

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7296405号
(P7296405)

(45)発行日 令和5年6月22日(2023.6.22)

(24)登録日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 9/6574(2006.01)

C 0 7 F 9/6574

A C S P

A 6 1 K 31/675(2006.01)

A 6 1 K 31/675

C 0 7 H 11/04 (2006.01)

C 0 7 H 11/04

C 0 7 H 19/213(2006.01)

C 0 7 H 19/213

A 6 1 K 31/7076(2006.01)

A 6 1 K 31/7076

請求項の数 30 (全289頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-564814(P2020-564814)

(86)(22)出願日 平成31年2月13日(2019.2.13)

(65)公表番号 特表2021-513562(P2021-513562
A)

(43)公表日 令和3年5月27日(2021.5.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/017740

(87)国際公開番号 WO2019/160884

(87)国際公開日 令和1年8月22日(2019.8.22)

審査請求日 令和4年2月14日(2022.2.14)

(31)優先権主張番号 62/629,956

(32)優先日 平成30年2月13日(2018.2.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 16/272,172

(32)優先日 平成31年2月11日(2019.2.11)

最終頁に続く

(73)特許権者 391015708

ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL-MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ージー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

最終頁に続く

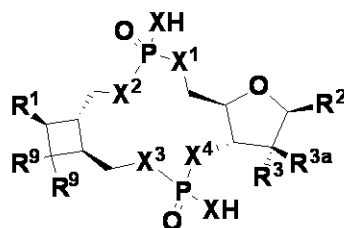
(54)【発明の名称】 抗がん剤としての環状ジヌクレオチド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



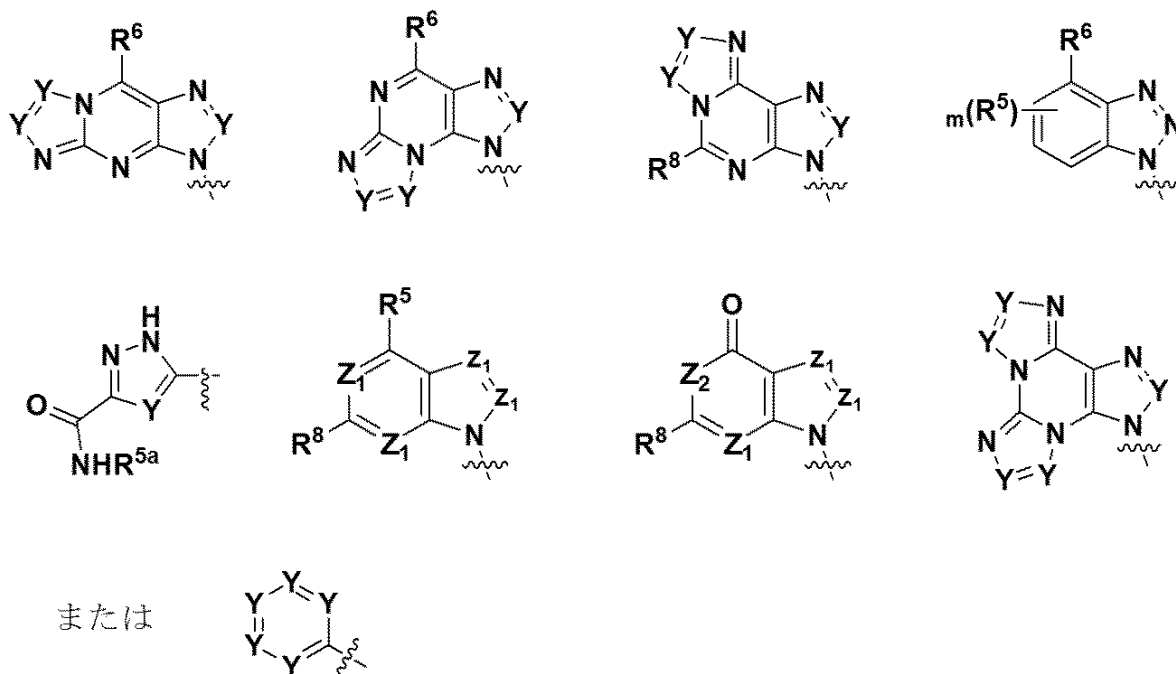
(I)

【式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；R¹およびR²は、独立して、下式で表される基

【化2】



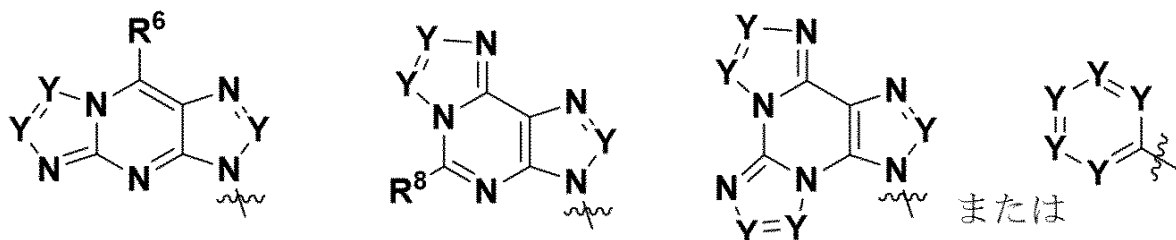
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化3】



30

でなければならない；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

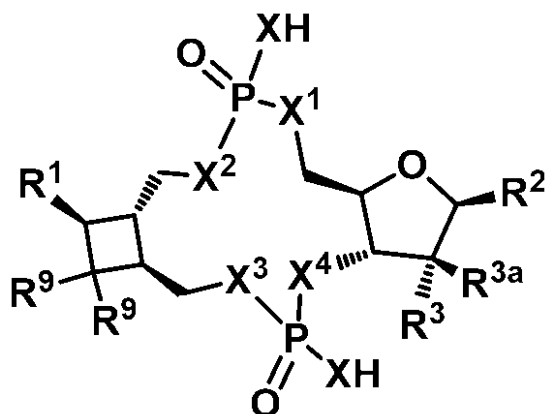
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項2】

式

【化4】



[式中、

Xは、Sであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、下式で表される基

10

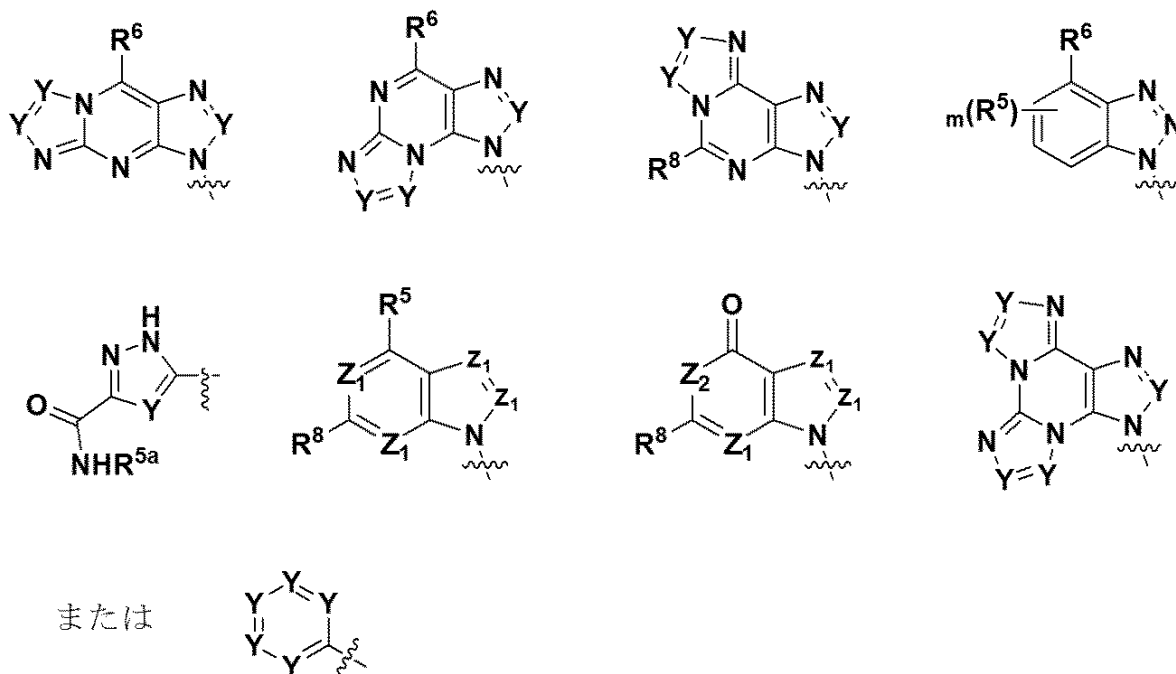
20

30

40

50

【化5】



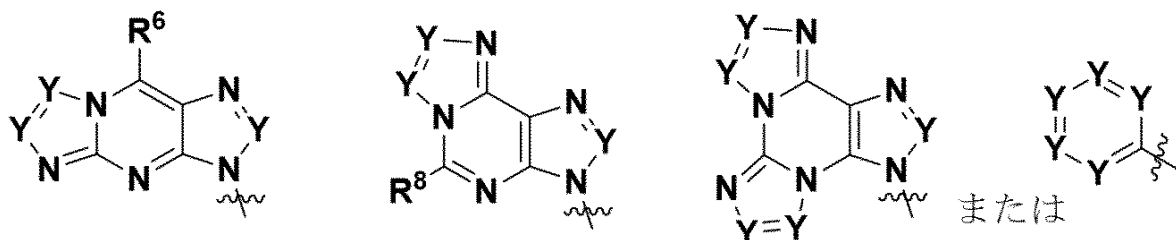
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化6】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

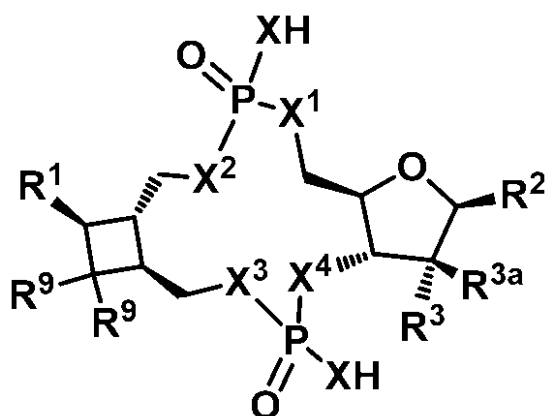
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項3】

式

【化7】



[式中、

Xは、Oであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、下式で表される基

10

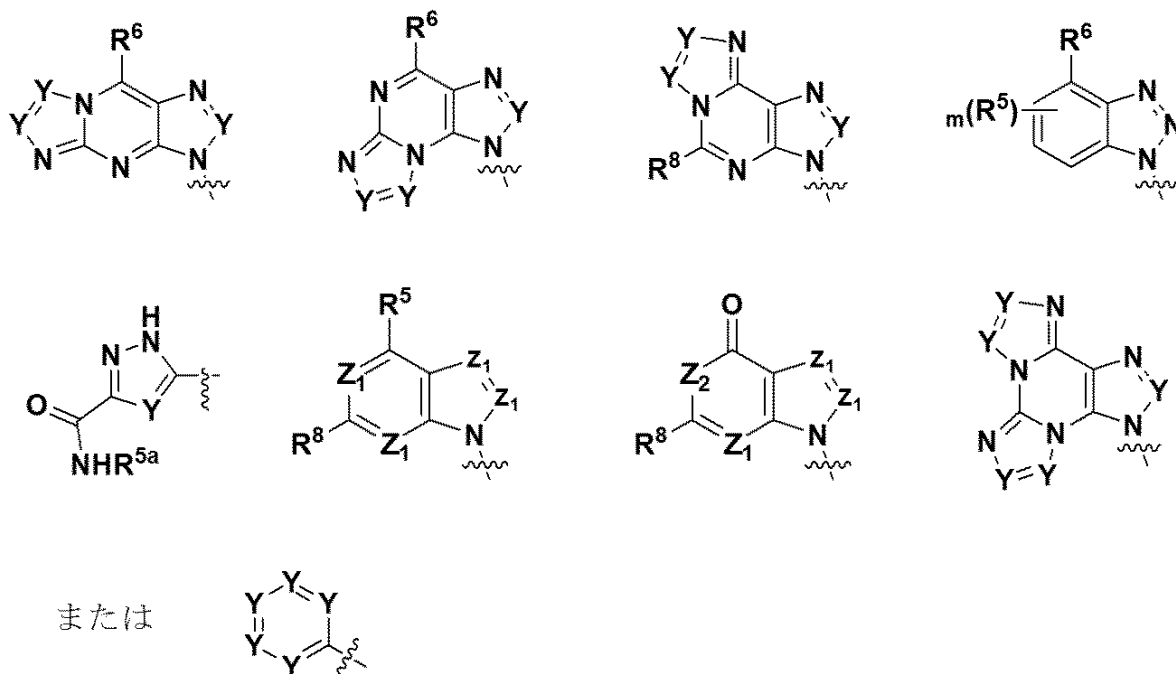
20

30

40

50

【化 8】



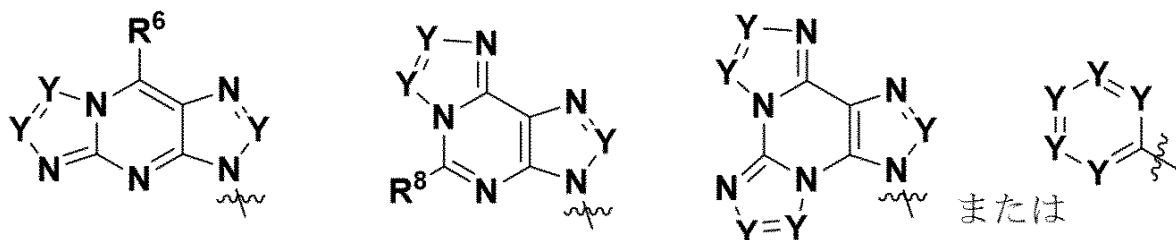
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化 9】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

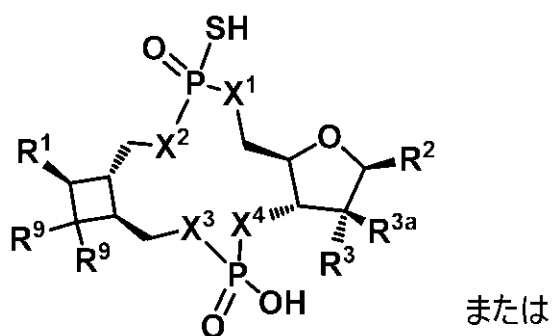
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

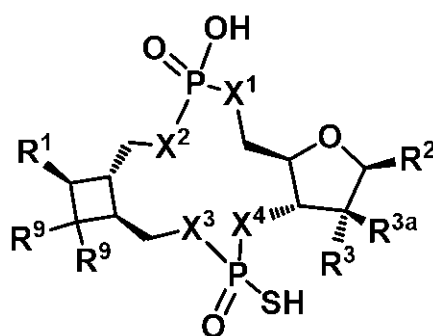
【請求項4】

式

【化10】



または

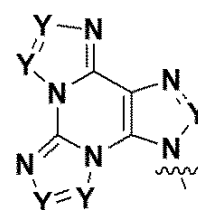
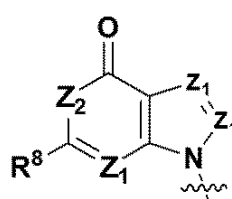
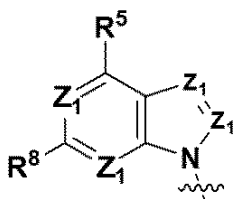
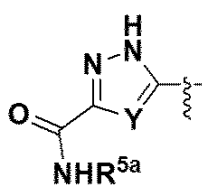
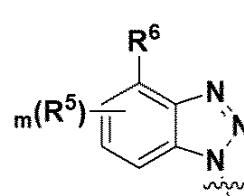
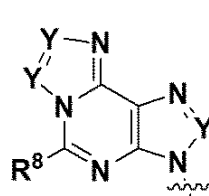
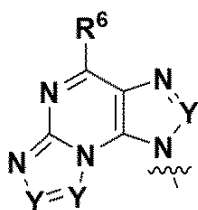
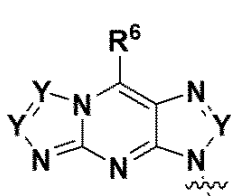


【式中、

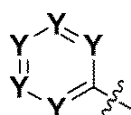
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化11】



または



10

20

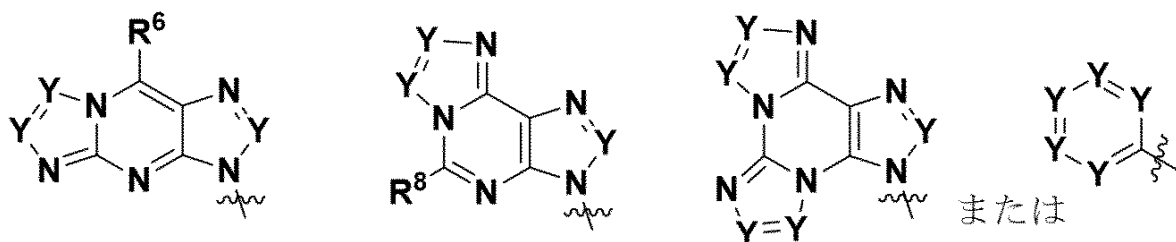
30

40

50

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基
【化12】



10

でなければならない；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

30

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

40

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

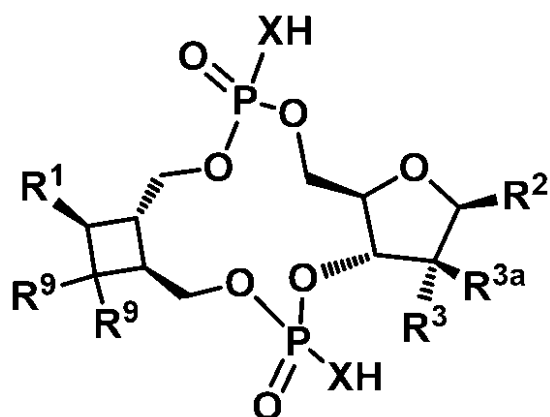
で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項5】

式

50

【化 1 3】



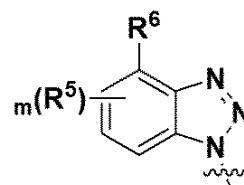
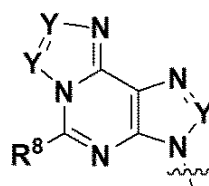
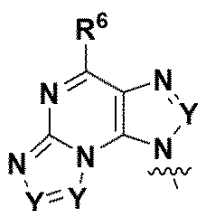
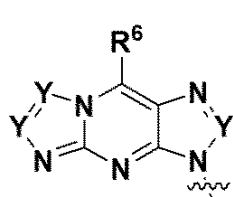
10

【式中、

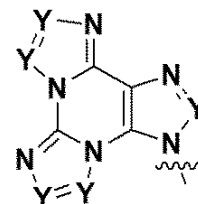
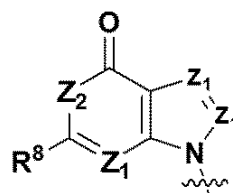
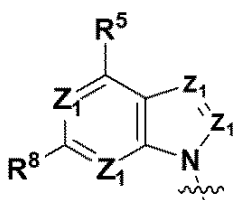
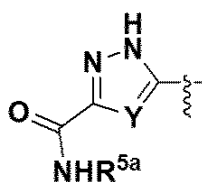
Xは、独立して、OまたはSであり；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化 1 4】

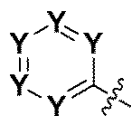


20



30

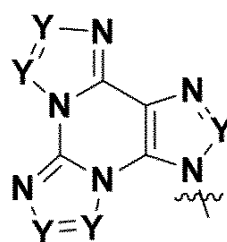
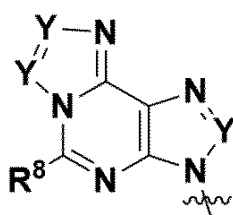
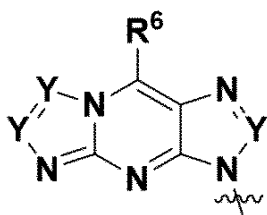
または



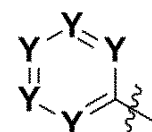
であり；

但し、R¹およびR²の一方は、下式で表される基

【化 1 5】



または



40

でなければならない；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；

50

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

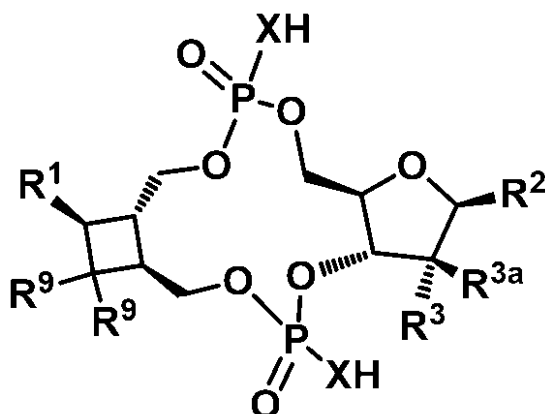
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項6】

式

【化16】



[式中、

Xは、Sであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

10

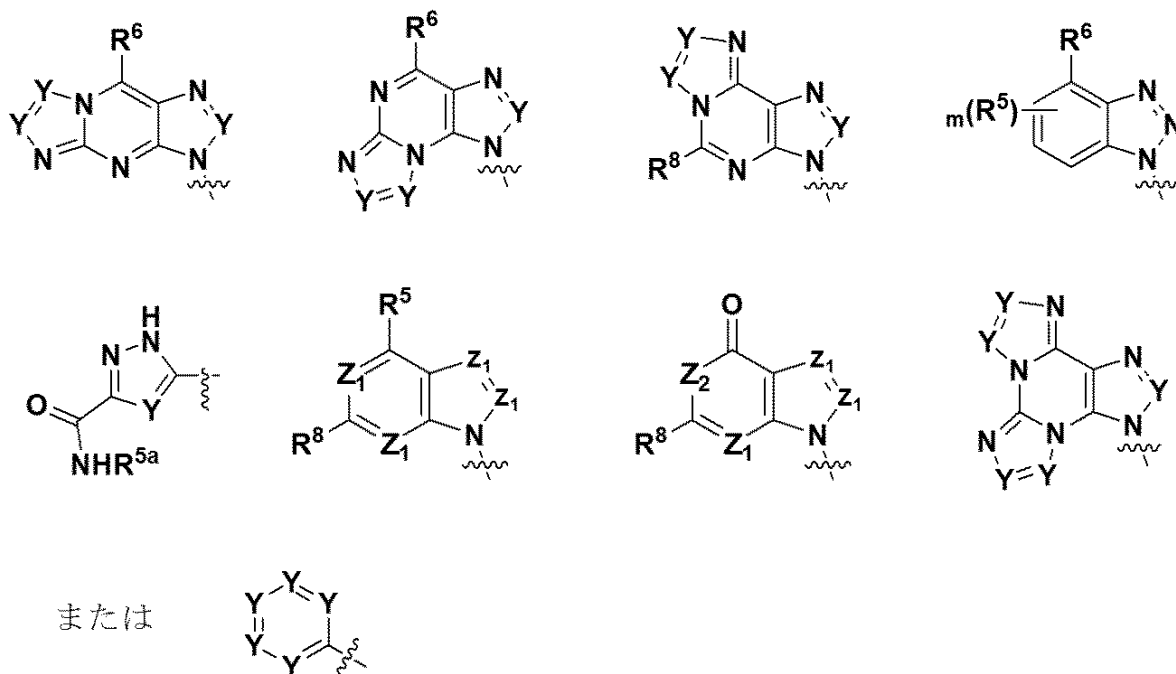
20

30

40

50

【化17】



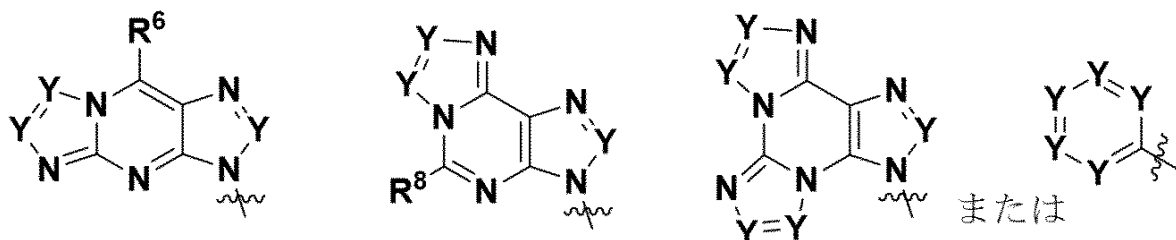
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化18】



30

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

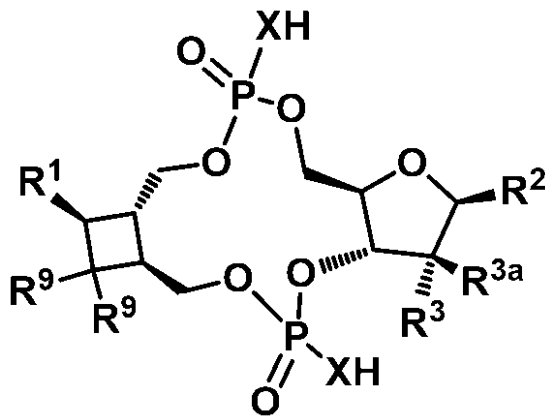
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項7】

式

【化19】



[式中、

Xは、Oであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

10

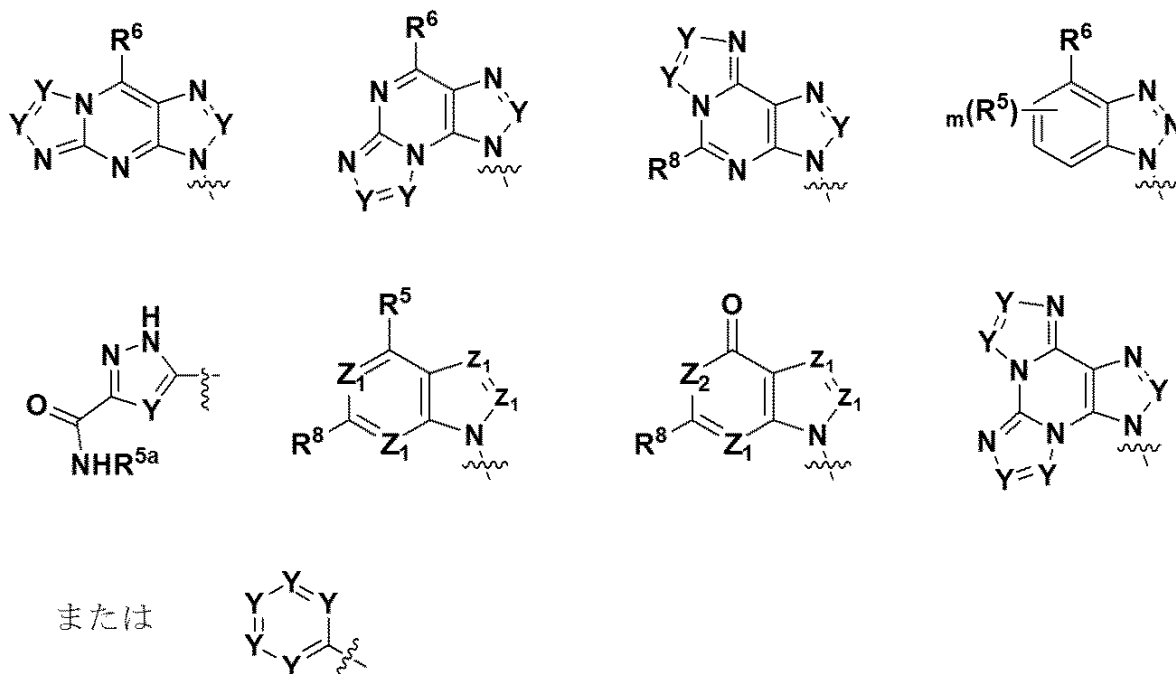
20

30

40

50

【化20】



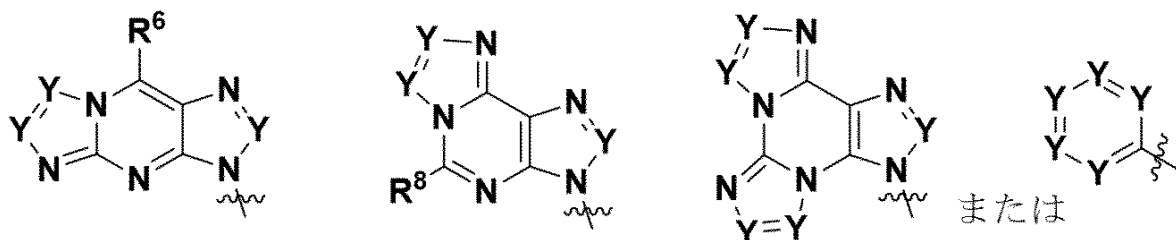
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化21】



30

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

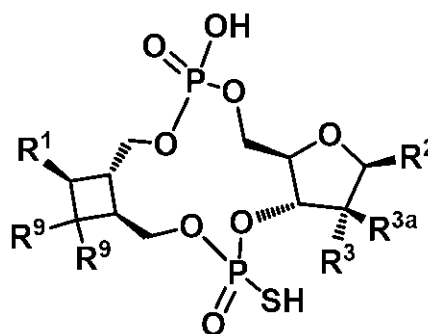
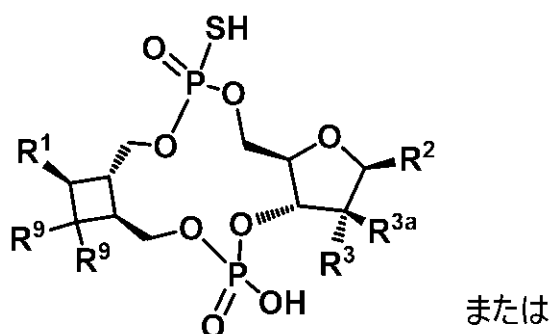
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項8】

式

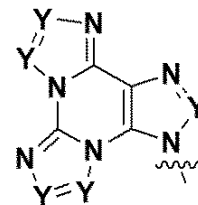
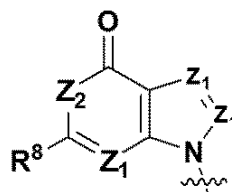
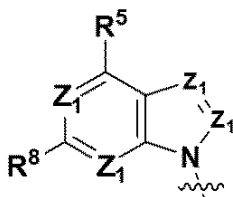
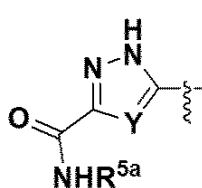
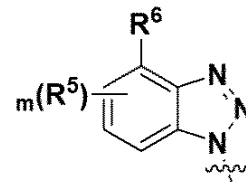
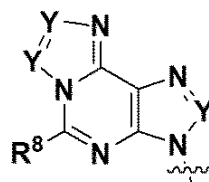
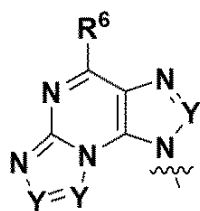
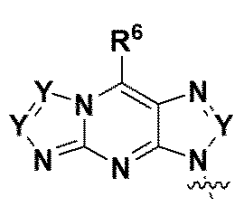
【化22】



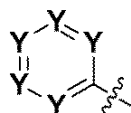
【式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化23】

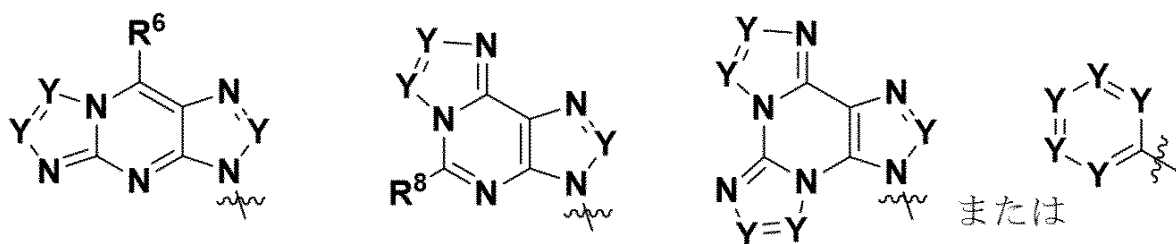


または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基
【化 2 4】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^a またはNであり；

m は、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 9】

式

10

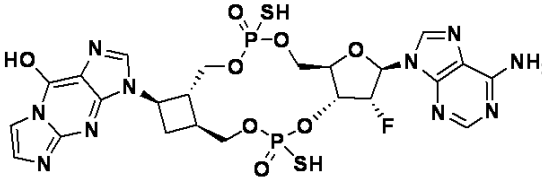
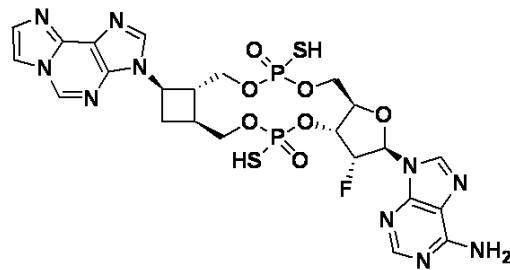
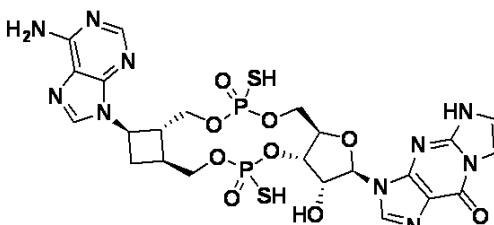
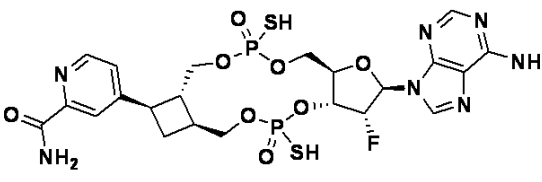
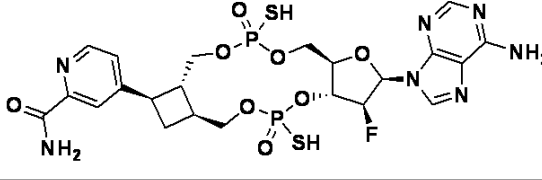
20

30

40

50

【表 1】

1	
3	
5	
9	
11	

10

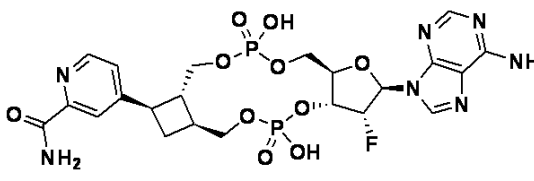
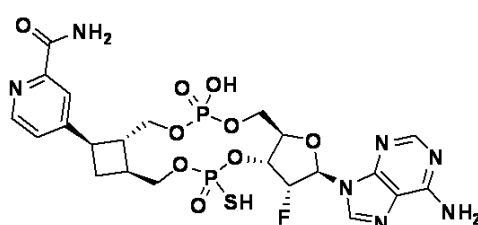
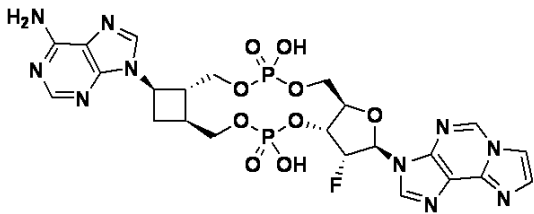
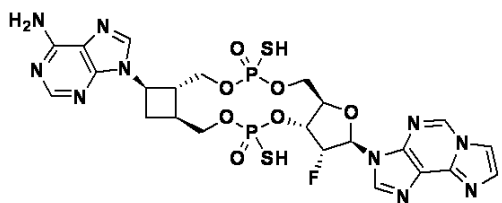
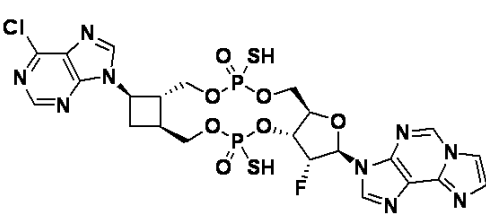
20

30

40

50

【表 2】

12	
13	
16	
17	
18	

10

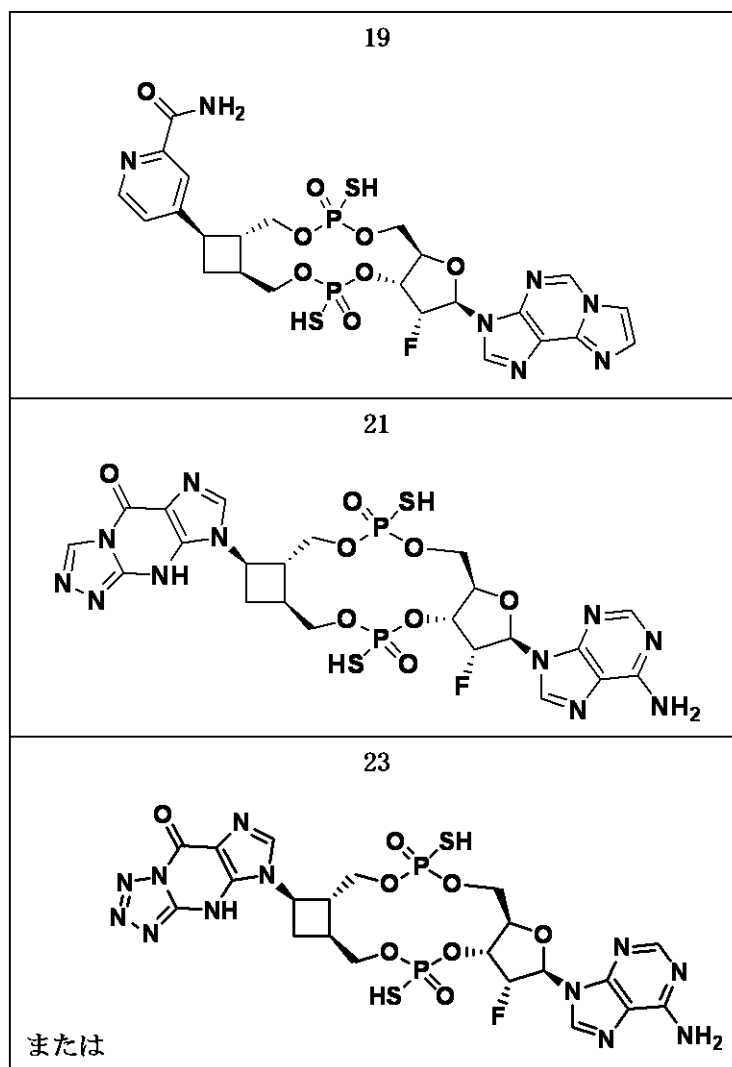
20

30

40

50

【表 3】

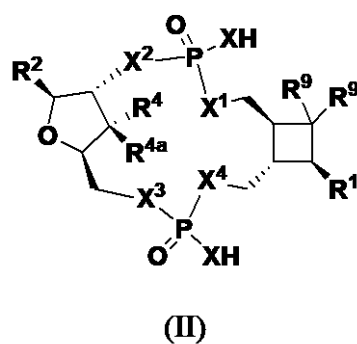


で表される化合物である、請求項1の化合物、またはその互変異性体または立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

式(II)

【化 25】



【式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

10

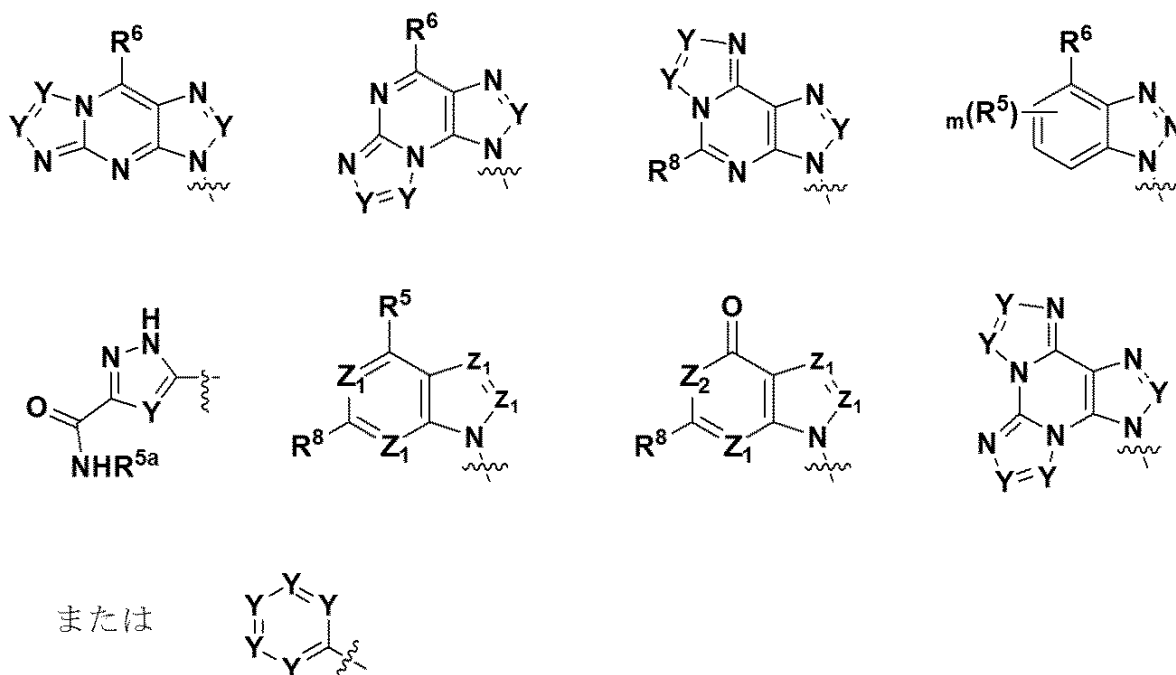
20

30

40

50

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基
【化26】

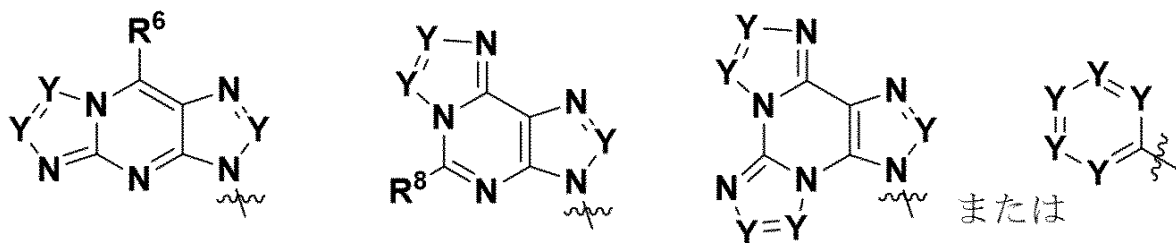


10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基
【化27】



30

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

40

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

50

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

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

R^6 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ であり；

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^{a} またはNであり；

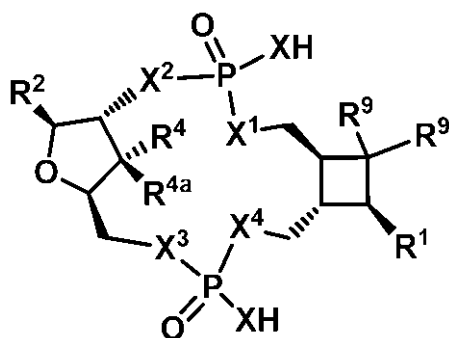
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 1 1】

式

【化 2 8】



[式中、

Xは、Sであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

10

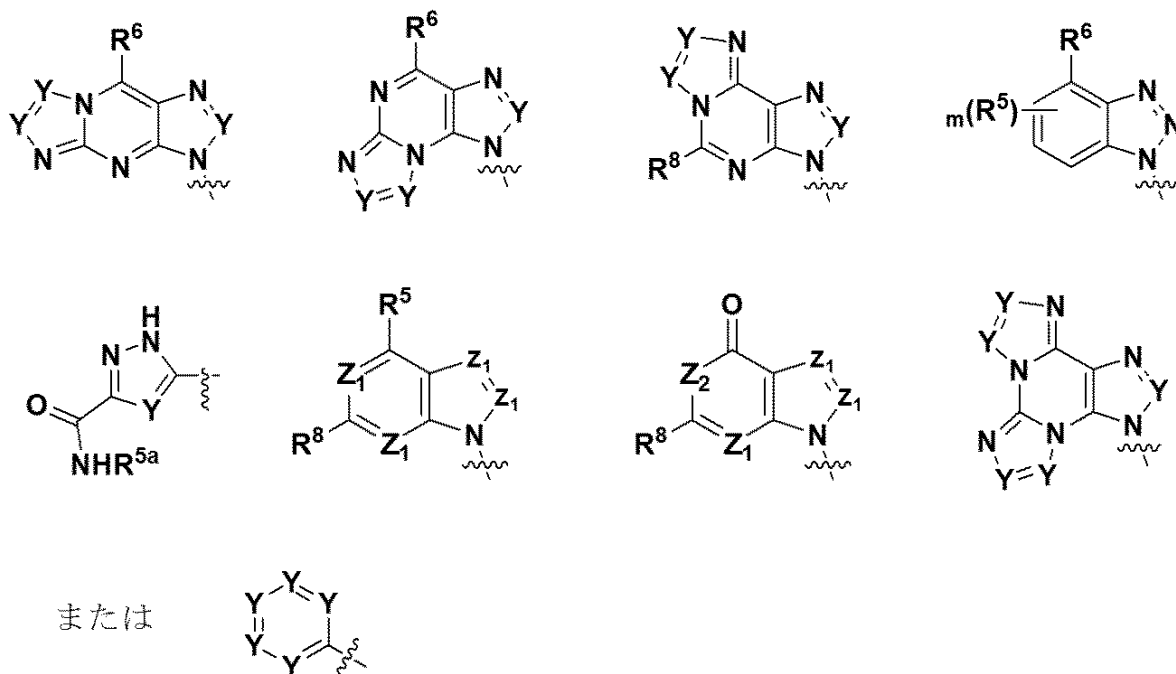
20

30

40

50

【化 29】



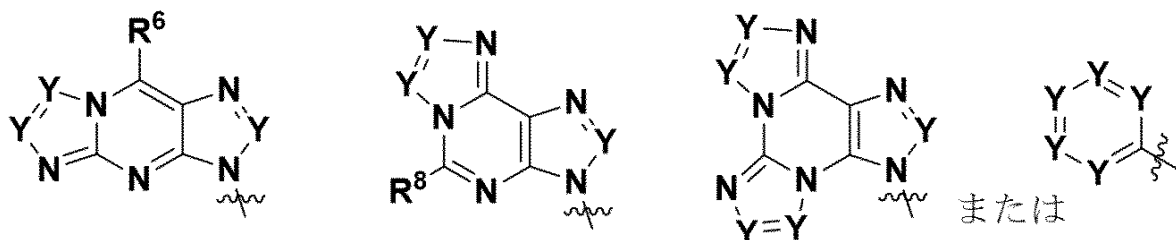
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化 30】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

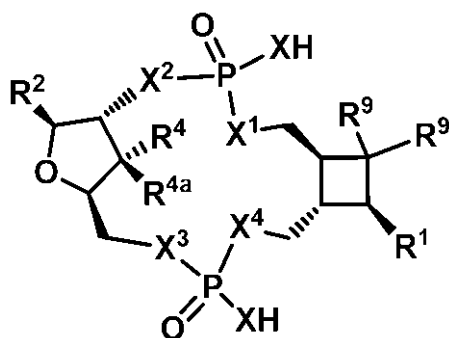
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項12】

式

【化31】



[式中、

Xは、Oであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

10

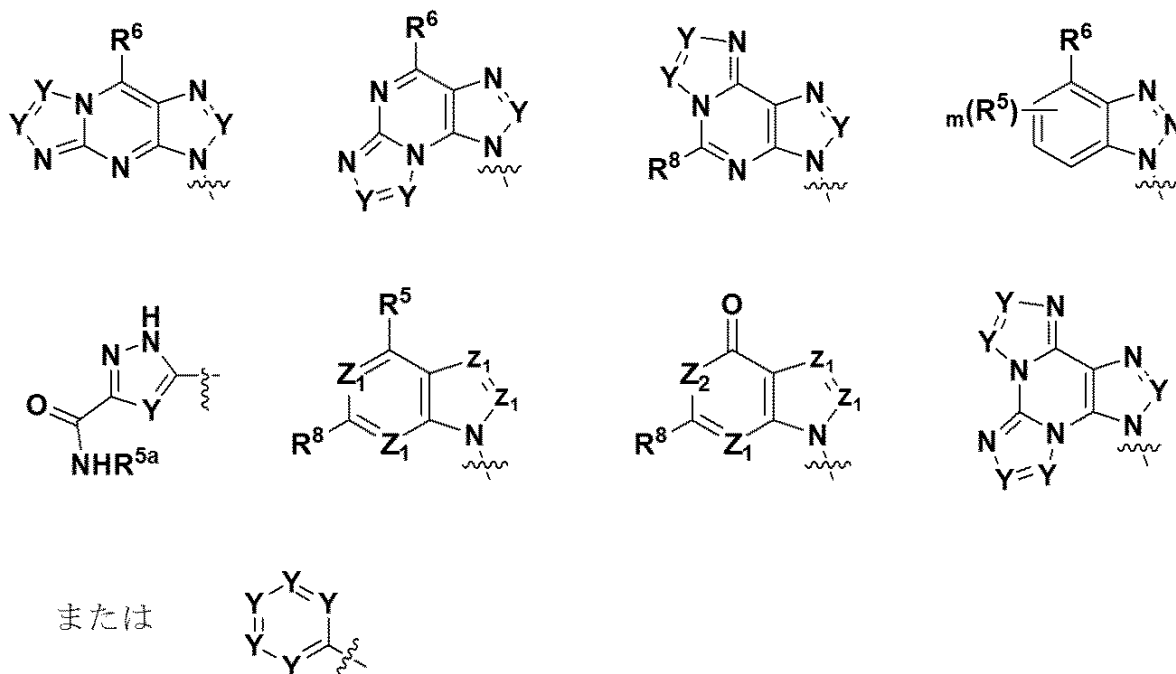
20

30

40

50

【化 3 2】



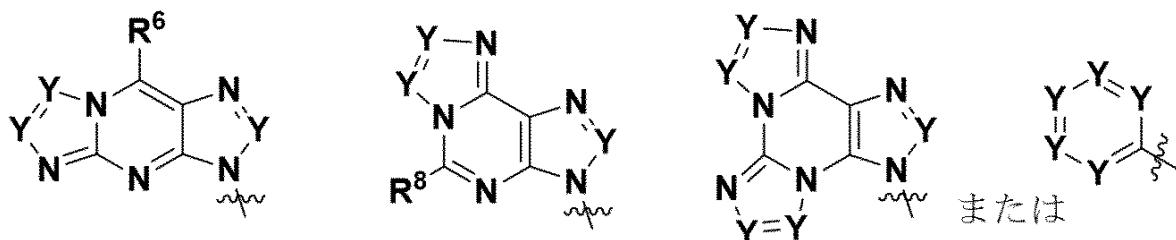
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化 3 3】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

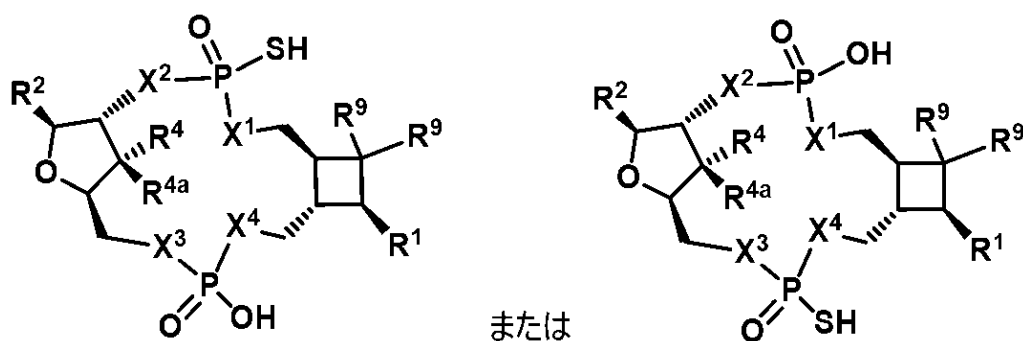
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項13】

式

【化34】

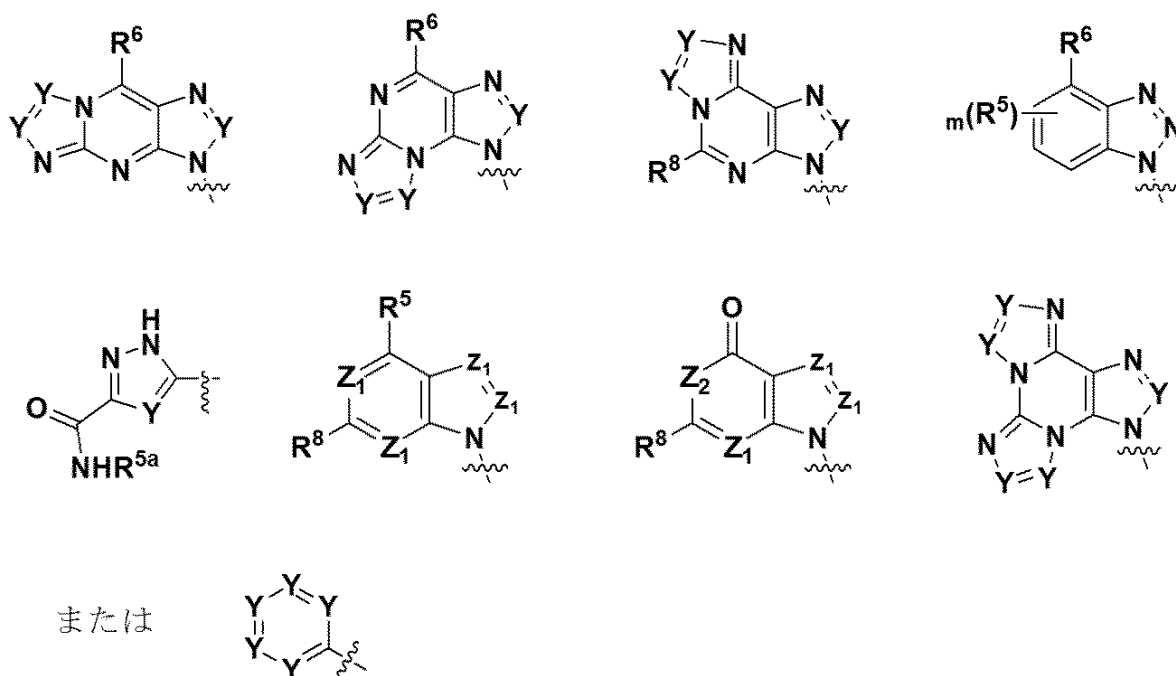


【式中、

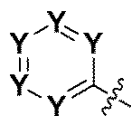
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化35】

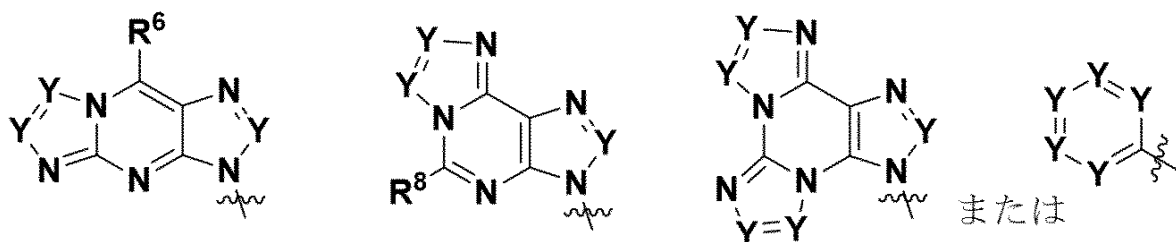


または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基
【化36】



10

でなければならない；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

30

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

40

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

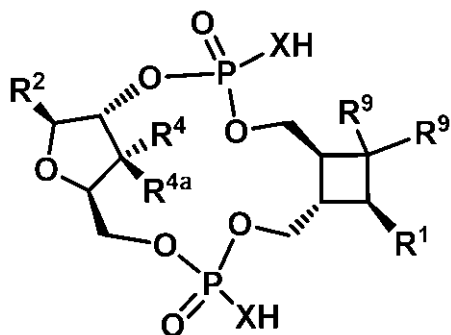
で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項14】

式

50

【化 3 7】



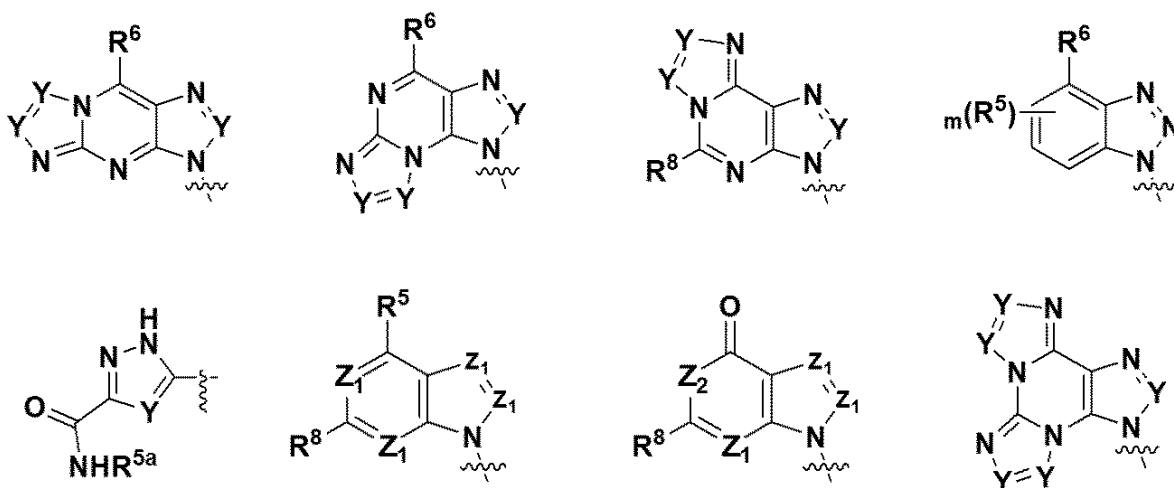
10

【式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

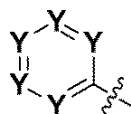
R¹およびR²は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化 3 8】



20

または

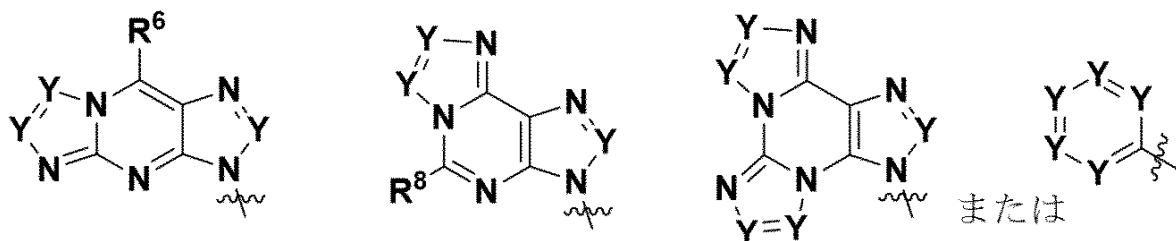


30

であり；

但し、R¹およびR²の一方は、下式で表される基

【化 3 9】



40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-

50

OC(O)R^{a1} 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^b は、H、0～6個の R^5 で置換された C_{1-6} アルキル、0～6個の R^5 で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成してもよく；

R^5 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

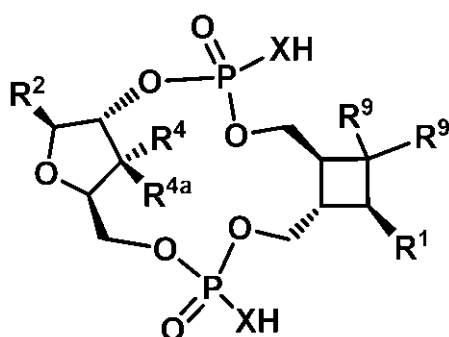
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項15】

式

【化40】



【式中、

Xは、Sであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

10

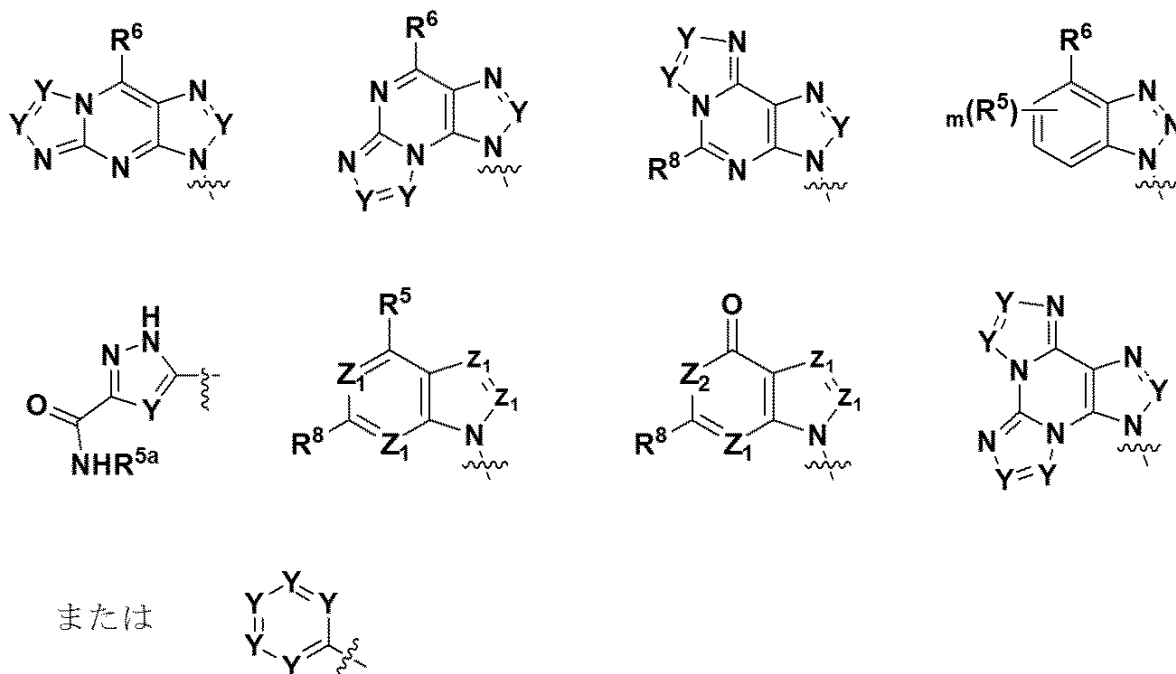
20

30

40

50

【化 4 1】



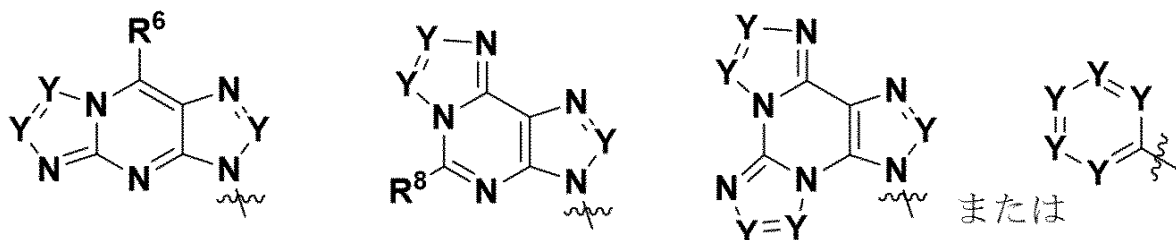
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化 4 2】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

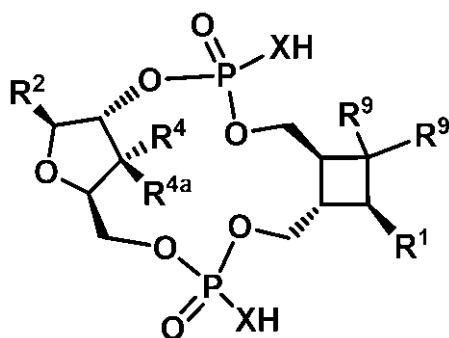
mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項16】

式

【化43】

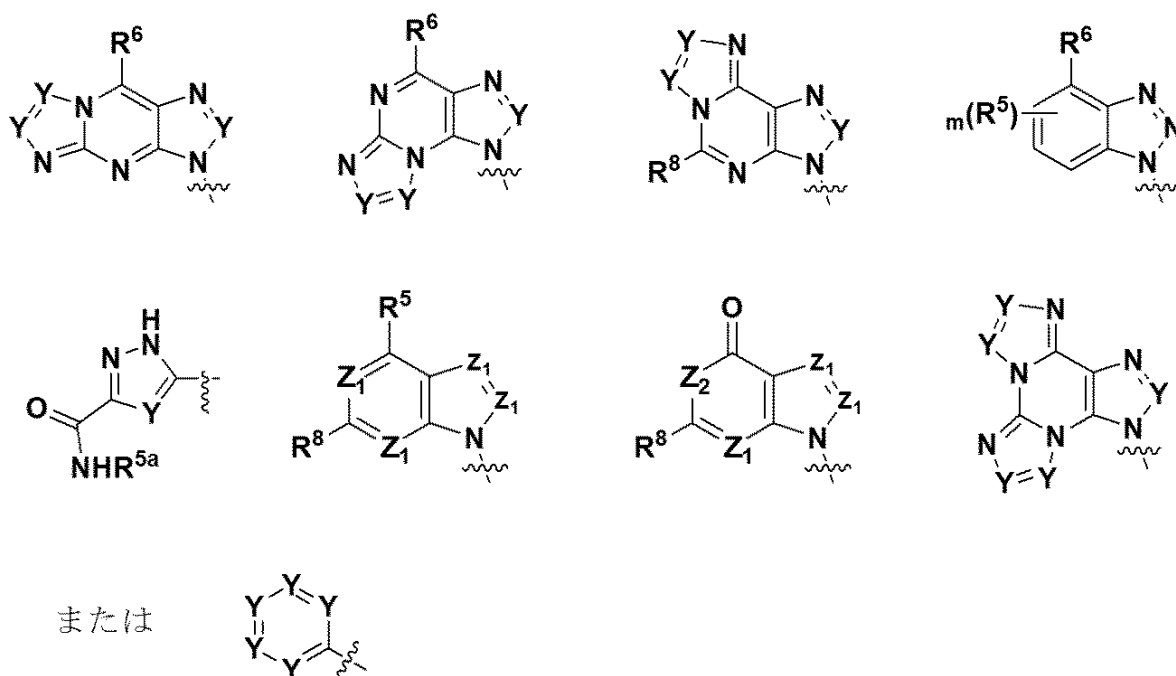


【式中、

Xは、Oであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化44】



10

20

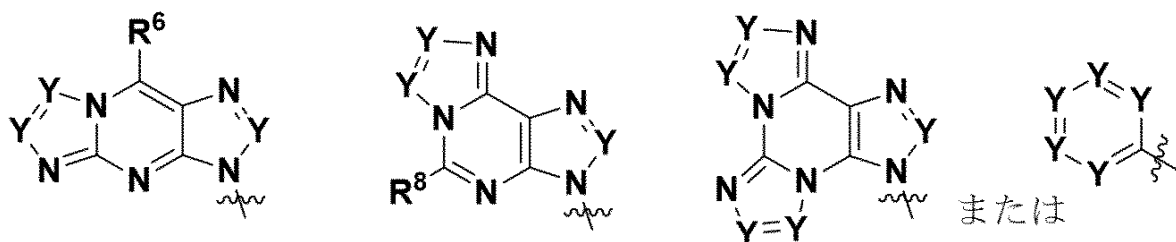
30

40

50

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基
【化 4 5】



10

でなければならない；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

30

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

40

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

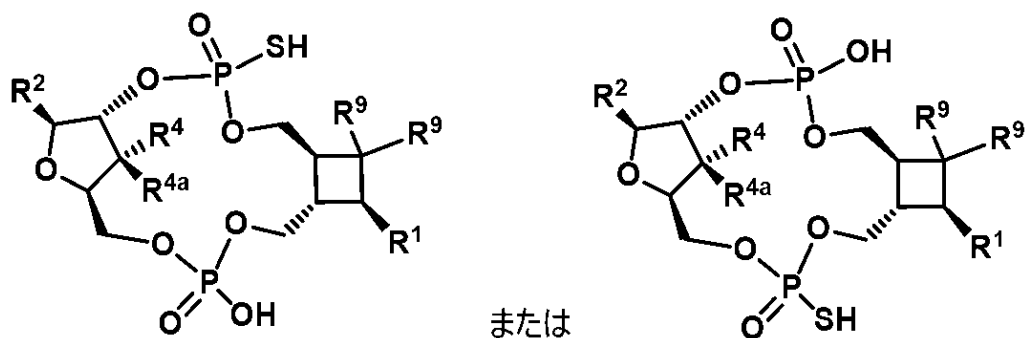
で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 17】

式

50

【化 4 6】

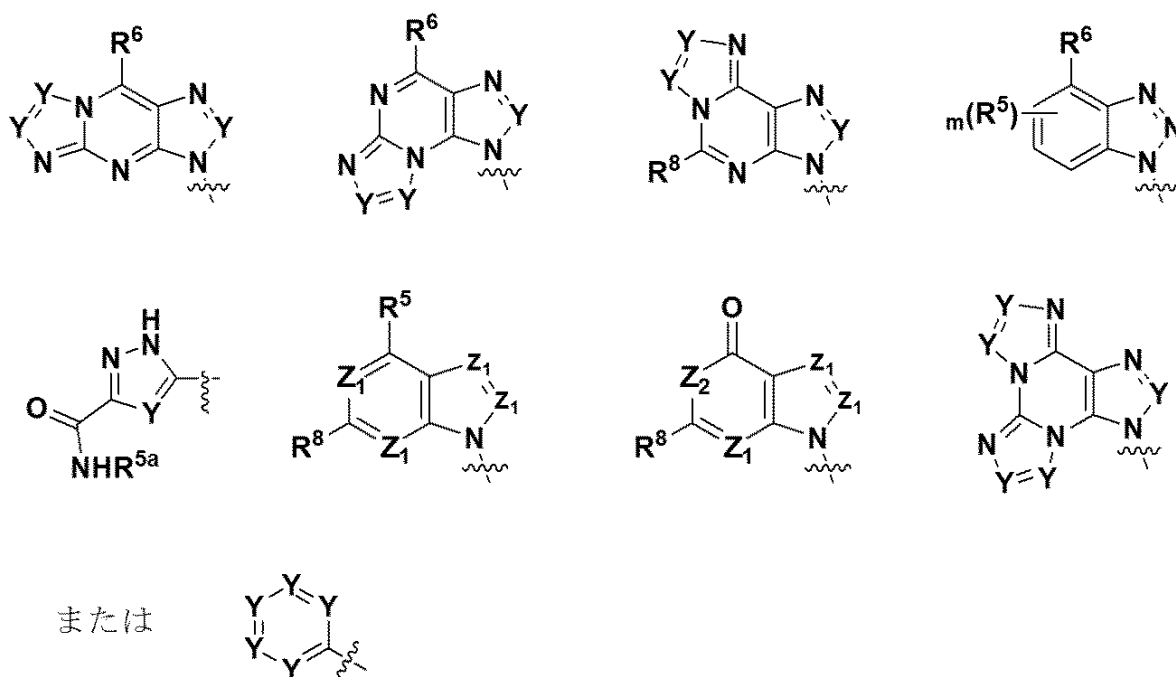


10

【式中、

 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化 4 7】



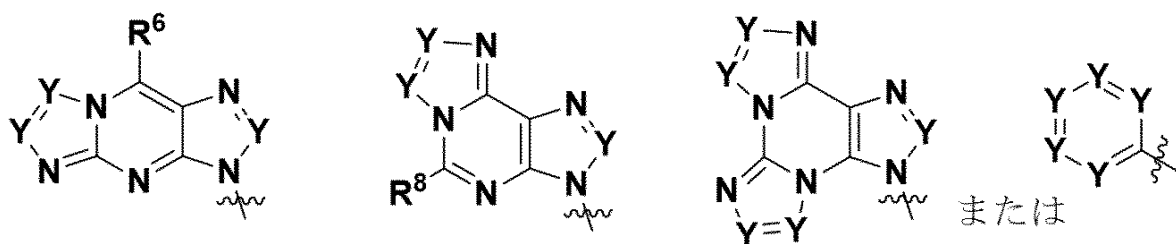
20

30

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は、下式で表される基

【化 4 8】



40

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

50

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

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R⁴は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{4a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R⁴およびR^{4a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R⁴およびR^{4a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

mは、0、1、2または3である]

で表される化合物である、請求項10に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項18】

式

10

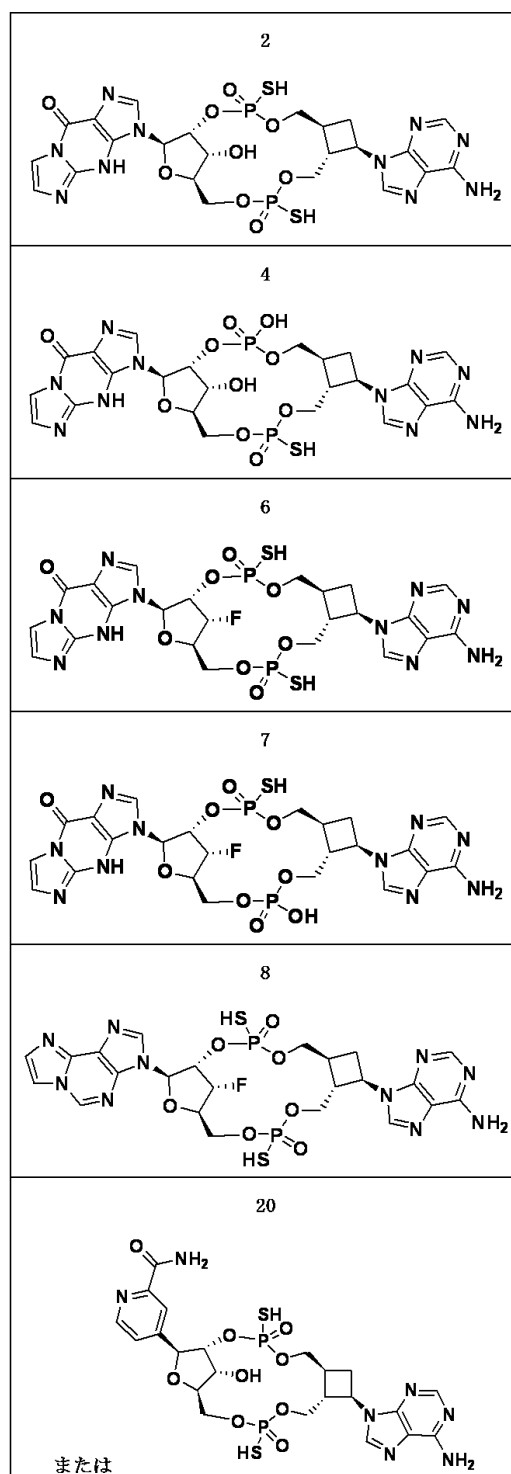
20

30

40

50

【表 4】

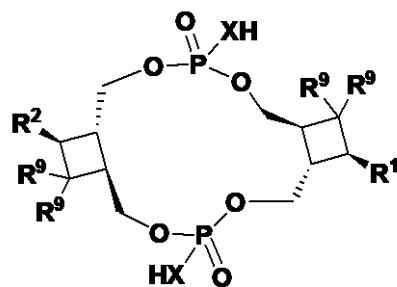


で表される化合物である、請求項10の化合物、またはその互変異性体または立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 19】

式(III)

【化 4 9】



(III)

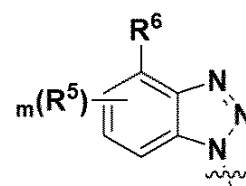
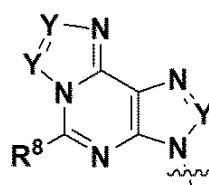
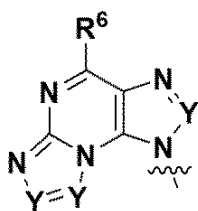
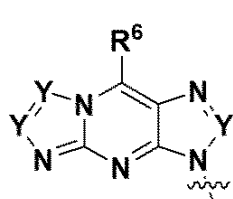
10

[式中、

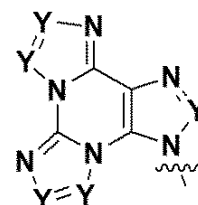
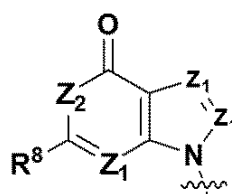
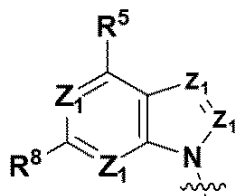
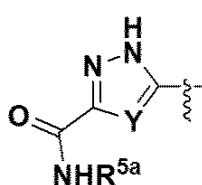
Xは、独立して、OまたはSであり；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、下式で表される基

【化 5 0】

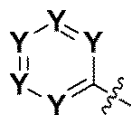


20



30

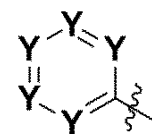
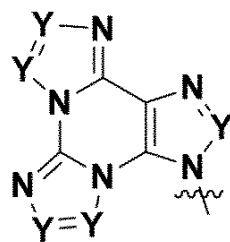
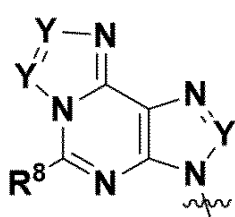
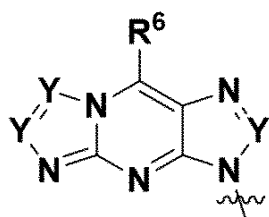
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は、下式で表される基

【化 5 1】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

たC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

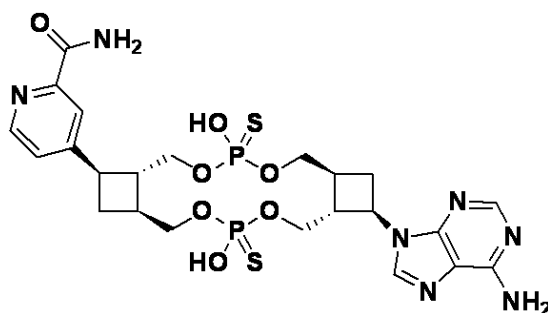
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 2 0】

式

【化 5 2】



で表される化合物である、請求項19に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 2 1】

式

10

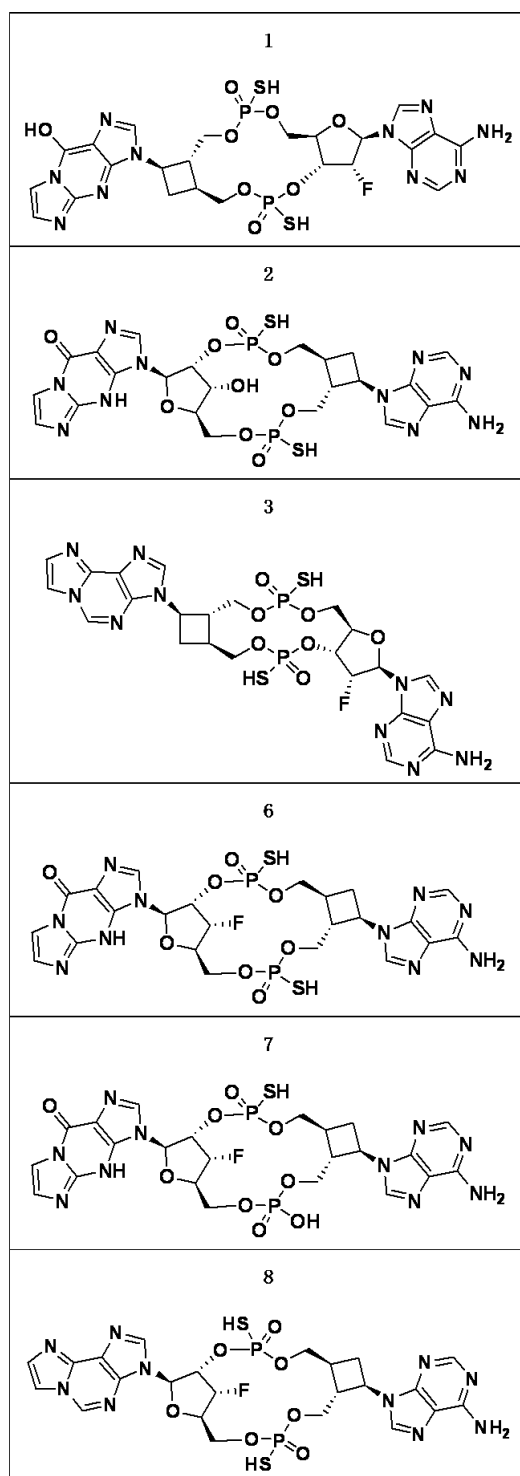
20

30

40

50

【表 5】



10

20

30

40

50

【表 6】

9	
13	
16	
17	
19	

10

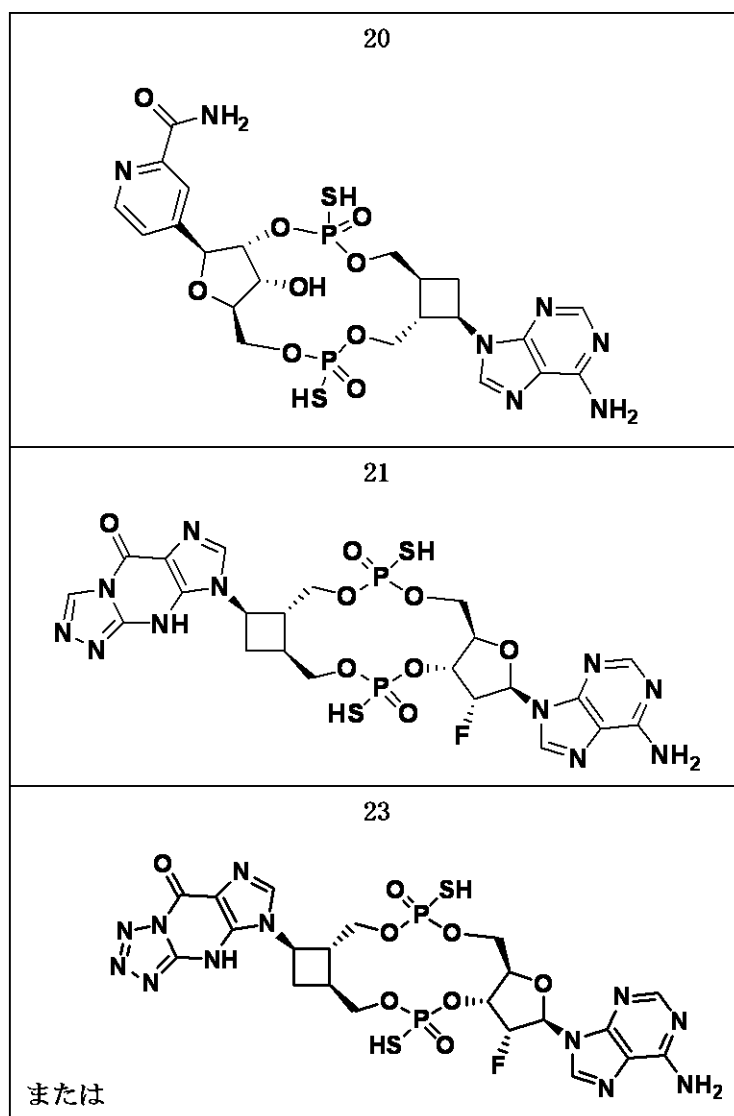
20

30

40

50

【表 7】



で示される化合物、またはその互変異性体または立体異性体または医薬的に許容される塩。
 【請求項 22】
 式

10

20

30

40

50

【表 8】

10

20

30

40

50

【表 9】

または

で示される化合物、またはその互変異性体または立体異性体または医薬的に許容される塩。
【請求項 23】

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{9-ヒドロキシ-3H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

