:11.95分; M+1 obs = 702.3; 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-d₄) 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-d₄) 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-d₄) 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-d₄) 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)

30

【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 μm、4.6 × 100 mm ; 流速 : 1 mL / 分 ; 移動相 : A : 100 mM NH₄OAc (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

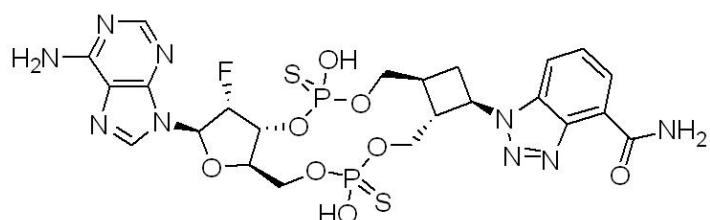
【0388】

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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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

40

【化318】



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)

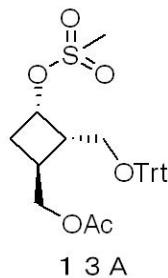
ジアステレオマー-4 (13-4)

【0389】

50

中間体 13 A の製造 :

【化 3 1 9】



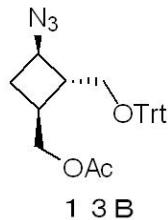
10

中間体 2 D (500 mg、1.2 mmol)およびトリエチルアミン(491 μ l、3.60 mmol)のDCM(20 mL)溶液を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロライド(189 μ 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NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製中間体13 Aを得た。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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)

【0390】

中間体 13 B の製造 :

【化 3 2 0】



20

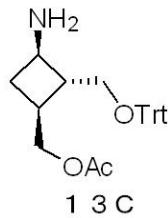
粗製中間体 13 A を DMF (5 mL) に溶解し、ナトリウムアジド(234 mg、3.60 mmol)を加え、反応物を60℃で2日間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、中間体 13 B を得た。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 - 7.39 (m, 9H), 7.38 - 7.31 (m, 6H), 4.07 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H)

30

【0391】

中間体 13 C の製造 :

【化 3 2 1】



40

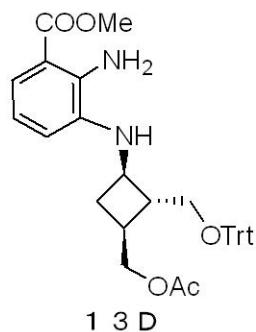
中間体 13 B を MeOH (30 mL) に溶解し、10% Pd / 炭素(0.4 当量)を 25 psi H₂ (g) 下加えた。反応混合物を RT で 3 時間攪拌し、次いでセライトで濾過し、フィルターケーキを MeOH (3 × 5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、中間体 13 C を得た。

50

【0392】

中間体13Dの製造：

【化322】



10

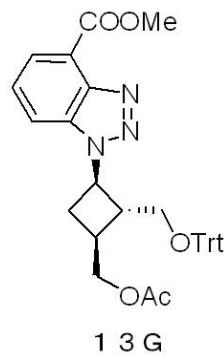
中間体13CのDMF(5mL)溶液に、メチル3-フルオロ-2-ニトロベンゾエート(239mg、1.2mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(418μl、2.4mmol)を加えた。反応物を50℃で16時間攪拌し、水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をMeOH(30mL)に溶解し、10%Pd/炭素(0.4当量)で処理し、25psi H₂(g)下、4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキをMeOH(3×5mL)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、中間体13Dを得た。

20

【0393】

中間体13Gの製造：

【化323】



30

粗製中間体13DをAcOH(10mL)に溶解し、亜硝酸ナトリウム(83mg、1.20mmol)を加え、反応物をRTで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAc(20mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。この混合物をピリジン(2mL)と共沸させ、次いでピリジン(5mL)に溶解し、トリチルクロライド(502mg、1.80mmol)を加えた。反応混合物をRTで一夜攪拌した。MeOH(1mL)を加え、混合物を10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0~100%EtOAc/hexで精製して、中間体13G(230mg)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 576

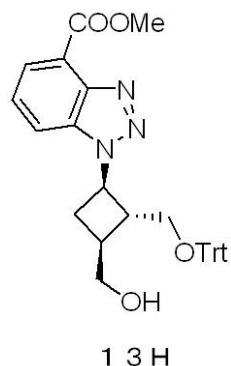
40

【0394】

中間体13Hの製造：

50

【化324】



10

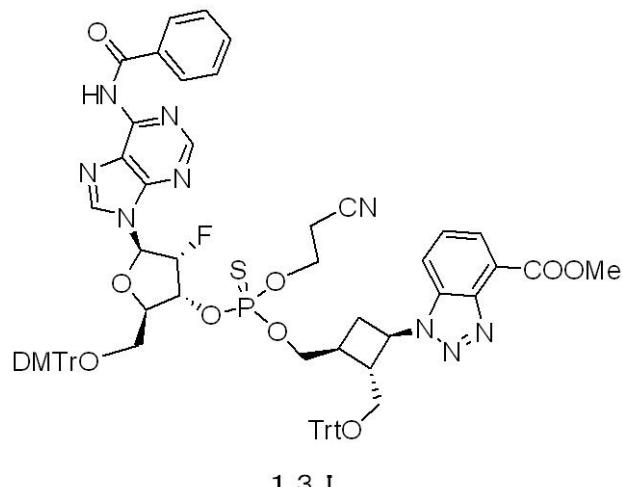
中間体 13G(230 mg、0.400 mmol)の乾燥 MeOH(5 mL)溶液に、ナトリウムメタノラート(160 μ L、0.080 mmol)を加えた。反応物を RT で 4 時間攪拌し、AcOH(0.1 mL)で反応停止させ、次いで減圧下濃縮した。得られた残留物を EtOAc(20 mL)に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカ(ISCO 12 g、18 分間かけて 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン)で精製して、中間体 13H を得た。¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (d, 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]⁺ = 534

20

【0395】

中間体 13I の製造：

【化325】



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(5.9 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 mol)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]⁺ = 1340

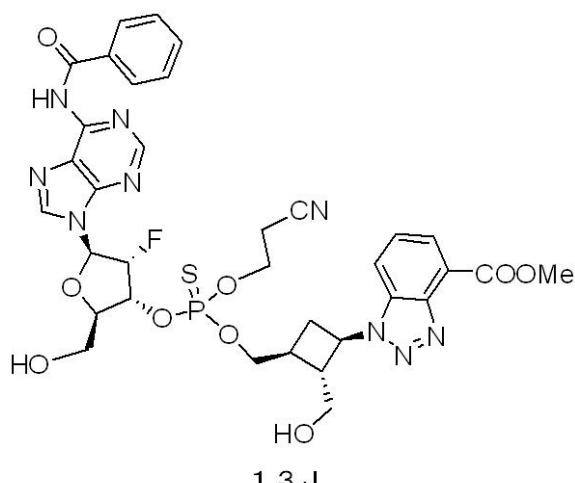
40

【0396】

中間体 13J の製造：

50

【化326】



10

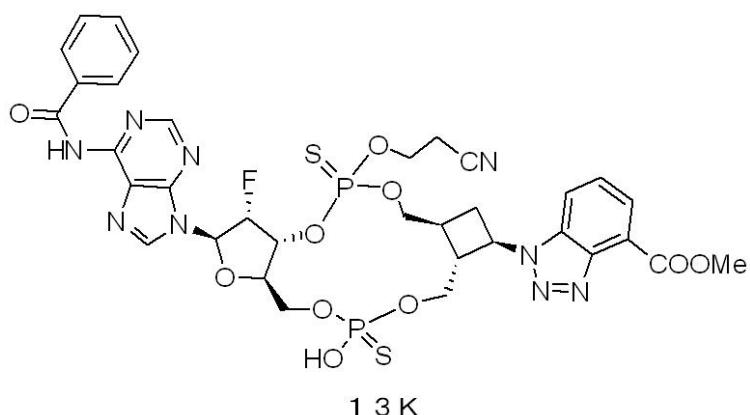
中間体13I(490mg、0.366mmol)のDCM(10mL)溶液に、トリエチルシラント(584μl、3.66mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(302μl、3.66mmol)を加えた。2時間後、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカ(12g；0～10%MeOH/DCM)で精製して、中間体13J(290mg、0.364mmol)をジアステレオマー対として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 796

20

【0397】

中間体13Kの製造：

【化327】



30

中間体13J(290mg、0.364mmol)のピリジン(15mL)溶液に、RTで窒素雰囲気下、リン酸ジフェニル(141μl、0.729mmol)のピリジン(4mL)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-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(224mg、1.093mmol)を次いで加え、反応混合物を一夜攪拌した。反応混合物をロータリーエバボレーターで濃縮した。残留物をMeOH(10mL)中で10分間攪拌し、得られた黄色沈殿を濾過した。濾液にセライト(3g)を加え、混合物を減圧下濃縮し、カラムに載せ、逆相ISCO Gold 150g 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0～60%B；5分間60%B保持)で精製して、中間体13Kの2つの速く溶出するジアステレオマーの混合物(80mg、25.1%)および遅れて溶出する中間体13Kのジアステレオマーの混合物(87mg、27.3%)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 874

40

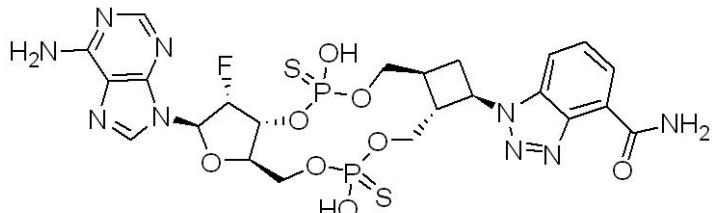
【0398】

実施例13

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 - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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328】



10

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13Kの二つの速く溶出するジアステレオマーの混合物(8.0 mg、0.092 mmol)のNH₃(MeOH中7N、5mL)溶液を50℃で3時間加熱した。反応物を濃縮し、水(2mL)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/min；移動相：A：0.1% TFAのH₂O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。

20

【0399】

実施例13-1：1.2 mg；t_R：10.00分；M + 1 obs = 702.3；分析的HPLCクロマトグラフィー条件5：¹H 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)

30

【0400】

実施例13-2：2.3 mg；t_R：11.58分；M + 1 obs = 702.3；分析的HPLCクロマトグラフィー条件5：¹H 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)

40

【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/min；移動相：A：0.05% TFA in H₂O；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13Kの2つの遅れて溶出するジアステレオマーの混合物(8.7 mg、0.092 mol)のNH₃(MeOH中7N、5mL)を50℃で3時間加熱した。反応物を濃縮し、水(50

