

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2022-17500
(P2022-17500A)

(43)公開日 令和4年1月25日(2022.1.25)

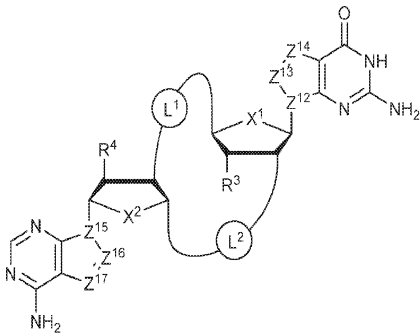
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 H	21/02 (2006.01)	C 0 7 H	21/02	C S P	4 C 0 5 7
A 6 1 K	31/7084(2006.01)	A 6 1 K	31/7084		4 C 0 8 4
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00	A	4 C 0 8 5
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 6
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00		
審査請求 有 請求項の数 24 O L (全394頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2021-180838(P2021-180838)	(71)出願人	518329424	(71)出願人 イミューン センサー リミテッド ライ アビリティ カンパニー アメリカ合衆国 7 5 2 3 5 テキサス州 ダラス リサーチ ロー 2 1 1 0 スー ト 6 1 0	
(22)出願日	令和3年11月5日(2021.11.5)	(71)出願人	508152917		
(62)分割の表示	特願2018-568181(P2018-568181)の分割	(71)出願人	ザ ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ テキサス シス テム		
原出願日	平成29年3月17日(2017.3.17)	(71)出願人	アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス, オースティン, ウェスト 7 番 ストリ ート 2 1 0		
(31)優先権主張番号	62/310,364	(74)代理人	100102978	最終頁に続く	
(32)優先日	平成28年3月18日(2016.3.18)		弁理士 清水 初志		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	62/355,382				
(32)優先日	平成28年6月28日(2016.6.28)			最終頁に続く	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	62/396,140				
(32)優先日	平成28年9月17日(2016.9.17)				
最終頁に続く					

(54)【発明の名称】 環状ジヌクレオチド化合物および使用方法

(57)【要約】 (修正有) 【課題】 身体の免疫応答を増強し、がん、感染性疾患、および免疫障害の免疫療法に有用な化合物を提供する。

【解決手段】 下記構造を有する環状ジヌクレオチドcGAMP類似体を使用する。

【選択図】
なし

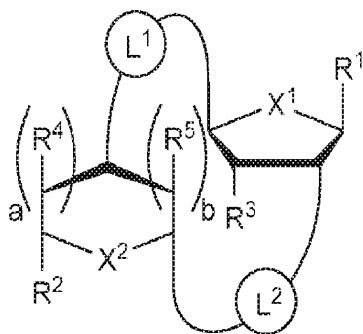


式 1b

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 Ia:



式 Ia

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩:

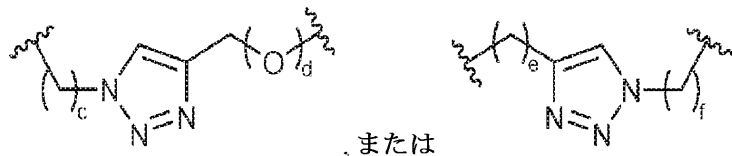
式中、

a および b は独立して 0 または 1 であり、かつ、a が 1 であり b が 0 でありかつ R⁵ が存在しない場合; および a が 0 であり b が 1 でありかつ R⁴ が存在しない場合に a + b = 1 であり;

X¹ および X² は独立して 5 員環中の O、S、または Se であり;

X¹ に対して 位の炭素から出発する L¹、および X² に対して 位の炭素から出発する L² は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、

20



であり;

c は 0、1、または 2 であり;

30

d、e、および f は独立して 0 または 1 であり;

Y¹、Y²、Y³、および Y⁴ は独立して H または F であり;

R⁶ は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6 アルキル、1 個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6 アルコキシ基、C₁~6 ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6 アルキルアミノ基、ジ(C₁~6 アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、1 個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6 ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6 アルキルアミノ基、ジ(C₁~6 アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された C₁~6 アルコキシ、C₃~5 アルケニル-O-、C₃~5 アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸ であり;

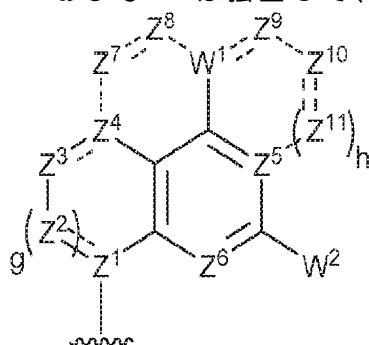
40

R⁷ および R⁸ は独立して、水素、C₁~6 アルキル、1 個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6 アルコキシ基、C₁~6 ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6 アルキルアミノ基、ジ(C₁~6 アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された C₁~6 アルキル、環状-(C₁~6 アルキル)-、1 個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6 アルコキシ基、C₁~6 ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6 アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6 アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6

50

アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

R¹およびR²は独立して、互変異性形態を含む以下の一般構造:



10

を有する芳香環または芳香族複素環であり;

gおよびhは独立して0または1であり;

W¹およびW²は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

20

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、およびZ⁶は独立してCHまたはNであり;

存在する場合に、Z⁷、Z⁸、Z⁹、Z¹⁰、およびZ¹¹は独立してCHまたはNであり、さらにW¹はCHまたはNであり;

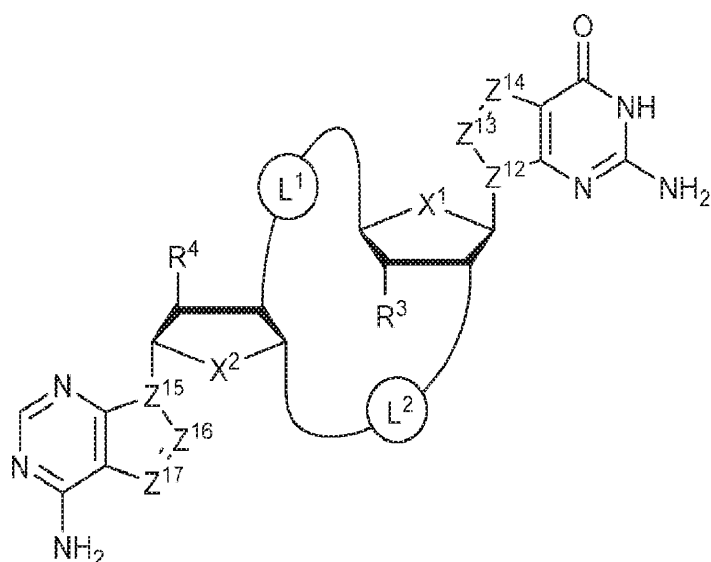
30

R³、R⁴、およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;かつ該化合物は2'3'-cGAMPではない。

40

【請求項2】

式Ib:



式1b

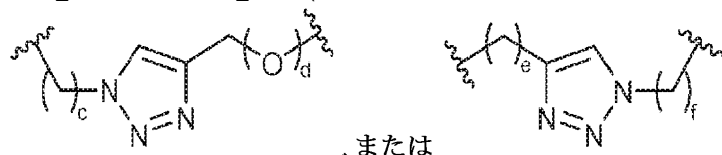
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物：

式中、

X¹およびX²は独立してO、S、またはSeであり；

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、およびZ¹⁷は独立してCHまたはNであり；

X¹に対して 位の炭素から出発するL¹、およびX²に対して 位の炭素から出発するL²は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、



であり；

cは0、1、または2であり；

d、e、およびfは独立して0または1であり；

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴は独立してHまたはFであり；

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり；

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、環状-(C₁～6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6

アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;

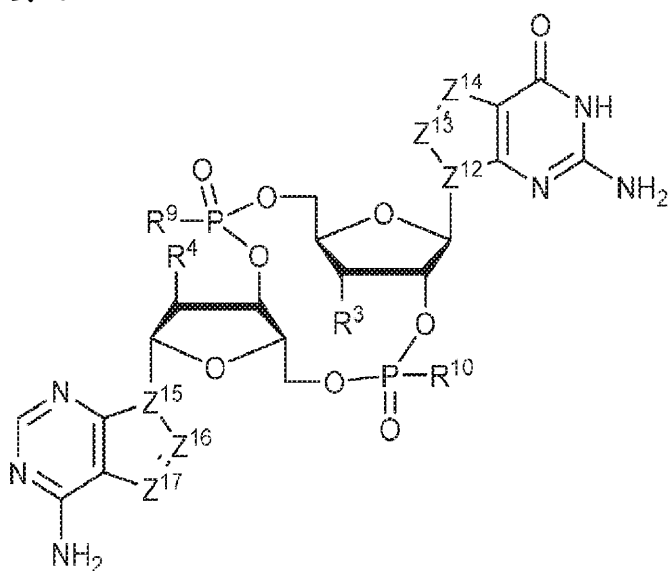
R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり;かつ該化合物は、2'3'-cGAMPを含む既に開示された化合物ではない。

10

【請求項3】

式Ic:

20



30

式Ic

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物:

式中、

Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、および Z^{17} は独立してCHまたはNであり;

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり;

40

R^7 および R^8 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオ

50

ール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;

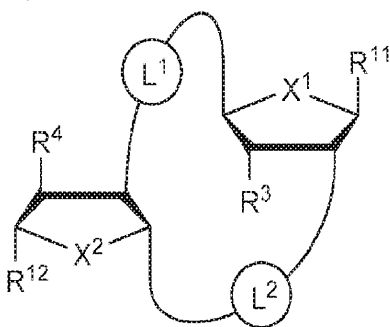
R^9 および R^{10} は独立して、ヒドロキシル、チオール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ($-BH_3-$)、または $-NR^7R^8$ であり;

式Icの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく;かつ

該化合物は2'3'-cGAMPではない。

【請求項4】

式Id:



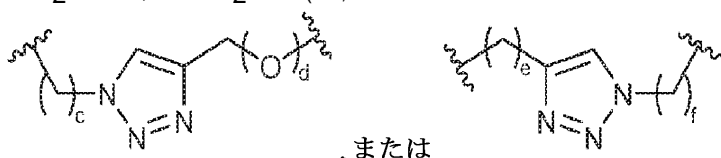
式Id

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物:

式中、

X^1 および X^2 は独立してO、S、またはSeであり;

X^1 に対して 位の炭素から出発する L^1 、および X^2 に対して 位の炭素から出発する L^2 は独立して、 $-CH_2O-P(O)R^6-O-$ 、 $-CH_2O-P(S)R^6-O-$ 、 $-C(Y^1)(Y^2)O-P(O)R^6-C(Y^3)(Y^4)-$ 、 $-CH_2NH SO_2NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2NHC(NH)NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH-$ 、 $-CH_2CH_2SO_2NH-$ 、 $-CH_2NH(3,4\text{-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル})NH-$ 、



,または

10

20

30

40

50

であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y1、Y2、Y3、およびY4は独立してHまたはFであり;

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

10

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

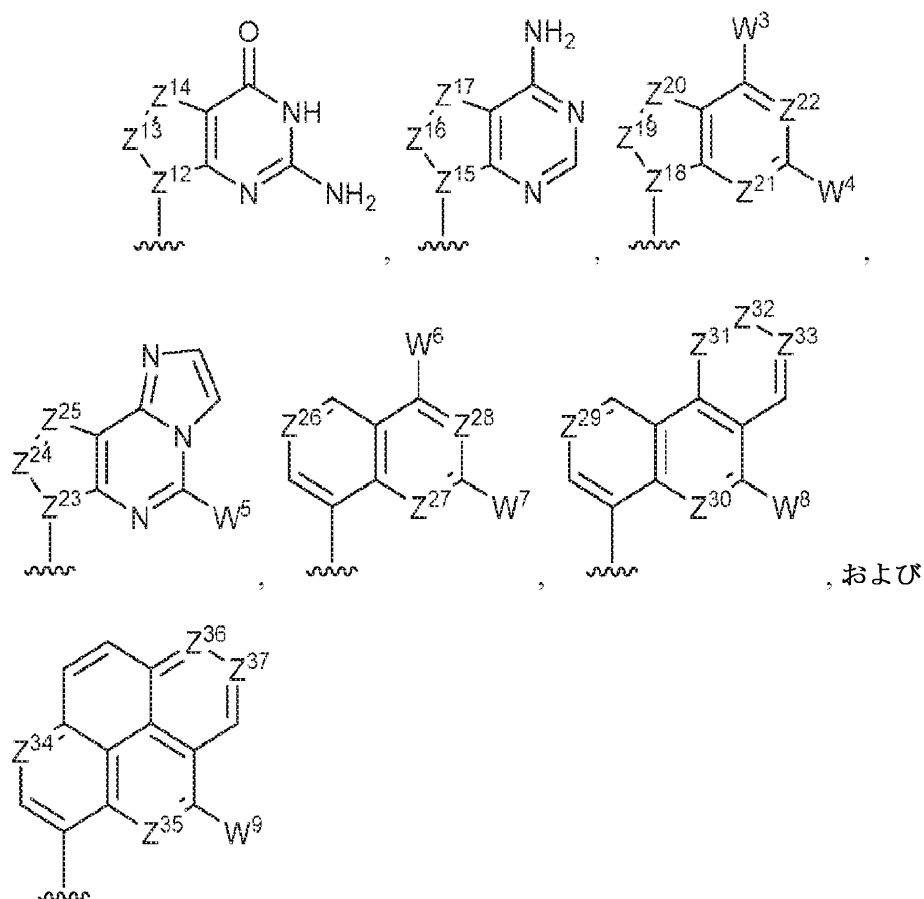
20

R³およびR⁴は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

30

R¹¹およびR¹²は独立して、

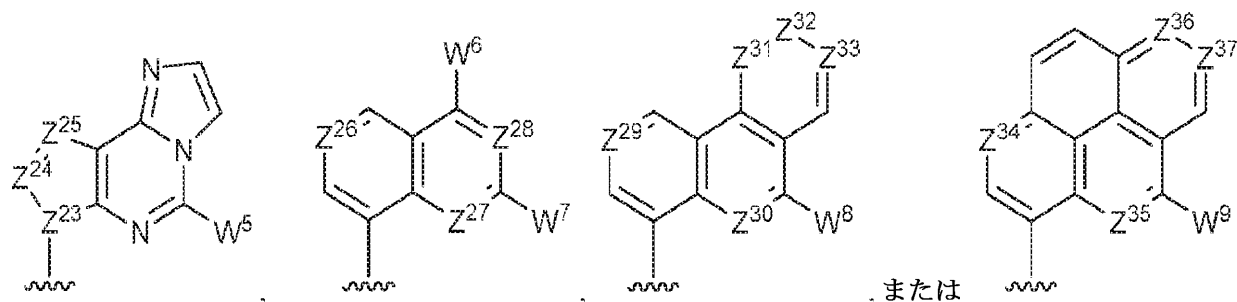
40



10

20

からなる群より選択され、R¹¹およびR¹²のうち少なくとも一方は



30

であり;

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹、Z²⁰、Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、Z²⁶、Z²⁷、Z²⁸、Z²⁹、Z³⁰、Z³¹、Z³²、Z³³、Z³⁴、Z³⁵、Z³⁶、およびZ³⁷はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

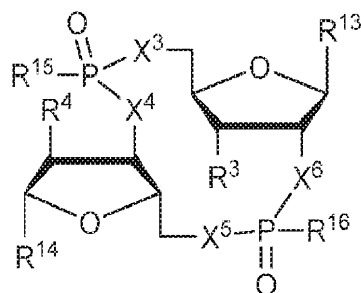
W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、およびW⁹は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸である。

40

50

【請求項5】

式Ie:



式Ie

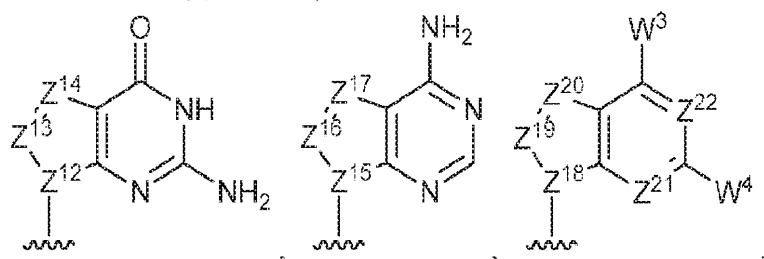
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物:

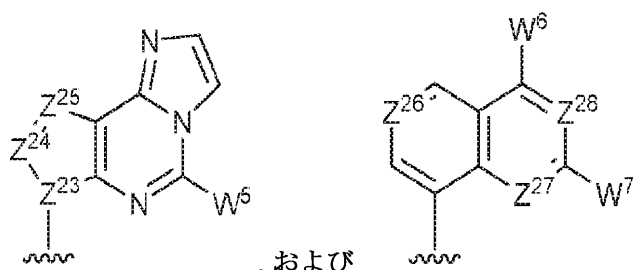
式中、

X3、X4、X5、およびX6は独立してO、NH、CH₂、CHF、またはCF₂であり;

R13およびR14は独立して、



20



, および

30

からなる群より選択され;

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、およびZ28はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W3、W4、W5、W6、およびW7は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

40

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール

50

基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり；

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-N R^7 R R^8 であり；

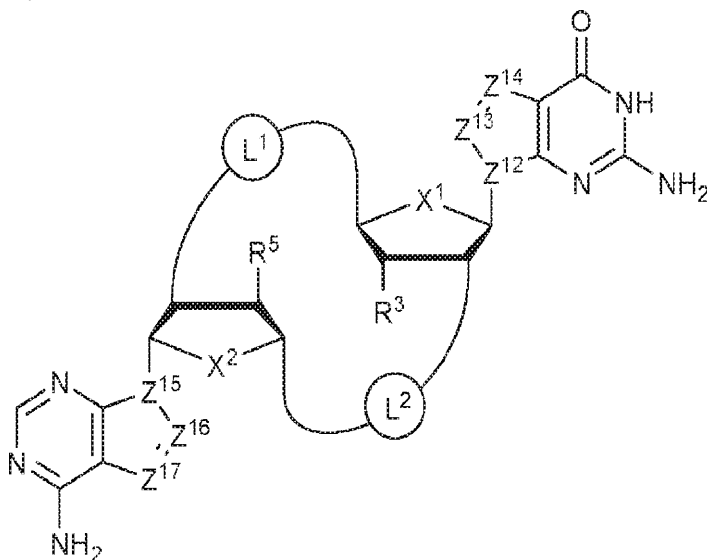
R^{15} および R^{16} は独立して、ヒドロキシル、チオール、メトキシ、エトキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-ホル

ホリノ、またはボラノ(-BH $_3$ -)であり；
式Ieの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく；かつ

該化合物は2'3'-cGAMPではない。

【請求項6】

式If:



式If

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物：

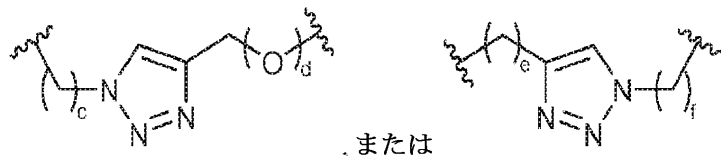
式中、

X 1 およびX 2 は独立してO、S、またはSeであり；

Z 12 、Z 13 、Z 14 、Z 15 、Z 16 、およびZ 17 は独立してCHまたはNであり；

X 1 に対して 位の炭素から出発するL 1 、およびX 2 に対して 位の炭素から出発するL 2 は独立して、-CH $_2$ O-P(O)R 6 -O-、-CH $_2$ O-P(S)R 6 -O-、-C(Y 1)(Y 2)O-P(O)R 6 -C(Y 3)(Y 4)-、-CH $_2$ NHSO $_2$ NH-、-CH $_2$ NHC(O)NH-、-CH $_2$ NHC(S)NH-、-CH $_2$ NHC(NH)NH-、-CH $_2$ NHC(O)CH $_2$ -、-CH $_2$ NHSO $_2$ CH $_2$ -、-CH $_2$ CH $_2$ C(O)NH-、-CH $_2$ CH $_2$

SO₂NH-, -CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-,



であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は独立してHまたはFであり;

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

R³およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;かつ

該化合物は2'2'-cGAMPではない。

【請求項7】

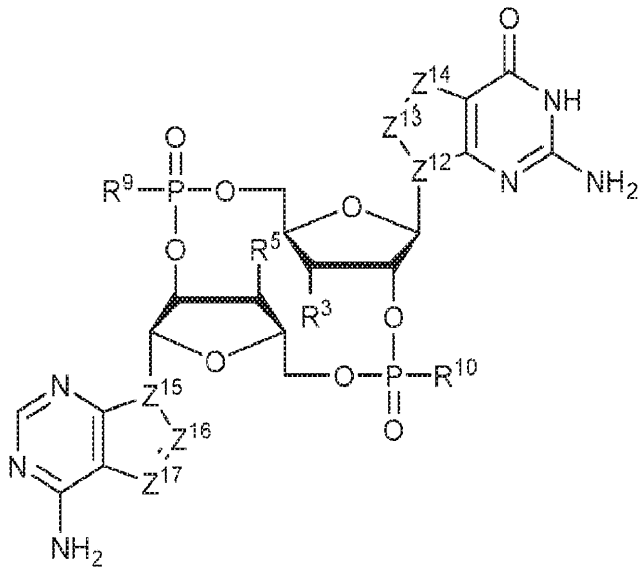
式Ig:

10

20

30

40



式 1g

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物：

式中、

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、およびZ17は独立してCHまたはNであり；

R3およびR5は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり；

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、環状-(C₁～6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁～6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁～6アルキル)-、環状-(C₁～6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁～6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁～6オキサアルキル)-であり；

R⁹およびR¹⁰は独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6ア

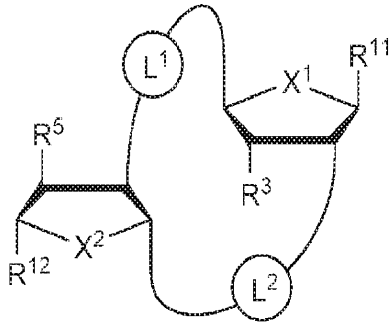
ルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

式lgの一方または両方のテトラヒドロフラニル環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく;かつ

該化合物は2'2'-cGAMPではない。

【請求項8】

式lh:



式 lh

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物:

式中、

X¹およびX²は独立してO、S、またはSeであり;

X¹に対して 位の炭素から出発するL¹、およびX²に対して 位の炭素から出発するL²は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、



,または

であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴は独立してHまたはFであり;

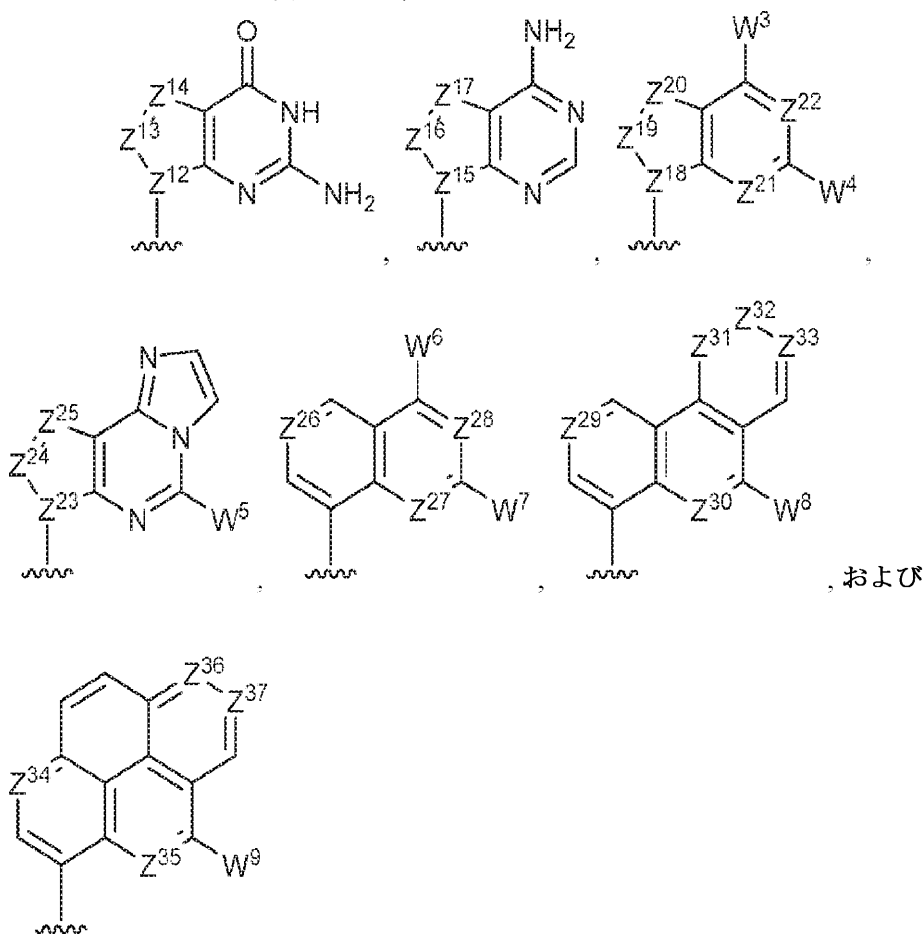
R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール

基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり；

R^3 および R^5 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり；

R^{11} および R^{12} は独立して、



からなる群より選択され、 R^{11} および R^{12} のうち少なくとも一方は

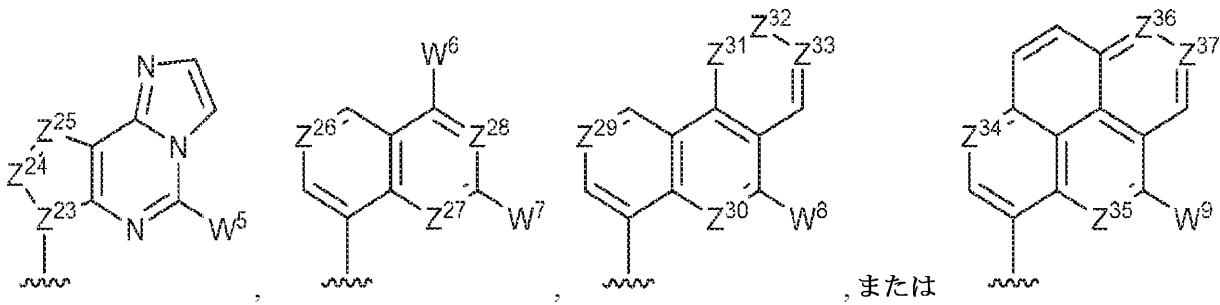
10

20

30

40

50



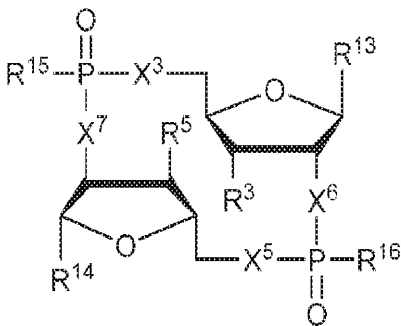
であり;

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、Z28、Z29、Z30、Z31、Z32、Z33、Z34、Z35、Z36、およびZ37はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W3、W4、W5、W6、W7、W8、およびW9は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C1~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C1~6アルコキシ基、C1~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C1~6アルキルアミノ基、ジ(C1~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC1~6アルキル、C1~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C1~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C1~6アルキルアミノ基、ジ(C1~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC1~6アルコキシ、C3~5アルケニル-O-、C3~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR7R8である。

【請求項9】

式II:



式II

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物:

式中、

X3、X5、X6、およびX7は独立してO、NH、CH2、CHF、またはCF2であり;

R13およびR14は独立して、

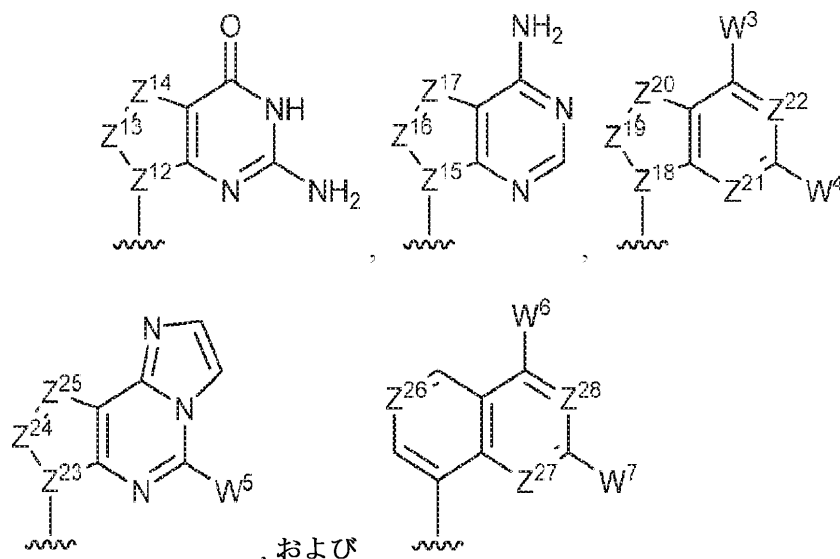
10

20

30

40

50



10

からなる群より選択され;

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹、Z²⁰、Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、Z²⁶、Z²⁷、およびZ²⁸はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W³、W⁴、W⁵、W⁶、およびW⁷は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

20

30

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

40

R³およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ

50

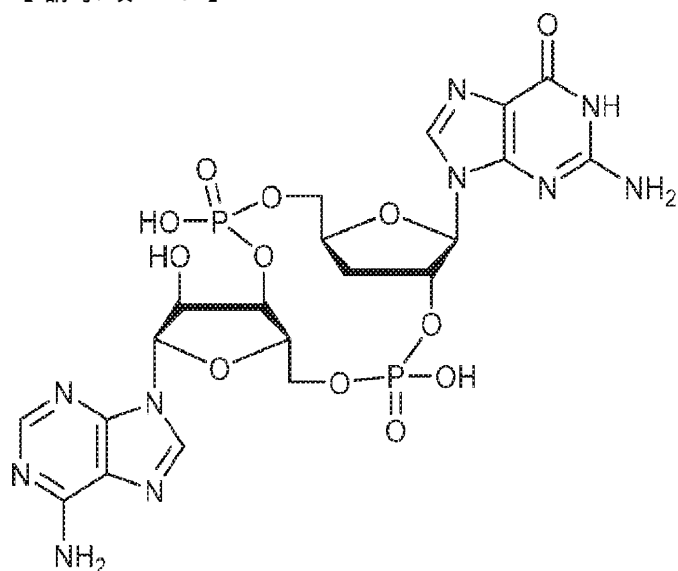
基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり；

R¹⁵およびR¹⁶は独立して、ヒドロキシル、チオール、メトキシ、エトキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-ホルホリノ、またはボラノ(-BH₃-)であり；

式IIの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく；かつ

該化合物は2'2'-cGAMPではない。

【請求項10】



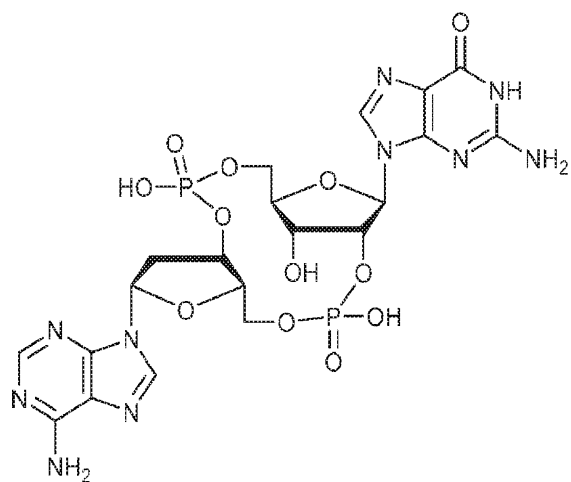
10

20

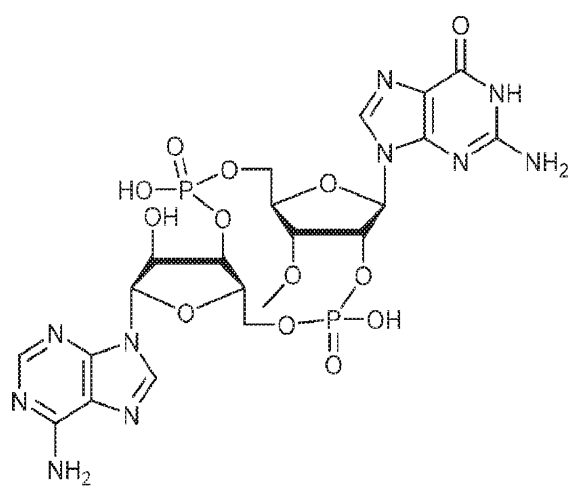
30

40

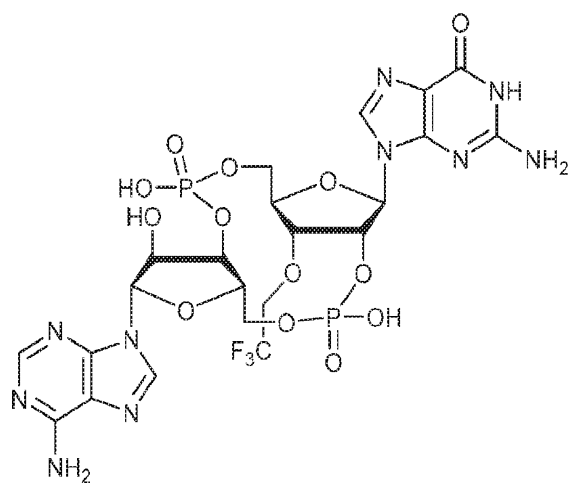
50



10



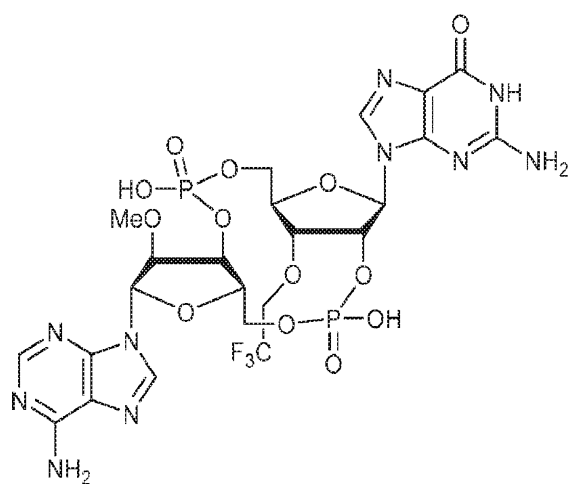
20



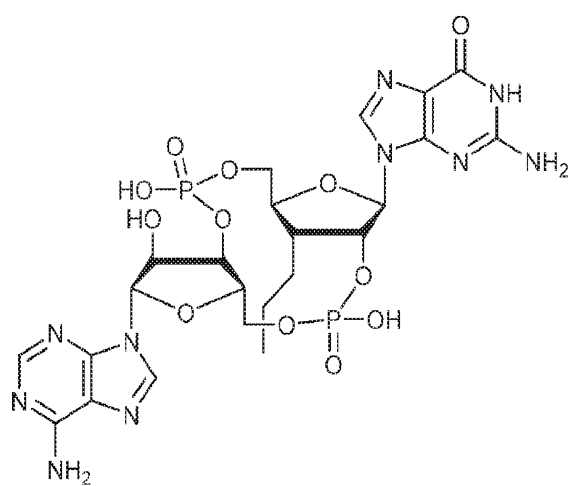
30

40

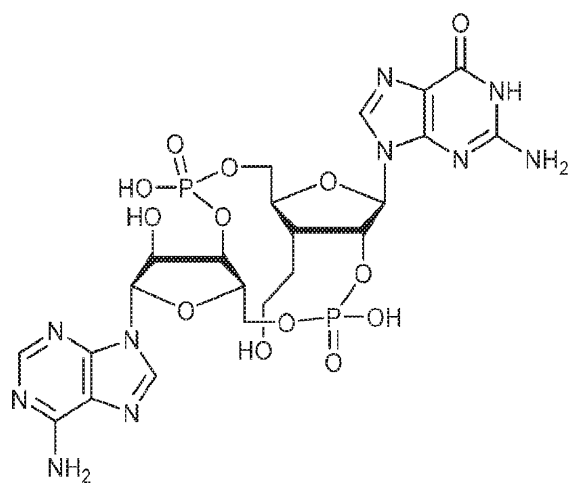
50



10



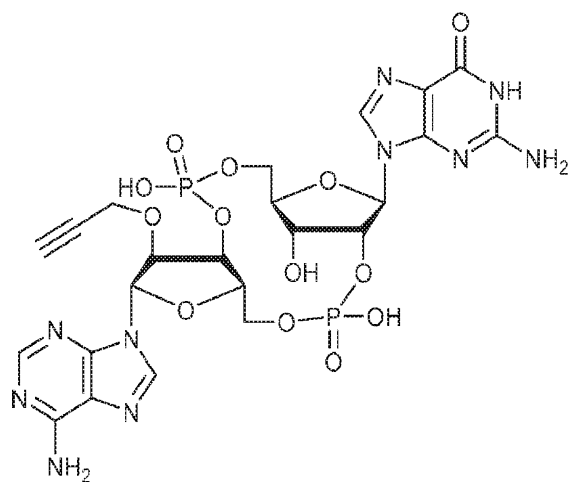
20



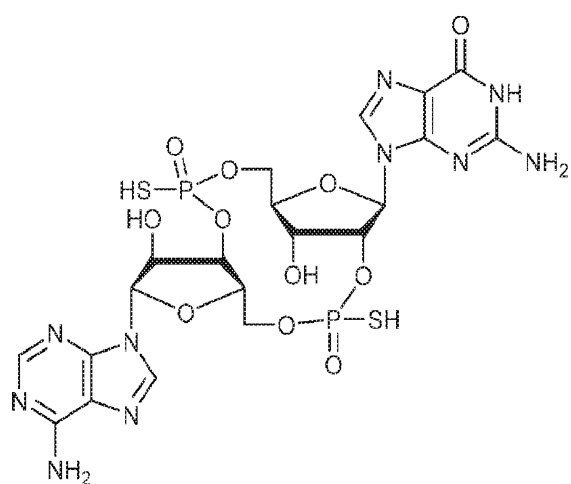
30

40

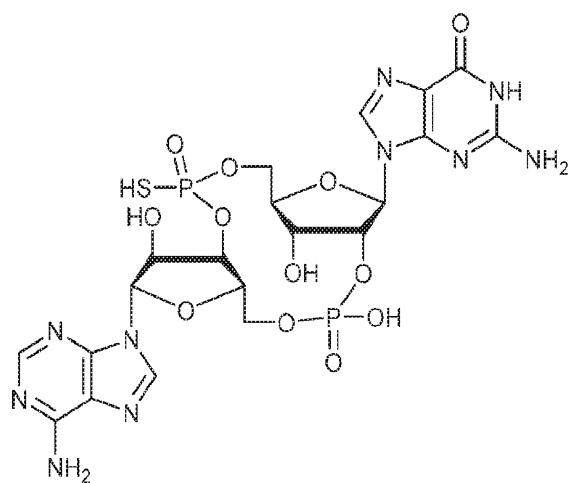
50



10



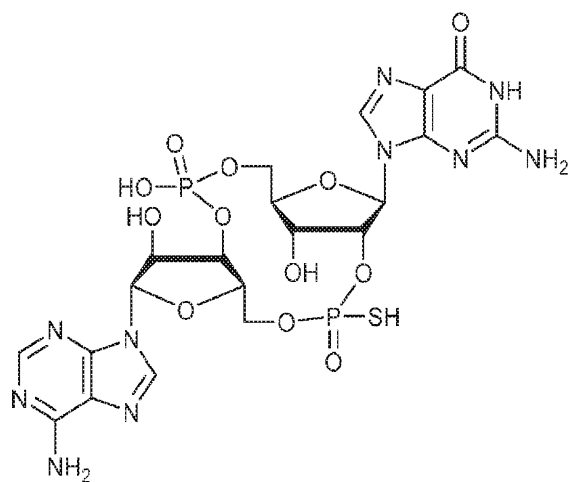
20



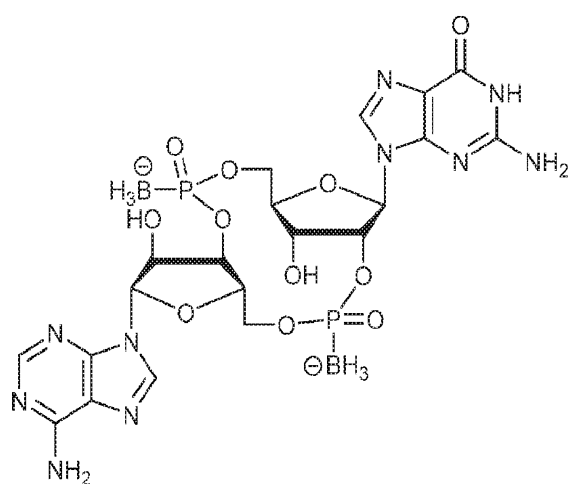
30

40

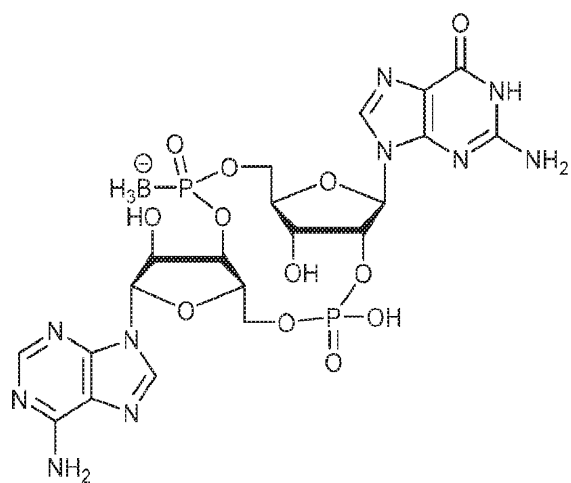
50



10



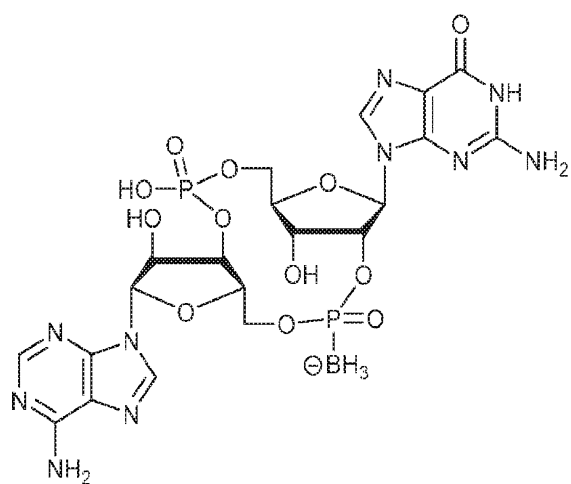
20



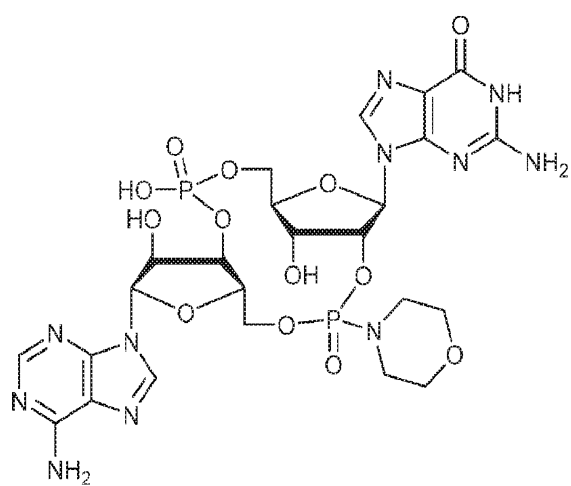
30

40

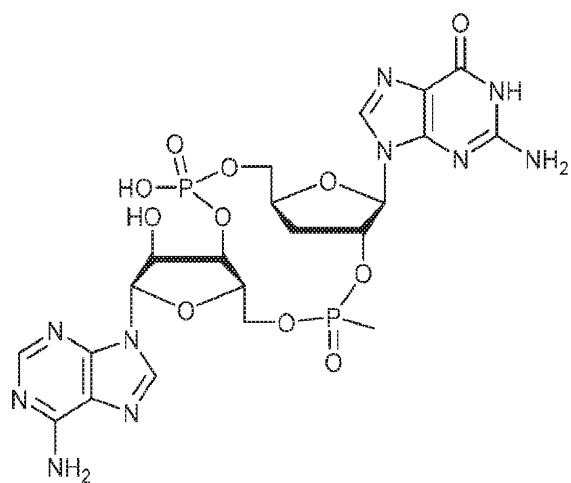
50



10



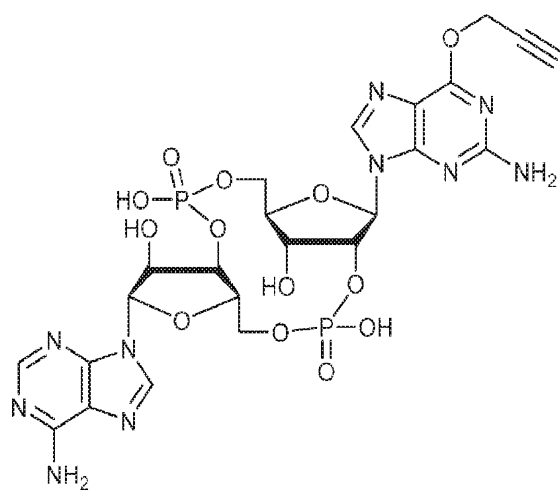
20



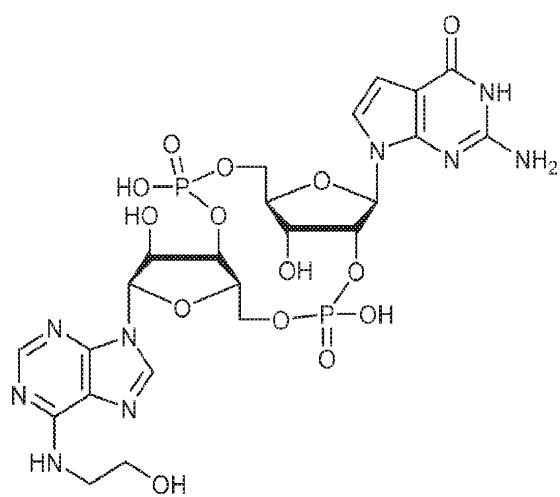
30

40

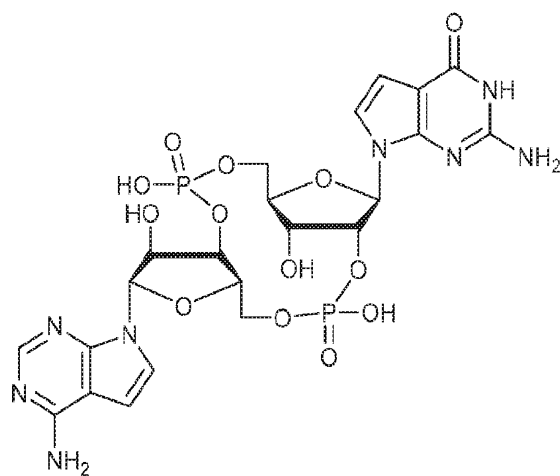
50



10



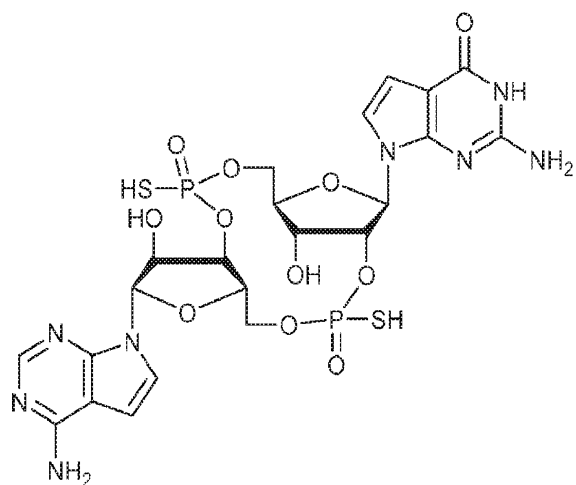
20



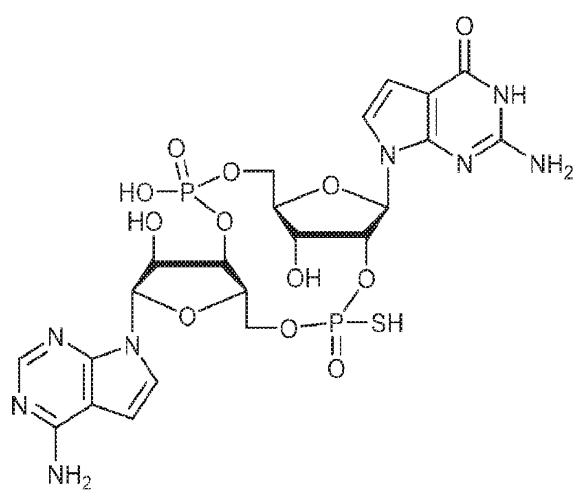
30

40

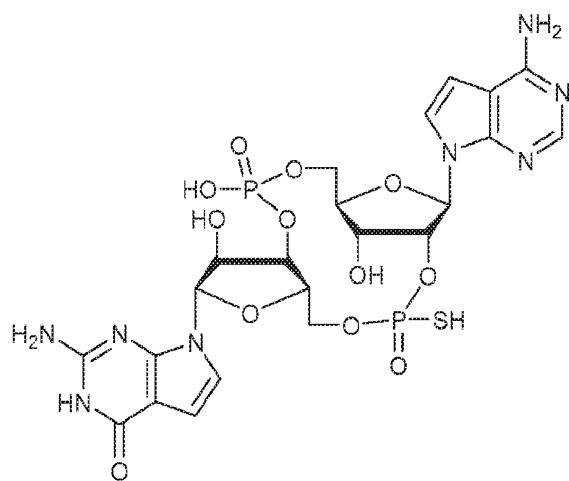
50



10



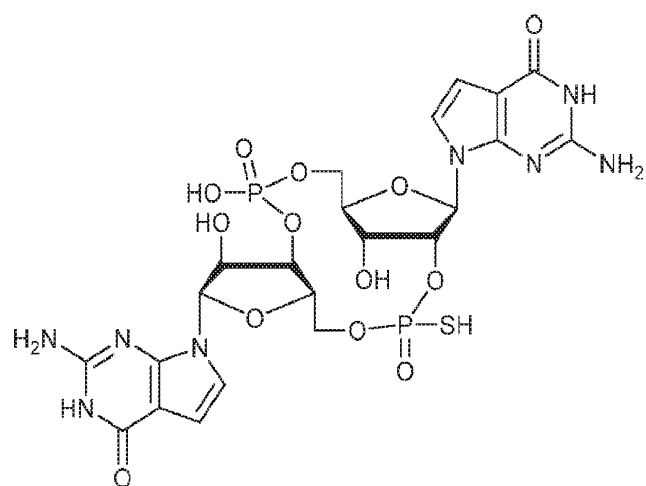
20



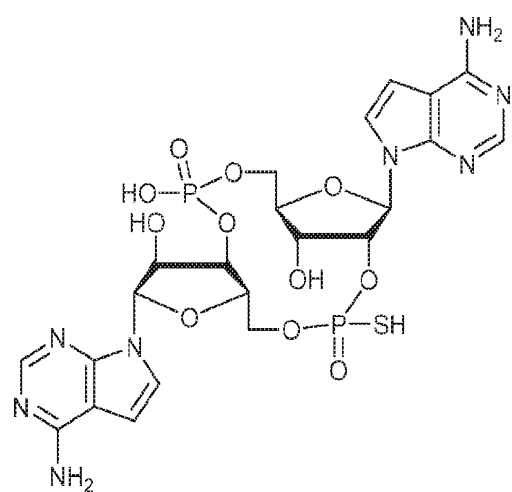
30

40

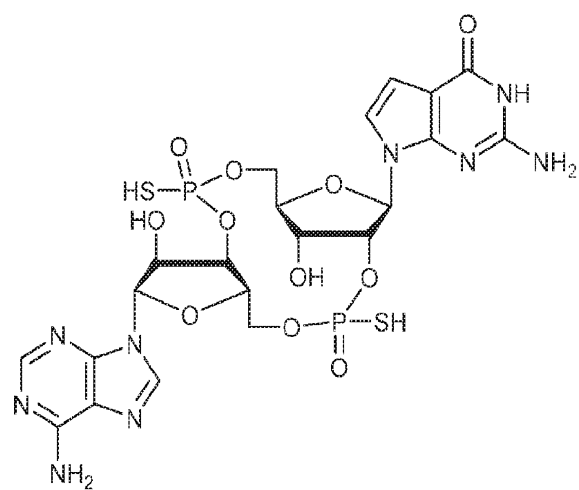
50



10



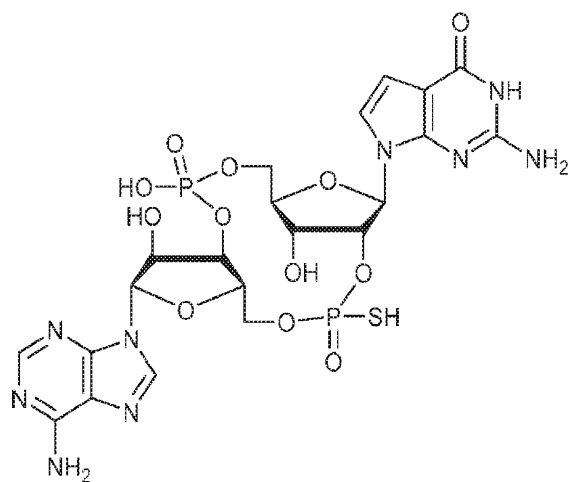
20



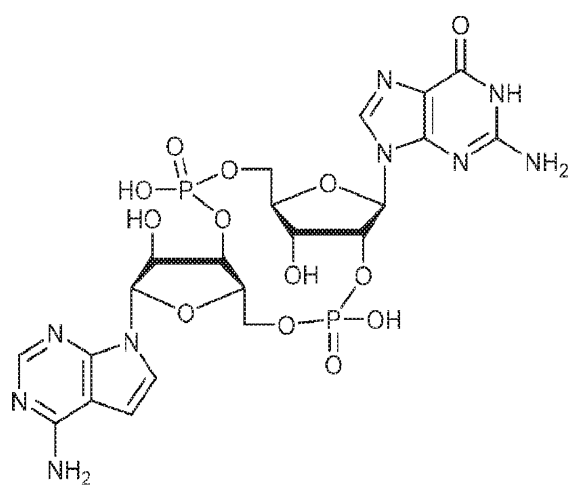
30

40

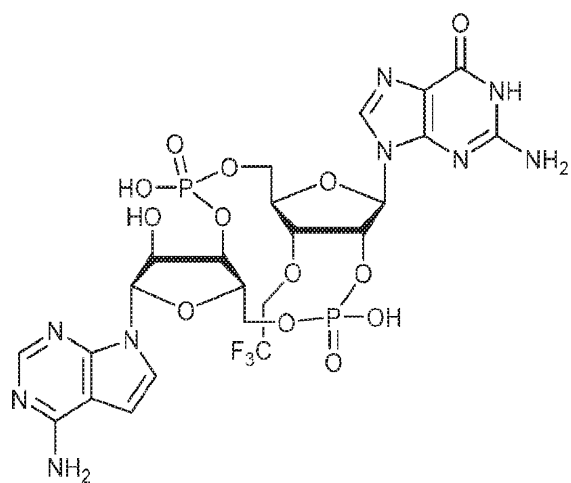
50



10



20

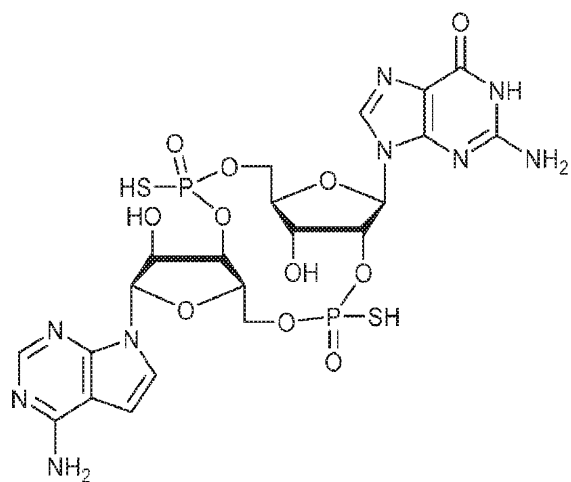


30

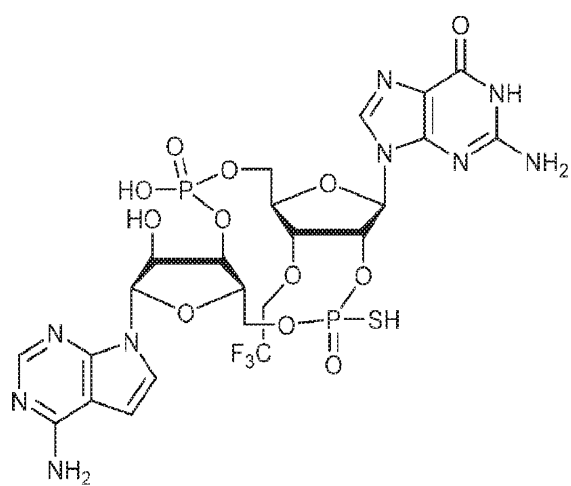


40

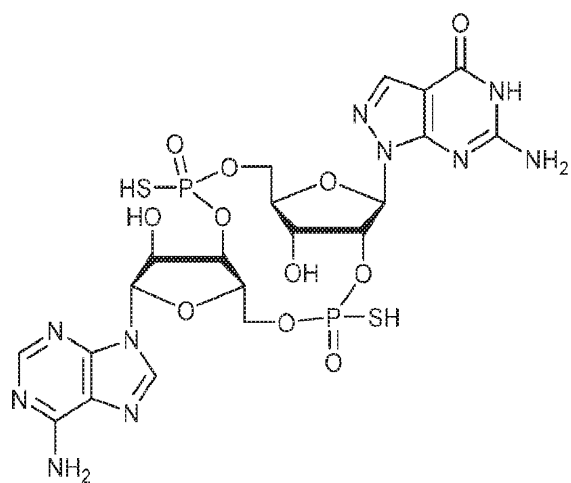
50



10



20

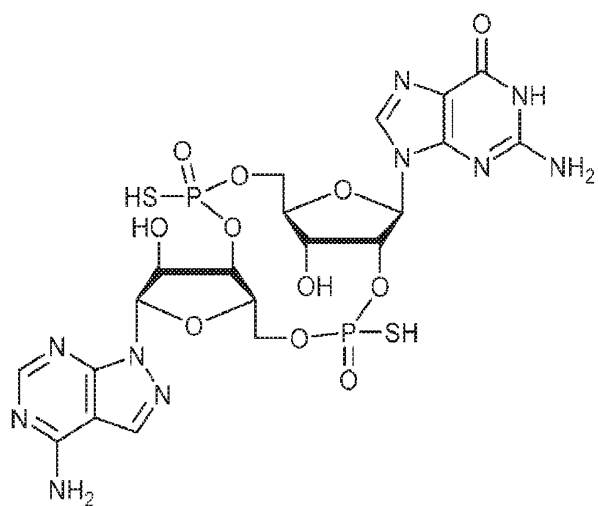


30

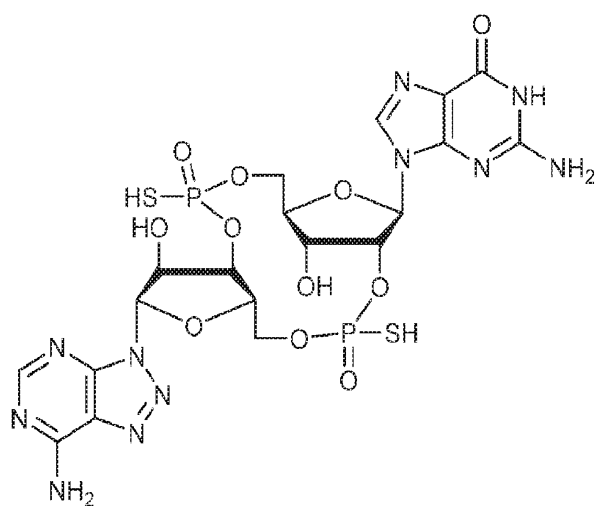


40

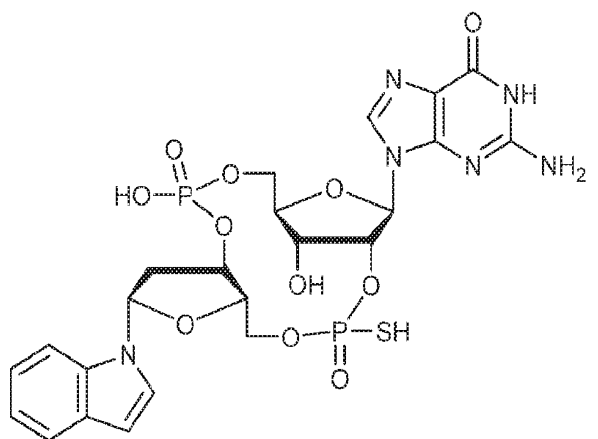
50



10



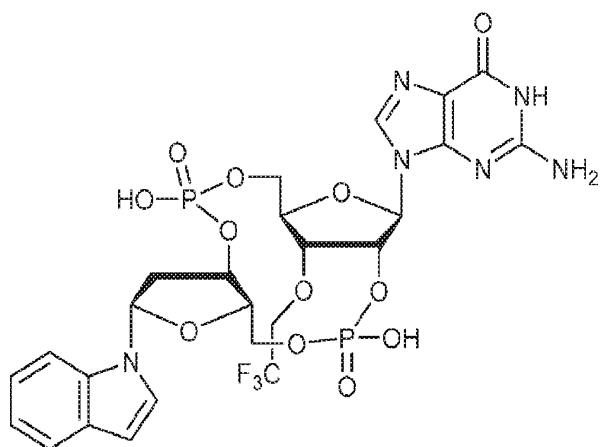
20



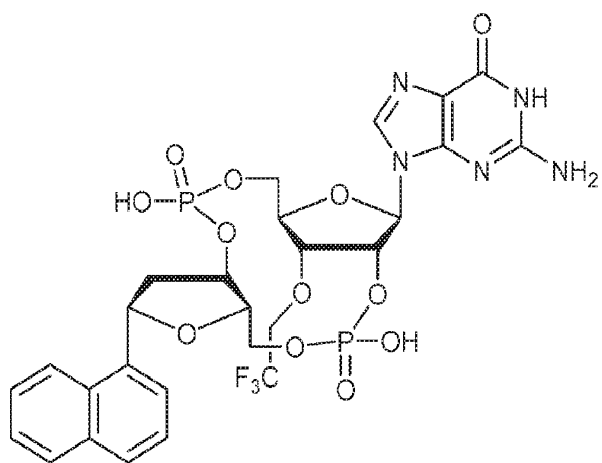
30

40

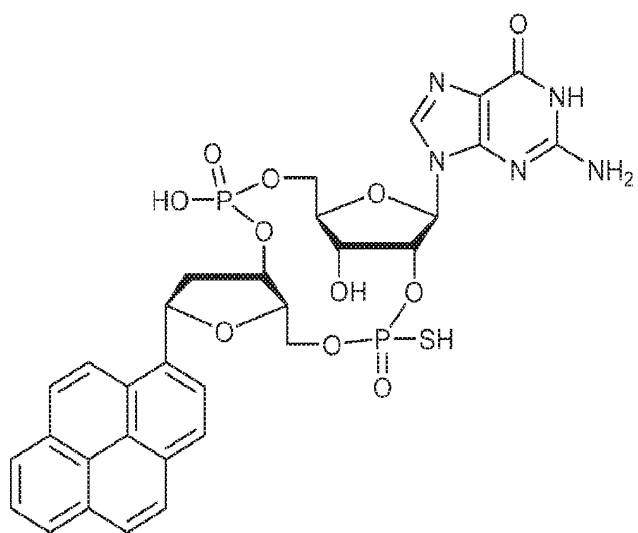
50



10



20

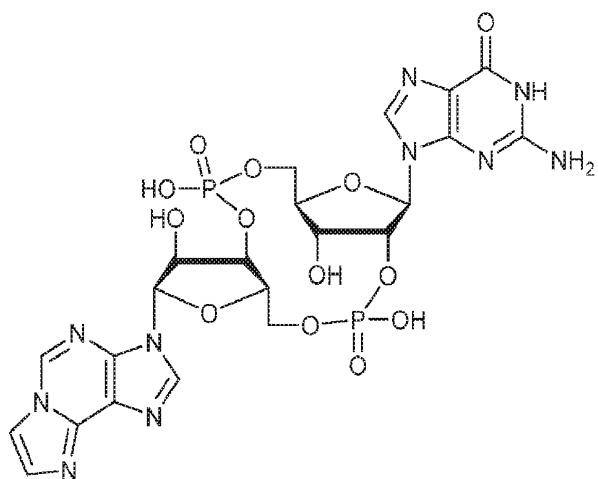


30

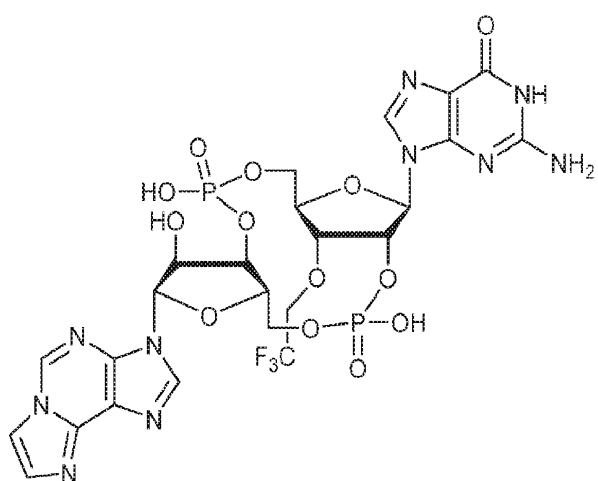


40

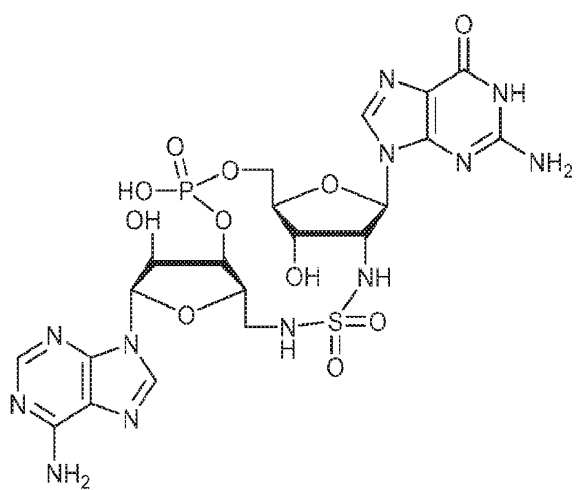
50



10



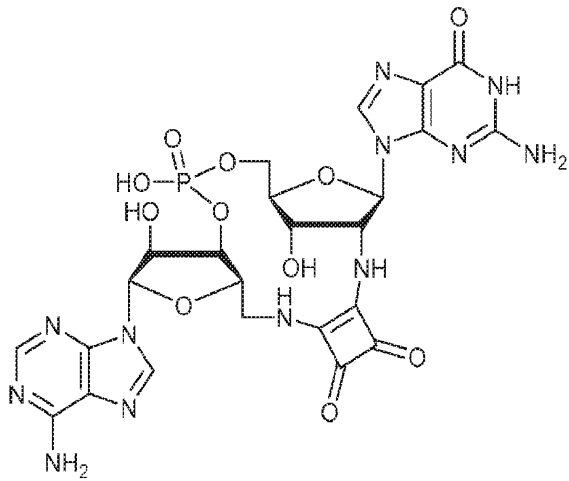
20



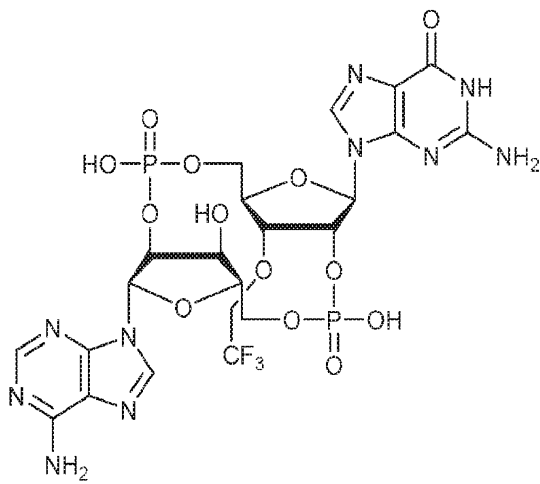
30

40

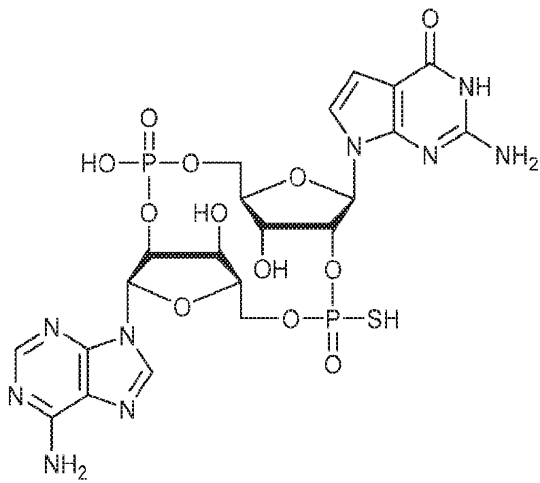
50



10



20



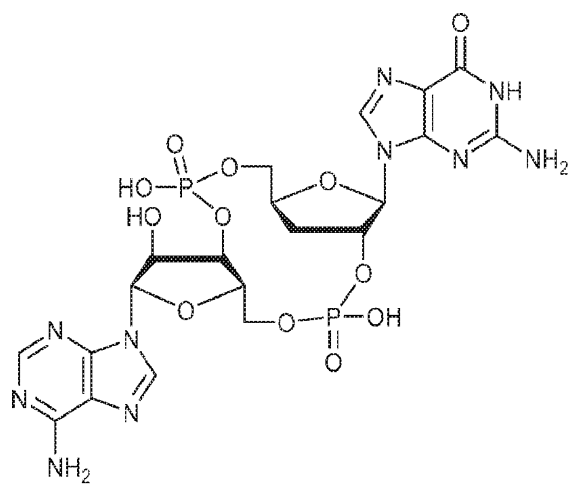
30

および

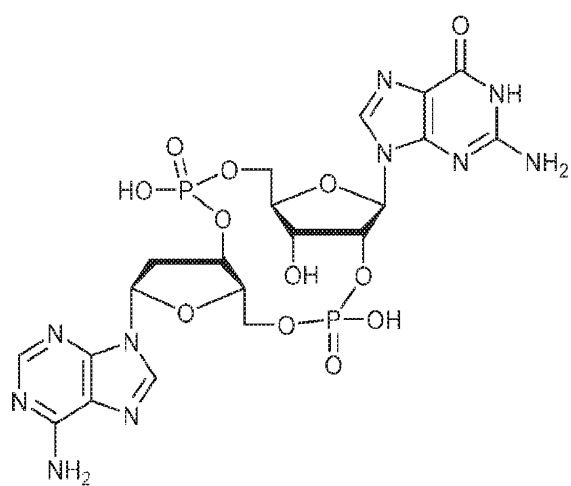
40

からなる群より選択される、化合物。

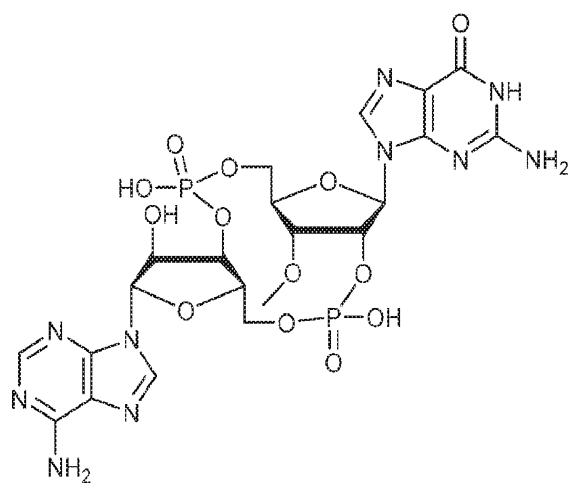
【請求項 1 1】



10



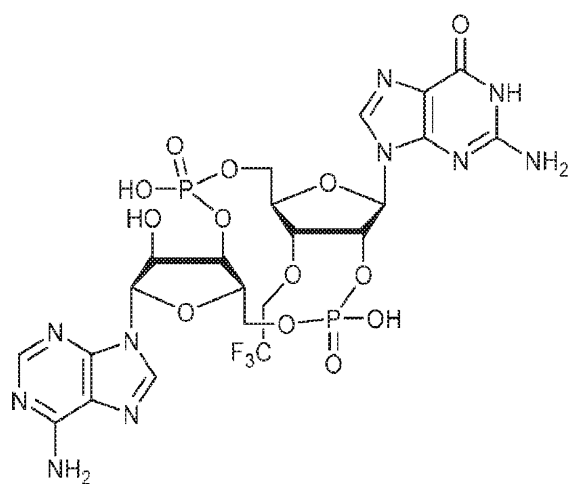
20



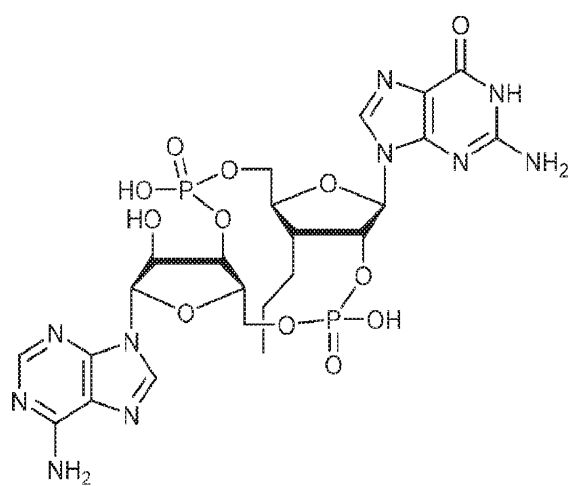
30

40

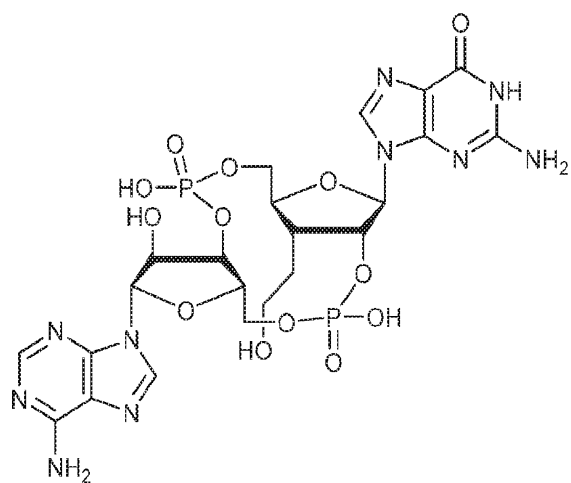
50



10



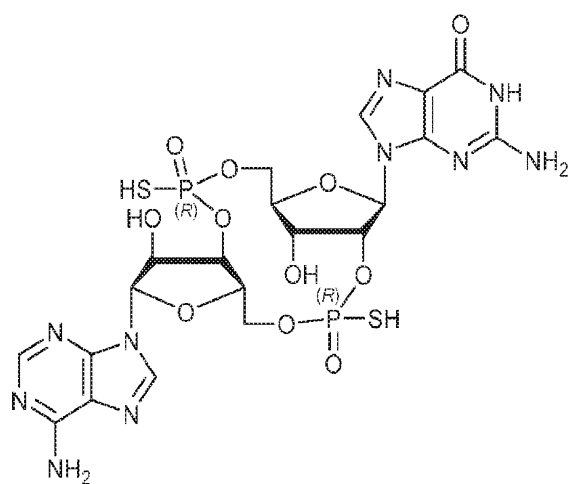
20



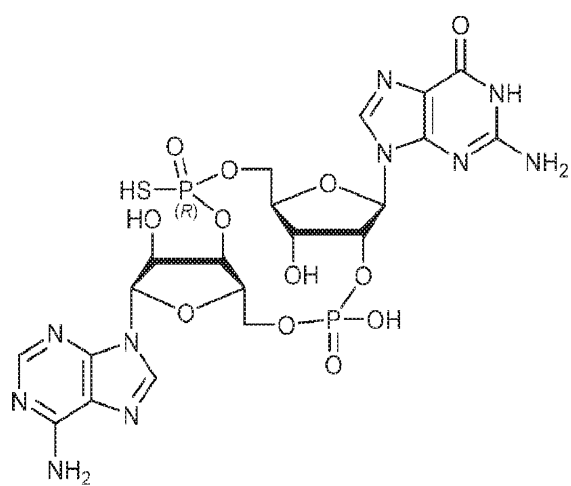
30

40

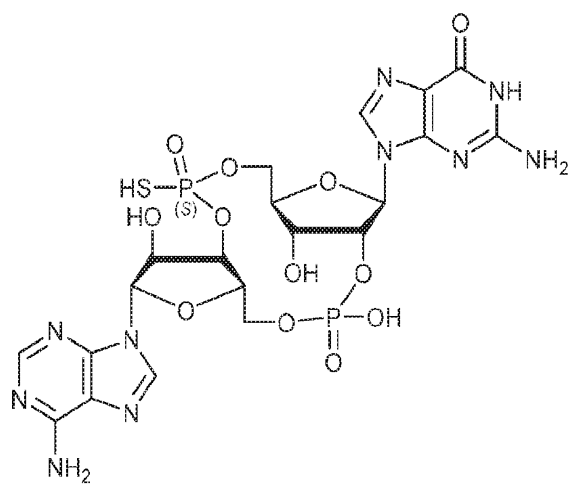
50



10



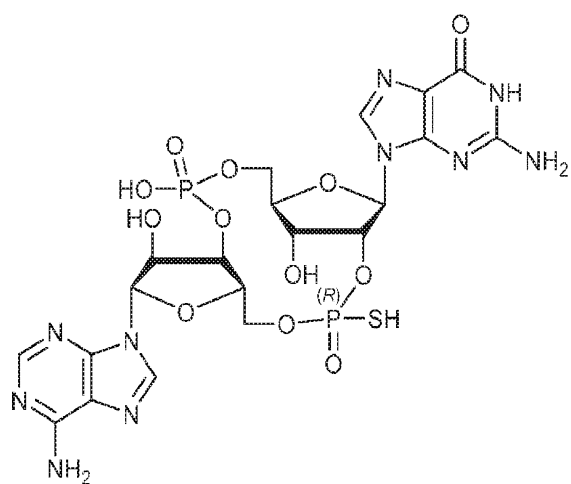
20



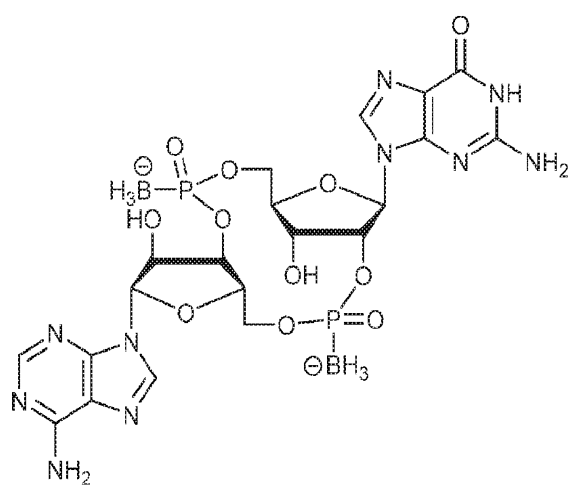
30

40

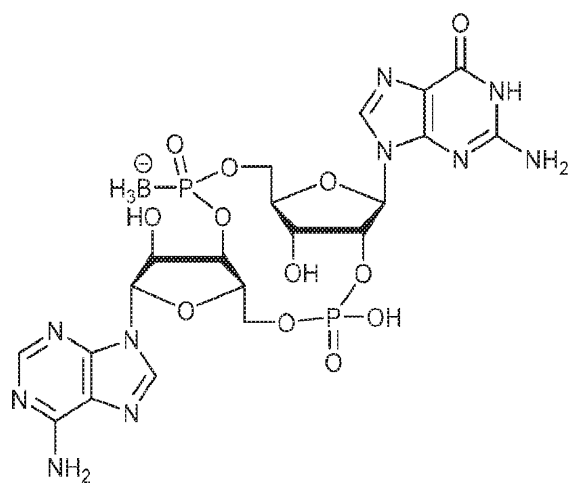
50



10



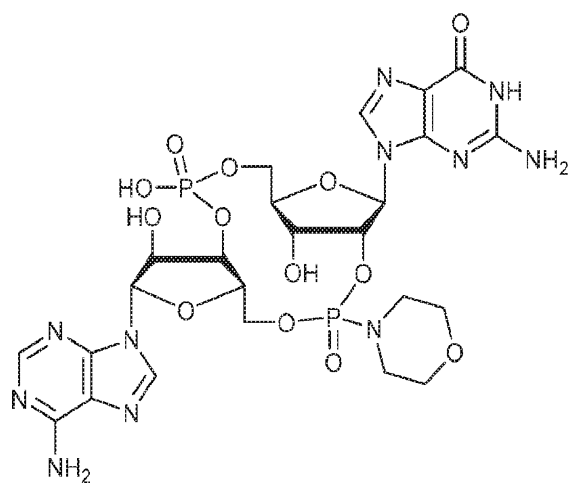
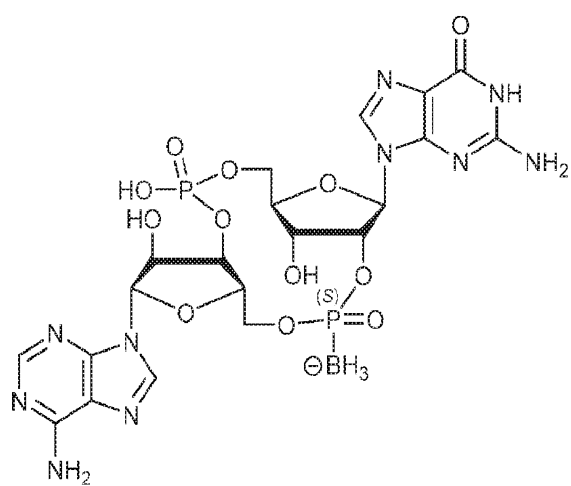
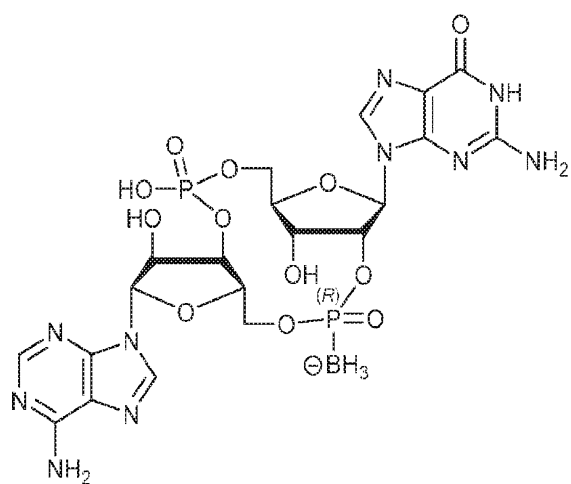
20