10

20

30

40

50

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,18-ジヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-12-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,5H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18S)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-3,12-ジオキソ-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-12-ヒドロキシ-3,12-ジオキソ-3-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1S,7S,8R,10S,16R,17R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-4,13-ジオキソ-4,13-ジスルファニル-3,5,12,14-テトラオキサ-4λ⁵,13λ⁵-ジホスファトリシクロ[14.2.0.0^{7,10}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9R,15R,17S,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-17-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{5-オキソ-5H,8H,9H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-8-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,

10

20

30

40

50

11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、または

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{8-オキソ-4H,5H,8H-[1,2,3,4]テトラゾロ[1,5-a]プリン-5-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

である化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 2 4】

請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

1つ以上のその他の治療活性剤と共に用いる、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、組み合わせ医薬品。

【請求項 2 6】

STING経路を経由した免疫応答の誘導により軽減され得る疾患または病状であって、その疾患または病状が、がんである場合の治療に用いるための、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記がんが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸癌、黒色腫、腎細胞がん、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、食道癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、泌尿器癌、脳腫瘍(例えば、グリア芽)、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、肝細胞がん、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、中皮腫、およびその他固形腫瘍またはその他血液がんである、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

がんの治療に用いるための、治療上の有効量の1つ以上の免疫腫瘍薬剤と組み合わせる、請求項1～23に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記免疫腫瘍薬剤が、イピリマブまたはPD-L1アンタゴニストである、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記免疫腫瘍薬剤が、ニボルマブまたはペムブロリズマブである、請求項29に記載の医薬組成物。

【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、2018年2月13日に出願された米国仮特許出願第62/629956号に対する優先権を主張し、その内容は全て参照により本明細書に援用される。

【0002】

(技術分野)

本発明は、新規化合物、新規化合物を含んだ医薬組成物、およびそれらを使用する方法、例えば特定のがんの治療または予防、および治療における使用を提供する。

【背景技術】

【0003】

免疫療法は、急速に拡大している治療分野であり、そこではポジティブな治療効果を得た患者の免疫系を意図的に活性化、抑制または調節している。免疫療法の薬剤には、細胞、抗原、抗体、核酸、タンパク質、ペプチド、自然発生リガンドおよび合成分子が含まれる。サイトカインは、小さなグリコプロテイン分子であり、複雑なシグナルネットワークを介して免疫応答を行う役割が知られている。サイトカインは免疫療法の薬剤として探求

10

20

30

40

50

されてきているが、その直接投与は、多くの要因により妨げられ、例えば頻回投与やしばしば高用量投与でしか補填できない短い血液半減期により妨げられる。最も有望なアプローチの1つに、患者の体内において、1つ以上の治療上有効なサイトカインの生成を誘因する免疫調節剤で治療する、サイトカインを誘導する方法がある。

【0004】

サイトカインを生成する薬剤の1つは、アダプタープロテインSTING(STimulator of Interferon Genes;MPYS、TMEM173、MITAおよびERISとしても知られる)である。STINGは小胞体上に存在する細胞内の受容体である。アゴニストがSTINGに結合すると、I型IFNを誘導するシグナル経路を活性化し、I型IFNが分泌され、分泌細胞およびその周囲の細胞を保護する。STINGは2つの異なる経路によって活性化されることが可能であり、それぞれ異なる種類の環状ジヌクレオチド(「CDN」)アゴニストを含む。第1の経路において、前記アゴニストは、セカンドメッセンジャーとして細菌性病原体に利用される外因性のCDNである(Burdette et al. 2013)。第2の経路において、環状GMP-AMP生成酵素(cGAS)が細胞質内DNAを検出し、それに応じて、内因性のSTINGアゴニストとして機能するCDNを合成する(Ablasser et al. 2013 ; Gao et al. 2013 ; Sun et al. 2013)。

【0005】

STINGの活性化はインターフェロン- β およびその他のサイトカインの誘導を引き起こすIRF3およびNF- κ B経路の上方調節をもたらす。STINGは、病原体または宿主起源の細胞質内DNAへの応答において不可欠である。

【0006】

2つの外因性の細菌性STINGアゴニストCDNは3'3'-cGAMPおよびc-GMPである。cGASによって合成された前記内因性のSTINGアゴニストCDNは2'3'-cGAMPである。前記細菌性CDNは2つの3'5'ホスホジエステル架橋結合が特徴である一方、前記cGASによって生成されるCDNは1つの2'5'ホスホジエステルと1つの3'5'ホスホジエステルの架橋結合が特徴である。簡略表記として、前者CDNを3'3'CDN、後者を2'3'CDNと表記する。歴史的な理由から、3'3'CDNは「標準」型、2'3'CDNは「非標準」型とも表記されている。

10

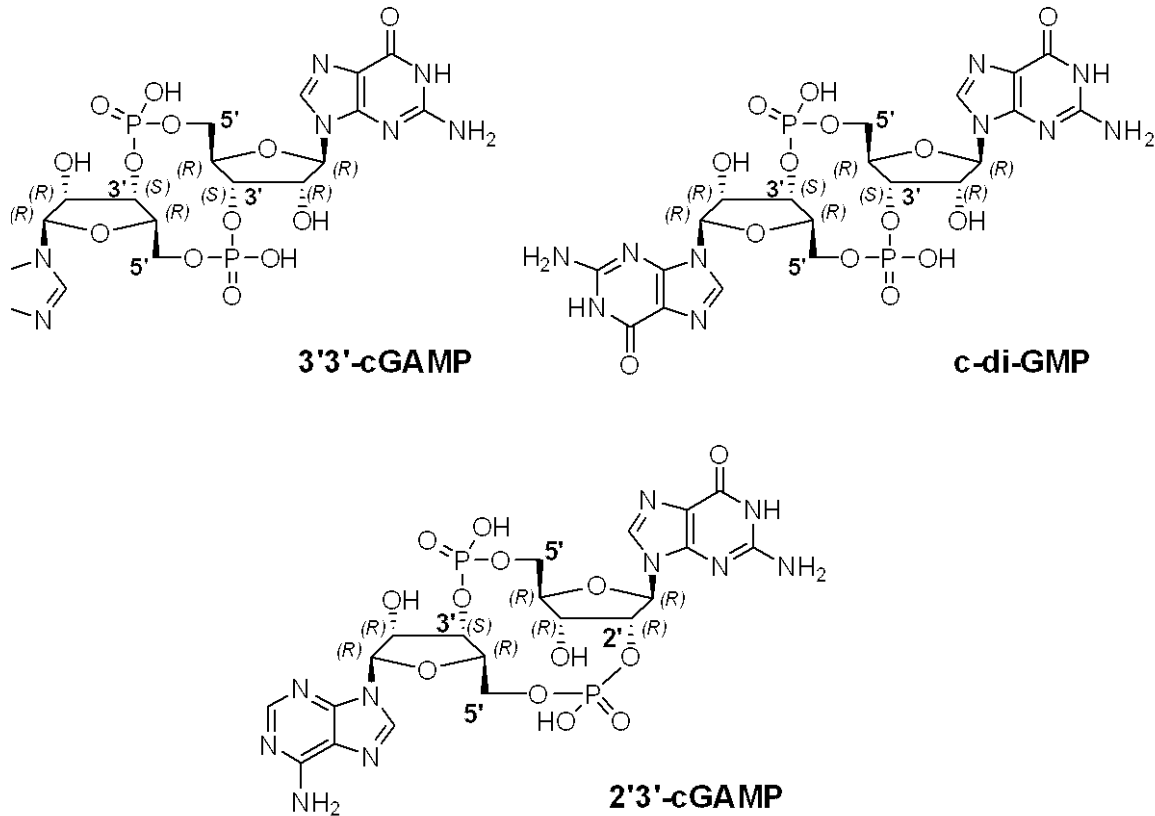
20

30

40

50

【化 1】



10

20

【0007】

病原体感染に備えた生物の保護に加えて、STING活性化は炎症性疾患、または特に目下の関心のある分野、すなわちがんの分野にも有益であることが報告されている。がんワクチン、STINGVAXと組み合わせた合成CDNの投与により複数の治療モデルで抗腫瘍効果の増大が実証された(Fu et al. 2015)。STINGアゴニスト単体の投与は、マウスモデルで強い抗腫瘍免疫効果を示すことが報告されている(Corrales et al. 2015a)。感染、炎症、および/またはがんにおけるSTINGの役割のレビューについては、Ahn et al. 2015 ; Corrales et al. 2015bおよび2016 ; およびBarber 2015を参照。

30

【0008】

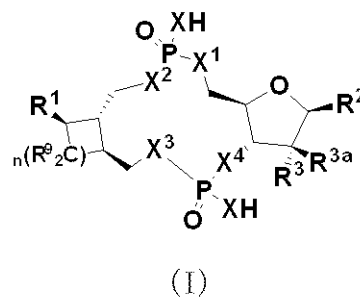
そこで本発明は、がんの治療に役立ち得る新規環状ジヌクレオチドを提供する。

【発明の概要】

【0009】

式(I)、(II)および(III)

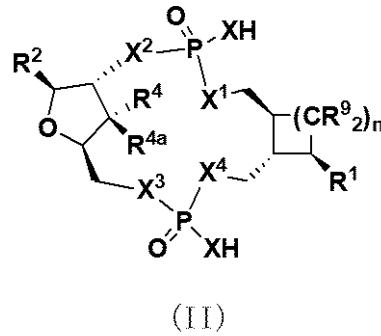
【化 2】



40

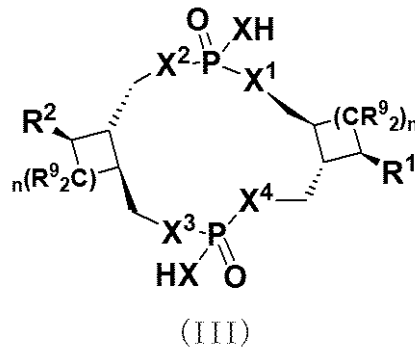
50

【化3】



10

【化4】



20

(式中、全ての置換基は本明細書において定義される)の化合物を提供する。

【0010】

別の態様において、本発明は、本発明で示される化合物またはその医薬的に許容される塩、および1つ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

30

別の態様において、治療上有効な量の式(I)のSTING活性剤を必要な患者に投与することを特徴とするがんの治療方法を提供する。

【0012】

(発明の詳細な説明)

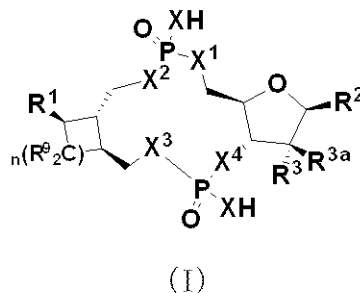
次に示すものは、本発明の態様および実施態様、ならびに示される本発明の態様および実施態様の範囲に含まれ得る、別の態様および実施態様である。本発明の態様は、以下に記載されるものに限定されない。

【0013】

第1態様において、式I

【化5】

40



【式中、

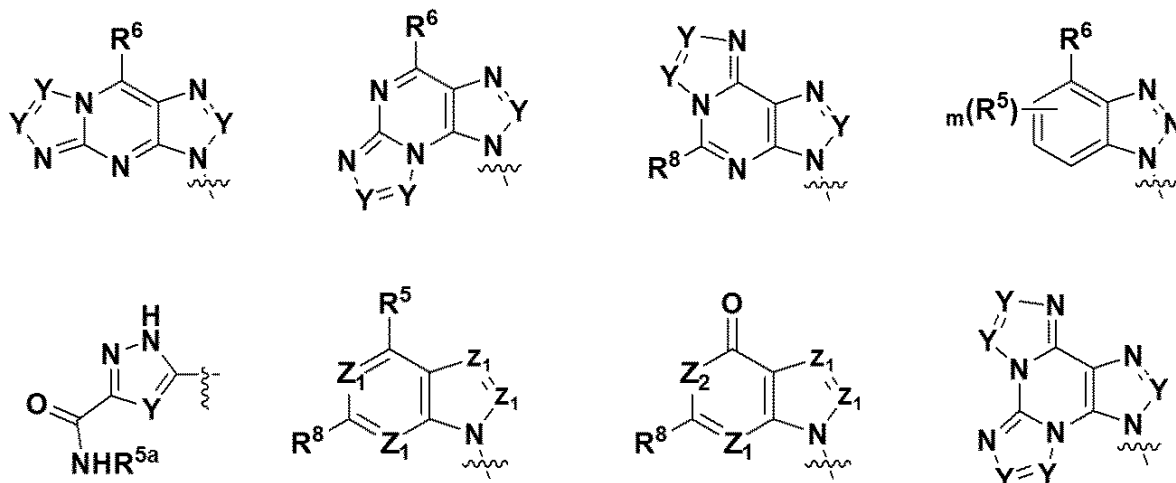
50

Xは、独立して、OまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

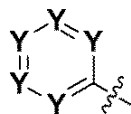
R¹およびR²は、独立して、

【化6】



10

または

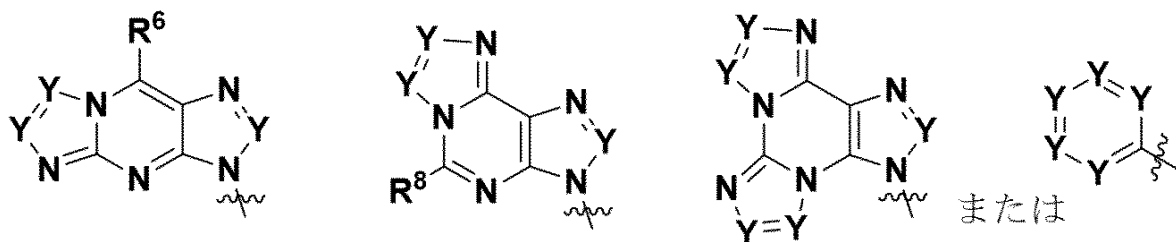


20

であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化7】



30

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；

Z₂は、NR^bであり；

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

40

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R³は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{3a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R³およびR^{3a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R³およびR^{3a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

50

、 $-\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

または2つの R^5 基は、一体になって5～6員の炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；

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

R^6 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^{a} またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1である]

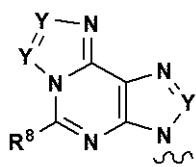
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を開示する。

【0014】

本発明の別の態様には、式(I)に記載の化合物(式中、

R^1 は、

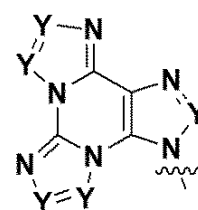
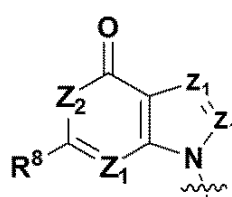
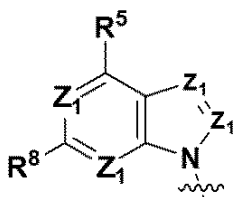
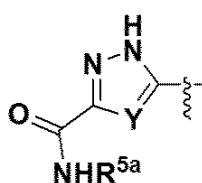
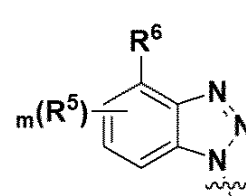
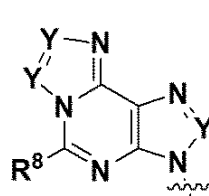
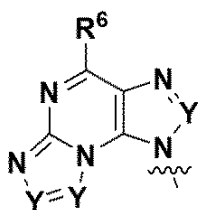
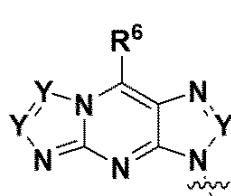
【化8】



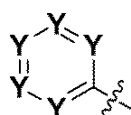
であり；および

R^2 は、

【化9】



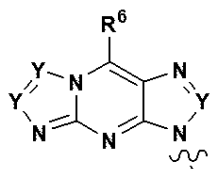
または



であるか；

R^1 は、

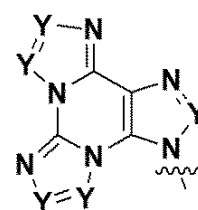
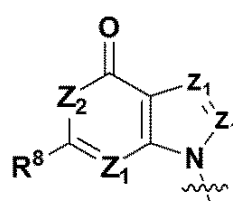
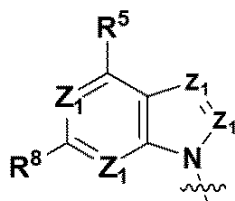
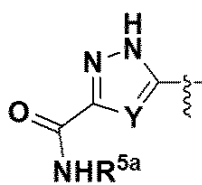
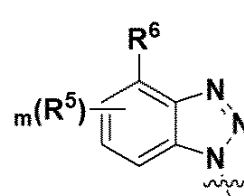
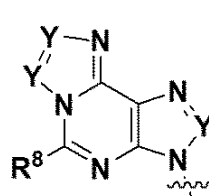
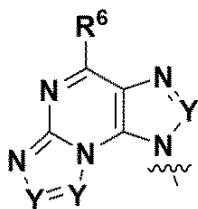
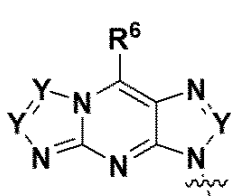
【化10】



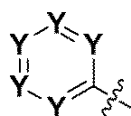
であり；および

R^2 は、

【化11】



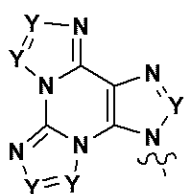
または



であるか；

R^1 は、

【化12】



であり；および

R^2 は、

10

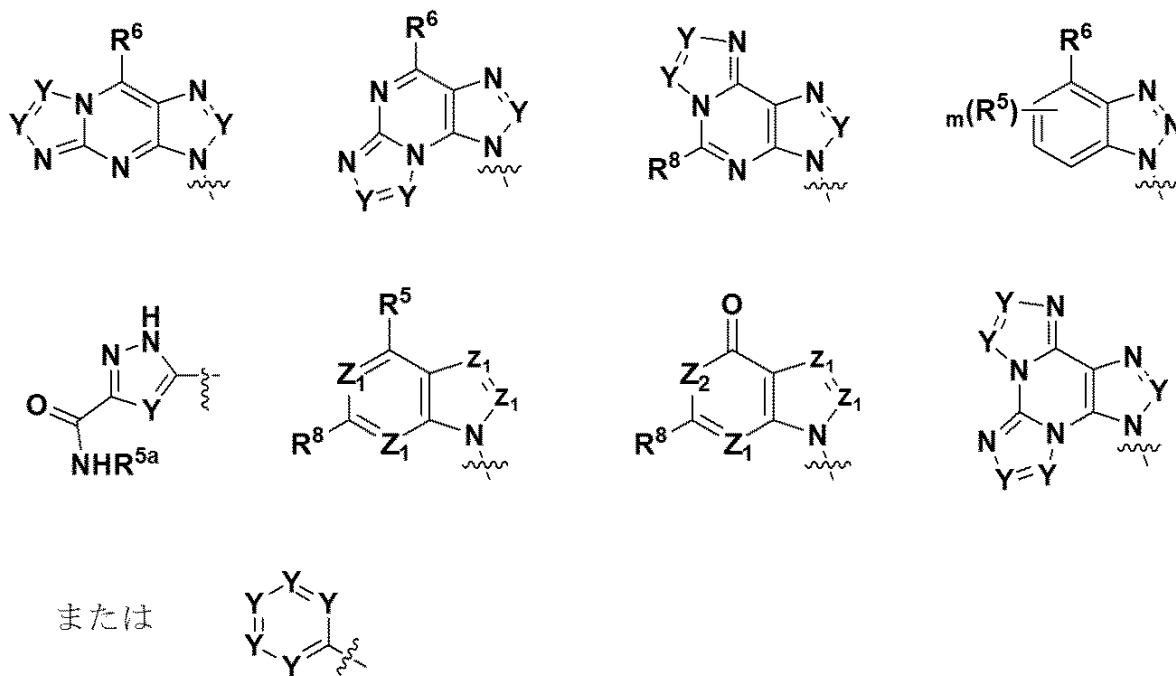
20

30

40

50

【化 1 3】



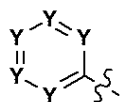
10

20

であるか；

 R^1 は、

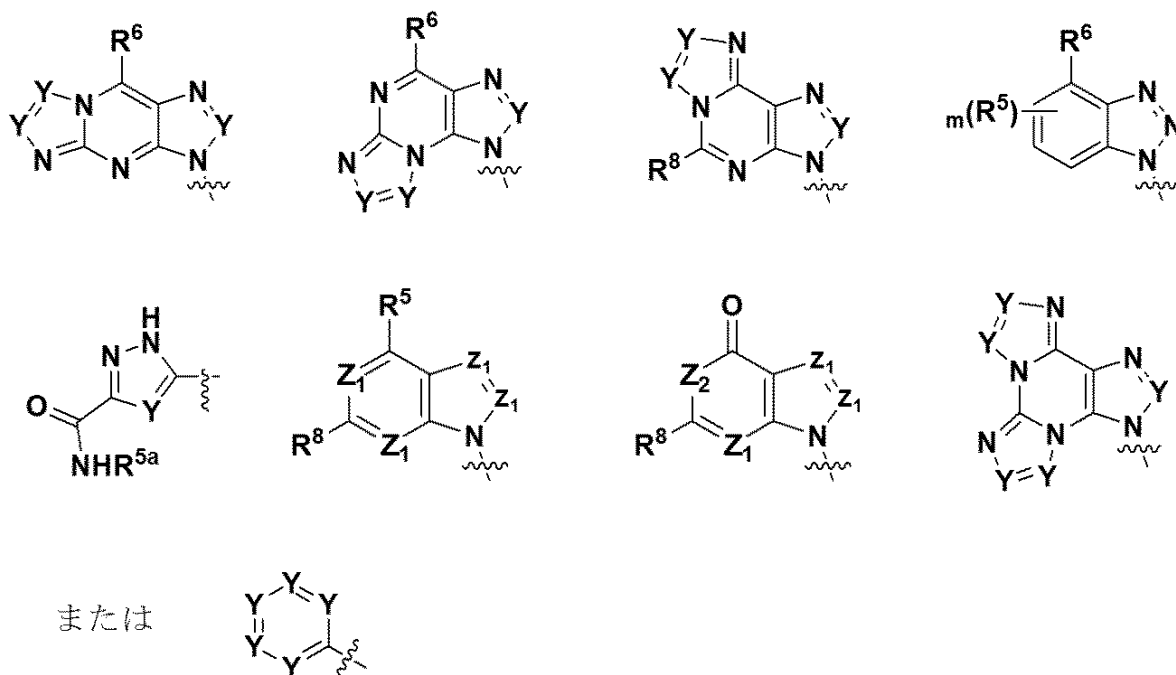
【化 1 4】



であり；および

 R^2 は、

【化 1 5】



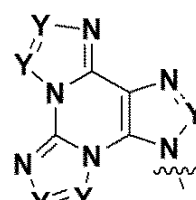
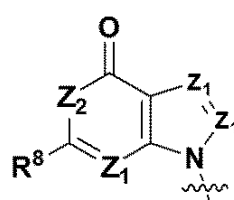
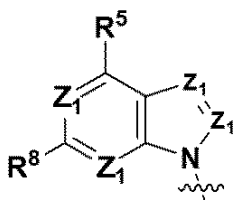
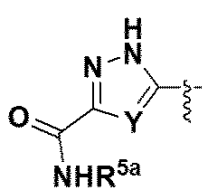
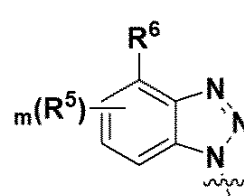
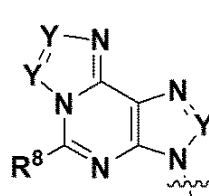
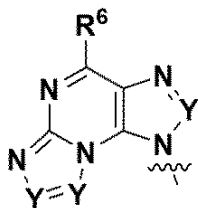
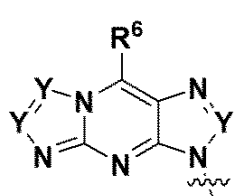
30

40

であるか；

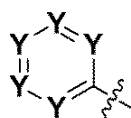
50

R¹は、
【化16】



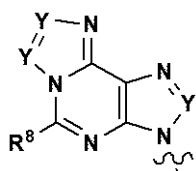
10

または



20

であり；および
R²は、
【化17】



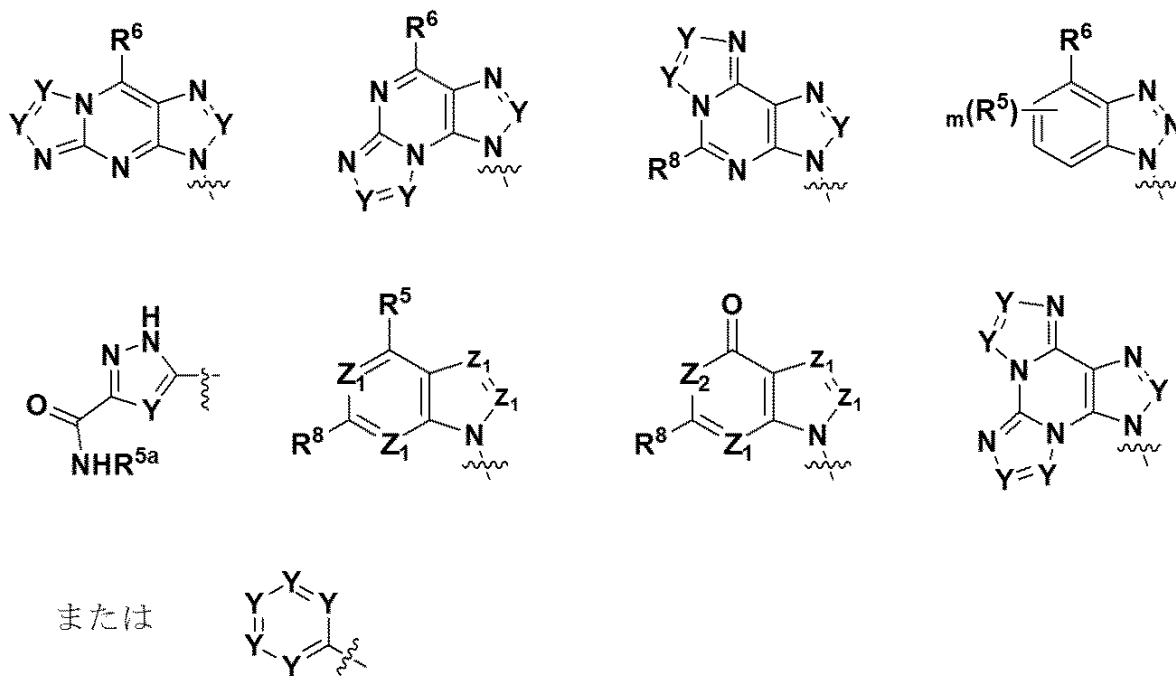
30

であるか；
R¹は、

40

50

【化 1 8】



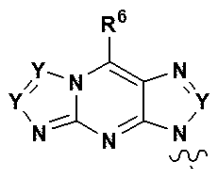
10

20

であり；および

 R^2 は、

【化 1 9】



であるか；

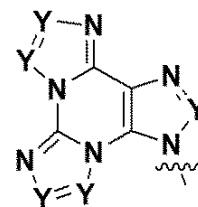
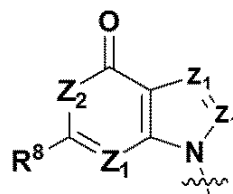
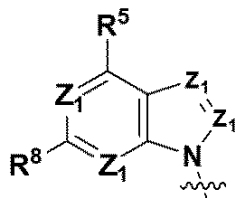
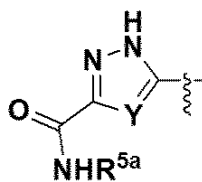
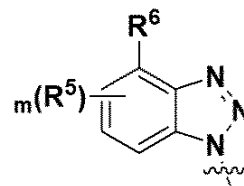
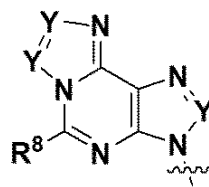
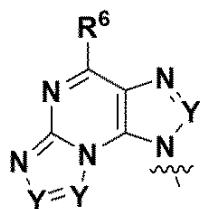
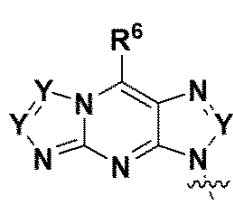
 R^1 は、

30

40

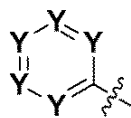
50

【化 2 0】



10

または

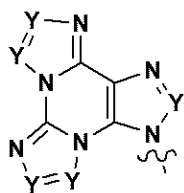


20

であり；および

R²は、

【化 2 1】



であるか；

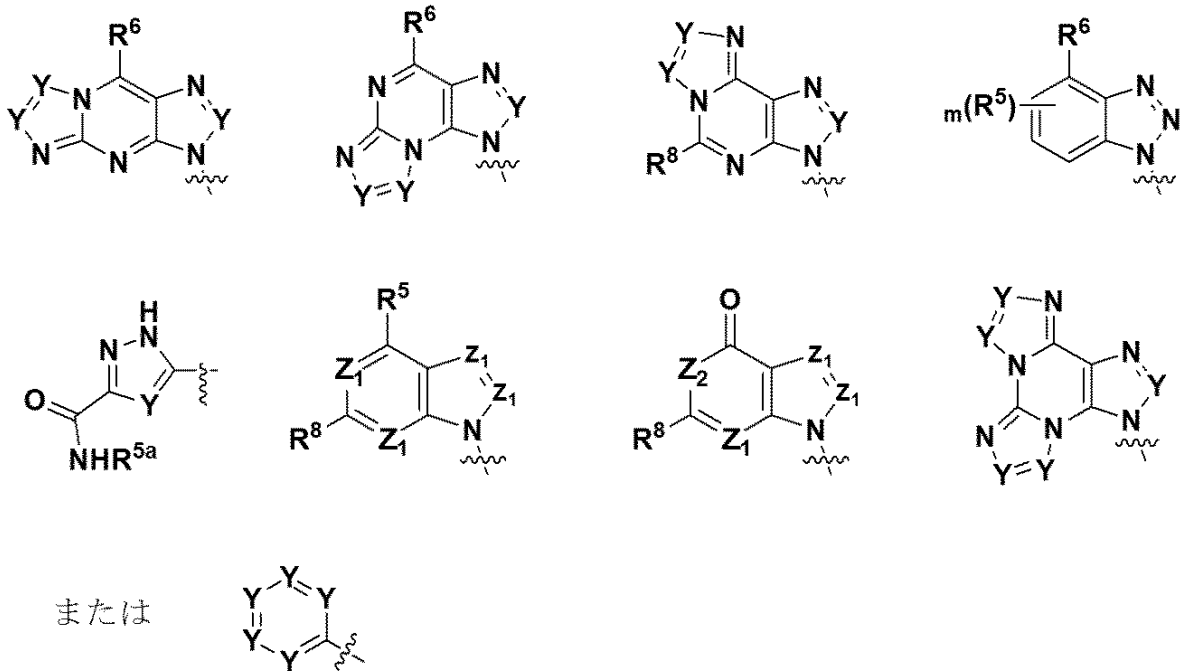
R¹は、

30

40

50

【化 2 2】



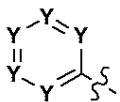
10

20

であり；および

 R^2 は、

【化 2 3】

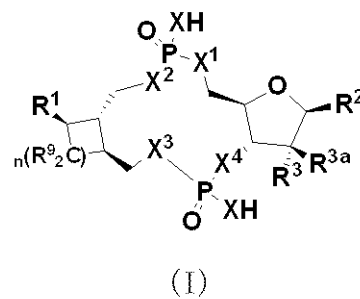


である)が挙げられる。

【0 0 1 5】

本発明の別の態様において、式(I)

【化 2 4】



30

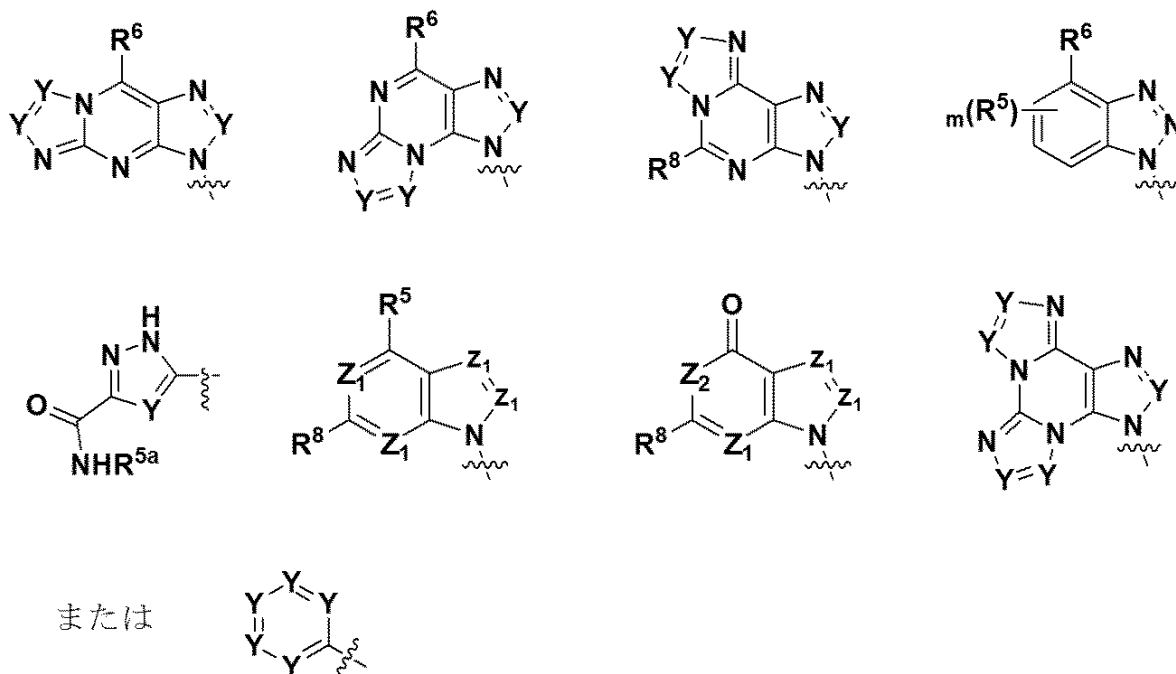
40

[式中、

 X は、 S であり； X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、 O または NH であり； R^1 および R^2 は、独立して、

50

【化 2 5】



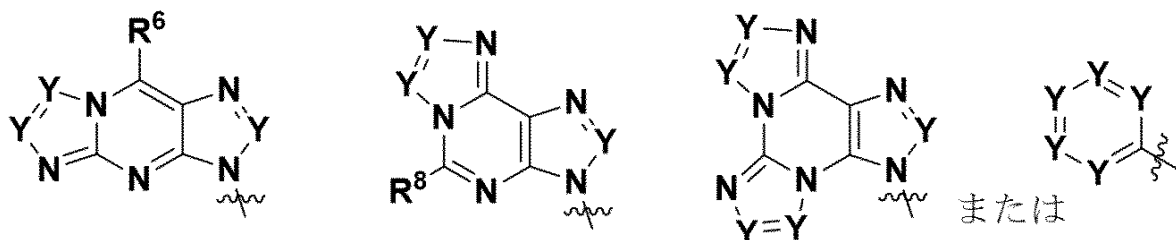
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 2 6】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

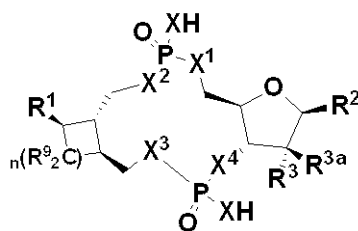
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0016]

本発明の別の態様において、式(I)

[化27]



(I)

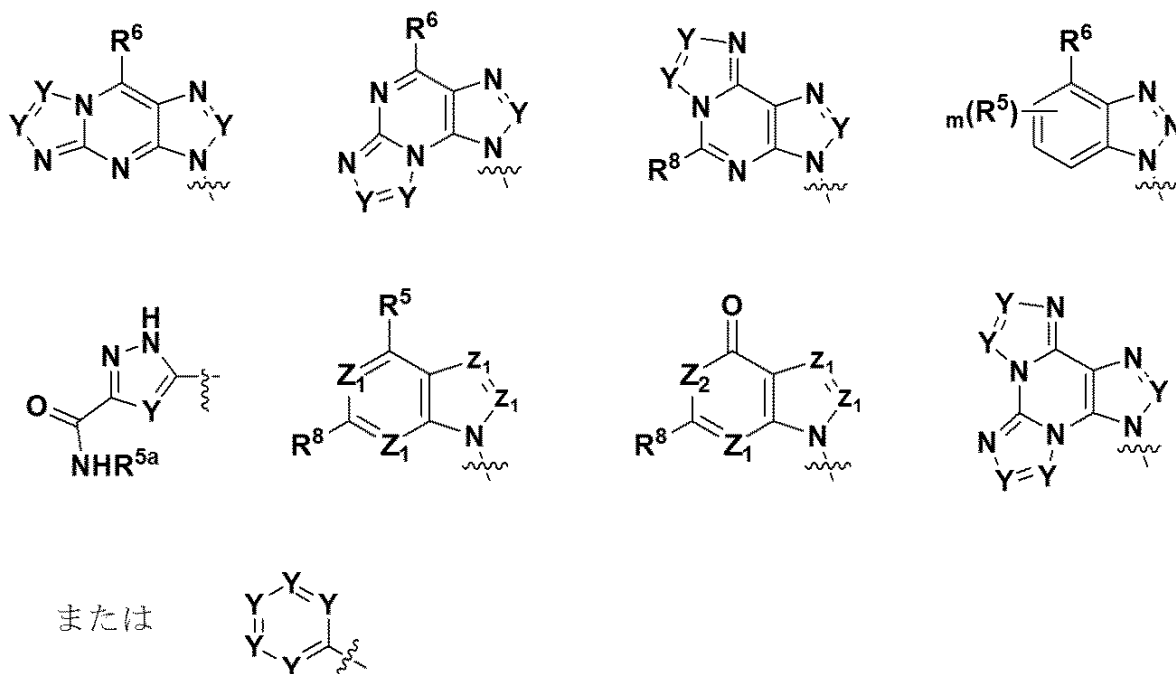
[式中、

Xは、Oであり；

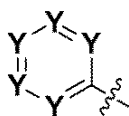
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

[化28]



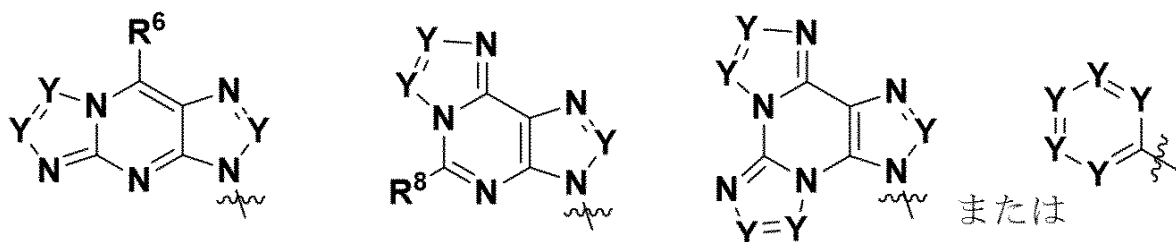
または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化29】



10

でなければならない；

Z_1 は、 N または CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、 H 、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、 H 、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、 H 、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

30

R^{5a} は、 H または C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、 H 、ハロゲンまたはメチルであり；

40

Y は、 CR^a または N であり；

m は、0、1、2または3であり；

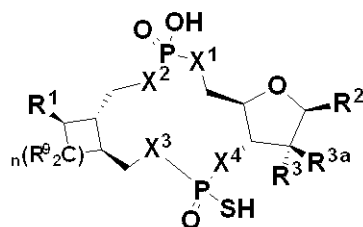
n は、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0017】

本発明の別の態様において、式(I)

50



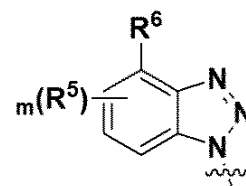
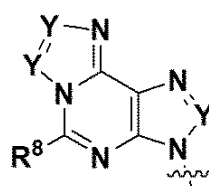
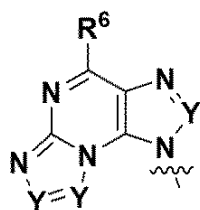
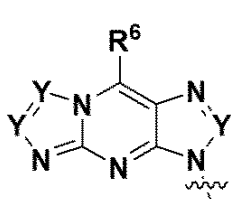
10

[式中、

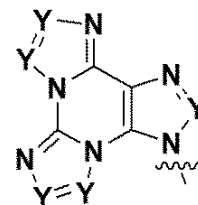
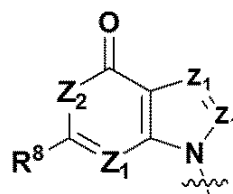
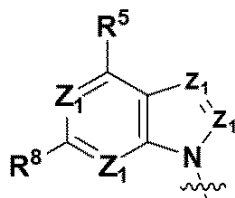
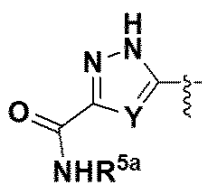
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

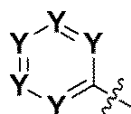
【化30】



20



または

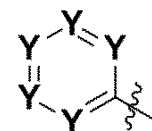
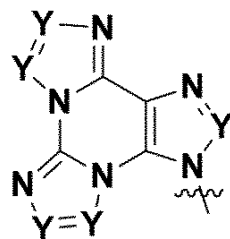
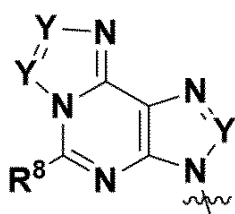
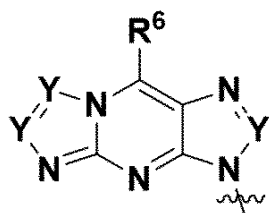


30

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化31】



または

40

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

50

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

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R³は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{3a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R³およびR^{3a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R³およびR^{3a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

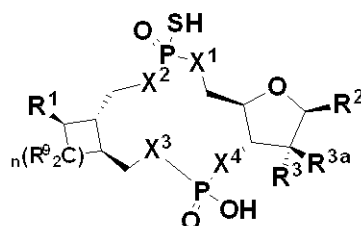
mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0018]

本発明の別の態様において、式(I)



[式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R¹およびR²は、独立して、

10

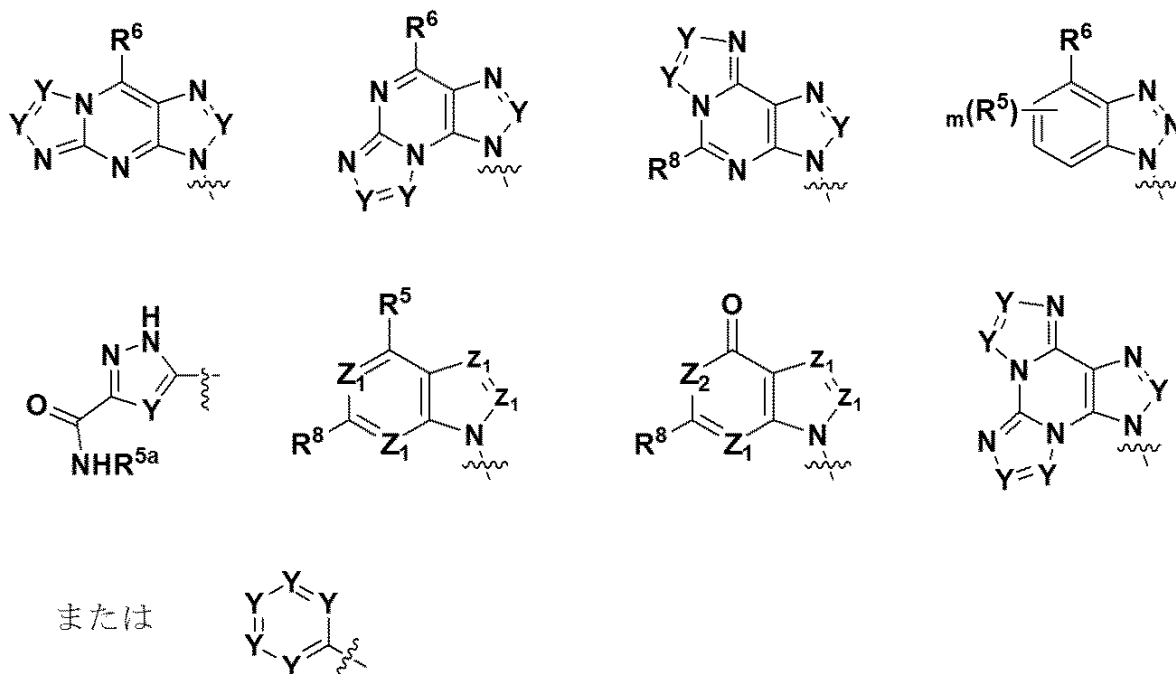
20

30

40

50

【化 3 2】



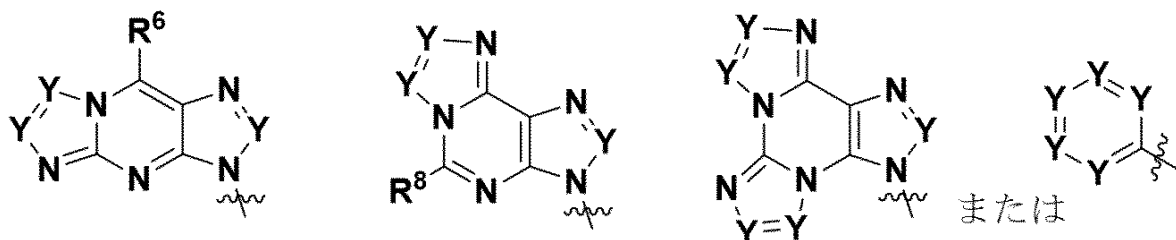
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 3 3】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

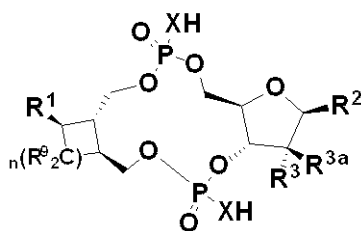
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0019]

本発明の別の態様において、式

[化34]

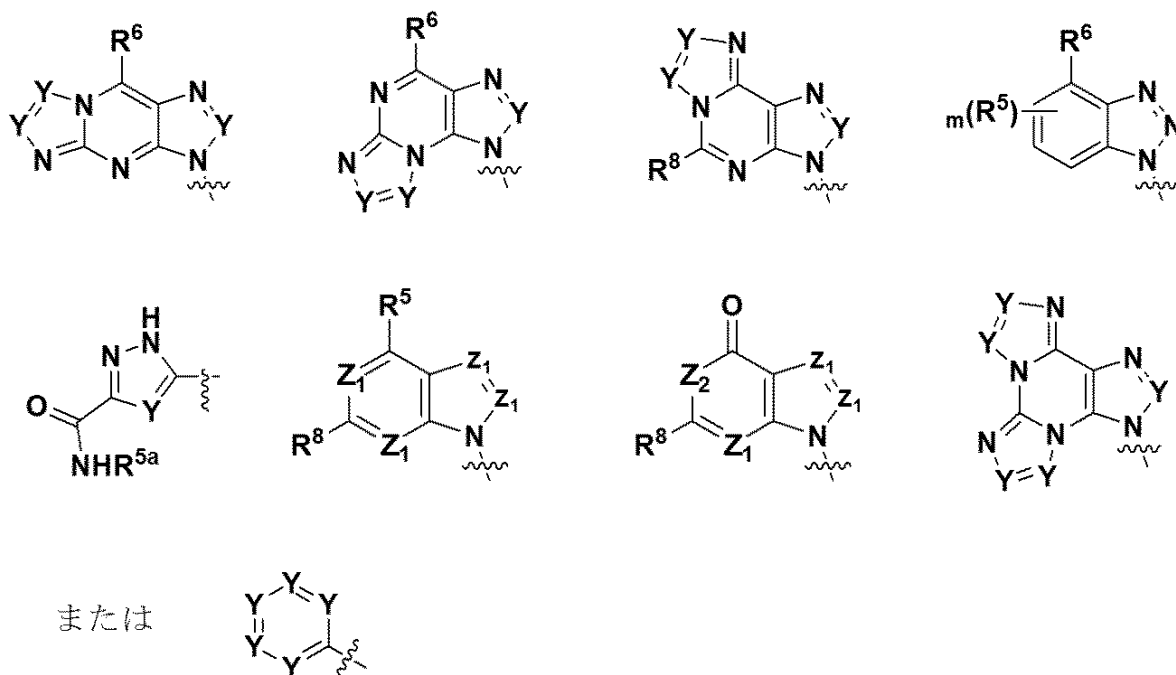


[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

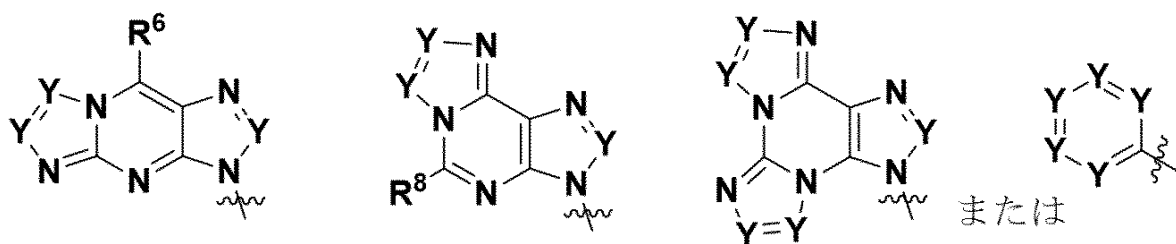
R^1 および R^2 は、独立して、

[化35]



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は
【化36】



10

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

30

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

40

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1である]

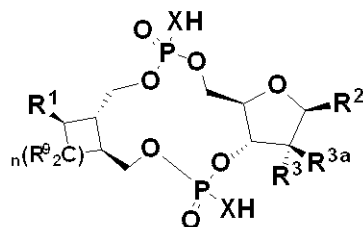
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0020】

本発明の別の態様において、式

50

【化 3 7】



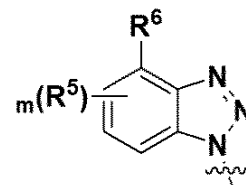
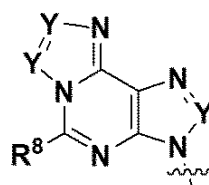
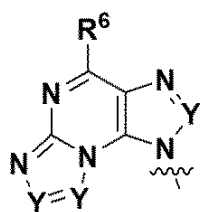
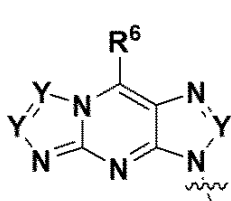
10

【式中、

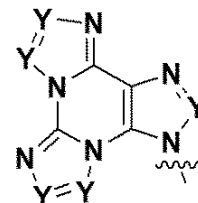
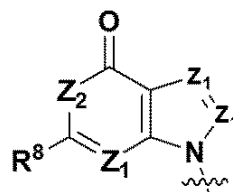
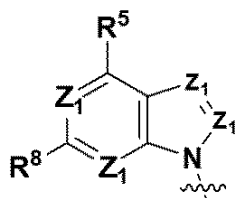
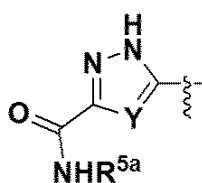
Xは、Sであり；

R¹およびR²は、独立して、

【化 3 8】

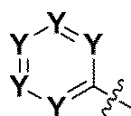


20



30

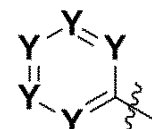
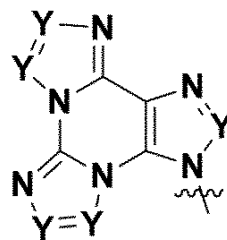
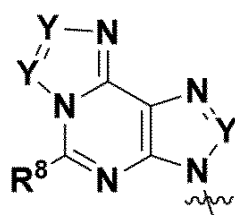
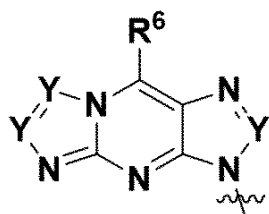
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 3 9】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；

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

50

OC(O)R^{a1} 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^b は、H、0～6個の R^5 で置換された C_{1-6} アルキル、0～6個の R^5 で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成してもよく；

R^5 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

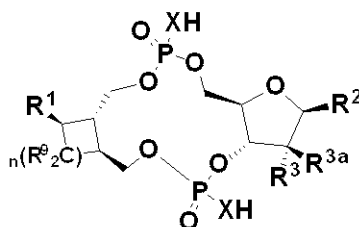
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0021]

本発明の別の態様において、式

[化40]



[式中、

Xは、Oであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

10

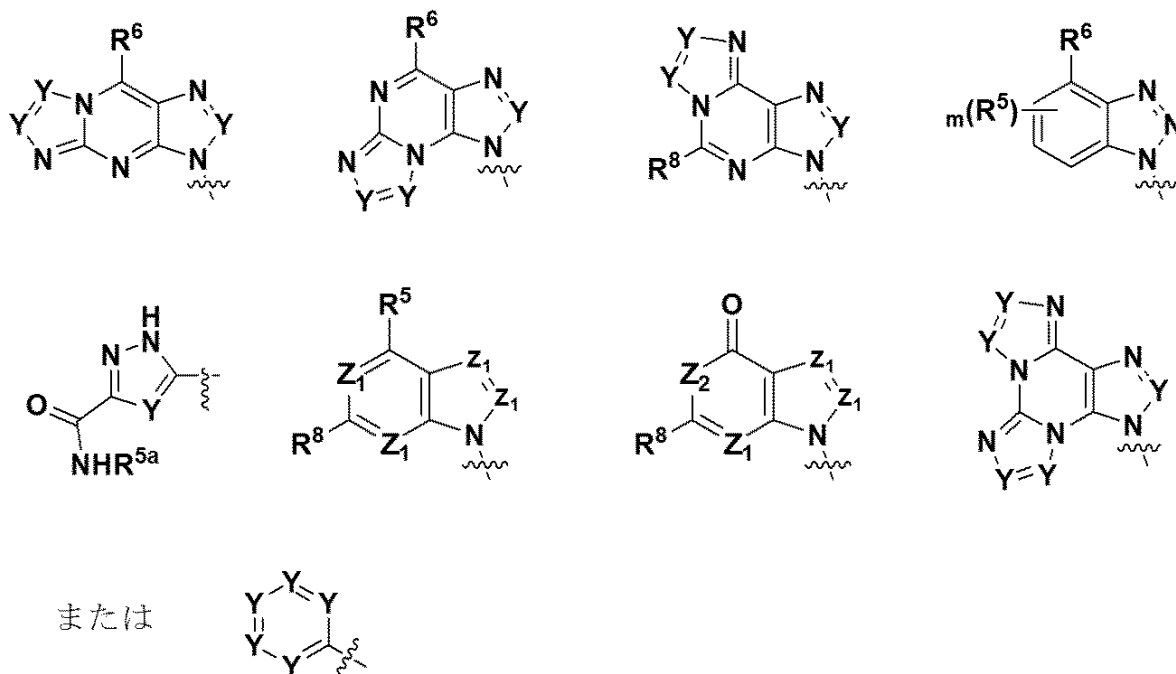
20

30

40

50

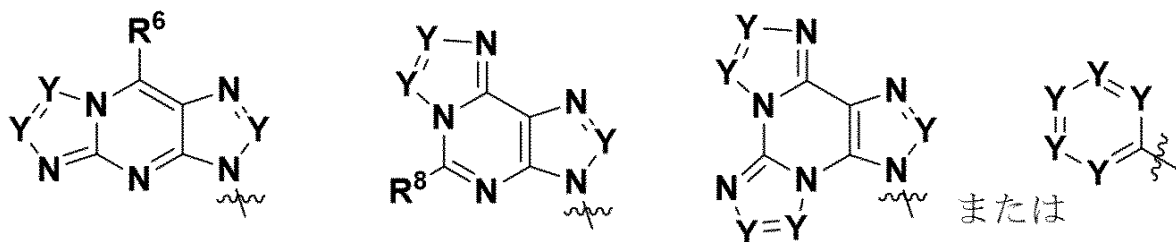
【化 4 1】



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 4 2】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

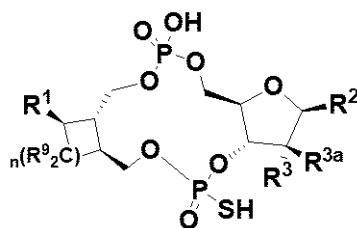
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0022】

本発明の別の態様において、式

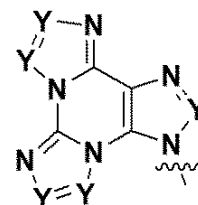
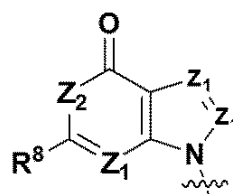
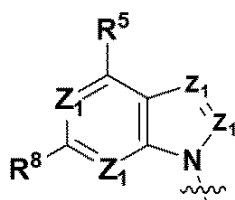
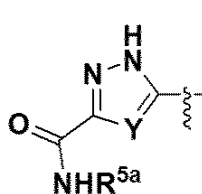
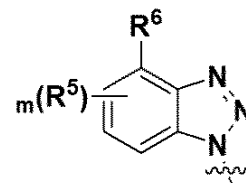
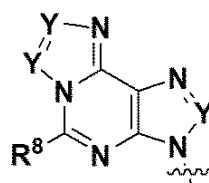
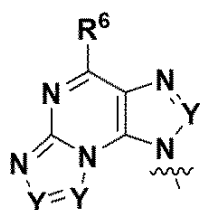
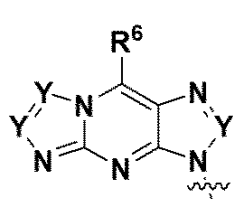
【化43】



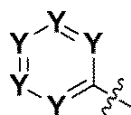
【式中、

R^1 および R^2 は、独立して、

【化44】



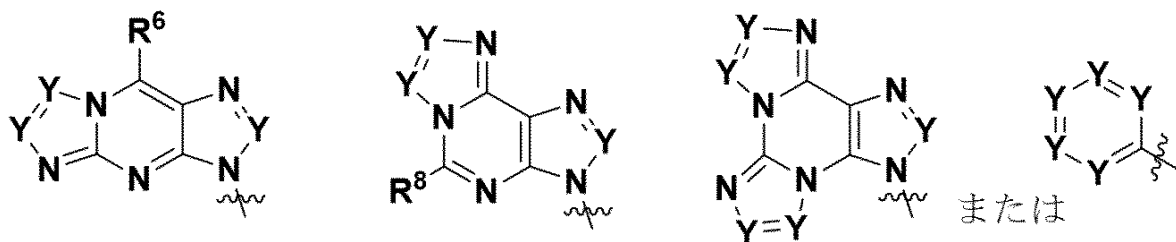
または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 4 5】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0023】

本発明の別の態様において、式

10

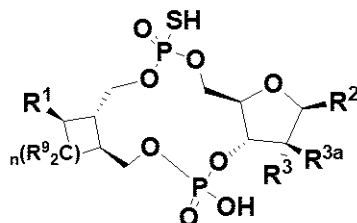
20

30

40

50

【化 4 6】

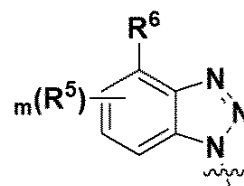
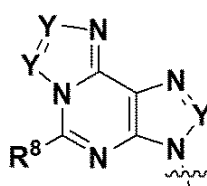
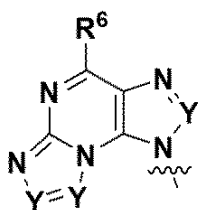
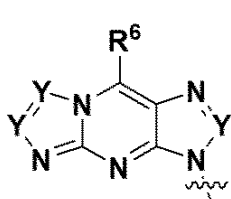


10

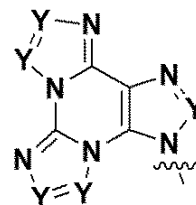
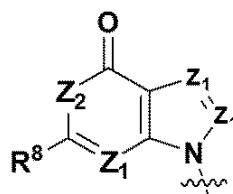
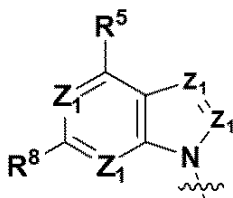
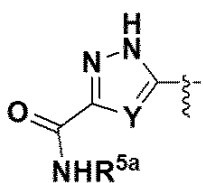
【式中、

 R^1 および R^2 は、独立して、

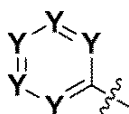
【化 4 7】



20



または

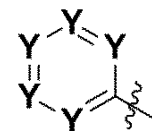
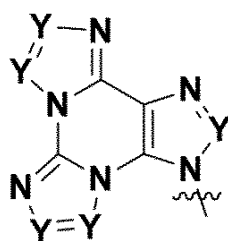
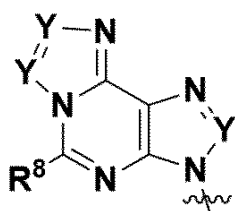
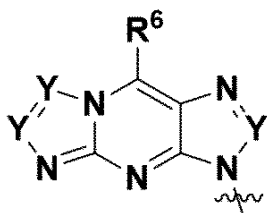


30

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 4 8】



または

40

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

50

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

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R³は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{3a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R³およびR^{3a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R³およびR^{3a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

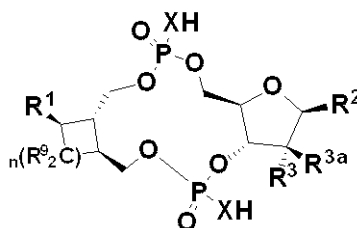
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0024]

本発明の別の態様において、式

[化49]



[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

R¹およびR²は、独立して、

10

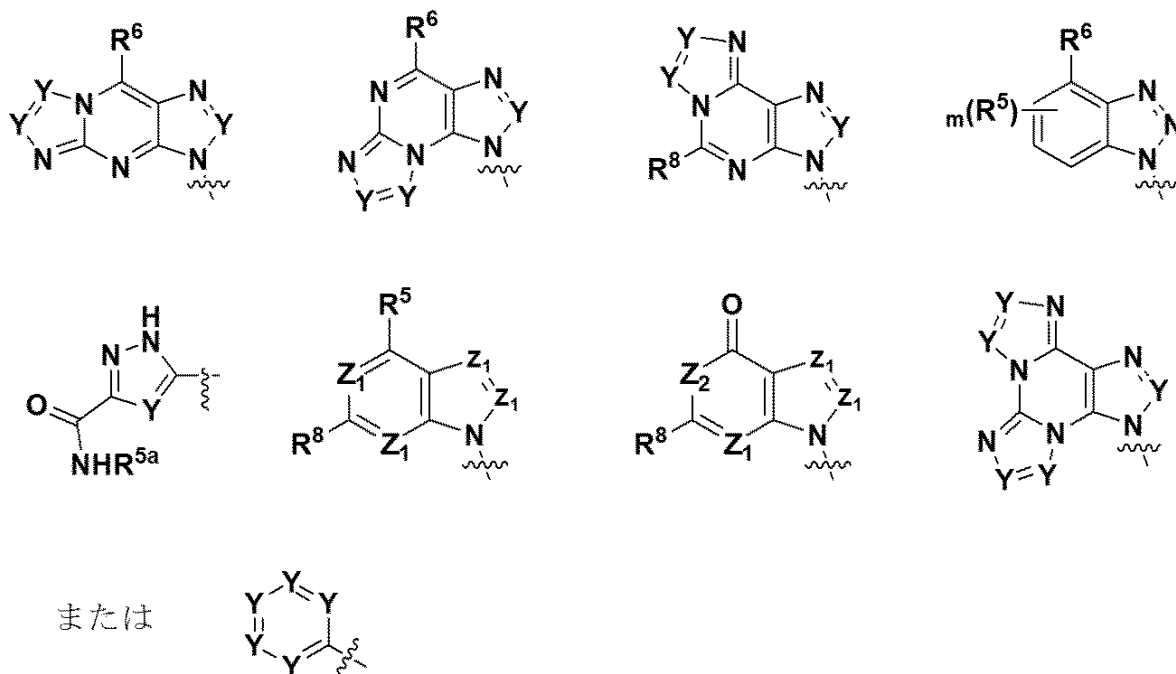
20

30

40

50

【化50】



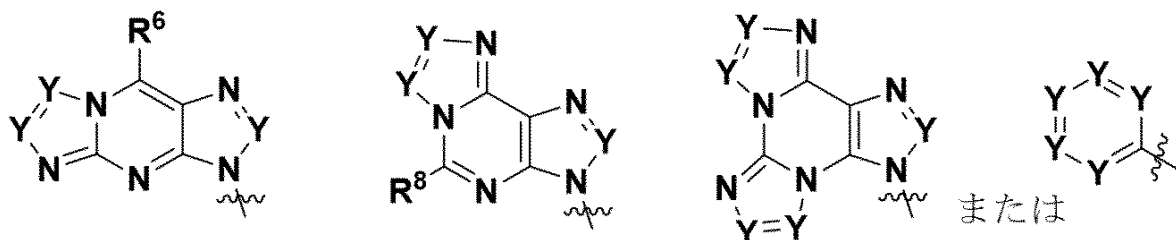
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化51】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、Fであり；

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

 R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

40

50

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^a またはNであり；

m は、0、1、2または3であり；

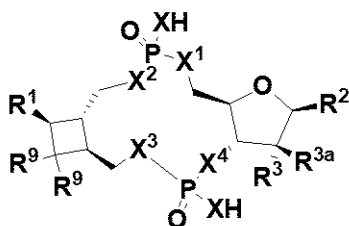
n は、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0025】

本発明の別の態様において、式

【化52】



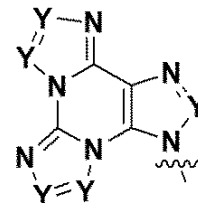
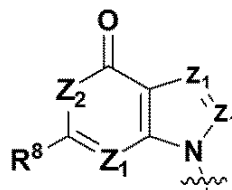
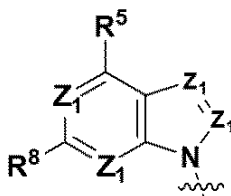
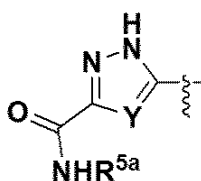
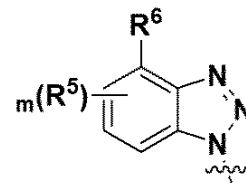
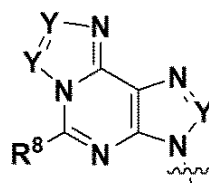
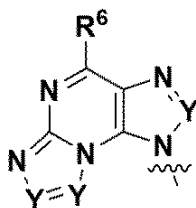
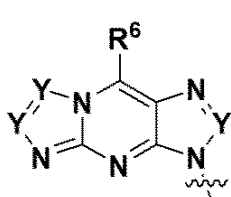
[式中、

X は、独立して、OまたはSであり；

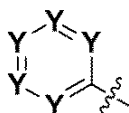
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

【化53】



または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

10

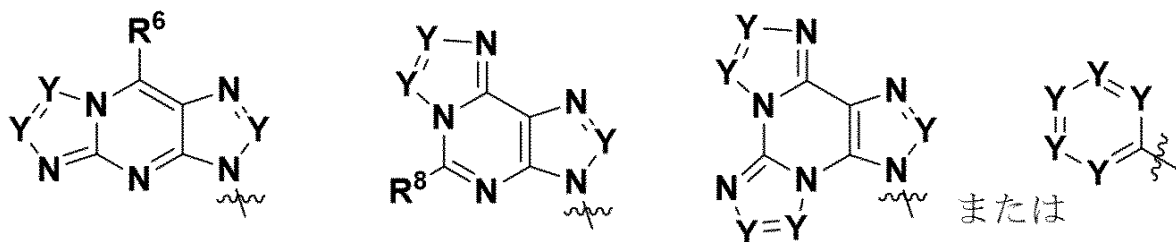
20

30

40

50

【化54】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0026】

本発明の別の態様において、式

10

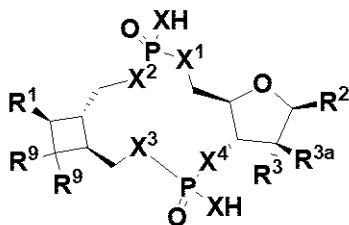
20

30

40

50

【化 5 5】



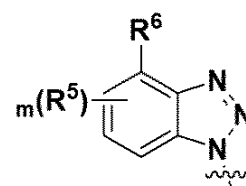
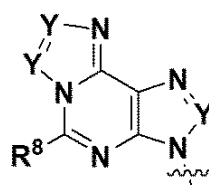
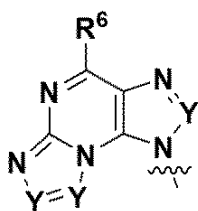
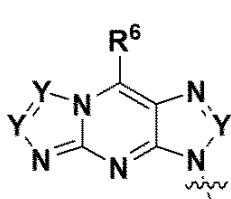
10

【式中、

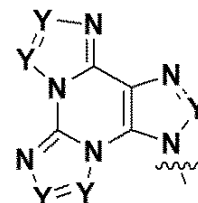
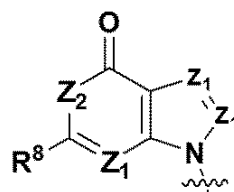
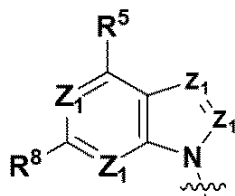
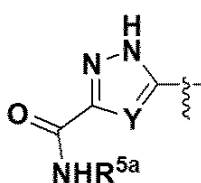
Xは、Sであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；R¹およびR²は、独立して、

【化 5 6】

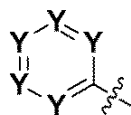


20



30

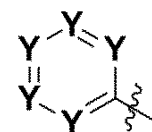
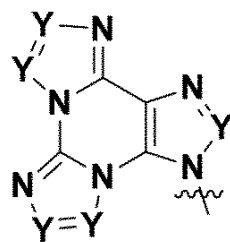
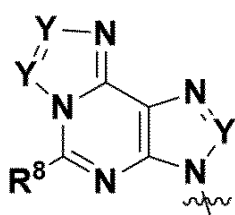
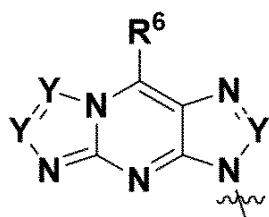
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 5 7】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

たC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R³は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{3a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R³およびR^{3a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R³およびR^{3a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

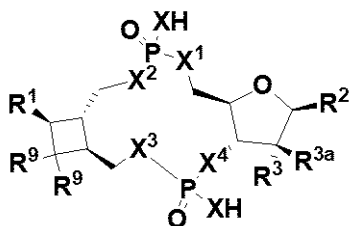
Yは、CR^aまたはNであり；

mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0027】

本発明の別の態様において、式



[式中、

Xは、Oであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R¹およびR²は、独立して、

10

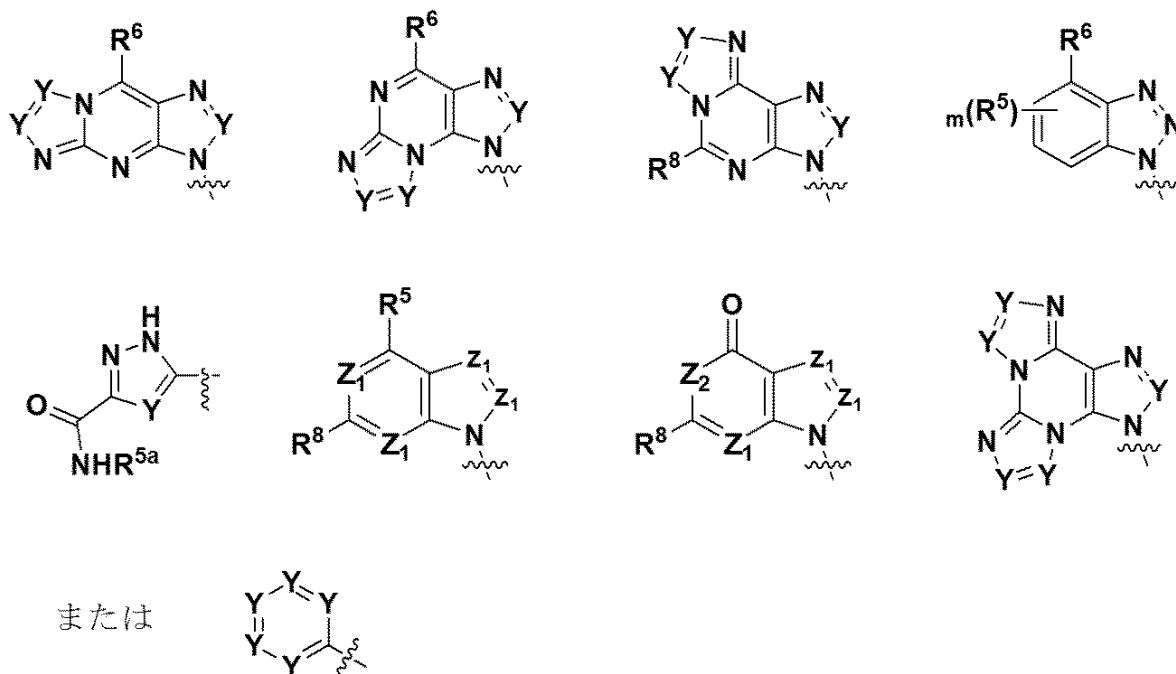
20

30

40

50

【化58】



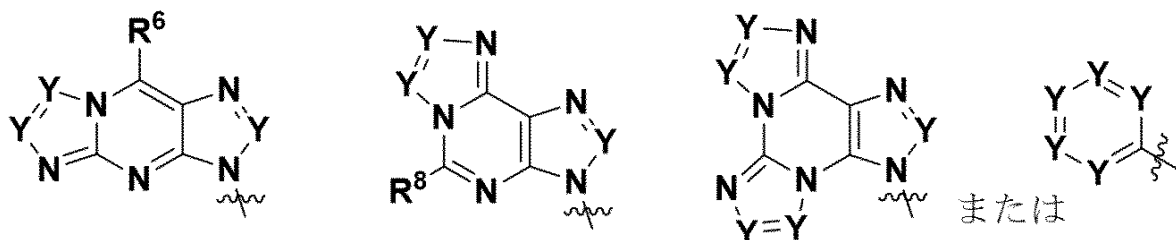
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化59】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

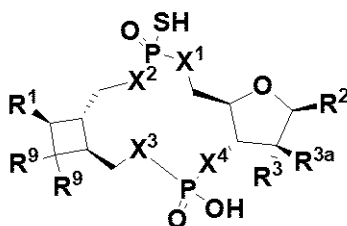
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0028】

本発明の別の態様において、式

【化60】

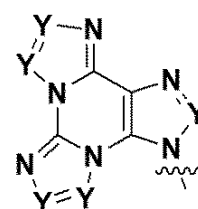
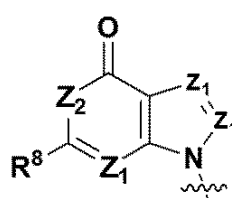
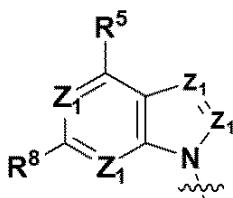
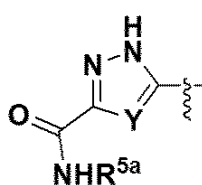
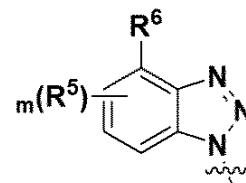
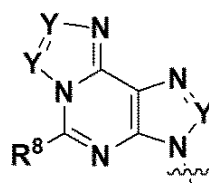
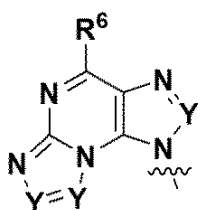
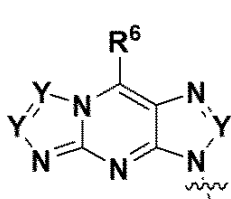


【式中、

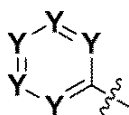
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化61】



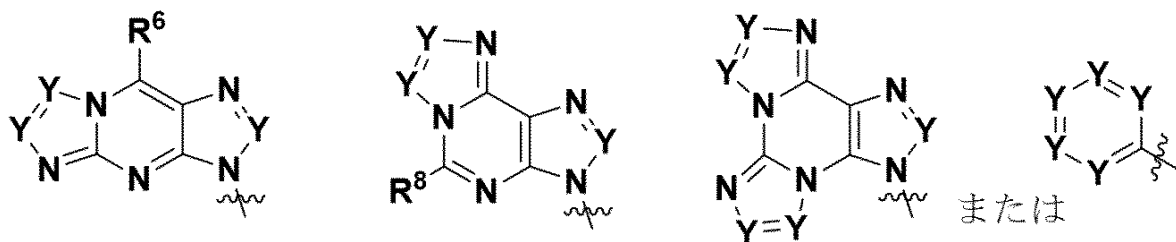
または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 6 2】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0029】

本発明の別の態様において、式

10

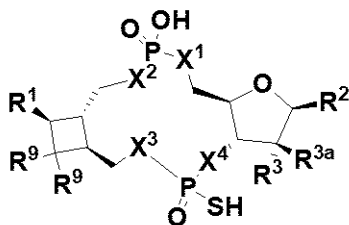
20

30

40

50

【化 6 3】

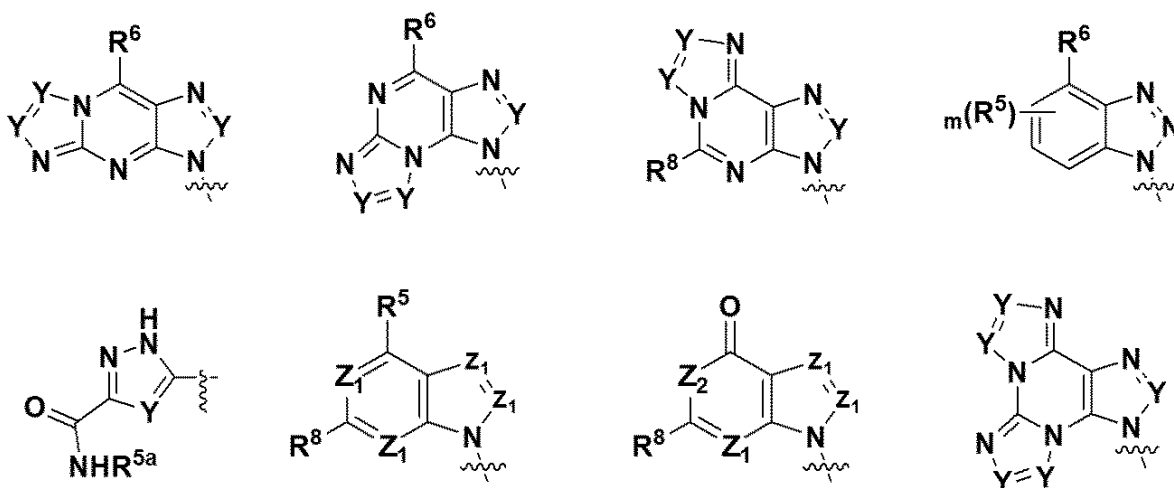


10

【式中、

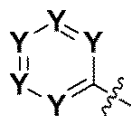
X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化 6 4】



20

または

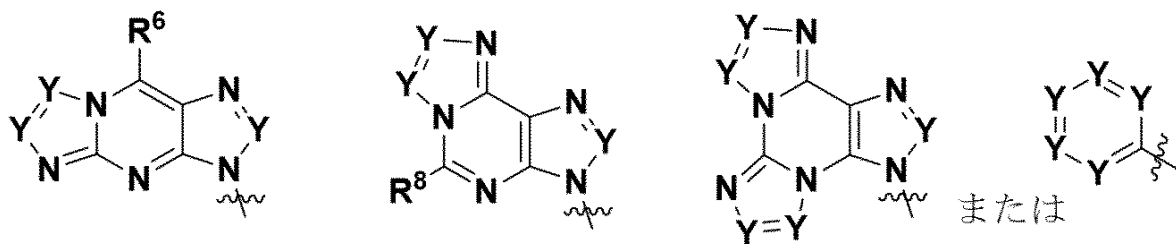


30

であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 6 5】



40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-

50

OC(O)R^{a1} 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^b は、H、0～6個の R^5 で置換された C_{1-6} アルキル、0～6個の R^5 で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成してもよく；

R^5 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

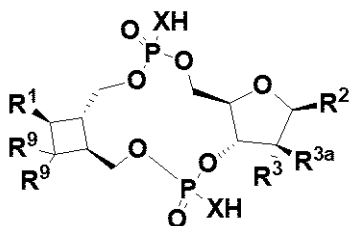
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0030]

本発明の別の態様において、式

[化66]