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、 $5 \mu\text{m}$ 、 $21.2 \times 250\text{ mm}$; 流速 : 20.0 mL/分 ; 移動相 : A : $100\text{ mM NH}_4\text{OAc}$ ($\text{pH } 4.7$) ; B : ACN(%A = 100 - %B) ; 勾配 20 分間かけて $10 \sim 25\%$ B、1 分間かけて $25 \sim 95\%$ B、1 分間かけて $95 \sim 10\%$ 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 ; $M + 1 \text{ obs} = 702.0$; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 6 : $^1\text{H NMR}$ (499 MHz, メタノール-d₄) 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, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.27 (br d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 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 ; $M + 1 \text{ obs} = 702.0$; 分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 6 : $^1\text{H NMR}$ (499 MHz, メタノール-d₄) 8.70 - 8.47 (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.38 (br d, $J = 15.0\text{ Hz}$, 1H), 5.65 - 5.43 (m, 1H), 5.37 (br d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 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, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 3H)

【0405】

分析的 HPLC クロマトグラフィー条件 6 :

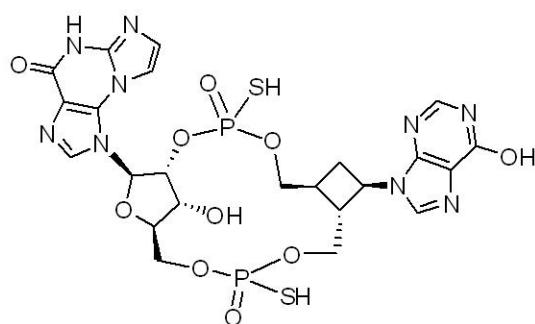
装置 : Agilent 1200 HPLC/MS ; カラム : Agilent Eclipse Plus C18カラム $3.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $4.6 \times 100\text{ mm}$; 流速 : 1 mL/分 ; 移動相 : A : $100\text{ mM NH}_4\text{OAc}$ ($\text{pH } 4.7$) ; B : ACN(%A = 100 %B) ; 勾配 ; 2 分間かけて 5 %B 保持 ; 15 分間かけて $5 \sim 25\%$ B ; 1 分間かけて $25 \sim 95\%$ B。

【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-ブリン-9-イル)-17-{4-オキソ-1H, 4H, 5H-イミダゾ[2, 1-b]ブリン-1-イル}-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペントオキサ-3, 12-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6, 9}]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)

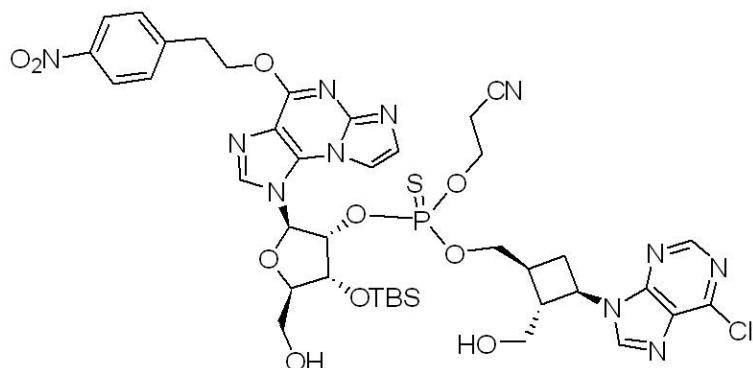
ジアステレオマー-3 (14-3)

ジアステレオマー-4 (14-4)

【0407】

中間体 14 A の製造 :

【化330】



10

14A

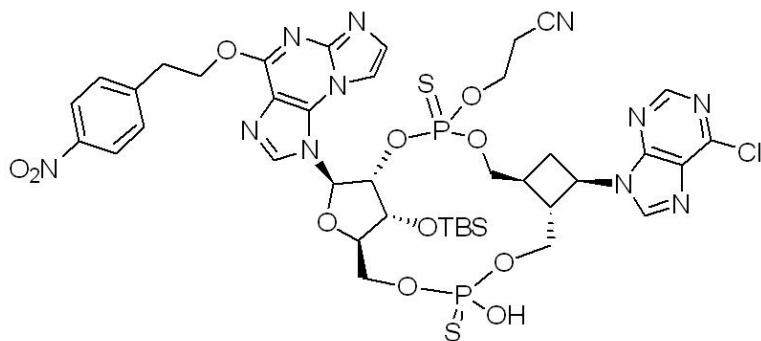
中間体2F(250mg、0.489mmol)および1H-テトラゾール(171mg、2.446mmol)のMeCN(10mL)をロータリーエバポレーターで濃縮し、共沸を2回繰り返した。残留物にCH₃CN(6mL)および活性化MS-4(180mg)を加え、混合物を窒素雰囲気下で攪拌させた。別に、中間体15G(735mg、0.685mmol)をMeCNと3回共沸させ、残留物をCH₃CN(6mL)に溶解し、活性化MS-4(180mg)を加えた。この混合物をカニューレで上記溶液に移し、完全に移すために乾燥MeCN(2×2mL)で灌いだ。反応物をRTで4時間攪拌し、次いでDDTT(201mg、0.978mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。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NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を濃縮乾固し、残留物をDCM(8mL)に溶解した。トリエチルシラン(0.391mL、2.45mmol)およびジクロロ酢酸(0.404mL、4.89mmol)および2滴の水を加え、混合物をRTで1.5時間攪拌した。TFA(0.113mL、3当量、1.47mmol)を加え、混合物を4時間攪拌した。ピリジン(4mL)を加え、混合物を濃縮した。残留物に飽和NaHCO₃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。残留物をシリカラム(12g、0~100%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(12g、0~20%勾配MeOH/DCM)による2回目の精製により、中間体14A(250mg)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 970

20

【0408】

中間体14Bの製造：

【化331】



30

14B

中間体14A(250mg、0.258mmol)をピリジンと3回共沸させ、残留物をピリジン(30mL)に溶解した。リン酸ジフェニル(0.10mL、0.52mmol)のピリジン(1.5mL)溶液を30分間かけて加え、得られた混合物をRTで一夜攪拌した。(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(212mg、1.03mmol)を加え、混合物を2日間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮し、残留物をACN(2×5mL)と共に沸させた。次いで残留物をACNに懸濁し、固体を

40

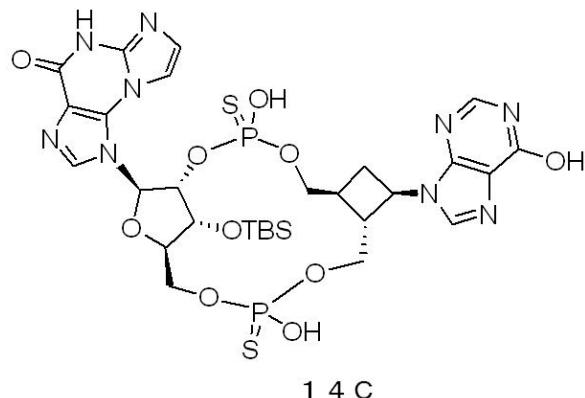
50

濾過し、濾液を濃縮した。残留物を D C M に溶解し、セライトに載せ、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 : 5 ~ 7 0 % B、所望の生成物は約 4 0 ~ 5 0 % 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 D C M で抽出し、濃縮して、中間体 1 4 B (1 1 0 mg、0 . 1 0 5 mmol)を得た。LC MS, [M+H]⁺ = 1 0 4 8

【 0 4 0 9 】

中間体 1 4 C の製造 :

【 化 3 3 2 】



10

20

D B U (0 . 2 4 mL、1 . 6 mmol)およびニトロメタン (0 . 0 8 5 mL、1 . 6 mmol)のピリジン (1 . 0 mL) 溶液を 2 0 分間攪拌した。この溶液を中間体 1 4 B (1 1 0 mg、0 . 1 0 5 mmol)のピリジン (0 . 5 mL) 溶液に 1 0 分間かけて加えた。得られた混合物を R T で一夜攪拌し、濃縮し、A C N と 3 回共沸させた。残留物を濃 N H 4 O H (2 7 % 水溶液)に溶解し、密封圧力容器中、5 0 °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 I S C O G o l d 1 5 . 5 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 : 0 ~ 5 0 % 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 1 4 C (1 0 0 mg、0 . 1 2 1 mmol)を得た。

30

【 0 4 1 0 】

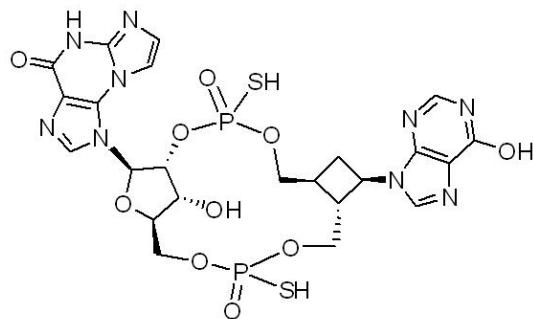
実施例 1 4

(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 5, 1 2 5 -ジホスファトリシクロ[1 3 . 2 . 1 . 0 ^{6, 9}]オクタデカン-3, 1 2 -ジオン

40

50

【化333】



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14C(100mg、0.121mmol)をピリジン(0.2mL)およびTEA.3HF(0.8mL)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(1M、2mL)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、200mm × 21.2mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水と20mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水と20mM 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：2.0mL/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14-1：2.0mg；分析的LCMS方法E；実測質量：714.0；t_R：0.22分。

実施例14-2：2.6mg；分析的LCMS方法E；実測質量：714.2；t_R：0.25分。

実施例14-3：3.7mg；分析的LCMS方法E；実測質量：714.2；t_R：0.27分。

30

実施例14-4：2.2mg；分析的LCMS方法E；実測質量：714.2；t_R：0.44分。

【0412】

分析的LCMS方法E：

注入1条件：カラム：Waters XBridge BEH C18 XP(5.0 × 2.1 mm) 2.5 μm；移動相A：5：95アセトニトリル：水と10mM NH₄OAc；移動相B：95：5アセトニトリル：水と10mM NH₄OAc；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B；流速：1.1mL/分。

40

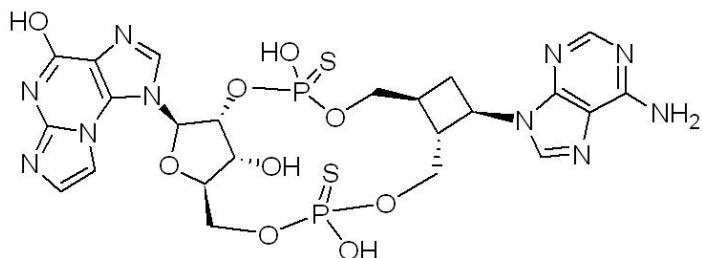
【0413】

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-ペントオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

50

【化334】



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)