30

40

50



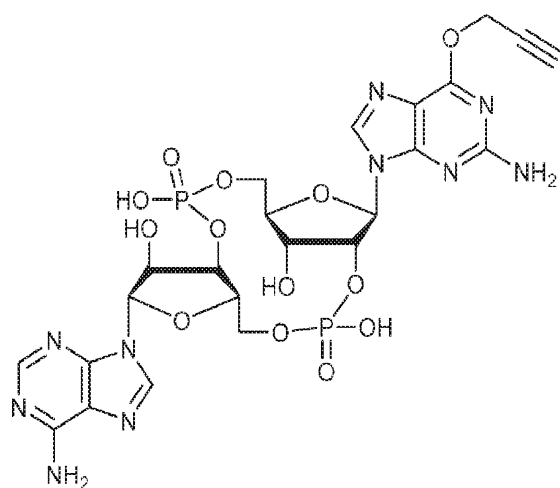
10

20

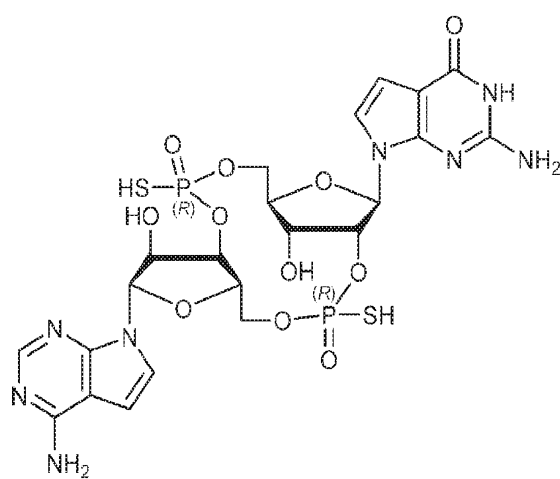
30

40

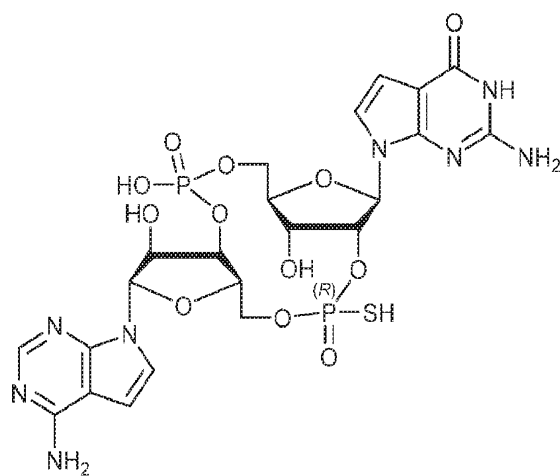
50



10



20

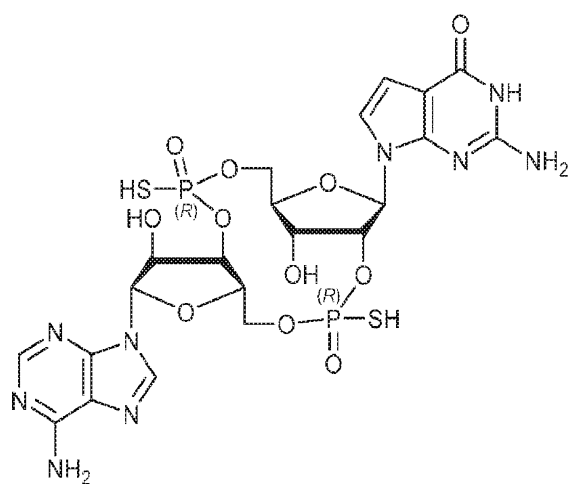


30

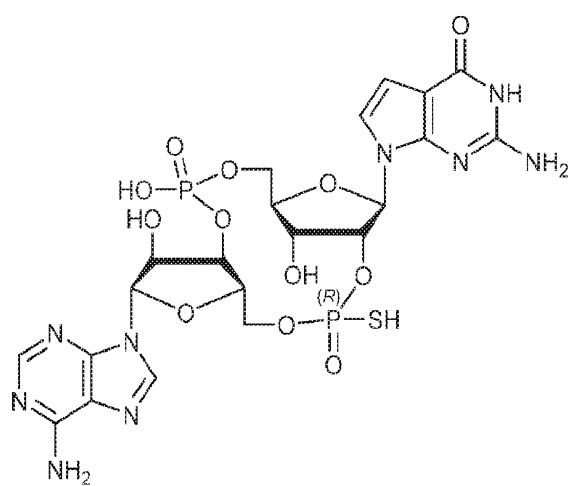


40

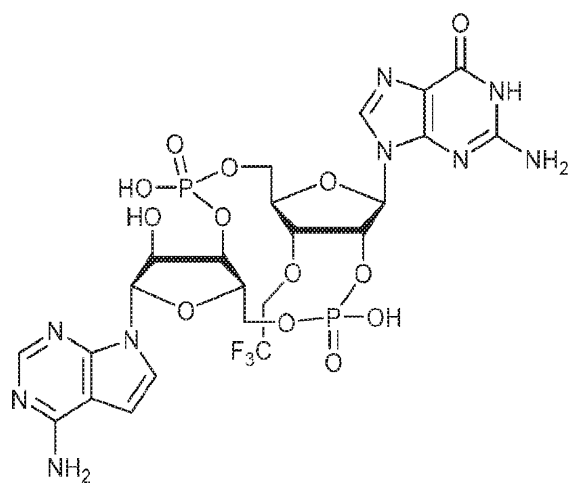
50



10



20

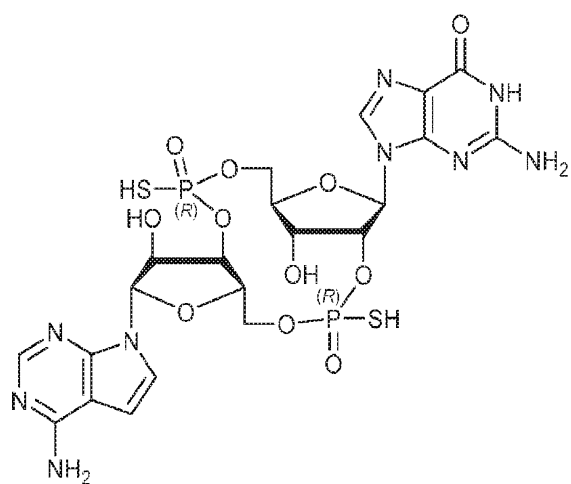


30

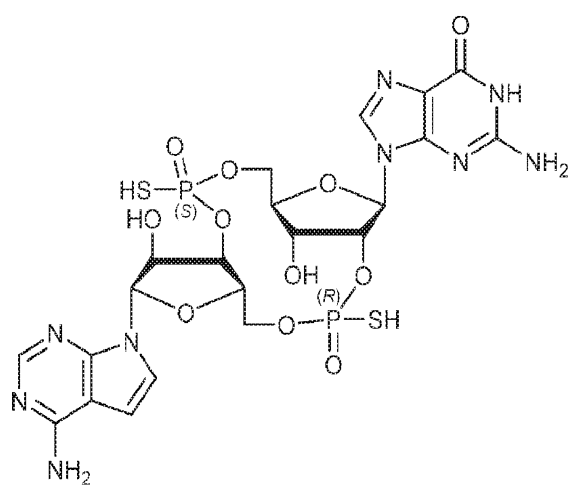


40

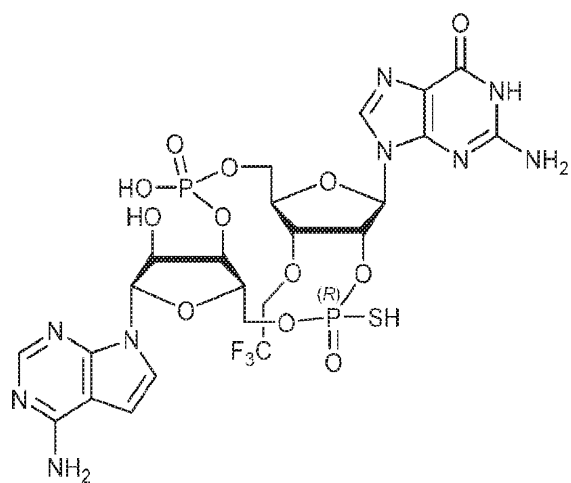
50



10



20

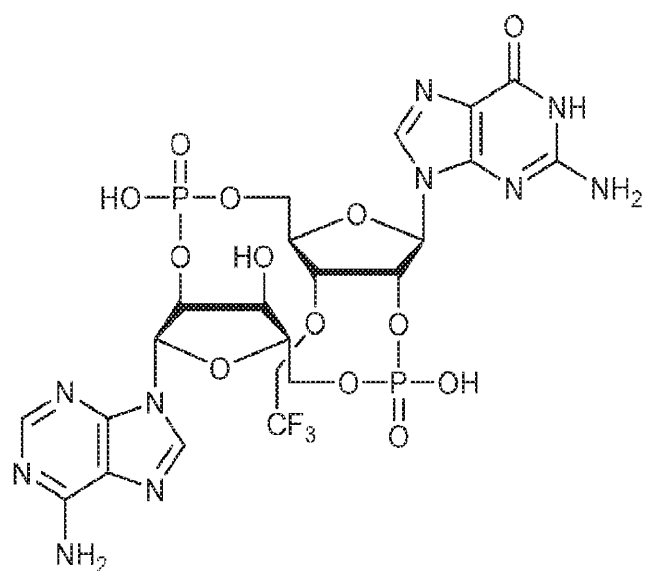


30

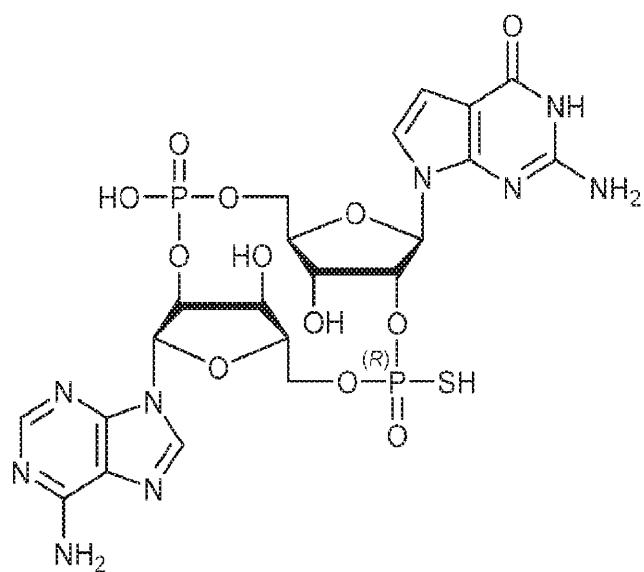


40

50



10



20

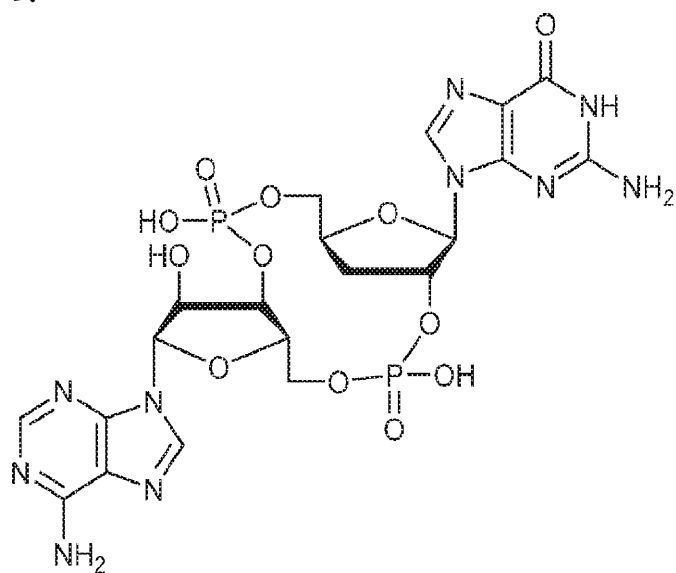
30

および

からなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 2】

式：



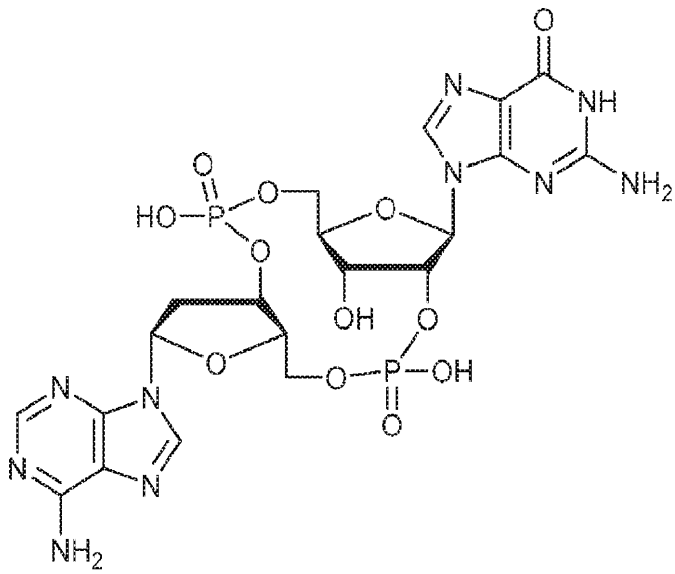
40

50

の化合物。

【請求項 1 3】

式：

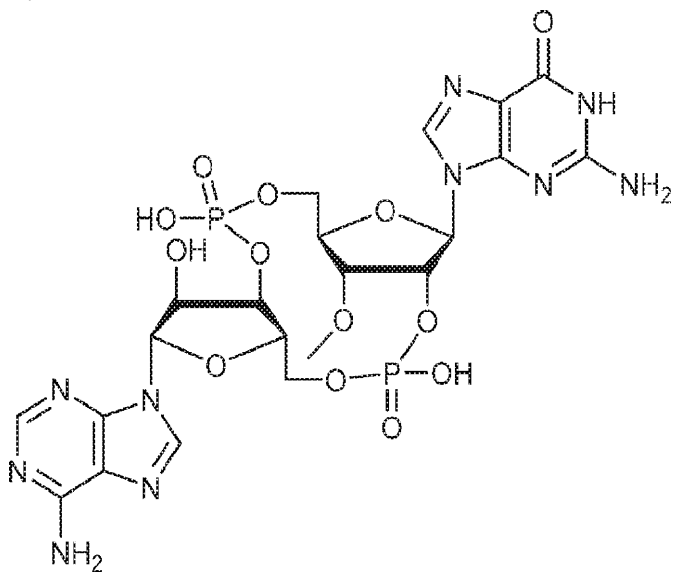


10

の化合物。

【請求項 1 4】

式：



30

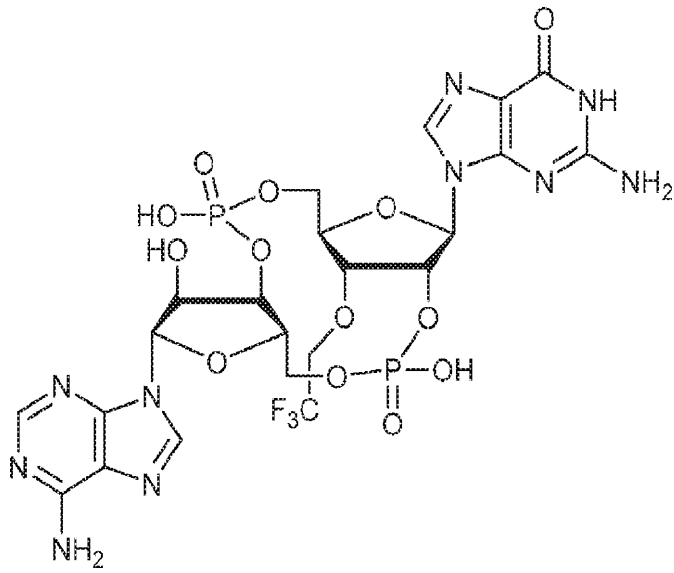
の化合物。

【請求項 1 5】

式：

40

50



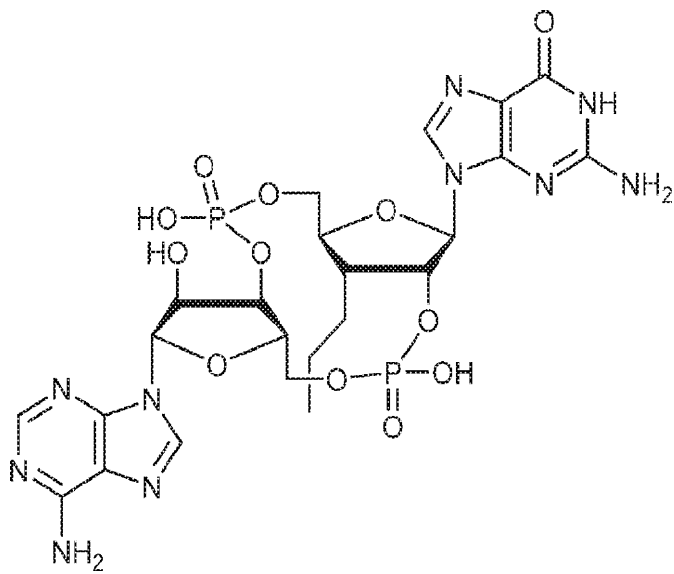
10

の化合物。

【請求項 16】

式：

20



30

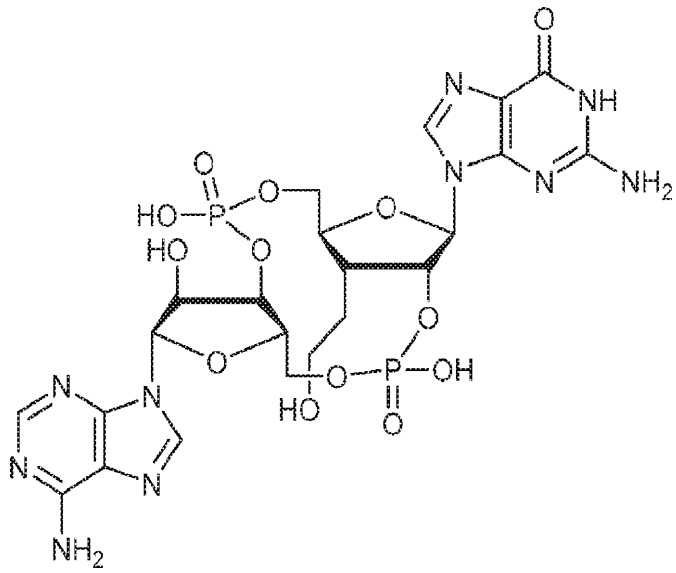
の化合物。

【請求項 17】

式：

40

50



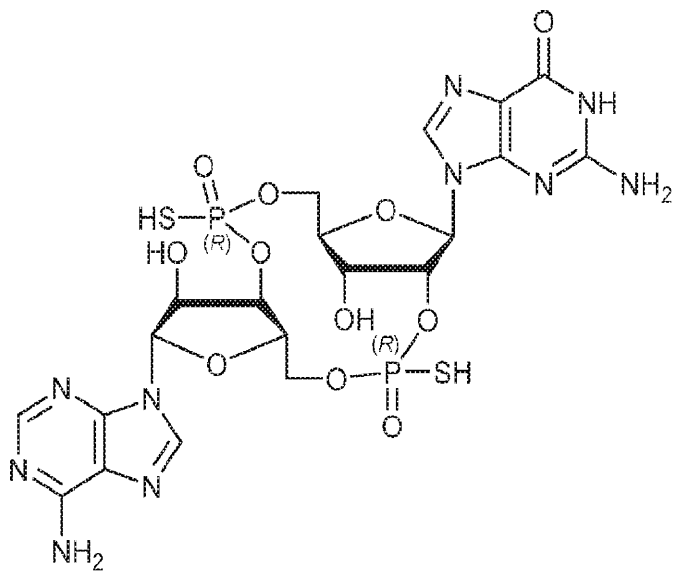
10

の化合物。

【請求項 18】

式：

20



30

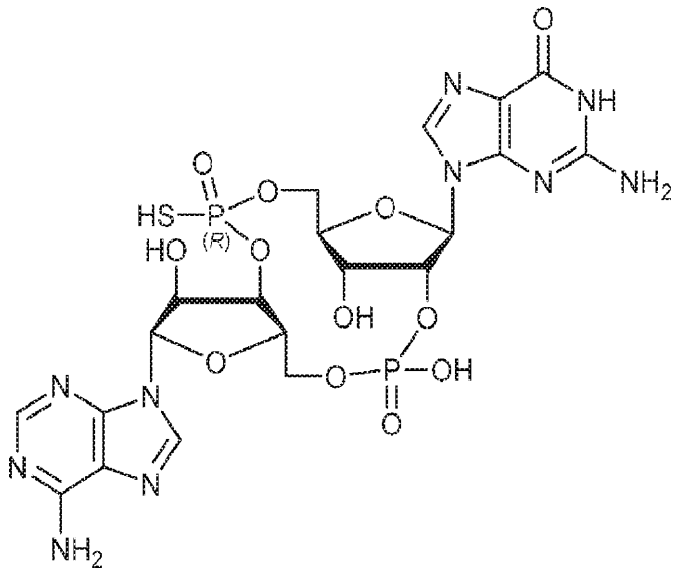
の化合物。

【請求項 19】

式：

40

50



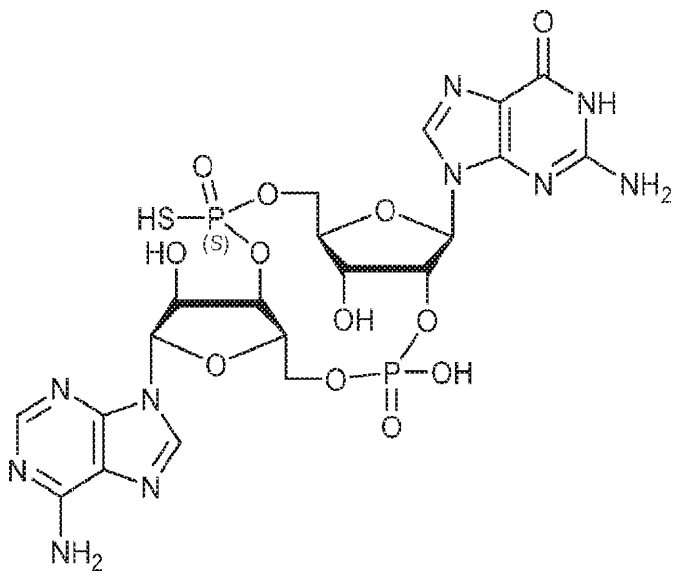
10

の化合物。

【請求項 2 0】

式：

20



30

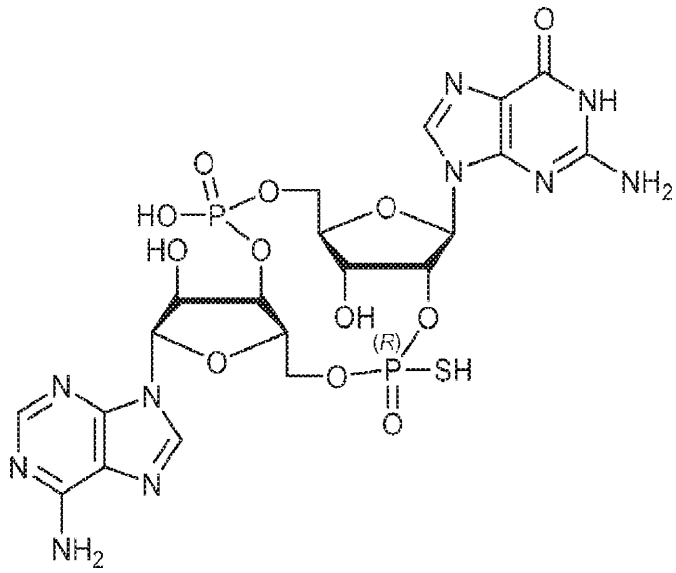
の化合物。

【請求項 2 1】

式：

40

50



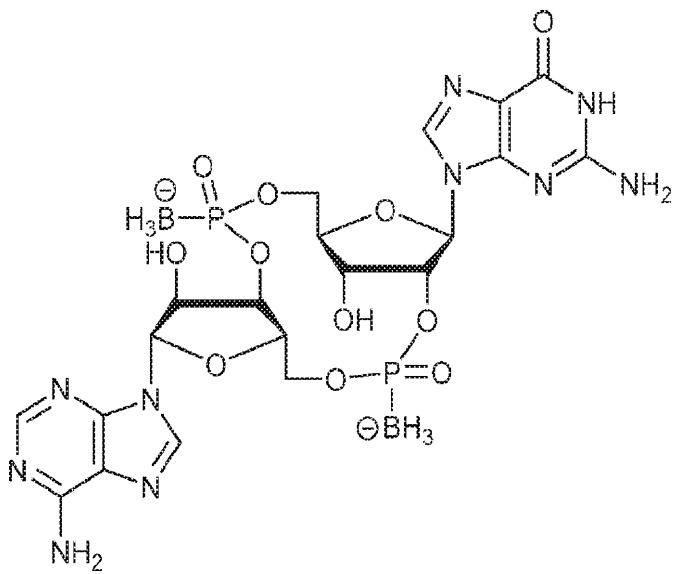
10

の化合物。

【請求項 2 2】

式：

20



30

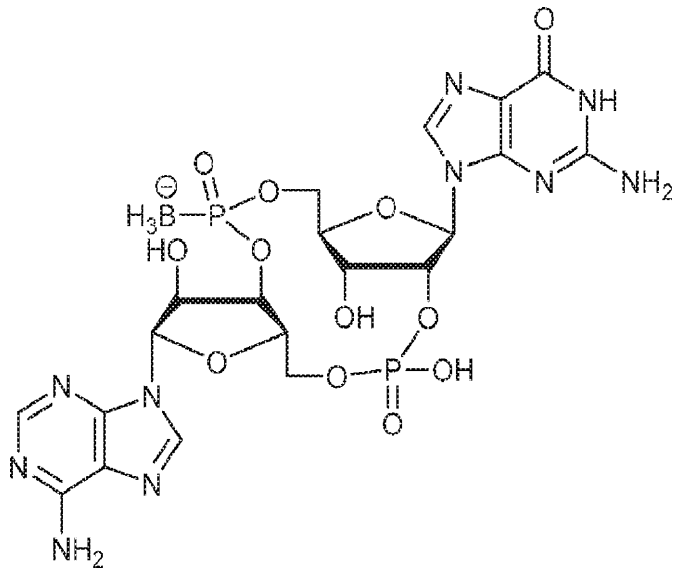
の化合物。

【請求項 2 3】

式：

40

50



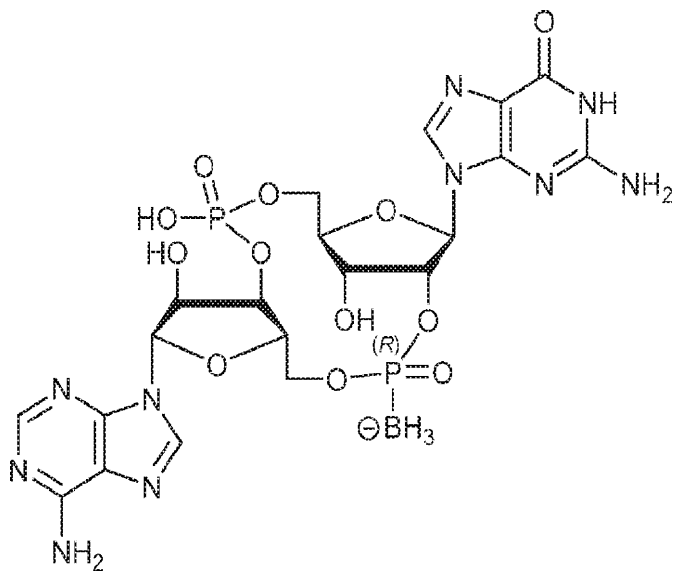
10

の化合物。

【請求項 2 4】

式：

20



30

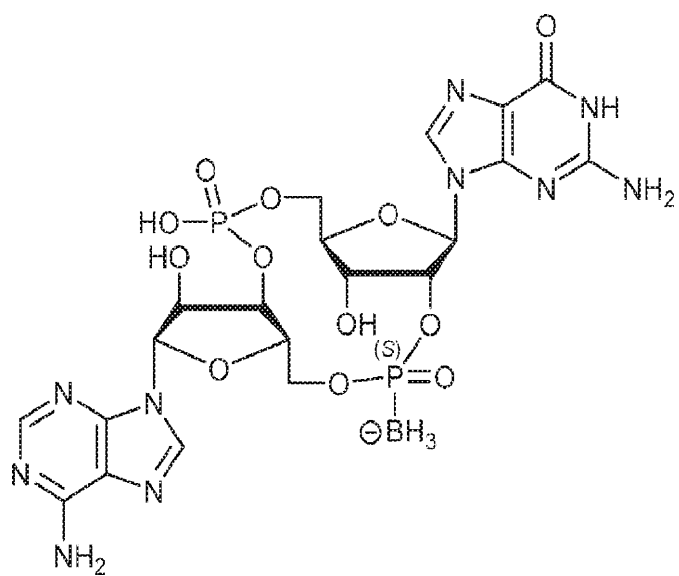
の化合物。

【請求項 2 5】

式：

40

50

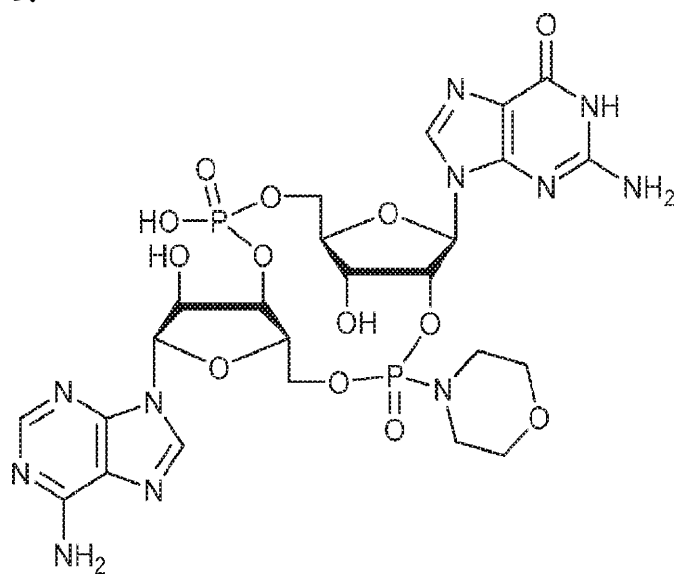


10

の化合物。

【請求項 2 6】

式：



20

30

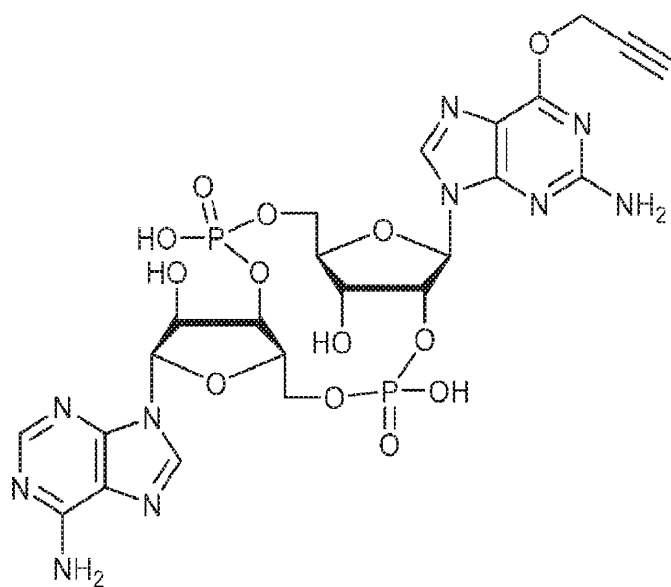
の化合物。

【請求項 2 7】

式：

40

50



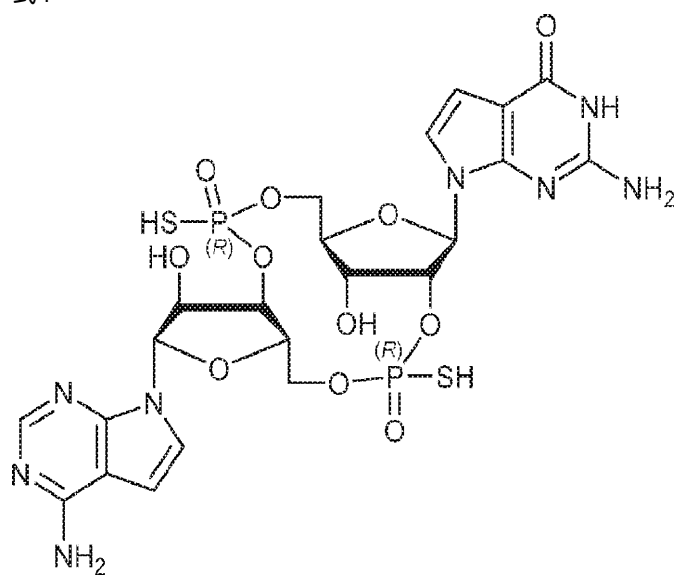
10

の化合物。

【請求項 2 8】

式：

20



30

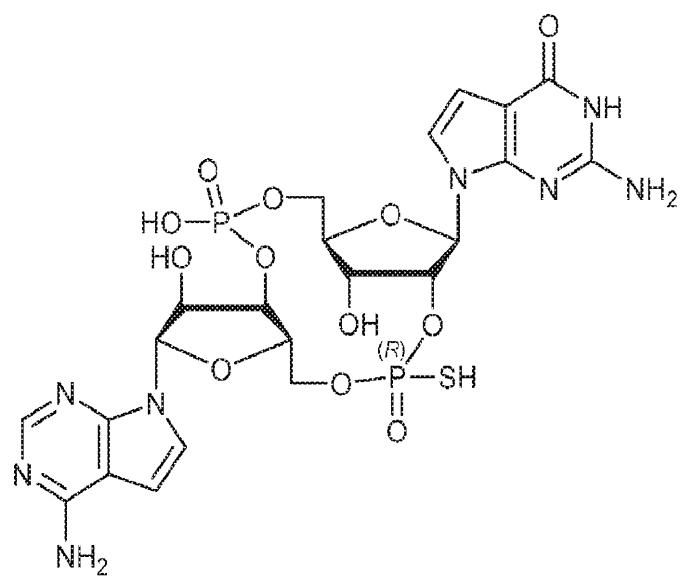
の化合物。

【請求項 2 9】

式：

40

50

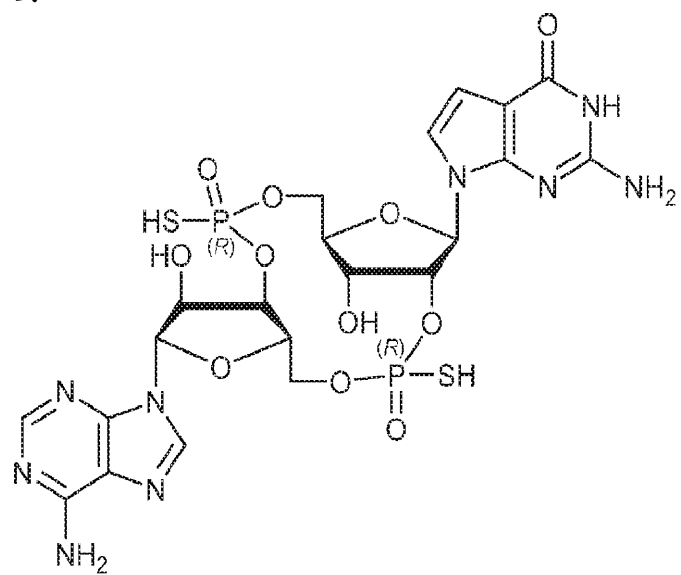


10

の化合物。

【請求項 3 0】

式：



20

30

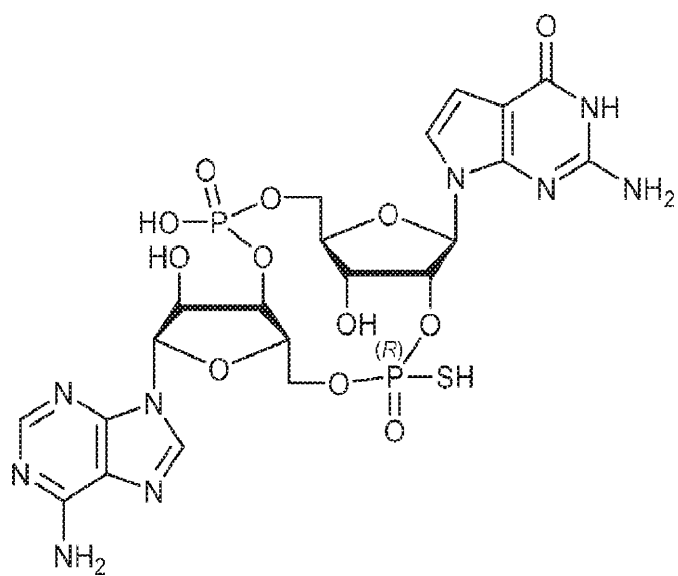
の化合物。

【請求項 3 1】

式：

40

50

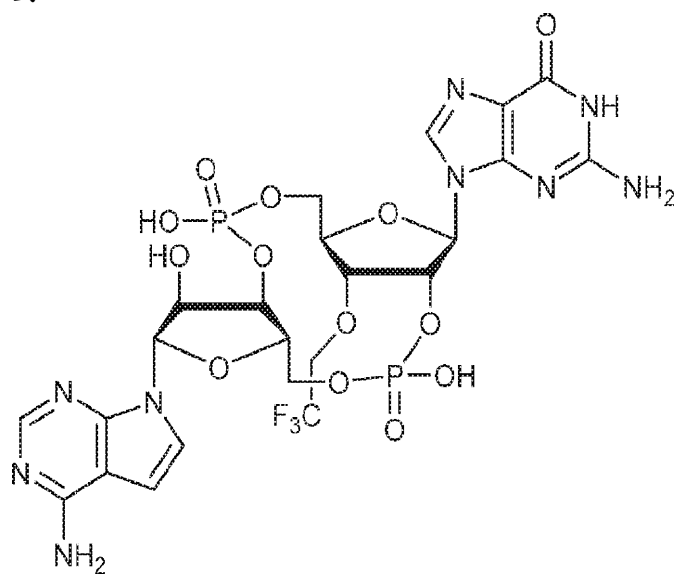


10

の化合物。

【請求項 3 2】

式：



20

30

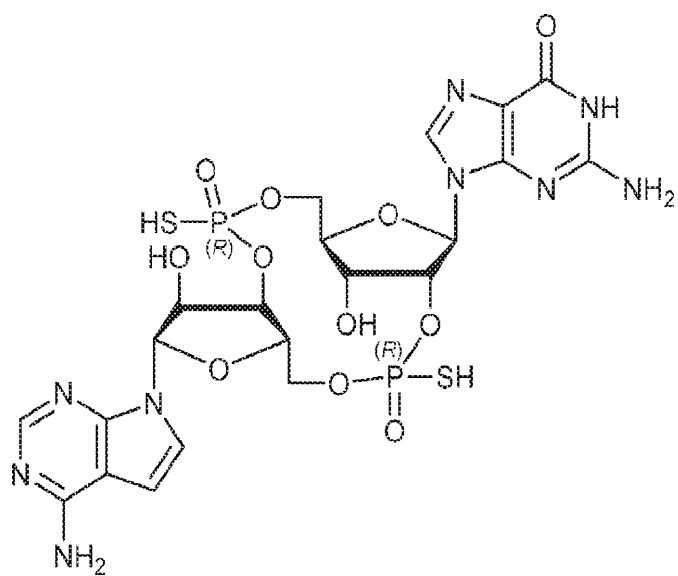
の化合物。

【請求項 3 3】

式：

40

50



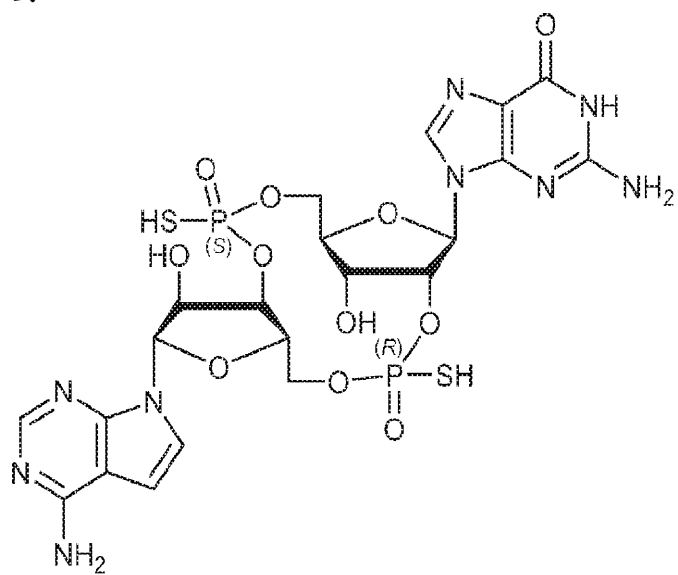
10

の化合物。

【請求項 3 4】

式：

20



30

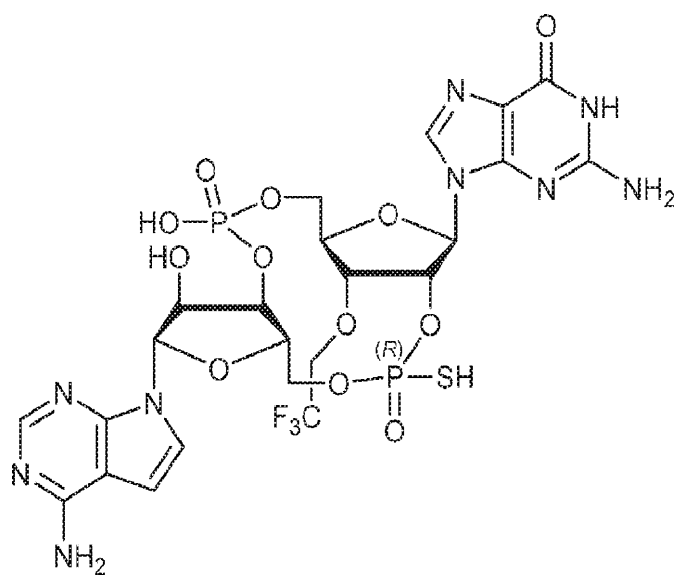
の化合物。

【請求項 3 5】

式：

40

50

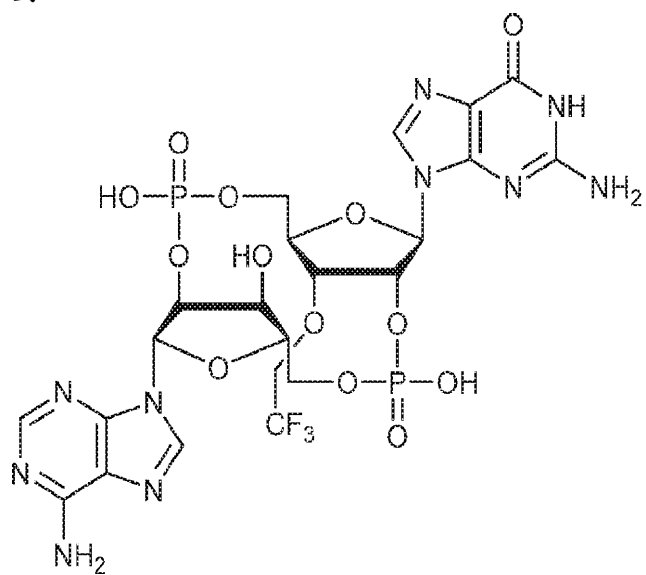


10

の化合物。

【請求項 3 6】

式：



20

30

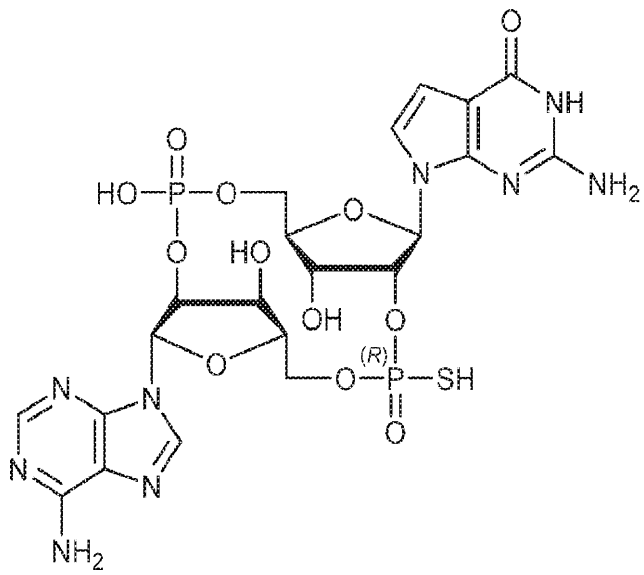
の化合物。

【請求項 3 7】

式：

40

50



10

の化合物。

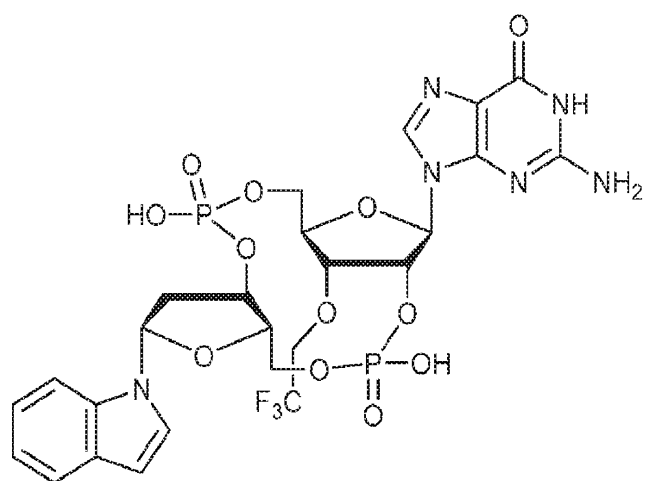
【請求項 3 8】

20

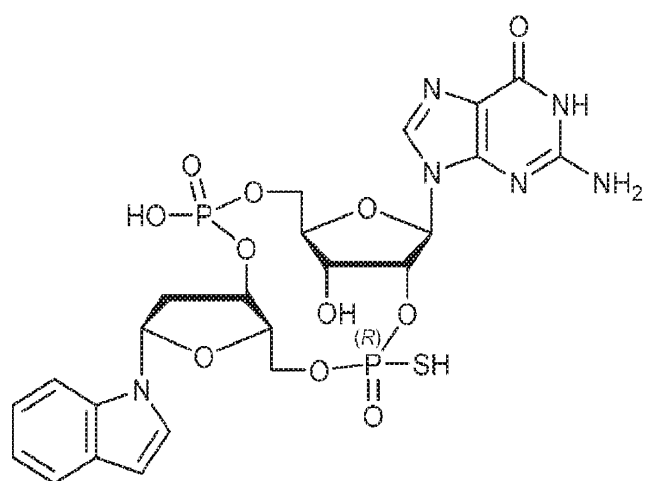
30

40

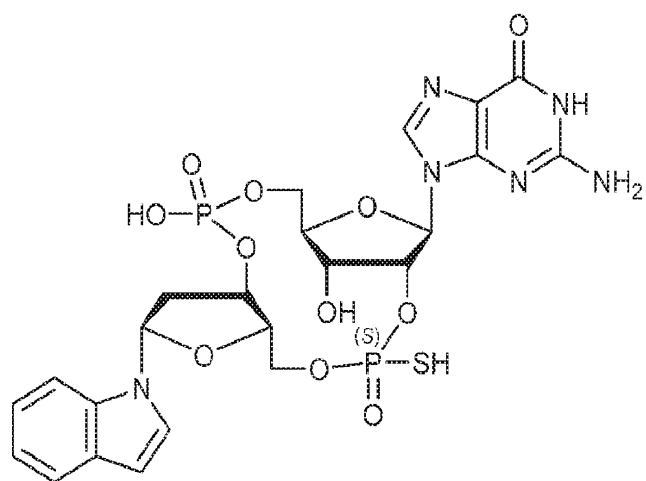
50



10



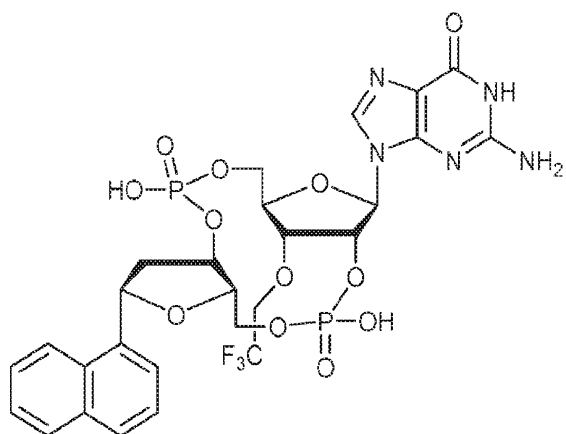
20



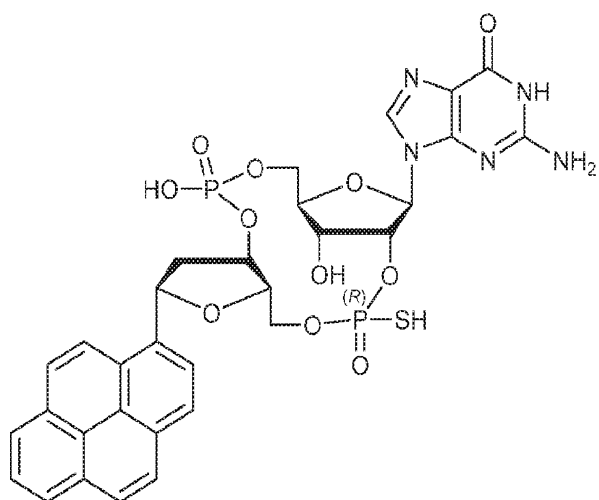
30

40

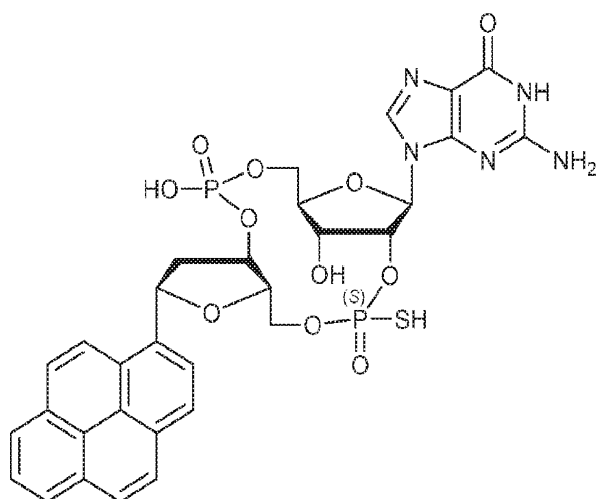
50



10



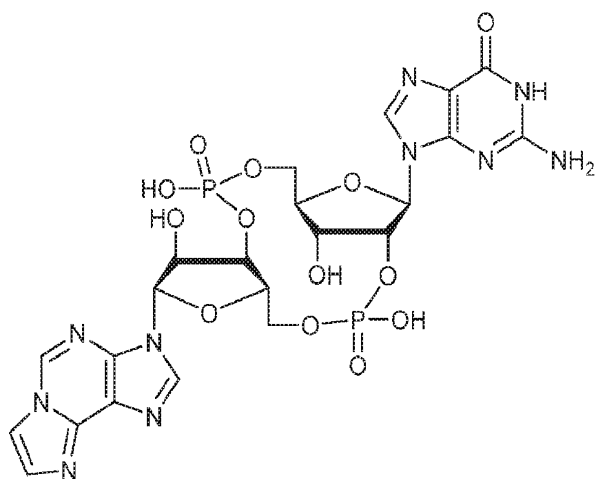
20



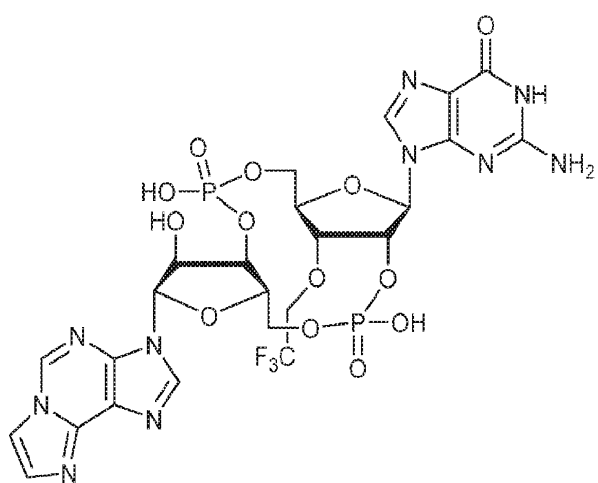
30

40

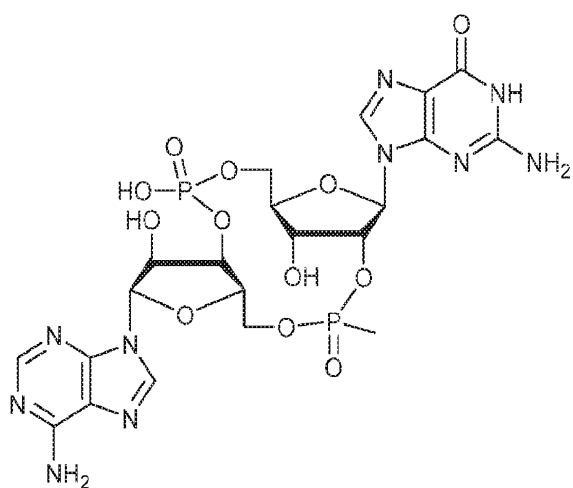
50



10



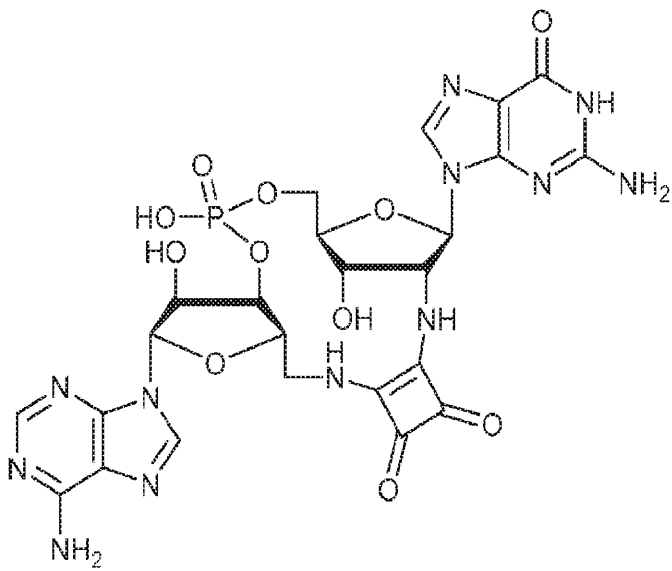
20



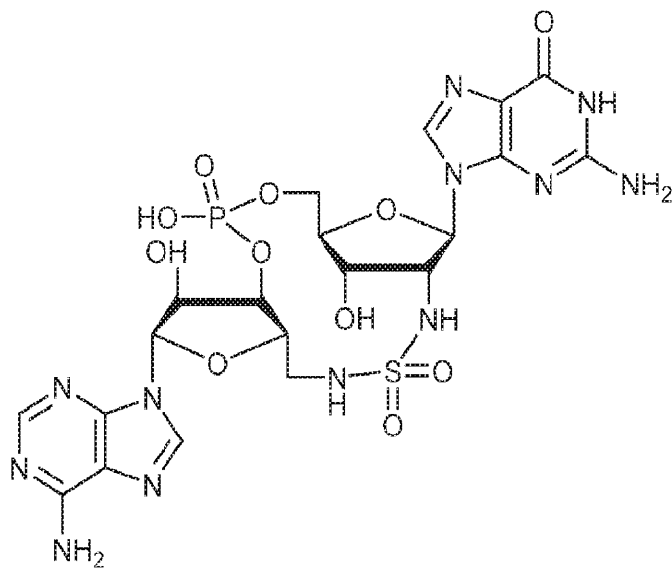
30

40

50



10



20

30

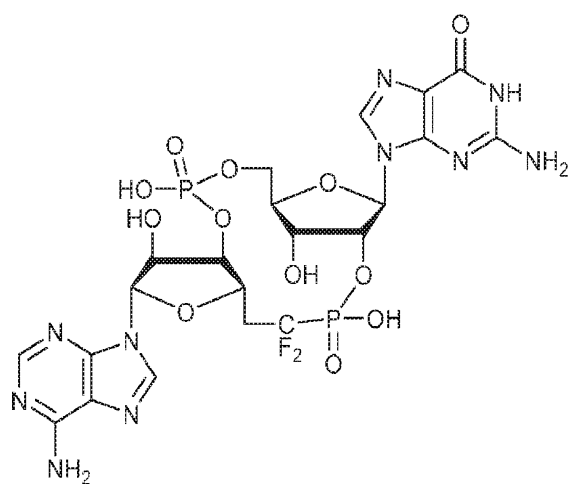
および

からなる群より選択される、化合物。

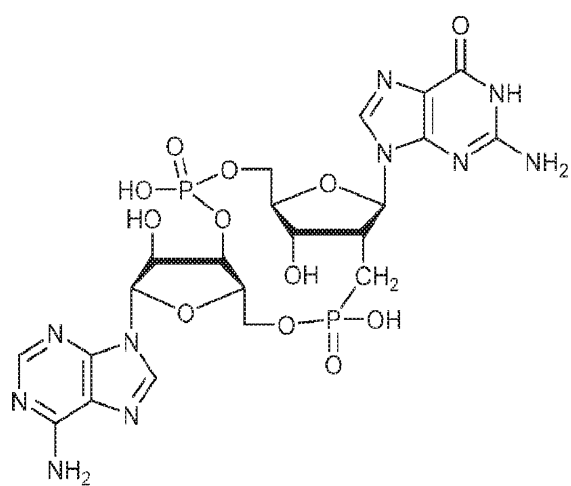
【請求項 39】

40

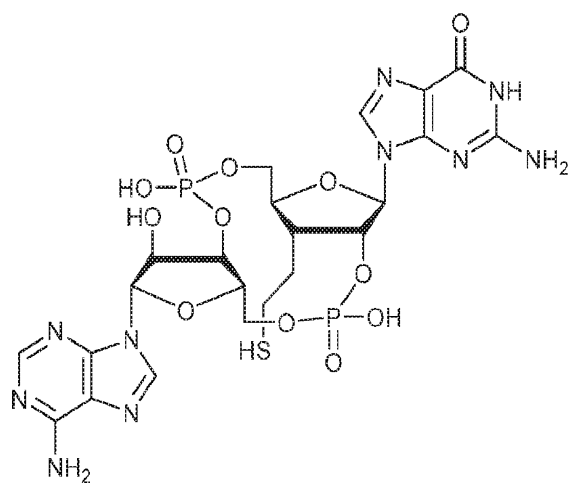
50



10



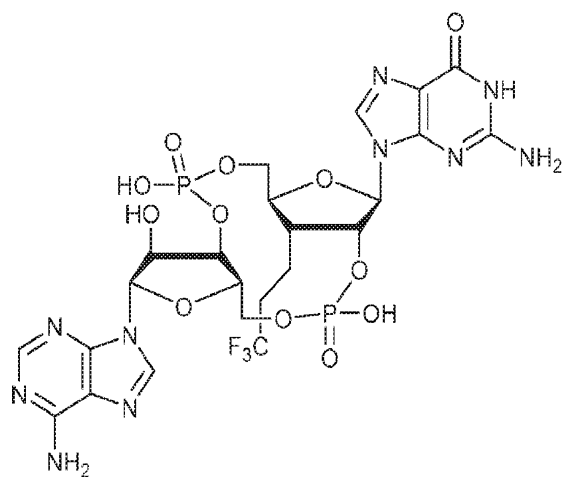
20



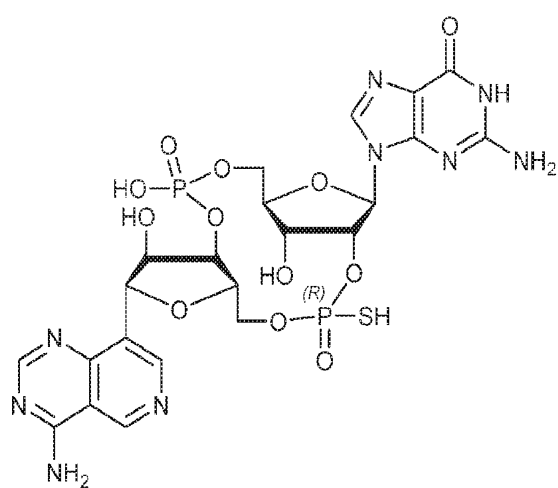
30

40

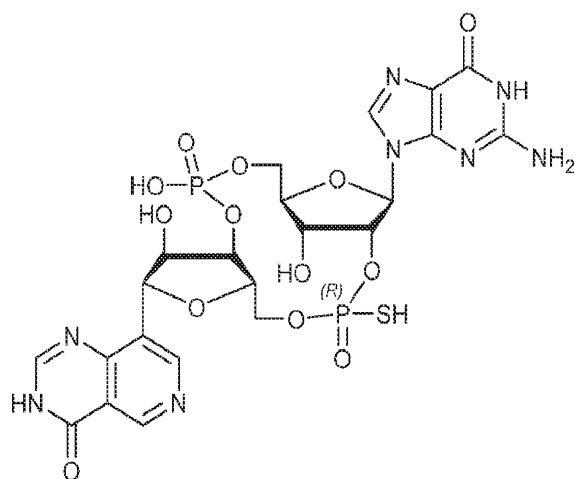
50



10



20

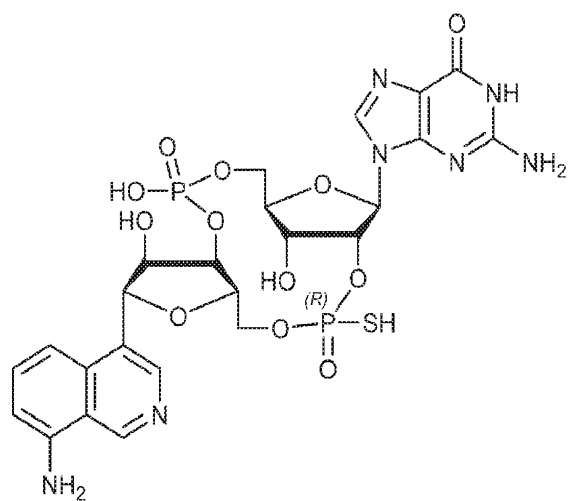


30

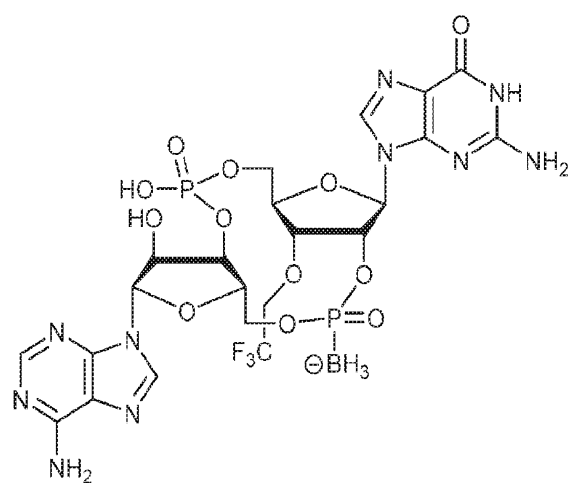


40

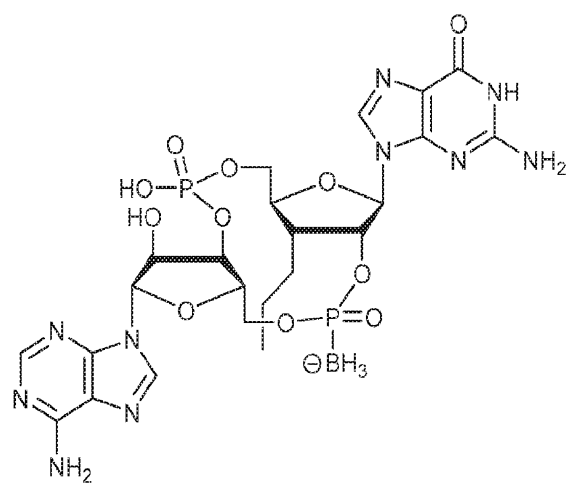
50



10



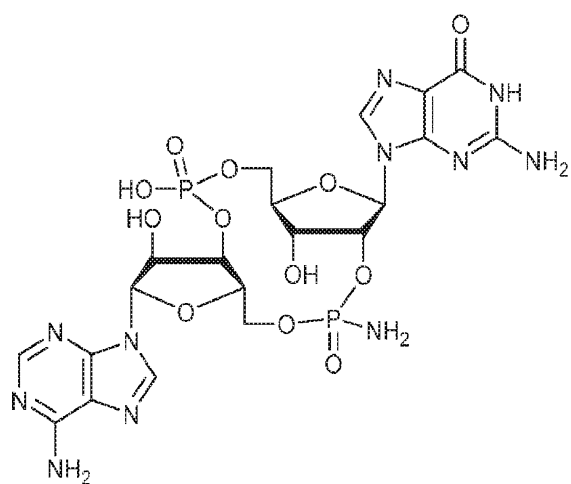
20



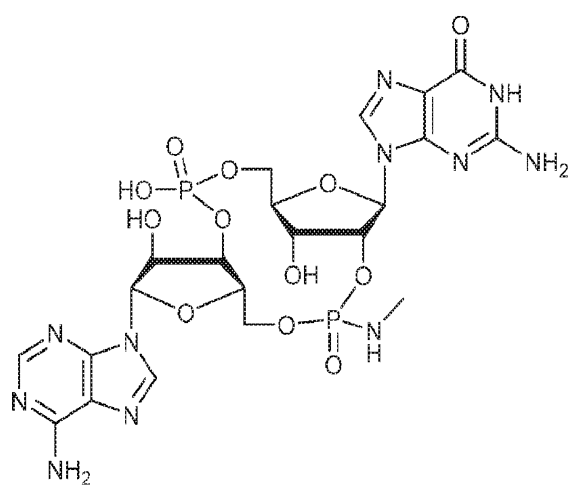
30

40

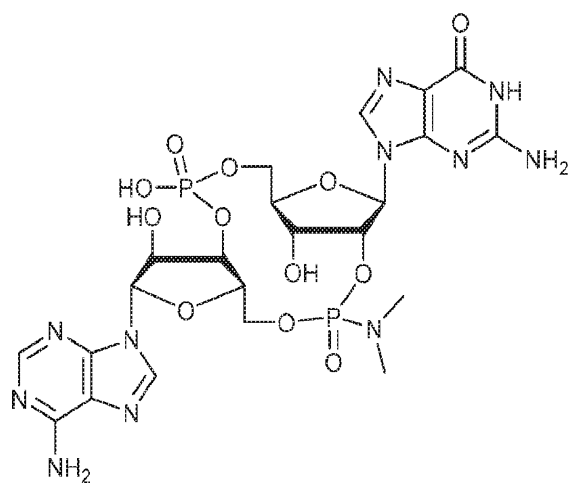
50



10



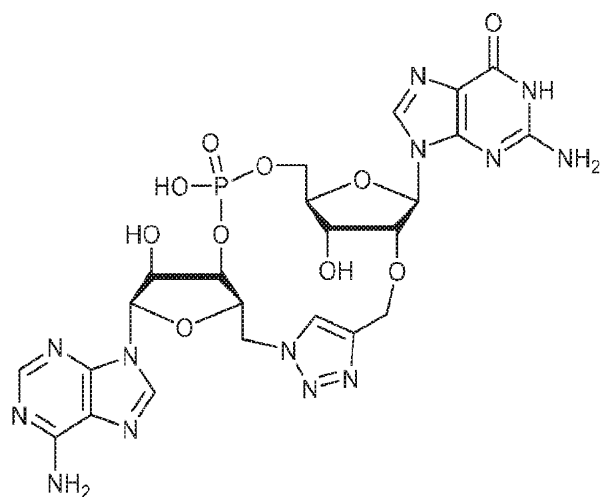
20



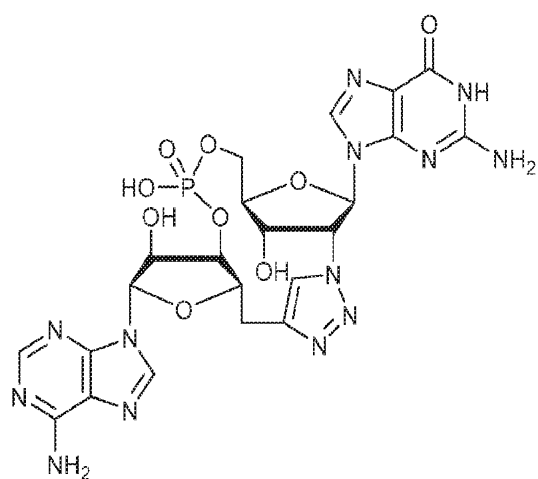
30

40

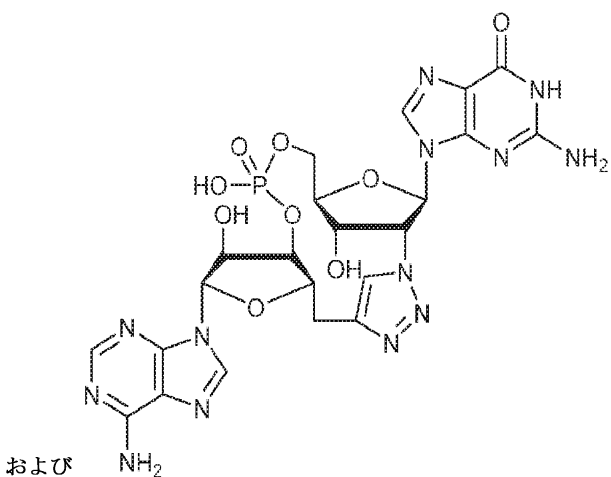
50



10



20



30

および

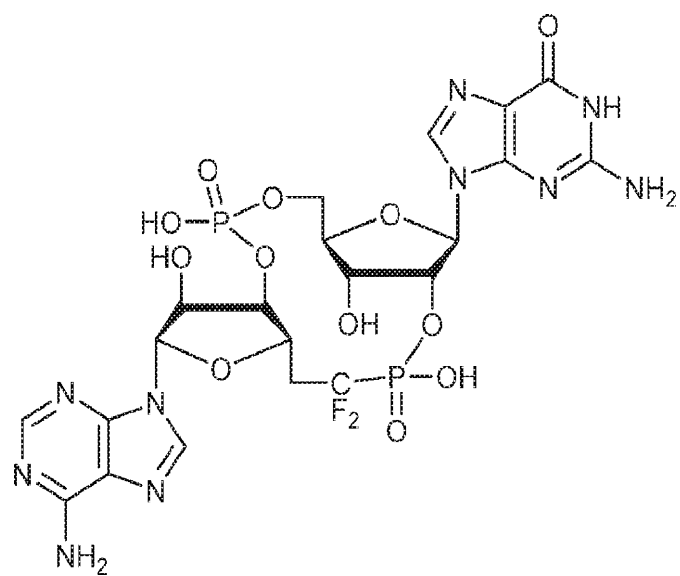
40

からなる群より選択される、化合物。

【請求項 40】

式：

50

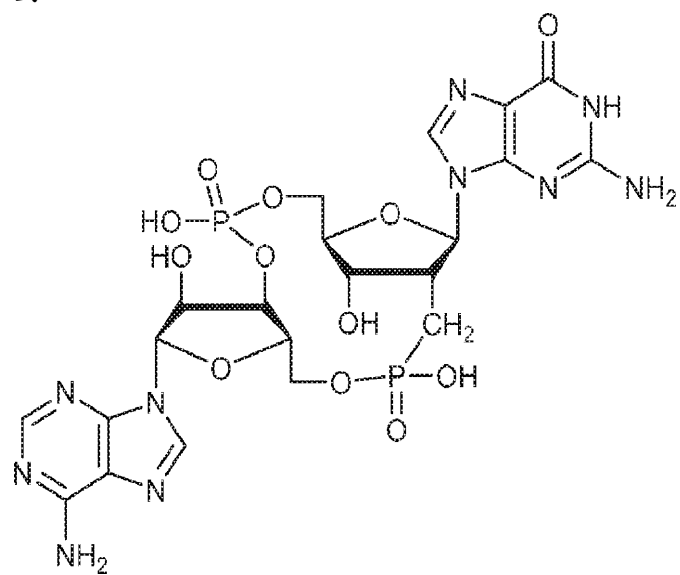


10

の化合物。

【請求項 4 1】

式：



20

30

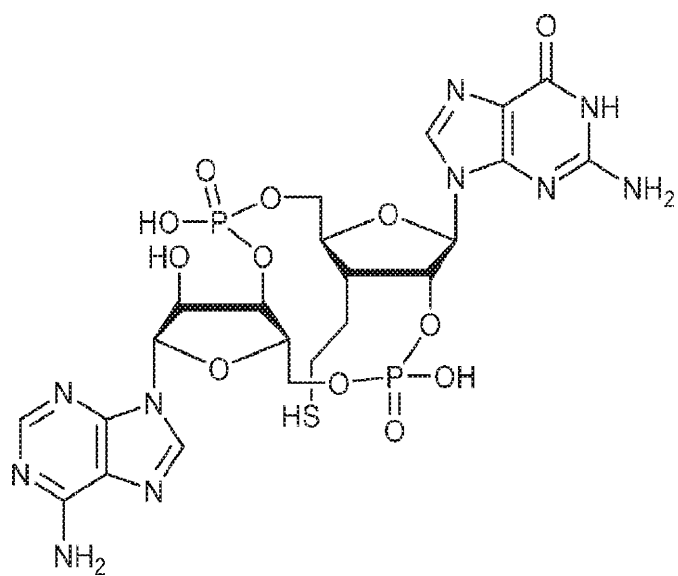
の化合物。

【請求項 4 2】

式：

40

50

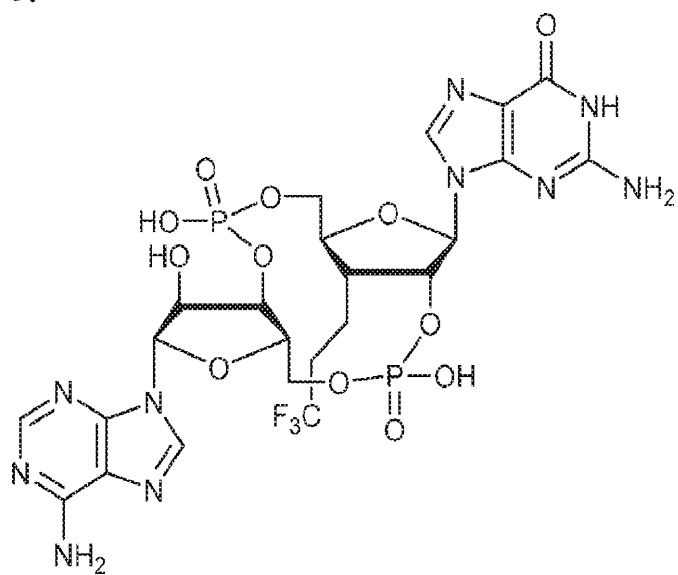


10

の化合物。

【請求項 4 3】

式：



20

30

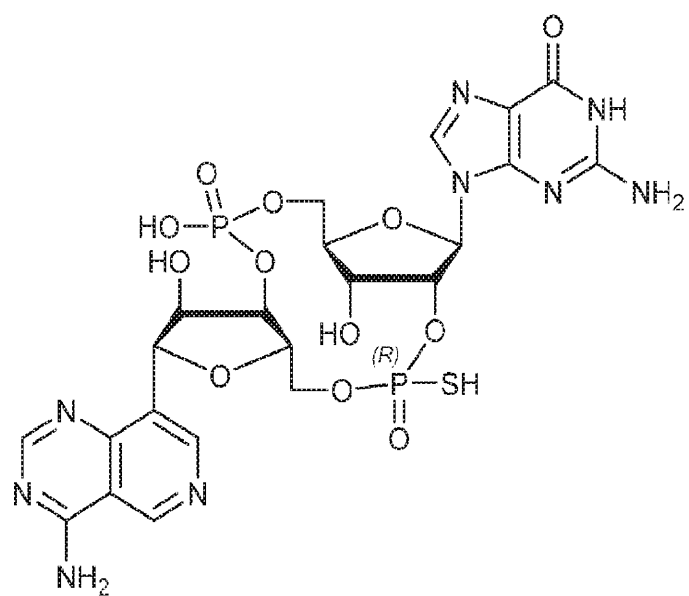
の化合物。

【請求項 4 4】

式：

40

50



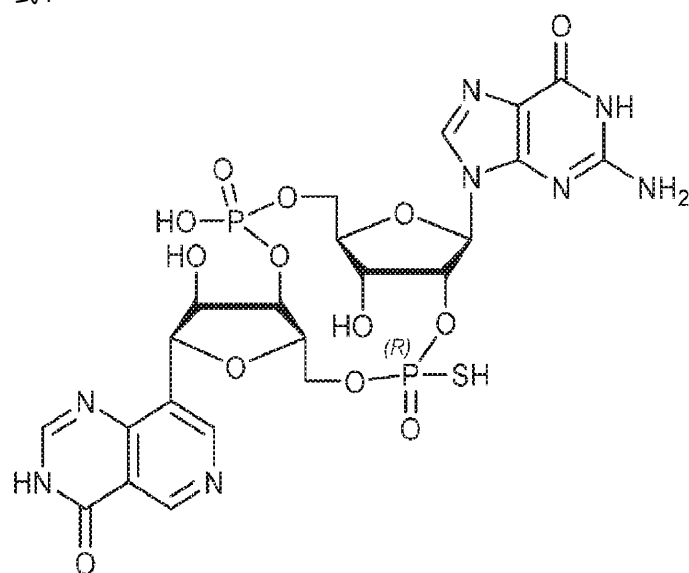
10

の化合物。

【請求項 4 5】

式：

20



30

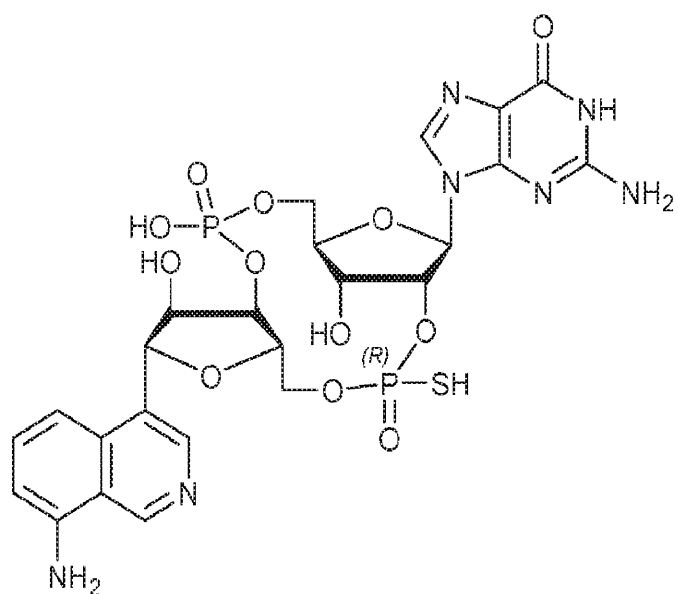
の化合物。

【請求項 4 6】

式：

40

50



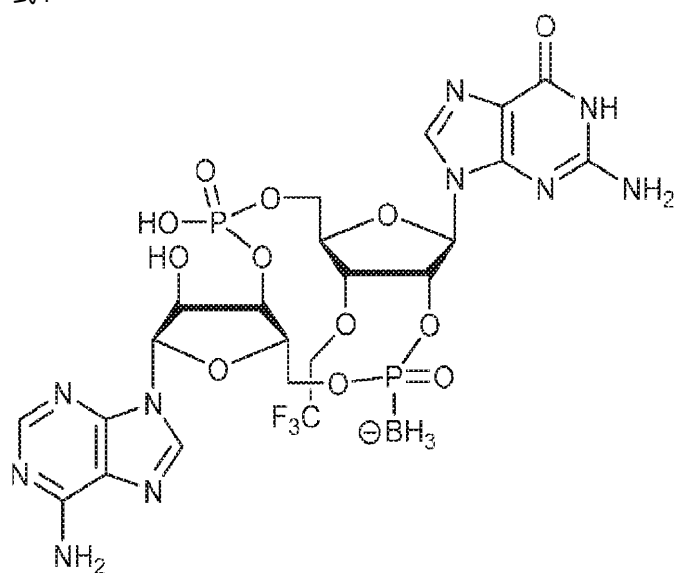
10

の化合物。

【請求項 4 7】

式：

20



30

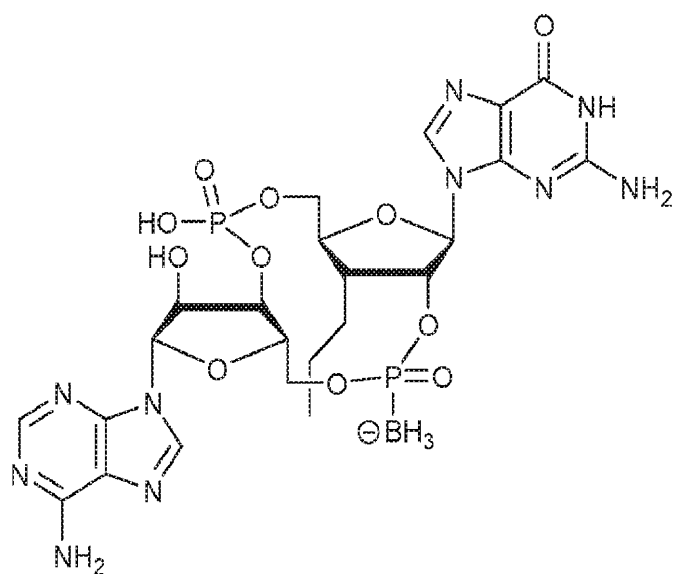
の(RP)-および(SP)-ボラノリン酸からなる群より選択される、化合物。

【請求項 4 8】

式：

40

50

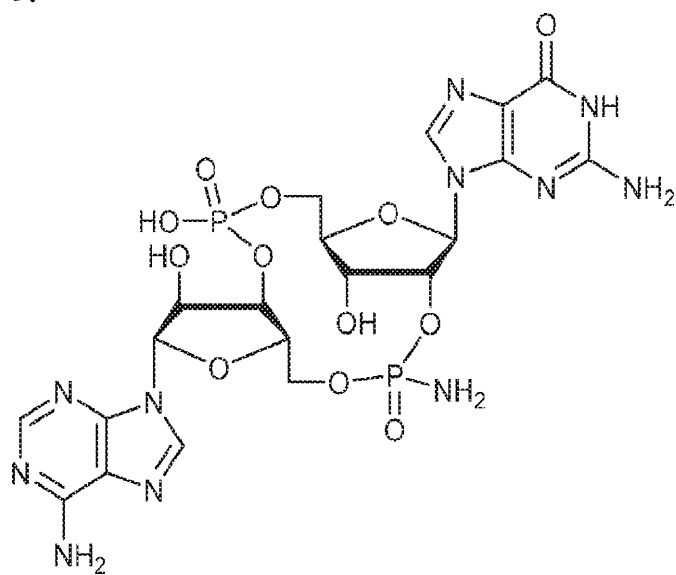


10

の(R_P)-および(S_P)-ボラノリン酸からなる群より選択される、化合物。

【請求項 4 9】

式：



20

30

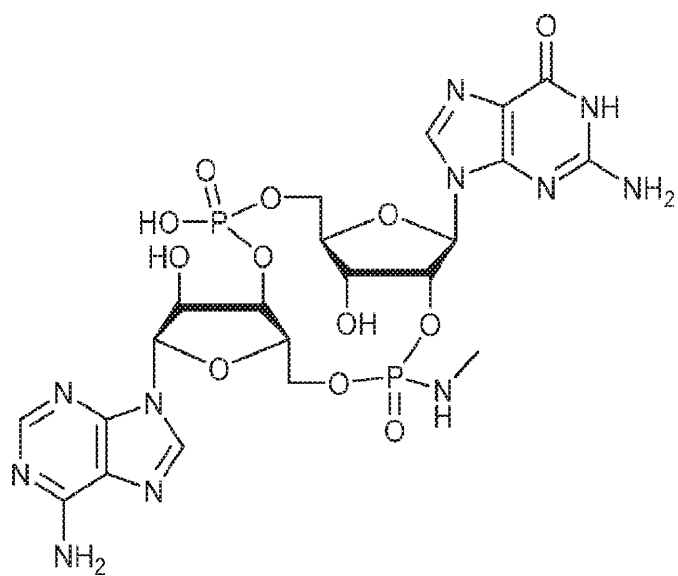
の化合物。

【請求項 5 0】

式：

40

50



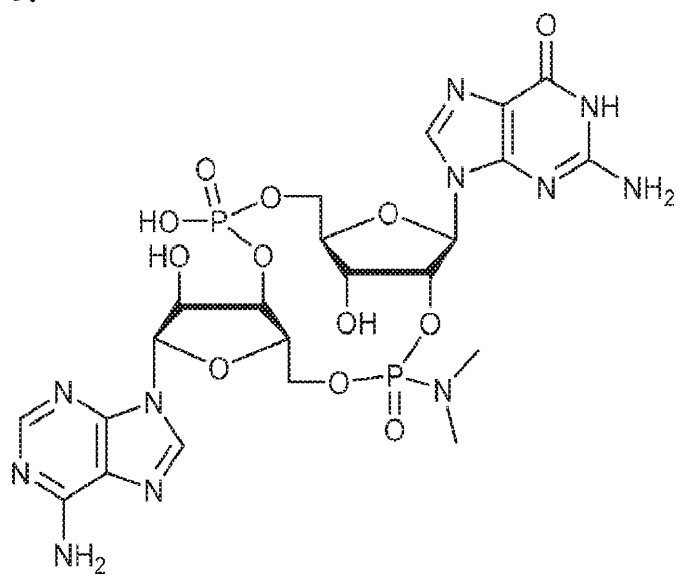
10

の化合物。

【請求項 5 1】

式：

20



30

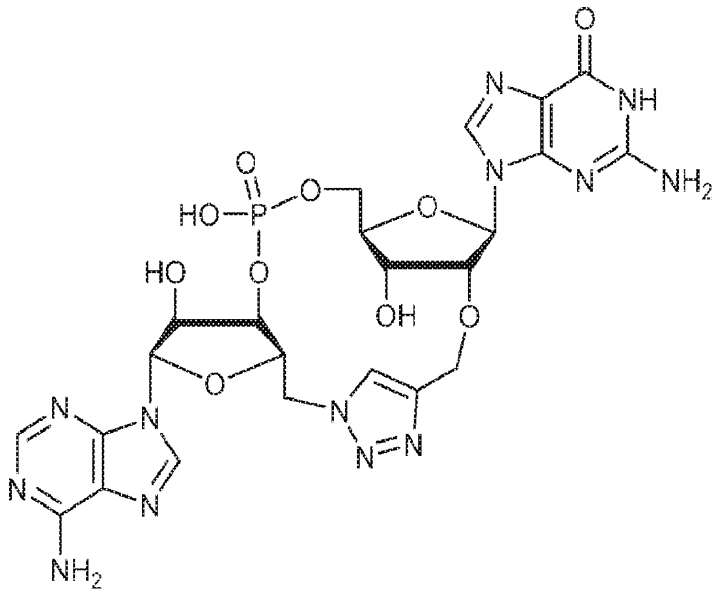
の化合物。

【請求項 5 2】

式：

40

50



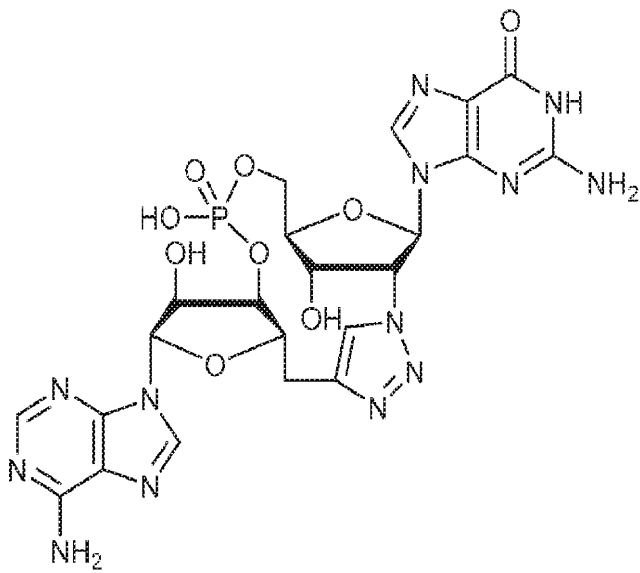
10

の化合物。

【請求項 5 3】

式：

20



30

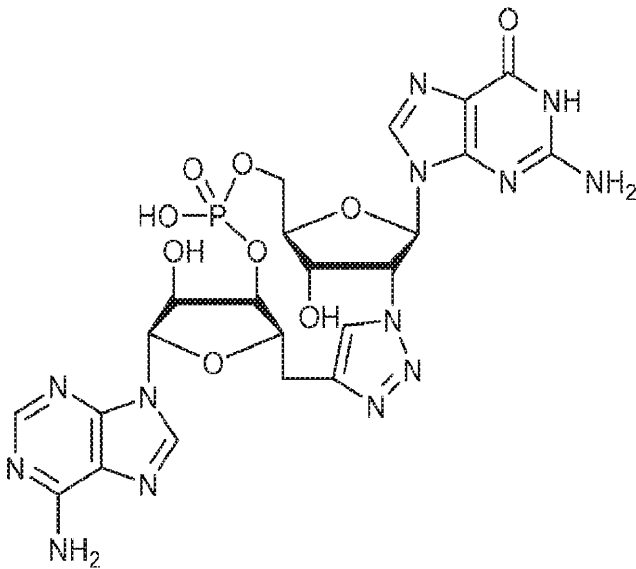
の化合物。

【請求項 5 4】

式：

40

50



10

の化合物。

【請求項 5 5】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 6】

20

ナノ粒子または別の送達ビヒクルを含む薬学的製剤中の式Iの化合物である、薬学的組成物。

【請求項 5 7】

式Iの化合物と少なくとも1つのさらなる治療用物質との組み合わせである、薬学的組成物。

【請求項 5 8】

前記さらなる治療用物質が、PD-1に対する、PD-L1に対する、またはCTLA-4に対する抗体を含むがそれらに限定されない免疫チェックポイント阻害物質である、請求項57に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 9】

30

前記さらなる治療用物質が、体幹部定位放射線治療(SBRT)を含む放射線である、請求項57に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 0】

前記さらなる治療用物質が、化学療法剤と治療用抗体とを含む抗悪性腫瘍剤である、請求項57に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 1】

がん細胞の免疫原(腫瘍抗原)または感染性病原体の免疫原を有する薬学的製剤中の式Iの化合物である、薬学的組成物。

【請求項 6 2】

1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤をさらに含む、請求項57に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 6 3】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法。

【請求項 6 4】

それを必要とする患者に、請求項63に記載の薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法。

【請求項 6 5】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する段階を含む、STING依存性免疫応答を誘導または促進する方法。

50

【請求項 66】

それを必要とする患者に、請求項63に記載の薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、STING依存性免疫応答を誘導または促進する方法。

【請求項 67】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

【請求項 68】

それを必要とする患者に、請求項67に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

【請求項 69】

それを必要とする患者に、PD-1に対する、PD-L1に対する、またはCTLA-4に対する抗体を含むがそれらに限定されない免疫チェックポイント抗体と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

10

【請求項 70】

それを必要とする患者に、体幹部定位放射線治療(SBRT)を含む放射線と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

【請求項 71】

それを必要とする患者に、化学療法剤と治療用抗体とを含む抗悪性腫瘍剤と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

20

【請求項 72】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、感染性疾患を処置する方法。

【請求項 73】

それを必要とする患者に、請求項72に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、感染性疾患を処置する方法。

【請求項 74】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、免疫障害を処置する方法。

30

【請求項 75】

それを必要とする患者に、請求項74に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、免疫障害を処置する方法。

【請求項 76】

疾患の処置または予防における使用のための、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むワクチン組成物。

【請求項 77】

疾患の処置用または予防用の抗原または抗原組成物を含むワクチン組成物の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

40

【請求項 78】

疾患に罹患しているかまたは罹患しやすい患者に、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むワクチン組成物を投与する段階を含む、該疾患を処置または予防する方法。

【請求項 79】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含み、該患者が哺乳動物である、疾患を処置または予防する方法。

【請求項 80】

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含み、該患者がヒトである、疾患を処置または予防する方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年3月18日出願の米国特許仮出願第62/310,364号、2016年6月28日出願の米国特許仮出願第62/355,382号、および2016年9月17日出願の米国特許仮出願第62/396,140号の恩典を主張するものであり、各特許仮出願の内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本発明は、新規環状ジヌクレオチドcGAMP類似体、その薬学的組成物、その合成方法、および医学的治療におけるその使用を提供する。特に、本発明の化合物は、STING(インターフェロン遺伝子刺激因子)を活性化することで身体の免疫応答を増強するものであり、がん、感染性疾患、および免疫障害の免疫療法に有用である。本化合物は、がんおよび感染性疾患に対するワクチンを開発するためのアジュバントとしても有用である。

【背景技術】

【0003】

背景

サイトゾルDNAは、微生物感染および悪性細胞に対する免疫防御に重要なI型インターフェロンおよび他のサイトカインを誘導するが、自己免疫を生じさせることもある。このDNAシグナル伝達経路はアダプタータンパク質STING(インターフェロン遺伝子刺激因子)および転写因子IRF3を必要とするが、DNAセンシング機構は最近まで不明であった。テキサス大学の国際公開公報第2014099824号(特許文献1)では、哺乳動物サイトゾル抽出物がインビトロでATPおよびGTPから、RNAの存在下ではなくDNAの存在下で環状GMP-AMP(cGAMP)を合成したことが開示された。哺乳動物細胞のDNA遺伝子導入またはDNAウイルス感染もcGAMP産生を誘発した。cGAMPがSTINGに結合することで、IRF3が活性化され、インターフェロン(IFN-)を含むI型インターフェロンが誘導された。したがって、cGAMPは、後生動物において第1の環状ジヌクレオチドとなり、また、サイトゾルDNAに応答してインターフェロン産生を誘発する内在性のセカンドメッセンジャーとして機能する。

【0004】

また、生化学的分画および定量的質量分析を通じて、国際公開公報第2014099824号(特許文献1)の発明者らは、ヌクレオチジルトランスフェラーゼファミリーに属するcGAMP合成酵素(cGAS)を同定した。cGASの過剰発現はSTING依存的に転写因子IRF3を活性化しかつIFNを誘導した。cGASのノックダウンはDNA遺伝子導入またはDNAウイルス感染によるIRF3活性化およびIFN誘導を阻害した。cGASは細胞質中でDNAに結合し、cGAMP合成を触媒した。これらの結果は、cGASが、セカンドメッセンジャーcGAMPを産生することでインターフェロンを誘導するサイトゾルDNAセンサーであることを示している。また、国際公開公報第2014099824号(特許文献1)の発明者らは、彼らが単離および合成したセカンドメッセンジャーcGAMPが、2つのホスホジエステル結合、すなわち、GMPの2'-OHとAMPの5'-リン酸との間の一方の結合およびAMPの3'-OHとGMPの5'-リン酸との間の他方の結合を含むことを確定した。この分子は2'3'-cGAMPと呼ばれる。

【0005】

本分野におけるいくつかのさらなる特許出願がこれ以降に公開されている。

【0006】

Aduro Biotechの米国特許第20140205653号(特許文献2)および米国特許第20140341976号(特許文献3)では、STINGを活性化する環状ジヌクレオチド(CDN)化合物およびSTINGを阻害するCDN化合物がそれぞれ開示されている。特に、当該発明のCDNは、STING依存的TBK1活性化およびその結果としてのI型インターフェロン産生を活性

10

20

30

40

50

化または阻害する1つまたは複数の環状プリンジヌクレオチドを含む組成物の形態で与えられる。

【0007】

シカゴ大学の国際公開公報第2015077354 A1号(特許文献4)では、インターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストを腫瘍内投与することによりがんを処置するための方法および組成物が開示されている。いくつかの態様では、対象にインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストの有効量を投与する段階を含み、STINGアゴニストが腫瘍内投与される、該対象においてがんを処置するための方法に関連する、組成物および方法が提供される。

【0008】

復旦大学の国際公開公報第2015161762号(特許文献5)では、腫瘍が胃がん、肺がん、結腸がん、肝がん、前立腺がん、または膵がんである抗腫瘍薬を調製するための環状ジヌクレオチドcGAMPの使用が開示されている。cGAMPは、免疫不全マウスにおいてヒト腫瘍細胞株の増殖を阻害することが示された。

【0009】

GlaxoSmithKlineの国際公開公報第2015185565号(特許文献6)では、環状ジヌクレオチド化合物のクラスまたはその薬学的に許容される塩および互変異性体、該化合物を含む組成物、組み合わせ、および医薬、ならびに該化合物の調製のための方法が開示されている。当該発明はまた、STINGの調節が有益である疾患および状態、例えば炎症、アレルギー疾患および自己免疫疾患、感染性疾患、がんの処置における、ならびに、ワクチンアジュバントとしての、該化合物、組み合わせ、組成物、および医薬の使用に関する。

【0010】

Memorial Sloan Kettering Cancer Centerの国際公開公報第2014179335号(特許文献7)では、cGAMP異性体の使用および/または活用ならびに酵素cGASの構造に関連する組成物、方法、キット、およびアッセイが開示されている。

【0011】

医学的治療における使用のための新規環状ジヌクレオチドcGAMP類似体の発見および開発がなお必要である。具体的には、内在性cGAMPよりも優れた効力、安定性、および特異性を示すcGAMP類似体がなお必要である。がんおよび感染性疾患を含むヒト疾患の動物モデルにおいて優れた安全性および有効性を示すcGAMP類似体はまだ開発されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開公報第2014099824号

【特許文献2】米国特許第20140205653号

【特許文献3】米国特許第20140341976号

【特許文献4】国際公開公報第2015077354 A1号

【特許文献5】国際公開公報第2015161762号

【特許文献6】国際公開公報第2015185565号

【特許文献7】国際公開公報第2014179335号

【発明の概要】

【0013】

式Iは式Ia~Iiを包含する。

【0014】

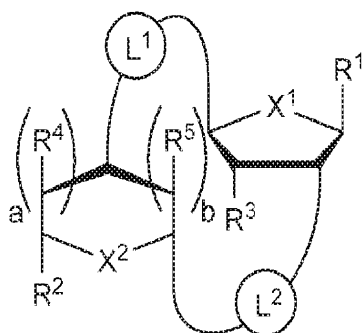
一局面では、本発明は、式Ia:

10

20

30

40



式 Ia

10

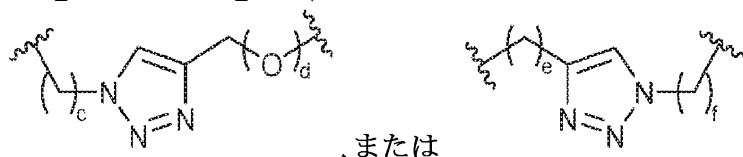
の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

aおよびbは独立して0または1であり、かつ、aが1でありbが0でありかつR⁵が存在しない場合；およびaが0でありbが1でありかつR⁴が存在しない場合にa + b = 1であり；

X¹およびX²は独立して5員環中のO、S、またはSeであり；

X¹に対して 位の炭素から出発するL¹、およびX²に対して 位の炭素から出発するL²は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、

20



,または

であり；

cは0、1、または2であり；

d、e、およびfは独立して0または1であり；

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴は独立してHまたはFであり；

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり；

30

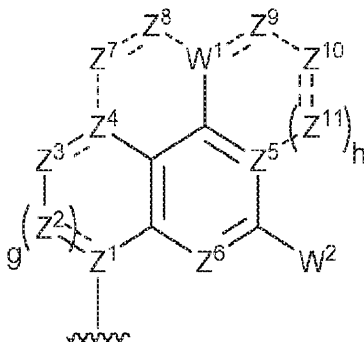
R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6

40

50

アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

R¹およびR²は独立して、互変異性形態を含む以下の一般構造:



10

を有する芳香環または芳香族複素環であり;

gおよびhは独立して0または1であり;

W¹およびW²は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

20

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、およびZ⁶は独立してCHまたはNであり;

存在する場合に、Z⁷、Z⁸、Z⁹、Z¹⁰、およびZ¹¹は独立してCHまたはNであり、さらにW¹はCHまたはNであり;かつ

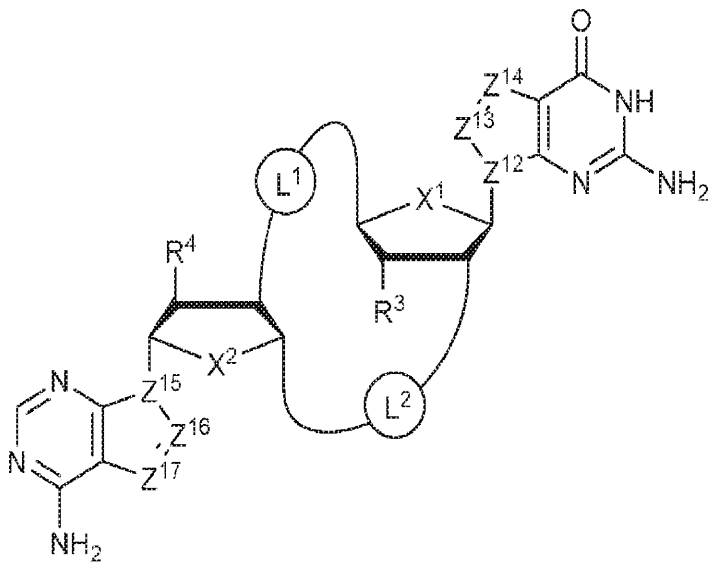
R³、R⁴、およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸である。

30

【0015】

一態様では、本発明は、式Ib:

40



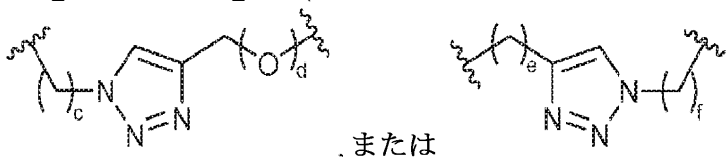
式 Ib

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

X¹およびX²は独立してO、S、またはSeであり；

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、およびZ¹⁷は独立してCHまたはNであり；

X¹に対して 位の炭素から出発するL¹、およびX²に対して 位の炭素から出発するL²は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、



であり；

cは0、1、または2であり；

d、e、およびfは独立して0または1であり；

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴は独立してHまたはFであり；

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり；

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6

アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;かつ

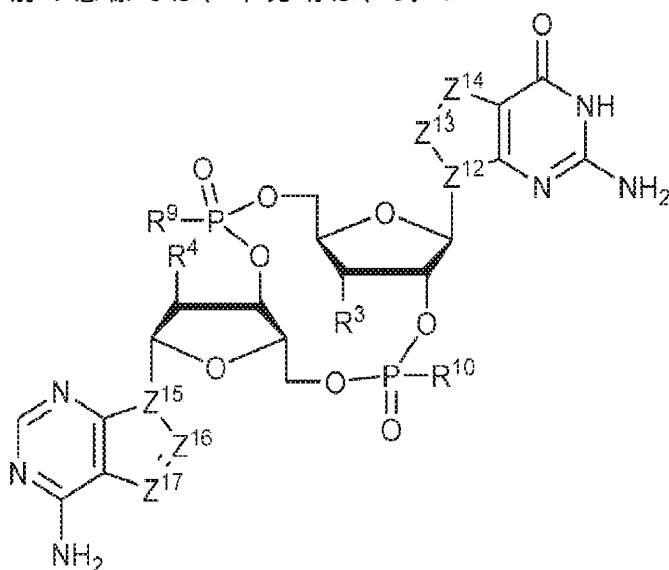
R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 である。

10

【0016】

別の態様では、本発明は、式Ic:

20



30

式Ic

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

式中、

Z₁₂、Z₁₃、Z₁₄、Z₁₅、Z₁₆、およびZ₁₇は独立してCHまたはNであり;

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり;

40

R^7 および R^8 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 C_1

50

~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;かつ

10

R⁹およびR¹⁰は独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸である。

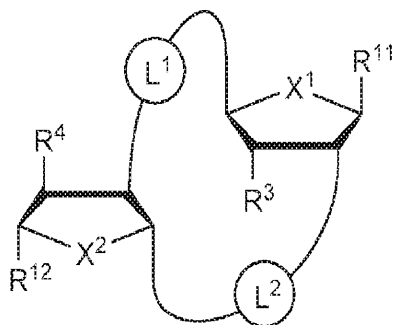
20

【0017】

別の態様では、式Icの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられている。

【0018】

別の態様では、本発明は、式Id:



式Id

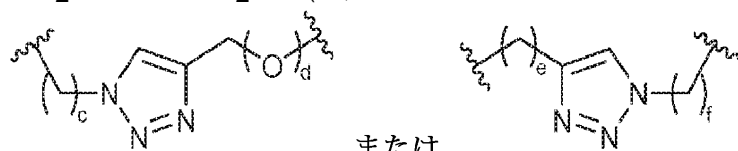
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X¹およびX²は独立してO、S、またはSeであり;

X¹に対して 位の炭素から出発するL¹、およびX²に対して 位の炭素から出発するL²は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、

40



,または

であり;

50

cは0、1、または2であり；

d、e、およびfは独立して0または1であり；

Y1、Y2、Y3、およびY4は独立してHまたはFであり；

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり；

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、環状-(C₁～6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁～6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁～6アルキル)-、環状-(C₁～6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁～6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁～6オキサアルキル)-であり；

R³およびR⁴は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり；

R¹¹およびR¹²は独立して、

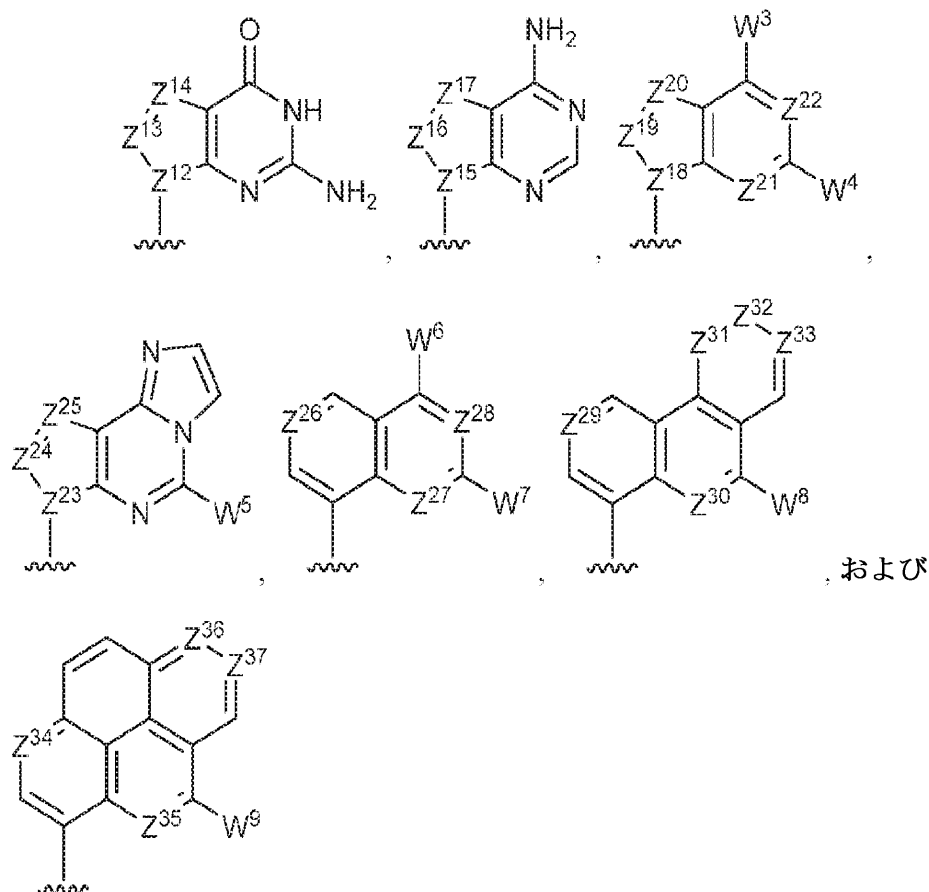
10

20

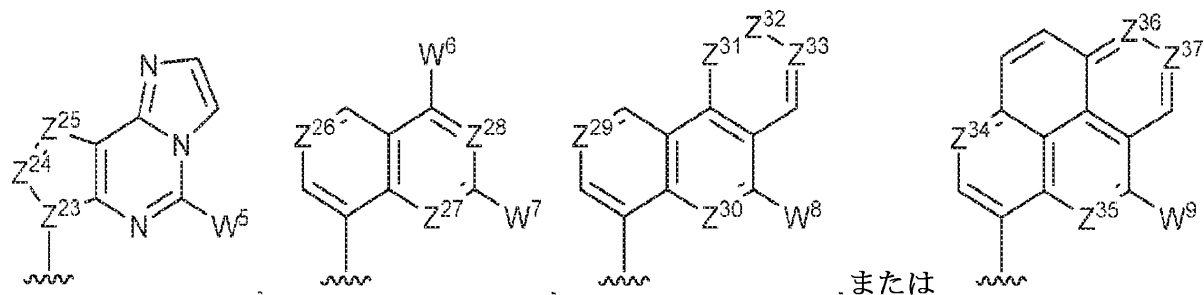
30

40

50



からなる群より選択され、R¹¹およびR¹²のうち少なくとも一方は



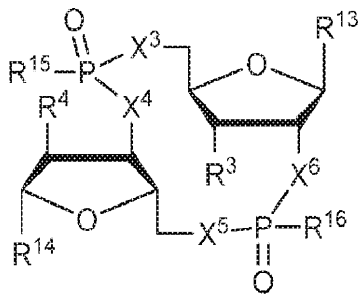
であり;

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹、Z²⁰、Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、Z²⁶、Z²⁷、Z²⁸、Z²⁹、Z³⁰、Z³¹、Z³²、Z³³、Z³⁴、Z³⁵、Z³⁶、およびZ³⁷はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、およびW⁹は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸である。

【 0 0 1 9 】

別の態様では、本発明は、式Ie:



式Ie

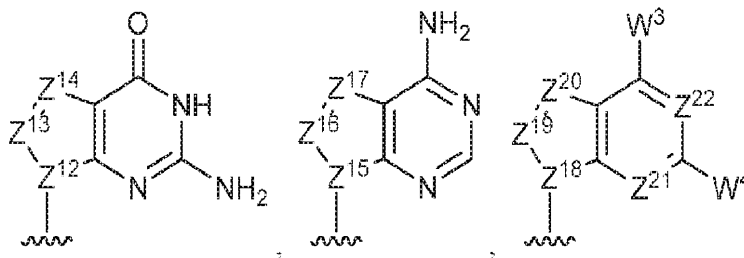
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

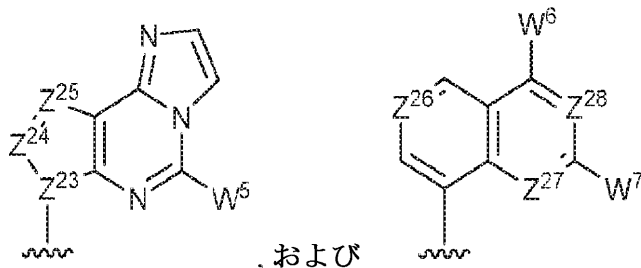
式中、

X3、X4、X5、およびX6は独立してO、NH、CH₂、CHF、またはCF₂であり；

R13およびR14は独立して、



20



, および

30

からなる群より選択され；

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、およびZ28はそれぞれ独立してCHまたはNであり；かつ

W3、W4、W5、W6、およびW7は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり；

40

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、環状-(C₁～6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール

50

基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または $-NR^7R^8$ であり;かつ

R^{15} および R^{16} は独立して、ヒドロキシル、チオール、メトキシ、エトキシ、アミノ、 N -メチルアミノ、 N,N -ジメチルアミノ、 N -エチルアミノ、 N,N -ジエチルアミノ、 N -ホル

10

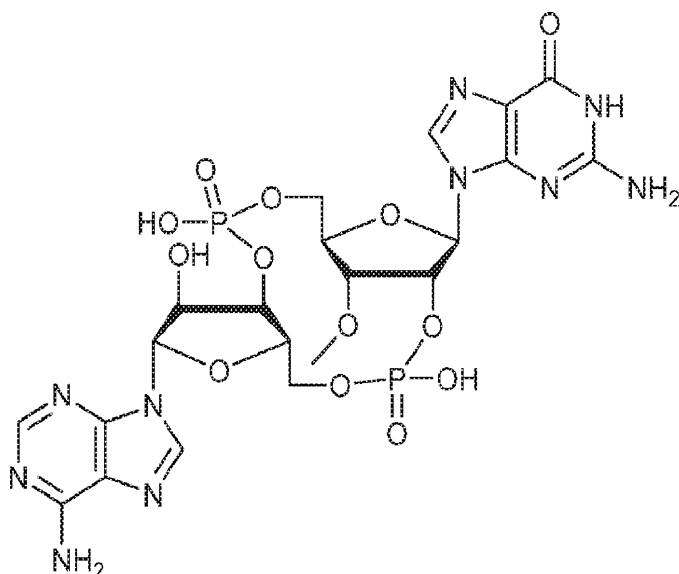
20

【0020】

別の態様では、式Ieの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられている。

【0021】

別の態様では、化合物は



30

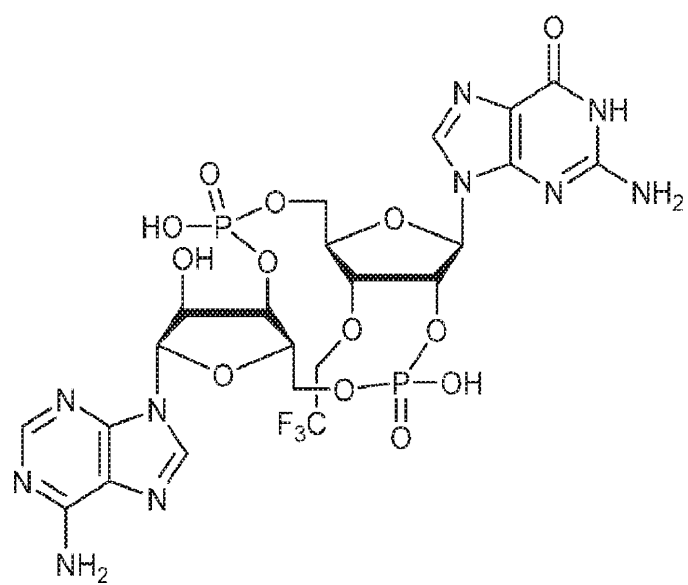
40

である。

【0022】

別の態様では、化合物は

50



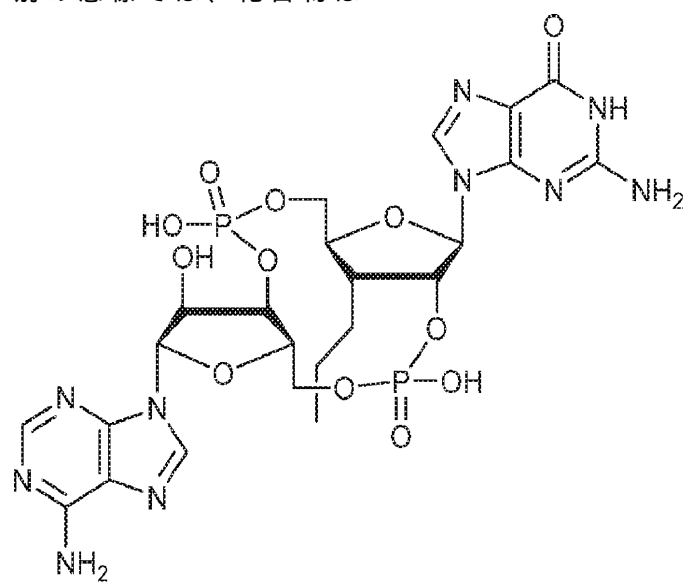
10

である。

【 0 0 2 3 】

別の態様では、化合物は

20



30

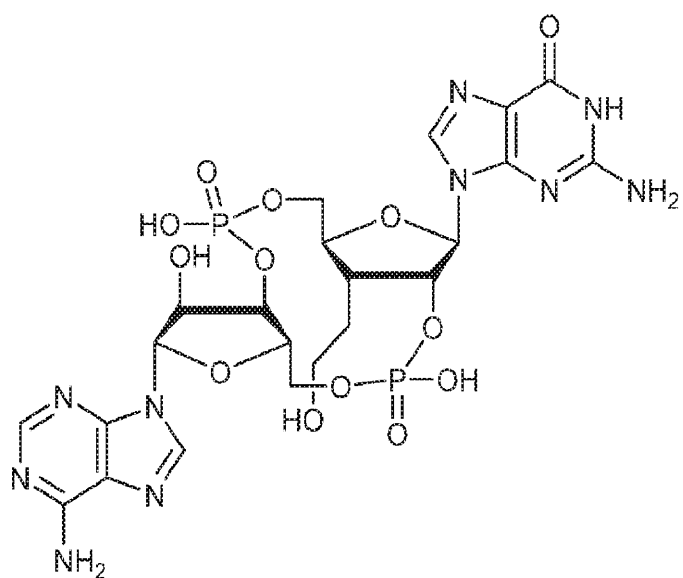
である。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、化合物は

40

50



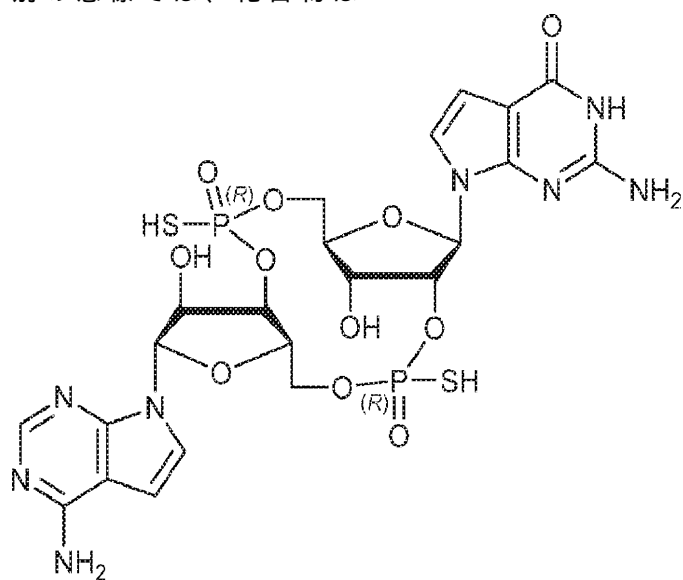
10

である。

【 0 0 2 5 】

別の態様では、化合物は

20



30

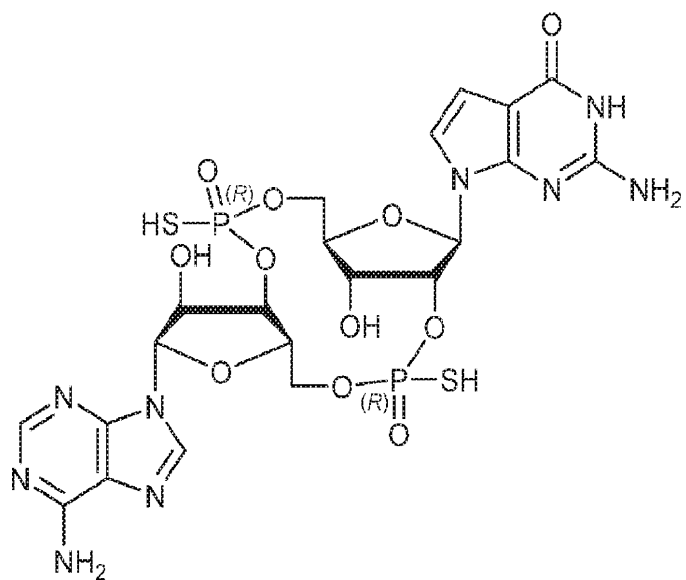
である。

【 0 0 2 6 】

別の態様では、化合物は

40

50



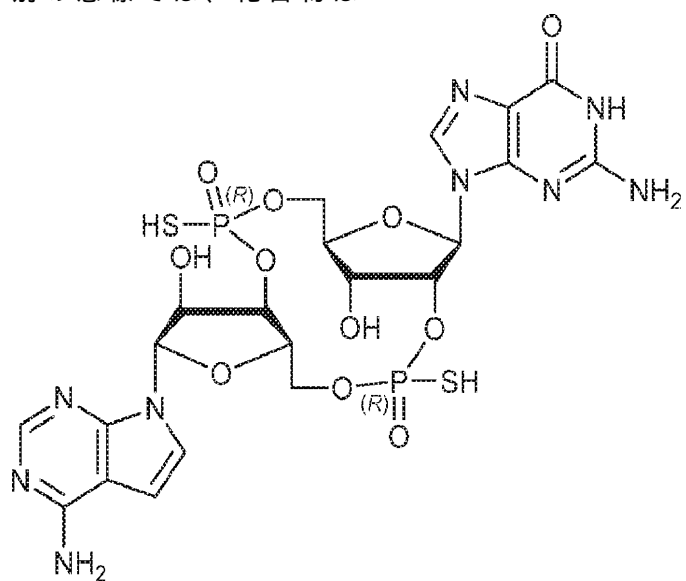
10

である。

【 0 0 2 7 】

別の態様では、化合物は

20



30

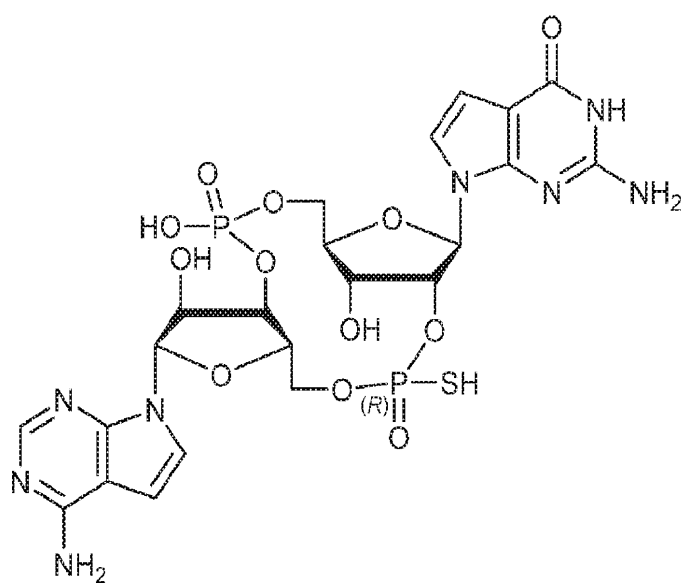
である。

【 0 0 2 8 】

別の態様では、化合物は

40

50



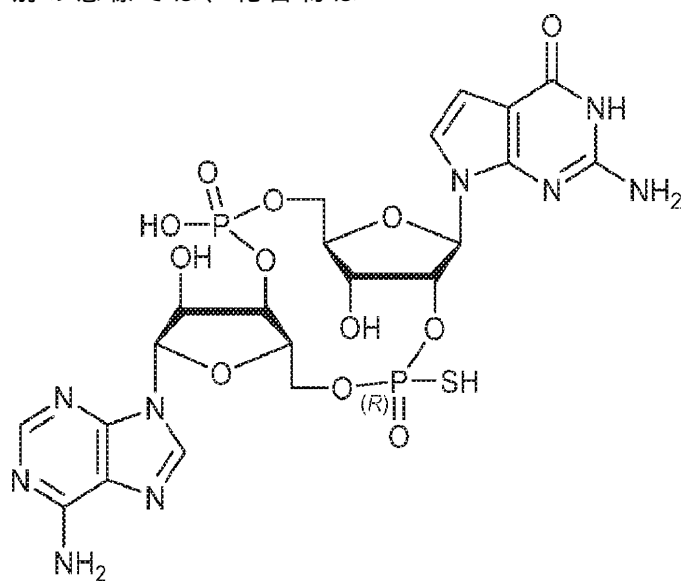
10

である。

【 0 0 2 9 】

別の態様では、化合物は

20



30

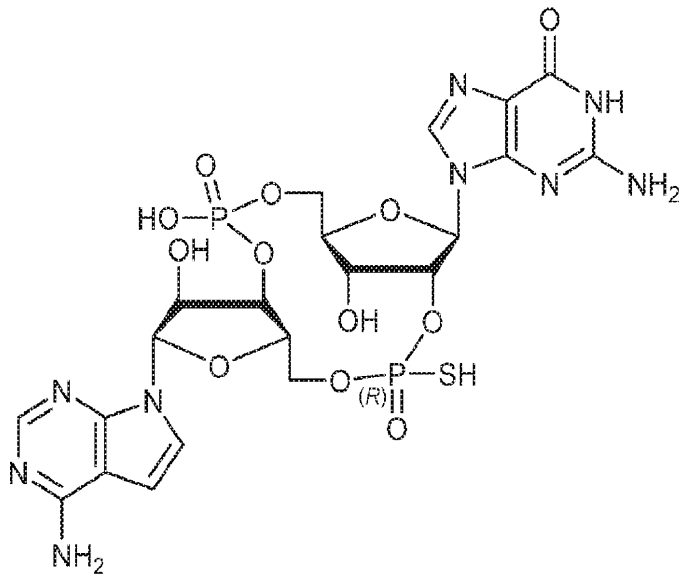
である。

【 0 0 3 0 】

別の態様では、化合物は

40

50



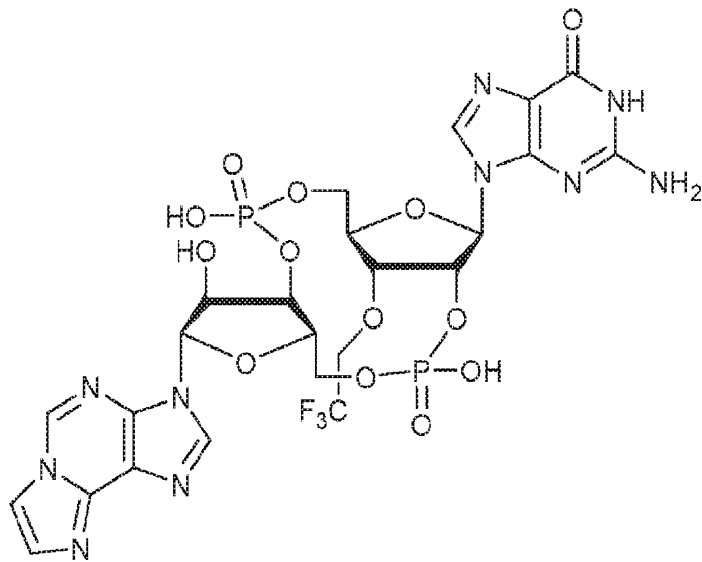
10

である。

【 0 0 3 1 】

別の態様では、化合物は

20



30

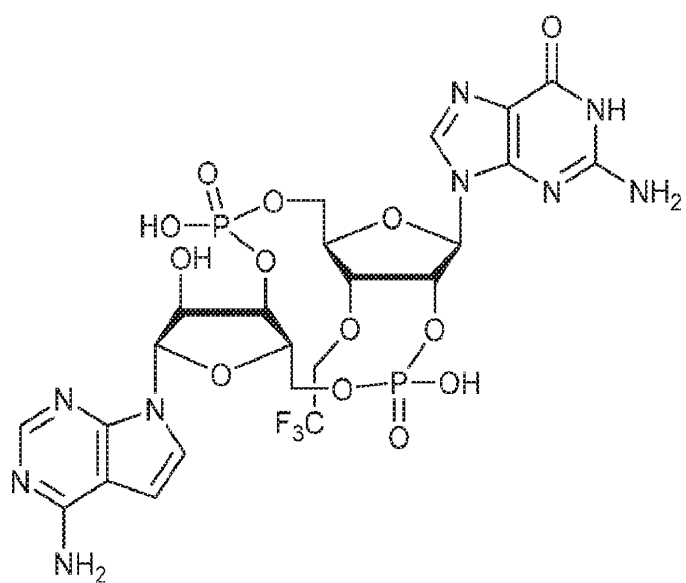
である。

【 0 0 3 2 】

別の態様では、化合物は

40

50



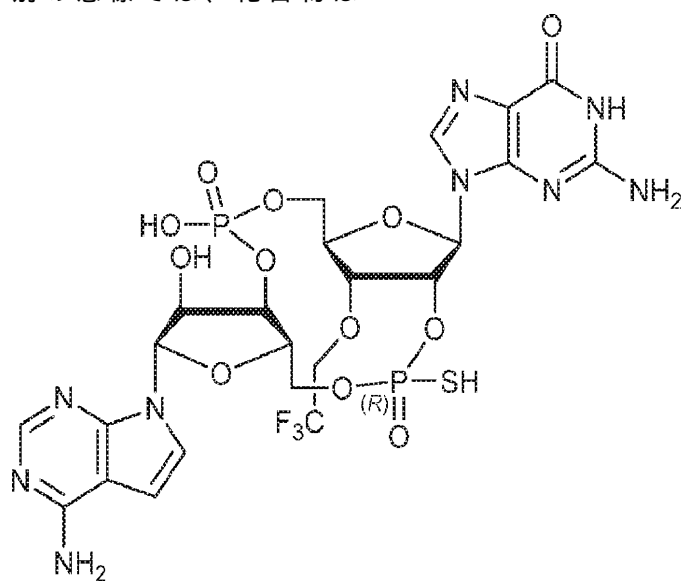
10

である。

【 0 0 3 3 】

別の態様では、化合物は

20



30

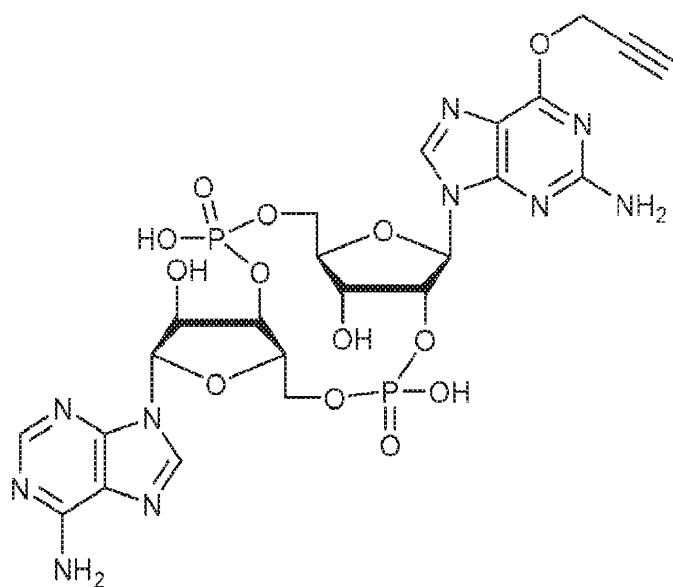
である。

【 0 0 3 4 】

別の態様では、化合物は

40

50



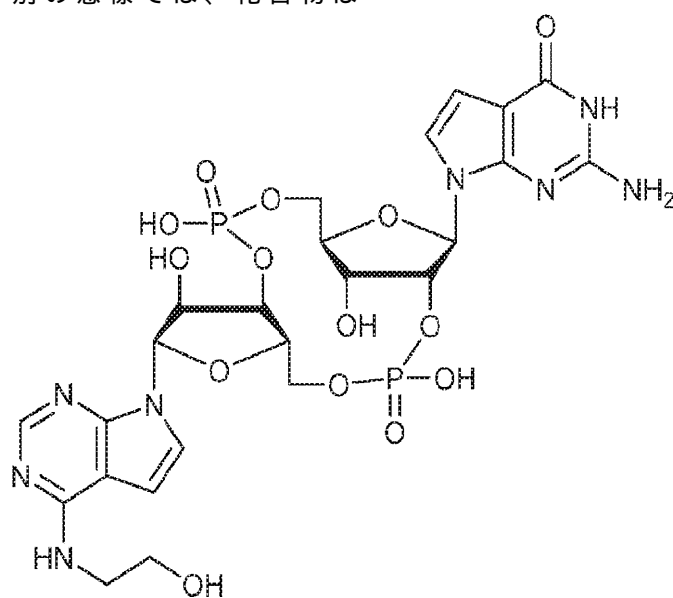
10

である。

【 0 0 3 5 】

別の態様では、化合物は

20



30

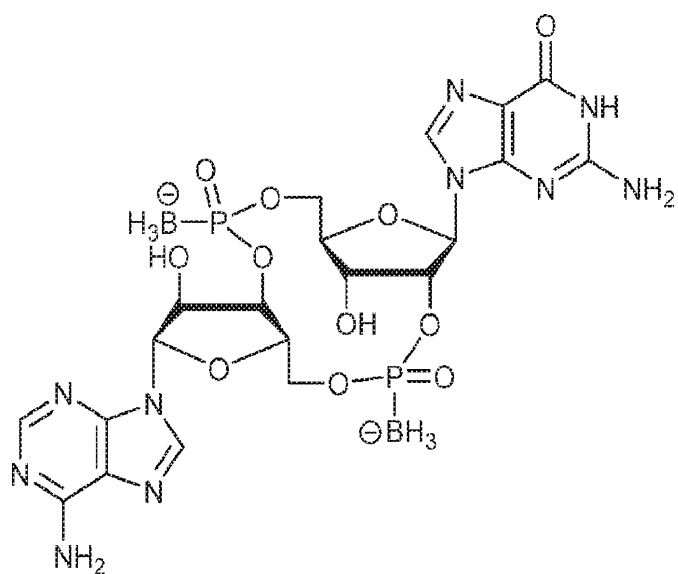
である。

【 0 0 3 6 】

別の態様では、化合物は

40

50



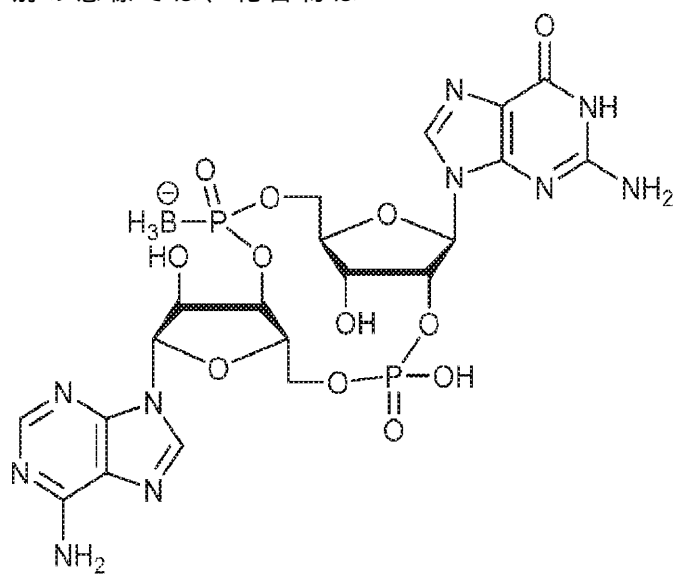
10

である。

【 0 0 3 7 】

別の態様では、化合物は

20



30

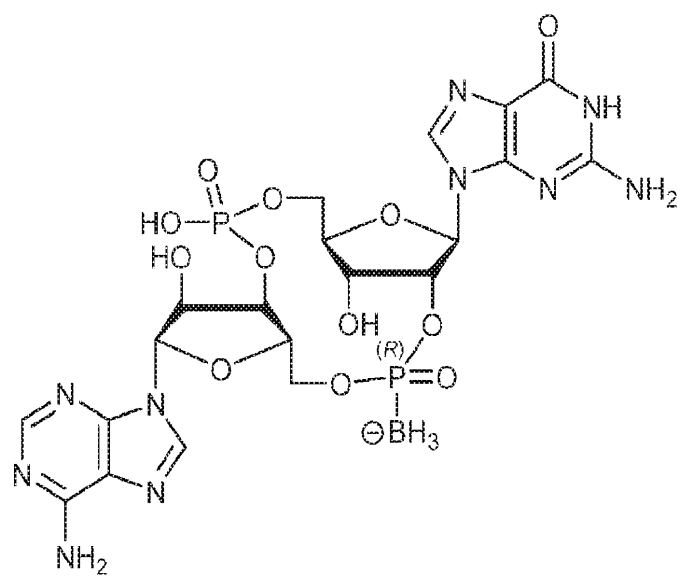
である。

【 0 0 3 8 】

別の態様では、化合物は

40

50



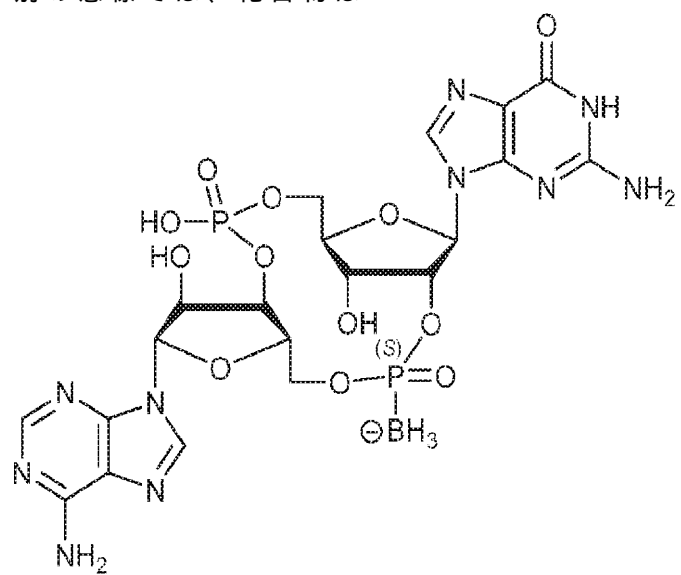
10

である。

【 0 0 3 9 】

別の態様では、化合物は

20



30

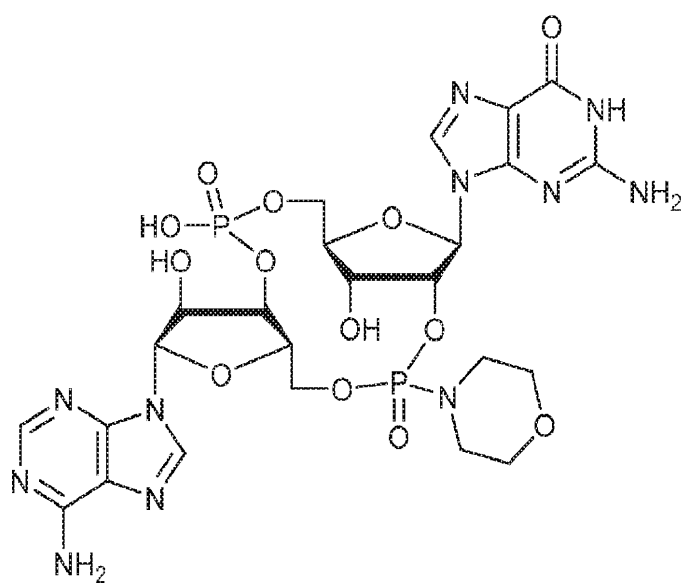
である。

【 0 0 4 0 】

別の態様では、化合物は

40

50



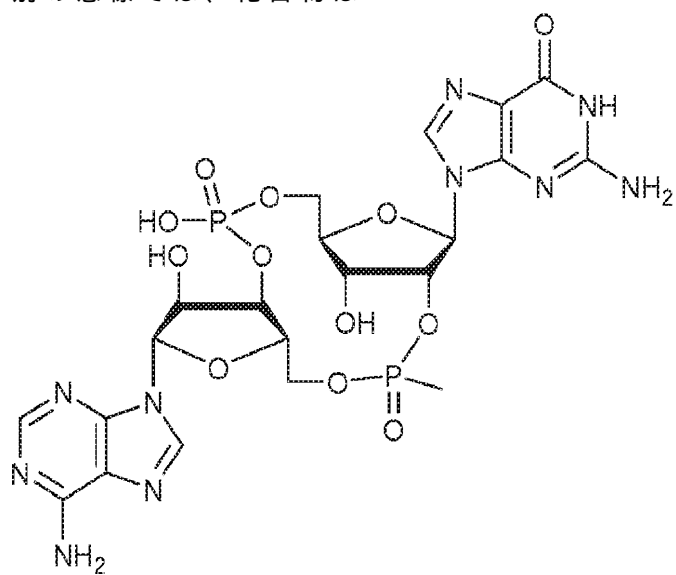
10

である。

【 0 0 4 1 】

別の態様では、化合物は

20



30

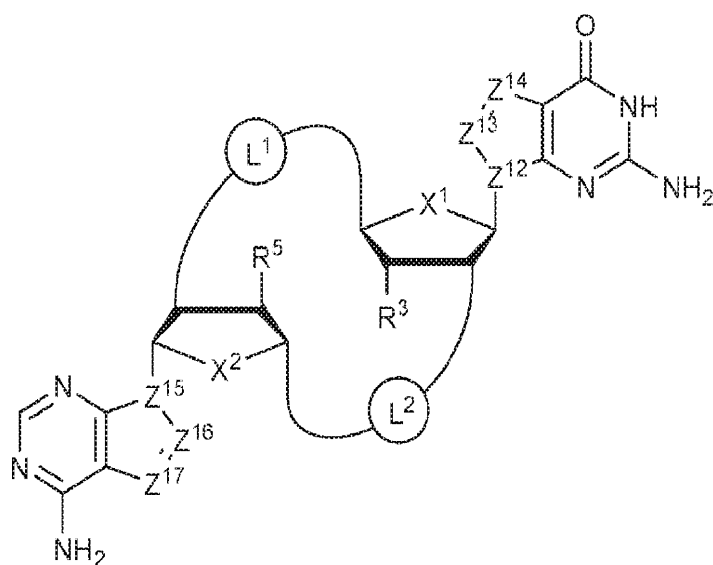
である。

【 0 0 4 2 】

一態様では、本発明は、式If:

40

50



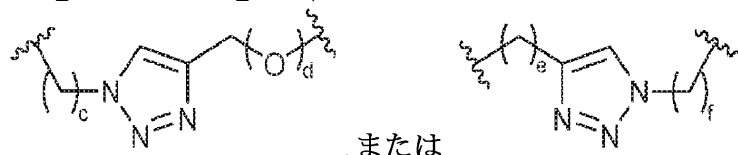
式 II

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

X1およびX2は独立してO、S、またはSeであり；

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、およびZ17は独立してCHまたはNであり；

X1に対して 位の炭素から出発するL1、およびX2に対して 位の炭素から出発するL2は独立して、
-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、
-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、
-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、
-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、



,または

であり；

cは0、1、または2であり；

d、e、およびfは独立して0または1であり；

Y1、Y2、Y3、およびY4は独立してHまたはFであり；

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり；

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6

アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;かつ

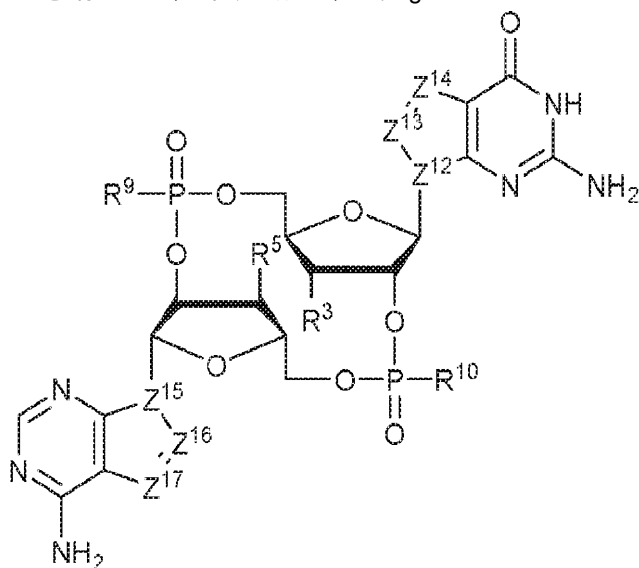
R^3 および R^5 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 である。

10

【0043】

一態様では、本発明は、式Ig:

20



式I_g

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、および Z^{17} は独立してCHまたはNであり;

R^3 および R^5 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり;

40

R^7 および R^8 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオ

50

ール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;かつ

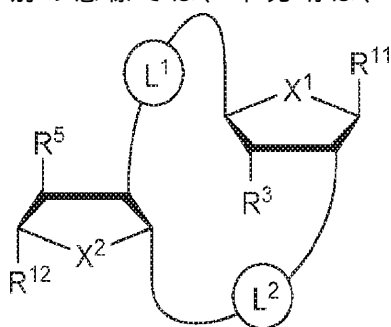
R^9 および R^{10} は独立して、ヒドロキシル、チオール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ($-BH_3-$)、または $-NR^7R^8$ である。

【0044】

別の態様では、式lgの一方または両方のテトラヒドロフランル環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられている。

【0045】

別の態様では、本発明は、式lh:

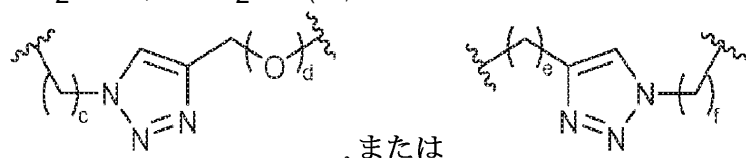


式 lh

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X^1 および X^2 は独立してO、S、またはSeであり;

X^1 に対して 位の炭素から出発する L^1 、および X^2 に対して 位の炭素から出発する L^2 は独立して、 $-CH_2O-P(O)R^6-O-$ 、 $-CH_2O-P(S)R^6-O-$ 、 $-C(Y^1)(Y^2)O-P(O)R^6-C(Y^3)(Y^4)-$ 、 $-CH_2NH SO_2NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2NHC(NH)NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH-$ 、 $-CH_2CH_2SO_2NH-$ 、 $-CH_2NH(3,4\text{-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル})NH-$ 、



,または

10

20

30

40

50

であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y1、Y2、Y3、およびY4は独立してHまたはFであり;

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

R³およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

R¹¹およびR¹²は独立して、

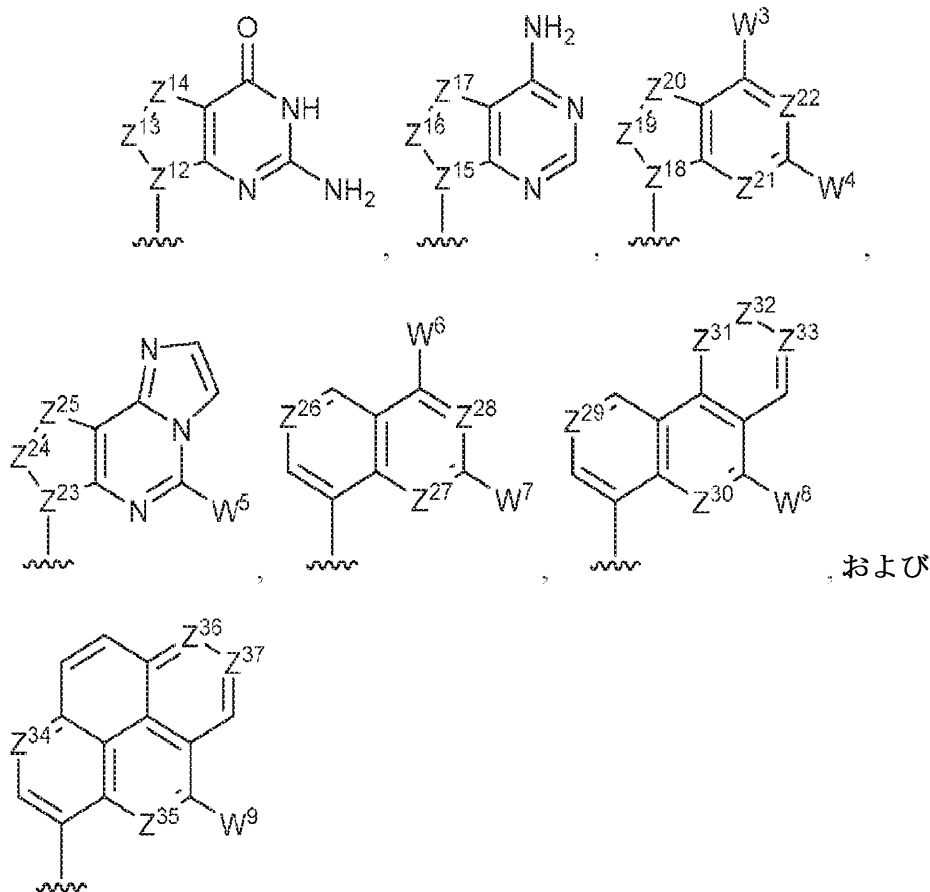
10

20

30

40

50



10

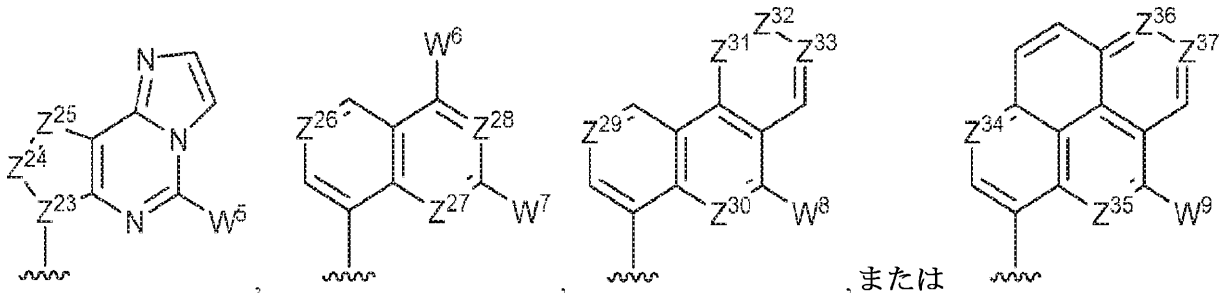
20

30

40

50

からなる群より選択され、R¹¹およびR¹²のうち少なくとも一方は



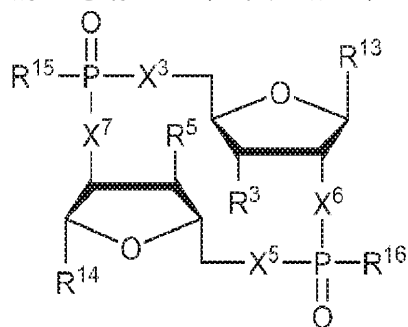
であり；

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹、Z²⁰、Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、Z²⁶、Z²⁷、Z²⁸、Z²⁹、Z³⁰、Z³¹、Z³²、Z³³、Z³⁴、Z³⁵、Z³⁶、およびZ³⁷はそれぞれ独立してCHまたはNであり；かつ

W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、およびW⁹は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸である。

【 0 0 4 6 】

別の態様では、本発明は、式II:



式II

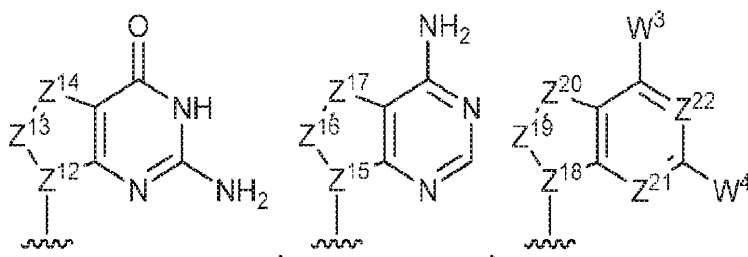
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

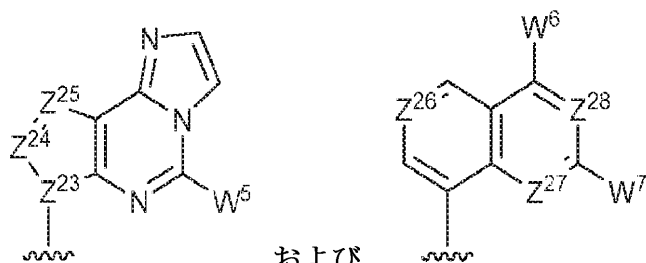
式中、

X3、X5、X6、およびX7は独立してO、NH、CH₂、CHF、またはCF₂であり、

R13およびR14は独立して、



20



, および

30

からなる群より選択され、

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、およびZ28はそれぞれ独立してCHまたはNであり、かつ

W3、W4、W5、W6、およびW7は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり、

40

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与され

50

たC₁～6アルキル、環状-(C₁～6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁～6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁～6アルキル)-、環状-(C₁～6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁～6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁～6オキサアルキル)-であり；

R³およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁～6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁～6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり；かつ

R¹⁵およびR¹⁶は独立して、ヒドロキシル、チオール、メトキシ、エトキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-ホルホリノ、またはボラノ(-BH₃-)である。

10

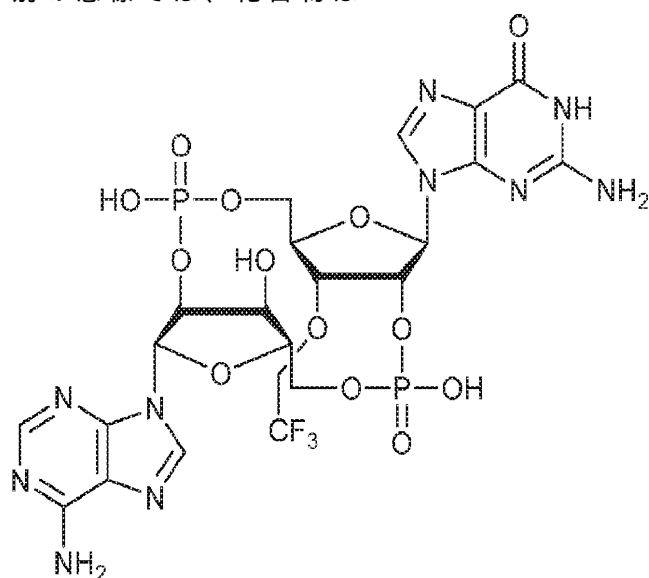
20

【0047】

別の態様では、式Iの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられている。

【0048】

別の態様では、化合物は



30

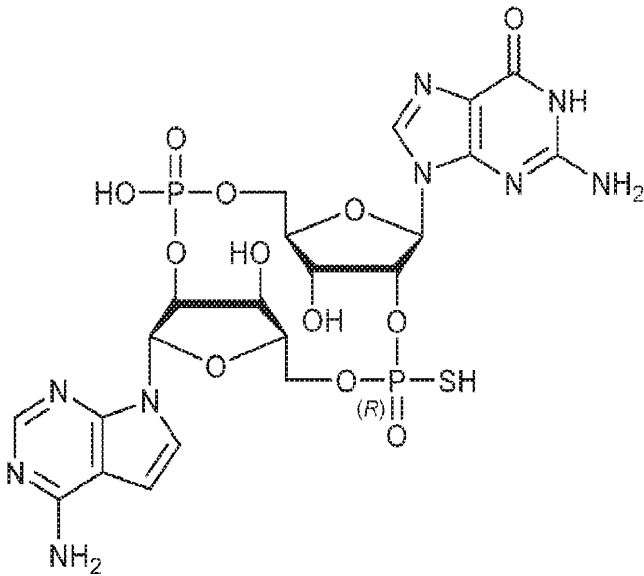
40

である。

【0049】

別の態様では、化合物は

50



10

である。

【 0 0 5 0 】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

20

【 0 0 5 1 】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、STINGの調節が有益である疾患または状態を処置する方法を提供する。

【 0 0 5 2 】

別の局面では、本発明は、STINGの調節が有益である疾患または状態の処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 5 3 】

別の局面では、本発明は、治療における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【 0 0 5 4 】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 5 5 】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはその薬学的組成物、例えば式Iの化合物の細胞取り込み、安定性、および有効性を増強するナノ粒子もしくは送達ビヒクルを提供する。

【 0 0 5 6 】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。

40

【 0 0 5 7 】

別の局面では、本発明は、がんの処置用の医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 0 5 8 】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む、薬学的組成物を提供する。

【 0 0 5 9 】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つのさらなる治療用物質と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

50

【 0 0 6 0 】

別の局面では、本発明は、治療における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。

【 0 0 6 1 】

別の局面では、本発明は、STINGの調節が有益である疾患または状態の処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。

【 0 0 6 2 】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。

10

【 0 0 6 3 】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む組み合わせの治療有効量を投与する段階を含む、STINGの調節が有益である疾患または状態を処置するための方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。

20

【 0 0 6 5 】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。治療用物質としては、PD1に対する、PD-L1に対する、CTLA4に対する、および有効な抗腫瘍免疫応答を遮断する他の分子に対するヒト化抗体などの免疫チェックポイント阻害物質が挙げられるがそれに限定されない。

【 0 0 6 6 】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を治療有効量投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。治療用物質としては、PD1に対する、PD-L1に対する、CTLA4に対する、および有効な抗腫瘍免疫応答を遮断する他の分子に対するヒト化抗体などの免疫チェックポイント阻害物質が挙げられるがそれに限定されない。

30

【 0 0 6 7 】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。治療用物質としては、腫瘍細胞を直接死滅させ、腫瘍抗原の提示を増強し、かつSTING経路を活性化する、高線量放射線などの放射線が挙げられる。

【 0 0 6 8 】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。治療用物質としては、腫瘍細胞を直接死滅させ、腫瘍抗原の提示を増強し、かつSTING経路を活性化する、高線量放射線などの放射線が挙げられる。

40

【 0 0 6 9 】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。治療用物質としては、腫瘍細胞を選択的に死滅させかつ腫瘍抗原の提示を増強する、別の化学療法剤が挙げられる。

【 0 0 7 0 】

50

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。治療用物質としては、腫瘍細胞を選択的に死滅させかつ腫瘍抗原の提示を増強する、別の化学療法剤が挙げられる。

【0071】

別の局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ナノ粒子を含む薬学的製剤と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物を提供する。治療用物質としては放射線および/または別の化学療法剤が挙げられる。

【0072】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とナノ粒子を含む薬学的製剤と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。治療用物質としては放射線および/または別の化学療法剤が挙げられる。

【0073】

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とナノ粒子を含む薬学的製剤と少なくとも1つのさらなる治療用物質とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。式Iの化合物は、腫瘍に直接注射されてもよく、筋肉(筋肉内)、皮膚(皮下および皮内)、腹膜(腹腔内)、リンパ節(リンパ内)、または静脈(静脈内)への注射を含む全身注射されてもよい。

【0074】

別の局面では、本発明は、ワクチンアジュバントとしての使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0075】

別の局面では、本発明は、ワクチンアジュバントとしての使用のための、式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはその薬学的組成物、例えば式Iの化合物の細胞取り込み、安定性、および有効性を増強するナノ粒子もしくは送達ビヒクルを提供する。

【0076】

一態様では、薬学的組成物はワクチンである。

【0077】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者に、アジュバントとしての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、腫瘍抗原とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。

【0078】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者に、アジュバントとしての式Iの化合物もしくはその薬学的組成物と、腫瘍抗原とを含む薬学的組成物、または該アジュバントおよび腫瘍抗原の細胞取り込みを増強するナノ粒子もしくは送達ビヒクルなどのその薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。

【0079】

別の局面では、本発明は、アジュバントとしての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、標的病原体の免疫原とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0080】

別の局面では、本発明は、ワクチンアジュバントとしての使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0081】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者に、アジュバントとしての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、標的病原体の免疫原とを含む薬学的組成物の治療有

10

20

30

40

50

効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。

【0082】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、ワクチンアジュバントを提供する。

【0083】

別の局面では、本発明は、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含む免疫原性組成物を提供する。

【0084】

別の局面では、本発明は、がんおよび感染性疾患を含む疾患の処置または予防における使用のための、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含む免疫原性組成物を提供する。

10

【0085】

別の局面では、本発明は、がんおよび感染性疾患を含む疾患の処置用または予防用の抗原または抗原組成物を含む免疫原性組成物の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0086】

別の局面では、本発明は、疾患に罹患しているかまたは罹患しやすい患者に、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含む免疫原性組成物を投与する段階を含む、該疾患を処置または予防する方法を提供する。

【0087】

20

別の局面では、本発明は、がんおよび感染性疾患を含む疾患の処置または予防における使用のための、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むワクチン組成物を提供する。

【0088】

別の局面では、本発明は、がんおよび感染性疾患を含む疾患の処置用または予防用の抗原または抗原組成物を含むワクチン組成物の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0089】

別の局面では、本発明は、疾患に罹患しているかまたは罹患しやすい患者に、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むワクチン組成物を投与する段階を含む、該疾患を処置または予防する方法を提供する。

30

【0090】

別の局面では、本発明は、自己免疫疾患および自己炎症性疾患を含む免疫障害の処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0091】

別の局面では、自己免疫疾患および自己炎症性疾患を含む免疫障害の処置における使用のための、式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはその薬学的組成物、例えば式Iの化合物の細胞取り込み、安定性、および有効性を増強するナノ粒子もしくは送達ビヒクルを提供する。

【0092】

40

別の局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、免疫障害を処置する方法を提供する。

【0093】

別の局面では、本発明は、自己免疫疾患および自己炎症性疾患を含む免疫障害の処置用の医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

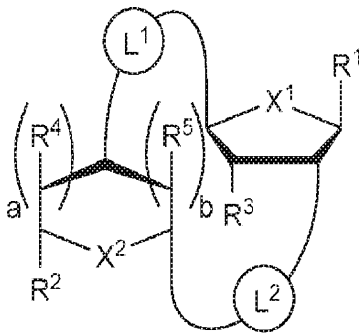
【0094】

上記の局面/態様、および本明細書の他の箇所に開示される他の局面/態様のすべての組み合わせが想定されて、本発明のさらなる態様となることが認識されよう。

[本発明1001]

式Ia:

50



式 Ia

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩：

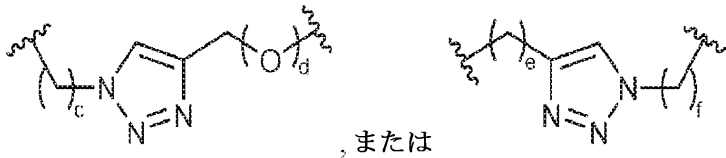
式中、

aおよびbは独立して0または1であり、かつ、aが1でありbが0でありかつR⁵が存在しない場合；およびaが0でありbが1でありかつR⁴が存在しない場合にa + b = 1であり；

X¹およびX²は独立して5員環中のO、S、またはSeであり；

X¹に対して 位の炭素から出発するL¹、およびX²に対して 位の炭素から出発するL²は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、

20



であり；

cは0、1、または2であり；

d、e、およびfは独立して0または1であり；

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴は独立してHまたはFであり；

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり；

30

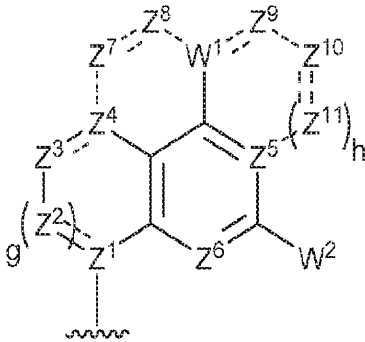
R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6

40

50

アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

R¹およびR²は独立して、互変異性形態を含む以下の一般構造:



10

を有する芳香環または芳香族複素環であり;

gおよびhは独立して0または1であり;

W¹およびW²は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

20

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、およびZ⁶は独立してCHまたはNであり;

存在する場合に、Z⁷、Z⁸、Z⁹、Z¹⁰、およびZ¹¹は独立してCHまたはNであり、さらにW¹はCHまたはNであり;

R³、R⁴、およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;かつ該化合物は2'3'-cGAMPではない。

30

[本発明1002]

40

式Ib:

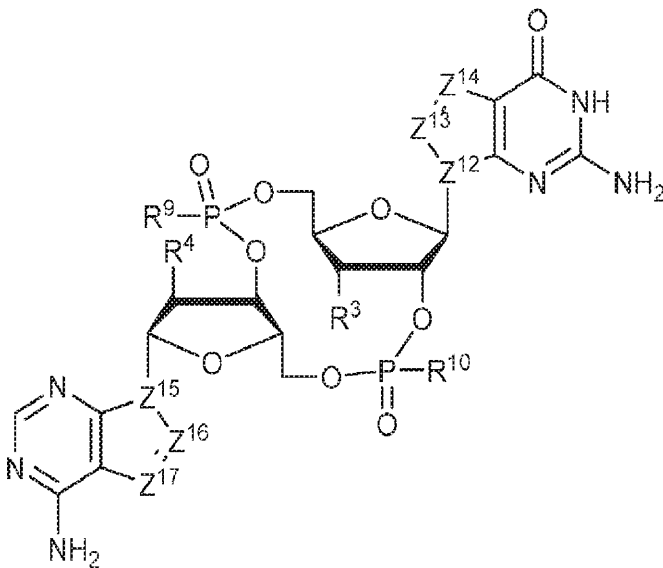
50

アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり;

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり;かつ該化合物は、2'3'-cGAMPを含む既に開示された化合物ではない。

[本発明1003]

式1c:



式1c

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物:

式中、

Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、および Z^{17} は独立してCHまたはNであり;

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり;

R^7 および R^8 は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオ

ール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり；

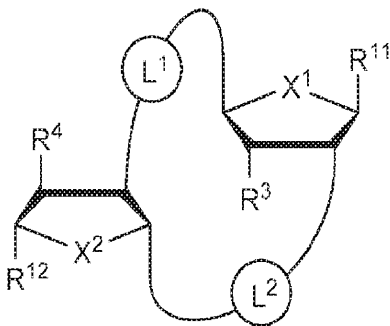
R^9 および R^{10} は独立して、ヒドロキシル、チオール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ($-BH_3-$)、または $-NR^7R^8$ であり；

式Icの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく；かつ

該化合物は2'3'-cGAMPではない。

[本発明1004]

式Id:



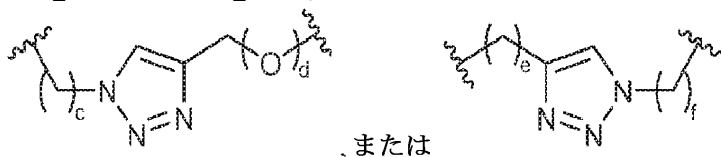
式Id

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物：

式中、

X^1 および X^2 は独立してO、S、またはSeであり；

X^1 に対して 位の炭素から出発する L^1 、および X^2 に対して 位の炭素から出発する L^2 は独立して、 $-CH_2O-P(O)R^6-O-$ 、 $-CH_2O-P(S)R^6-O-$ 、 $-C(Y^1)(Y^2)O-P(O)R^6-C(Y^3)(Y^4)-$ 、 $-CH_2NH SO_2NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)NH-$ 、 $-CH_2NHC(S)NH-$ 、 $-CH_2NHC(NH)NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH-$ 、 $-CH_2CH_2SO_2NH-$ 、 $-CH_2NH(3,4\text{-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル})NH-$ 、



,または

10

20

30

40

50

であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y1、Y2、Y3、およびY4は独立してHまたはFであり;

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

10

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

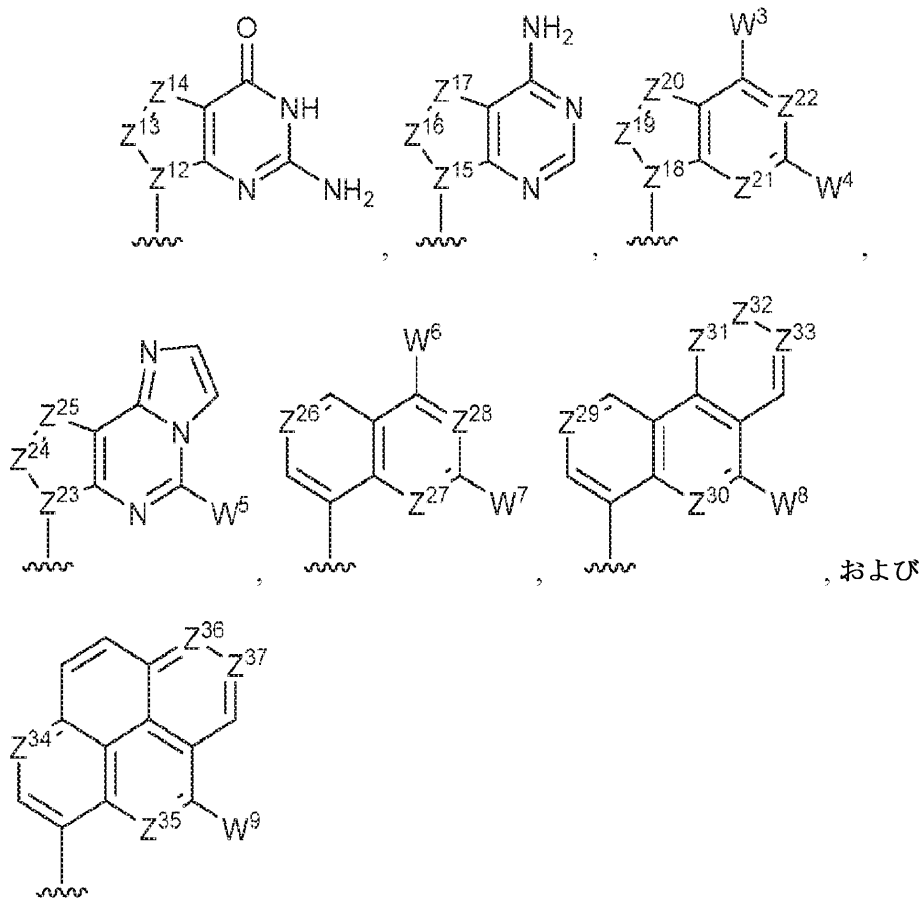
20

R³およびR⁴は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

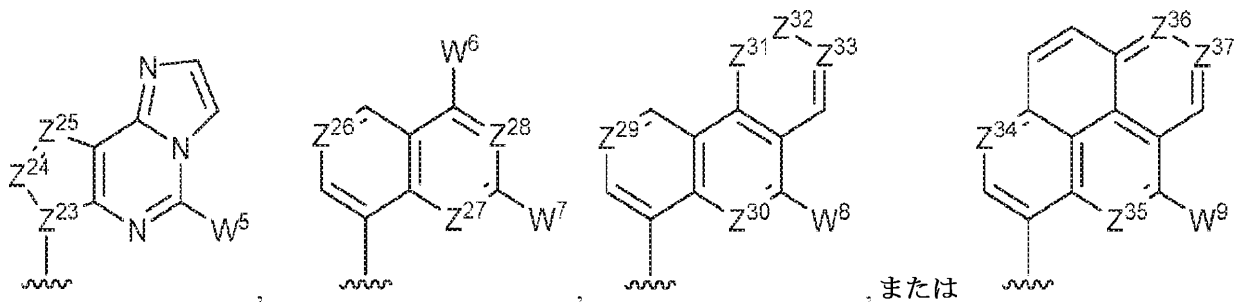
30

R¹¹およびR¹²は独立して、

40



からなる群より選択され、R¹¹およびR¹²のうち少なくとも一方は



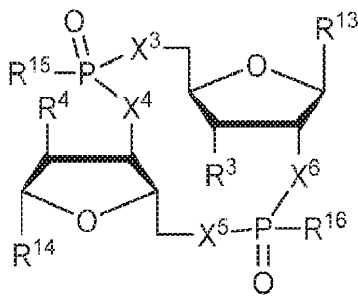
であり;

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹、Z²⁰、Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、Z²⁶、Z²⁷、Z²⁸、Z²⁹、Z³⁰、Z³¹、Z³²、Z³³、Z³⁴、Z³⁵、Z³⁶、およびZ³⁷はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W³、W⁴、W⁵、W⁶、W⁷、W⁸、およびW⁹は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸である。

[本発明1005]

式Ie:



式Ie

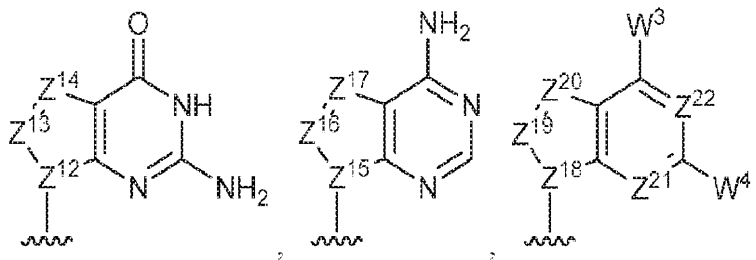
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物:

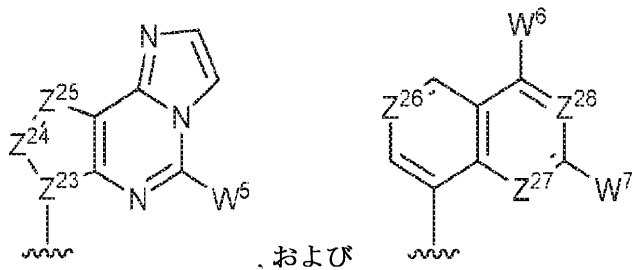
式中、

X3、X4、X5、およびX6は独立してO、NH、CH₂、CHF、またはCF₂であり;

R13およびR14は独立して、



20



, および

30

からなる群より選択され;

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、およびZ28はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W3、W4、W5、W6、およびW7は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

40

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール

50

基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり；

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり；

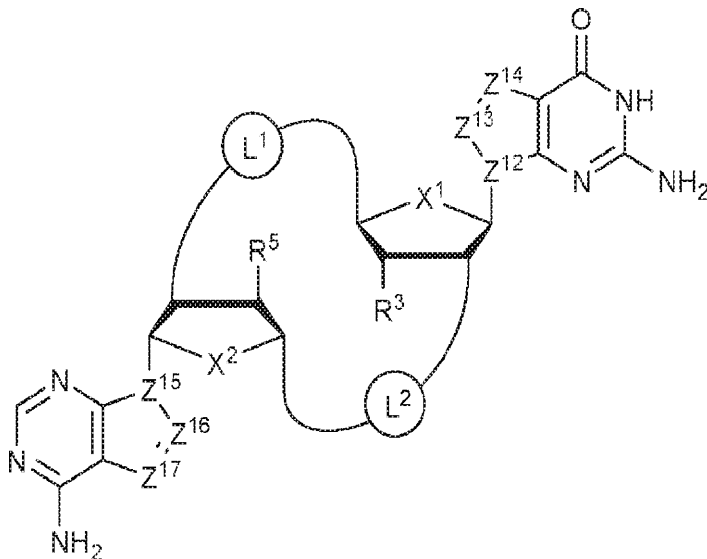
R^{15} および R^{16} は独立して、ヒドロキシル、チオール、メトキシ、エトキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-ホル

ホリノ、またはボラノ(- BH_3^-)であり；
式Ieの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく；かつ

該化合物は2'3'-cGAMPではない。

[本発明1006]

式If:



式If

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物：

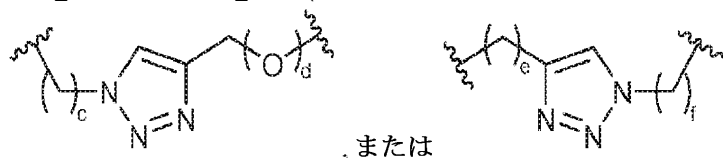
式中、

X^1 および X^2 は独立してO、S、またはSeであり；

Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、 Z^{16} 、および Z^{17} は独立してCHまたはNであり；

X^1 に対して 位の炭素から出発する L^1 、および X^2 に対して 位の炭素から出発する L^2 は独立して、- $CH_2O-P(O)R^6-O-$ 、- $CH_2O-P(S)R^6-O-$ 、- $C(Y^1)(Y^2)O-P(O)R^6-C(Y^3)(Y^4)-$ 、- CH_2NH-SO_2NH- 、- $CH_2NHC(O)NH-$ 、- $CH_2NHC(S)NH-$ 、- $CH_2NHC(NH)NH-$ 、- $CH_2NHC(O)CH_2-$ 、- $CH_2NH-SO_2CH_2-$ 、- $CH_2CH_2C(O)NH-$ 、- CH_2CH_2

SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-



であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y₁、Y₂、Y₃、およびY₄は独立してHまたはFであり;

R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

R³およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;かつ

該化合物は2'2'-cGAMPではない。

[本発明1007]

式Ig:

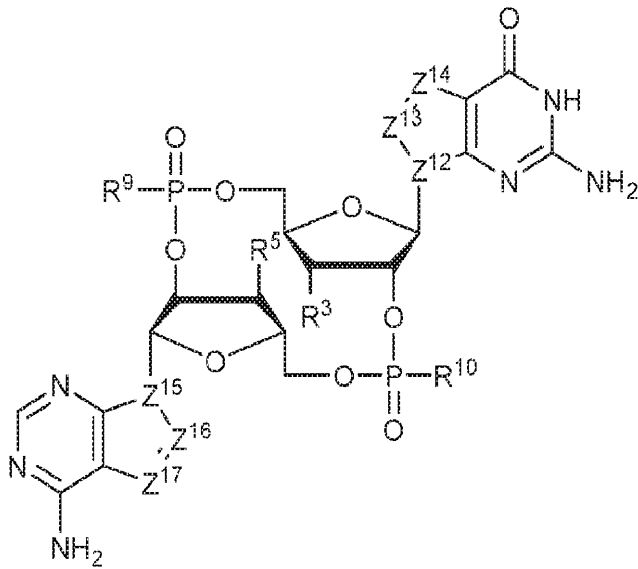
10

20

30

40

50



式 1g

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物:

式中、

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、およびZ17は独立してCHまたはNであり;

20

R3およびR5は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

30

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

40

R⁹およびR¹⁰は独立して、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6ア

50

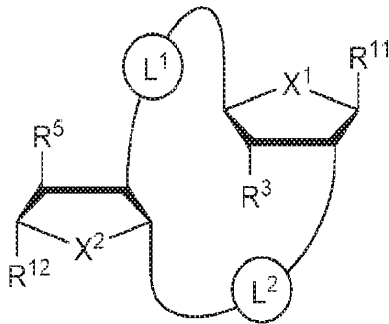
ルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

式lgの一方または両方のテトラヒドロフラニル環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく;かつ

該化合物は2'2'-cGAMPではない。

[本発明1008]

式lh:



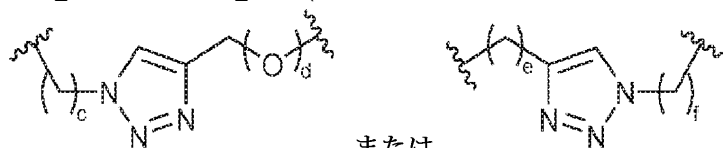
式lh

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物:

式中、

X₁およびX₂は独立してO、S、またはSeであり;

X₁に対して 位の炭素から出発するL₁、およびX₂に対して 位の炭素から出発するL₂は独立して、-CH₂O-P(O)R⁶-O-、-CH₂O-P(S)R⁶-O-、-C(Y¹)(Y²)O-P(O)R⁶-C(Y³)(Y⁴)-、-CH₂NHSO₂NH-、-CH₂NHC(O)NH-、-CH₂NHC(S)NH-、-CH₂NHC(NH)NH-、-CH₂NHC(O)CH₂-、-CH₂NHSO₂CH₂-、-CH₂CH₂C(O)NH-、-CH₂CH₂SO₂NH-、-CH₂NH(3,4-ジオキソシクロブテン-1,2-ジイル)NH-、



であり;

cは0、1、または2であり;

d、e、およびfは独立して0または1であり;

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴は独立してHまたはFであり;

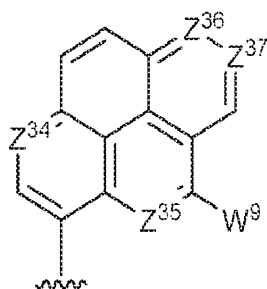
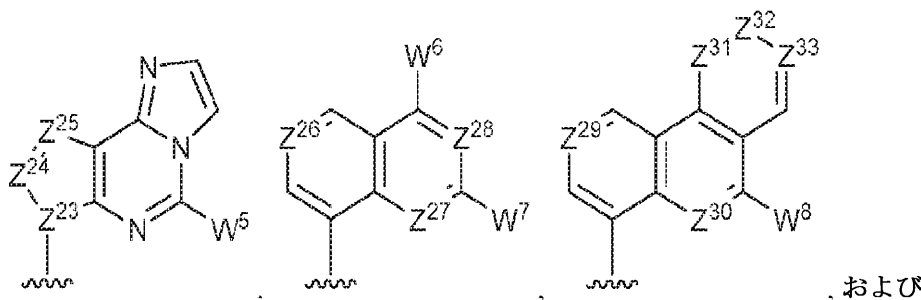
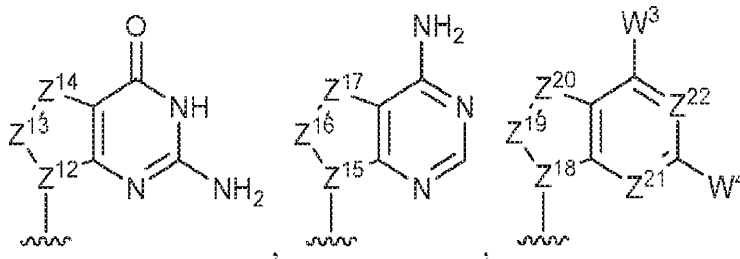
R⁶は、ヒドロキシル、チオール、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、ボラノ(-BH₃-)、または-NR⁷R⁸であり;

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール

基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ アルキル)-、環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、もしくはジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-($C_1 \sim 6$ オキサアルキル)-であり；

R^3 および R^5 は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、 $C_1 \sim 6$ ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ基、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 5$ アルケニル-O-、 $C_3 \sim 5$ アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または- NR^7R^8 であり；

R^{11} および R^{12} は独立して、



からなる群より選択され、 R^{11} および R^{12} のうち少なくとも一方は

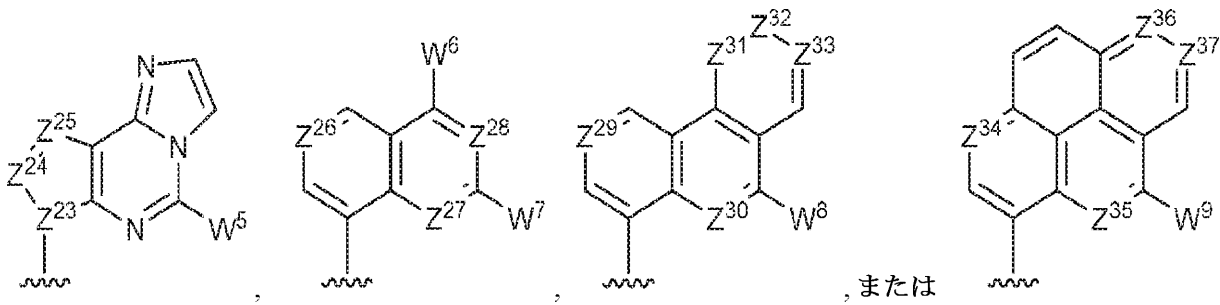
10

20

30

40

50



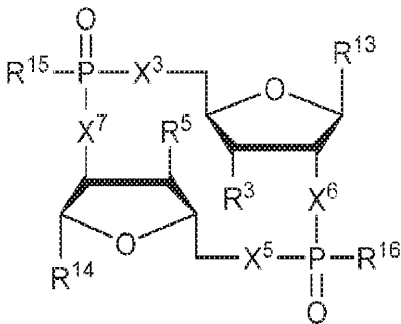
であり;

Z12、Z13、Z14、Z15、Z16、Z17、Z18、Z19、Z20、Z21、Z22、Z23、Z24、Z25、Z26、Z27、Z28、Z29、Z30、Z31、Z32、Z33、Z34、Z35、Z36、およびZ37はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W3、W4、W5、W6、W7、W8、およびW9は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C1~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C1~6アルコキシ基、C1~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C1~6アルキルアミノ基、ジ(C1~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC1~6アルキル、C1~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシル基、カルボニルオキシル基、C1~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C1~6アルキルアミノ基、ジ(C1~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC1~6アルコキシ、C3~5アルケニル-O-、C3~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR7R8である。

[本発明1009]

式II:



式II

の化合物またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の化合物:

式中、

X3、X5、X6、およびX7は独立してO、NH、CH2、CHF、またはCF2であり;

R13およびR14は独立して、

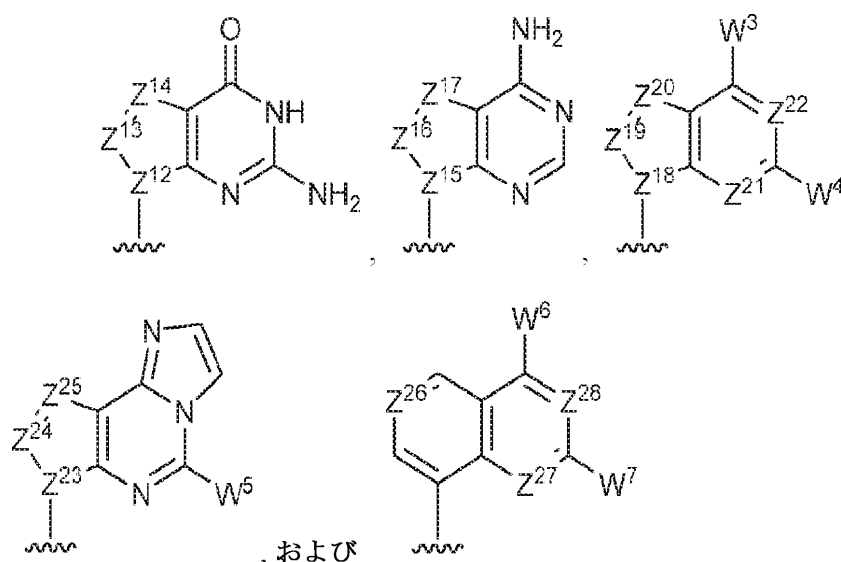
10

20

30

40

50



10

からなる群より選択され;

Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、Z¹⁶、Z¹⁷、Z¹⁸、Z¹⁹、Z²⁰、Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、Z²⁶、Z²⁷、およびZ²⁸はそれぞれ独立してCHまたはNであり;かつ

W³、W⁴、W⁵、W⁶、およびW⁷は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルコキシ、C₃~5アルケニル-O-、C₃~5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり;

20

30

R⁷およびR⁸は独立して、水素、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、環状-(C₁~6アルキル)-、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6アルキル)-、環状-(C₁~6オキサアルキル)-、または1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、もしくはジ(C₁~6アルキル)アミノ基を用いて選択的に官能基を付与された環状-(C₁~6オキサアルキル)-であり;

40

R³およびR⁵は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~6アルキル、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6アルコキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ基、ジ(C₁~6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、1個もしくは複数のハロゲン基、チオール基、ヒドロキシル基、カルボニル基、カルボキシ基、カルボニルオキシ基、C₁~6ヒドロキシアルコキシ基、アミノ基、C₁~6アルキルアミノ

50

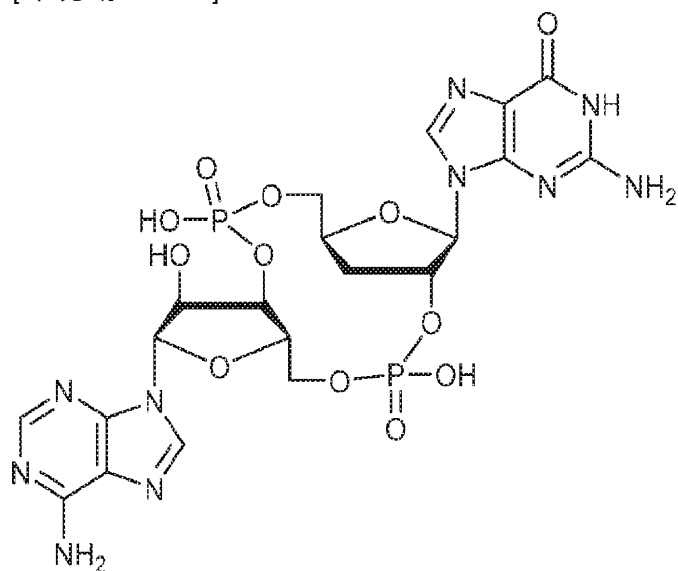
基、ジ(C₁～6アルキル)アミノ基、もしくはアジド基を用いて選択的に官能基を付与されたC₁～6アルコキシ、C₃～5アルケニル-O-、C₃～5アルキニル-O-、オリゴ(エチレングリコール)、ポリ(エチレングリコール)、アジド、または-NR⁷R⁸であり；

R¹⁵およびR¹⁶は独立して、ヒドロキシル、チオール、メトキシ、エトキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-ホルホリノ、またはボラノ(-BH₃-)であり；

式IIの一方または両方のテトラヒドロフラン環中の酸素原子は硫黄原子またはセレン原子で置き換えられていてもよく；かつ

該化合物は2'2'-cGAMPではない。

[本発明1010]



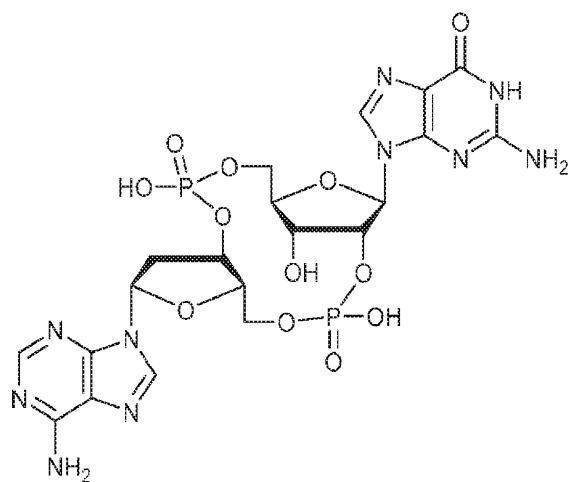
10

20

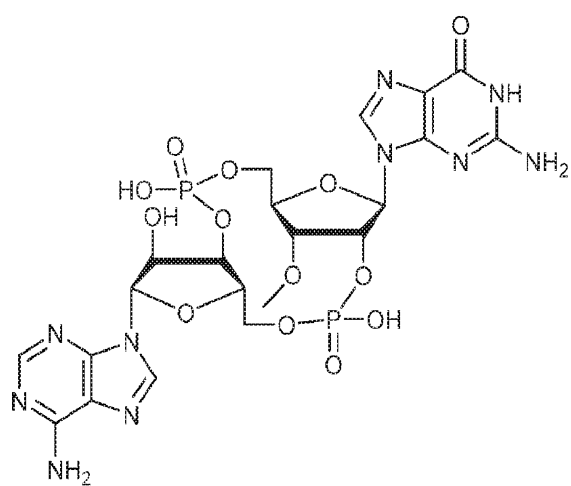
30

40

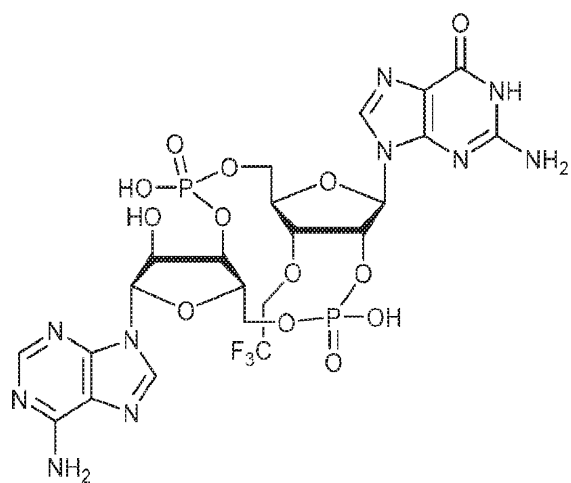
50



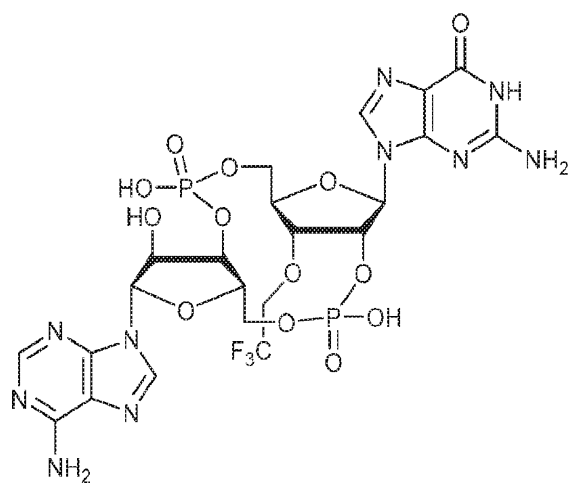
10



20

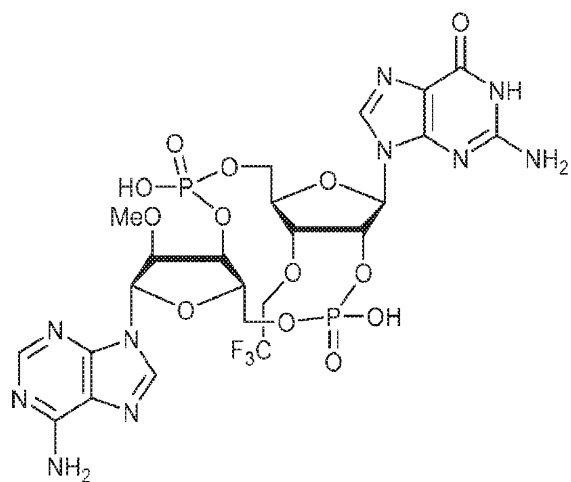


30

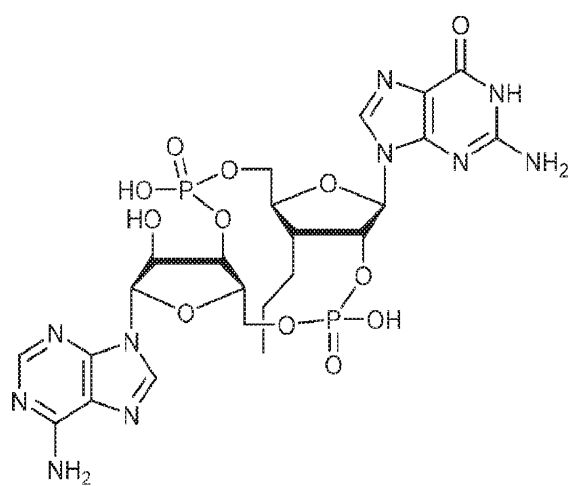


40

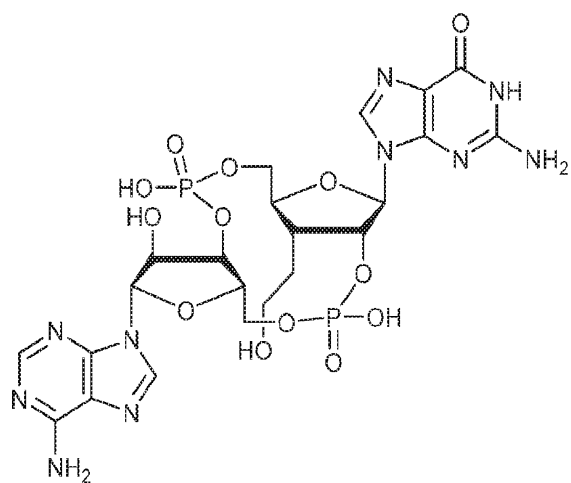
50



10



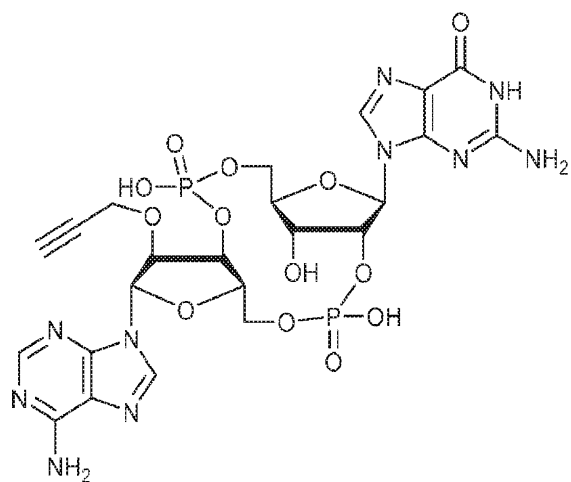
20



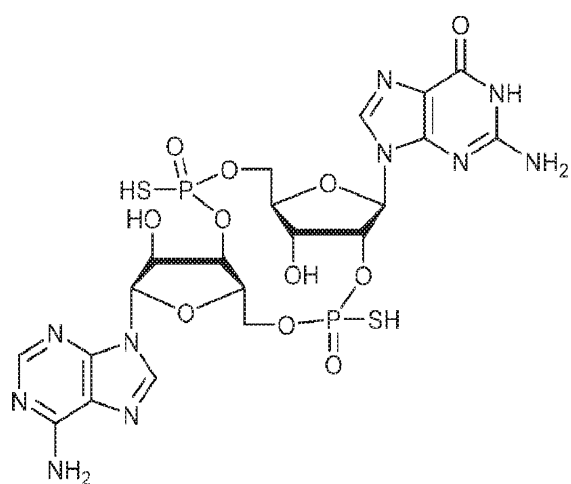
30

40

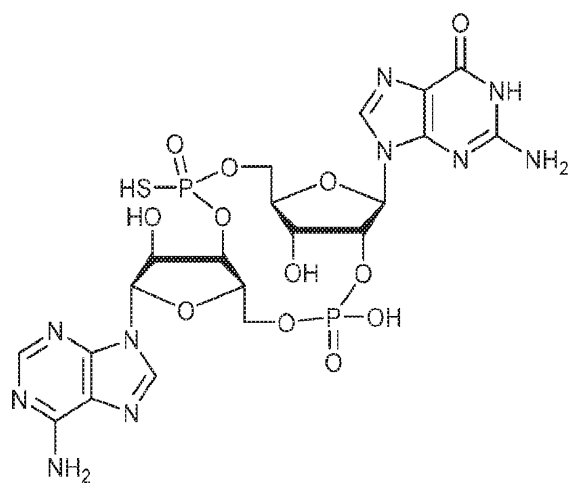
50



10



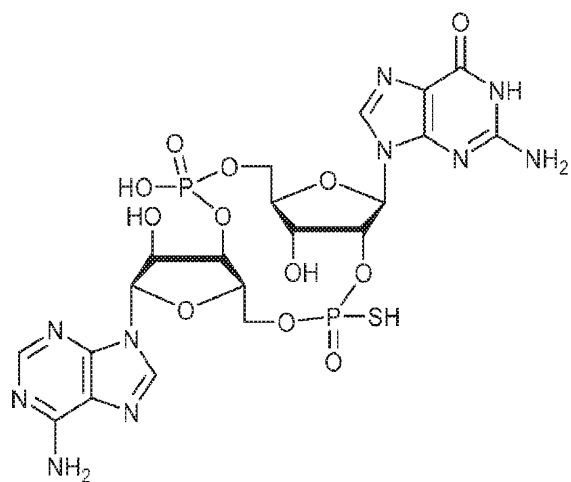
20



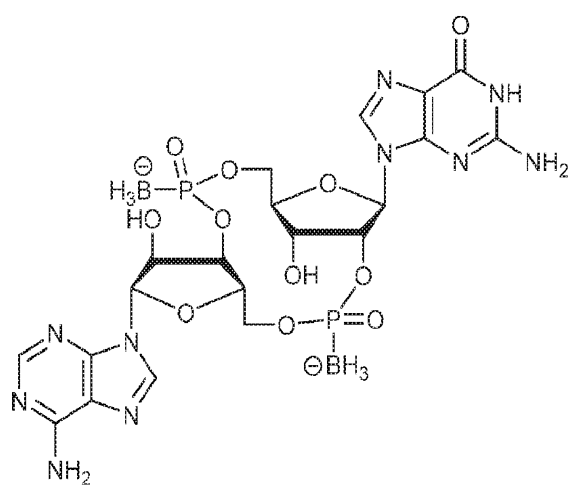
30

40

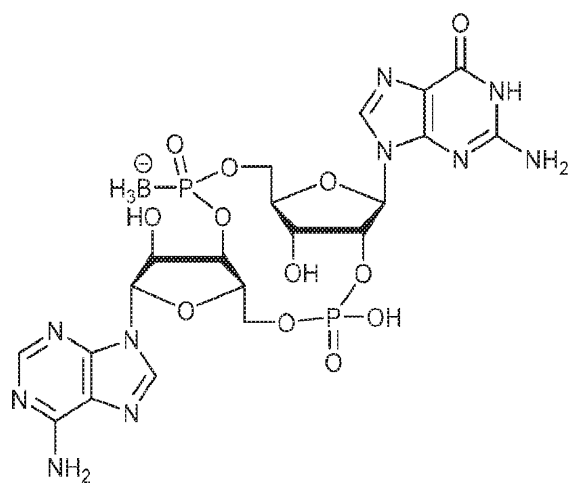
50



10



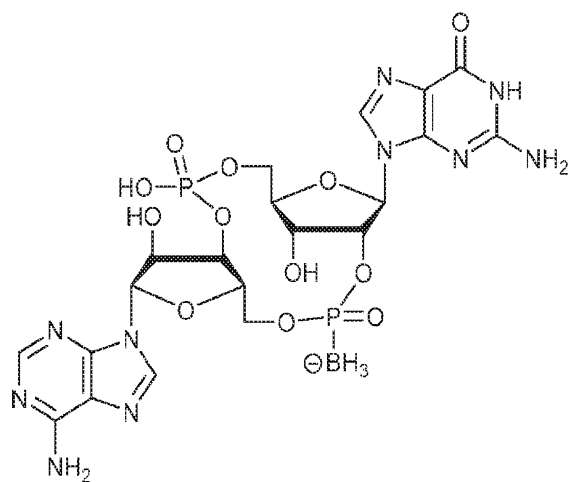
20



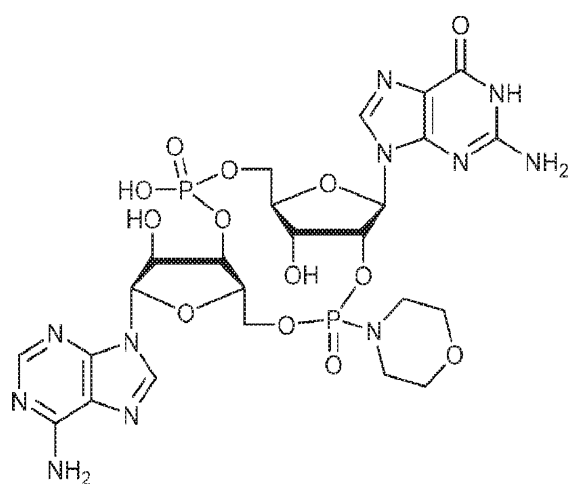
30

40

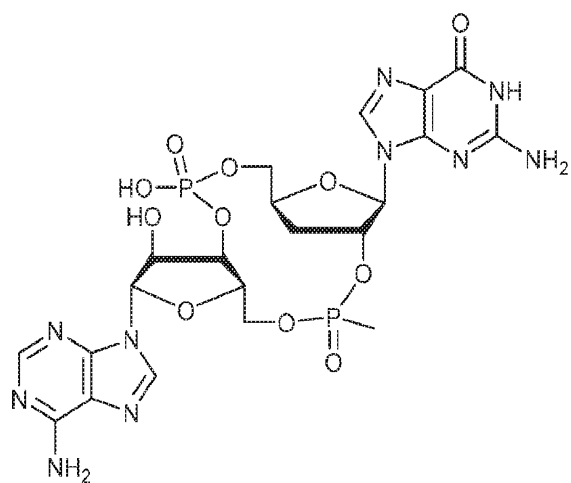
50



10



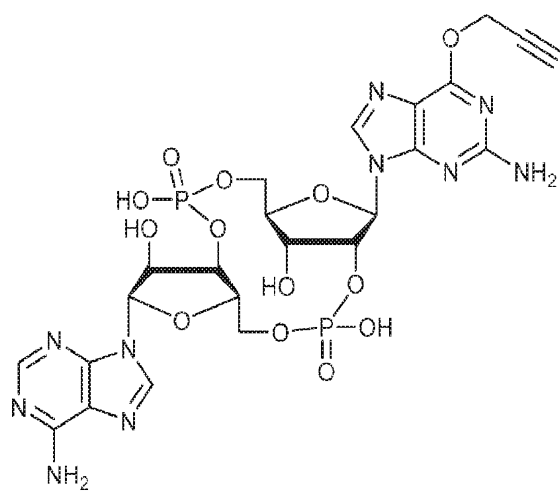
20



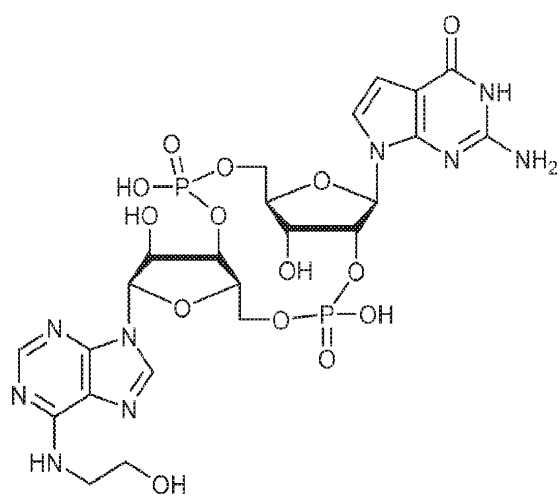
30

40

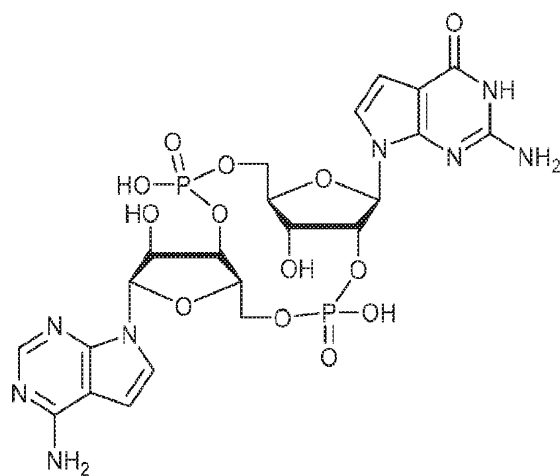
50



10



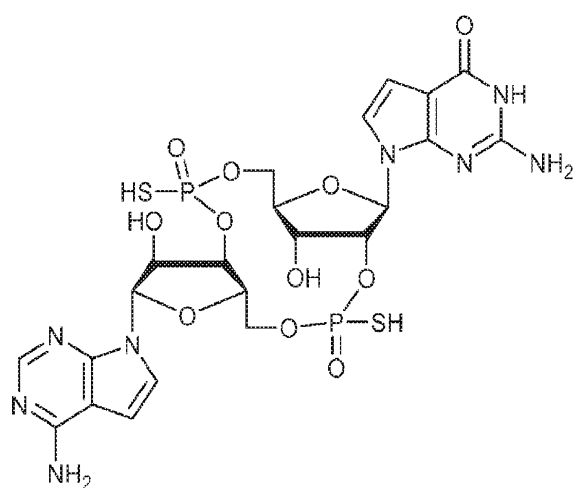
20



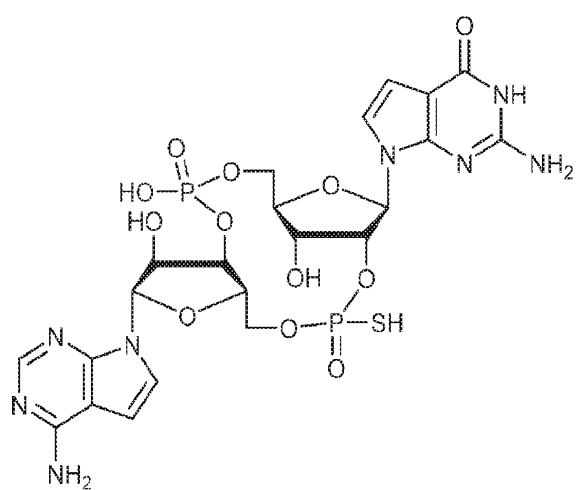
30

40

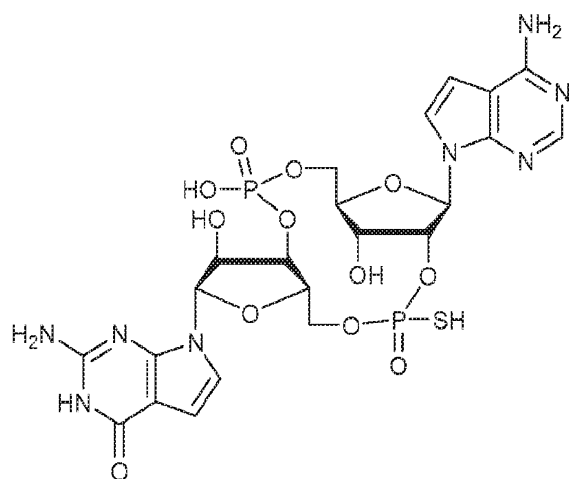
50



10



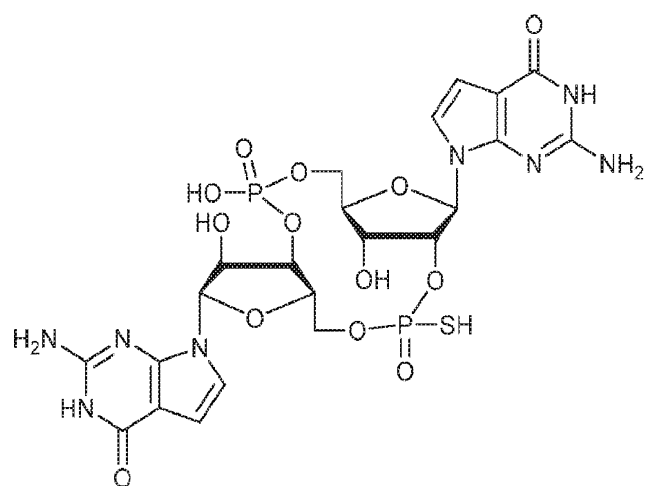
20



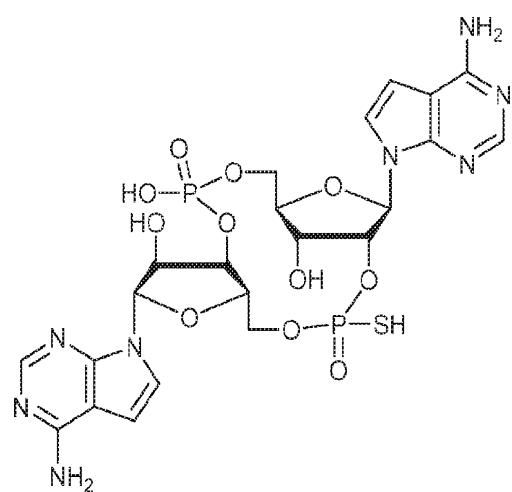
30

40

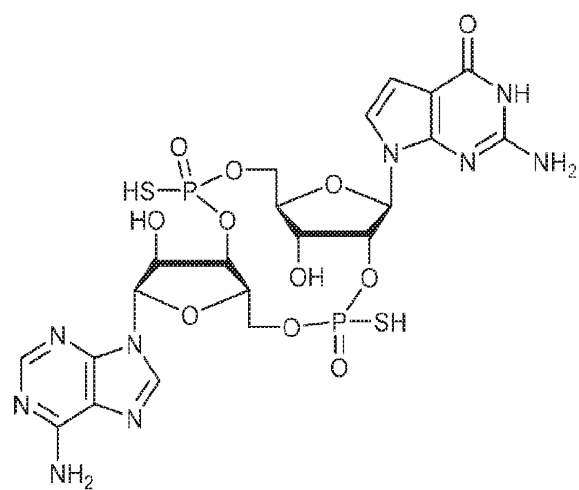
50



10



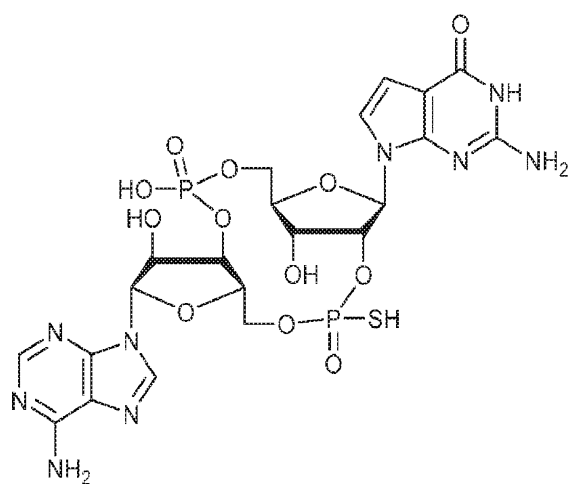
20



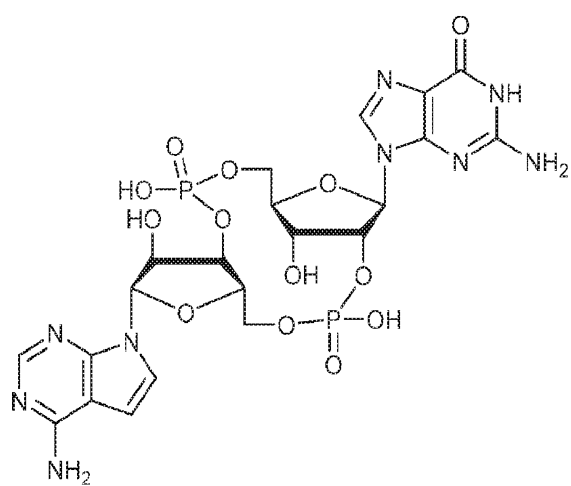
30

40

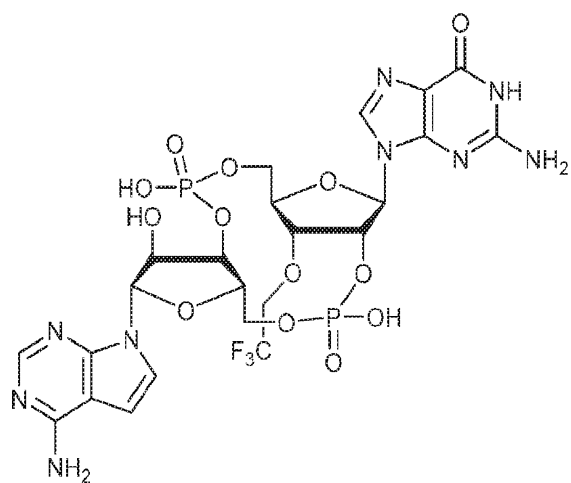
50



10



20

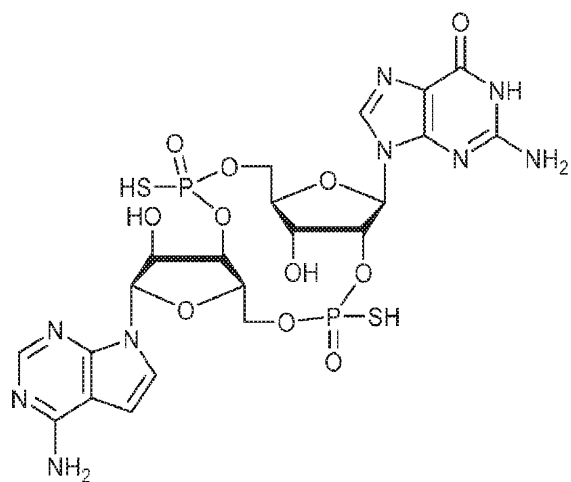


30

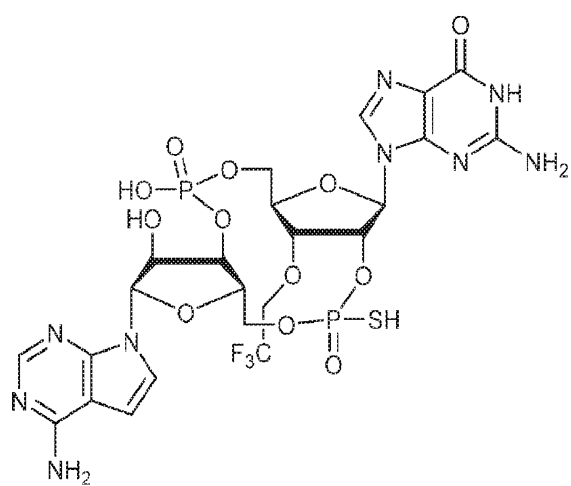


40

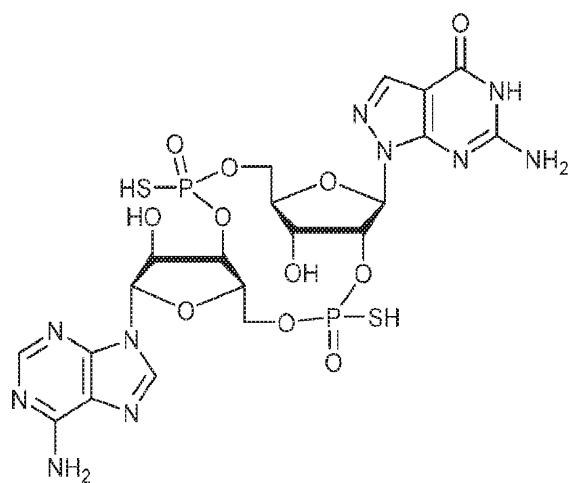
50



10



20

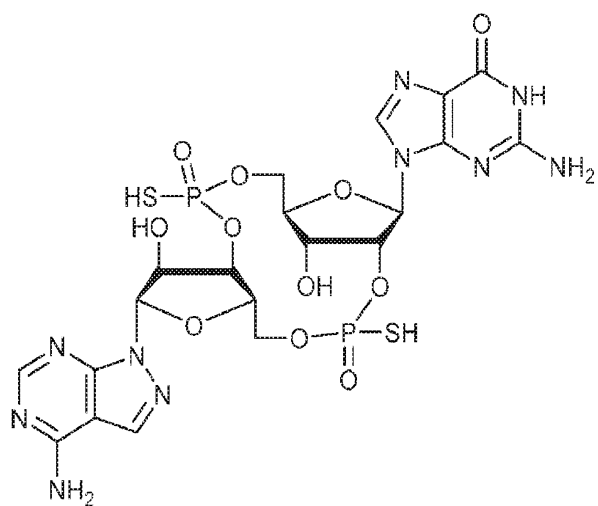


30

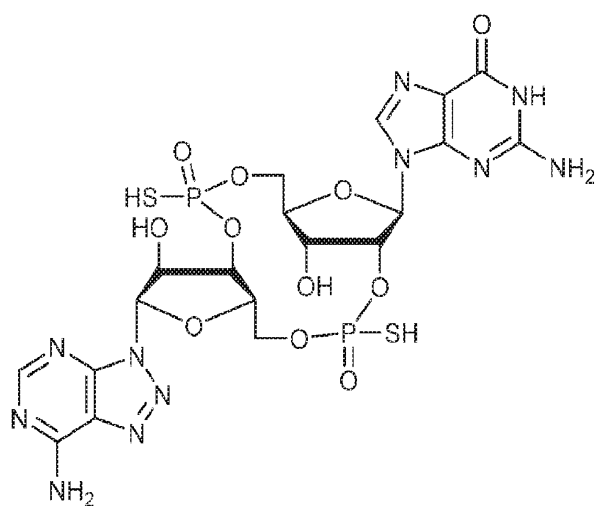


40

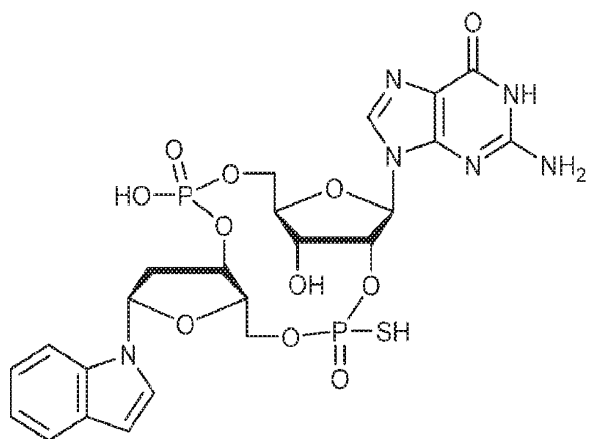
50



10



20

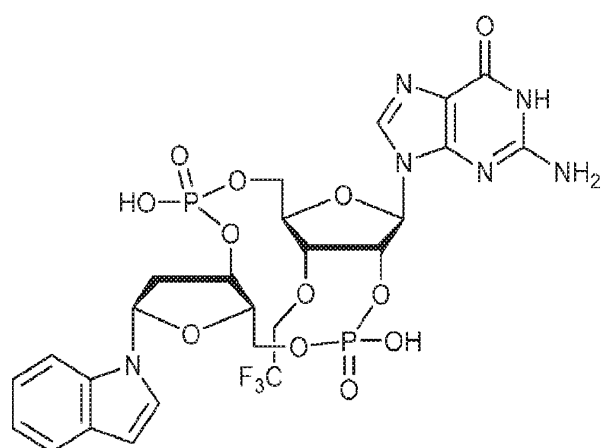


30

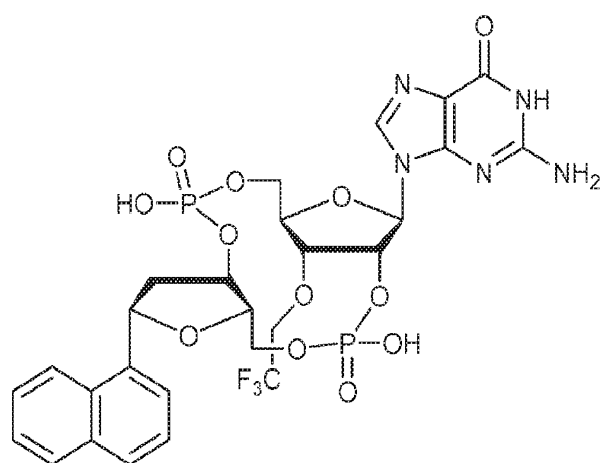


40

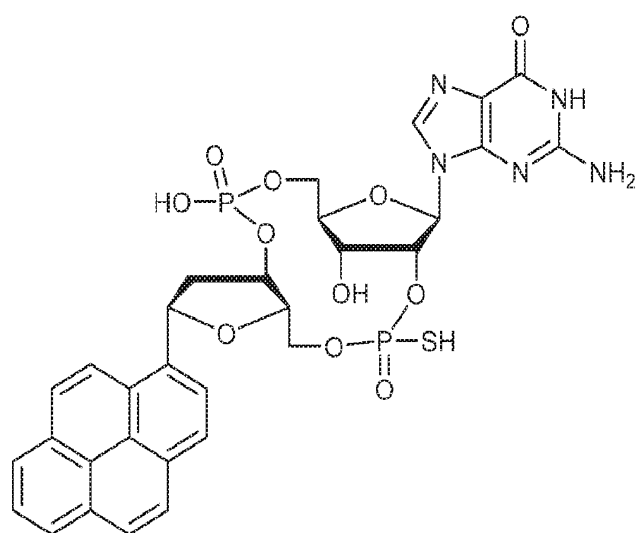
50



10



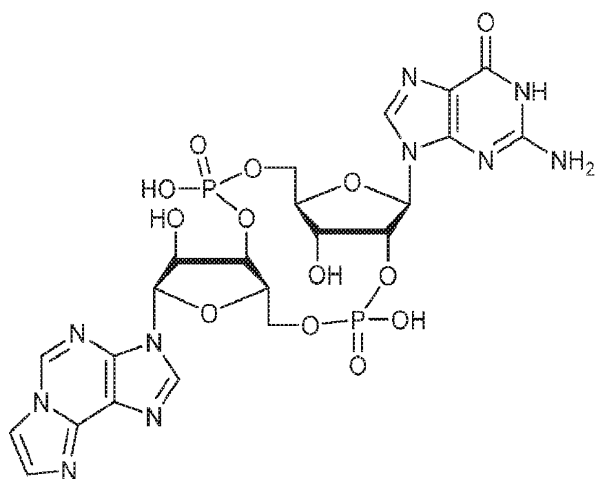
20



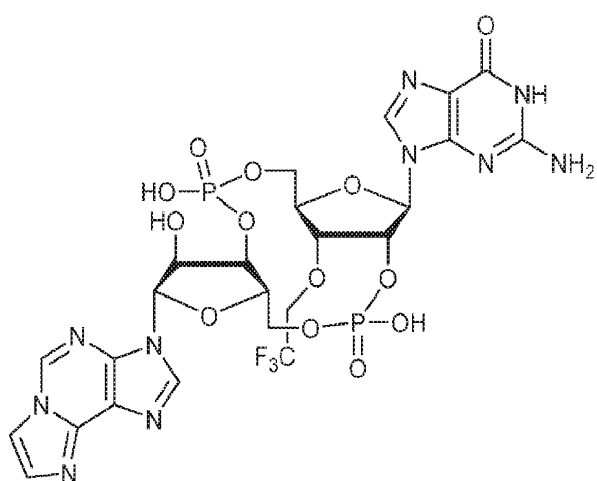
30

40

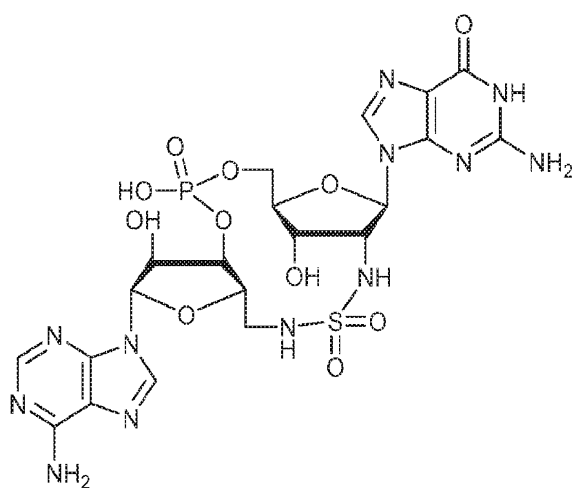
50



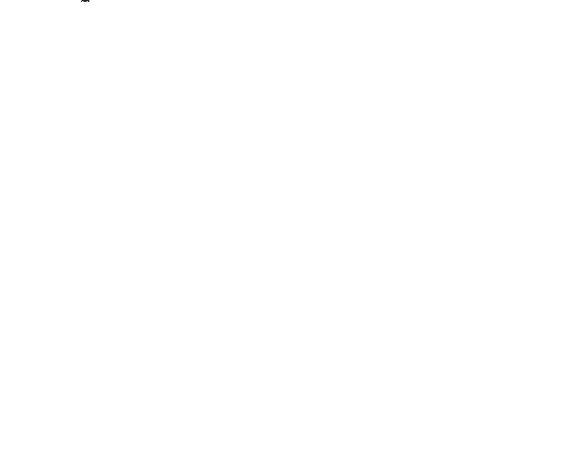
10



20

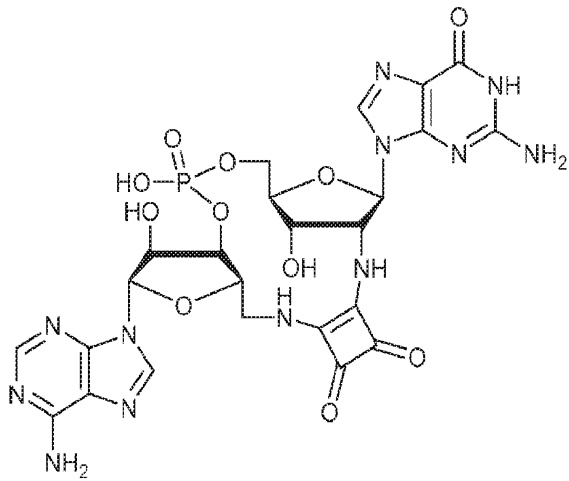


30

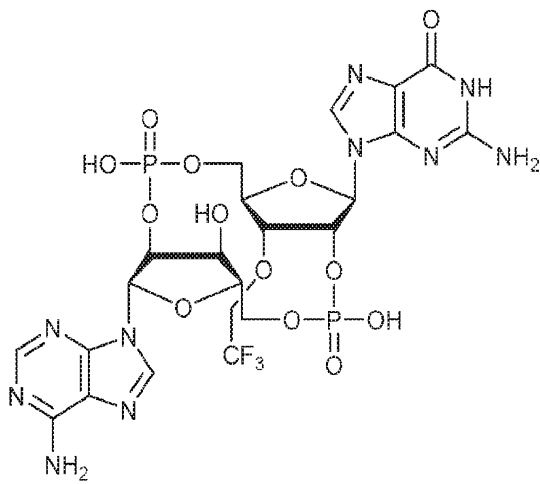


40

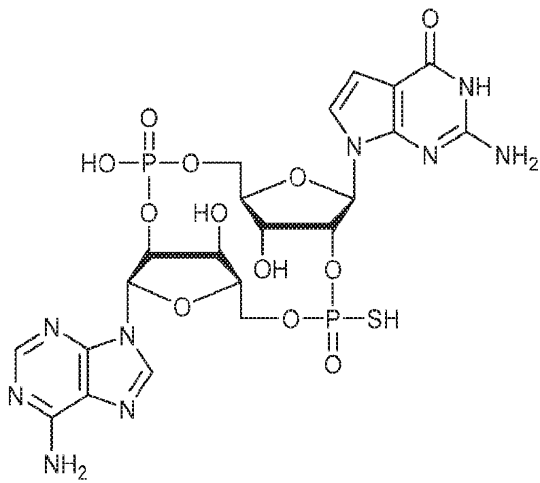
50



10



20



30

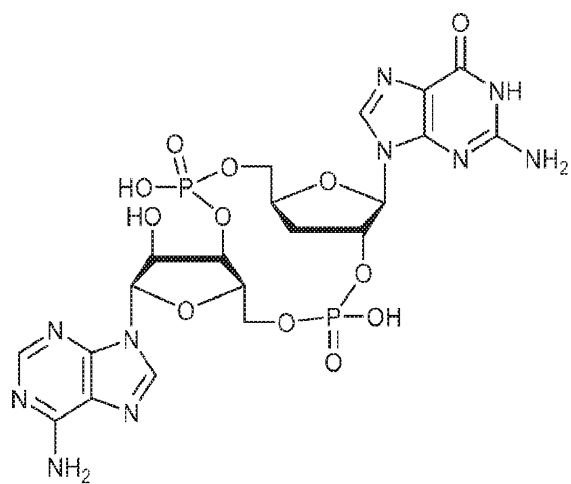
および

40

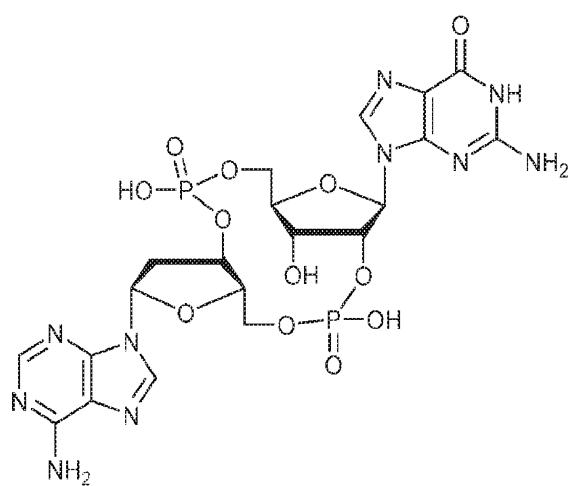
からなる群より選択される、化合物。

[本発明1011]

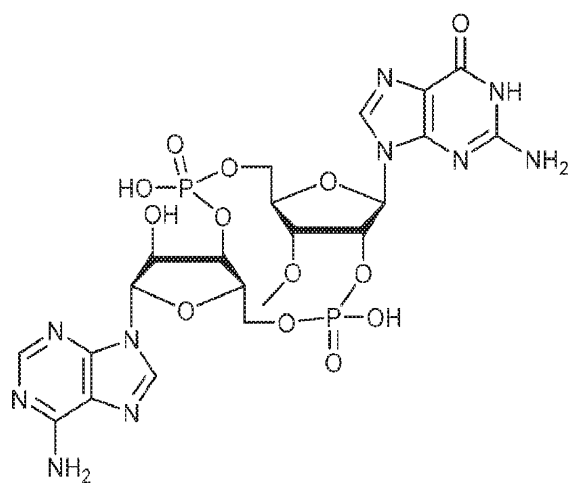
50



10



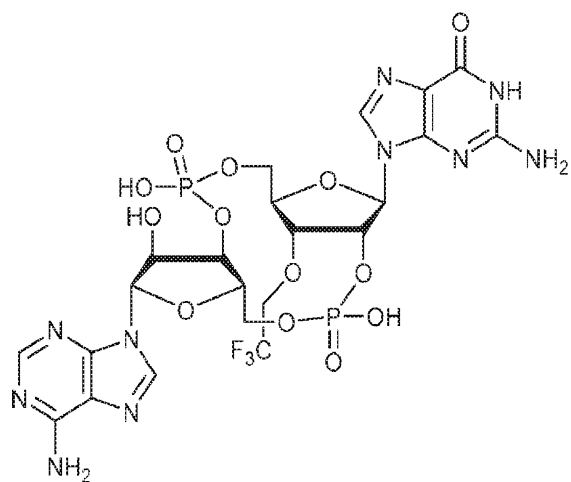
20



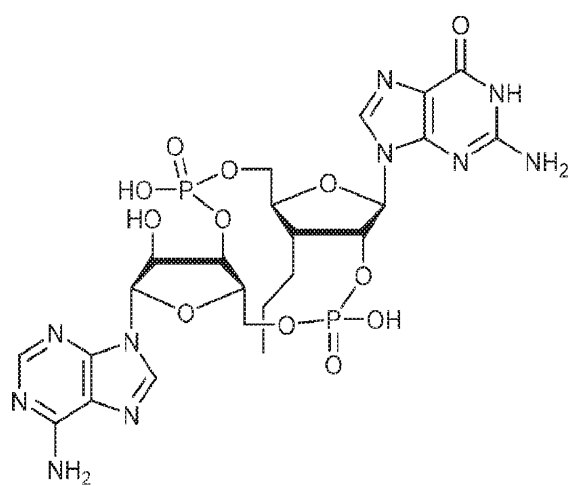
30

40

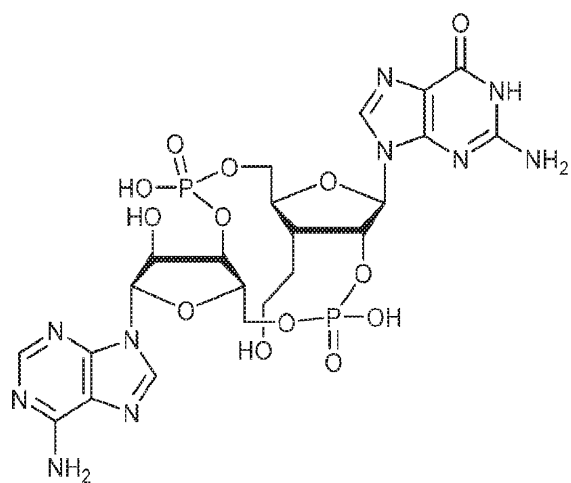
50



10



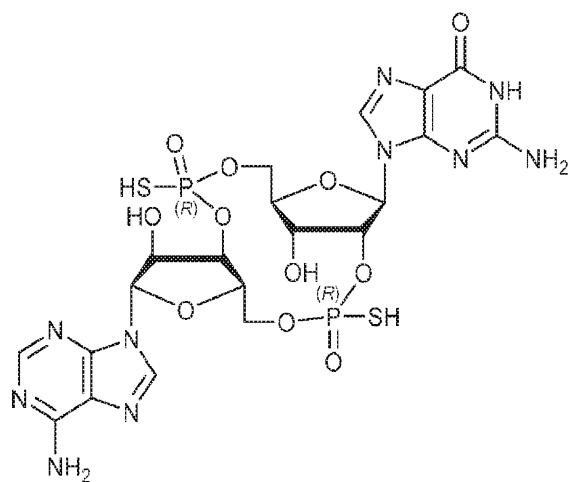
20



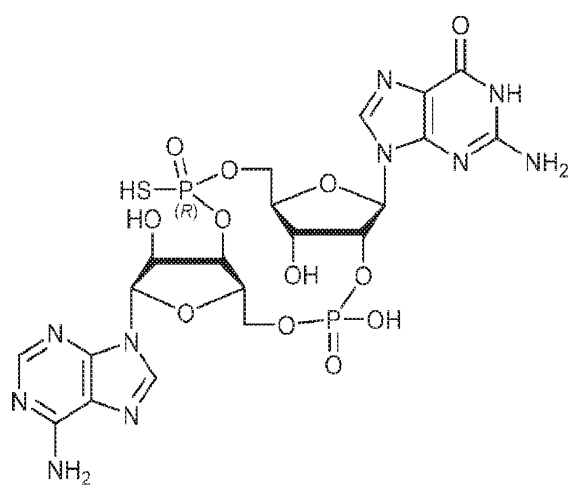
30

40

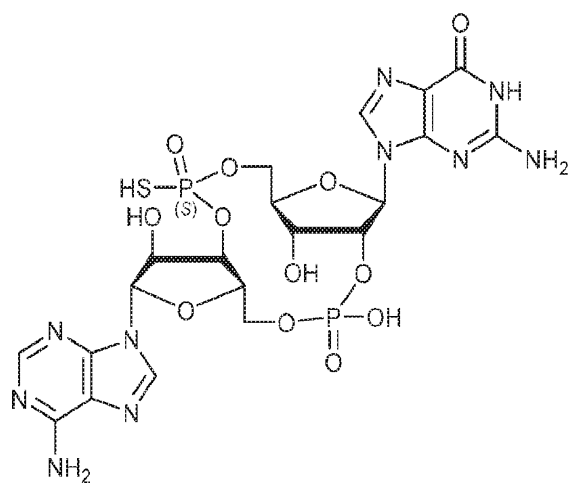
50



10



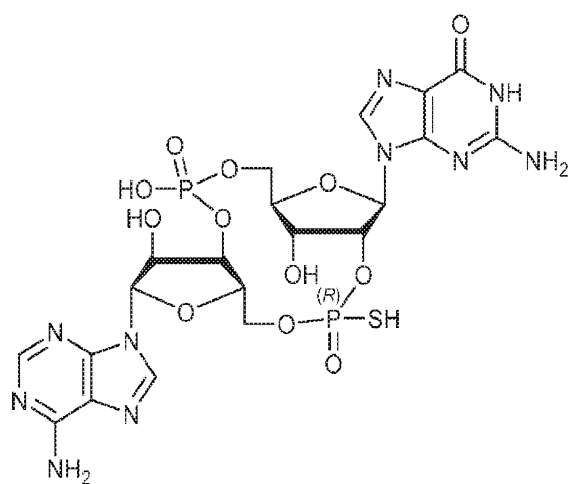
20



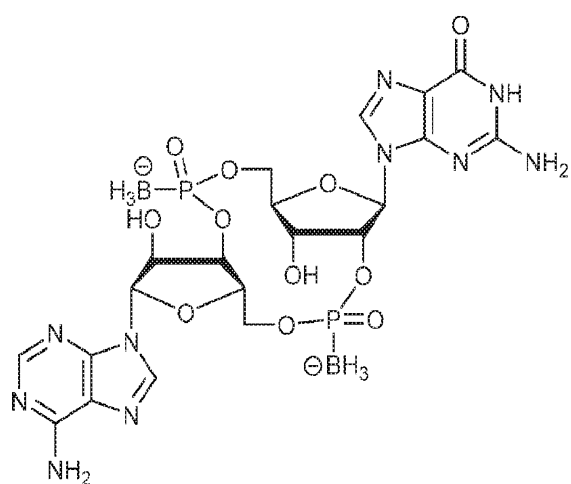
30

40

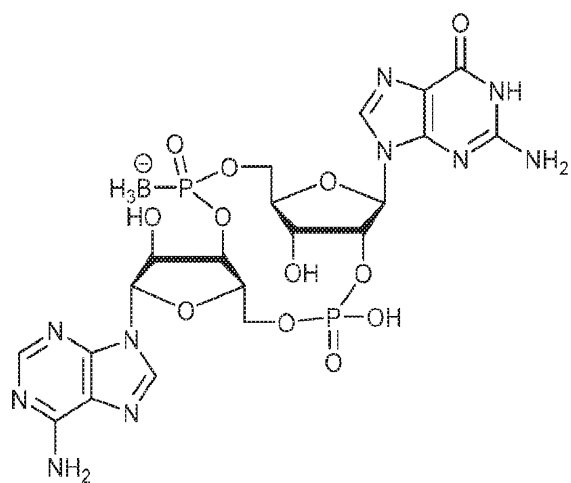
50



10



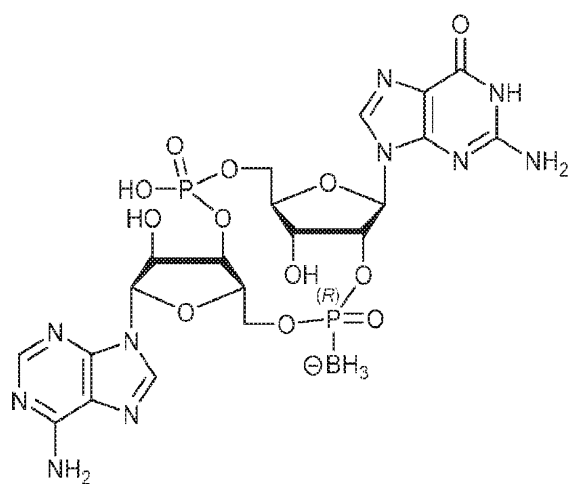
20



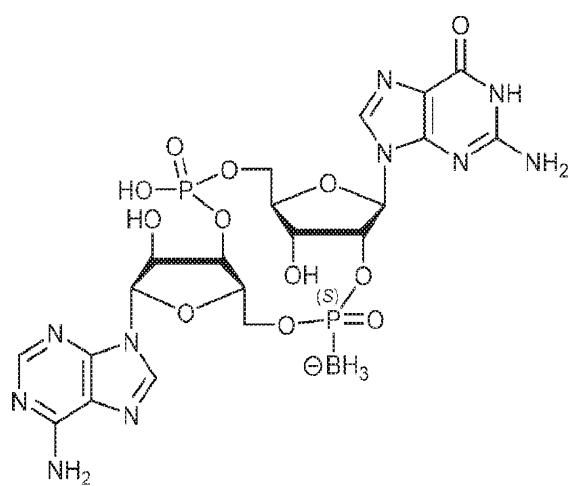
30

40

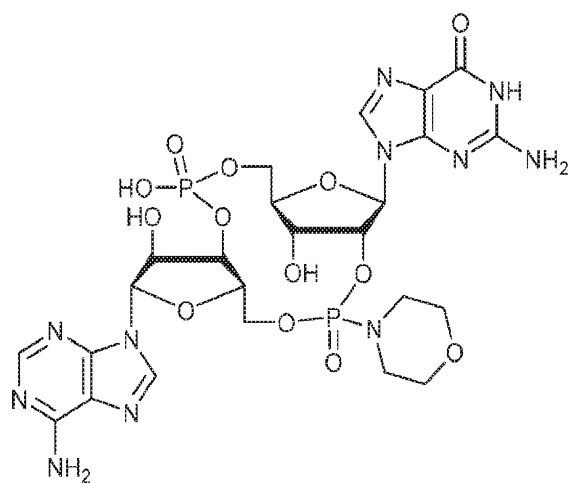
50



10



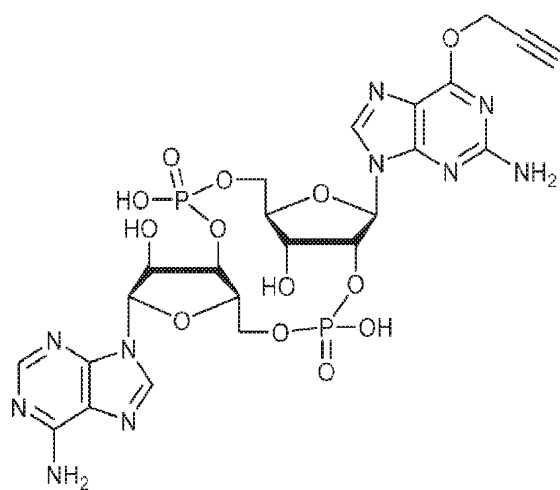
20



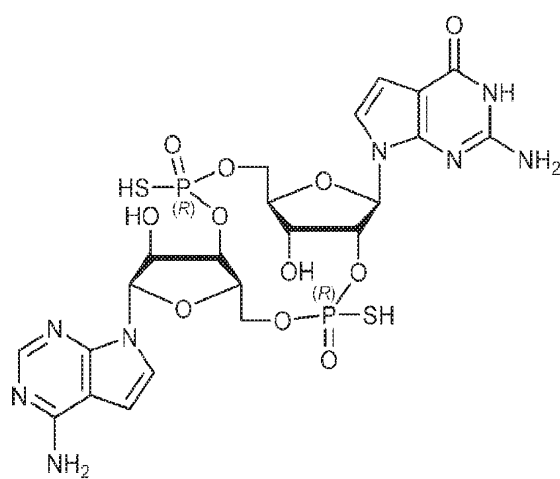
30

40

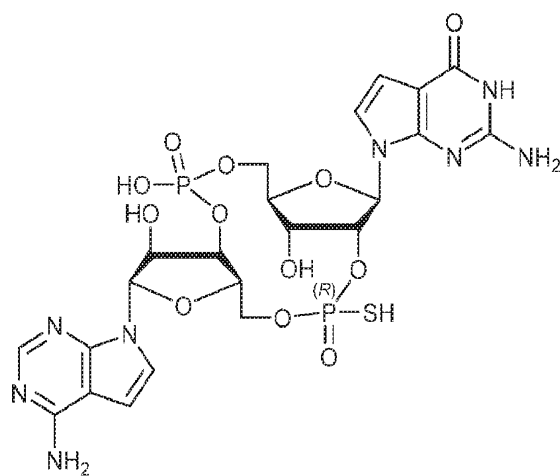
50



10



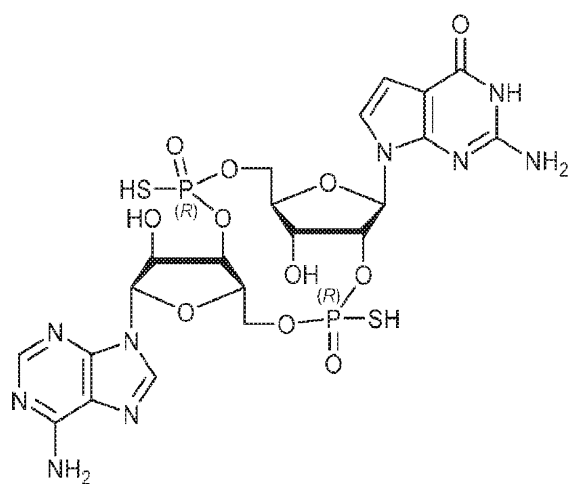
20



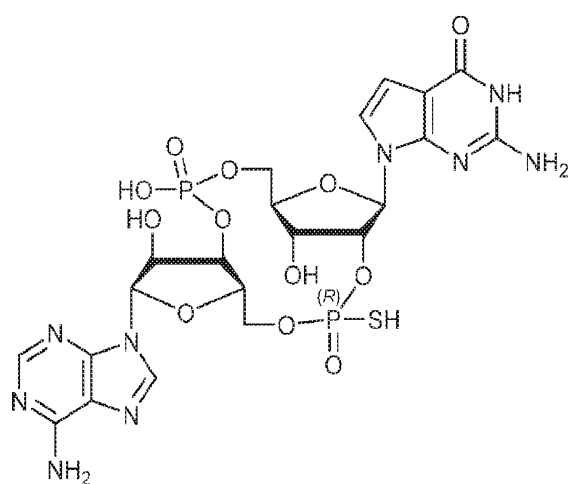
30

40

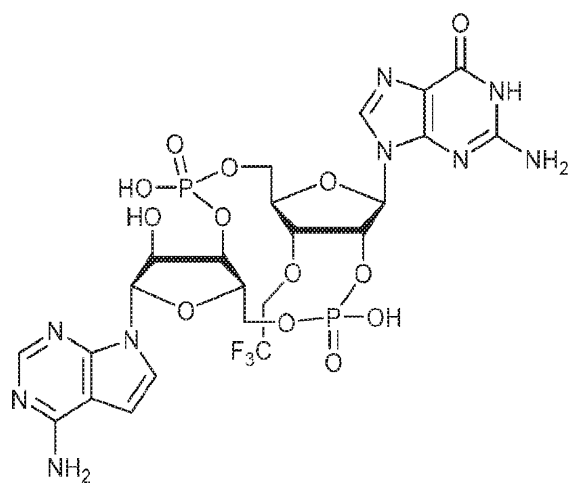
50



10



20

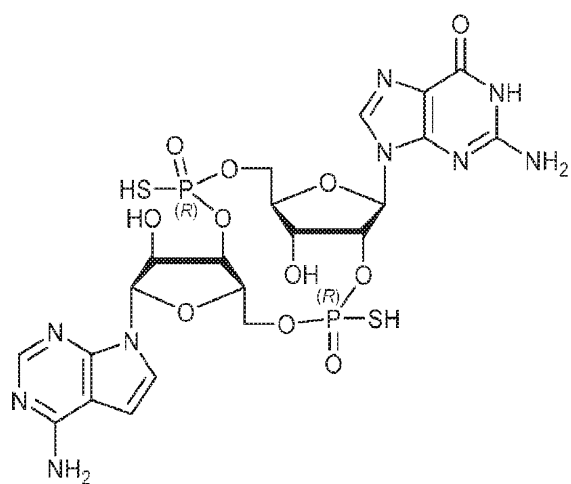


30

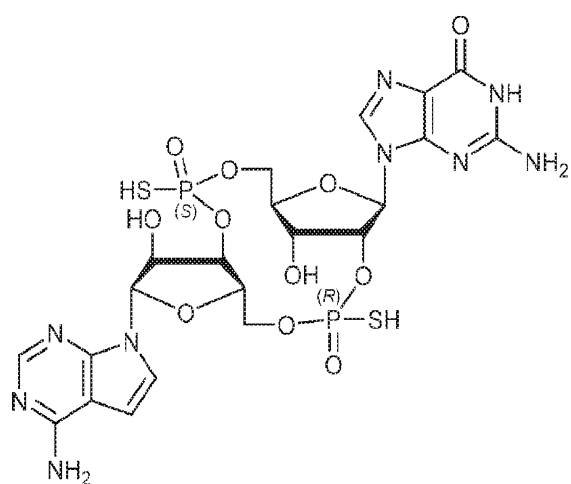


40

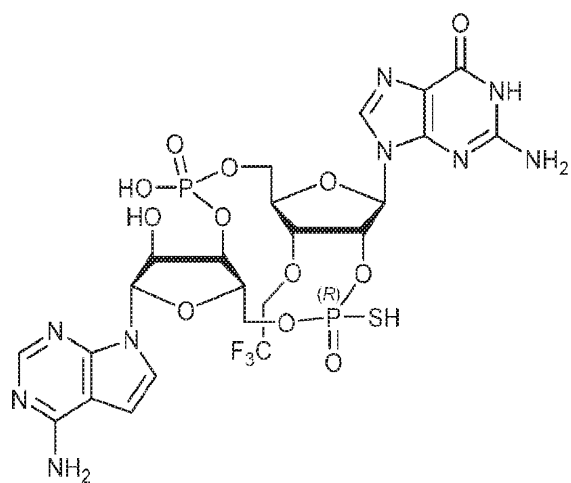
50



10



20

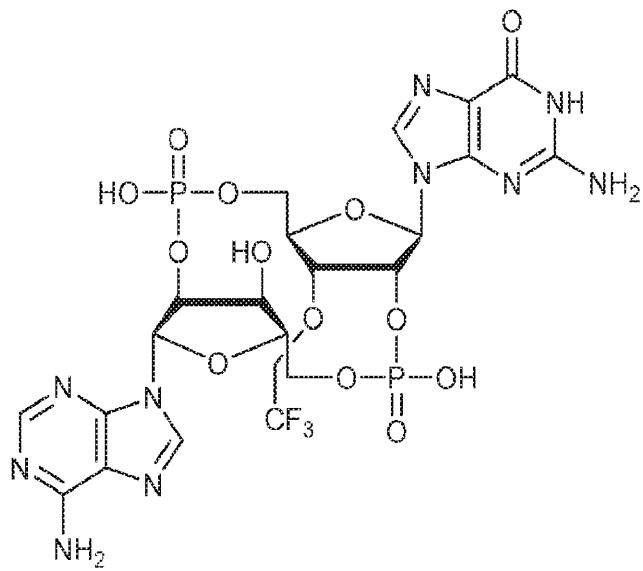


30

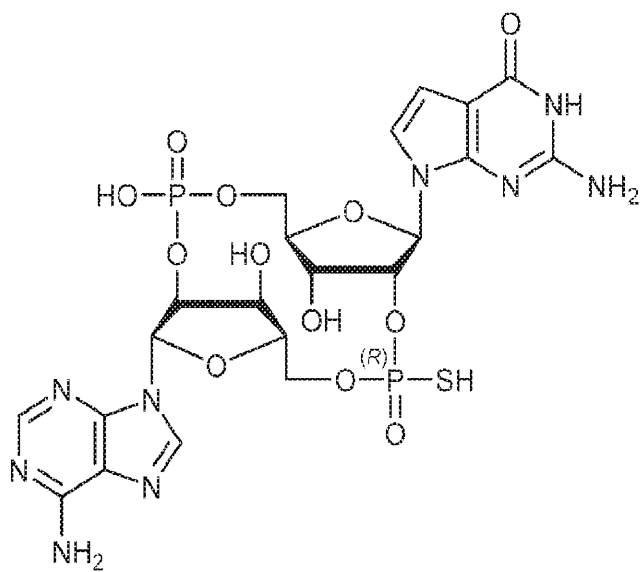


40

50



10



20

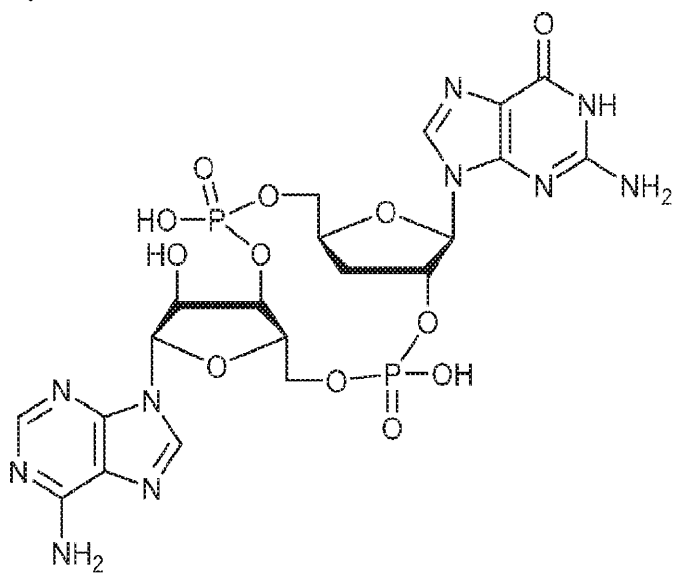
30

および

からなる群より選択される、化合物。

[本発明1012]