[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

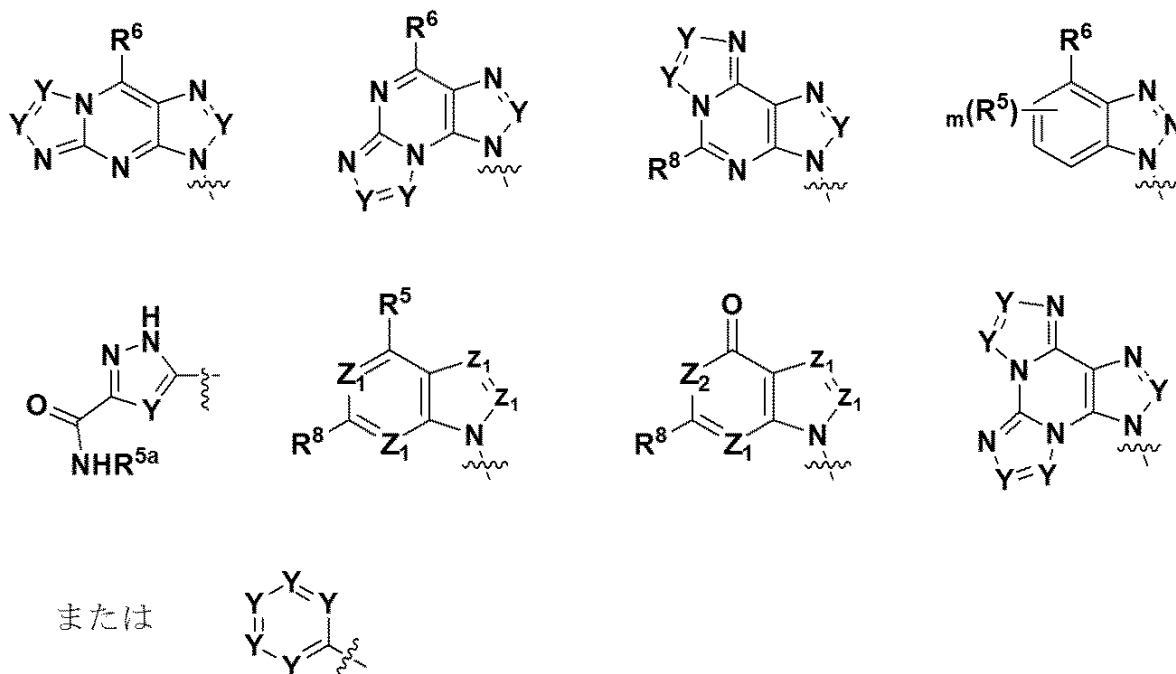
20

30

40

50

【化 6 7】



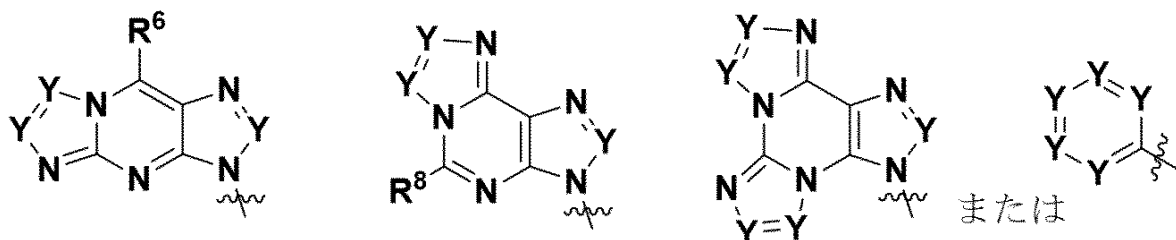
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 6 8】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

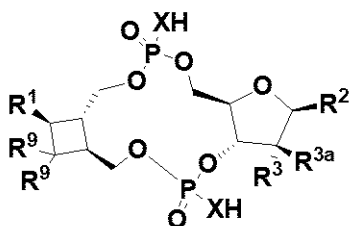
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0031]

本発明の別の態様において、式

[化69]

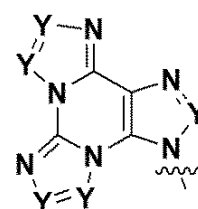
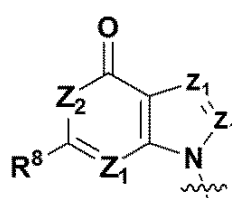
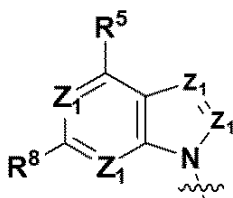
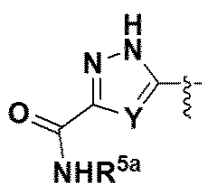
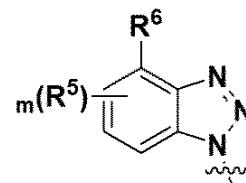
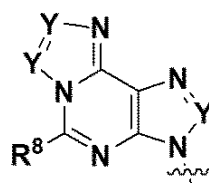
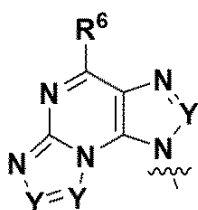
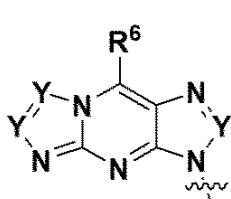


[式中、

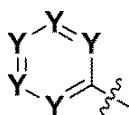
Xは、Sであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

[化70]



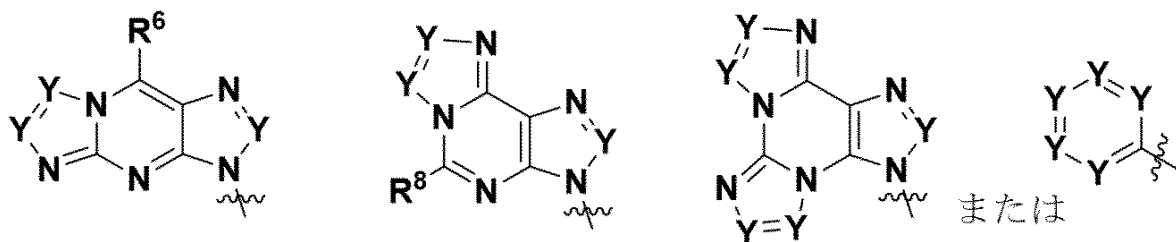
または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 7 1】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0032】

本発明の別の態様において、式

10

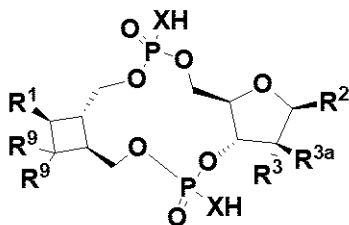
20

30

40

50

【化 7 2】



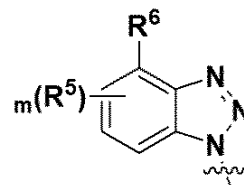
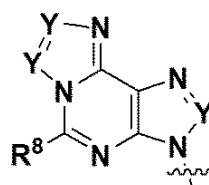
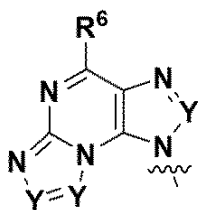
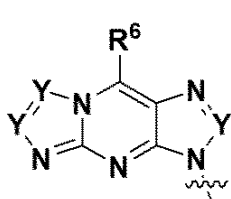
10

【式中、

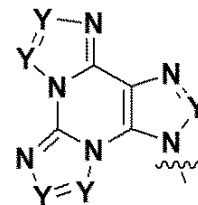
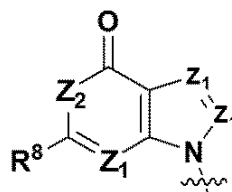
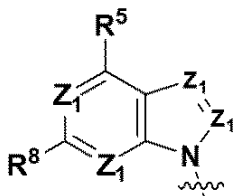
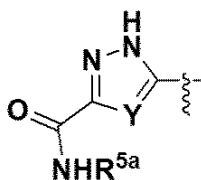
Xは、Oであり；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化 7 3】

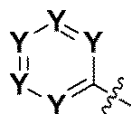


20



30

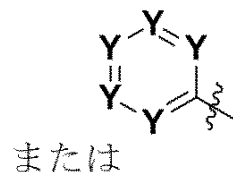
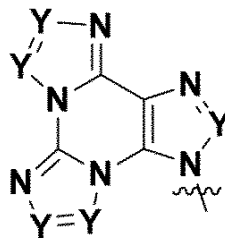
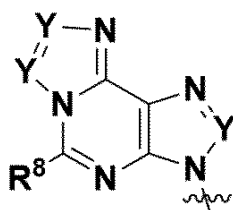
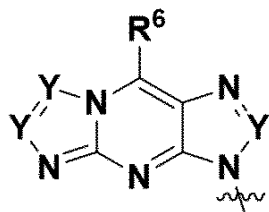
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 7 4】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；

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

50

OC(O)R^{a1} 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^b は、H、0～6個の R^5 で置換された C_{1-6} アルキル、0～6個の R^5 で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $\text{C}=\text{CH}_2$ 置換基を形成してもよく；

R^5 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{a1}$ または $\text{S(O)}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

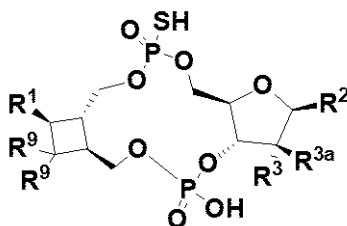
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

[0033]

本発明の別の態様において、式

[化75]



[式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

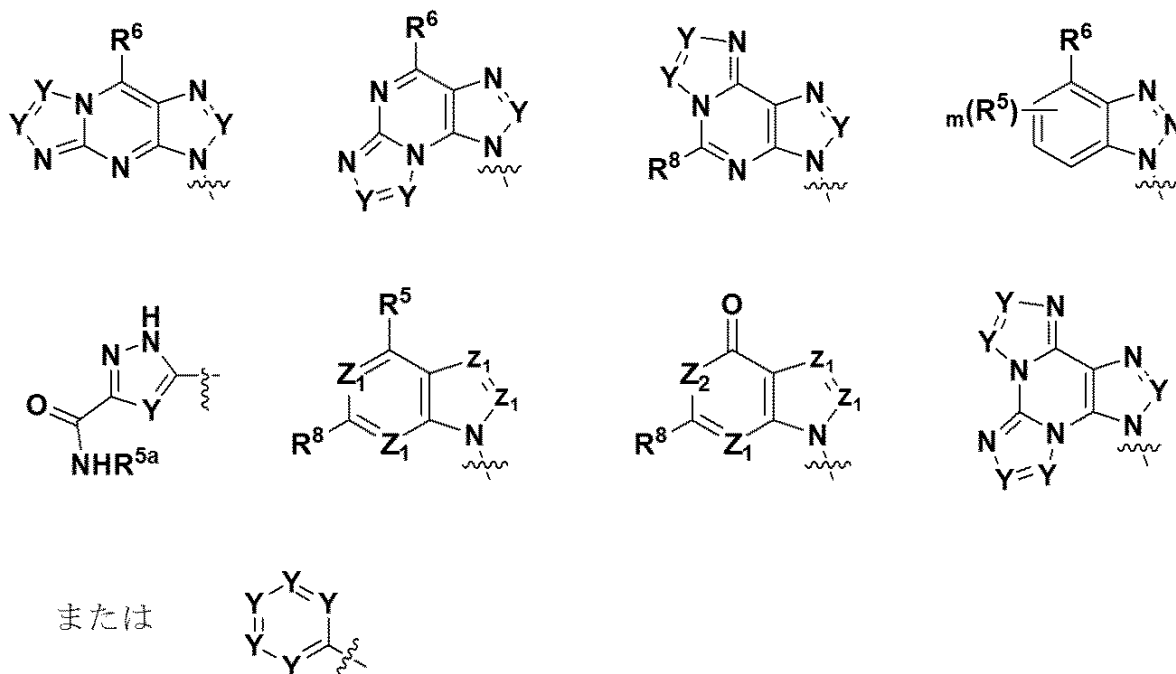
20

30

40

50

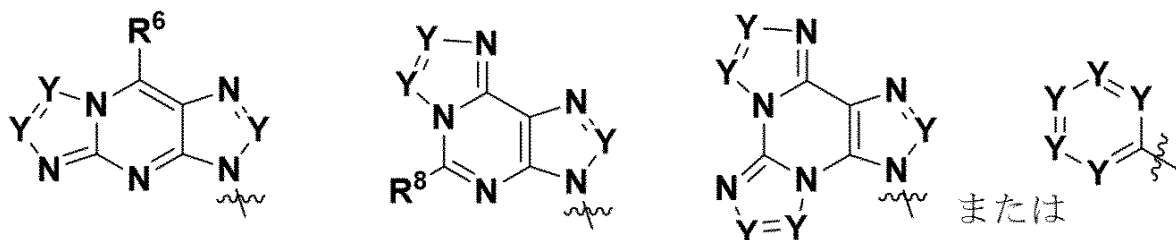
【化 7 6】



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 7 7】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

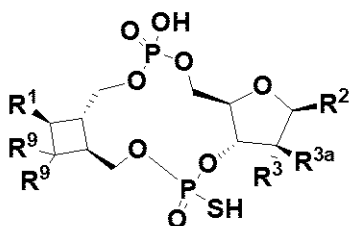
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0034】

本発明の別の態様において、式

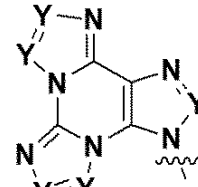
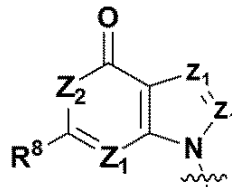
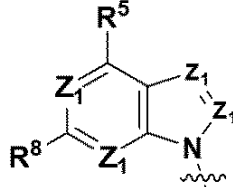
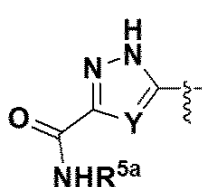
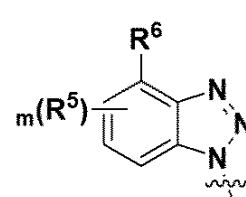
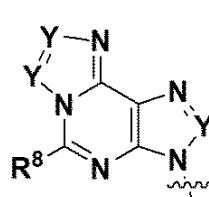
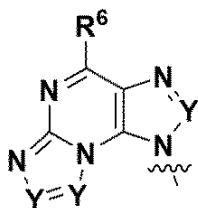
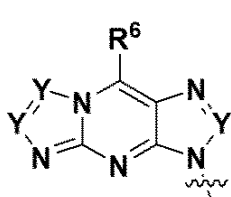
【化78】



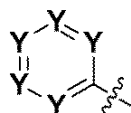
【式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化79】



または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

10

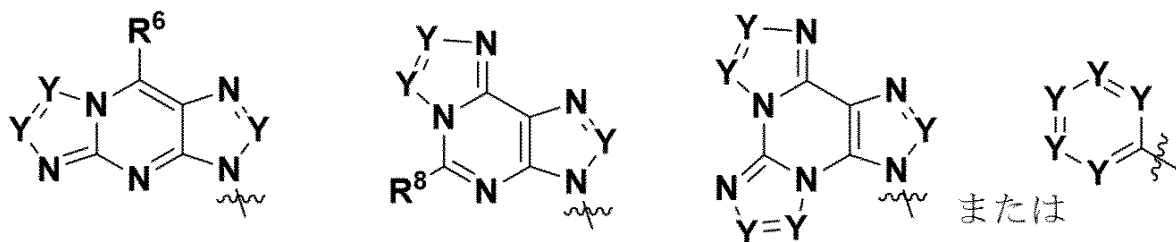
20

30

40

50

【化 8 0】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{3a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0035】

本発明の別の態様において、式

10

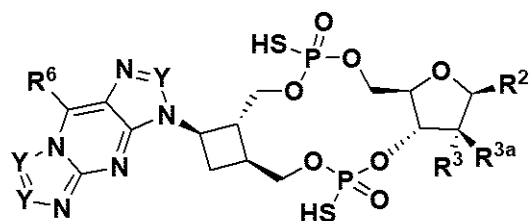
20

30

40

50

【化 8 1】



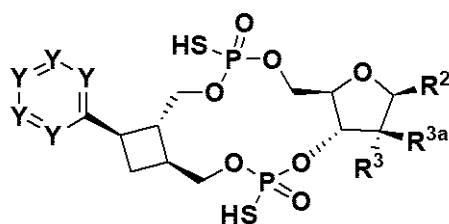
10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【 0 0 3 6】

本発明の別の態様において、式

【化 8 2】



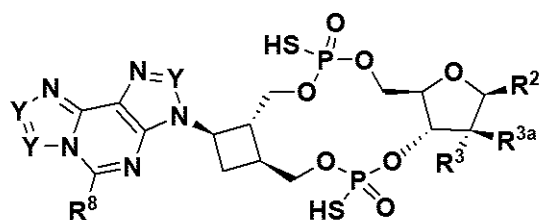
20

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【 0 0 3 7】

本発明の別の態様において、式

【化 8 3】



30

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

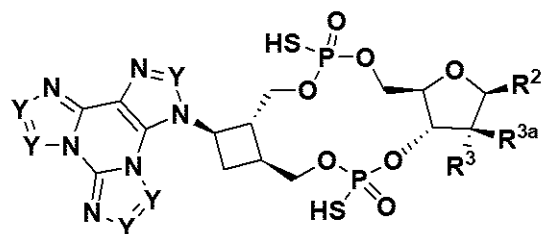
【 0 0 3 8】

本発明の別の態様において、式

40

50

【化 8 4】



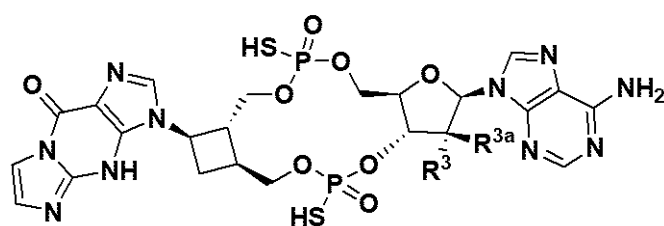
10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0039】

本発明の別の態様において、式

【化 8 5】



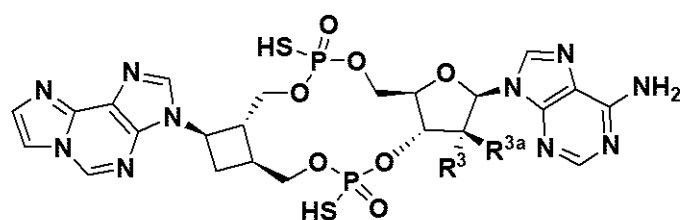
20

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0040】

本発明の別の態様において、式

【化 8 6】



30

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

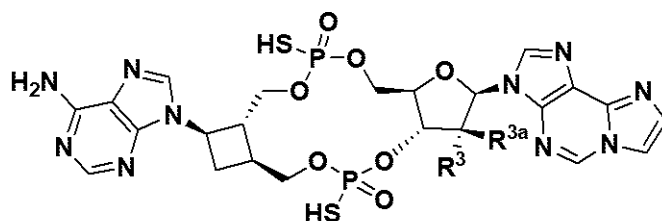
【0041】

本発明の別の態様において、式

40

50

【化 8 7】



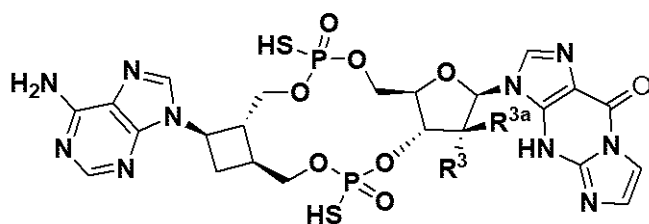
10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【 0 0 4 2】

本発明の別の態様において、式

【化 8 8】



20

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【 0 0 4 3】

本発明の別の態様において、以下の式の化合物を提供する。

30

40

50

【表 1】

1	
3	
5	
9	
11	

10

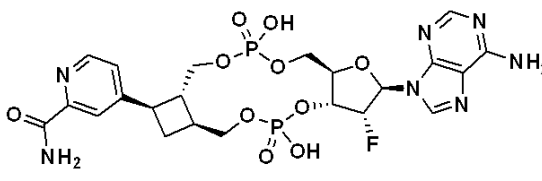
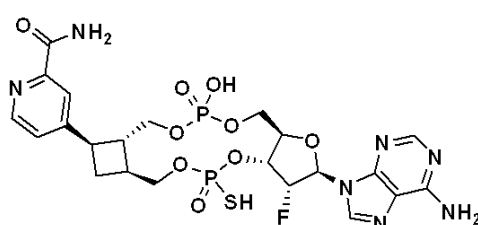
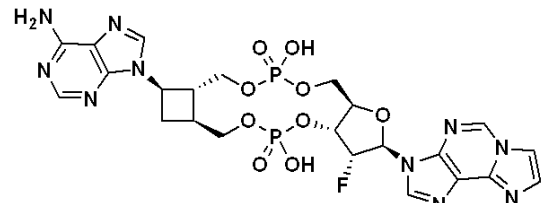
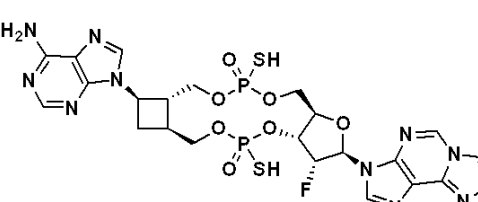
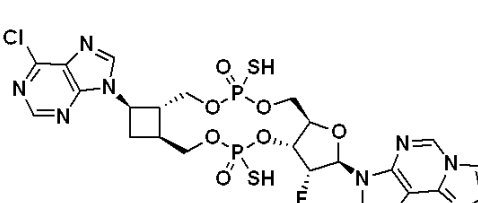
20

30

40

50

【表 2】

12	
13	
16	
17	
18	

10

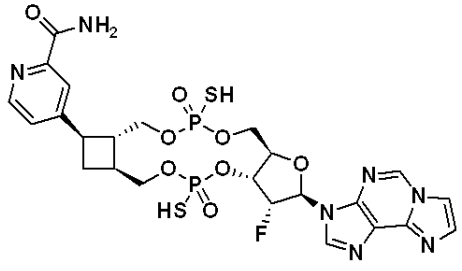
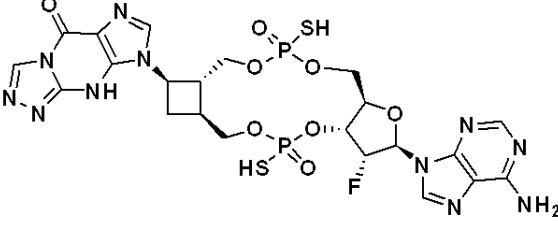
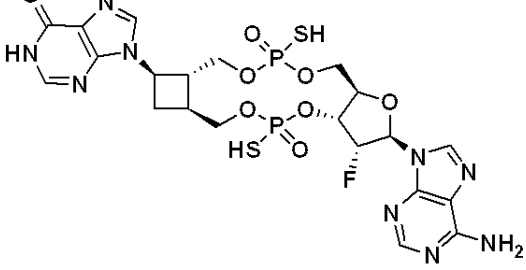
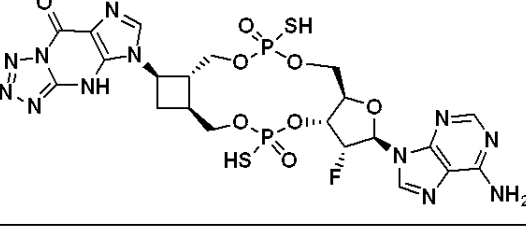
20

30

40

50

【表 3】

19	
21	
22	
23	

【0044】

本発明の別の態様において、以下の式の化合物の医薬的に許容される塩を提供する

10

20

30

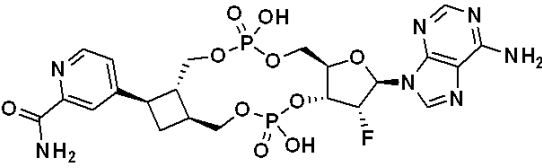
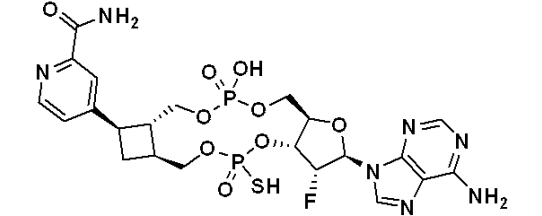
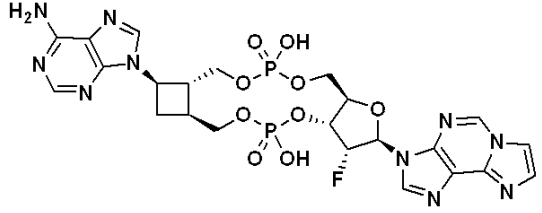
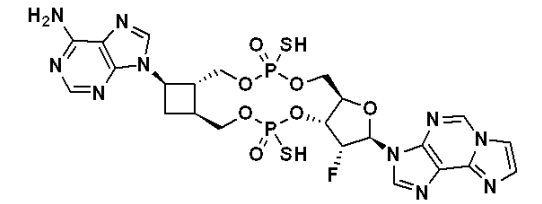
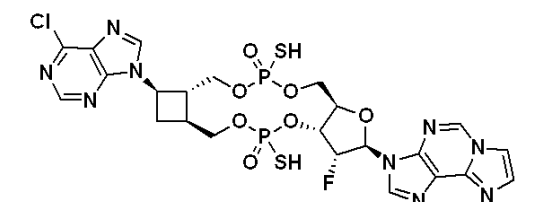
40

50

10



【表 5】

12	
13	
16	
17	
18	

10

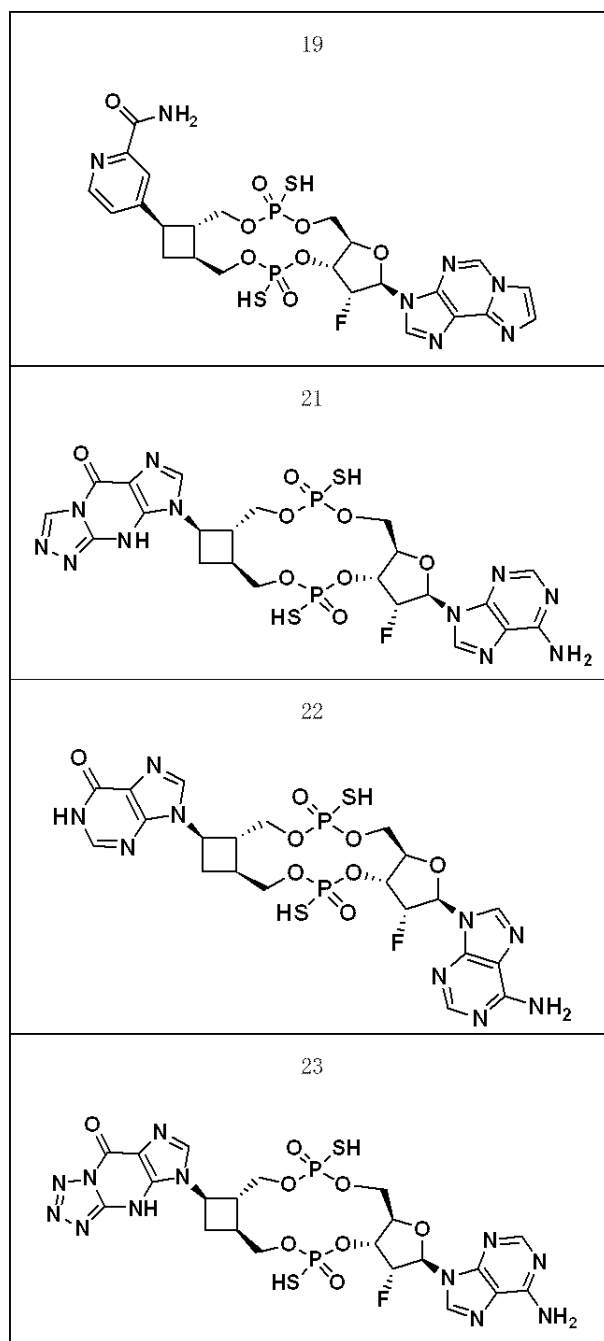
20

30

40

50

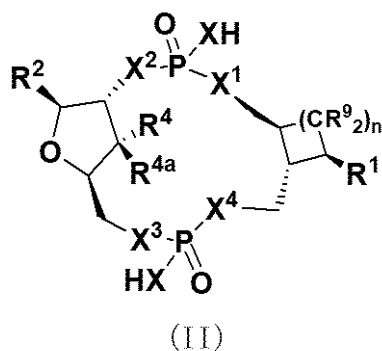
【表 6】



【0045】

本発明の別の態様において、式II

【化 8 9】



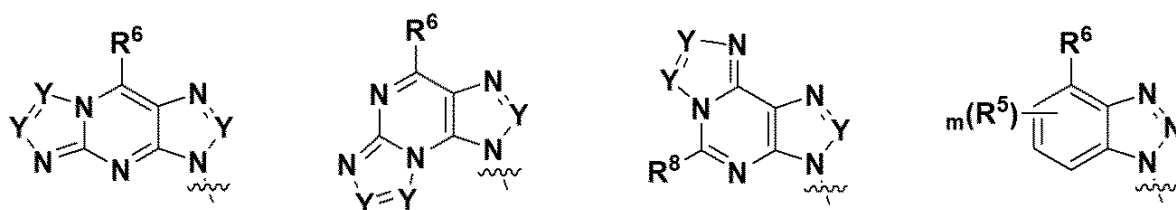
10

【式中、

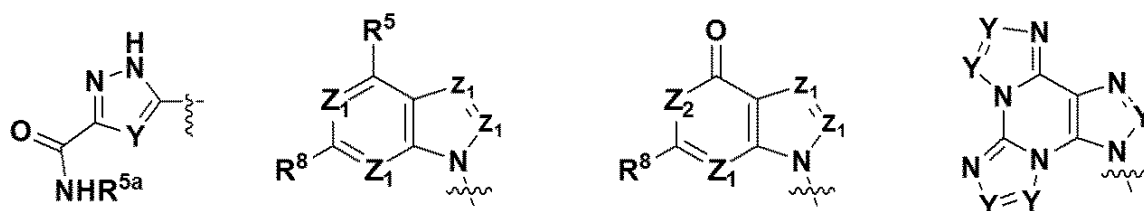
Xは、独立して、OまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化 9 0】

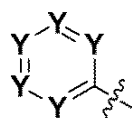


20



30

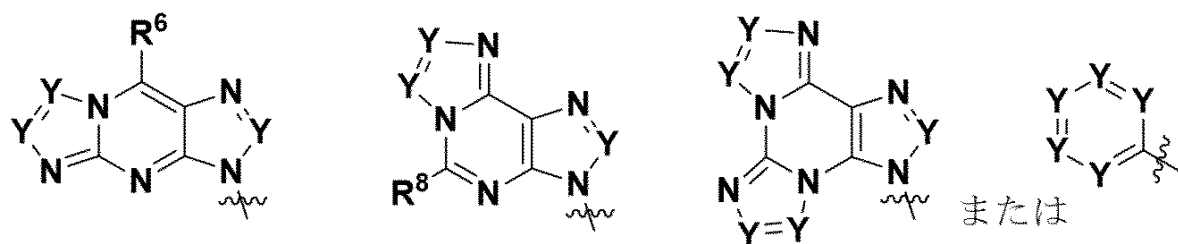
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 9 1】



40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；

50

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

または2つの R^5 基は、一体になって5～6員の炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1である]

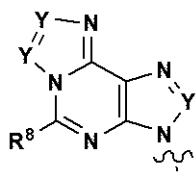
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0046】

本発明の別の態様には、式(II)に記載の化合物(式中、

R^1 は、

【化92】



であり；および

R^2 は、

10

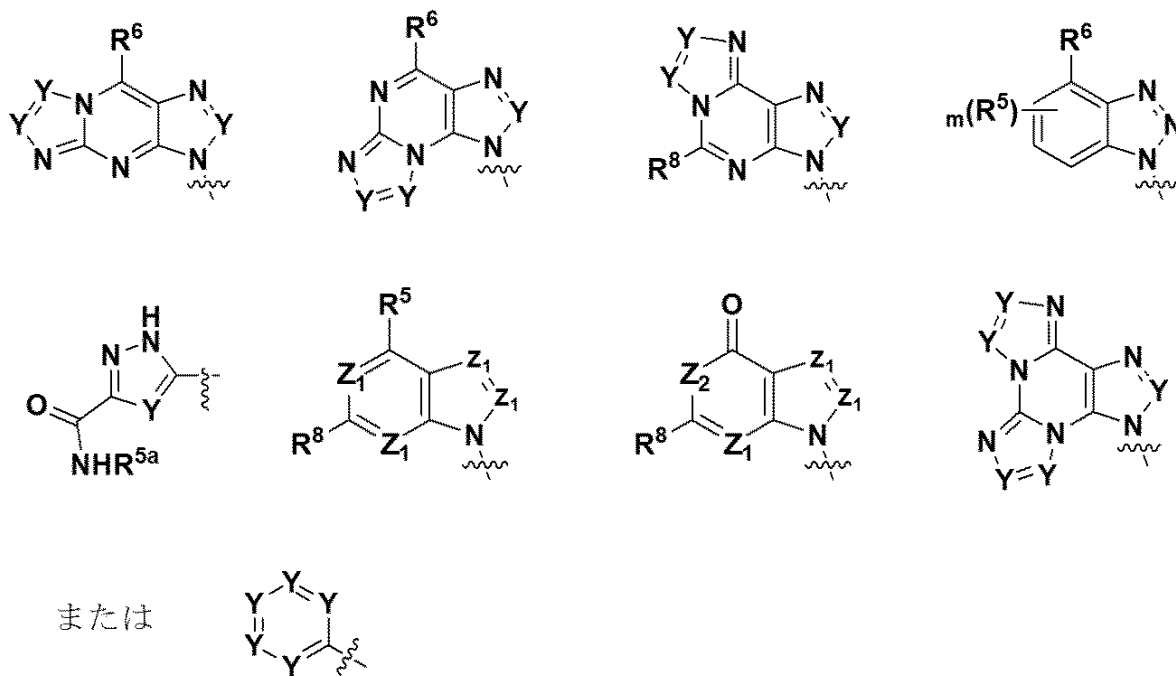
20

30

40

50

【化 9 3】



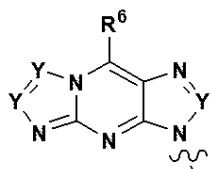
10

20

であるか；

 R^1 は、

【化 9 4】



であり；および

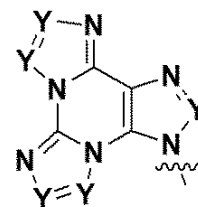
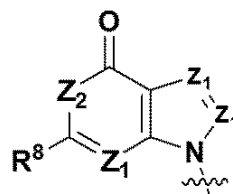
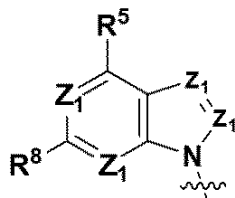
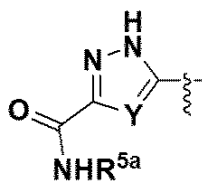
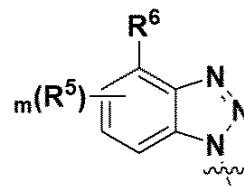
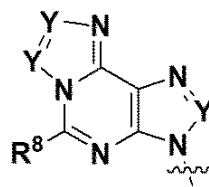
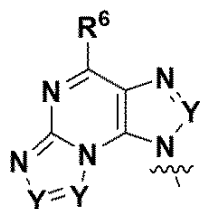
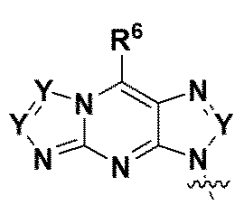
 R^2 は、

30

40

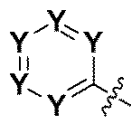
50

【化 9 5】



10

または

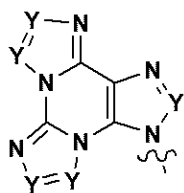


20

であるか；

R¹は、

【化 9 6】



であり；および

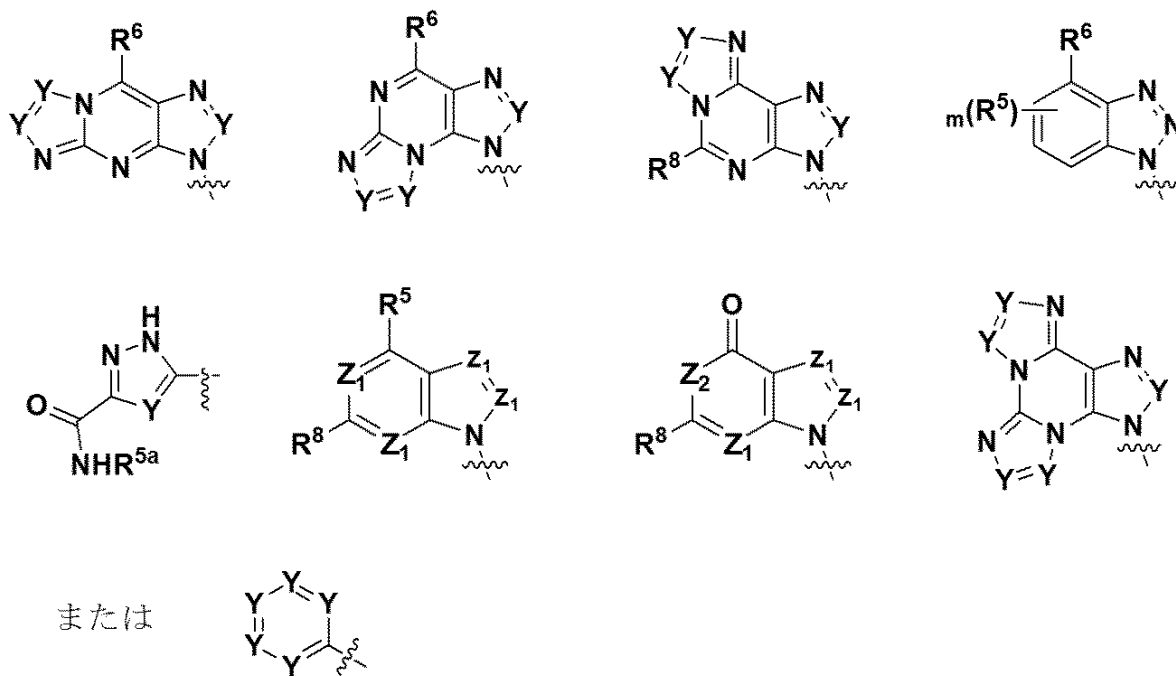
R²は、

30

40

50

【化 9 7】



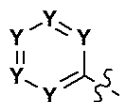
10

20

であるか；

R¹は、

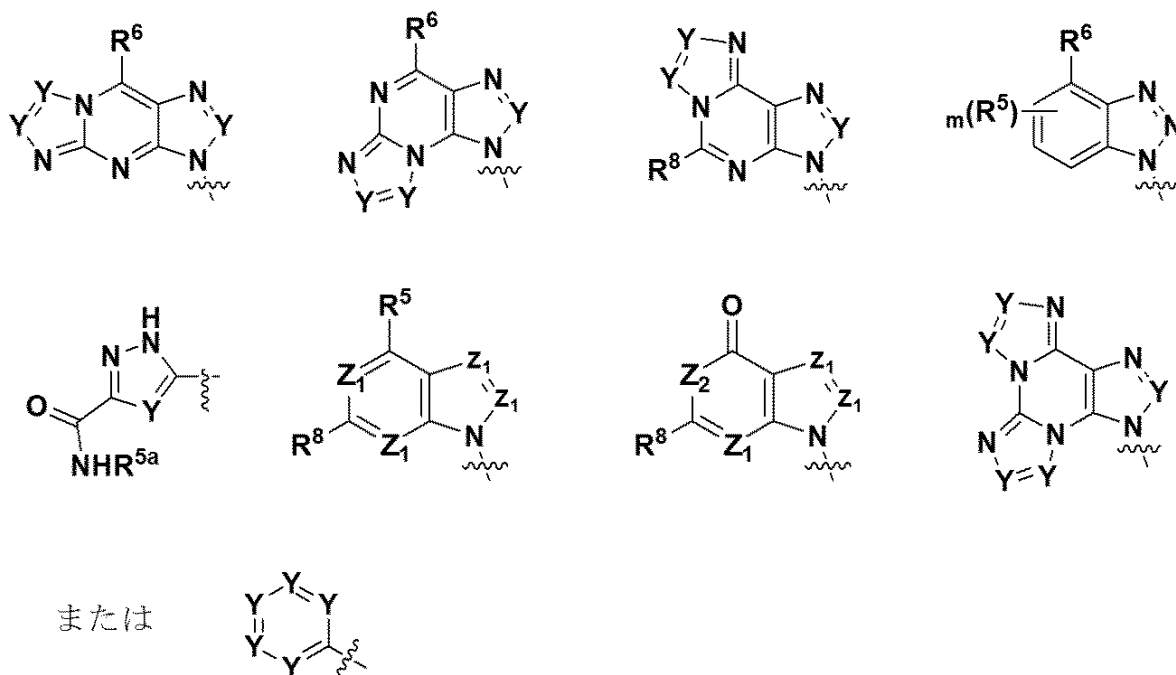
【化 9 8】



であり；および

R²は、

【化 9 9】



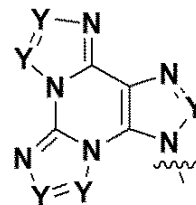
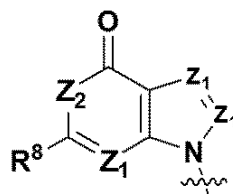
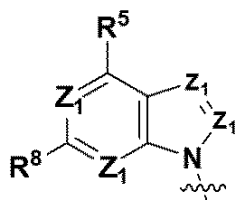
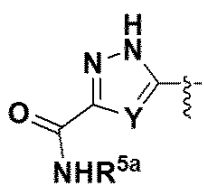
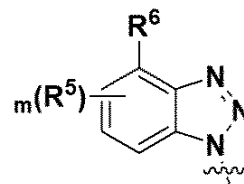
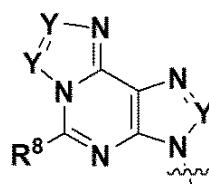
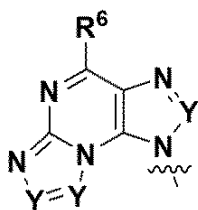
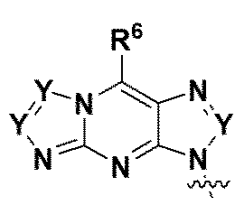
30

40

であるか；

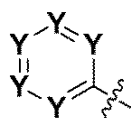
50

R¹は、
【化100】



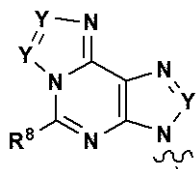
10

または



20

であり；および
R²は、
【化101】



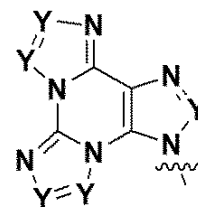
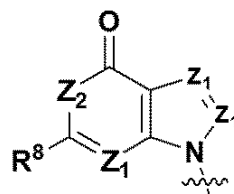
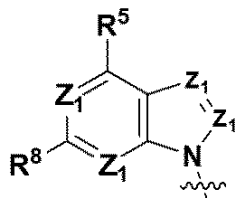
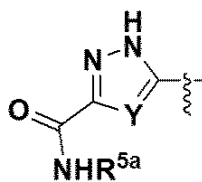
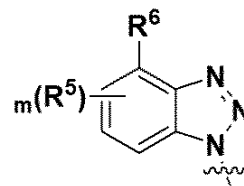
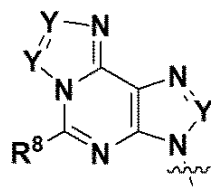
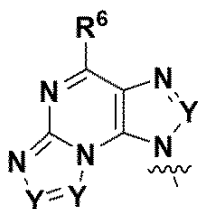
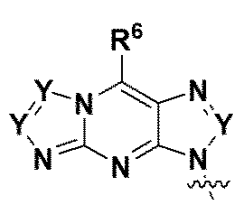
30

であるか；
R¹は、

40

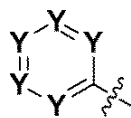
50

【化 1 0 2】



10

または

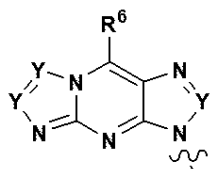


20

であり；および

R²は、

【化 1 0 3】



であるか；

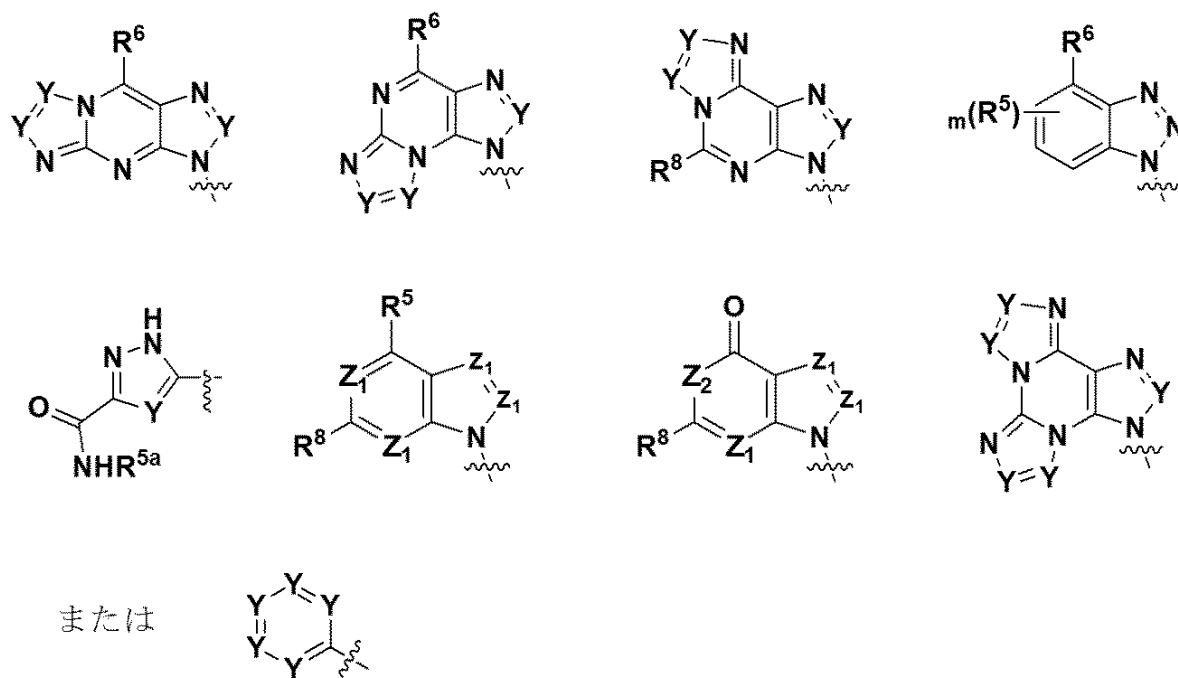
R¹は、

30

40

50

【化 1 0 4】



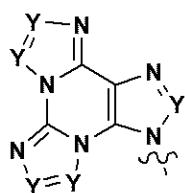
10

20

であり；および

 R^2 は、

【化 1 0 5】



であるか；

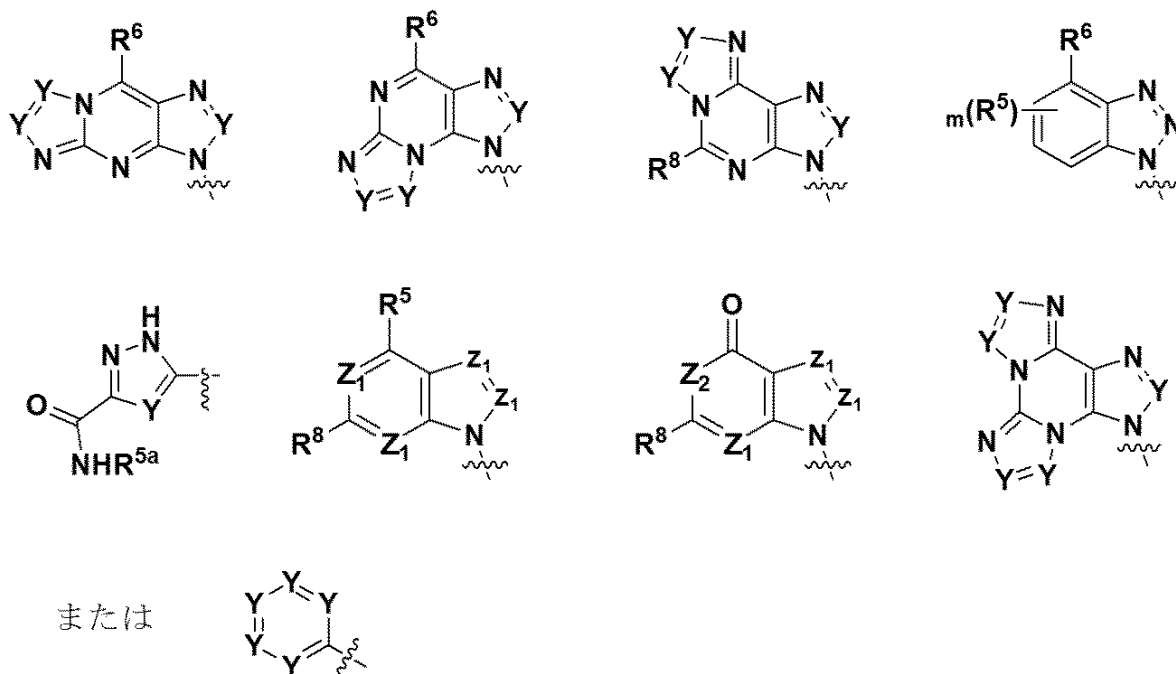
 R^1 は、

30

40

50

【化 1 0 6】



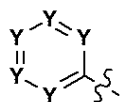
10

20

であり；および

 R^2 は、

【化 1 0 7】

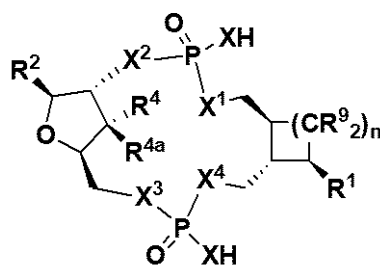


である)が挙げられる。

【0 0 4 7】

本発明の別の態様において、式II

【化 1 0 8】



(II)

30

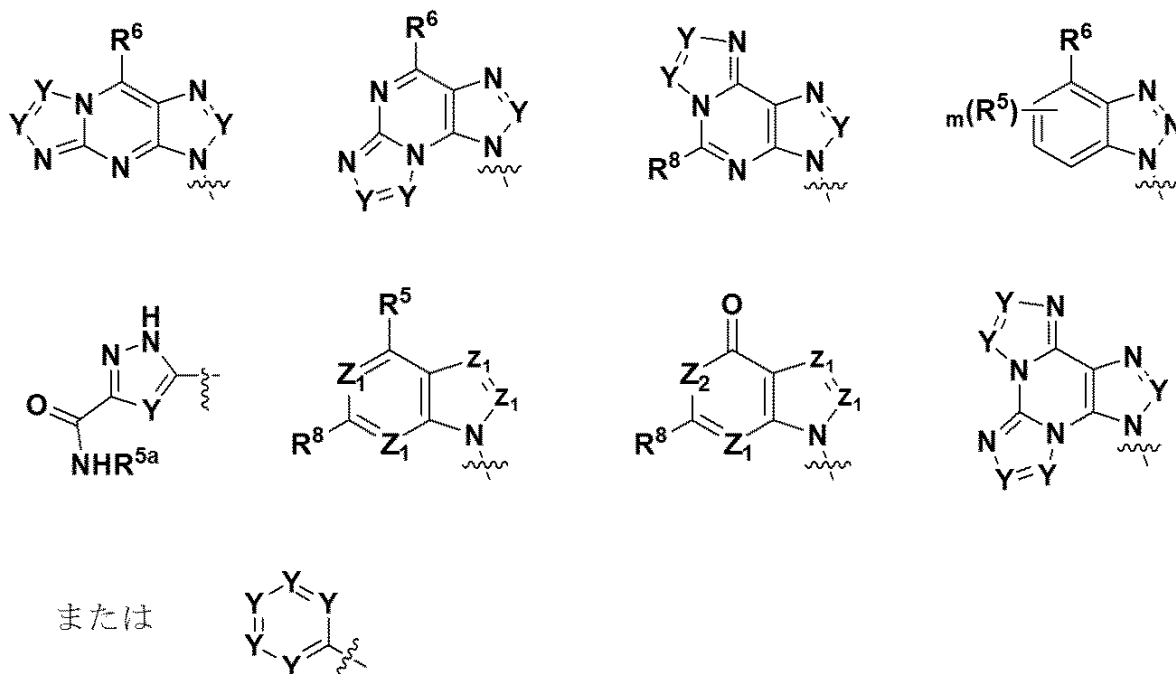
40

[式中、

 X は、 S であり； X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、 O または NH であり； R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

50

【化109】



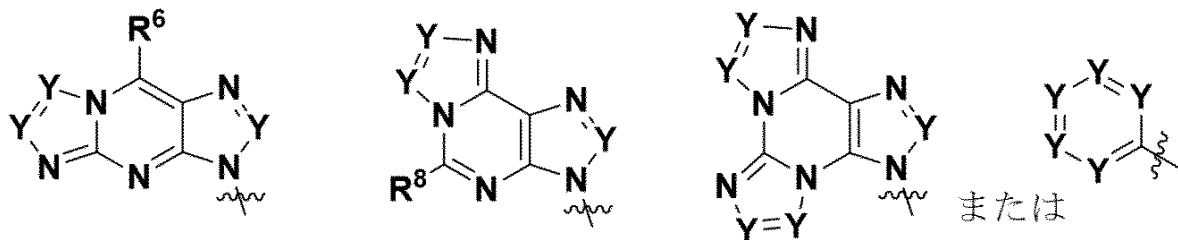
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化110】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

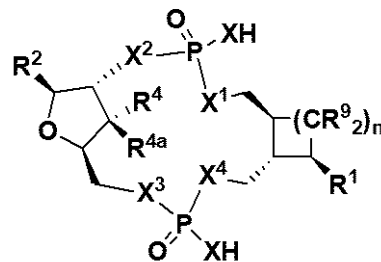
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0048】

本発明の別の態様において、式II

【化111】



(II)

[式中、

Xは、Oであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

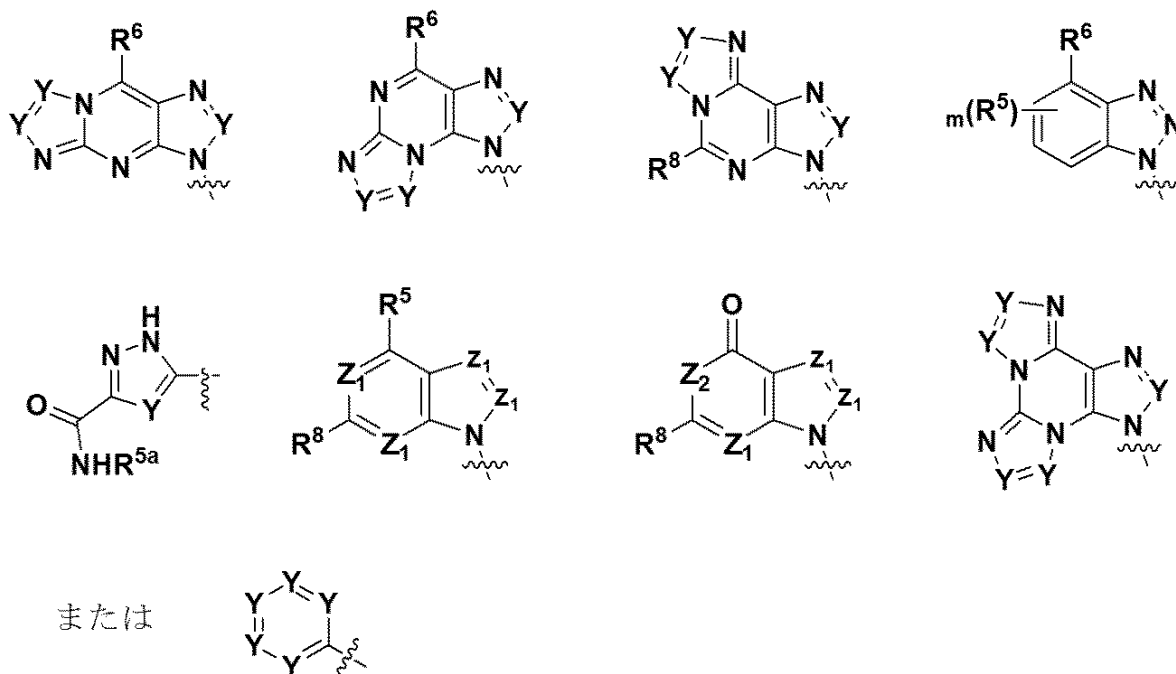
20

30

40

50

【化 1 1 2】



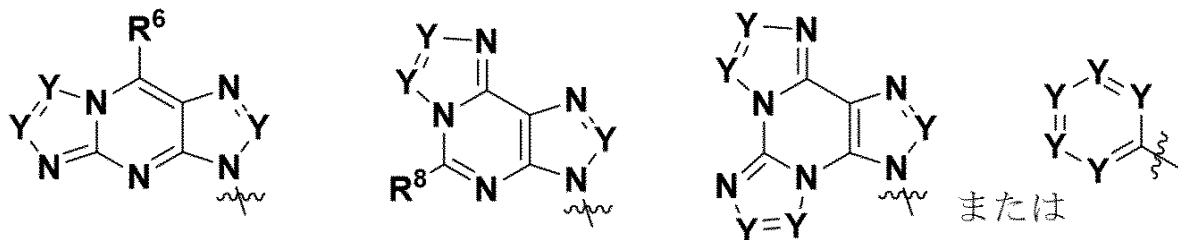
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 1 3】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

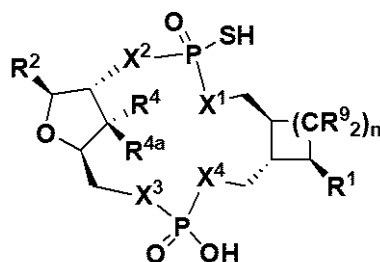
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0049】

本発明の別の態様において、式II

【化114】

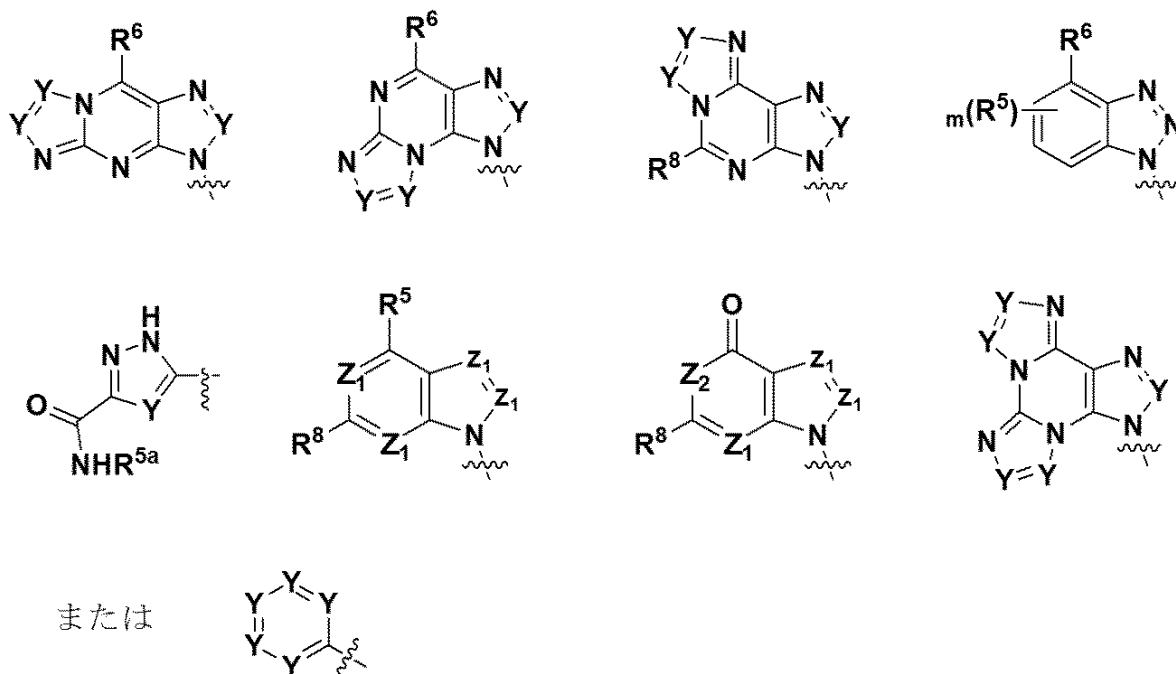


[式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化 1 1 5】



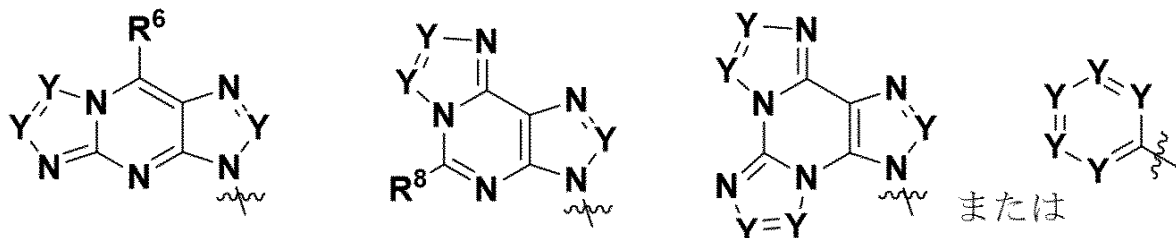
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 1 6】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

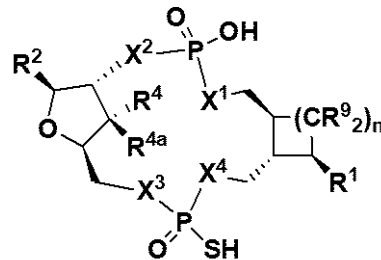
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0050】

本発明の別の態様において、式II

【化117】



[式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

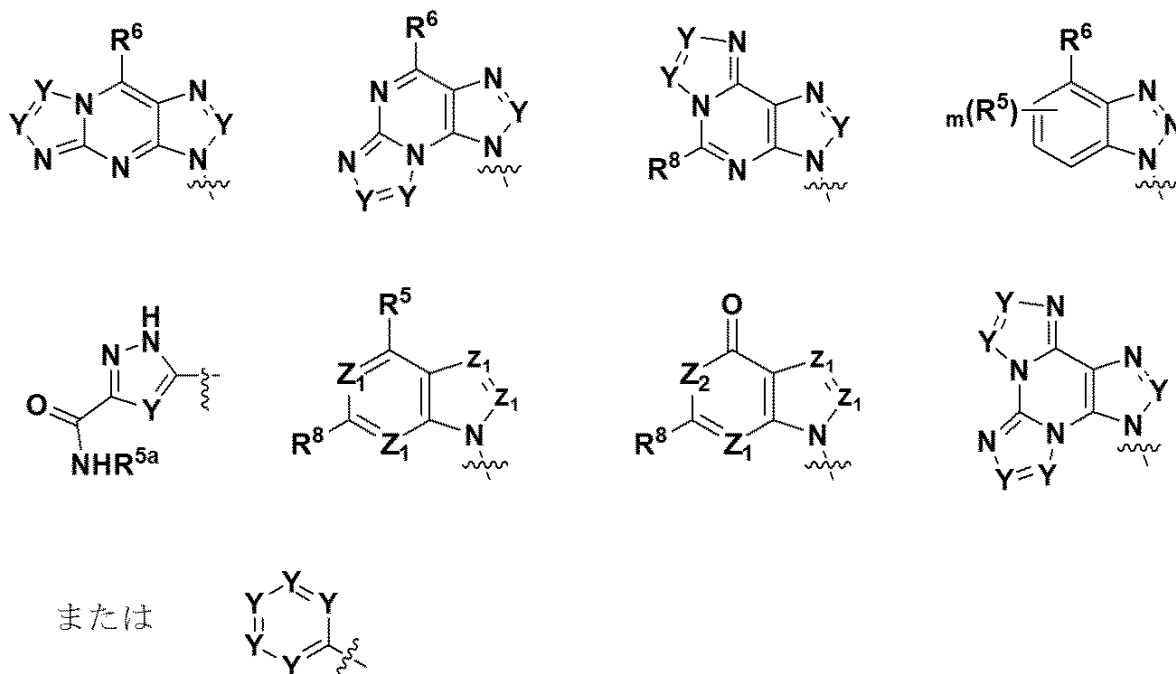
20

30

40

50

【化 1 1 8】



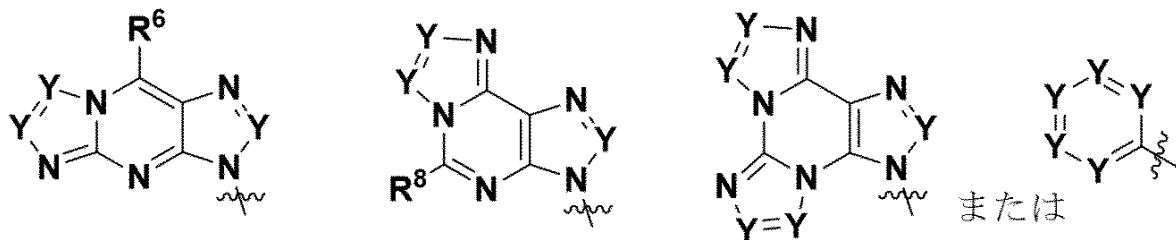
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 1 9】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

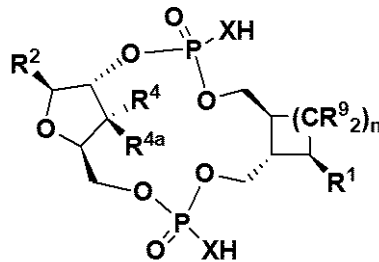
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0051】

本発明の別の態様において、式

【化120】



[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

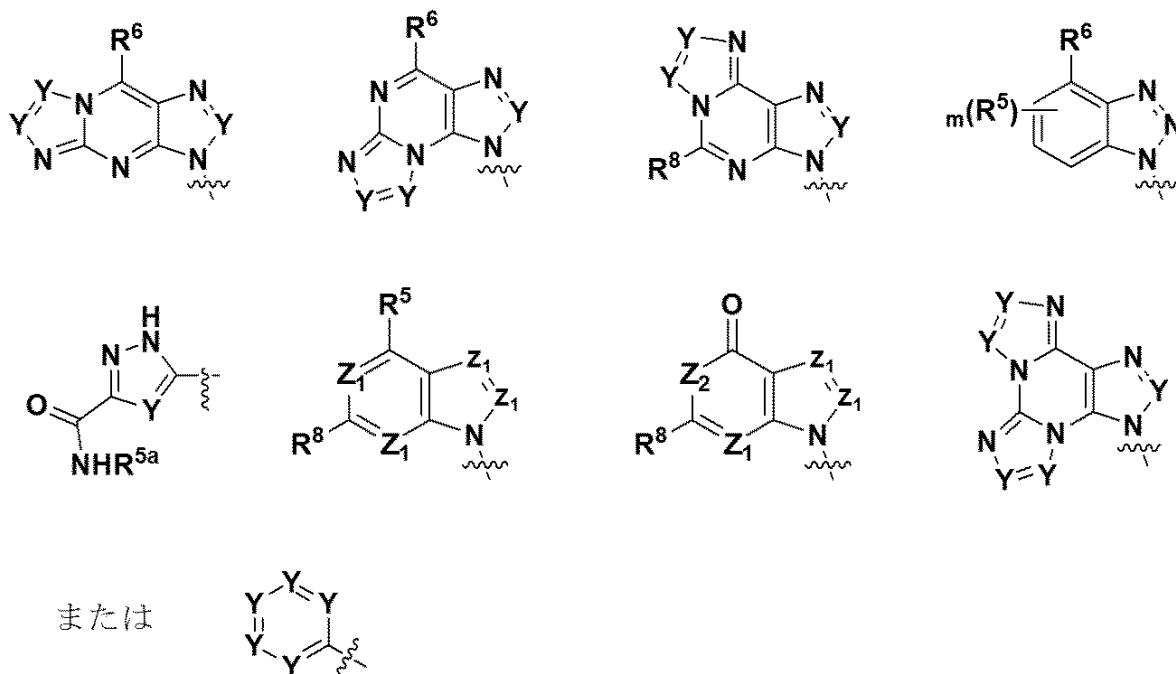
20

30

40

50

【化 1 2 1】



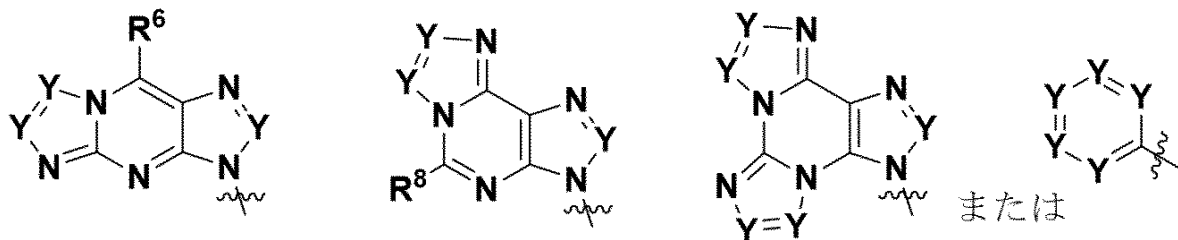
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【0 0 5 2】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

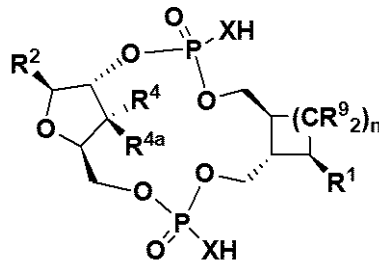
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0053】

本発明の別の態様において、式

【化122】



[式中、

Xは、Sであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

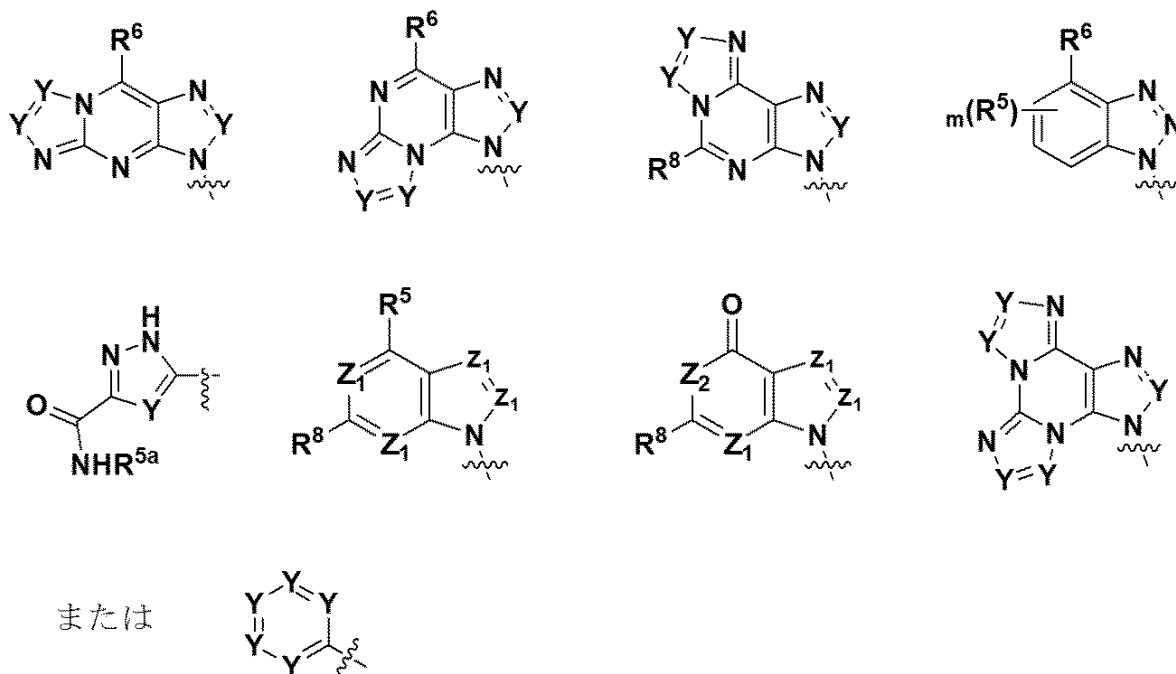
20

30

40

50

【化 1 2 3】



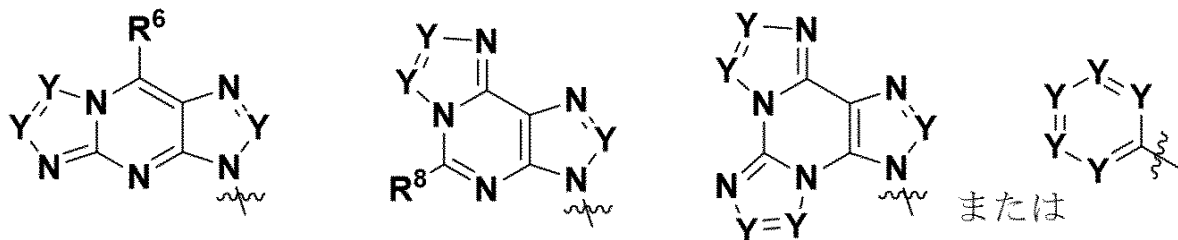
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 2 4】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

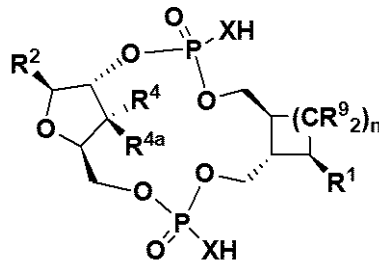
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0054】

本発明の別の態様において、式

【化125】



[式中、

Xは、Oであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

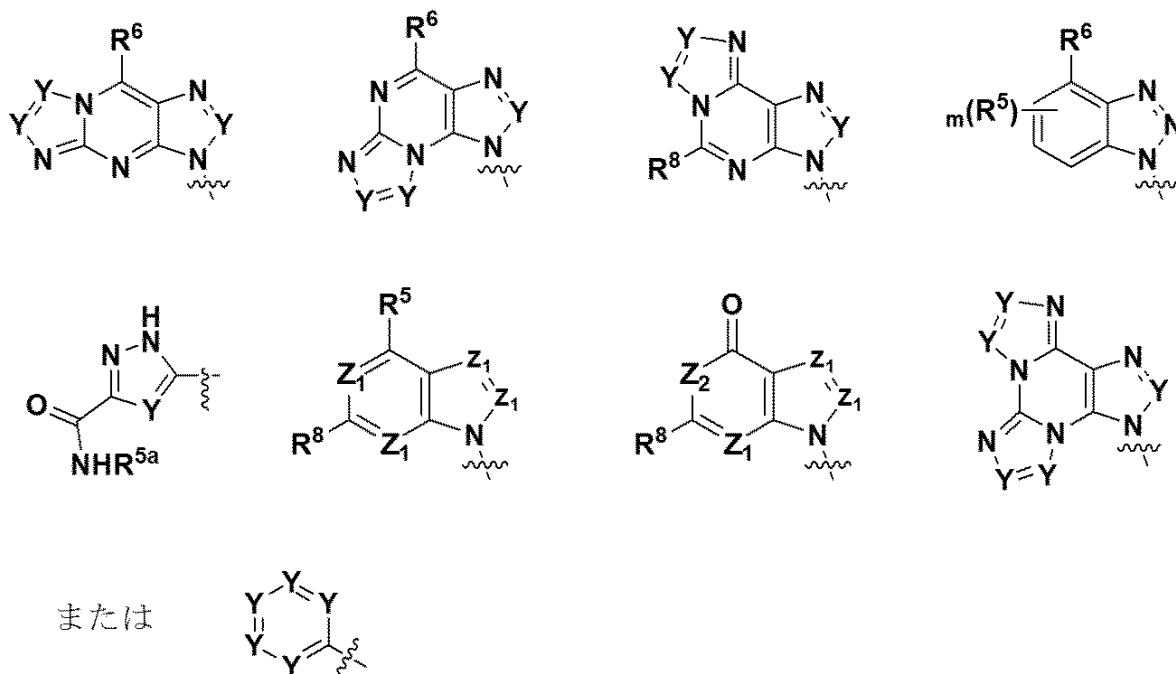
20

30

40

50

【化 1 2 6】



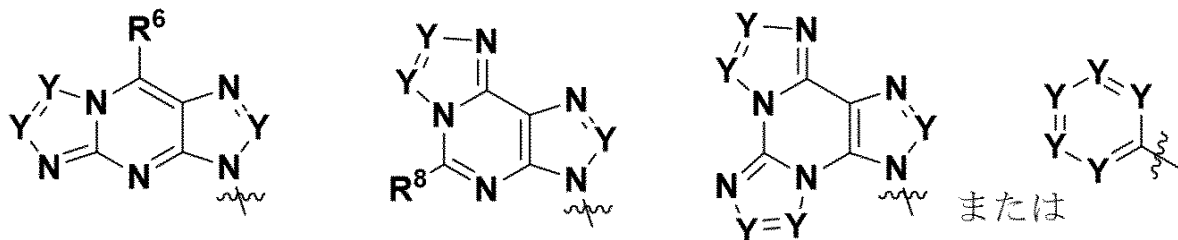
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 2 7】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

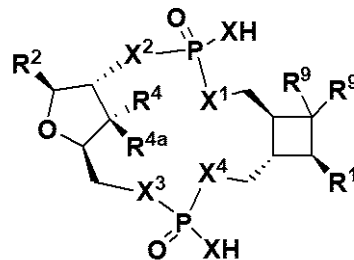
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0055】

本発明の別の態様において、式

【化128】



[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

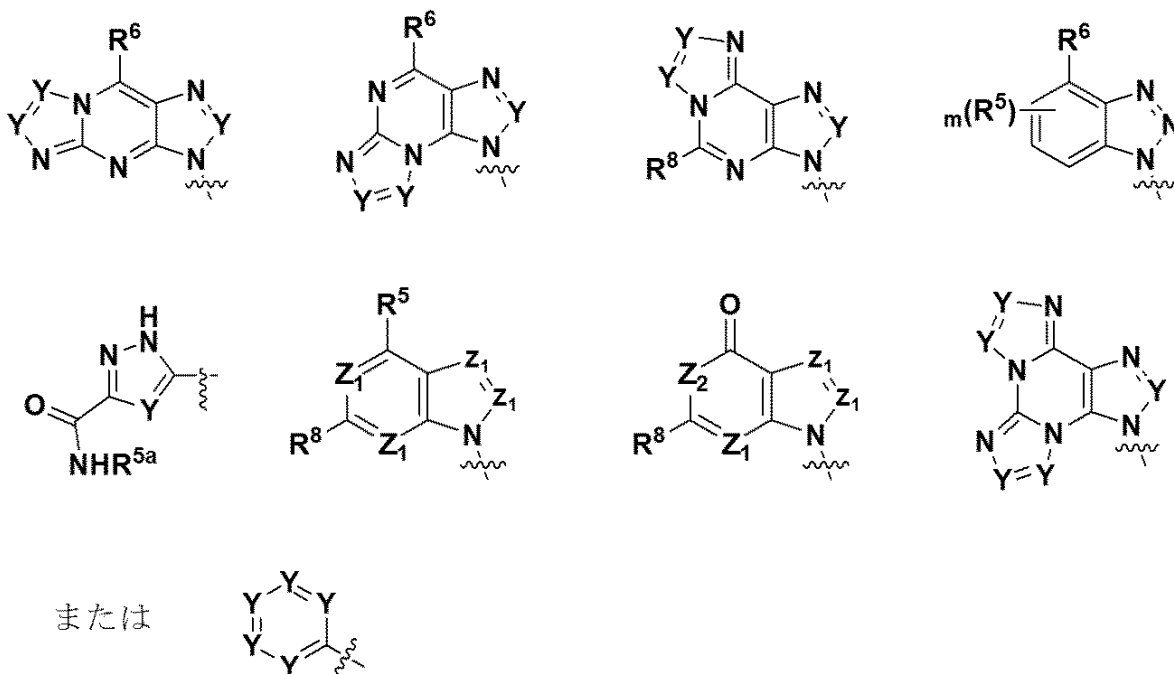
20

30

40

50

【化 1 2 9】



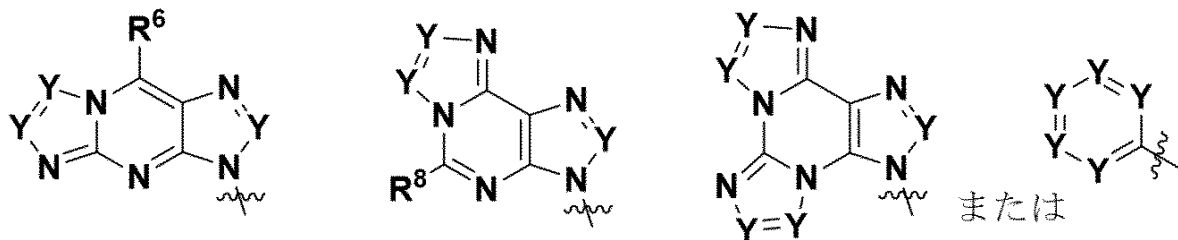
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 3 0】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

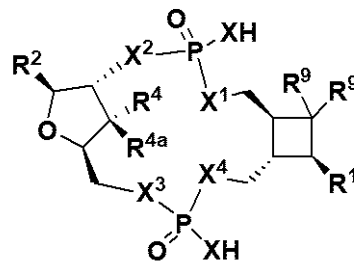
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0056】

本発明の別の態様において、式

【化131】



[式中、

Xは、Sであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

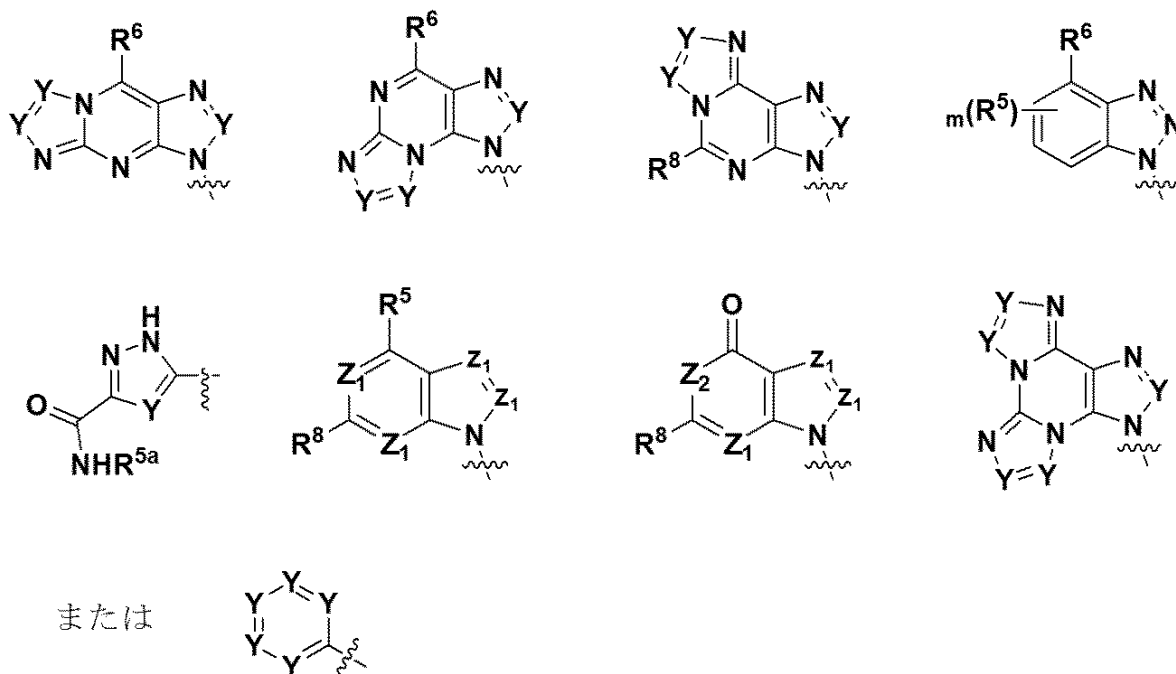
20

30

40

50

【化 1 3 2】



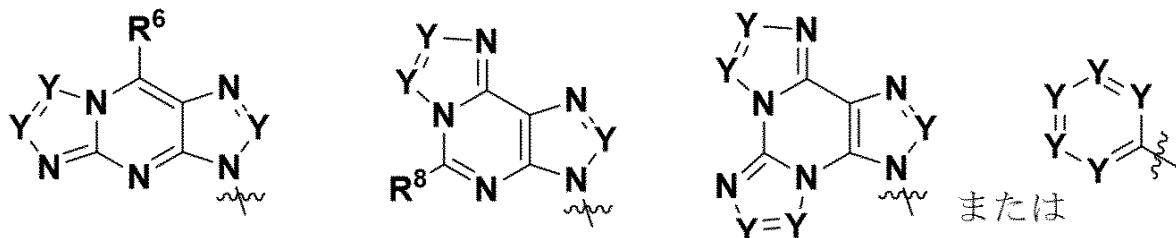
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 3 3】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