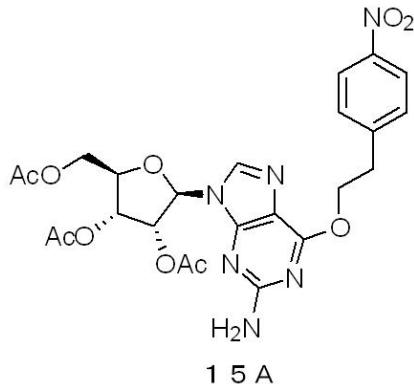
ジアステレオマー-4 (15-4)

10

【0414】

中間体15Aの製造：

【化335】



20

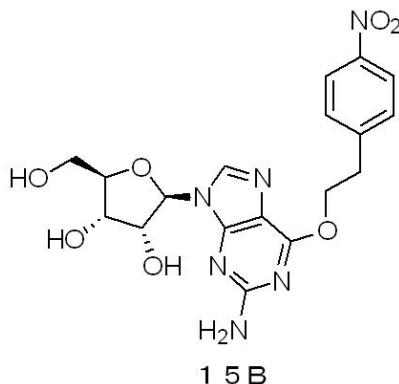
(2R,3R,4R,5R)-2-(アセトキシメチル)-5-(2-アミノ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセートト(2.0 g、4.8.9 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(12.25 g、73.3 mmol)およびトリフェニルホスフィン(19.22 g、73.3 mmol)のTHF(100 mL)懸濁液に、窒素下、DIA(D(14.25 mL、73.3 mmol))を滴下した。反応混合物は、2時間後ゆっくり透明黄色溶液となった。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc に溶解し(500 mL)。得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄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]⁺ = 559

30

【0415】

中間体15Bの製造：

【化336】



40

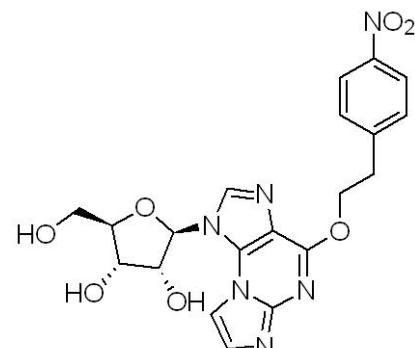
50

粗製中間体 15 A の MeOH(50 mL)溶液に、NH₃(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 Et₂O(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]⁺ = 432. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ 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】



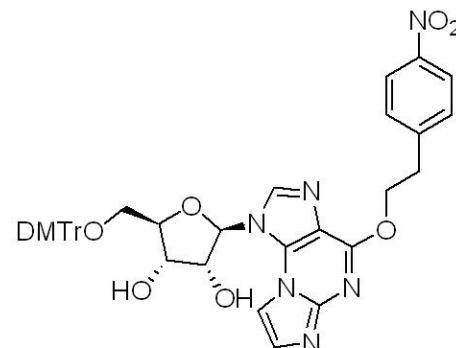
15C

中間体 15 B(17.5 g、40.5 mmol)の 50 mL の EtOH 溶液に、150 mL の NH₄OAc / 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。残存混合物を固体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]⁺ = 457

【0417】

中間体 15 D の製造 :

【化338】



15D

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

10

20

30

40

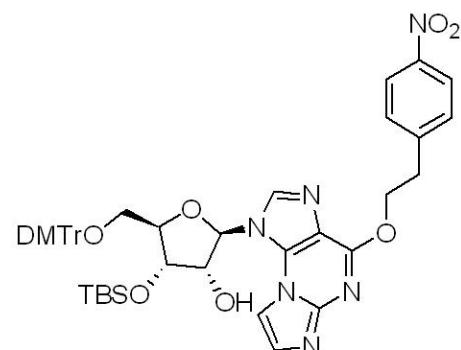
50

0 mL × 2)と共に蒸発した。次いで、これをピリジン(6.0 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 KHPo₄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15D(4 g、5.27 mmol、64.2%)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 759. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) 10
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15Eの製造：

【化339】



15E

中間体15D(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NaHCO₃水溶液、塩水で洗浄し、Na₂SO₄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15E(1.9 g、2.176 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 873. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) 30
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15Gの製造：

10

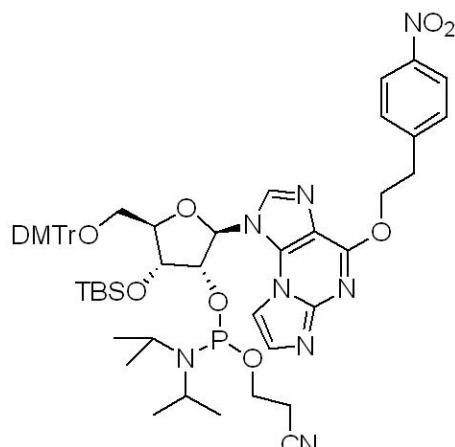
20

30

40

50

【化340】



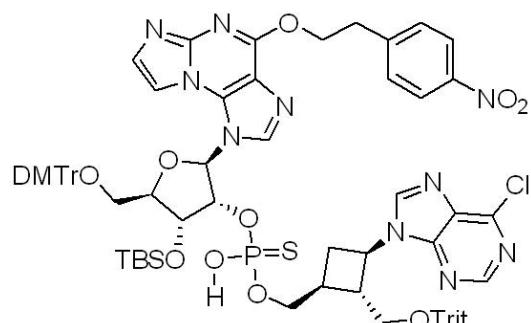
15 G

中間体 15 E(0.52 g、0.596 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、RTでN₂下、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(0.596 mL、0.596 mmol)(ACN中1M)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RTで一夜攪拌し、次いでDCM(60 mL)で希釈し、10%NaHCO₃水溶液で洗浄した。水層をさらにDCM(30 mL)で抽出した。合わせたDCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をISCO系(12 gカラム、0~100%EtOAc/DCMと0.25%TEA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]⁺ = 1073

【0420】

中間体15 Iの製造：

【化341】



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、1H-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(41.0 mg、0.382 mmol)およびDDTT(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%MeOH/DCMと0.25%TEA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]⁺ = 1463

【0421】

中間体15 Jの製造：

10

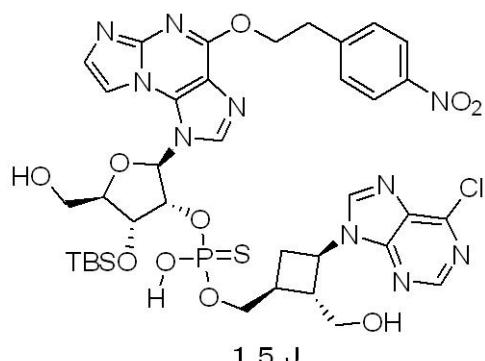
20

30

40

50

【化342】



10

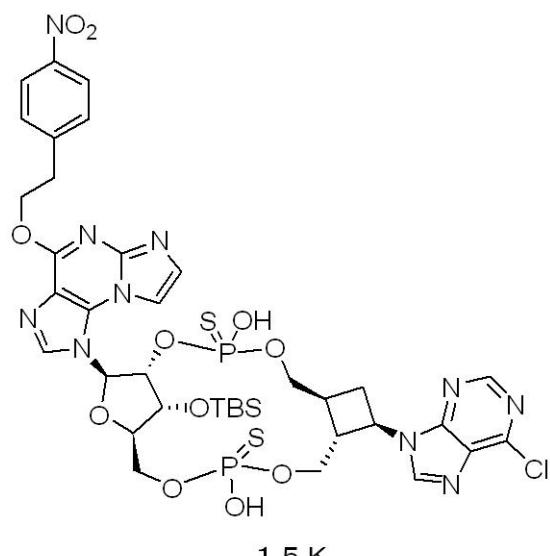
中間体 15 I (0.5 g、0.342 mmol)の20 mLのDCM溶液をトリエチルシラン(0.546 mL、3.42 mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(0.282 mL、3.42 mmol)で処理した。溶液は約3時間かけて明桃色から無色に変わり、反応の完了を示した。反応混合物をDCM(30 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下濃縮した。残留物をシリカ(12 gカラム、0~20%MeOH/DCMで18分間かけて溶出)で精製して、中間体 15 J (233 mg、0.254 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 917

【0422】

20

中間体 15 K の製造：

【化343】



30

中間体 15 J (233 mg、0.254 mmol)をピリジン(2 mL)と共に蒸発させ、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-3H-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、MeOH(10 mL)中の得られた残留物をセライト(5 g)と共に蒸発させ、カラムに載せ、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: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 15 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]⁺ = 995

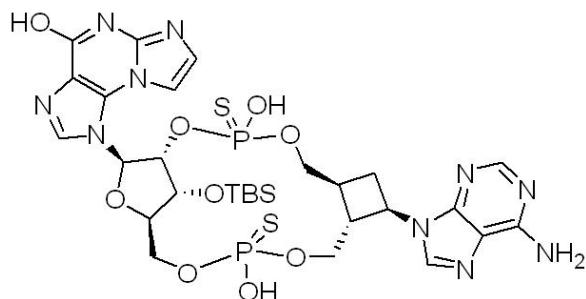
40

50

【0423】

中間体15Lの製造：

【化344】



15L

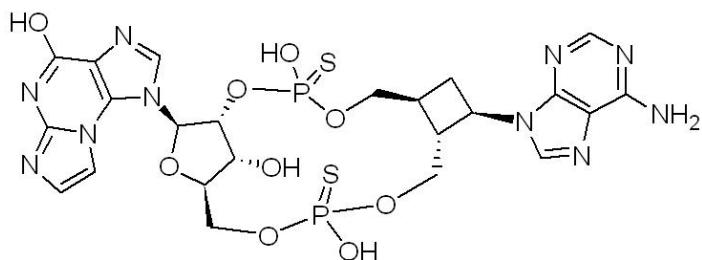
中間体15K(110mg、0.111mmol)の4mLの27%水酸化アンモニウム溶液を50で3時間加熱し、次いで減圧下濃縮した。残留物を5mLのピリジンに溶解し、DBU(218μl、0.884mmol)を加えた。反応物をRTで一夜18時間かけて攪拌した。反応混合物に3gのセライトを加え、次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた固体をカラムに載せ、逆相ISCO Gold 50g C18カラム(移動相A：5：95アセトニトリル：水と0.01M酢酸アンモニウム；移動相B：95：5アセトニトリル：水と0.01M酢酸アンモニウム；勾配：20分間かけて0～40%、10分間40%勾配に保持)で精製して、中間体15Lのジアステレオマーを含む4単離体(単離体1：1.7mg、0.021mmol)；(単離体2：2.0mg、0.024mmol)；(単離体3：1.5mg、0.018mmol)、(単離体4：2.0mg、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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0^{6,9}]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ライ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 NH₄OAc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、5 μm、19 × 150 mm；流速：20.0 mL / 分；移動相：A：100 mM NH₄OAcのH₂O溶液(pH 6.5)；B：MeOH(% A = 100 - % B)；