式：



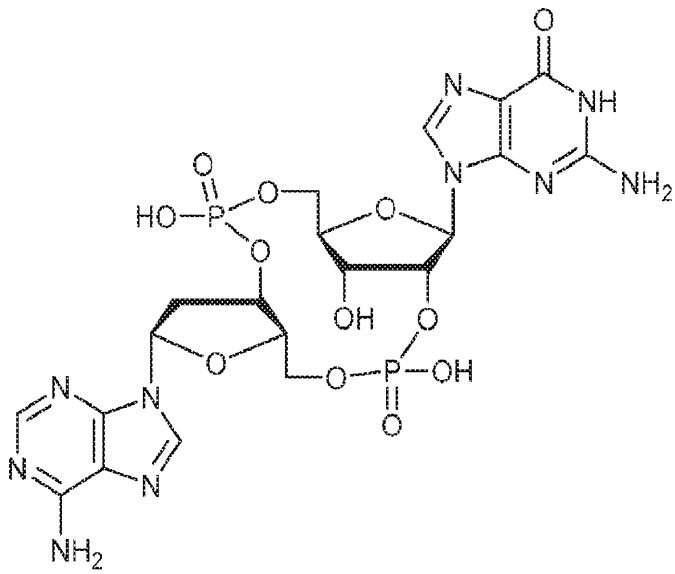
40

50

の化合物。

[本発明1013]

式：

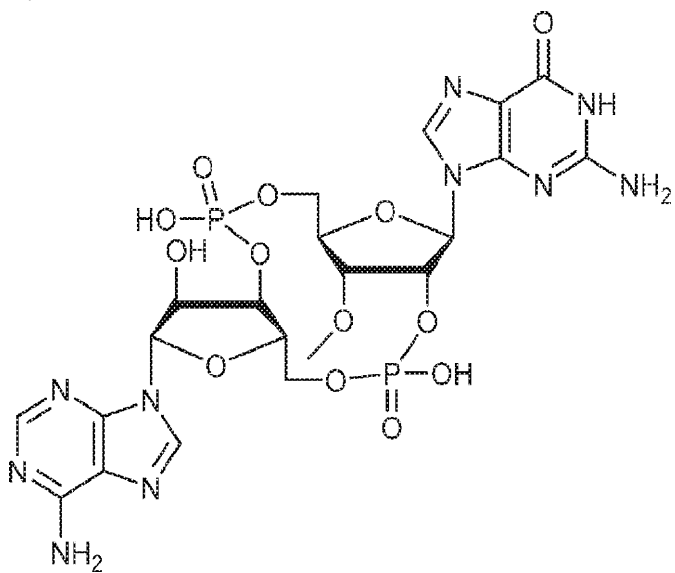


10

の化合物。

[本発明1014]

式：



30

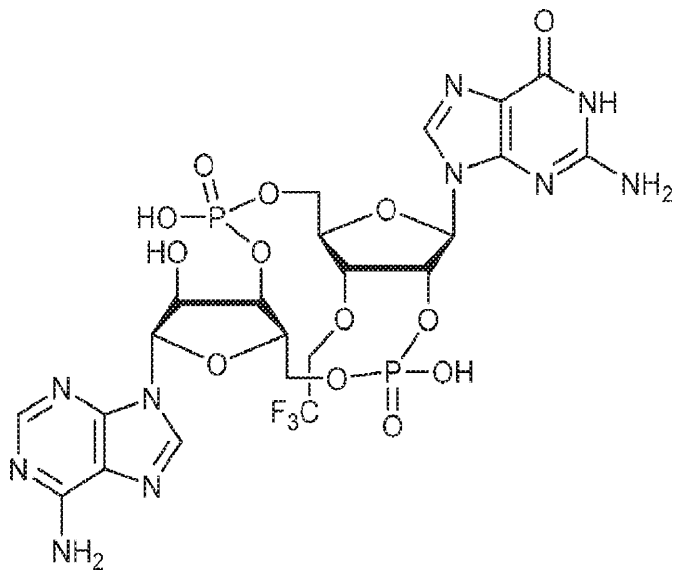
の化合物。

[本発明1015]

式：

40

50



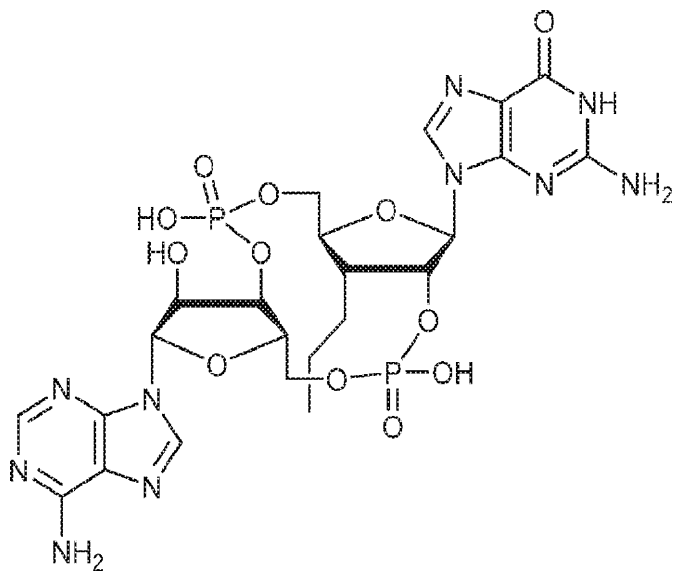
10

の化合物。

[本発明1016]

式：

20



30

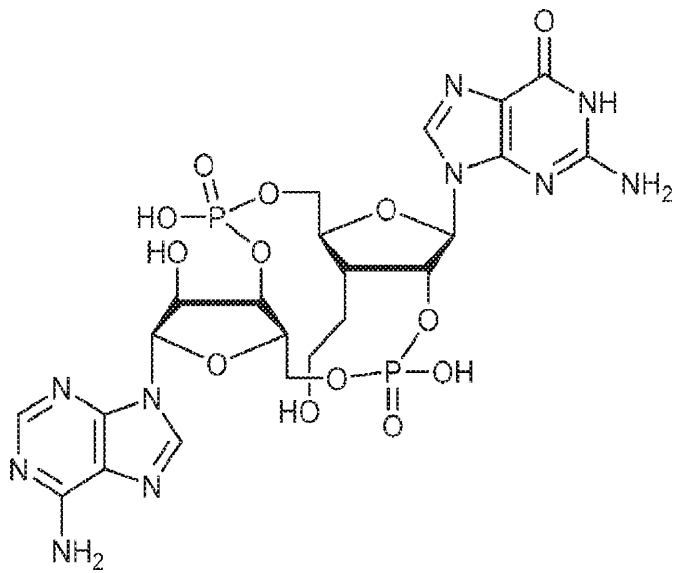
の化合物。

[本発明1017]

式：

40

50



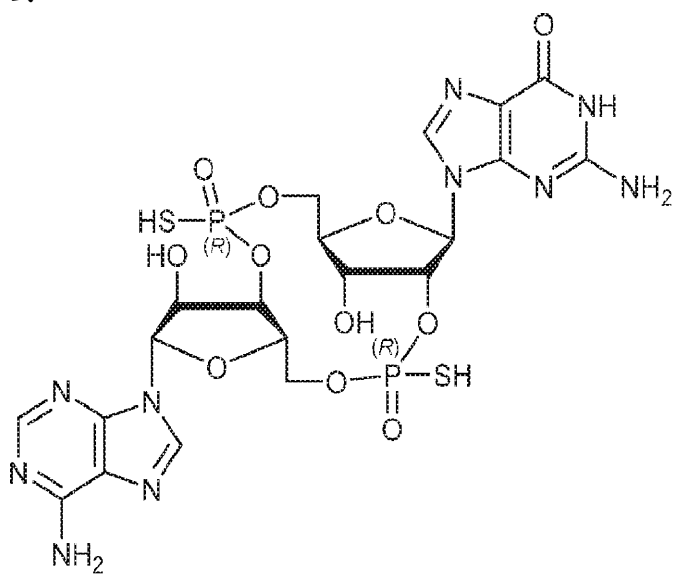
10

の化合物。

[本発明1018]

式：

20



30

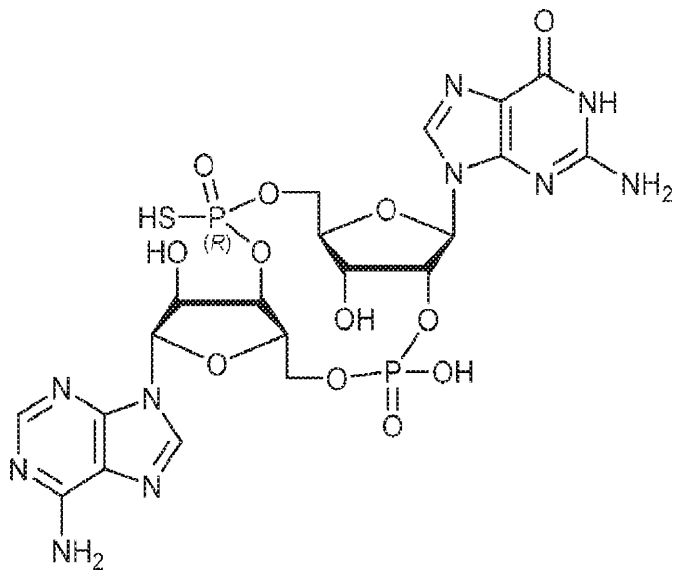
の化合物。

[本発明1019]

式：

40

50



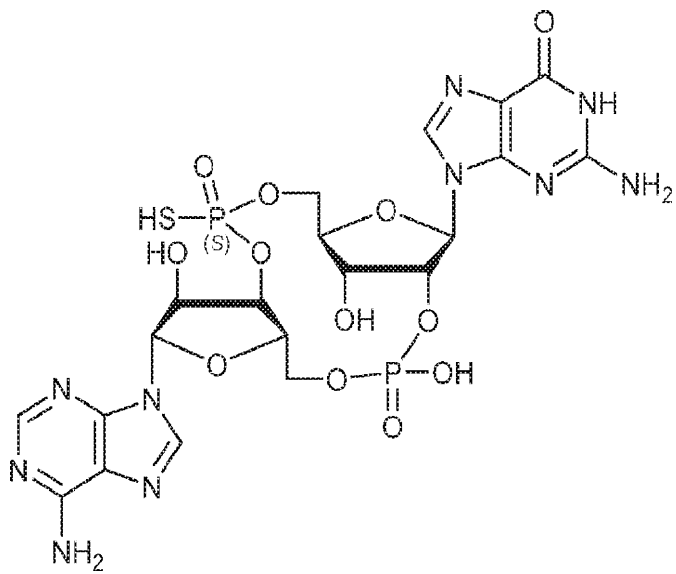
10

の化合物。

[本発明1020]

式：

20



30

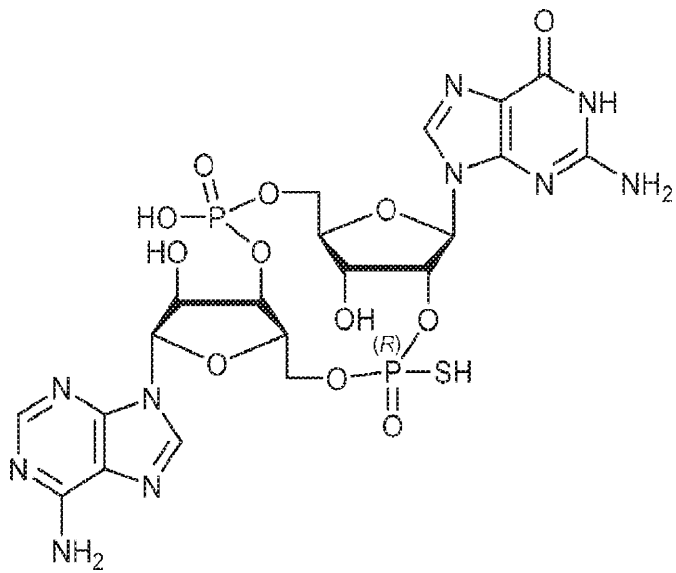
の化合物。

[本発明1021]

式：

40

50

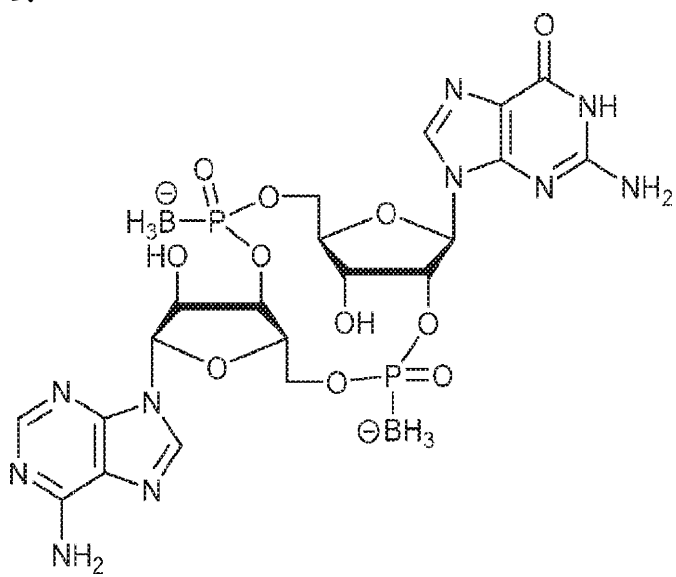


10

の化合物。

[本発明1022]

式：



20

30

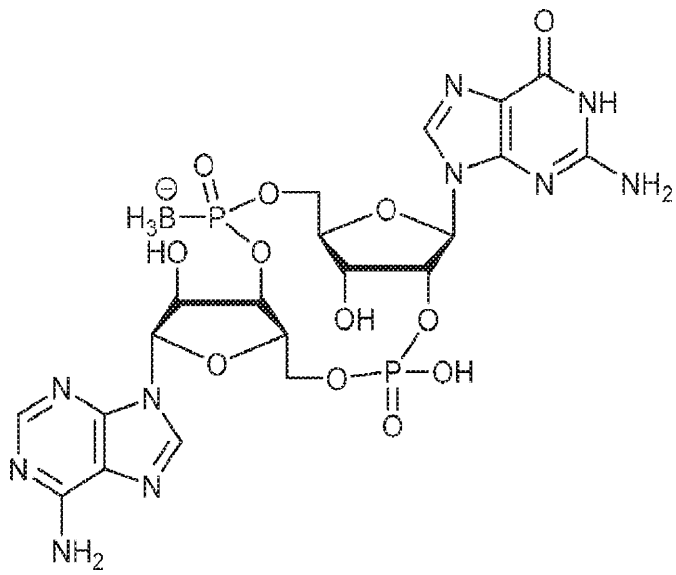
の化合物。

[本発明1023]

式：

40

50



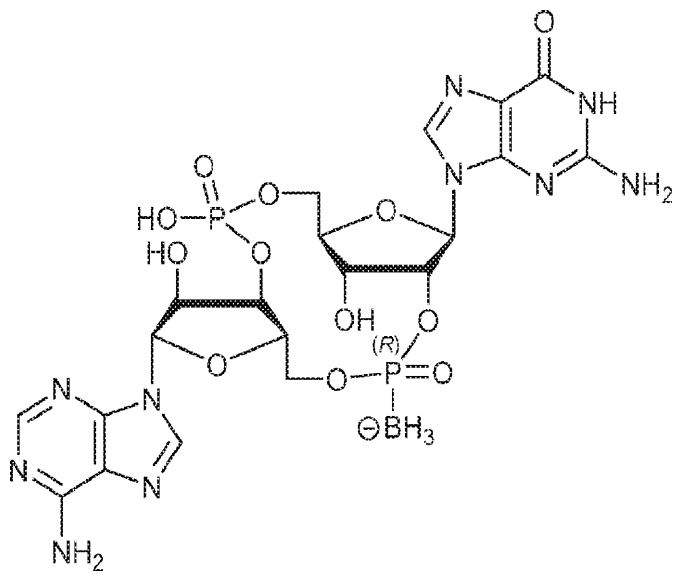
10

の化合物。

[本発明1024]

式：

20



30

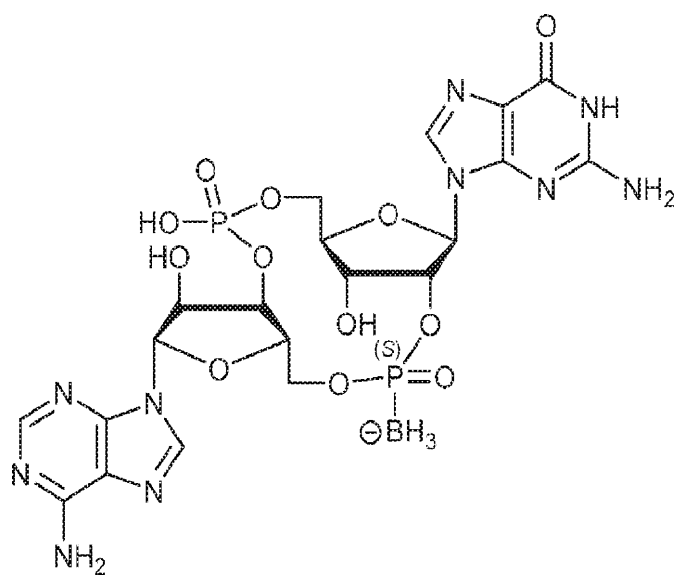
の化合物。

[本発明1025]

式：

40

50



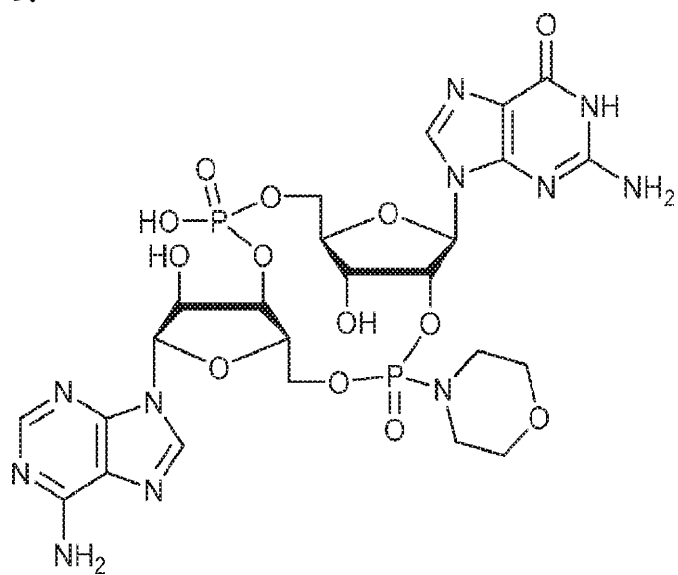
10

の化合物。

[本発明1026]

式：

20



30

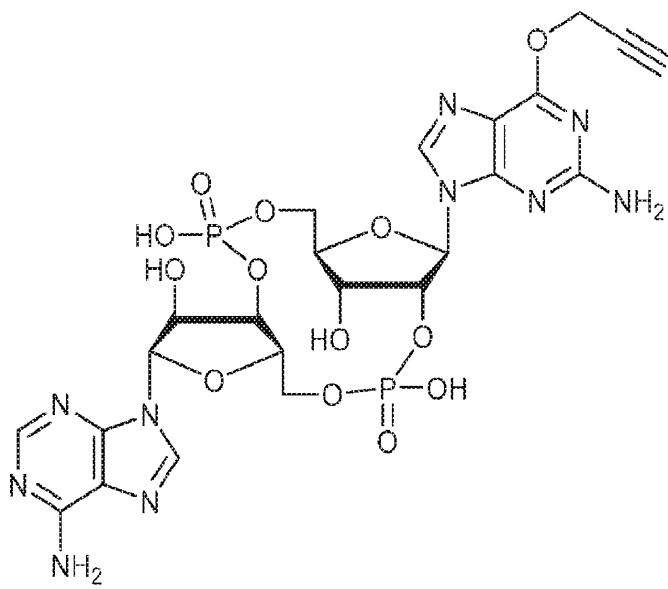
の化合物。

[本発明1027]

式：

40

50



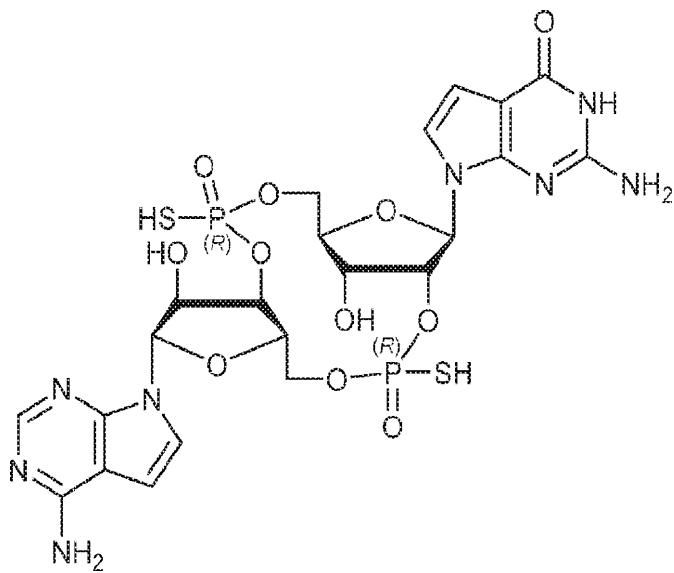
10

の化合物。

[本発明1028]

式：

20



30

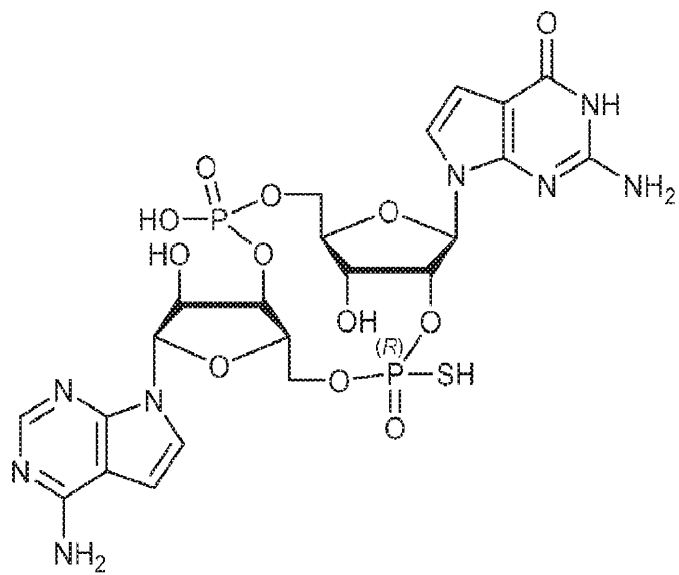
の化合物。

[本発明1029]

式：

40

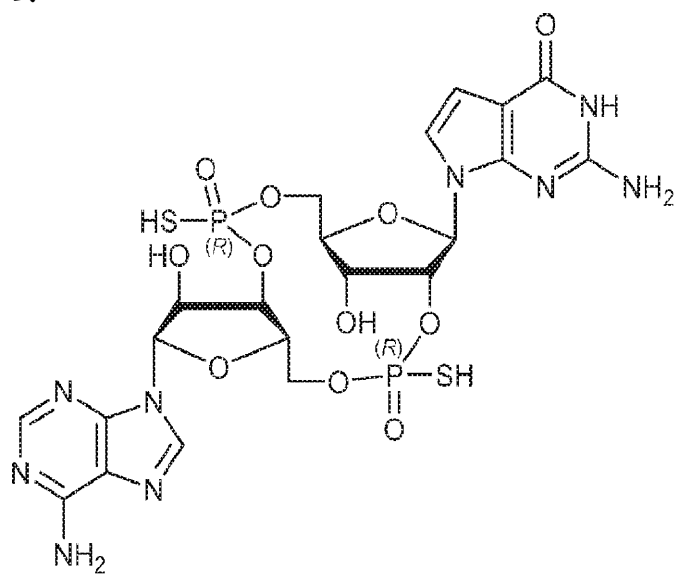
50



の化合物。

[本発明1030]

式:



の化合物。

[本発明1031]

式:

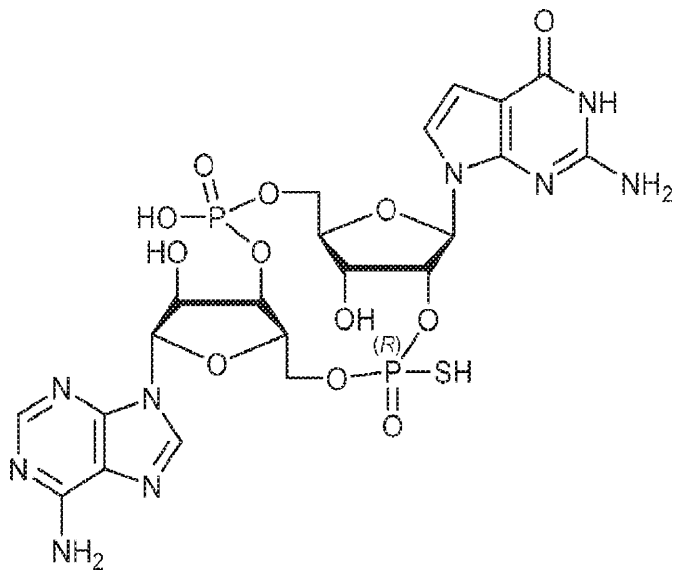
10

20

30

40

50



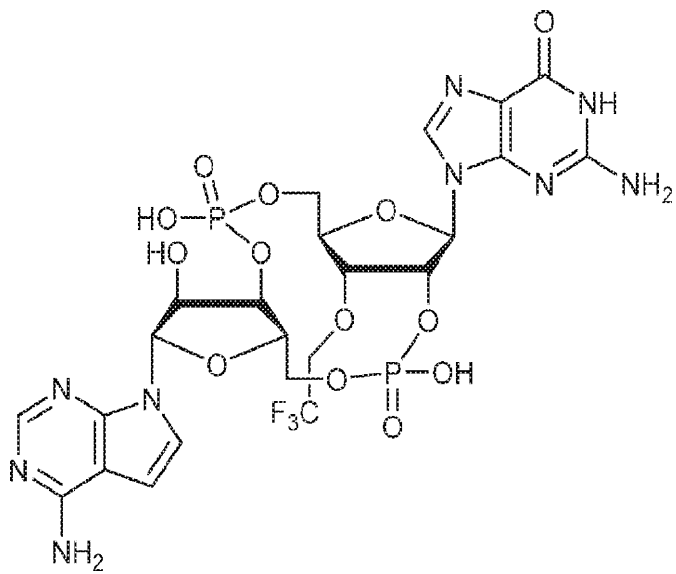
10

の化合物。

[本発明1032]

式：

20



30

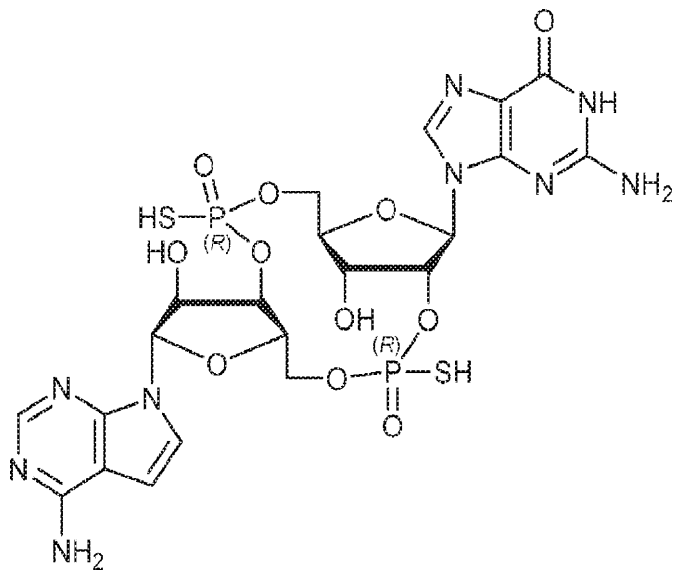
の化合物。

[本発明1033]

式：

40

50



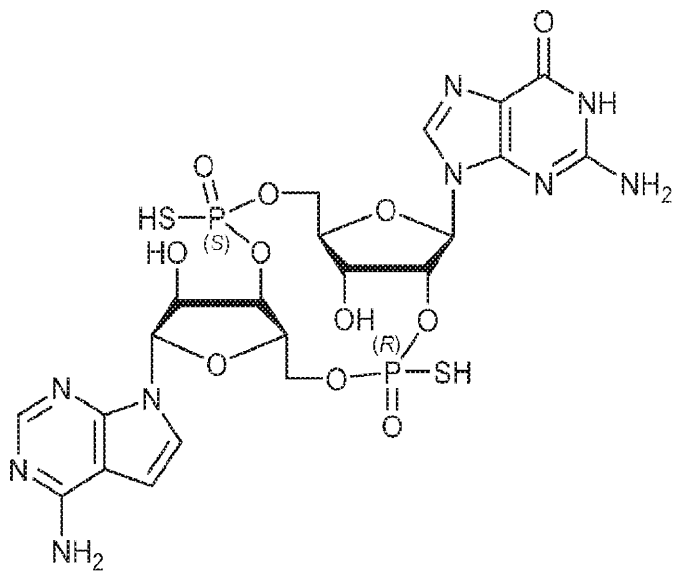
10

の化合物。

[本発明1034]

式：

20



30

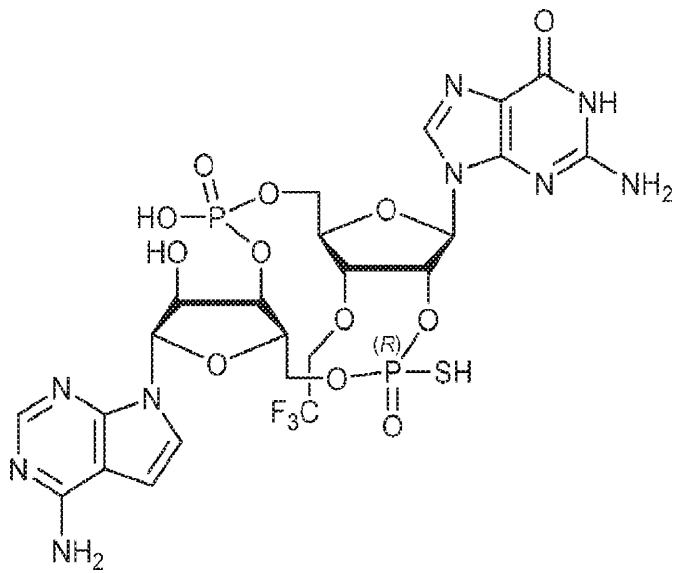
の化合物。

[本発明1035]

式：

40

50



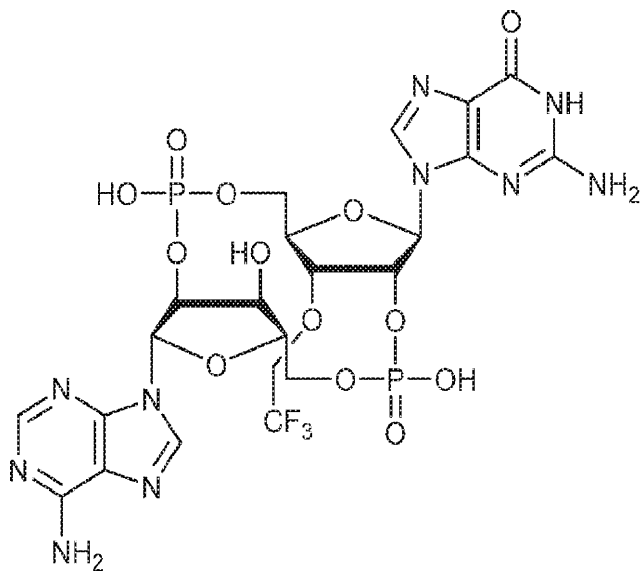
10

の化合物。

[本発明1036]

式：

20



30

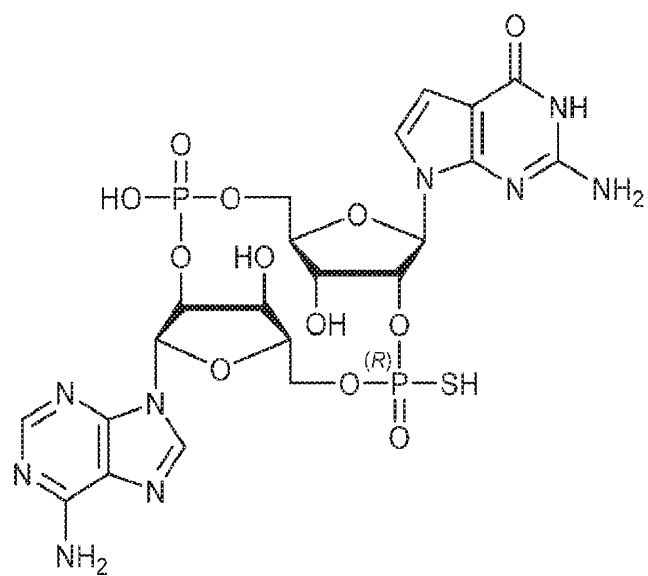
の化合物。

[本発明1037]

式：

40

50



の化合物。

[本発明1038]

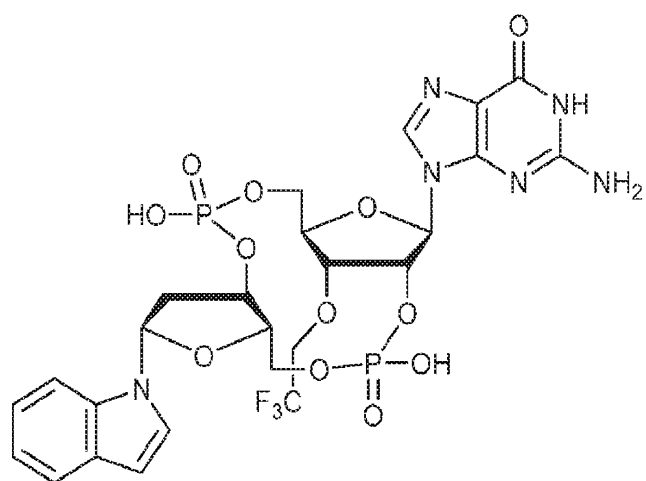
10

20

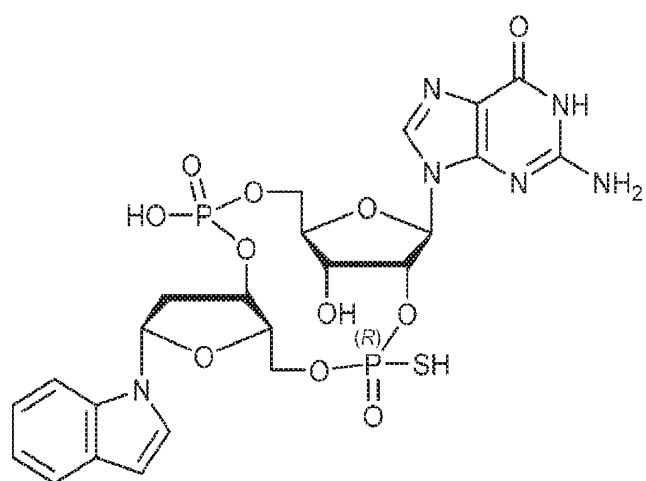
30

40

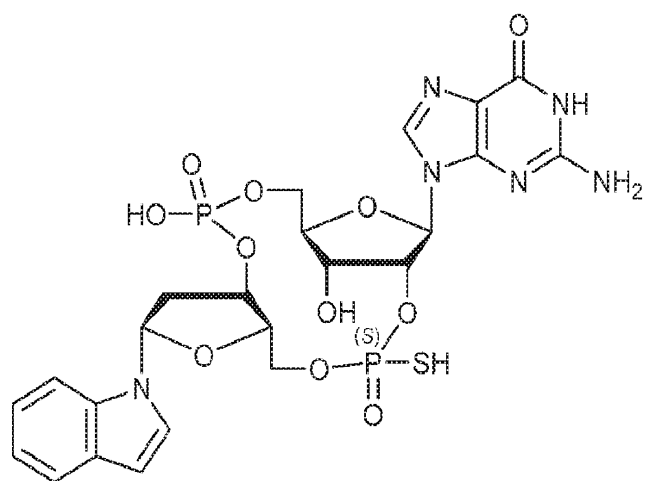
50



10



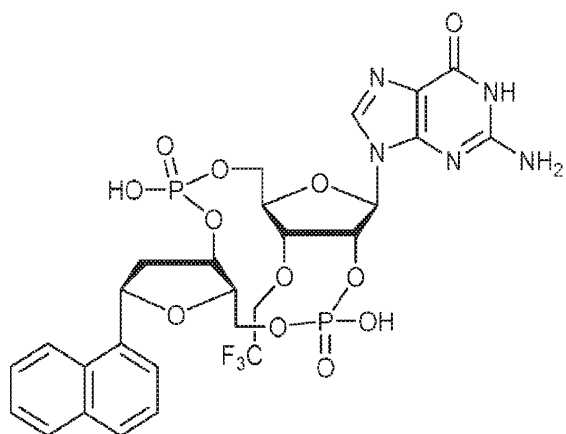
20



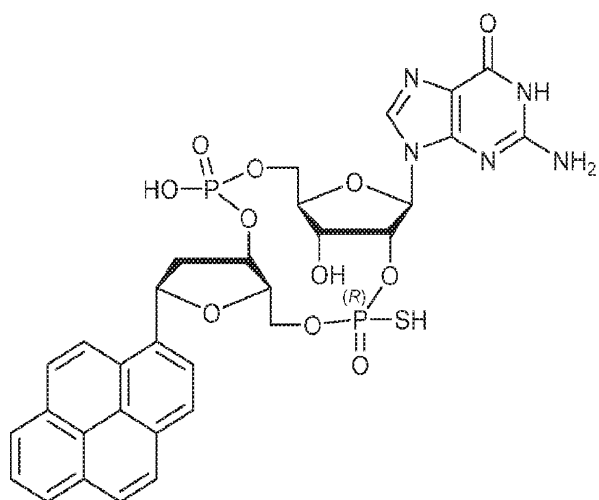
30

40

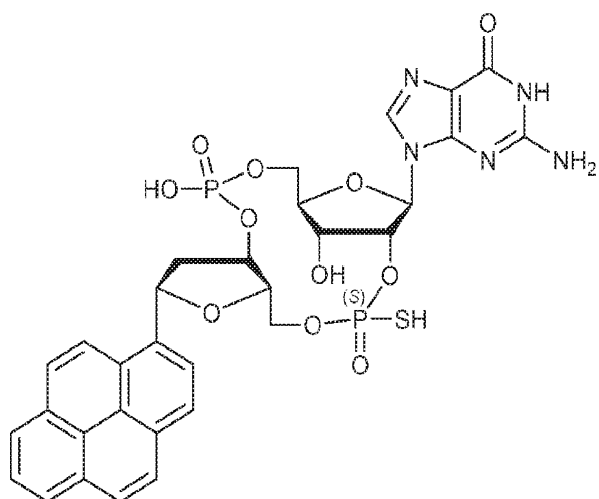
50



10



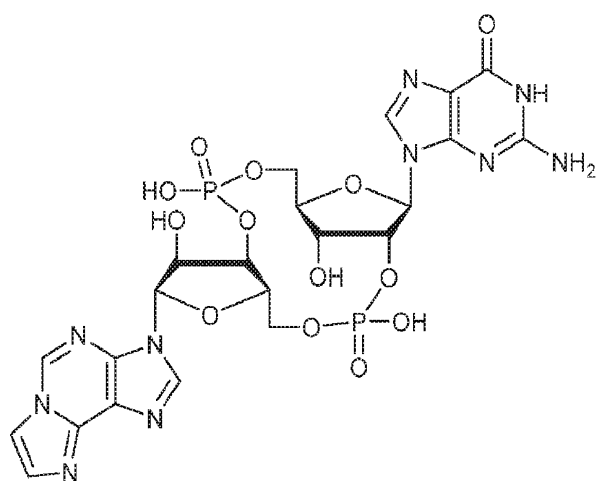
20



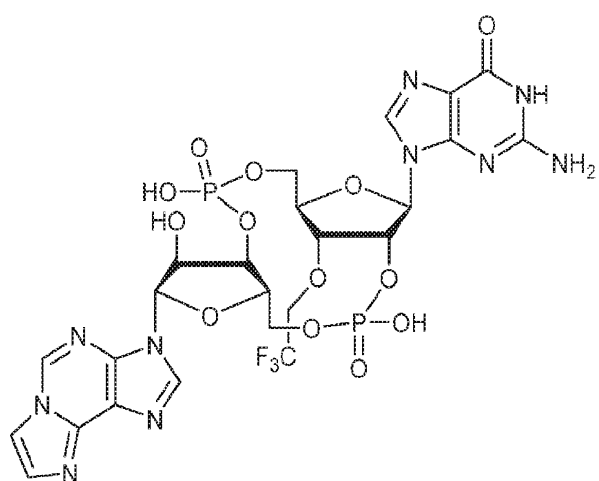
30

40

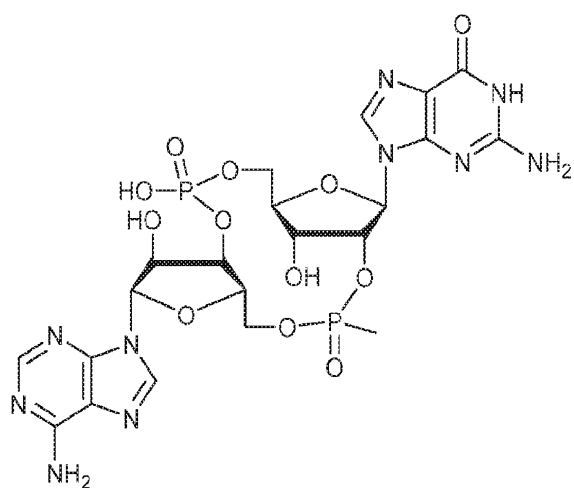
50



10



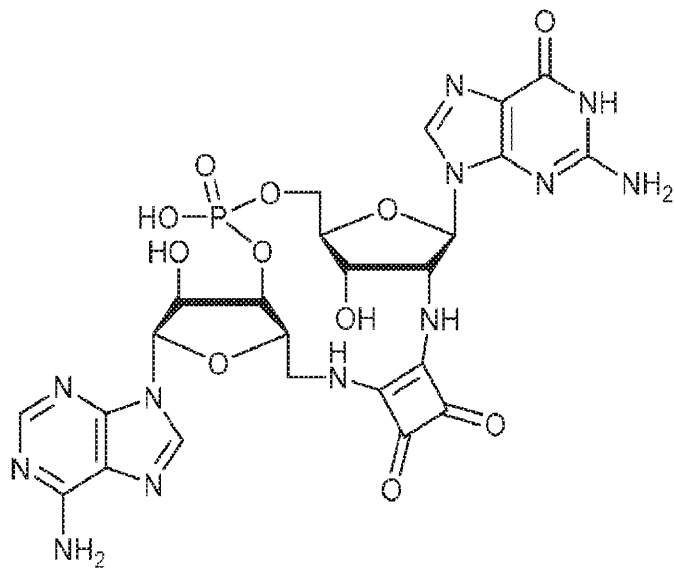
20



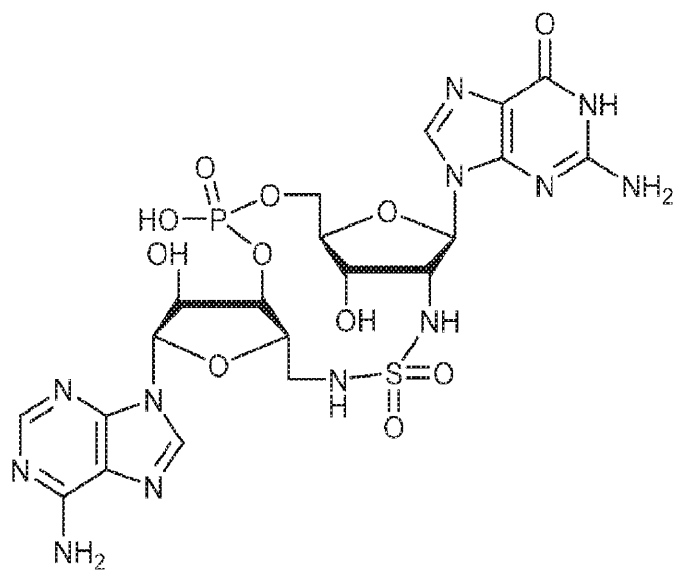
30

40

50



10



20

30

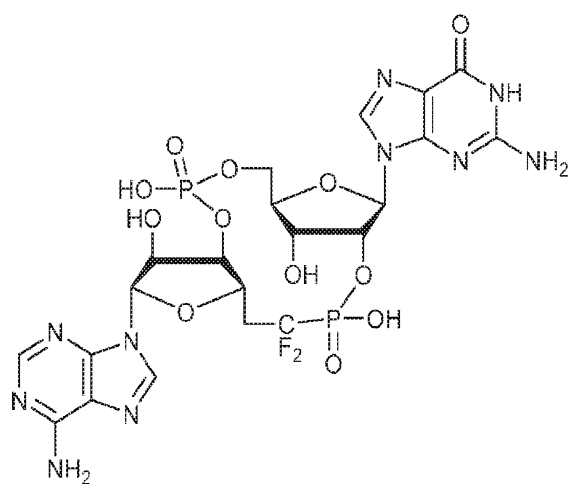
および

からなる群より選択される、化合物。

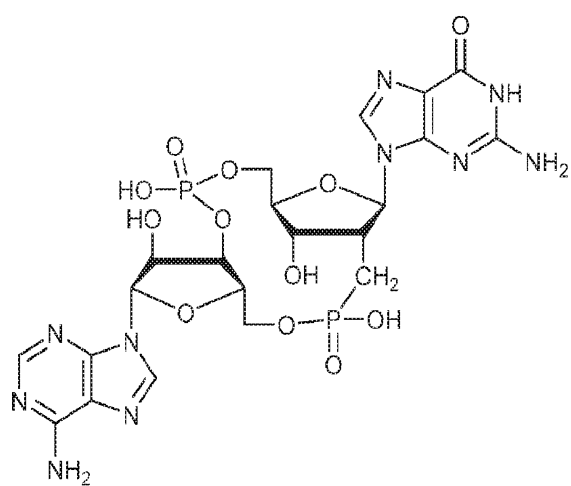
[本発明1039]

40

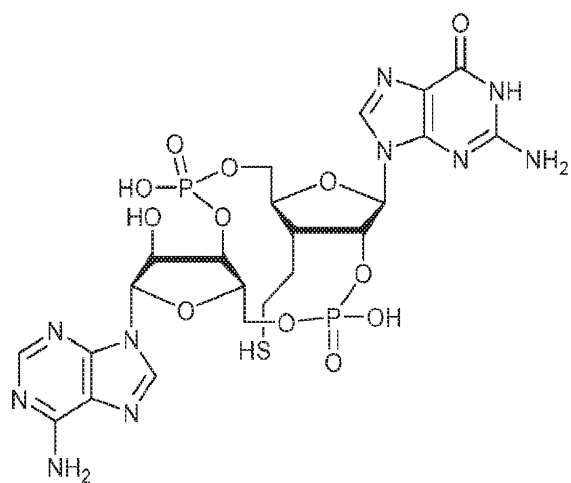
50



10



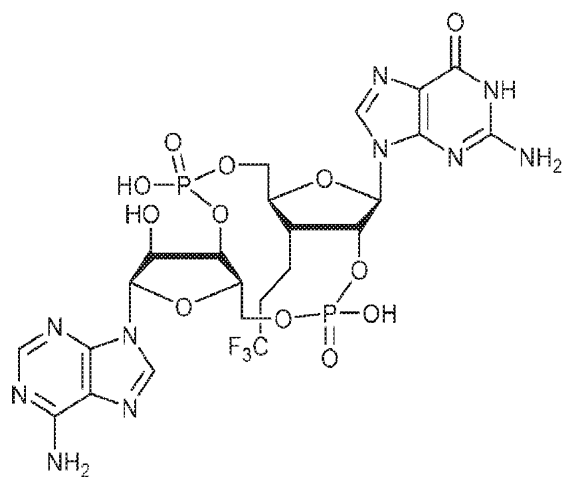
20



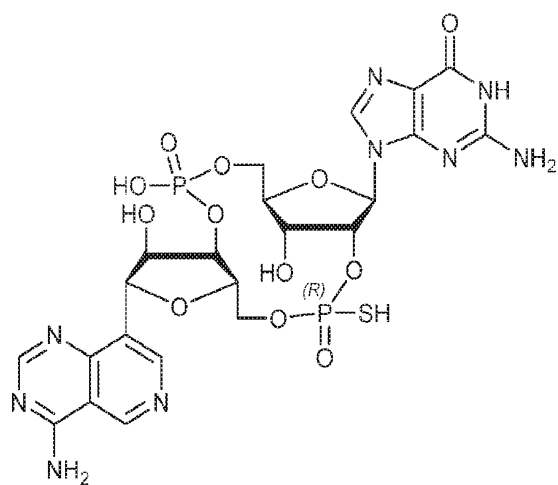
30

40

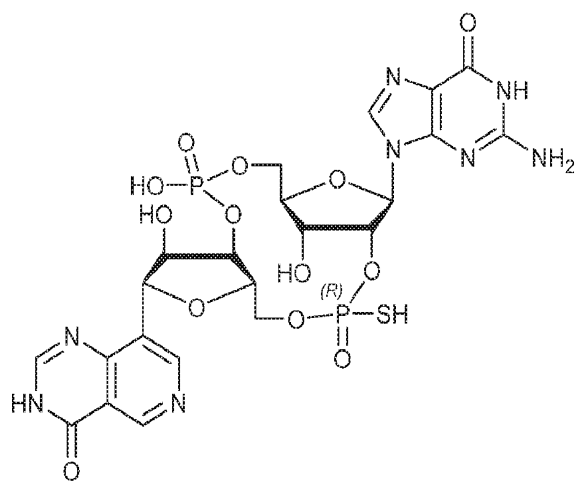
50



10



20

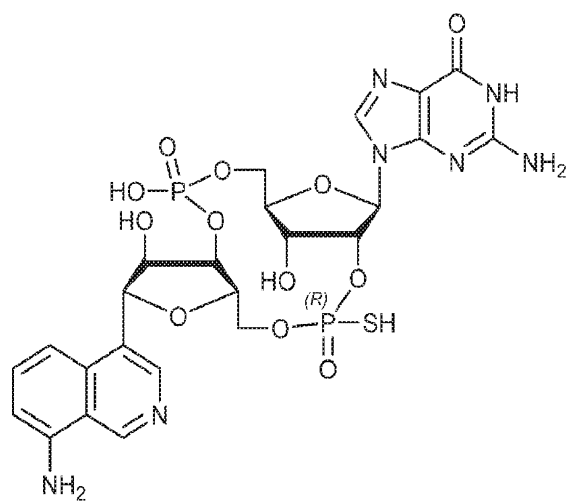


30

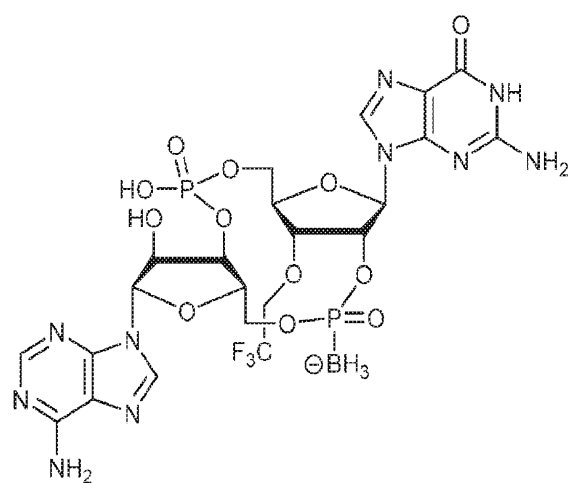


40

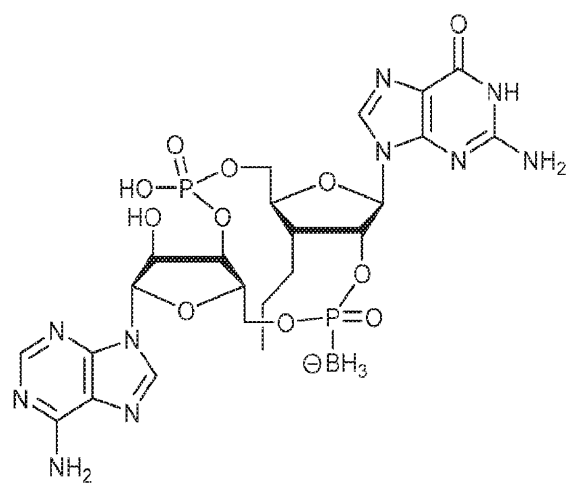
50



10



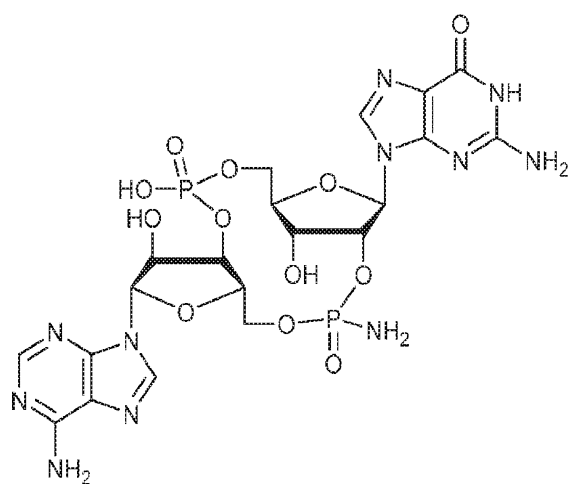
20



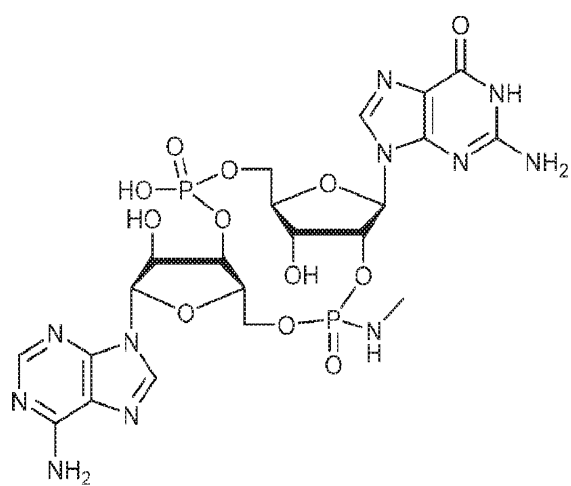
30

40

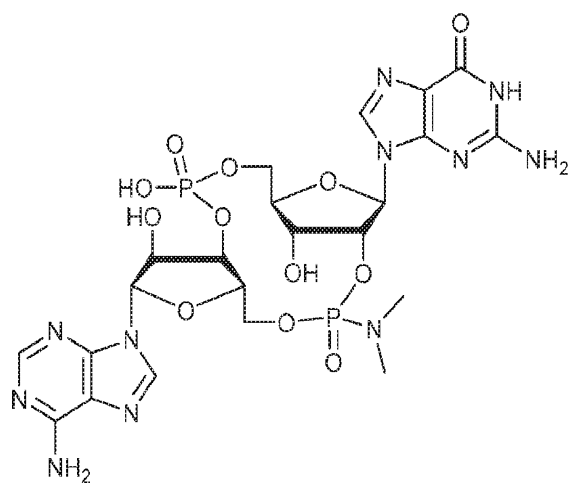
50



10



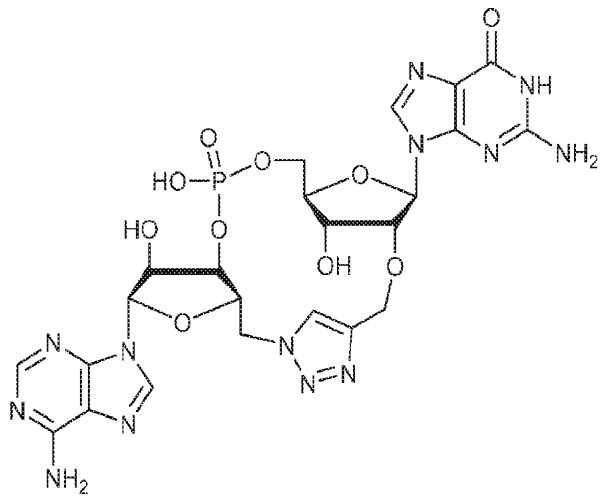
20



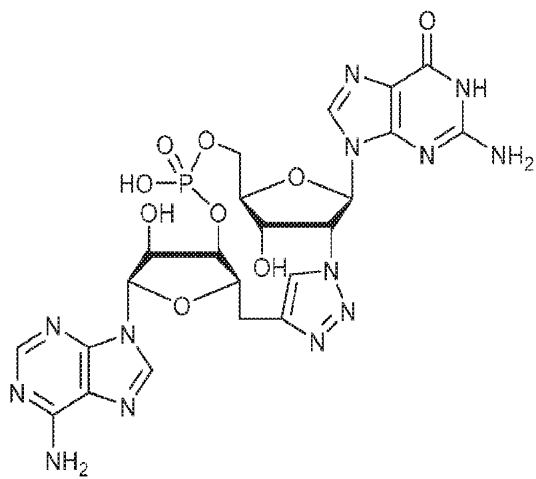
30

40

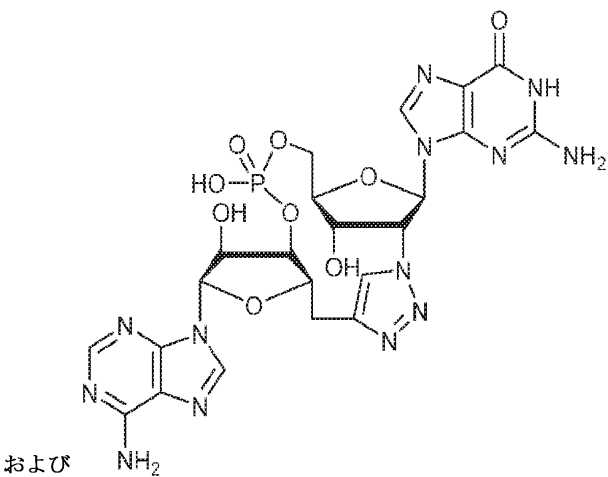
50



10



20



30

および

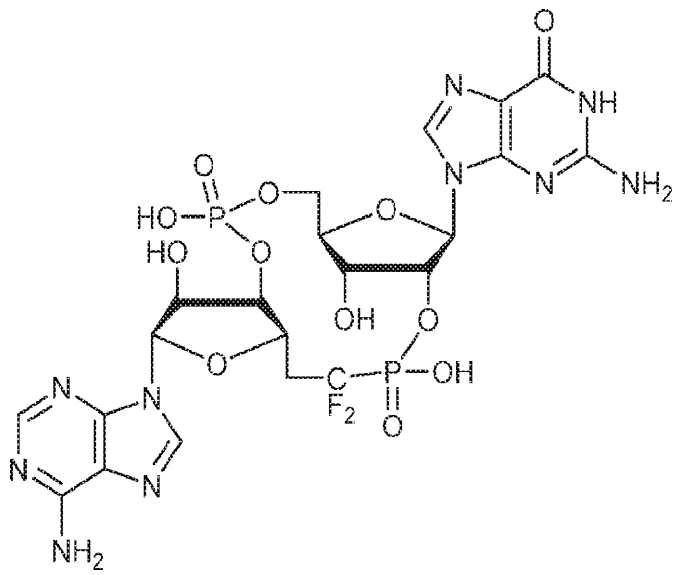
40

からなる群より選択される、化合物。

[本発明1040]

式：

50



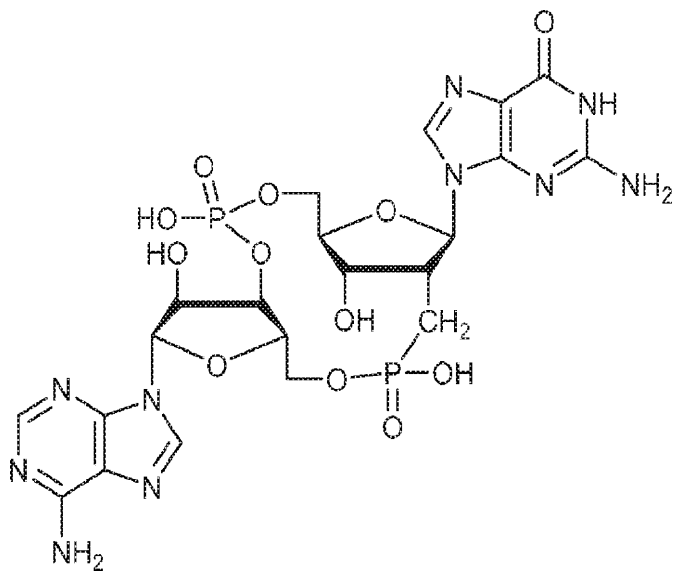
10

の化合物。

[本発明1041]

式：

20



30

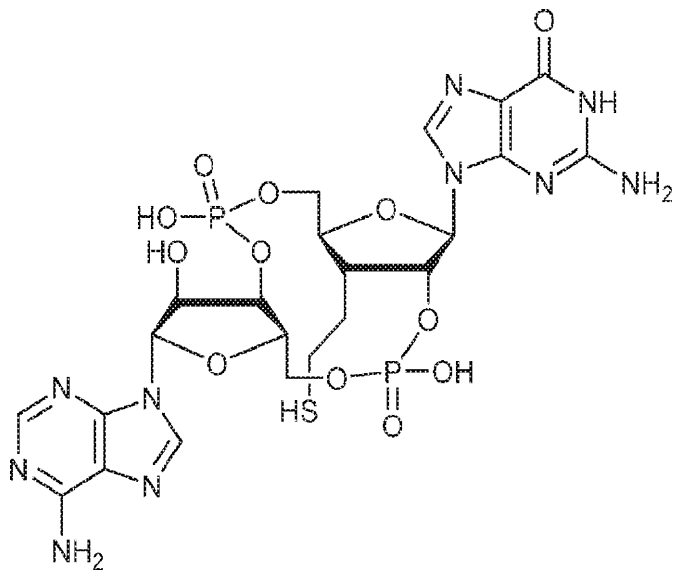
の化合物。

[本発明1042]

式：

40

50



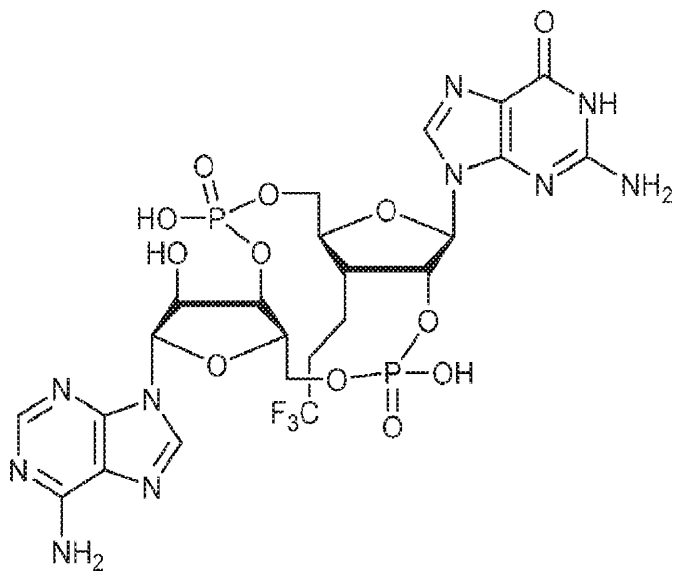
10

の化合物。

[本発明1043]

式：

20



30

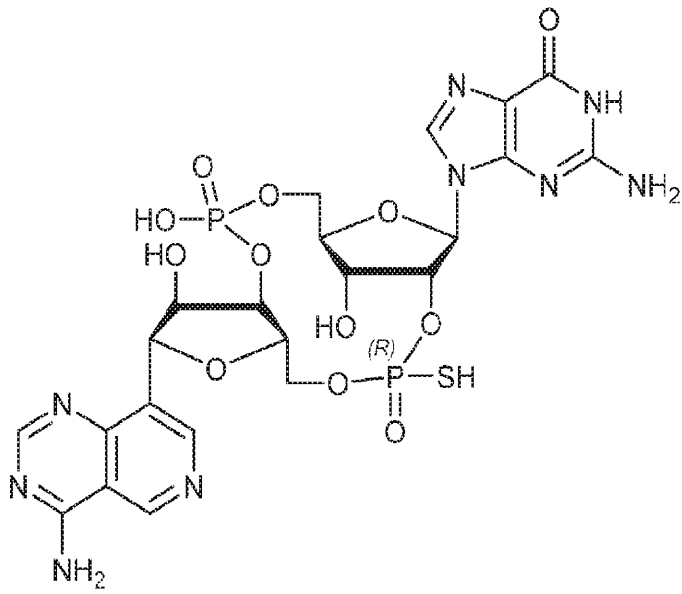
の化合物。

[本発明1044]

式：

40

50



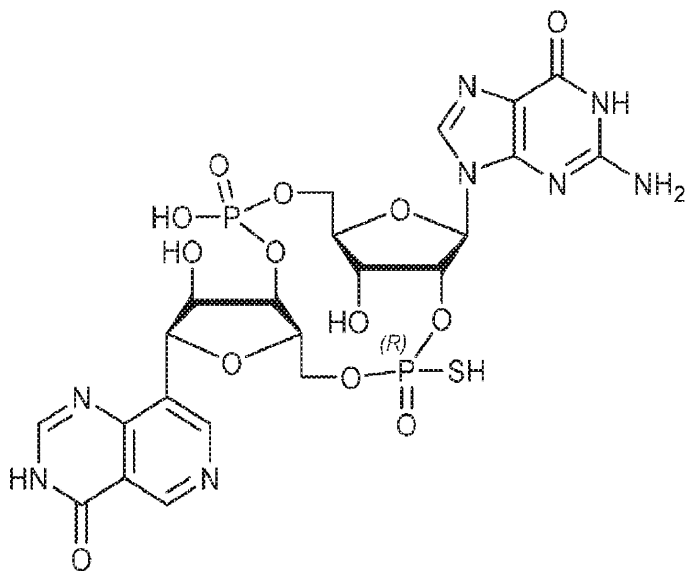
10

の化合物。

[本発明1045]

式：

20



30

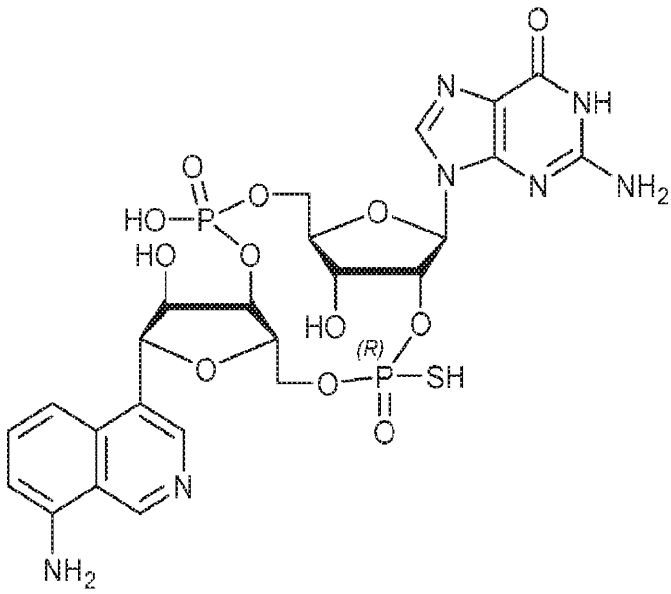
の化合物。

[本発明1046]

式：

40

50



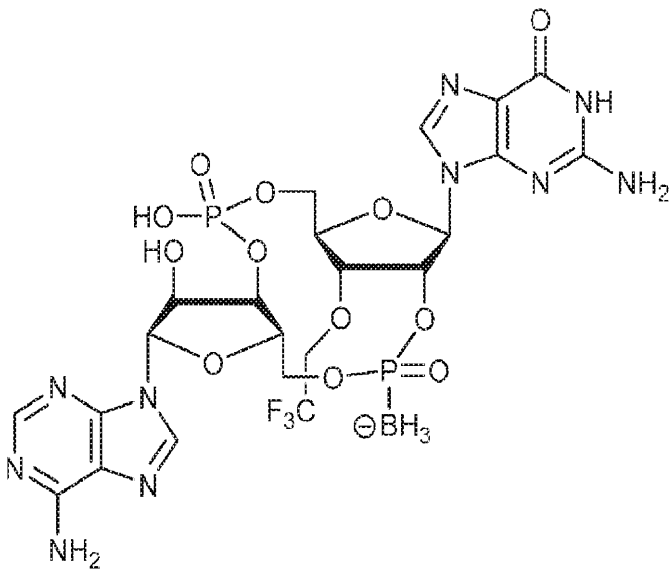
10

の化合物。

[本発明1047]

式：

20



30

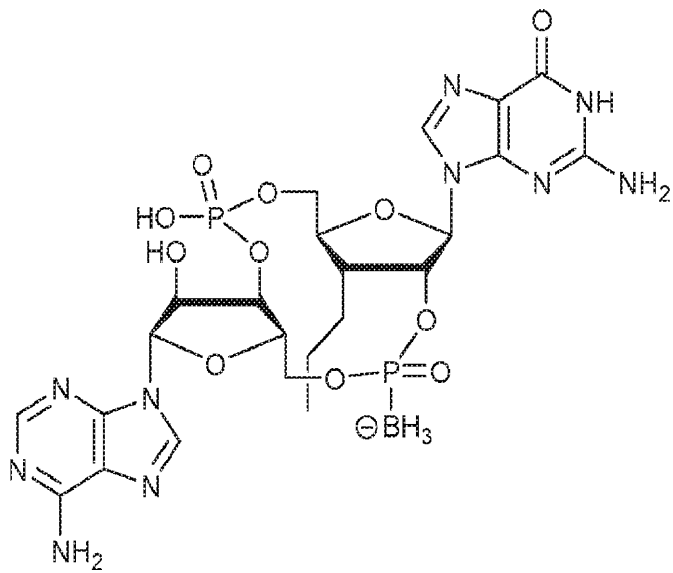
の(R_P)-および(S_P)-ボラノリン酸からなる群より選択される、化合物。

[本発明1048]

式：

40

50

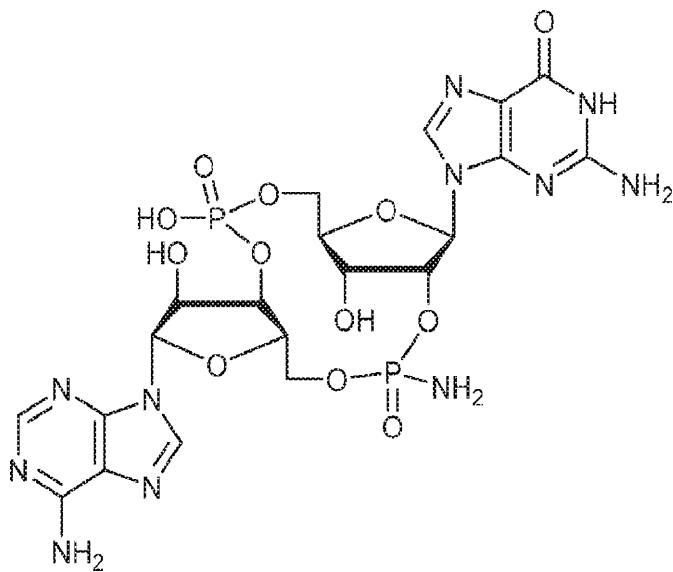


10

の(R_P)-および(S_P)-ボラノリン酸からなる群より選択される、化合物。

[本発明1049]

式：



20

30

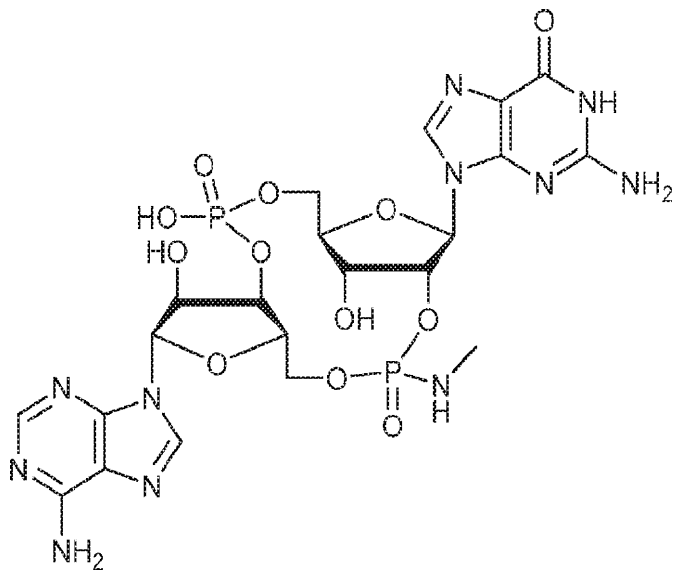
の化合物。

[本発明1050]

式：

40

50



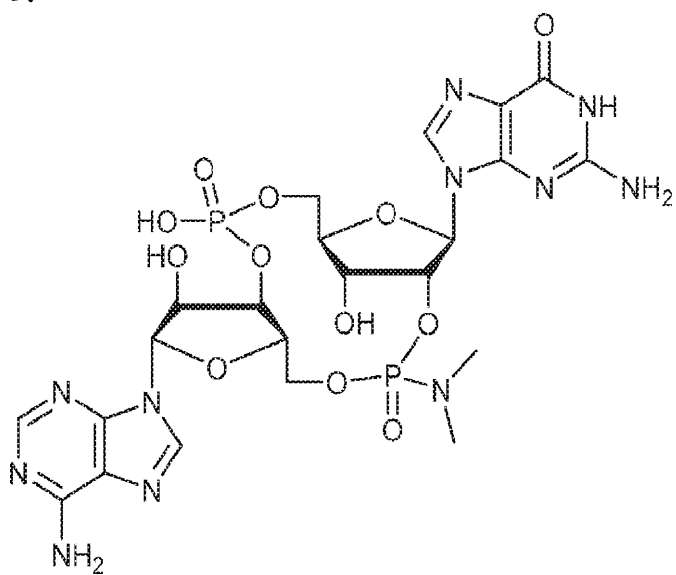
10

の化合物。

[本発明1051]

式：

20



30

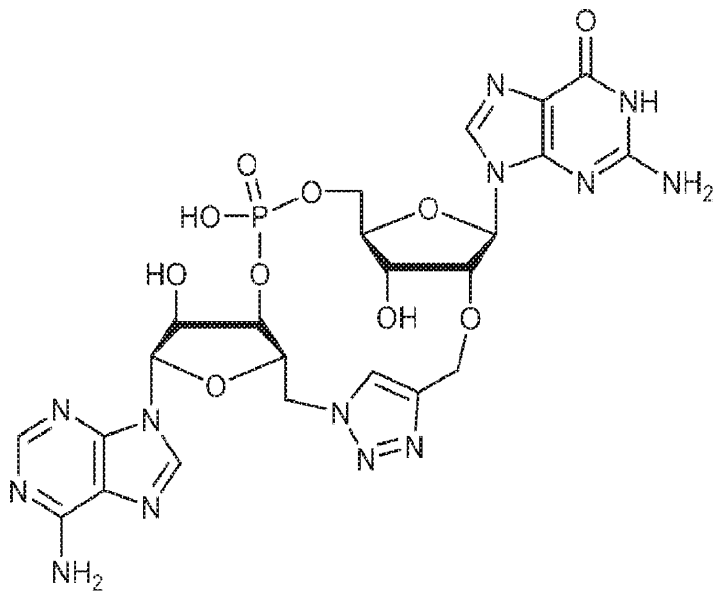
の化合物。

[本発明1052]

式：

40

50



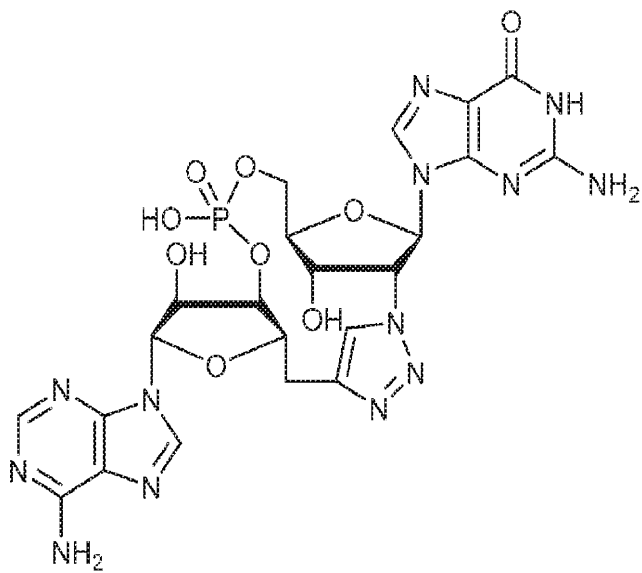
10

の化合物。

[本発明1053]

式：

20



30

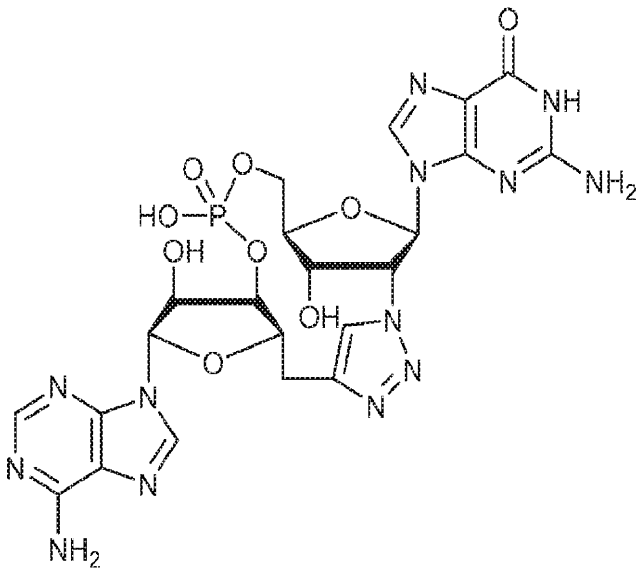
の化合物。

[本発明1054]

式：

40

50



10

の化合物。

[本発明1055]

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

[本発明1056]

20

ナノ粒子または別の送達ビヒクルを含む薬学的製剤中の式Iの化合物である、薬学的組成物。

[本発明1057]

式Iの化合物と少なくとも1つのさらなる治療用物質との組み合わせである、薬学的組成物。

[本発明1058]

前記さらなる治療用物質が、PD-1に対する、PD-L1に対する、またはCTLA-4に対する抗体を含むがそれらに限定されない免疫チェックポイント阻害物質である、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1059]

30

前記さらなる治療用物質が、体幹部定位放射線治療(SBRT)を含む放射線である、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1060]

前記さらなる治療用物質が、化学療法剤と治療用抗体とを含む抗悪性腫瘍剤である、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1061]

がん細胞の免疫原(腫瘍抗原)または感染性病原体の免疫原を有する薬学的製剤中の式Iの化合物である、薬学的組成物。

[本発明1062]

1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤をさらに含む、本発明1057の薬学的組成物。

40

[本発明1063]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法。

[本発明1064]

それを必要とする患者に、本発明1063の薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法。

[本発明1065]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する段階を含む、STING依存性免疫応答を誘導または促進する方法。

50

[本発明1066]

それを必要とする患者に、本発明1063の薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、STING依存性免疫応答を誘導または促進する方法。

[本発明1067]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

[本発明1068]

それを必要とする患者に、本発明1067の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

[本発明1069]

それを必要とする患者に、PD-1に対する、PD-L1に対する、またはCTLA-4に対する抗体を含むがそれらに限定されない免疫チェックポイント抗体と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

[本発明1070]

それを必要とする患者に、体幹部定位放射線治療(SBRT)を含む放射線と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

[本発明1071]

それを必要とする患者に、化学療法剤と治療用抗体とを含む抗悪性腫瘍剤と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法。

[本発明1072]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、感染性疾患を処置する方法。

[本発明1073]

それを必要とする患者に、本発明1072の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、感染性疾患を処置する方法。

[本発明1074]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、免疫障害を処置する方法。

[本発明1075]

それを必要とする患者に、本発明1074の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、免疫障害を処置する方法。

[本発明1076]

疾患の処置または予防における使用のための、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むワクチン組成物。

[本発明1077]

疾患の処置用または予防用の抗原または抗原組成物を含むワクチン組成物の製造のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[本発明1078]

疾患に罹患しているかまたは罹患しやすい患者に、抗原または抗原組成物と式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むワクチン組成物を投与する段階を含む、該疾患を処置または予防する方法。

[本発明1079]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含み、該患者が哺乳動物である、疾患を処置または予防する方法。

[本発明1080]

それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含み、該患者がヒトである、疾患を処置または予防する方法。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0095】

詳細な説明

本発明は、新規cGAMP類似体、その薬学的組成物、および治療におけるその使用を提供する。2'3'-cGAMPは、哺乳動物細胞により産生される内在性のセカンドメッセンジャーである。それは、STINGの立体構造変化を誘導するSTINGの高親和性リガンドであり、I型インターフェロンの強力な誘導因子である。cGASおよびcGAS-cGAMP経路は、自己DNAおよび外来DNAに対する炎症応答を誘発するために重要である。したがって、cGASは、DNAを含みかつライフサイクルにDNAを必要とする微生物病原体に対する免疫防御のために重要である。これらの病原体としてはDNAウイルス、HIVを含むレトロウイルス、結核菌を含む細菌、真菌、および寄生虫が挙げられる。また、cGASは、腫瘍DNAを検出することができ、悪性細胞に対する身体の内因性免疫のために重要である。cGAS-cGAMP-STING経路の活性化は、がん免疫療法のために重要である。

10

【0096】

I型インターフェロンの強力な誘導因子として、cGAMP(したがって本発明のcGAMP類似体)は合理的な免疫アジュバントとなる。したがって、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、ワクチンアジュバントとして特に粘膜ワクチンと共に使用することができ、免疫原と共に製剤化し、環状ジ-GMPおよびc-ジ-AMPと同様にワクチンアジュバントとして送達することができる(例えばPedersen, et al. PLoS ONE, Nov 2011, 6, 11, e26973; Ebensen et al., Vaccine 29, 2011, 5210-5220; Chen et al., Vaccine 28, 2010, 3080-3085を参照)。実際には、cGAMP(および本発明のcGAMP類似体)がインターフェロンを誘導する際にc-ジ-GMPよりも強力であることから、多くの場合、当該のアジュバントはc-ジ-GMPよりも有効性が高い。

20

【0097】

一局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。一態様では、薬学的組成物は式Iの化合物である。別の態様では、薬学的組成物は、ナノ粒子または別の送達ビヒクルを含む薬学的製剤中の式Iの化合物である。別の態様では、薬学的組成物は、式Iの化合物と、PD-1に対する、PD-L1に対する、またはCTLA-4に対する抗体などの免疫チェックポイント阻害物質を含むがそれに限定されない少なくとも1つのさらなる治療用物質との組み合わせである。また、式Iの化合物と組み合わせて使用される治療用物質としては、腫瘍放射線、または腫瘍細胞を標的とする化学療法剤が挙げられる。

30

【0098】

別の局面では、本発明は、アジュバントとしての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、標的病原体の免疫原とを含む、薬学的組成物を提供する。一態様では、薬学的組成物はワクチンである。別の態様では、本発明は、それを必要とする患者に、アジュバントとしての式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、標的病原体の免疫原とを含む薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、免疫応答を誘導または促進する方法を提供する。

【0099】

本明細書において使用されるように、

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は単独でまたは他の基と組み合わせて、フルオロ-、クロロ-、プロモ-、およびヨード-を意味する。

40

【0100】

「C₁~6アルキル」という用語は単独でまたは他の基と組み合わせて、1~6個の炭素原子を含む一価の直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。例示的なC₁~6アルキル基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、およびtert-ブチル基が挙げられるがそれらに限定されない。C₁~4アルキルがより好ましい。

【0101】

50

「C₁～6アルコキシ」という用語は単独でまたは他の基と組み合わせて、R'がC₁～6アルキルであるR'-O-を意味する。

【0102】

「ハロC₁～6アルキル」という用語は単独でまたは他の基と組み合わせて、1個または複数のハロ置換基で置換されたC₁～6アルキル基、例えばCF₃およびCH₂CF₃を意味する。

【0103】

「本発明の化合物」または「式Iの化合物」という用語は、別途規定がない限り、式Iの化合物およびその塩のすべての溶媒和物、複合体、多形、放射標識誘導体、互変異性体、立体異性体、および光学異性体を含む。

【0104】

「有効量」という用語は、例えば研究者または臨床医が求めている組織、システム、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または薬剤の量を意味する。

【0105】

「治療有効量」という用語は、当該の量を受け取っていない対応する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の処置、治癒、予防、もしくは寛解を改善するか、または疾患もしくは障害の進行速度を減少させる、任意の量を意味する。この用語は、正常な生理機能を増強するために有効な量もその範囲内に含む。

【0106】

「防止」という用語は、予防を含むものであり、疾患を治癒または処置するよりもむしろ予防するためのものである措置または手順を意味する。予防するとは、疾患発症に先立って、疾患発症性の作用物質に曝露されうる対象または疾患に罹患しやすい対象において、疾患を引き起こすかまたは疾患を発生させる危険性を減少させること、疾患の少なくとも1つの臨床的症状を発生させないことを意味する。

【0107】

「薬学的に許容される」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触させた使用に適しており、妥当なベネフィット/リスク比に相応している、化合物、材料、組成物、および剤形を意味する。

【0108】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、薬学的製剤のすべての希釈剤、担体、結合剤、滑剤、および他の成分を含み、それらと共に本発明の化合物が投与される。

【0109】

本発明の化合物は固体形態または液体形態で存在しうる。固体形態では、本発明の化合物は、完全非晶質から完全結晶性までの範囲の固体状態の連続体として存在しうる。

【0110】

「非晶質」という用語は、材料が、分子レベルでの長距離秩序を欠いており、温度に応じて固体または液体の物理的性質を示しうる、状態を意味する。通常、そのような材料は、特徴的なX線回折パターンを示さず、また、固体の性質を示すが、より正式には液体として記述される。加熱時に固体から液体への性質の変化が生じ、これは状態の変化、典型的には二次変化(「ガラス転移」)により特徴づけられる。

【0111】

「結晶性」という用語は、材料が、分子レベルで規則的な秩序の内部構造を示し、規定のピークを伴う特徴的なX線回折パターンを示す、固相を意味する。また、そのような材料は、十分に加熱された際に液体の性質を示すが、固体から液体への変化は相の変化、典型的には一次変化(「融点」)により特徴づけられる。

【0112】

本発明の化合物は、2つ以上の形態で結晶化する能力、すなわち、多形性として知られる特性を有しうるものであり、そのような多形性形態(「多形」)が本発明の範囲内であることが理解されよう。一般に、多形性は、温度もしくは圧力またはその両方の変化に対する応答として生じうるものであり、結晶化過程の変動によっても生じうる。多形は、当技術

10

20

30

40

50

分野において公知の様々な物理的特性、例えばX線回折パターン、溶解度、および融点により識別可能である。

【0113】

式Iの化合物は溶媒和形態および非溶媒和形態で存在しうる。本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、溶質(本発明では式Iの化合物または塩)および溶媒により形成される変動可能な化学量論の複合体を意味する。本発明における当該の溶媒は、溶質の生物活性に干渉することができない。当業者は、結晶性化合物について、結晶化の間に溶媒分子が結晶格子に取り込まれた、薬学的に許容される溶媒和物が形成されうることを認識するであろう。取り込まれた溶媒分子は水分子、またはエタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチル分子などの非水性分子でありうる。通常、水分子を取り込んだ結晶格子は「水和物」と呼ばれる。水和物は、化学量論的水和物、および可変量の水を含む組成物を含む。本発明はすべてのそのような溶媒和物を含む。

10

【0114】

また、いくつかの化合物が互変異性体を形成しうることに留意されたい。「互変異性体」とは、特定の化合物構造の互換的形態であり、かつ、水素原子および電子の置換が異なる、化合物を意味する。したがって、2つの構造は電子および原子(通常はH)の移動を通じて平衡しうる。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基での処理によって急速に相互変換されることから、互変異性体である。本発明の化合物のすべての互変異性体および互変異性体混合物が本発明の化合物の範囲内に含まれることが理解されよう。

20

【0115】

式Iの化合物は塩の形態でありうる。通常、本発明の塩は薬学的に許容される塩である。「薬学的に許容される塩」という用語に包含される塩は、本発明の化合物の無毒の塩を指す。好適な塩に関する概要は例えばBerge et al, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照。好適な薬学的に許容される塩としては酸付加塩を挙げることができる。薬学的に許容される酸付加塩は、式Iの化合物と好適な無機酸または有機酸(例えば臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸などのナフタレンスルホン酸)とを場合によっては有機溶媒などの好適な溶媒中で反応させて塩を得て、これを通常は例えば結晶化および濾過により単離することで形成することができる。式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、例えば臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、またはナフタレンスルホン酸塩(例えば2-ナフタレンスルホン酸塩)でありうる。他の薬学的に許容されない塩、例えばトリフルオロ酢酸塩が、例えば本発明の化合物の単離において使用されることがあり、本発明の範囲内に含まれる。

30

【0116】

本発明は、その範囲内に、式Iの化合物のすべてのありうる化学量論的形態および非化学量論的形態を含む。

【0117】

本発明の化合物を治療における使用のために原材料化学物質として投与することが可能であるが、本発明の化合物を薬学的組成物中の有効成分として提供することも可能である。そのような組成物は、薬学分野において周知の様式で調製可能であり、少なくとも1つの有効化合物を含みうる。したがって、本発明はさらに、本発明の化合物と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。賦形剤は、本組成物の他の成分に適合しかつそのレシピエントに無害であるという意味で、許容されるものでなければならない。本発明の別の局面によれば、当該の剤またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物の調製のための方法も提供される。薬学的組成物は、本明細書に記載のいずれかの状態の処置および/または防止における使用のためでありうる。

40

【0118】

50

一般に、本発明の化合物は薬学的有効量で投与される。通常、実際に投与される本化合物の量は、処置すべき状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度などを含む関連の状況に照らして医師により決定される。薬学的組成物は、単位剤形当たり所定量の有効成分を含む単位剤形として提供可能である。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物用の単位剤形として好適な物理的に個別の単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生成するように算出された所定量の活性物質と好適な薬学的賦形剤、ビヒクル、または担体との結合を含む。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め充填され予め測定されたアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合の丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。

【0119】

10

好ましい単位剤形組成物は、有効成分の一日量もしくは一日分割量またはその適切な一部分を含む、組成物である。したがって、そのような単位剤形は1日1回または2回以上投与可能である。そのような薬学的組成物は、薬学分野において周知であるいずれかの方法により調製可能である。

【0120】

薬学的組成物は、任意の適切な経路、例えば経口(頬側もしくは舌下を含む)、直腸、吸入、鼻腔内、局所(頬側、舌下、もしくは経皮を含む)、腔内、または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、もしくは皮内を含む)経路による投与に適応しうる。そのような組成物は、薬学分野において公知である任意の方法によって、例えば有効成分と担体または賦形剤とを結合させることで調製可能である。

20

【0121】

経口投与に適応した薬学的組成物は、カプセル剤もしくは錠剤; 散剤もしくは顆粒剤; 水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤; 食用泡剤もしくはホイップ剤; または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤などの個別の単位として提供可能である。

【0122】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与では、有効薬物成分をエタノール、グリセリン、水などの経口用で無毒の薬学的に許容される不活性賦形剤と組み合わせることができる。散剤は、化合物を好適な微細サイズに縮小し、例えばデンプンまたはマンニトールなどの食用炭水化物などの同様に調製された薬学的賦形剤と混合することで調製される。香味料、保存料、分散剤、および着色料が存在してもよい。

30

【0123】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を調製し、成形ゼラチンシースに充填することで作製される。コロイダルシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体ポリエチレングリコールなどの滑剤および潤滑剤を含む賦形剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えてもよい。カプセル剤が摂取される際の医薬の有効性を改善するために、寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を加えてもよい。

【0124】

さらに、所望のまたは必要な場合、好適な結合剤、滑剤、潤滑剤、甘味料、香料、崩壊剤、および着色剤を含む賦形剤が混合物に組み込まれてもよい。好適な結合剤としてはデンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたは乳糖、トウモロコシ甘味料、天然ガムおよび合成ガム、例えばアラビアゴム、トラガント、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの剤形中で使用される潤滑剤としてはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としてはデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるがそれらに限定されない。錠剤は、例えば粉末混合物を調製し、造粒またはスラッグ化し、潤滑剤および崩壊剤を加え、加圧して錠剤にすることで製剤化される。粉末混合物は、好適に粉碎された化合物を、上記の希釈剤または基剤、ならびに場合によってはカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、もしくは

40

50

はポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの再吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリン、もしくはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することで調製される。粉末混合物は、結合剤、例えばシロップ、デンプンのり、アラビアゴム溶液(acacia mucilage)、またはセルロース材料溶液もしくはポリマー材料溶液で湿潤させ、スクリーンに押し通すことで造粒可能である。造粒の代わりとして、粉末混合物を打錠機に通すことができ、結果として不完全成形スラッグが顆粒に分解される。錠剤成形ダイへの付着を防ぐために、顆粒をステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、またはミネラルオイルの添加により潤滑することができる。次に潤滑混合物を錠剤に圧縮する。本発明の化合物を易流動性の不活性担体と組み合わせて、造粒工程またはスラッグ化工程を経ずに錠剤に直接圧縮してもよい。セラックの密封コーティング、糖またはポリマー材料のコーティング、およびワックスの光沢コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを設けてもよい。異なる単位剤形を区別するために、これらのコーティングに色素を加えてもよい。

10

【0125】

所与の量が所定量の化合物を含むように、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤などの経口液剤を単位剤形として調製してもよい。シロップ剤は、化合物を好適な味付けの水溶液に溶解させることで調製可能であり、一方、エリキシル剤は無毒のアルコール性ビヒクルの使用を通じて調製される。懸濁液剤は、化合物を無毒のビヒクルに分散させることで製剤化可能である。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存料、風味添加剤、例えばペパーミント油、あるいは天然甘味料またはサッカリンもしくは他の人工甘味料、などを加えてもよい。

20

【0126】

適切な場合、経口投与用の単位剤形組成物をマイクロカプセル化してもよい。放出を延長するかまたは持続させるために、例えば微粒子材料をポリマー、ワックスなどでコーティングするかまたはそれに埋め込むことで、該組成物を調製してもよい。

【0127】

本発明の化合物を小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多層ベシクルなどのリポソーム送達システムの形態で投与してもよい。リポソームはコレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成可能である。経皮投与に適応した薬学的組成物は、長期間レシピエントの表皮に密接した状態にとどまるように意図される個別のパッチとして提供可能である。

30

【0128】

局所投与に適応した薬学的組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、または油剤として製剤化可能である。

【0129】

眼または他の外側組織、例えば口および皮膚の処置では、組成物は局所軟膏剤またはクリーム剤として適用されることが好ましい。軟膏として製剤化する場合、有効成分をパラフィン性または水混和性軟膏基剤と共に使用することができる。あるいは、有効成分を水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と共にクリーム剤として製剤化することもできる。

40

【0130】

眼への局所投与に適応した薬学的組成物としては、有効成分が好適な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁した点眼剤が挙げられる。

【0131】

口内での局所投与に適応した薬学的組成物としては舐剤、パステル剤、およびうがい薬が挙げられる。

【0132】

直腸投与に適応した薬学的組成物は坐薬または浣腸剤として提供可能である。

【0133】

50

経鼻投与または吸入投与用の剤形はエアロゾル剤、溶液剤、懸濁液滴剤、ゲル剤、または乾燥散剤として好都合に製剤化可能である。

【0134】

鼻腔内投与用の組成物としては、液滴または加圧式ポンプにより鼻に投与される水性組成物が挙げられる。この目的に好適な組成物は、水を希釈剤または担体として含む。肺または鼻への投与用の組成物は、1つまたは複数の賦形剤、例えば1つまたは複数の懸濁化剤、1つまたは複数の保存料、1つまたは複数の界面活性剤、1つまたは複数の等張化剤、1つまたは複数の共溶媒を含んでもよく、かつ、該組成物のpHを制御するための成分、例えば緩衝系を含んでもよい。さらに、該組成物は他の賦形剤、例えば、抗酸化剤、例えばメタ重亜硫酸ナトリウム、および矯味剤を含んでもよい。また、組成物を噴霧によって鼻、または気道の他の領域に投与することができる。鼻腔内組成物によって、式Iの化合物または(a)その薬学的に許容される塩を鼻腔(標的組織)の全区域に送達することができ、さらに、式Iの化合物または(a)その薬学的に許容される塩をより長期間にわたって標的組織と接触した状態にとどめることができる。鼻腔内組成物に好適な投与レジメンは、鼻腔をきれいにした後患者に鼻を通じてゆっくりと吸入させるというものである。吸入中に、一方の鼻孔に該組成物が投与され、他方の鼻腔は手で圧迫される。次に、この手順を他方の鼻孔に対しても繰り返す。通常、鼻孔1つ当たり1回または2回のスプレーを上記手順によって1日1回、2回、または3回、理想的には1日1回投与する。1日1回の投与に好適な鼻腔内組成物が特に関心対象となる。

10

【0135】

懸濁化剤が含まれる場合、通常は組成物の総重量に対して0.1~5%(w/w)、例えば1.5%~2.4%(w/w)の量で存在する。薬学的に許容される懸濁化剤の例としてはAvicel(結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ビーガム、トラガント、ベントナイト、メチルセルロース、キサンタンガム、Carbopol、およびポリエチレングリコールが挙げられるがそれらに限定されない。

20

【0136】

1つまたは複数の賦形剤を含みうる肺または鼻への投与用の組成物は、1つまたは複数の保存料を含むことで、微生物または真菌の混入または増殖から保護されうる。薬学的に許容される抗菌剤または保存料の例としては四級アンモニウム化合物(例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、塩化ラウラルコニウム、および塩化ミリスチルピコリニウム)、水銀剤(例えば硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、およびチメロサル)、アルコール剤(例えばクロロブタノール、フェニルエチルアルコール、およびベンジルアルコール)、抗菌エステル(例えばパラ-ヒドロキシ安息香酸エステル)、キレート剤、例えばエデト酸二ナトリウム(EDTA)、ならびに、他の抗菌剤、例えばクロルヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸およびその塩(例えばソルビン酸カリウム)、ならびにポリミキシンが挙げられるがそれらに限定されない。薬学的に許容される抗真菌剤または保存料の例としては安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、プロピオン酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、およびブチルパラベンが挙げられるがそれらに限定されない。保存料が含まれる場合、組成物の総重量に対して0.001~1%(w/w)、例えば0.015%~0.5%(w/w)の量で存在しうる。組成物(例えば、少なくとも1つの化合物が懸濁している組成物)は、組成物の水相中での医薬粒子の溶解を促進するように機能する1つまたは複数の界面活性剤を含みうる。例えば、界面活性剤の使用量は、混合中に発泡を引き起こさない量である。薬学的に許容される界面活性剤の例としては脂肪アルコール、脂肪酸エステル、および脂肪酸エーテル、例えばポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ポリソルベート80)、マクロゴールエーテル、およびポロキサマーが挙げられる。界面活性剤は、組成物の総重量に対して約0.01~10%(w/w)、例えば0.01~0.75%(w/w)、例えば約0.5%(w/w)の量で存在しうる。

30

40

【0137】

体液、例えば鼻腔液との等張性を実現することで刺激性レベルを減少させるために、1つ

50

または複数の等張化剤が含まれてもよい。薬学的に許容される等張化剤の例としては塩化ナトリウム、ブドウ糖、キシリトール、塩化カルシウム、グルコース、グリセリン、およびソルビトールが挙げられるがそれらに限定されない。等張化剤が存在する場合、組成物の総重量に対して0.1～10%(w/w)、例えば4.5～5.5%(w/w)、例えば約5.0%(w/w)の量で含まれる。

【0138】

本発明の組成物は、好適な緩衝剤、例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸、トロメタモール、リン酸二ナトリウム(例えば十二水和物、七水和物、二水和物、および無水形態)またはリン酸ナトリウムなどのリン酸塩、ならびにそれらの混合物の添加により緩衝可能である。

10

【0139】

緩衝剤が存在する場合、組成物の総重量に対して0.1～5%(w/w)、例えば1～3%(w/w)の量で含まれる。

【0140】

矯味剤の例としてはスクラロース、ショ糖、サッカリンまたはその塩、果糖、ブドウ糖、グリセリン、コーンシロップ、アスパルテーム、アセスルファムK、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、グリシルリジン酸アンモニウム、タウマチン、ネオテーム、マンニトール、メントール、ユーカリ油、樟脳、天然香料、人工香料、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

【0141】

医薬化合物および/または他の賦形剤の溶解性を促進するために、1つまたは複数の共溶媒が含まれてもよい。薬学的に許容される共溶媒の例としてはプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、グリセリン、エタノール、ポリエチレングリコール(例えばPEG300またはPEG400)、およびメタノールが挙げられるがそれらに限定されない。一態様では、共溶媒はプロピレングリコールである。

20

【0142】

共溶媒は、存在する場合、組成物の総重量に対して0.05～30%(w/w)、例えば1～25%(w/w)、例えば1～10%(w/w)の量で含まれる。

【0143】

吸入投与用の組成物としては、加圧式ポンプまたは吸入器、例えばリザーバ乾燥粉末吸入器、単位用量乾燥粉末吸入器、予め計量された複数用量乾燥粉末吸入器、経鼻吸入器、または加圧式エアロゾル吸入器、ネブライザー、もしくは注入器により気道に投与される、水性、有機、または水性/有機混合の乾燥粉末組成物または結晶組成物が挙げられる。この目的に好適な組成物は、水を希釈剤または担体として含んでおり、緩衝剤、等張化剤などの従来の賦形剤を有していてもよい。また、水性組成物を噴霧によって鼻、および気道の他の領域に投与することができる。そのような組成物は、定量吸入器などの加圧式パックから好適な液化噴霧剤の使用により送達される水溶液剤もしくは水性懸濁液剤またはエアロゾル剤でありうる。

30

【0144】

鼻への(例えば鼻炎の処置のための)または肺への局所投与用の組成物としては、加圧式ポンプにより鼻腔に送達される加圧式エアロゾル組成物および水性組成物が挙げられる。加圧されておらず鼻腔への局所投与に好適である組成物が特に関心対象となる。この目的に好適な組成物は、水を希釈剤または担体として含む。肺または鼻への送達用の水性組成物は緩衝剤、等張化剤などの従来の賦形剤を有していてもよい。また、水性組成物を噴霧により鼻に投与することができる。

40

【0145】

通常、液体分配器が、鼻腔に液体組成物を送達するために使用可能である。液体組成物は水性または非水性でありうるが、通常は水性である。そのような液体分配器は、分配ノズルまたは分配オリフィスを有することができ、それを通じて定量の液体組成物が、液体分配器のポンプ機構にユーザーが加える力が加えられるときに分配される。一般に、そのよ

50

うな液体分配器には、複数の定量の液体組成物のリザーバが設けられており、用量はポンプを連続的に作動させることで分配可能である。分配ノズルまたは分配オリフィスは、鼻腔内への液体組成物のスプレー分配のためにユーザーの鼻孔に挿入されるように構成される。

【0146】

吸入による肺への局所送達用の乾燥粉末組成物は、例えば、吸入器または注入器中での使用のための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジ、または例えばラミネートアルミニウム箔のプリスターとして提供可能である。一般に、粉末ブレンド組成物は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と単糖、二糖、または多糖(例えば乳糖またはデンプン)などの好適な粉末基剤(担体/希釈剤/賦形剤物質)との吸入用粉末混合物を含む。乾燥粉末組成物は、薬物および担体に加えて、さらなる賦形剤(例えば糖エステル、例えばセロピオースオクタアセテート、ステアリン酸カルシウム、またはステアリン酸マグネシウムなどの三成分剤)を含んでもよい。

10

【0147】

非経口投与に適応した薬学的組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および該組成物を目的のレシピエントの血液と等張性にする溶質を含みうる、水性および非水性の滅菌注射溶液剤;ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性および非水性の滅菌懸濁液剤が挙げられる。該組成物は、単位用量または複数用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルで提供可能であり、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加しか必要としない凍結乾燥(freeze-dried(lyophilized))条件で貯蔵可能である。即時注射用の溶液剤および懸濁液剤を滅菌散剤、顆粒剤、および錠剤から調製することができる。

20

【0148】

前記組成物が、上記で特に言及した成分に加えて、当該種類の製剤化を考慮して当技術分野において慣習的な他の剤を含んでもよく、例えば、経口投与に好適な組成物が香味料を含んでもよいということを理解すべきである。

【0149】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩は、その活性を調節するための他のアジュバントと共に製剤化されてもよい。そのような組成物は、抗体または抗体断片、あるいは、タンパク質、DNA、生菌もしくは死菌、および/またはウイルスもしくはウイルス様粒子を含むがそれらに限定されない抗原成分を、アルミニウム塩、油および水エマルジョン、熱ショックタンパク質、リポドA調製物および誘導体、糖脂質、他のTLRアゴニスト、例えばCpG DNAまたは同様の作用物質、サイトカイン、例えばGM-CSFもしくはIL-12または同様の作用物質を含むがそれらに限定されない、アジュバント活性を有する1つまたは複数の成分と共に含む。

30

【0150】

前記剤の治療有効量は、対象の年齢および体重、処置を必要とする正確な状態およびその重症度、製剤の性質、ならびに投与経路を例えば含むいくつかの要因に依存するものであり、最終的には担当の医師または獣医師の裁量による。特に、処置すべき対象は哺乳動物、特にヒトである。

【0151】

前記剤を一日量で投与することができる。この量を1日当たり1回の用量で、またはより通常には、総一日量が同じになるように1日当たり複数回(例えば2回、3回、4回、5回、もしくは6回)の部分用量で与えることができる。

40

【0152】

好適には、本発明に従って投与される本発明の化合物の量は、1日当たり約0.01mg~約1g(遊離化合物または無塩化合物として算出)より選択される量である。

【0153】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩を、単独でまたは他の治療用物質と組み合わせて使用することができる。式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩ならびに他の薬学的に活性な作用物質を、一緒にまたは別々に投与することができ、別々に投与する

50

場合、投与は同時に行われてもよく、任意の順序で、任意の好都合な経路で、別々のまたは組み合わせた薬学的組成物として連続的に行われてもよい。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩および他の薬学的に活性な作用物質の量、ならびに相対的な投与タイミングは、所望の併用治療効果を実現するように選択される。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、およびさらなる治療用物質を、両化合物を含む単一の薬学的組成物中での同時投与によって組み合わせ使用することができる。あるいは、この組み合わせを、各組成物が一方の化合物を含む別々の薬学的組成物として、例えば本発明の化合物が最初に、他方の化合物が次に投与されるか、その逆である、連続的な様式で、別々に投与することもできる。そのような連続的な投与は短い時間間隔で(例えば同時に)行われてもよく、長い時間間隔で行われてもよい。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるか否かは問題ではなく、例えば、一方の化合物を局所投与してもよく、他方の化合物を経口投与してもよい。好適には、両化合物は経口投与される。

10

【0154】

前記組み合わせを、組み合わせキットとして提供することができる。本明細書において使用される「組み合わせキット」または「パーツキット」という用語は、本発明の組み合わせを投与するために使用される1つまたは複数の薬学的組成物を意味する。両化合物を同時投与する場合、組み合わせキットは両化合物を錠剤などの単一の薬学的組成物に、または別々の薬学的組成物に含みうる。両化合物を同時投与しない場合、組み合わせキットは各化合物を単一の包装中の別々の薬学的組成物、または別々の包装中の別々の薬学的組成物に含む。組み合わせキットは、投与量説明書および投与説明書などの説明書を備えていてもよい。そのような投与量説明書および投与説明書は、例えば薬品ラベルによって医師に与えられる種類のものでよく、患者への説明書などの医師によって与えられる種類のものでよい。

20

【0155】

前記組み合わせを、一方が最初に、他方が次に投与されるか、またはその逆である、連続的な様式で別々に投与する場合、当該の連続的な投与は短い時間間隔で行われてもよく、長い時間間隔で行われてもよい。例えば、第1の剤の投与から数分後～数十分後の他方の剤の投与、および第1の剤の投与から数時間～数日後の他方の剤の投与が含まれ、ここで時間の経過は限定されない。例えば、一方の剤が1日1回投与されてもよく、他方の剤が1日2回または3回投与されてもよく、あるいは、一方の剤が週1回投与されてもよく、他方の剤が1日1回投与されてもよい。当業者には、適切な場合、他の治療用成分の活性および/または安定性および/または物理的特性、例えば溶解性を最適化するために、該治療用成分を塩の形態で、例えばアルカリ金属塩もしくはアミン塩または酸付加塩として、あるいはプロドラッグとして、あるいはエステル、例えば低級アルキルエステルとして、あるいは溶媒和物、例えば水和物として使用することができることは明らかであろう。適切な場合、治療用成分を光学的に純粋な形態で使用することも明らかであろう。

30

【0156】

同じ組成物中で組み合わせる場合、2つの化合物が、安定しかつ互いにおよび該組成物の他の成分に適合していなければならず、投与用に製剤化されうるものと認識されよう。別々に製剤化する場合、当技術分野において当該化合物に関して公知の様式で、該化合物を任意の好都合な組成物として好都合に与えることができる。

40

【0157】

式Iの化合物を、同じ疾患、状態、または障害に対して有効な第2の治療用物質と組み合わせ使用する場合、各化合物の用量は、該化合物を単独で使用する場合の用量と異なりうる。適切な用量を当業者は容易に認識するであろう。

【0158】

一態様では、本発明の方法および使用における患者は哺乳動物である。別の態様では、患者はヒトである。本発明の化合物は、がんを含む、STINGの調節が有益である疾患および状態の処置において有用である。また、STINGの調節が有益である疾患および状態の

50

処置において、免疫応答調節剤としての式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩は、単独形として、組み合わせで、またはアジュバントとして有用でありうる。

【0159】

一局面では、処置すべき疾患または状態はがんである。式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩が潜在的に有益な抗腫瘍効果を示しうる、がん疾患およびがん状態の例としては、肺がん、骨がん、膵がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、子宮がん、卵巣がん、胃がん、結腸がん、乳がん、食道がん、小腸がん、腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、尿道がん、前立腺がん、陰茎がん、精巣がん、尿管がん、膀胱がん、腎がん、もしくは肝がん；直腸がん；肛門部がん；ファロピウス管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、腎盂がん、腎細胞がん；軟部組織肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫；奇形腫；胆管がん；肝芽腫；血管肉腫；血管腫；肝細胞がん；線維肉腫；軟骨肉腫；骨髄腫；慢性もしくは急性白血病；リンパ球性リンパ腫；原発性CNSリンパ腫；CNS新生物；脊椎軸腫瘍；扁平上皮がん；滑膜肉腫；悪性胸膜中皮腫；脳幹神経膠腫；下垂体腺腫；気管支腺腫；軟骨腫様過誤腫；中皮腫；ホジキン病；または1つもしくは複数の上記がんの組み合わせが挙げられる。