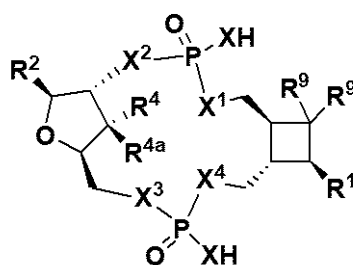
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0057】

本発明の別の態様において、式

【化134】



[式中、

Xは、Oであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

10

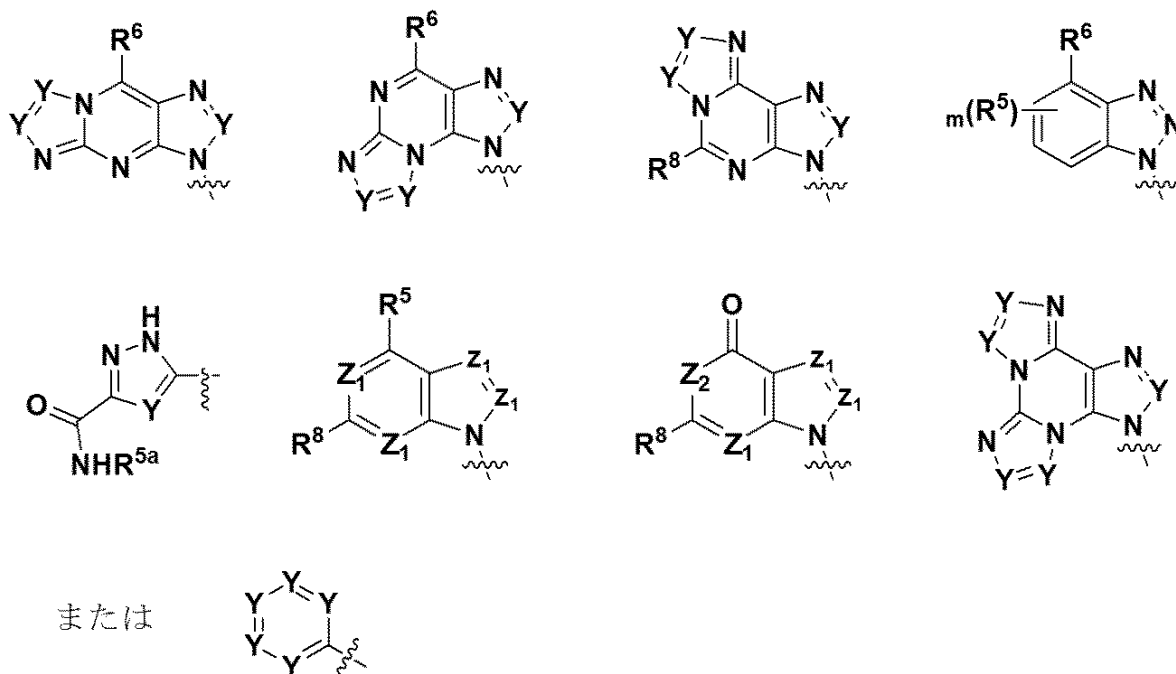
20

30

40

50

【化 1 3 5】



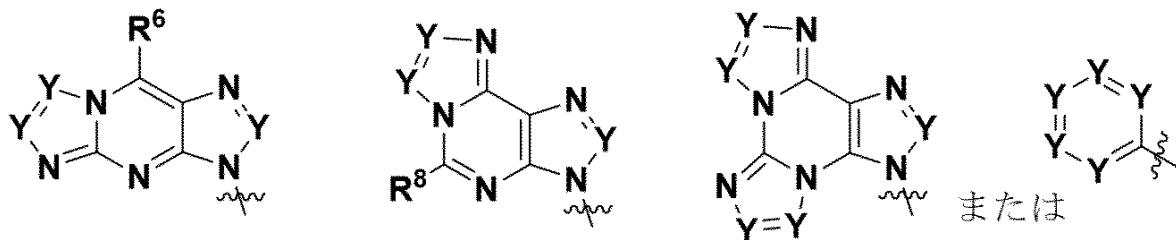
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 3 6】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

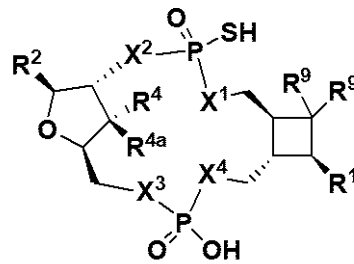
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0058】

本発明の別の態様において、式

【化137】

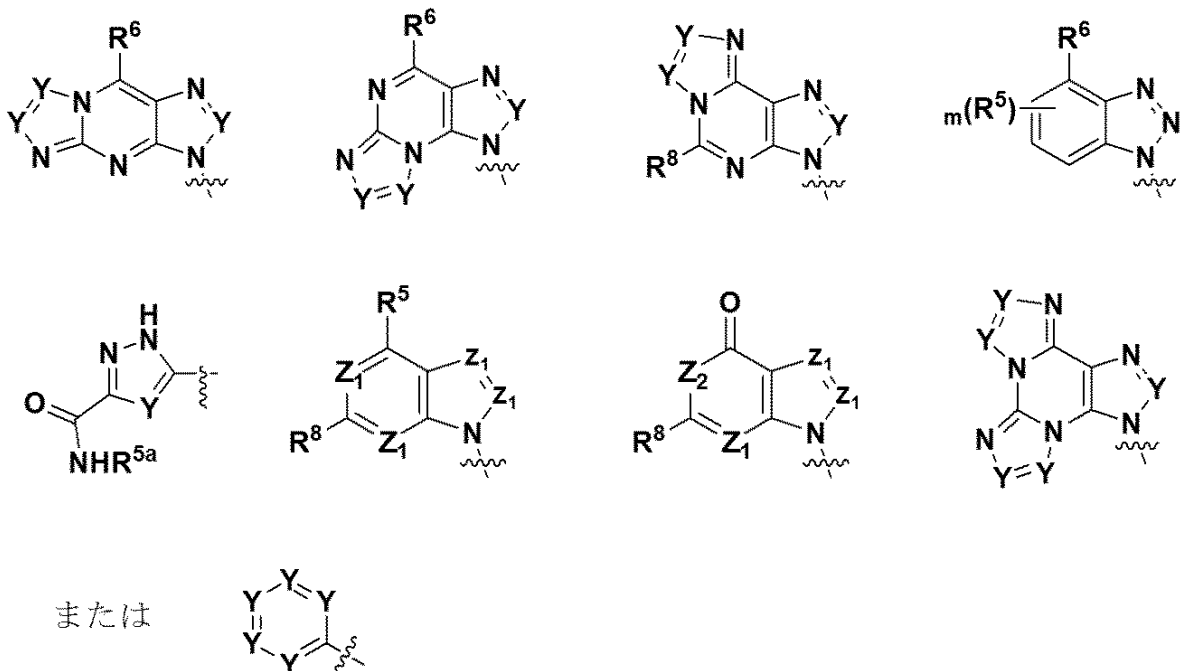


[式中、

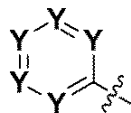
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化138】



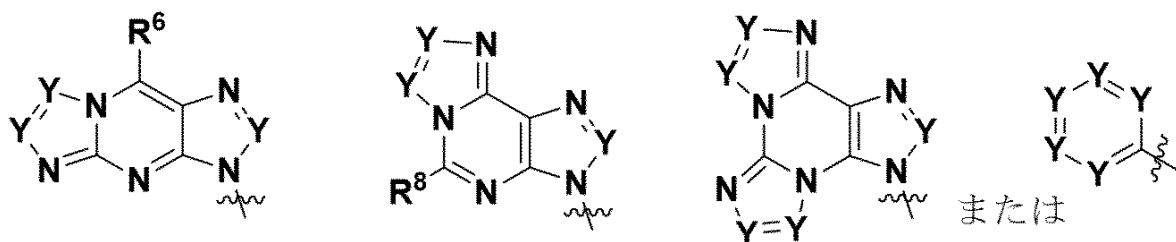
または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化139】



10

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

30

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

40

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

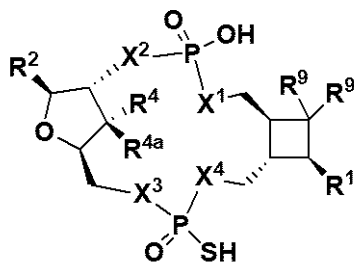
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0059】

本発明の別の態様において、式

50

【化 1 4 0】

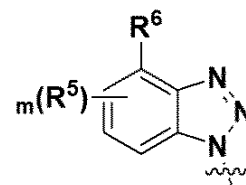
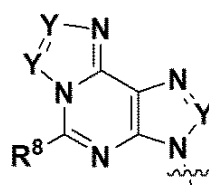
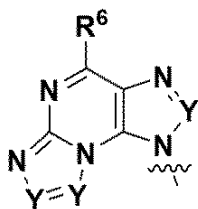
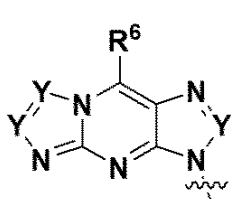


10

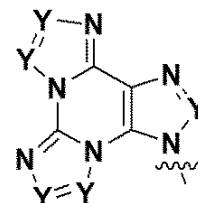
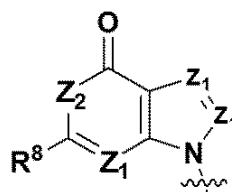
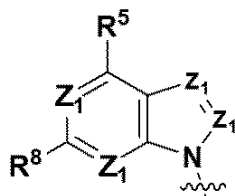
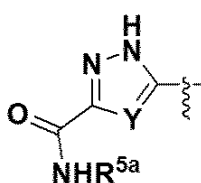
〔式中、

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化 1 4 1】

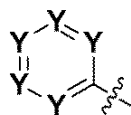


20



30

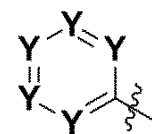
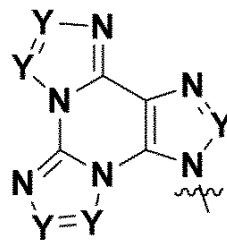
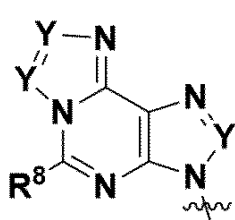
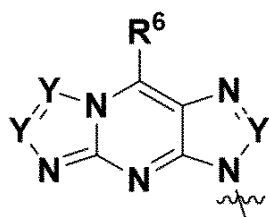
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 1 4 2】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

たC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R⁴は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{4a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R⁴およびR^{4a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R⁴およびR^{4a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

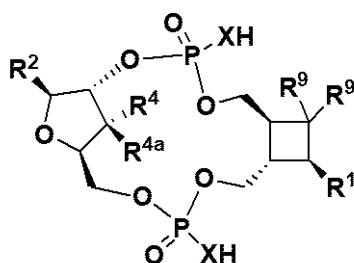
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0060】

本発明の別の態様において、式

【化143】



[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、

10

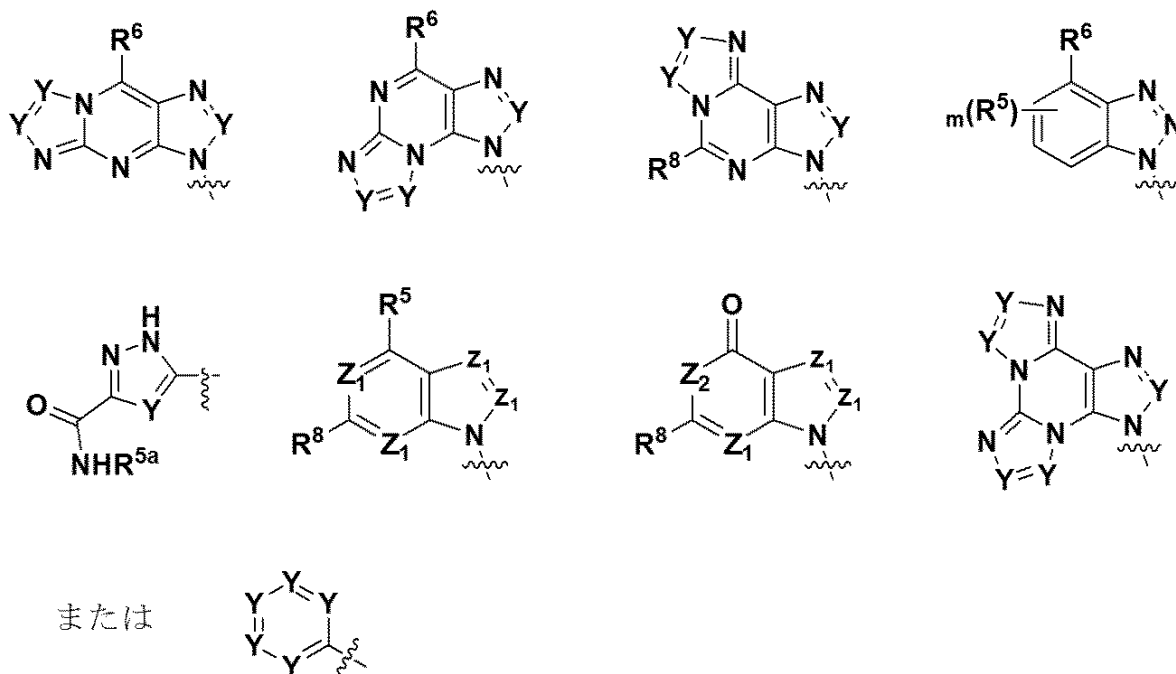
20

30

40

50

【化 1 4 4】



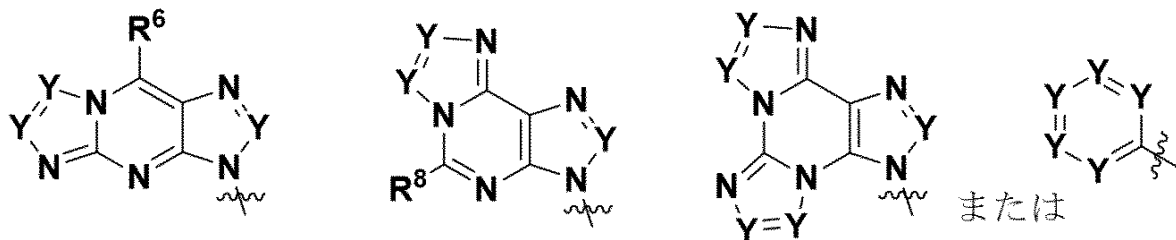
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 4 5】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

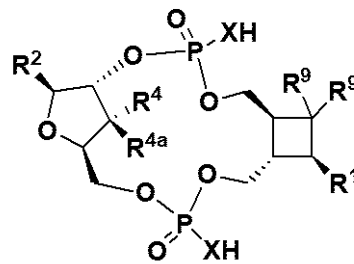
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0061】

本発明の別の態様において、式

【化146】

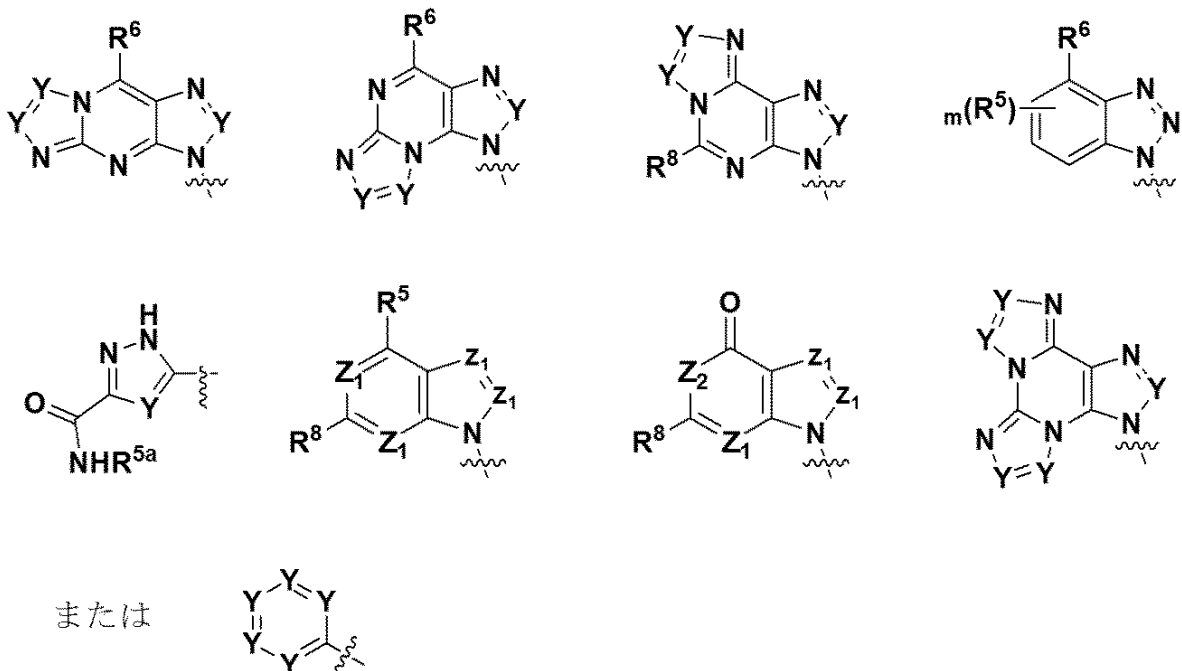


[式中、

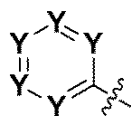
Xは、Sであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化147】



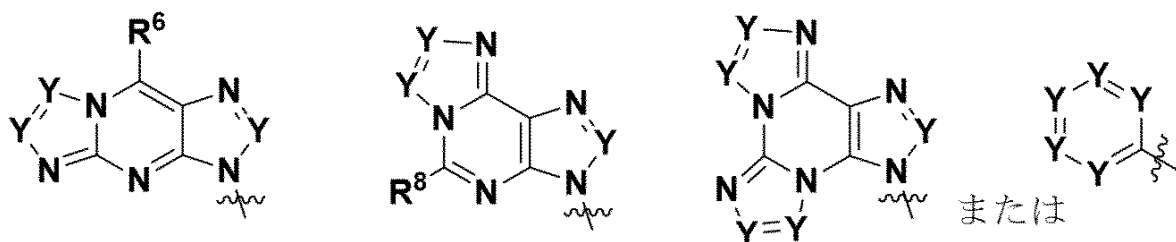
または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化148】



10

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

30

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

40

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

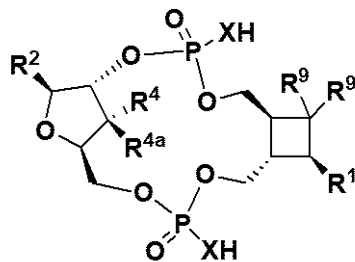
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0062】

本発明の別の態様において、式

50

【化 1 4 9】



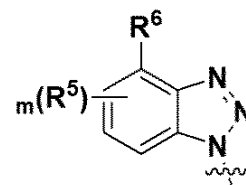
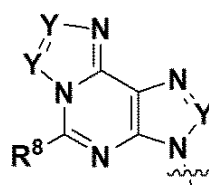
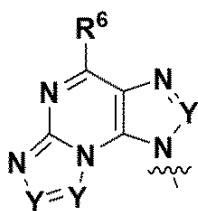
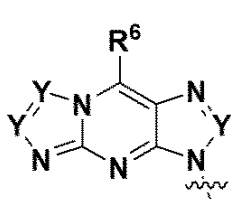
10

[式中、

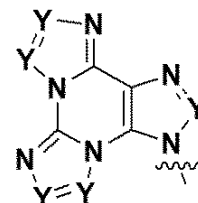
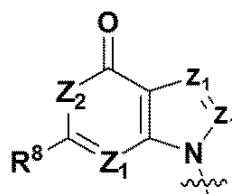
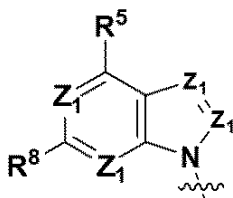
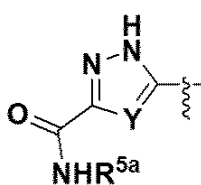
Xは、Oであり；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化 1 5 0】

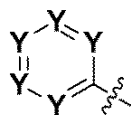


20



30

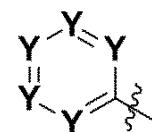
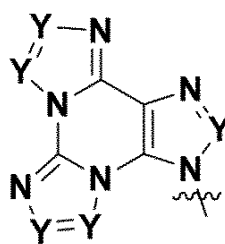
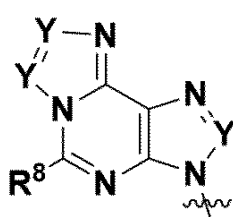
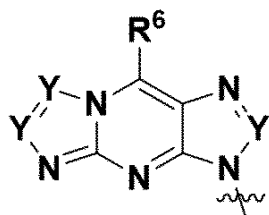
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 1 5 1】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

たC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

R⁴は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であり；

R^{4a}は、H、CH₃、ハロゲン、-NR^{a1}R^{a1}またはOR^{a1}であるか；または

R⁴およびR^{4a}は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R⁴およびR^{4a}は、一体になってC=CH₂置換基を形成してもよく；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

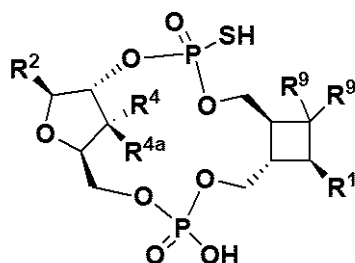
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0063】

本発明の別の態様において、式

【化152】



[式中、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、

10

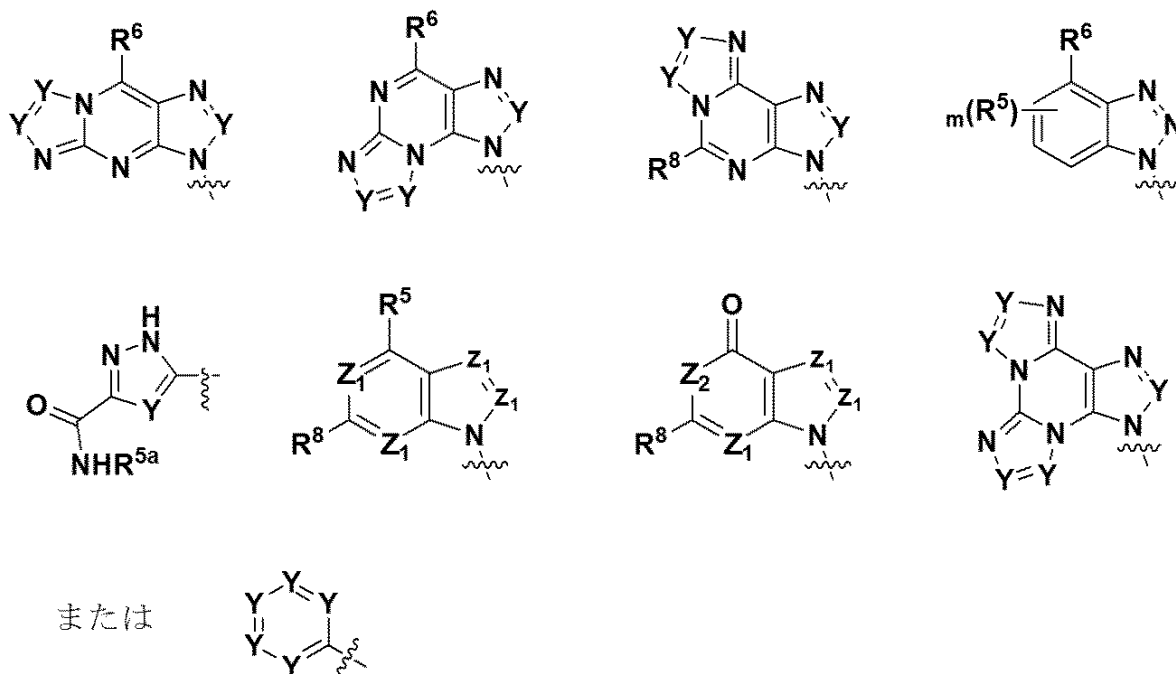
20

30

40

50

【化 1 5 3】



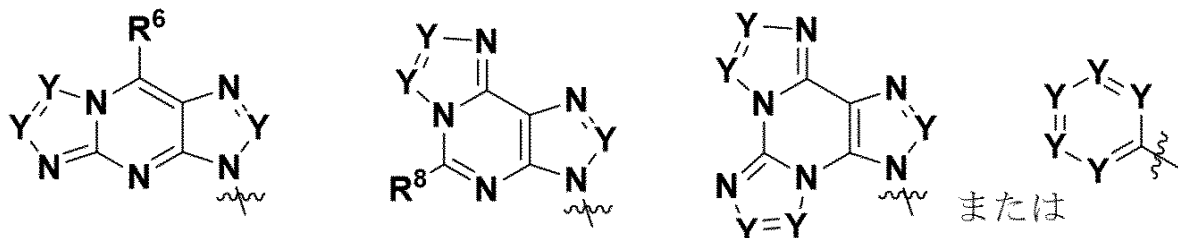
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 5 4】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり； R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり； R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

40

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

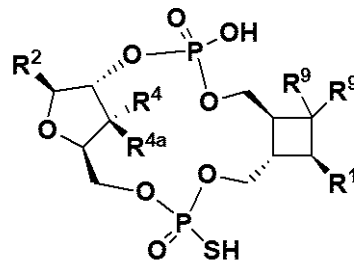
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0064】

本発明の別の態様において、式

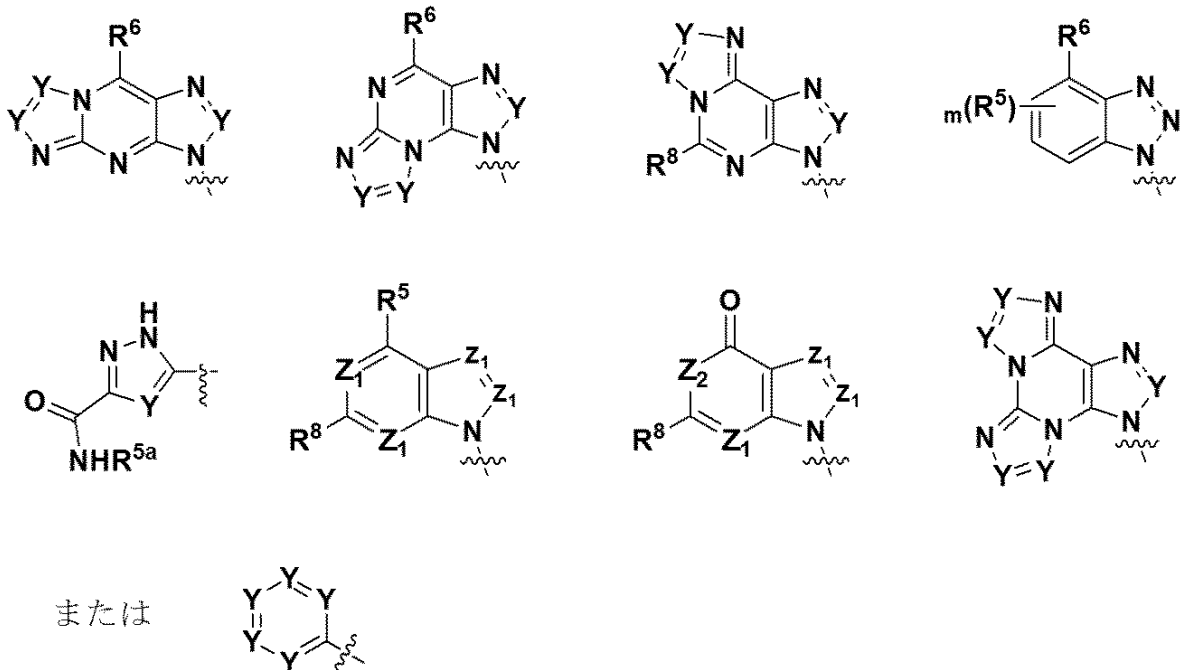
【化155】



[式中、

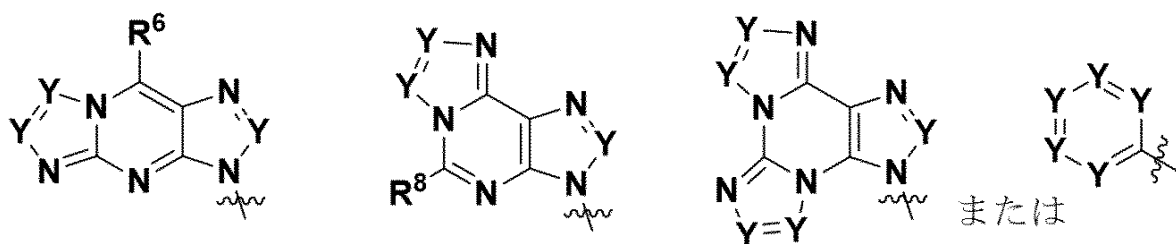
R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化156】



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は
【化 1 5 7】



10

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であり；

R^{4a} は、H、 CH_3 、ハロゲン、 $-NR^{a1}R^{a1}$ または OR^{a1} であるか；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって3～4員の炭素環を形成してもよく；または

R^4 および R^{4a} は、一体になって $C=CH_2$ 置換基を形成してもよく；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

30

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^a またはNであり；

40

m は、0、1、2または3である]

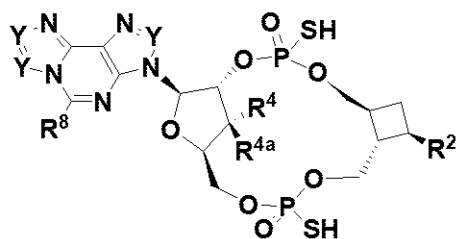
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0 0 6 5】

本発明の別の態様において、式

50

【化 1 5 8】



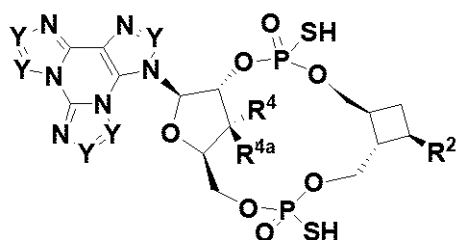
10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0 0 6 6】

本発明の別の態様において、式

【化 1 5 9】



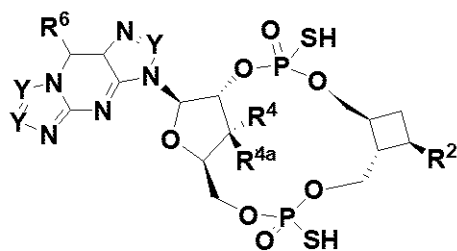
20

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0 0 6 7】

本発明の別の態様において、式

【化 1 6 0】



30

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

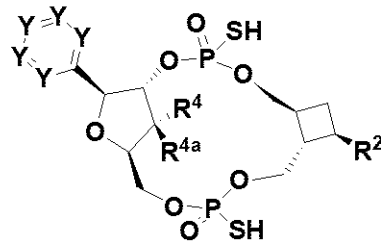
【0 0 6 8】

本発明の別の態様において、式

40

50

【化 1 6 1】



10

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0 0 6 9】

本発明の別の態様において、以下の式の化合物を提供する。

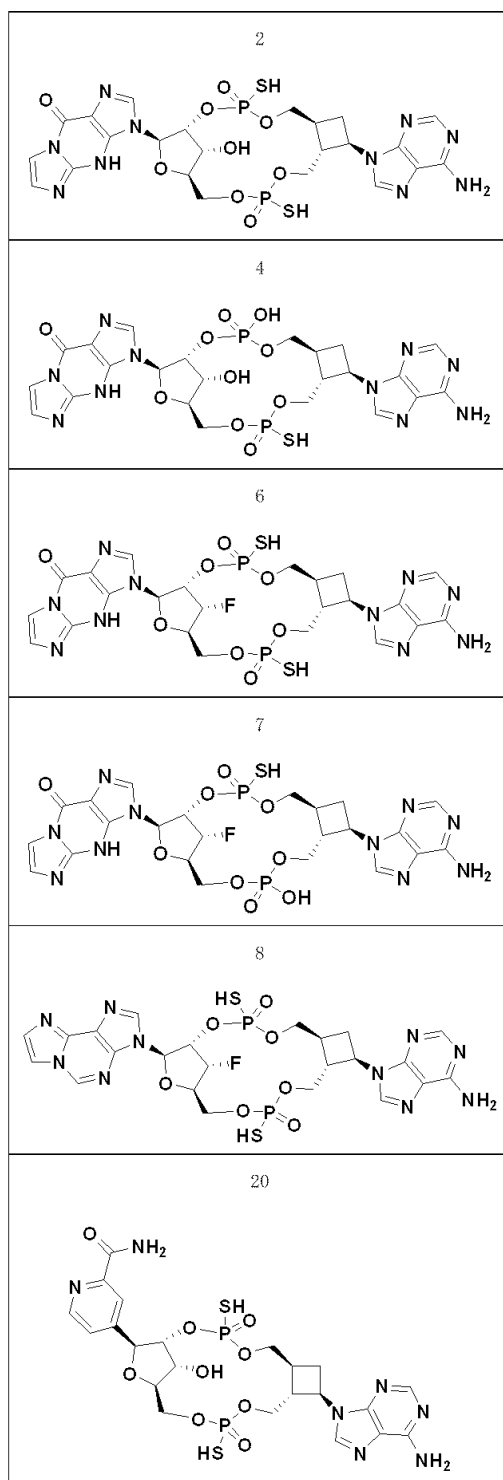
20

30

40

50

【表 7】



10

20

30

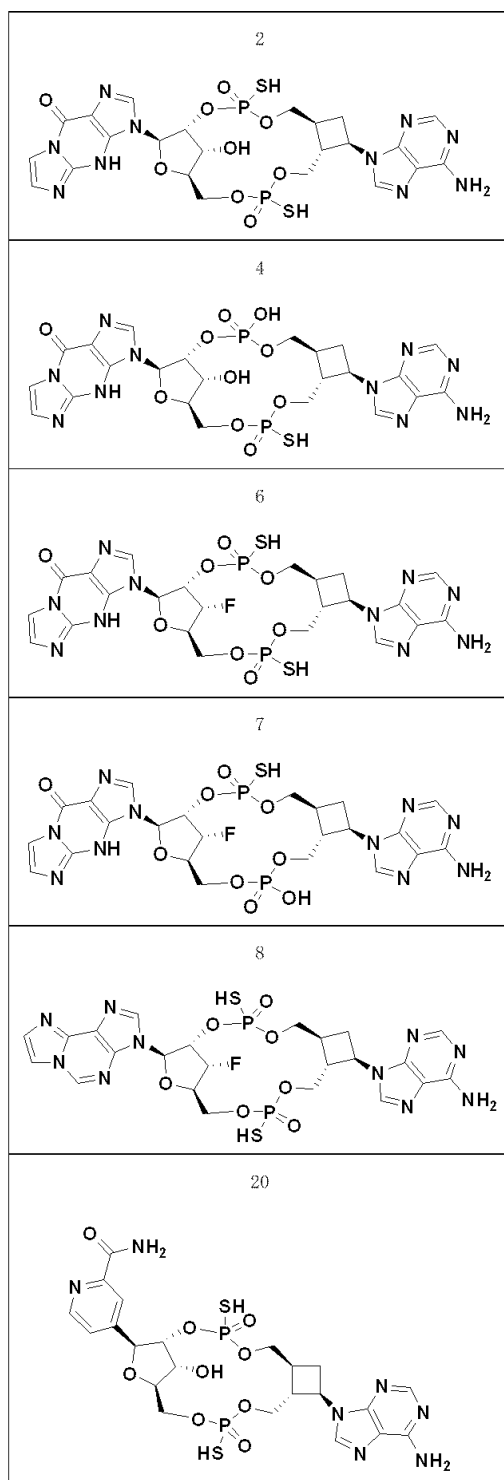
40

【 0 0 7 0 】

本発明の別の態様において、以下の式の化合物の医薬的に許容される塩を提供する。

50

【表 8】



10

20

30

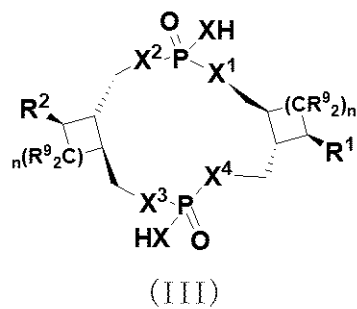
40

【0071】

本発明の別の態様において、式III

50

【化162】



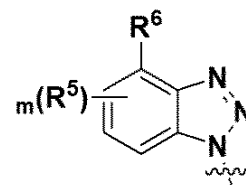
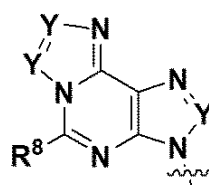
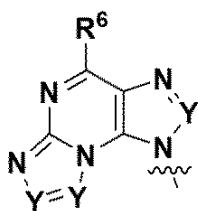
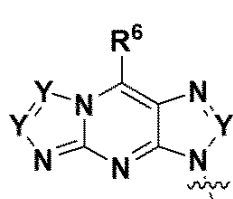
10

【式中、

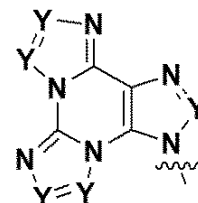
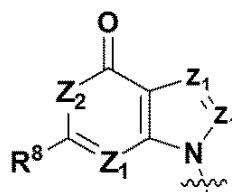
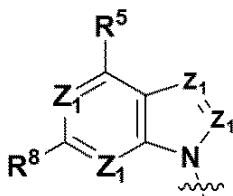
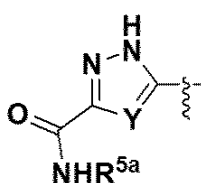
Xは、独立して、OまたはSであり；

X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化163】

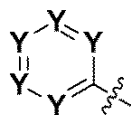


20



30

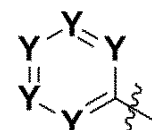
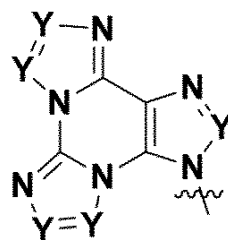
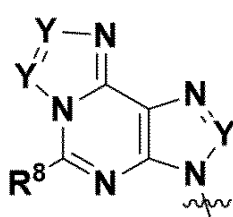
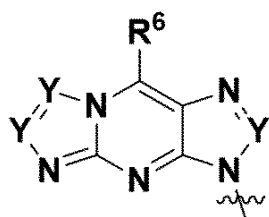
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化164】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

たC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

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

または2つのR⁵基は、一体になって5～6員の炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1である]

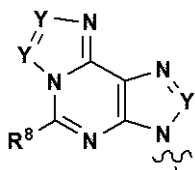
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0072】

本発明の別の態様には、式(III)に記載の化合物(式中、

R¹は、

【化165】



であり；および

R²は、

10

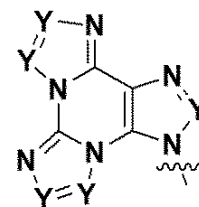
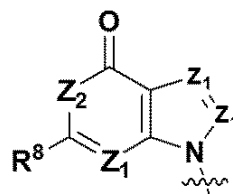
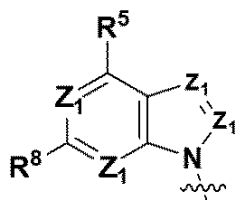
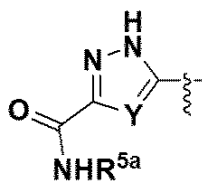
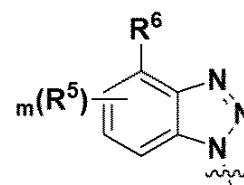
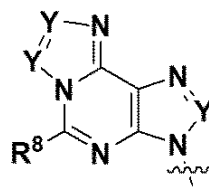
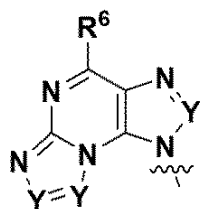
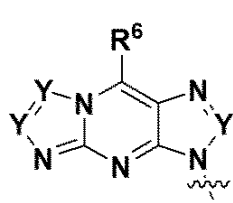
20

30

40

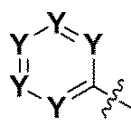
50

【化 1 6 6】



10

または

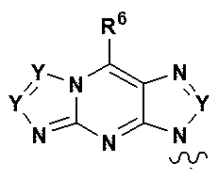


20

であるか；

R¹は、

【化 1 6 7】



であり；および

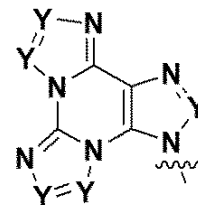
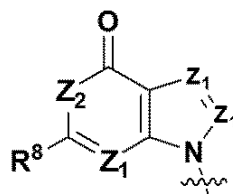
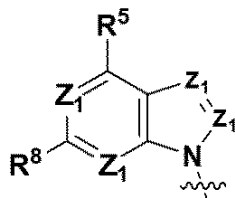
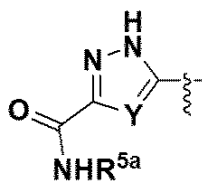
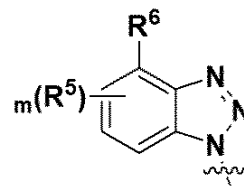
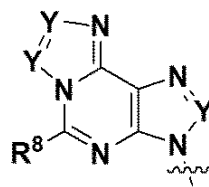
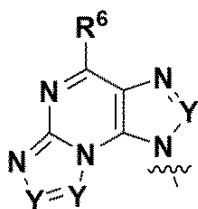
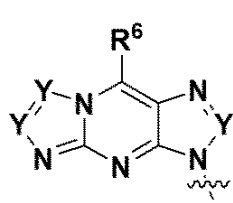
R²は、

30

40

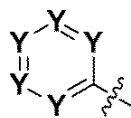
50

【化 1 6 8】



10

または

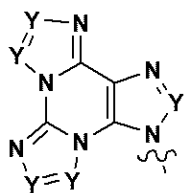


20

であるか；

R¹は、

【化 1 6 9】



であり；および

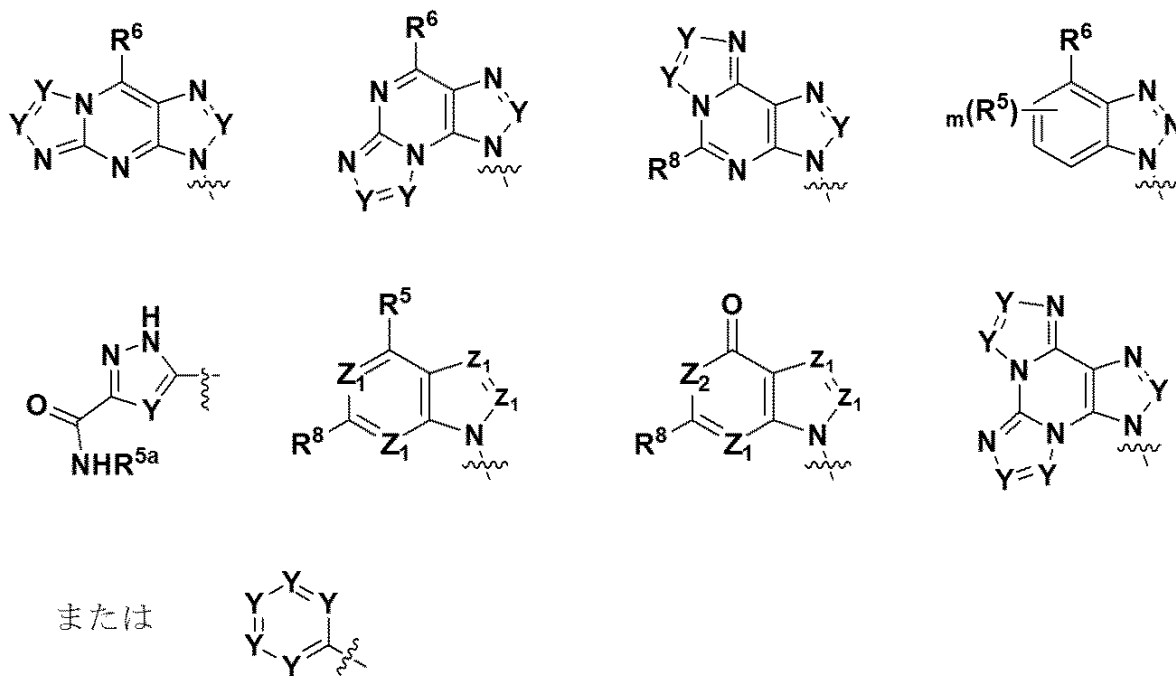
R²は、

30

40

50

【化 1 7 0】



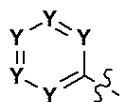
10

20

であるか；

R¹は、

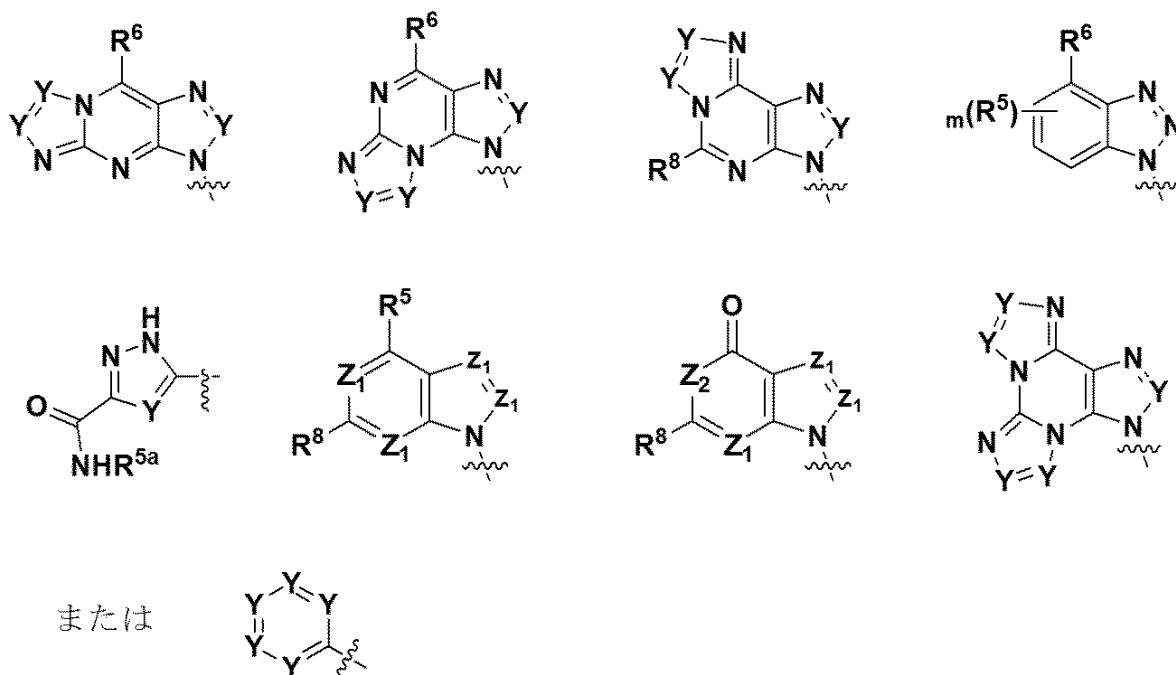
【化 1 7 1】



であり；および

R²は、

【化 1 7 2】



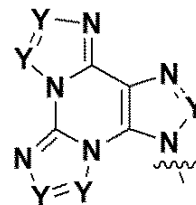
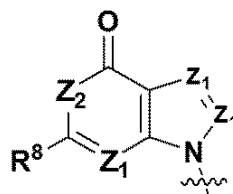
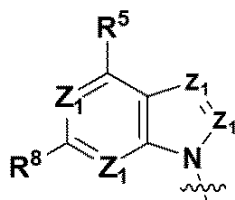
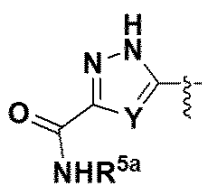
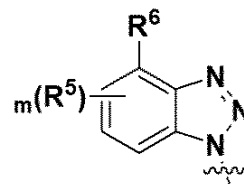
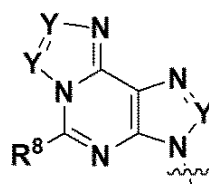
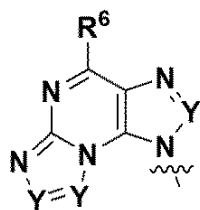
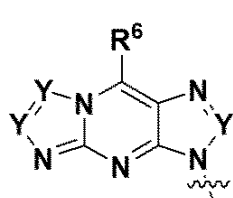
30

40

であるか；

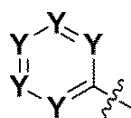
50

R¹は、
【化173】



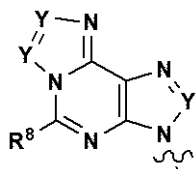
10

または



20

であり；および
R²は、
【化174】



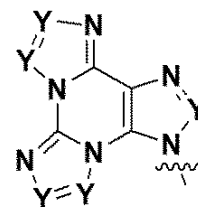
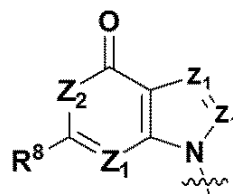
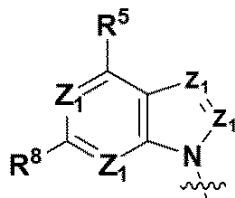
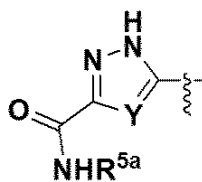
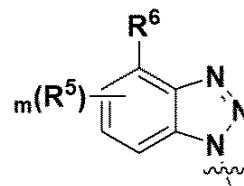
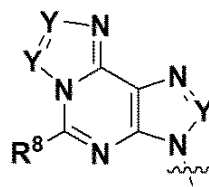
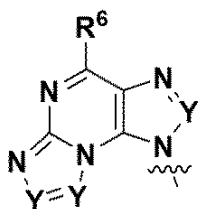
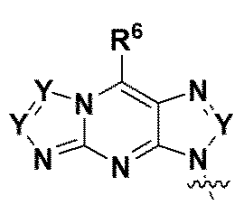
30

であるか；
R¹は、

40

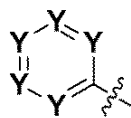
50

【化 1 7 5】



10

または

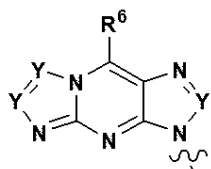


20

であり；および

 R^2 は、

【化 1 7 6】



であるか；

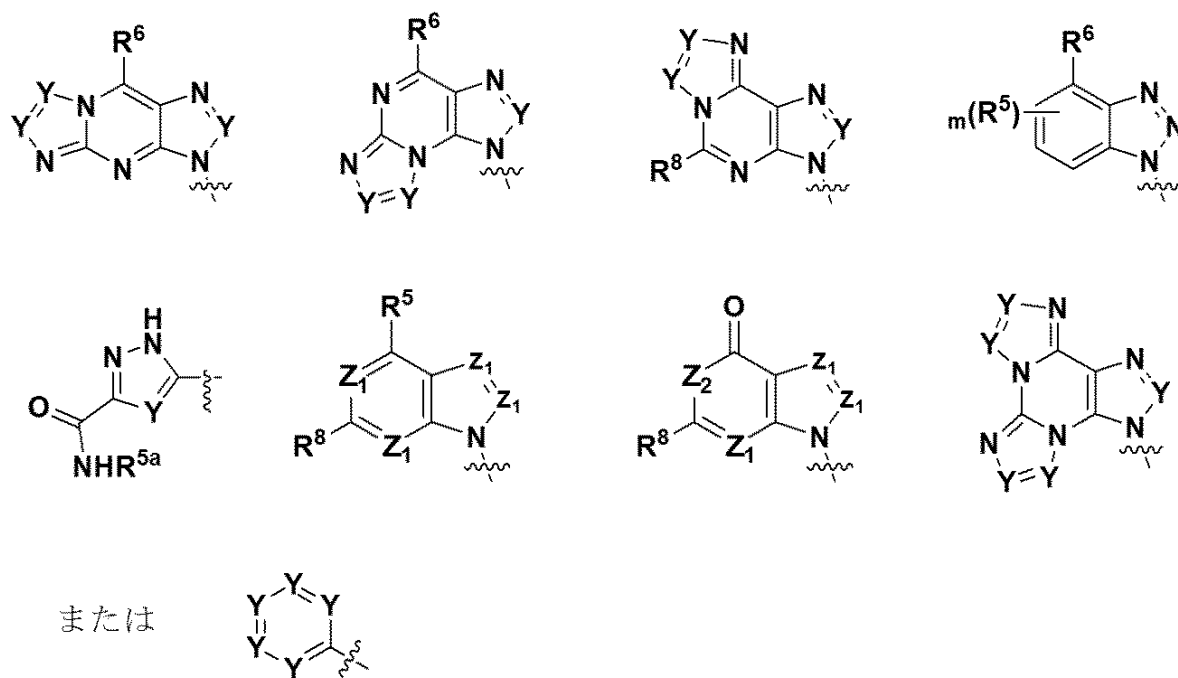
 R^1 は、

30

40

50

【化 1 7 7】



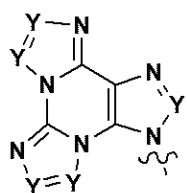
10

20

であり；および

 R^2 は、

【化 1 7 8】



であるか；

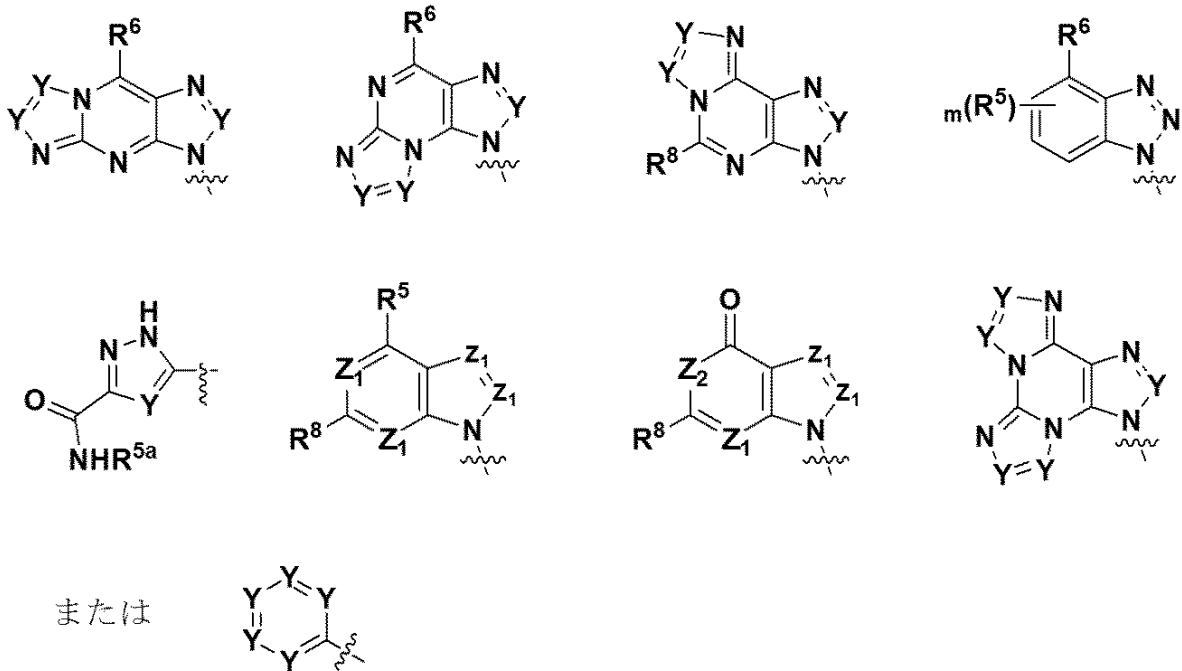
 R^1 は、

30

40

50

【化 1 7 9】



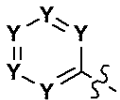
10

20

であり；および

 R^2 は、

【化 1 8 0】

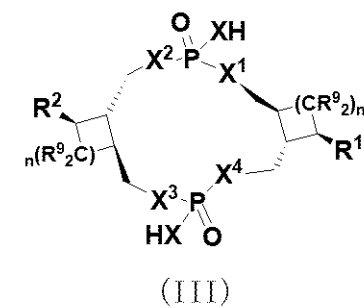


である)が挙げられる。

【0 0 7 3】

本発明の別の態様において、式III

【化 1 8 1】



30

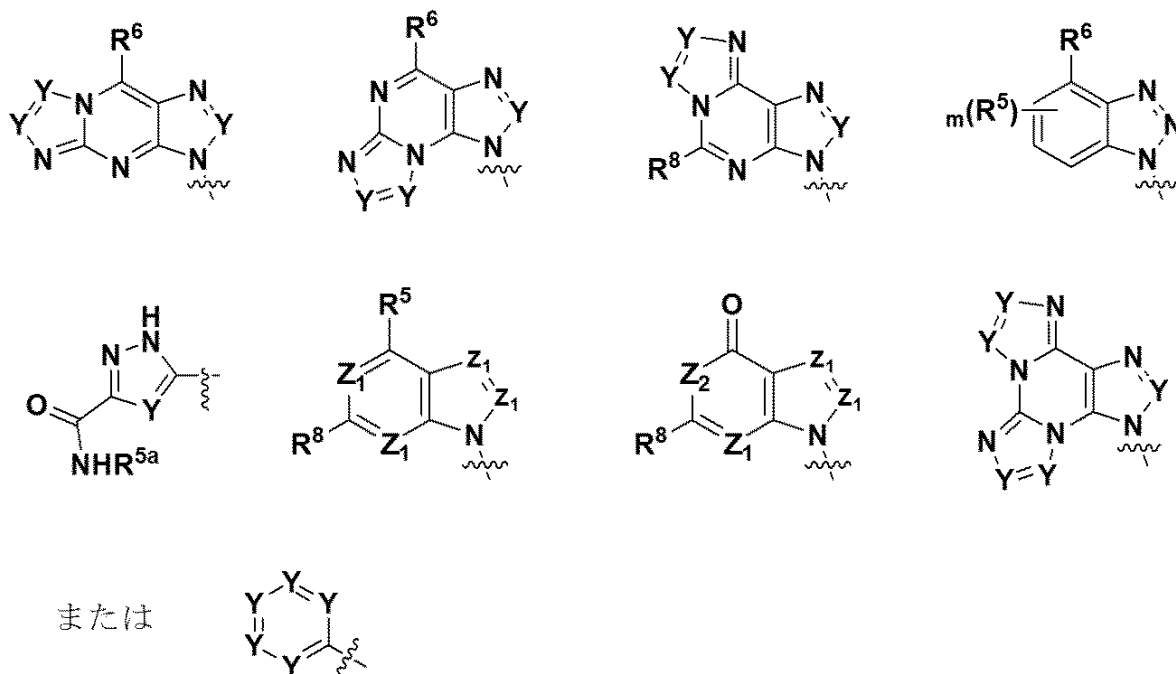
40

【式中、

 X は、 S であり； X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、 O または NH であり； R^1 および R^2 は、独立して、

50

【化 1 8 2】



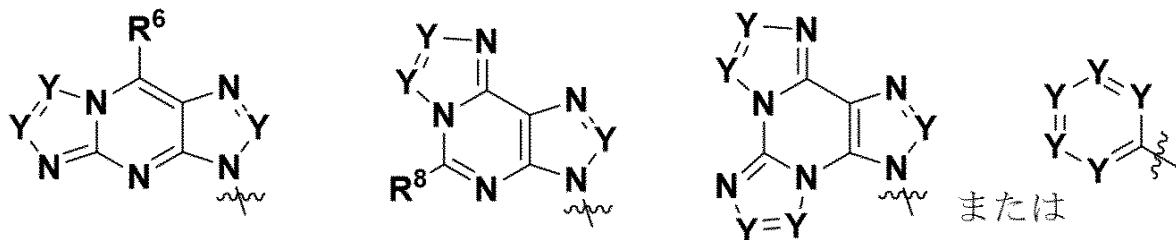
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 8 3】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

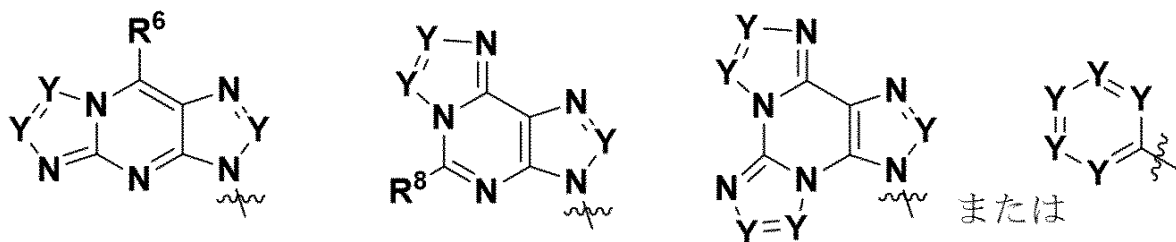
 R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

40

50

【化186】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^a またはNであり；

m は、0、1、2または3であり；

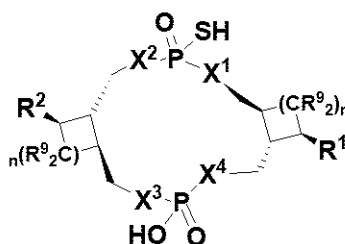
n は、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0075】

本発明の別の態様において、式

【化187】



10

20

30

40

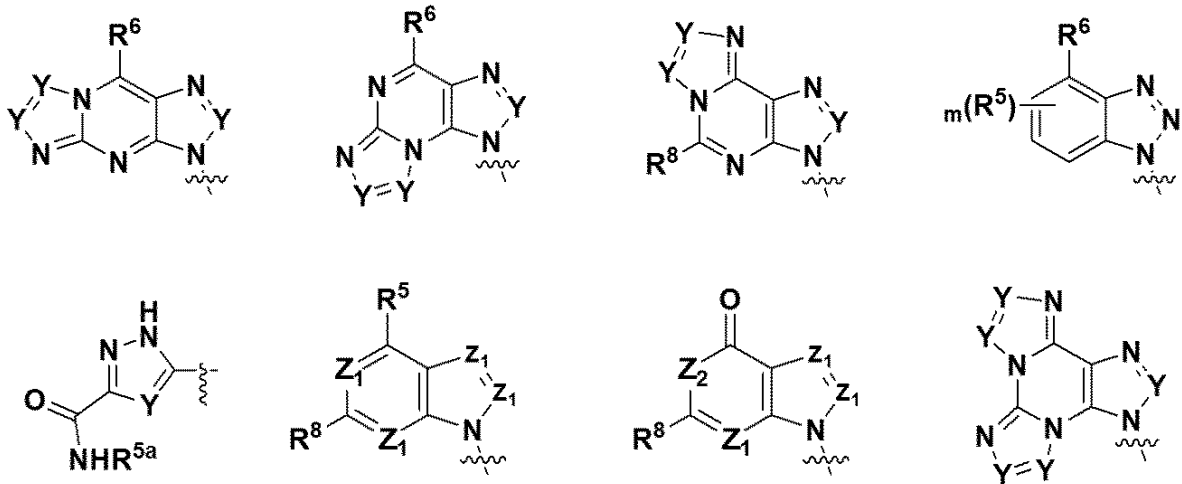
50

[式中、

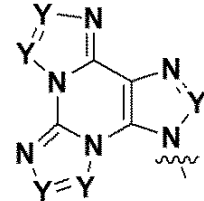
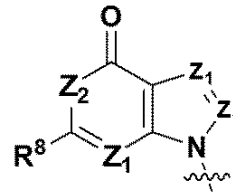
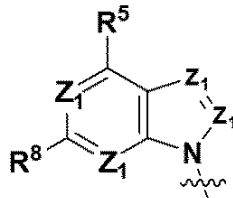
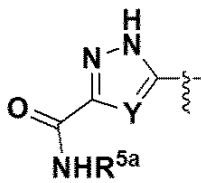
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

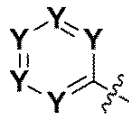
【化188】



10



または

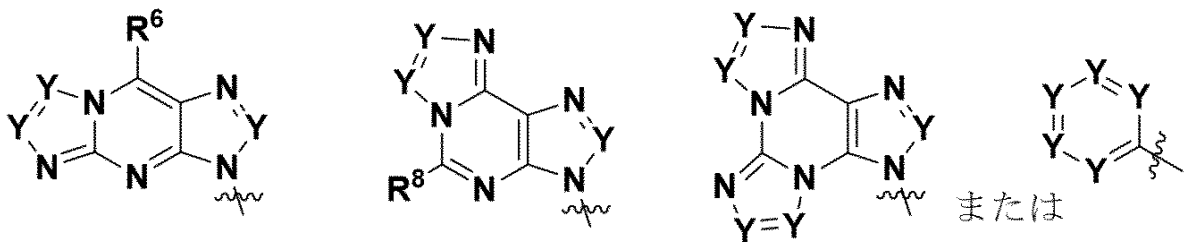


20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化189】



30

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

40

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

50

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

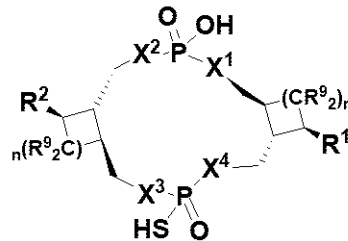
nは、0または1である；

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0076】

本発明の別の態様において、式

【化190】

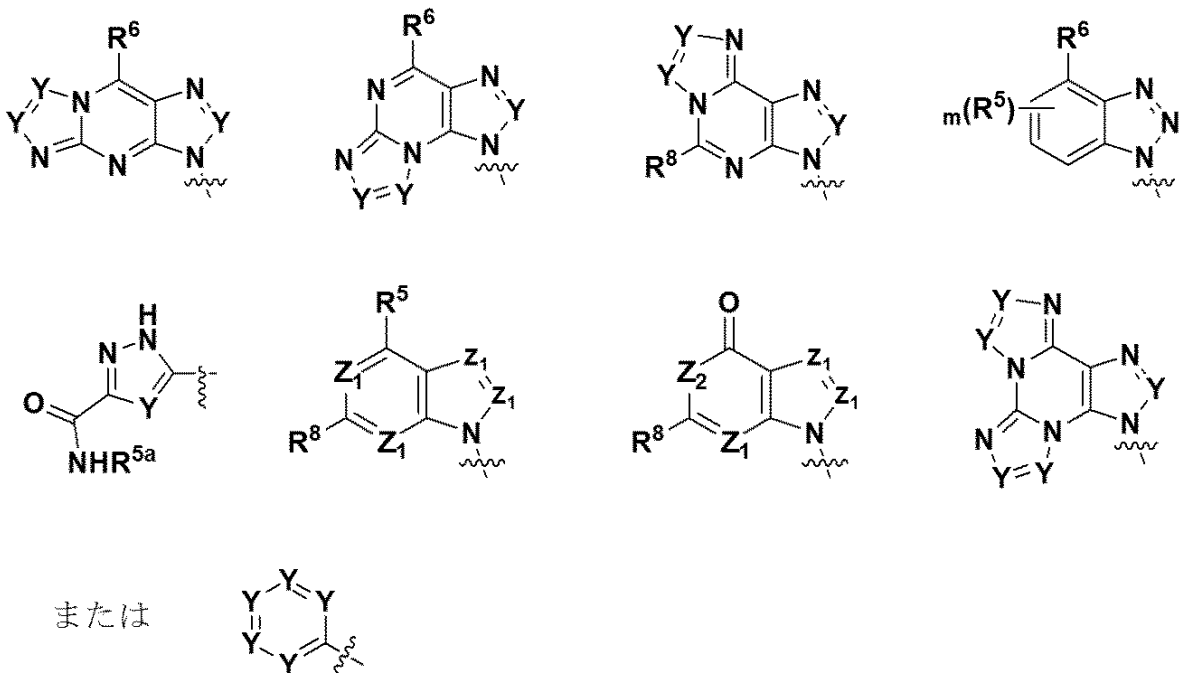


【式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

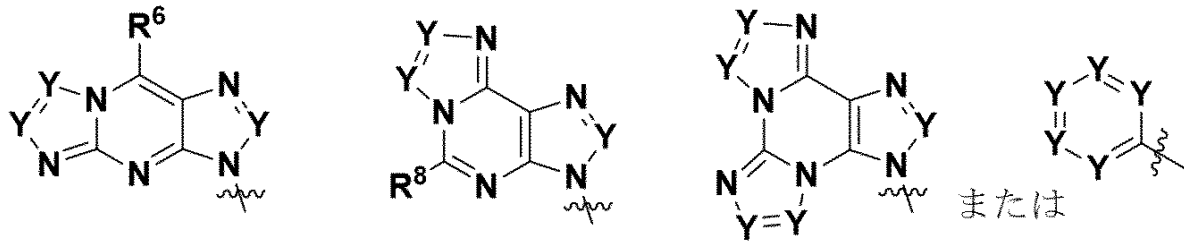
【化191】



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化192】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^a またはNであり；

m は、0、1、2または3であり；

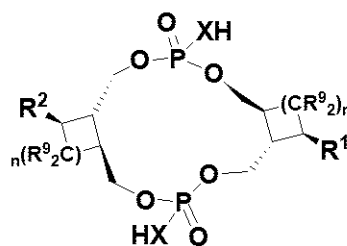
n は、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0077】

本発明の別の態様において、式

【化193】



10

20

30

40

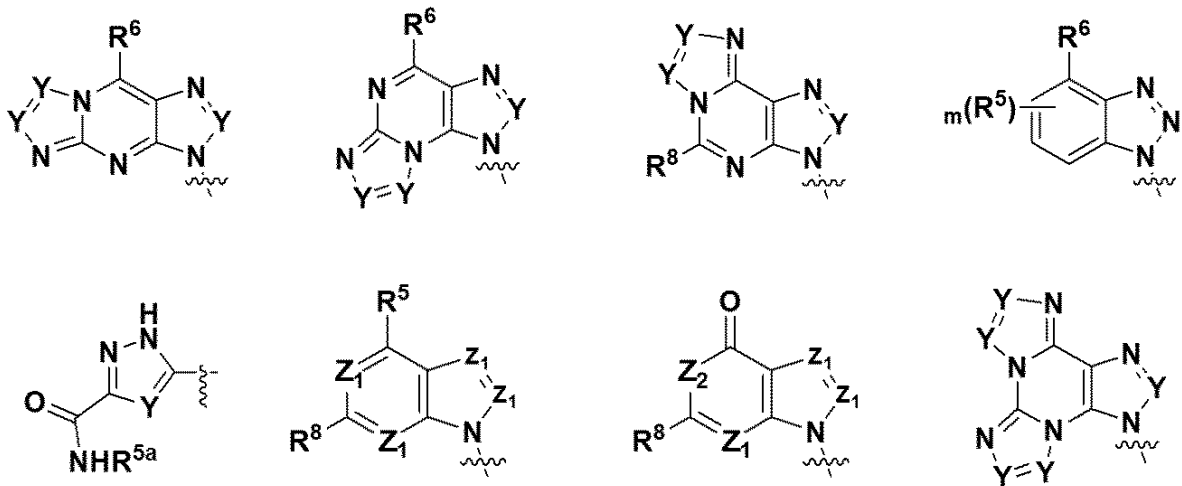
50

[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

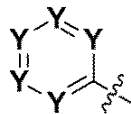
R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化194】



10

または

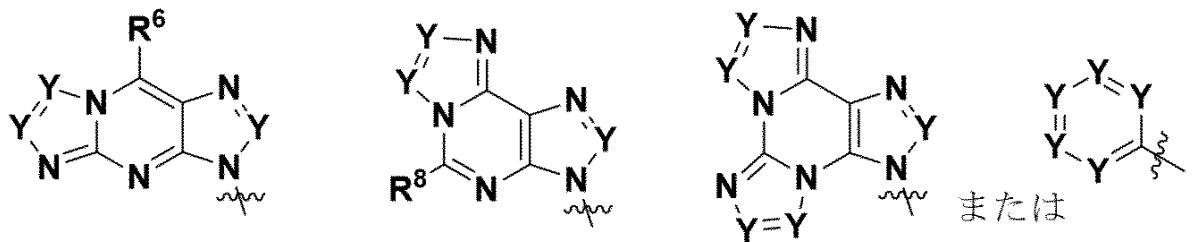


20

であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化195】



30

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；

Z₂は、NR^bであり；

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

40

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

50

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

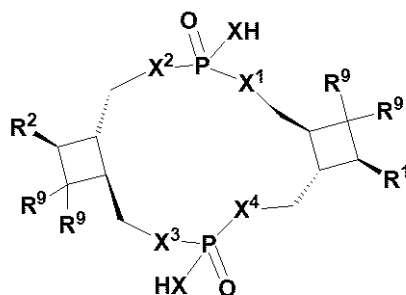
nは、0または1である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0078】

本発明の別の態様において、式

【化196】



[式中、

Xは、独立して、OまたはSであり；

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

10

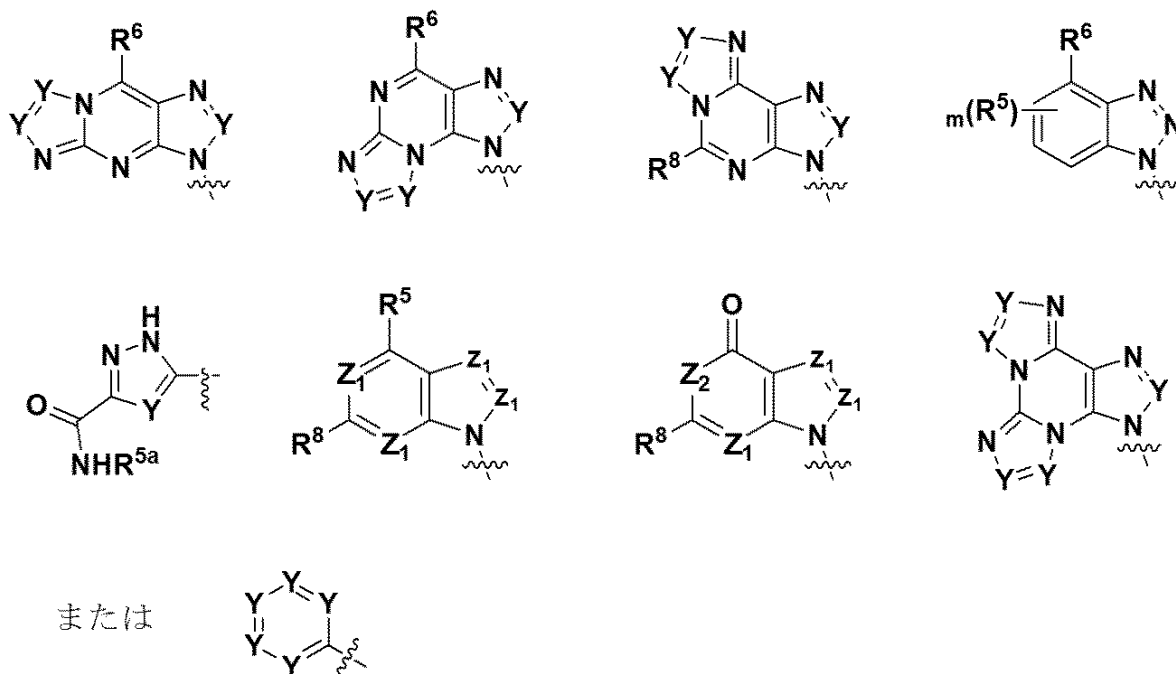
20

30

40

50

【化197】



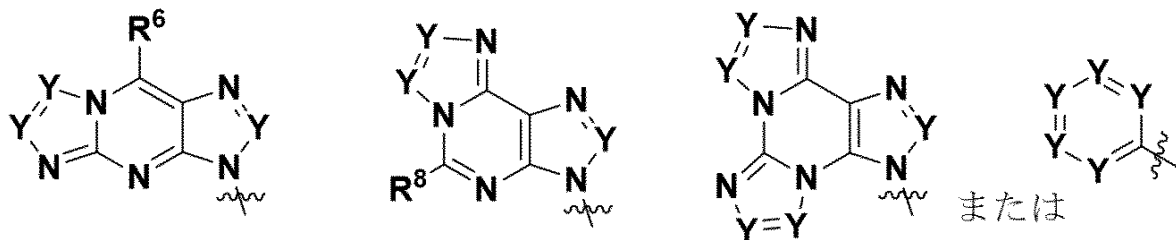
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化198】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

 R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

40

50

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^{a} またはNであり；

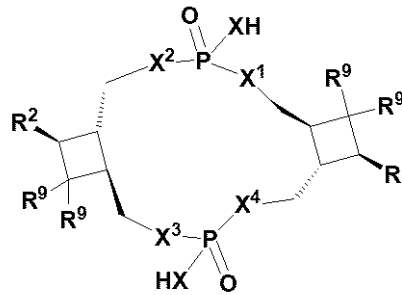
m は、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0079】

本発明の別の態様において、式

【化199】



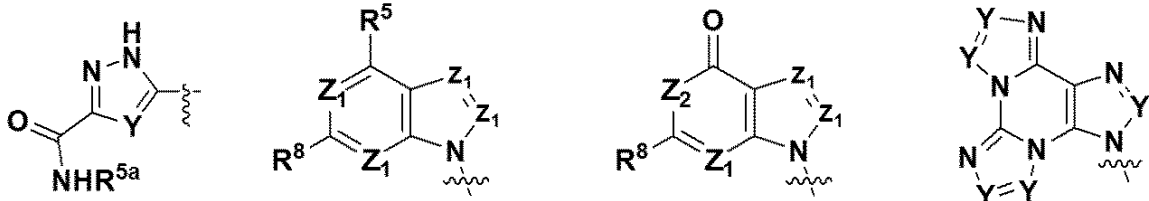
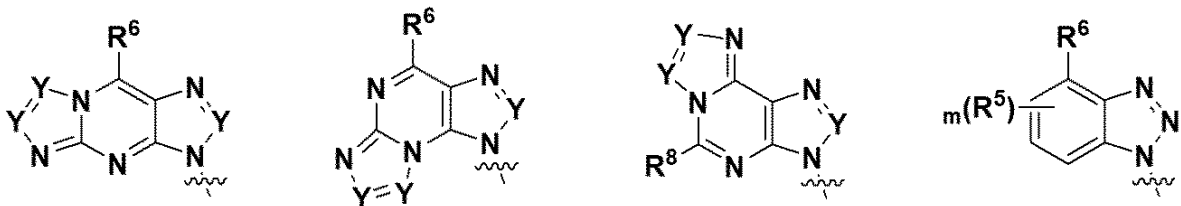
【式中、

X は、Sであり；

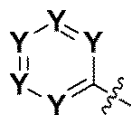
X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

【化200】



または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

10

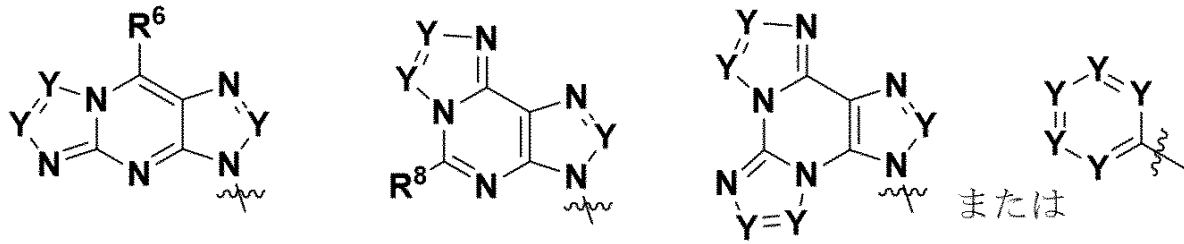
20

30

40

50

【化201】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^a またはNであり；

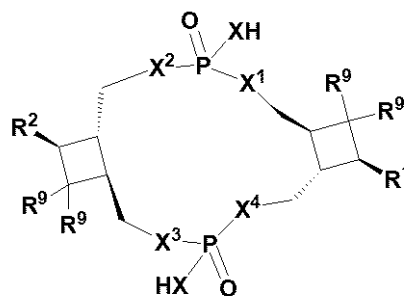
m は、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0080】

本発明の別の態様において、式

【化202】



10

20

30

40

50

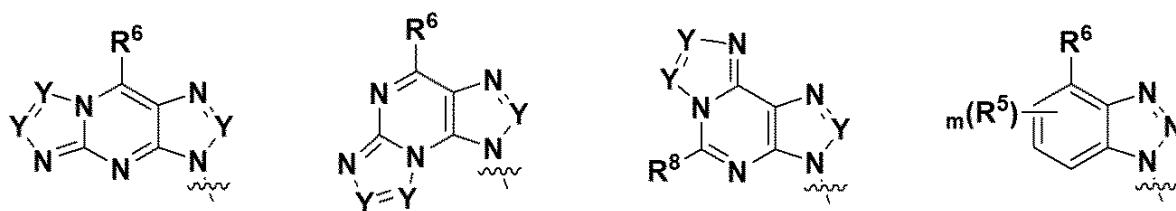
[式中、

Xは、Oであり；

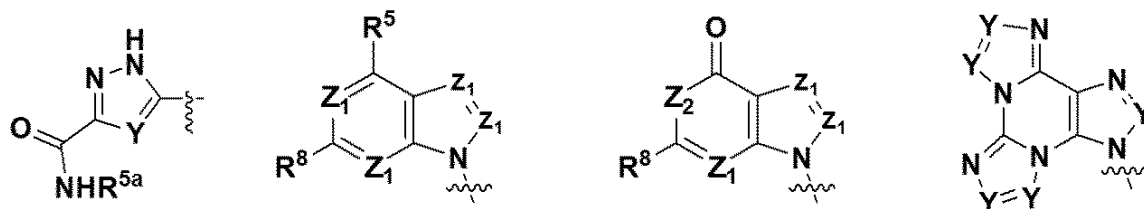
X¹、X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R¹およびR²は、独立して、