10

20

30

40

50

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-d₄) 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 P rep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM NH₄OAcのH₂O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-d₄) 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 P rep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM NH₄OAcのH₂O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-d₄) 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 P rep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm；流速：20.0 mL/分；移動相：A：100 mM NH₄OAcのH₂O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-d₄) 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：

10

20

30

40

50

装置 : Agilent 1290 HPLC / MS ; カラム : Xselect CSH C18カラム 3.5 μ m、3.0 × 150 mm ; 流速 : 0.5 mL / 分 ; 移動相 : A : 20 mM NH₄OAc (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

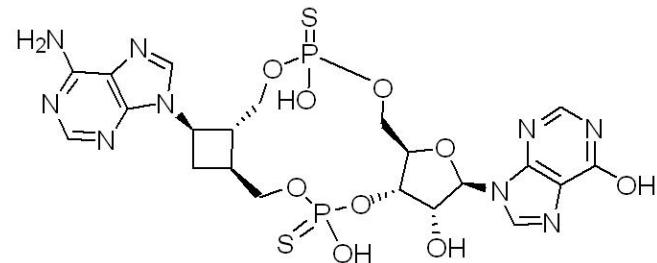
【0430】

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-ペントオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

10

【化346】

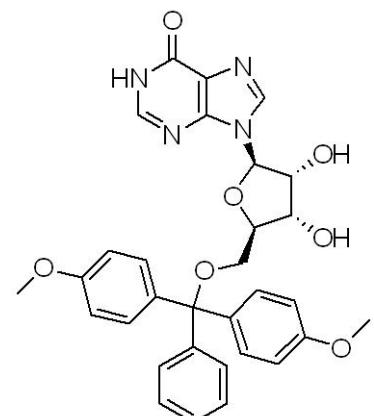


【0431】

20

中間体 16 A の製造 :

【化347】



16 A

D M T r - C 1 (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(Na₂SO₄)、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16 A(25.3 g)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 571

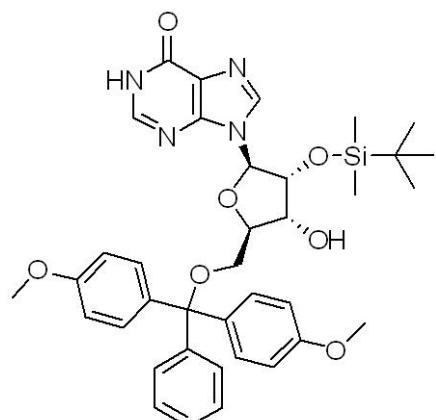
40

【0432】

中間体 16 B の製造 :

50

【化348】



16B

10

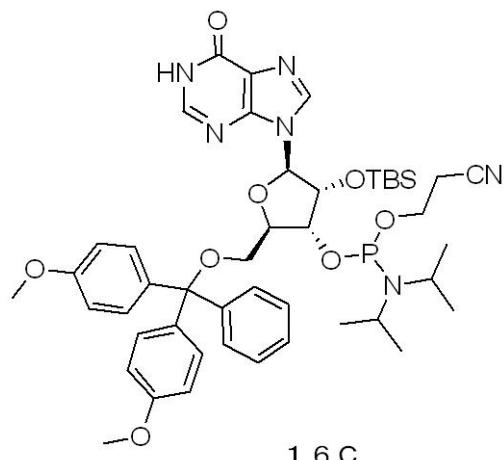
T B D M S - C 1 (1 0 . 0 2 g、6 6 . 5 mmol)を中間体 1 6 A (2 5 . 3 g、4 4 . 3 mmol)およびイミダゾール(9 . 0 6 g、1 3 3 mmol)の無水ピリジン(2 9 6 mL)溶液に一度に加えた。反応混合物をR Tで一夜攪拌した。さらにイミダゾール(4 . 5 3 g、6 6 . 5 mmol)およびT B D M S - C 1 (5 . 0 1 g、3 3 . 3 mmol)を加え、反応物を一夜攪拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、粗製物質を1 . 5 kgのシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(移動相A ; D C M ; 移動相B ; E t O A c : 勾配 : 8分間かけて0 ~ 5 0 % B、2分間かけて5 0 % B保持)で精製して、中間体 1 6 B (2 5 . 3 g)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 685

20

【0433】

中間体 1 6 C の製造 :

【化349】



16C

30

中間体 1 6 B (1 0 g、1 4 . 6 0 mmol)の無水D C M (6 0 mL)溶液に、1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル(1 MのM e C N、1 0 . 2 2 mL、1 0 . 2 2 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 . 7 2 g、1 8 . 9 8 mmol)を滴下した。混合物をR Tで一夜攪拌した。次いで無水M e O H (2 mL)で反応停止させ、1 0 分間攪拌した。混合物をD C Mで希釈し、飽和N a H C O 3水溶液で洗浄し、M g S O 4で乾燥させ、T E A (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(4 0 gカラムを0 . 5 % T E A / D C Mで平衡化、勾配0 ~ 5 0 % E t O A c / D C Mで溶出)で精製して、中間体 1 6 C (8 g、9 . 0 4 mmol)を得た。

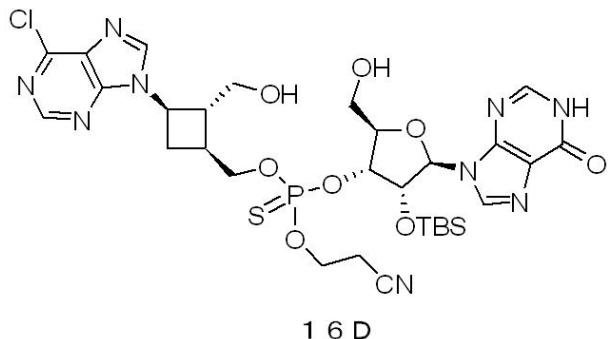
40

【0434】

中間体 1 6 D の製造 :

50

【化350】



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 16 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-3H-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 μL)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 16 D(230 mg、0.294 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 782

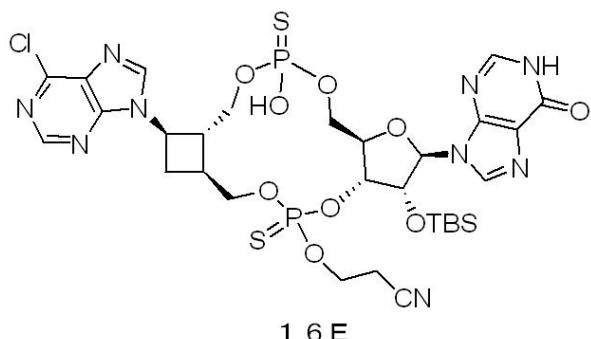
20

【0435】

中間体 16 E の製造：

30

【化351】



40

中間体 16 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-3H-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 16 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

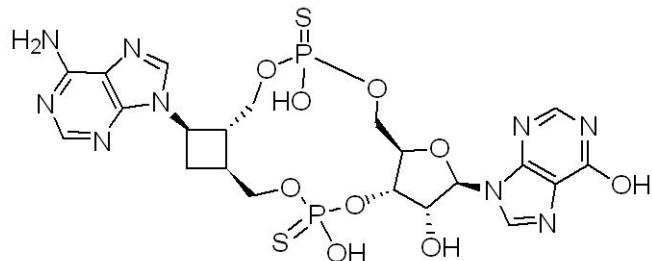
50

【0436】

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-ペントオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

【化352】



16

中間体 16 E(50 mg、0.058 mmol)に水酸化アンモニウム(2 mL、51.4 mmol)を加え、反応物を50℃で10時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ピリジンと共に沸させ、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(0.8 mL、4.91 mmol)を加えた。混合物を37℃で2時間攪拌し、次いでNH₄Ac(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 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%~100% B、次いで100% 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: 674; 保持時間: 2.11分。分析的LC/MS方法: カラム: Agilent Poroshell 120 Bonus-RP、2.1 mm × 100 mm、2.7 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0~1分。4分間かけて0%~100% B、次いで100% B で0.5分間保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MS およびUV(220 nm)。

【0437】

リン(V)反応材の製造

10

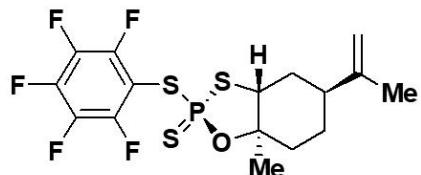
20

30

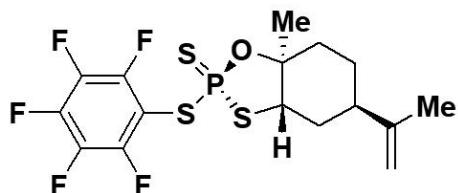
40

50

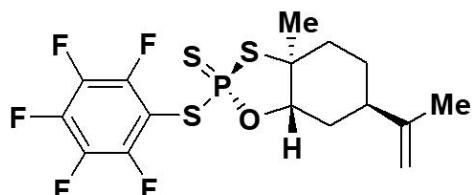
【化 3 5 3】



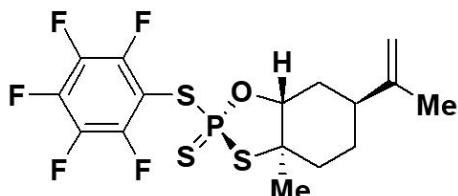
反応材 1



反応材 2



反応材 3



反応材 4

10

20

30

実施例 17 および 18 の製造で使用したリン(V)反応材(反応材 1 ~ 4)を、2018 年 4月 13 日出願の U S S N 6 2 / 6 5 7 5 5 1 に記載の方法により製造した。

【0438】

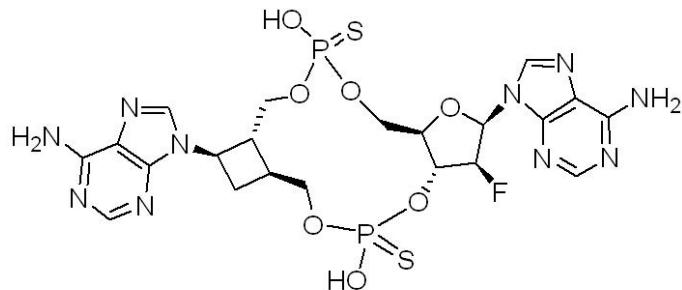
実施例 17 - 1 および 17 - 2 :

(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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

40

50

【化354】



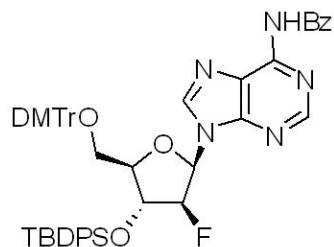
ジアステレオマー1(17-1)
ジアステレオマー2(17-2)

10

【0439】

中間体17Aの製造：

【化355】



17A

20

50 mL フラスコに、N - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル)ベンズアミド(WO 2004097049、1 g、1.480 mmol)、イミダゾール(0.302 g、4.444 mmol)および無水 D M F (3 mL)を加えた。得られた淡褐色溶液に、TBDPS - C 1(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17A(1.13 g、1.236 mmol)を得た。LCMS: m/z 914.0 (M+H), t_R: 1.44 min, 分析的LCMS方法A. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) 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