10

【0160】

さらなる局面では、本発明は、がんの処置における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0161】

さらなる局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。

20

【0162】

さらなる局面では、本発明は、がんの処置用の医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0163】

本発明の化合物を他の治療的がん処置法、例えば、抗悪性腫瘍療法、免疫チェックポイント阻害物質、他の化学療法剤、ホルモン剤、抗体剤との併用療法、ならびに手術処置および/または放射線処置と共に使用することができる。

【0164】

最近、PD-1に対する、PD-L1に対する、およびCTLA4に対するヒト化抗体などの免疫チェックポイント阻害物質が、黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん、および膀胱がんを含むいくつかの種類の転移性がんを処置することに非常に成功したことが示された(Sharma and Allison, 2015, Science 348, 56)。しかし、CD8 T細胞などの抗腫瘍免疫細胞が生成されかつ/または腫瘍に浸潤する数が不十分であることなどから、チェックポイント阻害物質療法の利益を受けるがん患者の割合は依然としてわずかである。cGAS-STING経路の活性化は、腫瘍特異的CD8 T細胞の産生および浸潤を含む抗腫瘍免疫を活性化する。したがって、cGAMP類似体は、免疫チェックポイント阻害物質と相乗的に機能すると予想されており、併用療法は、より大きな割合のがん患者に治療上の利益をもたらす可能性が高い。

30

【0165】

さらなる局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害物質とを含む薬学的組成物を提供する。

40

【0166】

さらなる局面では、本発明は、治療における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害物質とを含む薬学的組成物を提供する。

【0167】

さらなる局面では、本発明は、がんを処置する際での使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害物質とを含む薬学的組成物を提供する。

50

【0168】

さらなる局面では、本発明は、がんの処置用の医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害物質とを含む薬学的組成物の使用を提供する。

【0169】

さらなる局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも免疫チェックポイント阻害物質とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。

【0170】

さらなる局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害物質と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

10

【0171】

体幹部定位放射線治療(SBRT)などの腫瘍放射線、特に高線量放射線は高精度で腫瘍細胞を死滅させる。死腫瘍細胞は、腫瘍特異的細胞毒性T細胞を生成するための腫瘍抗原となるだけでなく、腫瘍DNAを抗原提示細胞中に放出することでcGAS-STING経路を活性化しもする(Deng et al., 2014, Immunity 41, 843)。したがって、cGAMP類似体は、より大きな割合のがん患者に利益を与えるように放射線療法と相乗的に機能すると予想される。

【0172】

さらなる局面では、本発明は、SBRTなどの放射線療法と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。

20

【0173】

さらなる局面では、本発明は、がんを処置する際の使用のための、SBRTなどの放射線療法と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。

【0174】

さらなる局面では、本発明は、SBRTなどの放射線療法と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の、がんの処置用の医薬の製造における使用を提供する。

30

【0175】

さらなる局面では、本発明は、それを必要とする患者に、SBRTなどの放射線療法と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。

【0176】

さらなる局面では、本発明は、がんの処置のための、SBRTなどの放射線療法と組み合わせて式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0177】

抗悪性腫瘍剤としては、細胞周期、シグナル伝達、DNA代謝、および血管新生を阻害することで、ならびに/またはDNA損傷、アポトーシス、および壊死を促進することで、腫瘍細胞を死滅させる、化合物および抗体を含む。これらの剤は、がん治療に現在使用されている最大クラスの分子を含む。抗悪性腫瘍剤は腫瘍細胞を選択的に死滅させるが、それらの多くは正常細胞も死滅させ、それにより重症副作用を生じさせる。抗原提示細胞による死腫瘍細胞関連抗原のプロセッシングにより腫瘍特異的細胞毒性T細胞が生成される。この過程をcGAMP類似体により増強することができる。したがって、cGAMP類似体と抗悪性腫瘍剤との組み合わせは、より大きな割合の患者に利益を与える相乗効果を生じさせる可能性が高い。

40

【0178】

さらなる局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも

50

も1つの抗悪性腫瘍剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0179】

さらなる局面では、本発明は、治療における使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0180】

さらなる局面では、本発明は、がんを処置する際の使用のための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む薬学的組成物を提供する。

【0181】

さらなる局面では、本発明は、がんの処置用の医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む薬学的組成物の使用を提供する。

10

【0182】

さらなる局面では、本発明は、それを必要とする患者に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含む、がんを処置する方法を提供する。

【0183】

さらなる局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

20

【0184】

処置される感受性腫瘍に対する活性を有する任意の抗悪性腫瘍剤を組み合わせ中で用いることができる。有用である典型的な抗悪性腫瘍剤としては、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドなどの微小管阻害物質；白金配位錯体；ナイトロジェンマスタード、オキサアザホスホリン、アルキルスルホナート、ニトロソウレア、およびトリアゼンなどのアルキル化剤；アントラサイクリン、アクチノマイシン、およびブレオマイシンなどの抗生物質；エピポドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼII阻害物質；プリン類似体およびピリミジン類似体ならびに葉酸代謝拮抗化合物などの代謝拮抗剤；カンプトテシンなどのトポイソメラーゼI阻害物質；ホルモンおよびホルモン類似体；シグナル伝達経路阻害物質；非受容体チロシン血管新生阻害物質；免疫療法剤；アポトーシス促進剤；ならびに細胞周期シグナル伝達阻害物質が挙げられる。

30

【0185】

微小管阻害物質または有糸分裂阻害物質は、細胞周期のM期または分裂期において腫瘍細胞の微小管に対して活性を示す、時期特異的な剤である。微小管阻害物質の例としてはジテルペノイドおよびピンカアルカロイドが挙げられる。

【0186】

天然供給源に由来するジテルペノイドは、細胞周期のG₂/M期に機能する時期特異的な抗がん剤である。ジテルペノイドは、微小管の α -チューブリンサブユニットを、このタンパク質に結合することで安定化すると考えられる。次に、このタンパク質の解体が有糸分裂の停止および後に続く細胞死によって阻害されると考えられる。ジテルペノイドの例としてはバクリタキセルおよびその類似体ドセタキセルが挙げられる。

40

【0187】

ピンカアルカロイドは、ニチニチソウ植物体に由来する時期特異的な抗悪性腫瘍剤である。ピンカアルカロイドは、細胞周期のM期(有糸分裂)において、チューブリンに特異的に結合することで作用する。したがって、結合したチューブリン分子は微小管に重合不可能である。有糸分裂が中期に停止し、続いて細胞死が生じると考えられる。ピンカアルカロイドの例としてはビンブラスチン、ピンクリスチン、およびビノレルビンが挙げられる。

【0188】

白金配位錯体は、DNAと相互作用する非時期特異的な抗がん剤である。白金錯体は腫瘍細胞に入り込み、アクア化を経て、DNAと鎖内架橋および鎖間架橋を形成することで、腫

50

瘍に対する有害な生物学的作用をもたらす。白金配位錯体の例としてはオキサリプラチン、シスプラチン、およびカルボプラチンが挙げられる。

【0189】

アルキル化剤は非時期特異的な抗がん剤であり、強力な求電子剤である。通常、アルキル化剤は、アルキル化によってリン酸基、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、およびイミダゾール基などのDNA分子の求核性部分を通じてDNAへの共有結合を形成する。そのようなアルキル化は核酸機能を妨害することで細胞死を生じさせる。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド、メルファラン、およびクロラムブシルなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファンなどのアルキルスルホナート；カルムスチンなどのニトロソウレア；ならびにダカルバジンなどのトリアゼンが挙げられる。

10

【0190】

抗生物作用抗悪性腫瘍薬は、DNAに結合または介在する非時期特異的な剤である。通常、そのような作用によって安定なDNA複合体または鎖切断が生じ、これにより通常の核酸機能が妨害されて細胞死が生じる。抗生物作用抗悪性腫瘍剤の例としてはダクチノマイシンなどのアクチノマイシン、ダウノルビシンおよびドキソルビシンなどのアントラサイクリン、ならびにブレオマイシンが挙げられる。

【0191】

トポイソメラーゼII阻害物質としてはエピポドフィロトキシンが挙げられる。エピポドフィロトキシンは、マンドレイク植物体に由来する時期特異的な抗悪性腫瘍剤である。通常、エピポドフィロトキシンは、細胞周期のS期およびG₂期において、トポイソメラーゼIIおよびDNAと三元複合体を形成してDNA鎖切断を引き起こすことで細胞に影響を与える。鎖切断部が増え、続いて細胞死が生じる。エピポドフィロトキシンの例としてはエトポシドおよびテニポシドが挙げられる。

20

【0192】

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤は、細胞周期のS期(DNA合成)において、DNA合成を阻害することにより、またはプリンもしくはピリミジン塩基の合成を阻害することでDNA合成を制限することにより作用する、時期特異的な抗悪性腫瘍剤である。したがって、S期は進行せず、続いて細胞死が生じる。代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤の例としてはフルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、およびゲムシタビンが挙げられる。

30

【0193】

カンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体を含む、カンプトテシン類が、トポイソメラーゼI阻害物質として利用可能であるかまたは開発中である。カンプトテシン類の細胞毒性活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性に関連していると考えられる。カンプトテシン類の例としてはイリノテカン、トポテカン、および以下に記載の7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの様々な光学形態が挙げられるがそれに限定されない。

【0194】

ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモンとがんの増殖および/または増殖の欠如との間の関係性が存在するがんを処置するために有用な化合物である。がん処置において有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、子どもにおける悪性リンパ腫および急性白血病の処置において有用な、プレドニゾンおよびプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド；エストロゲン受容体を含む副腎皮質がんおよびホルモン依存性乳がんの処置において有用な、アミノグルテチミド、ならびにアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール、およびエキセメスタンなどの他のアロマターゼ阻害物質；ホルモン依存性乳がんおよび子宮内膜がんの処置において有用な、酢酸メゲストロールなどのプロゲステリン；前立腺がんおよび良性前立腺肥大症の処置において有用な、エストロゲン、フルベストラントなどの抗エストロゲン剤、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン、ならびにフィナステリドおよびデュタステリドなどの5α還元酵素；ホルモン依存性乳がんお

40

50

よび他の感受性がんの処置において有用な、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン(iodoxifene)などの抗エストロゲン剤、および選択的エストロゲン受容体調節剤(SERMS); ならびに、前立腺がんの処置のために黄体形成ホルモン(LH)および/または卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を刺激する性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)およびその類似体、例えば、酢酸ゴセレリンおよびリユープロリドなどのLHRHアゴニストおよびアンタゴニストが挙げられる。

【0195】

シグナル伝達経路阻害物質は、細胞内変化を誘起する化学的過程を遮断または阻害する阻害物質である。本明細書において使用される、この変化とは、細胞増殖または細胞分化のことである。本発明において有用なシグナル伝達阻害物質としては、受容体チロシンキナーゼ阻害物質、非受容体チロシンキナーゼ阻害物質、SH2/SH3ドメイン遮断剤、セリン/スレオニンキナーゼ阻害物質、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ阻害物質、ミオイノシトールシグナル伝達阻害物質、およびRasがん遺伝子阻害物質が挙げられる。

10

【0196】

いくつかのタンパク質チロシンキナーゼは、細胞増殖の制御に関与する様々なタンパク質中で、特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する。そのようなタンパク質チロシンキナーゼは大まかに受容体キナーゼまたは非受容体キナーゼと分類可能である。

【0197】

受容体チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、およびチロシンキナーゼドメインを有する、膜貫通タンパク質である。受容体チロシンキナーゼは、細胞増殖の制御に関与するものであり、一般に増殖因子受容体と呼ばれる。例えば過剰発現または変異による、多くのこれらキナーゼの不適切なまたは制御不能な活性化、すなわち異常なキナーゼ増殖因子受容体活性が、制御不能な細胞増殖をもたらすことが示された。したがって、当該キナーゼの異常活性は悪性組織増殖に関連していた。したがって、当該キナーゼの阻害物質によって、がん処置方法を実現することができた。増殖因子受容体としては、例えば上皮増殖因子受容体(EGFr)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮増殖因子受容体(VEGFr)、免疫グロブリン様ドメインおよび上皮増殖因子相同ドメインを有するチロシンキナーゼ(TIE-2)、インスリン増殖因子I(IGFI)受容体、マクロファージコロニー刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体、Trk受容体(TrkA、TrkB、およびTrkC)、エフリン(eph)受容体、ならびにRETがん原遺伝子が挙げられる。いくつかの増殖受容体阻害物質が開発中であり、それらはリガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害物質、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。増殖因子受容体、および増殖因子受容体機能を阻害する剤は、例えばKath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No. 2 February 1997; およびLofts, F. J. et al in "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, Londonに記載されている。

20

30

【0198】

増殖因子受容体キナーゼではないチロシンキナーゼは非受容体チロシンキナーゼと呼ばれる。抗がん薬の標的または潜在的な標的である、本発明において有用な非受容体チロシンキナーゼとしては、cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(接着斑キナーゼ)、ブルトン型チロシンキナーゼ、およびBcr-Ablが挙げられる。当該の非受容体キナーゼ、および非受容体チロシンキナーゼ機能を阻害する剤は、例えばSinh, S. and Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; およびBolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404に記載されている。

40

【0199】

SH2/SH3ドメイン遮断剤は、PI3-K p85サブユニット、Srcファミリーキナーゼ、アダプター分子(She、Crk、Nek、Grb2)、およびRas-GAPを含む、種々の酵素またはアダ

50

ブタータンパク質中で、SH2またはSH3ドメイン結合を妨害する剤である。抗がん薬の標的としてのSH2/SH3ドメインはSmithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32において説明されている。

【0200】

セリン/スレオニンキナーゼ阻害物質としては、Rafキナーゼ(rafk)、マイトジェンまたは細胞外制御キナーゼ(MEK)、および細胞外制御キナーゼ(ERK)の遮断剤を含む、MAPキナーゼカスケード遮断剤; ならびにPKC(、 、 、 μ、 、 、)、IκBキナーゼファミリー(IKKα、IKKβ)、PKBファミリーキナーゼ、aktキナーゼファミリーメンバー、およびTGF 受容体キナーゼの遮断剤を含む、タンパク質キナーゼCファミリーメンバー遮断剤が挙げられる。当該のセリン/スレオニンキナーゼおよびその阻害物質は例えばYamamoto, T. et al., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P et al. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., and Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A.; and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27; Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; 米国特許第6,268,391号; およびMartinez-lacaci, L, et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52に記載されている。

10

【0201】

PI3キナーゼ、ATM、DNA-PK、およびKuの遮断剤を含む、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼファミリーメンバーの阻害物質も、本発明において有用である。当該のキナーゼは例えばAbraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; およびZhong, H. et al. *Cancer Res.*, (2000) 60(6), 1541-1545において説明されている。

20

【0202】

ホスホリパーゼC遮断剤およびミオイノシトール類似体などのミオイノシトールシグナル伝達阻害物質も本発明において有用である。当該のシグナル阻害物質は例えばPowis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, Londonに記載されている。

30

【0203】

シグナル伝達経路阻害物質の別の群はRasがん遺伝子阻害物質である。当該の阻害物質としてはファルネシルトランスフェラーゼ阻害物質、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害物質、およびCAAXプロテアーゼ阻害物質、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、および免疫療法が挙げられる。当該の阻害物質は、野生型変異rasを含む細胞中でras活性化を遮断することで抗増殖剤として作用することが示された。Rasがん遺伝子阻害はScharovsky, O.G., et al. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; およびBioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30において説明されている。

40

【0204】

受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体アンタゴニストもシグナル伝達阻害物質としての役割を果たしうる。このシグナル伝達経路阻害物質の群は、受容体チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体の使用を含む。例としてはImclone C 225 EGFR特異的抗体(Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286を参照); Herceptin(登録商標)erbB2抗体(Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183を参照); および2CB VEGFR2特異的抗体(Brekken, R.A. et al, *Selective Inh*

50

hibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124を参照)が挙げられる。

【0205】

非受容体MEK血管新生阻害物質などの抗血管新生剤、ならびに、血管内皮増殖因子の効果を阻害する剤(例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベパシズマブ[Avastin(商標)]、ならびに他の機構により機能する化合物(例えばリノミド、インテグリン 3機能阻害物質、エンドスタチン、およびアンジオスタチン)も有用でありうる。

【0206】

一局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微小管阻害物質、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼII阻害物質、代謝拮抗剤 10、トポイソメラーゼI阻害物質、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害物質、非受容体チロシンMEK血管新生阻害物質、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、または細胞周期シグナル伝達阻害物質である少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0207】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドより選択される少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0208】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、白金配位錯体である少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む、薬学的組成物を提供する。一態様では、少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤はパクリタキセル、カルボプラチン、またはビノレルビンである。 20

【0209】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、シグナル伝達経路阻害物質である少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む、薬学的組成物を提供する。一態様では、シグナル伝達経路阻害物質は増殖因子受容体キナーゼVEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC、またはc-fmsの阻害物質である。別の態様では、シグナル伝達経路阻害物質はセリン/スレオニンキナーゼrafk、akt、またはPKC- の阻害物質である。別の態様では、シグナル伝達経路阻害物質 30は、srcキナーゼファミリーより選択される非受容体チロシンキナーゼの阻害物質である。別の態様では、シグナル伝達経路阻害物質はc-src阻害物質である。別の態様では、シグナル伝達経路阻害物質は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害物質およびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害物質より選択されるRasがん遺伝子阻害物質である。別の態様では、シグナル伝達経路阻害物質は、PI3Kからなる群より選択されるセリン/スレオニンキナーゼの阻害物質である。別の態様では、シグナル伝達経路阻害物質は二重EGFr/erbB2阻害物質、例えばN-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[5-({2-(メタンシルホニル)エチル}アミノ)メチル]-2-フリル]-4-キナゾリンアミンである。 40

【0210】

別の局面では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、細胞周期シグナル伝達阻害物質である少なくとも1つの抗悪性腫瘍剤とを含む、薬学的組成物を提供する。一態様では、細胞周期シグナル伝達阻害物質はCDK2、CDK4、またはCDK6の阻害物質である。

【0211】

式Iの化合物を、以下のスキームおよび/または以下に記載の具体例に記載されている有機合成分野において公知の方法によって調製することができる。すべてのこれらの方法においては、必要な場合、感受性または反応性基の保護基が一般的な化学原理に従って使用可能であることが十分に理解されよう。保護基は有機合成の標準的方法に従って操作される(T. W. Green and P. G. M. Wuts (1999) Protective Groups in Organic S 50

ynthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons)。これらの基は、化合物合成の好都合な段階で、当業者に自明の方法を使用して除去される。プロセスの選択、ならびにそれらの実行に関する反応条件および順序は、式Iの化合物の調製と矛盾しないものとする。

【0212】

本明細書に記載の例および態様が例示のみを目的とすること、ならびに、本明細書を踏まえた様々な修正または変更が、当業者に示唆されており、かつ本出願の真意および範囲内ならびに添付の特許請求の範囲内に包含されるべきであることが理解されよう。

【0213】

以下のリストは、本明細書において使用される特定の略語に関する定義を示す。このリストが網羅的なものではないが、以下に定義されていない略語の意味が当業者には自明であるということが認識されよう。Acはアセチルであり；AcOHは酢酸であり；Ac₂Oは無水酢酸であり；AIBNは2,2'-アゾビスイソブチロニトリルであり；Bnはベンジルであり；BSAはN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドであり；BSTFAはN,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミドであり；Buはブチルであり；Bzはベンゾイルであり；CANは硝酸セリウム(IV)アンモニウムであり；CEは2-シアノエチルであり；DCAはジクロロ酢酸であり；DCMはジクロロメタンであり；DDTTは1,2,4-ジチアゾール-5-チオンであり；DEADはアゾジカルボン酸ジエチルであり；DIADはアゾジカルボン酸ジイソプロピルであり；DIPEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり；DMAPは4-(ジメチルアミノ)ピリジンであり；DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり；DMOCpは2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン2-オキシドであり；DMSOはメチルスルホキシドであり；DMTrは4,4'-ジメトキシトリチルであり；EtOAcは酢酸エチルであり；EtOHはエタノールであり；HMPTはヘキサメチル亜リン酸トリアミドであり；HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり；ibuはイソブチリルであり；IBXは2-ヨードキシ安息香酸であり；Imidはイミダゾールであり；iPrはイソプロピルであり；KOHは水酸化カリウムであり；Meはメチルであり；MeCNはアセトニトリルであり；MeOHはメタノールであり；MTBEはメチルtert-ブチルエーテルであり；Msはメタンスルホンイルであり；Pd/Cはパラジウム活性炭であり；NISはN-ヨードスクシンイミドであり；NPEは2-(4-ニトロフェニル)エチルであり；PEは石油エーテルであり；Phはフェニルであり；PMBはp-メトキシベンジルであり；PPh₃はトリフェニルホスフィンであり；Pyはピリジンであり；TBAFはフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムであり；TBAIはヨウ化テトラブチルアンモニウムであり；TBDPSはtert-ブチルジフェニルシリルであり；TBHPはtert-ブチルヒドロペルオキシドであり；TBSはtert-ブチルジメチルシリルであり；TCDIは1,1'-チオカルボニルジイミダゾールであり；TDA-1はトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミンであり；TEAはトリエチルアミンであり；Tfはトリフルオロメタンスルホンイルであり；TFAはトリフルオロ酢酸であり；TFEは2,2,2-トリフルオロエチルであり；THFはテトラヒドロフランであり；TIPSはトリイソプロピルシリルであり；TLCは薄層クロマトグラフィーであり；TMSはトリメチルシリルであり；TMSOTfはトリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネートであり；Tolはp-トルオイルであり；Trはトリチルである。

【0214】

中間体調製

B1の調製:

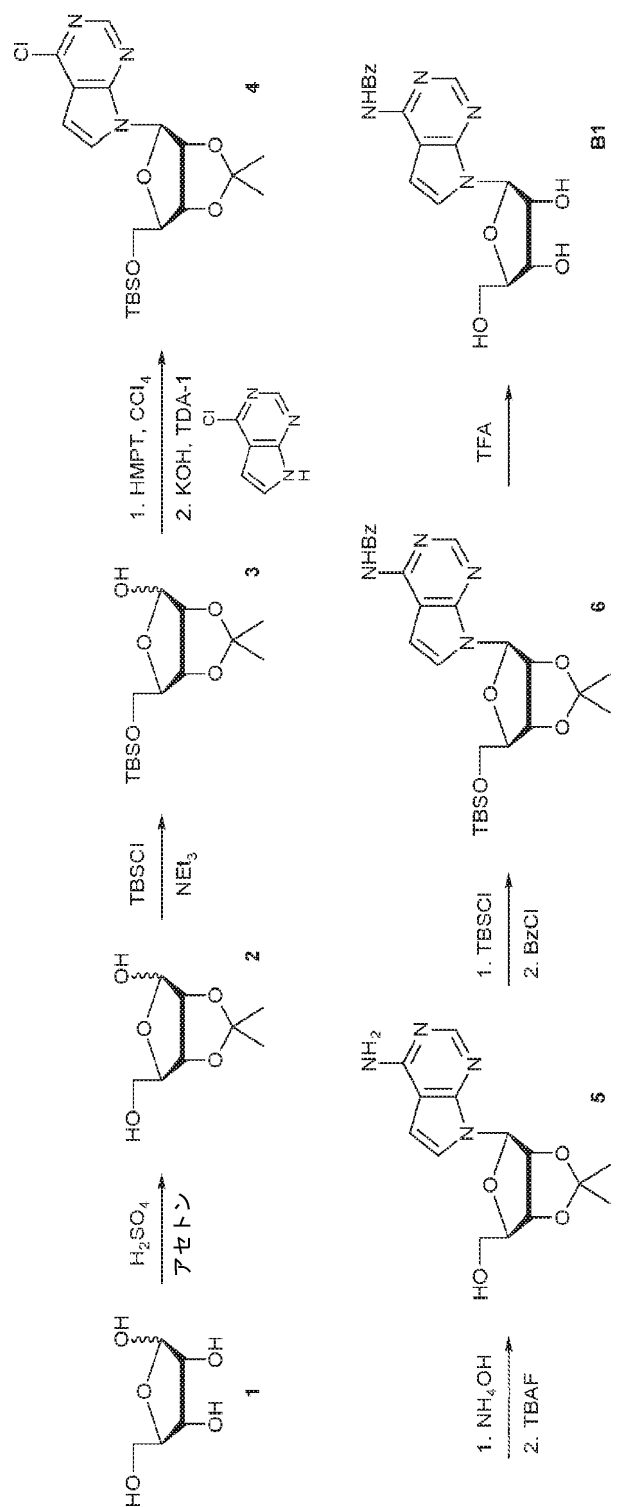
10

20

30

40

50



10

20

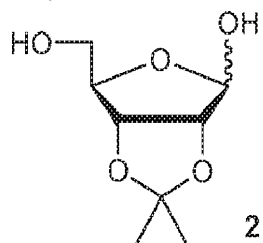
30

40

50

【 0 2 1 5 】

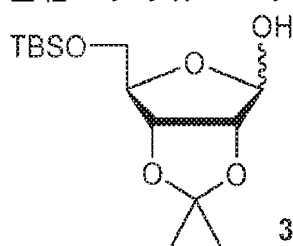
工程1:アセトニド2



D-リボース(1)(160g、1.07mol)のアセトン(2.0L)懸濁液に濃硫酸(10.7g、107mmol、5.8mL)を27℃で滴下する。12時間攪拌後、固体炭酸水素ナトリウム(100g)を加える。次に混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物2(215.0g)を得る。

【0216】

工程2:シリルエーテル3

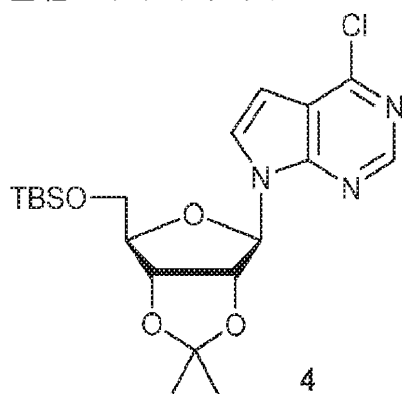


10

粗生成物2(215g、1.13mol)のDCM(1.5L)溶液にTBSCl(170g、1.13mol)およびTEA(172g、1.69mol)を0℃で加える。27℃で12時間攪拌後、混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/100 → 1/50)で精製して3を無色油状物(285g、収率83%)として得る。

【0217】

工程3:デアザプリン4



20

30

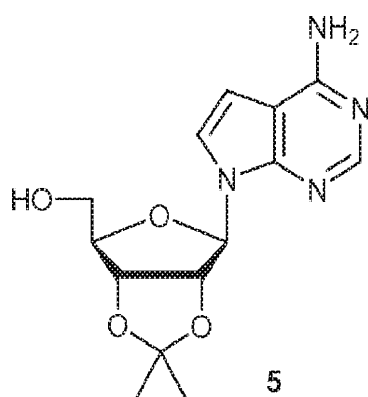
3(60.0g、197.08mmol)および四塩化炭素(67.3g、438mmol、42mL)のTHF(1.2L)溶液にHMPT(63.0g、386mmol、70mL)を-78℃で滴下し、27℃で2時間攪拌する。別の6-クロロ-7-デアザプリン(24.2g、158mmol)およびKOH(16.6g、296mmol)のMeCN(1.2L)溶液に27℃でTDA-1(6.37g、19.7mmol)、続いて上記で得たTHF溶液を加える。27℃で12時間攪拌後、反応混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/50 → 1/10)で精製して4を黄色油状物(15.3g、収率18%)として得る。

【0218】

工程4:アデニン5

40

50



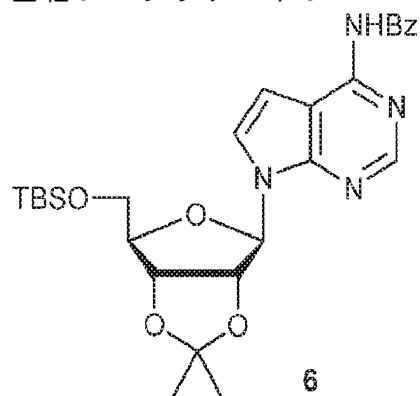
10

4 (28.6 g、64.9 mmol) のジオキサン (150 mL) および水酸化アンモニウム水溶液 (500 mL) 中溶液を密封オートクレーブ中、120 で30時間攪拌する。次に揮発物を除去し、水溶液をEA (300 mL × 3) で抽出する。一緒にした有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/DCM = 1/1) で部分精製して黄色泡状物 (9.65 g) を得る。次に、この残渣をTHF (50 mL) に溶解させ、TBAF三水和物 (10.9 g、34.4 mmol) によって27 で処理する。2時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/DCM = 1/1 7/1) で精製して5 (5.56 g、収率79%) を黄色固体として得る。

20

【 0 2 1 9 】

工程5:ベンゾアート6



30

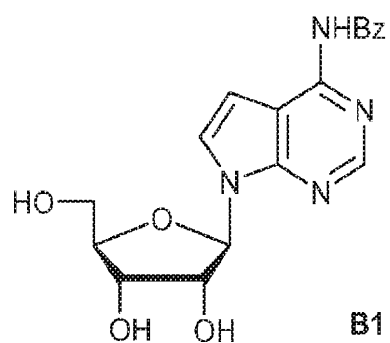
5 (7.26 g、23.7 mmol) のDCM (60 mL) 溶液にImid (4.84 g、71.1 mmol) およびTBSCl (5.36 g、35.6 mmol) を27 で加える。27 で1.5時間攪拌後、水 (100 mL) を加え、混合物をDCM (200 mL) で抽出する。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物TBS-5を得る。上記で得た粗生成物TBS-5のDCM (100 mL) 溶液に塩化ベンゾイル (5.14 g、36.6 mmol) を27 で加える。12時間攪拌後、水 (200 mL) を加え、混合物をDCM (500 mL) で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/50 1/10) で精製して6を黄色泡状物 (8.12 g、収率64%) として得る。

40

【 0 2 2 0 】

工程6:B1

50



10

6 (15.2 g、28.9 mmol) の TFA (90 mL) および DCM (20 mL) 溶液を 27 で 12 時間攪拌する。次に揮発物を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 1 / 100 1 / 10) で精製して B1 を黄色固体 (10.16 g、収率 95%) として得る。

【 0 2 2 1 】

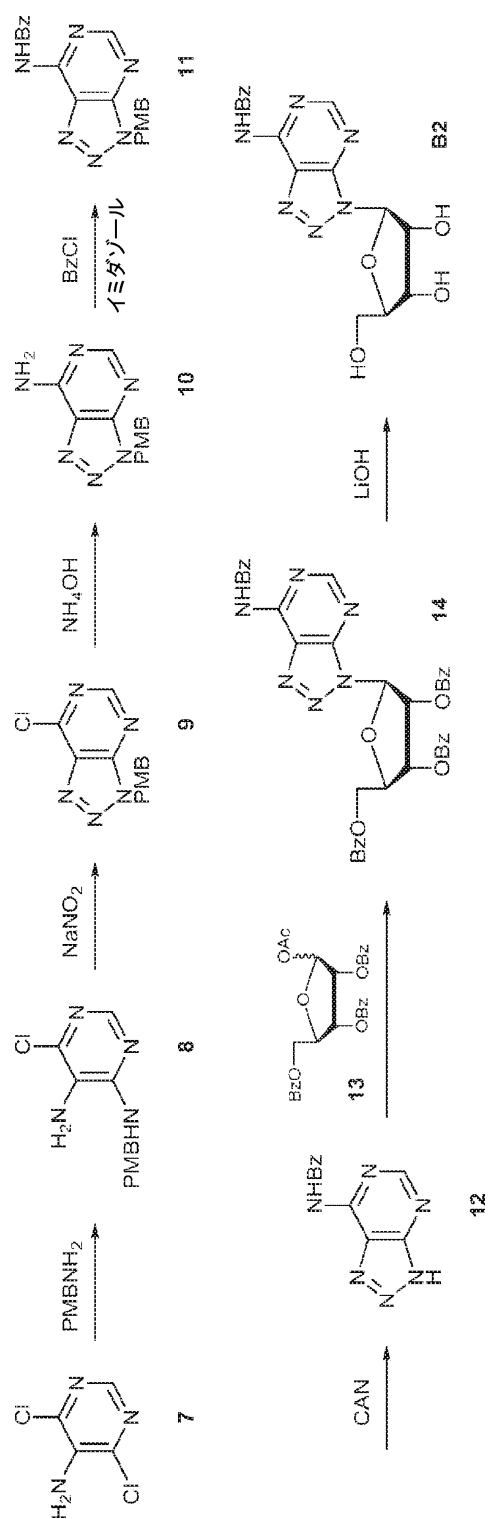
B2 の調製:

20

30

40

50



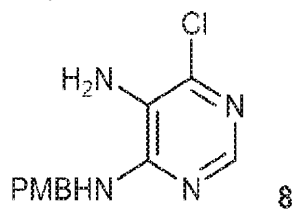
10

20

30

40

【 0 2 2 2 】
工程1: アニリン 8

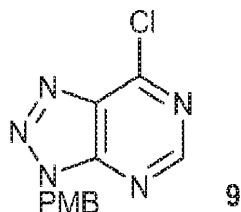


50

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(63.0g、384mmol)のn-BuOH(300.0mL)溶液にp-メトキシベンジルアミン(58.0g、423mmol、55mL)およびDIPEA(99.3g、768mmol、134mL)を加える。100~110 で15時間攪拌後、揮発物を除去し、次にMTBE(100mL)を加える。固体を濾取し、EAで洗浄して8を帯黄白色固体(55.0g、収率54%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 265.0)

【0223】

工程2:アザプリン9



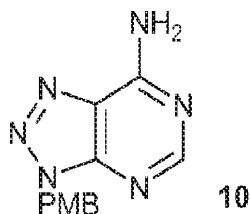
10

DCM(200mL)、AcOH(100mL)、および水(100mL)の混合物中の8(10.0g、37.8mmol)の溶液に亜硝酸ナトリウム(2.87g、41.6mmol、2.3mL)を0 で加える。0~25 で1時間攪拌後、DCM(30mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加える。次に層を分離し、水相をDCM(150mL×3)で抽出する。一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/3)で精製して9を明黄色固体(6.0g、収率88%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 276.0)

20

【0224】

工程3:アザアデニン10

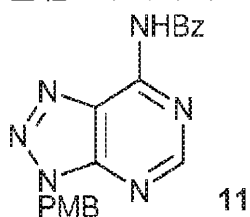


9(6.0g、21.8mmol)の1,4-ジオキサン(30mL)溶液に水酸化アンモニウム水溶液(30mL)を加える。30~40 で5時間攪拌後、固体を濾取して10を白色固体(4.0g、収率70%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 257.1)

30

【0225】

工程4:アザアデニン11



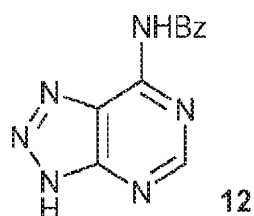
40

10(17.0g、66.3mmol)のPy(100mL)溶液にDMAP(8.92g、73.0mmol)、Imid(13.6g、199mmol)、および塩化ベンゾイル(14.0g、99.5mmol、11.6mL)を加える。110~120 で18時間攪拌後、揮発物を除去し、DCM(300mL)および水(300mL)を加える。層を分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1:1)で精製して11を帯黄白色固体(17.0g、収率68%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 361.2)

【0226】

工程5:アザアデニン12

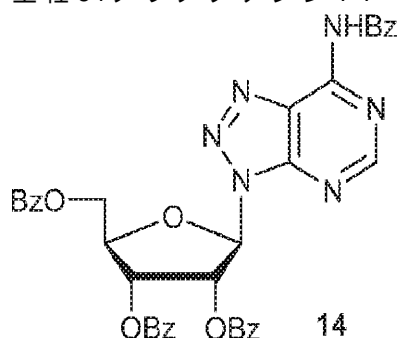
50



11 (6.40 g、17.8 mmol) の MeCN (60 mL) 懸濁液に CAN (29.2 g、53.3 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1.49 g、17.76 mmol) の水 (60 mL) 溶液を 0 で加える。0 ~ 25 で 12 時間攪拌後、混合物を炭酸水素ナトリウムで約 pH 7 に中和する。固体を濾取して 12 (2.6 g、収率 57%) を得る。(MS: $[M+H]^+$ 241.1)

【 0 2 2 7 】

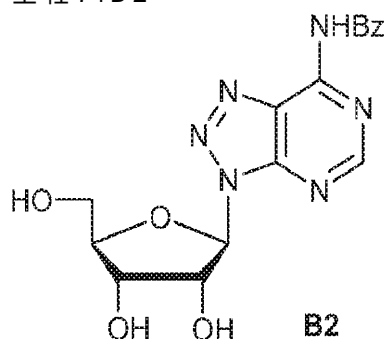
工程 6: アザアデノシン 14



12 (9.30 g、38.7 mmol) および 13 (20.5 g、40.7 mmol) の MeCN (350 mL) 溶液に塩化スズ(IV) (30.3 g、116 mmol、13.6 mL) を 0 で加える。0 ~ 25 で 24 時間攪拌後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) に注ぐ。固体を濾去し、水 (100 mL) で洗浄する。濾液を DCM (150 mL x 4) で抽出し、一緒に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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/DCM = 1/10) で精製して 14 を帯黄白色ゴム状物 (6.10 g、収率 21%) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 684.9)

【 0 2 2 8 】

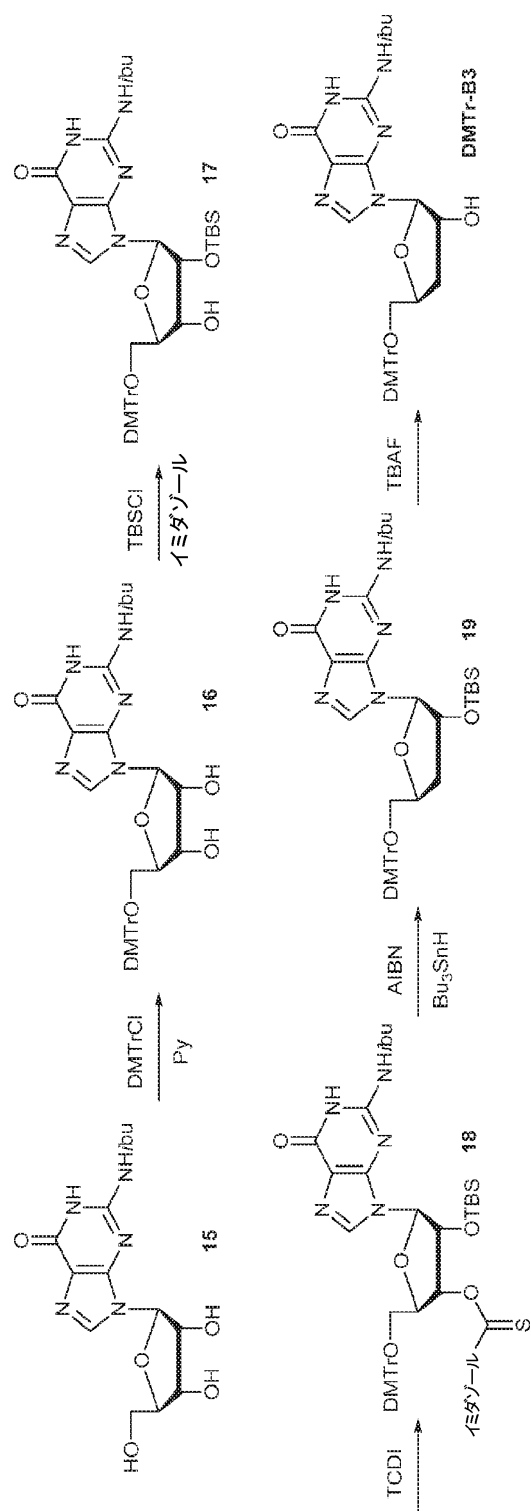
工程 7: B2



THF (35 mL) および MeOH (28 mL) の混合物中の 14 (6.1 g、8.9 mmol) の溶液に水酸化リチウム水溶液 (1M、16.0 mL) を 0 で加える。0 ~ 25 で 3 時間攪拌後、混合物をクエン酸水溶液 (1M) で約 pH 7 に中和し、次に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/20) で精製して B2 を帯黄白色固体 (2.9 g、収率 87%) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 373.1)

【 0 2 2 9 】

DMTr-B3 の調製:



10

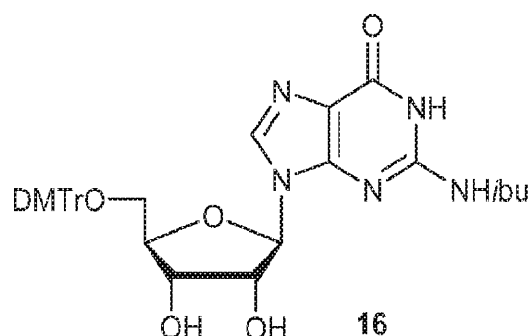
20

30

40

【 0 2 3 0 】
 工程1: ジオール16

50

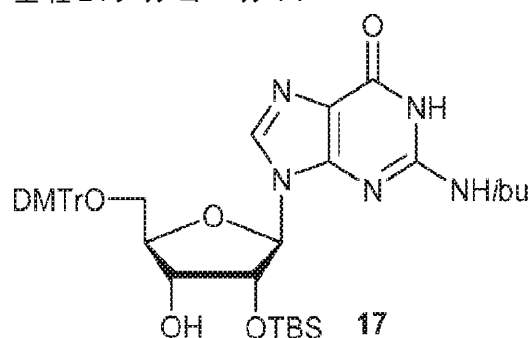


10

15(880mg、2.5mmol)のPy(10mL)溶液にDMTrCl(940mg、2.6mmol)のPy(5mL)溶液を加える。3時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20 1/10)で精製して16を白色泡状物(1.23g、収率75%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 656.2)

【0231】

工程2: アルコール17



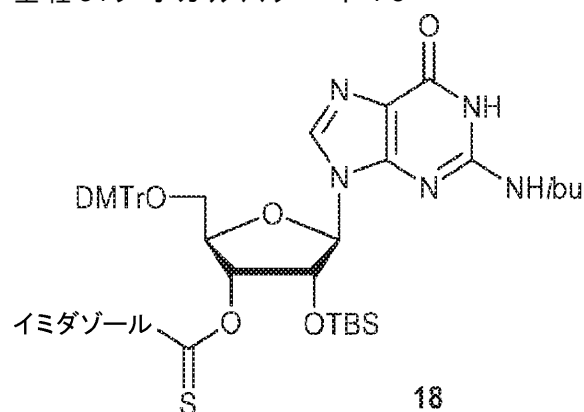
20

16(900mg、1.4mmol)およびImid(280mg、4.15mmol)のPy(15mL)溶液にTBSCl(310mg、2.05mmol)を加える。4時間攪拌後、揮発物を除去し、残渣はDCM(50mL)に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/トルエン = 1/3 2/3)で精製して17を白色固体(480mg、収率45%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 770.2)

30

【0232】

工程3: チオカルバメート18



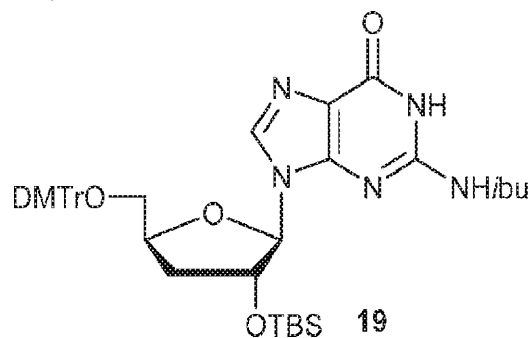
40

17(500mg、0.65mmol)のDMF(6mL)溶液にTCDI(350mg、1.94mmol)を加える。2日間攪拌後、EA(40mL)および水(25mL)を加え、層を分離する。水層を酢酸エチル(25mL × 3)で抽出する。一緒にした有機層を水(20mL)、ブライン(20mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物18を得る。(MS: [M+H]⁺ 880.2)

【0233】

50

工程4: シリルエーテル19

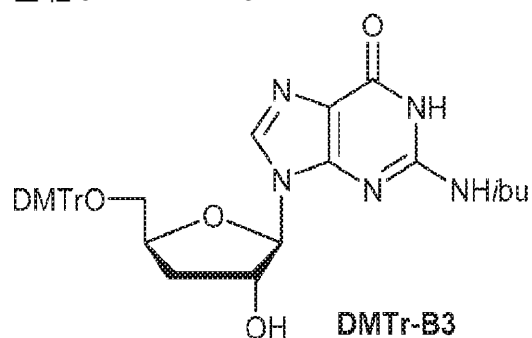


10

粗生成物18のトルエン(10mL)中脱気溶液にAIBN(57mg、0.34mmol)、水素化トリブチルスズ(0.51mL、1.94mmol)のトルエン(3mL)中脱気溶液を110℃で30分かけて加える。110℃で6時間攪拌後、混合物を室温に冷却し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/ヘキサン = 1/5 → 2/1)で精製して19を黄色の油状物(195mg、2工程で収率40%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 754.2)

【0234】

工程5: DMTr-B3



20

19(190mg、0.252mmol)のTHF(5mL)溶液にTBAF(THF中1M、0.50mL)を加える。室温で2時間攪拌後、水(5mL)を加え、混合物をEA(8mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20)で精製してDMTr-B3を白色固体(132mg、収率82%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 640.2)

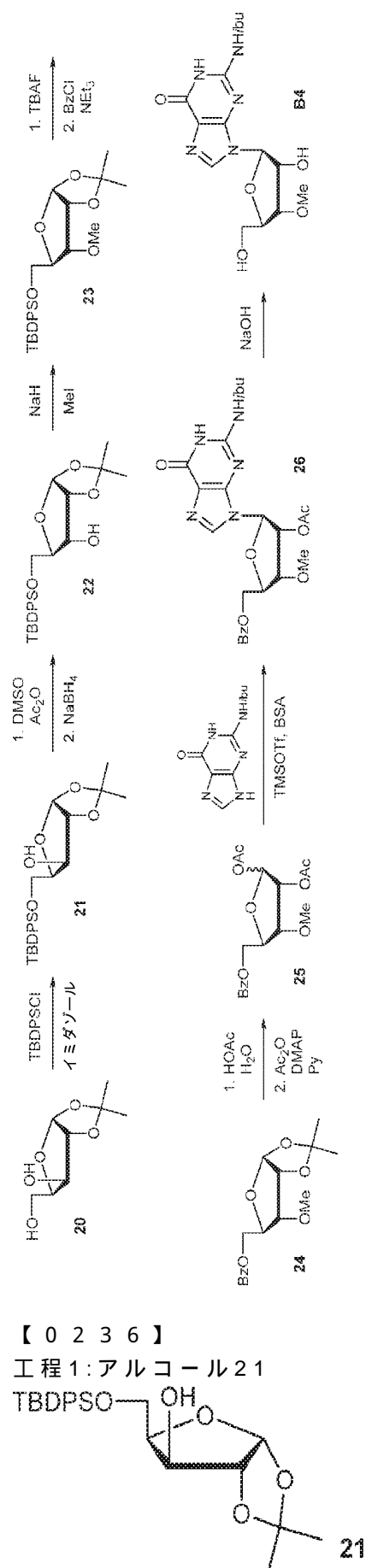
30

【0235】

B4の調製:

40

50



10

20

30

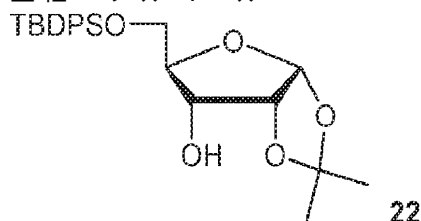
40

50

20 (12.8 g、67.0 mmol) の Py (300 mL) 溶液に TBDPSCI (21.0 mL、80.4 mmol) を加える。3 時間攪拌後、MeOH (25 mL) を加え、混合物を濃縮する。残渣をジエチルエーテル (200 mL) に溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液 (10%、100 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル/PE = 1/2) で精製して 21 を白色固体 (27.2 g、収率 95%) として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 451.2)

【0237】

工程2: アルコール 22



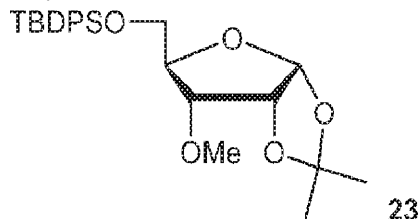
10

21 (27.2 g、63.7 mmol) の DMSO (200 mL) および Ac₂O (50 mL) 溶液を 16 時間攪拌した後、氷水 (200 mL) に注ぐ。混合物をジエチルエーテル (100 mL × 3) で抽出し、一緒にした有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10%、100 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、濃縮する。次に残渣を MeOH (250 mL) および DCM (250 mL) に 0 で溶解させ、続いて水素化ホウ素ナトリウム (12.0 g) を 10 回に分けて加える。5 時間攪拌後、水 (100 mL) を加え、層を分離する。次に有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル/PE = 1/2) で精製して 22 を白色固体 (20.4 g、2 工程で収率 75%) として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 451.2)

20

【0238】

工程3: メチルエーテル 23

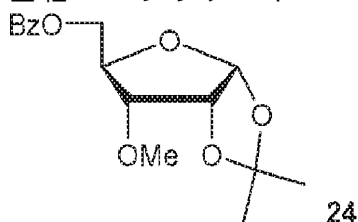


30

22 (4.0 g、9.33 mmol) の DMF (45 mL) 溶液に水素化ナトリウム (484 mg、12.1 mmol) を 0 で加え、30 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (0.64 mL、10.3 mmol) をゆっくりと加える。3 時間攪拌後、水 (3 mL) を加え、揮発物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/10) で精製して 23 を白色固体 (3.8 g、収率 92%) として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 465.2)

【0239】

工程4: ベンゾアート 24



40

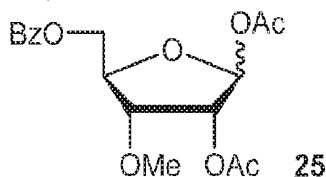
23 (3.1 g、7.0 mmol) の THF (50 mL) 溶液に TBAF (8.4 mL、8.4 mmol) を 0 で加える。室温で 4 時間攪拌後、水 (5 mL) および EA を加える。層を分離し、有機層を水およびブラインで洗浄し、濃縮し、得られた残渣を DCM に溶解させ、続いて TEA (4.9 mL、35 mmol) および塩化ベンゾイル (0.98 mL、8.4 mmol) を加える。1 時間攪拌後、水 (3 mL) を

50

加え、揮発物を除去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5)で精製して24を白色固体(1.9g、収率88%)として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 331.0)

【0240】

工程5:アセテート25

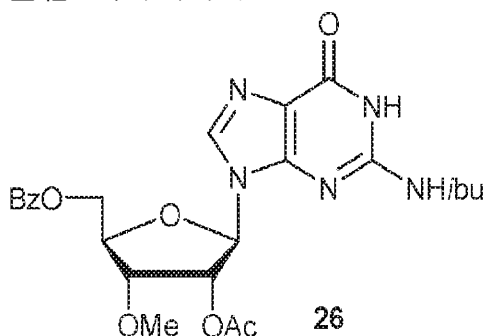


10

24(0.71g、2.3mmol)のHOAc(14mL)および水(6mL)溶液を還流下で30分間加熱する。室温に冷却後、混合物をトルエン(10mL×4)と共蒸発させ、得られた残渣をPy/Ac₂O(10/1 v/v、10mL)に溶解させ、続いてDMAP(50mg、0.46mmol)を加える。4時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/3)で精製して25を白色固体(0.75g、収率92%)として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 375.0)

【0241】

工程6:グアノシン27



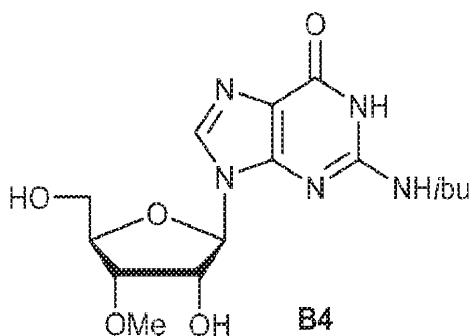
20

25(500mg、1.42mmol)およびN²-イソブチリルグアニン(500mg、2.13mmol)のDCM(20mL)懸濁液に80℃でBSA(1.8mL、7.4mmol)を加え、1時間攪拌した後、TMSOTf(0.77mL、4.26mmol)を加える。80℃で3時間攪拌後、混合物を室温に冷却し、次に炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加える。次に混合物をDCM(50mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20 1/10)で精製して26を白色粉末(624mg、収率85%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 514.2)

30

【0242】

工程7:B4



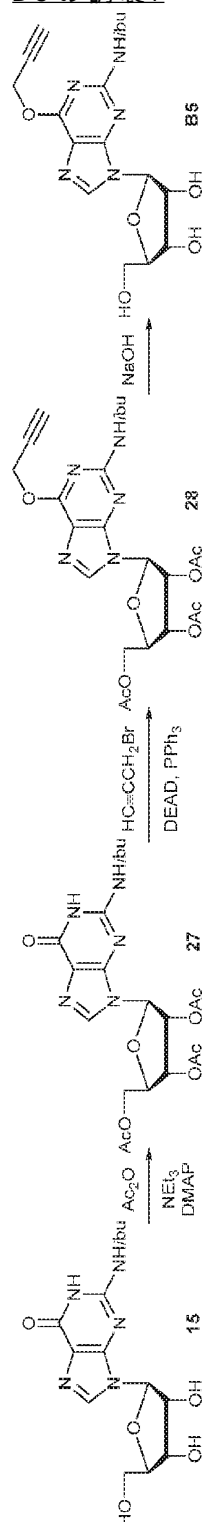
40

27(0.49g、0.96mmol)のMeOH/THF/水(4/5/1 v/v/v、20mL)溶液に水酸化ナトリウム水溶液(10M、0.25mL、2.5mmol)を0℃で加える。30分間攪拌後、HOAcを加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/10 1/5)で精製してB4を油状物(322mg、収率92%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 368.2)

50

【 0 2 4 3 】

B5の調製:



10

20

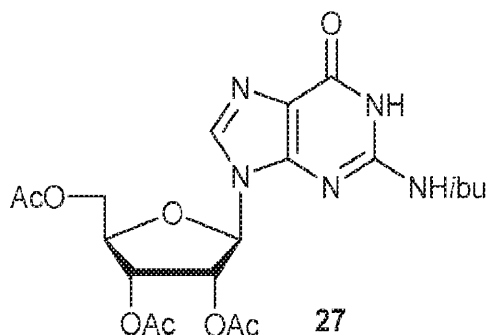
30

40

【 0 2 4 4 】

工程1:アセテート28

50

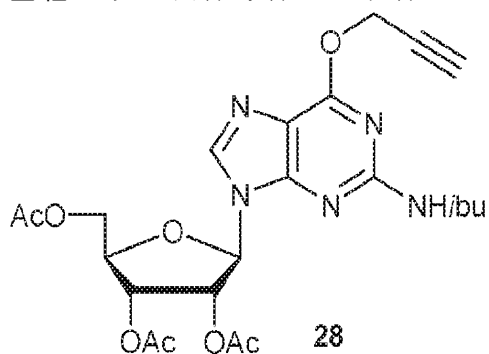


10

15(7.0g、20mmol)のMeCN(100mL)溶液にDMAP(1.2g、10mmol)およびAc₂O(7.5mL、80mmol)を0 で加える。室温で終夜攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20 1/10)で精製して27を白色固体(8.77g、収率92%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 480.0)

【0245】

工程2: プロパルギルエーテル29



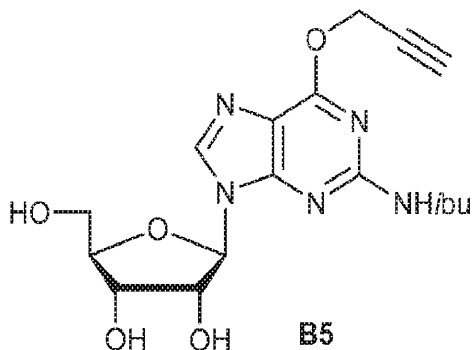
20

27(480mg、1.0mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)溶液にPPh₃(656mg、2.5mmol)と、臭化プロパルギル(0.15mL、2mmol)と、DEAD(0.49mL、2.5mmol)のジオキサン(1mL)溶液とを0 で加える。2時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/50 1/20)で精製して28を白色固体(440mg、収率47%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 518.2)

30

【0246】

工程3: B5



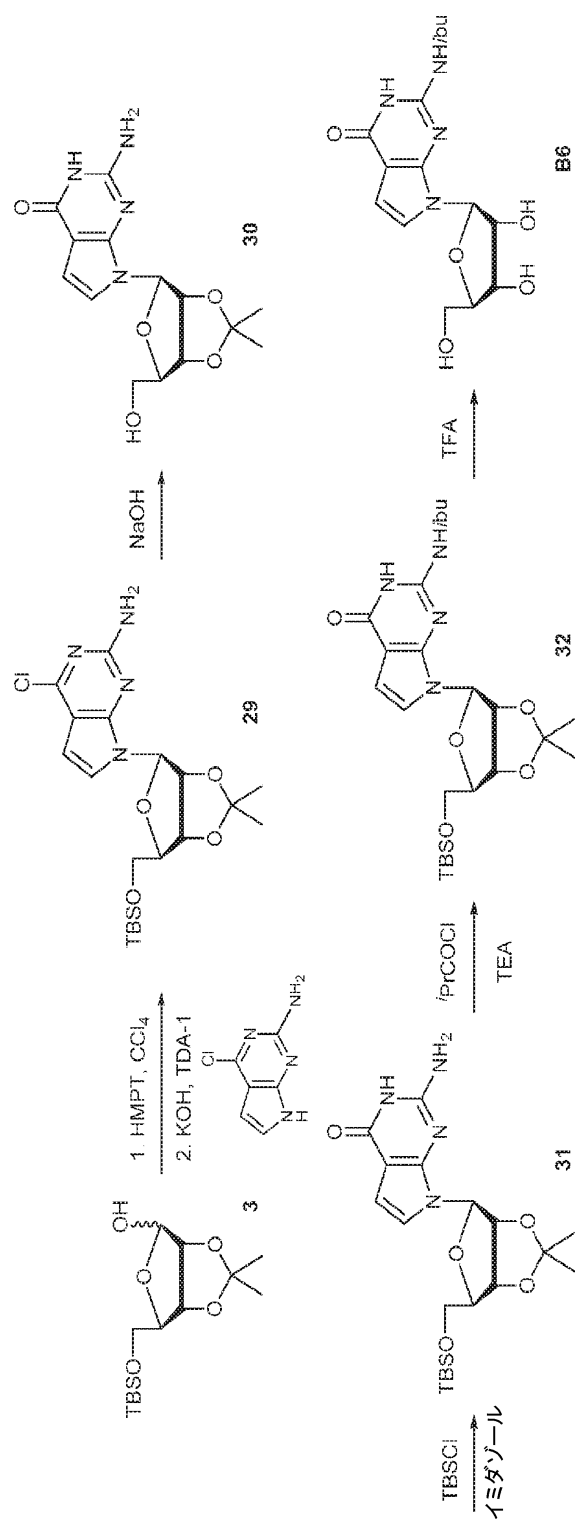
40

28(150mg、0.17mmol)のTHF(4.5mL)およびMeOH(0.5mL)溶液に水酸化ナトリウム水溶液(1M、0.5mL)を0 で加える。1時間攪拌後、HOAc(0.1mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20 1/10)で精製してB5を白色固体(40mg、収率64%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 392.0)

【0247】

B6の調製:

50



10

20

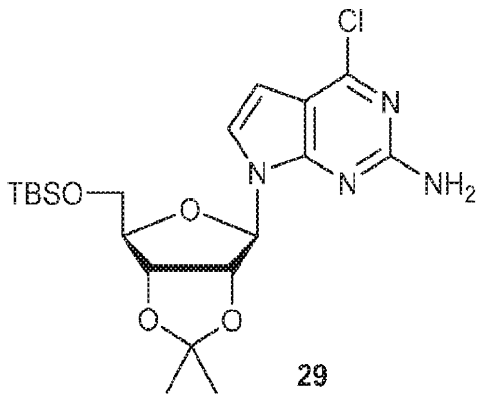
30

40

【 0 2 4 8 】

工程1:デアザプリン29

50



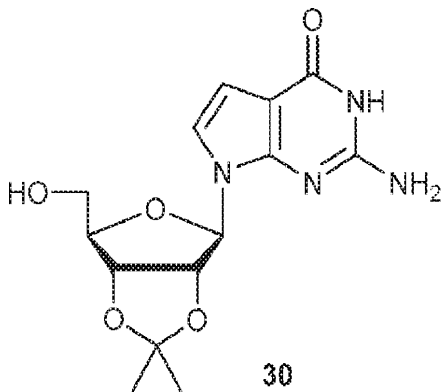
10

3 (40.0g、131mmol)および四塩化炭素(33.6g、218mmol、21mL)のTHF(500mL)溶液にHMPT(22.5g、138mmol、25mL)を-78 で15分かけて加える。ゲル形成を防ぐために短期間わずかに昇温させながら2時間攪拌した後、混合物を約70mLに濃縮する。KOH(25.8g、460mmol)のMeCN(600mL)懸濁液にTDA-1(4.25g、13.14mmol、4.2mL)を加える。25 で10分間攪拌後、2-アミノ-6-クロロ-7-デアザプリン(22.2g、131mmol)を加える。混合物をさらに10分間攪拌した後、上記で得たTHF溶液を加える。2時間攪拌後、混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 3/17)で精製して29(9.20g、収率15%)を得る。(MS: [M+H]⁺ 455.3)

20

【 0 2 4 9 】

工程2: アルコール30



30

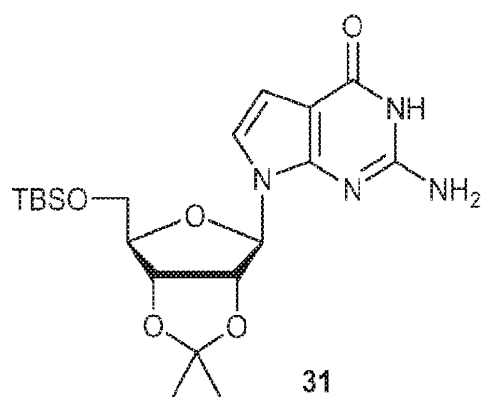
29(13.7g、30.1mmol)のジオキサン(10mL)中混合物に水酸化ナトリウム(11.7g、291mmol)の水(100 mL)溶液を25 で加える。80 で64時間攪拌後、混合物を0 に冷却し、AcOHで約pH 7に中和し、EtOAc(100mL × 3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物30を得る。(MS: [M+1]⁺ 323.1)

40

【 0 2 5 0 】

工程3: シリルエーテル31

50



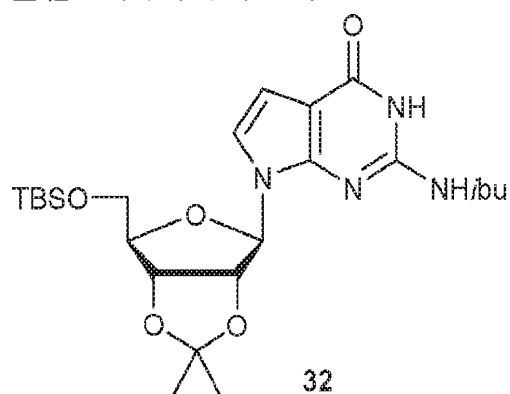
10

粗生成物30(9.7g、30.1mmol)およびImid(4.1g、60.3mmol)のDCM(10mL)溶液にTBSCl(9.08g、60.3mmol)を25℃で加える。16時間攪拌後、混合物をDCM(100mL)で希釈し、ブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/4 → 1/1、次にMeOH/DCM = 1/50)で精製して31(9.0g、収率68%)を固体として得る。(MS: [M+H]⁺ 437.2)

【0251】

工程4:イソブチレート32

20



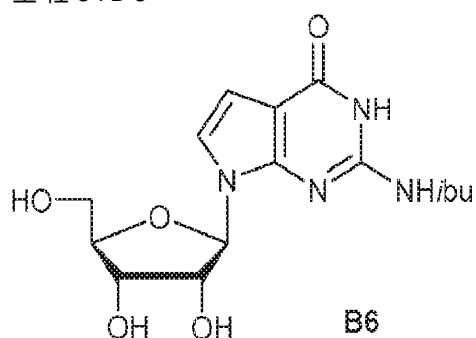
30

31(9.0g、20.6mmol)およびTEA(4.2g、41.2mmol)のDCM(80mL)溶液に塩化イソブチリル(3.29g、30.9mmol)を0℃で加える。25℃で16時間攪拌後、混合物をDCM(100mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL×2)およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5 → 1/2)で精製して32を白色固体(4.2g、収率40%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 507.2)

【0252】

工程5:B6

40



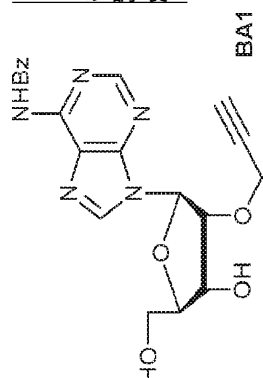
32(4.2g、8.29mmol)のDCM(6mL)およびTFA(24mL)溶液を25℃で1時間攪拌した

50

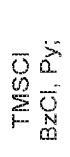
後、濃縮する。次に残渣を塩化水素 (MeOH 中 4 M、10 mL) によって 0 で処理する。25 で 10 分間攪拌後、混合物を濃縮して粗生成物 B6 を白色固体 (2.92 g、収率 99%) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 353.0)

【 0 2 5 3 】

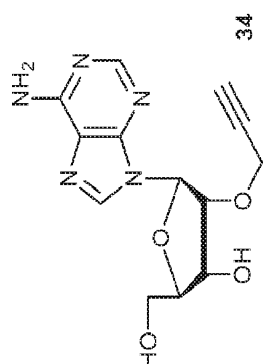
BA1の調製:



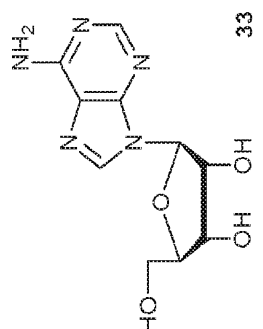
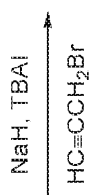
10



20



30

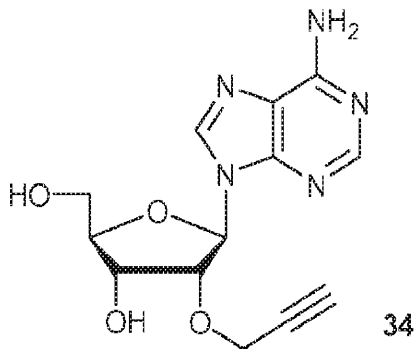


40

【 0 2 5 4 】

工程1: プロパルギルエーテル34

50

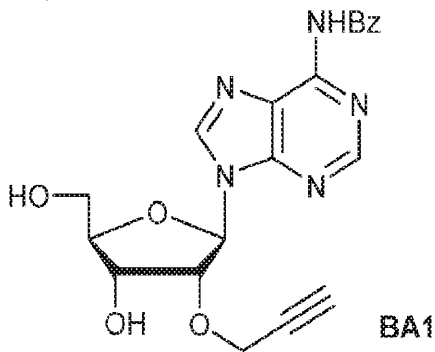


10

アデノシン(33)(5.0g、18.7mmol)のDMF(200mL)溶液に0 で水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%分散液、1.0g、25mmol)、続いてTBAI(1.5g、4.06mmol)および臭化プロパルギル(2.12mL、20.9mmol)を加える。55 で2日間攪拌後、混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 7/93)、続いてエタノールからの再結晶で精製して34を淡黄色固体(2.56g、45%)として得る。

【 0 2 5 5 】

工程2:BA1



20

34(1.4g、4.59mmol、Pyと2回共蒸発)のPy(20mL)溶液にTMSCl(2.4mL、18.9mmol)を加える。30分間攪拌後、塩化ベンゾイル(0.7mL、6.0mmol)を加え、混合物を3時間攪拌した後、水(10mL)および水酸化アンモニウム水溶液(15mL)を0 で加える。室温で20分間攪拌後、混合物をDCM(25mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 5:95)で精製してBA1を白色泡状物(1.73g、92%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 410.2)

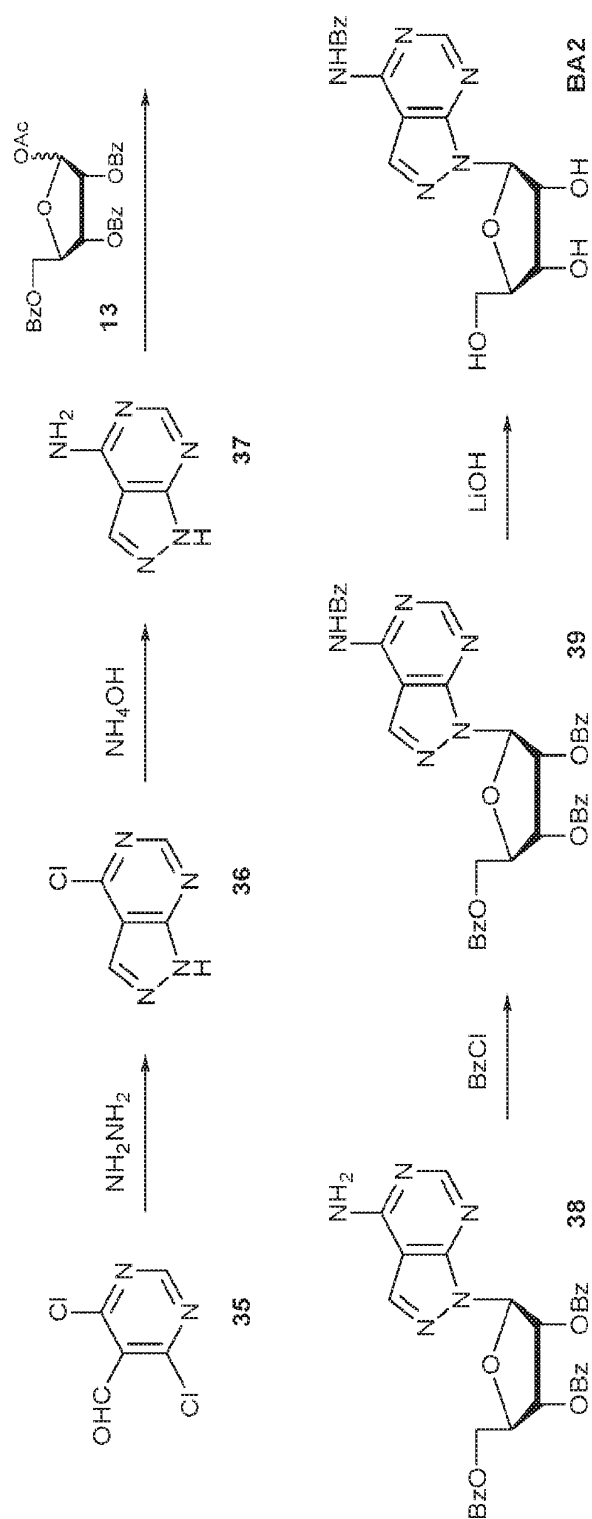
30

【 0 2 5 6 】

BA2の調製:

40

50



10

20

30

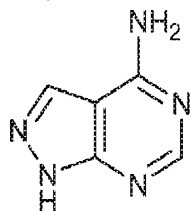
40

50

35(10.0g、56.5mmol)のTHF(80mL)溶液にDIPEA(7.3g、56.5mmol、9.9mL)を加える。0 で10分間攪拌後、ヒドラジン(1.81g、56.5mmol、2.0mL)のTHF(20mL)溶液を加える。次に混合物を20 で2時間攪拌した後、濃縮する。DCM(100mL)およびH₂O(100mL)を残渣に加えた後、層を分離し、水層をDCM(100mL×3)で抽出する。一緒にした有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/15 1/8)で精製して36を黄色固体(3.10g、収率35%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 155.1)

【0258】

工程2:ピラゾロピリミジン37

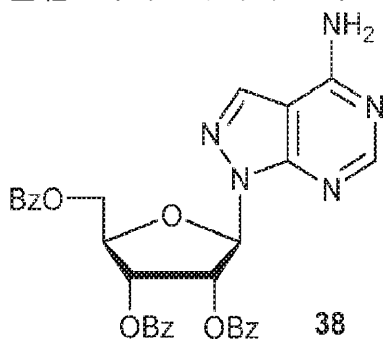


37

36(200mg、1.29mmol)のTHF(2.0mL)溶液に水酸化アンモニウム(2.0mL)を加える。20~30 で2時間攪拌後、混合物を濃縮し、MeCN(0.5mL)でトリチュレートし、濾取して37を赤色固体(100mg、収率57%)として得る。

【0259】

工程3:トリベンゾアート38

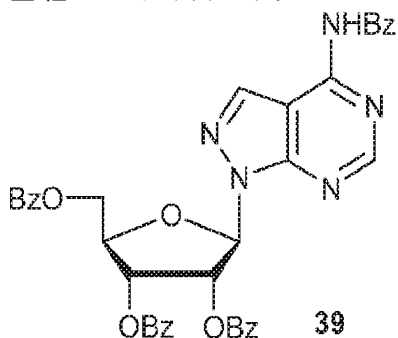


38

37(20.0g、148mmol)および13(101g、200mmol)のMeCN(1.2L)中懸濁液に三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(30.5g、215mmol、26.5mL)を加える。75~85 で2時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5 2/1)で精製して38を黄色固体(35.0g、収率40%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 580.3)

【0260】

工程4:ベンズアミド39



39

38(10.0g、17.3mmol)のDCM(100mL)溶液にDMAP(421mg、3.45mmol)およびTEA(5.24g、51.8mmol、7.2mL)、続いて塩化ベンゾイル(2.91g、20.7mmol、2.

10

20

30

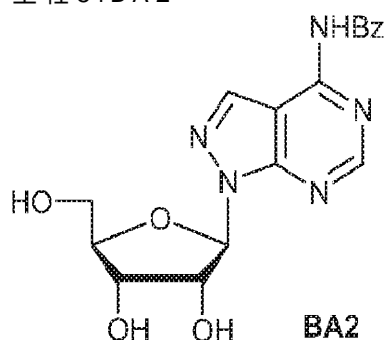
40

50

4 mL)を滴下する。20～25℃で8時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5～1/1)で精製して39を白色固体(9.0 g、収率76%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 684.1)

【0261】

工程5: BA2



10

39(1.0 g、1.46 mmol)のTHF(1.5 mL)、MeOH(1.2 mL)、およびH₂O(0.3 mL)溶液に水酸化リチウム水溶液(5 M、0.53 mL)を加える。0～25℃で2時間攪拌後、混合物をクエン酸(1 M)で約pH 7に中和し、次に揮発物を除去する。次に水溶液中の固体を濾取してBA2を帯黄白色固体(300 mg、収率54%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 372.2)

【0262】

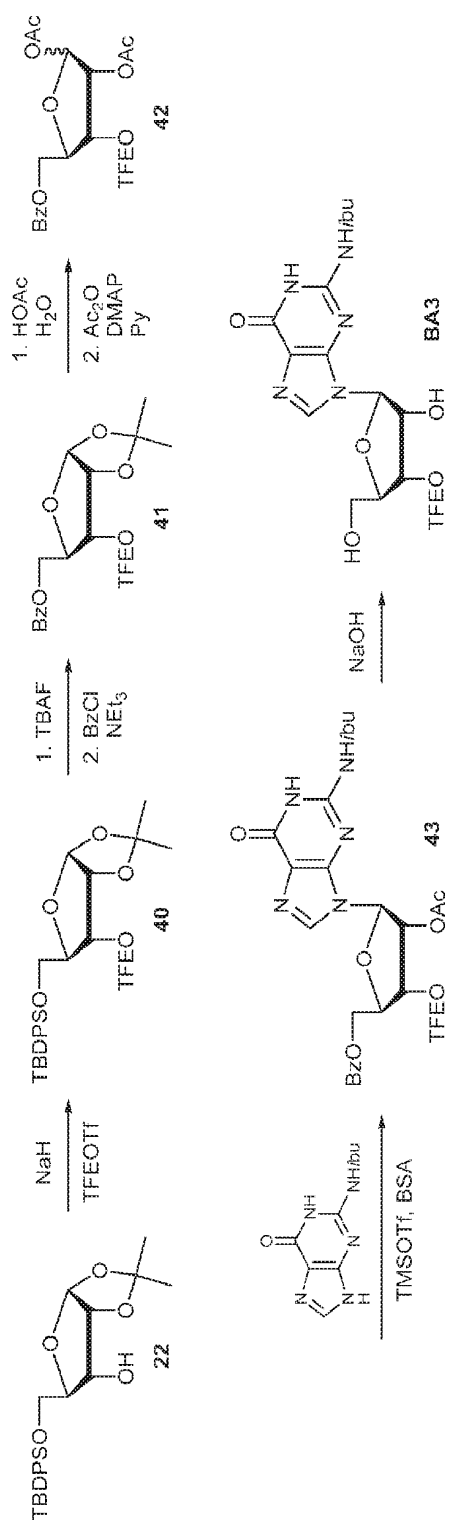
20

BA3の調製:

30

40

50



10

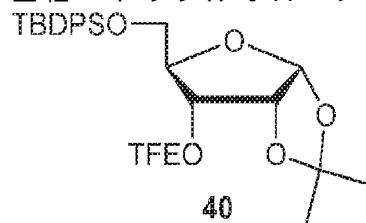
20

30

40

【 0 2 6 3 】

工程1:トリフルオロエチルエーテル40

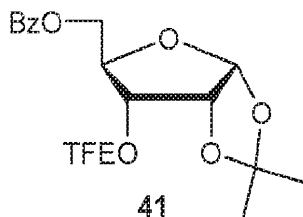


50

22(0.4g、0.93mmol)のDMF(8mL)溶液に水素化ナトリウム(48mg、1.12mmol)を0 で加え、混合物を30分間攪拌した後、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(0.165mL、1.12mmol)をゆっくりと加える。0 で3時間攪拌後、水(3mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/ヘキサン = 1/10)で精製して40を白色固体(218mg、収率46%)として得る。

【0264】

工程2:ベンゾアート41



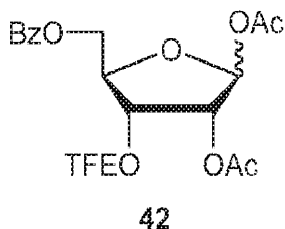
10

40(1.4g、2.74mmol)のTHF(25mL)溶液にTBAF(3.3mL、3.3mmol)を0 で加える。室温で4時間攪拌後、水(2mL)を加え、混合物をEAで抽出する。有機層を水およびブラインで洗浄し、濃縮する。次に残渣をDCMに溶解させ、続いてTEA(1.92mL、13.8mmol)および塩化ベンゾイル(0.42mL、3.6mmol)を加える。1時間攪拌後、水(1mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5)で精製して41を白色固体(0.795g、収率77%)として得る。

20

【0265】

工程3:アセテート42

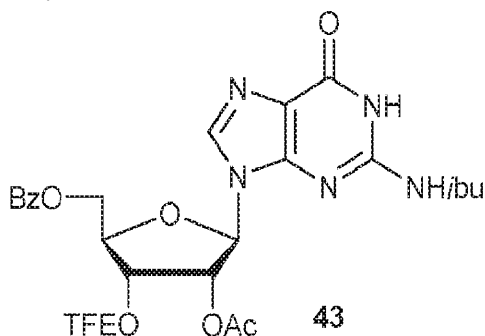


41(0.79g、2.1mmol)のHOAc(17.5mL)および水(7.5mL)溶液を還流温度で30分間攪拌した後、室温に冷却し、トルエン(10mL×4)と共蒸発させる。次に残渣をPy(12mL)に溶解させ、続いてAc₂O(0.8mL、8.4mmol)を加える。6時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/4)で精製して42を白色固体(0.82g、収率91%)として得る。

30

【0266】

工程4:グアノシン43



40

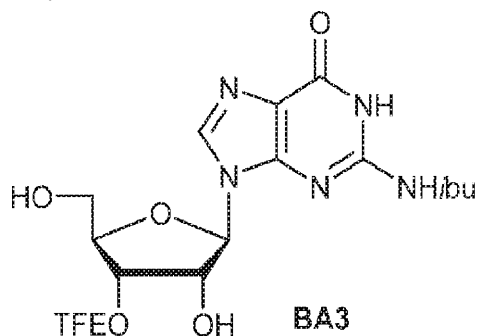
42(800mg、1.9mmol)およびN²-イソブチリルグアニン(633mg、2.86mmol)のジクロロエタン(25mL)懸濁液に80 でBSA(2.74mL、10.1mmol)を加え、1時間攪拌した後、TMSOTf(1.03mL、5.7mmol)を加える。100 で3時間攪拌後、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液(60mL)に注ぎ、DCM(60mL×3)で抽出する。一緒にした有機

50

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/20 1/10) で精製して43を白色固体 (938 mg、収率85%) として得る。

【0267】

工程5:BA3



10

43 (0.5 g、0.86 mmol) の MeOH (8 mL)、THF (10 mL)、および水 (2 mL) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (10 M、0.34 mL) を 0 で加える。30 分間攪拌後、HOAc を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/10 1/5) で精製してBA3を油状物 (348 mg、収率93%) として得る。

【0268】

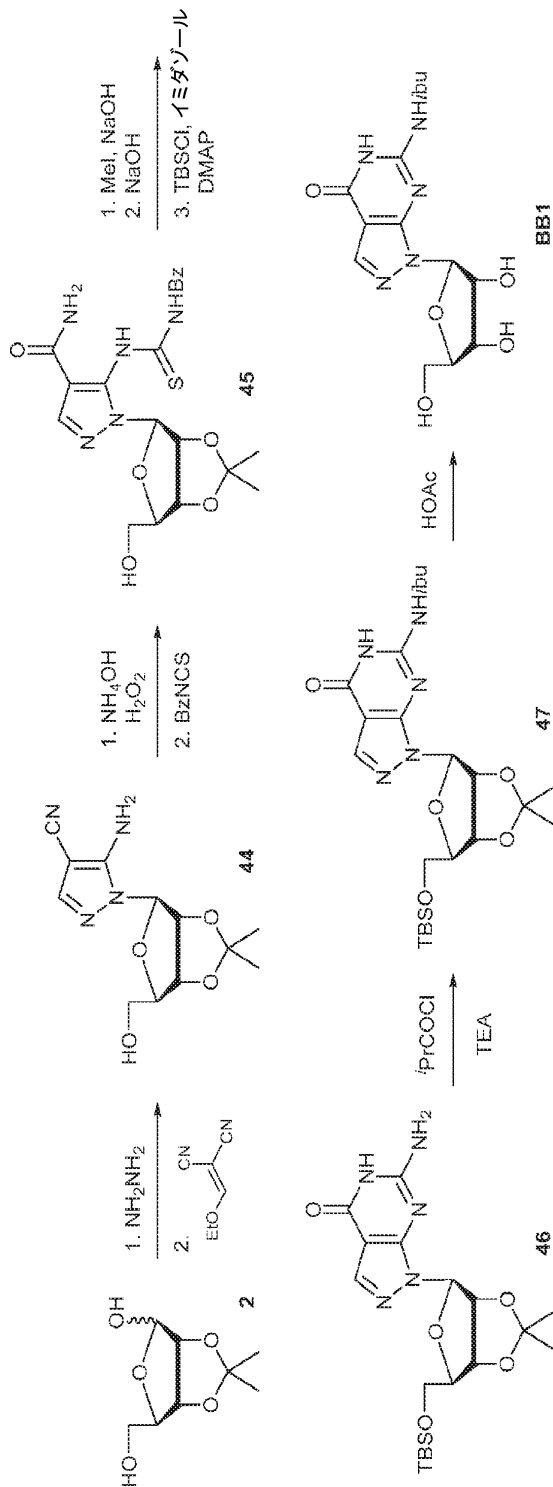
BB1の調製:

20

30

40

50



10

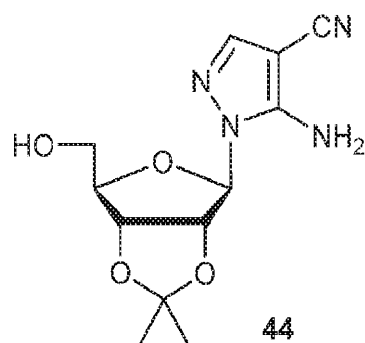
20

30

40

【 0 2 6 9 】
 工程 1: ピラゾール 4 4

50

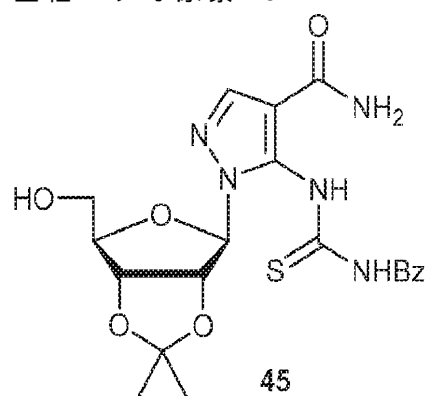


10

2 (75 g、395 mmol) の MeOH (600 mL) 溶液にヒドラジン水和物 (120 mL) を 25 で加える。2 時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣を EtOH (600 mL) に溶解させ、次に (エトキシメチレン) マロノニトリル (110 g、901 mmol) を加える。78 で 30 分間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/20 1/15) で精製して 44 を淡黄色固体 (42 g、収率 38%) として得る。

【 0 2 7 0 】

工程 2: チオ尿素 45



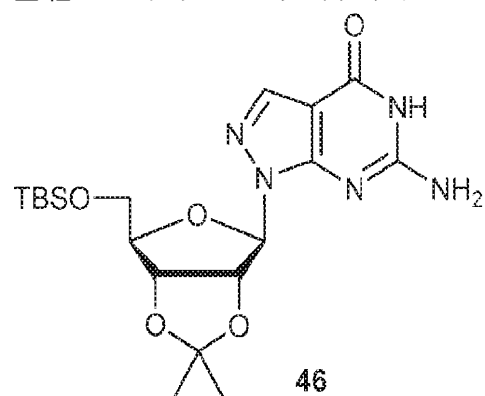
20

44 (16.0 g、57 mmol) の MeOH (75 mL) および水 (25 mL) 溶液に水酸化アンモニウム (280 mL) および過酸化水素 (150 mL) を加える。25 で 16 時間攪拌後、混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 L) に注ぎ、次に EA (700 mL × 3) で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。次に残渣をアセトン (90 mL) に溶解させた後、イソチオシアン酸ベンゾイル (6.96 g、42.7 mmol、5.75 mL) を 25 で加える。60 で 4 時間攪拌後、混合物を濃縮して粗生成物 45 を黄色固体として得る。

30

【 0 2 7 1 】

工程 3: ピラゾロピリミジノン 46



40

上記で得た粗生成物 45 の MeOH (150 mL) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 M、80 mL)

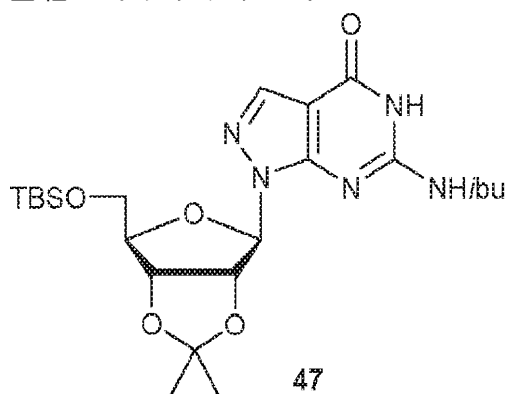
50

L)、続いてヨウ化メチル(6.8g、47.9mmol、3.0mL)を加える。20 で2時間攪拌後、混合物をHOAcで約pH 6に中和し、続いて水(80mL)を加え、EA(100mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。次に残渣をMeOH(30mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液(1.4M、250mL)を加える。100 で2時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をトルエン(200mL×3)と共蒸発させ、DCM(500mL)に溶解させる。次にImid(18.5g、271mmol)、DMAP(1.66g、13.6mmol)、およびTBSCl(40.9g、271mmol)を加える。25 で18時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1L)を加え、混合物をEA(500mL×3)で抽出する。一緒に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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/60 1/30)で精製して46を白色固体(8.50g、5工程で収率34%)として得る。

10

【0272】

工程4: イソブチレート47



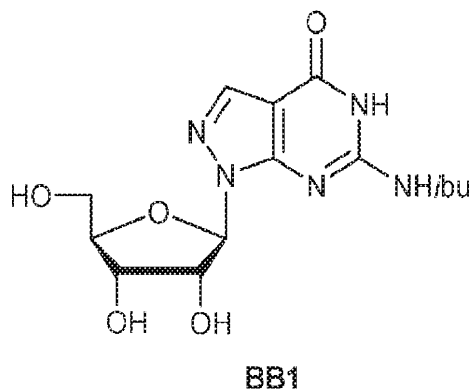
20

46(23.4g、53.5mmol)のPy(120mL)溶液に塩化イソブチリル(11.4g、107mmol、11.2mL)を25 で加える。25 で16時間攪拌後、水酸化アンモニウム(0.5mL)を加え、混合物を30分間攪拌し、次に濃縮する。次に残渣をEtOAc(1.5L)に溶解させ、飽和水酸化アンモニウム水溶液(500mL×3)およびブライン(500mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 1/3)で精製して47を明黄色固体(24.0g、収率88%)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 530.1)

30

【0273】

工程5: BB1



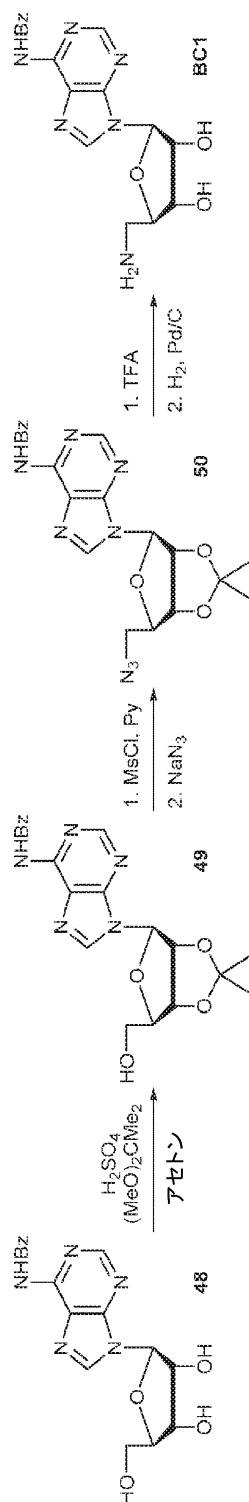
40

47(10.0g、19.7mmol)のHOAc(6mL)および水(3mL)溶液を65 で5時間攪拌する。次に反応混合物を濃縮し、DCM(15mL)でトリチュレートする。固体を濾取して粗生成物BB1を白色固体(4.0g)として得る。(MS: [M+H]⁺ 354.0)

【0274】

BC1の調製:

50



10

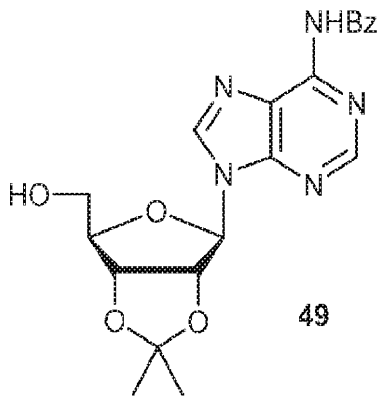
20

30

40

50

【 0 2 7 5 】
 工程1: アセトニド49



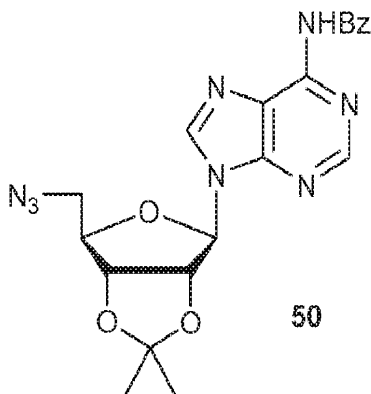
10

48 (50 g、135 mmol) のアセトン (500 mL) 溶液に 2,2-ジメトキシプロパン (85 g、816 mmol、100 mL) および濃硫酸 (1.32 g、13.5 mmol、0.72 mL) を加える。25 で 30 分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加える。溶液を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/200 1/50) で精製して 49 を白色固体 (35 g、収率 63%) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 412.1)

【 0 2 7 6 】

工程 2: アジド 50

20



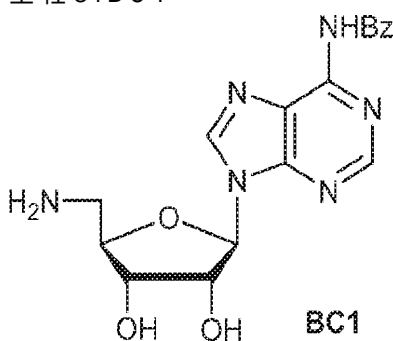
30

49 (5.0 g、12.2 mmol) の Py (50 mL) 溶液に塩化メタンスルホニル (2.1 g、18 mmol、1.4 mL) を 0 で加える。25 で 1 時間攪拌後、DCM (200 mL) を加え、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。次に残渣を DMF (50 mL) に溶解させ、続いてアジ化ナトリウム (3.4 g、52.3 mmol) を加える。50 で 16 時間攪拌後、DCM (400 mL) を加える。混合物を水 (300 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/1) で精製して 50 を明黄色固体 (4.0 g) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 437.1)

【 0 2 7 7 】

40

工程 3: BC1

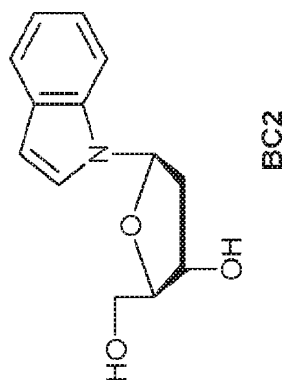


50

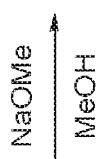
50 (50 g、115 mmol) の TFA (125 mL) および 水 (125 mL) 溶液を 25℃ で 5 時間 攪拌した後、濃縮し、トルエンと 2 回 共蒸発させ、MeOH (50 mL) に溶解させる。次に混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (1%) で中和し、MTBE でトリチュレートする。固体を収集し、MTBE で洗浄し、乾燥させ、DMF (400 mL) に溶解させる。次に Pd/C (10% w/w、10 g) を加え、混合物を水素雰囲気 (15 psi) 下、25℃ で 6 時間 攪拌した後、濾過し、濃縮して粗生成物 BC1 を黄色油状物 (39 g) として得る。 (MS: $[M+H]^+$ 371.1)

【 0 2 7 8 】

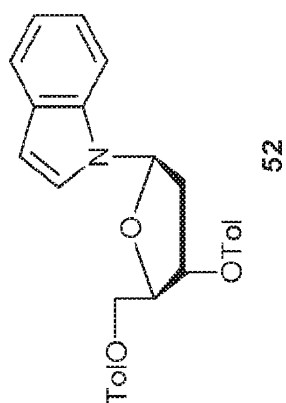
BC2 の調製:



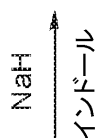
10



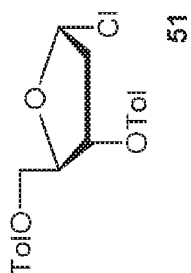
20



30



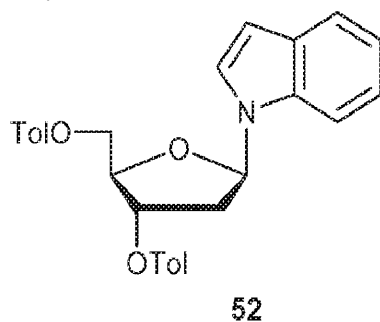
40



【 0 2 7 9 】

50

工程1:インドール52

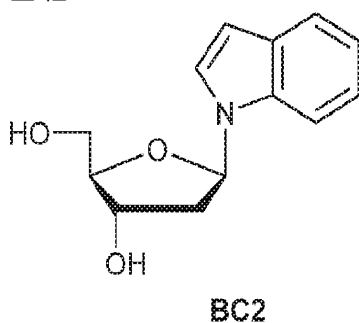


10

インドール(305mg、2.6mmol)のMeCN(10mL)溶液に水素化ナトリウム(160mg、4.0mmol)を0 で加え、30分間攪拌した後、51(1.0g、2.6mmol)を加える。1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加え、混合物をEA(20mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/ヘキサン = 1/4)で精製して52を黄色油状物(886mg、収率71%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 470.2)

【0280】

工程2:BC2



20

52(610mg、1.3mmol)のMeOH(9mL)溶液にナトリウムメトキシド(メタノール中5.4M、0.54mL)を加える。1時間攪拌後、塩酸(5M、0.5mL)を0 で加え、溶液を10分間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/9)で精製して所望の生成物を白色固体(197mg、収率92%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 234.1)

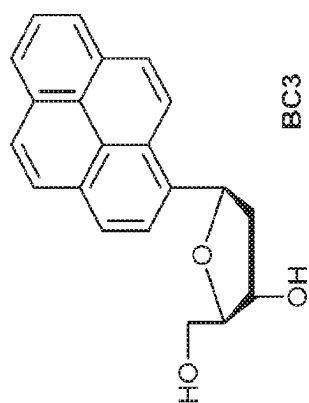
30

【0281】

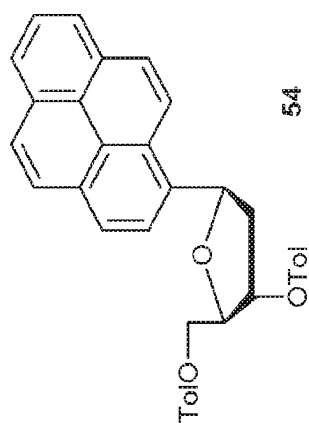
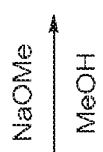
BC3の調製:

40

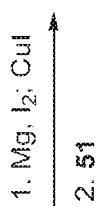
50



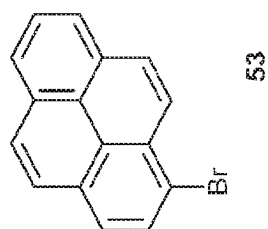
10



20



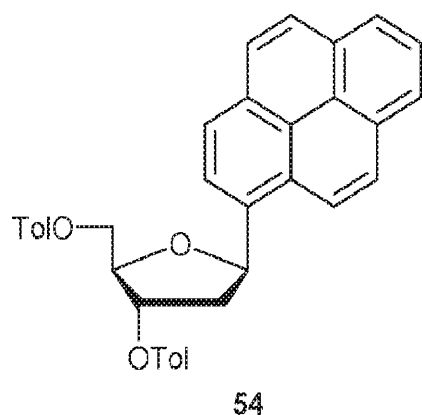
30



40

【 0 2 8 2 】
工程1:ピレン54

50



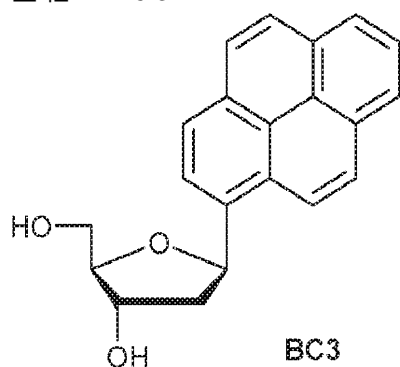
10

53 (560 mg、2 mmol) の THF 溶液にマグネシウム (54 mg、2.3 mmol)、続いて少量のヨウ素を加える。55 で 3 時間攪拌後、ヨウ化銅(I) (213 mg、1.1 mmol) を 0 で加える。混合物を 45 分間室温で攪拌した後、51 (367 mg、0.98 mmol) を 40 で加える。2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) および DCM (20 mL) を加える。層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン = 1/10 1/5) で精製して 54 を白色固体 (52 mg、10%) として得る。

20

【 0 2 8 3 】

工程 2: BC3



30

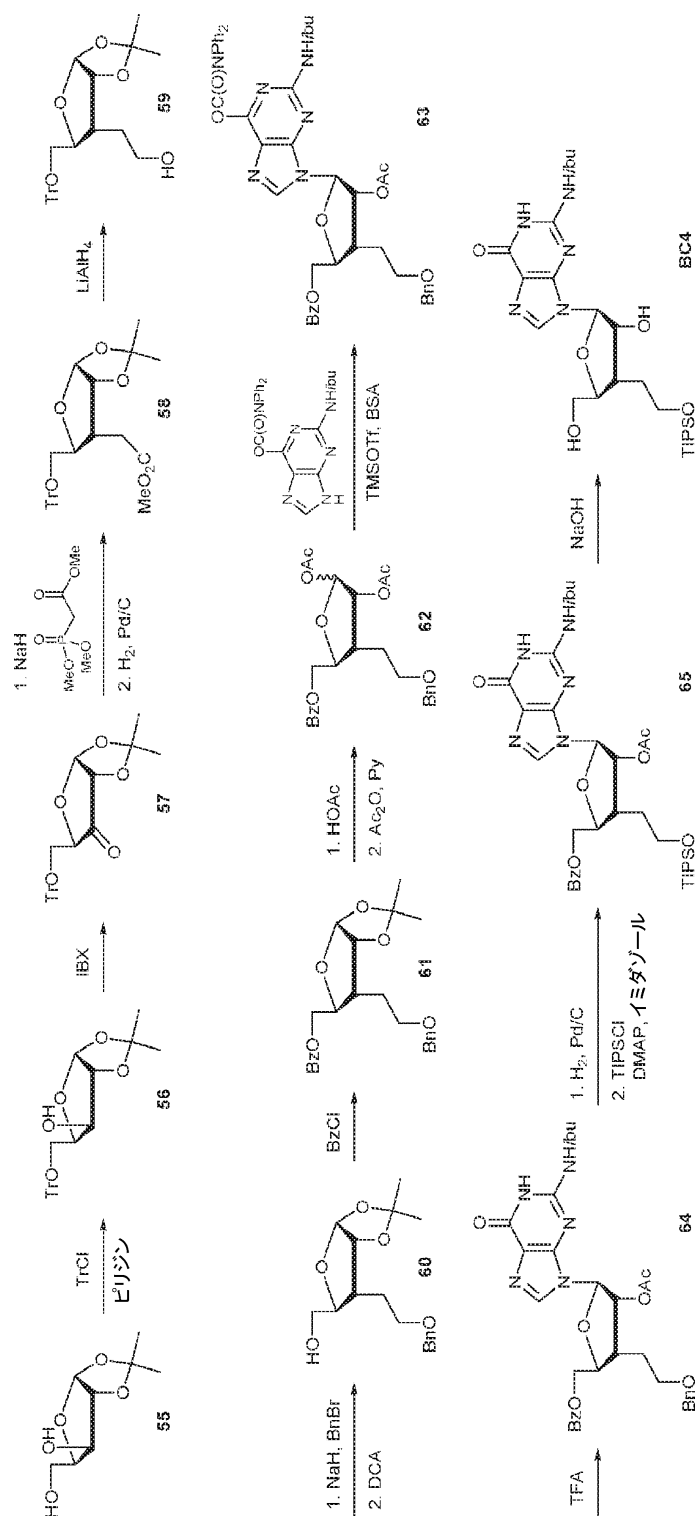
54 (230 mg、0.4 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (MeOH 中 30%、0.23 mL、1.2 mmol) を室温で加える。1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム (5 mL) を加え、混合物を EA (10 mL × 3) で抽出する。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物 BC3 を白色固体 (150 mg) として得る。

【 0 2 8 4 】

BC4 の調製:

40

50



10

20

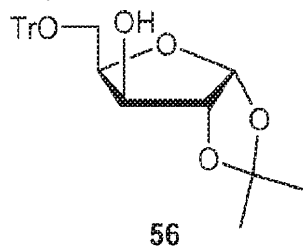
30

40

50

【 0 2 8 5 】

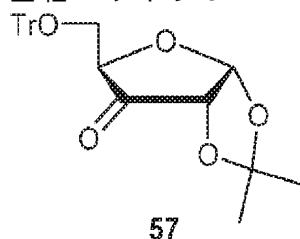
工程1: アルコール56



55(91.4g、481mmol)のPy(600mL)溶液に塩化トリチル(160.7g、577mmol)を加える。60 で16時間攪拌後、混合物を濃縮し、トルエンと3回共蒸発させる。混合物をDCM(400mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(2×750mL)で洗浄する。層を分離し、水相をDCM(400mL×2)で抽出する。一緒に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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 1/5)で精製して56を白色固体(180.5g、収率87%)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 455.0)

【0286】

工程2: ケトン57

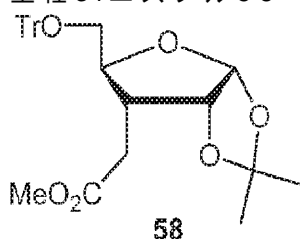


10

56(176g、407mmol)のMeCN(1.0L)溶液にIBX(228g、814mmol)を加える。90 で6時間攪拌後、混合物を濾過し、濃縮して粗生成物57を明黄色油状物(175g)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 453.0)

【0287】

工程3: エステル58



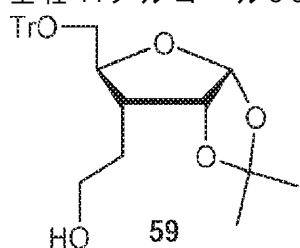
20

水素化ナトリウム(20.1g、502mmol)のTHF(1.0L)溶液に2-ジメトキシホスホリル酢酸メチル(96.3g、529mmol、76.5mL)を0 で15分かけて滴下する。60分間攪拌後、THF(500mL)中の上記で得た粗生成物57(175g)を0 で滴下する。25 で16時間攪拌後、水(50mL)を0 で加え、揮発物を除去し、ブライン(500mL)を加える。次に混合物をDCM(500mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。次に残渣(上記で得た216g中198g)をEA(500mL)に溶解させ、Pd/C(10% w/w、10g)を加える。水素雰囲気(20psi)下、25 で16時間攪拌後、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/15 1/10)で精製して58を白色固体(120g、収率66%)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 511.1)

30

【0288】

工程4: アルコール59



40

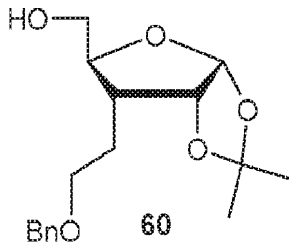
水素化アルミニウムリチウム(6.21g、164mmol)のTHF(200mL)溶液にTHF(50mL)中58(20.0g、40.9mmol)を0 でゆっくりと加える。25 で16時間攪拌後、反応液を水(6.2mL)、水酸化ナトリウム水溶液(15%、6.2mL)、および水(18.6mL)の連続的

50

な添加により反応停止させる。次に混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 1/4)で精製して59を白色固体として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 483.2)

【0289】

工程5: アルコール60



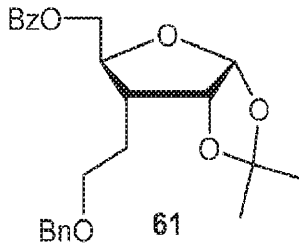
10

水素化ナトリウム(60% w/w、6.95g、174mmol)のTHF(200mL)溶液にTHF(80mL)中59(20.0g、43.4mmol)を-20℃で5分かけて滴下する。25℃で2時間攪拌後、臭化ベンジル(22.3g、130mmol、15.5mL)を滴下し、混合物を80℃で16時間攪拌し、次に水(2mL)を0℃で加える。混合物を水(200mL)で希釈し、DCM(200mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。次に残渣をDCM(200mL)に溶解させ、DCA(5.48g、42.5mmol、12.0mL)を加える。25℃で3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加える。次に混合物をDCM(150mL×3)で抽出する。一緒にした有機溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5 1/2)で精製して60を黄色油状物(12.1g、収率90%)として得る。

20

【0290】

工程6: ベンゾアート61

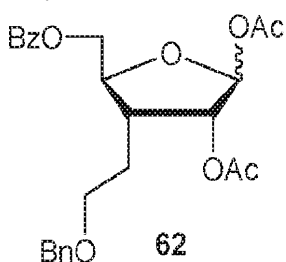


30

60(24.0g、78mmol)のDCM(500mL)溶液に塩化ベンゾイル(16.4g、116.7mmol、13.6mL)およびTEA(23.6g、233.5mmol、32.4mL)を加える。25℃で16時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/15 1/10)で精製して61を明黄色油状物(30.0g、収率93%)として得る。(MS: $[M+Na]^+$ 435.1)

【0291】

工程7: アセテート62



40

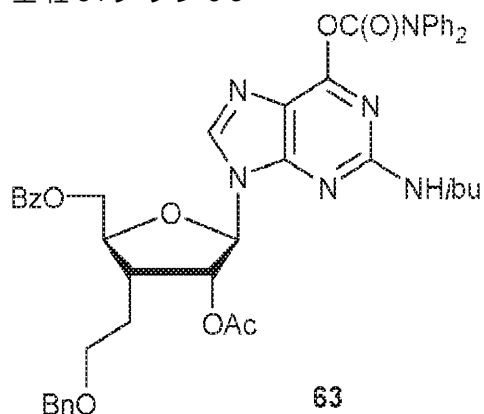
61(29.0g、70.3mmol)および水(3.0mL)のHOAc(220mL)中混合物を70℃で16時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。次に混合物をDCM(400mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を濃縮し、残渣をPy(30mL)に溶解させ、続いてAc₂O

50

O(28.5g、280mmol、26mL)を加える。20℃で16時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次に混合物をDCM(500mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 → 1/5)で精製して62を白色固体(31.1g、収率97%)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 479.1)

【0292】

工程8: プリン63



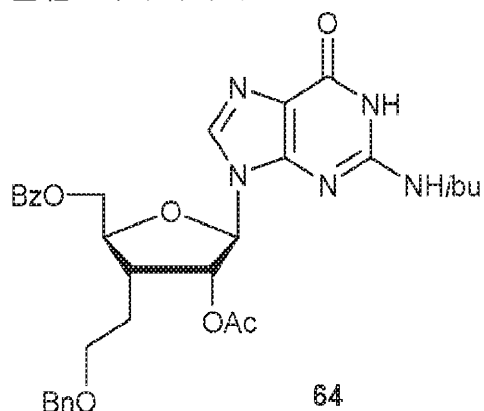
10

O6-ジフェニルカルバモイル-N²-イソブチリルグアニン(5.47g、13.1mmol)のMeCN(150mL)懸濁液にBSA(11.6g、57.0mmol、14.1mL)を20℃で加える。63で30分間攪拌後、揮発物を除去し、残渣をMeCN(200mL)に溶解させ、次にMeCN(50mL)中62(5.00g、11.0mmol)、およびTMSOTf(3.65g、16.4mmol、3.0mL)を-15℃で加える。63で50分間攪拌後、混合物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、EA(150mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/3 → 1/1)で精製して63を白色固体として得る。(MS: [M+H]⁺ 813.1)

20

【0293】

工程9: グアノシン64



30

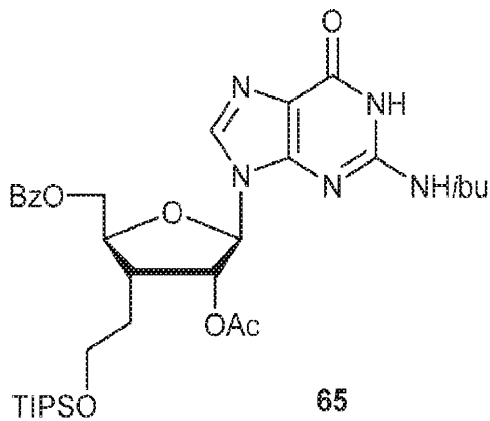
63(16.2g、19.9mmol)の90% TFA水溶液(60mL)中溶液を20℃で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に0℃で注ぎ、EA(100mL×4)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EA/PE = 1/1 → 1/0)で精製して64を白色固体(11.4g、収率93%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 618.1)