【化203】

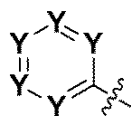


10



20

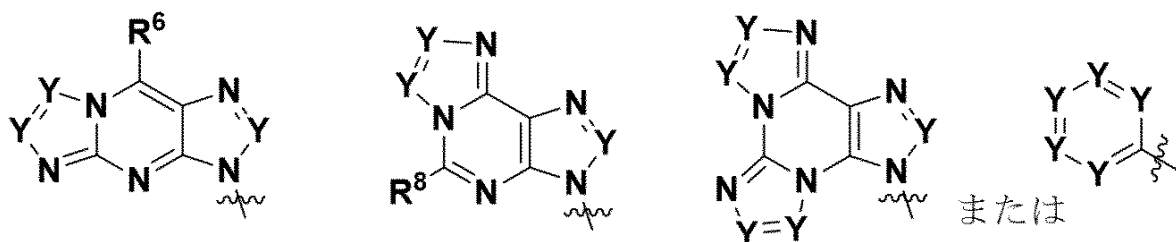
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化204】



30

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；

Z₂は、NR^bであり；

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

40

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

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

50

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

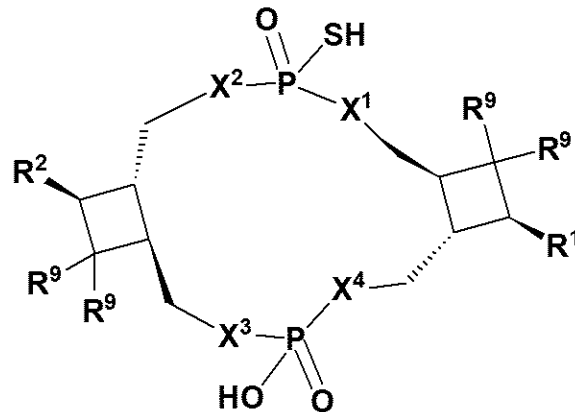
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0081】

本発明の別の態様において、式

【化205】



[式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

10

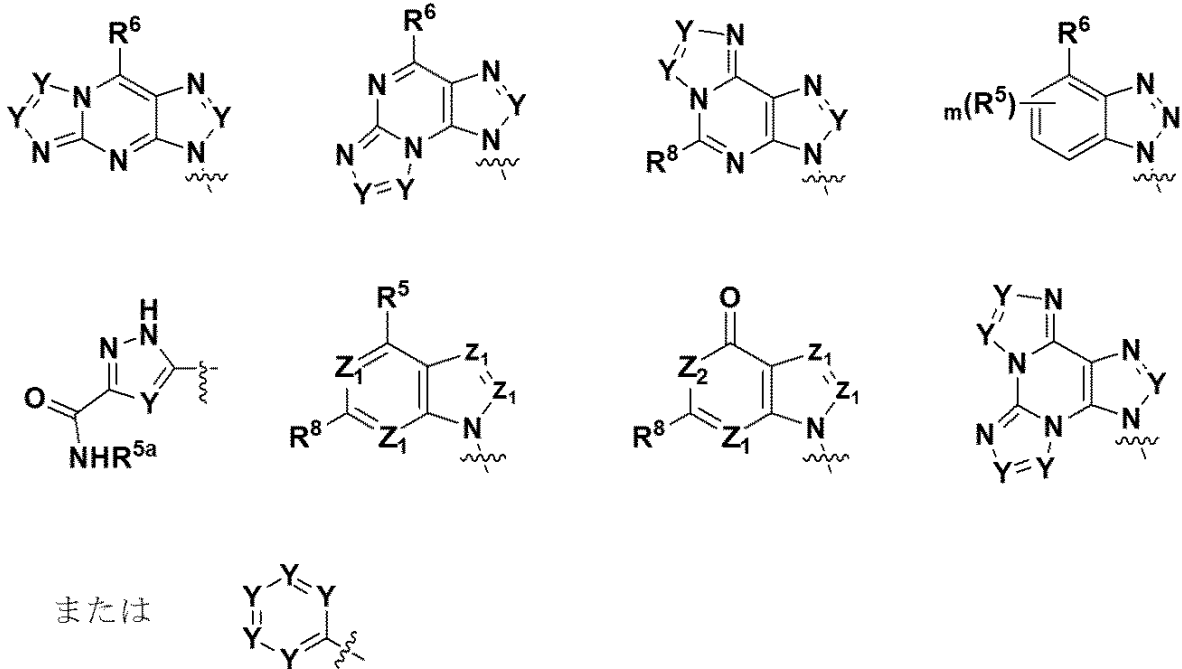
20

30

40

50

【化206】



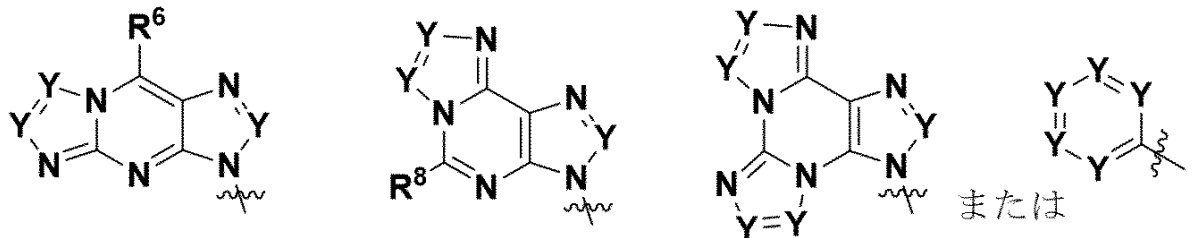
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化207】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

 R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

40

50

$\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^{a} またはNであり；

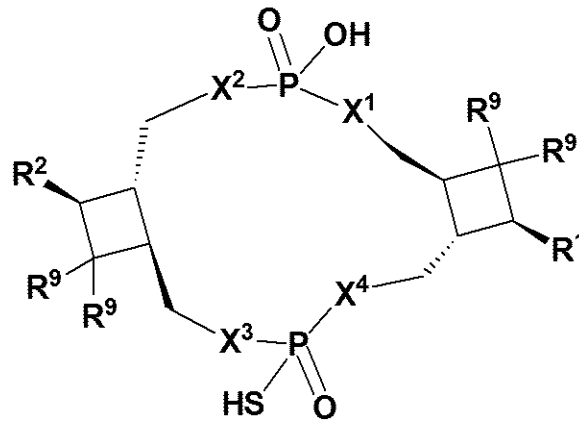
m は、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0082】

本発明の別の態様において、式

【化208】

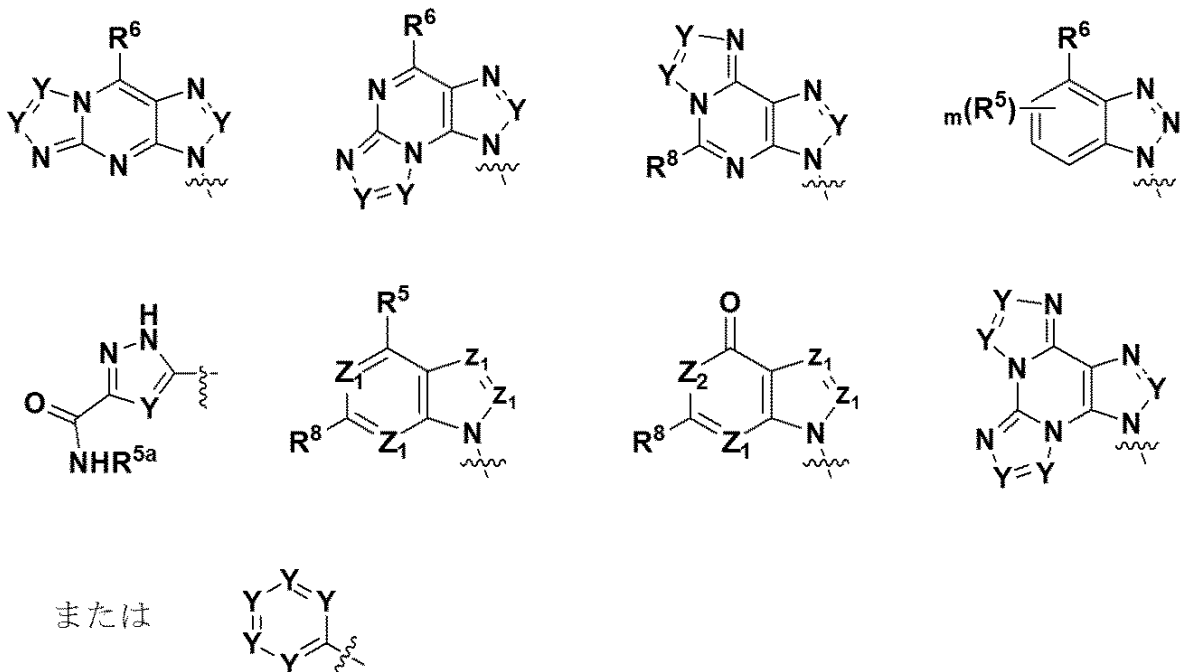


[式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立して、OまたはNHであり；

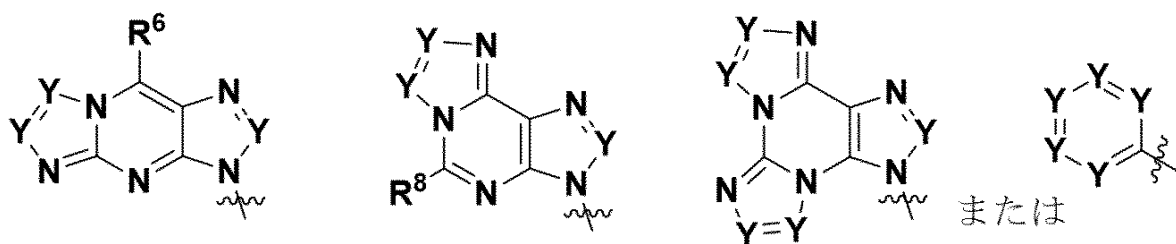
R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

【化209】



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は
【化 2 1 0】



10

でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

20

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

30

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

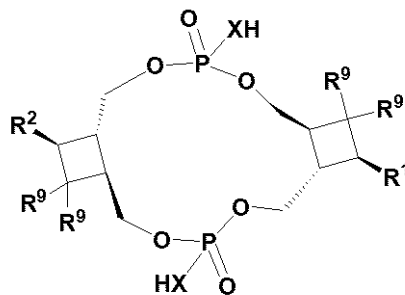
【0 0 8 3】

本発明の別の態様において、式

40

50

【化 2 1 1】



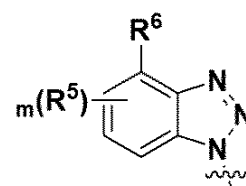
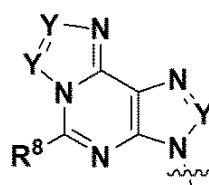
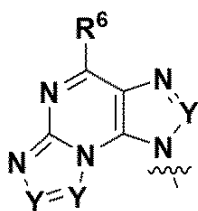
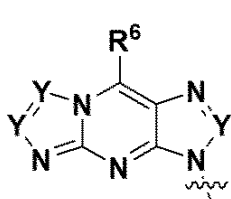
10

【式中、

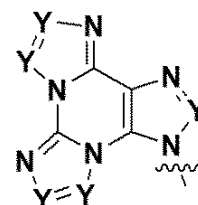
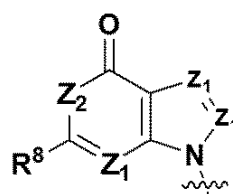
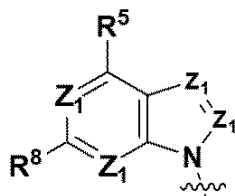
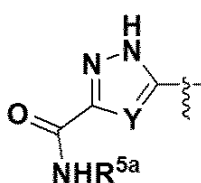
Xは、独立して、OまたはSであり；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、

【化 2 1 2】

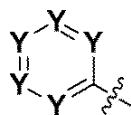


20



30

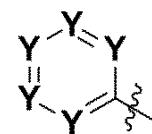
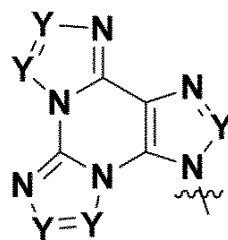
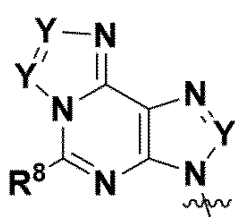
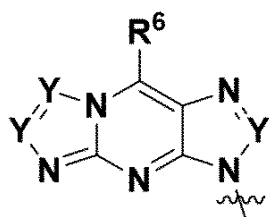
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 2 1 3】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；R^aは、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換され

50

たC₃₋₆シクロアルキル、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^bは、H、0～6個のR⁵で置換されたC₁₋₆アルキル、0～6個のR⁵で置換されたC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}またはS(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

R^{a1}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり；

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

R^{5a}は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

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

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

R⁹は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、CR^aまたはNであり；

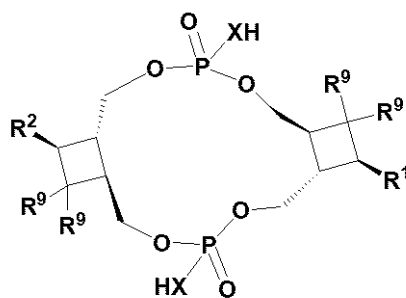
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0084】

本発明の別の態様において、式

【化214】



[式中、

Xは、Sであり；

R¹およびR²は、独立して、

10

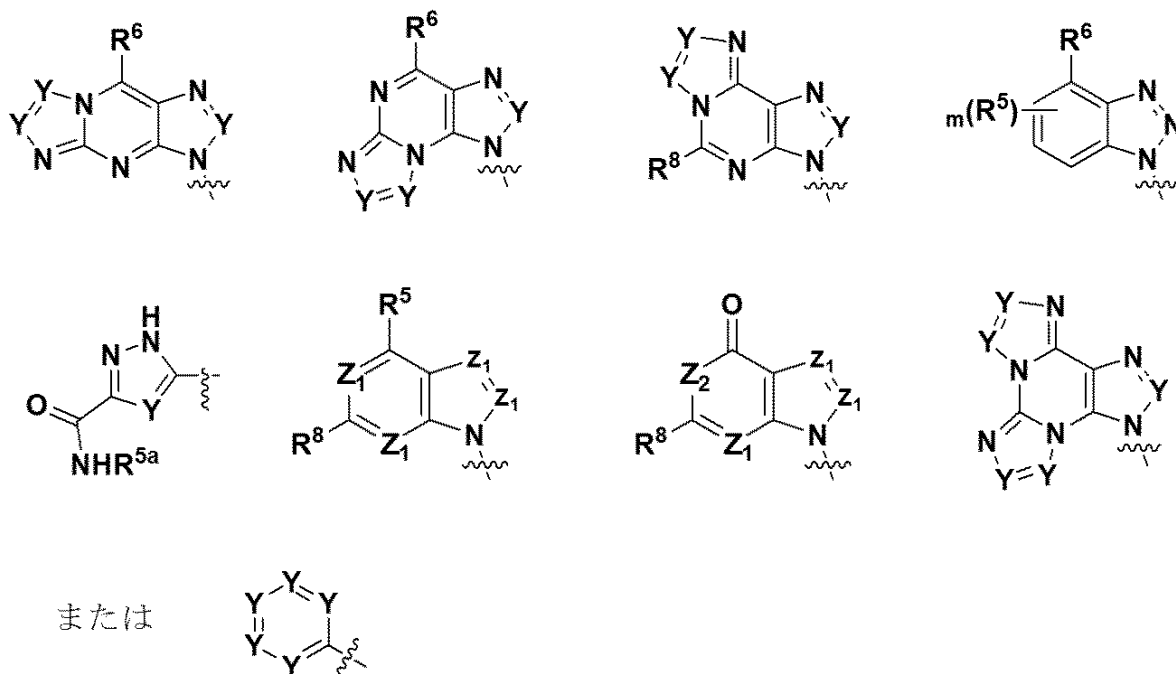
20

30

40

50

【化 2 1 5】



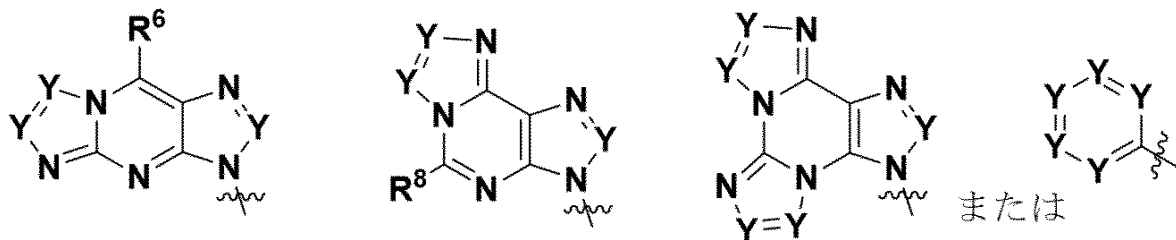
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 2 1 6】



30

でなければならない；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

 R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

40

50

$\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^{a} またはNであり；

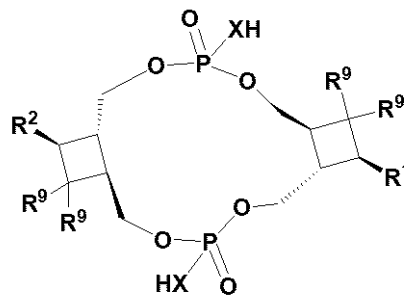
m は、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0085】

本発明の別の態様において、式

【化217】

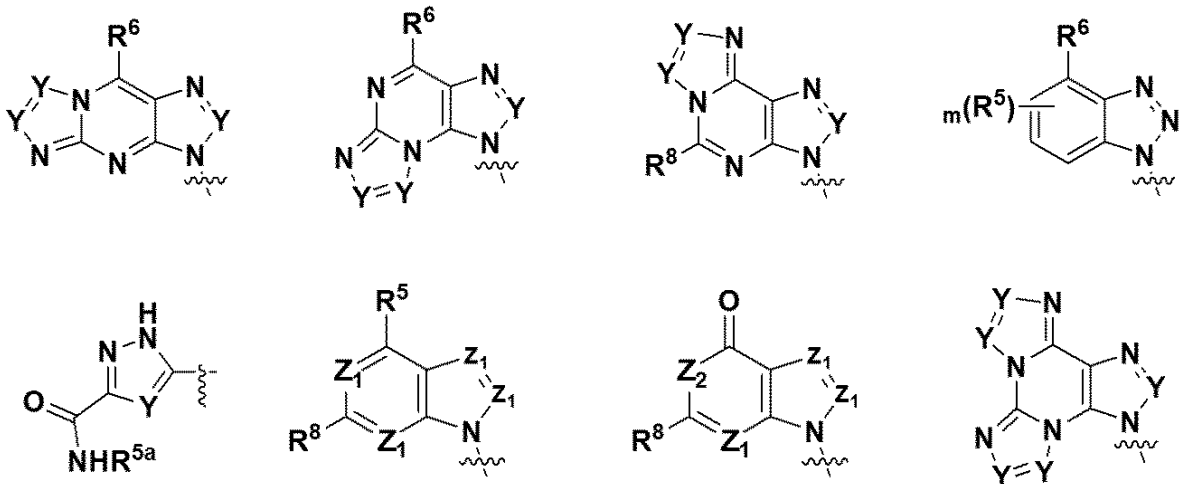


【式中、

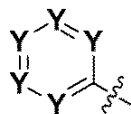
X は、Oであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

【化218】



または



であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

10

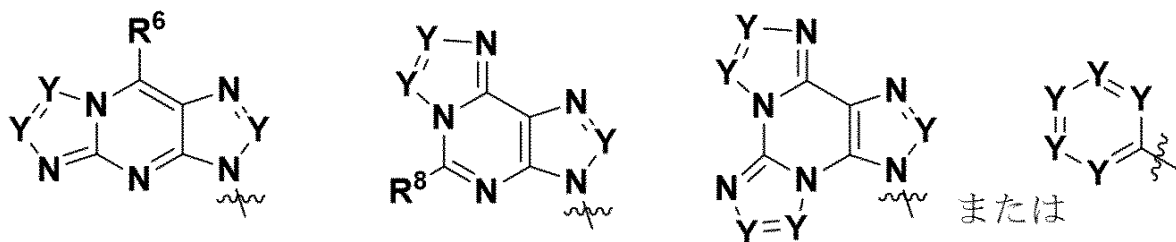
20

30

40

50

【化 2 1 9】



でなければならず；

Z_1 は、Nまたは CR^a であり；

Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0086】

本発明の別の態様において、式

10

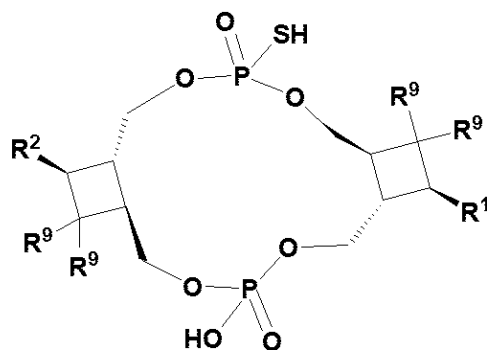
20

30

40

50

【化 2 2 0】

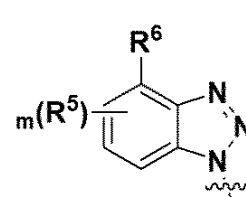
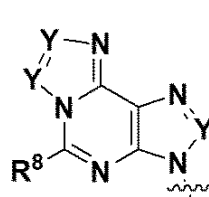
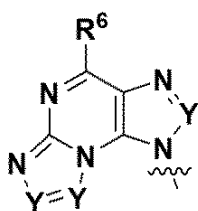
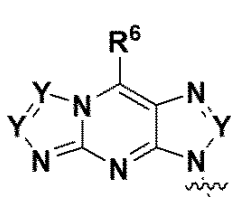


10

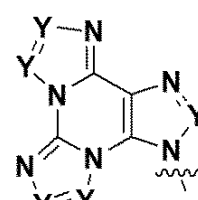
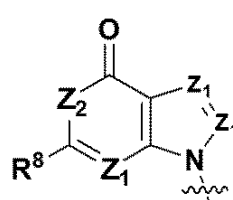
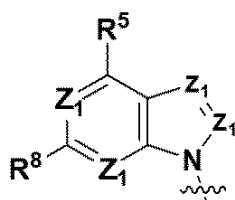
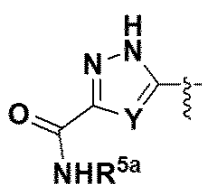
【式中、

R¹およびR²は、独立して、

【化 2 2 1】

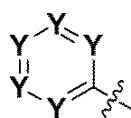


20



30

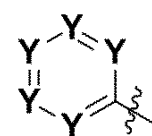
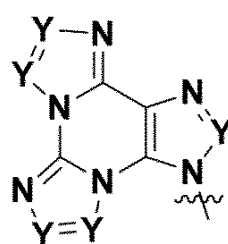
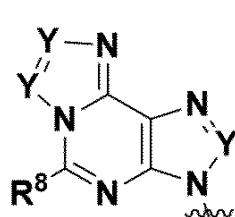
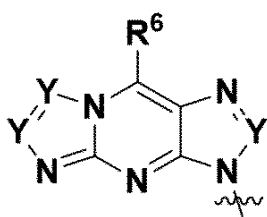
または



であり；

但し、R¹およびR²の一方は

【化 2 2 2】



または

40

でなければならず；

Z₁は、NまたはCR^aであり；Z₂は、NR^bであり；

50

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

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

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

10

R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

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

20

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Yは、 CR^a またはNであり；

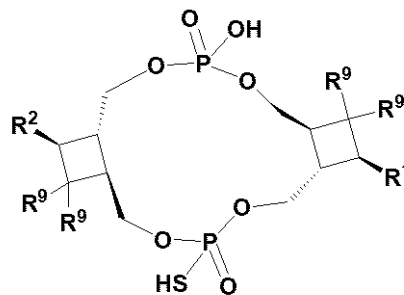
mは、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0087】

本発明の別の態様において、式

【化223】



30

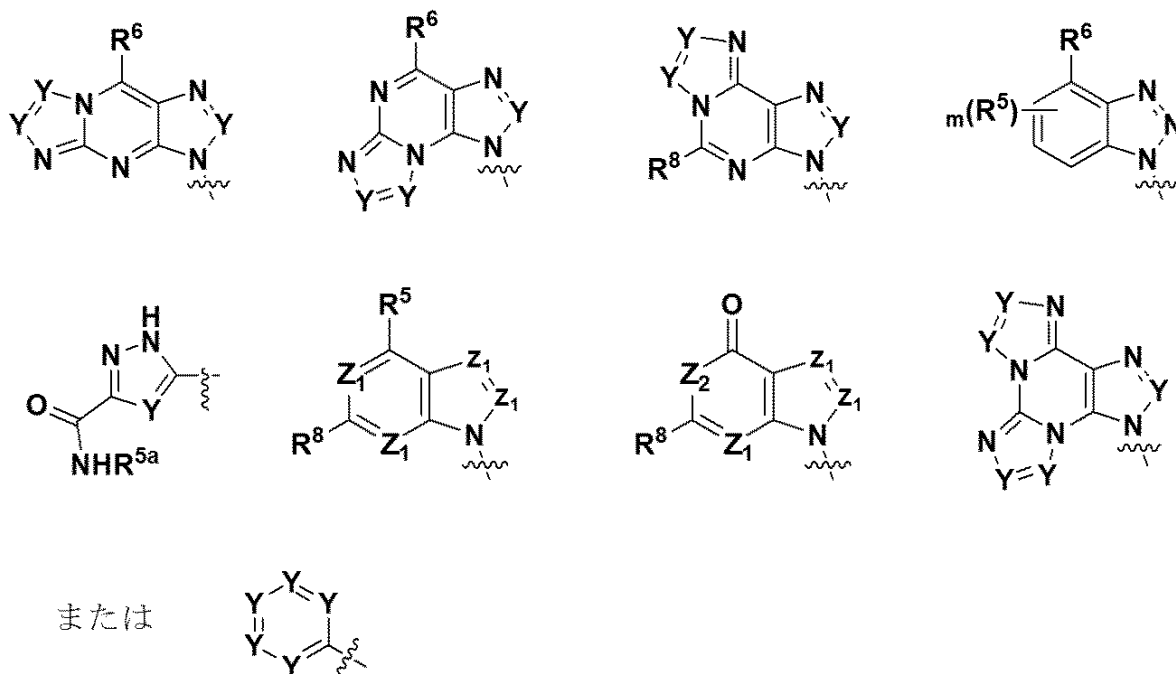
[式中、

40

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

50

【化 2 2 4】



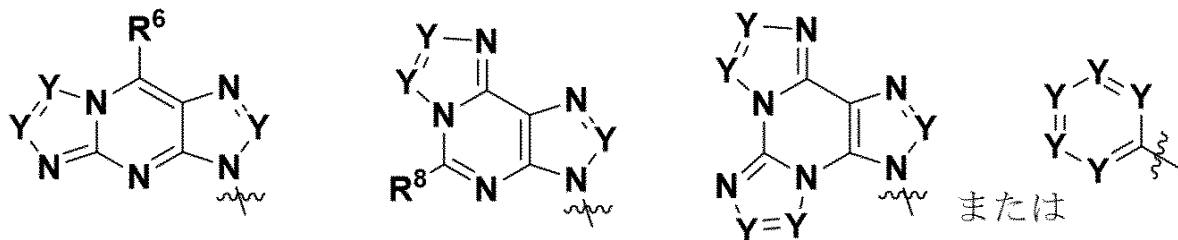
10

20

であり；

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 2 2 5】



30

でなければならず；

 Z_1 は、Nまたは CR^a であり； Z_2 は、 NR^b であり；

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

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

 R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

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

 R^{5a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり；

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

40

50

$\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{COOR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a1}}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a1}}$ であり；

R^9 は、H、ハロゲンまたはメチルであり；

Y は、 CR^{a} またはNであり；

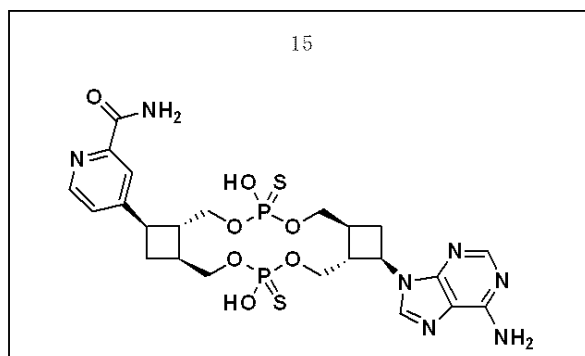
m は、0、1、2または3である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0088】

本発明の別の態様において、以下の式の化合物を提供する。

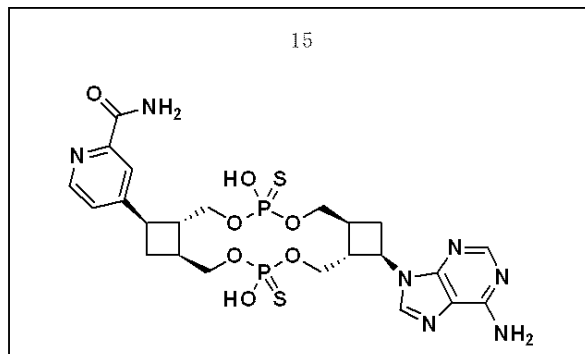
【表9】



【0089】

本発明の別の態様において、以下の式の化合物の医薬的に許容される塩を提供する。

【表10】



【0090】

別の態様において、次に示される実施例、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体から選択される化合物を提供する。

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{9-ヒドロキシ-3H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵

⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,18-ジヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-12-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,5H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

10

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

20

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18S)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-3,12-ジオキソ-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-12-ヒドロキシ-3,12-ジオキソ-3-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

30

4-[(1S,7S,8R,10S,16R,17R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-4,13-ジオキソ-4,13-ジスルファニル-3,5,12,14-テトラオキサ-4λ⁵,13λ⁵-ジホスファトリシクロ[14.2.0.0^{7,10}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

40

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[(1R,6S,8R,9R,15R,17S,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-17-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{5-

50

オキソ-5H,8H,9H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-8-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-(6-オキソ-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-9-イル)-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{8-オキソ-4H,5H,8H-[1,2,3,4]テトラゾロ[1,5-a]プリン-5-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン、

10

またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【0091】

別の態様において、上記の態様のいずれかの範囲内の化合物のいずれかの部分集合から選択される化合物も提供する。

【0092】

別の態様において、以下の式の化合物を提供する。

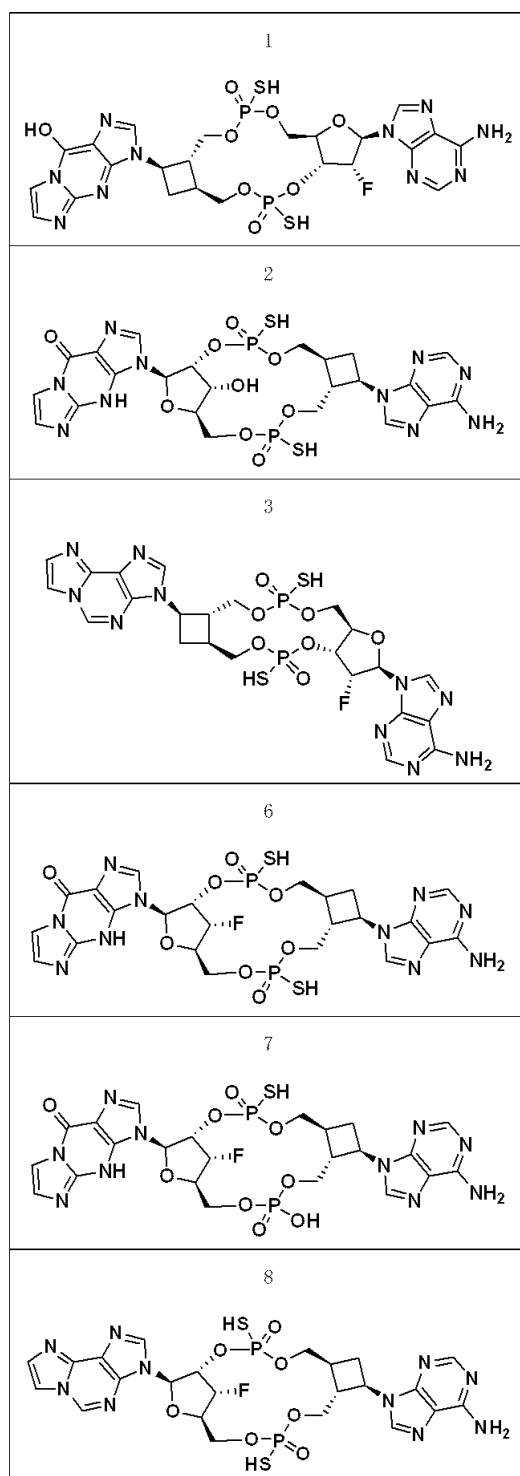
20

30

40

50

【表 1 1】



10

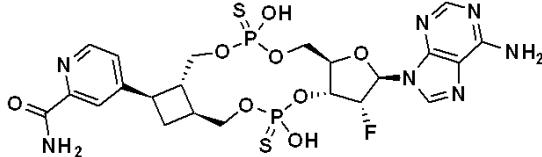
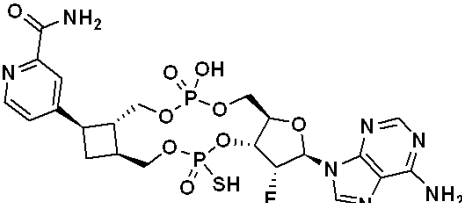
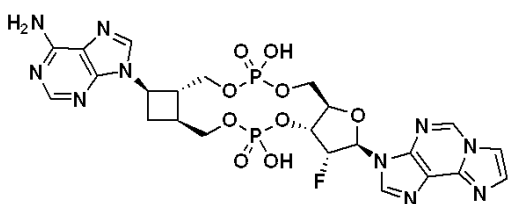
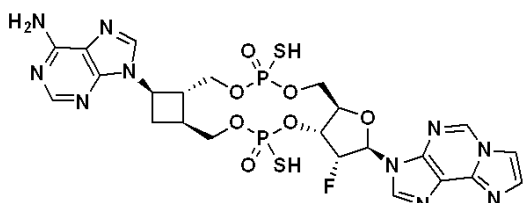
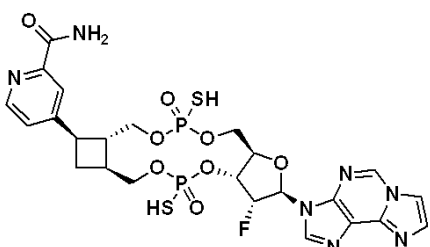
20

30

40

50

【表 1 2】

9	
13	
16	
17	
19	

10

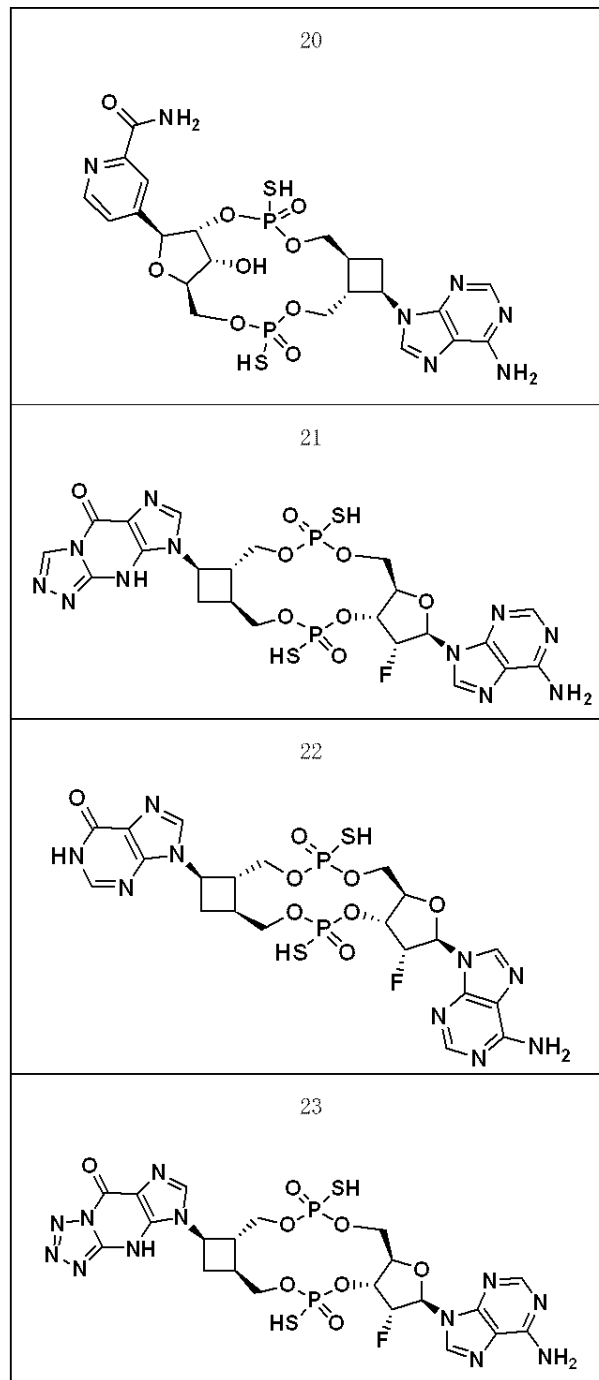
20

30

40

50

【表 13】



【0093】

別の態様において、以下の式の化合物の医薬的に許容される塩を提供する。

10

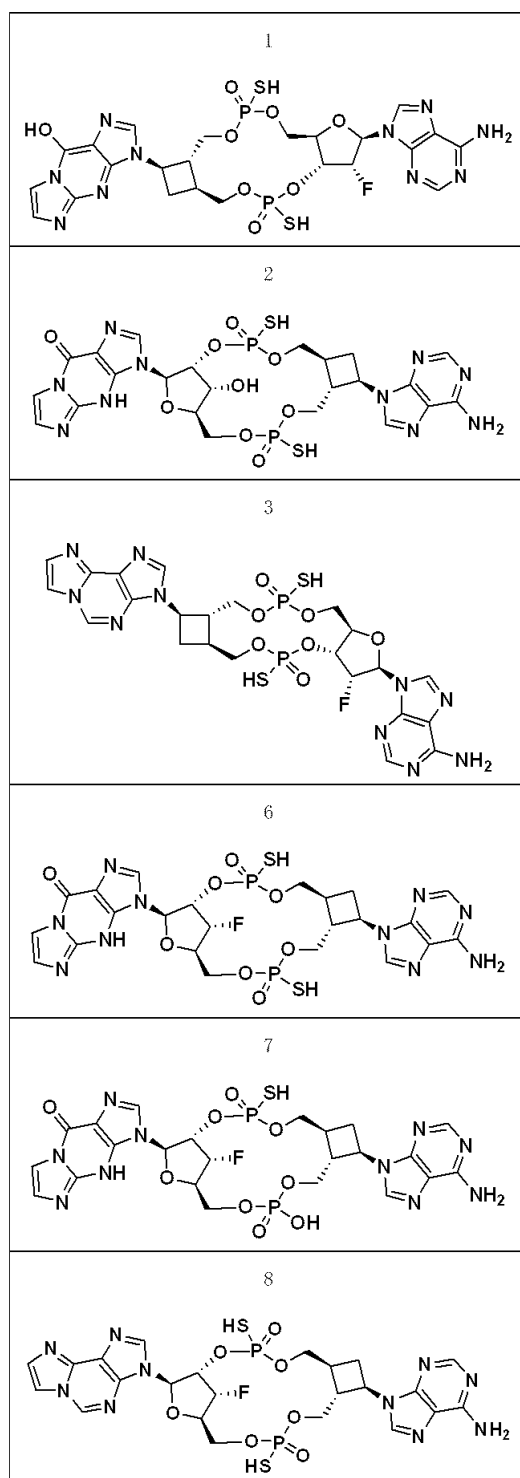
20

30

40

50

【表 1 4】



10

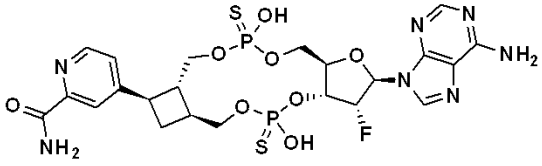
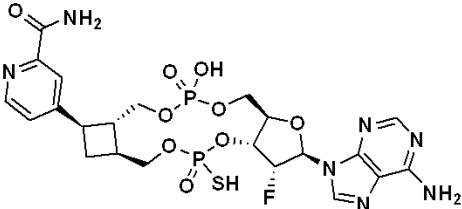
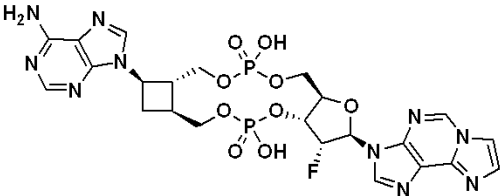
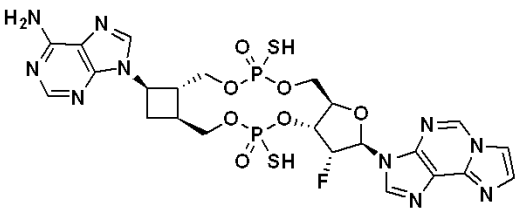
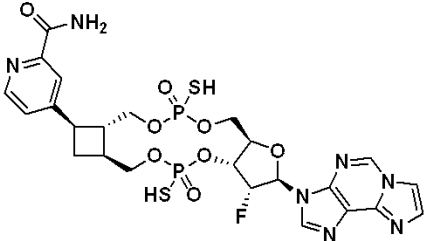
20

30

40

50

【表 1 5】

9	
13	
16	
17	
19	

10

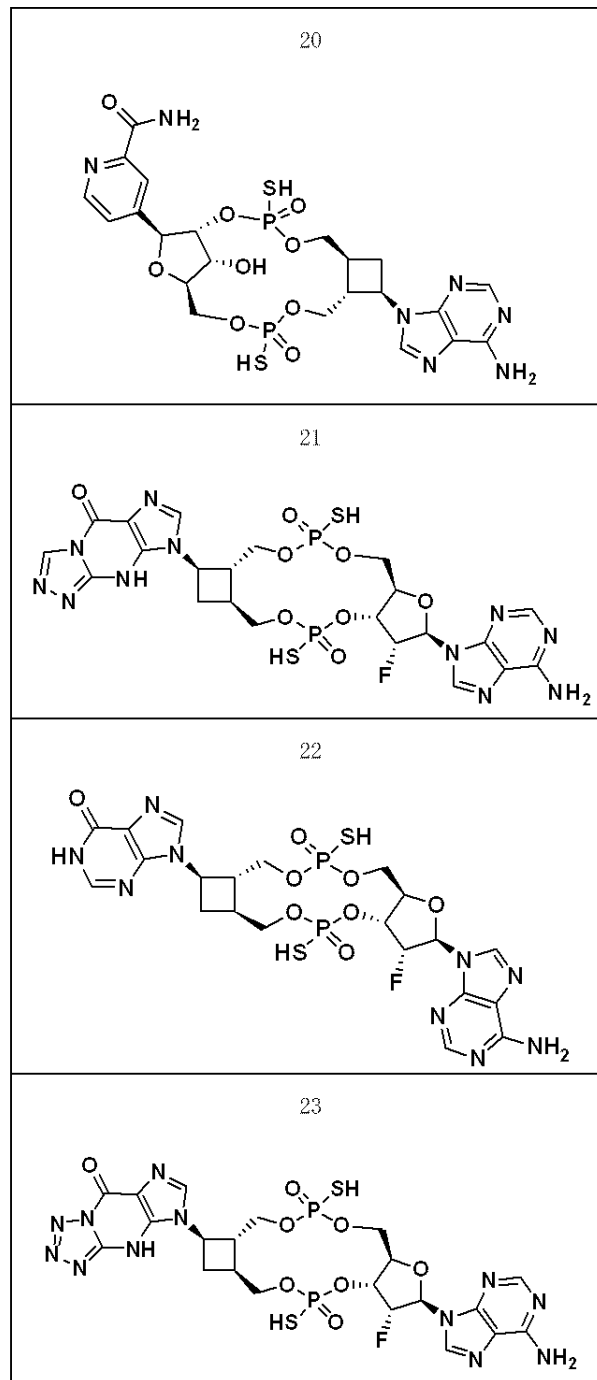
20

30

40

50

【表 16】



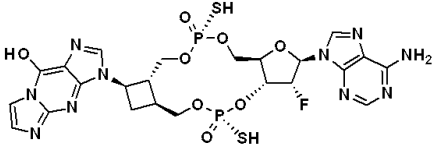
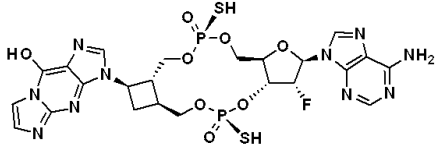
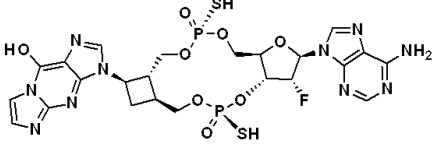
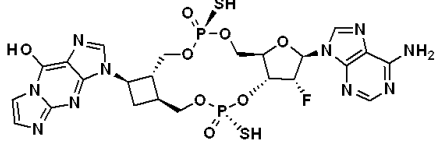
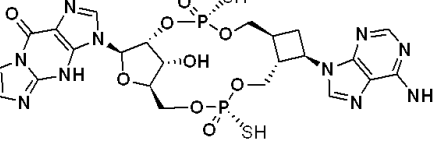
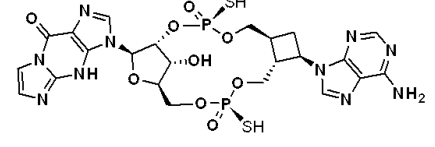
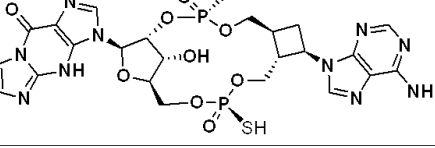
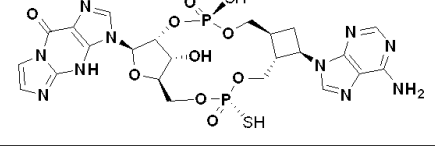
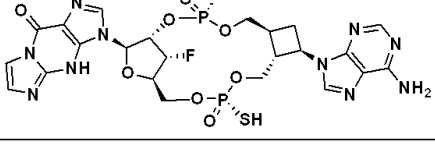
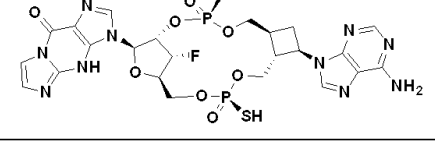
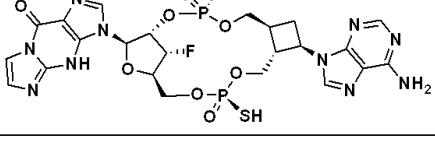
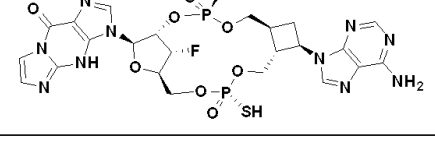
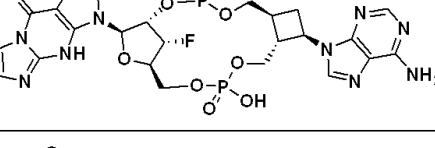
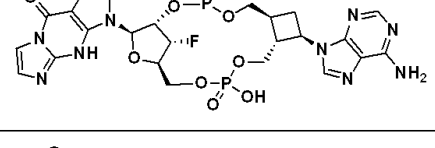
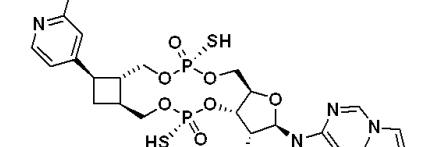
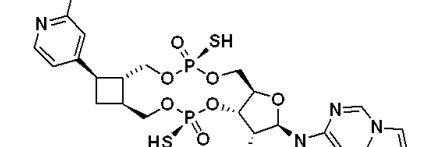
【0094】

別の態様において、以下の式の化合物を提供する。

40

50

【表 17】

10

20

30

40

50

【表 18】

10

20

30

40

【0095】

別の態様において、以下の式の化合物の医薬的に許容される塩を提供する。

50

【表 19】

10

20

30

40

50

【表 20】

10

20

30

40

【0096】

(発明のその他の実施態様)

その他の実施態様において、本発明は医薬的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物のうち少なくとも1つの治療上有効な量を含む医薬組成物を提供する。

【0097】

その他の実施態様において、本発明は本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物の製造方法を提供する。

【0098】

50

その他の実施態様において、本発明は様々なタイプのがんの治療および/または予防方法であって、そのような治療および/または予防が必要な患者に対し、治療上有効な量の本発明の化合物の1つ以上を投与すること、または適宜本発明の他の化合物、および/または少なくとも1つ以上の他のタイプの治療薬と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

【0099】

その他の実施態様において、本発明は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸癌、黒色腫、腎細胞がん、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、食道癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、泌尿器癌、脳腫瘍(例えば、グリア芽腫)、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、肝細胞がん、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、中皮腫、およびその他固形がんまたはその他血液がんを含む様々なタイプのがんの治療および/または予防方法を提供する。

10

【0100】

その他の実施態様において、本発明は、以下に限定されないが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、大腸癌、黒色腫、腎細胞がん、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫または膀胱癌を含む様々なタイプのがんの治療および/または予防方法を提供する。

【0101】

その他の実施態様において、本発明は治療に用いる本発明の化合物を提供する。

【0102】

その他の実施態様において、本発明は、同時、別々または連続で治療に用いる本発明の化合物と別の治療薬の組み合わせ医薬を提供する。

20

【0103】

(治療への応用)

本発明の環状ジヌクレオチドは、ヒト細胞、動物細胞およびヒト血液において、インビトロでI型インターフェロンおよび/または炎症性サイトカインを誘発する。これらのCDNのサイトカイン誘導活性には、ヒト細胞または動物細胞におけるインビトロ実験で確認されているように、STINGの存在が必要である。

【0104】

本発明のCDNは、STING受容体のアゴニストである。

30

【0105】

用語「アゴニスト」とは、インビトロまたはインビボで生物学的受容体を活性化し、生理的反応を誘発するためのあらゆる物質をいう。

【0106】

「STING」とは「インターフェロン遺伝子刺激因子」の略語であり、「小胞体インターフェロン刺激因子(ERIS)」、「IRF3活性化媒介因子(MITA)」、「MPYS」、または「膜透過タンパク質173(TM173)」としても知られている。STINGは、ヒトにおいてTMEM173遺伝子でコードされる膜透過受容体タンパク質である。環状ジヌクレオチド(CDN)によるSTINGの活性化はIRF3およびNF- κ B経路の活性化、続いて、I型インターフェロンの誘導および炎症性サイトカインの誘導のそれぞれをもたらす。

40

【0107】

本発明の別の目的は、ヒトまたは動物の治療に用いるための、式(I)の環状ジヌクレオチドである。特に、本発明の化合物は、ヒトまたは動物の健康状態において、治療または診断への適用に用いてもよい。

【0108】

用語「治療薬」とは、ヒトまたは動物に投与し、ヒトまたは動物に対する何らかの治療効果を得るための1つ以上の物質をいい、その治療効果には、感染症または疾患の影響の予防、治療、または軽減、および/またはそれ以外のヒトまたは動物の健康の改善が含まれる。

【0109】

50

用語「単剤療法」とは、あらゆる臨床状況または医療状況において、ヒトまたは動物を治療するために、単一の物質および/または戦略を用いることをいい、同じ臨床状況または医療状況において、ヒトまたは動物を治療するために、複数の物質および/または戦略を使用することと対照的である。これは、複数の物質および/または戦略が、任意の順番で連続的または同時に使用されるかどうかに関わらない。

【0110】

本明細書の用語「化学療法剤」とは、ヒトまたは動物に、腫瘍を死滅、腫瘍の成長を遅延または停止させるため、および/またはがん細胞の分裂を遅延または停止させるため、および/または転移を防止または遅延させるために投与する、1つ以上の化学物質をいう。化学療法剤は、しばしばがんを治療するために投与されるが、他の疾患にも適用される。

10

【0111】

用語「化学療法」とは、1つ以上の化学療法剤(上記の定義を参照)を用いたヒトまたは動物の医療治療を意味する。

【0112】

用語「化学免疫療法」とは、任意の順番の連続的または同時使用に関わらず、化学療法物質および/または戦略、および免疫療法物質および/または戦略を組み合わせて使用することをいう。化学免疫療法は、しばしばがんを治療するために用いられるが、他の疾患を治療するためにも用いることが出来る。

【0113】

用語「免疫系」とは、体内の感染予防、感染または疾患の間の体の保護、および/または感染または疾患後の体の回復の促進に関わる、分子、物質(例えば体液)、解剖学的構造(例えば細胞、組織、臓器)、および生理過程の集合体またはいずれか1つ以上の成分をいう。「免疫系」の完全な定義は、本特許の範囲を超える。しかしながら、この用語は当該分野のいずれの通常の技術者により理解されるべきである。

20

【0114】

用語「免疫剤」とは、免疫系の任意の1つ以上の成分と相互作用出来る、いずれかの内因性物質、または外因性物質をいう。用語「免疫薬」には抗体、抗原、ワクチン、およびその構成要素成分、核酸、合成薬、天然または合成有機化合物、サイトカイン、天然または修飾細胞、その合成アナログ、および/またはその断片が含まれる。

【0115】

用語「アンタゴニスト」とは、生理反応を誘発する生物学的受容体を、インビトロまたはインビボで阻害、対抗、下方調節、および/または鈍感化するいずれかの物質をいう。

30

【0116】

用語「免疫療法」とは、全体的効果および/または局所的効果、および予防効果および/または治療効果を含めた治療による恩恵を、直接的または間接的に受けるために、ヒトまたは動物の免疫系の1つ以上の成分を意図的に調節する、あらゆる医療治療をいう。免疫療法は1つ以上の免疫剤(上記の定義を参照)を、単体または任意の組み合わせで、ヒトまたは動物の被験体に、全体的、局所的、またはその両方に関わらず、任意の経路(例えば、経口、静脈内、経皮、注射、吸入等)で投与することを含むことが出来る。

【0117】

「免疫療法」は、サイトカインの生成を刺激、増加、減少、停止、抑制、遮断、または調節し、および/またはサイトカインまたは免疫細胞を、活性化または不活性化し、および/または免疫細胞のレベルを調節し、および/または1つ以上の治療物質または診断物質を体内の特定の場所または特定の細胞または組織に送達し、および/または特定の細胞または組織を破壊することを含むことが出来る。免疫療法は、局所的効果、全身的效果、またはその両方を達成するために使用することが出来る。

40

【0118】

用語「免疫不全」とは、任意のヒトまたは動物の被験体において、その免疫系が機能的に低下、不活性化、または易感染性であるか、またはその免疫系において、1つ以上の免疫成分の機能が低下、不活性化、または易感染性である状態をいう。

50

【0119】

「免疫不全」は、疾患、感染症、疲労、栄養失調、医療治療、または何らかの生理状態、または臨床状態の原因、結果、または副作用になり得る。

【0120】

本明細書で同義語として使用される用語「免疫調節物質」、「免疫調整物質」、「免疫調節剤」および「免疫調節因子」とは、ヒトまたは動物に対して投与し、該ヒトまたは動物の免疫系機能に直接影響するあらゆる物質をいう。一般的な免疫調節剤の例としては、以下に限らないが、抗原、抗体および低分子薬が挙げられる。

【0121】

用語「ワクチン」とは、ヒトまたは動物において、特定の免疫系応答、および/または1つ以上の抗原に対する防護を誘発または強化するために、ヒトまたは動物に投与する生物学的製剤をいう。

【0122】

用語「ワクチン接種」とは、ヒトまたは動物をワクチンで処理する、またはヒトまたは動物に対してワクチンを投与する行為をいう。

【0123】

用語「アジュバント」とは、1次治療物質と共に(任意の順番で連続的、または同時に)投与される2次治療物質であり、それは、ある種の相補的、相乗的、または1次治療物質単体の使用では達成出来なかった有効な効果を得るために投与されるものをいう。アジュバントは、ワクチン、化学療法、または何らかの治療物質と共に使用され得る。アジュバントは、1次治療物質の有効性を高め得、毒性または1次治療物質の副作用を軽減し得て、または1次治療物質を投与された被験者に対し、何らかの保護を提供することが出来る。例えば、免疫系の機能の改善が挙げられるが、これに限らない。

【0124】

ある実施態様において、式(I)の環状ジヌクレオチドは、免疫療法として、ヒトまたは動物に対して投与され、ヒトまたは動物に治療上有効な1つ以上のサイトカインのインビボ産生を誘発し得る。このタイプの免疫療法は、単体または他の治療方法と組み合わせて、任意の順番で連続的または同時に利用され得る。また、これはヒトまたは動物における、感染症または疾患の影響を予防、治療、および/または軽減、および/またはヒトまたは動物における免疫系を調節し、治療上の何らかの恩恵を受けるために用いられ得る。

【0125】

ある特定の実施態様において、本発明の環状ジヌクレオチドは、免疫不全の患者のサイトカイン誘導免疫療法に利用され得る。

【0126】

ここでの例において、直接的または間接的にヒトまたは動物の免疫系を強化する、1つ以上のサイトカインのインビボ産生を誘発するために、式(I)の環状ジヌクレオチドは、免疫不全のヒトまたは動物の被験体に投与される。そのような治療により恩恵を受け得る被験体とは、自己免疫疾患、免疫系の欠損や欠陥、細菌感染症、またはウイルス感染症、感染性疾患、またはがんを患う被験体が含まれる。

【0127】

このように本発明は、免疫不全の患者におけるサイトカインの誘導方法を開示しており、その方法には、それを必要とする患者に対する式(I)の環状ジヌクレオチド、またはその医薬的に許容される塩、またはプロドラッグの投与が含まれる。

【0128】

その他の実施態様において、本発明の環状ジヌクレオチドは、サイトカイン誘導免疫療法を行うために、化学療法と組み合わせて利用され得る。ここでの例において、式(I)の環状ジヌクレオチドを、1つ以上の化学療法剤と共に、任意の順番で連続的または同時に、がん患者に対して投与することで、該患者の腫瘍の成長を停止、または腫瘍を縮小および/または破壊する。本発明の化合物によってもたらされるサイトカインの誘導、および化学療法剤によってもたらされる細胞毒性の組み合わせにより得られる化学免疫療法は、単剤

10

20

30

40

50

療法として使用する化学療法剤と比べて、患者にとって毒性が低くなり得、患者の副作用が少くなり得て、および/またはより高い抗腫瘍効果を発揮し得る。

【0129】

このように本発明は、がんの治療方法を開示しており、その方法には、それらを必要とする患者に対して化学療法剤；および式(I)の環状ジヌクレオチド、またはその医薬的に許容される塩、またはプロドラッグの投与が含まれる。

【0130】

本発明の別の目的は、細菌感染症、ウイルス感染症、またはがんの治療に用いる式(I)の環状ジヌクレオチドである。

【0131】

本明細書で用いる「がん」とは、無制限、または無調節な細胞増殖、または細胞死に特徴づけられる患者の生理的状态をいう。用語「がん」には、固形腫瘍および血液由来腫瘍が含まれ、その悪性または良性に関わらない。

【0132】

好ましい実施態様において、前記がんとは次のグループのものである：小細胞肺がん、非小細胞肺がん、大腸癌、黒色腫、腎細胞がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、または膀胱癌。

【0133】

このように本発明は、細菌感染症、ウイルス感染症、またはがんの治療法を開示しており、その方法には、それらを必要とする患者に対する、式(I)の環状ジヌクレオチドまたはその医薬的に許容される塩、またはプロドラッグの投与が含まれる。

【0134】

本発明の別の目的は、STING経路を経由した免疫応答の誘導により緩和されてもよい病状の治療に用いる、式(I)の環状ジヌクレオチドである。

【0135】

治療に用いるため、式(I)の化合物、並びにその医薬的に許容される塩がその化合物自身として投与され得ることが可能である一方、医薬組成物として投与する方が、より一般的である。

【0136】

医薬組成物は、単位用量あたり所定量の活性成分を含む単位投与形態で投与されてもよい。好ましい単位用量組成物とは、活性成分の1日用量、または補助用量、またはその適当なフラクションを含むものである。したがって、そのような単位用量を1日1回以上投与してもよい。好ましい単位用量組成物とは、本明細書で上述した、活性成分の1日容量、または(1日1回以上投与するための)補助用量、またはその適当なフラクションを含むものである。

【0137】

本発明の化合物で治療されてもよいがんのタイプには、以下に限らないが、脳がん、皮膚がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がん、胃がん、膵臓がん、前立腺がん、大腸がん、血液がん、肺がん、骨がんが含まれる。そのようながんのタイプの例には、神経芽腫、腸癌(例えば、直腸癌、大腸癌、家族性大腸腺腫症、および遺伝性非ポリポーシス大腸癌)、食道癌、陰唇がん、喉頭がん、上咽頭がん、口腔がん、唾液腺がん、腹膜がん、軟部組織肉腫、尿道粘膜がん、汗腺がん、胃癌、腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、腎がん、腎実質がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、HER2陰性を含む乳がん、泌尿器癌、黒色種、脳腫瘍(例えば、グリア芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽細胞腫、および末梢神経外皮腫瘍)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肝細胞がん、多発性骨髄腫、精巣腫、骨肉腫、軟骨肉腫、肛門管癌、副腎皮質癌、脊索種、卵管癌、消化管間質腫瘍、骨髄増殖性疾患、中皮腫、胆道がん、ユーイング肉腫、その他の希少腫瘍型が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0138】

本発明の化合物は、特定のタイプのがんの治療に対し、単体で、または他の治療薬または放射線治療と組み合わせて、または一緒に投与することで有用である。このように、ある実施態様において、本発明の化合物は、放射線治療、または細胞増殖抑制性、または抗腫瘍活性の第2治療薬剤と共に投与される。適当な細胞増殖抑制性化学療法化合物には、以下に限らないが、(i)代謝拮抗物質；(ii)DNA断片化剤、(iii)DNA架橋剤、(iv)挿入剤(v)タンパク質合成阻害剤、(vi)I型トポイソメラーゼ毒(例えばカンプトテシン、またはトポテカン)；(vii)II型トポイソメラーゼ毒、(viii)微小管指令剤、(ix)キナーゼ阻害剤(x)種々の治療薬(xi)ホルモン、および(xii)ホルモンアンタゴニストが含まれる。本発明の化合物は、上記12種に該当するいずれの公知の薬、並びに現在開発中のあらゆる将来の薬と組み合わせて有用になり得ると期待される。特に、本発明の化合物は、現在のケアの基準との組み合わせ、並びに当面にわたって発展するあらゆるケアの基準との組み合わせで有用になり得ると期待される。特定の投与量および投与計画は医師の発展的知見および当分野の一般的な手法に基づく。

10

【0139】

さらに本明細書では、本発明の化合物が、1つ以上の免疫腫瘍薬剤と共に投与される治療方法を提供する。本明細書で使用される免疫腫瘍薬剤とは、がん免疫療法としても知られ、患者の免疫応答の強化、刺激、および/または上方調整に効果的である。ある態様において、本発明の化合物と免疫腫瘍薬剤を共に投与すると、腫瘍の成長の阻害に相乗効果がある。

20

【0140】

ある態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍薬剤の投与前に連続的に投与される。別の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍薬剤と同時に投与される。また別の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍薬剤の投与後に続けて投与される。

【0141】

別の態様において、本発明の化合物は、免疫腫瘍薬剤と共に製剤されてもよい。

【0142】

免疫腫瘍薬剤には、例えば、低分子薬、抗体、またはその他の生物学的分子が含まれる。生物学的免疫腫瘍薬剤の例には、以下に限らないが、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが含まれる。ある態様において、抗体とはモノクローナル抗体である。別の態様において、モノクローナル抗体とはヒト化抗体またはヒト抗体である。

30

【0143】

ある態様において、免疫腫瘍薬剤とは、T細胞上の(i)刺激性(共刺激性を含む)受容体のアゴニスト、または(ii)阻害性(共阻害性を含む)シグナルのアンタゴニストであり、両方とも結果として抗原特異的T細胞応答(しばしば免疫チェックポイントレギュレーターとして称される)を増幅する。

【0144】

特定の刺激分子および阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)に属す。共刺激性受容体、または共抑制性受容体に結合する、膜結合リガンドのある重要なファミリーはB7ファミリーである。B7ファミリーには、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、およびB7-H6が含まれる。共刺激性受容体、または共抑制性受容体に結合する、膜結合リガンドの別のファミリーとは、同種TNF受容体ファミリーに結合するTNFファミリー分子であり：CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、Lymphotoxin α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、Lymphotoxin α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRが含まれる。

40

【0145】

50

ある態様において、T細胞応答は、本発明の化合物および1つ以上の下記との組み合わせにより刺激され得る：

(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば免疫チェックポイント阻害剤)：例えばCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、Galectin-9、CEACAM-1、BTLA、CD69、Galectin-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、およびTIM-4

(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト：例えばB7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28H。

【0146】

がん治療のために、本発明の化合物と組み合わせられ得る別の薬剤には、NK細胞上の抑制性受容体のアンタゴニスト、またはNK細胞上の活性化受容体のアゴニストが含まれ得る。例えば、本発明の化合物は、例えばリリルマブといったKIRのアンタゴニストと組み合わせられ得る。

【0147】

組み合わせ治療に用いる、さらに別の薬剤には、マクロファージまたは単球を阻害または激減させる薬剤を含み、以下に限定されないが、CSF-1Rアンタゴニスト、例えばCSF-1Rアンタゴニスト抗体(RG7155(WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044)、またはFPA-008(WO11/140249; WO13/169264; WO14/036357)を含む)が挙げられる。

【0148】

別の態様において、本発明の化合物は、ポジティブな共刺激受容体を結合させるアゴニスティック薬剤、抑制性受容体を介したシグナル伝達を減衰させるブロッキング剤、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増加させる1つ以上の薬剤、腫瘍微小環境において、異なる免疫抑制経路を克服する薬剤(例えば、抑制性受容体の関与(例えばPD-L1/PD-1相互作用)のブロック、Tregs細胞の激減または阻害(例えば抗CD25モノクローナル抗体(例えばダクリズマブ)の使用、または体外での抗CD25ビーズの枯渇による)、IDOのような代謝酵素の阻害、またはT細胞アナジーまたはT細胞の枯渇の回復/阻止)、および自然免疫活性化および/または腫瘍部分の炎症を引き起こさせる薬剤の1つ以上を用いて使用され得る。

【0149】

ある態様において、免疫腫瘍薬剤とは、CTLA-4アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックCTLA-4抗体である。適当なCTLA-4抗体には、例えばヤーボイ(イピリムマブ)、またはトレメリムマブが含まれる。

【0150】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤とは、PD-1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニスティックPD-1抗体である。PD-1抗体は、オブジーボ(ニボルマブ)、キイトルーダ(ペムブロリズマブ)、PDR001(Novartis; WO2015/112900を参照)、MEDI-0680(AMP-514)(AstraZeneca; WO2012/145493を参照)、REGN-2810(Sanofi/Regeneron; WO2015/112800を参照)、JS001(Taizhou Junshi)、BGB-A317(Beigene; WO2015/35606を参照)、INCSHR1210(SHR-1210)(Incyte/Jiangsu Hengrui Medicine; WO2015/085847を参照)、TSR-042(ANB001)(Tesara/AnaptysBio; WO2014/179664を参照)、GLS-010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals)、AM-0001(Armo/Ligand)、またはSTI-1110(Sorrento; WO2014/194302を参照)から選択され得る。免疫腫瘍薬剤には、PD-1結合への特異性は疑問視されているがピディリズマブ(CT-011)もまた含まれてよい。PD-1受容体をターゲットとした別のアプローチには、IgG₁のFc部分を融合させたPD-L2(B7-DC)の細胞外ドメインからなる組み換えタンパク質があり、AMP-224と称される。

【0151】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、PD-L1アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティ

10

20

30

40

50

ックPD-L1抗体が含まれる。PD-L1抗体は、テセントリク(アテゾリズマブ)、デュルバルマブ、アベルマブ、STI-1014(Sorrento; WO2013/181634を参照)、またはCX-072(CytomX; WO2016/149201を参照)から選択され得る。

【0152】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、LAG-3アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックLAG-3抗体である。適当なLAG3抗体には、例えばBMS-986016(WO10/19570, WO14/08218)、またはIMP-731、またはIMP-321(WO08/132601, WO09/44273)が含まれる。

【0153】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、CD137(4-1BB)アゴニスト、例えばアゴニスティックCD137抗体である。適当なCD137抗体には、例えばウレルマブおよびPF-0508256(WO12/32433)が含まれる。

10

【0154】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、GITRアゴニスト、例えばアゴニスティックGITR抗体である。適当なGITR抗体には例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021, WO09/009116)、およびMK-4166(WO11/028683)が含まれる。

【0155】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、IDOアンタゴニストである。適当なIDOアンタゴニストには、例えばINCB-024360(WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642)、インドキシモド、またはNLG-919(WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)が含まれる。

20

【0156】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、OX40アゴニスト、例えばアゴニスティックOX40抗体である。適当なOX40抗体には、例えばMEDI-6383、またはMEDI-6469が含まれる。

【0157】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、OX40Lアンタゴニストであり、例えばアンタゴニスティックOX40抗体が挙げられる。適当なOX40Lアンタゴニストには、例えばRG-788(WO06/029879)が含まれる。

【0158】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、CD40アゴニスト、例えばアゴニスティックCD40抗体である。さらに別の実施態様において、免疫腫瘍薬剤はCD40アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックCD40抗体である。適当なCD40抗体には、例えばルカツムマブまたはダセツズマブが含まれる。

30

【0159】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、CD27アゴニストであり、例えば、アンタゴニスティックCD27抗体である。適当なCD27抗体には、例えばバルリルマブが含まれる。

【0160】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤で、B7H3に対する薬とは、MGA271(WO11/109400)である。

40

【0161】

組み合わせ治療は、逐次的方法でこれらの治療薬の投与を含むことが意図される、即ち各治療薬は種々の異なる時点で投与され、ならびにこれらの治療薬または少なくとも2つの治療薬が、実質的に同時的手法で投与される。実質的な同時投与とは、例えば、各治療薬の固定比にて単一投与剤形、または治療薬各々についての複数の単一投与剤形で患者に投与することにより達成され得る。各治療薬の連続的または実質的な同時投与とは、例えば、経口経路、静脈内経路、腫瘍内経路、筋肉内経路および粘膜の膜組織を介する直接吸収などの任意の適当な経路により実施され得るが、これらに限定されるものではない。治療薬は、同一経路または異なる経路により投与され得る。例えば、選択された組み合わせにおける第1治療薬は静脈内注射により投与され得るが、この組み合わせの内の別の治療

50

薬は経口投与されてもよい。別法として、例えば、全ての治療薬が経口投与されても、または全ての治療薬が静脈注射により投与されてもよい。組み合わせ治療には、他の生物学的活性成分および非薬物療法(例えば、手術または放射線治療)を更に組み合わせ、上記した治療薬の投与を行なうこともできる。この組み合わせ治療が更に非薬剤処置を含む場合、治療薬および非薬剤治療の組み合わせに関する共同作用から生じる有用な効果が達成される限り、非薬剤処置はいずれの適当な時点でも行なうことができる。例えば、好適な症例では、この有用な効果は、非薬物処置が、治療薬の投与から一時的に、おそらく数日または数週間、休止される場合であっても達成される。

【0162】

本発明は、その精神、または不可欠な特性から離れることなく、その他の特定の形態で実施されてもよい。本発明は、本明細書に記載の本発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせを含む。本発明のありとあらゆる実施態様は、いずれの他の実施態様、または追加の実施態様を説明するための実施態様と併用されてもよいことが理解される。また、各実施形態の個々の要素は、それ自体が独立した実施形態であることが理解される。さらに、いずれの実施態様の要素は、追加の実施態様を説明するためのあらゆる実施態様のありとあらゆる他の要素と組み合わせられることを意味する。

【0163】

(医薬組成物および投薬)

本発明は、治療上有効な量の1つ以上の式Iの化合物を含み、1つ以上の医薬的に許容される担体(添加剤)および/または希釈剤、および所望により上記の1つ以上の別の治療薬と共に製剤される医薬的に許容される組成物も提供する。以下の詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は特に次に示す投与に適応したもの：

(1)経口投与、例えば、ドレンチ薬(水溶液、非水溶液、または懸濁液)、錠剤(例えば口腔投与、舌下投与および体内吸収をターゲットとした錠剤)、ボーラス、粉末剤、顆粒剤、舌に投与するペースト

(2)非経口投与、例えば、無菌溶液または懸濁液、または徐放性製剤として、例えば、皮下注射、筋肉内注射、腫瘍内注射、静脈注射または硬膜外注射

(3)局所投与、例えば、肌または腫瘍に投与するクリーム、軟膏、または徐放性パッチまたはスプレー

を含む、固体状または液体状の形態の投与用に製剤化されてもよい。

【0164】

本明細書で用いるフレーズ「医薬的に許容される」とは、化合物、物質、組成物、および/または投与剤形をいい、それらが、通常の医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に适当であり、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題点、または合併症を発現せず、利益/リスク比に見合って适当であることを示す。

【0165】

本明細書で用いるフレーズ「医薬的に許容される担体」とは、医薬的に許容される物質、組成物、またはビークルを意味し、例えば、液体増量剤または固体増量剤、希釈剤、賦形剤、加工助剤(例えば滑沢剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは亜鉛、またはステアリン酸)、または溶媒封入剤が挙げられ、それらはある臓器、または体の一部から異なる臓器、または体の一部への特定の化合物の運搬または送達に関与する。各担体は製剤中の他の成分と相溶するという意味、かつ患者にとって有害でないという意味において「許容され」なければならない。

【0166】

本発明の処方経口投与、腫瘍内投与、経鼻投与、局所投与(口腔投与および舌下投与を含む)、直腸投与、腔内投与および/または非経口投与に適したものを含む。製剤は使いやすく単位投与形態で提示され、薬学の分野で公知のあらゆる方法により調製されてもよい。単一投与剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される患者および特定の投与様式に応じて変更される。単一投与剤形を調製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、一般に、治療効果をもたらす化

10

20

30

40

50

化合物の量となる。一般に、100%のうち、この量は活性成分が約0.1%から約99%、好ましくは約5%から約70%、最も好ましくは約10%から約30%の範囲となる。

【0167】

特定の実施態様において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤(例えば胆汁酸)、および高分子担体(例えばポリエステルおよびポリ無水物)からなるグループから選択された賦形剤；および本発明の化合物を含む。特定の実施態様において、前述の処方により本発明の化合物は経口投与で生物学的に利用可能である。

【0168】

これらの製剤または組成物を製造する方法は、本発明の化合物を担体および任意に1種以上の副成分と関連させるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体、または微粉固体担体、またはその両方と均一かつ密接に関連させることによって調製され、その後、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【0169】

経口投与に適当な本発明の製剤は、カプセル、カシェー、丸剤、錠剤、薬用キャンディー(香料ベース、通常はショ糖およびアカシアまたはトラガカントを使用)、粉末、顆粒、水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として、または油中水型または水中油型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤またはシロップ剤として、またはトローチ(ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアなどの不活性ベースを使用)および/または口内洗浄液などの形態であってもよく、それぞれ本発明の化合物を活性成分として所定量を含む。本発明の化合物はボーラス剤、舐剤、またはペーストとして投与されてもよい。

【0170】

本発明の非経口投与用の医薬組成物は、1つ以上の医薬的に許容される、無菌等張水溶液、または非水溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、あるいは無菌粉末剤(使用前に無菌注射溶液中または分散液中に再構成され得る)と組み合わせた1つ以上の本発明の化合物を含み、それらは糖類、アルコール類、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁剤または増粘剤を含んでもよい。

【0171】

場合によっては、薬の効果を延長させるため、皮下注射、腫瘍内注射、または筋肉内注射による薬の吸収の速度を落とすことが望ましい。これは水への溶解度が低い結晶物質、または非晶物質の懸濁液を使用することによって成し遂げられてもよい。薬の吸収率は溶解率に依存し、溶解率は薬の結晶の大きさおよび結晶形態に依存する。あるいは、非経口投与される薬形態の吸収速度を遅延させることは、薬を油状ビークルに溶解または懸濁することにより達成される。

【0172】

注射用デポ製剤は、ポリラクチド-ポリグリコシドのような生分解性ポリマー中で、対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることで製造される。薬のポリマーに対する割合、および使用する特定のポリマーの性質に応じて、薬の放出速度を制御出来る。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポ注射用製剤は、薬を生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に取り込むことによって調製してもよい。

【0173】

本発明の化合物が薬剤としてヒトおよび動物に投与される際、それらは単体、または例えば0.1~99%(より好ましくは、10~30%)の活性成分を含む医薬組成物を医薬的に許容される担体と組み合わせて投与され得る。

【0174】

選択される投与経路に拘わらず、適当な水和形態で使用され得る本発明の化合物および/または本発明の医薬組成物は、当業者には既知の従来により医薬的に許容され得る投薬形態にて製剤される。

【0175】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に対して毒性ではなく、特定の患者、組成物および投与様式に対して目的とする治療応答を達成するために有効な活性成分の量を得ることができるように変更してもよい。

【0176】

選択された投薬レベルは、用いられる本発明の特定の化合物あるいはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定化合物の排泄または代謝速度、吸収の速度および程度、治療期間、用いられる特定化合物と組み合わせて使用される他の薬剤、化合物および/または物質、年齢、性別、体重、症状、健康状態、および治療される患者の既往歴および医学分野では公知の因子を含めた様々なファクターに依存する。

【0177】

当分野における通常の技術常識を有する医師または獣医は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定でき、かつ処方することができる。例えば、医師または獣医は、目的の治療効果を達成し、かつ目的の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増大させるために、医薬組成物中で用いる本発明の化合物の投薬量を、必要量よりもより低いレベルにて開始することができる。

【0178】

一般的に、本発明の化合物の適当な1日用量は、化合物の量が治療効果をもたらす最低の用量である。そのような有効用量は、一般的に、上記のファクターに依存している。一般的に、患者への本発明の化合物の経口、静脈内、脳室内および皮下投薬の用量は、約0.01~約50mg/kg 体重/日である。

【0179】

本発明の化合物を単独で投与することが可能であれば、医薬用製剤(組成物)として化合物を投与することが好ましい。

【0180】

(定義)

本明細書において特に断りが無い限り、単数形で表される参照は複数も含む。例えば、「a」および「an」は「1」、または「1以上」のどちらを参照してもよい。

【0181】

指示が無い限り、原子価が満たされていないいずれのヘテロ原子にも、原子価を満たすために十分な水素原子が含まれると見なされる。

【0182】

本明細書および本請求項を通して、与えられた化学式または化学名は、立体異性体および光学異性体およびラセミ体のような異性体が存在するとき、その全ての異性体を含むものとする。特に断りが無い限り、あらゆるキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は本発明の範囲に含まれる。本発明においては、C=C二重結合、C=N二重結合、環システムなどの多くの幾何異性体も存在し得て、全てのそのような安定な異性体は本発明に包含される。本発明の化合物のシス-およびトランス-(またはE-およびZ-)幾何異性体が記載されており、それらは異性体の混合物、または分離された異性体として単離され得る。本発明の化合物は光学活性体またはラセミ体で単離され得る。光学活性体はラセミ体の再分離により、または光学活性な出発物質からの合成により製造してもよい。本発明の化合物およびその中間体を製造するために使用されるあらゆる過程は、本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が製造されるとき、生成物は従来の方法、例えば、クロマトグラフィー、または分別晶出により分離してもよい。この工程の条件により、本発明の最終生成物は遊離体(中性)、または塩形態のいずれかで得られる。それら最終化合物の遊離体および塩形態のいずれも本発明の範囲に含まれる。要望があれば、化合物の一方の形態は他方の形態に変換され得る。遊離塩基または遊離酸は、塩に変換され得て；塩はその遊離化合物、または別の塩に変換されてもよく；本発明の異性体化合物の混合物はそれぞれの異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離体および塩は複数の互変異生体が存在し得て、そこで水素原子は他の部分の分子に置き換えられ、分子中の原子間の化学結合は結果的に転位される。あらゆる互変異

10

20

30

40

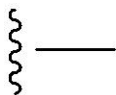
50

性体が存在する限りにおいて、互変異性体は本発明に含まれると理解されるべきである。

【0183】

記述を明確にし、当業者の従来の基準に従って、式および表に使用する記号：

【化226】



は構造の一部または置換基から中心部/核へ接続する点である結合を示す。

【0184】

さらに記述を明確にするため、2つの文字または記号の間ではないところで置換基にダッシュ(—)があるとき、これは置換基の接続点を示すために使用される。例えば、—CONH₂は炭素原子を介して接続する。

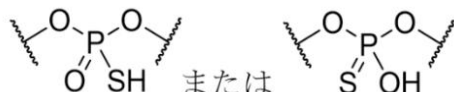
【0185】

さらに記述を明確にするため、実線の最後に置換基がないとき、これはメチル(CH₃)基が結合していることを示している。

【0186】

さらに、ホスホロチオエート基は

【化227】



のいずれかで示され得る。

【0187】

用語「対イオン」は、負電荷を持った分子として、塩化物イオン、臭化物イオン、水酸化物イオン、酢酸イオン、および硫酸イオンが挙げられ、正電荷を持った分子として、ナトリウムイオン(Na⁺)、カリウムイオン(K⁺)、アンモニウムイオン(R_nNH_m⁺ (n=0~4およびm=0~4))などを表すために使用される。

【0188】

用語「電子吸引基」(EWG)は、電子密度を自身の方へ引き寄せ、他の結合した原子から離すよう、結合に極性を持たせる置換基をいう。EWGの例として以下に限らないが、CF₃、CF₂CF₃、CN、ハロゲン、ハロアルキル、NO₂、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホンアミド、カルボキサミド、アルコキシ、アルコキシエーテル、アルケニル、アルキニル、OH、C(O)アルキル、CO₂H、フェニル、ヘテロアリル、-O-フェニル、および-O-ヘテロアリルが挙げられる。好ましいEWGの例として以下に限らないが、CF₃、CF₂CF₃、CN、ハロゲン、SO₂(C₁₋₄アルキル)、CONH(C₁₋₄アルキル)、CON(C₁₋₄アルキル)₂、およびヘテロアリルが挙げられる。より好ましいEWGの例としては以下に限らないが、CF₃およびCNが挙げられる。

【0189】

本明細書で用いる、用語「アミン保護基」は有機合成の分野の当業者に公知のアミノ基の保護に用いられるあらゆる基を意味し、それらはエステル還元剤、二置換ヒドラジン、R⁴-MおよびR⁷-M、求核剤、ヒドラジン還元剤、活性剤、強塩基、ヒンダードアミン塩基および環化剤に対して安定である。これらの基準に当てはまるアミン保護基は以下の文献に記載されるものも含み(Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)およびThe Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol.3, Academic Press, New York (1981))、本明細書の内容は文献により援用される。アミン保護基の例は以下に限らないが、次の