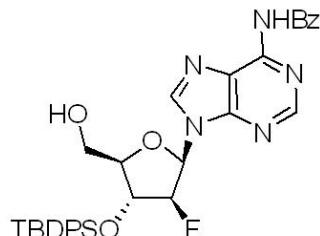
【0440】

中間体17Bの製造：

40

50

【化356】



17B

10

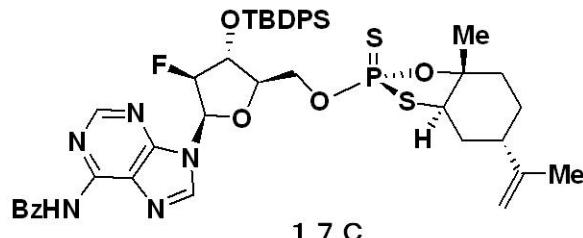
中間体17A(1.12 g、1.225 mmol)を含むフラスコに、試薬グレードDCM(20 mL)、トリエチルシラン(1.566 mL、9.80 mmol)および水(2滴)を加えた。得られた溶液に、ジクロロ酢酸(0.203 mL、2.450 mmol)のDCM(1 mL)溶液を滴下した。得られた黄褐色溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃水溶液を加えた。得られた混合物をDCM(3 × 2.5 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ガム状残留物を最少DCMに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーで80 gシリカゲルカラムおよび0~10%MeOH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17B(711 mg、1.162 mmol)を得た。LCMS: m/z 612.5 (M+H), t_R: 1.04 min 分析的LCMS方法A. ¹H NMR F脱カップリング無の(499 MHz, DMSO-d₆): 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

【0441】

中間体17Cの製造:

【化357】



30

50 mLフラスコに中間体17B(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、NaHCO₃水溶液(20 mL)水中1 g NaHCO₃)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17C(132 mg、0.154 mmol)を無色ガム状物として得て、これをMeCN(3×)と共に蒸発させて、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_R: 1.25 min, 分析的LCMS方法A

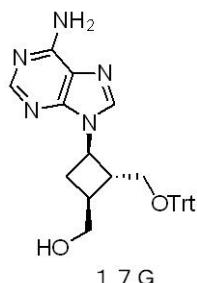
40

【0442】

中間体17Gの製造:

50

【化358】



10

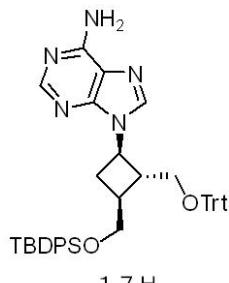
スチールボンベに、中間体2E(1.94g、3.51mmol)およびジオキサン(10mL)を加えた。得られた無色溶液に30%水酸化アンモニウム水溶液(20mL、154mmol)を加えた。得られた濁った反応混合物を70℃で2日間加熱した。次いで反応混合物を濃縮乾固した。粗製生成物をセライトに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーで80gカラムを使用し、0~20%MeOHのDCM溶液で溶出して精製して、中間体17G(1.59g、3.23mmol)を白色固体として得た。LCMS: m/z 492.5 (M+H), t_R: 0.82 min 分析的LCMS方法A. ¹H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 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

【0443】

中間体17Hの製造：

【化359】



30

中間体17G(1.91g、3.89mmol)を含むフラスコに、イミダゾール(1.058g、15.54mmol)および無水DMF(6mL)を加えた。得られた溶液にTBDSOCl(1.497mL、5.83mmol)を滴下した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下、40時間攪拌した。反応混合物に、さらにイミダゾール(350mg)およびTBDSOCl(0.5mL)を加え、これをRTでさらに1時間攪拌した。次いでメタノールで反応停止させ、10分間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈し、水(2×100mL)および塩水(1×100mL)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17H(2.51g、3.44mmol)を得た。LCMS: m/z 730.6 (M+H), t_R: 1.20 min, 分析的LCMS方法A

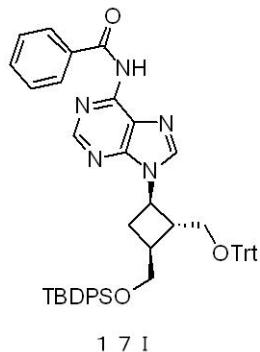
40

【0444】

中間体17Iの製造：

50

【化360】



10

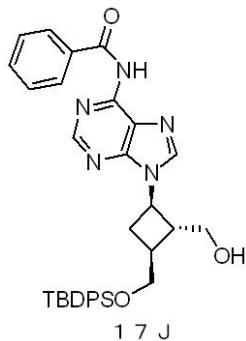
中間体 17H(2.50 g、3.42 mmol)の無水ピリジン(5 mL)溶液を氷水浴で冷却し、次いで塩化ベンゾイル(0.48 mL、4.11 mmol)を滴下した。0℃で10分後、氷水浴を離し、反応物をRTで一夜攪拌した。水(約20 mL)を加え、生成物は固体ガム状物を形成した。水を傾捨し、ガム状物をTHF(約10 mL)に溶解し、28~30% NH₄OH水溶液(約6 mL)を加え、混合物をRTで2時間激しく攪拌した。次いで反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をEtOAcで希釈し、水(1×)および塩水(1×)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を最少DCMに溶解し、220 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、0~100% EtOAc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 17I(2.56 g、3.07 mmol)を白色泡状物として得た。¹H NMR (499 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.94 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 5H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 12H), 7.25 - 7.17 (m, 9H), 4.86 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 1.06 (s, 9H)

20

【0445】

中間体 17J の製造：

【化361】



30

中間体 17I(300 mg、0.360 mmol)のDCM(5 mL)溶液、トリエチルシラン(0.574 mL、3.60 mmol)および水(2滴)に、ジクロロ酢酸(0.21 mL、2.52 mmol)のDCM(1 mL)溶液を滴下し、反応物をRTで5時間攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃水溶液を加え、水層をDCM(3×15 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DCMに溶解し、フラッシュクロマトグラフィーで、40 gシリカゲルカラムを使用し、10分間かけて0~10% MeOH/DCM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 17J(188 mg、0.318 mmol)を白色泡状物として得た。¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.12 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 5H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 6H), 4.82 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.

40

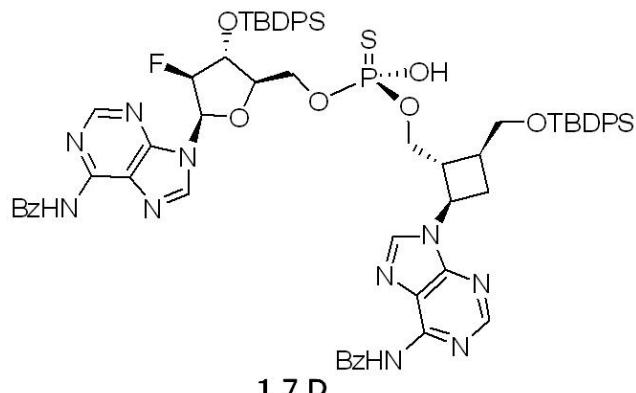
50

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_R: 1.04 min, 分析的LCMS方法A

【0446】

中間体17Dの製造：

【化362】



10

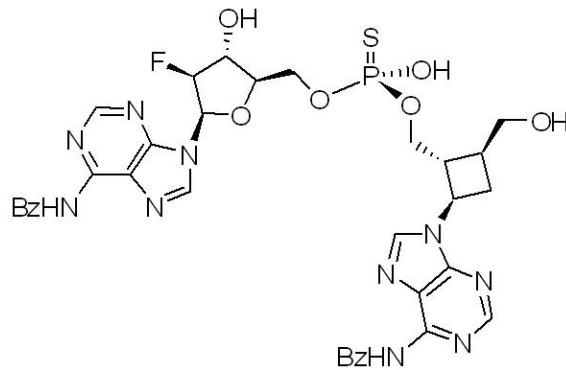
5.0 mL フラスコに、中間体17J(45.5 mg、0.077 mmol)および無水アセトニトリル(1 mL)を加えた。得られた懸濁液を MeCN(3 × 1 mL)と共に蒸発させた。得られた白色粉末に、無水アセトニトリル(1 mL)を加えた。得られた白色懸濁液に DBU(0.023 mL、0.154 mmol)を加えて、透明溶液を得た。この溶液に、音波処理した微細な中間体17C(13.2 mg、0.154 mmol、MeCNと3回共蒸発)の無水アセトニトリル(3 mL)中の懸濁液を5分間かけて滴下した。得られた濁った反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮した。残留物に MeCN(1 mL)を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。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(6.8 mg、0.042 mmol)を得た。

20

【0447】

中間体17Eの製造：

【化363】



30

中間体17D(6.8 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時間攪拌した。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ブ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、室温で攪拌し、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 HPLC 18 ; C18 RediSep High Performance GOLD ; CV 13.5 mL、推奨流速

40

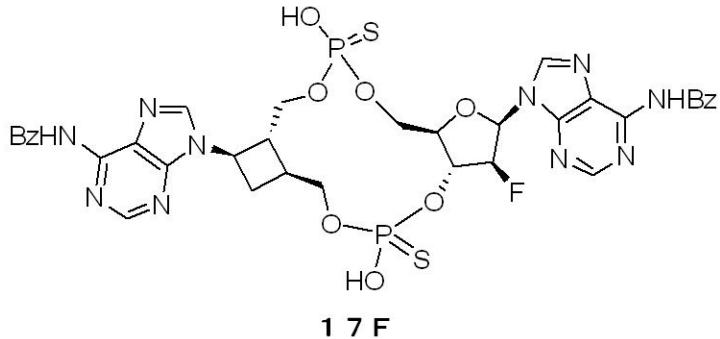
50

30 mL / 分。Teledyne ISCO cat # 69-2203-334; Lot#281127806W ; 溶媒A : 9 5 %水、5 %MeCN、NH₄OAc；溶媒B : 5 %水、9 5 %MeCN、NH₄OAc；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17E(22 mg、0.027 mmol)を得た。LCMS: m/z 805.5 (M+H), t_R: 0.63 min, 分析的LCMS方法A

【0448】

中間体17Fの製造 :