40

【0294】

工程10: シリルエーテル65

50



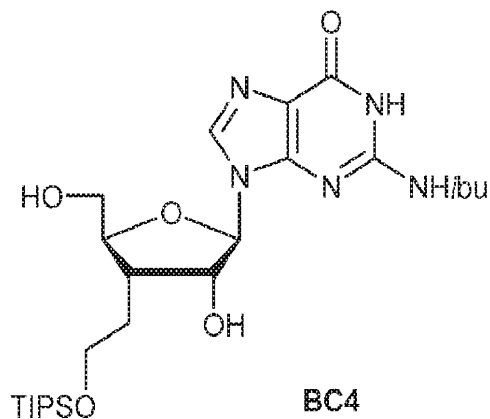
10

64 (15.0 g、24.3 mmol) の EtOH (500 mL) 溶液に Pd/C (10% w/w、2.0 g) および濃塩酸 (10 滴) を加える。水素雰囲気 (45 psi) 下、50 °C で 15 時間攪拌後、混合物を濾過し、固体を EtOH (100 mL × 3) で洗浄する。濾液を濃縮し、残渣の 3 分の 1 を DMF (60 mL) に溶解させ、続いて Imid (1.57 g、23.0 mmol)、DMAP (46.9 mg、0.38 mmol)、およびトリイソプロピルシリルクロリド (2.22 g、11.5 mmol、2.5 mL) を加える。20 °C で 16 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) および水 (100 mL) を加える。次に混合物を EA (100 mL × 2) で抽出する。一緒に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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/5 → 2/1) で精製して 65 を白色固体 (4.52 g、収率 86%) として得る。 (MS: [M+H]⁺ 684.4)

20

【 0 2 9 5 】

工程 11: BC4



30

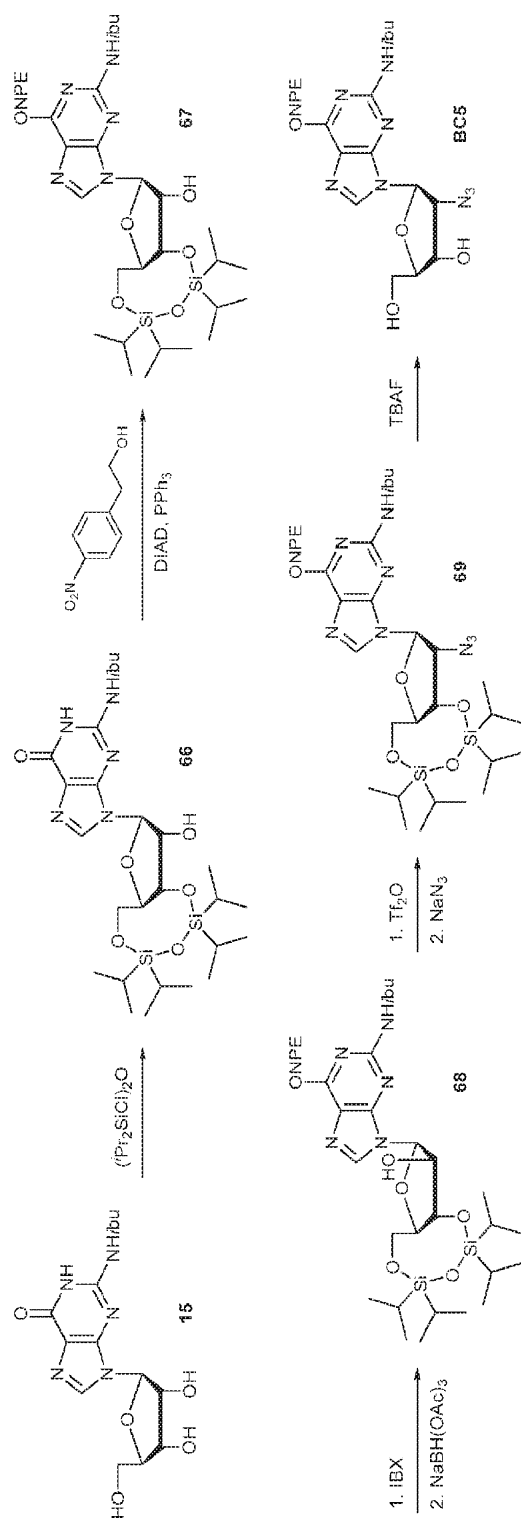
65 (3.0 g、4.4 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (2 M、31 mL) を 0 °C で加える。0 °C で 30 分間攪拌後、混合物を 0 °C の塩酸溶液 (1 N) および HOAc の添加により中和する。次にトルエン (30 mL) を加え、混合物を濃縮して粗生成物 BC4 を白色固体 (3.0 g) として得る。 (MS: [M+H]⁺ 538.2)

40

【 0 2 9 6 】

BC5 の調製:

50



10

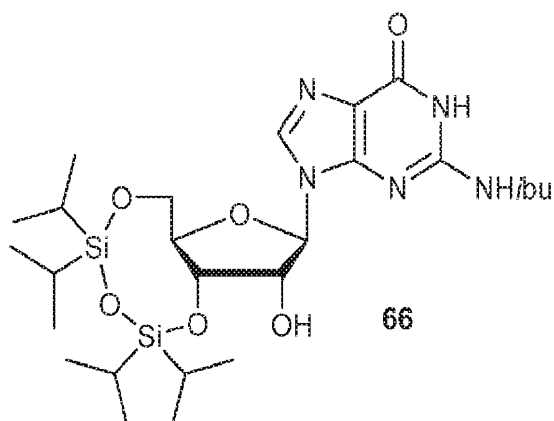
20

30

40

【 0 2 9 7 】
 工程1:アルコール66

50

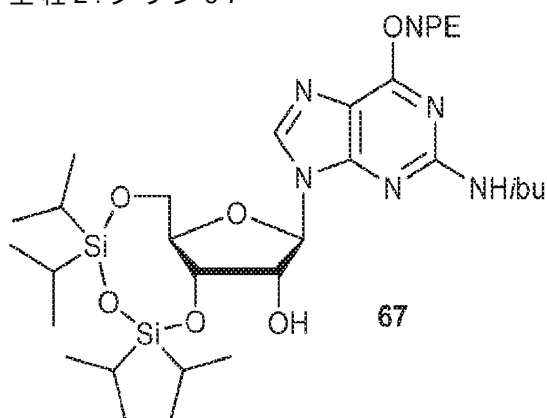


10

15 (2.0 g、5.66 mmol) の Py (56 mL) 溶液に 1,3-ジクロロ-1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン (1.79 g、5.66 mmol、1.8 mL) を 0 でゆっくりと加える。0 で 30 分間、25 で 12 時間攪拌後、溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/20) で精製して 66 (1.6 g、収率 47%) を得る。(MS: [M+H]⁺ 596.3)

【 0 2 9 8 】

工程 2: プリン 67



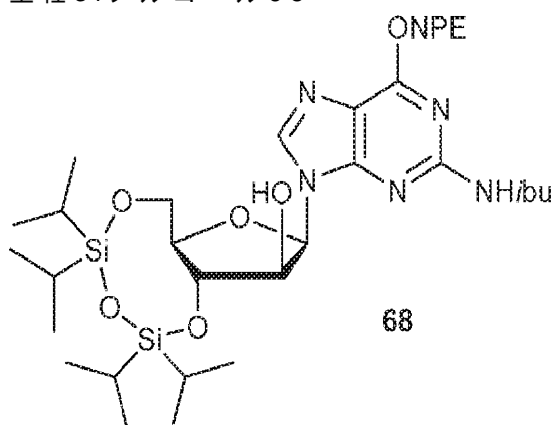
20

66 (8.0 g、13.5 mmol) および 2-(4-ニトロフェニル)エタノール (3.37 g、20.2 mmol) の THF (100 mL) 溶液に DIAD (6.81 g、33.7 mmol、6.6 mL) および PPh₃ (8.83 g、33.7 mmol) を 25 でゆっくりと加える。25 で 12 時間攪拌後、水 (5 mL) を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/20) で精製して 67 を淡黄色固体 (4.5 g、収率 44%) として得る。(MS: [M+H]⁺ 745.3)

30

【 0 2 9 9 】

工程 3: アルコール 68



40

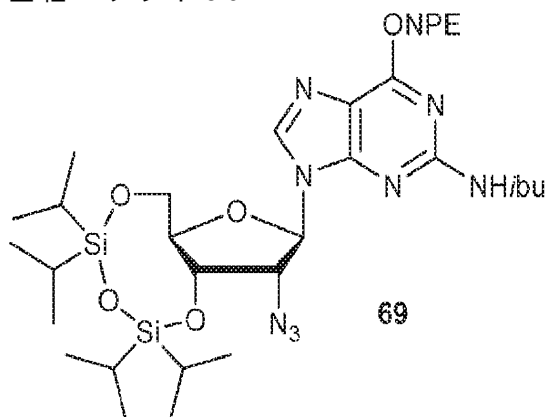
67 (4.20 g、5.64 mmol) の MeCN (40 mL) 溶液に IBX (3.16 g、11.3 mmol) を 25 で

50

加える。80 で12時間攪拌後、混合物を濾過し、濃縮し、THF(50 mL)に溶解させる。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.7 g、27.0 mmol)を0 でゆっくりと加える。25 で6時間攪拌後、水(5 mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20)で精製して68を淡黄色油状物(1.0 g、収率33%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 745.3)

【0300】

工程4:アジド69



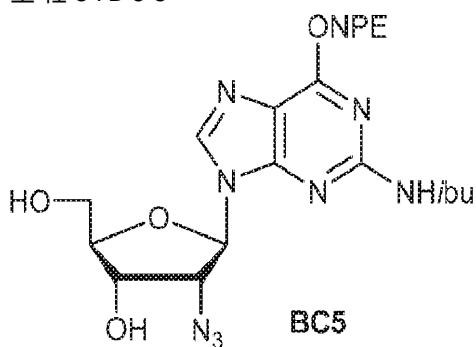
10

68(2.2 g、2.95 mmol)およびDMAP(1.44 g、11.8 mmol)のDCM(140 mL)およびPy(10 mL)溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.33 g、4.72 mmol、0.78 mL)を0 でゆっくりと加える。0 で1.5時間攪拌後、混合物を濃縮する。次に残渣をDMF(10 mL)に溶解させ、アジ化ナトリウム(0.49 g、7.53 mmol)を加える。60 で6時間攪拌後、溶液を濃縮し、分取HPLC(MeOH/0.1% HCOOH入りの水: 40 100%)で精製して69を淡黄色固体(1.50 g、収率79%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 770.4)

20

【0301】

工程5:BC5



30

69(2.50 g、3.25 mmol)のTHF(12 mL)溶液にTBAF(13.1 g、50.1 mmol)およびHOAc(1.50 g、25.0 mmol、1.43 mL)を15 でゆっくりと加える。15 で12時間攪拌後、混合物を濃縮する。次に残渣をDCM(20 mL)に溶解させ、水(5 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/20)で精製してBC5を淡黄色固体(900 mg、収率53%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 528.2)

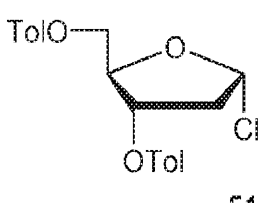
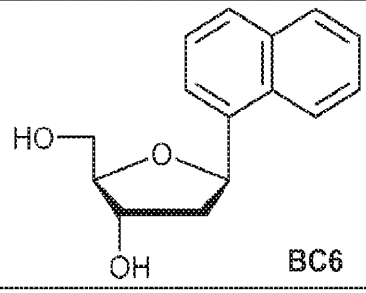
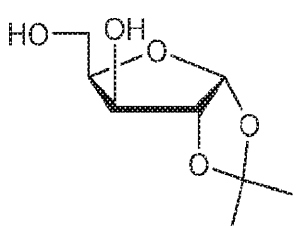
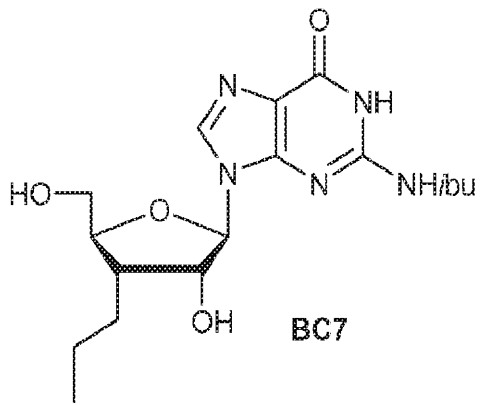
40

【0302】

以下の化合物を、本質的には中間体BC3およびBC4のための上記方法により調製する。

【0303】

(表1) 中間体BC6およびBC7

出発物質	生成物	調製に関する参照
 <p>51</p>	 <p>BC6</p>	BC3
 <p>55</p>	 <p>BC7</p>	BC4

10

20

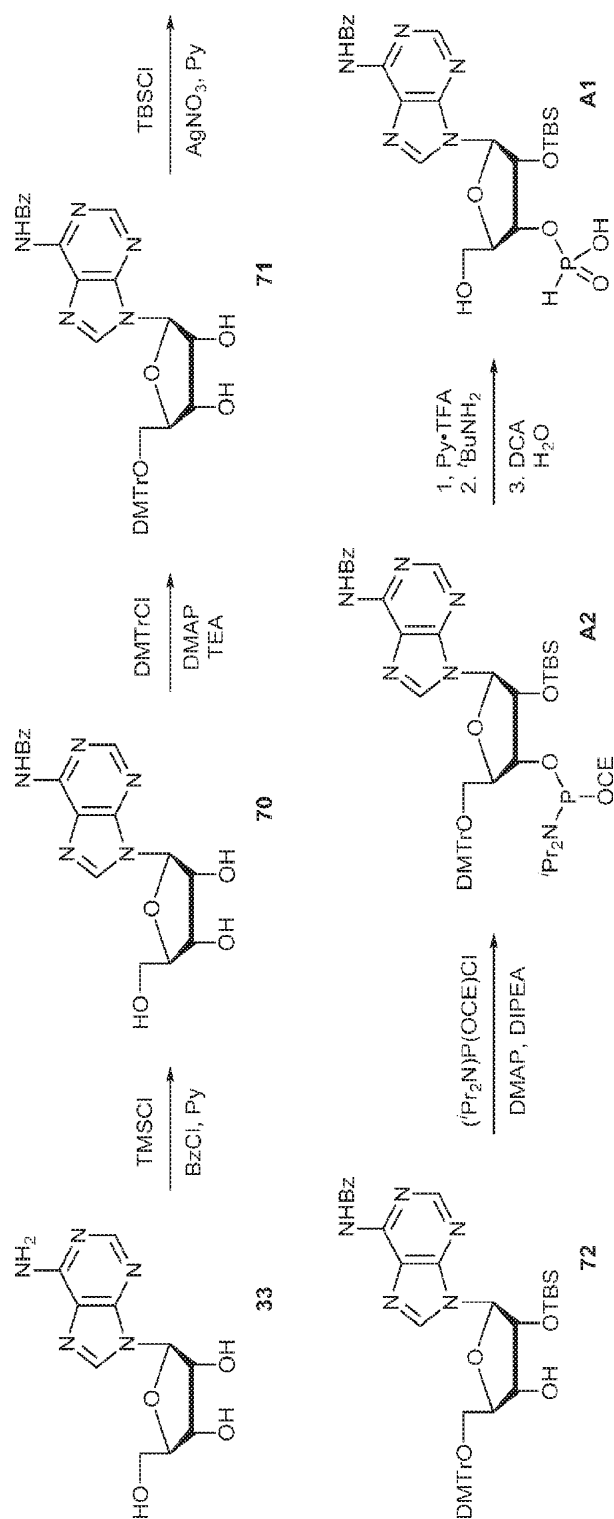
30

40

50

【 0 3 0 4 】

A1およびA2の調製:



10

20

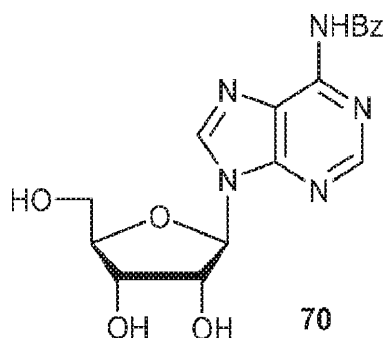
30

40

50

【 0 3 0 5 】

工程1:ベンゾアート70

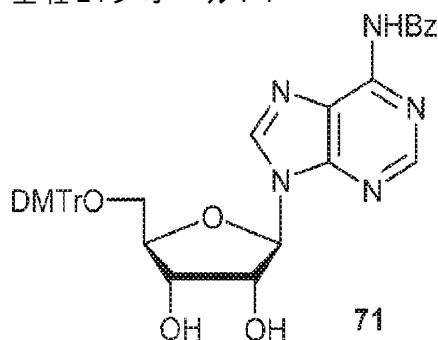


10

33(120g、449mmol)のPy(1.0L)溶液にTMSCl(390g、3.59mol、454mL)を加える。0 で2時間攪拌後、塩化ベンゾイル(316g、2.25mol、261mL)を滴下し、混合物を25 で14時間攪拌した後、0 に冷却する。次に水(240mL)を加え、混合物を25 で30分間攪拌した後、水酸化アンモニウム(460mL)を0 で加熱する。2時間攪拌後、混合物を濃縮して70を白色固体(150g、収率90%)として得る。

【0306】

工程2: ジオール71



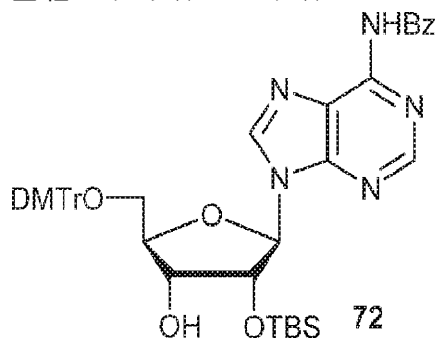
20

70(150g、404mmol)のPy(500mL)溶液にDMTrCl(274g、808mmol)、TEA(81.8g、808mmol、112mL)、およびDMAP(4.93g、40.4mmol)を0 で加える。25 で16時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1L)を加え、混合物をEtOAc(600mL × 3)で抽出する。一緒に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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE 1/4 1/2、次にMeOH/DCM 1/100 1/20)で精製して71を白色固体(65.0g、収率24%)として得る。

30

【0307】

工程3: シリルエーテル72



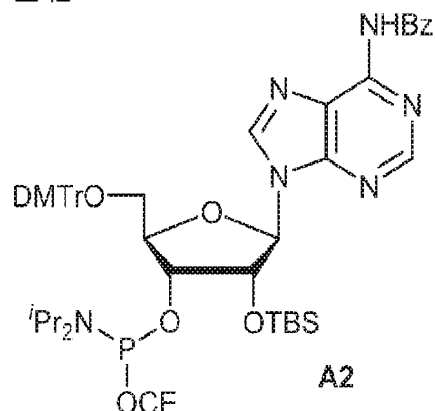
40

71(65.0g、96.5mmol)のPy(500mL)溶液に硝酸銀(32.8g、193mmol)およびTBSCl(29.1g、193mmol)を25 で加える。25 で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1L)を加え、混合物をEtOAc(600mL × 3)で抽出する。一緒に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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/4 1/1)で精製して72を白色固体(20.0g、収率26%)として得る。

50

【 0 3 0 8 】

工程 4: A2

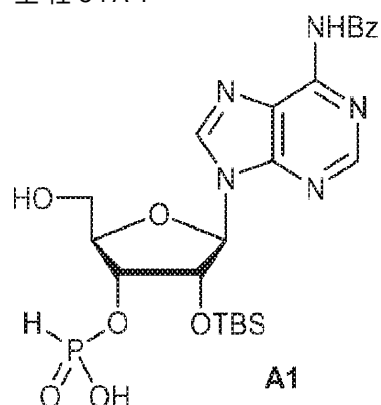


10

72 (12.0 g、15.2 mmol) の DIPEA (15 mL) および DCM (30 mL) 溶液に DMAP (744 mg、6.09 mmol) および 2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト (5.41 g、22.9 mmol) を 25 で加える。2 時間攪拌後、混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/4 1/1) で直接精製して A2 を白色固体 (13.0 g、収率 86%) として得る。

【 0 3 0 9 】

工程 5: A1



20

30

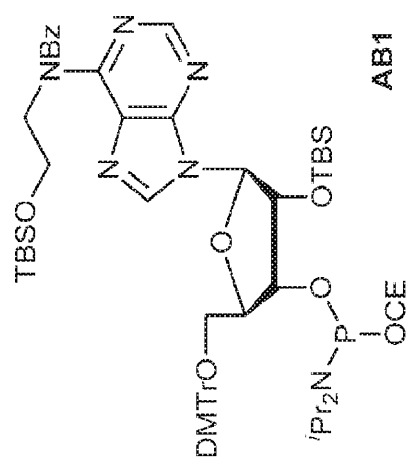
A2 (3.8 g、3.9 mmol) の MeCN (20 mL) 溶液に水 (0.1 mL) およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム (1.1 g、5.8 mmol) を 25 で加え、5 分間攪拌した後、tert-ブチルアミン (14.0 g、0.19 mmol) を加える。15 分間攪拌後、揮発物を除去し、残渣を DCM (20 mL) に溶解させる。次に DCA (1.9 g、14.6 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を加える。30 分間攪拌後、TEA (3 mL) を加え、混合物を濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.1 % TEA 入り MeCN/水 = 0 % 100 %) で精製して A1・TEA 塩を白色固体 (1.5 g、収率 71 %) として得る。(MS: [M+H]⁺ 549.2)

40

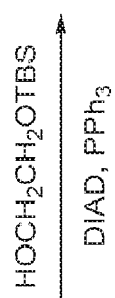
【 0 3 1 0 】

AB1 の調製:

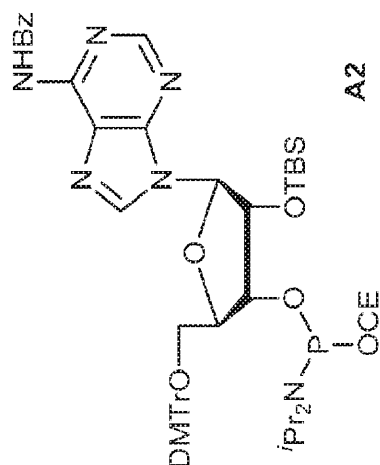
50



10



20



30

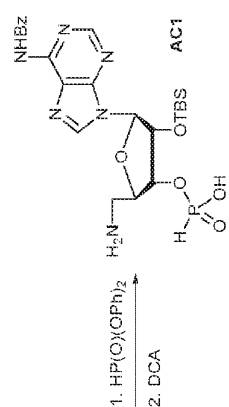
A2(494mg、0.5mmol)、トリフェニルホスフィン(197mg、0.75mmol)、および2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エタノール(132mg、0.75mmol)のTHF(5mL)溶液にDIAD(0.15mL、0.75mmol)を加える。室温で5時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/ヘキサン = 1/9 1/4)で精製してAB1を白色固体(230mg、収率40%)として得る。

40

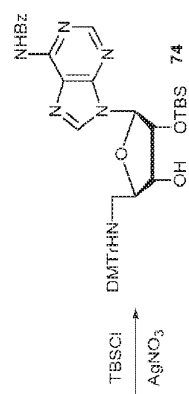
【 0 3 1 1 】

AC1の調製:

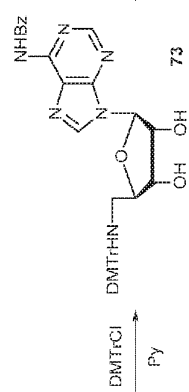
50



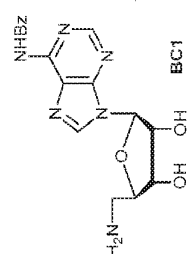
10



20



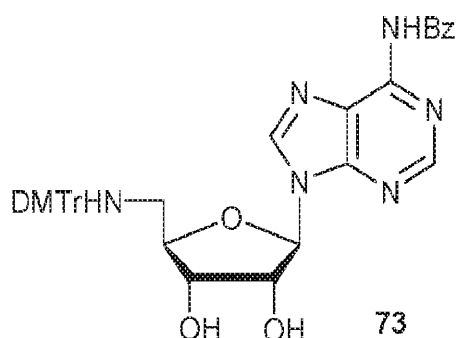
30



40

【 0 3 1 2 】
工程 1: ジオール 73

50

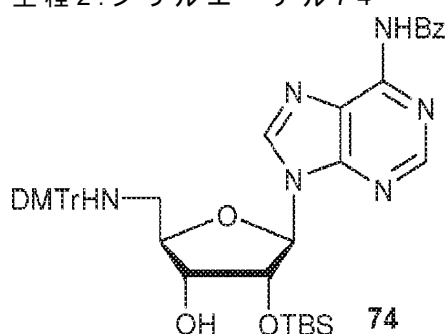


10

粗生成物BC1(39g)のPy(40mL)溶液にDMTrCl(35.9g、106mmol)を0 で加える。25 で16時間攪拌後、MeOH(50mL)を加え、混合物を濃縮する。次に残渣をDCM(600mL)に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/100 1/50)で精製して73を淡黄色固体(34.0g、2工程で収率48%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 673.2)

【 0 3 1 3 】

工程2:シリルエーテル74



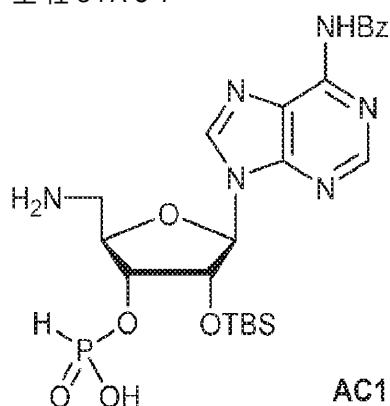
20

73(1.0g、1.49mmol)のPy(10mL)溶液に硝酸銀(380mg、2.24mmol、0.38mL)を0 で加える。15分間攪拌後、TBSCl(270mg、1.79mmol)を加え、混合物を25 で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。次に混合物をEA(10mL)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5)で精製して74を淡黄色固体(400mg、収率34%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 787.3)

30

【 0 3 1 4 】

工程3:AC1



40

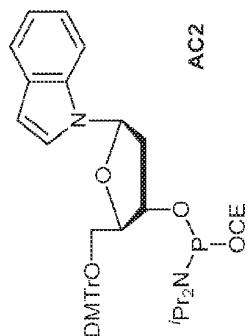
74(1.0g、1.27mmol)のPy(10mL)溶液に亜リン酸ジフェニル(80%、744mg、2.54mmol、0.61mL)を加える。20 で1時間攪拌後、EA(2mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)を加え、混合物を1時間攪拌する。層を分離し、有機層を濃縮する。次

50

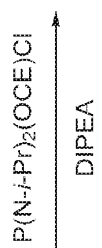
に残渣をDCM(1.0mL)に溶解させ、DCA(164mg、1.27mmol、0.1mL)を加える。25℃で30分間攪拌後、TEA(1mL)を加え、溶液を濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.1% TEA入りMeCN/水 = 0% ~ 100%)で精製してAC1を白色固体(500mg、収率72%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 549.2)

【 0 3 1 5 】

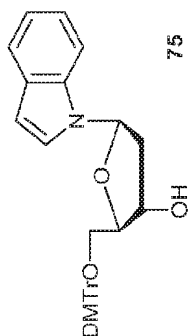
AC2の調製:



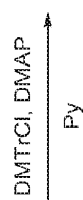
10



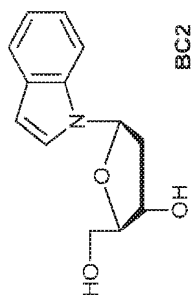
20



30



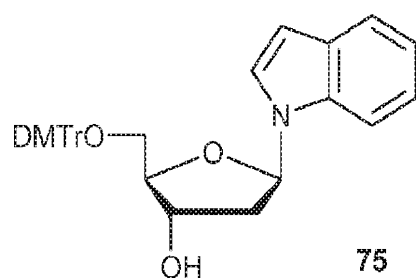
40



【 0 3 1 6 】

工程1: アルコール75

50

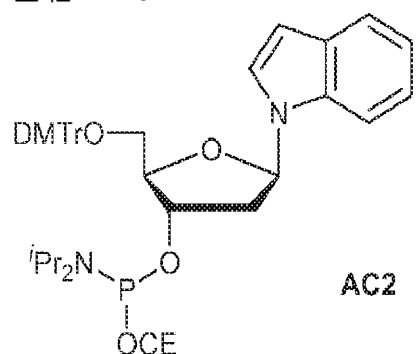


BC2(348mg、1.49mmol)のPy(15mL)溶液にDMAP(18mg、0.15mmol)およびDMTrCl(0.66g、1.94mmol)を加える。終夜攪拌後、MeOH(3mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/ヘキサン = 1/4)で精製して75(662mg、収率83%)を得る。(MS: $[M+H]^+$ 536.2)

10

【0317】

工程2:AC2



20

75(0.2g、0.37mmol)のDCM(4mL)溶液にDIEPA(0.15g、1.2mmol、0.2mL)および2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト(0.14g、0.56mmol、0.13mL)を加える。4時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/1% TEA入りのヘキサン = 1/4)で精製してAC2(232mg、収率85%)を得る。(MS: $[M-NiPr_2+H_2O]^+$ 653.2)

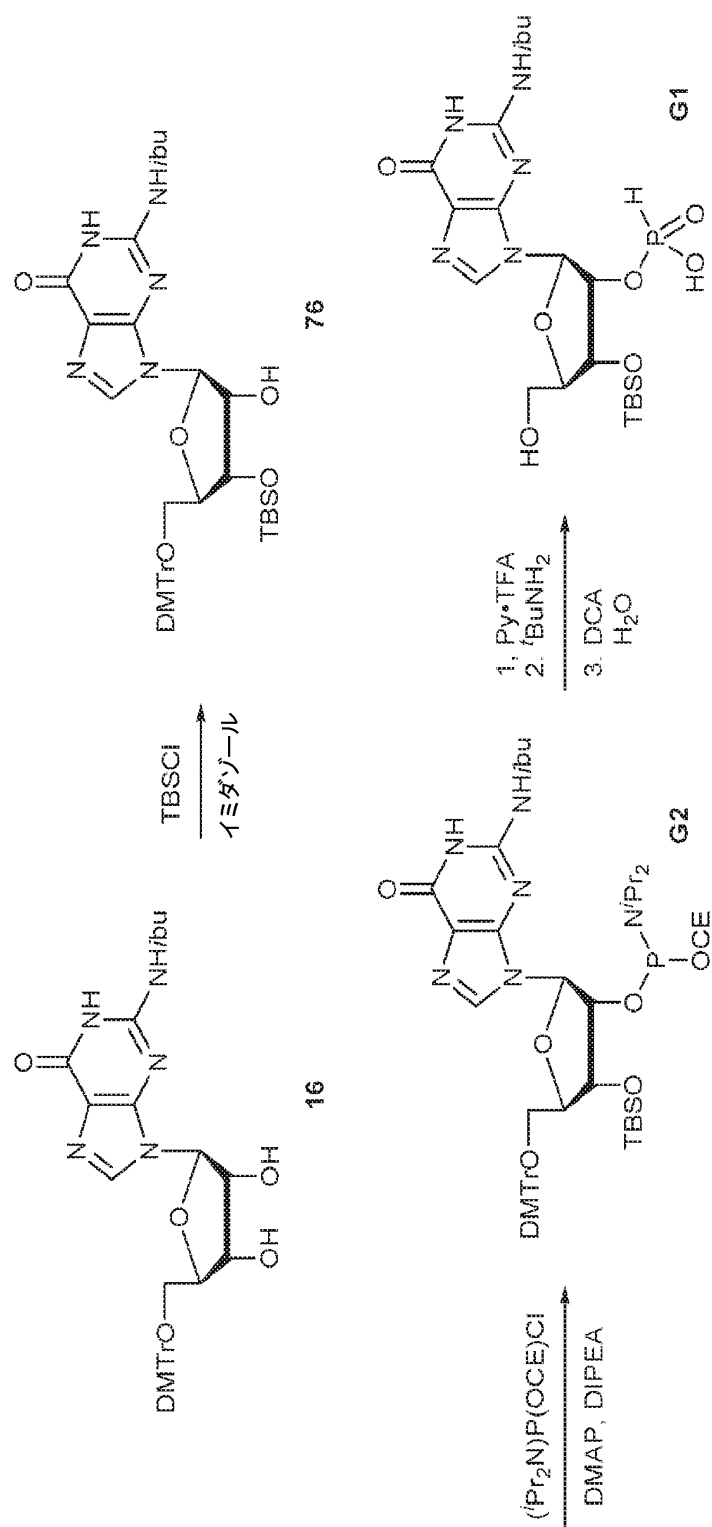
30

【0318】

G1およびG2の調製:

40

50



10

20

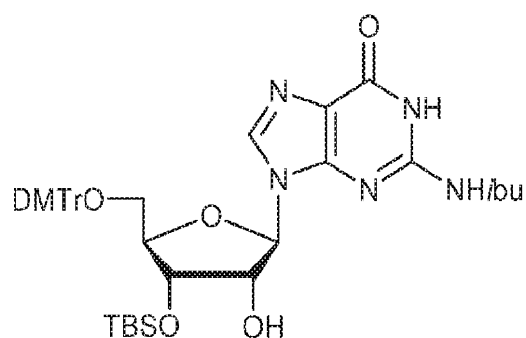
30

40

50

【 0 3 1 9 】

工程1:シリルエーテル76

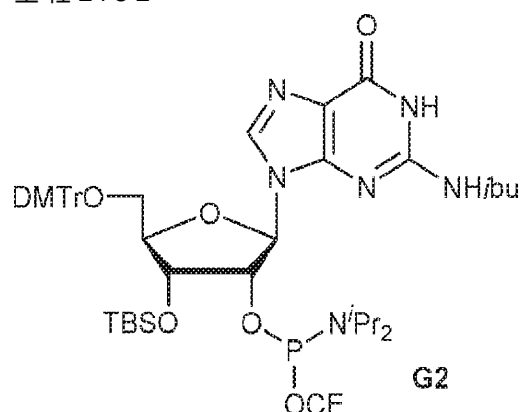


76

16 (11.0g、16.8mmol)のDCM(80mL)溶液にTBSCl(7.59g、50.3mmol)およびimid(3.43g、50.3mmol)を加える。25℃で16時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液(5%、30mL)を加え、混合物をDCM(60mL×3)で抽出する。一緒にした有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5 → 1/1)で精製して76を白色固体(2.1g、収率16%)として得る。

【0320】

工程2:G2



G2

76(900mg、1.17mmol)のTHF(4.0mL)およびDIEPA(4.0mL)溶液にDMAP(14.3mg、0.12mmol)、続いて2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト(415mg、1.76mmol)を0℃で滴下する。20~25℃で2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液(5%、15mL)を0℃で加える。次に混合物を水(15mL)で希釈し、EA(15mL×3)で抽出する。一緒にした有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン/PE = 1/10 → 1/3)で精製してG2を白色固体(600mg、収率53%)として得る。

【0321】

工程3:G1

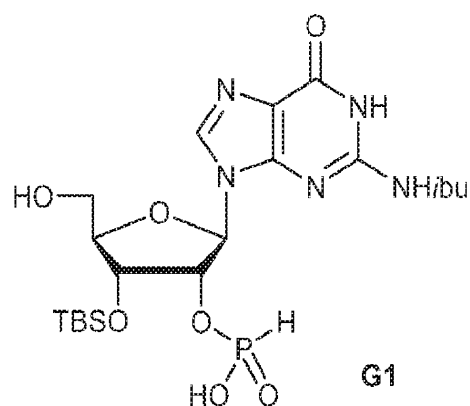
10

20

30

40

50



10

G1 (7.0 g、7.22 mmol) の MeCN (30 mL) 溶液に水 (0.11 mL) およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム (4.18 g、21.7 mmol) を 25 °C で加える。25 °C で 15 分間攪拌後、tert-ブチルアミン (37 mL) を加え、混合物を 25 °C で 45 分間攪拌し、次に濃縮する。次に残渣を DCM (30 mL) に溶解させ、DCA の DCM 溶液 (6% v/v、30 mL) を滴下する。20 ~ 25 °C で 30 分間攪拌後、DCM (30 mL) および TEA (4 mL) を加える。次に混合物を濃縮し、MeCN (5 mL) および水 (5 mL) の混合物に溶解させ、C18 逆相中圧液体クロマトグラフィー (0.1% TEA 入りの MeCN/水 = 0% ~ 60%) で精製して G1・TEA 塩を黄色固体 (2.30 g、収率 56%) として得る。(MS: [M+H]⁺ 532.3)

20

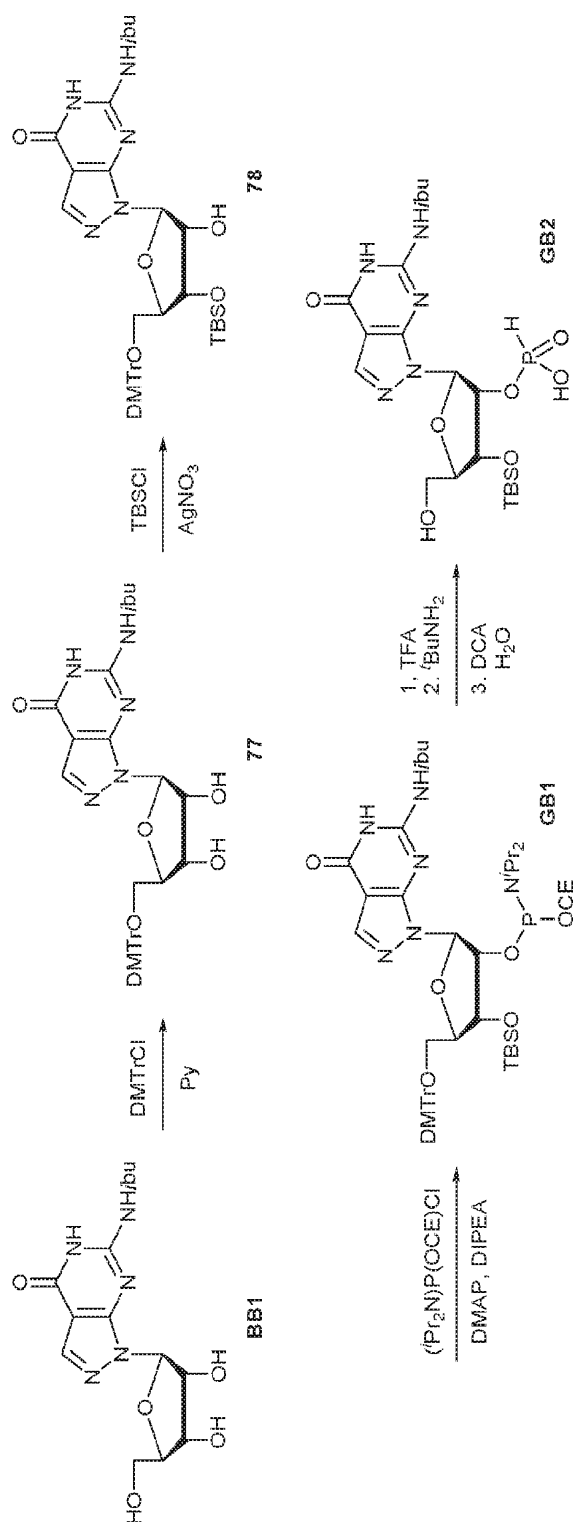
【 0 3 2 2 】

GB1 および GB2 の調製:

30

40

50



10

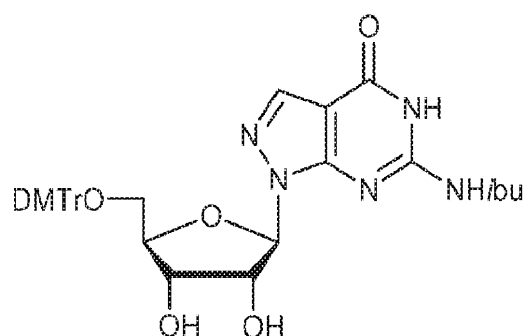
20

30

40

50

【 0 3 2 3 】
工程1: ジオール77

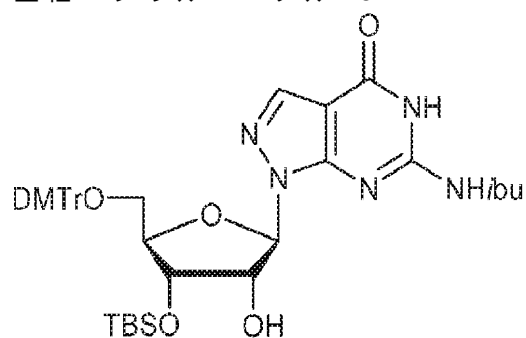


77

上記で得た2つのバッチの粗生成物BB1(8.0g)のPy(50mL)溶液にDMTrCl(9.2g、27.2mmol)を加える。20～30℃で1時間攪拌した後、MeOH(10mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/5 MeOH/DCM = 1/20)で精製して77を黄色固体(11.0g、2工程で収率30%)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 678.2)

【0324】

工程2:シリルエーテル78

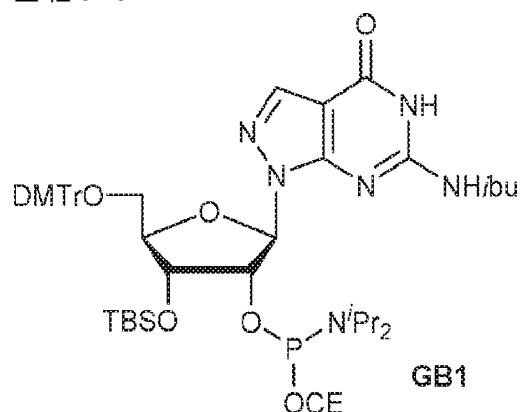


78

77(9.0g、14.0mmol)のPy(50mL)溶液にTBSCl(2.48g、16.5mmol)および硝酸銀(5.83g、34.3mmol)を加える。25～30℃で30分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。次に混合物をDCM(200mL×2)で抽出し、一緒にした有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10 1/5 1/3)で精製して78を白色泡状物(1.50g、収率14%)として得る。(MS: [M+Na]⁺ 792.2)

【0325】

工程3:GB1



GB1

78(2.50g、3.3mmol)のDIEPA(5mL)およびDCM(5mL)溶液にDMAP(200mg、1.62mmol)および2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト(1.0g、

10

20

30

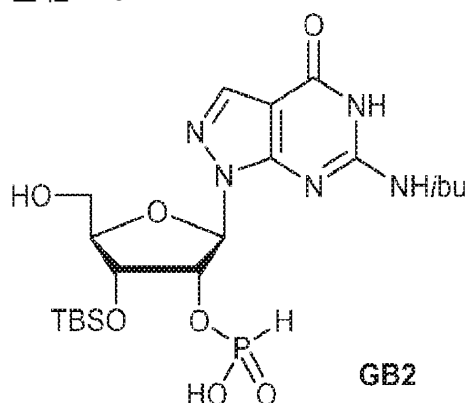
40

50

4.22 mmol)を加える。20～25℃で2時間攪拌後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE = 1/10～1/4)で精製してGB1を白色泡状物(2.30 g、収率73%)として得る。

【0326】

工程4:GB2



GB1(2.30 g、2.4 mmol)のMeCN(2.0 mL)溶液に水(0.11 mL、6.1 mmol)およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム(687 mg、3.56 mmol)を25℃で加える。25～30℃で30分間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をMeCN(20 mL)に溶解させ、次にtert-ブチルアミン(10.5 g、144 mmol、15.0 mL)を加える。25～30℃で30分間攪拌後、混合物を濃縮し、DCM(20 mL)、続いてDCAのDCM溶液(6% v/v、18.2 mL)を加える。混合物を25～30℃で30分間攪拌した後、TEAで約pH 7に中和し、濃縮し、C18逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.1% TEA入りのMeCN/水 = 0%～40%)で精製してGB2を白色固体(800 mg、収率63%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 532.0)

【0327】

GC1の調製:

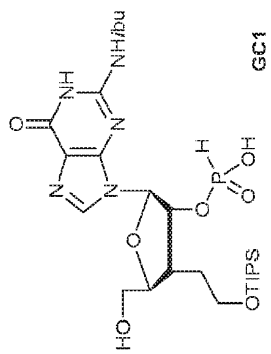
10

20

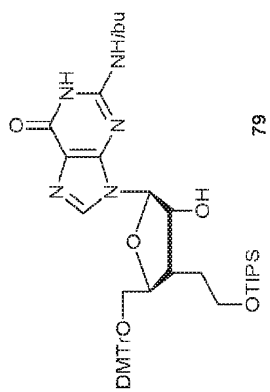
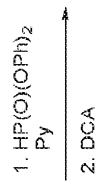
30

40

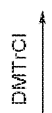
50



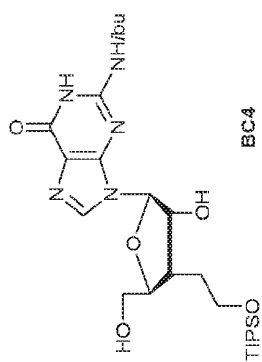
10



20



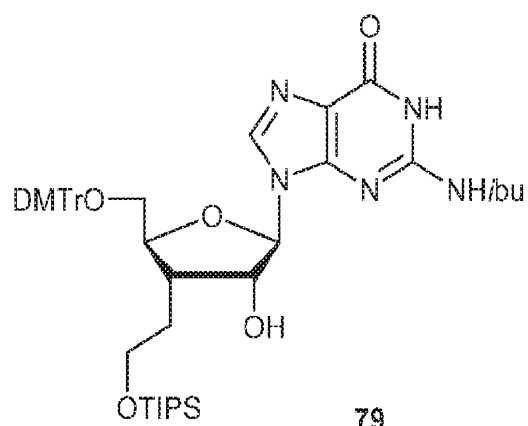
30



40

【 0 3 2 8 】
工程1:アルコール79

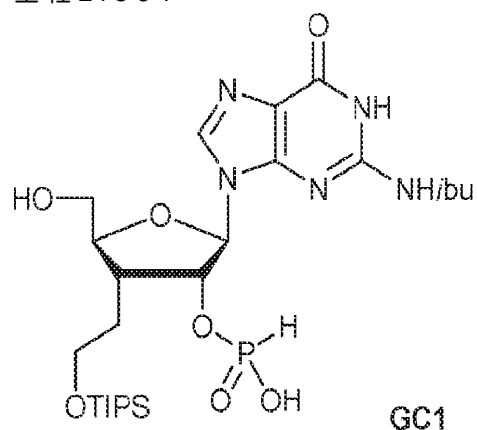
50



BC4 (1.97 g、2.4 mmol) の Py (20 mL) 溶液に DMTrCl (984 mg、2.90 mmol) を 25 で加える。3 時間攪拌後、MeOH (30 mL) を加え、混合物を濃縮し、塩基性シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (EA/PE = 1/5 4/1) で精製して 79 を明黄色粉末 (1.65 g、収率 82%) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 840.2)

【 0 3 2 9 】

工程 2: GC1



79 (2.0 g、2.38 mmol) の Py (15 mL) 溶液に亜リン酸ジフェニル (1.7 g、7.1 mmol、1.4 mL) を加える。20 で 30 分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌する。次に混合物を EA (30 mL × 3) で抽出する。一緒にした有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。次に残渣を DCM (40 mL) に溶解させ、続いて水 (0.4 mL) および DCA (DCM 中 6% v/v、40 mL) を加える。20 で 15 分間攪拌後、混合物を TEA で約 pH 7 に中和し、濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeCN/水 = 25% 90%) で精製して GC1 を白色固体 (1.3 g、収率 90%) として得る。(MS: $[M+H]^+$ 602.1)

【 0 3 3 0 】

GC2 の調製:

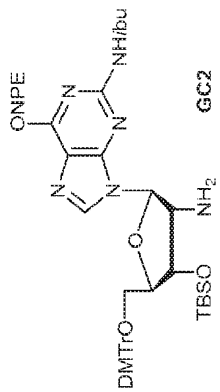
10

20

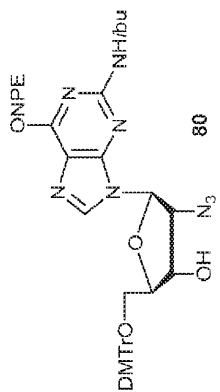
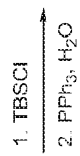
30

40

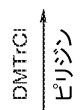
50



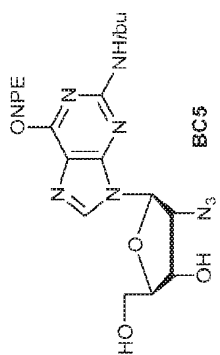
10



20



30

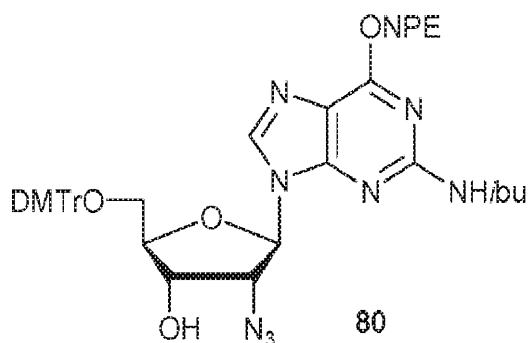


40

【 0 3 3 1 】

工程1: アルコール80

50

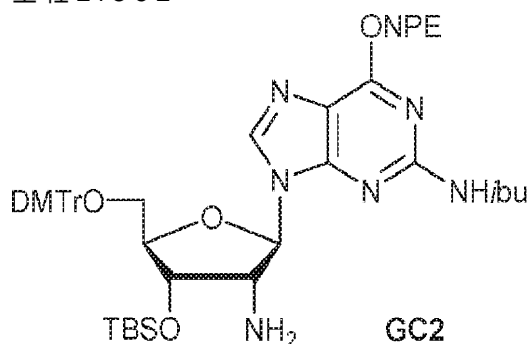


10

BC5(900mg、1.71mmol)のPy(10mL)溶液にDMTrCl(809mg、2.39mmol)を15で加える。15で12時間攪拌後、MeOH(0.5mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/50)で精製して80を黄色油状物(1.0g、収率71%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 528.2)

【0332】

工程2:GC2



20

80(2.05g、2.47mmol)のDMF(5.0mL)溶液にImid(673mg、9.88mmol)およびTBSO(745mg、4.94mmol、0.61mL)を15で加える。15で12時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣を水(10mL)でトリチュレートする。次に固体を収集し、水(10mL×2)、PE(10mL×2)で洗浄し、乾燥させ、THF(18mL)に溶解させた後、PPh₃(1.11g、4.24mmol)を15で加える。15で2.5時間攪拌後、水(0.16mL)を加え、混合物を50で12時間攪拌する。次に溶液を濃縮し、逆相分取HPLC(0.1% TEA入りのMeOH/水 = 20% 80%)で精製してGC2を白色固体(900mg、収率58%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 918.1)

30

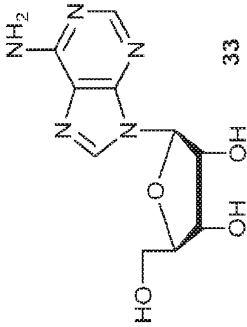
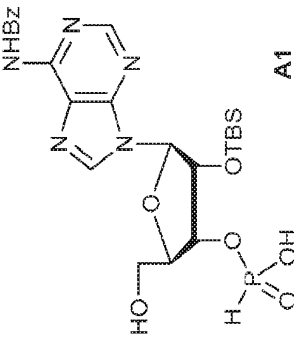
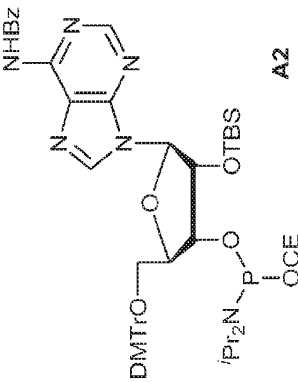
【0333】

以下の化合物を、本質的には中間体A1、A2、AC1、AC2、G1、G2、GC1、およびGC2のための上記方法により調製する。

【0334】

(表2) 中間体A1~A5、AA1、AA2、AB1、AC1~AC6、G1~G7、GA1、GB1~GB3、およびGC1~GC5

40

出発物質	生成物	調製に関する参照
 33	 A1	A1
33	 A2	A2

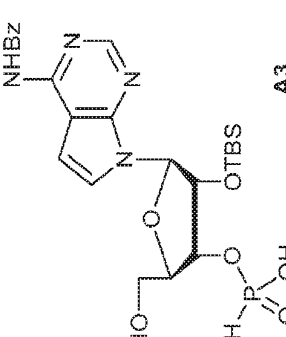
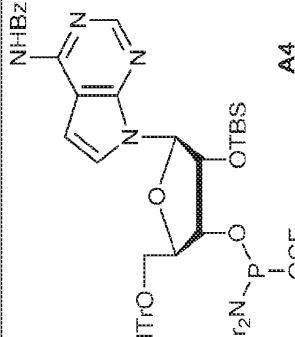
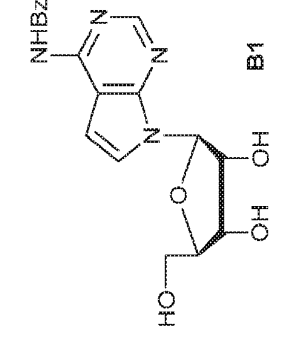
10

20

30

40

50

A1	 <p>A3</p>	A2	 <p>A4</p>
 <p>B1</p>	<p>B1</p>		

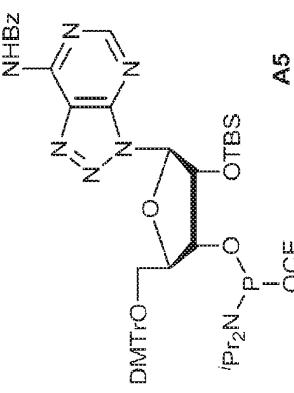
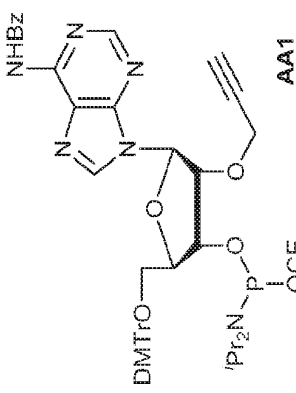
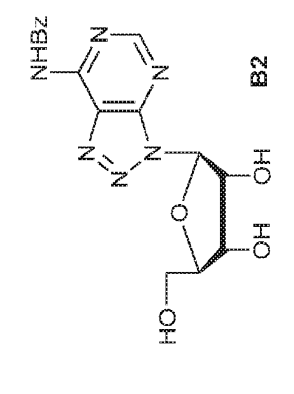
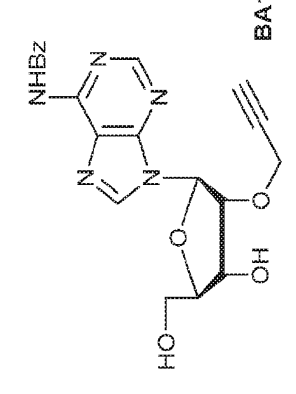
10

20

30

40

50

A2	 A5
A2	 AA1
 B2	 BA1

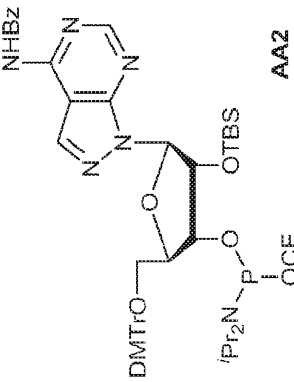
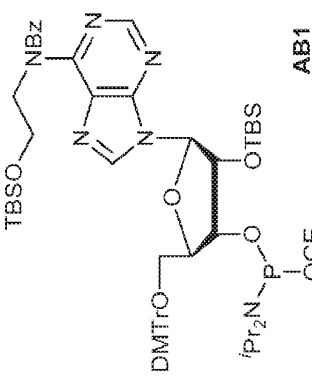
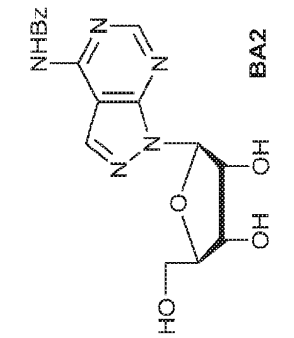
10

20

30

40

50

A2	 <p>Chemical structure of nucleoside AA2. It features a 7-deazaguanine base (labeled NHBz) attached to a ribose sugar. The sugar has a DMTtO group at the 3' position and a phosphate group at the 5' position, which is linked to a triisopropyl phosphite (P(=O)(OCE)OPr₂N). The sugar also has an OTBS group at the 2' position.</p>
AB1	 <p>Chemical structure of nucleoside AB1. It features a 7-deazaguanine base (labeled NBz) attached to a ribose sugar. The sugar has a DMTtO group at the 3' position and a phosphate group at the 5' position, which is linked to a triisopropyl phosphite (P(=O)(OCE)OPr₂N). The sugar also has an OTBS group at the 2' position. A TBSO-CH₂-CH₂- linker is attached to the 6' position of the sugar.</p>
 <p>Chemical structure of nucleoside BA2. It features a 7-deazaguanine base (labeled NHBz) attached to a ribose sugar. The sugar has a HO-CH₂ group at the 3' position and hydroxyl groups at the 2' and 4' positions.</p>	A2

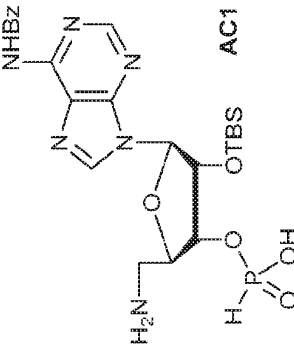
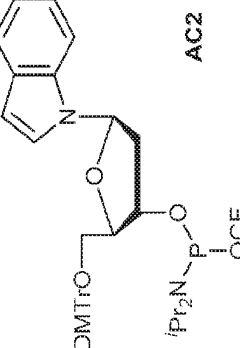
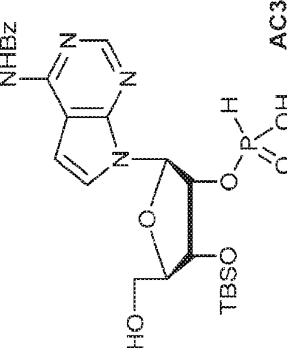
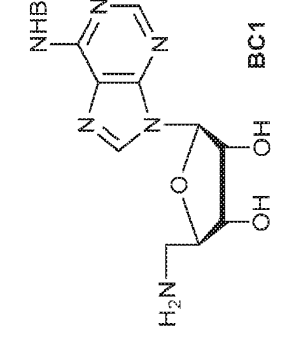
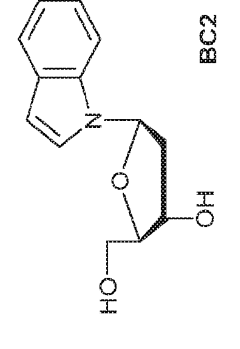
10

20

30

40

50

AC1	AC2	G1
 <p>Chemical structure of AC1: A nucleoside derivative with a 4-aminophenyl group at the 5' position, a 3'-phosphoryl group, and a 2'-OTBS group. The base is a purine derivative with an NHBz group at the 6-position.</p>	 <p>Chemical structure of AC2: A nucleoside derivative with a 4-aminophenyl group at the 5' position, a 3'-phosphoryl group, and a 2'-DMTrO group. The base is a purine derivative with an NHBz group at the 6-position.</p>	 <p>Chemical structure of G1: A nucleoside derivative with a 4-aminophenyl group at the 5' position, a 3'-phosphoryl group, and a 2'-TBSO group. The base is a purine derivative with an NHBz group at the 6-position.</p>
 <p>Chemical structure of BC1: A nucleoside derivative with a 4-aminophenyl group at the 5' position, a 3'-phosphoryl group, and a 2'-OH group. The base is a purine derivative with an NHBz group at the 6-position.</p>	 <p>Chemical structure of BC2: A nucleoside derivative with a 4-aminophenyl group at the 5' position, a 3'-phosphoryl group, and a 2'-OH group. The base is a purine derivative with an NHBz group at the 6-position.</p>	<p>Chemical structure of B1: A nucleoside derivative with a 4-aminophenyl group at the 5' position, a 3'-phosphoryl group, and a 2'-OH group. The base is a purine derivative with an NHBz group at the 6-position.</p>

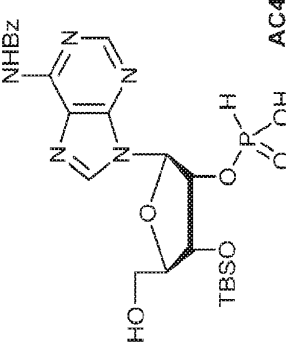
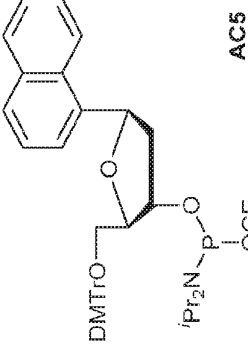
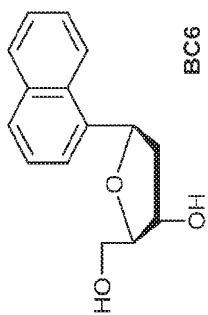
10

20

30

40

50

G1	 33	AC2	 AC5
	 BC6		

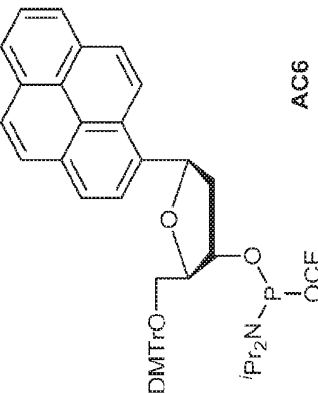
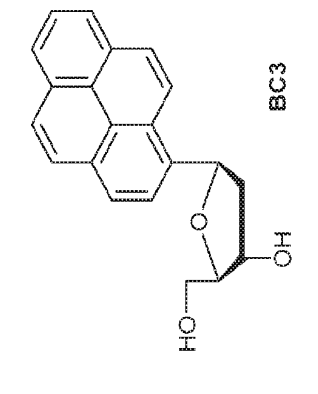
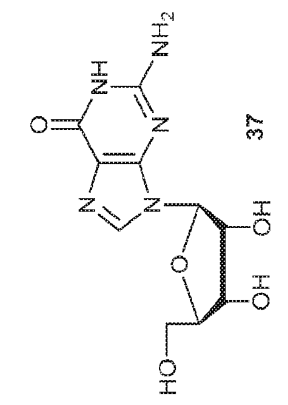
10

20

30

40

50

AC2	 AC6
 BC3	 G1

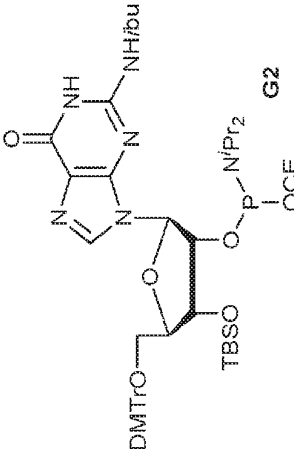
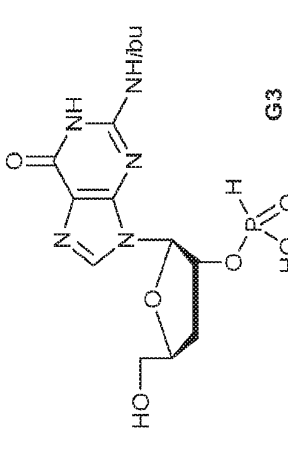
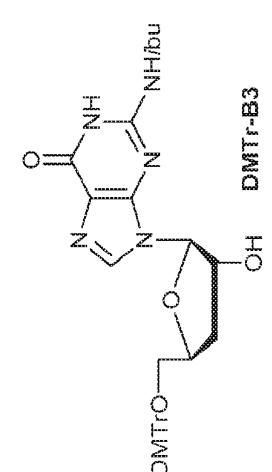
10

20

30

40

50

G2	
G1	
37	

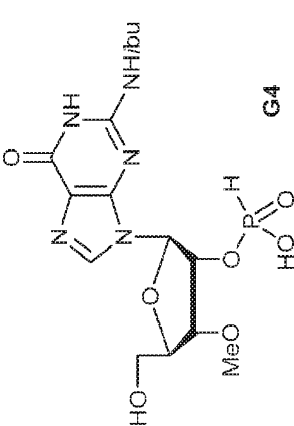
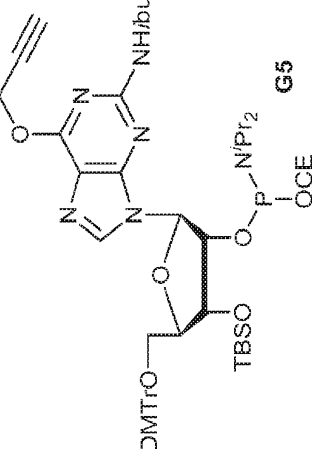
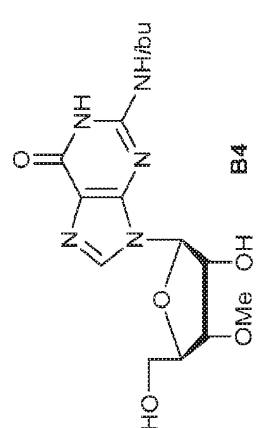
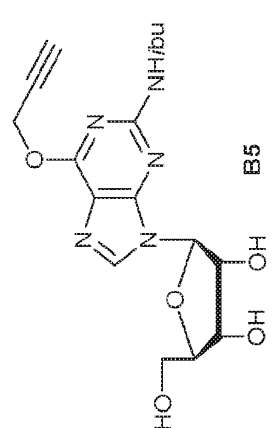
10

20

30

40

50

G1	G2
	
	

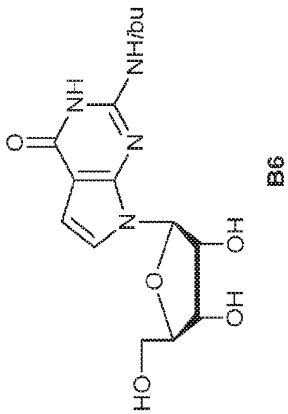
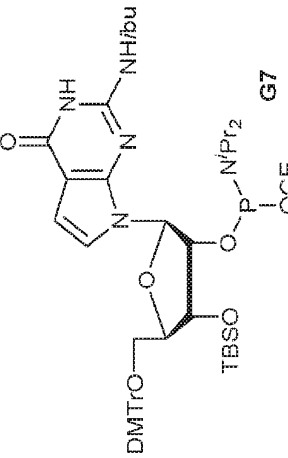
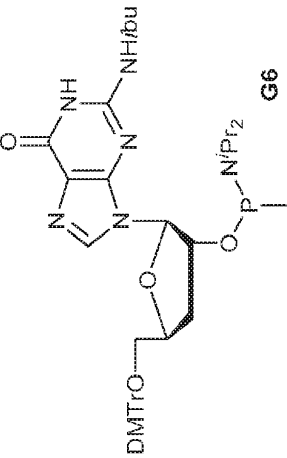
10

20

30

40

50

DMTr-B3	G2
 B6	 G7
 G6	G2

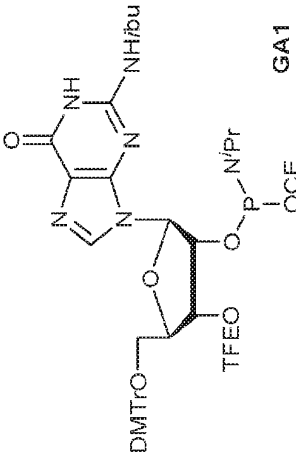
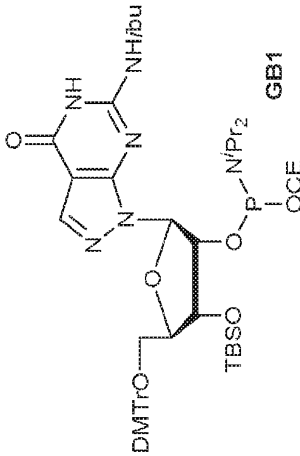
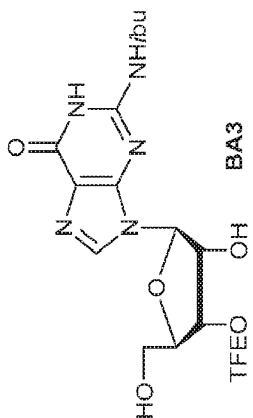
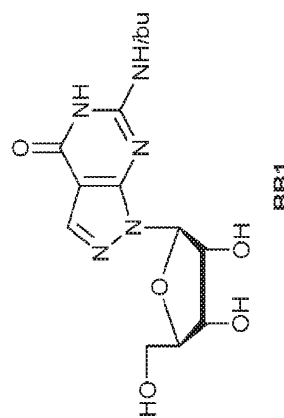
10

20

30

40

50

G2	
GB1	
	

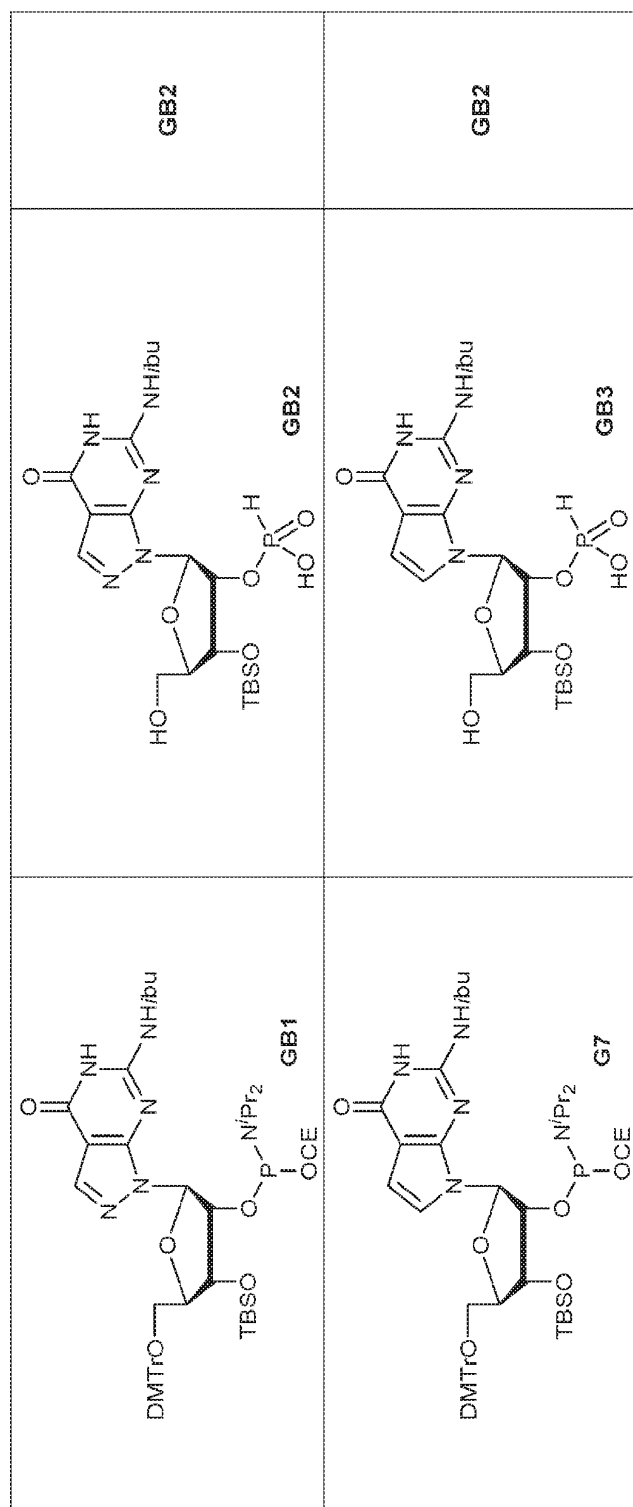
10

20

30

40

50



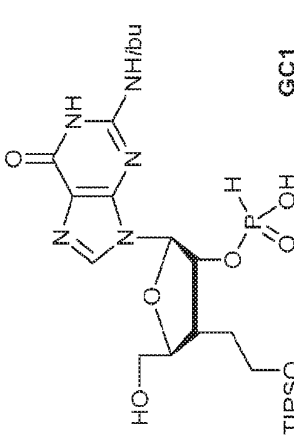
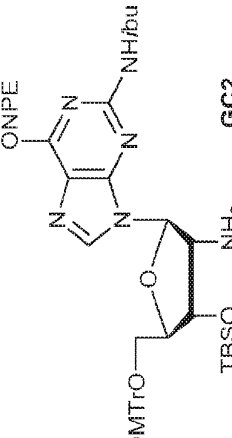
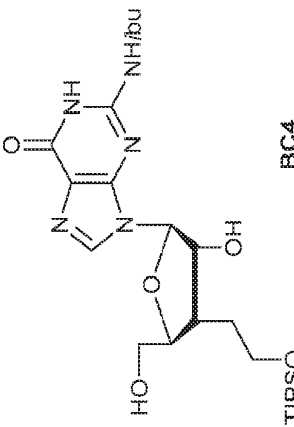
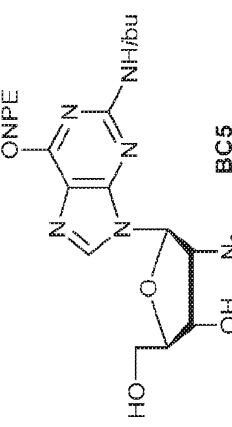
10

20

30

40

50

GC1	 GC1
GC2	 GC2
 BC4	 BC5

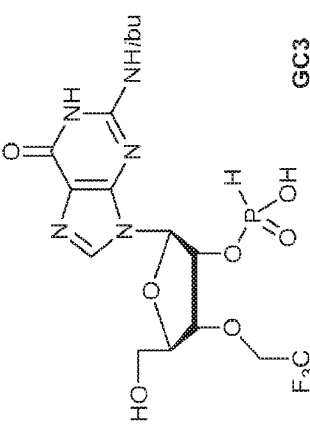
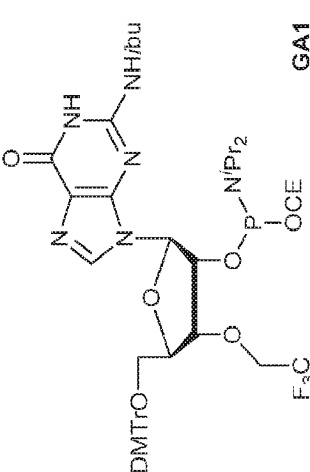
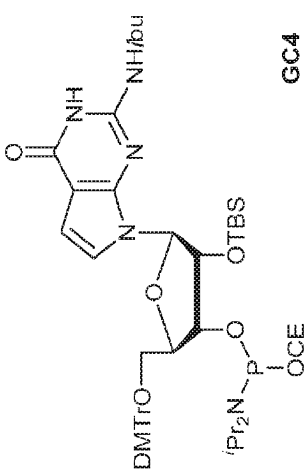
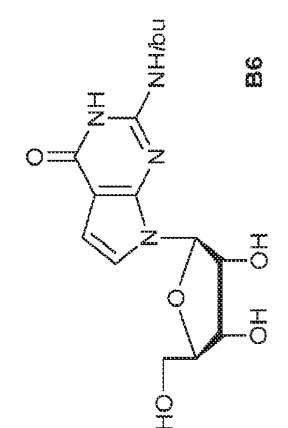
10

20

30

40

50

G1	 GC3
 GA1	A2
 GC4	 B6

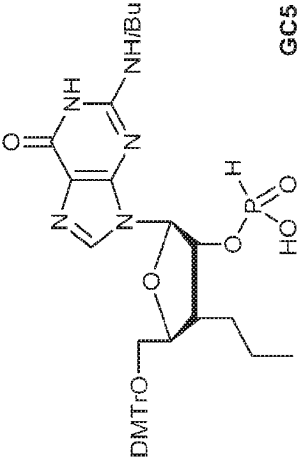
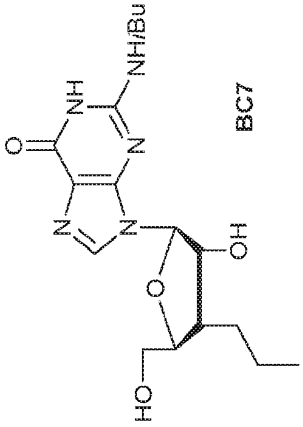
10

20

30

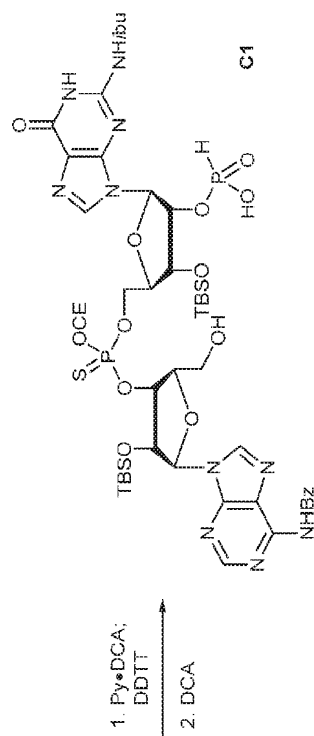
40

50

GC1	<div data-bbox="159 504 462 963">  <p>GC5</p> </div>	<div data-bbox="159 1176 462 1601">  <p>BC7</p> </div>
-----	---	---

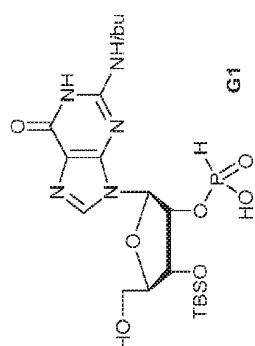
【 0 3 3 5 】

C1の調製:

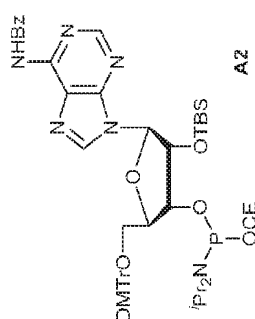


10

20



30



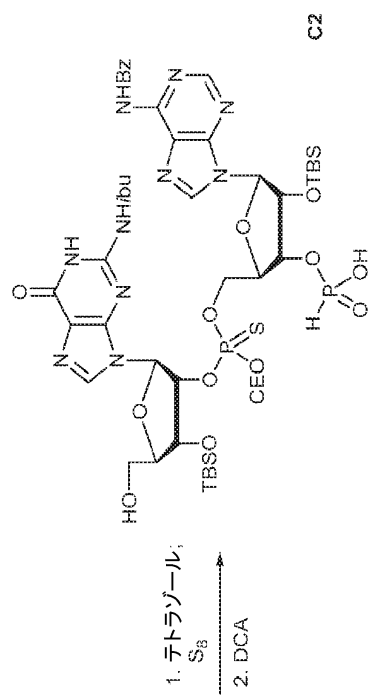
40

粗生成物G1(Py・DCA塩を含むG2・TEA塩(0.2mmol)187mgから得た)のMeCN(0.5 mL)溶液にA2(0.26g、0.26mmol)のMeCN(0.2mL)溶液を加える。30分間攪拌後、DDTT(46mg、0.22mmol)を加え、混合物を1時間攪拌し、次に濃縮する。残渣をDCM(4.8mL)に溶解させ、水(0.036mL)およびDCA(DCM中6%、4.8mL)を加える。10分間攪拌後、Py(1mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/10 1/5)で精製してC1・Py塩を白色固体(86mg、収率35%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 1148.0)

【0336】

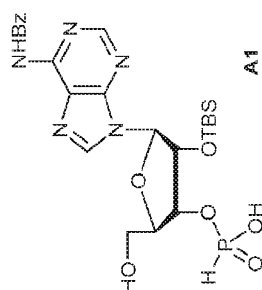
C2の調製:

50

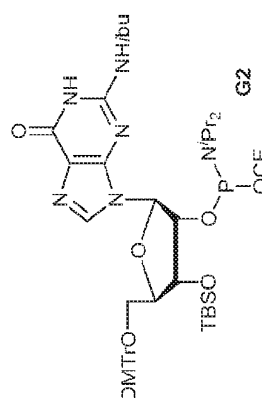


10

20



30



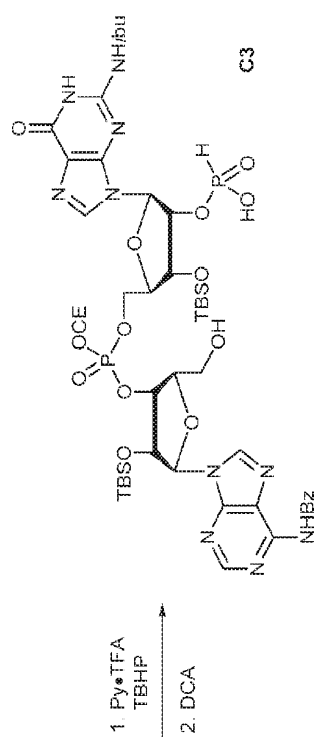
40

A1 (1.0g、1.82mmol、MeCN 20mL×3と共蒸発)およびG2 (2.3g、2.37mmol、MeCN 20mL×3と共蒸発)の混合物にテトラゾール (MeCN中0.45M、10mL)を25℃で加え、1時間攪拌した後、元素硫黄 (1.75g、6.84mmol)を加える。1時間攪拌後、MeCN (20mL)を加え、混合物を濾過し、濃縮する。残渣をDCM (100mL)に溶解させ、DCA (1.96g、15.2mmol、1.25mL)を加える。25℃で2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100mL)を加える。層を分離し、水層をEA (100mL×3)で抽出する。一緒に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、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.1% TEA入りのMeCN/水 = 0% ~ 100%)で精製してC2・TEA塩を白色固体 (100mg、収率5%)として得る。(MS: {[M+2H]²⁺}/2 574.6)

50

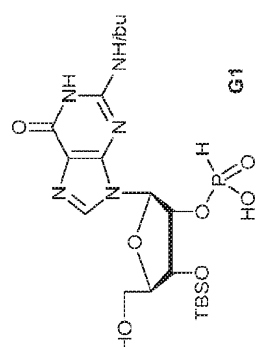
【 0 3 3 7 】

C3の調製:

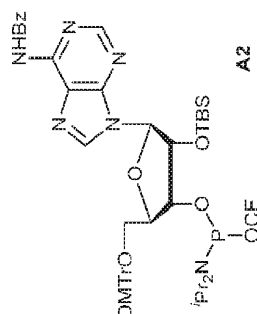


10

20



30



40

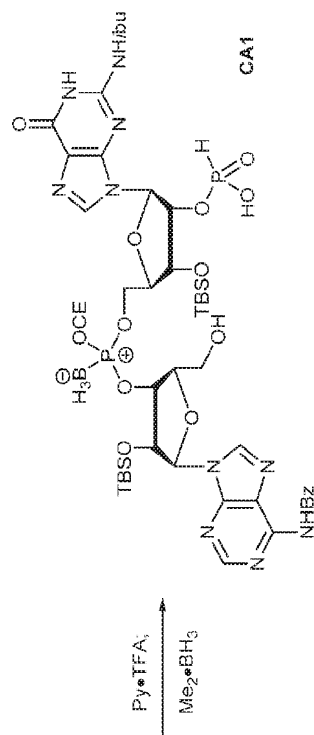
3 MS(100mg)で30分間処理された、A2(510mg、0.52mmol、MeCN 5mL×3と共蒸発)のMeCN(1mL)溶液に、3 MS(50mg)で30分間処理された、G1(250mg、0.47mmol、MeCN 5mL×3と共蒸発)およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム(109mg、0.56mmol、MeCN 5mL×3と共蒸発)のMeCN(1.5mL)中混合物を加える。4時間攪拌後、TBHP(デカン中5.5M、0.26mL)を加え、混合物を30分間攪拌し、次に亜硫酸水素ナトリウム水溶液(33%、0.24mL)を0 で加える。次に混合物を室温で10分間攪拌した後、濾過し、濃縮する。残渣をDCM(6.2mL)に溶解させ、続いて水(0.09mL)、お

50

よびDCM(6.2mL)中DCA(0.37mL)を加える。室温で10分間攪拌後、Py(0.73mL、9.05mmol)およびDCM(35mL)を加える。混合物を水(10mL×2)で洗浄し、一緒にした水層をジクロロメタン(10mL×2)で抽出する。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂/Py = 10:89.5:0.5 25:74.5:0.5)で精製してC3を白色固体(250mg、47%)として得る。(MS : [M+H]⁺ 1132.2)

【 0 3 3 8 】

CA1の調製:

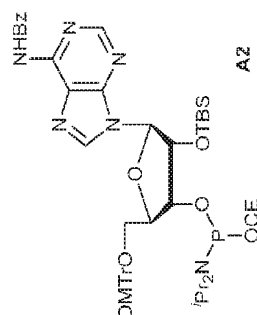
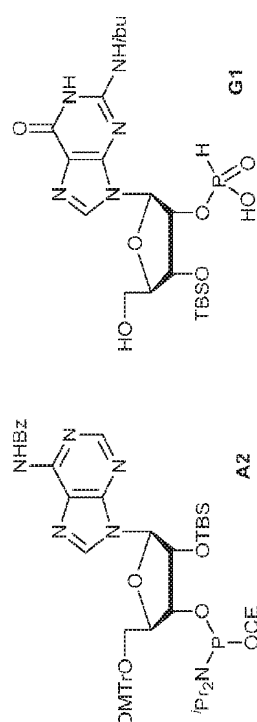


10

20

30

40



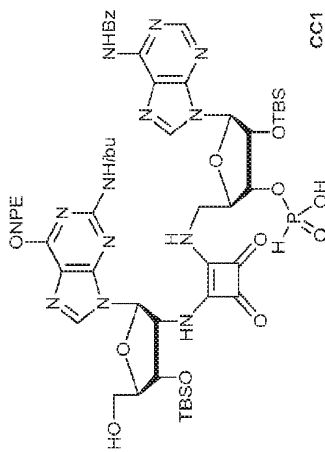
3 MS(100mg)で30分間処理された、G1(500mg、0.94mmol、MeCN 10mL×3

50

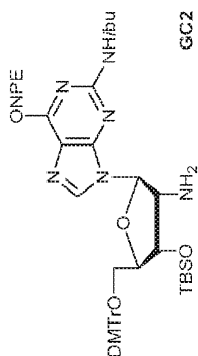
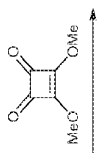
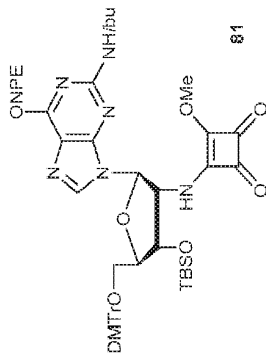
と共蒸発)およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム(218mg、1.13mmol、MeCN 10mL × 3と共蒸発)のMeCN(3mL)溶液に、3 MS(200mg)で30分間処理された、A2(976mg、0.99mmol、MeCN 10mL × 3と共蒸発)のMeCN(2mL)溶液を加える。室温で2.5時間攪拌後、混合物を濃縮し、MeCN(10mL × 2)と共蒸発させる。次に残渣をDCM(20mL)に溶解させ、続いてポランジメチルスルフィド錯体(THF中2M、0.94mL、1.88mmol)を滴下する。室温で1時間攪拌後、MeOH(0.17mL)を0 で加え、20分間攪拌した後、濃縮して粗生成物CA1を得る。

【 0 3 3 9 】

CC1の調製:



1. AC1, TEA
2. DCA



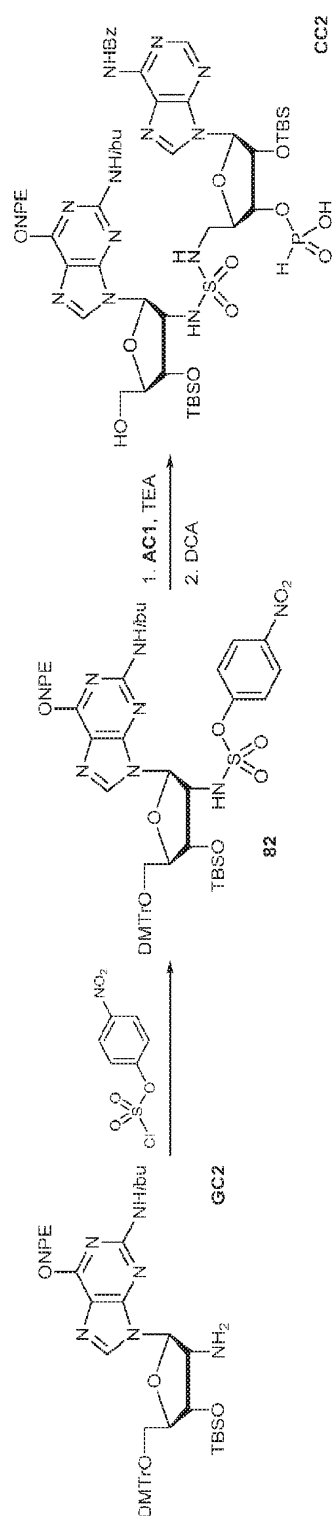
10

20

30

40

50



10

20

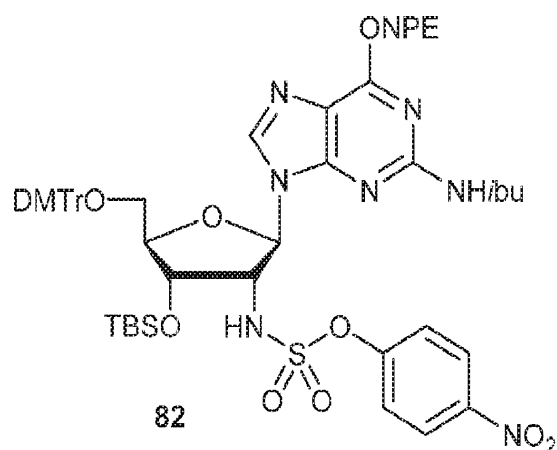
30

40

【 0 3 4 3 】

工程1:スルファメート82

50



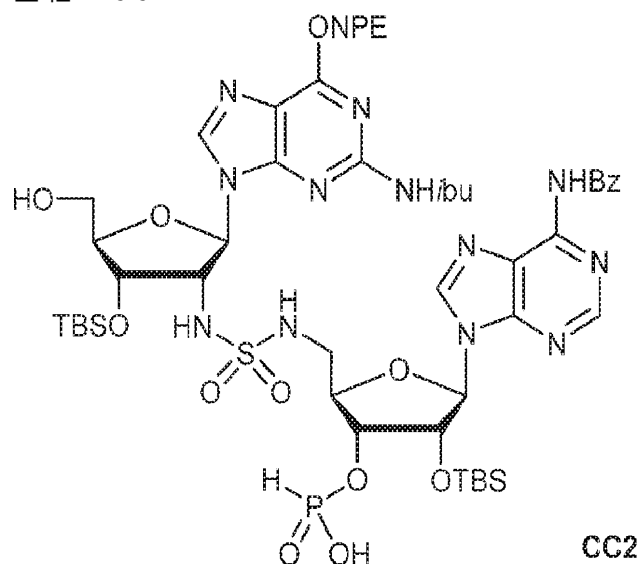
10

クロロ硫酸4-ニトロフェニル(0.31g、1.31mmol)のDCM(1.0mL)溶液にGC2(0.40g、0.44mmol)、4-ニトロフェノール(0.61g、4.4mmol)、およびTEA(0.73mL、5.23mmol)のDCM(5mL)溶液を-78℃で加える。30分間攪拌後、混合物を室温に昇温させ、DCM(20mL)で希釈し、水(20mL×3)で洗浄する。一緒にした水層をDCM(20mL×2)で抽出し、一緒にした有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/1% TEA入りのPE = 1/5 ~ 1/2)で精製して82(0.30g、収率59%)を白色固体として得る。(MS: [M+H]⁺ 1118.9)

20

【0344】

工程2:CC2



30

82(0.2g、0.18mmol)のTHF(1.0mL)、4-MS(0.05g)、およびTEA(0.12mL、0.89mmol)溶液にAC1(0.12g、0.21mmol)を加える。12時間攪拌後で、混合物をTHF(2mL)で希釈し、濾過し、濃縮する。次に残渣をDCM(5.0mL)に溶解させた後、水(0.1mL)、およびDCA(0.46mL)のDCM(5.0mL)溶液を加える。15分間攪拌後、混合物をTEAで約pH 7に中和し、次に濃縮し、逆相C18シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5% TEA入りのMeCN/水 = 0% ~ 40%)で精製してCC2(0.11g、収率44%)を白色固体として得る。(MS: [M+H]⁺ 1226.0)

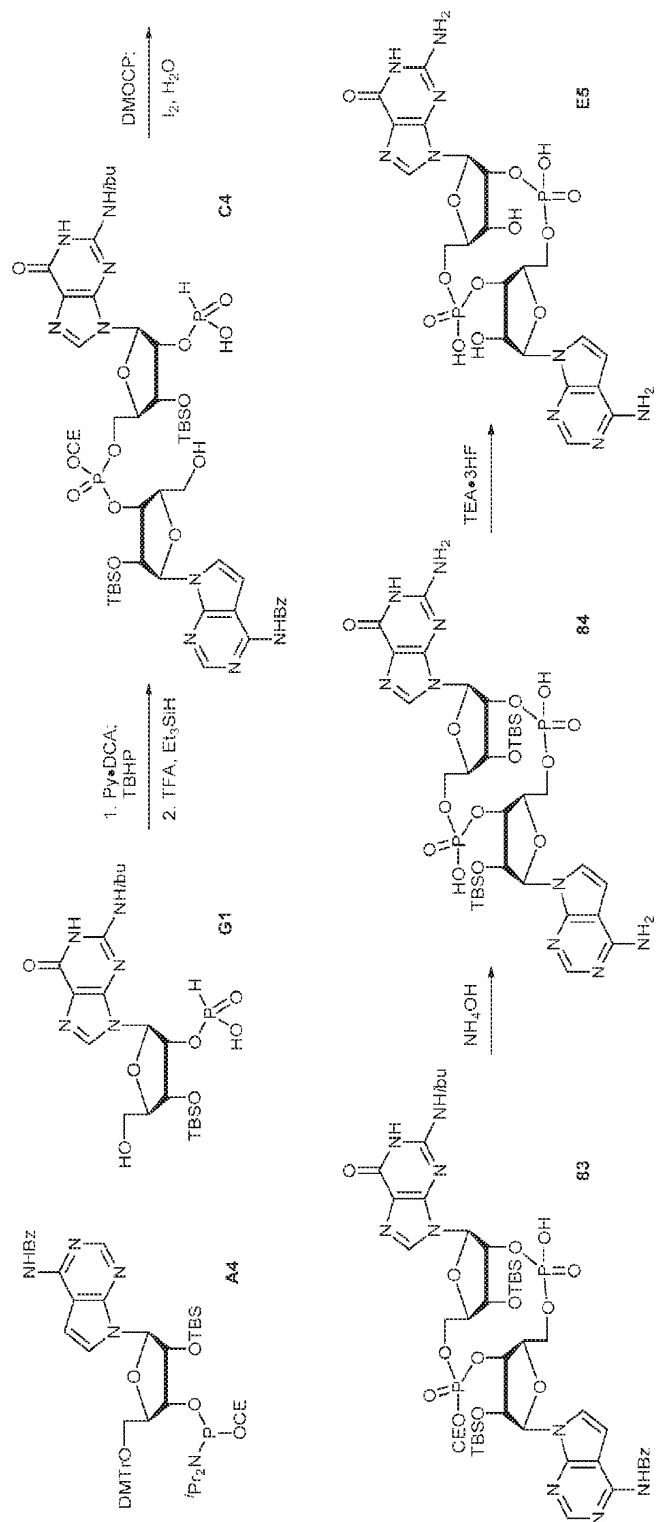
40

【実施例】

【0345】

実施例A:E5の合成

50



10

20

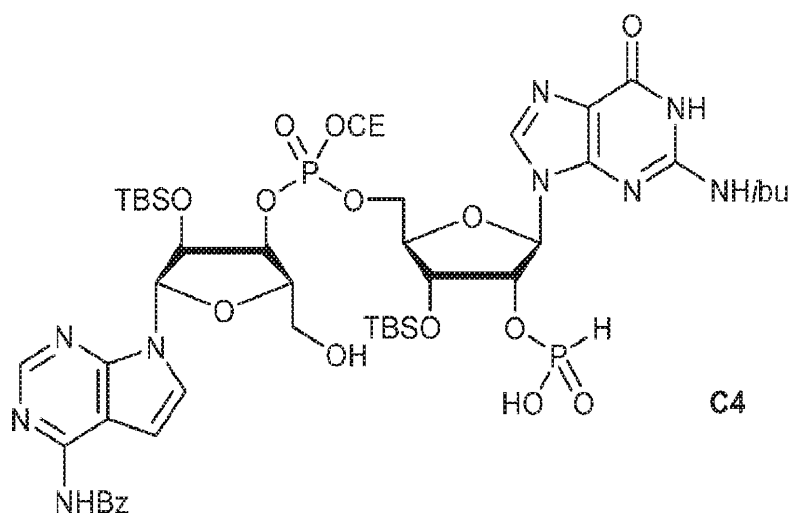
30

40

50

【 0 3 4 6 】

工程 1: C4



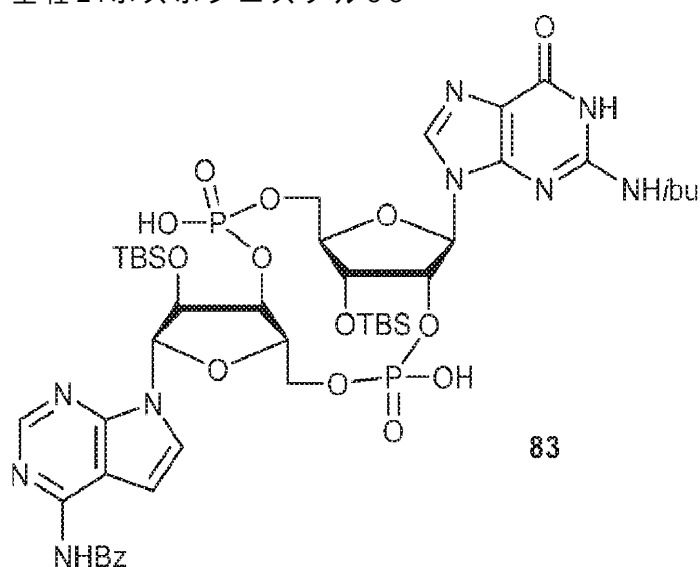
10

A4(1.0g、1.01mmol)およびG1(1.07g、2.02mmol)のMeCN(10mL)溶液にPy・DCA(420mg、2.02mmol)を加える。20 で2時間攪拌後、TBHP(水中70%、0.65mL、5.05mmol)を加え、混合物を1時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加える。混合物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。次に残渣をDCM(20mL)、TFA(1.0mL)、およびトリエチルシラン(5.0mL)の混合物に溶解させる。2時間攪拌後、混合物を固体炭酸水素ナトリウムで約pH 7に中和する。次に混合物を濾過し、固体をEA(50mL×3)で洗浄する。濾液を濃縮し、分取HPLC(0.1% TEA入りのMeCN/水 = 0% 30%)で精製してC4・TEAを白色固体(620mg、収率49%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 1131.1)

20

【 0 3 4 7 】

工程2: ホスホジエステル83



30

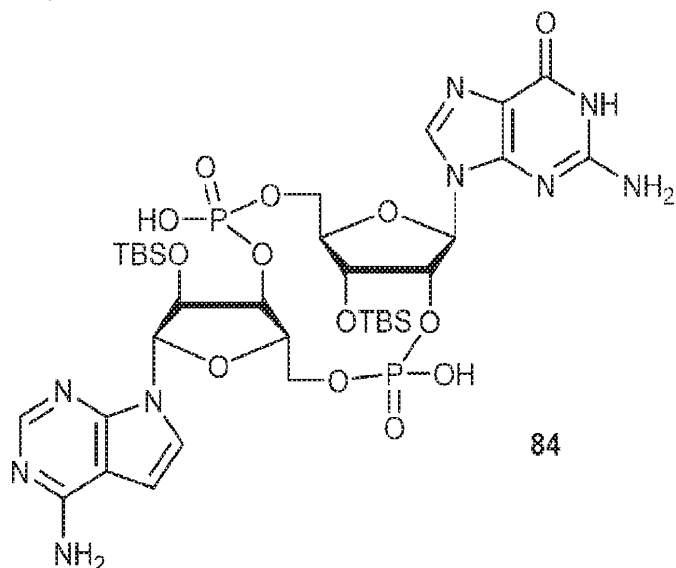
40

C4(583mg、0.515mmol)のPy(10mL)溶液にDMOCP(583mg、3.16mmol)を20 で加える。2時間攪拌後、ヨウ素(654mg、2.58mmol)を加え、混合物を1時間攪拌し、次に飽和硫酸ナトリウム水溶液(30mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加える。次に混合物をEA(100mL)で抽出し、ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.1% TEA入りのMeCN/水 = 20% 40%)で精製して83・TEAを白色固体(172.0mg、収率31%)として得る。(MS: [M+H]⁺ 1076.1)

50

【 0 3 4 8 】

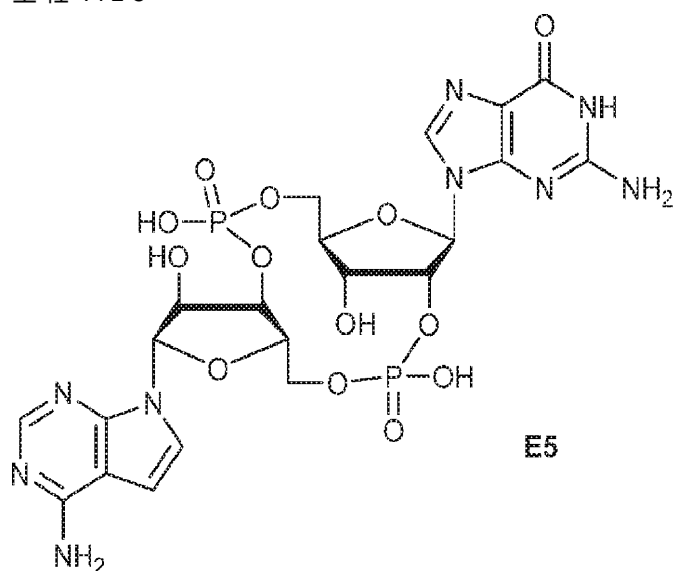
工程3:ビスホスホジエステル84



83(100mg、0.093mmol)のMeOH(1.0mL)および水酸化アンモニウム(1.0mL)溶液を50℃で12時間攪拌する。次に混合物を濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.1% TEA入りのMeCN/水 = 20% → 40%)で精製して84を黄色固体(27.0mg、収率32%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 902.5)

【 0 3 4 9 】

工程4:E5



84(27mg、0.030mmol)のTEA・3HF(10mL)溶液を50℃で3時間攪拌する。次に混合物を冷炭酸水素トリエチルアンモニウムで約pH 7に中和し、濃縮し、C18逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.1% TEA入りのMeCN/水 = 0% → 20%)で精製してE5・TEAを白色固体(5.2mg、収率26%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 673.7)

【 0 3 5 0 】

実施例B:E15～E18の合成

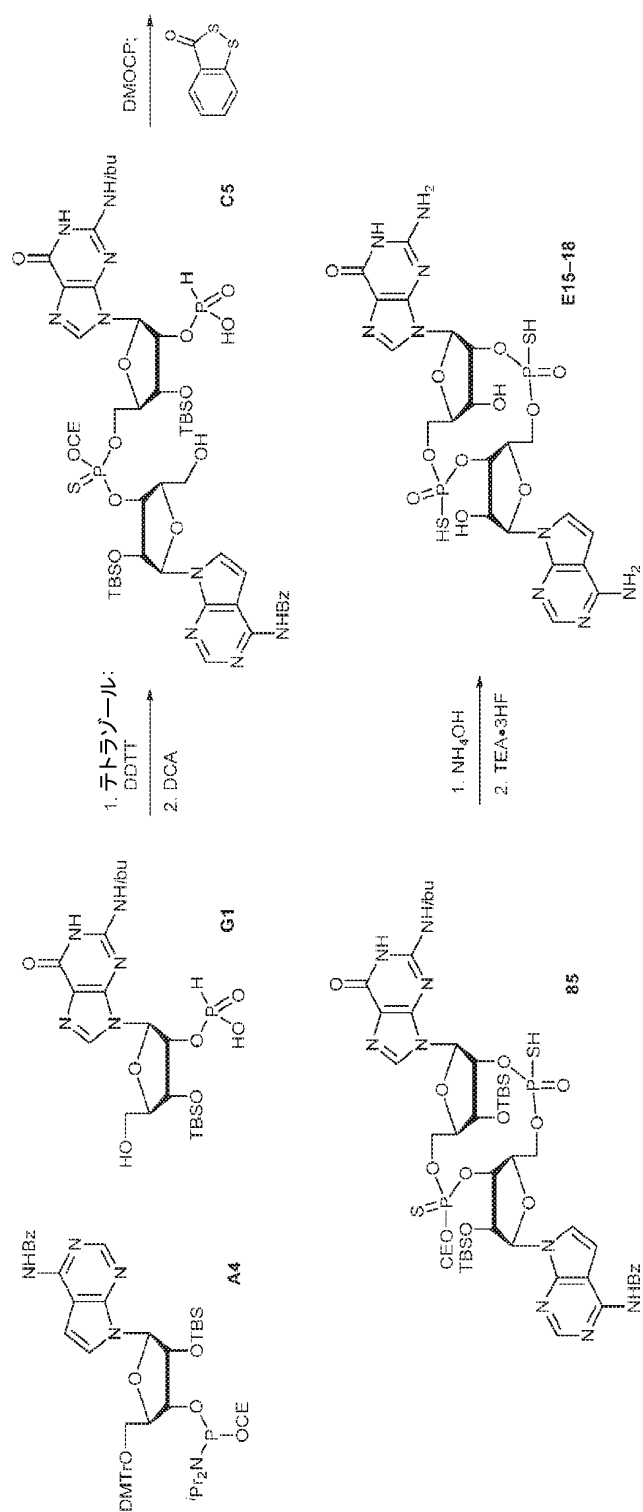
10

20

30

40

50



10

20

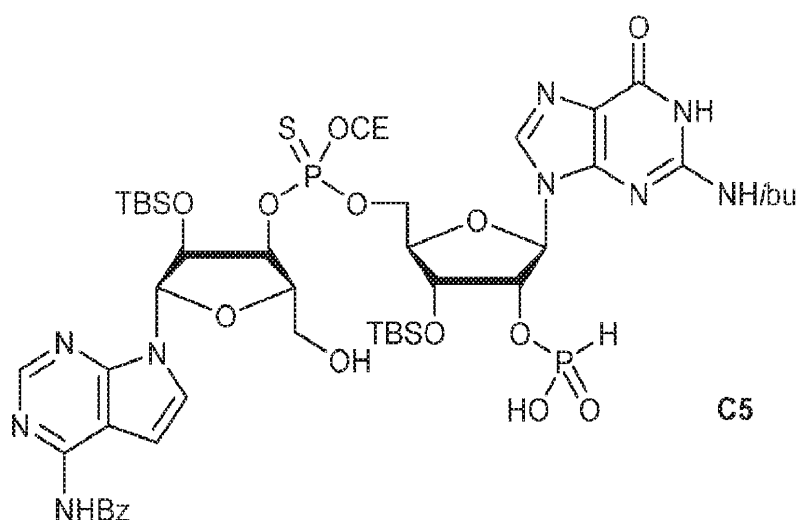
30

40

【 0 3 5 1 】

工程 1: C5

50



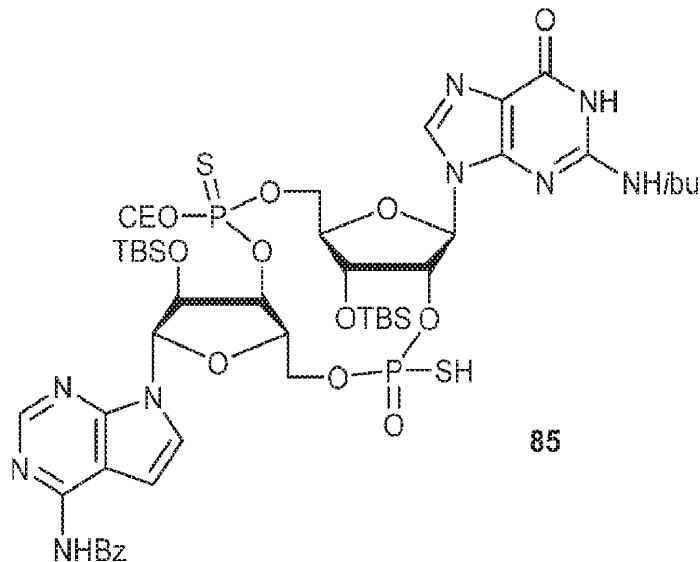
10

A4 (500 mg、0.50 mmol、MeCN 5 mL × 1 およびトルエン 10 mL × 2 と共蒸発) ならびに G1 (322 mg、0.61 mmol、MeCN 5 mL × 1 およびトルエン 10 mL × 2 と共蒸発) の混合物にテトラゾール (MeCN 中 0.45 M、4.0 mL) を加える。25 °C で 2 時間攪拌後、DDTT (240 mg、1.2 mmol) を加え、混合物を 16 時間攪拌し、次に濾過し、濃縮する。次に残渣を DCM (10 mL) に溶解させ、続いて水 (0.1 mL) および DCA (0.21 mL) を加える。10 分間攪拌後、TEA (1 mL) を加え、混合物を濃縮し、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.1% TEA 入り MeCN/水 = 0% ~ 100%) で精製して C5・TEA を白色固体 (250 mg、収率 35%) として得る。 (MS: $\{[M+2H]^2+\}/2$ 574.6)

20

【 0 3 5 2 】

工程 2: ホスホロチオエート 85



30

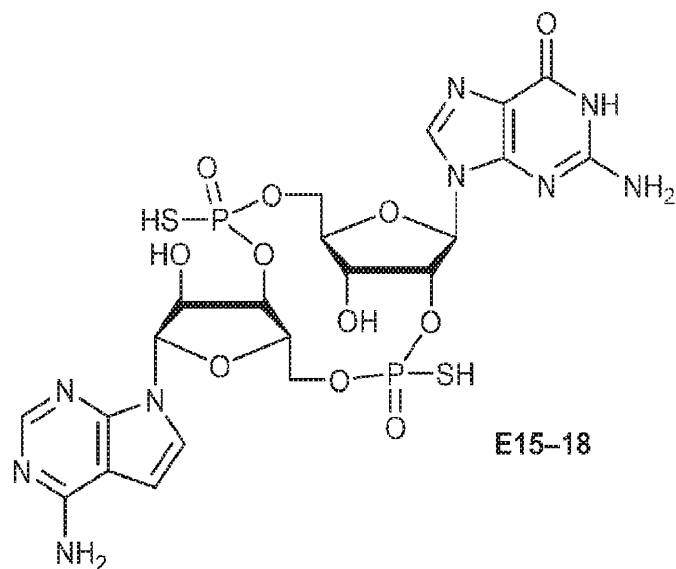
40

C5 (600 mg、0.423 mmol、Py 3 mL × 2 と共蒸発) の Py (5.0 mL) 溶液に DMOCP (313 mg、1.69 mmol) を 25 °C で加える。2 時間攪拌後、3H-1,2-ベンゾジチオール-3-オン (142 mg、0.85 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌し、次に炭酸水素ナトリウム水溶液 (5%、10 mL) を加える。次に混合物を EA (10 mL × 3) で抽出する。一緒に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、逆相 HPLC (0.1% TEA 入りの MeCN/水 = 0 ~ 100%) で精製して 85・TEA の 4 つのジアステレオマーを白色固体として得る。異性体 1 (28 mg) (MS: $[M+H]^+$ 1160.9); 異性体 2 (25 mg) (MS: $[M+H]^+$ 1160.9); 異性体 3 (50 mg) (MS: $[M+H]^+$ 1160.9); 異性体 4 (52 mg) (MS: $[M+1]^+$ 1160.9)

【 0 3 5 3 】

50

工程3:E15 ~ E18



水酸化アンモニウム(5.6mL)およびMeOH(4.0mL)中の85・TEAの各異性体(25mg、0.022mmol)を50 で16時間攪拌する。次に混合物を窒素によって室温で5分間掃流した後、濃縮する。残渣をTEA(0.5mL)およびPy(0.2mL)に溶解させ、TEA・3HF(0.7mL)を加える。50 で24時間攪拌後、炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液(1M、5mL)を加え、混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.1% TEA入りのMeCN/水 = 0% 30%)で精製してE15 ~ E18を白色固体として得る。