【化364】



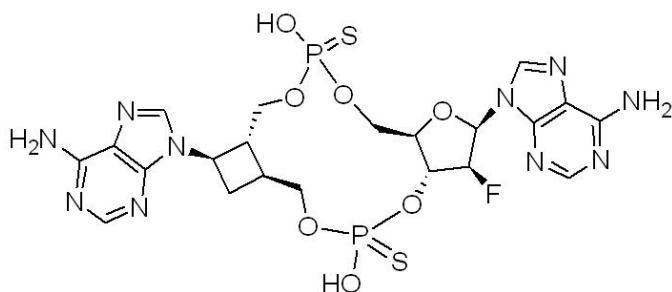
中間体17E(22 mg、0.027 mmol)を含むフラスコに、無水DMF(3 mL)およびDBU(0.062 mL、0.410 mmol)を加えた。得られた溶液に、反応材4(16.99 mg、0.041 mmol)を、激しく攪拌しながら10分間かけて少しづつ加えた。20分間、室温の後、さらに反応材4(16.99 mg、0.041 mmol)を加え、混合物を室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物をメタノールで反応停止させ、濃縮した。得られた中間体17Fを含む油状物をそのまま次工程で使用した。LCMS: m/z 883.0 (M-H), t_R: 0.46 min, 分析的LCMS方法A

【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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジチオン

【化365】



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17F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℃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、シリング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 C 18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm; 流速: 2.0 mL/min; 移動相: A: 100 mM NH₄OAc(pH 6.5); B: ACN(%A = 100 - %B); 勾配: 8分間5% B; 14

10

20

30

40

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、 $3.5 \mu\text{m}$ 、 $3.0 \times 150\text{ mm}$; 流速 : $0.5 \text{ mL}/\text{分}$; 移動相 : A : $20 \text{ mM NH}_4\text{OAc}$ ($\text{pH } 6.5$) ; B : 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。

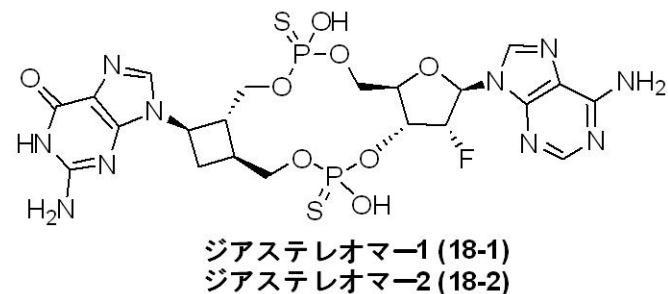
10

【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-9H-ブリン-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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]-6,9-ジヒドロ-1H-ブリン-6-オン

【化366】



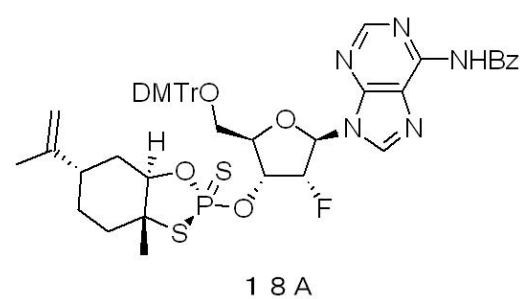
20

【0452】

中間体 18A 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)-9H-ブリン-6-イル)ベンズアミド(AstraTech、503 mg、0.744 mmol)および反応材 4 (4.99 mg、1.117 mmol)の混合物を ACN ($3 \times 3 \text{ mL}$)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 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 (4.0 g シリカカートリッジ、 $0 \sim 100\%$ 酢酸エチル / ヘキサンで溶出、 $4.0 \text{ mL}/\text{分}$) で

50

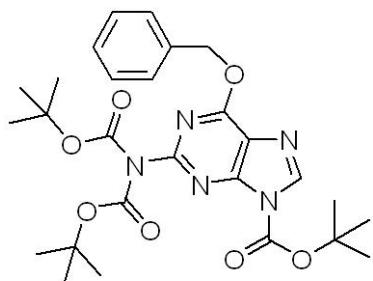
精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、中間体 18 A (6.54 mg、0.709 mmol)を白色泡状物として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 922. 1H NMR (499 MHz, クロロホルム-d) δ 9.13 - 8.95 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.44 - 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

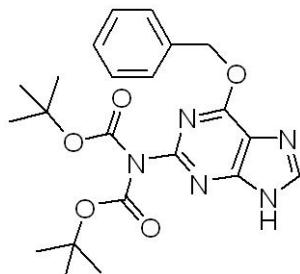
二炭酸ジ - t e r t - ブチル(9.77 g、44.8 mmol)を、6 - (ベンジルオキシ) - 9 H - プリン - 2 - アミン (Accela, 3 g、12.44 mmol)およびN,N - ジメチルピリジン - 4 - アミン(0.152 g、1.244 mmol)の THF (100 mL)懸濁液に加えた。得られた透明薄緑色溶液を室温で一夜攪拌した。次いで THF を減圧下除去した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、1M HCl および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を最少のジクロロメタンに溶解し、ISCOコンパニ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-d₆) δ 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)

30

【0454】

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 mol)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 × 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

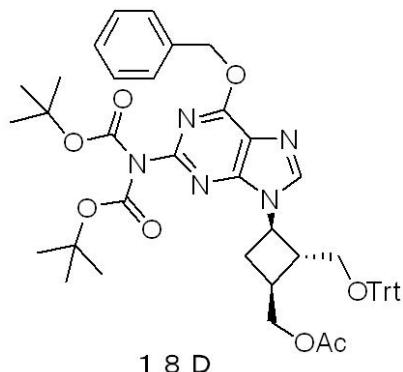
50

ジクロロメタンに溶解し、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、0~5%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18C(3.74 g、8.47 mmol)を得た。LCMS, [M+H]⁺ = 442. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆) 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18Dの製造:

【化370】



10

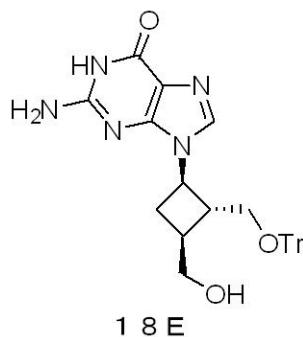
ジイソプロピル(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(1.242 mL、5.99 mmol)を、0 のトリフェニルホスフィン(1.572 g、5.99 mmol)のTHF(20 mL)およびトルエン(10 mL)溶液に滴下した。20分間、0 の後、中間体2D(1.248 g、3.00 mmol)、中間体18C(1.984 g、4.49 mmol)のTHF(20 mL)およびトルエン(10 mL)溶液を、DEAD / Ph₃P混合物にカニューレから加えた。フラスコをTHF(10 mL)およびトルエン(5 mL)で濯ぎ、カニューレで反応混合物に移した。1時間後、冷却浴を離し、反応物を室温で一夜攪拌した。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、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/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18D(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)

20

【0456】

中間体18Eの製造:

【化371】



30

水酸化カリウム(1.46 g、26.0 mmol)を、室温で中間体18D(2.18 g、2.60

40

50

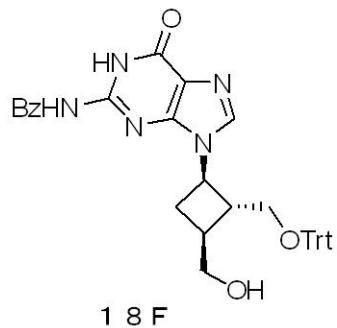
mmol)のMeOH(50mL)および水(20mL)溶液に加えた。得られた溶液を10日間還流(80°)した。1日目5時間後、水(10mL)を加えた。さらに水(6mL)に溶解したKOH(0.8g)を2日目および3日目両方に加えた。10日目、反応物をRTに冷却した。大部分のメタノールを回転蒸発で除去した。残留物を水で希釈し、1M HClでpH4に調節した。得られた白色沈殿を真空濾過により集め、水で洗浄して、白色固体を得て、これを高真空中、一夜、50°で乾燥させた。固体を凍結乾燥機で2日間さらに乾燥させて、中間体18E(1.84g、3.62mmol)を白色固体として得た。中間体18Eをさらに精製することなく使用した。LCMS, [M+H]⁺ = 508

【0457】

中間体18Fの製造:

10

【化372】



20

クロロトリメチルシラン(1.570mL、12.37mmol)を、0°で、中間体18Eのジクロロメタン(8mL)およびピリジン(2mL)の混合物中の溶液に滴下した。5分後、冷却浴を離し、混合物を室温で30分攪拌した。混合物を0°に冷却し、塩化ベンゾイル(0.197mL、1.701mmol)を加えた。1.5時間後、反応混合物を濃縮乾固し、残留物をTHF(10mL)に溶解し、次いで1M LiOH(2.1mL)で処理した。反応混合物を2日間冷凍庫中に静置した。さらにLiOH(1M)およびTHFを、反応が完了するまで加えた。HOAcで反応停止させ、次いで回転蒸発により濃縮して、大部分のTHFを除去した。得られた残留物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、油状物を得た。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(80gシリカカートリッジ、0~15%メタノール/ジクロロメタンで溶出、60ml/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18F(355mg、0.580mmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 612. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-d₆)

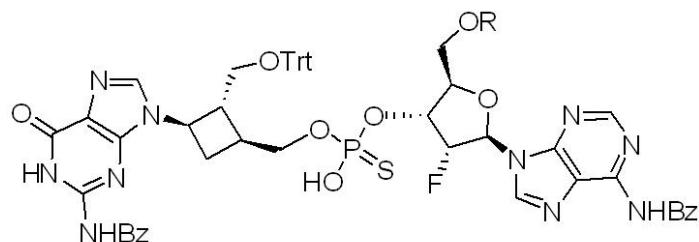
12.57 - 12.12 (m, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 6H), 7.21 (s, 9H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H)

【0458】

中間体18Gの製造:

30

【化373】



40

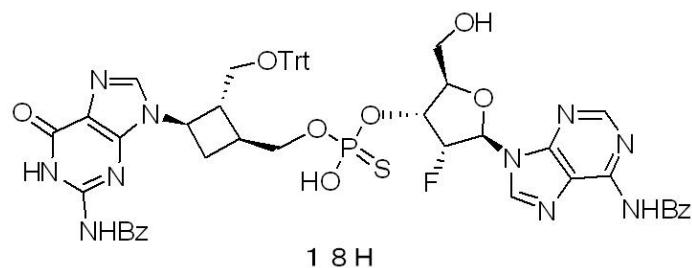
50

中間体 18 F(100 mg、0.164 mmol)および中間体 18 A(126 mg、0.137 mol)の混合物をアセトニトリル(3 × 3 mL)と共に沸させ、次いで20分間高真空中で乾燥させた。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時間攪拌した。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】

中間体 18 H の製造 :

【化374】



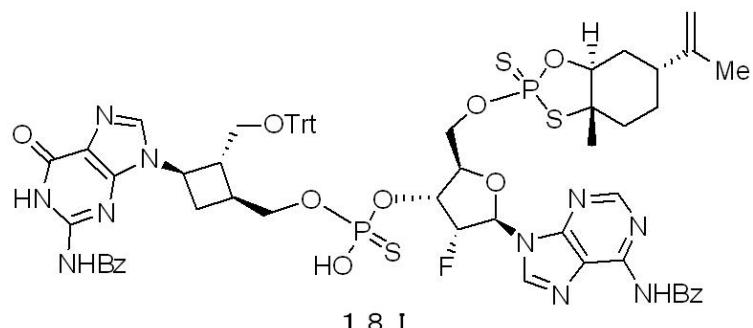
10

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 :

【化375】



20

30

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)と共に沸させ、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℃に冷却して、濁った懸濁液を得た。5分間、0℃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。

40

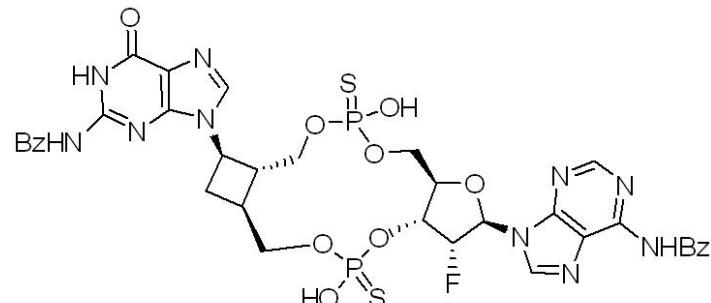
50

CMS, $[M+H]^+ = 1309$

【0461】

中間体 18 J の製造 :

【化376】



18 J

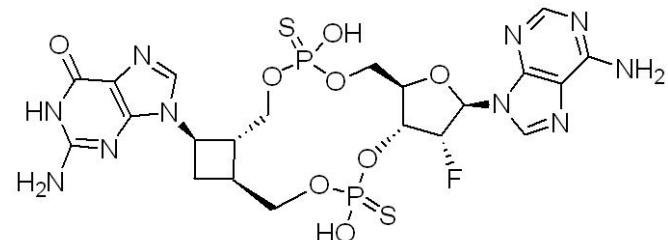
2,2-ジクロロ酢酸(6.05 μl、0.073 mmol)を、室温でトリイソプロピルシラン(0.018 mL、0.088 mmol)および中間体 18 I(9.60 mg、7.33 μmol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に加えた。35分後、反応混合物を、室温で DBU(0.033 mL、0.220 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に加えた。15分後、反応物を濃縮乾固した。残留物をエーテル(3 × 3 mL)で洗浄し、エーテル洗液を注意深く傾捨し、廃棄した。得られた残留物を MeOH / DCM 混合物に溶解し、十分なセライト上で濃縮して、自由に流動する粉末を得た。粉末を ISCO 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 18 J(7.7 mg、8.57 μmol)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-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-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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 18 J(6.6 mg、7.34 μmol)およびアンモニア(MeOH 中 7N、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 μm、10 × 250 mm。流速 : 5.0 mL / 分。移動相 : A : 100 mM NH4OAc (pH 6.5); B : ACN (%A = 100 - %B)。0 ~ 10 分間 0 ~ 20% B。10 ~ 111 分間 20 ~ 1

10

20

30

40

50

0.0% B。検出：260 nm。注入体積：500 μL。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 μmol) 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：

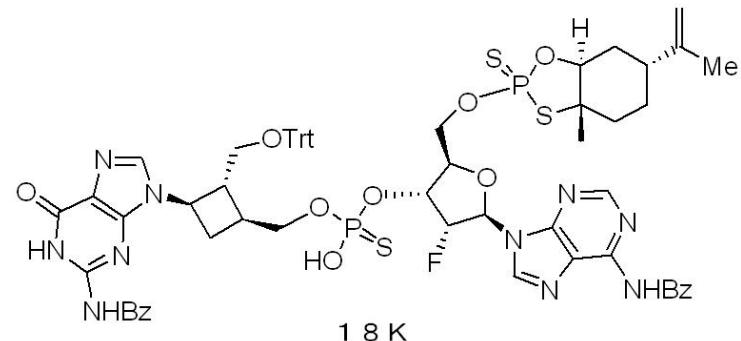
装置：Agilent 1290 HPLC/MS；カラム：Xselect CSH C18 カラム、3.5 μm、2.1 × 150 mm；流速：0.35 mL/分；移動相：A：20 mM NH₄OAc (pH 6.5)；B：ACN (% A = 100 - % B)；勾配：15 分間かけて 5 ~ 95% B。

10

【0464】

中間体 18 K の製造：

【化378】



20

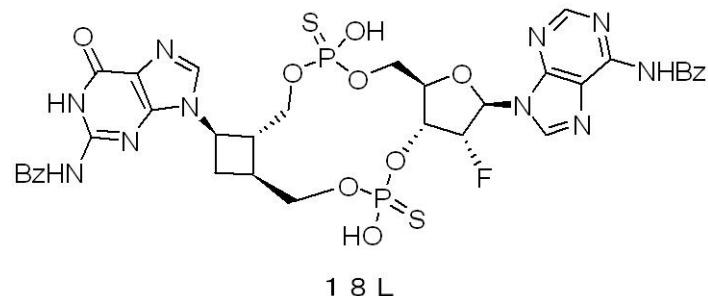
中間体 18 H (15.2 mg、0.014 mmol) および反応材 4 (19.15 mg、0.043 mmol) の混合物をアセトニトリル (3 × 3 mL) と共に沸させ、各アセトニトリル添加後音波処理した。得られた残留物を窒素でバージし、DCM (1 mL) に懸濁し、音波処理し、0℃に冷却して、濁った懸濁液を得た。10 分後、DBU (0.013 mL、0.086 mmol) を加えた。反応物は透明となった。20 分後、イソプロポキシトリメチルシリラン (0.013 mL、0.071 mmol)、続いて酢酸 (8.19 μL、0.143 mmol) で反応停止させた。反応混合物を直接的に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、3.5 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 (2.5 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リラン (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

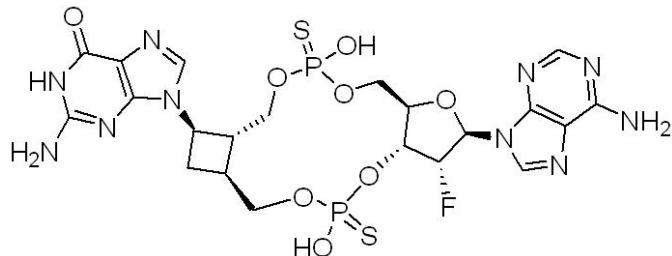
縮乾固した。残留物をエーテル(3 × 3 mL)で処理し、エーテル洗液を注意深く傾捨し、廃棄した。得られた残留物を MeOH / DCM に溶解し、十分なセライト上で濃縮して、自由に流動する粉末を得た。粉末を ISCO 固体充填カートリッジに載せ、逆相 ISCO コンパニオンクロマトグラフィー系(移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル / 水と 0.01 M 酢酸アンモニウムで平衡化した 15.5 g ISCO GOLD C - 18 カラム。移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル / 水と 0.01 M 酢酸アンモニウム。0 ~ 100 % B で溶出、30 mL / 分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを凍結乾燥させて、中間体 18 L (7 mg, 7.79 μmol)を白色固体として得た。LCMS, [M+H]⁺ = 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 - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]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 18 L (7 mg, 7.79 μmol)およびアンモニア(MeOH 中 7 N, 2 mL, 15.58 mmol)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、8.7 mg 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 × 250 mm。流速: 2.00 mL / 分 移動相: A : 100 mM NH₄OAc (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: 260 nm、注入体積: 100 μL。サンプル調製: 約 1.5 mL DMSO / DMF / MeOH に溶解した 8.7 mg 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 (2.5 mg, 3.44 μmol)を白色固体として得た。実測質量: 691.1; t_R: 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 × 150 mm; 流速: 0.35 mL / 分; 移動相: A : 20 mM NH₄OAc (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 - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン - 8 - イル] - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オン

10

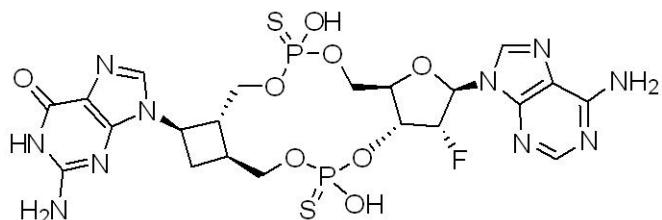
20

30

40

50

【化381】



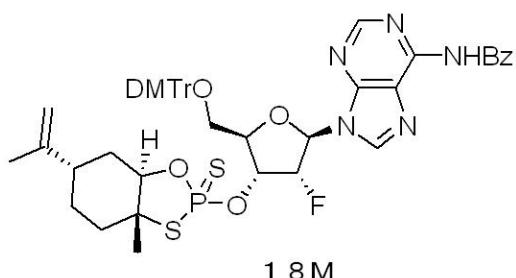
ジアステレオマー-3 (18-3)
ジアステレオマー-4 (18-4)

10

【0469】

中間体18Mの製造：

【化382】



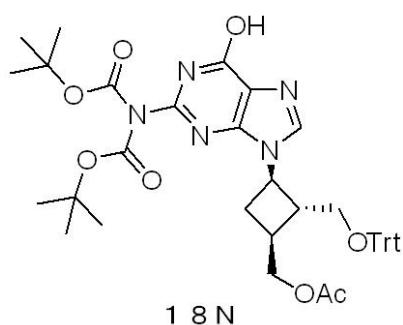
20

中間体18Mを、18Aに準ずる方法で、N - (9 - ((2R,3R,4R,5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル)ベンズアミド(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

【0470】

中間体18Nの製造：

【化383】



30

18D (7.5 mg, 0.089 mmol)および10%Pd/C (1.2 mg, 0.089 mmol)のMeOH (2 mL)懸濁液を、水素で真空バージし、次いで水素バルーン下、一夜攪拌した。反応物を窒素でバージし、次いでDCM (2 mL)で希釈し、0.35 μmフリットで濾過し、減圧下濃縮して、18N (6.7 mg, 100%)を得た。LCMS: $[M+H]^+$ = 750, t_R : 1.15 min. 分析的方法A

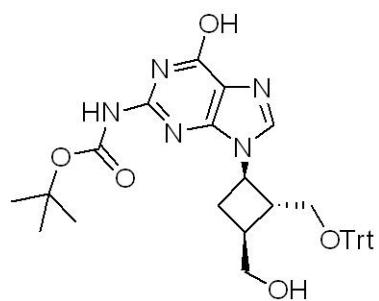
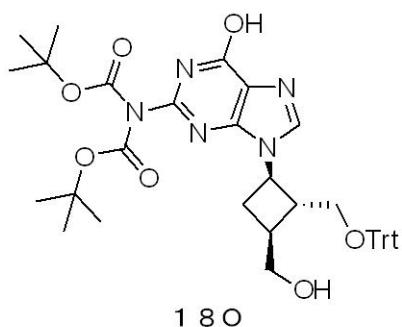
40