【0354】

実施例C:E24の合成

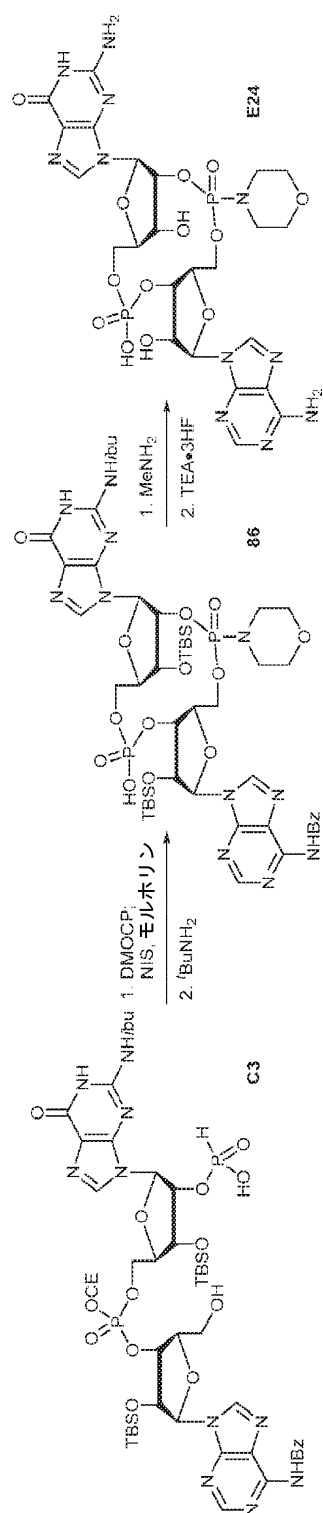
10

20

30

40

50



10

20

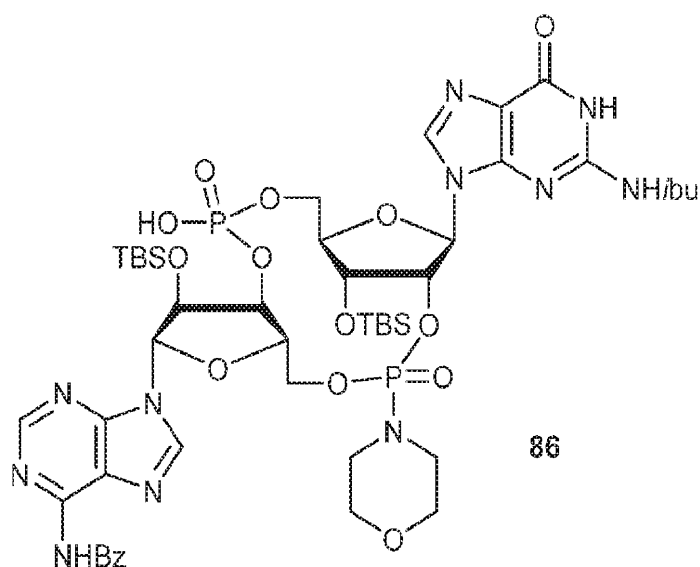
30

40

50

【 0 3 5 5 】

工程1:ホスホロアミデート44



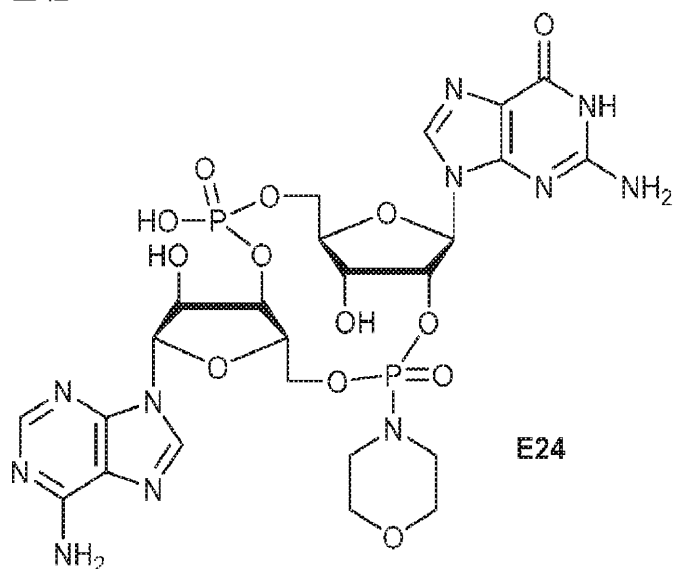
10

C3 (16 mg、0.014 mmol、Py 1 mL × 3 と共蒸発) の Py (0.5 mL) 溶液に DMOCP (10.4 mg、0.056 mmol) を加える。15 分間攪拌後、NIS (4.1 mg、0.0183 mmol) およびモルホリン (0.012 mL、0.141 mmol) を加え、混合物を 1 時間攪拌し、次に亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (0.14%、1 mL) および炭酸水素ナトリウム (80 mg) を加える。次に混合物を DCM (5 mL × 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。次に残渣を MeCN (0.5 mL) および t-ブチルアミン (0.5 mL) 中にて室温で 15 分間攪拌した後、濃縮する。次に得られた残渣を MeCN (1 mL × 3) と共蒸発させ、HPLC で精製して 86 を白色固体 (2.4 mg、15%) として得る。(MS: [M+H]⁺ 1146.2)

20

【 0 3 5 6 】

工程 2: E24



30

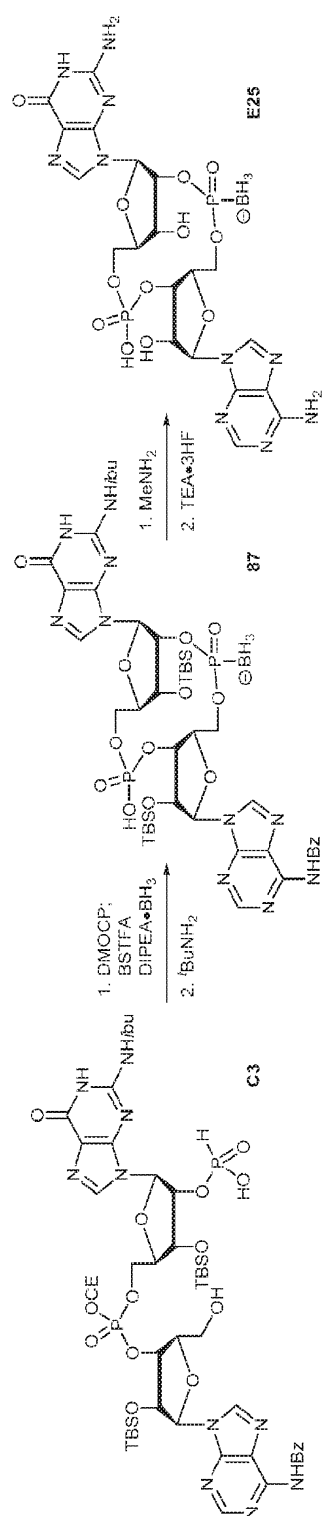
40

86 (2.4 mg、0.0021 mmol) にメチルアミン (EtOH 中 33%、0.3 mL) を加える。室温で 16 時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣を TEA および TEA · 3HF の THF 中混合物 (0.036 mL / 0.018 mL / 0.3 mL) 中にて 35 °C で 18 時間攪拌する。次に MeCN (1.0 mL) を加え、固体を遠心分離により収集し、MeCN (1 mL × 2) で洗浄して E24 を白色固体 (0.6 mg、収率 38%) として得る。(MS: [M+H]⁺ 744.0)

【 0 3 5 7 】

実施例 D: E25 の合成

50



10

20

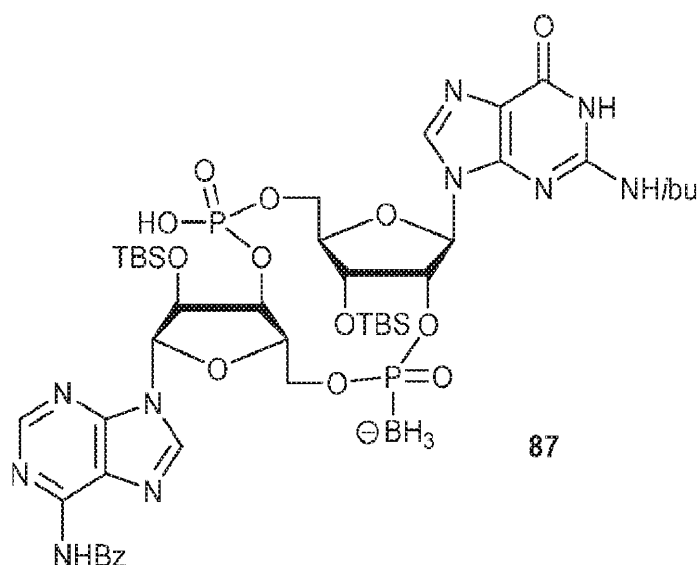
30

40

50

【 0 3 5 8 】

工程1: ポラノホスフェート87



C3 (100 mg、0.088 mmol、Py 4 mL × 3 と共蒸発) の Py (3 mL) 溶液に DMOCP (57 mg、0.337 mmol) を加える。15 分間攪拌後、BSTFA (0.10 mL、0.371 mmol) を滴下し、混合物を 20 分間攪拌し、次にボラン N,N-ジイソプロピルエチルアミン錯体 (0.092 mL、0.530 mmol) を加える。次に混合物を 3 時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/19 1/9) で精製して半純粋 CE 保護 87 を黄色固体として得る。上記で得た半純粋 CE 保護 87 を MeCN (1 mL) および t-ブチルアミン (0.5 mL) の混合物中で 10 分間攪拌した後、濃縮する。次に残渣を MeCN (4 mL × 3) と共蒸発させ、逆相 HPLC (0.1% TEA 入りの MeCN/水 = 40% 90%) で精製して 87 を白色固体 (11 mg、2 工程で 12%) として得る。(MS: [M]⁻ 1073.2)

10

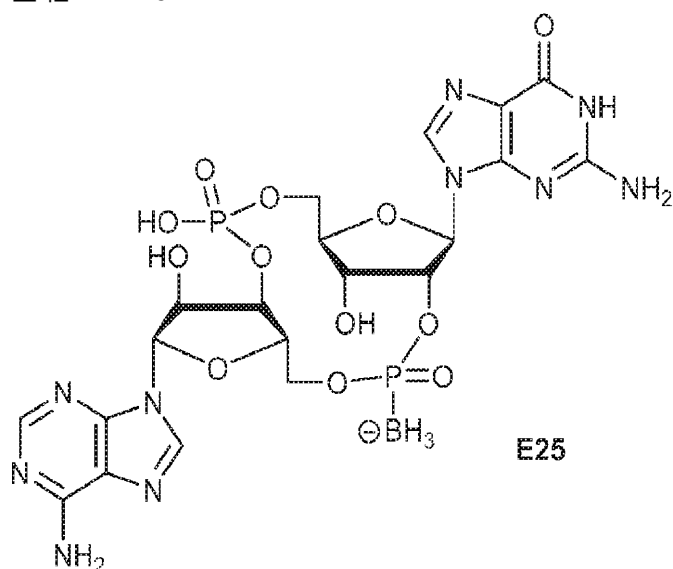
20

30

40

【0359】

工程 2: E25

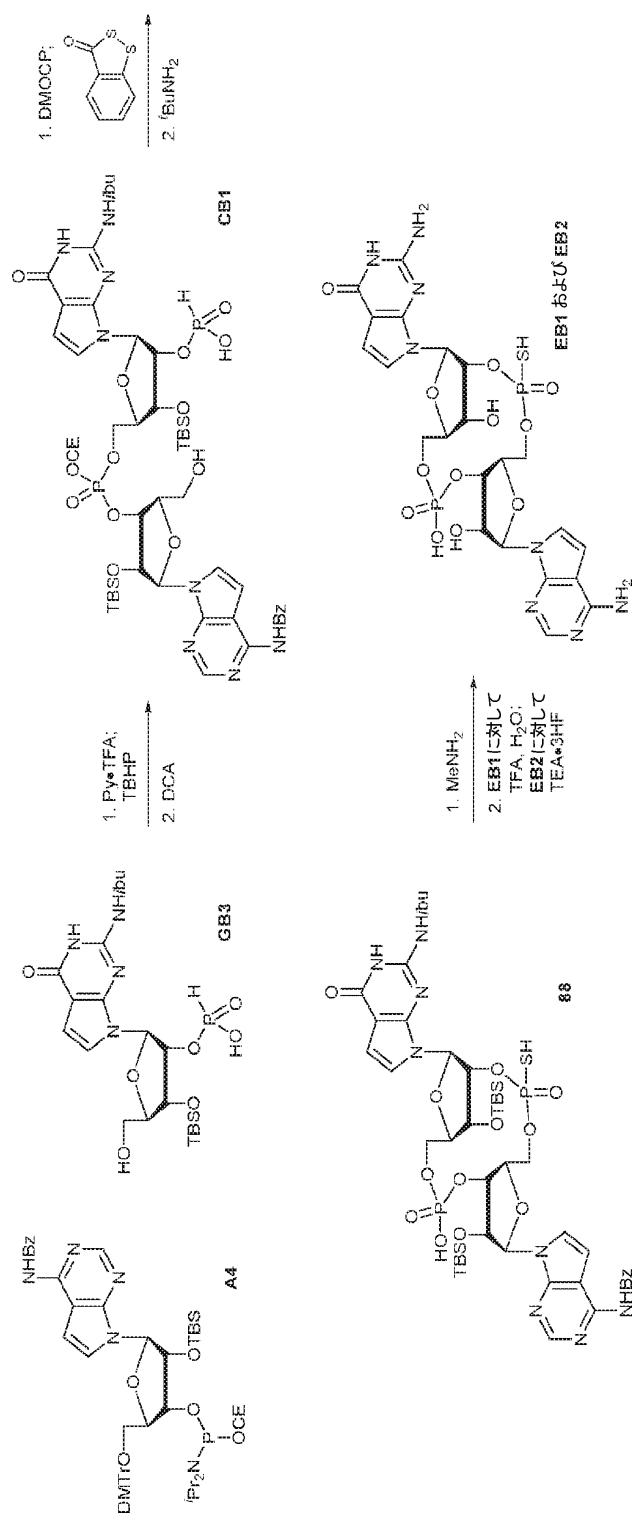


87 (5.7 mg、0.0053 mmol) にメチルアミン (EtOH 中 33%、1 mL) を加える。室温で 18 時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣を TEA (0.08 mL) および TEA · 3HF (0.04 mL) の THF (0.5 mL) 中混合物中にて 35 °C で 18 時間攪拌する。次に MeCN (1.2 mL) を加え、固体を遠心分離により収集し、逆相 HPLC (0.1% TFA 入りの MeCN/水 = 0% 20%) で精製して E25 を白色固体 (2.5 mg、収率 61%) として得る。(MS: [M]⁻ 671.2)

【0360】

実施例 E: EB1 および EB2 の合成

50



10

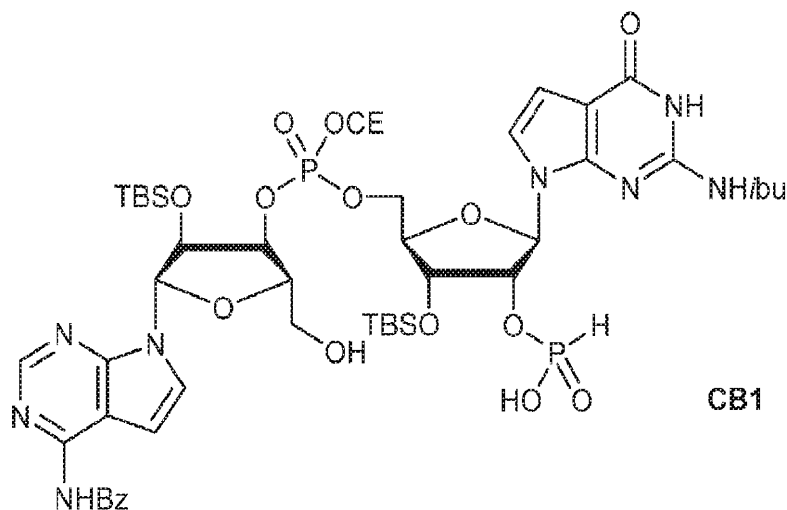
20

30

40

【 0 3 6 1 】
工程1: CB1

50



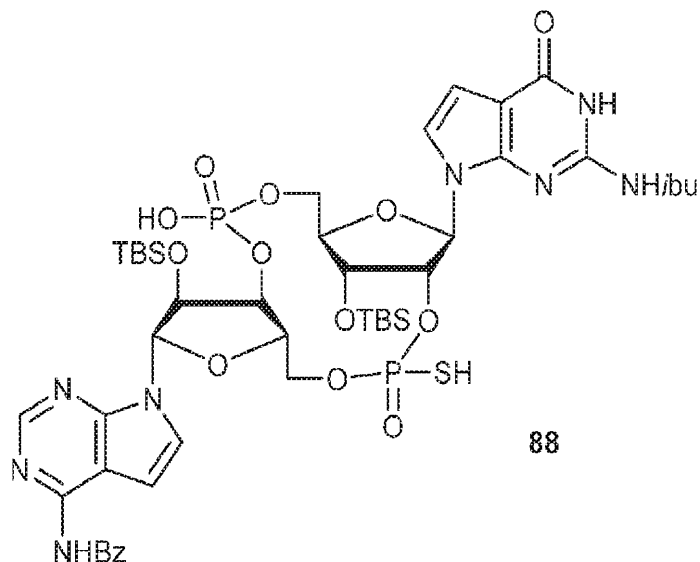
10

3 MS(500mg)で30分間処理された、GB3(160mg、0.25mmol、MeCN 1mL×3と共蒸発)およびトリフルオロ酢酸ピリジニウム(35mg、0.39mmol、MeCN 1mL×3と共蒸発)のMeCN(1mL)溶液に、3 MS(700mg)で30分間処理された、A4(355mg、0.36mmol、MeCN 1mL×3と共蒸発)のMeCN(1mL)溶液を加える。室温で2時間攪拌後、TBHP(デカン中5.5M、0.164mL、0.9mmol)を加え、混合物を30分間攪拌し、次に亜硫酸水素ナトリウム水溶液(33%、0.15mL)を0 で加える。次に混合物を濃縮し、残渣をDCM(4.8mL)に溶解させ、続いて水(0.054mL)およびジクロロ酢酸(塩化メチレン中6%、4.8mL)を加える。10分間攪拌後、Py(1.5mL)を加え、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 1/10 1/4、1% Py入り)で精製してCB1・Pyを白色固体(213mg、収率66%)として得る。

20

【0362】

工程2: ホスホロチオエート88



30

40

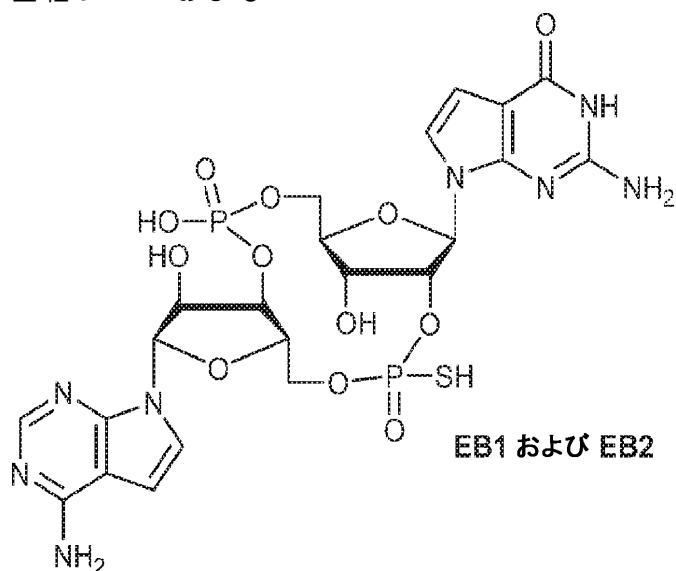
CB1(60mg、53μmol)のPy(1mL)溶液にDMOCP(30mg、162.5μmol)を加える。10分間攪拌後、水(0.027mL)および3H-1,2-ベンゾジチオール-3-オン(13mg、0.077mmol)を加える。混合物を5分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム(210mg)の水(7.5mL)溶液に注ぐ。5分間攪拌後、混合物をEA/ジエチルエーテル(1:1、10mL×3)で抽出する。一緒にした有機層を濃縮して黄色固体(100mg)を得る。上記で得た黄色固体のMeCN(0.5mL)溶液にtert-ブチルアミン(0.5mL)を加える。10分間攪拌後、混合物を濃縮し、HPLC(MeCN/0.1% TFA入りの水: 50% 100%)で精製して88の2つのジアス

50

テレオマーを得る。異性体1(7mg) ($[M+H]^+$ 977.0); 異性体2(16mg) (MS: $[M+H]^+$ 977.0)

【0363】

工程3:EB1およびEB2



10

88の異性体1(7mg)にメチルアミン(エタノール中33%、1mL)を加える。室温で12時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をTFA水溶液(3% v/v、1mL)に溶解させる。2時間攪拌後、混合物を濃縮し、HPLC(MeCN/0.1% TFA入りの水、0% 45%)で精製してEB1を白色固体(2.5mg、収率57%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 689.0)

【0364】

63の異性体2(16mg)にメチルアミン(エタノール中33%、2mL)を0 で加える。室温で12時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をPy/TEAの混合物(5mL/2mL×3)と共蒸発させ、次にPy(0.04mL)に溶解させる。次にTEA(0.25mL)およびTEA・3HF(0.15mL)を加える。55 で3時間攪拌後、アセトン(2mL)を加える。固体を濾取し(10mg)、HPLC(MeCN/0.1% TFA入りの水、0% 30%)で精製してEB2を白色固体(5mg、収率45%)として得る。(MS: $[M+H]^+$ 689.0, $[M-H]^-$ 687.0)

20

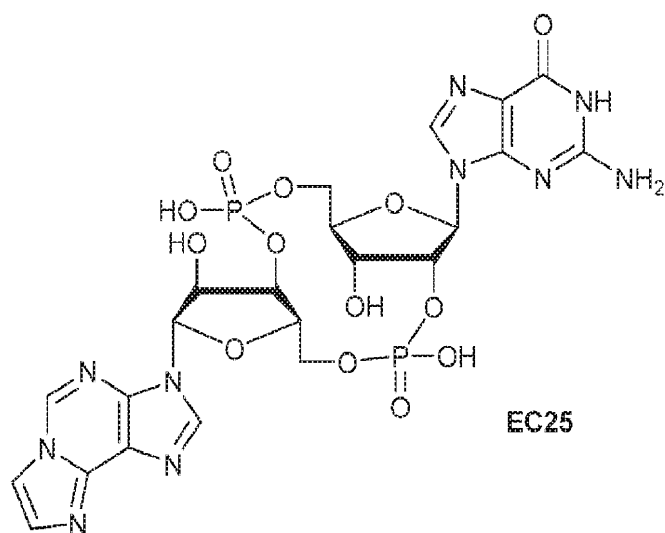
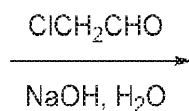
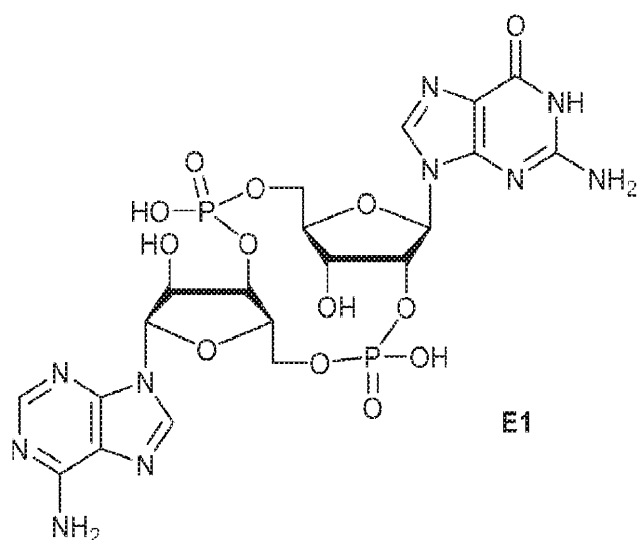
30

【0365】

実施例F:EC25の合成

40

50



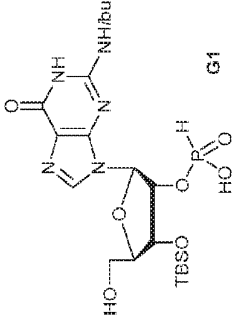
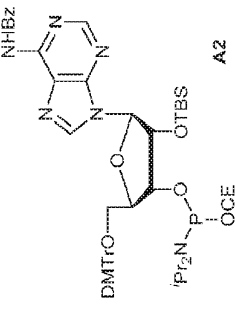
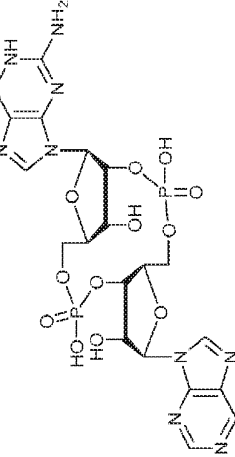
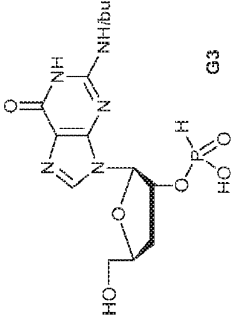
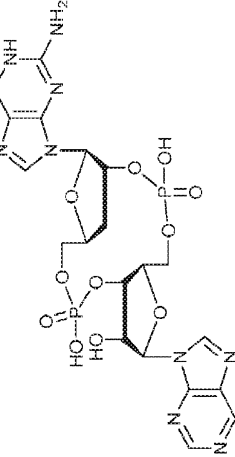
E1・TEA塩(10mg、0.0114mmol)の水(0.3mL)溶液に2-クロロアセトアルデヒド(0.015mL、0.118mmol)および水酸化ナトリウム水溶液(1M、0.012mL、0.012mmol)を加える。37℃で18時間攪拌後、混合物を濃縮し、逆相HPLC(MeCN/0.1% TFA入りの水 = 0% ~ 30%)で精製してEC26を白色固体として得る。(MS: [M]⁻ 697.1)

【0366】

以下の化合物を本質的には上記方法により調製する。

【0367】

(表3) 例E1~E25、EA1~EA11、EB1~EB7、およびEC1~EC24

例	中間体 1	中間体 2	構造	調製に関する参照
E1	 <p style="text-align: center;">G1</p>	 <p style="text-align: center;">A2</p>	 <p style="text-align: center;">実施例 A</p>	
E2	 <p style="text-align: center;">G3</p>	<p style="text-align: center;">A2</p>	 <p style="text-align: center;">実施例 A</p>	

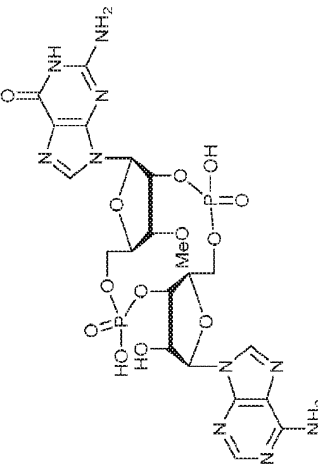
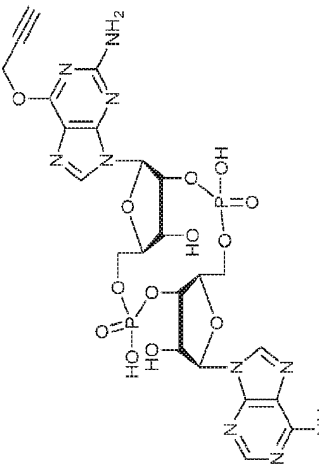
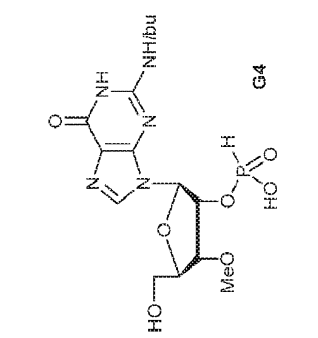
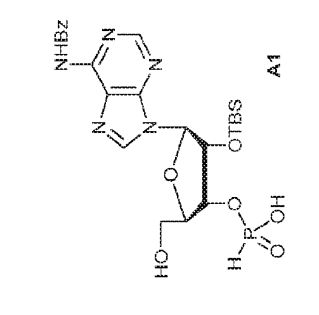
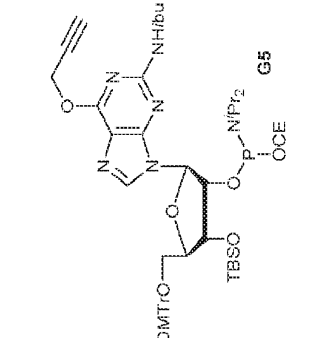
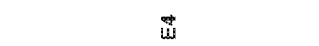
10

20

30

40

50

実施例 A		実施例 A	
A2			
E3			


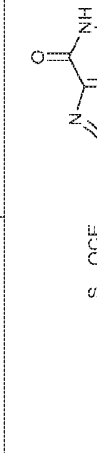
10

20

30

40

50

<p>ES</p>	<p>G1</p>	<p>A4</p> 	<p>实施例 A</p>
<p>ES</p>	<p>G1</p>	<p>C1</p> 	<p>实施例 A</p> <p>異性体 1</p>

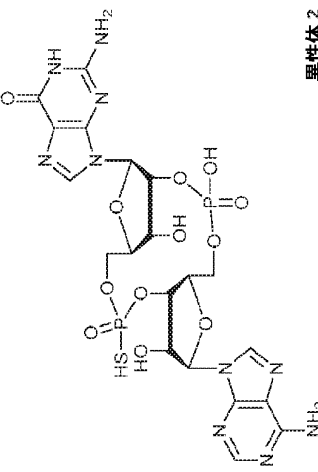
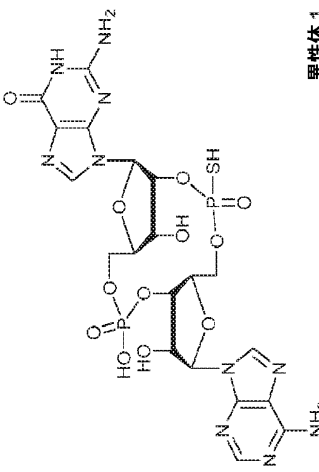
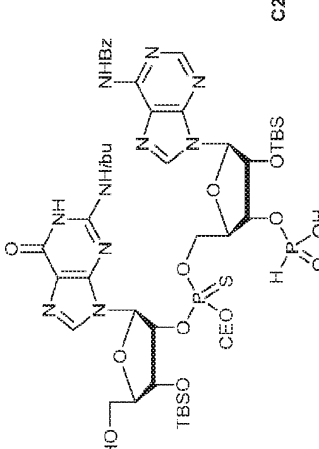
10

20

30

40

50

実施例 A	 <p>異性体 2</p>	C1	E7
実施例 A	 <p>異性体 1</p>	 <p>C2</p>	E8

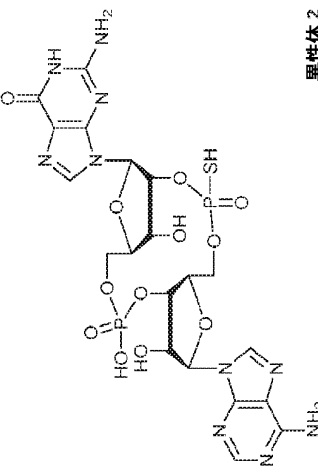
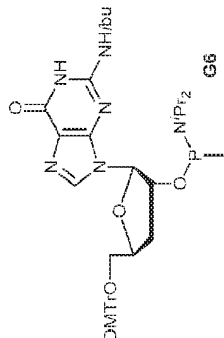
10

20

30

40

50

E9	C2	 <p>異性体 2</p>	実施例 A
E10	 <p>DMT-O- NH/ibu G6</p>	A2	実施例 A

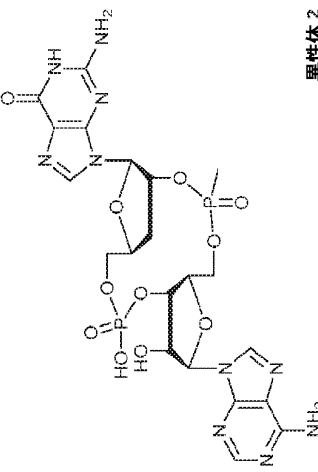
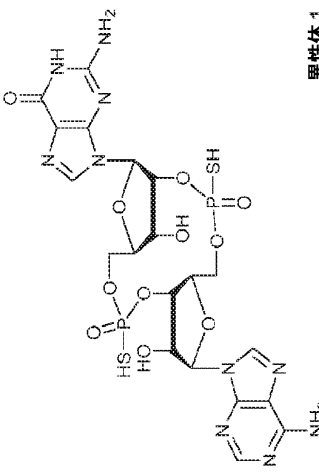
10

20

30

40

50

実施例 A	 <p>異性体 2</p>	実施例 B	 <p>異性体 1</p>
A2		A1	
E11		E12	

10

20

30

40

50

実施例 B	<div>異性体 2</div>
異性体 3	
A1	
G2	
E13	E14

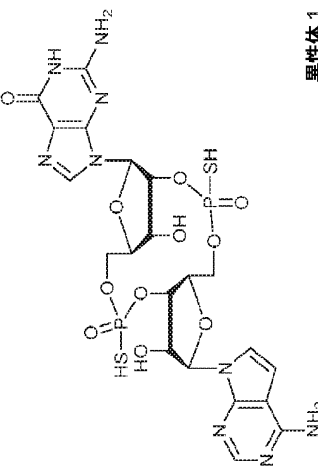
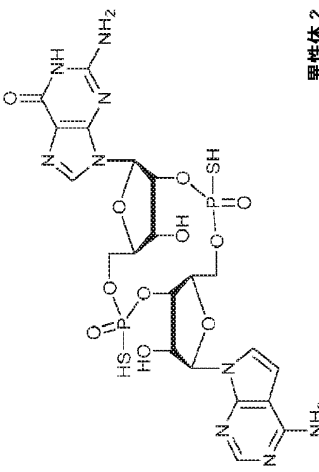
10

20

30

40

50

実施例 B	 <p>異性体 1</p>
実施例 B	 <p>異性体 2</p>
A4	A4
G1	G1
E15	E16

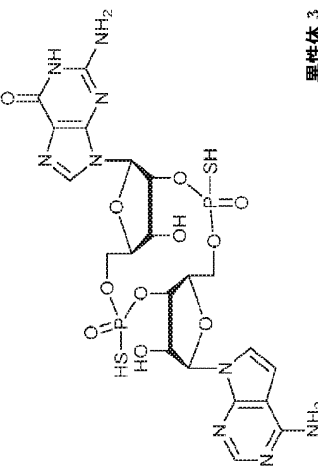
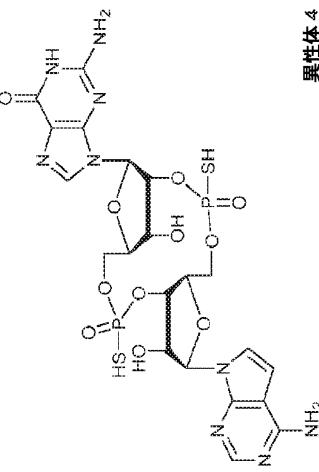
10

20

30

40

50

実施例 B	 <p>異性体 3</p>
A4	A4
G1	G1
実施例 B	 <p>異性体 4</p>
A4	A4
G1	G1
E17	E18

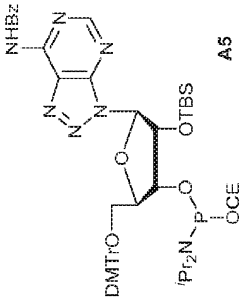
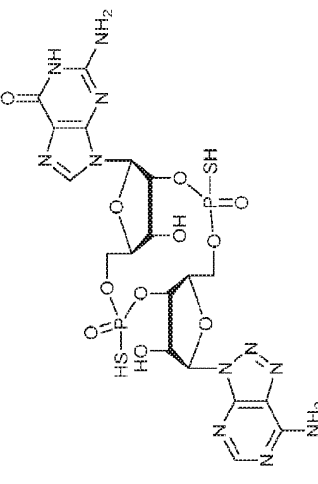
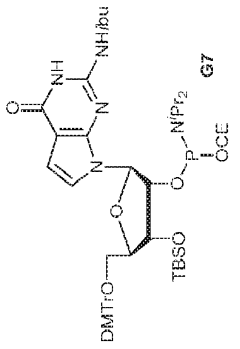
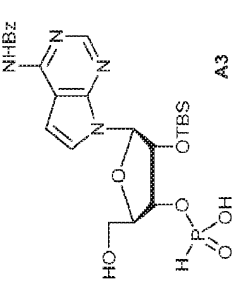
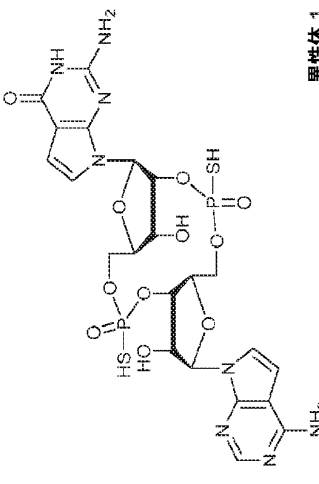
10

20

30

40

50

E19	G1	 <p>A5</p>	 <p>実施例 B</p>
E20	 <p>G7</p>	 <p>A3</p>	 <p>異性体 1 実施例 B</p>

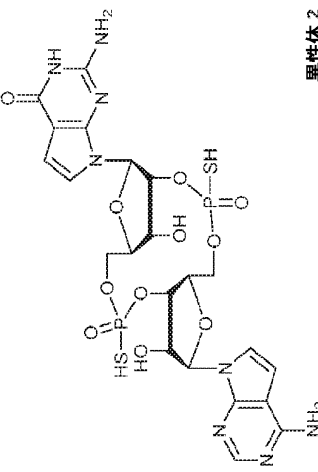
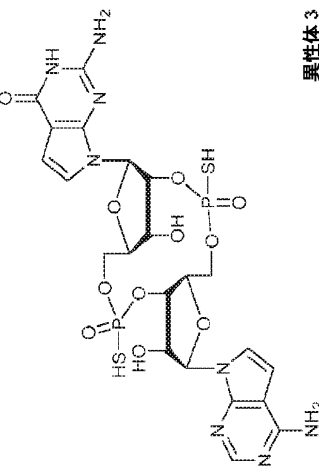
10

20

30

40

50

実施例 B	 <p>異性体 2</p>	A3	G7	E21
実施例 B	 <p>異性体 3</p>	A3	G7	E22

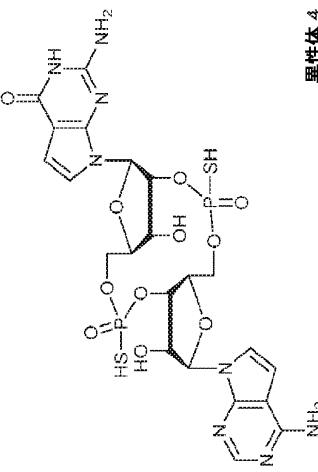
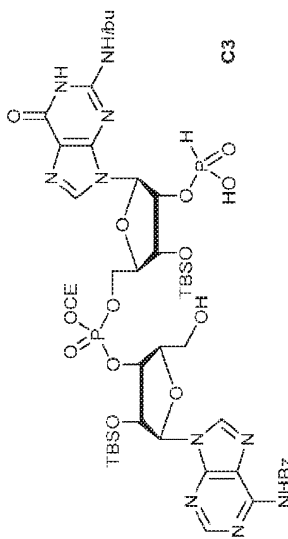
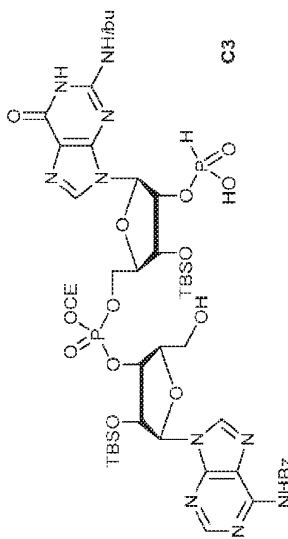
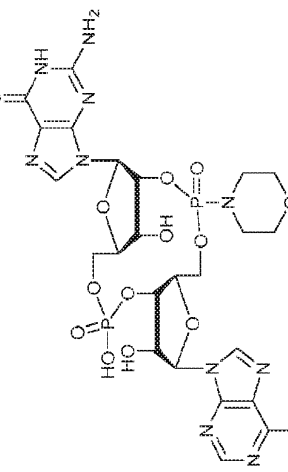
10

20

30

40

50

E23	G7	A3	<p>实施例 B</p> 
E24		<p>C3</p> 	<p>实施例 C</p> 

異性体 4

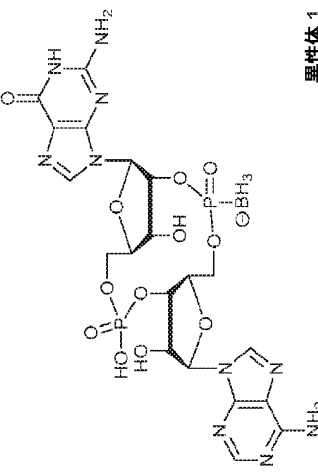
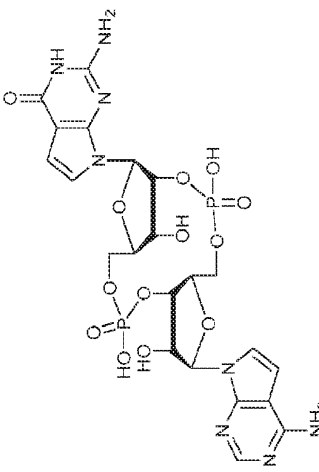
10

20

30

40

50

実施例 D	<div data-bbox="159 358 478 828"><p>異性体 1</p></div>
実施例 A	<div data-bbox="494 358 813 828"></div>
C3	A3
	G7
E25	EA1

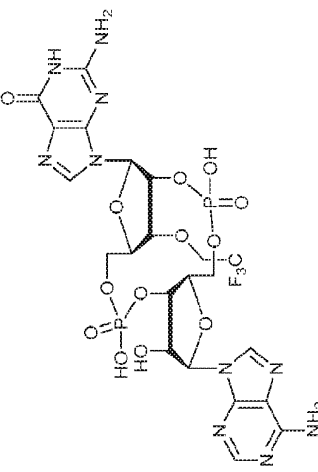
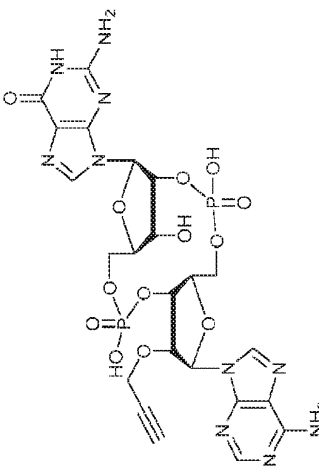
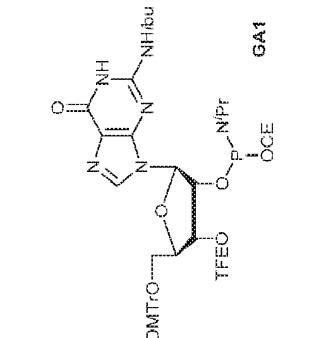
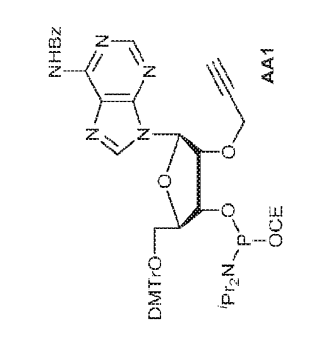

10

20

30

40

50

実施例 A		実施例 A	
A1			
EA2		G1	
		EA3	

10

20

30

40

50

実施例 B	<p>異性体 1</p>	実施例 B	<p>異性体 2</p>
	<p>AA2</p>	AA2	
G1		G1	
EA4		EA5	

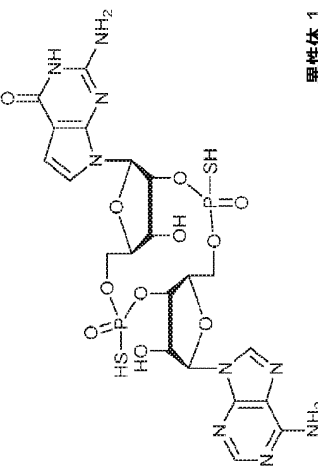
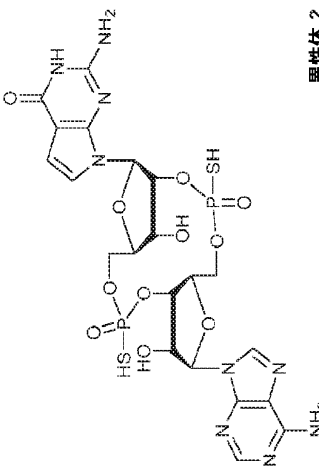
10

20

30

40

50

実施例 B	 <p>異性体 1</p>
実施例 B	 <p>異性体 2</p>
A1	A1
G7	G7
EA6	EA7

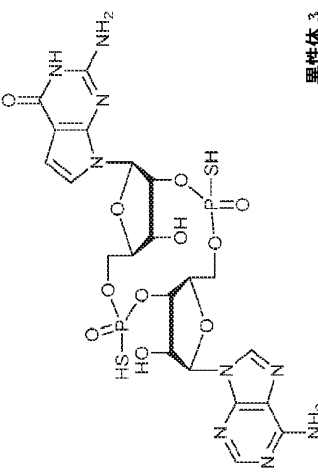
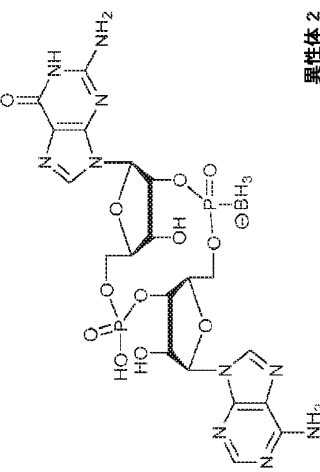
10

20

30

40

50

EA8	G7	A1	<div></div> <div>異性体 3</div>	実施例B
EA9	C3		<div></div> <div>異性体 2</div>	実施例D

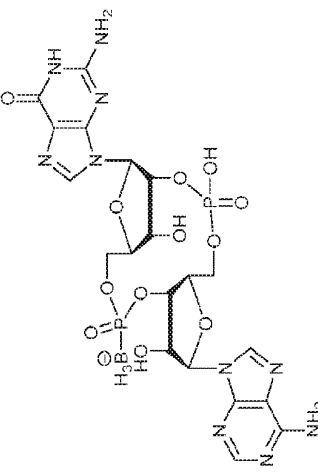
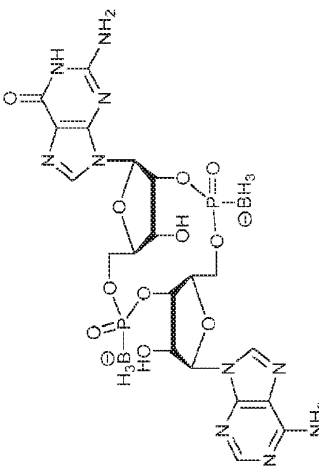
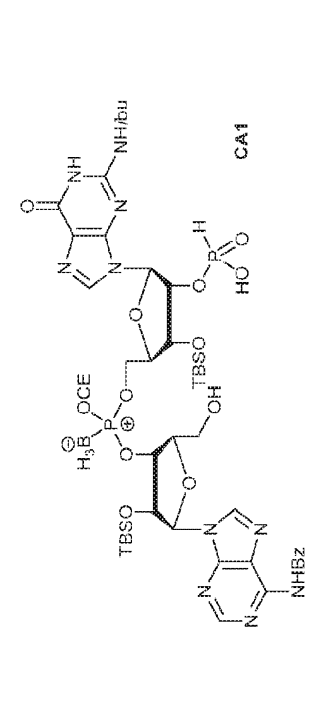

10

20

30

40

50

実施例 A		実施例 D	
EA10		CA1	
EA11			

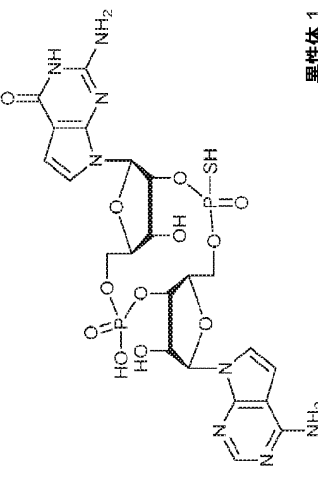
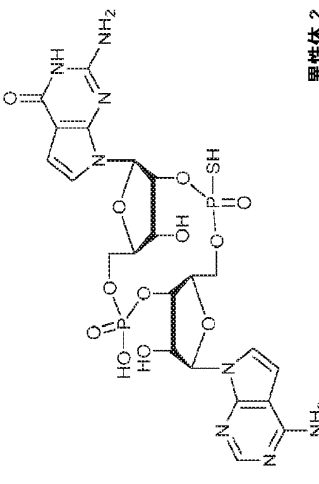
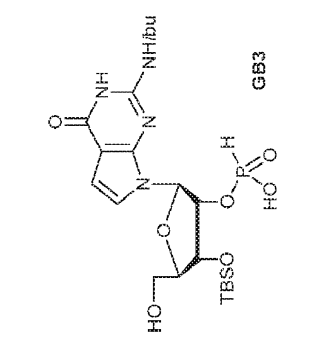


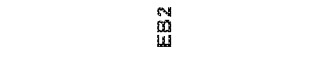
10

20

30

40

50

実施例 E		実施例 E	
A4		A4	
EB1		EB2	

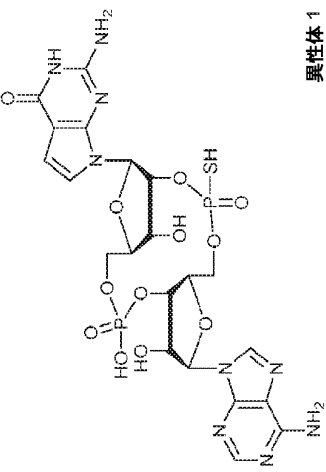
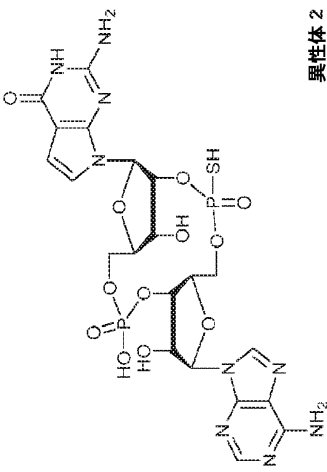
10

20

30

40

50

実施例 E	<div>異性体 1</div> 
実施例 E	<div>異性体 2</div> 
A2	A2
GB3	GB3
EB3	EB4

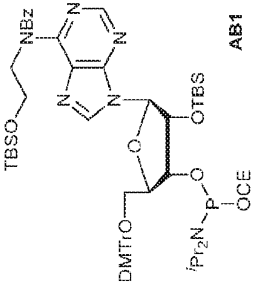
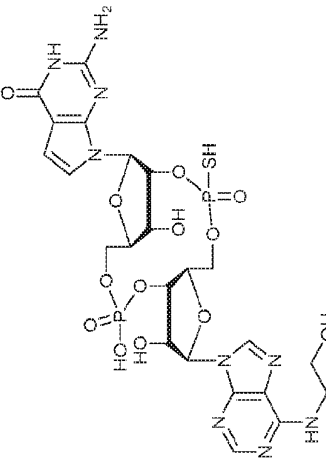
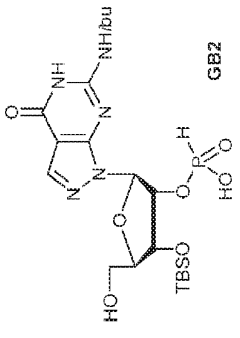
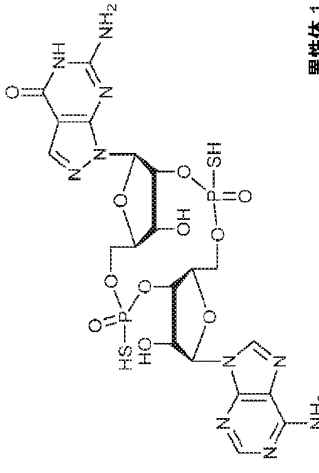
10

20

30

40

50

EB5	GB3	 <p>AB1</p>		実施例E
EB6	 <p>GB2</p>	A2	 <p>異性体 1</p>	実施例E

10

20

30

40

50

実施例 E		異性体 2
実施例 E		異性体 1
A2		A4
GB2		GC3
EB7		EC1

10

20

30

40

50

实施例 E	
異性体 2	
A4	A4
GC3	GC3
EC2	EC3

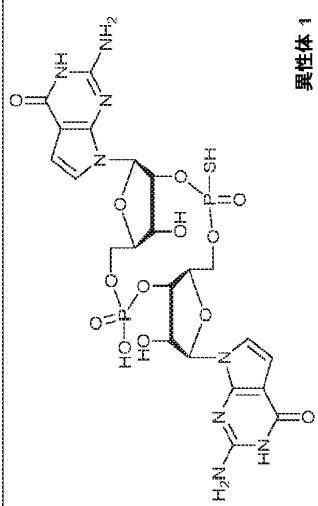
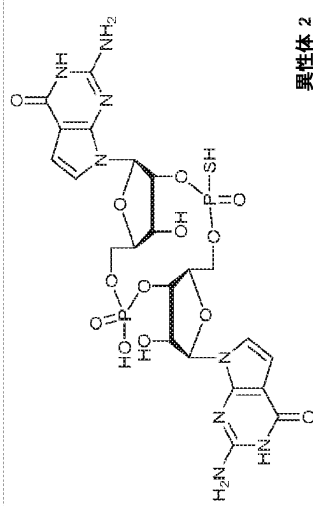
10

20

30

40

50

実施例 E	異性体 1	異性体 2
		
GB3	GC4	GC4
EC4		EC5

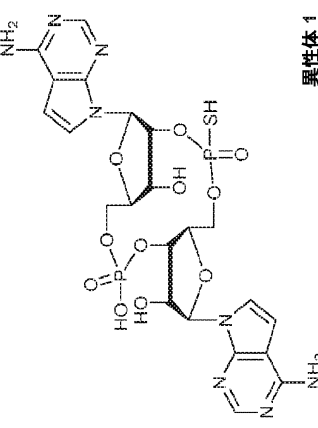
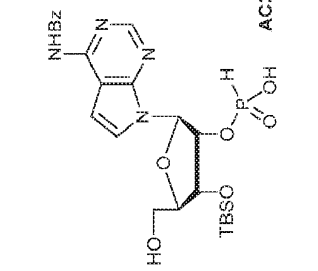
10

20

30

40

50

実施例 E	 <p>異性体 1</p> <p>異性体 2</p>	
A4		
EC6	 <p>AC3</p>	
EC7	AC3	

10

20

30

40

50

実施例 E	
異性体 2	
GC4	
AC3	
EC8	EC9

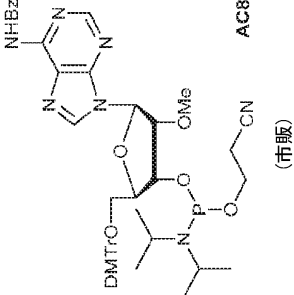
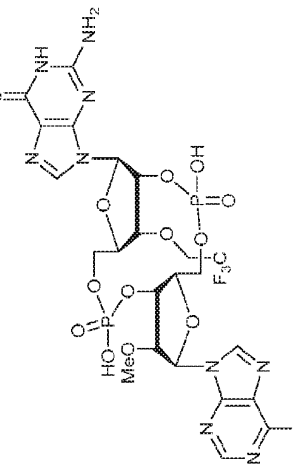
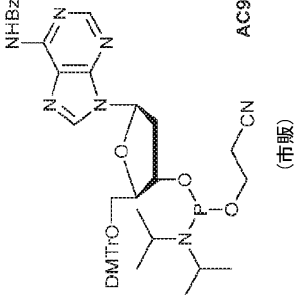
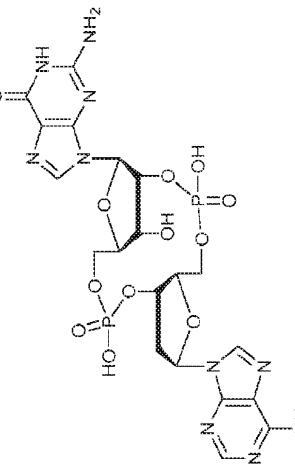
10

20

30

40

50

EC10	GC3	 (市販)	 (市販)	実施例 A
EC11	G1	 (市販)	 (市販)	実施例 A

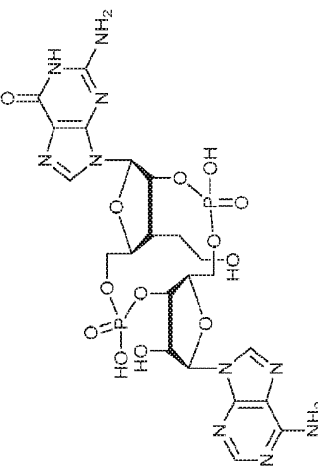
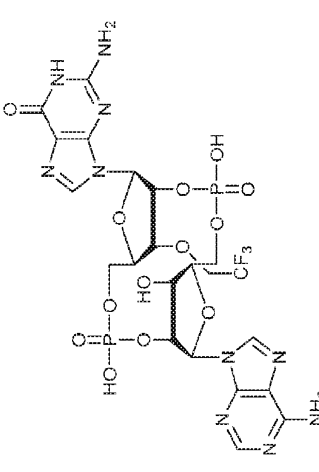
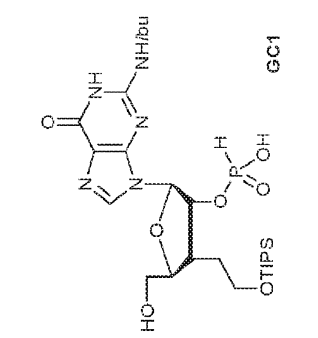
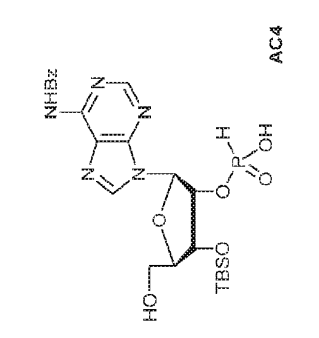
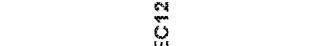
10

20

30

40

50

実施例 A		実施例 A	
A2			AC4
EC12		GA1	GA1
EC13		EC13	

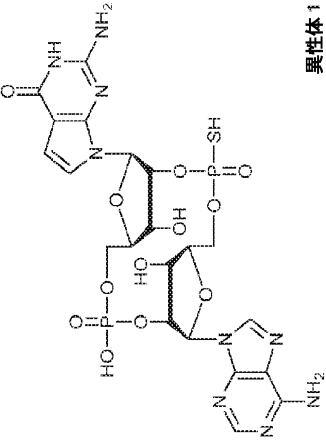
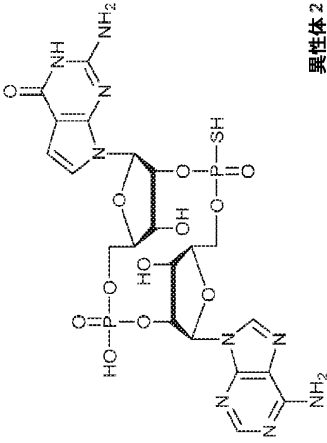
10

20

30

40

50

実施例 E	 異性体 1
AC4	 異性体 2
G7	
EC14	EC15

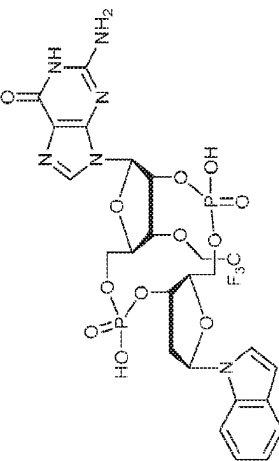
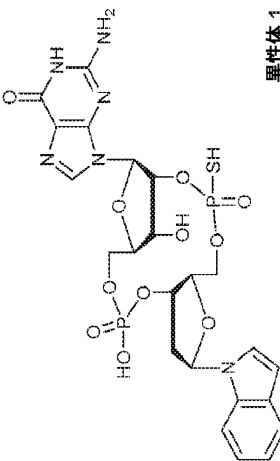
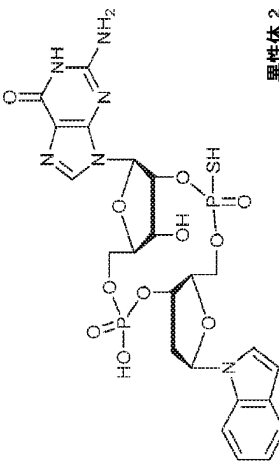
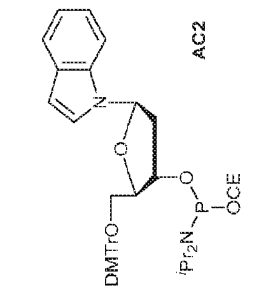
10

20

30

40

50

実施例 A		
実施例 E		異性体 1
実施例 E		異性体 2
		AC2
		AC2
		AC2
GA1		
EC16		
EC17	G1	
EC18	G1	

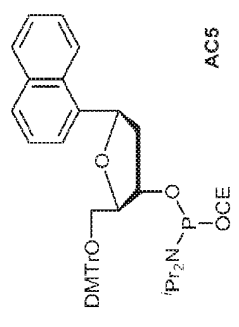
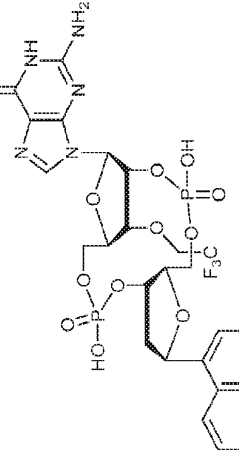
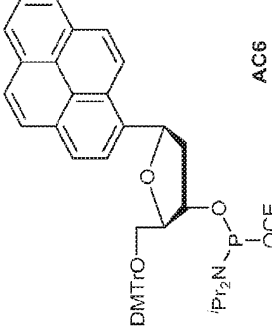
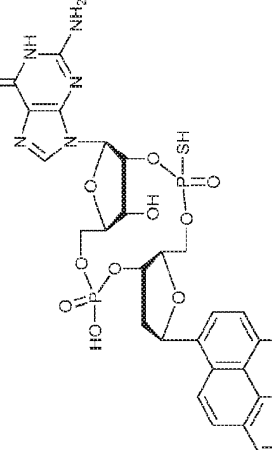
10

20

30

40

50

EC19	GC3	 <p>AC5</p>	 <p>異性体 1</p>	実施例 A
EC20	G1	 <p>AC6</p>	 <p>異性体 1</p>	実施例 E

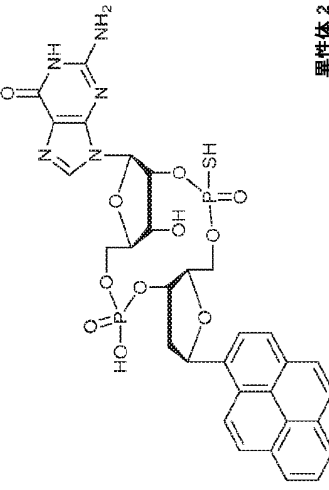
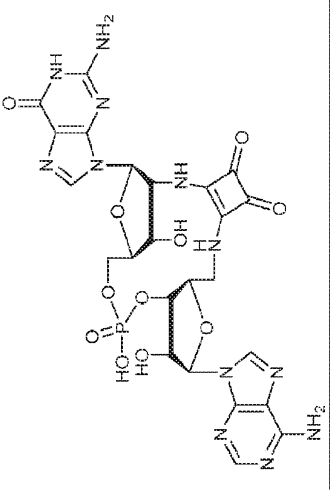
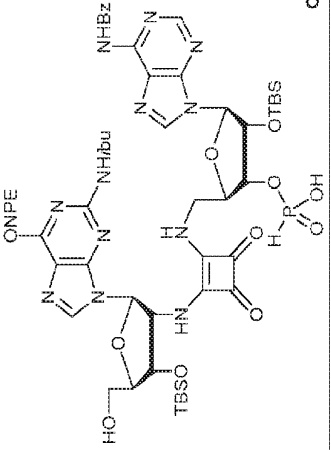
10

20

30

40

50

実施例 E		実施例 A	
AC6	GC3	CC1	
EC21		EC22	

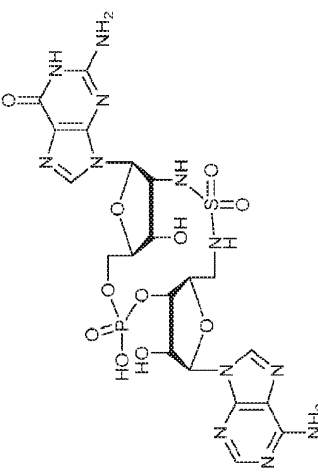
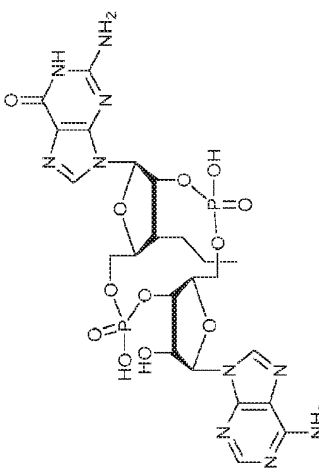
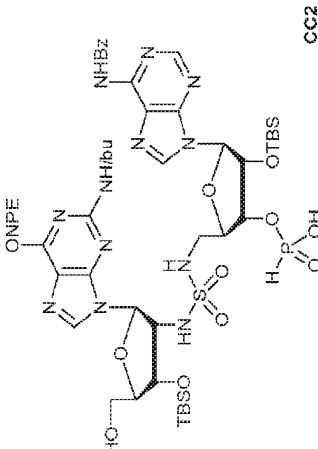
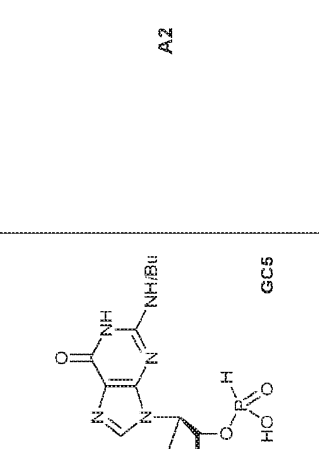
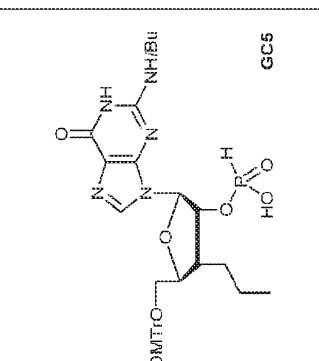
10

20

30

40

50

実施例 A		実施例 A	
EC23	 <p>CC2</p>	A2	 <p>GC5</p>
EC24			 <p>DMTrO</p>

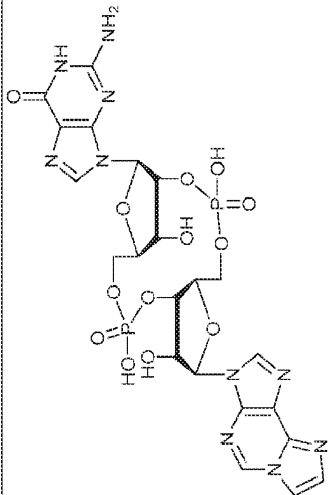
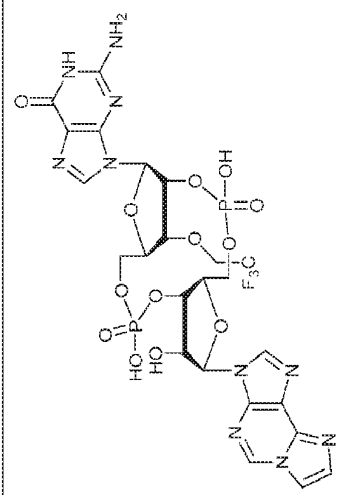
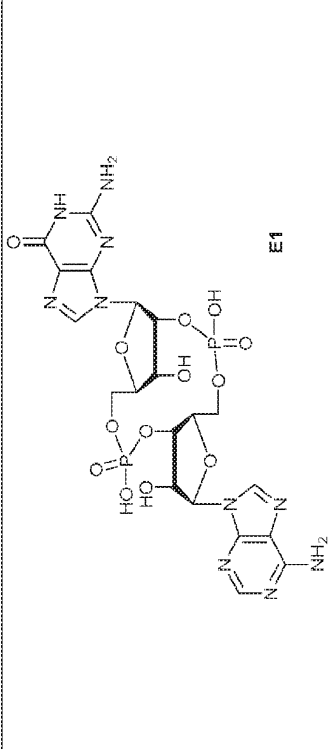
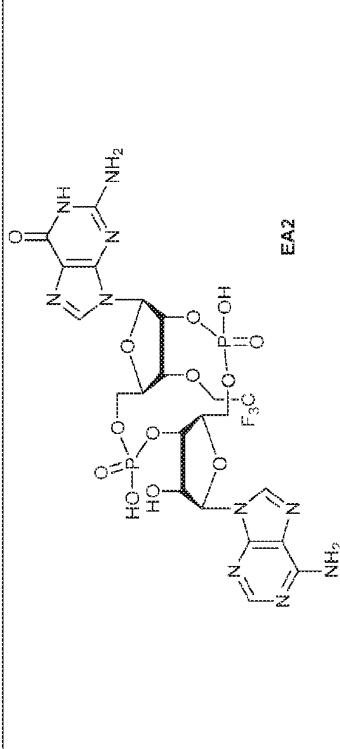
10

20

30

40

50

実施例 F	実施例 F
	
 <p style="text-align: center;">E1</p>	 <p style="text-align: center;">EA2</p>
EC25	EC26

10

20

30

40

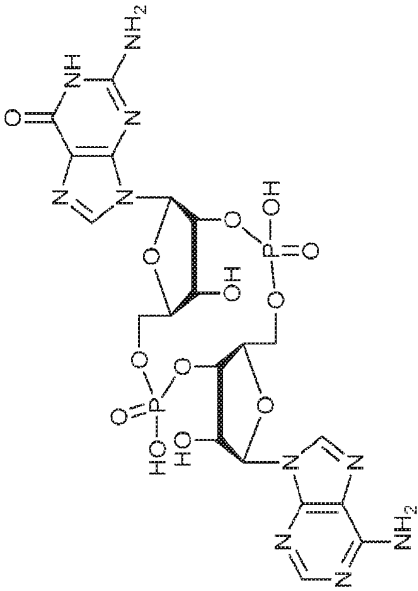
【 0 3 6 8 】

化合物例の選択された物性データを以下に要約する。

【 0 3 6 9 】

(表 4) 環状ジヌクレオチドおよび類似体の物性データ

50

例	構造	特徴的な ^1H NMR データ δ (ppm)*	^{31}P NMR データ δ (ppm)*	MS データ m/z
E1		8.58 (s, 1H) 8.56 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 6.45 (s, 1H) 6.22 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H) 5.89 (m, 1H) 5.31 (m, 1H) 50 °C	0.1 -0.9 50 °C	[M+H] ⁺ 675.1

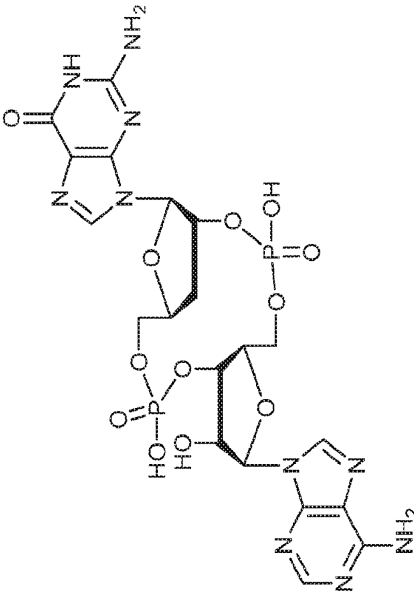
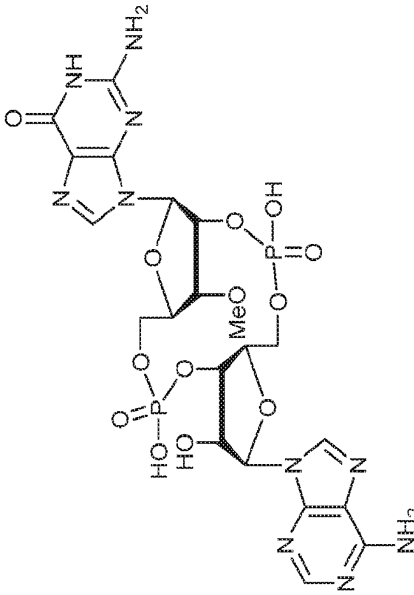
10

20

30

40

50

E2				<p>[M+H]⁺ 659.0</p>
E3		<p>8.31 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 6.19 (s, 1H) 5.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 5.71 (ddd, J = 8.4, 8.3, 4.3 Hz, 1H) 5.09 (ddd, J = 9.8, 6.9, 4.2 Hz, 1H) D₂O中のNa⁺塩</p>	<p>-1.2 -2.5 D₂O中のNa⁺塩</p>	<p>[M-H]⁻ 687.2</p>

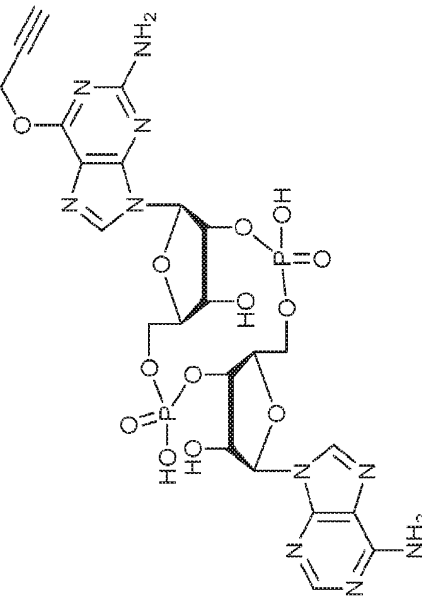
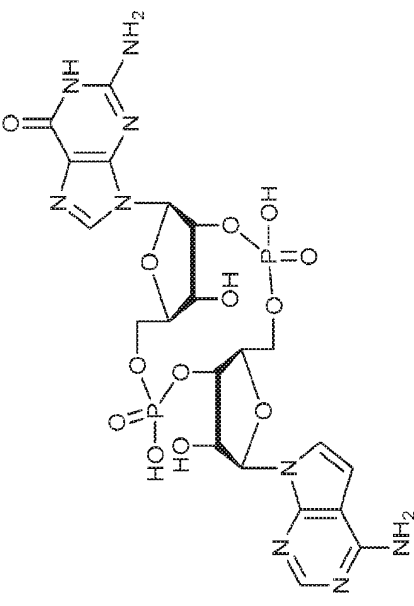
10

20

30

40

50

E4		8.24 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 6.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H) 5.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.63 (ddd, $J = 8.1, 7.9, 4.2$ Hz, 1H) 5.09 (m, 1H)	-1.5 -2.4	[M+H] ⁺ 713.2
E5		D ₂ O-CH ₃ CN 中 8.20 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.08 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H) 5.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)		[M+H] ⁺ 673.7

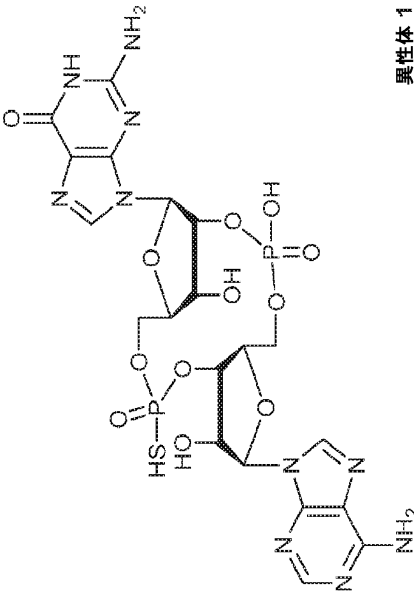
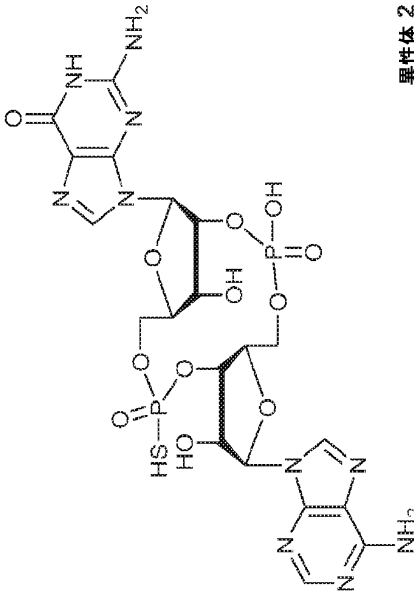
10

20

30

40

50

E6	 <p>異性体 1</p>	<p>8.25 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.43 (td, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H)</p>	<p>52.4 -2.4</p>	<p>[M+H]⁺ 691.0</p>
E7	 <p>異性体 2</p>	<p>8.29 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.61 (ddd, J = 7.9, 7.9, 4.0 Hz, 1H) 5.20 (ddd, J = 8.8, 8.8, 4.1 Hz, 1H)</p>	<p>55.1 -2.5</p>	<p>[M+H]⁺ 691.0</p>

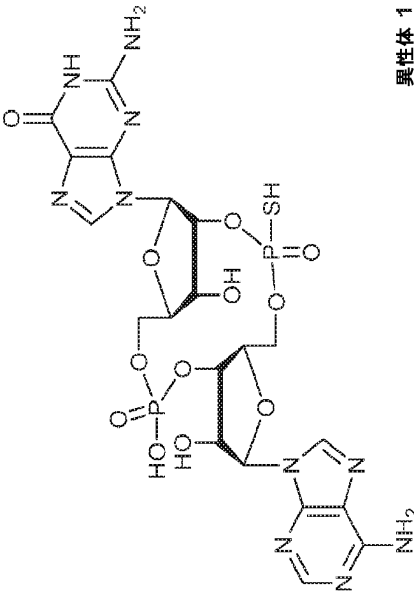
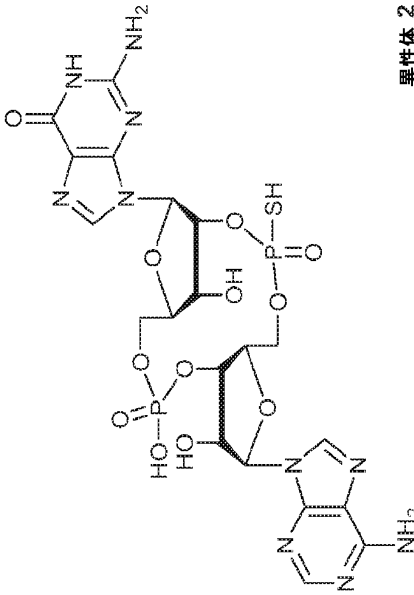
10

20

30

40

50

E8	 <p>異性体 1</p>	<p>8.59 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.98 (s, 1H)</p>	<p>55.1 -1.5</p>	<p>[M+H]⁺ 691.0</p>
E9	 <p>異性体 2</p>	<p>8.35 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 6.12 (s, 1H) 5.92 (s, 1H)</p>	<p>54.4 -1.6</p>	<p>[M+H]⁺ 691.0</p>

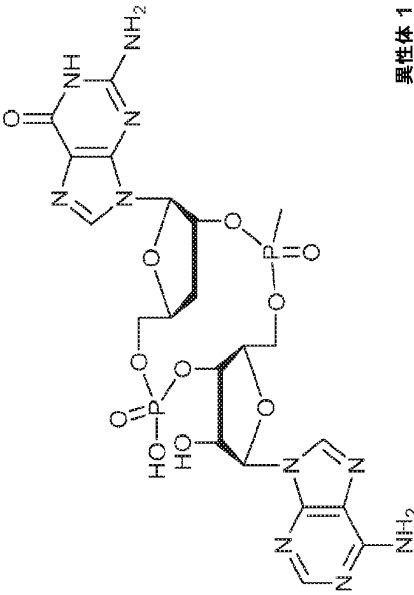
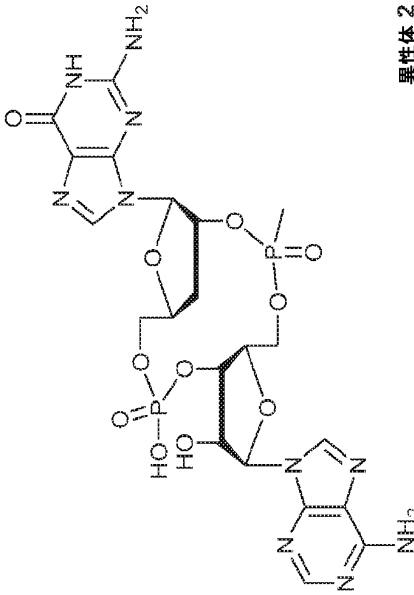
10

20

30

40

50

E10	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	<p>8.19 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 6.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 5.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H)</p>	33.8 -0.4	[M+H] ⁺ 657.2
E11	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	<p>8.08 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.00 (1H) 5.76 (1H)</p>	32.1 -0.3	[M+H] ⁺ 657.2

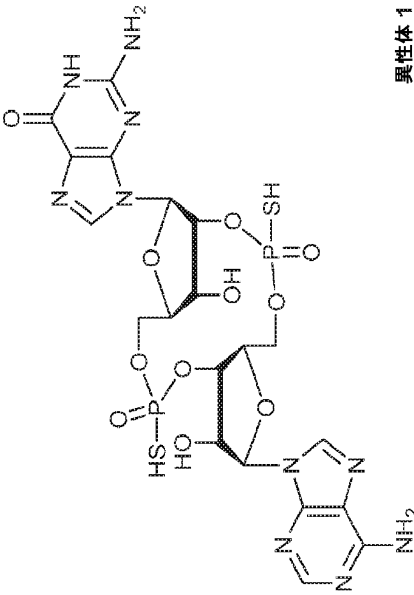
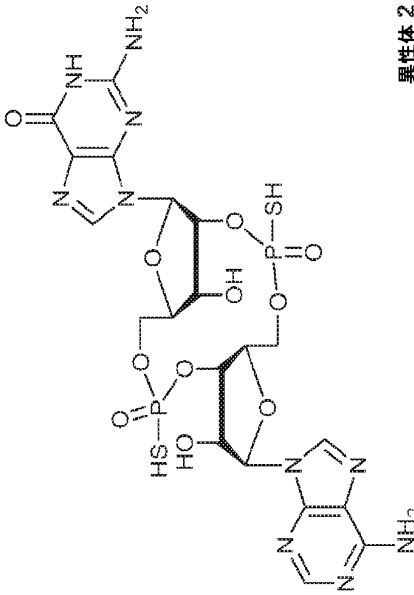
10

20

30

40

50

E12	 <p>異性体 1</p>			[M+H] ⁺ 707.0
E13	 <p>異性体 2</p>			[M+H] ⁺ 707.0

10

20

30

40

50

$[M+H]^+$ 707.0	$\frac{[M+2H]^{2+}}{2}$ 354.0
<p>異性体 3</p>	<p>異性体 1</p>
E14	E15

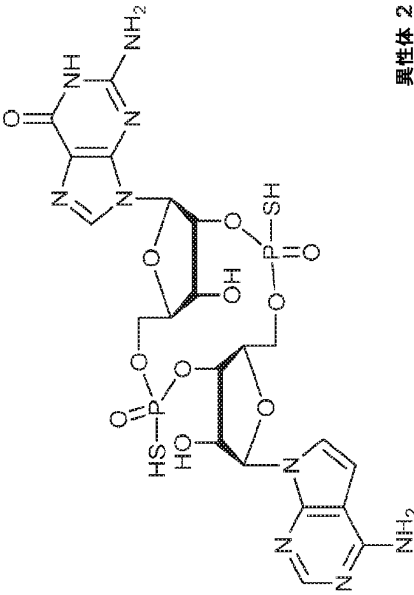
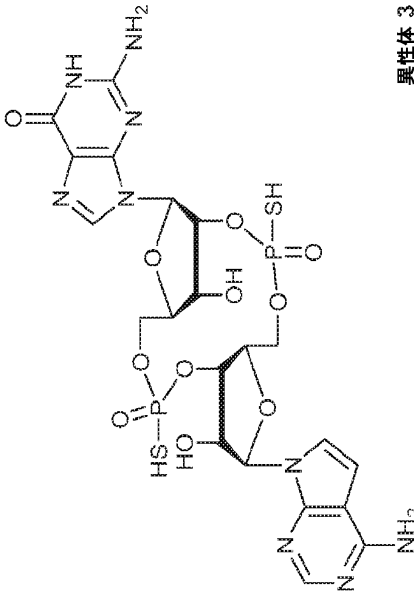
10

20

30

40

50

E16	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	DMSO-d ₆ 中 8.06 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H) 5.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.26 (ddd, J = 8.5, 6.8, 4.2 Hz, 1H) 5.06 (ddd, J = 8.0, 4.7, 2.8 Hz, 1H)	[M+H] ⁺ 706.1
E17	 <p style="text-align: center;">異性体 3</p>		[M+H] ⁺ 706.1

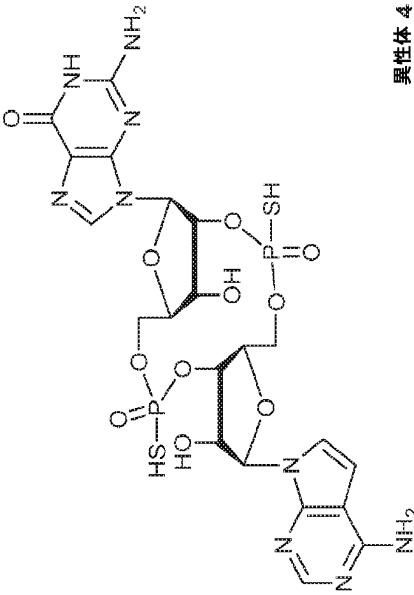
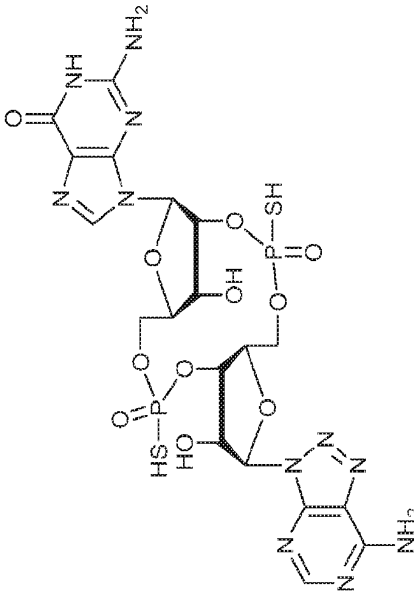
10

20

30

40

50

E18	 <p style="text-align: center;">異性体 4</p>	<p>CD₃CN 中</p> <p>8.23 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.19 (s, 1H) 5.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.23 (m, 1H) 4.95 (m, 1H)</p>	CD ₃ CN 中	[M+H] ⁺ 706.1
E19	 <p style="text-align: center;">異性体 4</p>	<p>D₂O 中</p> <p>8.84 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 6.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 6.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.79 (m, 1H) 5.60 (m, 1H)</p>	D ₂ O 中	[M+H] ⁺ 708.2

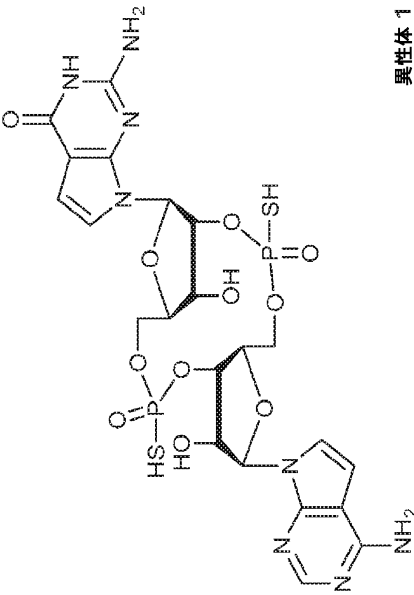
10

20

30

40

50

E20	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	<p>D₂O 中</p> <p>8.57 (s, 1H) 7.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.61 (d, J = 6.2 Hz, 1H) 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 5.69 (ddd, J = 8.0, 4.6, 3.1 Hz, 1H) 5.63 (ddd, J = 12.1, 8.4, 4.3 Hz, 1H)</p>	<p>D₂O 中</p> <p>59.3 57.8</p>	<p>[M+H]⁺</p> <p>705.3</p>
-----	---	--	--	---------------------------------------

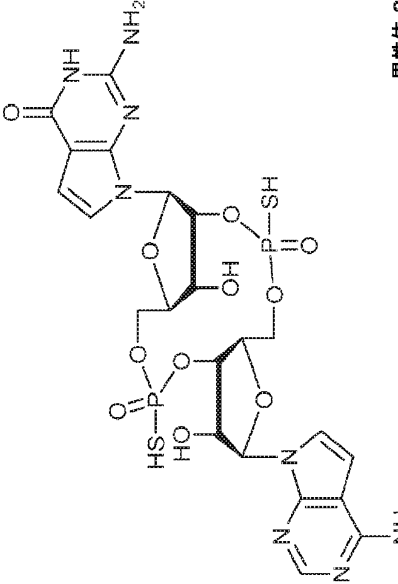
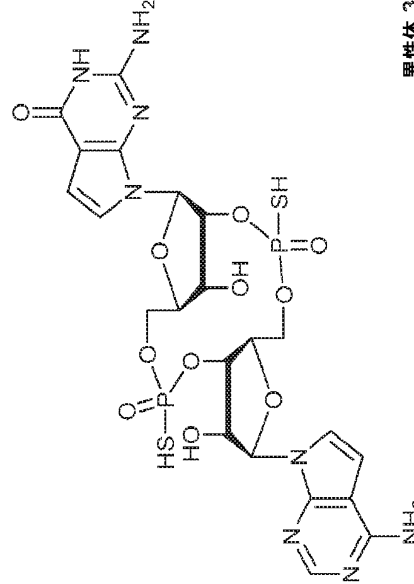
10

20

30

40

50

E21	 <p>異性体 2</p>	<p>DMSO-d₆ 中</p> <p>8.34 (s, 1H) 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.28 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H) 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H)</p>	<p>DMSO-d₆ 中</p> <p>54.9 50.1</p>	<p>[M+H]⁺</p> <p>705.1</p>
E22	 <p>異性体 3</p>	<p>DMSO-d₆ 中</p> <p>8.35 (s, 1H) 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.28 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 6.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.28 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H) 5.01 (m, 1H)</p>	<p>DMSO-d₆ 中</p> <p>59.7 58.9</p>	<p>[M+H]⁺</p> <p>705.1</p>

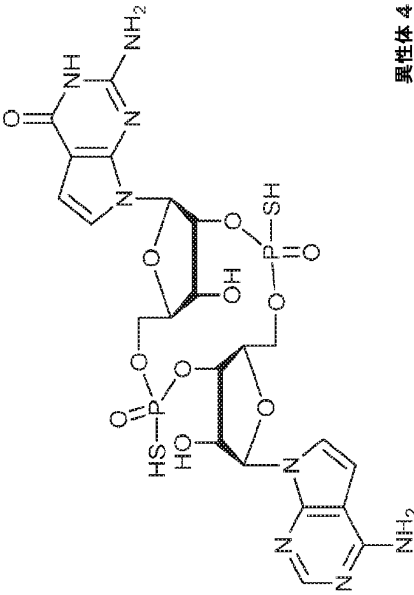
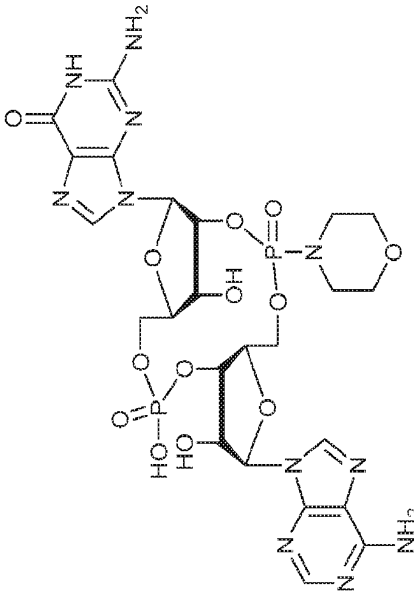
10

20

30

40

50

E23	 <p>異性体 4</p>	DMSO- d_6 δ 8.35 (s, 1H) 7.69 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 7.07 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 6.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H) 6.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.05 (m, 1H) 4.99 (m, 1H)	DMSO- d_6 δ 58.5 50.9 [M+H] ⁺ 705.1
E24	 <p>異性体 4</p>	8.32 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 6.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 5.63 (ddd, $J = 9.1$, 5.0, 5.0, 1H)	5.6 -1.4 [M+H] ⁺ 744.0

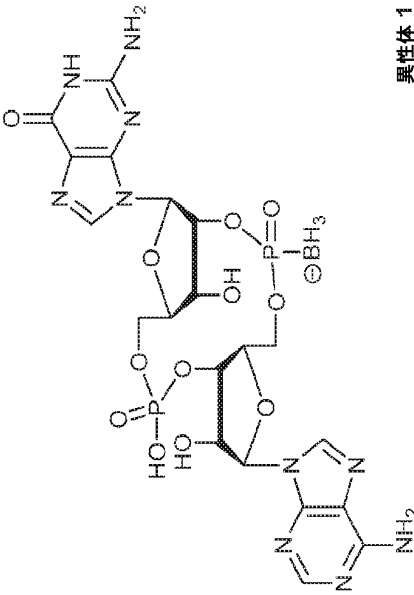
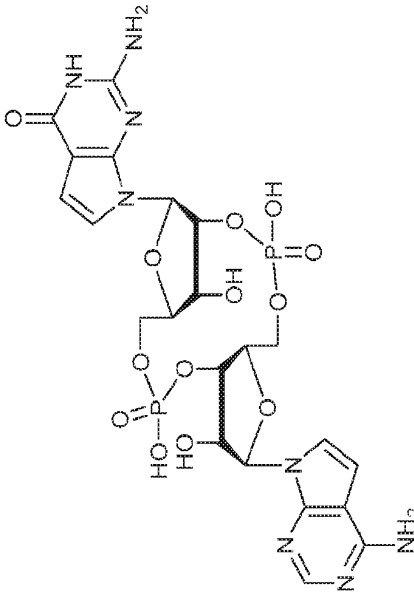
10

20

30

40

50

E25	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	<p>8.55 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 5.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 5.56 (m, 1H) 5.03 (ddd, J = 9.4, 6.5, 4.2 Hz, 1H)</p>	-1.3	[M] ⁻ 671.2
EA1		<p>DMSO-d₆ 中 8.07 (s, 1H) 7.37 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 6.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 4.85 (m, 1H) 4.81 (m, 1H)</p>	DMSO-d ₆ 中 0.98 0.96	[M+H] ⁺ 673.1

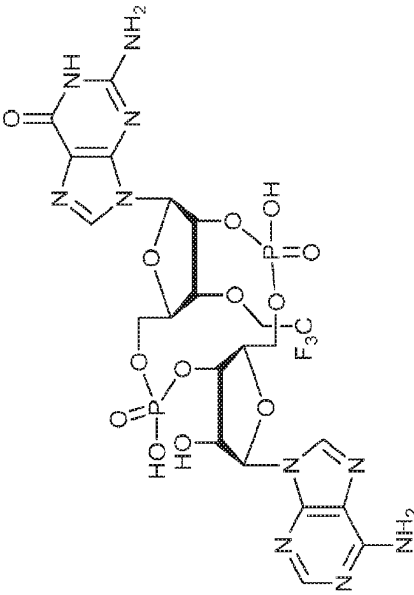
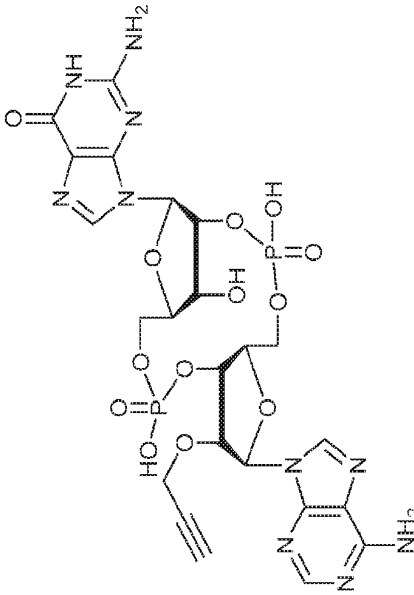
10

20

30

40

50

EA2		<p>8.29 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 6.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.69 (ddd, $J = 8.7$, 8.7, 4.0 Hz, 1H) 5.09 (m, 1H) D₂O中のNa⁺塩</p>	<p>-1.1 -2.3 D₂O中のNa⁺塩</p>	<p>[M+H]⁺ 757.0 [M-H]⁻ 755.0</p>
EA3		<p>8.26 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 5.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) 5.63 (m, 1H) 5.10 (m, 1H)</p>	<p>-1.6 -2.3</p>	<p>[M+H]⁺ 713.0 [M-H]⁻ 711.0</p>

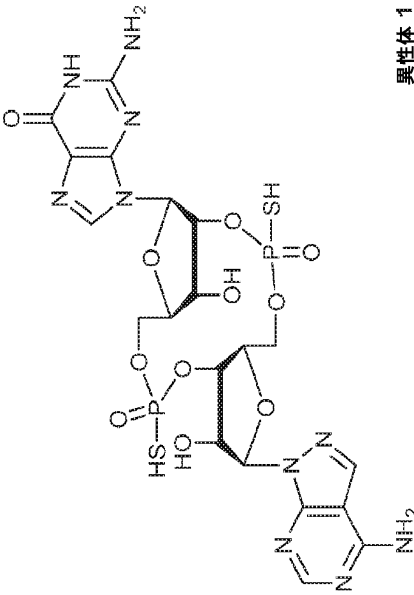
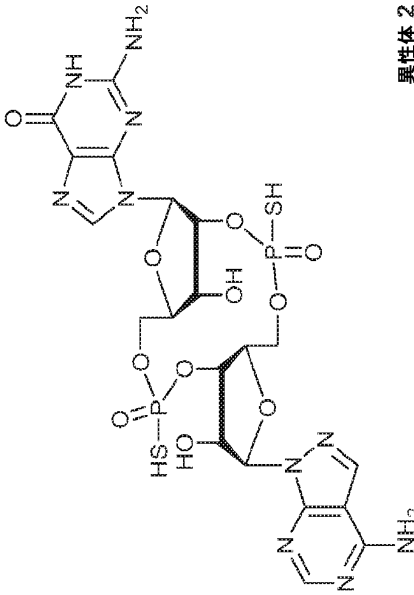
10

20

30

40

50

EA4	 <p>異性体 1</p>	<p>CD₃CN 中</p> <p>8.19 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.15 (brs, 1H) 6.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H) 5.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.24 (m, 2H)</p>	<p>CD₃CN 中</p> <p>55.4 53.5</p>	<p>[M+H]⁺ 707.1</p>
EA5	 <p>異性体 2</p>		<p>CD₃CN 中</p> <p>59.6 58.1</p>	<p>[M+H]⁺ 707.1</p>

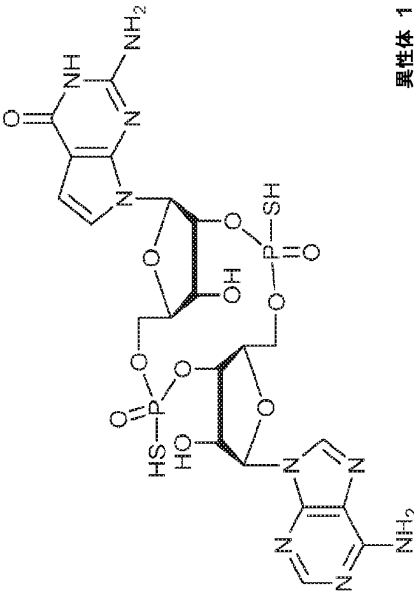
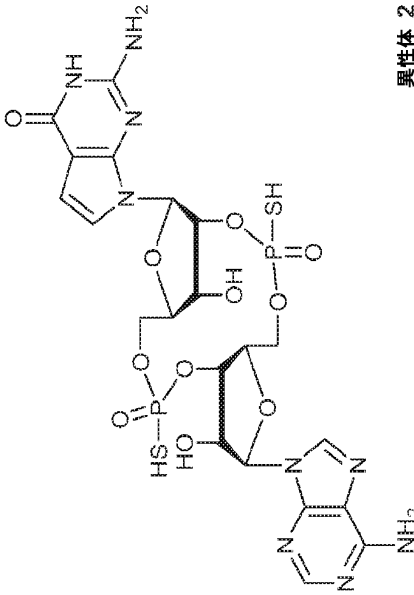
10

20

30

40

50

EA6	 <p>異性体 1</p>	<p>D₂O 中</p> <p>8.62 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 6.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H) 5.59 (m, 1H) 5.51 (m, 1H)</p>	D ₂ O 中	[M+H] ⁺ 706.0
EA7	 <p>異性体 2</p>		CD ₃ CN 中	[M+H] ⁺ 706.0

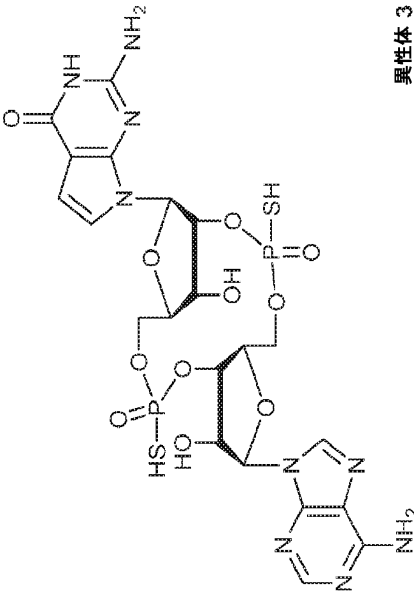
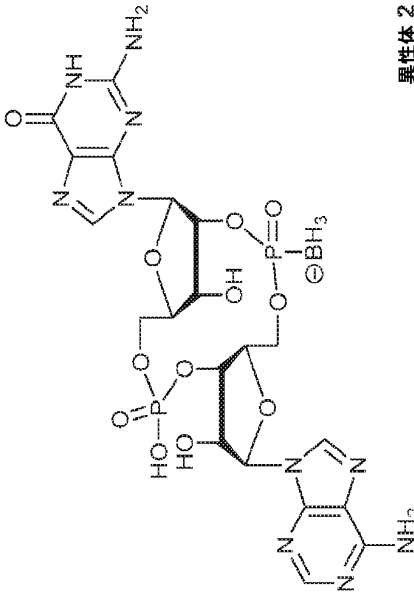
10

20

30

40

50

EA8	 <p>異性体 3</p>	CD ₃ CN 中 53.4 48.7	[M+H] ⁺ 705.9
EA9	 <p>異性体 2</p>	8.41 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.76 (ddd, J = 8.8, 8.6, 4.1 Hz, 1H) 5.08 (m, 1H)	[M] ⁻ 671.2

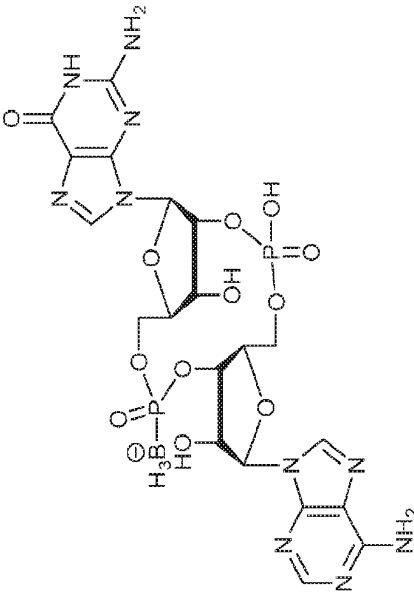
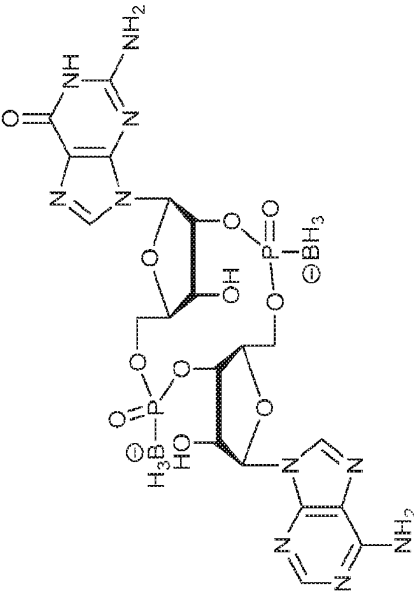
10

20

30

40

50

EA10		<p>8.32 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 6.16 (s, 1H) 5.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.67 (m, 1H) 5.21 (m, 1H)</p>		[M] ⁻ 671.2
EA11		<p>8.43 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 6.19 (s, 1H) 6.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H)</p>		[M+H] ⁻ 669.2

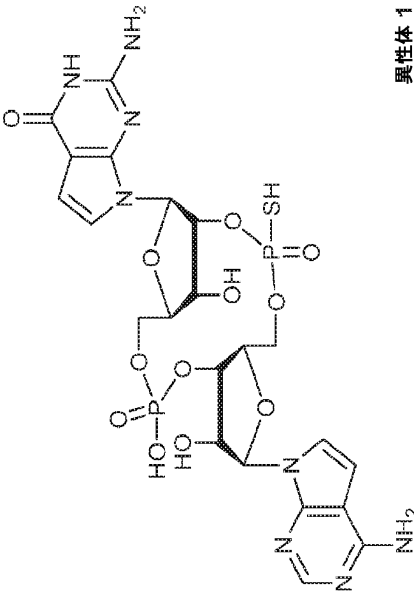
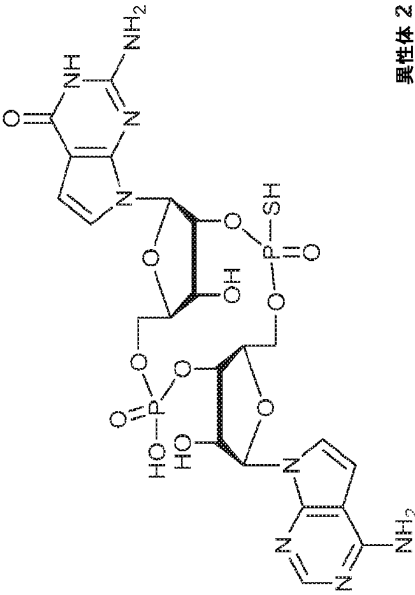
10

20

30

40

50

EB1	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	<p>8.16 (s, 1H) 7.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H) 7.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H) 6.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 6.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H) 6.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 5.49 (m, 1H) 5.17 (m, 1H)</p>	<p>57.7 -0.2</p> <p>[M+H]⁺ 689.0</p>
EB2	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	<p>8.16 (s, 1H) 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.44 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H) 6.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.48 (dd, J = 8.6, 8.5, 4.1 Hz, 1H) 5.00 (ddd, J = 7.1, 7.1, 4.7 Hz, 1H)</p>	<p>52.0 -1.1</p> <p>[M+H]⁺ 689.0</p>

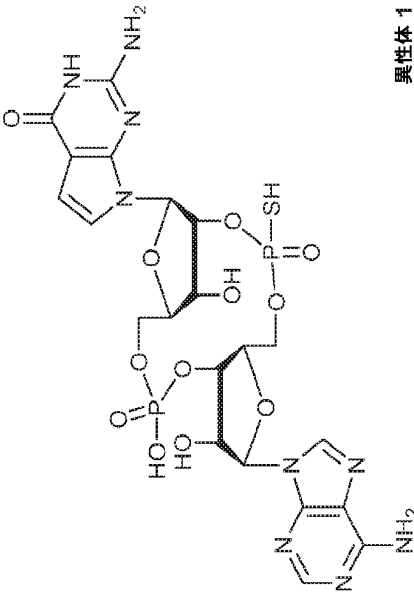
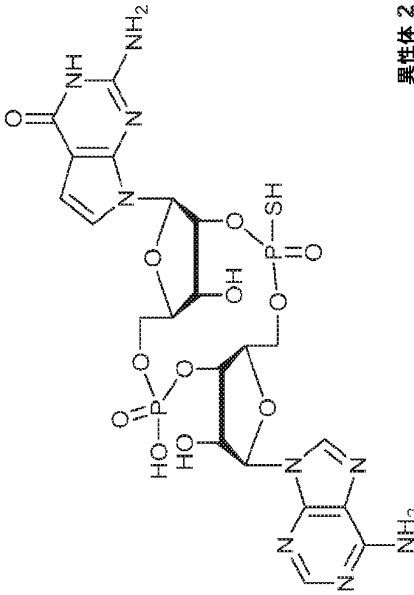
10

20

30

40

50

EB3	 <p>異性体 1</p>	<p>8.26 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 6.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.15 (s, 1H) 5.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 5.55 (m, 1H) 4.99 (m, 1H)</p>	<p>51.5 -1.3</p>	<p>[M+H]⁺ 690.0</p>
EB4	 <p>異性体 2</p>	<p>8.46 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.38 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H) 5.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 5.63 (m, 1H) 5.11 (ddd, J = 6.7, 6.6, 4.5 Hz, 1H)</p>	<p>56.1 -0.7</p>	<p>[M+H]⁺ 690.0</p>

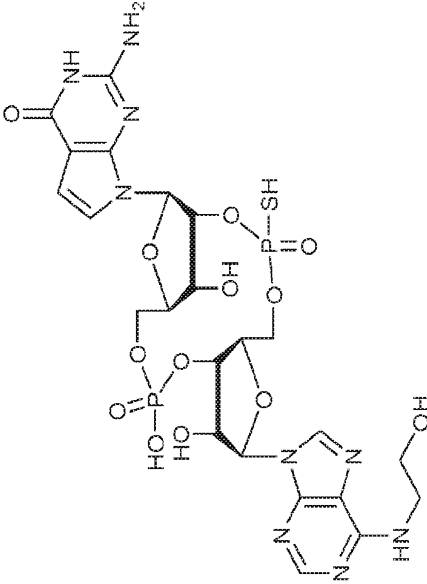
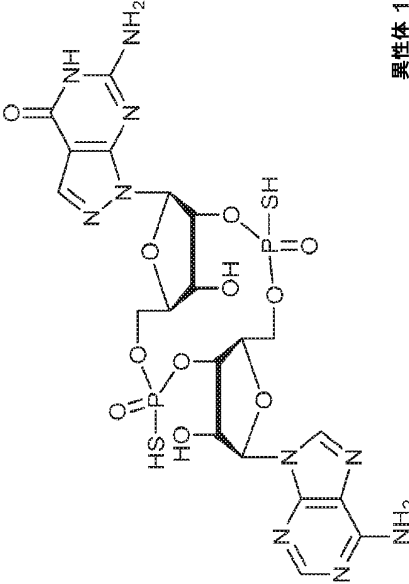
10

20

30

40

50

EB5		<p>8.26 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 6.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.14 (s, 1H) 5.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.55 (m, 1H) 5.00 (m, 1H)</p>	51.5 -1.3	[M+H] ⁺ 734.0 [M-H] ⁻ 732.0
EB6	 <p>異性体 1</p>	<p>8.55 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 6.22 (s, 1H) 6.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.81 (ddd, J = 10.4, 8.6, 4.0 Hz, 1H) 5.32 (ddd, J = 8.9, 8.8, 4.3 Hz, 1H)</p>	54.1 52.5	[M-H] ⁻ 705.0