【0471】

中間体18Oおよび18Pの製造

50

【化384】



10

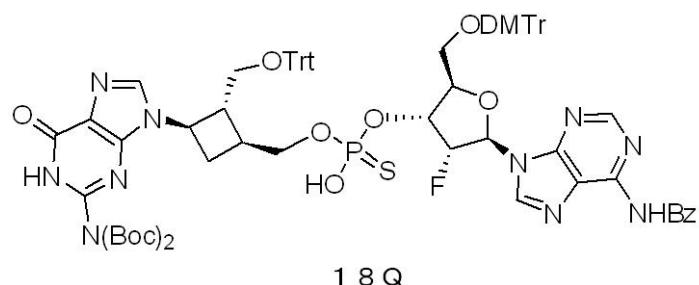
20

中間体 18N(6.7 mg、0.089 mmol)をアンモニア(MeOH中7M)(2.7 ml、18.76 mmol)で処理した。得られた透明溶液を室温で2日間攪拌した。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 18O と 18P の混合物(4.9 mg)を得た。18O: LCMS: [M+H]⁺ = 708, t_R: 1.08 min; 18P: LCMS: [M+H]⁺ = 608, t_R: 1.00 min. 分析的方法A

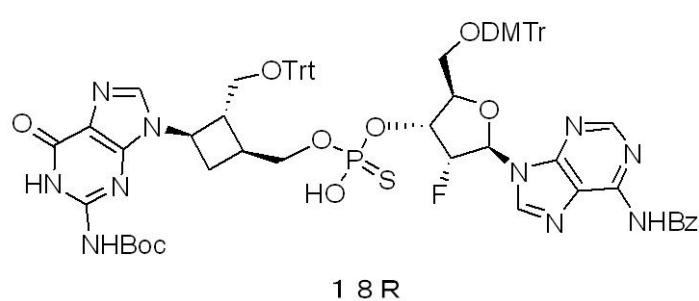
【0472】

中間体 18Q および 18R の製造：

【化385】



30



40

18O と 18P の混合物(4.9 mg)および 18M(12.8 mg、0.138 mmol)をACN(2 × 5 mL)と共に沸させた。残留物をDCM(3 mL)に溶解し、透明溶液を0℃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 18M(5.5 mg)を加え、攪拌を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 G O

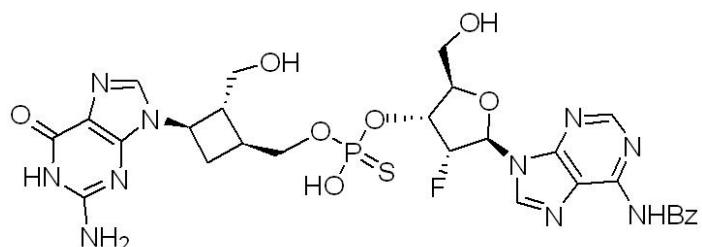
50

L D、10 mM NH₄OAc 含有 ACN / H₂O = 5 ~ 90 %)で精製して、18Qと18Rの混合物(120 mg)を得た。18Q: LCMS: [M+H]⁺ = 1462, t_R: 1.14 min; 18R: LCMS: [M+H]⁺ = 1362, t_R: 1.09 min. 分析的方法C

【0473】

中間体 18S の製造 :

【化386】



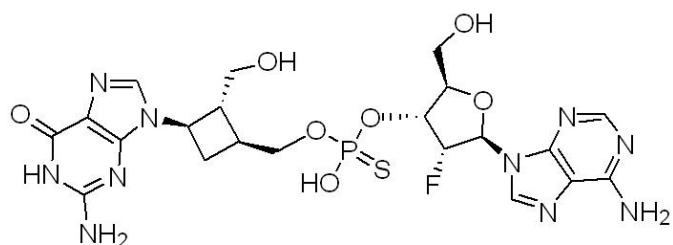
18S

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7N NH₃/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 / H₂O = 5 ~ 40 %と10 mM NH₄OAc)で精製して、18S(38 mg)を得た。LCMS: [M+H]⁺ = 717, t_R: 0.43 min. 分析的方法C

【0474】

中間体 18T の製造 :

【化387】



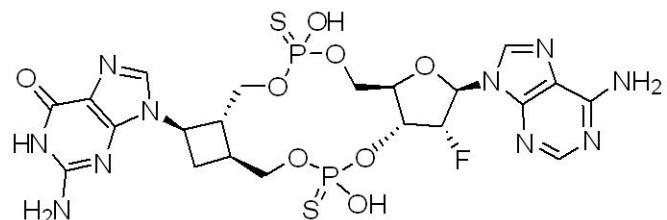
18T

18S(36 mg、0.050 mmol)の7N NH₃/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]⁺ = 613, t_R: 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

10

20

30

40

50

mg、0.127 mmol)のACN(1mL)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/H₂O(3mL)に溶解し、逆相HPLC(装置: Waters Autopure、カラム:Xselect RP Prep C 18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm、流速: 20.0 mL/分 移動相: A: 100 mM NH₄OAc(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]⁺ = 691, t_R: 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]⁺ = 691, t_R: 6.80 min, 分析的HPLCクロマトグラフィー条件11

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 NH₄OAc(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)。

【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; 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】

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); (NH₄OAc ± 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)。

【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 NH₄OAc; 移動相B: 95 : 5アセトニトリル:水と10 mM NH₄OAc; 温度: 50; 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

T H P 1 - D u a l TM 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 T H P - 1 単球細胞株から導いた。この目的で、T H P 1 - D u a l TM 細胞は、S E A P 活性のモニタリングによるN F - 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I R F 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、S E A P 検出試薬であるQUANTI-BlueTM、およびルシフェラーゼ検出試薬であるQUANTI-LucTMを使用したとき、細胞培養上清で容易に測定可能である。

T H P 1 - D u a l TM 細胞は、S T I N G アゴニストに応答してN F - B の活性化を誘発する。それらはまたc G A M P などのS T I N G アゴニストでの刺激により、I R F 経路も誘発する。ここで、T H P - 1 - D u a l 細胞を、細胞レベルで機能するS T I N G 結合因子の評価に使用した。

D M S O 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、E C H O 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100μMの最終開始濃度を達成した。T H P - 1 D u a l TM S T I N G レポーター細胞(Invivogen, Dual cells cat #THPD-nfis)を、S E A P 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R P M I 培地(Gibco, cat #11875)中、15,000細胞で、ウェルあたり10μL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c G A M P、100μM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(D M S Oのみ)とするため残した。プレートを、次いで37℃インキュベーターで5%CO₂で20時間インキュベートした。

S E A P アッセイ、5μlの2×QuantiBlue(Invivogen, cat # Rep-qb2)を、T H P 1 細胞が播種された384ウェル黒色プレートに加え、37℃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(O D 6 2 0)で読んだ。ルシフェラーゼアッセイで、5μlのQuantiluc(Invivogen, Rep-qlc2)を、T H P 1 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(R L U)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、100μM c G A M P(Invivogen, cat # TLRL-NACGA23-5)で刺激したT H P - 1 D u a l S T I N G 細胞の値(R L U)により決定した。

【0483】

S T I N G H T R F 結合アッセイ

時間分解F R E T ベース競合結合アッセイを使用して、S T I N G W T およびS T I N G A Qへの試験品結合を評価した。20nM濃度のH i s タグ付S T I N G 細胞質ドメイン(W T またはA Q)を、2.5nM T b 標識抗H i s 抗体、試験化合物およびフルオレセイン標識c G A M P アナログプローブ(BioLog cat. no. C195)と、0.005%T w e e n - 2 0 および0.1%B S A 含有P B S 中200nM(S T I N G W T)または40nM(S T I N G A Q)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、T b 標識抗H i s 抗体とルオレセイン標識プローブの間のF R E T を定量した。S T I N G 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F R E T 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I C₅₀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】

S T I N G W T : H i s - T V M V - S - h S T I N G (1 5 5 - 3 4 1) - H 2 3 2 R
M G S S H H H H H S S G E T V R F Q G H M S V A H G L A W S Y Y I G Y L R L I L P E L Q A R I R T Y N Q H Y N N L L
R G A V S Q R L Y I L L P L D C G V P D N L S M A D P N I R F L D K L P Q Q T G D R A G I K D R V Y S N S I Y E L L E N
G Q R A G T C V L E Y A T P L Q T L F A M S Q Y S Q A G F S R E D R L E Q A K L F C R T L E D I L A D A P E S Q N N C R
L I A Y Q E P A D D S S F S L S Q E V L R H L R Q E E K E E V (配列番号1)

10

20

30

40

50

【0485】

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

MGSSHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLILPELQARIRTYNQHYNNLL
RGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLSADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLEN
GQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCR
LIAYQEPAADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEV(配列番号2)

【0486】

【表4】

実施例番号	THP1レポーターアッセイ EC ₅₀ (μM)		HTRF結合アッセイ IC ₅₀ (μM)	
	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	>100	>100	1.60	0.06
実施例1-2	3.0	6.0	0.09	0.01
実施例2-1	>100	>100	24.0	0.21
実施例2-2	85.0	>100	0.88	0.01
実施例3-1	>100	>100	15.0	0.43
実施例3-2	>100	>100	4.0	0.46
実施例3-3	33.0	58.0	0.18	0.14
実施例3-4	31.0	40.0	1.0	0.09
実施例4-1	>100	>100	>100	2.8
実施例4-2	72.0	87.0	3.7	0.05
実施例5-1	>100	>100	5.7	0.10
実施例5-2	>100	>100	0.44	0.02
実施例5-3	>100	>100	2.7	0.04
実施例5-4	12.0	91.0	0.12	0.01
実施例6-1	>100	>100	>100	38.9
実施例6-2	>100	>100	>100	82.6
実施例6-3	>100	>100	>100	31.9
実施例6-4	>100	>100	>100	14.8
実施例7-1	>100	>100	>100	32.7
実施例7-2	>100	>100	>100	
実施例7-3	>100	>100	>100	61.1
実施例7-4	>100	>100	49.1	6.3
実施例8-1	>100	23.0	>100	113.5
実施例8-2	>100	97.0	33.0	>100
実施例8-3	>100	>100	>100	>100
実施例8-4	>100	>100	>100	15.8
実施例9-1	>100	>100	>100	20.0
実施例9-2	>100	>100	4.3	0.92
実施例9-3	>100	>100	9.1	0.35
実施例9-4	>100	>100	1.4	0.08
実施例10	>100	>100	5.2	0.04
実施例11-1	>100	>100	20.5	3.1
実施例11-2	>100	>100	19.4	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 ₅₀ (μM)		H T R F 結合アッセイ I C ₅₀ (μM)	
	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 英燐

(72)発明者 プライアン・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、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームバル・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、プリストル -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、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェミニ・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、プリストル -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、プリストル -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、プリストル -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、プリストル -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 ミシガン州ポートアイジ、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. , DB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