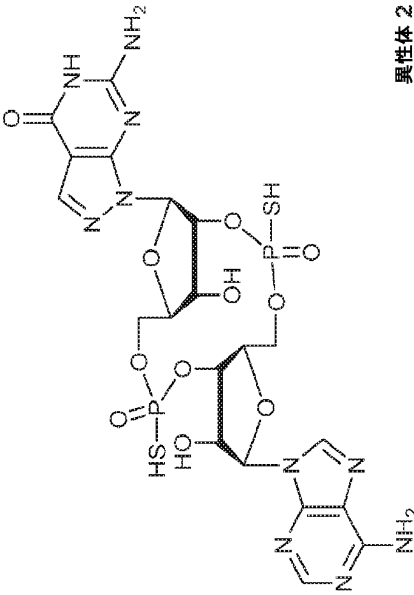
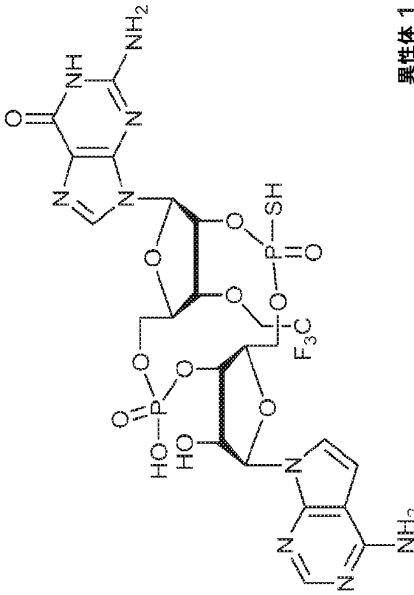
10

20

30

40

50

EB7	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	<p>8.59 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 6.21 (s, 1H) 6.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.88 (ddd, J = 10.5, 8.6, 4.1 Hz, 1H) 5.31 (ddd, J = 8.4, 8.4, 4.1 Hz, 1H)</p>	<p>55.4 54.2</p>	<p>[M-H]⁻ 705.0</p>
EC1	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	<p>8.15 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.27 (s, 1H) 6.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 5.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.75 (ddd, J = 9.2, 9.1, 4.1 Hz, 1H) 5.07 (m, 1H)</p>	<p>52.0 -1.3</p>	<p>[M+H]⁺ 772.1</p>

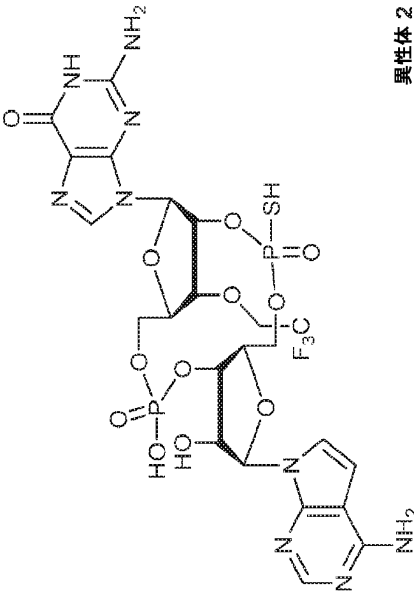
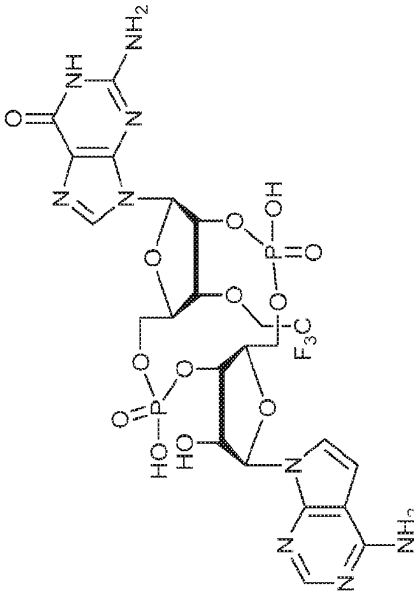
10

20

30

40

50

EC2	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	<p>8.15 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.37 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H) 6.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.78 (ddd, J = 12.6, 8.5, 4.1 Hz, 1H) 5.16 (m, 1H)</p>	56.3 -0.6	[M+H] ⁺ 772.1
EC3	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	<p>8.15 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.27 (s, 1H) 6.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 5.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.68 (ddd, J = 8.5, 8.45, 4.0 Hz, 1H) 5.08 (ddd, J = 7.7, 7.5, 4.5 Hz, 1H)</p>	-1.4 -2.4	[M+H] ⁺ 756.2

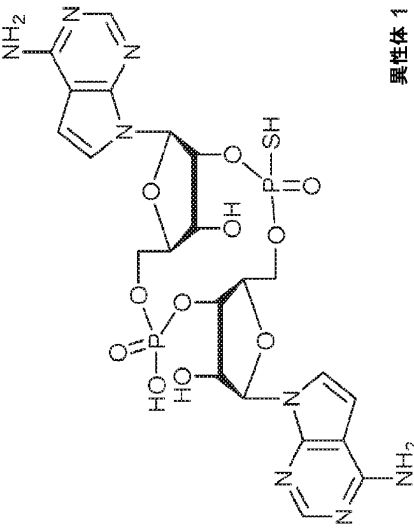
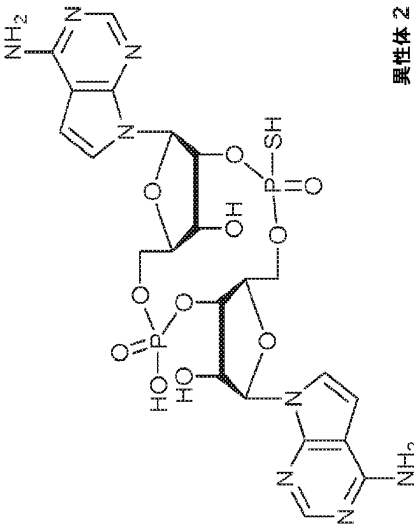
10

20

30

40

50

EC6	 <p>異性体 1</p>	<p>8.11 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 7.20 (d, J = 3.9 Hz, 1H) 6.40 (m, 2H) 6.22 (m, 2H) 5.23 (ddd, J = 9.0, 8.8, 4.2 Hz, 1H) 4.94 (m, 1H)</p>		<p>52.9 -1.0</p> <p>[M+H]⁺ 673.0</p>
EC7	 <p>異性体 2</p>	<p>8.103 (s, 1H) 8.102 (s, 1H) 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H) 7.34 (d, J = 3.9 Hz, 1H) 6.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 6.23 (d, J = 6.5 Hz, 1H)</p>		<p>59.1 0.1</p> <p>[M+H]⁺ 673.0</p>

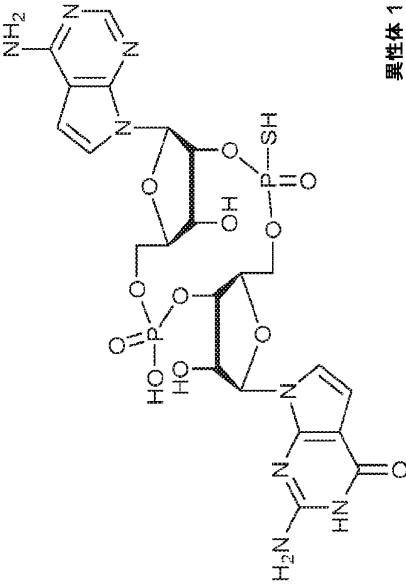
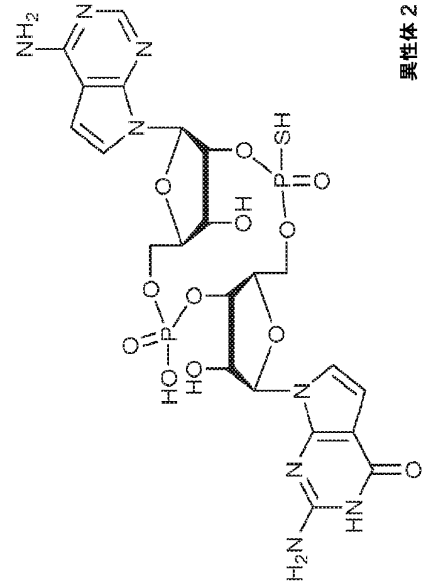
10

20

30

40

50

EC8	 <p>異性体 1</p>	<p>DMSO-d₆ 中</p> <p>8.27 (s, 2H) 8.05 (s, 1H) 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.30 (m, 2H) 5.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 5.01 (m, 1H) 4.85 (m, 1H)</p>	<p>[M+H]⁺</p> <p>689.2</p>
EC9	 <p>異性体 2</p>	<p>DMSO-d₆ 中</p> <p>8.29 (s, 2H) 8.04 (s, 1H) 7.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.59 (d, J = 3.8 Hz, 1H) 6.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H) 6.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.11 (m, 1H) 4.40 (m, 1H)</p>	<p>[M+H]⁺</p> <p>689.1</p>

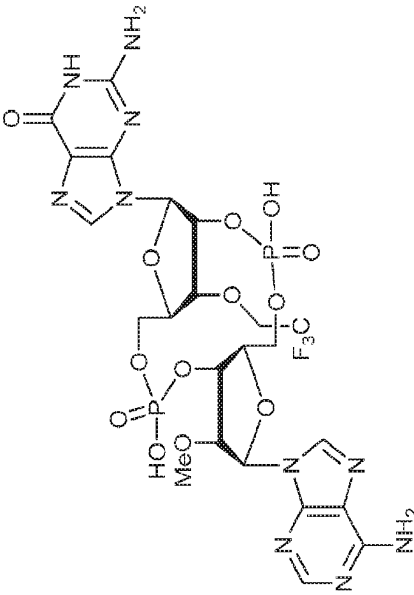
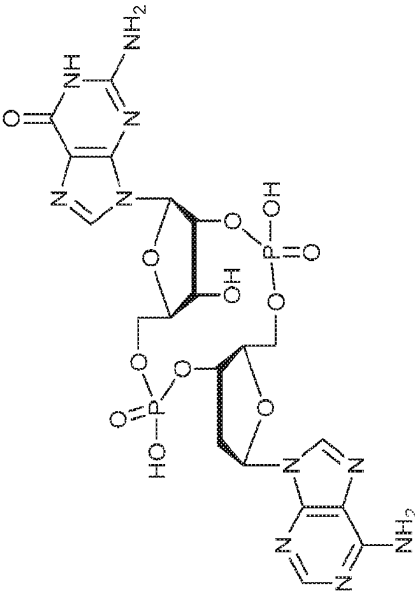
10

20

30

40

50

EC10		8.28 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 6.26 (s, 1H) 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.76 (ddd, J = 8.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H) 5.09 (m, 1H)	-1.6 -2.7	[M+H] ⁺ 771.2
EC11		8.32 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 6.47 (m, 1H) 5.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 5.58 (m, 1H) 5.19 (m, 1H)		[M+H] ⁺ 659.0 [M-H] ⁻ 656.8

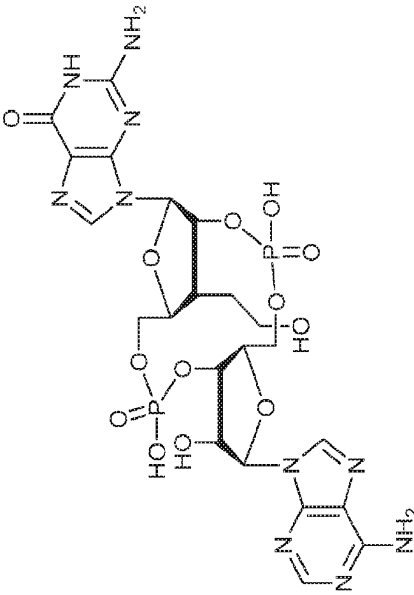
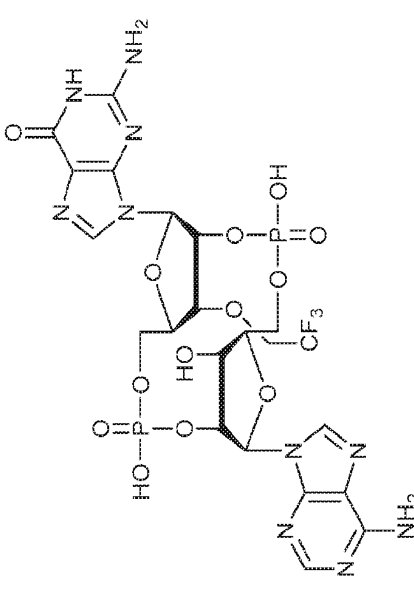
10

20

30

40

50

EC12		8.30 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 6.16 (s, 1H) 5.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.73 (ddd, $J = 8.0$, 8.0, 8.0 Hz, 1H) 5.08 (m, 1H)	-1.0 -2.4	$[M+H]^+$ 703.0
EC13		8.36 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 6.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 5.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.38 (ddd, $J = 8.1$, 7.9, 4.4 Hz, 1H) 5.09 (ddd, $J = 8.3$, 4.2, 4.2 Hz, 1H)	-1.3 -1.8	$[M+H]^+$ 757.0

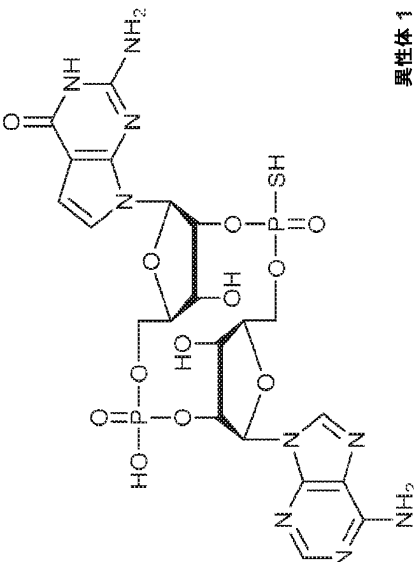
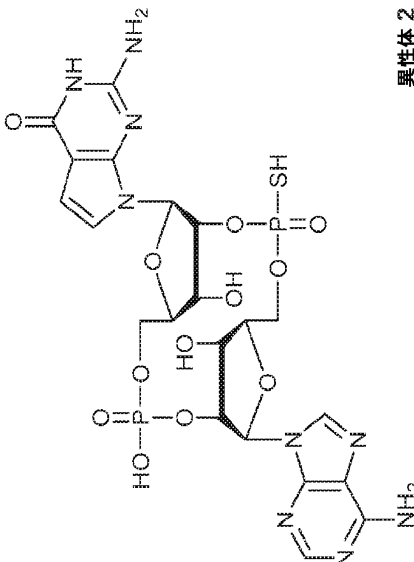
10

20

30

40

50

EC14	 <p>異性体 1</p>	<p>8.69 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 6.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.34 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 6.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 5.17 (m, 2H)</p>	56.7 -1.5	[M+H] ⁺ 689.9
EC15	 <p>異性体 2</p>	<p>8.35 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 6.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 6.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H) 6.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 5.19 (ddd, $J = 8.6$, 4.6 Hz, 1H) 5.14 (ddd, $J = 8.5$, 4.4, 4.4 Hz, 1H)</p>	52.1 -1.6	[M+H] ⁺ 690.0

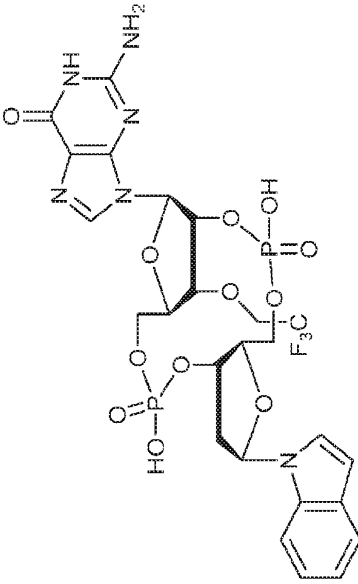
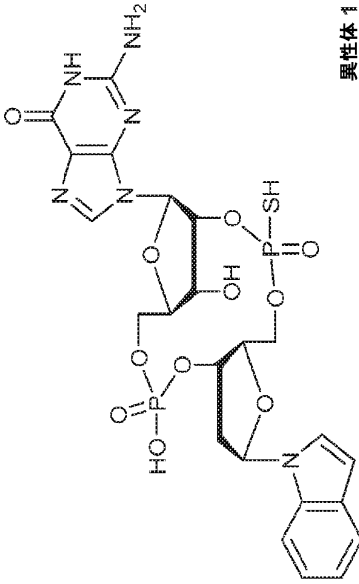
10

20

30

40

50

EC16		8.03 (s, 1H) 7.68 (m, 1H) 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) 7.20 (m, 2H) 6.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H) 6.55 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) 6.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.55 (m, 1H) 5.20 (m, 1H)	[M+H] ⁺ 723.1
EC17		8.03 (s, 1H) 7.67 (m, 1H) 7.58 (m, 1H) 7.44 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H) 7.18 (m, 2H) 6.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H) 6.52 (m, 1H) 6.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 5.57 (m, 1H) 5.20 (m, 1H)	[M+H] ⁺ 657.0 [M-H] ⁻ 655.0

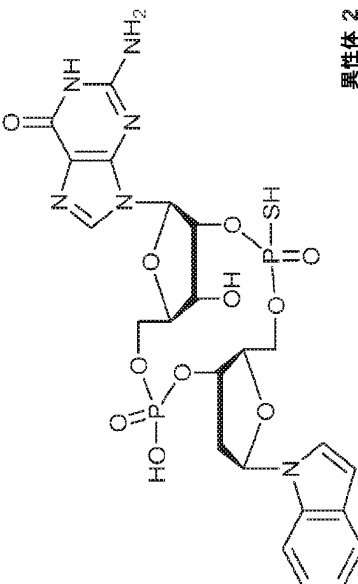
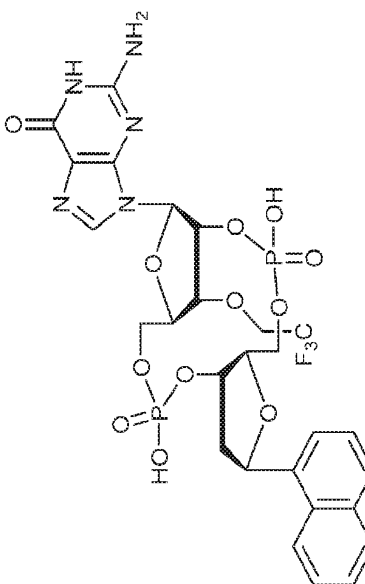
10

20

30

40

50

EC18	 <p>異性体 2</p>	<p>8.16 (s, 1H) 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.19 (m, 1H) 6.61 (m, 2H) 6.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 5.50 (m, 1H) 5.31 (m, 1H)</p>	<p>59.5 -1.0</p>	<p>[M+H]⁺ 657.0 [M-H]⁻ 655.0</p>
EC19	 <p>異性体 2</p>	<p>8.06 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H) 6.02 (m, 2H) 5.52 (ddd, J = 8.7, 8.7, 4.2 Hz, 1H) 5.08 (m, 1H)</p>	<p>-1.0 -1.2</p>	<p>[M+H]⁺ 734.0</p>

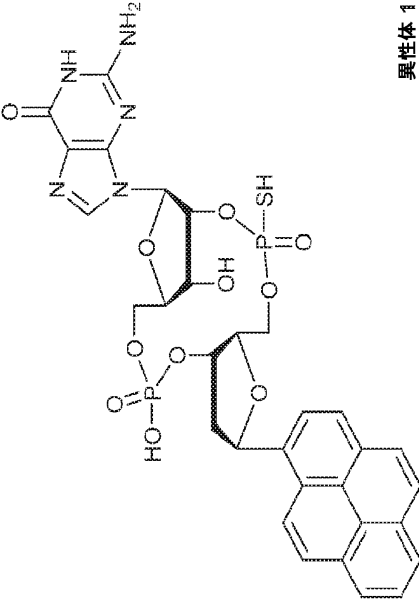
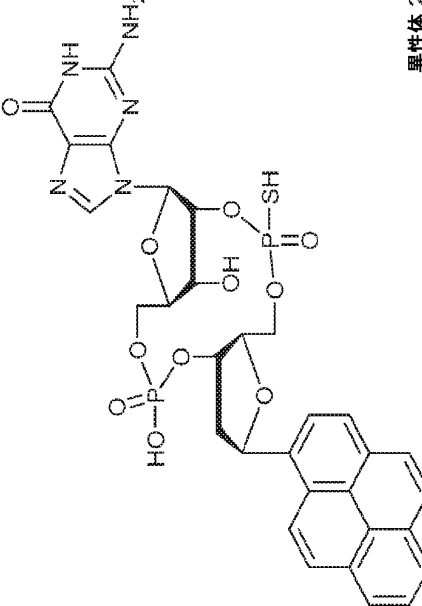
10

20

30

40

50

EC20	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	<p>9.12 (s, 1H) 8.29 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 8.12 (m, 5H) 8.00 (s, 2H) 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) 6.18 (m, 2H) 5.36 (m, 2H)</p>	<p>62.8 -0.7</p>	<p>[M+H]⁺ 742.1</p>
EC21	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	<p>9.09 (s, 1H) 8.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 8.11 (m, 5H) 7.98 (s, 2H) 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) 6.17 (dd, $J = 10.5, 5.3$ Hz, 1H) 6.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 5.46 (m, 1H) 5.13 (m, 1H)</p>	<p>56.5 -0.8</p>	<p>[M+H]⁺ 742.0</p>

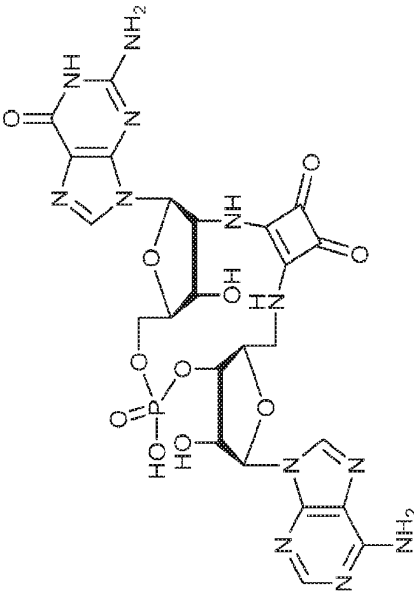
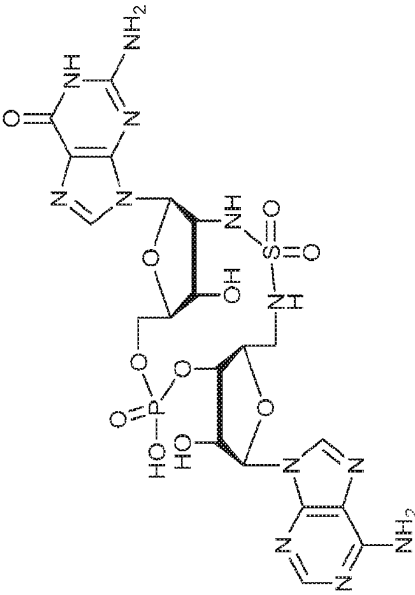
10

20

30

40

50

EC22		8.21 (s, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 6.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) 6.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H)	-0.1	[M+H] ⁺ 689.0
EC23		8.15 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.44 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H) 5.13 (m, 2H)	-1.24	[M+H] ⁺ 672.9

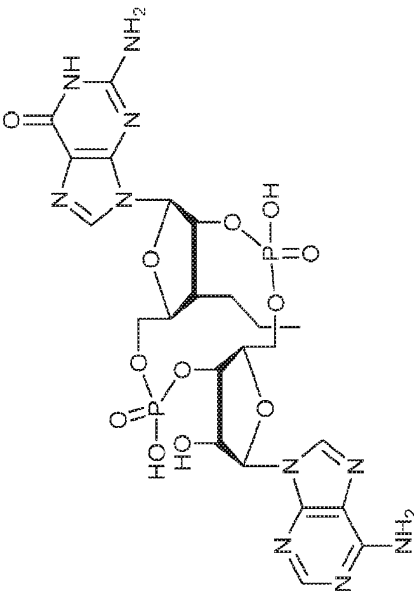
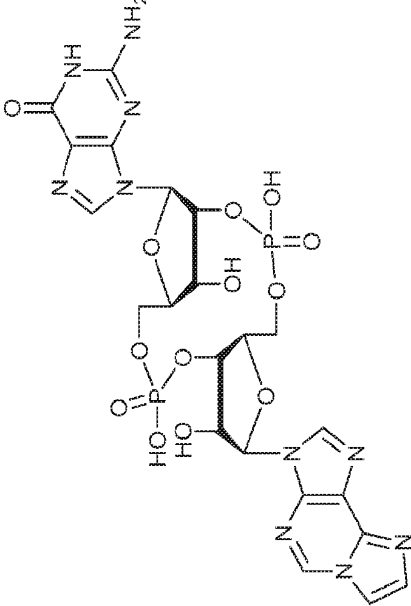
10

20

30

40

50

EC24		<p>8.31 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 5.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 5.68 (m, 1H) 5.08 (m, 1H)</p>	<p>-1.0 -2.2</p>	<p>[M+H]⁺ 701.2 [M-H]⁻ 699.0</p>
EC25		<p>9.08 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.57 (s, 1H) 6.28 (s, 1H) 5.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 5.64 (ddd, J = 8.3, 8.3, 4.2 Hz, 1H) 5.08 (ddd, J = 8.8, 6.5, 4.3 Hz, 1H)</p>	<p>-1.3 -2.0</p>	<p>[M-H]⁻ 697.1</p>

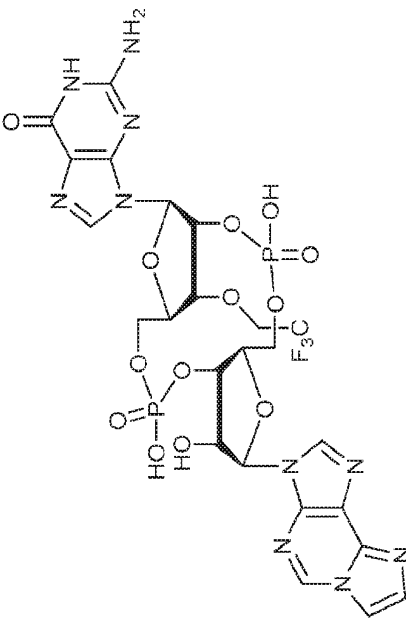
10

20

30

40

50

EC26		9.15 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 6.32 (s, 1H) 5.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 5.72 (ddd, J = 8.7, 8.7, 4.1 Hz, 1H) 5.11 (ddd, J = 8.6, 6.8, 4.3 Hz, 1H)	-1.3 -2.3	[M-H] ⁻ 779.0
------	--	--	--------------	-----------------------------

10

20

30

40

* 別途言及がない限りはNaH₂PO₄/Na₂HPO₄/D₂O中。

【 0 3 7 0 】

代表的化合物の立体化学情報を以下に示す。

【 0 3 7 1 】

(表 5) 例E23およびEB3のP配置

50

<p>E23 [Rp,Rp]</p>	<p>異性体 4</p>	10
<p>EB3 [Rp]</p>	<p>異性体 1</p>	20

【 0 3 7 2 】

30

生物学的試験

96ウェルプレート中で、cGAMP類似体化合物のリン酸緩衝食塩水(PBS)中段階希釈液と、 0.2×10^6 個/ウェルのTHP1ルシフェラーゼレポーター細胞とを、細胞膜上に開口チャネルを形成することで化合物取り込みを促進しうるパーフリンゴリジンO(PFO)1nMの存在下または非存在下で混合する。16時間後、各ウェルから培地15 μ Lを新たなプレートに移し、発光を測定する。PBS刺激細胞に対する発光の増大倍率を各化合物の濃度の対数に対してプロットし、EC₅₀をGraphpadを使用して算出する。

【 0 3 7 3 】

(表6) 環状ジヌクレオチドおよび類似体の活性

40

例	PFOありの THP1-ISG-Luc, EC ₅₀ , nM	PFOなしの THP1-ISG-Luc, EC ₅₀ , μM
E1	A	A
E2	A	A
E3	A	A
E4	A	A
E5	C	C
E6	A	A
E7	A	A
E8	B	C
E9	A	A
E10	C	C
E11	B	C
E12	A	A
E13	B	C
E14	B	C
E15	C	C
E16	A	A
E17	C	C
E18	A	A
E19	C	C
E20	B	A
E21	B	A
E22	B	A
E23	A	A
E24	B	A
E25	A	A
EA1	B	C
EA2	A	A
EA3	C	C
EA4	B	A
EA5	C	C
EA6	C	C
EA7	B	A
EA8	B	A
EA9	A	A

例	PFOありの THP1-ISG-Luc, EC ₅₀ , nM	PFOなしの THP1-ISG-Luc, EC ₅₀ , μM
EA10	A	A
EA11	A	A
EB1	C	B
EB2	A	A
EB3	A	A
EB4	C	B
EB5	B	C
EB6	C	C
EB7	C	C
EC1	A	A
EC2	B	B
EC3	B	A
EC4	C	C
EC5	B	B
EC6	C	C
EC7	C	C
EC8	C	C
EC9	C	C
EC10	C	C
EC11	A	C
EC12	A	A
EC13	B	A
EC14	C	C
EC15	B	A
EC16	C	C
EC17	C	C
EC18	C	C
EC19	C	C
EC20	C	C
EC21	C	C
EC22	C	C
EC23	C	C
EC24	A	A
EC26	B	C

活性 コード	A ≤100 nM	A ≤30 μM
	B 100–1000 nM	B 30–100 μM
	C >1000 nM	C >100 μM

活性 コード	A ≤100 nM	A ≤30 μM
	B 100–1000 nM	B 30–100 μM
	C >1000 nM	C >100 μM

【 0 3 7 4 】

2'3'-cGAMPを、ウシ胎仔血清(FBS)中に存在する酵素エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ(ENPP1)により分解することができる(Li et al., 2015, Nat Chem Biol, 11, 235)。cGAMP類似体が安定性を改善したか否かを試験するために、合成cGAMP類似体(100 μMストック)5 μLをFBS 45 μLと共に最終量50 μL、37 °Cで1時間、2時間、および4時間インキュベートした。指示された時点で反応混合物10 μLを取り出し、リン酸緩衝食塩水(PBS)10 μLと混合した後、95 °Cで加熱してタンパク質を変性させ、これを13000gで5分間の遠心分離によって取り除いた。上清をTHP1-ISG-ルシフェラーゼ細胞株にPFOの存在下で送達して、上記のように残りのcGAMP

10

20

30

40

50

P類似体の活性を測定した。カテゴリーAは4時間のインキュベーション後に10%未満の活性減少を示し、Bは4時間のインキュベーション後に10~75%の活性減少を示し、Cは4時間のインキュベーション後に75%超の活性減少を示す。

【 0 3 7 5 】

(表 7) ウシ胎仔血清中での環状ジヌクレオチドおよび類似体の安定性

例	FBSインキュベーション後の 活性の減少	例	FBSインキュベーション後の 活性の減少
E1	C	EA7	A
E2	C	EA8	A
E3	A	EA10	C
E6	C	EA11	A
E7	C	EB1	A
E8	A	EB2	B
E9	A	EB3	A
E16	B	EB4	A
E18	B	EB5	A
E20	A	EC1	A
E21	B	EC2	A
E22	A	EC3	B
E23	B	EC5	A
E25	A	EC13	A
EA2	A	EC15	A
EA4	A	EC24	A
EA6	A	EC26	A

活性 コード	A <10%	活性 コード	A <10%
	B >10%		B >10%
	C >75%		C >75%

【 0 3 7 6 】

以下の一連のデータ裏付けのない例も本発明の化合物である。

【 0 3 7 7 】

(表 8) P1 ~ P15の構造

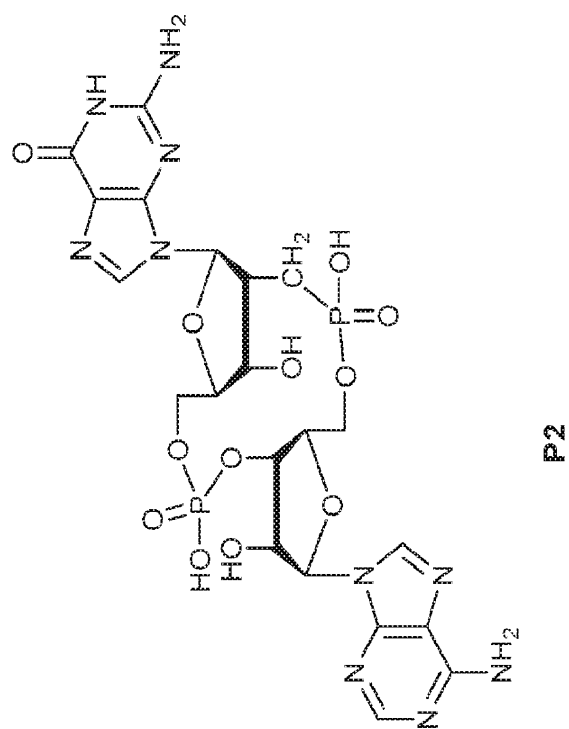
10

20

30

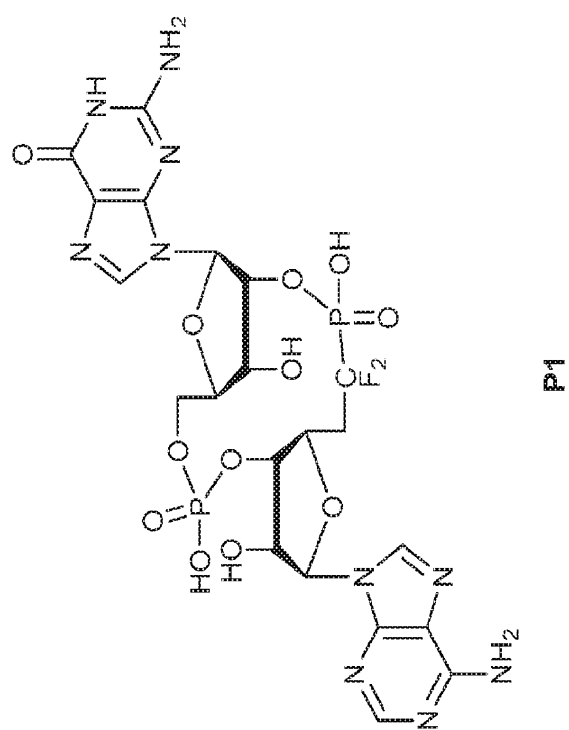
40

50



10

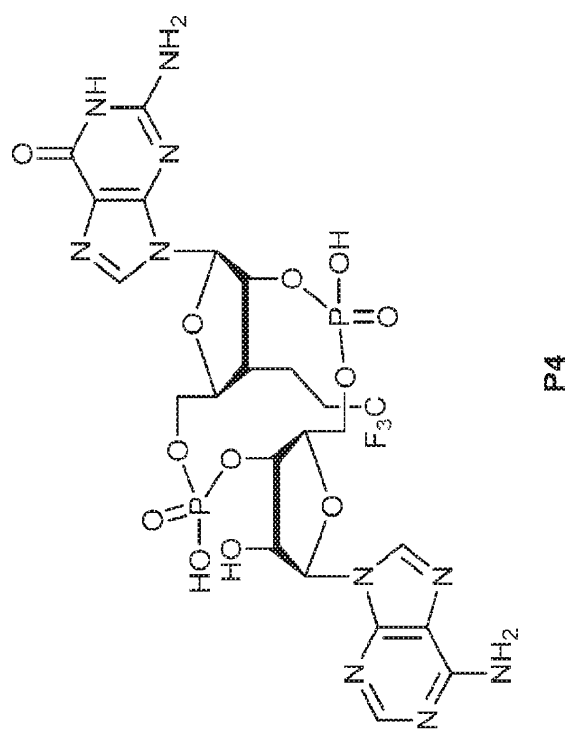
20



30

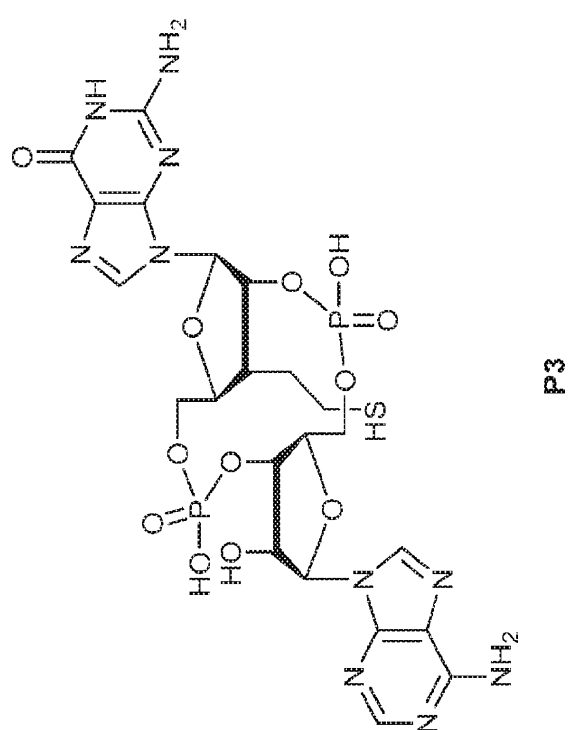
40

50



10

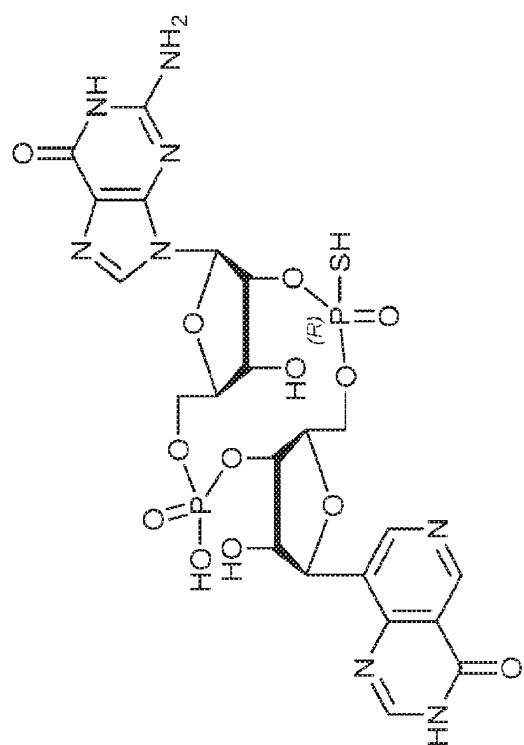
20



30

40

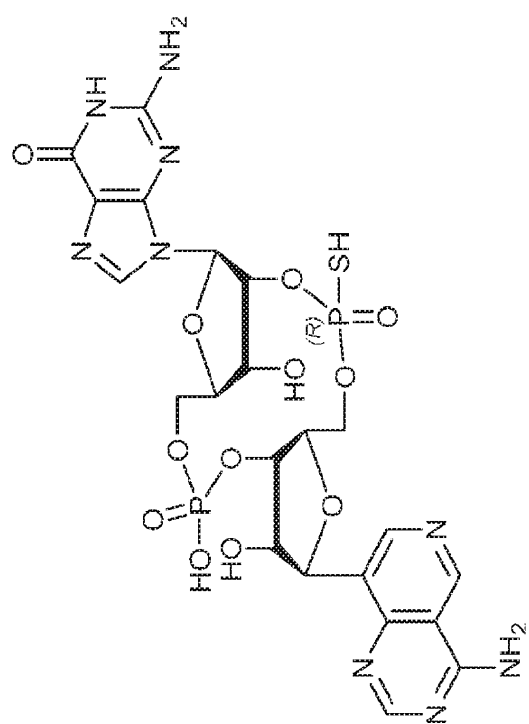
50



P6

10

20

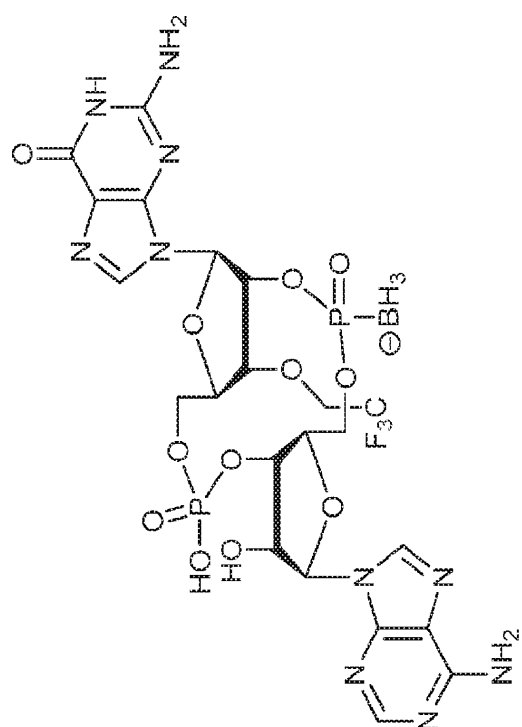


P5

30

40

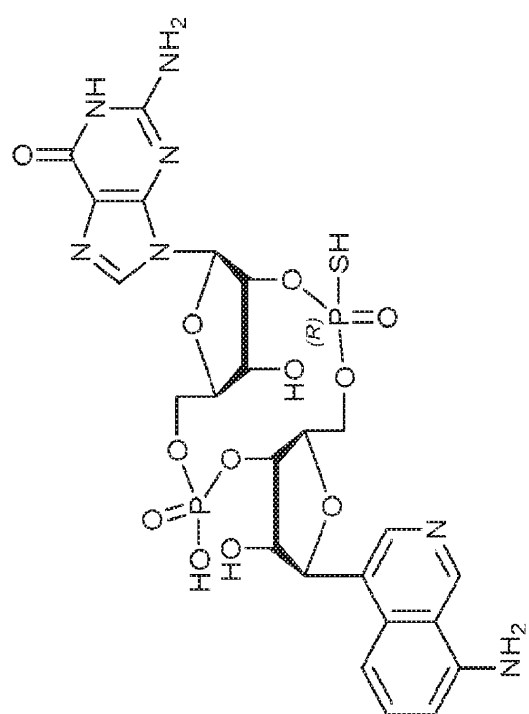
50



P8

10

20

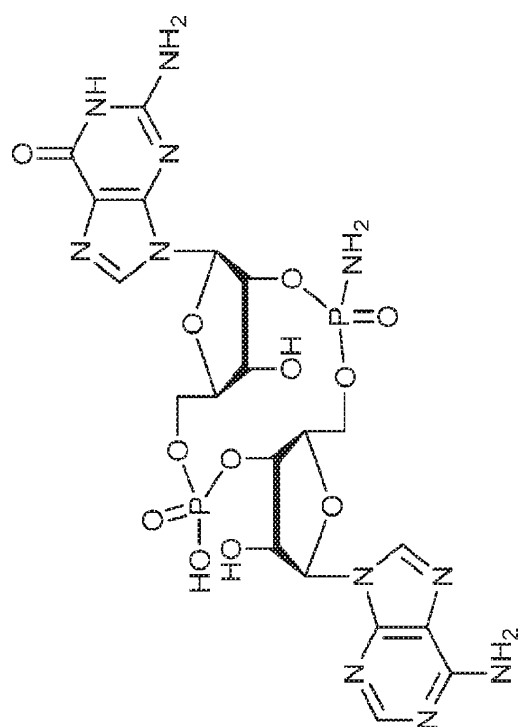


P7

30

40

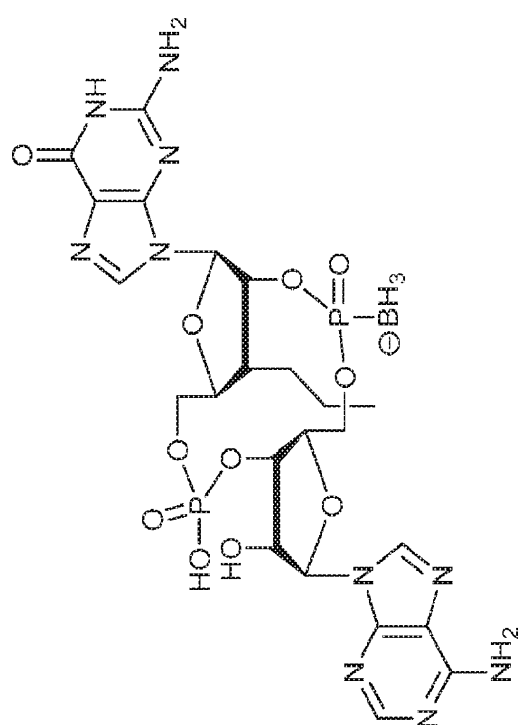
50



P10

10

20

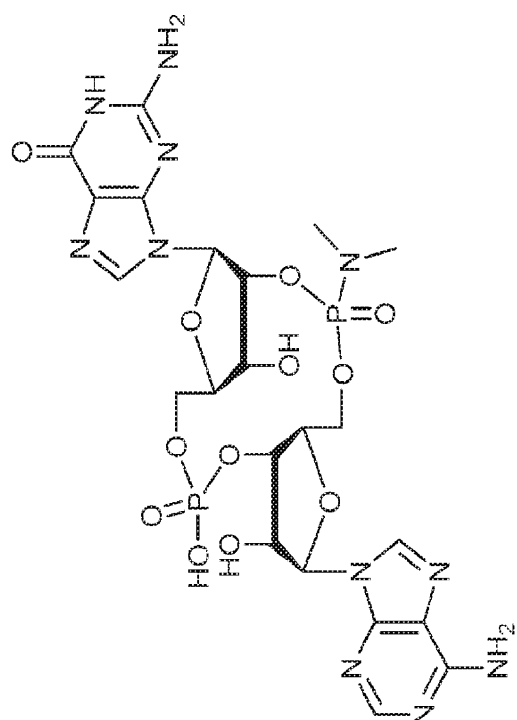


P9

30

40

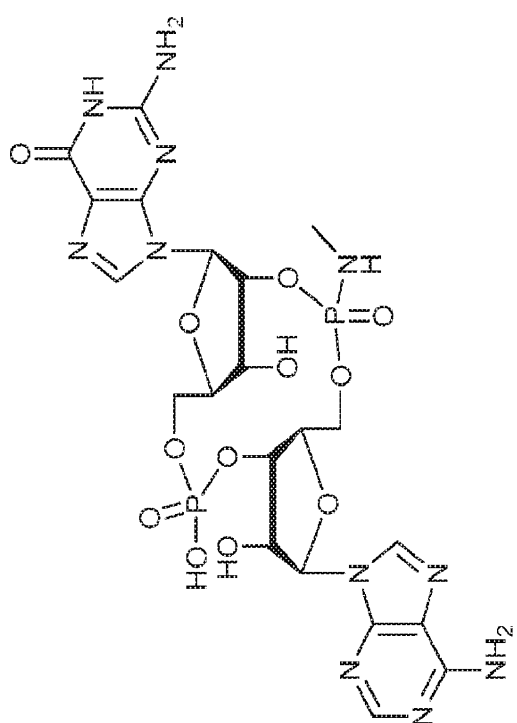
50



P12

10

20

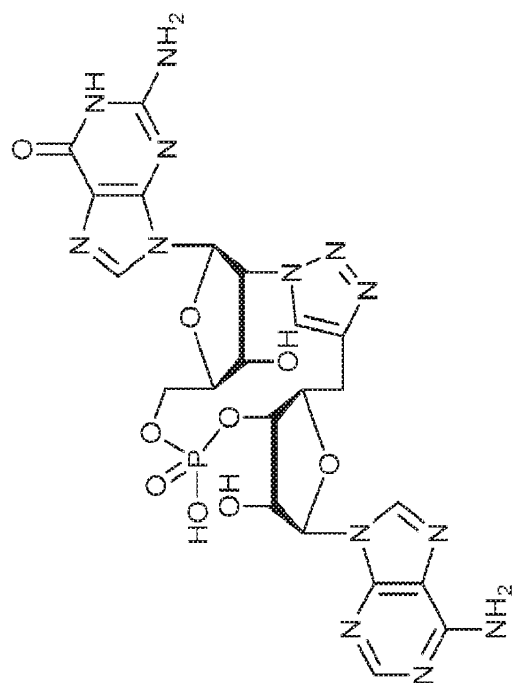


P11

30

40

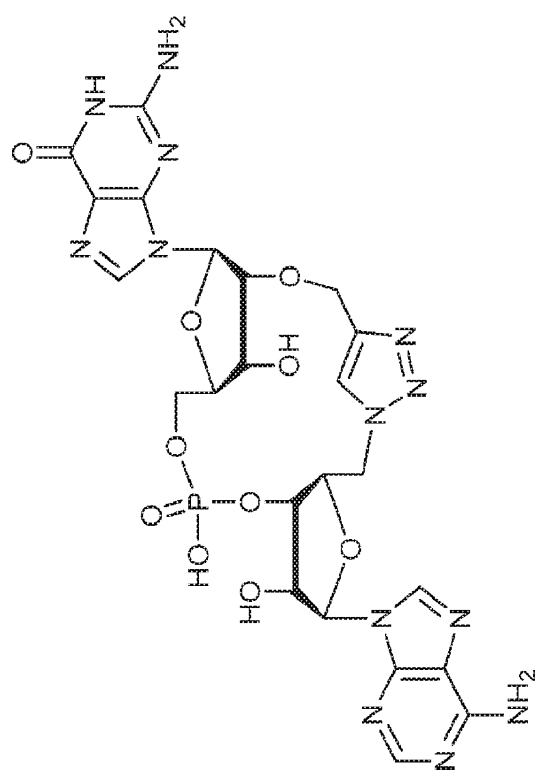
50



P14

10

20

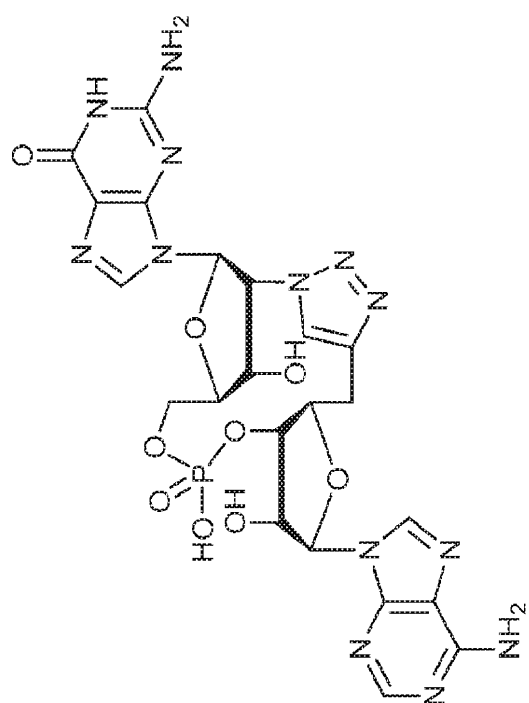


P13

30

40

50



P15

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和3年12月6日(2021.12.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

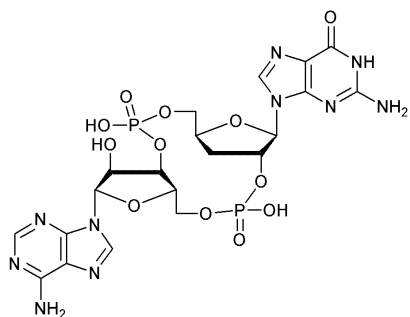
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

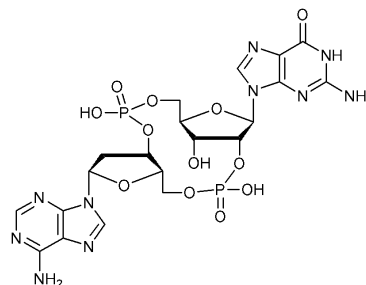
【請求項1】

以下：

10

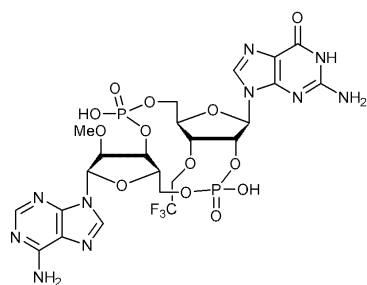


E2,

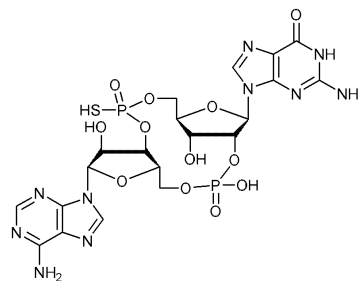


EC11,

20

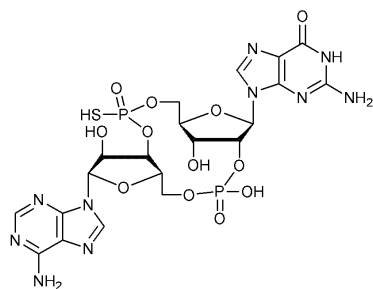


EC10,

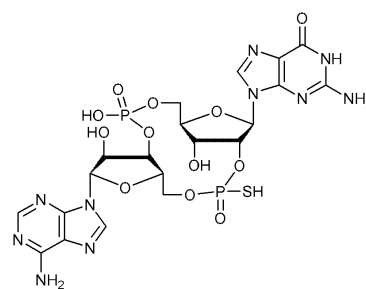


異性体 1: E6,

30

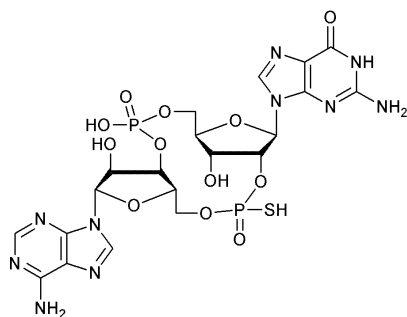


異性体 2: E7,

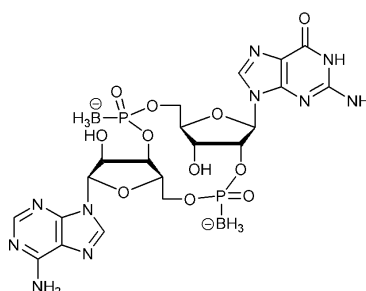


異性体 1: E8,

40

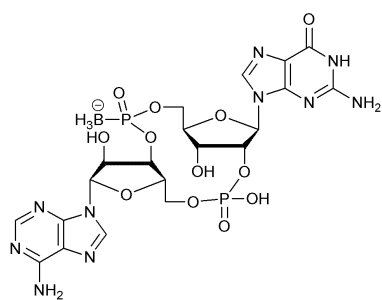
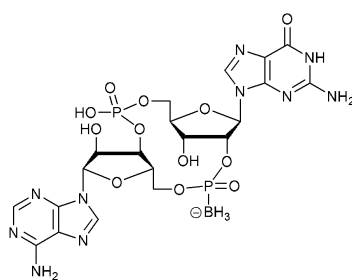


異性体 2: E9,

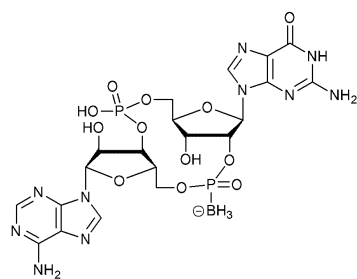
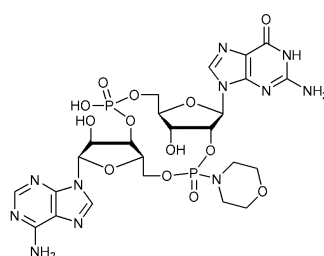


EA11,

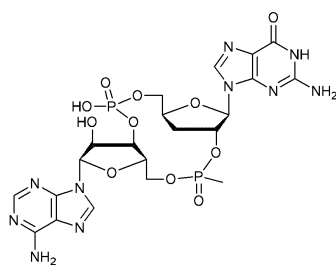
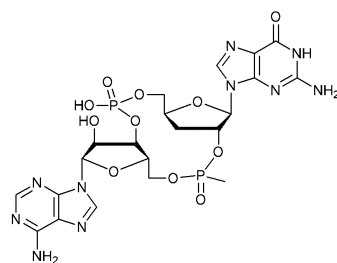
50

**EA10,****異性体 1: E25,**

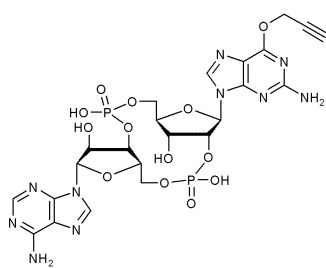
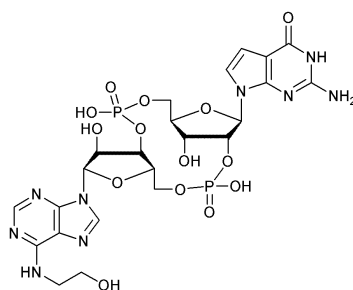
10

**異性体 2: EA9,****E24,**

20

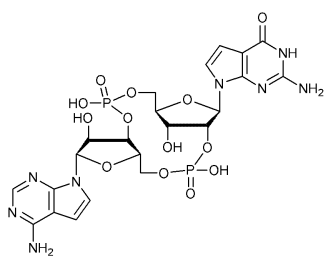
**異性体 1: E10,****異性体 2: E11,**

30

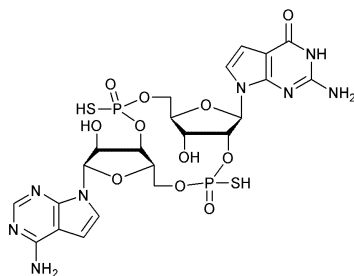
**E4,****EB5,**

40

50

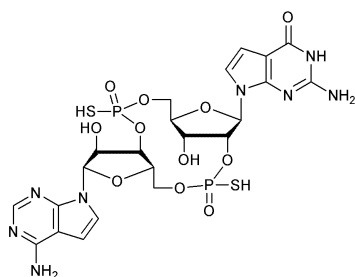


EA1,

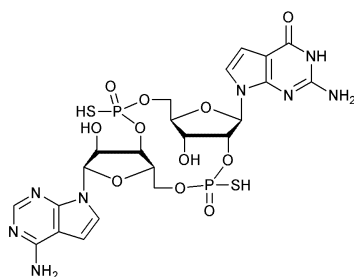


異性体 1: E20,

10

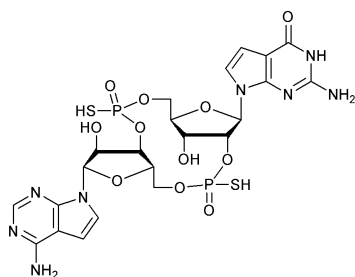


異性体 2: E21,

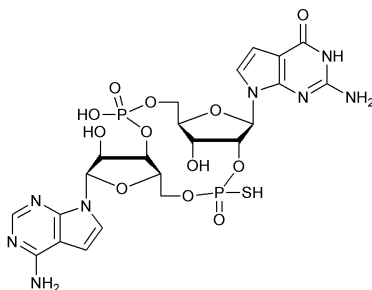


異性体 3: E22,

20

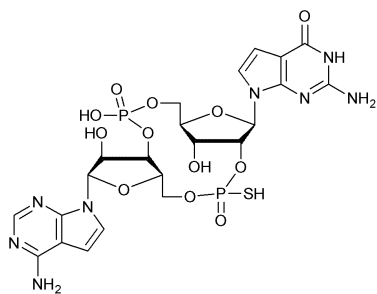


異性体 4: E23,

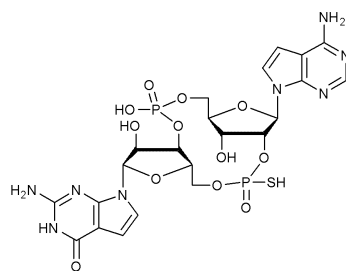


異性体 1: EB1,

30



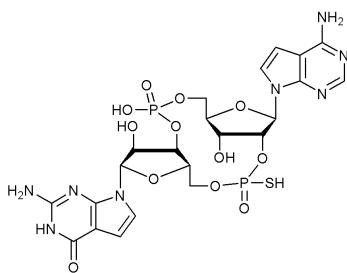
異性体 2: EB2,



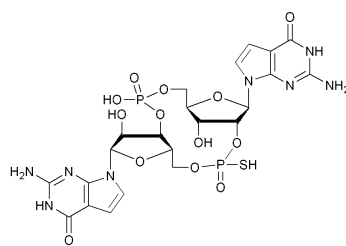
異性体: EC8,

40

50

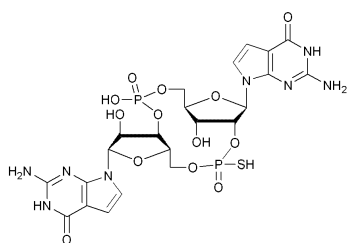


異性体 2: EC9,

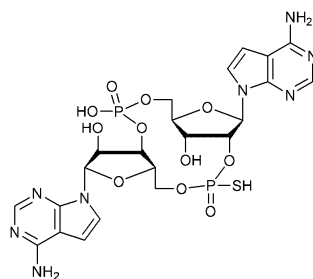


異性体 1: EC4,

10

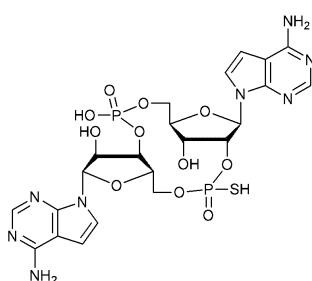


異性体 2: EC5,

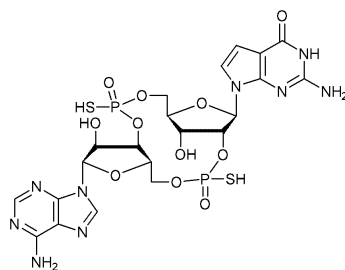


異性体 1: EC6,

20

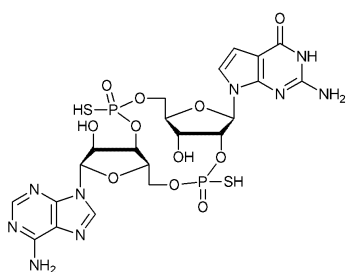


異性体 2: EC7,

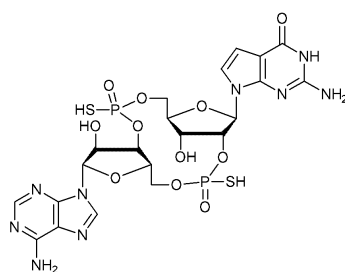


異性体 1: EA6,

30

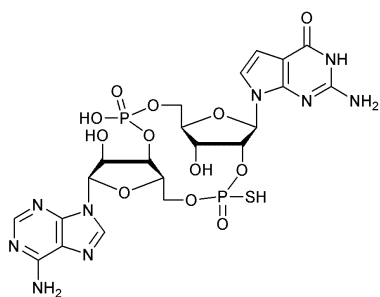


異性体 2: EA7,

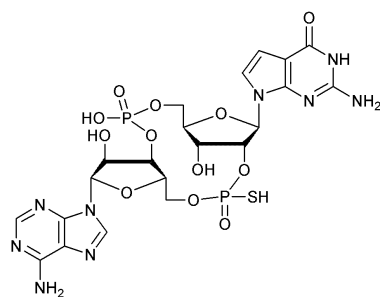


異性体 3: EA8,

40

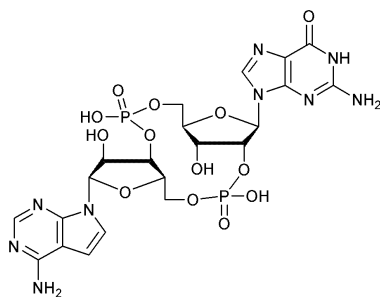


異性体 1: EB3,

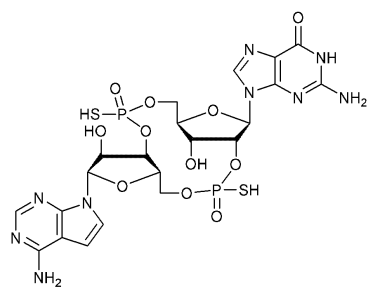


異性体 2: EB4,

10

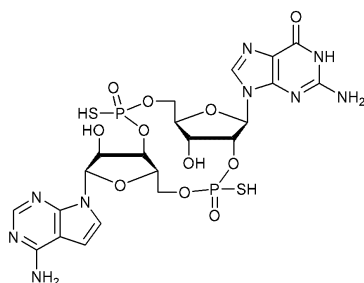


E5,

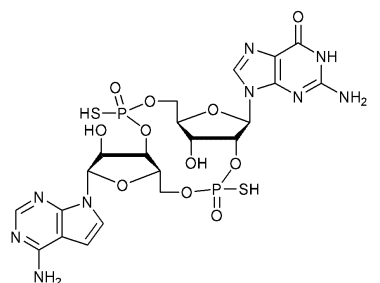


異性体 1: E15,

20

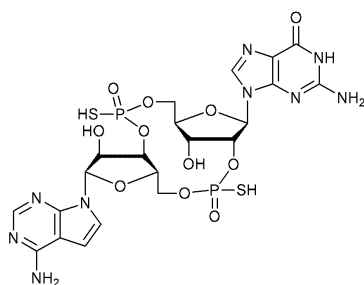


異性体 2: E16,

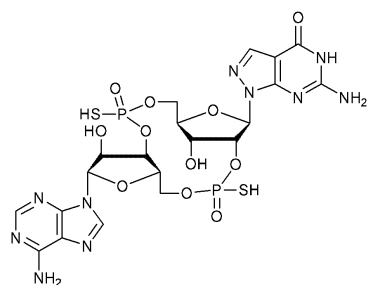


異性体 3: E17,

30



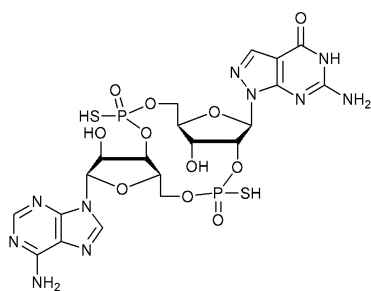
異性体 4: E18,



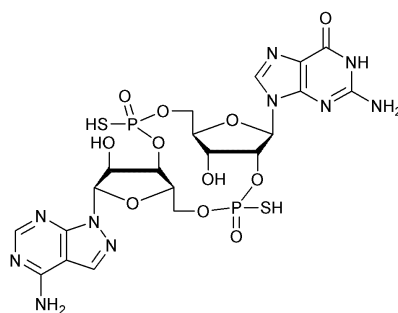
異性体 1: EB6,

40

50

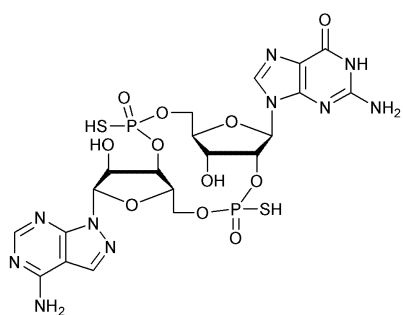


異性体 2: EB7,

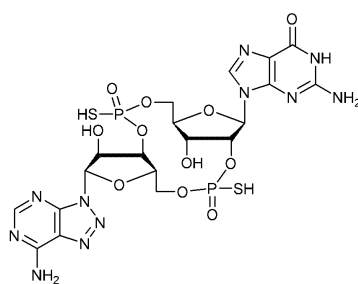


異性体 1: EA4,

10

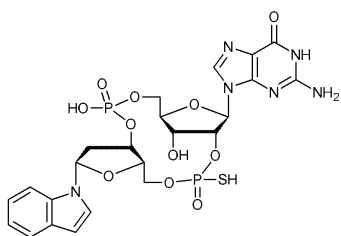


異性体 2: EA5,

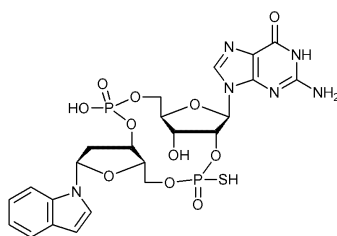


E19,

20

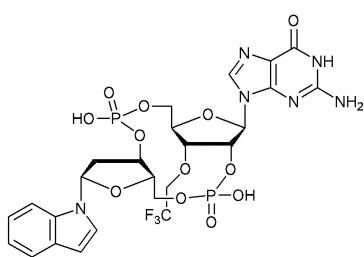


異性体 1: EC17,

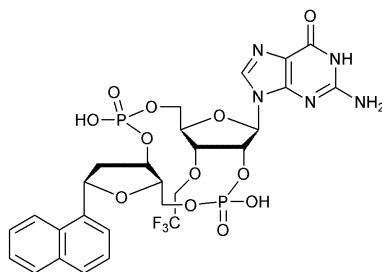


異性体 2: EC18,

30



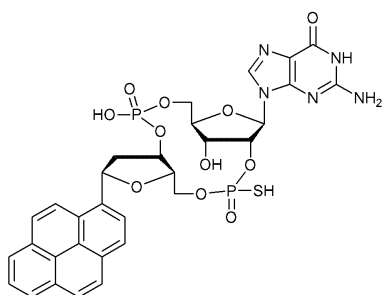
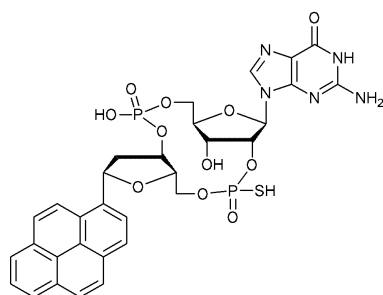
EC16,



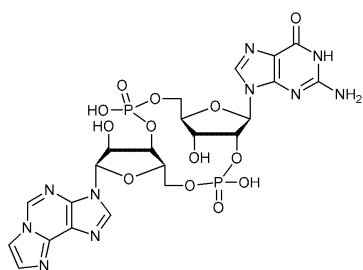
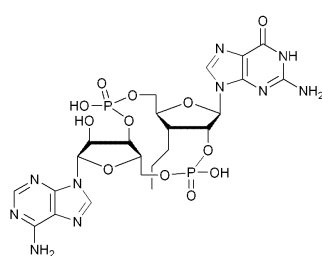
EC19,

40

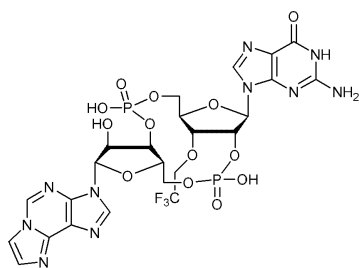
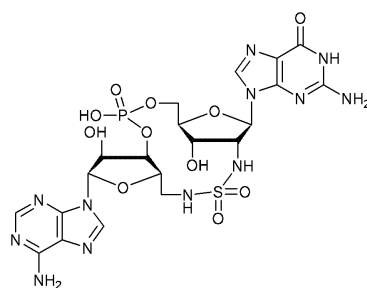
50

**異性体 1: EC20,****異性体 2: EC21,**

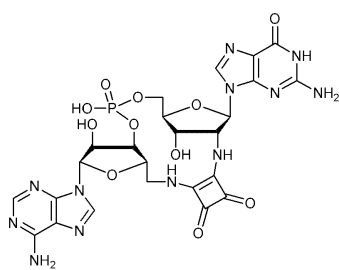
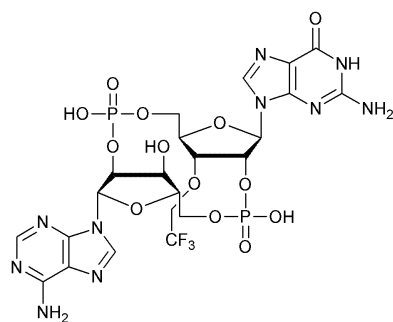
10

**EC25,****EC24,**

20

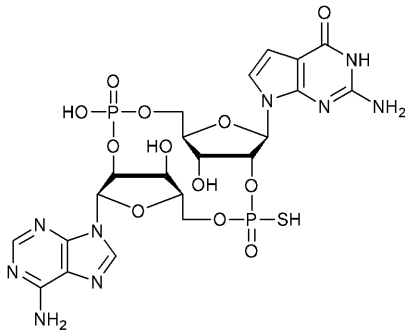
**EC26,****EC23,**

30

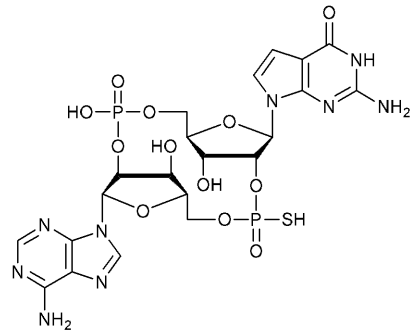
**EC22,****EC13,**

40

50



異性体 1: EC14,



および 異性体 2: EC15

10

より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

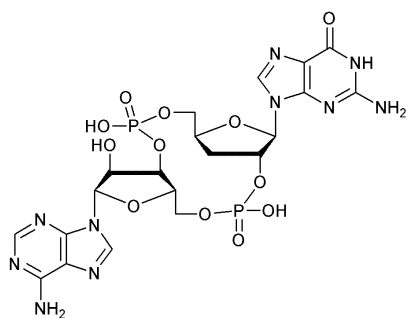
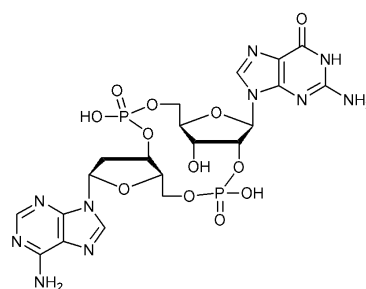
以下：

20

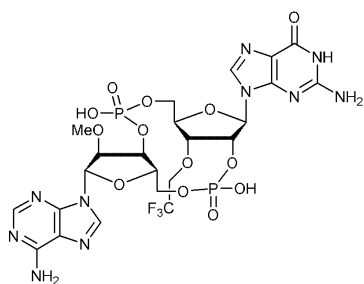
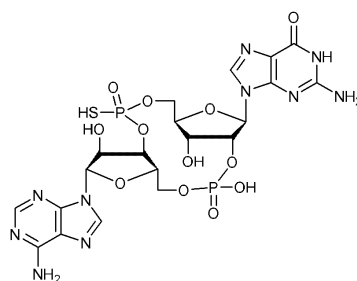
30

40

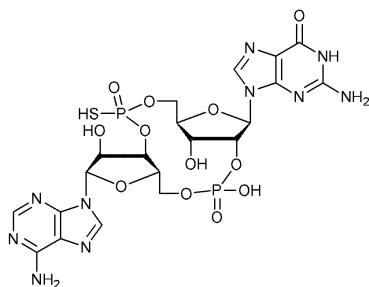
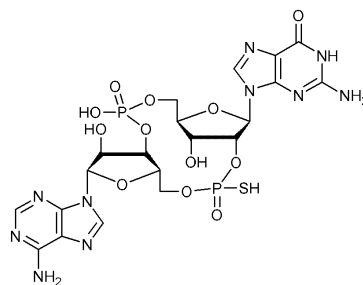
50

**E2,****EC11,**

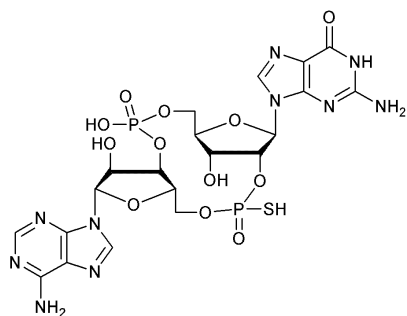
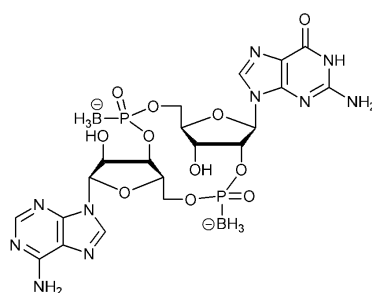
10

**EC10,****異性体 1: E6,**

20

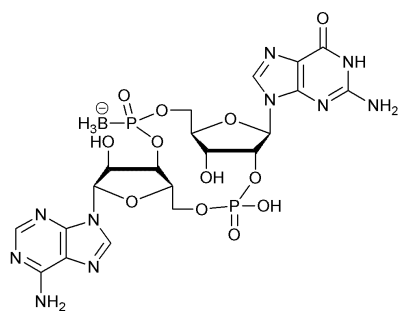
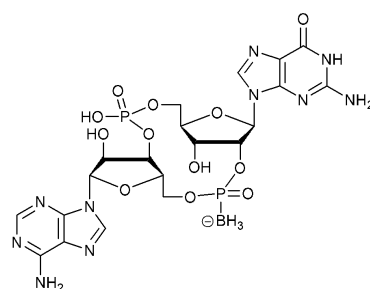
**異性体 2: E7,****異性体 1: E8,**

30

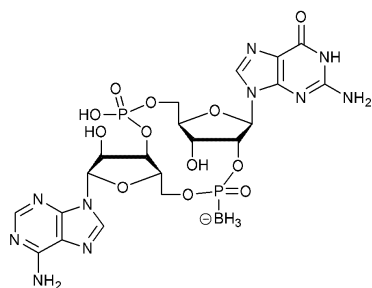
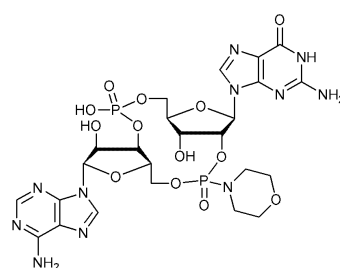
**異性体 2: E9,****EA11,**

40

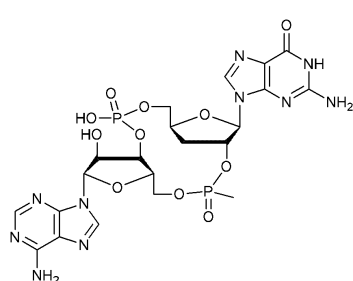
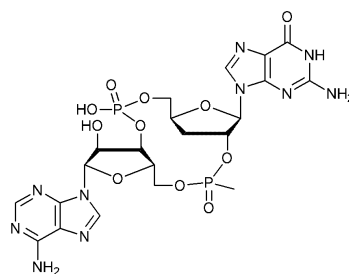
50

**EA10,****異性体 1: E25,**

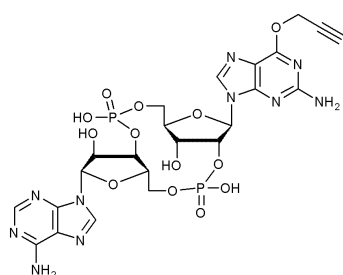
10

**異性体 2: EA9,****E24,**

20

**異性体 1: E10,****異性体 2: E11,**

30

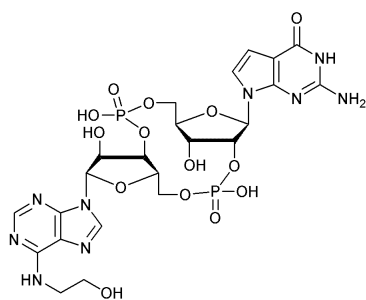
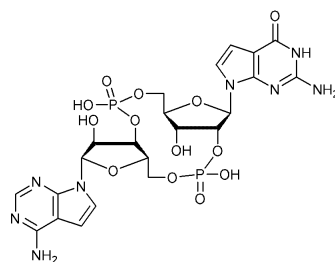
**および****E4**

40

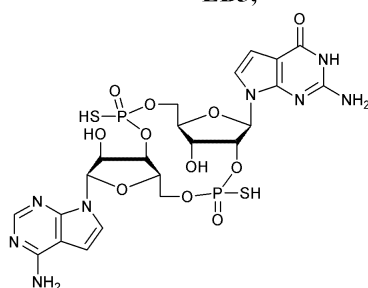
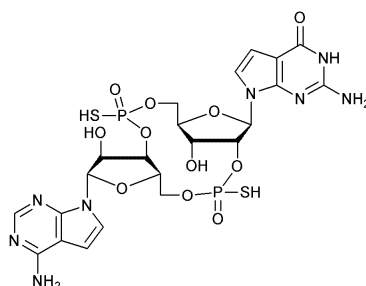
より選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

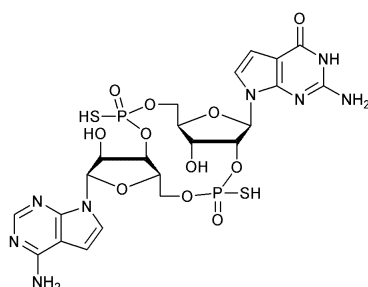
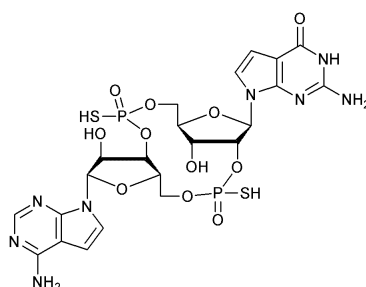
以下：

**EB5,****EA1,**

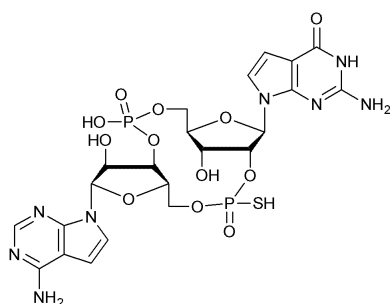
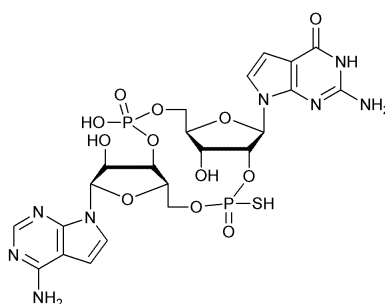
10

**異性体 1: E20,****異性体 2: E21,**

20

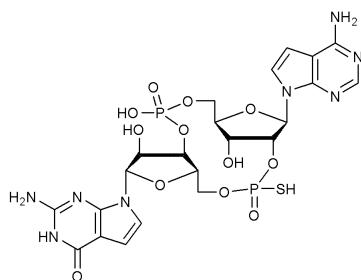
**異性体 3: E22,****異性体 4: E23,**

30

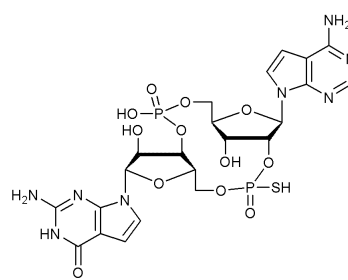
**異性体 1: EB1,****異性体 2: EB2,**

40

50

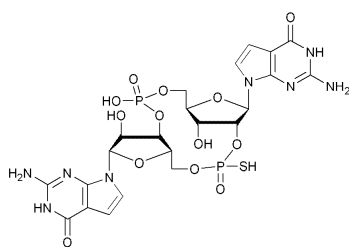


異性体 1: EC8,

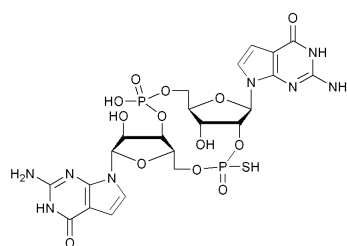


異性体 2: EC9,

10

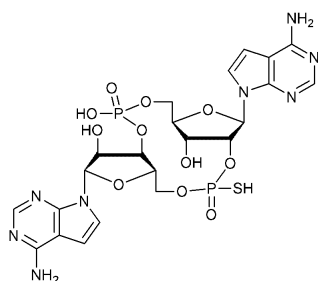


異性体 1: EC4,

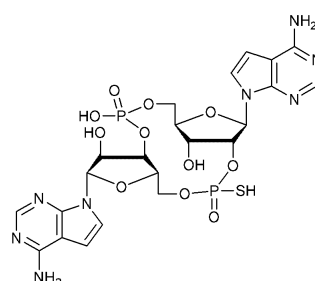


異性体 2: EC5,

20

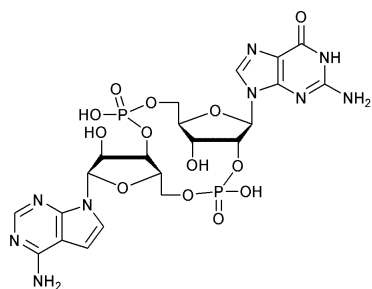


異性体 1: EC6,



異性体 2: EC7,

30



および

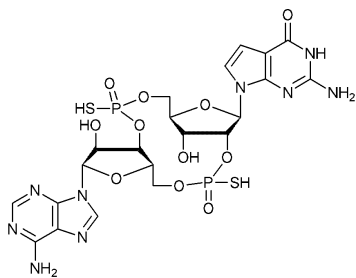
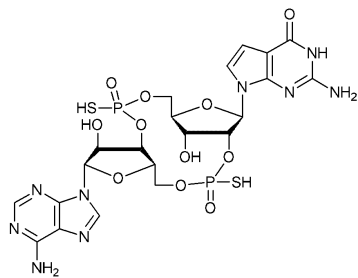
E5

40

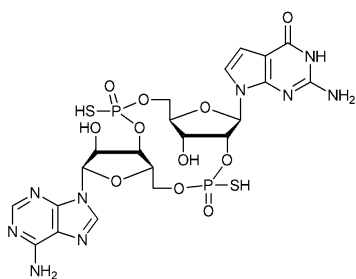
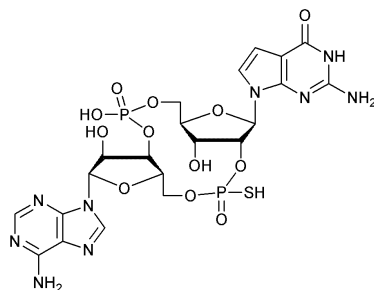
より選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

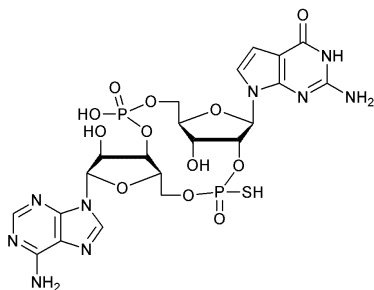
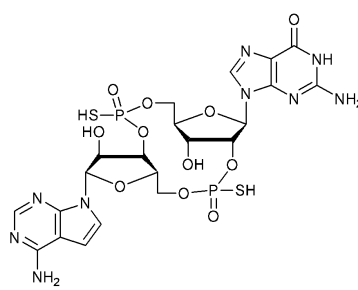
以下：

**異性体 1: EA6,****異性体 2: EA7,**

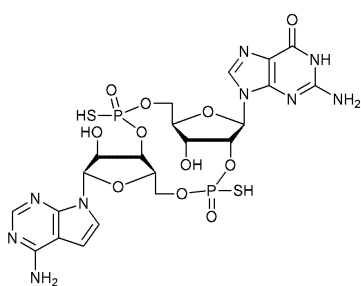
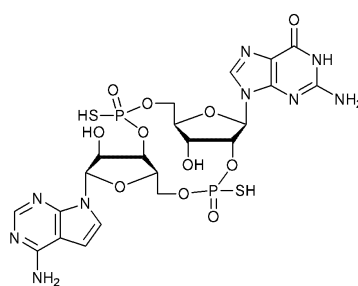
10

**異性体 3: EA8,****異性体 1: EB3,**

20

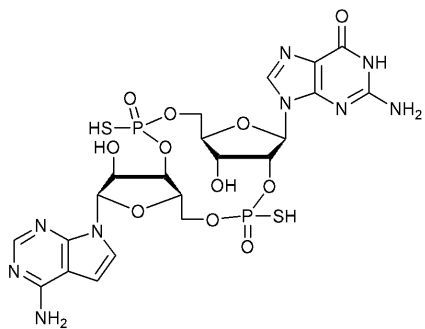
**異性体 2: EB4,****異性体 1: E15,**

30

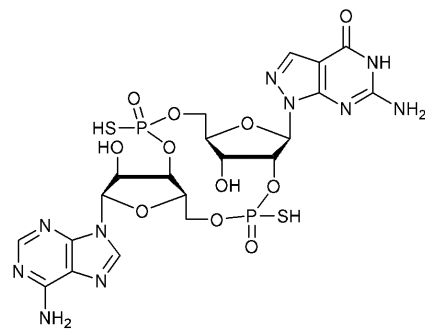
**異性体 2: E16,****異性体 3: E17,**

40

50

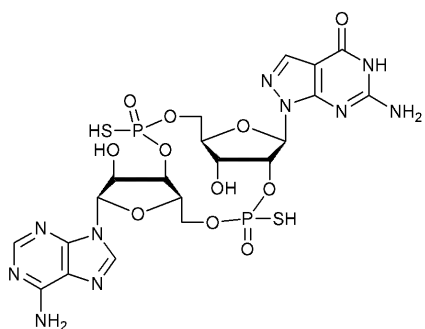


異性体 4: E18,

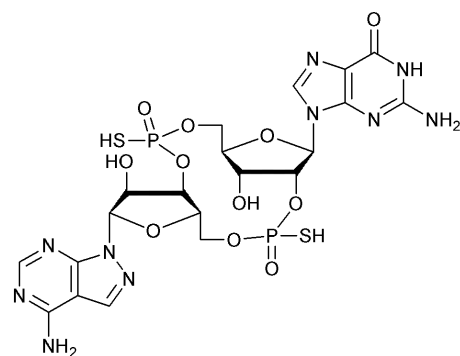


異性体 1: EB6,

10

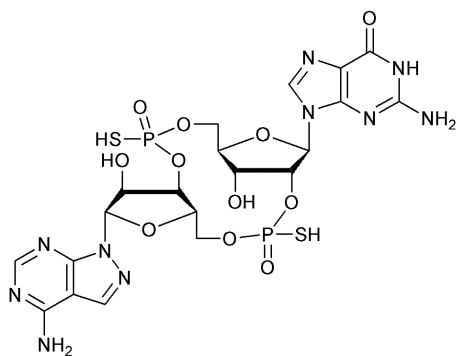


異性体 2: EB7,

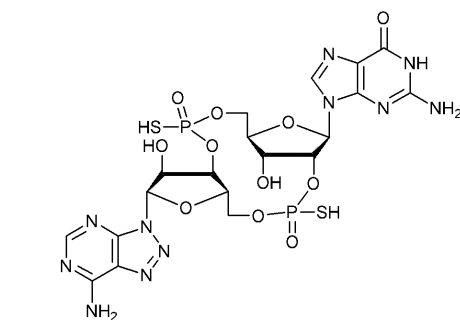


異性体 1: EA4,

20



異性体 2: EA5,



および E19

30

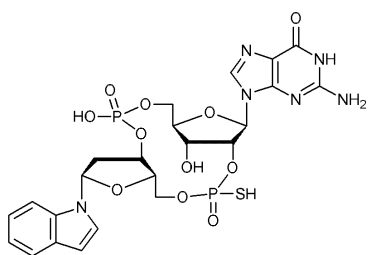
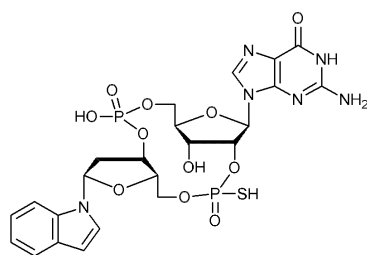
より選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

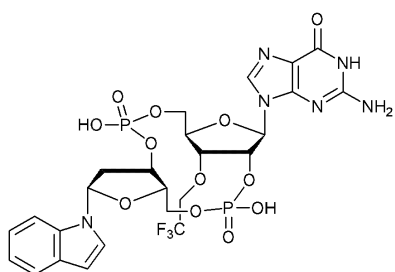
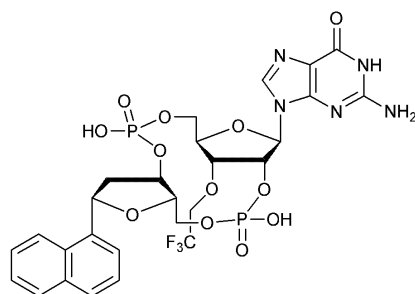
以下：

40

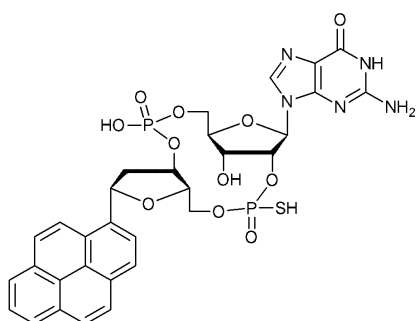
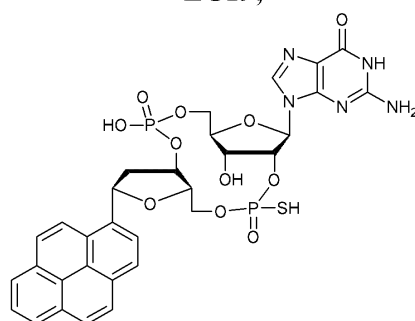
50

**異性体 1: EC17,****異性体 2: EC18,**

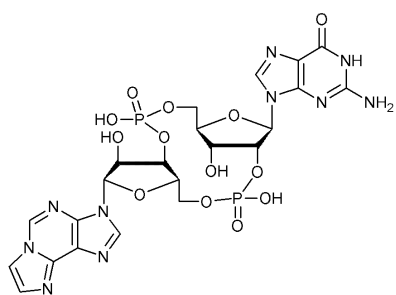
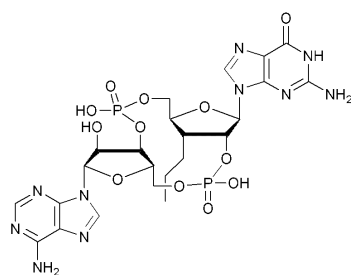
10

**EC16,****EC19,**

20

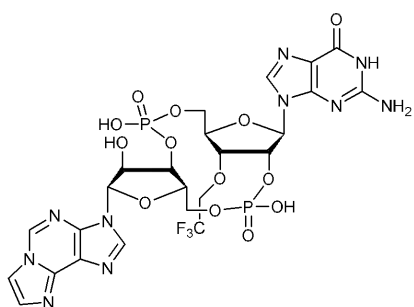
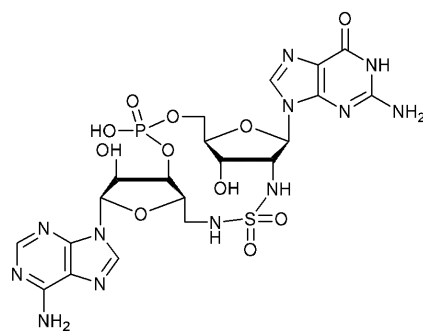
**異性体 1: EC20,****異性体 2: EC21,**

30

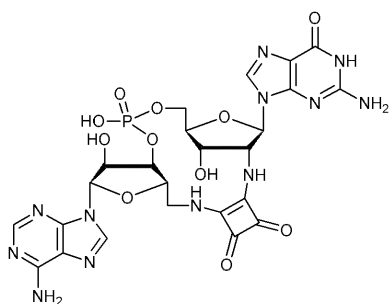
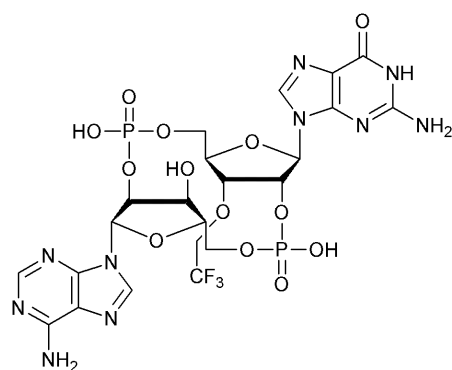
**EC25,****EC24,**

40

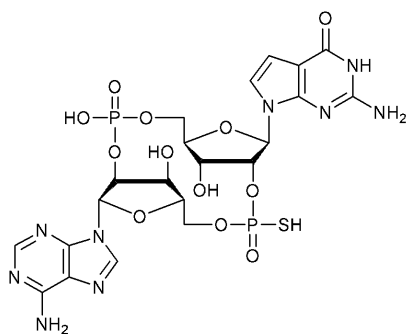
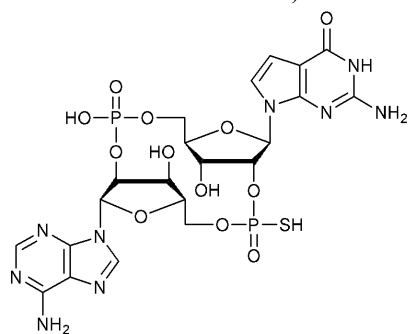
50

**EC26,****EC23,**

10

**EC22,****EC13,**

20

**異性体 1: EC14,****異性体 2: EC15**

30

および

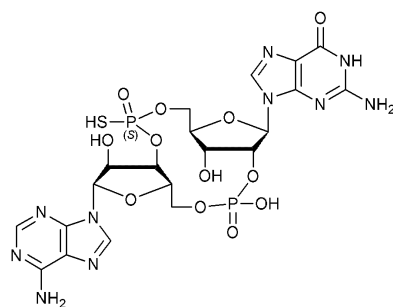
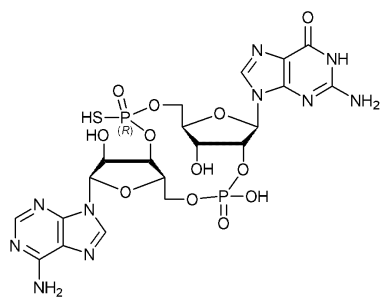
より選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

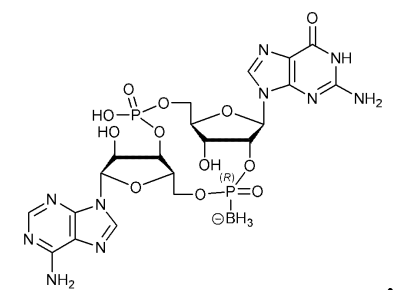
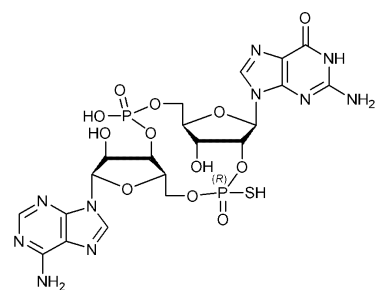
以下：

40

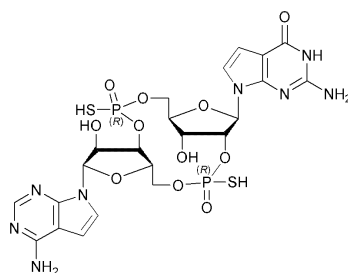
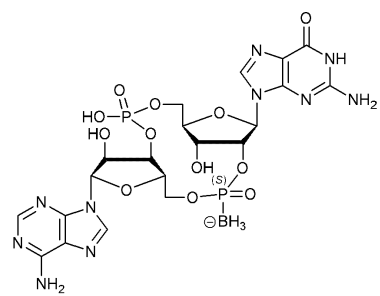
50



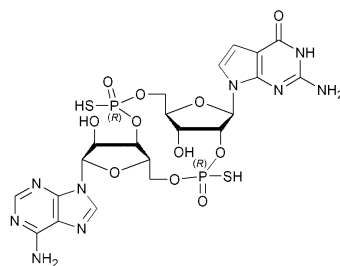
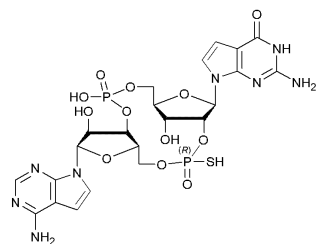
10



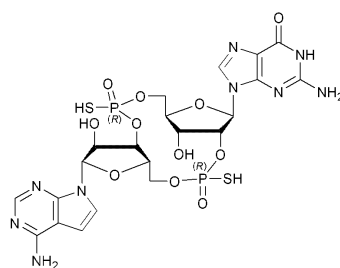
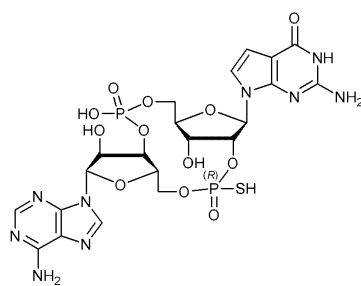
20



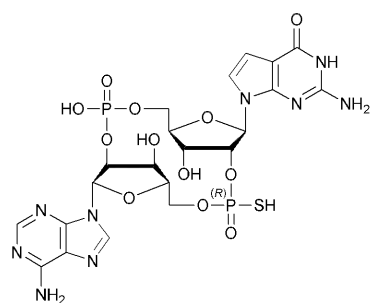
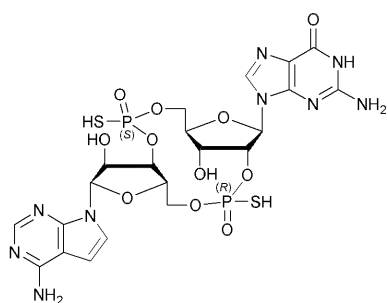
30



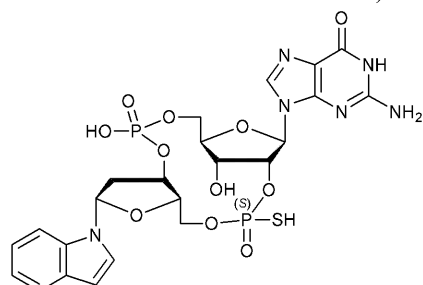
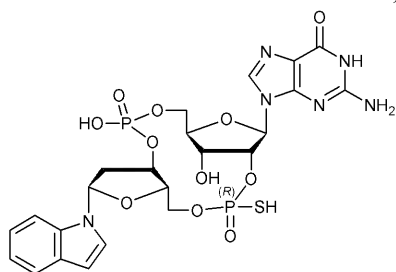
40



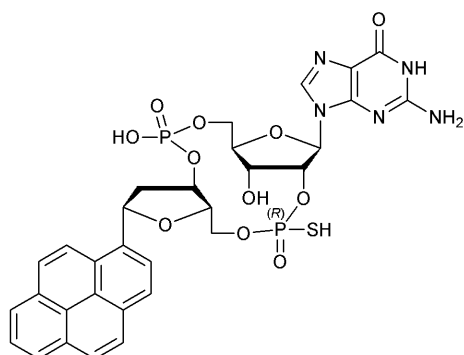
50



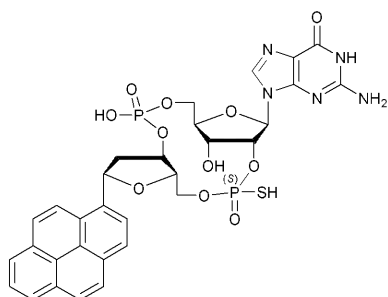
10



20

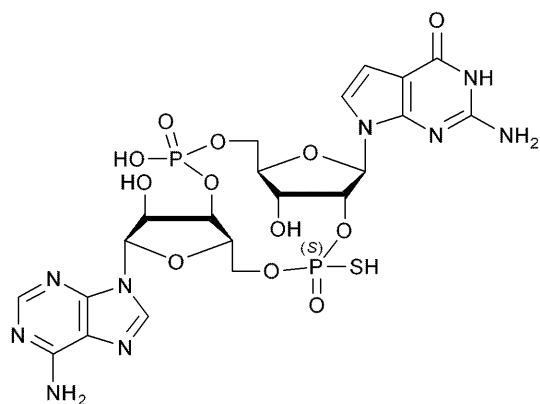


および



より選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。
【請求項7】

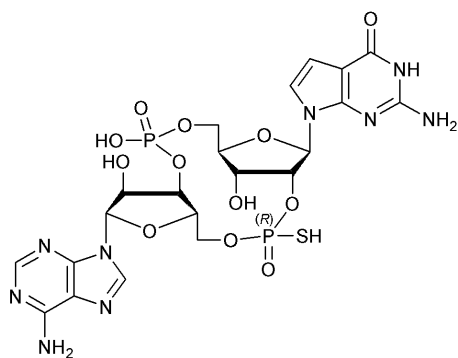
30



40

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。
【請求項8】

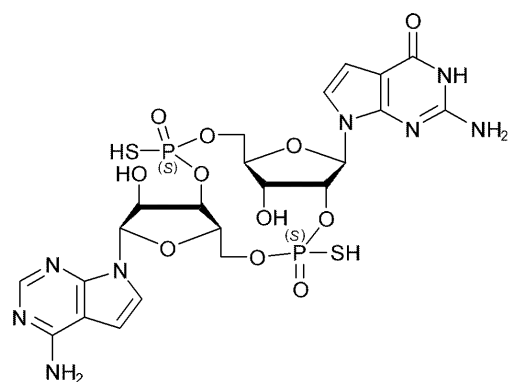
50



10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

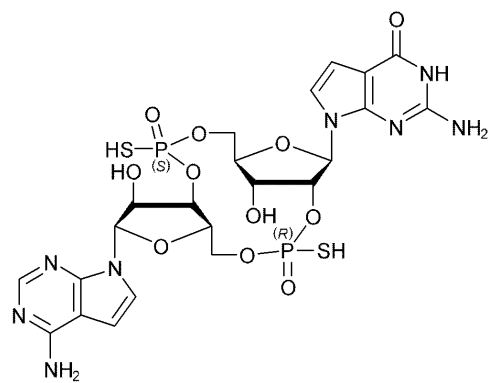
【請求項 9】



20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】



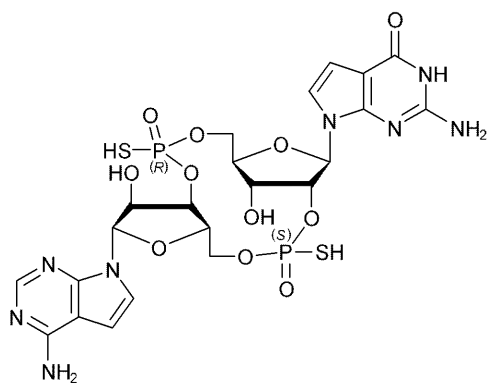
30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

40

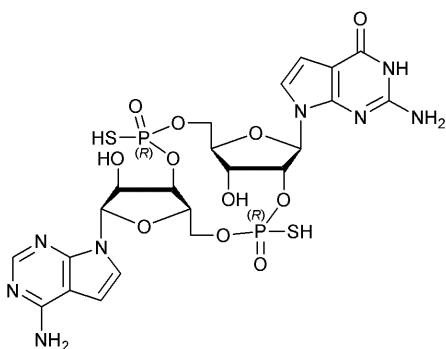
50



10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】



20

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

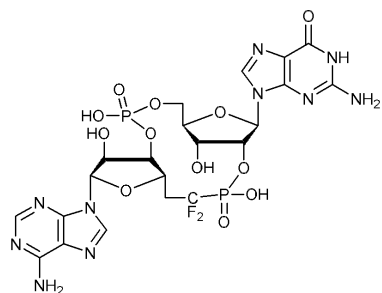
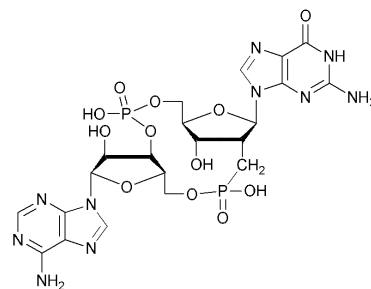
【請求項13】

以下：

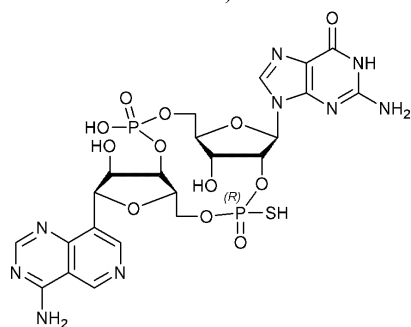
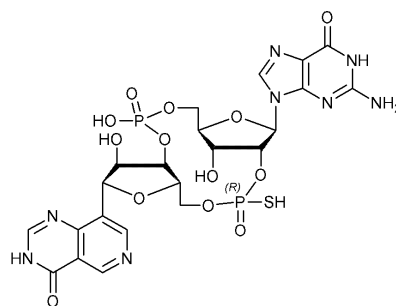
30

40

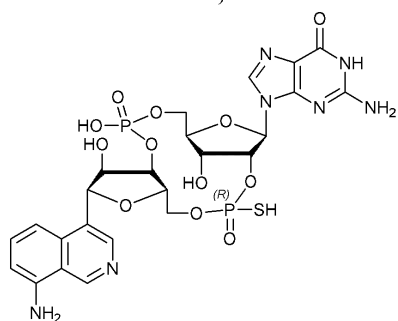
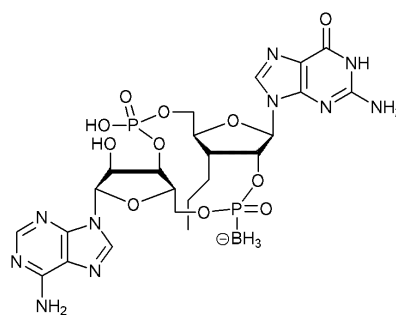
50

**P1,****P2,**

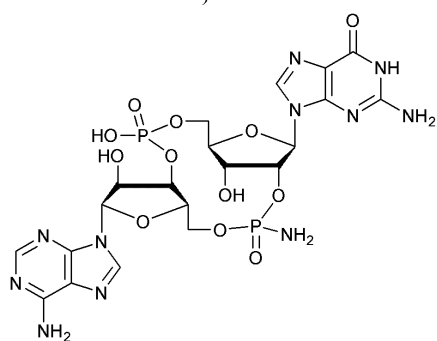
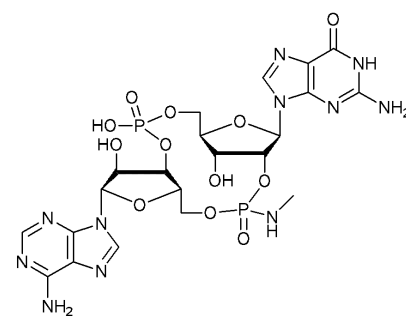
10

**P5,****P6,**

20

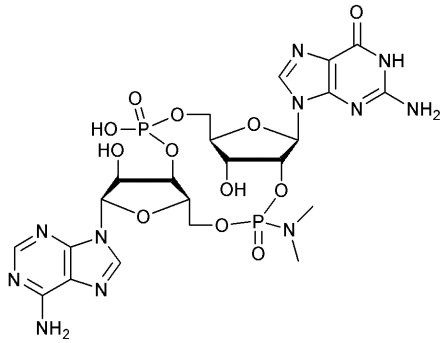
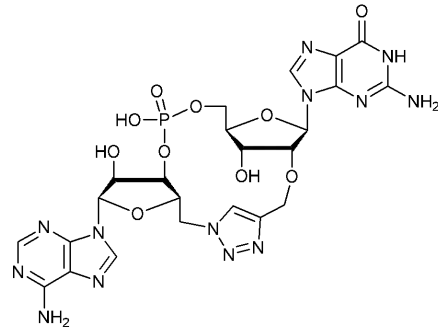
**P7,****P9,**

30

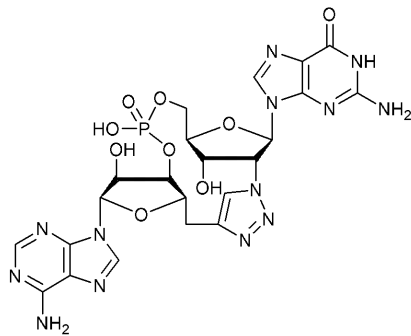
**P10,****P11,**

40

50

**P12,****P13,**

10

**P14/P15**

20

および

より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物、および 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 つのさらなる治療用物質をさらに含む、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 1 6】

免疫応答の誘導または促進に使用するための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

がんの処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

感染性疾患の処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

免疫障害の処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

免疫チェックポイント阻害物質と組み合わせて投与されるように用いられる、がんの処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 2 1】

放射線と組み合わせて投与されるように用いられる、がんの処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

抗癌性腫瘍剤と組み合わせて投与されるように用いられる、がんの処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

抗原または抗原組成物と請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物とを含む免疫原性組成物。

50

【請求項 24】

疾患の処置または予防における使用のための、請求項23に記載の免疫原性組成物であって、該疾患に罹患しているかまたは罹患しやすい患者に投与されるように用いられる、前記免疫原性組成物。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ソン ボユ

アメリカ合衆国 7 5 0 3 8 テキサス州 アービング クローン コート 7 0 0

(72)発明者 スン リージュン

アメリカ合衆国 7 5 2 0 6 テキサス州 ダラス サウスウエスタン ブールバード 8 8 2 0 アパ
ートメント 1 1 0 2

(72)発明者 ウエイ キ

アメリカ合衆国 7 5 2 0 5 テキサス州 ダラス グレンウィック レーン 4 5 3 8

(72)発明者 ダイ ユアンウェイ

アメリカ合衆国 7 5 2 3 5 テキサス州 ダラス フォレスト パーク ロード 5 7 2 0 アパート
メント 2 3 0 2

(72)発明者 チェン チュオ

アメリカ合衆国 7 5 2 0 5 テキサス州 ダラス マックファーリン ブールバード 3 4 8 3

(72)発明者 チェン ジジアン

アメリカ合衆国 7 5 2 2 5 テキサス州 ダラス パーデュー アベニュー 3 4 5 3

(72)発明者 シ ヘビン

アメリカ合衆国 7 5 2 0 6 テキサス州 ダラス サウスウエスタン ブールバード 8 8 2 0 アパ
ートメント 1 1 0 2

F ターム (参考) 4C057 AA03 AA17 AA18 AA20 BB02 CC03 DD03 MM02

4C084 AA19 NA05 ZB092

4C085 AA01 BA01 EE03 FF17

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 EA18 MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB09
ZB26 ZB32 ZC41