(1)アシル型として、例えばホルミル、トリフルオロアセチル、フタリル、およびp-トルエンスルホニル

10

20

30

40

50

(2)芳香族カルバミン酸塩型として、例えばベンジルオキシカルボニル(Cbz)および置換ベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、および9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)

(3)脂肪族カルバミン酸塩型として、例えばtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニル

(4)環状アルキルカルバミン酸塩型として、例えばシクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニル

(5)アルキル型として、例えばトリフェニルメチルおよびベンジル

(6)トリアルキルシランとして、例えばトリメチルシラン

(7)チオール含有型として、例えばフェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイル

(8)アルキル型として、例えばトリフェニルメチル、メチル、およびベンジル；および置換アルキル型として、例えば2,2,2-トリクロロエチル、2-フェニルエチル、およびt-ブチル；およびトリアルキルシラン型として、例えばトリメチルシランが挙げられる。

【0190】

本明細書で述べる、用語「置換」は少なくとも1つの水素原子が非水素基で置き換えられるが、但し通常の原子価が維持され、置換により安定な化合物となることを意味する。本明細書で用いる環二重結合とは、2つの隣接した環原子(例えばC=C、C=N、またはN=N)の間で形成される二重結合である。

【0191】

本発明の化合物中に窒素原子(例えばアミン)がある場合は、それらは酸化剤(例えばmCPBAおよび/または過酸化水素)によって処理することでN-オキシドに変換され、本発明の別の化合物となり得る。それ故、示され、請求される窒素原子は示される窒素およびそのN-オキシド(N→O)誘導体の両方を対象にすると考えられる。

【0192】

化合物のいずれの構成要素または式中で、一回以上いずれかの変化をした場合、それぞれの変化の場合での定義は、他の全ての場合のその定義とは独立している。それ故、例えばもし1つの官能基が0~3個のRで置換されている場合は、前述の官能基は任意に3つのR基までで置換されてもよく、そしてそれぞれにおいてRはRの定義から独立して選択される。また、置換基の組み合わせおよび/または変化は、そのような組み合わせにより安定な化合物が得られる場合のみ許容される。

【0193】

置換基への結合が環中の2つの原子を繋ぐ結合に交差するように示されるときは、そのような置換基は環中のいずれの原子と結合してもよい。そのような置換基が所定の式の化合物の残基に結合する原子を示さずに記載されたときは、そのような置換基は、そのような置換基中のいずれの原子を介して結合してもよい。置換基の組み合わせおよび/または変化は、そのような組み合わせにより、安定な化合物が得られる場合のみ許容される。

【0194】

本発明は、本発明の化合物にある原子のあらゆる同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限らないが、水素の同位体にはジュウテリウムおよびトリチウムが含まれる。水素の同位体として¹H(水素)、²H(ジュウテリウム)および³H(トリチウム)と示され得る。一般的にジュウテリウムは「D」、トリチウムは「T」とも表示される。その応用として、CD₃はすべての水素原子がジュウテリウムであるメチル基を表す。炭素の同位体には¹³Cおよび¹⁴Cが含まれる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に当業者に公知の従来の技法、またはそれらに記載の類似の方法により、他で用いられる非標識試薬の代わりに適当な同位体-標識試薬を用いて製造することが出来る。

【0195】

本明細書で用いる「医薬的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を調製することで修飾された本明細書に開示される化合物の誘導体をいう。医薬的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩の例として、以下に限らないが、アミンのような塩基性基との鉱酸塩または有機酸塩、およびカルボン酸のような酸性基とのアルカリ塩または有機塩が挙げられる。医薬的に許容される塩には、従来の無毒な塩、または例えば無毒な無機酸または有機酸から形成される親化合物の四級アンモニウム塩が含まれる。そのような従来の無毒な塩には例えば、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸)からの誘導体、および有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸など)から製造する塩が含まれる。

10

【0196】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基部分または酸部分を含む親化合物から、従来の化学的手法により合成することが出来る。一般に、そのような塩は、水中または有機溶媒中、またはその2つの混合溶媒中で、当量の適当な塩基または酸を用いてこれらの化合物の遊離酸体または遊離塩基体と反応させることで製造することが出来る；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水溶媒が好ましい。「Remington」(The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L.V.Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK(2012))に相応しい塩の一覧が記載されている。その内容は参照により本明細書に援用される。

【0197】

20

さらに、式Iの化合物はプロドラッグの形をとってもよい。体内で変換され、生物活性剤(すなわち式Iの化合物)を得るいずれの化合物もプロドラッグであり、本発明の精神の範囲である。プロドラッグの様々な形態は当業者に公知である。そのようなプロドラッグの誘導体の例には以下を参照。

a) Bundgaard, H. ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985)

b) Bundgaard, H. Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991)

c) Bundgaard, H. Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)

30

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988)

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)および

f) Rautio, J. (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

【0198】

カルボキシ基を含む化合物は生理的加水分解性エステルを形成できる。そのエステルは体内で加水分解されることにより式Iの化合物自体を得るプロドラッグとして働く。加水分解は多くの場合、消化酵素の影響下で主に起こるため、そのようなプロドラッグは好ましくは経口投与される。非経口投与の場合は、そのエステル自体に活性があり得るか、または血液中で加水分解が起こる場合に用いられ得る。式Iの化合物の生理的加水分解性エステルには、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁₋₆アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキル(例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、またはプロピオニルオキシメチル)、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル(例えばメトキシカルボニル-オキシメチル、またはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)-メチル)、および例えばペニシリンやセファロスポリンの分野で使用される他によく知られた生理的加水分解性エステルが含まれる。そのようなエステルは当業者に公知の従来の技法により製造されてもよい。

40

【0199】

プロドラッグの製造は当該技術分野で公知であり、例えば以下の文献に記載されている。

50

King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd edition, reproduced, 2006)

Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)

Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)

【0200】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つ以上の有機または無機溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を含む。ある場合においては、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれるときに、溶媒和物を単離することが可能である。溶媒和物中の溶媒分子は規則正しい配列および/または不規則な配列で存在し得る。溶媒和物は定比または不定比量のいずれかの溶媒分子を含み得る。「溶媒和物」は溶液相および分離可能な溶媒和物の両方を含む。溶媒和物の典型例として、以下に限らないが、水和物、エタノラート、メタノラート、イソプロパノラートが挙げられる。溶媒和物の方法は一般に当業者に公知である。

10

【0201】

本明細書で用いる用語「患者」は、本発明の方法により治療される生物をいう。そのような生物は、以下に限らないが、好ましくは哺乳動物(例えばマウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど)が挙げられ、最も好ましくはヒトをいう。

【0202】

本明細書で用いる、用語「有効な量」は、例えば、研究者または臨床医により求められる、組織、システム、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を引き起こすドラッグまたは治療薬、すなわち本発明の化合物の量を意味する。さらに、用語「治療上有効な量」は、その量を摂取しない類似の対象者と比較して、治療、回復、予防における改善、または病気、不調または副作用の改善、または病気または不調の進行率の低下をもたらすあらゆる量を意味する。有効な量とは、1回以上の投与、適用、または投薬量で投与することが出来、そしてそれは特定の処方または投薬経路に限らない。通常の生理的機能を高めるために有効な量も該用語の範囲を含む。

20

【0203】

本明細書で用いる用語「治療」は、例えば軽減、減少、調整、改善または除去など、状態、病状、障害などの改善、またはその症状の改善につながるあらゆる効果を含む。

30

【0204】

本明細書で用いる用語「医薬組成物」は、特に体内または体外の診断または治療の利用に適当な組成物にする担体(不活性または活性)との、活性剤の組み合わせをいう。

【0205】

塩基の例は以下に限らないが、水酸化アルカリ金属塩(例えばナトリウム)、水酸化アルカリ土類金属塩(例えばマグネシウム)、アンモニア、および式 NW_4^+ の化合物(式中、WはC₁₋₄アルキル)などが挙げられる。

【0206】

治療上の利用のため、本発明の化合物の塩は医薬的に許容されているとして考えられる。しかし、医薬的に許容されない酸および塩基の塩もまた、例えば、医薬的に許容される化合物の製造または精製において用途があってもよい。

40

【0207】

(製造方法)

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に公知の、多くの方法によって製造することができる。本発明の化合物は下記に記載の方法を、有機合成化学の技術において公知の合成方法を共に用いて、または該当業者に評価されているそれらの類似合成方法を用いて合成出来る。好ましい方法としてはこれらに限定されないが、下記に記載の方法が挙げられる。ここで引用する全ての参照はその参照内容により援用される。

【0208】

50

本発明の化合物は、この項に記載の反応および技術を用いて製造されうる。該反応は、用いる試薬および物質に適した溶媒中で実施され、もたらされる変換に相当である。また、以下に記載の合成方法の説明において、提示した反応条件(溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ方法を含む)は全て、該反応の標準である条件となるように選択されていると理解され、それは当業者によって容易に認識されるべきである。分子の様々な部分に存在する官能基が、提示された試薬および反応に適合しなければならないことは、有機合成の分野の当業者により理解される。反応条件に適合する置換基がそのように制限されることは当業者にとっては容易に明白であり、代替方法が用いられなくてはならない。該反応は本発明の所望の化合物を得るために、合成ステップの順序の変更またはある特定の反応過程を異なるものを選択する判断が必要なときもある。また、この分野のあらゆる合成経路計画における、もう1つの重要な検討対象は、本発明に記載の所望の化合物に存在する反応性官能基の保護に用いる保護基の賢明な選択であると認識される。熟練した実験者に対し、多くの保護基の代替案を記載している権威ある文献としてGreeneおよびWuts著のProtective Groups In Organic Synthesis(Fourth Edition, Wiley & Sons, 2007)が挙げられる。

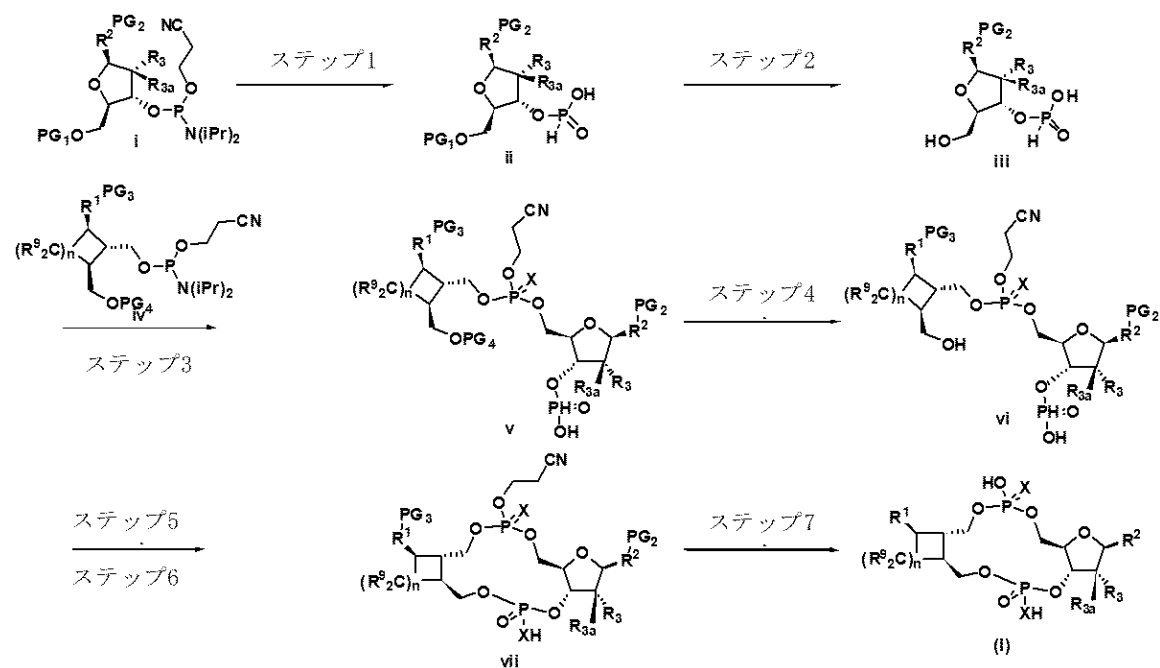
【0209】

式(I)の化合物は、次のスキームに示した方法を参照に製造されうる。スキームに示されるように、最終生成物は式(I)と同じ構造式を持つ化合物である。適当な置換基に適当な試薬を選択することで、式(I)のいずれの化合物も該スキームにより製造され得ると理解される。溶媒、温度、圧力およびその他の反応条件は当業者によって容易に選択され得る。出発物質は商業的に入手可能であるか、または当業者によって容易に製造される。化合物の構成成分は、本明細書に記載の通りに定義される。

【0210】

【化228】

スキーム1



本発明の実施例の製造方法の1つはスキーム1に記載される。製造方法は、適当に置換されたシクロアルキルまたはリボ-ヌクレオシド(i)から始まり、そこで、核酸塩基(R¹またはR²)は、例えばベンゾイル基で適当に保護され(スキーム中PG₂またはPG₃)、および5'-ヒドロキシ基は、例えばDMTrエーテルで適当に保護され(PG₁)、および3'位は、ホスホロアミダイト基である。ステップ1において、適当な試薬(例えば、ピリジントリフルオロ酢酸塩、続いてブチルアミン)で処理して、H-ホスホン酸(ii)を得る。ステップ2において、酸

性条件下で5'-OH保護基(PG₁=DMTr)の脱保護の後、式iiiの化合物を得る。得られた式iiiの化合物は、ステップ3において完全に保護されたホスホロアミダイト(iv)と反応し、続いて、例えば、t-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化(X=O)するか、または例えばDDTTを用いて硫化(X=S)することで、式vの化合物を得てもよい。ステップ4において、vの保護基を適当な条件下で(例えば、PG₄がTBSのときトリエチルアミントリヒドロフルオリド)脱保護し、式viの化合物を得る。ステップ5において、viの化合物を適当な環化試薬(例えばDMOCP)を用いて処理し、ステップ6において、続いて例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化(X=O)するか、または例えばDDTTを用いて硫化(X=S)することで、式viの化合物を得る。式viiの化合物は、適当な試薬(例えばNH₄OH/MeOH)を用いて処理し、核酸塩基の残存の保護基(PG₂およびPG₃=ベンゾイル)を除去することで、式(i)の化合物を得てもよい。

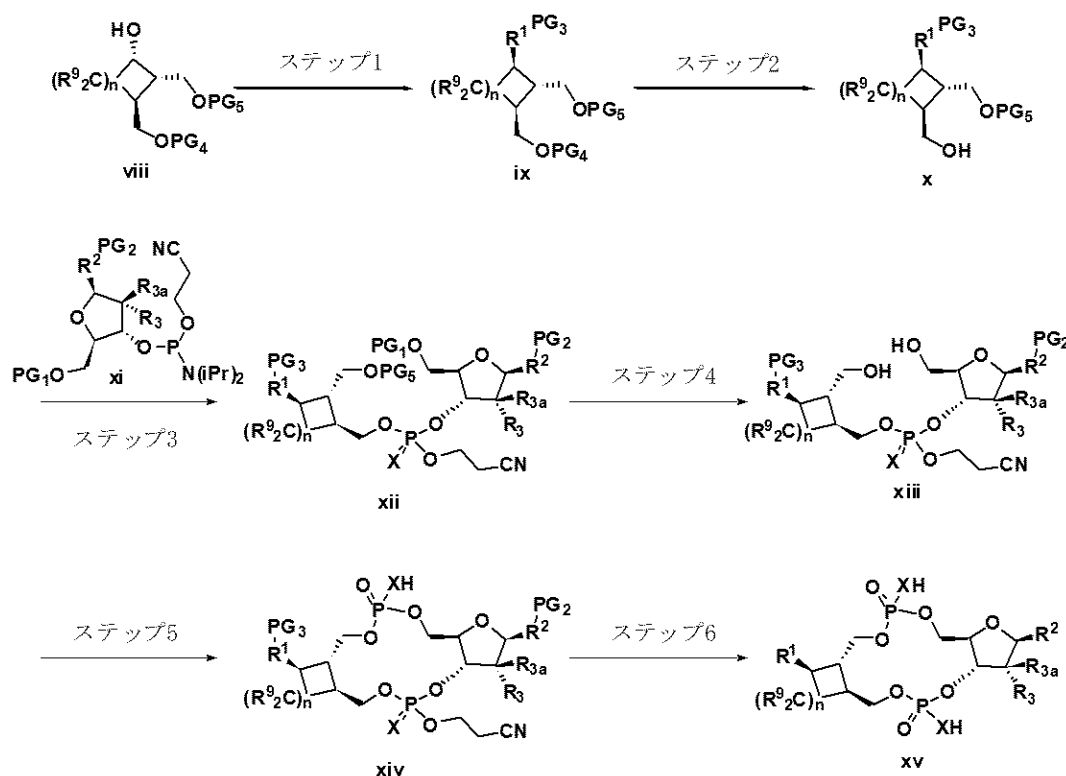
【0211】

本発明の実施例の製造の別法は、スキーム2に記載される。

【0212】

【化229】

スキーム2



式ixの化合物は、適当に保護された式viiiの化合物から当業者に公知の様々な方法により製造してもよい。例えば、viii(ここでPG₅=トリチル、およびPG₄=Ac)を適当なヘテロ環化合物を用いて光延反応条件下で処理し、式ixの化合物を得る。ある保護基(例えばPG₄=Ac)の選択的脱保護を様々な条件下(例えばアンモニアまたはMeMgClを用いて処理)で行い、式xの化合物を得てもよい。式xの化合物を適当に保護されたホスホロアミダイト(xi)を用いてカップリングし、続いて、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化(X=O)するか、または例えばDDTTを用いて硫化(X=S)することで、式xiiの化合物を得る。保護基(例えばPG₅=トリチルまたはTBS、PG₁=DMTr)の脱保護を、当業者に公知の様々な条件下(例えばTFA下)で行った後、式xiiiの化合物を得る。式xiiiの化合物の大環状化は、当業者に公知の様々な方法で行ってもよい。例えば、亜リン酸ジフェニルで処理し、続いて、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化(X=O)するか、または例えばDDTTを用いて硫化(X=S)することで、式xivの化合物を得る。残存の保護基を脱保護することで、一

般式xvの化合物を得る。

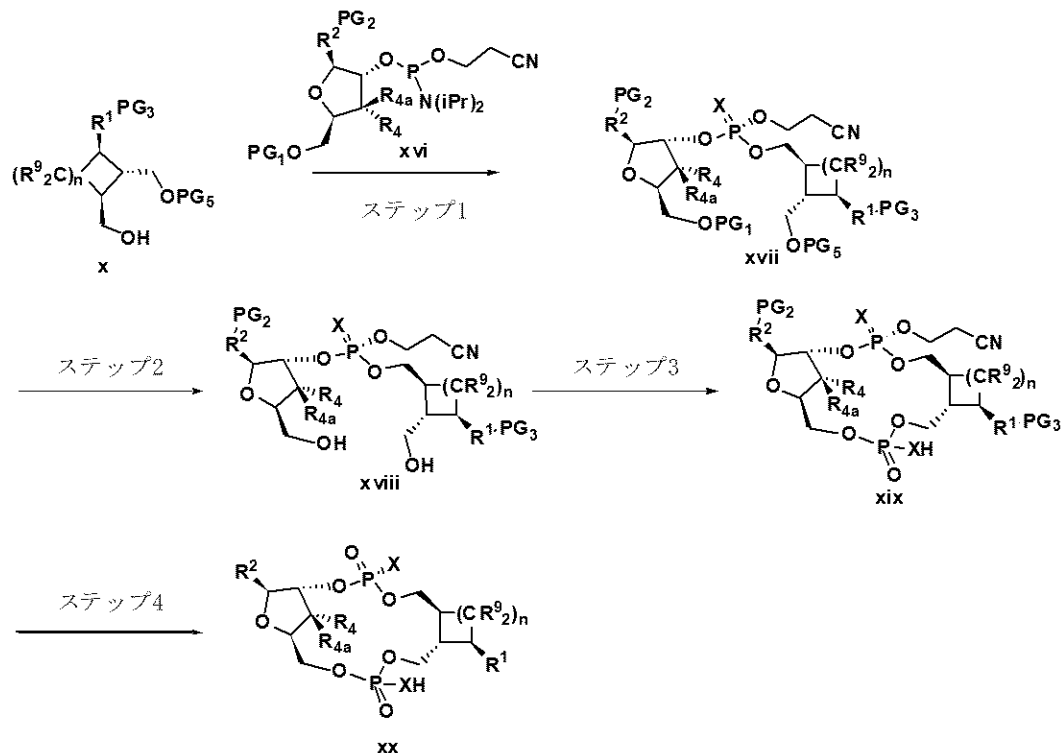
【0213】

本発明の実施例の製造の別法は、スキーム3に記載される。

【0214】

【化230】

スキーム3



式xの化合物は、式xviのホスホロアミダイトを用いて反応し、続いて、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化($X=O$)するか、または例えばDDTTを用いて硫化($X=S$)することで、一般式xviiの化合物を得てもよい。保護基(例えば PG_5 =トリチルまたはTBS、 PG_1 =DMTr)の脱保護を当業者に公知の様々な条件下(例えばTFA下)で行った後、式xviiiの化合物を得る。式xviiiの化合物の大環状化は、当業者に公知の様々な方法で行ってもよい。例えば、亜リン酸ジフェニルで処理し、続いて、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化($X=O$)するか、または例えばDDTTを用いて硫化($X=S$)することで、式xixの化合物を得る。残存の保護基を全て脱保護することで、一般式xxの化合物を得る。

【0215】

別法として、本発明の実施例のさらなる製造方法は、スキーム4に記載される。

【0216】

10

20

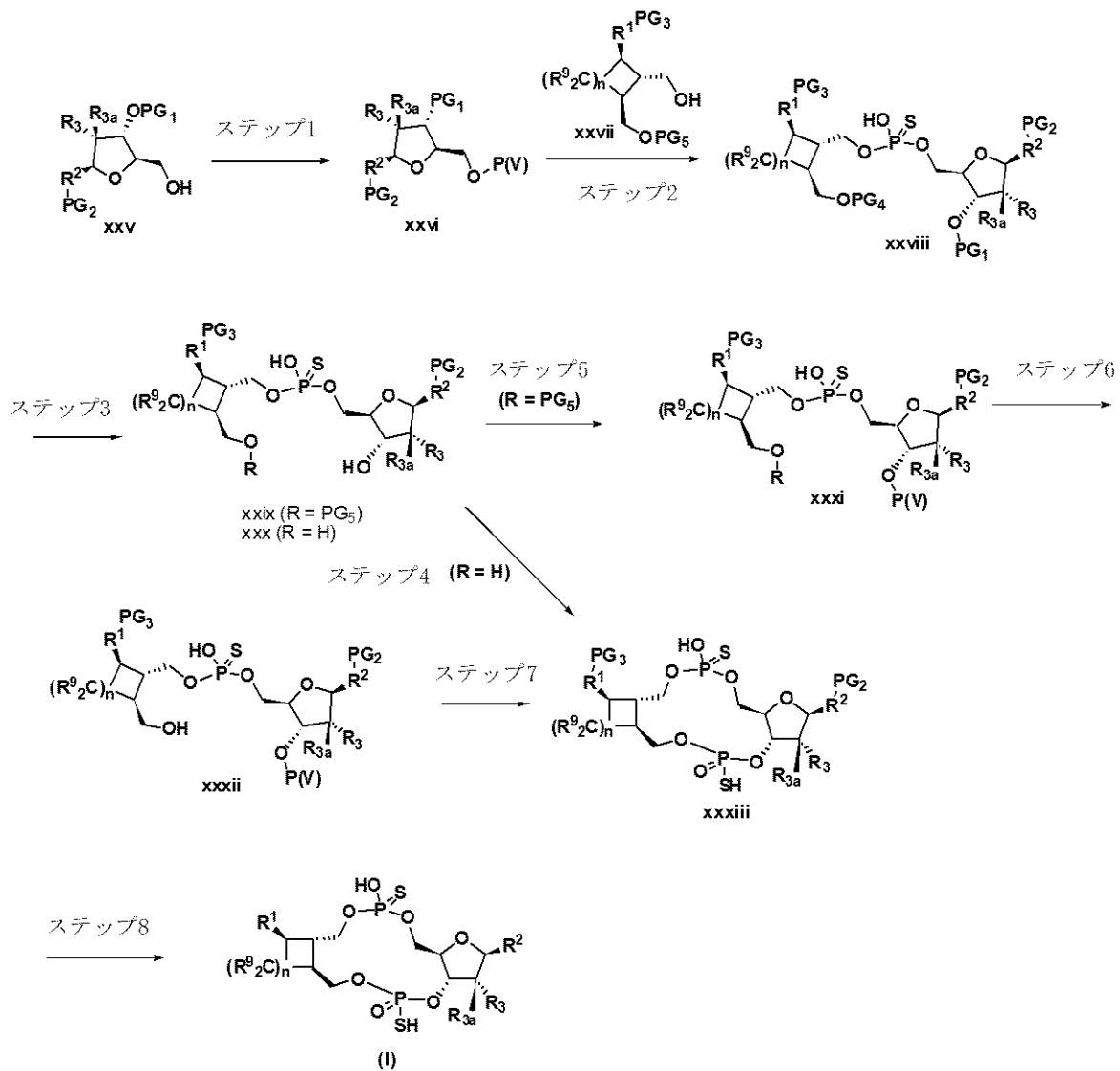
30

40

50

【化 2 3 1】

スキーム4



製造は、適当に置換された天然または修飾ヌクレオシド(xxv)から始まり、そこで、核酸塩基(R²)は、例えばベンゾイル基で適当に保護されている(PG=保護基)。ステップ1において、xxvは、適当な有機リン酸(V)試薬(例えば表1に挙げられるうちの1つ)で、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、適当な塩基(例えばDBU)を用いて処理し、式xxviの化合物を得る。ステップ2において、適当に保護されたアルコール(例えばxxvii)を、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、塩基(例えばDBU)存在下で処理し、式xxviiiの化合物を得る。ステップ3において、片方または両方の保護基(PG₁およびPG₅)は、当業者に公知の条件下で脱保護され、アルコール(xxix)またはジオール(xxx)を得てもよい。式xxxの化合物は、適当な有機リン酸(V)試薬(例えば表1に挙げられるものの1つ)で、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、適当な塩基(例えばDBU)と共に用いて処理し、式xxxiiiの化合物を得てもよい。別法として、式xxixの化合物を適当な有機リン酸(V)試薬(例えば表1に挙げられるものの1つ)で、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、適当な塩基(例えばDBU)と共に用いて処理し、式xxxiiの化合物を得てもよい。ステップ6において、保護基(R=PG₅)を脱保護して、アルコールxxxiiを得てもよい。ステップ7において、xxxiiを処理し、適当な塩基(例えばDBU)を用いて、式xxxiiiの化合物を得る。必要であれば残存の保護基を脱保護し、式(I)の化合物を得る。

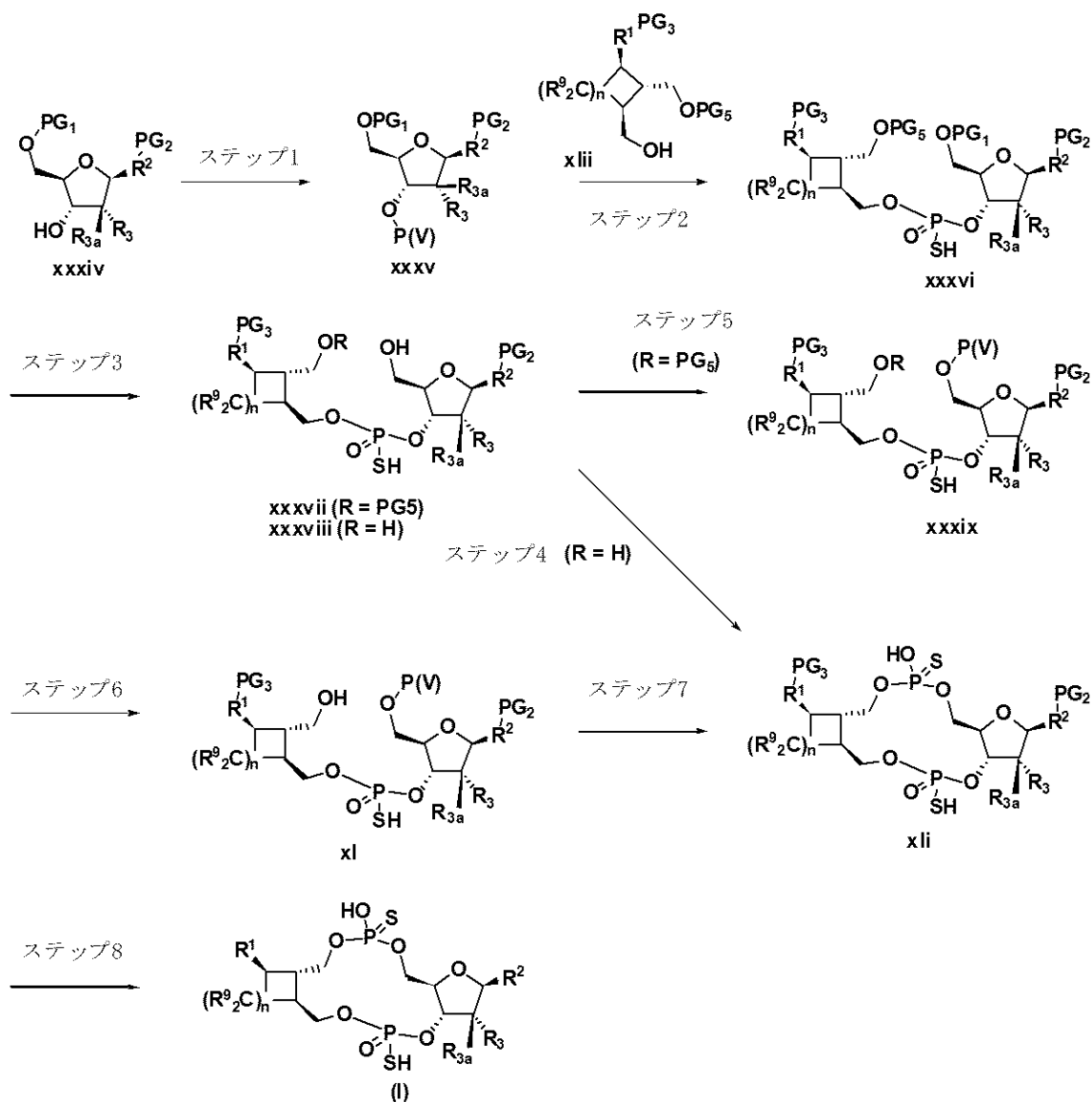
【0217】

本発明の実施例の製造の別法は、スキーム5に記載される。

【0218】

【化232】

スキーム5



製造は、適当に置換された天然または修飾ヌクレオシド(xxxiv)から始まり、そこで、核酸塩基(R^2)は例えばベンゾイル基で適当に保護されている(PG=保護基)。ステップ1において、xxxivを、適当な有機リン酸(V)試薬(例えば表1に挙げられるものの1つ)で、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、適当な塩基(例えばDBU)と共に用いて処理し、式xxxvの化合物を得る。ステップ2において、適当に保護されたアルコール(例えばxlii)と共に、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、塩基(例えばDBU)存在下で処理し、式xxxviの化合物を得る。ステップ3において、片方または両方の保護基(PG₁およびPG₅)は、当業者に公知の条件下で脱保護され、アルコール(xxxvii)またはジオール(xxxviii)を得てもよい。式xxxviiiの化合物は、適当な有機リン酸(V)試薬(例えば表1に挙げられるものの1つ)で、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド)、適当な塩基(例えばDBU)を用いて処理し、式xliの化合物を得てもよい。別法として、式xxxviiの化合物を、適当な有機リン酸(V)試薬(例えば表1に挙げられるものの1つ)で、適当な溶媒中(例えばアセトニトリルまたはジメチルホルム

ムアミド)、適当な塩基(例えばDBU)を用いて処理し、式xxxixの化合物を得てもよい。ステップ6において、保護基(R=PG₅)を脱保護し、アルコールxlを得てもよい。ステップ7において、xlを、適当な塩基(例えばDBU)を用いて処理し、式xliの化合物を得る。必要であれば残存の保護基を脱保護し、式(I)の化合物を得る。

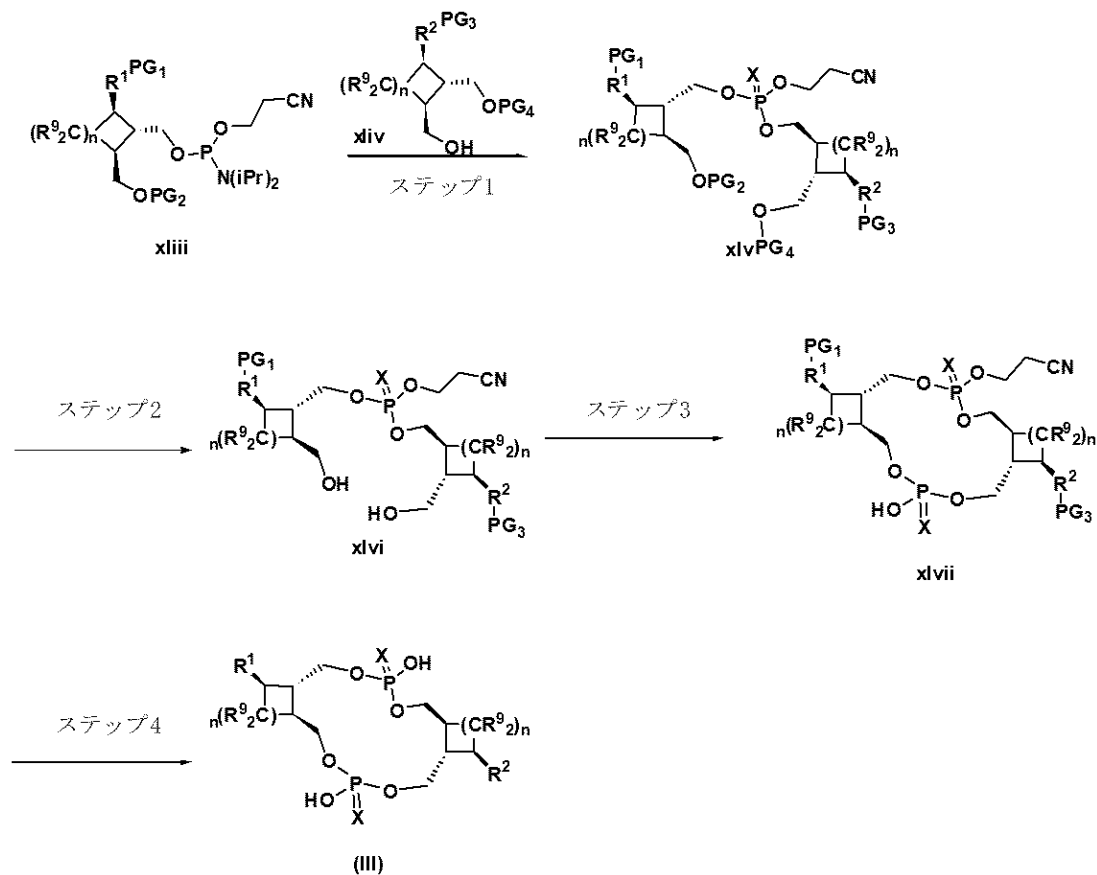
【0219】

本発明の実施例の製造の別法は、スキーム6に記載される。

【0220】

【化233】

スキーム6



製造は、当業者に公知の方法で製造された、適当に保護されたホスホロアミダイト(xliii)から始まる。式xliiiの化合物を、適当に保護されたアルコール(xlv)を用いてカップリングし、続いて、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化(X=O)するか、または例えばDDTTを用いて硫化(X=S)することで、式xlvの化合物を得る。保護基(例えばPG₄=トリチルまたはTBDPS、PG₂=DMTr)の脱保護を、当業者に公知の様々な条件下(例えばTFA下)で行った後、式xlvの化合物を得る。式xlvの化合物の大環状化は、当業者に公知の様々な方法で行ってもよい。例えば、亜リン酸ジフェニルで処理し、続いて、例えばt-ブチルヒドロペルオキシドを用いて酸化(X=O)するか、または例えばDDTTを用いて硫化(X=S)することで、式xlviiの化合物を得る。残存の保護基を脱保護することで、一般式(III)の化合物を得る。

【0221】

10

20

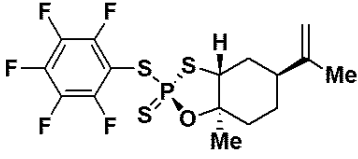
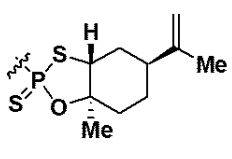
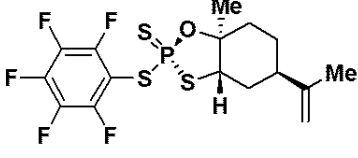
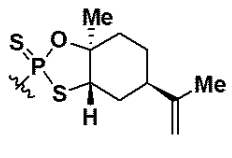
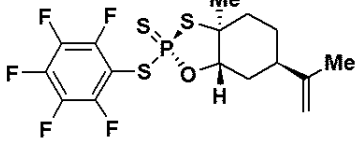
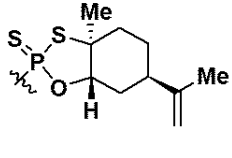
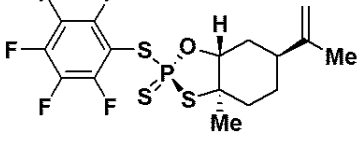
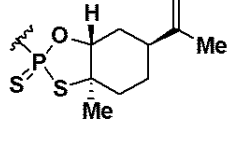
30

40

50

【表 2 1】

表 1 有機リン酸試薬および類似の P(V) 基

有機リン酸(V)試薬	P(V) 基
 試薬-1	
 試薬-2	
 試薬-3	
 試薬-4	

【実施例】

【0222】

本発明は、次の実施例においてさらに定義される。該実施例は説明によってのみ与えられと理解されるべきである。上記の検討および実施例から、当業者は本発明の本質的な特徴を解明することが出来、発明の精神および範囲から離れることなく、本発明を幅広い用途および条件に適応させるために様々な変更および修正を行うことが出来る。その結果、本発明は以下で説明する実施例によって制限されず、むしろ本明細書に添付の請求項により定義される。

【0223】

(略語)

次に示す実施例中のものを含む本出願で使用され得る略語は、以下の通りである：

10

20

30

40

50

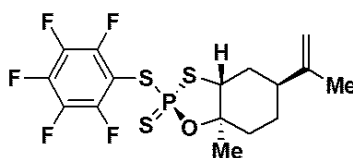
【表 2 2】

略語	正式名称
Ac	アセチル
ACN	アセトニトリル
aq.	水性
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DDTT	((ジメチルアミノ-メチリデン)アミノ)-3H-1,2,4-ジチアゾリン-3-チオン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMOCP	2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン 2-オキシド
DMTr	4,4'-ジメトキシトリチル
EtOAc	酢酸エチル
Et ₃ N または TEA	トリエチルアミン
EtOH	エタノール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル
MeOH	メタノール
RT	室温
satd. または sat'd	飽和
TBS	t-ブチルジメチルシリル
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸
Tr または Trt	トリチル
t _R	保持時間

【0 2 2 4】

(リン(V)試薬の製造)

【化 2 3 4】



試薬 1

10

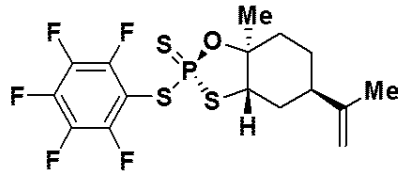
20

30

40

50

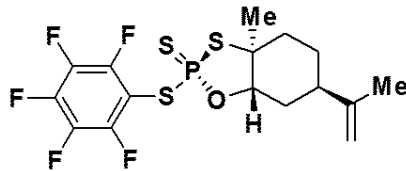
【化 2 3 5】



試薬 2

【化 2 3 6】

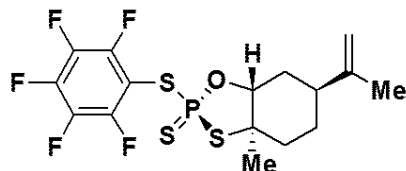
10



試薬 3

【化 2 3 7】

20



試薬 4

本発明の実施例の製造において使用するリン(V)試薬(試薬1-4)は、USSN 62/657551(2018年4月13日出願)、USSN 62/6568098(2018年5月7日出願)、USSN 62/697896(2018年7月13日出願)、およびUSSN 62/729314(2018年9月10日出願)に記載の工程に従って製造した。

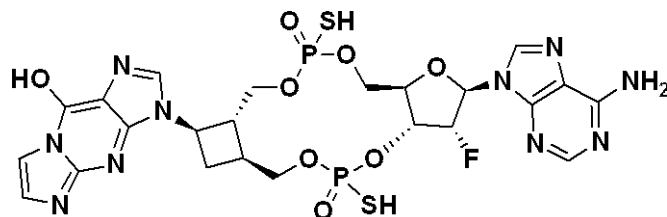
30

【0 2 2 5】

実施例1-1、1-2、1-3および1-4

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{9-ヒドロキシ-3H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

【化 2 3 8】



40

1-1 (ジアステレオマー1)

1-2 (ジアステレオマー2)

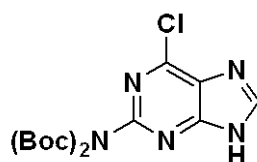
1-3 (ジアステレオマー3)

1-4 (ジアステレオマー4)

50

中間体1Aの製造:

【化239】



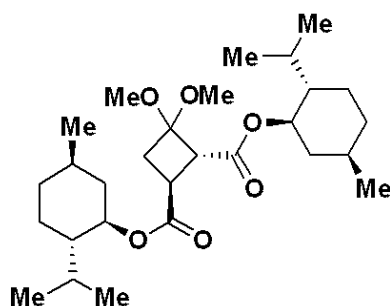
1A

6-クロロ-9H-プリン-2-アミン(4.24g、25.0mmol)/THF(200mL)を含むスラリーに、DMAP(0.31g、2.50mmol)を加え、次いでBOC無水物(17.41mL、75mmol)を加えた。反応液を一夜攪拌し、次いで乾固するまで濃縮した。得られた粗製物質を酢酸エチル(200mL)に溶解し、HCl(1N)、および飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。この粗製物質をMeOH(100mL)および飽和NaHCO₃水溶液に溶解し、50℃で1時間加熱した。得られた混合物は、有機溶媒を除去して濃縮し、水層をDCM(3 x 100mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をTHF(50mL)に再び溶解し、少量のセライト(10g)に吸着させ、ISCOシリカゲルクロマトグラフィーシステム(120g ISCOシリカゲルカラム、グラジエント: MeOH/DCM/(0%-10%))を30分かけて溶出)を用いて精製し、1A(3g、8.11mmol、32.4% 収率)を得た。

【0226】

中間体1Bの製造:

【化240】



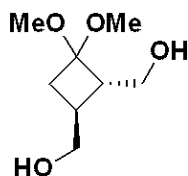
1B

-78℃のビス((1R,2S,5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)フマレート(5g、12.7mmol)/トルエン(64mL)溶液に、ジエチルアルミニウムクロリド(25mL、25mmol)を窒素雰囲気下で滴下して加えた。この反応液を-78℃で10分間攪拌し、次いで1,1-ジメトキシエタン(1.3mL、14mmol)を加え、反応液をさらに10分間攪拌した。反応液をメタノール(1mL)および15%水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を滴下して加えてクエンチした。メタノール(2.5mL)を加え、混合物を10分間攪拌した。混合物に、硫酸マグネシウム(1g)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。懸濁液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗製物質を得た。この粗製物質は、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル120g以上、溶媒: 0-10% 酢酸エチル/ヘキサンを20分でグラジエント)を用いて精製し、次いで再結晶し(95:5 メタノール:水)、1B(5.6g、91%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 4.85 - 4.66 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.61 (dd, J=11.9, 10.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.34 (m, 8H), 1.12 - 0.84 (m, 18H), 0.80 - 0.75 (m, 6H)

【0227】

中間体1Cの製造:

【化 2 4 1】



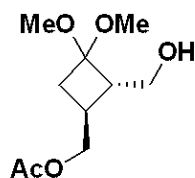
1C

0℃の1B(17g、35.4mmol)/THF(88mL)溶液に、LAH(2.01g、53.0mmol)を加えた。反応液を室温にゆっくり加温し、次いで55℃で5時間加熱し、続いて室温で16時間撹拌した。溶液を0℃に冷却し、水(5mL)および15%NaOH水溶液(5mL)でクエンチし、室温にゆっくり加温し、10分間撹拌した。水(20mL)を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。この混合物に、MgSO₄(10g)を加え、10分間撹拌を続けた。それを次いでセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた物質をヘキサン(200mL)に溶解し、水(3 x 150mL)で抽出した。水層の抽出物を合わせて硫酸アンモニウムで飽和させた。水層を酢酸エチル(3 x 125mL)で抽出し、有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧濃縮し、1C(3.74g、60%)を無色透明の油状物として得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.56 (dd, J=10.4, 8.3 Hz, 1H), 3.21 (d, J=2.2 Hz, 6H), 2.49 - 2.24 (m, 2H), 2.23 - 1.95 (m, 2H), 1.72 (ddd, J=12.4, 7.6, 1.0 Hz, 2H)

【0 2 2 8】

中間体1Dの製造:

【化 2 4 2】



1D

1C(24g、136mmol)/トルエン(1362mL)の溶液に、室温で酢酸ビニル(129g、1498mmol)を加えた。次いで、リパーゼ(ブタ膵臓由来、36g、136mmol)を一度に加え、得られた淡色懸濁液を21.6時間室温で撹拌した。混合物を次いでセライト濾過し、濾過ケーキをEtOAcで濯いだ。濾液を合わせ、次いで減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(330g ISCOカラム、溶離溶媒: 0-100% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1D(30g、137mmol、101% 収率)を油状物として得て、次の反応にそのまま用いた。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 4.27 - 3.99 (m, 2H), 3.88 - 3.61 (m, 2H), 3.33 - 3.05 (m, 6H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 1H)

【0 2 2 9】

中間体1Eの製造:

10

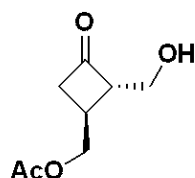
20

30

40

50

【化 2 4 3】



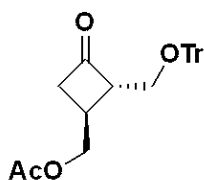
1E

トシル酸(1.307g、6.87mmol)を、1D(30g、137mmol)/アセトン(500mL)の溶液に室温で一度に加えた。反応液は反応が完了するまで室温で3時間攪拌した。Et₃N(1.916mL、13.75mmol)を加え、混合物を減圧濃縮した。得られた残渣は次いでISCOシステム(ヘキサン/酢酸エチルグラジエント)を用いて精製し、生成物を酢酸エチルのみで溶出した。次いで生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮した。濃縮中、熱はかけず、1E(22g、93%)を油状物として得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 4.44 - 4.22 (m, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 2.66 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)

【0 2 3 0】

中間体1Fの製造:

【化 2 4 4】



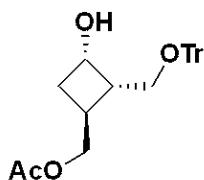
1F

1E(23.67g、137mmol)/無水DCM(916mL)溶液を、窒素雰囲気下、室温でEt₃N(30.7mL、220mmol)、続いてDMAP(1.680g、13.75mmol)で処理した。(クロロメタントリイル)トリベンゼン(49.8g、179mmol)を次いで一度に加え、得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で一夜攪拌させた。この反応液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(200mL)を加えてクエンチした。次いで水層をさらにDCM(100mL)を加えて抽出し、有機層を合わせて次いで乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。得られた油状物を次いでISCOカラム(330g、溶離溶媒: 0-40% 酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、1F(31.83g、77mmol、55.9%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 7.57 - 7.39 (m, 6H), 7.39 - 7.18 (m, 9H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 3H)

【0 2 3 1】

中間体1Gの製造:

【化 2 4 5】



1G

10

20

30

40

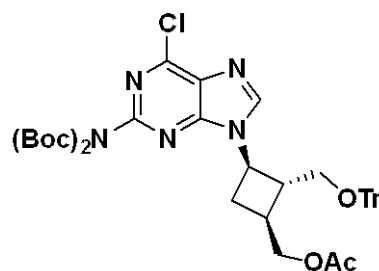
50

1F(12g、29.0mmol)の攪拌溶液に、LS-セレクトリド(36.2mL、36.2mmol)を圧力平衡側管付漏斗を介して窒素雰囲気下、-78℃で滴下して加えた。滴下が完了するまで計30分要した。反応液を次いで-78℃で40分間攪拌させた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液(85mL)をゆっくり加えてクエンチし、次いで冷浴を外し、氷浴に交換した。内部温度が0℃に達した際に、過酸化水素(59.1mL、579mmol)をガラスピペットで滴下して加えた。得られた混合物を室温で～4時間攪拌した後、水に希釈し、酢酸エチル(3x)で抽出した。有機層を合わせて、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。この粗製物質は、カラムクロマトグラフィー(ISCOシステム、溶離溶媒: 0-40% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)を用いて精製した。フラクションを回収し、濃縮し、1G(7.75g、18.61mmol、64.3% 収率)を得た。¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 7.60 - 7.42 (m, 6H), 7.42 - 7.18 (m, 10H), 4.61 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.47 - 3.27 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.44 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 3H)

【0232】

中間体1Hの製造:

【化246】



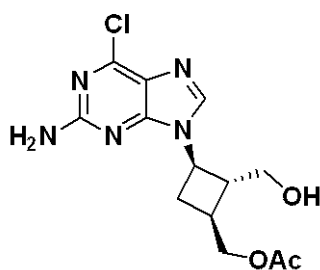
1H

トリフェニルホスフィン(732mg、2.79mmol)を含むTHF(12mL)/トルエン(6mL)混合溶液を氷浴で冷却し、DIAD(0.525mL、2.70mmol)を滴下して処理し、クリーム色のスラリーを得た。このスラリーに、1G(750mg、1.801mmol)および1A(999mg、2.70mmol)を含むTHF(5mL)溶液を加えた。氷浴を外し、反応液を35℃で20時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、乾固するまで濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(80g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-100% EtOAc/DCMで20分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、1H(900mg、1.171mmol、65.1% 収率)を得た。m/z (768、M+H)

【0233】

中間体1Iの製造:

【化247】



1I

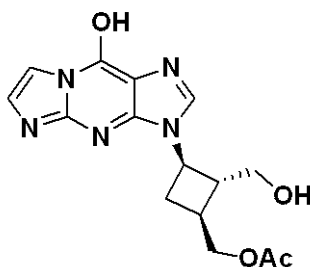
1H(900mg、1.171mmol)/DCM(10mL)の溶液に、トリエチルシラン(1.871mL、11

.71mmol)、次いでTFA(0.902mL、11.71mmol)を加えた。この反応液を30分間攪拌した。さらにTFA(0.45mL)を加え、反応液をさらに30分間攪拌させた。反応液を次いで追加のDCM(50mL)で希釈し、アンモニア水(～5mL)でクエンチし、分液漏斗で振り混ぜ、有機層を単離し、水層をさらにDCM(2 x 10mL)で抽出した。有機層の抽出物を合わせて、pH 7の緩衝液で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(12g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-10% MeOH/DCMで10分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、1I(275mg、0.844mmol、72.1% 収率)を得た。 m/z (326、 $M+H$)

【0234】

中間体1Jの製造:

【化248】



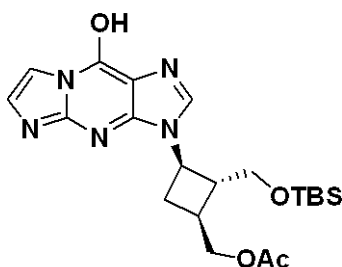
1J

1I(275mg、0.844mmol)/エタノール(5mL)の懸濁液に、酢酸ナトリウム/酢酸緩衝液(pH 4.5、4.22mL、4.22mmol)を加え、次いでブromoアセトアルデヒド(3mL、3.75mmol)のエタノール性水溶液を加えた。この反応液を45℃で22時間加熱した。反応液を次いで氷浴中0℃に冷却し、固体の重炭酸アンモニウムを用いて中和した。得られた固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。固形物を再びDCM/MeOH(5mL)に溶解し、少量のセライト(2g)に吸着させ、ISCOシリカゲルクロマトグラフィーシステム(4g ISCOシリカゲルカラム、MeOH/DCM(0%-10%)で10分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、所望の1J(135mg、0.407mmol、48.3% 収率)を得た。 m/z (332、 $M+H$)

【0235】

中間体1Kの製造:

【化249】



1K

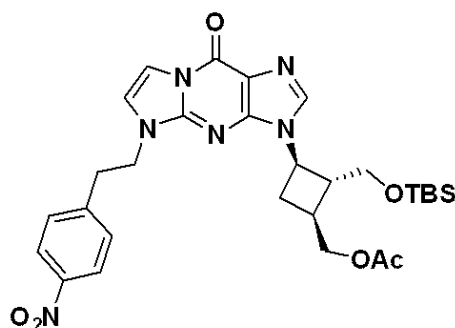
イミダゾール(216mg、3.17mmol)を含むDMF(1mL)溶液に、TBS-Cl(199mg、1.320mmol)を加え、この混合物を20分間攪拌した。1J(175mg、0.528mmol)を含む溶液を、TBSCl/イミダゾールの溶液に加えて、20時間攪拌させた。追加のイミダゾール(50mg)およびTBSCl(25mg)を加え、この反応液を50℃で1時間加熱した。反応液を次いで室温に冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(2 x 20mL)、10%LiCl水溶液(2 x 10mL)および飽和NaCl水溶液(10mL)で洗浄した。洗浄で用いた水層を合わせて追加の酢酸エチル(5

0 mL)で再び抽出し、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機層を合わせて、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(12 g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-5% MeOH/DCMで10分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、1K(220 mg、0.494 mmol、93% 収率)を得た。m/z (446、M+H)

【0236】

中間体1Lの製造:

【化250】



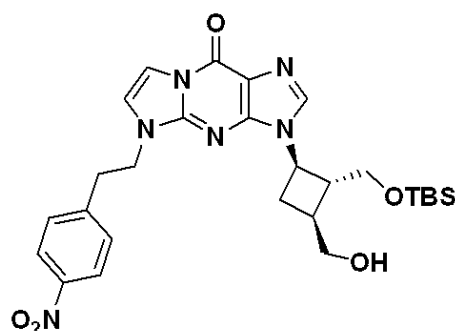
1L

1K(210 mg、0.471 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(158 mg、0.943 mmol)およびトリフェニルホスフィン(253 mg、0.966 mmol)を含む0°Cのジオキサン(5 mL)溶液に、DIAD(0.183 mL、0.943 mmol)を加えた。反応液を室温で20時間攪拌し、次いで濃厚な油状物になるまで濃縮した。得られた残渣をDCM(1 mL)に再び溶解し、少量のセライト(1 g)に吸着させ、ISCOシリカゲルクロマトグラフィーシステム(12 g ISCOシリカゲルカラム、MeOH/DCM(0%-10%)で10分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、所望の1L(180 mg、0.303 mmol、64.2% 収率)を得た。m/z (595、M+H)

【0237】

中間体1Mの製造:

【化251】



1M

中間体1L(265 mg、0.446 mmol)をアンモニア(7N)/メタノール溶液(5 mL、35.0 mmol)に溶解し、バイアルに密封し、35°Cで2時間加熱した。反応液を次いで濃縮し、粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(4 g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-5% MeOH/DCMで10分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、1M(180 mg、0.326 mmol、73.1% 収率)を得た。m/z (553、M+H)

【0238】

中間体1Nの製造:

10

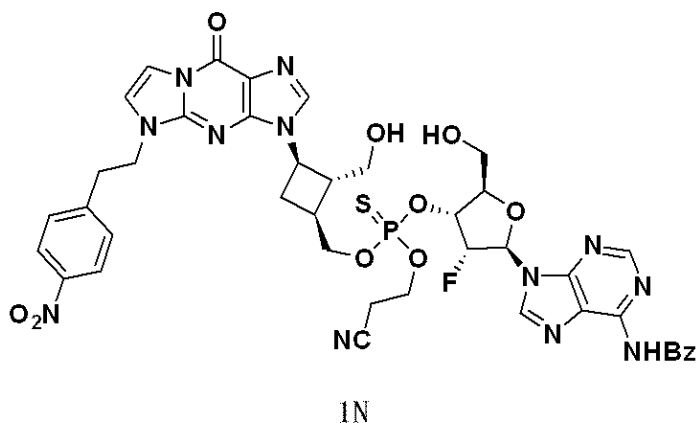
20

30

40

50

【化 2 5 2】



テトラゾール(25.10mg、0.358mmol)および(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル2-シアノエチルジイソプロピルホスホロアミダイト(Sigma-Aldrich、285mg、0.326mmol)を含むアセトニトリル(5mL)溶液をロータリーエバポレーターで乾固するまで濃縮し(2 x 5mL)、次いでアセトニトリル(5mL)に再懸濁し、窒素雰囲気下に置いた。別のフラスコに、1M(180mg、0.326mmol)を懸濁し、乾燥アセトニトリル(5mL)を加え、これをロータリーエバポレーターで乾固するまで濃縮した(2 x 5mL)。この物質をアセトニトリル(2mL)に再懸濁し、次いで(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル2-シアノエチルジイソプロピルホスホロアミダイトの攪拌溶液にシリンジで加えた。反応液を真空にし、窒素ガスでパージし、次いで密封した。得られた反応液を1時間室温で攪拌させた。反応液を次いで50℃で20時間加熱し、室温に冷却し、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(100mg、0.489mmol)で処理した。反応液を1時間攪拌し、次いで濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-5% MeOH/DCMで20分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製した。所望の化合物を含むフラクションを濃縮し、得られた粗製物質をDCM(5mL)に溶解し、トリエチルシラン(550 μL)を加え、次いでTFA(125 μL)を加えた。反応液を乾固するまで濃縮し、次いでACN(4mL)に再び懸濁し、トリエチルアミントリヒドロフルオロフルオリド(550 μL)を加えた。反応液を35℃で30分間加熱した。反応混合物をISCO 150g Gold C-18 RediSep Rf カラム(移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水(0.01M酢酸アンモニウム); 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水(0.01M酢酸アンモニウム)で予め平衡化)にロードした。その化合物をグラジエント(0%Bで2カラムボリューム溶出後、100%Bに20カラムボリュームかけて溶出)を用いて溶出し、化合物1N(200mg、0.212mmol、65.1%収率)を得た。m/z (943、M+H)

【0 2 3 9】

中間体10の製造:

10

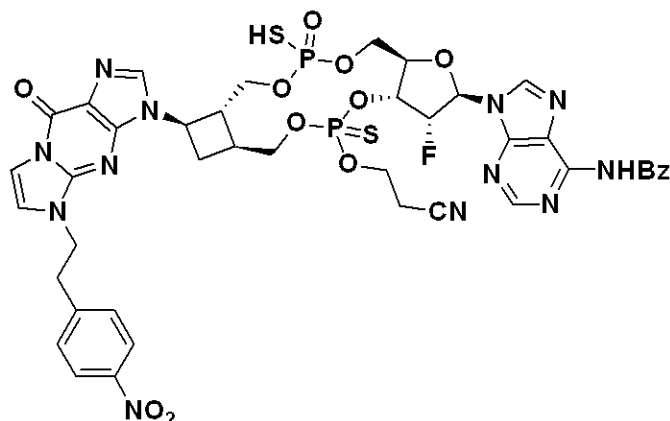
20

30

40

50

【化 2 5 3】



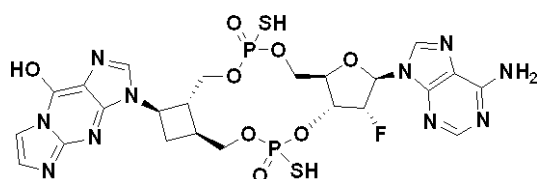
10

中間体1N(200mg、0.212mmol)をピリジン(10mL)に溶解し、乾固するまで濃縮した。この工程をピリジン(10mL)で1回以上繰り返し、得られた残渣を窒素雰囲気下で乾燥ピリジン(30mL)に懸濁し、10分毎にピリジン(10mL)に溶解した亜リン酸ジフェニル(0.081mL、0.424mmol)で少量ずつ(～0.2mL)処理した。反応液を次いでDDTT(109mg、0.530mmol)で処理し、10時間攪拌した。反応液を乾固するまで濃縮し、アセトニトリル(5mL)に再び懸濁し、セライト(2g)に吸着させ、逆相ISCO C-18 Gold column(移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水(0.01M 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水(0.01M 酢酸アンモニウム含有)で予め平衡化、グラジエント: 0%Bで2カラムボリューム溶出後、100%Bで20カラムボリュームかけて溶出)を用いて精製し、10(150mg、0.147mmol、69.3% 収率)を得た。M+H(1021、M+H)は4つのジアステレオマーの混合物としての値。

【0 2 4 0】

実施例1-1、1-2、1-3および1-4

【化 2 5 4】



1-1 (ジアステレオマー1)

1-2 (ジアステレオマー2)

1-3 (ジアステレオマー3)

1-4 (ジアステレオマー4)

中間体10(185mg、0.181mmol)をアンモニア(7N)/MeOH(5mL、35.0mmol)に懸濁し、バイアルに密封し、一夜攪拌した。この反応液を次いで乾固するまで濃縮した。得られた粗製物質をピリジン(1mL)に溶解し、DBU(225μL、1.493mmol)を加え、反応液を35℃で3時間加熱した。反応液を次いで濃縮し、残渣を水(1mL)に懸濁し、酢酸アンモニウム/酢酸緩衝液(pH 4.5)でpH～8にし、逆相ISCO C-18 Gold column(移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水(0.01M 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水(0.01M 酢酸アンモニウム含有)を用いて予め平衡化、グラジエント: 0%Bで2カラムボリューム溶出後、100%Bで20カラムボリュームかけて溶出)を用いて精製し、4つのジアステレオマーの混合物を得た。4つの異性体を合わせて水(2mL)に溶解し、分取逆相HPLC(カラム: Xselect CSH C18 Column、3.5μm、3.0 X 150mm; 移動相 A: トリエチル酢酸

アンモニウム(20mM、pH 6.5); 移動相 B: 80:20 ACN:トリエチル酢酸アンモニウム(20 mM、pH 6.5); グラジエント: 10%-12%Bで9分かけて溶出後、次いで12-23%Bで5分かけて溶出し、次いで23%-95%Bで1分かけて溶出; 流速: 20mL/分)を用いて精製し、4つのジアステレオマーを得た。所望の生成物を含むフラクションを合わせて遠心エバポレーターで乾燥した。

実施例1-1: 5mg 保持時間: 0.39分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%TFA含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bから2%Bに0.5分かけて溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) 観測質量: 715.2 (M+H) ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 2H)

10

実施例1-2: 5mg 保持時間: 0.41分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%TFA含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bから2%Bに0.5分かけて溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) 観測質量: 715.1 (M+H) ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.16 (br d, J=1.5 Hz, 1H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 5.49 - 5.32 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 3H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.58 - 2.39 (m, 2H)

20

実施例1-3: 10mg 保持時間: 0.42分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%TFA含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bから2%Bに0.5分かけて溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) 観測質量: 715.0 (M+H) ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.61 - 8.59 (m, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 5.64 - 5.48 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 3H)

30

実施例1-4: 10mg 保持時間: 0.46分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%TFA含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bから2%Bに0.5分かけて溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) 観測質量: 715.1(M+H) ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.61 - 8.59 (m, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 5.64 - 5.48 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 3H)

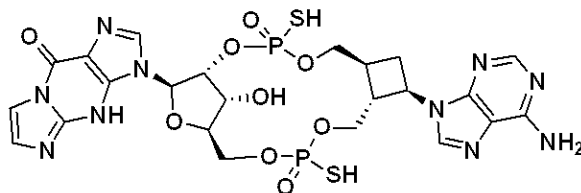
40

【0241】

実施例2-1、2-2、および2-3

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0 ^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

【化 2 5 5】



2-1 (ジアステレオマー1)

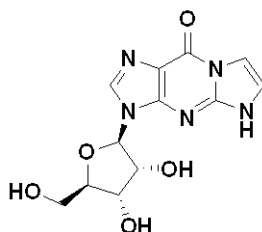
2-2 (ジアステレオマー2)

2-3 (ジアステレオマー3)

10

中間体2Aの製造:

【化 2 5 6】



2A

20

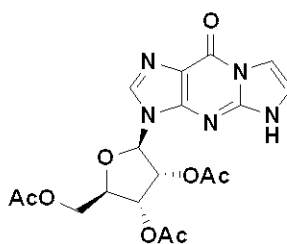
(2R,3R,4S,5R)-2-(2-アミノ-6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(10g、33.1mmol)を含むAcOH/NH₄OAc緩衝液(pH 4.5、100mL)およびEtOH(100mL)溶液に、2-ブロモアセトアルデヒド(80mL、104mmol)を加えた。反応液を37℃で48時間加熱した。濾液を次いで固体の重炭酸アンモニウムでpH~7に中和し、得られた固形物を濾過して回収し、その固形物をアセトニトリルで濯いだ。濾液を~1/2の体積までロータリーエバポレーターで濃縮し、次いでアセトニトリル(~100mL)で処理し、第2クロップの生成物を回収し、追加のアセトニトリルで濯ぎ、2A(5g、16.27mmol、49.1% 収率)を得た。m/z (308、M+H) ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8.15 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.42 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 2H), 4.50 (q, J=5.3 Hz, 1H), 4.14 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J=3.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H)

30

【0 2 4 2】

中間体2Bの製造:

【化 2 5 7】



2B

40

2A(4.5g、14.65mmol)を含む溶液をピリジン(50mL)に溶解し、スラリーをロータリーエバポレーターで乾固するまで共沸し、次いでピリジン(50mL)に再溶解し、無水酢酸(13.82mL、146mmol)を滴下して処理した。反応液を20時間攪拌し、次いでMeOH(10

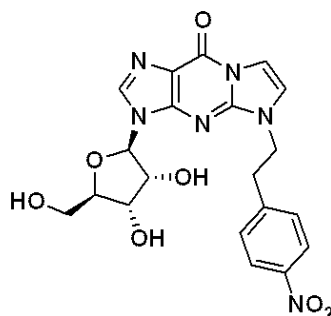
50

mL)で処理し、濃縮した。得られた物質をDCM(100mL)に溶解し、1.5N K₂HPO₄水溶液(1 x 50mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(1%-10% DCM(0.1%TEA)/MeOHで15分のグラジエントかけて溶出)を用いて精製し、2B(3.1g、7.15mmol、48.8% 収率)を得た。m/z (434、M+H) ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.58 - 12.53 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J=2.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.92 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=5.9, 4.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.26 (m, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 3H), 2.04 (d, J=2.4 Hz, 6H)

【0243】

中間体2Cの製造:

【化258】



2C

2B(2.5g、5.77mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(1.543g、9.23mmol)およびトリフェニルホスフィン(2.270g、8.65mmol)を含むTHF(50mL)溶液に、DIAD(1.682mL、8.65mmol)を滴下して加えた。反応液を室温で20時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(80g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(5%-100% DCM/EtOAcで30分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、(2R,3R,4R,5R)-2-(アセトキシメチル)-5-(5-(4-ニトロフェネチル)-9-オキソ-5,9-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイル・二酢酸塩を得た。m/z (583、M+H) 粗製(2R,3R,4R,5R)-2-(アセトキシメチル)-5-(5-(4-ニトロフェネチル)-9-オキソ-5,9-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイル・二酢酸塩をアンモニア(7N)/MeOH(50mL)に再び溶解し、20時間攪拌した。反応液を次いで~1/2の体積になるまで濃縮し、ジエチルエーテル(~50mL)で処理した。得られた固形物を濾過して回収し、ジエチルエーテルで濯ぎ、乾燥させ、2C(2.5g、5.48mmol、95% 収率)を得た。m/z (457、M+H) ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8.16-8.10 (m, 3H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H)

【0244】

中間体2Dの製造:

10

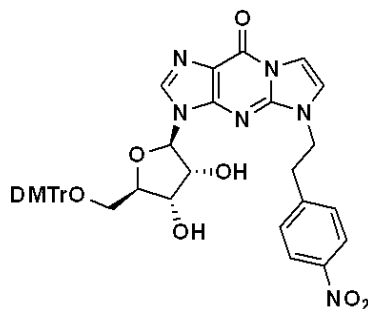
20

30

40

50

【化 2 5 9】



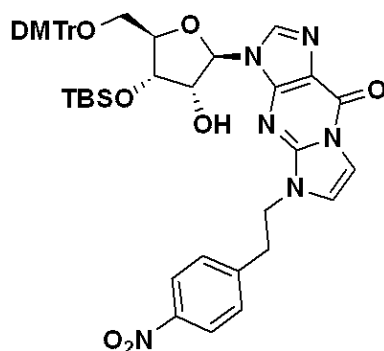
2D

2C(2.5g、5.48mmol)を含むピリジン(40mL)溶液を濃厚な油状物になるまで濃縮した。油状物にピリジン(40mL)を追加して2回目の共沸を行った。得られた粘性のある油状物を窒素雰囲気下でピリジン(30mL)に再び溶解し、4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)(2.227g、6.57mmol)を少量ずつ加えた。反応液を20時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた残渣をDCM(100mL)に希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(25mL)および飽和NaCl水溶液で洗浄し、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(5%-100% EtOAc/DCM(0.25%TEA含有DCM)で20分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、2D(1.95g、2.57mmol、46.9% 収率)を得た。m/z (759、M+H)¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8.13 - 8.06 (m, 3H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 7H), 6.72 (dd, J=16.5, 8.9 Hz, 4H), 5.92 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.68 (q, J=5.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J=5.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.66 (m, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 3H)

【0 2 4 5】

中間体2Eの製造:

【化 2 6 0】



2E

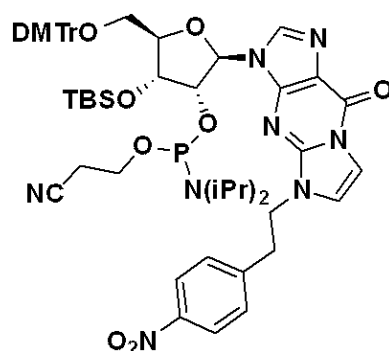
中間体2D(3.75g、4.94mmol)およびイミダゾール(0.841g、12.36mmol)をDMF(25mL)に溶解し、TBS-Cl(0.782g、5.19mmol)を加えた。反応液を窒素雰囲気下、18時間攪拌した。この反応混合物を次いでEtOAc/10%LiCl水溶液(200mL/50mL)を含む分液漏斗に注ぎ、振り混ぜた。水層をデカンテーションし、有機層を追加の10%LiCl水溶液(50mL)、飽和NaCl水溶液で洗浄し、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(220g)にチャージし、Teledyne ISC

0システム(0%-50% EtOAc/DCM(0.25%TEA)で30分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、ゆっくり溶出して2E(900mg、1.03mmol、21% 収率)を得た。保持時間: 1.18分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%TFA含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) 観測質量: 873.5 (M+H) ^{1} H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 8.24 - 8.09 (m, 2H), 8.00 - 7.86 (m, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 6.93 - 6.77 (m, 4H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 6.09 - 5.95 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.80 (d, J=0.8 Hz, 6H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)

【0246】

中間体2Fの製造:

【化261】



2F

2E(900mg、1.031mmol)を含むDCM(10mL)溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(146mg、1.237mmol)を加え、次いで3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(0.680mL、2.062mmol)を加えた。この混合物を20時間攪拌し、次いで追加のDCM(50mL)で希釈し、10%NaHCO₃水溶液(25mL)でクエンチした。有機層を単離し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(12g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-100% EtOAc/DCM(0.25%TEA)で15分のグラジエントかけて溶出)を用いて精製し、2F(1.1g、1.025mmol、99% 収率)を得た。保持時間: 1.15分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%TFA含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0247】

中間体2Gの製造:

10

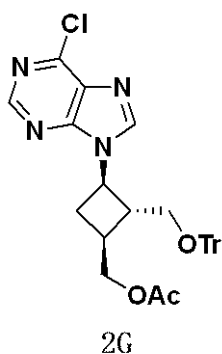
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

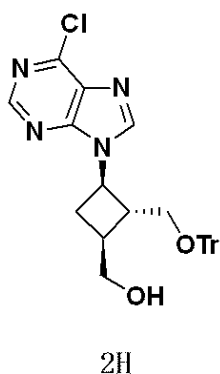
0℃のPh₃P(1.071g、4.08mmol)/THF(20mL)およびトルエン(4mL)溶液に、DIAD(0.700mL、3.60mmol)を加えた。反応液を0℃で30分間攪拌した。反応液に、6-クロロ-9H-プリン(0.557g、3.60mmol)および1G(1.0g、2.4mmol)を加えた。反応液を50℃で16時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた粗製物質は、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル40g以上、0-100% 酢酸エチル/ヘキサンで15分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、2G(1.0g、1.8mmol、75% 収率)を白色発泡体として得た。[M+H]⁺ = 553.2

【 0 2 4 8】

20

中間体2Hの製造:

【化 2 6 3】



30

0℃の2G(1.74g、3.15mmol)/THF(16mL)溶液に、メチルマグネシウムクロリド(3M THF溶液、2.1mL、6.3mmol)を加えた。この混合物を室温に加温し、反応混合物を2時間攪拌した。この反応混合物を次いで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、室温で10分間攪拌した。混合物を次いでEtOAcおよび水の間に分配し、有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。得られた粗製物質は、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル80g以上、0-100% EtOAc/DCMで15分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、2H(1.16g、2.27mmol、72% 収率)を白色固体として得た。LCMS [M+H]⁺ = 511.3

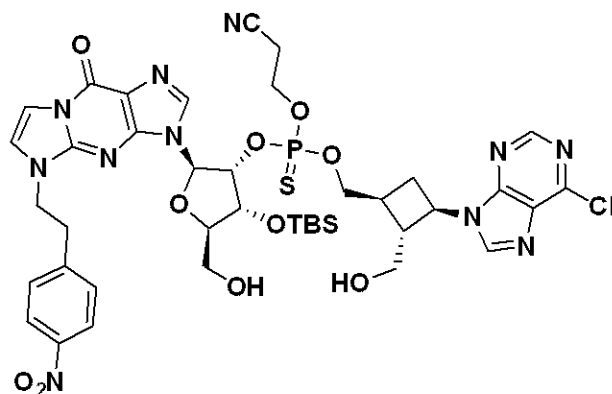
40

【 0 2 4 9】

中間体2Iの製造:

50

【化 2 6 4】



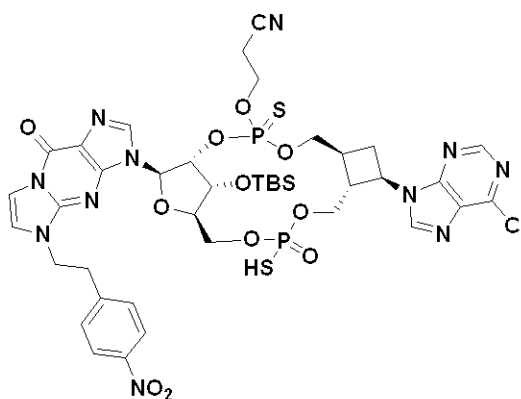
2I

1H-テトラゾール(212mg、3.03mmol)および2H(310mg、0.607mmol)を含むMeCN(3mL)溶液をロータリーエバポレーターで共沸し(2 x 3mL)、次いでMeCN(3mL)に再懸濁し、活性化4 Å MS(150mg)を加え、混合物を窒素雰囲気下に置いた。別のバイアルに、2F(846mg、0.789mmol)/乾燥アセトニトリル(4mL)を懸濁し、これをロータリーエバポレーターで共沸し(3 x 1mL)、次いでアセトニトリル(4mL)に再び懸濁した。この混合物を、上記のアルコール-テトラゾールの攪拌溶液にシリンジで加えた。反応液を室温で一夜攪拌させた。反応混合物を次いで(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(249mg、1.213mmol)で処理し、室温で一夜攪拌した。反応混合物を次いで濃縮し、EtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃および次いで食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮し、減圧乾燥した。得られた粗製物質を次いでDCM(30mL)に懸濁し、2,2-ジクロロ酢酸(2.444mL、4.25mmol)、続いてトリエチルシラン(0.678mL、4.25mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を次いでDCMに希釈し、NaHCO₃水溶液で中和した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗製混合物は、C18逆相ISCO gold column(120g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; 20%Bで5分間溶出後、次いで20-100%Bで20分かけて溶出)を用いて精製し、70-80%のグラジエント時に生成物のピークが溶出し、2I(340mg、0.350mmol、57.8% 収率)を得た。m/z (970.3、M+H)

【0 2 5 0】

中間体2Jの製造:

【化 2 6 5】



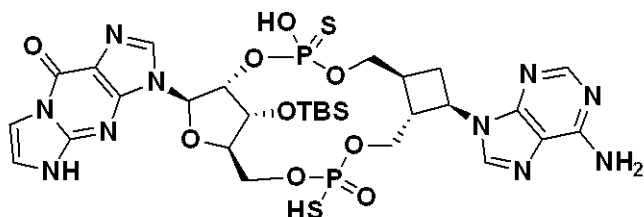
2J

中間体2I(0.34g、0.350mmol)を乾燥ピリジン(5mL)に溶解した。溶液をロータリーエバポレーターで共沸した。ピリジンでの共沸を繰り返した(2 x 3mL)。得られた残渣を次いで窒素雰囲気下で乾燥ピリジン(70.1mL)に再溶解し、亜リン酸ジフェニル(0.136mL、0.701mmol)/ピリジン(1mL)溶液を30分かけて滴下して処理した。20分後、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.288g、1.401mmol)を加え、反応液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を次いで乾燥するまで濃縮した。得られた残渣をEtOAcに懸濁し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を回収し、食塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮した。得られた粗製物質を次いMeCNで数回共沸し、MeCNに懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、MeOHに懸濁し、再び濾過した。この濾液を次いでC18逆相ISCO gold column(150g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; 10%Bで3分間溶出後、次いで10-65%Bで15分かけて溶出し、次いで65%Bで2分間溶出し、65%-100%Bで12分かけて溶出)を用いて精製し、3つの生成物が重なったピークが55-65%のグラジエント時に溶出し、2J(28%、104mg)を得た。m/z (1048.3、M+H)

【0251】

中間体2Kの製造:

【化266】



2K-1 および 2K-2

2J(83mg、0.079mmol)を含むバイアルに、30%アンモニア水(5mL、34.7mmol)を加え、反応混合物を30℃で一夜攪拌した。反応混合物を窒素気流下で濃縮し、次いで水を除去するためにトルエン(3 x 3mL)で共沸した。得られた残渣を次いでアセトニトリル(3 x 3mL)で共沸し、次いでピリジン(3 x 3mL)で共沸した。粗製生成物をピリジン(1.583mL)、DBU(0.119mL、0.792mmol)およびニトロメタン(0.064mL、1.187mmol)の混合物で処理し、30℃で一夜加熱した。追加の乾燥ピリジン(200μL)、DBU(0.060mL、0.396mmol)およびニトロメタン(0.021mL、0.396mmol)を反応混合物に加え、それを30℃でさらに4時間攪拌した。反応混合物をMeCNに希釈し、酢酸(0.091mL、1.583mmol)で処理し、次いで濃縮した。得られた粗製物質は、C18逆相ISCO gold column(50g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; 0-40%Bで15分かけて溶出後、次いで40-100%Bで5分かけて溶出)を用いて精製し、2K-1を単一のジアステレオマーとして、および2K-2を2つのジアステレオマーの混合物として得た。

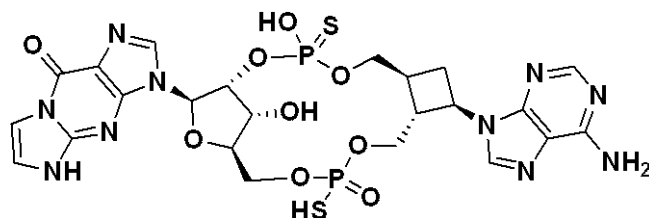
2K-1: (26mg) LCMS: m/z 827.2 (M+H)、保持時間: 0.71分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

2K-2: (14mg) LCMS: m/z 827.2 (M+H)、保持時間: 0.65分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0252】

実施例2-1、2-2、および2-3

【化 2 6 7】



2-1 (ジアステレオマー1)

2-2 (ジアステレオマー2)

2-3 (ジアステレオマー3)

10

2K-1(25mg、0.030mmol)/ピリジン(1mL)の溶液に、トリエチルアミントリヒドロフルオリド(0.074mL、0.454mmol)を加え、反応混合物を37℃で一夜攪拌した。反応混合物を次いで緩やかな窒素気流下で濃縮し、次いでMeCNで共沸した。得られた粗製物質は、逆相ISCO gold column(15.5g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム: 0%Bで1.5分間溶出後、0-20%Bで6分かけて溶出し、20%Bで1.5分間溶出し、次いで20-100%Bで7分かけて溶出)を用いて精製し、実施例2-1(9.5mg)を単一のジアステレオマーとして得た。LCMS: m/z 713.0 (M+H)、保持時間: 0.42分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

20

中間体2K-2を2K-1と類似の操作で処理し、2つのジアステレオマーの混合物、実施例2-2および実施例2-3を得た。LCMS: m/z 713.0 (M+H)、保持時間: 0.41分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

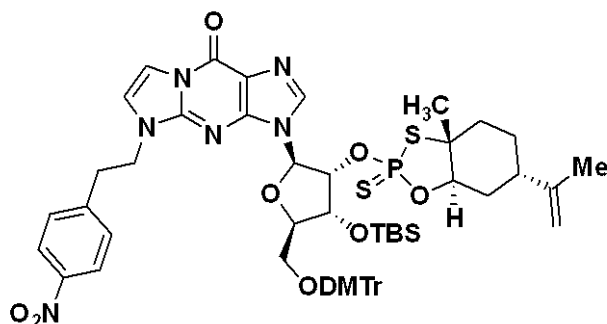
別法として、実施例2-1は、下記に示す方法で製造してもよい。

【0 2 5 3】

30

中間体2Lの製造:

【化 2 6 8】



2L

40

中間体2E(1.01g、1.16mmol)および試薬4(1.03g、2.31mmol)のアセトニトリル(15mL)溶液に、DBU(0.35mL、2.31mmol)を加えた。20分後、反応混合物を酢酸(0.21g、3.47mmol)で中和し、次いで濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(40g、0-100% EtOAc/DCMで溶出)で精製し、中間体2L(1.20g、1.07mmol、93% 収率)を得た。LCMS: m/z 1119.8 (M+H); 保持時間: 1.32分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶

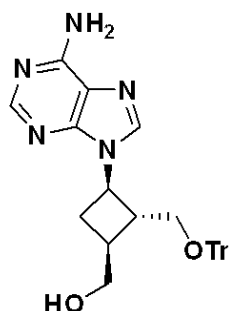
50

出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0254】

中間体2Mの製造:

【化269】



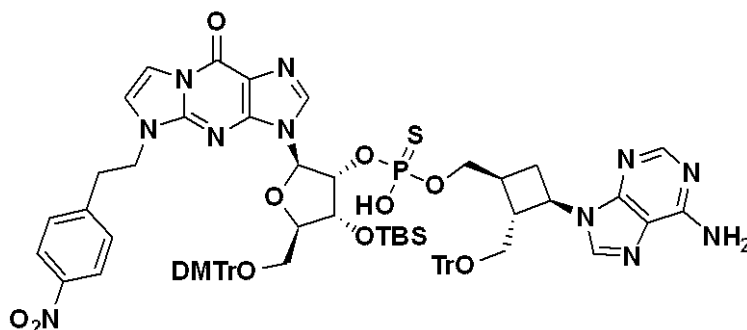
2M

スチールボム(steel bomb)に、中間体2E(1.94g、3.51mmol)、ジオキサン(10mL)を加えた。得られた無色溶液に、30%アンモニア水(20mL、154mmol)を加えた。得られた濁った反応混合物を70℃で2日間加熱した。反応混合物を次いで乾固するまで濃縮した。粗製生成物をセライトに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー(80gカラム、0-20% MeOH/DCMで溶出)で精製し、中間体2M(1.59g、3.23mmol)を白色固体として得た。LCMS: m/z 492.5 (M+H) t_R: 0.82分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 2.1 x 50mm; 1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bで1分で溶出後、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 6H), 7.31 - 7.18 (m, 9H), 5.61 (br s, 2H), 4.61 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.39 (dd, J=9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H)

【0255】

中間体2Nの製造:

【化270】



2N

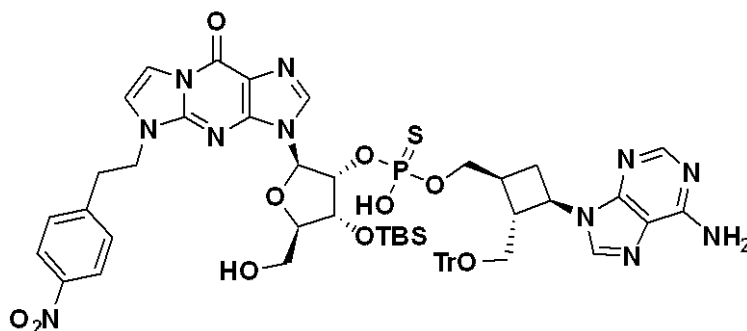
中間体2M(0.791g、1.608mmol)をACN(5mL)で共沸した。次いで中間体2L(1.2g、1.072mmol)を加え、混合物を再びACN(5mL)で共沸した。得られた残渣をTHF(20mL)に溶解し、DBU(0.65mL、4.3mmol)を加えた。室温で20分間攪拌後、酢酸(0.248mL、4.29mmol)を加え、次いで混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(80g、0-10% MeOH/DCMで35分以内に溶出)で精製し、中間体2N(0.71g、0.49mmol、46% 収率)を得た。LCMS: m/z 1442.5 (M+H); 保持時間: 1.19分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 水(0.05%TFA含有);

溶媒 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0256】

中間体20の製造:

【化271】



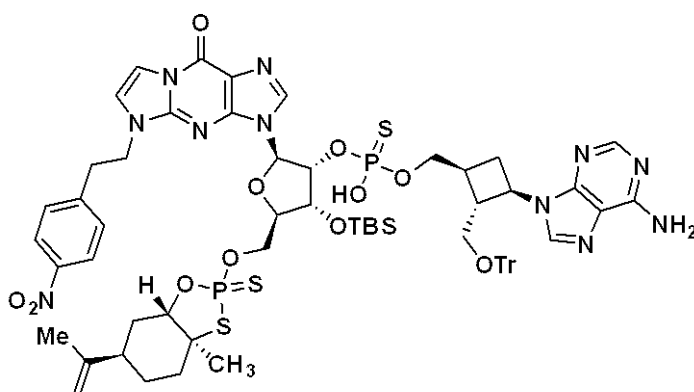
20

中間体2N(710mg、0.49mmol)のDCM(5mL)溶液に、トリエチルシラン(0.39mL、2.46mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(0.12mL、1.48mmol)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。ピリジン(311mg、3.94mmol)を次いで加え、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40g、0-29% MeOH/DCMで溶出)で精製し、中間体20(408mg、0.36mmol、73% 収率)を得た。LCMS: m/z 1140.6 (M+H); 保持時間: 1.03分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50 mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0257】

中間体2Pの製造

【化272】



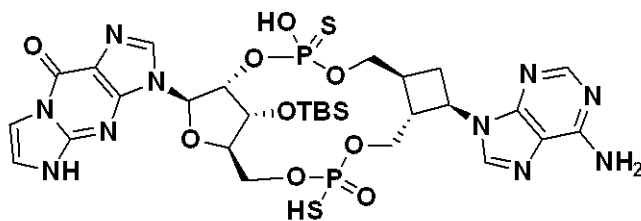
2P

中間体20(408mg、0.36mmol)をACN(5mL)で共沸した。次いで試薬3(320mg、0.72mmol)、続いて乾燥THF(10mL)およびDBU(0.22mL、1.43mmol)を加えた。この反応液を室温で7分間攪拌した。次いで反応液を酢酸(130mg、2.15mmol)で処理し、次いで濃縮した。得られた残渣は、ISCOシリカゲルgold column(24g、0-20% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体20(0.5g、0.24mmol、66% 収率)を得た。LCMS: m/z 1386.4 (M+H); 保持時間: 1.18分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0258】

中間体2Qの製造:

【化273】



2Q

10

中間体2P(500mg、0.24mmol)のDCM(5mL)溶液に、トリエチルシラン(0.45mL、2.8mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(0.20mL、2.36mmol)を加えた。30分後、反応混合物をDBU(1.07mL、7.1mmol)およびTHF(5mL)を含むフラスコに滴下して加えた。得られた混合物をさらに10分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をACN(1mL)に再び溶解し、室温で一夜攪拌した。混合物を次いで40℃で4時間攪拌した。反応混合物を次いで濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル(10mL x 5)でトリチュレートした。得られた固形物をMeOH(10mL)に溶解し、セライト(5g)と混合し、次いで乾固するまで濃縮した。固体は、C18逆相ISCO gold column (100g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; 100%Aを10分間溶出後、次いで0-35%Bで15分かけて溶出し、次いで35%Bで2分間溶出し、35%-100%Bで12分かけて溶出)を用いて精製し、中間体2Q(132mg、67.7%)を得た。LCMS: m/z 827.1 (M+H); 保持時間: 0.57分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 2.1 x 50mm; 1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bで1分溶出後、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

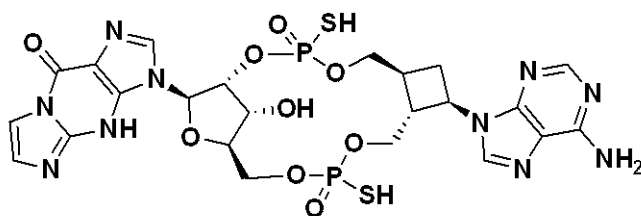
20

【0259】

実施例2-1

【化274】

30



2-1

40

中間体2Q(132mg、0.078mmol)をトリエチルアミントリヒドロフルオリド(3mL、18.4mmol)に溶解し、37℃で3時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン(5.1mL、36.6mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。次いでイソプロポキシトリメチルシラン(8.0g、60.5mmol)を室温に加えた。攪拌後1時間、反応混合物を濃縮し、固形物の残渣を分取LC/MS(分取LC/MS条件: カラム: Xselect RP Prep C18 OBD カラム; 5 μm; 10 x 250mm; 移動相 A: 水(100mM NH₄OAc含有); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 5%B-21.5%Bに0~14分で溶出し、21.5%B-95%Bで0.5分かけて溶出後、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 20mL/分; 分析LC/MS条件: Agilent 1290 HPLC/MS、カラム: Xselect CSH C18 Column; 3.5 μm; 2.1 x 150mm; 移動相 A: 水(20mM NH₄OAc含有); 移動相 B: MeOH; 温度: 50℃; グラジエント: 5%B-45%Bで15分か

50

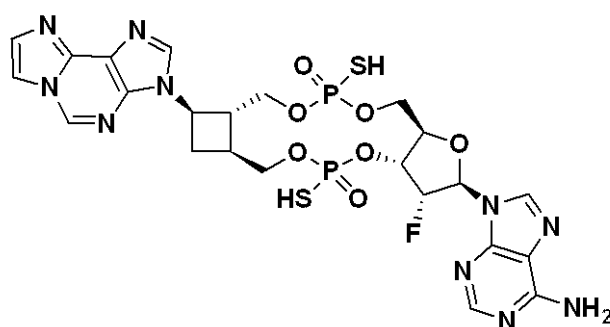
けて溶出後、45%B-95%Bで2分かけて溶出；流速：0.35mL/分；検出：MSおよびUV(260 nm))で精製し、実施例2-1(34mg)を得た。LCMS: m/z 713.2 ($M+H$)、保持時間：6.42分 ^1H NMR (700MHz、メタノール- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.56 (br d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.20 (dt, $J=11.0, 5.7$ Hz, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.46 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J=9.8$ Hz, 1H)

【0260】

実施例3-1、3-2、3-3および3-4

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12ジオン

【化275】



ジアステレオマー1 (3-1)

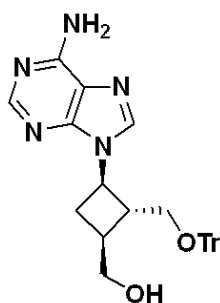
ジアステレオマー2 (3-2)

ジアステレオマー3 (3-3)

ジアステレオマー4 (3-4)

中間体3Aの製造:

【化276】



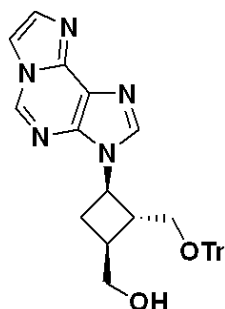
3A

2H(0.35g、0.685mmol)およびアンモニア水(6.7mL、171mmol)/ジオキサン(2mL)の混合物を50℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。得られた物質をDCMおよび水の間に分配し、有機層を分離した。水層をDCM(2 x 10mL)、2-Me-THF(2 x 10mL)で抽出し、有機層を合わせて乾燥し($MgSO_4$)、固体の3A(0.337g、0.686mmol、100%収率)になるまで減圧濃縮した。 $[M+H]^+ = 492.3$

【0261】

中間体3Bの製造:

【化 2 7 7】



3B

10

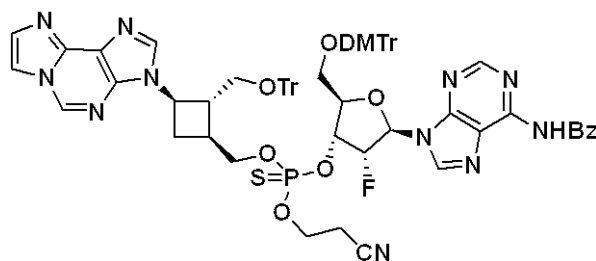
3A(0.326g、0.663mmol)および2-ブロモアセトアルデヒド(4.9mL、6.6mmol)の混合物のAcOH/NaOAc緩衝液(pH 4.5、4mL)を80℃で2時間攪拌し、次いで室温で16時間攪拌した。反応液を次いで80℃で2時間攪拌し、次いで有機溶媒を減圧除去した。固体の炭酸アンモニウムをガスの発生が止まるまでゆっくりと加えた。残った水層をEtOAc(2 x 15mL)で抽出し、有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。得られた粗製物質は、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル24g以上、0-20% MeOH/DCMで15分のグラジエント)を用いて精製し、3B(0.236g、0.46mmol、69% 収率)を白色発泡体として得た。LCMS $[M+H]^+ = 516.4$

20

【0 2 6 2】

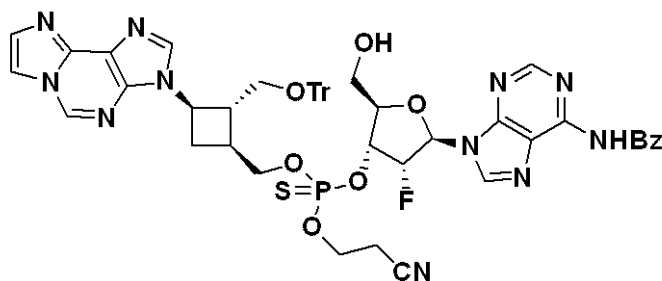
中間体3Cおよび3Dの製造:

【化 2 7 8】



3C

30



3D

40

3B(0.236g、0.458mmol)および1H-テトラゾール(0.038g、0.549mmol)の混合物を乾燥ACN(3mL)で共沸した。得られた残渣を次いで乾燥ACN(3mL)に溶解した。別の(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジソプロピルホスホロアミダイト(Sigma-Aldrich、0.601g、0.687mmol)の混合物を乾燥ACN(3mL)で共沸した。この物質を次いでACN(1.5mL)に溶解し、上記3Bの攪拌混合物に室温で滴下して加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。この反応液に(E)-N,N-ジメチル

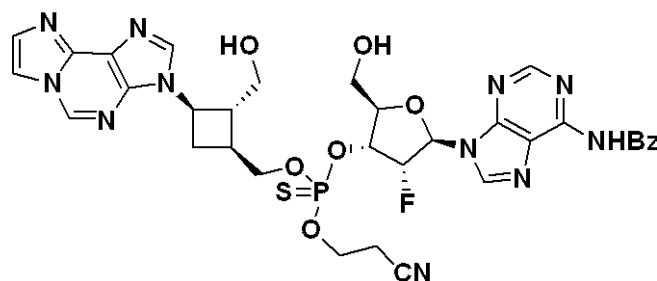
50

-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.141g、0.687mmol)を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。混合物を次いでDCMおよび水の間に分配し、有機層を分離した。水層をDCMで抽出し、有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。得られた粗製物質は、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル40g以上、0-20% MeOH/DCMで15分のグラジエント)を用いて精製し、3C(0.245g、0.185mmol、40.5% 収率)を油状物として(LCMS: $[M+H]^+ = 1322.6$)、3D(0.150g、0.147mmol、32.1% 収率)を固形物として得た。

【0263】

中間体3Eの製造:

【化279】



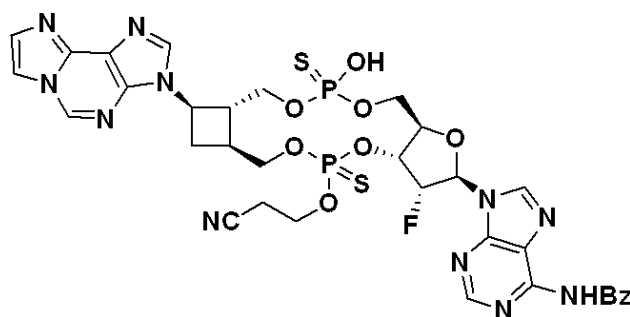
3E

3C(0.245g、0.185mmol)、3D(0.150g、0.147mmol)およびトリエチルシラン(0.296mL、1.853mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液に、TFA(0.043mL、0.56mmol)を室温で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を50%重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層をDCM(10mL)、次いで2-MeTHF(2 x 10mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。該物質をジエチルエーテルでトリチュレートし、固形物を吸引濾過で回収し、3E(0.245g、0.315mmol、95% 収率)を灰白色固体として得た。LCMS $[M+H]^+ = 778.3$

【0264】

中間体3Fの製造:

【化280】



3F

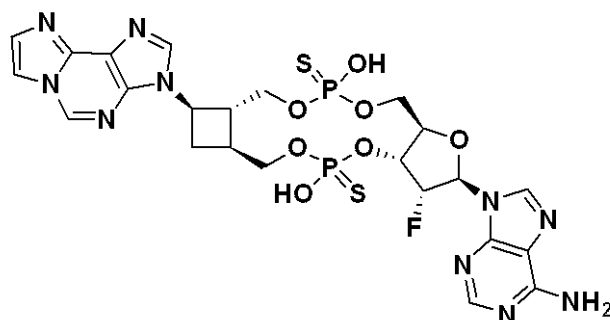
0°Cの3E(0.243g、0.312mmol)/ピリジン(11mL)溶液に、ジフェニルホスホネート(0.121mL、0.625mmol)/ピリジン(1mL)の溶液を1時間かけて滴下して加えた。この反応液を室温で16時間攪拌した。(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.160g、0.781mmol)を次いで加え、反応液を室温で3時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた粗製物質は、逆相ISCO C18(50g以上、0-100%(ACN/水/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)/(水/ACN/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)で15分のグラジエントを用いて精製し、3F(0.267g、0.312mmol、100% 収率)の4つの混合物

を固形物として得た。LCMS $[M+H]^+ = 856.8$

【0265】

実施例3-1、3-2、3-3および3-4

【化281】



ジアステレオマー1 (3-1)

ジアステレオマー2 (3-2)

ジアステレオマー3 (3-3)

ジアステレオマー4 (3-4)

3F(4つのジアステレオマー)の混合物(0.267g、0.312mmol)およびアンモニア(7N)/MeOH(6.69mL、46.8mmol)を室温で1時間攪拌した。この反応液を次いで50℃で3時間加熱した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣を逆相ISCOクロマトグラフィーC18(50g以上、0-100%(ACN/水/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)/(水/ACN/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)で15分のグラジエント)で精製し、4つのジアステレオマーの混合物を得た。得られた粗製物質を次いで分取LC/MS(条件: カラム: Agilent Bonus RP 21.2 x 100mm; 粒子径: 5 μm; 移動相 A: 水(20mM酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: アセトニトリル; グラジエント: 0%Bで0~6分間溶出し、0%-25%Bで16分かけて溶出後、次いで100%Bで4分間溶出; 流速: 20mL/分)で精製し、2つの分離したジアステレオマー(3-1および3-2)および2つのジアステレオマーの混合物(3-3および3-4)を得た。

実施例3-1: 2.4mg 保持時間: 2.34分(カラム: Agilent Bonus RP、2.1mm x 50mm; 粒子径: 1.8 μm; 移動相 A: 水(20mM酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: アセトニトリル; 温度: 50℃; グラジエント: 0%Bで1分間溶出後、次いで0%Bから100%Bに4分かけて溶出し、次いで100%Bで0.75分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm) LCMS $[M+H]^+ = 698.9$)

実施例3-2: 2mg 保持時間 2.47分(カラム: Agilent Bonus RP、2.1mm x 50mm; 粒子径: 1.8 μm; 移動相 A: 水(20mM酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: アセトニトリル; 温度: 50℃; グラジエント: 0%Bで1分間溶出後、次いで0%Bから100%Bに4分かけて溶出し、次いで100%Bで0.75分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm) LCMS $[M+H]^+ = 698.9$)

【0266】

実施例4-1および4-2

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,18-ジヒドロキシ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-12-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

10

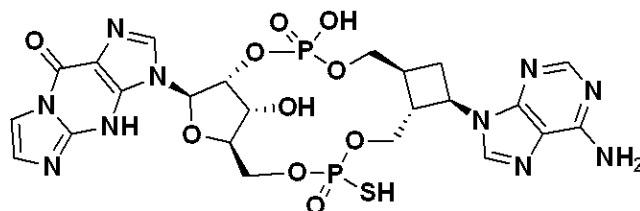
20

30

40

50

【化 2 8 2】



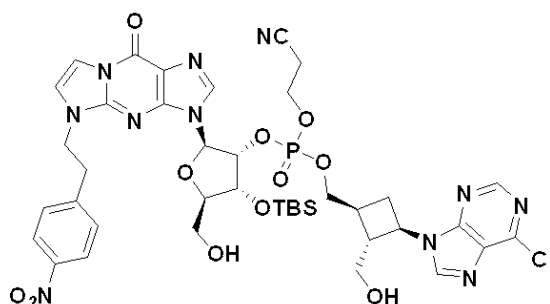
ジアステレオマー1 (4-1)

ジアステレオマー2 (4-2)

10

中間体4Aの製造:

【化 2 8 3】



4A

20

1H-テトラゾール(104mg、1.491mmol)および2H(152mg、0.298mmol)を含むMeCN(3mL)溶液をロータリーエバポレーターで共沸し(2 x 3mL)、次いでMeCN(3mL)に再懸濁し、活性化4 Å MS(150mg)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下に置いた。別のバイアルに、2F(320mg、0.298mmol)を入れ、乾燥アセトニトリル(4mL)を加え、これをロータリーエバポレーターで共沸し(3 x 1mL)、次いでアセトニトリル(4mL)に再び懸濁した。この混合物を次いで上記のアルコール-テトラゾールの攪拌溶液にシリンジで加えた。反応液を室温で一夜攪拌した。この反応混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド(0.072 mL、0.745mmol)を滴下して加え、それをさらに30分間攪拌した。反応混合物を次いで乾固するまで濃縮し、次いでEtOAcに希釈した。得られた懸濁液を飽和NaHCO₃、次いで食塩水で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮した。得られた粗製物質をDCM(30mL)に懸濁し、ジクロロ酢酸(1.201mL、2.087mmol)、続いてトリエチルシラン(0.476mL、2.98mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を次いでDCMに希釈し、NaHCO₃水溶液で中和した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。この粗製物質は、C18逆相ISCO gold column(50g、流速: メーカー推奨速度; 溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; グラジエント: 20%Bで2分間溶出後、20-60%Bで6分かけて溶出し、60%Bで3分間溶出後、60-100%Bで2分かけて溶出し、100%Bで3分間溶出)を用いて精製し、4A(115mg、0.120mmol、40.4% 収率)を得た: LCMS: m/z 954.2 (M+H)、保持時間: 0.93分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

30

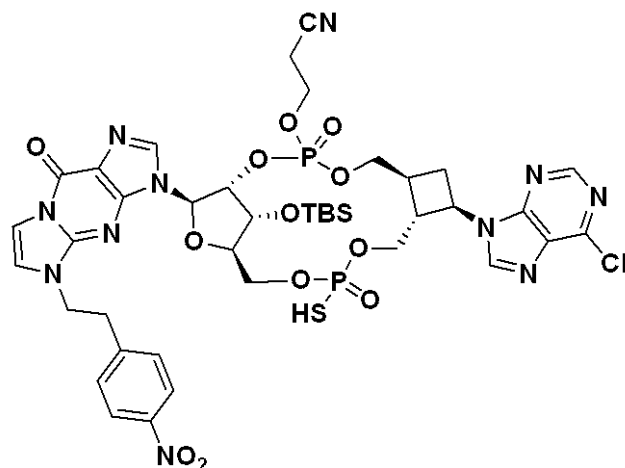
40

【0 2 6 7】

中間体4Bの製造:

50

【化 2 8 4】



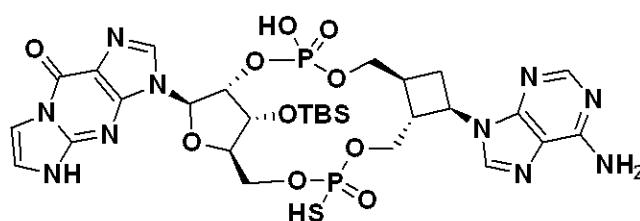
4B

4A(0.088g、0.092mmol)/乾燥ピリジン(18.44mL)の溶液をロータリーエバポレーターで共沸した。ピリジンでの共沸を繰り返した(2 x 3mL)。残渣を窒素雰囲気下、乾燥ピリジン(18.44mL)に再び溶解し、亜リン酸ジフェニル(0.036mL、0.184mmol)/ピリジン(1mL)の溶液を30分かけて滴下して処理した。20分後、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.057g、0.277mmol)を加え、反応液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を次いで乾固するまで濃縮した。得られた残渣をEtOAcに懸濁し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。得られた粗製物質をMeCNで数回共沸し、MeCNに懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、次いでMeOHに懸濁し、再び濾過した。濾液を濃縮し、粗製生成物は、C18逆相ISCO Gold column(50g、溶媒 A(95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム)/溶媒 B(95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム)グラジエント: 10%Bで2分間溶出後、10-40%Bで8分かけて溶出し、40%Bで6分間溶出後、40-100%Bで3分かけて溶出し、100%Bで3分間溶出)を用いて精製し、4Bをジアステレオマーの混合物として得た。m/z 1032.2 (M+H) 保持時間: 0.90分および0.95分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0 2 6 8】

中間体4Cおよび4Dの製造:

【化 2 8 5】



ジアステレオマー1 (4C)

ジアステレオマー2 (4D)

4Bのジアステレオマーの混合物を含むバイアルに、30%アンモニア水(4mL、34.7mmol)を加え、反応液を40℃で2時間攪拌した。溶媒を窒素気流下で除去し、次いで得られた残渣を残存の水を除去するためにトルエン(3 x 3mL)で共沸した。この得られた粗製物質を、ピリジン(1.240mL)、DBU(0.140mL、0.930mmol)およびニトロメタン(0.050mL

、0.930mmol)の混合物で処理した。反応混合物を30℃で一夜加熱し、次いで乾固するまで濃縮した。反応混合物を次いでアセトニトリルに希釈し、酢酸(0.160mL、2.79mmol)を加えた。混合物を次いで濃縮し、アセトニトリルで数回共沸した。粗製生成物は、C18逆相Gold ISCOカラム(50g、溶離溶媒: 溶媒 A(95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム)/溶媒 B(95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム) グラジエント: 0%Bで6分間溶出後、0-30%Bで8分かけて溶出し、30%Bで6分間溶出後、30-100%Bで3分かけて溶出)を用いて精製し、2つの分離したジアステレオマーを4Cおよび4Dとして得た。

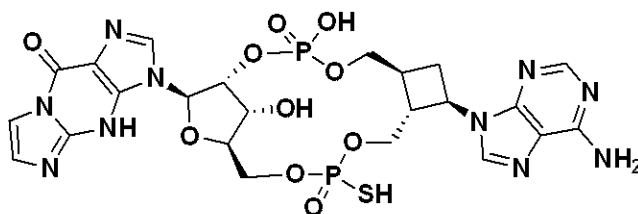
4C: LCMS: m/z 811.11 (M+H)、保持時間: 0.62分(Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

4D: LCMS: m/z 811.1 (M+H)、保持時間: 0.67分(Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0269】

実施例4-1および4-2

【化286】



ジアステレオマー1 (4-1)

ジアステレオマー2 (4-2)

中間体4C(11mg、0.014mmol)をトリエチルアミントリヒドロフルオリド(200 μL、1.228mmol)で処理し、40℃で2時間撹拌した。反応混合物を次いでNH₄OAc水溶液でクエンチし、ISCO逆相gold column(15.5g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; 0-20%Bのグラジエントで溶出)を用いて精製した。所望の生成物が溶媒先端と共に溶出した。所望の物質を含むフラクションを濃縮し、分取HPLC(Xselect RP Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 x 150mm、移動相 A: 100mM NH₄OAc(pH 6.5); 移動相 B: アセトニトリル; グラジエント: 0-7.5%Bで15分かけて溶出後、7.5-95%Bで1分かけて溶出し、次いで95%Bで1分間溶出; 流速: 20mL/分)を用いて精製し、実施例4-1:(3.3mg、33% 収率)を白色固体として得た。LCMS: m/z 697.1 (M+H)、保持時間: 0.51分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μm; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0270】

中間体4D(14mg、0.017mmol)をトリエチルアミントリヒドロフルオリド(250 μL、1.535mmol)で処理し、40℃で2時間撹拌した。反応混合物をNH₄OAc水溶液でクエンチし、C18Aq逆相ISCO Gold High performance column(50g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム/溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム; グラジエント: 0%Bで2分間溶出後、0-10%Bで6分かけて溶出)を用いて精製し、実施例4-2(7.3mg、9.9 μmol、58% 収率)を白色固体として得た。LCMS: m/z 697.1 (M+H)、保持時間: 0.37分(Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7

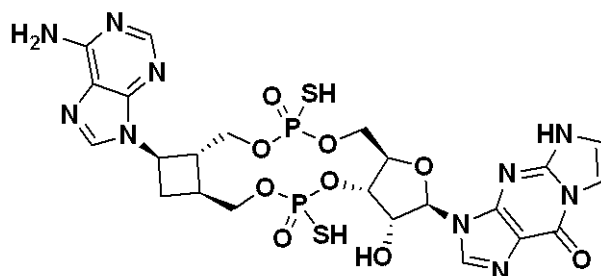
μm ; 溶媒 A: 100%水(0.05%TFA含有); 溶媒 B: 100%アセトニトリル(0.05%TFA含有);
グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/
分; 検出: UV(220nm))

【0271】

実施例5-1、5-2、5-3および5-4

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-17-{9-
オキソ-3H,5H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16
-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオ
ン

【化287】



ジアステレオマー1 (5-1)

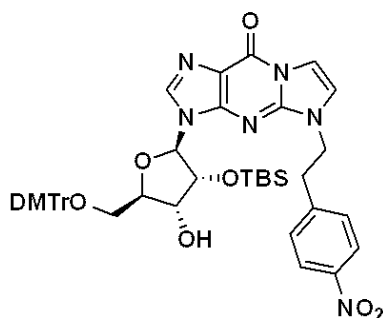
ジアステレオマー2 (5-2)

ジアステレオマー3 (5-3)

ジアステレオマー4 (5-4)

中間体5Aの製造:

【化288】



5A

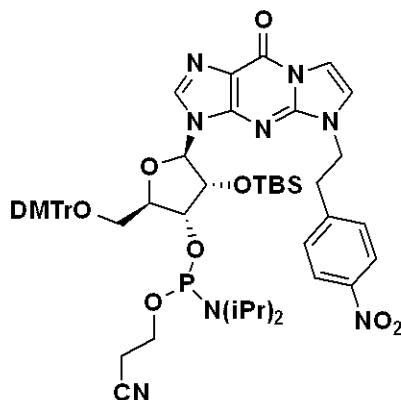
中間体2D(3.75g、4.94mmol)/DMF(25mL)の溶液に、イミダゾール(0.84g、12.4mmol)を加え、続いてTBS-Cl(0.78g、5.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、それを次いで酢酸エチル(200mL)に希釈し、水(1 x 50mL)、10%LiCl水溶液(2 x 50mL)および最後に飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、DCM(0.25%TEA含有)で予め平衡化したISCOシリカゲルカラム(220g)にチャージした。得られた粗製物質は、Teledyne ISCOシステム(0%-50% 酢酸エチル/DCM(0.25%TEA含有))を用いて精製し、中間体5A(950mg、1.0mmol、21% 収率)を得た。観測質量: 873.5 ($M+H$) ^1H NMR (400MHz、 DM SO-d_6) δ 8.36 - 8.32 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 2H), 8.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 5H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.70 (br d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.69 - 6.65 (m, 2H), 6.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.75 - 5.74 (m, 1H), 5.30 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 4.35 (br d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H),

3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.00 (dd, J=10.8, 3.8 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)

【0272】

中間体5Bの製造:

【化289】



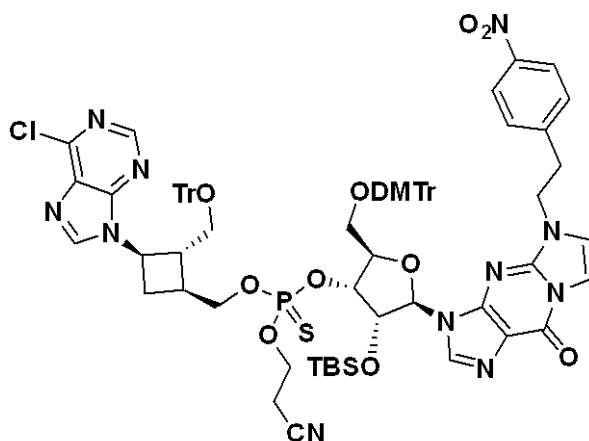
5B

中間体5A(950mg、1.0mmol)/DCM(12mL)の溶液に、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロアミダイト(0.717mL、2.176mmol)を加えた。室温で20時間攪拌後、反応混合物を追加のDCM(20mL)に希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)、次いで飽和NaCl水溶液(10mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、DCM(0.25%TEA含有)で予め平衡化したシリカカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0%-50% EtOAc/DCM(0.25%TEA))を用いて精製し、中間体5B(950mg、0.89mmol、81% 収率)を2つのジアステレオマーの混合物として得た。観測質量: 1073.3; 保持時間: 1.46分、LCMS: (カラム: ACQUITY UP LC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm、1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内で溶出後、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0273】

中間体5Cの製造

【化290】



5C

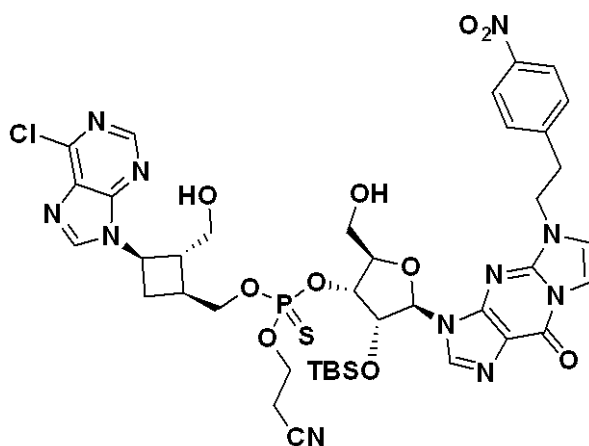
中間体5B(630mg、0.59mmol)をACN(2mL)と共に3回濃縮し、次いでモレキュラー・

シーブ(4 Å、100mg)、続いてACN(2mL)を加えた。この溶液をキャップし、静置した。別のフラスコ中で、中間体2H(250mg、0.50mmol)および1H-テトラゾール(69mg、0.98mmol)をACN(10mL)と共に2回濃縮した。得られた残渣を再びアセトニトリル(10mL)に溶解し、約4mLの体積になるまで濃縮した。調製していた中間体5Bの溶液を、中間体2Hの混合物にカニューレで加えた。得られた混合物をソニケーションし、約16時間攪拌し、次いで(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(110mg、0.54mmol)を加え、30分間攪拌を続けた。混合物を次いで濃縮し、次いでMeOHで処理した。得られた固形物を濾過により除去し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40g、0-100% EtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、中間体5C(574mg、0.38mmol、77% 収率)を得た。観測質量: 1514.7; 保持時間 1.41分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm、1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分かけて溶出後、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0274】

中間体5Dの製造:

【化291】



5D

中間体5C(574mg、0.38mmol)/DCM(20mL)の溶液をトリエチルシラン(610 μL、3.8mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(310 μL、3.8mmol)で処理した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いでDCM(20mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。水層をDCM(20mL x 2)で抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(12g、0-10% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体5D(160mg、0.16mmol、43% 収率)を得た。観測質量: 970.3; 保持時間: 0.94分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm、1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0275】

中間体5Eの製造:

10

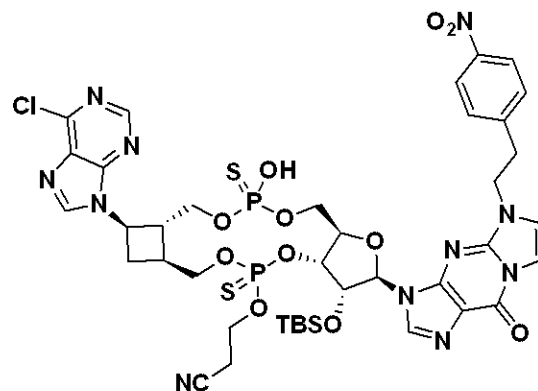
20

30

40

50

【化 2 9 2】



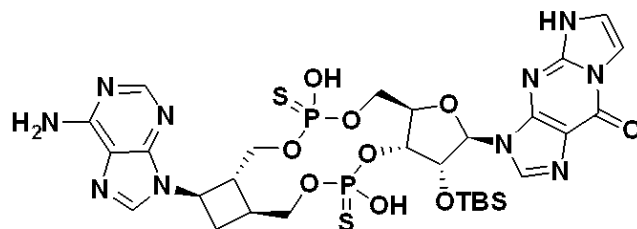
5E

中間体5D(160mg、0.16mmol)をピリジン(2mL)で共沸し、次いでピリジン(12mL)に再溶解した。このピリジン溶液に、窒素雰囲気下、亜リン酸ジフェニル(0.063mL、0.324mmol)/ピリジン(1mL)の溶液を滴下して加えた。20分間攪拌後、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(100mg、0.49mmol)を加え、反応液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を次いで乾固するまで濃縮した。残渣をEtOAc(50mL)に懸濁し、NaHCO₃水溶液(30mL)で洗浄した。有機層を回収し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾固するまで濃縮した。この残渣をMeOH(10mL)で10分間処理し、得られた固形物を濾過により除去した。濾液を濃縮し、次いでC18逆相ISCO gold column(150g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム、10%Bで3分間溶出後、次いで10-65%Bで15分かけて溶出し、次いで65%Bで2分間溶出後、65%-100%Bで12分かけて溶出)を用いて精製し、4つのジアステレオマーの混合物として5E(99mg、0.094mmol、58% 収率)を得た。観測質量: 1048.0; 保持時間: 0.89-0.96分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm; 1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内で溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0 2 7 6】

中間体5Fの製造:

【化 2 9 3】



5F

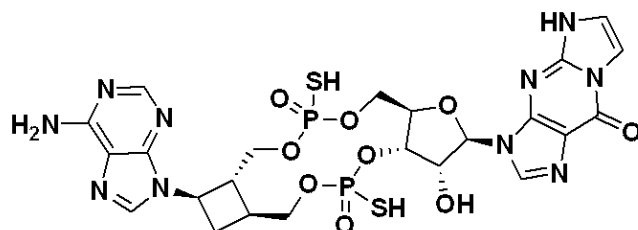
中間体5E(99mg、0.094mmol)/28%アンモニア水(2mL)を40℃で4時間加熱した。混合物を次いで窒素気流下で濃縮した。残渣をピリジン(3mL)に再び溶解し、DBU(113 μL、0.76mmol)を加えた。混合物を40℃で8時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を次いでジエチルエーテル(5mL)で3回トリチュレートし、MeOH(10mL)に溶解し、セライト(2g)と混合し、濃縮した。得られた粗製物質とセライトの混合物は、C18逆相ISCO gold column(100g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%ア

セトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム、100%Aで10分間溶出後、次いで0-35%Bで15分かけて溶出し、次いで35%Bで2分間溶出し、35%-100%Bで12分かけて溶出)を用いて精製し、中間体5Fを4つのジアステレオマーの混合物として得た(58mg、0.070mmol、74%収率)。観測質量: 827.0; 保持時間: 0.51-0.52分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm; 1.7 μ m; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0277】

実施例5-1、5-2、5-3および5-4

【化294】



ジアステレオマー1 (5-1)

ジアステレオマー2 (5-2)

ジアステレオマー3 (5-3)

ジアステレオマー4 (5-4)

中間体5F(58mg、0.070mmol)をトリエチルアミントリヒドロフルオリド(0.5mL)に溶解し、37°Cで2時間攪拌した。次いで反応液を2M NH₄OAc(2mL)でクエンチし、分取LC/MSで精製し、4つの分離したジアステレオマー、実施例5-1、5-2、5-3および5-4を得た。分取LC/MS条件: カラム: Xselect RP Prep C18 OBD カラム、19 X 150mm; 粒子径: 5 μ m; 移動相 A: 水(20mM TEA含有); 移動相 B: アセトニトリル:水 (80:20)(20mM TEA含有); グラジエント: 8%B-18%Bで0~21分溶出後、18%-95%で2分かけて溶出し、次いで95%Bで2分間溶出; 流速: 20mL/分; 分析LCMS条件: Agilent 1290 HPLC/MS、カラム: Xselect CSH C18 Column、3.5 μ m、3.0 X 150mm; 移動相 A: 水(20mM TEA含有); 移動相 B: アセトニトリル:水(80:20)(20mM TEA含有)。温度: 50°C; グラジエント: 5%B-35%Bで25分かけて溶出後、次いで35%B-95%Bで2分かけて溶出; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)

実施例5-1: 4.2mg 保持時間: 8.29分 LCMS[M+H]⁺= 713.0

実施例5-2: 3.1mg 保持時間: 9.43分 LCMS[M+H]⁺= 713.0

実施例5-3: 6.8mg 保持時間: 10.04分 LCMS[M+H]⁺= 713.0

実施例5-4: 5.6mg 保持時間: 12.56分 LCMS[M+H]⁺= 713.0

【0278】

実施例6-1、6-2、6-3および6-4

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{9-オキソ-3H,4H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

10

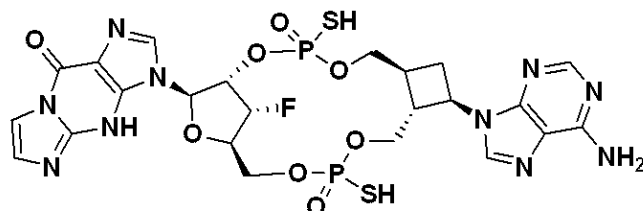
20

30

40

50

【化 2 9 5】



ジアステレオマー1 (6-1)

ジアステレオマー2 (6-2)

ジアステレオマー3 (6-3)

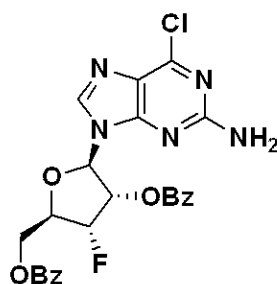
ジアステレオマー4 (6-4)

10

【 0 2 7 9】

中間体6Aの製造:

【化 2 9 6】



6A

20

6-クロロ-7H-プリン-2-アミン(Oakwood、3.4g、19.9mmol)を無水アセトニトリル(50mL)に溶解し、トリメチルシリルN-(トリメチルシリル)アセトイミデート(9.72mL、39.8mmol)を加えた。溶液を2時間還流し、次いで室温に冷却した。((2R,3R,4S)-5-アセトキシ-4-(ベンゾイルオキシ)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メチルベンゾエート(Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 817; 4.0g、9.94mmol)/無水アセトニトリル(50mL)の溶液を加え、次いでトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸塩(7.20mL、39.8mmol)を加えた。得られた混合物を再び4時間還流し、次いで室温に冷却し、EtOAc(200mL)に希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル(40g、EtOAc/DCM、0-100%)でクロマトグラフし、中間体6A(3.99g、7.79mmol、78% 収率)を得た。観測質量: 512.2; ¹H NMR (499MHz、クロロホルム-d) δ 8.13 - 8.04 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 6.38 - 6.21 (m, 2H), 5.84 - 5.61 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.91 (dd, J=11.9, 4.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 1H)

30

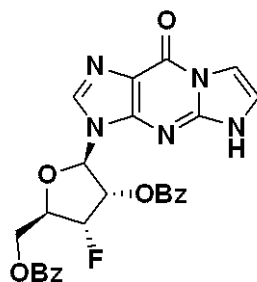
【 0 2 8 0】

中間体6Bの製造:

40

50

【化 2 9 7】



6B

10

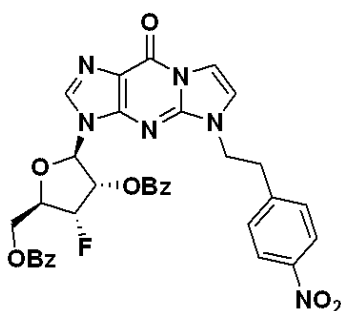
中間体6A(3.2g、6.25mmol)/EtOH(70mL)の溶液に、NH₄OAc/AcOH緩衝液(pH 4.5、150mL)および2-ブロモアセトアルデヒド(14.4mL、18.8mmol)を加えた。この混合物を37℃で6日間加熱した。次いで溶媒の大部分を減圧除去し、エマルジョンを形成するために反応液をEtOAc(200mL)に希釈した。得られた混合物をNaHCO₃水溶液で塩基性にした。有機層を分離し、水、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、灰白色固体を得た。それをEt₂O(10mL x 2)で洗浄し、次いで真空乾燥し、粗製生成物6Bを得た。観測質量: 518.2; ¹H NMR (499MHz、DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 6.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.22 (m, 1H), 6.09 - 5.90 (m, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H)

20

【0 2 8 1】

中間体6Cの製造:

【化 2 9 8】



6C

30

中間体6B(3.5g、6.76mmol)、2-(4-ニトロフェニル)エタン-1-オール(1.7g、10.15mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.32g、20.30mmol)のTHF(30mL)溶液に、窒素雰囲気下0℃で、ジイソプロピル(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(1.97mL、10.15mmol)を滴下して加えた。反応液を室温にゆっくり加温し、次いで60分間攪拌し、溶媒を減圧除去した。得られた濃厚な油状物をジエチルエーテル(5mL x 4)でトリチュレートし、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(80g、0-60% EtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、6C(2.4g、3.60mmol、53% 収率)を得た。観測質量: 667.4; ¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.12 - 8.03 (m, 5H), 7.87 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.53 (dt, J=14.9, 5.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.97 - 5.78 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 2H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.33 (dt, J=14.0, 6.9 Hz, 1H),

40

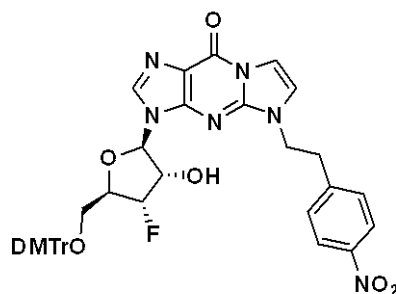
50

3.31 - 3.15 (m, 2H)

【0282】

中間体Q2Dの製造

【化299】



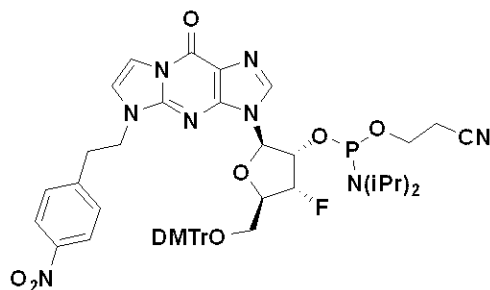
Q2D

中間体6C(2.4g、3.60mmol)の7N NH₃/MeOH(20mL)溶液を室温で5時間攪拌した。反応混合物を次いで濃縮し、得られた固形物をMeOH(1mL x 3)で洗浄し、次いで減圧乾燥した。この固形物を次いでピリジン(5mL)で共沸し、次いでピリジン(10mL)に溶解し、および4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)(1.220g、3.60mmol)を加え、この混合物を室温で16時間攪拌した。次いで反応混合物をMeOH(2mL)で処理し、室温で10分間攪拌した。混合物を次いで濃縮し、残渣をDCM(50mL)に溶解し、NaHCO₃水溶液、続いて食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。得られた粗製物質は、シリカ(40g、0-100% EtOAc/DCM(0.25% TEA含有))を用いて精製し、中間体6D(1.9g、2.5mmol、69% 収率)を得た。観測質量: 761.5; ¹H NMR (499MHz、クロロホルム-d) δ 8.17 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (br d, J=8.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 7H), 6.80 (d, J=8.9 Hz, 4H), 6.67 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.99 - 4.80 (m, 1H), 4.65 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.30 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.49 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, J=10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.22 (td, J=6.9, 2.7 Hz, 2H)

【0283】

中間体6Eの製造:

【化300】



6E

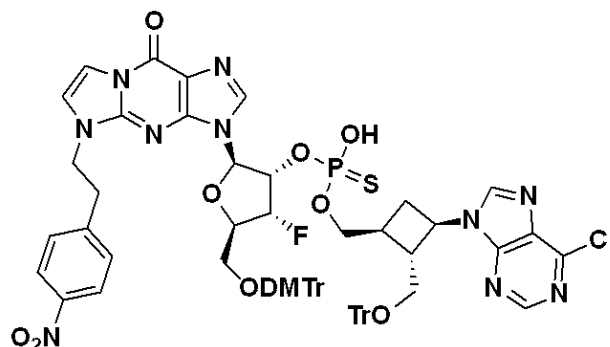
6D(0.5g、0.657mmol)/DCM(5mL)の溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(0.66mL、0.66mmol)(1M ACN溶液)を加え、続いて3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(0.40g、1.31mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いでDCM(30mL)に希釈し、10%NaHCO₃水溶液で洗浄した。水層を追加のDCM(20mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製生成物は、シリカ(カラム40g、0-100% EtOAc/DCM(0.25% TEA含有))を用いて精製し、6Eをジアステレオマーのペアとして得た(0.60g、0.624mmol、95% 収率)。観

測質量: 961.1 保持時間: 1.19分および1.25分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm、1.7 μ m; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0284】

中間体6Fの製造

【化301】



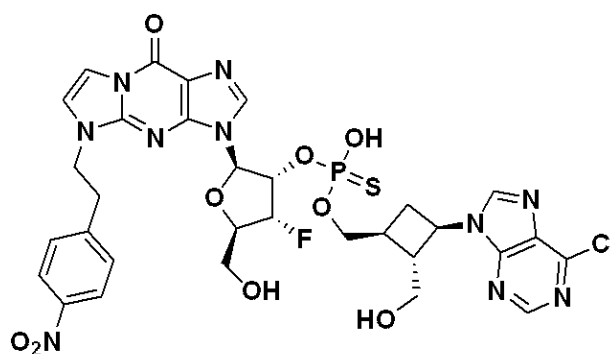
6F

中間体6E(635mg、0.66mmol)をアセトニトリル(2mL)で3回共沸した。次いでモレキュラー・シーブ(4 Å、100mg)、次いでACN(2mL)を加えた。この溶液をキャップし、静置した。別のフラスコに、中間体2H(270mg、0.53mmol)および5-(エチルチオ)-1H-テトラゾール(138mg、1.057mmol)をACN(10mL x 2)と共に濃縮した。得られた残渣を再びにアセトニトリル(10mL)に溶解し、約4mLになるまで濃縮した。中間体6Eの調製した溶液を、中間体2Hの混合物にカニューレで加えた。得られた混合物をソニケーションし、約16時間攪拌し、次いで(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(119mg、0.58mmol)を加え、30分間攪拌を続けた。混合物を濃縮し、次いでMeOHで処理した。固形物を濾過により除去し、濾液を濃縮し、次いでシリカ(40g、0-100% EtOAc/ヘキサン(0.5% TEA含有))を用いて精製し、中間体6F(600mg、0.40mmol、76% 収率)を得た。観測質量 1349.1; 保持時間: 1.14分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm; 1.7 μ m; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0285】

中間体6Gの製造:

【化302】



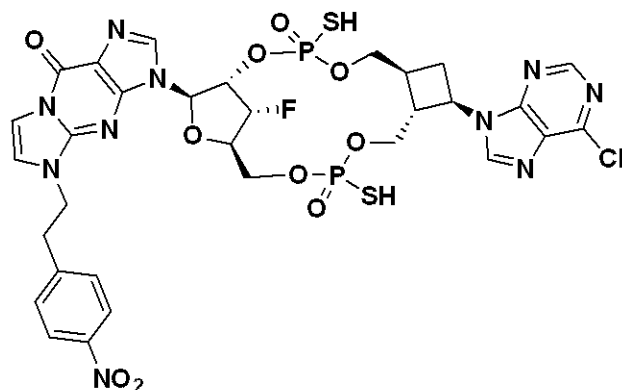
6G

中間体6F(601mg、0.401mmol)/DCM(20mL)の溶液に、トリエチルシラン(710 μ L、4.5mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(370 μ L、4.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いでDCM(20mL)に希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄した。水層をDCM(20mL x 2)で抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた粗製物質は、シリカゲル(12g、0-15% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体6G(360mg、0.40mmol、100% 収率)を得た。観測質量: 805.2; 保持時間: 0.80分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18、2.1 x 50mm、1.7 μ m; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0286】

中間体6Hの製造:

【化303】



6H

中間体6G(360mg、0.45mmol)をピリジン(2mL)で共沸し、次いでピリジン(12mL)に再溶解した。この溶液に、窒素雰囲気下、垂リン酸ジフェニル(0.17mL、0.89mmol)/ピリジン(2mL)の溶液を滴下して加えた。20分間攪拌後、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(274mg、1.33mmol)を加え、反応液を室温で一夜攪拌した。次いでこの反応混合物を水(0.1mL)でクエンチし、乾固するまで濃縮した。得られた残渣を次いでMeOH(4mL)で10分間処理し、得られた固形物を濾過により除去した。濾液を濃縮し、次いでC18逆相ISCO gold column(150g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム、10%Bで5分間溶出後、次いで10-65%Bで25分かけて溶出し、次いで65%Bで2分間溶出し、65%-100%Bで12分かけて溶出)を用いて精製し、中間体6Hを4つのジアステレオマーの混合物として得た(120mg、0.136mmol、31% 収率)。観測質量 883.1; 保持時間: 0.48~0.54分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 2.1 x 50mm; 1.7 μ m; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5)(10mM NH₄OAc含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95)(10mM NH₄OAc含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0287】

実施例6-1、6-2、6-3および6-4

10

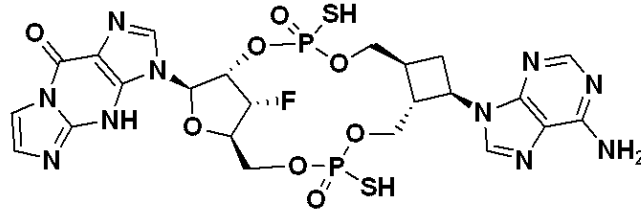
20

30

40

50

【化 3 0 4】



ジアステレオマー1 (6-1)

ジアステレオマー2 (6-2)

ジアステレオマー3 (6-3)

ジアステレオマー4 (6-4)

10

中間体6H(120mg、0.136mmol)/30%アンモニア水(2mL)溶液を50℃で3時間加熱した。次いで反応液を濃縮し、得られた残渣をACN(2mL)に溶解し、DBU(164μL、1.087mmol)を加えた。この混合物を室温で40時間攪拌し、次いで濃縮し、ジエチルエーテル(5mL x 3)でトリチュレートした。得られた固形物は、C18逆相ISCO gold column(100g、溶媒 A: 95%水/5%アセトニトリル、0.01M酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95%アセトニトリル/5%水、0.01M酢酸アンモニウム、100%Aで10分間溶出後、次いで0-35%Bで15分かけて溶出後、次いで35%Bで2分間溶出し、35%-100%Bで12分かけて溶出)を用いて精製し、所望の質量のフラクションを2つ得た。両フラクションをさらに分取LC/MSで精製した。フラクション1から3つの分離したジアステレオマー(6-1、6-2および6-3)、フラクション2から1つのジアステレオマー(6-4)を得た。分取LC/MS条件: カラム: Xselect R P Prep C18 OBD Column; 19 X 150mm; 粒子径: 5μm; 移動相 A: 水(20mM NH₄OAc含有); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 10%B-22%Bで0~15分溶出後、22%B-95%Bで0.5分かけて溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 20mL/分; 分析LCMS条件: Agilent 1290 HPLC/MS; カラム: Xselect CSH C18 Column; 3.5μm; 3.0 X 150mm; 移動相 A: 水(20mM NH₄OAc含有); 移動相 B: MeOH; 温度: 50℃; グラジエント: 5%B-100%Bで15分かけて溶出; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)

20

実施例6-1; 2.4mg 保持時間: 10.26分 LCMS[M+H]⁺= 715.2実施例6-2; 0.8mg 保持時間: 10.94分 LCMS[M+H]⁺= 715.2実施例6-3; 1.6mg 保持時間: 11.88分 LCMS[M+H]⁺= 715.2実施例6-4; 3.4mg 保持時間: 9.10分 LCMS[M+H]⁺= 715.2

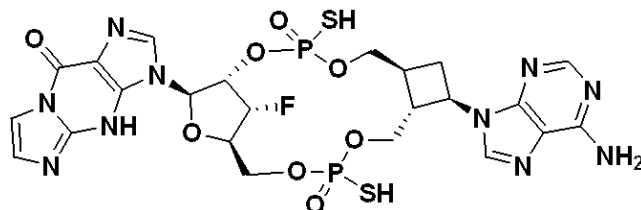
30

【0 2 8 8】

別法として、実施例6-2は、下記に示す工程に従って製造されてもよい。

実施例6-2

【化 3 0 5】



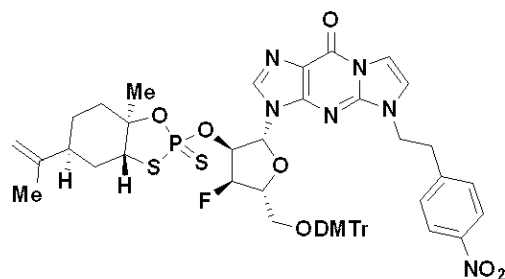
6-2

40

中間体6Iの製造:

50

【化 3 0 6】



6I

10

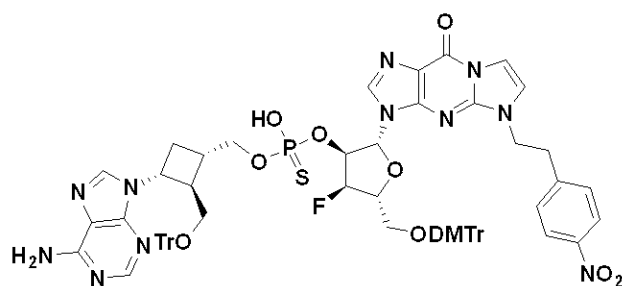
中間体6D(500mg、0.66mmol)および試薬4(590mg、1.31mmol)のアセトニトリル(12mL)溶液に、DBU(0.20mL、1.31mmol)を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、次いで反応液を酢酸(120mg、1.97mmol)でクエンチし、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(12g、MeOH/DCM=0-10%)で精製し、中間体6I(600mg、0.59mmol、90% 収率)を得た。LCMS: m/z 1007.8 ($M+H$); 保持時間: 1.22分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μ m; 溶媒 A: 水(0.05% TFA含有); 溶媒 B: アセトニトリル(0.05% TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【 0 2 8 9】

20

中間体6Jの製造:

【化 3 0 7】



6J

30

中間体2M(270mg、0.55mmol)をACN(2mL x 2)で共沸した。次いで中間体6J(553mg、0.55mmol)を加え、この混合物をACN(2mL)で共沸した。混合物に、次いでTHF(10mL)を加え、続いてDBU(0.33mL、2.2mmol)を一度に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで酢酸(0.13mL、2.2mmol)でクエンチし、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(12g、MeOH/DCM=0-15%)で精製し、中間体6J(620mg、0.47mmol、85% 収率)を得た。LCMS: m/z 1331.1 ($M+H$); 保持時間: 1.05分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μ m; 溶媒 A: 水(0.05% TFA含有); 溶媒 B: アセトニトリル(0.05% TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

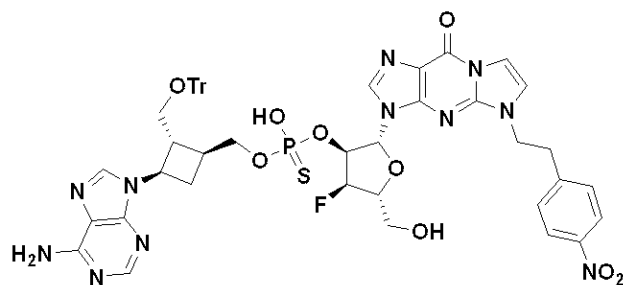
【 0 2 9 0】

40

中間体6Kの製造:

50

【化 3 0 8】



6K

10

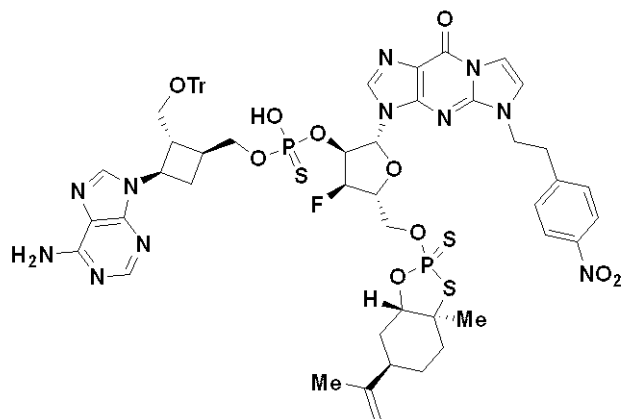
中間体6J(0.62g、0.466mmol)/DCM(10mL)の溶液をトリエチルシラン(0.37mL、2.33mmol)、続いて2,2-ジクロロ酢酸(0.12mL、1.4mmol)で処理した。この反応液を25℃で1時間攪拌した。反応完了後、ピリジン(0.18g、2.33mmol)を加え、反応混合物を濃縮した。得られた残渣は、シリカゲル(12g、0-20% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体6K(420mg、0.41mmol、88% 収率)を得た。LCMS: m/z 1028.5 ($M+H$); 保持時間: 0.80分(カラム: ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18; 2.1 x 50mm; 1.7 μ m; 移動相 A: H_2O :ACN (95:5)(10mM NH_4OAc 含有); 移動相 B: H_2O :ACN (5:95)(10mM NH_4OAc 含有); グラジエント: 5%Bから95%Bに1分以内に溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

20

【0 2 9 1】

中間体6Lの製造:

【化 3 0 9】



6L

30

中間体6K(422mg、0.41mmol)および試薬3(370mg、0.82mmol)のTHF(8mL)溶液に、DBU(0.37mL、2.46mmol)を激しく攪拌しながら加えた。10分後、この反応液を酢酸(150mg、2.46mmol)でクエンチし、次いで濃縮した。得られた残渣は、ISCO goldシリカゲルカラム(12g、0-15% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体6L(460mg、0.36mmol、88% 収率)を得た。LCMS: m/z 1274.9 ($M+H$); 保持時間: 1.03分(カラム条件: Waters Acquity SDS; カラム: BEH C18(2.1 x 50mm); 1.7 μ m; 溶媒 A: 水(0.05% TFA含有); 溶媒 B: アセトニトリル(0.05% TFA含有); グラジエント: 2-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

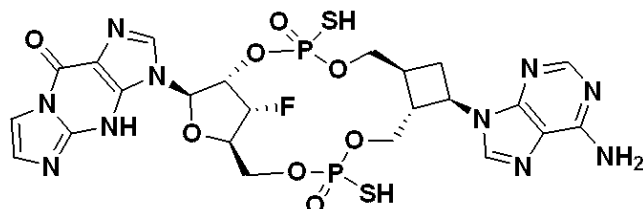
40

【0 2 9 2】

実施例6-2

50

【化 3 1 0】



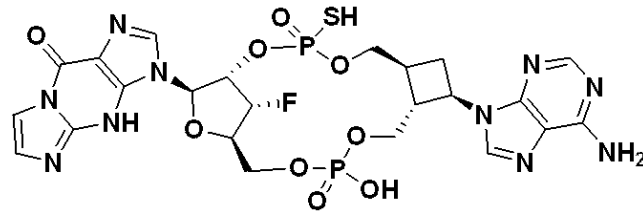
中間体 6L (460 mg、0.36 mmol) / DCM (10 mL) の溶液に、トリエチルシラン (0.69 mL、4.3 mmol)、続いて 2,2-ジクロロ酢酸 (0.30 mL、3.6 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 40 分間攪拌し、次いで激しく攪拌しながら、反応混合物を THF (10 mL) および DBU (1.63 mL、10.8 mmol) を含むフラスコに滴下して加えた。得られた混合物をさらに 5 分間攪拌し、反応混合物を次いで濃縮し、その残渣を ACN (0.5 mL) に再び溶解し、ニトロフェネチル基を完全に除去するために 40℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を次いで濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル (10 mL x 3) で洗浄し、次いで MeOH (10 mL) に再溶解した。この溶液に、セライト (3 g) を加え、得られた混合物を乾固するまで濃縮した。この粗製物質の混合物は、C18 逆相 ISCO gold column (100 g、溶媒 A: 95% 水 / 5% アセトニトリル、0.01 M 酢酸アンモニウム; 溶媒 B: 95% アセトニトリル / 5% 水、0.01 M 酢酸アンモニウム; 100% A で 10 分間溶出後、次いで 0-35% B で 15 分かけて溶出し、次いで 35% B で 2 分間溶出し、35%-100% B で 12 分かけて溶出) を用いて精製し、粗製実施例 6-2 を白色固体として得た。LCMS: m/z 715.2 (M+H); 保持時間: 0.26 分 (カラム: ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18; 2.1 x 50 mm; 1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5) (10 mM NH₄OAc 含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95) (10 mM NH₄OAc 含有); グラジエント: 5% B から 95% B に 1 分以内に溶出し、次いで 95% B で 0.5 分間溶出; 流速: 0.8 mL/分; 検出: MS および UV (220 nm)) さらに粗製実施例 7 (17 mg) も得た。LCMS: m/z 699.2 (M+H); 保持時間: 0.19 分 (カラム: ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18; 2.1 x 50 mm; 1.7 μm; 移動相 A: H₂O:ACN (95:5) (10 mM NH₄OAc 含有); 移動相 B: H₂O:ACN (5:95) (10 mM NH₄OAc 含有); グラジエント: 5% B から 95% B に 1 分以内に溶出し、次いで 95% B で 0.5 分間溶出; 流速: 0.8 mL/分; 検出: MS および UV (220 nm)) 粗製実施例 6-2 (167 mg) をさらに分取 LC/MS [分取 LC/MS 条件: カラム: Agilent infinitylab Eclipse Plus C18 Column; 5 μm; 21.2 x 250 mm; 移動相 A: 水 (100 mM NH₄OAc 含有); 移動相 B: ACN; グラジエント: 5% B-17% B で 0~11 分溶出後、17% B-100% B で 1 分かけて溶出し、次いで 100% B で 1 分間溶出; 流速: 25 mL/分; 分析 LCMS 条件: Agilent 1200 HPLC/MS; カラム: Agilent Eclipse Plus C18 Column; 3.5 μm; 3 x 150 mm; 移動相 A: 水 (20 mM NH₄OAc 含有); 移動相 B: ACN; 温度: 50℃; グラジエント: 5% B-100% B で 15 分かけて溶出; 流速: 0.5 mL/分; 検出: MS および UV (260 nm)] で精製し、最終の実施例 6-2 (45 mg) を得た。LCMS [M+H]⁺ = 715.0; ¹H NMR (700 MHz、D₂O) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.54 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.54 Hz, 1H), 6.23 (d, J=7.78 Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.26 (t, J=7.41, 7.41 Hz, 2H), 4.06 (dt, J=10.28, 3.98, 3.98 Hz, 1H), 3.88 (dt, J=10.21, 4.99, 4.99 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.64 (dt, J=11.33, 8.55, 8.55 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.31 (m, 1H)

【0 2 9 3】

実施例 7

3-[(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-12-オキソ-3-スルファニリデン-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-17-イル]-3H,5H,9H-イミダゾ[1,2-a]プリン-9-オン

【化 3 1 1】



10

上記の粗製実施例7(17mg)をさらに分取LC/MS[分取LC/MS条件: カラム: Agilent infinitylab Eclipse Plus C18 Column; 5 μ m; 21.2 x 250mm; 移動相 A: 水(100mM NH₄OAc含有); 移動相 B: ACN; グラジエント: 0%B-13.5%Bで0~13分溶出後、13.5%B-100%Bで1分かけて溶出し、次いで100%Bで1分間溶出; 流速: 25mL/分; 分析LCMS条件: Agilent 1200 HPLC/MS; カラム: Agilent Eclipse Plus C18 Column; 3.5 μ m; 3 x 150mm; 移動相 A: 水(20mM NH₄OAc含有); 移動相 B: ACN; 温度: 50°C; グラジエント: 5%B-100%Bで15分かけて溶出後; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(265nm)]で精製し、実施例7(3.4mg)を得た。LCMS[M+H]⁺ = 699.0; ¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 5.70 - 5.40 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.16 (dd, J=10.5, 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H)

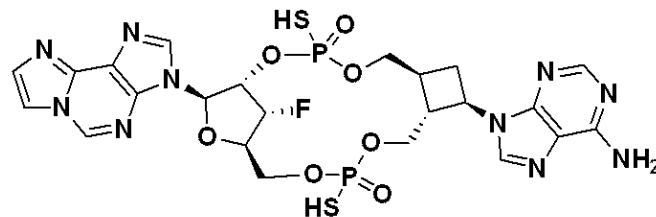
20

【0 2 9 4】

実施例8-1、8-2、8-3および8-4

(1S,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

【化 3 1 2】



30

ジアステレオマー1 (8-1)

ジアステレオマー2 (8-2)

ジアステレオマー3 (8-3)

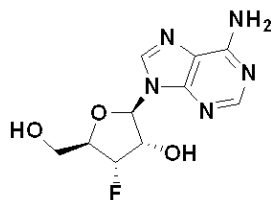
ジアステレオマー4 (8-4)

40

中間体8Aの製造:

50

【化 3 1 3】



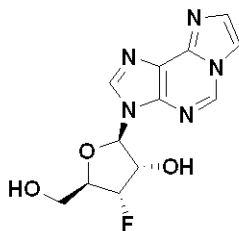
8A

((2R,3R,4S,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-(ベンゾイルオキシ)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メチルベンゾエート[Carbohydrate Research 278, (1995), 71-89](2.0g、3.44mmol)のMeOH(4mL)溶液に、アンモニア(7M MeOH溶液)(3.72mL、172mmol)を加えた。この反応混合物を50℃で16時間加熱し、次いでそれを室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣をEt₂Oでトリチュレートし、固形物を濾過して回収し、乾燥して、中間体8A(0.8g、86% 収率)を得た。HPLC: 保持時間=0.39分(H₂O/ACN(0.05%TFA含有)、Waters Acquity HPLC BEH C18、2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; グラジエント: 2分、波長=220nm); MS (ES): m/z=270 [M+H]⁺

【0 2 9 5】

中間体8Bの製造:

【化 3 1 4】



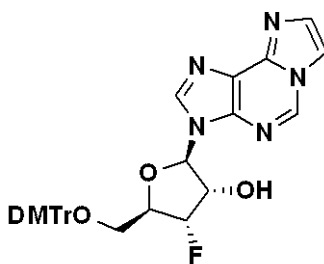
8B

中間体8A(3.5g、13.0mmol)をNaOAc/AcOH緩衝液(pH=4.5、100mL)に溶解し、50%の2-クロロアセトアルデヒド(30mL)/水を加え、混合物を35℃で一夜攪拌した。得られた混合物を濃縮し、その残渣をセライトにロードし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(80gカラム、MeOH/DCM=5-20%)を用いて精製し、中間体8B(3.21g、84%)を得た。HPLC: 保持時間=0.40分(H₂O/ACN(0.05%TFA含有)、Waters Acquity HPLC BEH C18; 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm、グラジエント: 2分、波長=220nm); MS (ES): m/z=294 [M+H]⁺

【0 2 9 6】

中間体8Cの製造:

【化 3 1 5】



8C

10

20

30

40

50

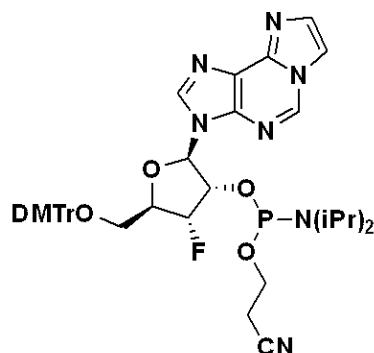
中間体8B(3.2g、11.0mmol)をピリジンで2回共沸し、得られた残渣をピリジン(100mL)に溶解した。この溶液に、触媒量のDMAPおよび4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)(4.1g、12.0mmol)を加えた。混合物を室温で一夜攪拌し、次いでMeOH(5mL)を加え、30分間攪拌を続けた。反応混合物を次いで乾固するまで濃縮した。得られた残渣をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、有機層を濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80gカラム、EtOAc/DCM 0-100%で25分溶出後、次いで0-10% MeOH/DCMで25分溶出)で精製し、中間体8C(5.17g、79% 収率)を得た。HPLC: 保持時間=0.85分(H₂O/ACN(0.05%TFA含有)、Waters Acquity HPLC BEH C18; 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm、グラジエント: 2分、波長=220nm); MS (ES): m/z=596 [M+H]⁺

10

【0297】

中間体8Dの製造:

【化316】



20

8D

中間体8C(2.0g、3.36mmol)/DCM(10mL)の溶液に、1.0M 1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(2.35mL、2.35mmol)/ACNを加え、続いて3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(1.62g、5.37mmol)を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌した。この反応混合物を次いでDCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM(1%Et₃N含有)で予め処理したカラム40g、EtOAc/ヘキサン=0-100%)で精製し、中間体8D(2.13g、80% 収率)を得た。HPLC: 保持時間=1.16分および1.22分(H₂O/ACN(10mM NH₄OAc含有)、Waters Acquity HPLC BEH C18、2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm、グラジエント: 2分、波長=220nm); MS (ES): m/z=796 [M+H]⁺

30

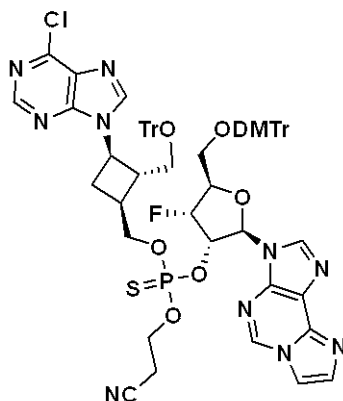
【0298】

中間体8Eの製造:

40

50

【化 3 1 7】



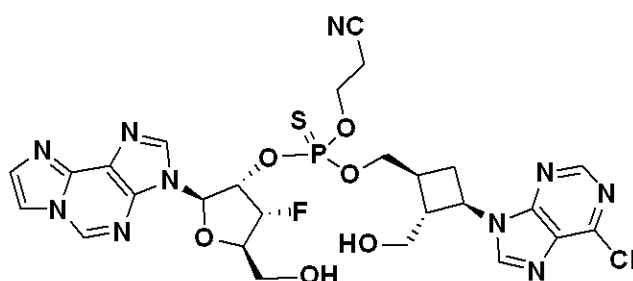
8E

中間体2H(250mg、0.489mmol)および1H-テトラゾール(171mg、2.45mmol)のMeCN(10mL)溶液を3回共沸し、最後の共沸で約6mLのCH₃CNを残した。この溶液に活性化4 Åモレキュラー・シーブ(180mg)を加えて乾燥し、窒素雰囲気下で撹拌し続けた。別のフラスコで、中間体8D(580mg、0.73mmol)をMeCNで3回共沸し、最後の共沸で約6mLのCH₃CNを残した。活性化4 Åモレキュラー・シーブ(180mg)を次いで加えた。この溶液を次いで中間体2Hの溶液にカニューレで移し、フラスコを乾燥MeCN(2 x 2mL)で濯いだ。この反応液を室温で3時間撹拌し、次いで(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(201mg、0.978mmol)を加え、30分間撹拌を続けた。この反応混合物を次いで一夜静置した。得られた混合物を次いで濾過し、濾液を濃縮した。その残渣をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、濃縮した。得られた残渣を次いでフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(12g、MeOH/DCM=0-10%)を用いて精製し、中間体8Eを得た。HPLC: 保持時間=1.08分および1.10分(H₂O/ACN(0.05%TFA含有)、Waters Acquity HPLC BEH C18、2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm、グラジエント: 2分、波長=220nm); MS (ES): m/z=1037 [M+H]⁺

【0 2 9 9】

中間体8Fの製造:

【化 3 1 8】



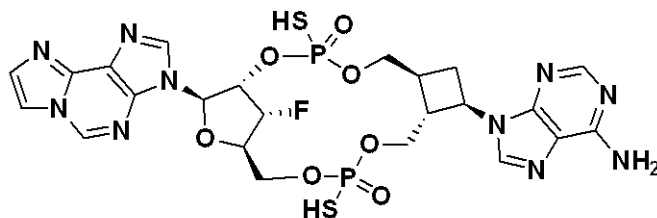
8F

中間体8E(770mg、0.62mmol)/DCM(6mL)の溶液に、MeOH(0.25mL、6.2mmol)および2,2-ジクロロ酢酸(0.77mL、9.3mmol)を加え、この混合物を室温で1.5時間撹拌した。反応液を次いでピリジン(3mL)で処理し、濃縮し、トルエンで2回共沸した。得られた残渣をセライトにロードし、C18逆相GOLD column(100g、H₂O/ACN=0-95%(0.01M NH₄OAc含有))を用いて精製し、8F(170mg、39%収率)を得た。HPLC: 保持時間=0.62分(H₂O/ACN(0.05%TFA含有)、Waters Acquity HPLC BEH C18、2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm、グラジエント: 2分、波長=220nm); MS (ES): m/z=693.4 [M+H]⁺

【0 3 0 0】

実施例8-1、8-2、8-3、および8-4

【化 3 1 9】



10

中間体8F(170mg、0.25mmol)をピリジン(15mL)で共沸し、次いでピリジン(50mL)に溶解し、約30mLの体積になるまで濃縮した。溶液を0℃に冷却し、ジフェニルホスホネート(0.093mL、0.49mmol)/ピリジン(2mL)の溶液を非常にゆっくりと1.5時間かけて加えた。添加完了後、この混合物を1時間攪拌し、次いで(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(150mg、0.74mmol)を一度に加え、混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を次いで水(0.2mL)でクエンチし、乾固するまで濃縮した。残渣をDCM/MeOHに溶解し、セライトにロードし、C18逆相ISCO Gold column(50g、H₂O/ACN=0-70%(0.01M NH₄OAc含有)を20分以内で溶出)を用いて精製し、環化中間体を得た。中間体を次いでアンモニア水(6mL)で処理し、密封した20mLバイアル中で40℃で2時間加熱し、次いで濃縮した。得られた粗製物質を分取LC/MS(条件: カラム: Agilent infinitylab Eclipse Plus C18カラム 21.2 x 250mm; 粒子径: 5 μm; 移動相 A: 水(100mM 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 16-32%Bで20分かけて溶出後、32%-95%Bで0.5分かけて溶出し、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 20mL/分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを濃縮し、4つの所望の異性体を得た。

20

実施例8-1 HPLC: 保持時間=5.93分(Agilent Eclipse Plus C18 Column 3.5 μm、3 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm; 移動相 A: 水(20mM 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: メタノール; グラジエント: 0%Bから50%Bで15分かけて溶出後、次いで50%Bから95%Bに2分かけて溶出; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(260nm)) MS (ES): m/z=699 [M+H]⁺

30

実施例8-2 HPLC: 保持時間=6.18分(Agilent Eclipse Plus C18 Column 3.5 μm、3 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm; 移動相 A: 水(20mM 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: メタノール; グラジエント: 0%Bから50%Bで15分かけて溶出後、次いで50%Bから95%Bに2分かけて溶出; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(260nm)) MS (ES): m/z=699 [M+H]⁺

実施例8-3 HPLC: 保持時間=6.81分(Agilent Eclipse Plus C18 Column 3.5 μm、3 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm; 移動相 A: 水(20mM 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: メタノール; グラジエント: 0%Bから50%Bで15分かけて溶出後、次いで50%Bから95%Bに2分かけて溶出; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(260nm)) MS (ES): m/z=699 [M+H]⁺

実施例8-4 HPLC: 保持時間=7.88分(Agilent Eclipse Plus C18 Column 3.5 μm、3 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm; 移動相 A: 水(20mM 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: メタノール; グラジエント: 0%Bから50%Bで15分かけて溶出後、次いで50%Bから95%Bに2分かけて溶出; 流速: 0.5mL/分; 検出: MSおよびUV(260nm)) MS (ES): m/z=699 [M+H]⁺

40

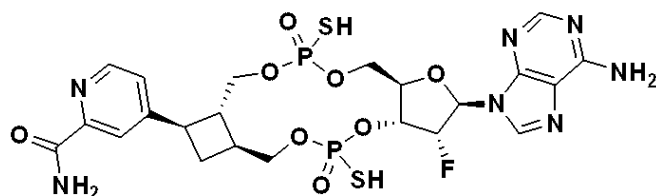
【0 3 0 1】

実施例9

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(ジアステレオマー1)

50

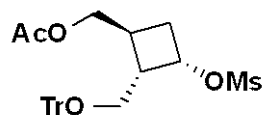
【化 3 2 0】



9 (ジアステレオマー1)

中間体9Aの製造:

【化 3 2 1】



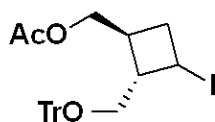
9A

メタンスルホニルクロリド(1.09mL、14.1mmol)を、中間体1G(4.5g、10.8mmol)およびトリエチルアミン(4.53mL、32.5mmol)のDCM(20mL)溶液に0°Cで加えた。この混合物を2時間攪拌した。反応混合物を次いで飽和重炭酸ナトリウム、水、および食塩水で洗淨し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。それを次いで濾過し、濃縮した。得られた粗製物質は、ISCOシステム(カラム40g、0-100% EtOAc/ヘキサンで30分溶出)を用いて精製し、中間体9A(5.42g、10.96mmol、100% 収率)を得た。¹H NMR (499MHz、クロロホルム-d) δ 7.42-7.48 (m, 6H), 7.25-7.35 (m, 9H), 5.21 (dt, J=5.30, 7.00 Hz, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 3.41 (dd, J=6.97, 9.60 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=6.85, 9.60 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.58 (td, J=5.96, 10.01 Hz, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.06-2.07 (m, 3H) ¹³C NMR (126MHz、クロロホルム-d) δ 171.0, 143.9, 128.7, 127.9, 127.1, 86.9, 74.3, 66.2, 61.2, 43.4, 38.1, 32.5, 31.3, 20.9

【0 3 0 2】

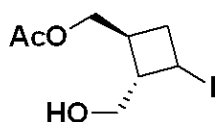
中間体9Bおよび9Cの製造:

【化 3 2 2】



9B

および



9C

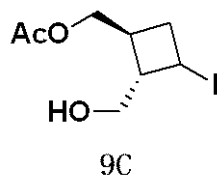
9A(5.36g、10.8mmol)/アセトン(43mL)の溶液に、ヨウ化ナトリウム(6.50g、43.0mmol)を加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下で1週間加熱還流した。反応混合物を次いでEt₂O(12mL)に希釈し、得られた固形物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗製物質は、ISCOシステム(カラム12g、0-60% EtOAc/ヘキサンで30分; 流速: 20mL/分)を用いて精製し、中間体9B(3.27g、6.21mmol、57% 収率)を得た。LCMS[M+H]⁺= 549

.08および9C(1g、3.52mmol、32.5% 収率)

【0303】

中間体9Dの製造:

【化323】



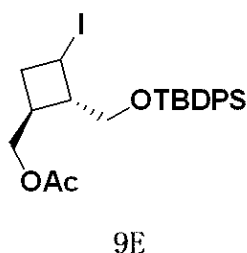
10

中間体9B(3.4g、6.46mmol)/DCM(30mL)の溶液に、トリエチルシラン(10.32mL、64.6mmol)、次いで2,2-ジクロロ酢酸(3.16mL、38.8mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌し、次いで溶媒を除去した。得られた残渣をMeOHに溶解し、濾過した。粗製生成物は、ISCOシステム(80g、0-100% EtOAc/ヘキサンで40分溶出)を用いて精製し、9D(1.28g、4.51mmol、70% 収率)を得た。

【0304】

中間体9Eの製造:

【化324】



20

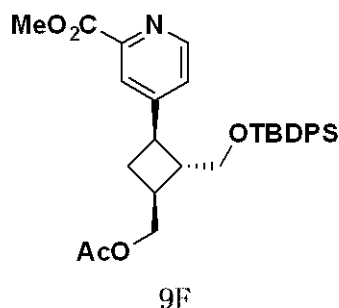
中間体9D(1190mg、4.18mmol)/ピリジン(1.7mL)の溶液に、イミダゾール(854mg、12.6mmol)、次いでTBDPS-Cl(2.3g、8.4mmol)を加えた。この混合物を2時間室温で攪拌した。ピリジンを除去し、次いで得られた残渣をDCM(20mL)で処理し、濾過した。濾液を乾固するまで濃縮し、次いでISCOシステム(24g、0-50% EtOAc/ヘキサンで30分)を用いて精製し、9E(2.17g、4.15mmol、99% 収率)を得た。¹H NMR (499MHz、クロロホルム-d) δ 7.65-7.71 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.06 (d, J=5.13 Hz, 2H), 3.68 (dd, J=3.16, 11.15 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=3.22, 11.21 Hz, 1H), 2.66-2.75 (m, 3H), 2.28 (br dd, J=2.15, 9.42 Hz, 1H), 2.03-2.04 (m, 3H), 1.29 (br s, 1H), 1.07-1.13 (m, 9H)

30

【0305】

中間体9Fの製造:

【化325】



40

メチル4-ブロモピコリネート(1.22g、5.63mmol)、中間体9E(2.10g、4.02mmol)、トリス(トリメチルシリル)シラン(1.86mL、6.03mmol)、Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆

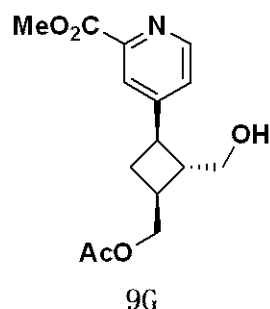
50

6(0.090g、0.080mmol)、および Na_2CO_3 (1.278g、12.06mmol)をテフロンスクリー
ーキャップバイアルに、攪拌子と共に加えた。DME(35mL)を加え、その懸濁液を窒素で
5分間脱気した。別のバイアルに、ニッケル(II)クロリドエチレングリコールジメチルエー
テル錯体(0.088g、0.40mmol)および4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'ビピリジン(0.13g、0.4
8mmol)を加え、これを真空にし、窒素で充填し、続いてDME(10mL)を加えた。この溶
液を次いで窒素で10分間脱気した。得られた溶液を、最初のバイアルに加え、次いでその
バイアルをさらに窒素で10分間脱気した。得られた懸濁液を34W Blue LEDから約8cm
離れた場所に静置し、バイアルの側面に直接照射した。この反応液を次いで15時間攪拌し
た。反応混合物を次いで濾過し、酢酸エチルおよび水(100mL)およびDCM(100mL)の混
合溶媒に注いだ。水層をDCMで2回抽出し、次いで合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4
で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物は、ISCOシステム(カラム40g、0-100%
EtOAc/ヘキサンで30分溶出)を用いて精製し、中間体9F(1.53g、2.88mmol、71.6% 収
率)を得た。 m/z 532.5 (M+H)

【0306】

中間体9Gの製造:

【化326】

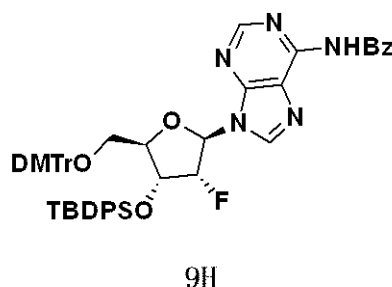


中間体9F(1530mg、2.88mmol)に、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(3000
 μL 、18.42mmol)を加え、この混合物を窒素雰囲気下、37°Cで2時間攪拌した。反応混
合物を次いで CH_3CN (6mL)で希釈し、 Et_3N (3850 μL 、27.6mmol)、次いでイソプロポ
キシトリメチルシラン(9810 μL 、55.2mmol)でクエンチした。この混合物を室温で10分
間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーISCOカラム(4
0g、溶離溶媒: 0-60% 酢酸エチル/ヘキサン(20分)、次いで10% MeOH/DCM(10分))を
用いて精製し、中間体9G(700mg、2.39mmol、83% 収率)を得た。 ^1H NMR (499MHz
、クロロホルム-d) δ 8.66 (d, $J=5.01$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=1.73$, 4.
95 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.21 (dd, $J=4.71$, 11.27 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=6.02$, 1
1.38 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 1H), 2.43-2.57 (m,
3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (dd, $J=1.49$, 9.95 Hz, 1H), 1.72 (t, $J=5.07$ Hz, 1H)
 m/z 294.3 (M+H)

【0307】

中間体9Hの製造:

【化327】



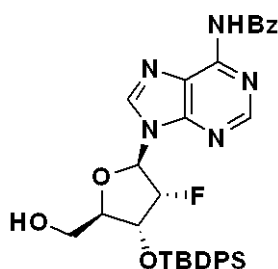
N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-

フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(Ast atech、500mg、0.740mmol)およびイミダゾール(151mg、2.20mmol)のDMF(3.7m L)冷却溶液(0°C)に、tert-ブチルジフェニルクロロシラン(285 μ L、1.11mmol)をシリンジで滴下して加えた。氷浴を次いで除去し、この反応液を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。22時間後、2度目のイミダゾール(50.4mg、0.740mmol)およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン(95 μ L、0.370mmol)を反応液に加えた。さらに3時間後、3度目のイミダゾール(50.4mg、0.740mmol)およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン(95 μ L、0.370mmol)を、反応液に加え、混合物を24時間攪拌した。この反応液を次いでメタノール(748 μ L、18.50mmol)でクエンチし、室温で30分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残存の揮発性溶媒を窒素気流下で除去した。得られた残渣をEtOAc(20mL)および水(20mL)の間に分配し、層を分離した。水層をEtOAc(1 x 20mL)で抽出し、合わせた有機層を水(4 x 10mL)、食塩水(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧濃縮した。粗製中間体9Hをさらに精製せずに次のステップに用いた。LCMS[M+H]⁺= 914

【0308】

中間体9Iの製造

【化328】



9I

中間体9H(680mg、0.74mmol)およびトリエチルシラン(295 μ L、1.85mmol)の CH_2Cl_2 (3.7mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(114 μ L、1.480mmol)をシリンジで滴下して加え、赤色がかった溶液を得た。この反応液を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。1.5時間後、反応液をMeOH(4mL)で処理し、10分間攪拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、MeOH(4mL)で2回共沸した。粗製生成物を少量の CH_2Cl_2 に溶解し、 SiO_2 のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 カラム40g、0-50% アセトン/ヘキサンで14.4分グラジエントをかけて溶出後、次いで14.4分間溶出; 40mL/分)を用いて精製し、中間体9I(384mg、85% 収率)を白色固体として得た。LCMS[M+H]⁺= 612; ¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 6.27 (dd, J=11.3, 6.8 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J=51.8, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.68 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=13.1, 1.6 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H)

【0309】

中間体9Jの製造:

10

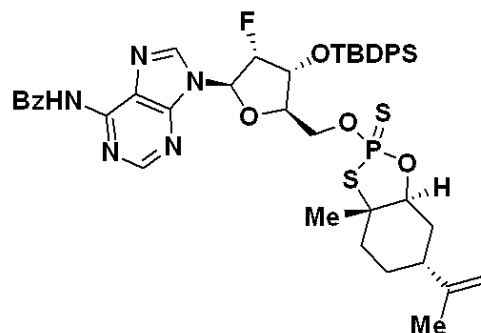
20

30

40

50

【化 3 2 9】

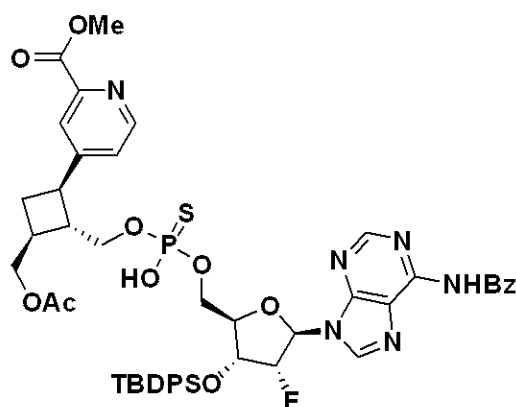


9J

中間体9I(1.0g、1.64mmol)および試薬3(1.1g、2.45mmol)/MeCN(15mL)の混合物の内部温度を0℃まで冷却した。DBU(0.4mL、2.45mmol)を一度に加え、この混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物に、酢酸(281μL、4.90mmol)を0℃で加え、次いでシリカゲルを加え、混合物を濃縮した。粗製生成物は、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(80g、0-10% MeOH/DCMのグラジエント)を用いて精製した。所望の生成物を含むフラクションを白色発泡体になるまで濃縮し、それをヘプタン(3 x 50mL)と共に濃縮し、中間体9J(1.22g、87% 収率)を白色固体として得た。LCMS[M+H]⁺= 858.8; ¹H NMR (499MHz、クロロホルム-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.38-7.57 (m, 9H), 7.28 (s, 2H), 6.32 (d, J=2.03 Hz, 1H), 6.28-6.38 (m, 1H), 4.95 (dd, J=2.09, 4.23 Hz, 1H), 4.85 (dd, J=2.15, 4.29 Hz, 1H), 4.81-4.98 (m, 1H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H), 4.15 (ddd, J=4.23, 9.33, 11.59 Hz, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 5H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.65-1.75 (m, 5H), 1.23-1.32 (m, 1H), 1.16 (s, 9H)

【0 3 1 0】

中間体9Kの製造:



9K

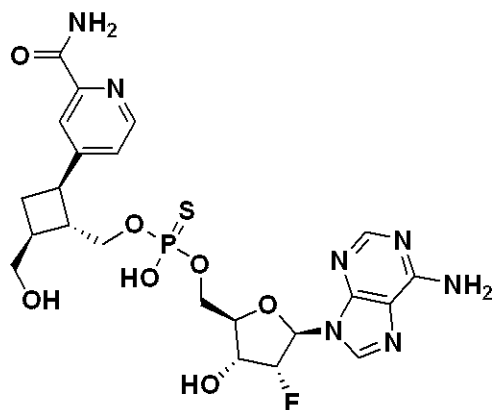
中間体9G(200mg、0.682mmol)および中間体9J(1170mg、1.364mmol)のアセトニトリル(14mL)溶液に、DBU(308μL、2.05mmol)を滴下して加え、淡黄色溶液を得た。10分後、反応混合物をDCM(5mL)で希釈し、酢酸(195μL、3.40mmol)で処理した。得られた混合物をシリカゲルと共に濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル40g以上、0-15% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体9K(595mg、81% 収率)を白色固体として得た。LCMS[M+H]⁺= 983.08 ³¹P NMR (162MHz、クロロホルム-d) δ

57.9 (s, 1P)

【0311】

中間体9Lの製造:

【化330】



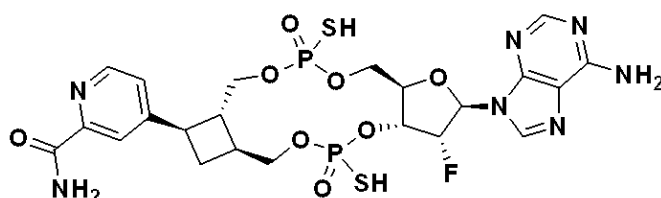
9L

中間体9K(600mg、0.61mmol)に、アンモニア/MeOH(8mL、56.0mmol、7N)を加えた。混合物を53℃で14時間加熱した。NH₃/MeOHを除去し、次いでトリエチルアミントリヒドロフルオライド(2.5mL、15.4mmol)を加え、この混合物を37℃で5時間加熱した。反応混合物をCH₃CN(4mL)で希釈し、Et₃N(1927μL、13.83mmol)およびイソプロポキシトリメチルシラン(4910μL、27.7mmol)で処理した。得られた混合物を室温で10分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。粗製生成物を少量のMeOHに溶解し、セライトのプラグに吸着させ、次いでISCOシステム(SiO₂、50g RediSep Rf Gold column、0-35%水/アセトニトリル(10mM酢酸アンモニウム含有)、5分グラジエント(0%)、0-35%で30分溶出; 30mL/分)を用いて精製し、9L(284mg、0.49mmol、80%収率)を得た。LCMS [M+H]⁺= 584.5

【0312】

実施例9

【化331】



9 (ジアステレオマー1)

9L(183mg、0.314mmol)/ピリジン(30mL)の無水溶液に、DBU(710μL、4.70mmol)を加えた。混合物を10分間攪拌し、次いで試薬4(210mg、0.470mmol)/MeCN(2mL)を30分かけて滴下して加えた。混合物を次いでさらに30分間攪拌した。ピリジンを除去し、残渣を冷エーテルで洗浄した。粗製生成物を次いで分取HPLCクロマトグラフィー(機器: Waters Autopure; カラム: Xselect RP Prep C18 OBD Column、5μm、10 x 250mm; 流速: 25.0mL/分; 移動相: A: 水(0.1%FA); B: ACN(0.1%FA); グラジエント(%A=100-%B): 5-35%Bで10分かけて溶出後、35-100%Bで1分かけて溶出)を用いて精製し、実施例9(48mg、0.069mmol、21.98%収率)を得た。LCMS[M+H]⁺= 662.08; ¹H NMR (499MHz、重水) δ 8.59 (d, J=5.60 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.64 Hz, 1H), 6.44-6.52 (m, 1H), 5.53-5.66 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.08-4.22 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 3H), 3.

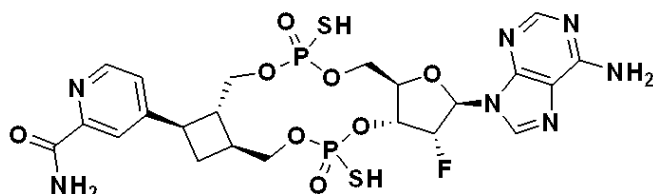
4.8 (q, J=9.18 Hz, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H) ^{31}P NMR (202MHz、重水) δ 55.25 (s, 1P), 55.12 (s, 1P), 55.10 (s, 1P), 55.07 (s, 1P)

【0313】

実施例10

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0 ^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(ジアステレオマー2)

【化332】



10 (ジアステレオマー2)

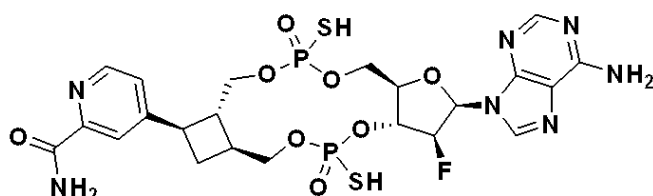
実施例10を、上記実施例9で概説した類似の工程に従って、最後のステップにおいて試薬3を用いて9Lから製造した。LCMS[M+H] $^{+}$ = 662.3 ^1H NMR(499MHz、メタノール- d_4) δ 8.61-8.66 (m, 1H), 8.46-8.54 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), , 7.99-8.05 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H), 5.48-5.66 (m, 1H), 5.18-5.30 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 3.92-4.10 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 2H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.35-2.53 (m, 2H) ^{31}P NMR (202MHz、メタノール- d_4) δ 58.0 (s, 1P), 56.0 (s, 1P)

【0314】

実施例11

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18S)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジオキソ-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0 ^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化333】



11 (ジアステレオマー1)

上記の実施例11は、実施例9で概説した類似の工程に従って、中間体9GおよびN-(9-((2R,3S,4R,5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(CAS 226415-08-3、BLDPHARM)を出発物質として、初めのカップリングのステップにおいて試薬3、環化のステップにおいて試薬4を用いて製造した。LCMS[M+H] $^{+}$ = 662.1; ^1H NMR (499MHz、メタノール- d_4) δ 8.56 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.71 (dd, J=5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 5.70 - 5.69 (m, 1H), 5.58 - 5.40 (m, 1H), 5.25 - 5.05 (m, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H); ^{31}P NMR (202MHz、メタノール- d_4) δ 59.2 (s, 1P), 56.3 (s, 1P); ^{19}F NMR (470MHz、メタノール- d_4) δ -

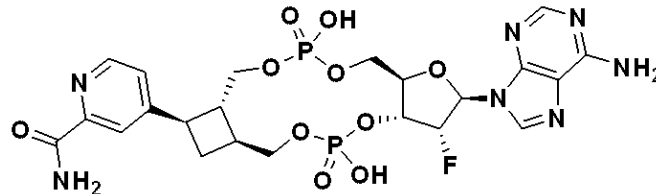
197.97 (s, 1F)

【0315】

実施例12

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3,12-ジヒドロキシ-3,12-ジオキソ-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

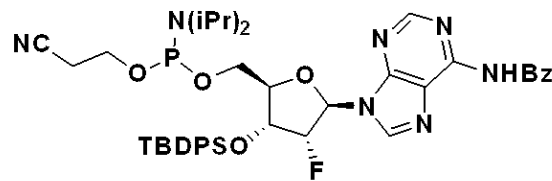
【化334】



10

中間体12Aの製造:

【化335】



12A

20

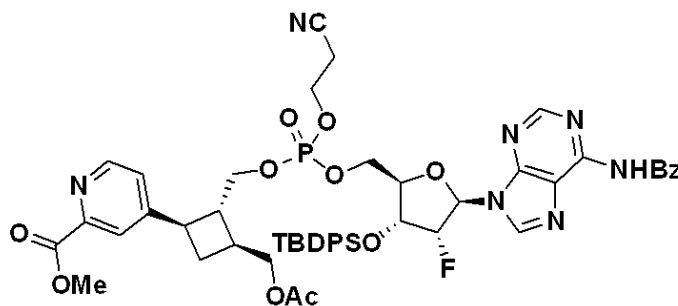
中間体9I(725mg、1.19mmol)/DCM(12mL)の溶液に、1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル(0.95mL、0.95mmol、1M)/ACNの溶液を加えた。次いで3-((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(714mg、2.37mmol)/DCM(1mL)の溶液を、反応混合物に滴下して加えた。反応混合物を3時間室温で攪拌し、次いでMeOH(2mL)でクエンチした。この混合物を次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)で希釈し、DCM(50mL)で希釈した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0-50%で10分かけてグラジエント; 溶媒 A: DCM(0.25% TEA含有); 溶媒 B: EtOAc)を用いて精製し、中間体12A(820mg、1.02mmol、85% 収率)をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS[M+H]⁺= 813.8

30

【0316】

中間体12Bの製造:

【化336】



12B

40

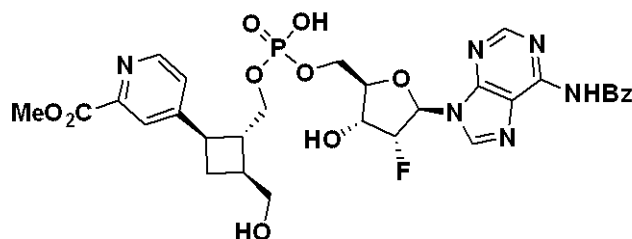
50

中間体9G(200mg、0.68mmol)および1H-テトラゾール(143mg、2.05mmol)/乾燥ACN(6mL)の混合物を乾固するまで濃縮した(2回繰り返した)。中間体12A(690mg、0.85mmol)をACN(5mL)に溶解し、乾固するまで濃縮した(2回繰り返した)。次いで、3 Å モレキュラー・シーブ(0.5g)およびアセトニトリル(5mL)を中間体12Aに加え、この溶液を次いで中間体9G/乾燥ACN(6mL)に加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、次いで2-ブタノンペルオキシド(0.55mL、2.7mmol)を加えた。反応液を2時間室温で攪拌した。反応液を次いでセライト濾過し、減圧濃縮した。粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCO シリカゲルカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(0-10%で35分かけてグラジエント; 溶媒 A: DCM; 溶媒 B: EtOAc)を用いて精製し、中間体12B(612mg、0.6mmol、88% 収率)を得た。m/z 1020.8 (M+H)

【0317】

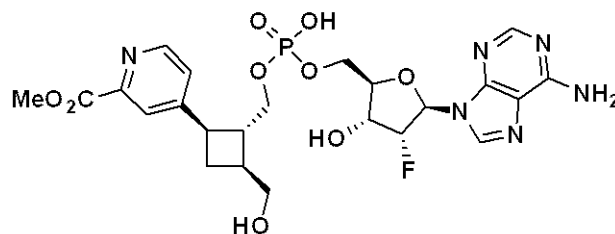
中間体12Cおよび12Dの製造:

【化337】



12C

【化338】



12D

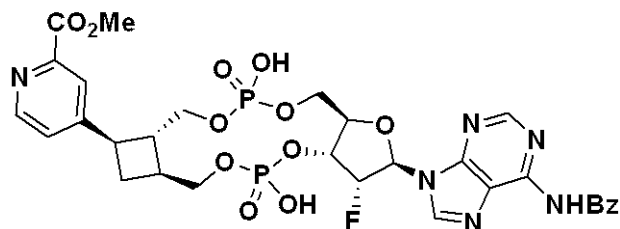
中間体12B(0.610g、0.60mmol)/無水MeOH(12mL)の溶液に、炭酸カリウム(0.250g、1.8mmol)を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、0℃で一晩攪拌した。反応混合物を次いで酢酸(0.14mL、2.4mmol)でpH=7に中和し、次いで溶媒を濃縮した。得られた粗製物質に、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(3mL、18mmol)を加え、この混合物を窒素雰囲気下、37℃で4時間攪拌した。反応混合物を次いでACN(4mL)で希釈し、トリエチルアミン(7.70mL、55.3mmol)およびイソプロポキシトリメチルシラン(4.79mL、27.0mmol)で処理した。この混合物を室温で10分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。粗製生成物を少量のMeOHに溶解し、セライトのプラグに吸着させ、親水性相互作用液体クロマトグラフィー(SiO₂、50g RediSep Rf Gold column、0-35%水/アセトニトリル(10mM酢酸アンモニウム含有)、5分グラジエント(0%)、0-35%で30分; 30mL/分)を用いて精製し、2つの生成物:中間体12C(250mg、30.3% 収率、m/z 687.6 (M+H))および中間体12D(175mg、25% 収率、m/z 583.6 (M+H))を得た。¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.72 (br s, 2H), 8.57 (d, J=5.01 Hz, 1H), 8.45 (d, J=4.77 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=6.91 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 3H), 6.45 (br d, J=16.09 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.37-5.57 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.57-4.78 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (d, J=5.60 Hz, 1H), 3.46-3.63 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.19-3.32 (m,

1H), 2.31-2.53 (m, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.83-2.00 (m, 3H)

【0318】

中間体12Eの製造:

【化339】



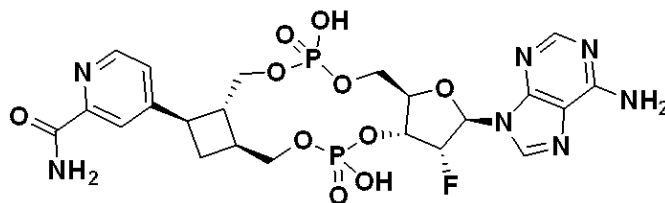
12E

中間体12C(200mg、0.29mmol)/ピリジン(26mL)の室温溶液に、ジフェニルホスホネート(0.11mL、0.38mmol)/DCM(1mL)の溶液を20分かけて滴下して加えた。この反応混合物に、ヨウ素のTHF/H₂O(305mg、0.04 M)溶液を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物を次いで減圧濃縮した。得られた残渣は、C18逆相ISCO Gold column(50g、移動相 A: 5:95 アセトニトリル:水(0.01M酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:水(0.01M酢酸アンモニウム含有); グラジエント: 0%で7分溶出後、0-40%Bで23分かけてグラジエント)を用いて精製し、中間体12E(70mg、0.094mmol、32% 収率)を白色固体として得た。LCMS[M+H]⁺= 749.5

【0319】

実施例12

【化340】



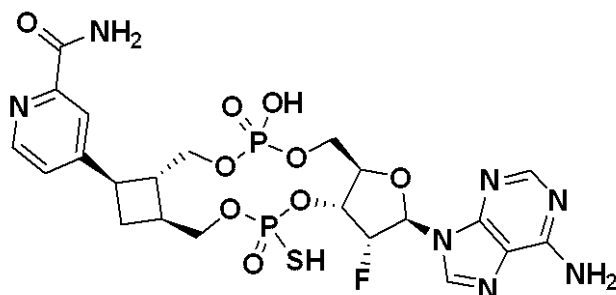
中間体12E(70mg、0.094mmol)をアンモニア(5mL、35.0mmol、7N)で処理し、反応混合物を1.5時間55℃で攪拌した。反応混合物を次いで濃縮し、得られた粗製生成物は分取HPLC(クロマトグラフ条件: 機器: Waters Autopure; カラム: Luna Omega Polar C18 column、5 μm、21.2 x 250mm; 流速: 20.0mL/分; 移動相: A: 100mM NH₄OAc(pH:6.5)水溶液; B: MeOH; グラジエント(%A=100-%B): 0-31%Bで10.5分かけて溶出後、31-95%Bで0.5分かけて溶出し、95%Bで1分間溶出し、95-0%Bで0.5分溶出)を用いて精製し、実施例12(32mg、0.05mmol、49% 収率)を得た。LCMS[M+H]⁺= 630.5; ¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.01 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (br d, J=4.77 Hz, 1H), 6.37 (d, J=16.09 Hz, 1H), 5.51 (d, J=3.93 Hz, 1H), 5.41 (d, J=3.93 Hz, 1H), 5.37-5.55 (m, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 4.49 (br d, J=11.92 Hz, 1H), 4.39 (br d, J=8.46 Hz, 1H), 4.19-4.31 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.38 (td, J=8.23, 10.25 Hz, 1H); ³¹P NMR (202MHz、メタノール-d₄) δ -0.12 (s, 1P), -0.78 (s, 1P)

【0320】

実施例13

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-12-

ヒドロキシ-3,12-ジオキソ-3-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジ
ホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
【化341】

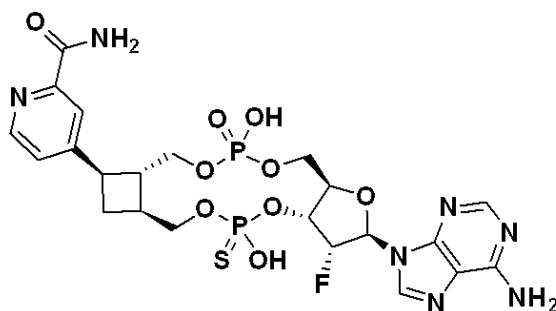


13 (ジアステレオマー1)

中間体12D(88mg、0.15mmol)/ピリジン(15mL)の無水溶液に、DBU(342 μ L、2.27mmol)を加えた。この混合物を10分間攪拌し、次いで試薬4(110mg、0.24mmol)/DCM(2mL)を30分かけて滴下して加え、混合物を次いでさらに30分間室温で攪拌した。ピリジンを減圧除去し、得られた残渣を冷エーテルで洗浄した。粗製生成物を次いで、4mLのNH₃(7N)/MeOHで55℃、5時間加熱した。溶媒を濃縮し、得られた粗製物質は、分取HPLC(クロマトグラフ条件: 機器: Waters Autopure; カラム: Zorbax Eclipse C18 plus Column、5 μ m、21.2 x 250mm; 流速: 20.0mL/分; 移動相: A: 100mM NH₄OAc(pH:6.5); B: ACN; グラジエント(%A=100-%B): 5-40%Bで14分かけて溶出後、40-95%Bで0.5分かけて溶出)を用いて精製し、実施例13(47mg、43% 収率)を得た。LCMS[M+H]⁺=646.45 ¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.01 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (br d, J=4.89 Hz, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 5.37-5.53 (m, 1H), 5.05-5.16 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 2H), 4.14-4.32 (m, 3H), 3.91-4.07 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 1H), 2.69 (br s, 2H), 2.32-2.43 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H); ³¹P NMR (202MHz、メタノール-d₄) δ 56.95 (s, 1P), -0.02 (s, 1P) 【0321】

実施例14

4-[(1R,6S,8R,9S,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-12-ヒドロキシ-3,12-ジオキソ-3-スルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ^5 ,12 λ^5 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド
【化342】



14 (ジアステレオマー2)

上に示す実施例14は、上記実施例13で概説した類似の工程に従って、環化のステップにおいて試薬3を用いて中間体12Dから製造した。LCMS[M+H]⁺=646.45; ¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.01 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.02 Hz, 1H), 6.34-6.43 (m, 1H), 5.42-5.59 (m, 1H),

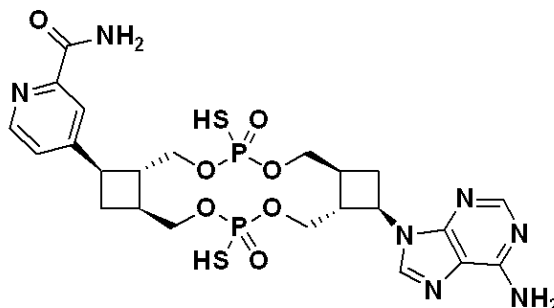
5.25-5.37 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.92 (td, J=3.67, 11.03 Hz, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 2.37 (td, J=8.11, 10.01 Hz, 1H), 1.72-1.89 (m, 1H); ^{31}P NMR (202 MHz、メタノール- d_4) δ 58.36 (s, 1P), -0.09 (s, 1P)

【0322】

実施例15-1および15-2

4-[(1S,7S,8R,10S,16R,17R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-4,13-ジオキソ-4,13-ジスルファニル-3,5,12,14-テトラオキサ-4 λ^5 ,13 λ^5 -ジホスファトリシクロ[14.2.0.0 ^{7,10}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

【化343】

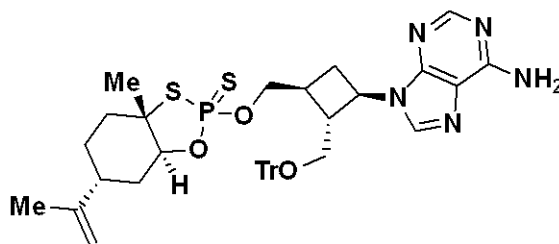


ジアステレオマー1 (15-1)

ジアステレオマー2 (15-2)

中間体15Aの製造:

【化344】



15A

中間体2M(250mg、0.51mmol)および試薬3(295mg、0.661mmol)/THF(5mL)の懸濁液を、内部温度0℃まで冷却した。DBU(0.1mL、0.66mmol)を滴下して加え、この混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物に、酢酸(116 μ L、2.0mmol)を0℃で加え、次いでシリカゲルを加え、混合物を濃縮した。粗製生成物は、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー(24g、0-10% MeOH/DCMのグラジエント)を用いて精製した。所望の生成物を含むフラクションを白色発泡体になるまで濃縮し、それをヘプタン(3 x 50mL)と共に濃縮し、15A(320mg、85% 収率)を得た。LCMS $[M+H]^+ = 738.6$

【0323】

中間体15Bの製造:

10

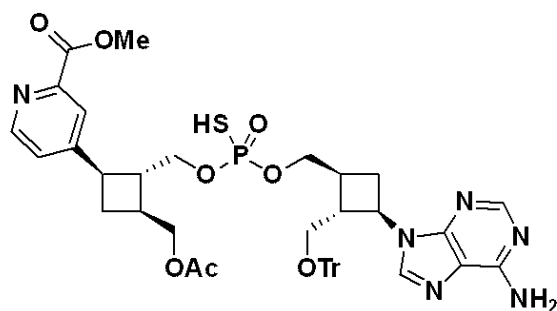
20

30

40

50

【化 3 4 5】



15B

10

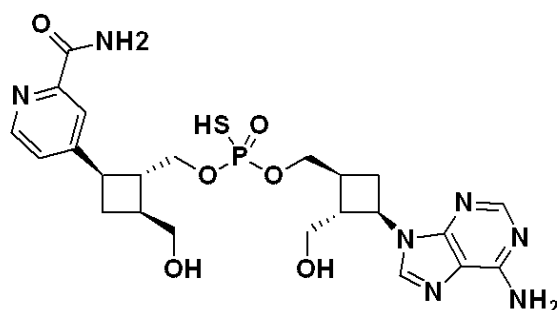
中間体9G(103mg、0.351mmol)および中間体15A(402mg、0.544mmol)/アセトニトリル(7mL)の溶液に、DBU(159 μ L、1.05mmol)を滴下して加え、淡黄色溶液を得た。10分後、反応混合物をDCM(4mL)に希釈し、酢酸(100 μ L、1.76mmol)で処理した。得られた混合物をシリカゲルと共に濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル24g以上、0-15% MeOH/DCM)を用いて精製し、中間体15B(300mg、99% 収率)を白色固体として得た。

【0 3 2 4】

20

中間体15Cの製造:

【化 3 4 6】



15C

30

中間体15B(302mg、0.35mmol)に、アンモニア/MeOH(5mL、35.0mmol、7N)を加えた。この混合物を55℃で3時間加熱し、次いで室温で14時間攪拌した。NH₃/MeOHを窒素気流下で除去した。得られた残渣にDCM(5mL)およびトリエチルシラン(0.56mL、3.5mmol)を加え、次いで2,2-ジクロロ酢酸(0.20mL、2.45mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた粗製生成物を少量のMeOHに溶解し、セライトのプラグに吸着させ、親水性相互作用液体クロマトグラフィー(SiO₂、50g RediSep Rf Gold column、0-40% 水/アセトニトリル(10mM酢酸アンモニウム含有)、5分グラジエント(0%)、0-35%で30分溶出、30mL/分)を用いて精製し、中間体15C(72mg、0.13mmol、36% 収率)を得た。LCMS[M+H]⁺= 564.5 ¹H NMR (499MHz、メタノール-d₄) δ 8.48 (d, J=5.40 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, J=4.65 Hz, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.39-3.48 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 4H), 1.71-1.84 (m, 1H)

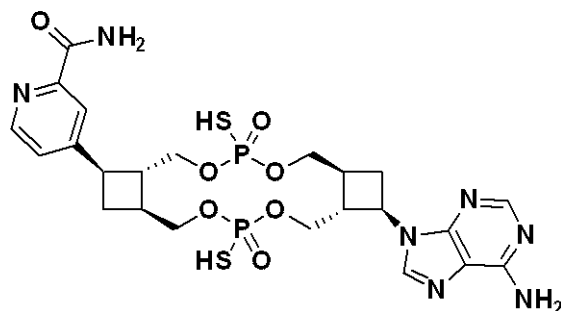
【0 3 2 5】

40

実施例15-1および15-2

50

【化 3 4 7】



ジアステレオマー1 (15-1)

ジアステレオマー2 (15-2)

中間体15C(68mg、0.12mmol)/ピリジン(12mL)の無水溶液に、DBU(270 μ L、1.8mmol)を加えた。この混合物を10分間攪拌し、次いで試薬4(210mg、0.47mmol)/MeCN(2mL)を30分かけて滴下して加え、次いで混合物を室温でさらに30分間攪拌した。ピリジンを除去し、その残渣を冷エーテルで洗浄した。粗製生成物は、分取HPLC(クロマトグラフ条件: 機器: Waters Autopure; カラム: Zorbax Eclipse C18 plus Column、5 μ m、21.2 x 250mm; 流速: 20.0mL/分; 移動相 A: 100mM NH₄OAc(pH:6.5); B: ACN; グラジエント(%A=100-%B): 5-50%Bで20分かけて溶出後、50-95%Bで1分かけて溶出し、95%Bで1分間溶出)を用いて精製し、実施例15-1(14mg、0.02mmol、17% 収率)および実施例15-2(26mg、0.04mmol、30% 収率)を得た。

実施例15-1: t_R : 7.53分; $M+1$ 観測質量= 642.5(Agilent 1290 HPLC/MS; カラム: Eclipse C18 plus 1.8 μ m 2.1 x 150mmカラム; 流速: 0.3mL/分; 移動相: A: 20mM NH₄OAc(pH 6.5); B: MeOH; グラジエント(%A=100-%B): 5-100%Bで15分溶出); ¹H NMR (499MHz、メタノール- d_4) δ 8.49 (d, $J=5.01$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 4.22 (ddd, $J=3.93, 6.59, 10.46$ Hz, 1H), 3.96-4.18 (m, 7H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.45-2.69 (m, 6H), 1.86-1.98 (m, 1H); ³¹P NMR (202MHz、メタノール- d_4) δ 56.94 (s, 2P)

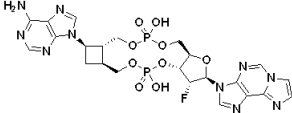
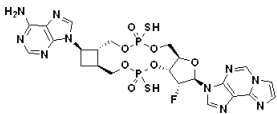
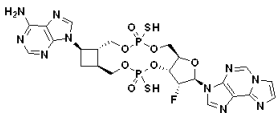
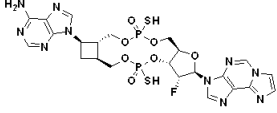
実施例15-2: t_R : 7.98分; $M+1$ 観測質量= 642.5(Agilent 1290 HPLC/MS; カラム: Eclipse C18 plus 1.8 μ m 2.1 x 150mmカラム; 流速: 0.3mL/分; 移動相: A: 20mM NH₄OAc(pH 6.5); B: MeOH; グラジエント(%A=100-%B): 5-100%Bで15分溶出); ¹H NMR (499MHz、メタノール- d_4) δ 8.47 (d, $J=5.01$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=4.41$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 3H), 3.98-4.15 (m, 4H), 3.87 (td, $J=5.53, 10.76$ Hz, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.52-2.69 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 3H), 2.00-2.06 (m, 1H); ³¹P NMR (202MHz、メタノール- d_4) δ 57.11 (s, 2P)

【0 3 2 6】

下記の表2に記載の次の実施例は、上記に記載の実施例で概説した類似の工程に従って、製造方法に記載されているかまたは市販品から得られる適当なヌクレオシドモノマーを用いて製造した。

【表 2 3】

表 2

実施例	構造式	名前	質量 [M+H] ⁺	保持時間 (分)
16		(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-3, 12-ジヒドロキシ-17-(3H-イミダゾ[2, 1-f]プリン-3-イル)-2, 4, 11, 13, 16-ペンタオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13. 3. 0. 0 ^{6, 8}]オクタデカン-3, 12-ジオン	667. 2	5. 99
17-1		(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-(3H-イミダゾ[2, 1-f]プリン-3-イル)-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペンタオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13. 3. 0. 0 ^{6, 8}]オクタデカン-3, 12-ジオン ジアステレオマー1	696. 82 [M-H] ⁻	2. 53
17-2		(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-(3H-イミダゾ[2, 1-f]プリン-3-イル)-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペンタオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13. 3. 0. 0 ^{6, 8}]オクタデカン-3, 12-ジオン ジアステレオマー2	699. 1	2. 55
17-3		(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17R, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-17-(3H-イミダゾ[2, 1-f]プリン-3-イル)-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペンタオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13. 3. 0. 0 ^{6, 8}]オクタデカン-3, 12-ジオン ジアステレオマー3	696. 96 [M-H] ⁻	2. 65

10

20

30

40

50

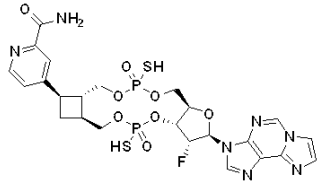
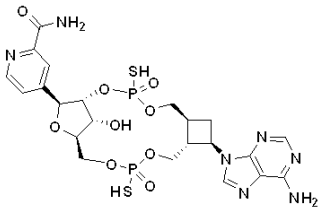
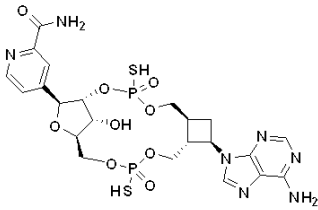
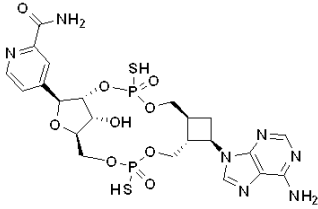
10

20

30

40

【表 25】

19		4-[(1R, 6S, 8R, 9S, 15R, 17R, 18R)-18-フルオロ-17-{3H-イミダゾ[2, 1-f]プリン-3-イル}-3, 12-ジオキソ-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペントオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0 ^{6,9}]オクタデカン-8-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	686.37	10.48
20-1		4-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17S, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-3, 12-ジオキソ-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペントオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0 ^{6,9}]オクタデカン-17-イル]ピリジン-2-カルボキサミド ジアステレオマー1	660.0	0.39
20-2		4-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17S, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-3, 12-ジオキソ-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペントオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0 ^{6,9}]オクタデカン-17-イル]ピリジン-2-カルボキサミド ジアステレオマー2	660.0	0.39
20-3		4-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17S, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-3, 12-ジオキソ-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペントオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0 ^{6,9}]オクタデカン-17-イル]ピリジン-2-カルボキサミド ジアステレオマー3	660.0	0.39

10

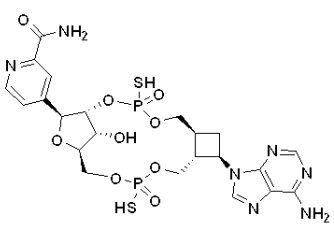
20

30

40

50

【表 2 6】

20-4		4-[(1R, 6S, 8R, 9R, 15R, 17S, 18R)-8-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-ヒドロキシ-3, 12-ジオキソ-3, 12-ジスルファニル-2, 4, 11, 13, 16-ペンタオキサ-3λ ⁵ , 12λ ⁵ -ジホスファトリシクロ[13.2.1.0 ^{6,9}]オクタデカン-17-イル]ピリジン-2-カルボキサミド	660.0	0.41
		ジアステレオマー4		

10

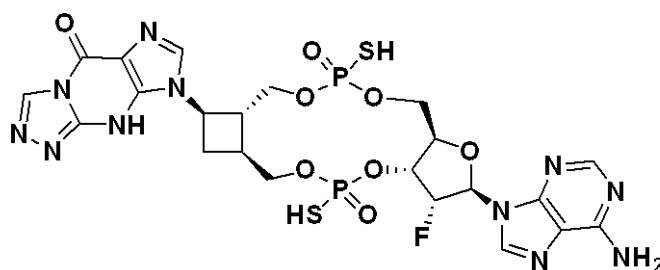
【0327】

実施例21-1および21-2

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{5-オキソ-5H,8H,9H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-8-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

【化348】

20



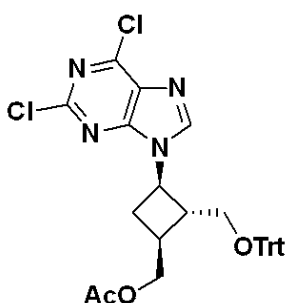
ジアステレオマー1 (21-1)

ジアステレオマー2 (21-2)

30

中間体21Aの製造:

【化349】



21A

40

中間体1G(479mg、1.15mmol)、2,6-ジクロロ-9H-プリン(326mg、1.73mmol)、および2,6-ジクロロ-9H-プリン(326mg、1.73mmol)のTHF(11.5mL)溶液に、DIAD(0.350mL、1.80mmol)をシリンジで加えた。得られた混合物を50℃で攪拌した。18時間後、反応液を室温に冷却し、次いで減圧濃縮した。粗製生成物を少量のCH₂Cl₂に溶解し、SiO₂のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、40g RediSep Rf Gold

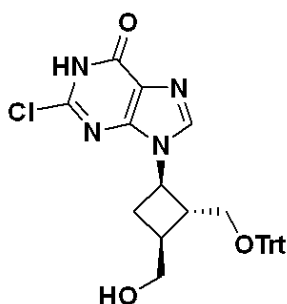
50

column、0%から100% EtOAc/ヘキサンで溶出後、次いで0%から20% MeOH/DCMで溶出)で2回精製し、中間体21A(437mg、0.744mmol、65% 収率)を白色発泡体として得た。¹H NMR (500MHz、クロロホルム-d) δ 8.14 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 9H), 7.25 - 7.20 (m, 6H), 4.77 (apparent q, J=8.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.34 (dd, J=10.1, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J=10.1, 6.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.05 (s, 3H) LCMS: 保持時間=1.16分 $[M+H]^+ = 587$; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50°C; グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm)

【0328】

中間体21Bの製造:

【化350】



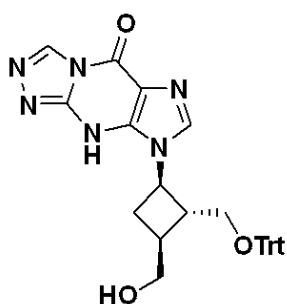
21B

中間体21A(437mg、0.744mmol)を少量の1,4-ジオキサンに溶解し、1,4-ジオキサン(3mL)および1.0M水酸化ナトリウム水溶液(3.00mL、3mmol)の沸騰溶液に攪拌しながら滴下して加えた。30分後、反応液を室温に冷却し、水(10mL)に希釈し、次いで酢酸でpH~7になるまでゆっくりクエンチした。この混合物をEtOAc(3 x 10mL)で抽出し、有機層を合わせて乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗製生成物は、逆相HPLCを用いて精製し、中間体21B(179mg、0.340mmol、46% 収率)を得た。LCMS: 保持時間=0.91分 $[M+H]^+ = 527$; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μ m; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50°C; グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm)

【0329】

中間体21Cの製造:

【化351】



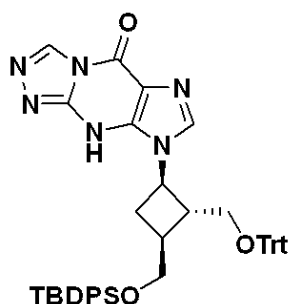
21C

中間体21B(179mg、0.340mmol)およびヒドラジン水和物(1mL、31.9mmol)/ピリジン(1.5mL)の混合物を6時間還流し、濃縮乾固した。得られた残渣を3%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、DCMで抽出した。有機層を合わせて濃縮し、白色固体を得た。これをさらに精製せずに次のステップに用いた。粗製ヒドラジン中間体(50mg、~0.096mmol)/オルトギ酸トリエチル(1mL)の懸濁液を60℃で4時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、次いで濃縮した。この粗製物質(2つの位置異性体生成物含有)をMeOHに溶解し、逆相HPLCを用いて精製し、中間体21C(主成位置異性体)を得た(27mg、0.051mmol、53%収率(2工程で))。¹H NMR (500MHz、メタノール-d₄) δ 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 15H), 4.76 (apparent q, J=8.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H) LCMS: 保持時間=0.85分 [M+H]⁺= 533; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50℃; グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm)

【0330】

中間体21Dの製造:

【化352】



21D

中間体21C(125mg、0.235mmol)/DMF(2mL)の溶液に、イミダゾール(80mg、1.17mmol)およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン(0.181mL、0.704mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。この反応液をメタノール(0.4mL)でクエンチし、次いで室温で30分間撹拌した。揮発性溶媒を窒素気流下で除去した。粗製生成物を少量のCH₂Cl₂に溶解し、SiO₂のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、40g RediSep Rf Gold column、0% MeOH/EtOAcから100% MeOH/EtOAcで溶出)を用いて精製し、中間体21D(131mg、0.170mmol、72%収率)を白色固体として得た。LCMS: 保持時間=1.23分 [M+H]⁺= 771.7; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50℃; グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm)

【0331】

中間体21Eの製造:

10

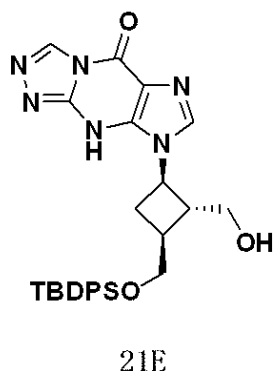
20

30

40

50

【化 3 5 3】

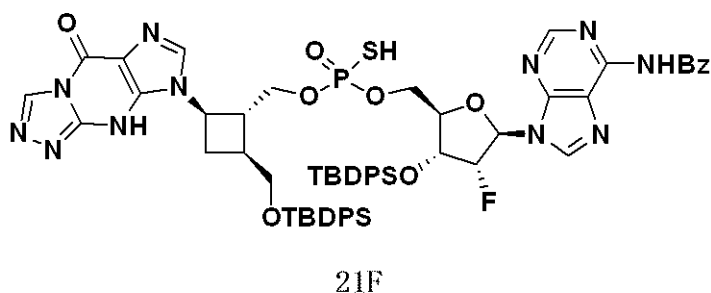


中間体21D(107mg、0.139mmol)およびトリエチルシラン(0.0746mL、0.467mmol)/CH₂Cl₂(1.4mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.021mL、0.278mmol)を滴下して加えた。この反応液を窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をMeOH(0.6mL)に希釈し、10分間攪拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、MeOH(2 x 3mL)で2回以上共沸した。得られた粗製生成物を少量のDCMに溶解し、シリカのプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、40gカラム、0% MeOH/EtOAcから100% MeOH/EtOAcで溶出)を用いて精製し、中間体21E(45mg、0.085mmol、61% 収率)を得た。LCMS: 保持時間=0.98分 [M+H]⁺= 529; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50°C; グラジエント: 2%Bから98%Bに1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm)

【0 3 3 2】

中間体21Fの製造:

【化 3 5 4】



中間体21Eおよび中間体9J(73.0mg、0.085mmol)(CH₃CNで3回共沸し、高真空下で1時間乾燥済)を含むCH₃CN(3mL)溶液に、DBU(0.0257mL、0.170mmol)をシリンジで滴下して加えた。この混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。18時間後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた粗製物質を少量のDCMに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、24g RediSep Rf Gold column、0%-100% MeOH/DCMで溶出)を用いて精製し、中間体21F(77mg、0.063mmol、74% 収率)を白色固体として得た。LCMS: 保持時間=1.23分 [M+H]⁺= 1218.5; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50°C; グラジエント: 2%Bから98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm)

【0 3 3 3】

中間体21Gの製造:

10

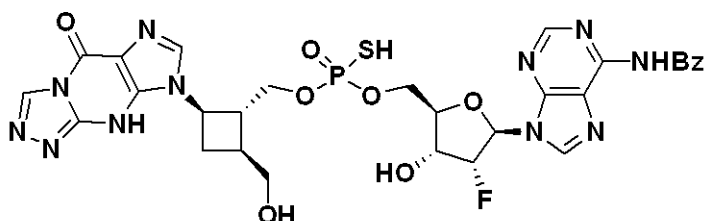
20

30

40

50

【化 3 5 5】



21G

10

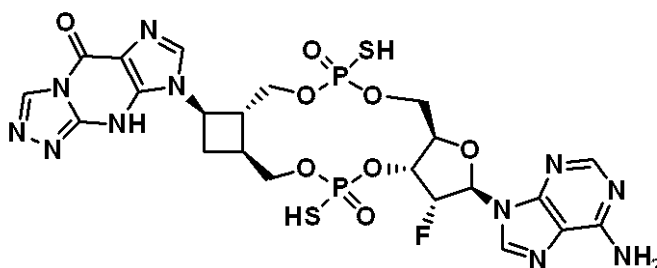
中間体21F(77mg、0.063mmol)/トリエチルアミントリヒドロフルオライド(0.50mL、3.07mmol)の無溶媒懸濁液を室温で攪拌した。22時間後、反応混合物をCH₃CN(1mL)で希釈し、トリエチルアミン(0.86mL、6.14mmol、Et₃N・3HFに対して2当量)およびイソプロポキシトリメチルシラン(1.6mL、9.21mmol、Et₃N・3HFに対して3当量)でクエンチした。この混合物を室温で30分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた粗製生成物は、逆相HPLC(Sunfire C18、粒子径: 5 μm、19 x 150mm、18-90%アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸))で9分グラジエントをかけて溶出、20mL/分、検出: 254nmを用いて精製し、中間体21G(37mg、0.050mmol、79%収率)を得た。LCMS: 保持時間=0.53分 [M+H]⁺= 742; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50℃; グラジエント: 2%B-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm)

20

【0 3 3 4】

実施例21-1の製造:

【化 3 5 6】



30

ジアステレオマー1 (21-1)

中間体21G(19mg、0.026mmol)およびDBU(0.058mL、0.384mmol)/DMF(3mL)の溶液に、試薬4(17.2mg、0.038mmol)/DMF(1mL)の溶液をシリンジで10分かけて滴下して加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、次いでそれをメタノール(3mL)および酢酸(0.044mL)でクエンチした。揮発性溶媒を窒素気流下で次いで除去した。粗製生成物は、逆相HPLCを用いて精製し、環化生成物(7.1mg、8.66 μmol、33%収率)を得た。(LCMS: 保持時間=0.53分 [M+H]⁺= 820; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50℃; グラジエント: 2%B-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm))密封した加圧容器中で、一部保護された大環状化合物(7.1mg、8.66 μmol)/MeOH(0.5mL)および濃NH₄OH(0.5mL)の溶液を、35℃で一晩加熱した。反応容器を開ける前に氷浴で10分間冷却した。この反応混合物を丸底フラスコに移し、減圧濃縮した。得られた粗製物質を分取LC/MS(条件: カラム: Waters Xselect RP Prep C18 OBD Column、19mm x 150mm、粒子径: 5

40

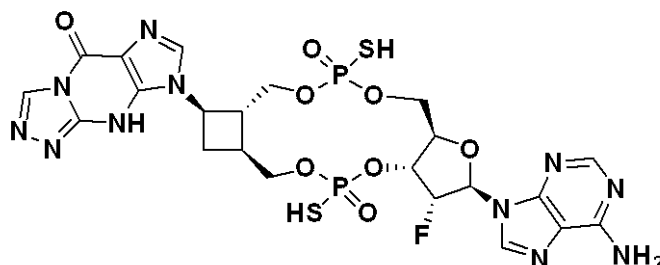
50

μm; 移動相 A: 100mM NH₄OAc水溶液(pH 6.5); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 15-24%Bで25分かけて溶出; 流速: 20mL/分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせて乾燥し、実施例21-1(2.9mg)を得た。LCMS: 保持時間=15.7分 [M+H]⁺=716; カラム: Waters XSelect CSH C18 3.0 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm; 移動相 A: 20mM NH₄OAc水溶液(pH 6.5、5% MeOH含有); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 0%Bから50%Bで15分かけて溶出後、次いで95%まで17分かけて溶出し、95%Bで3分間溶出; カラム温度: 45°C; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV(260nm)

【0335】

実施例21-2の製造:

【化357】



ジアステレオマー2 (21-2)

21G(19mg、0.026mmol)およびDBU(0.058mL、0.384mmol)/DMF(3mL)の溶液に、試薬3(17.2mg、0.038mmol)/DMF(1mL)の溶液をシリンジで10分かけて滴下して加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、次いでそれをメタノール(3mL)および酢酸(0.044mL)でクエンチした。揮発性溶媒を次いで窒素気流下で除去した。得られた粗製生成物は、逆相HPLCを用いて精製し、環化生成物(7.3mg、8.91 μmol、35% 収率)を得た。(LCMS: 保持時間=0.53分 [M+H]⁺=820; カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50°C; グラジエント: 2%B-98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm))密封した加圧容器中で、一部保護された大環状化合物(7.3mg、8.91 μmol)/MeOH(0.5mL)および濃NH₄OH(0.5mL)の溶液を、35°Cで一夜加熱した。反応液容器を開ける前に氷浴で10分間冷却した。この反応混合物を丸底フラスコに移し、減圧濃縮した。得られた粗製物質を分取LC/MS(条件: カラム: Waters Xselect RP Prep C18 OBD Column、19mm x 150mm、粒子径: 5 μm; 移動相 A: 100mM NH₄OAc水溶液(pH 6.5); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 15-24%Bで25分かけて溶出; 流速: 20mL/分)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせて乾燥し、実施例21-2(3.9mg)を得た。LCMS: 保持時間=17.5分 [M+H]⁺=716; カラム: Waters XSelect CSH C18 3.0 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm; 移動相 A: 20mM NH₄OAc水溶液(pH 6.5、5% MeOH含有); 移動相 B: MeOH; グラジエント: 0%Bから50%Bで15分かけて溶出後、次いで95%で17分溶出し、95%Bで3分間溶出; カラム温度: 45°C; 流速: 0.5 mL/分; 検出: UV(260nm)

【0336】

実施例22-1、22-2、22-3、および22-4

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-(6-オキソ-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-9-イル)-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペントオキサ-3λ⁵,12λ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

10

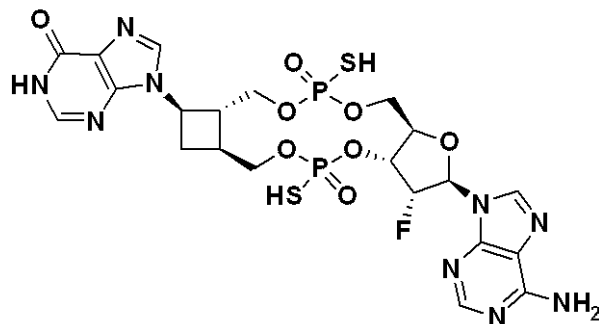
20

30

40

50

【化 3 5 8】



10

ジアステレオマー1 (22-1)

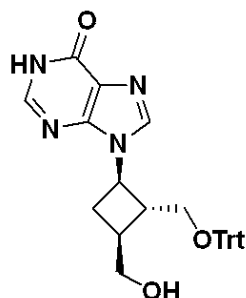
ジアステレオマー2 (22-2)

ジアステレオマー3 (22-3)

ジアステレオマー4 (22-4)

中間体22Aの製造:

【化 3 5 9】



22A

20

30

中間体2G(0.6g、1.085mmol)/ジオキサン(9mL)の溶液に、水酸化ナトリウム(0.121g、3.04mmol)を加えた。この反応液を16時間攪拌した。LCMS分析では主に出発物質が示された。LiOH水溶液(1N、3.25mL、3.25mmol)を該反応液に加え、混合物を60℃でさらに16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ホスフェート緩衝液(～10mL、pH 4.5)で処理し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧濃縮した。得られた粗製生成物を少量のDCMに溶解し、ISCOシリカゲルカラム(40g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(1%-10% DCM/MeOHで15分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、中間体22A(0.5g、1.015mmol、94% 収率)を固形物として得た。m/z (493、M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz、クロロホルム-d) δ 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 15H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H)

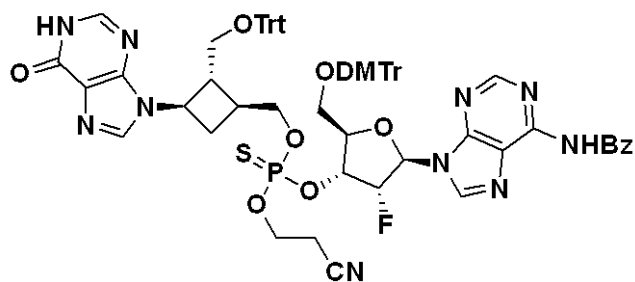
40

【0 3 3 7】

中間体22Bの製造:

50

【化 3 6 0】



22B

10

中間体22A(0.38g、0.771mmol)および1H-テトラゾール(0.065g、0.926mmol)を含む乾燥アセトニトリルの混合物を乾固するまでロータリーエバポレーターで濃縮し(2 x 5mL)、次いでアセトニトリル(5mL)に再懸濁し、窒素雰囲気下で静置した。別の丸剤フラスコに、(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホロアミダイト(Sigma-Aldrich、0.845g、0.964mmol)/アセトニトリル(5mL)をロータリーエバポレーターで乾固するまで濃縮した。追加のアセトニトリル(5mL)で共沸操作を繰り返し、次いでアセトニトリル(2.5mL)に再懸濁し、この溶液を22Aの攪拌混合物に室温で滴下して加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。反応液に(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.190g、0.926mmol)を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。得られた残渣を最小限のMeOHに溶解し、C18逆相ISCO RediseP Rf High Performance Gold column(50g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(グラジエント: 0-100%(ACN/水/酢酸アンモニウム 95/5/0.5))/(水/ACN/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)で15分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、中間体22B(0.604g、0.465mmol、100% 収率、m.z (1300、M+H))を白色発泡体として得た。続いてアセトニトリル(3 x 10mL)で共沸することにより減圧濃縮した。

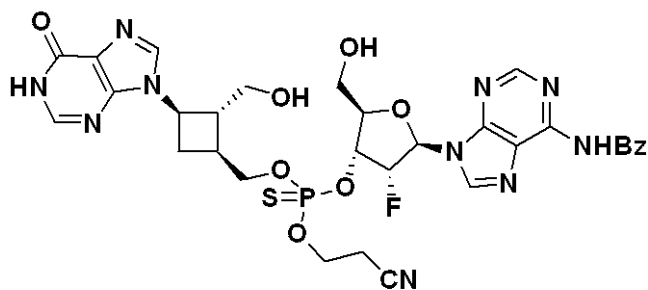
20

【0 3 3 8】

30

中間体22Cの製造:

【化 3 6 1】



22C

40

中間体22B(1.0g、0.770mmol)およびトリエチルシラン(0.615mL、3.85mmol)/ジクロロメタン(15mL)の溶液に、TFA(0.178mL、2.309mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水(5mL)を加え、次いで飽和NaHCO₃水溶液(~5mL)を加えた。この混合物を分液漏斗に移し、DCM(2 x 10mL)およびMe-THF(2 x 10mL)で抽出した。抽出物を合わせて、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。濃縮物をジエチルエーテル(~20mL)に懸濁し、1時間攪拌した。得られた微粉末を吸引濾過で回収し、ヘキサンおよびジエチルエーテル(1/1)の混合溶媒で洗浄した。該物質をヘキサンおよびメタノー

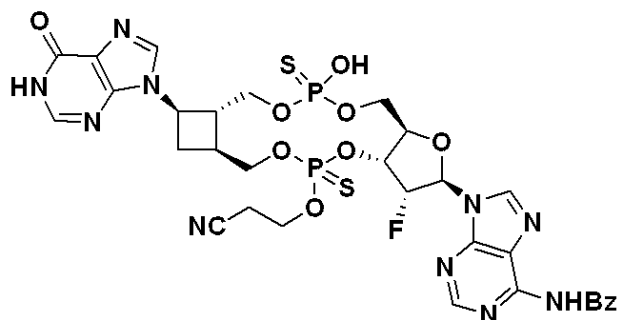
50

ルの間に分配した。メタノール層を単離し、減圧濃縮し、中間体22C(0.49g、0.649mmol、84% 収率)を淡黄色固体として得た。m/z (755、M+H)

【0339】

中間体22Dの製造:

【化362】



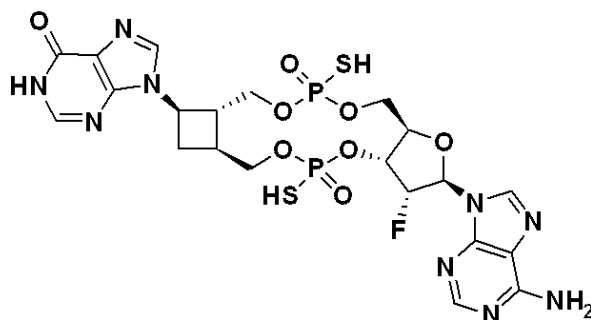
22D

中間体22C(0.44g、0.583mmol)/ピリジン(21.20mL)の0℃の溶液に、ジフェニルホスホネート(0.135mL、0.700mmol)/ピリジン(2.120mL)の溶液を1時間かけて滴下して加えた。この反応液を室温で16時間攪拌した。固体の(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(0.180g、0.875mmol)を加え、反応液をさらに3時間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を最小限のMeOHに溶解し、C18逆相ISCO Redisep Rf High Performance Gold column(50g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(グラジエント: 0-100%(ACN/水/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)/(水/ACN/酢酸アンモニウム 95/5/0.5)で15分のグラジエントをかけて溶出)を用いて精製し、中間体22D(0.081g、0.097mmol、16.68% 収率)をジアステレオマーの混合物として得た。m/z (833、M+H)

【0340】

実施例22-1、22-2、22-3、および22-4

【化363】



中間体22D(0.081g、0.097mmol)およびアンモニア(7N、MeOH溶液、6.95mL、48.6mmol)の混合物を室温で1時間攪拌し、密封したバイアル中で50℃で3時間加熱した。溶媒を減圧除去した。得られた残渣を最小限のMeOHに溶解し、移動相A(5:95 アセトニトリル: 水(0.01M酢酸アンモニウム含有))および移動相B(95:5 アセトニトリル: 水(0.01M酢酸アンモニウム含有))で予め平衡化した、C18 ISCO Redisep Rf High Performance Gold column(50g)にチャージし、Teledyne ISCOシステム(グラジエント: 0%Bで2カラムボリューム溶出後、100%Bで20カラムボリュームかけて溶出)を用いて精製し、粗製生成物の混合物を得た。それぞれのジアステレオマーを分取LC/MS(条件: カラム: Agilen

t Bonus RP 21.2 x 100mm; 粒子径: 5 μ m; 移動相 A: 水(20mM酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: アセトニトリル; グラジエント: 0%Bで0~6分間溶出し、0%-25%Bで16分かけて溶出後、次いで100%Bで4分間溶出; 流速: 20mL/分)で単離した。所望の生成物を含むフラクションを合わせて遠心エバポレーターで乾燥した。分析LC/MSは最終的な純度を決定するために用いた。インジェクション条件: カラム: Agilent Bonus RP、2.1mm x 50mm; 粒子径: 1.8 μ m; 移動相 A: 水(20mM酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: アセトニトリル 温度: 50°C; グラジエント: 0%Bで1分間溶出後、次いで0%Bから100%Bに4分かけて溶出し、次いで100%Bで0.75分間溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm) 【0341】

実施例22-1:生成物の収量は、3.5mgであった。保持時間: 2.0分; 観測質量: m/z (676.0、M+H)

10

実施例22-2:生成物の収量は、3.0mgであった。保持時間: 2.05分; 観測質量: m/z (676.0、M+H)

実施例22-3:生成物の収量は、3.5mgであった。保持時間: 2.14分; 観測質量: m/z (676.0、M+H)

実施例22-4:生成物の収量は、3.1mgであった。保持時間: 2.29分; 観測質量: m/z (676.0、M+H)

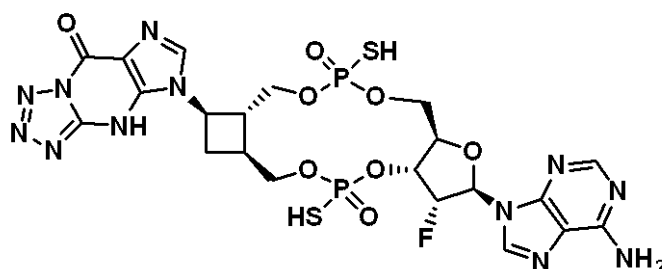
【0342】

実施例23

(1R,6S,8R,9R,15R,17R,18R)-17-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-18-フルオロ-8-{8-オキソ-4H,5H,8H-[1,2,3,4]テトラゾロ[1,5-a]プリン-5-イル}-3,12-ジスルファニル-2,4,11,13,16-ペンタオキサ-3 λ ⁵,12 λ ⁵-ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,9}]オクタデカン-3,12-ジオン

20

【化364】

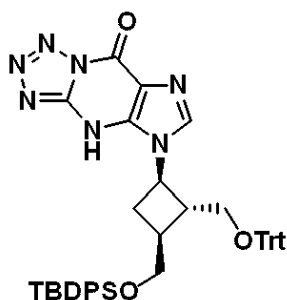


30

ジアステレオマー1 (23)

中間体23Aの製造:

【化365】



40

23A

中間体21B(31.3mg、0.059mmol)/DMF(0.60mL)の溶液に、アジ化ナトリウム(4.6

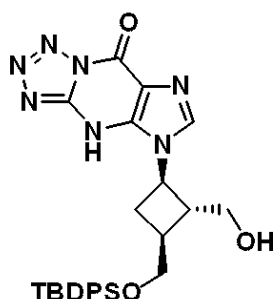
50

3mg、0.071mmol)を加えた。得られた混合物を70℃で3時間撹拌した。イミダゾール(12.1mg、178μmol)およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン(22.9μL、89μmol)を次いで加え、反応液を室温で撹拌した。16時間後、追加のイミダゾール(24.2mg、356μmol)およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン(46μL、178μmol)を加えた。23時間で、反応液をメタノール(0.11mL)でクエンチし、次いで室温で30分間撹拌した。揮発性溶媒を窒素気流下で除去した。得られた粗製生成物を少量のCH₂Cl₂に溶解し、SiO₂のプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、RediSep Rf Gold column(4g)、0% MeOH/EtOAcから10% MeOH/EtOAcで10分のグラジエントをかけ、次いで5分間溶出後、10% MeOH/EtOAcから100% MeOH/EtOAcで5分のグラジエントをかけ、次いで5分間溶出; 18mL/分)を用いて精製し、イミダゾールが混在した状態で23A(33.3mg)を得た。¹H NMR (500MHz、メタノール-d₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.45 - 7.29 (m, 6H), 7.22 - 7.10 (m, 15H), 4.78 (td, J=9.3, 8.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.43 (dd, J=9.6, 4.7 Hz, 1H), 3.16 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.20 (q, J=10.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 0.99 (s, 9H) LCMS: RT=1.24分 [M+H]⁺ = 772 (カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50℃; グラジエント: 2%Bから98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(254nm))

【0343】

中間体23Bの製造:

【化366】



23B

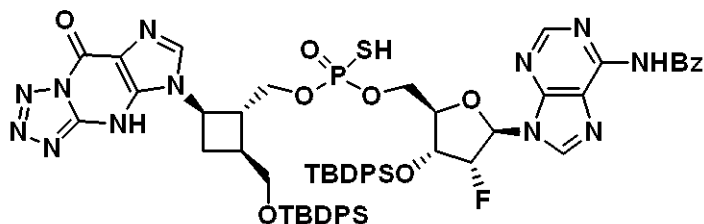
部分的に精製した23A(33.3mg)およびトリエチルシラン(29μL、178μmol)/CH₂Cl₂(0.6mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(9μL、119μmol)を加えた。反応液を窒素雰囲気下、室温で撹拌した。3時間後、追加のトリエチルシラン(57μL、356μmol)およびトリフルオロ酢酸(18μL、238μmol)を加えた。5時間後、反応液をMeOH(0.6mL)に希釈し、10分間撹拌した。この混合物を次いで減圧濃縮し、2回以上MeOH(2 x 1mL)で共沸した。得られた残渣をメタノール(800μL)に溶解し、次いでナトリウムメトキシド(0.5M、MeOH溶液、200μL、100μmol)を脱保護の間に形成したTFAエステルを開裂するために、シリンジで滴下して加えた。得られた混合物を室温で30分間撹拌し、次いでそれを酢酸(12μL、200μmol)でクエンチし、減圧濃縮した。得られた粗製生成物を少量のEtOAc(+MeOH)に溶解し、シリカのプラグに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、カラム4g、0% MeOH/EtOAcから100% MeOH/EtOAcで20分のグラジエントをかけて溶出; 18mL/分)を用いて精製し、23B(35.1mg)を前ステップからのイミダゾールが混在した状態で得た。¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 4.67 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.08 (s, 9H) LCMS: RT=0.98分 [M+H]⁺ = 530(カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7μm; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有)

); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50℃; グラジエント: 2%Bから98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8 mL/分; 検出: UV(220nm))

【0344】

中間体23Cの製造:

【化367】



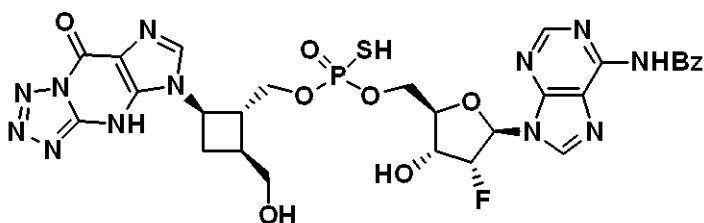
23C

部分的に精製した23B(35.1mg)および中間体9J(54.4mg、63.4 μmol)(CH₃CNで3回共沸し、高真空下で30分間乾燥済)を含むCH₃CN(0.6mL)溶液に、DBU(10 μL、63.4 μmol)をシリンジで滴下して加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。過剰量のDBU(40 μL、254 μmol)および中間体9J(109mg、127 μmol)を加えるまで反応は開始されなかった。LCMSで生成物形成を観測した後、MeOH(2mL)を加えて反応をクエンチした。混合物を次いで減圧濃縮した。得られた粗製生成物を少量のMeOHに溶解し、セライトのプラグに吸着させ、C18逆相MPLC(RediSep Rf Gold column(15.5g)、5-95%アセトニトリル/水(10mM酢酸アンモニウム含有)で8.6分のグラジエントをかけて溶出; 30mL/分)を用いて精製し、アデノシンモノチオホスフェートが混在した状態で23C(10mg)を得た。LCMS: RT=1.06分 [M+H]⁺= 1219 (カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 水(10mM酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 水(10mM酢酸アンモニウム含有); 温度: 50℃; グラジエント: 5%Bから95%Bで1分かけて溶出後、次いで95%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8 mL/分; 検出: UV(220nm))

【0345】

中間体23Dの製造:

【化368】



23D

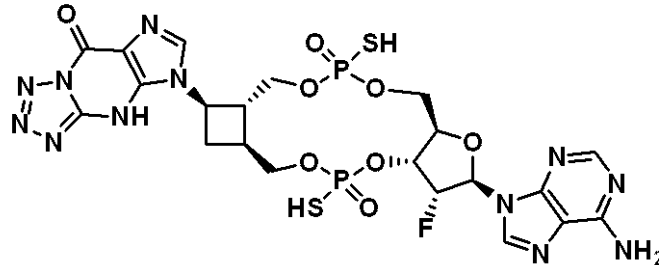
部分的に精製した23C(10mg)/トリエチルアミントリヒドロフルオリド(0.50mL、3.07mmol)の無溶媒懸濁液を室温で攪拌した。22時間後、反応混合物をCH₃CN(0.86mL)で希釈し、トリエチルアミン(0.86mL、6.14mmol、Et₃N・3HFに対して2当量)およびイソプロポキシトリメチルシラン(1.6mL、9.21mmol、Et₃N・3HFに対して3当量)でクエンチした。この混合物を室温で30分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。粗製生成物を少量の10%アセトニトリル/水(10mM酢酸アンモニウム含有)に溶解し、セライトのプラグに吸着させ、C18逆相MPLC(RediSep Rf Gold column(15.5g)、14%アセトニトリル/水(10mM酢酸アンモニウム含有)のアイソクラチック; 30mL/分)を用いて精製し、前ステップ

からのアデノシンモノチオホスフェートが混在した状態で23D(5.6mg)を得た。LCMS: RT=0.50分 $[M+H]^+ = 743$ (カラム: Waters BEH C18 2.1 x 50mm; 粒子径: 1.7 μm ; 移動相 A: 水(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 移動相 B: アセトニトリル(0.05%トリフルオロ酢酸含有); 温度: 50°C; グラジエント: 2%Bから98%Bで1分かけて溶出後、次いで98%Bで0.5分間溶出; 流速: 0.8mL/分; 検出: UV(220nm))

【0346】

実施例23の製造:

【化369】



ジアステレオマー1 (23)

部分的に精製した23D(2.4mg、 CH_3CN で3回共沸済)およびDBU(7 μL 、0.048mmol)/DMF(0.24mL)のやや濁った溶液に、試薬3(2.2mg、4.85 μmol)/DMF(80 μL)の溶液をシリンジで15分かけて滴下して加え、得られた混合物を室温で攪拌した。30分後、試薬3(2.2mg、4.85 μmol)/DMF(80 μL)の溶液を再びシリンジで滴下して加えた。60分後、反応液をメタノール(0.40mL)および酢酸(6 μL)でクエンチした。揮発性溶媒を次いで窒素気流下で除去し、粗製環化生成物を、85:15の割合のジアステレオマーの混合物として得た。この物質をさらに精製せずに次のステップに用いた。LCMS: RT=13.7分(主成異性体)、14.2分(副成異性体)。 $[M+H]^+ = 821$ (カラム: Waters XSelect CSH C18 3.0 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm ; 移動相 A: 10mM TEAA水溶液(pH 6.5); 移動相 B: 80:20 アセトニトリル/10mM TEAA水溶液(pH 6.5); グラジエント: 5%Bから50%Bで15分かけて溶出; カラム温度: 25°C; 流速: 0.5mL/分; 検出: UV(285nm))。粗製大員環のアンモニア(7N)/MeOH(1.0mL、7.0mmol)懸濁液を室温で攪拌した。24時間後、反応液を減圧濃縮した。得られた粗製生成物は、逆相HPLC(XSelect CSH C18 OBD; 粒子径: 5 μm 、19 x 150mm、溶媒 A: 100mM 酢酸アンモニウム(pH 6.5)、溶媒 B: 純アセトニトリル、15-24%Bで25分のグラジエントをかけて溶出; 20mL/分; 検出: 260nm)を用いて精製した。得られた生成物(主成異性体、保持時間=10.7分)を単離し、乾固するまで凍結乾燥し、実施例23(1.6mg)を白色固体として得た。LCMS: RT=14.6分 $[M+H]^+ = 717$ (カラム: Waters XSelect CSH C18 3.0 x 150mm; 粒子径: 3.5 μm ; 移動相 A: 20mM NH_4OAc 水溶液(pH 6.5); 移動相 B: 20mM NH_4OAc /アセトニトリル; グラジエント: 0%Bから13%Bで25分かけて溶出; カラム温度: 55°C; 流速: 0.5mL/分; 検出: UV(260nm))

【0347】

(生物活性の評価)

STING THP1レポーターアッセイプロトコル

THP1-DualTM細胞は、2つの誘導性レポーターコンストラクトを安定的に組み込んで、ヒトTHP-1単球細胞株から得た。このため、THP1-DualTM細胞では、NF- κ B経路はSEAP活性をモニターすることで、IRF経路は分泌ルシフェラーゼ(Lucia)の活性を評価することで同時に調査可能である。両レポータータンパク質はQUANTI-BlueTM(SEAP検出薬)、およびQUANTI-LucTM(ルシフェラーゼ検出薬)を用いて、細胞培養液上清中で容易に検出出来る。

【0348】

THP1-DualTM細胞はSTINGアゴニストに応答してNF- κ Bの活性化を誘導する。該細胞

はSTINGアゴニスト、例えばcGAMPの刺激におけるIRF経路も誘発させる。ここで、THP1-Dual細胞はSTINGバインダーの細胞レベルの機能を評価するために使用した。

【0349】

化合物のDMSO溶液による段階希釈液を、ECHOアコースティックディスペンサー(Labcyte、model 550)を用いて、低用量384ウェルプレートに100nLずつ加え、細胞懸濁液中最終出発濃度が100 μ Mになるようにした。THP1-DualTMSTINGレポーター細胞(Invivogen、Dual細胞 cat#THPD-nfis)15000個を、SEAPアッセイ用には低用量384ウェル(黒、透明底、組織培養プレート、Corning、cat#3542)中、レシフェラーゼアッセイ用には低用量固体白色プレート(Corning、cat#3826)中の、RPMI培地(Gibco、cat#11875、10%ヒトプラズマ含有)に、化合物と共に10 μ Lずつ分注した。プレートのうち1列は100 μ MのcGAMP処理で100%活性化する想定で残し、1列は無処理(DMSOのみ)でベースラインの活性を測定するために残した。プレートを次いで20時間インキュベートした(37°C、5%CO₂)。

【0350】

SEAPアッセイにおいて、5 μ LのQuantiBlue(Invivogen、cat#Rep-qb2、2倍希釈)を、THP1細胞を播種した384ウェル黒プレートに加え、37°Cで2時間インキュベートした。プレートを、EnvisioN(Perkin Elmer)を用いて波長620nm(OD620)で測定した。レシフェラーゼアッセイにおいて、5 μ LのQuantiluc(Invivogen、Rep-qlc2)を、THP1細胞を播種した白色384ウェルプレートに加え、EnvisioN(Perkin Elmer)を用いて発光プロトコル(RLU)で5分測定した。両細胞株において、100%の活性は100 μ MのcGAMP(Invivogen、cat#TLRL-NACGA23-5)により刺激されたTHP-1 Dual STING細胞の値(RLU)により決定した。

【0351】

STING HTRFバインディングアッセイ

時間分解FRETベース競合バインディングアッセイをSTING WTおよびSTING AQへの結合被験物質の評価をするために用いた。Hisタグ付きSTING細胞質ドメイン(WTまたはAQ)(20nM)を、Tb標識抗His抗体(2.5nM)、被験物質、およびフルオレセイン標識cGAMPアナログプローブ(BioLog cat. no. C195)と共に、PBS(0.005%Tween-20および0.1%BSA含有)溶液(STING WTのとき200nM、STING AQのとき40nM)中、1時間インキュベートした。495nmおよび520nmの蛍光をマイクロプレートリーダー(EnVision)で測定し、Tb標識抗His抗体およびフルオレセイン標識プローブ間のFRETを定量した。STINGタンパク質の非存在化で得られたシグナルをバックグラウンドとして定義し、バックグラウンドを差し引いたFRET率を被験物質の非存在下で得られた最大シグナルに正規化した。これらの値を阻害確率に変換した。11の異なる被験物質濃度に対する阻害確率を決定した。プローブの特定の結合を50%減少するために必要な競合被験物質の濃度として定義されるIC₅₀を、データがフィットする4変数ロジスティック方程式で計算した。

【0352】

STING WT: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-H232R

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYNNLL
RGAVSQRLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLEN
GQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCR
LIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEV (SEQ ID NO: 1)

【0353】

STING AQ: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-G230A-R293Q

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRTYNQHYNNLL
RGAVSQRLYILLPLDCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLEN
GQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCR
LIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKEEV (SEQ ID NO: 2)

【0354】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

実施例番号	THP1 レポーターアッセイ EC ₅₀ (μM)		HTRF バインディングアッセイ IC ₅₀ (μM)	
	IRF3	NF κ B	WT	AQ
実施例1-1	41.00	54.65	0.19	0.01
実施例1-2	31.33	53.95	0.90	0.04
実施例1-3	>100	>100	0.84	0.02
実施例1-4	0.39	1.21	0.01	0.002
実施例2-1	3.07	7.15	0.06	0.002
実施例3-1	93.06	>100	1.38	0.09
実施例3-2	26.59	42.65	1.49	0.03
実施例4-1	>100	>100	11.10	0.10
実施例5-1	>100	>100	>100	>100
実施例5-2	>100	>100	>100	11.84
実施例5-3	>100	>100	>100	5.73
実施例5-4	>100	>100	34.51	0.11
実施例6-1	>100	>100	6.31	0.18
実施例6-2	3.18	6.99	0.13	0.01
実施例6-3	>100	>100	9.24	0.22
実施例6-4	>100	>100	19.38	0.63
実施例7	3.01	11.50	0.12	0.002
実施例8-1	>100	>100	11.14	3.41
実施例8-2	>100	>100	3.43	0.51
実施例8-3	>100	>100	0.89	0.30
実施例8-4	26.10	32.39	0.35	0.08
実施例9	18.45	23.52	1.41	0.02
実施例10	>100	>100	40.87	2.30
実施例11	>100	>100	52.51	10.14
実施例12	>100	>100	31.20	0.35
実施例13	54.61	90.02	4.78	0.10
実施例14	>100	>100	>100	7.78
実施例15-1	>100	>100	>100	>100
実施例15-2	>100	>100	>100	73.46
実施例16	23.88	72.75	4.66	0.02
実施例17-1	>100	>100	>100	3.55
実施例17-2	>100	>100	39.05	0.46
実施例17-3	73.70	89.58	5.22	0.11
実施例18-1	>100	>100	>100	26.44
実施例18-2	>100	>100	>100	35.69
実施例18-3	>100	>100	>100	2.81
実施例18-4	>100	>100	24.46	2.18

10

20

30

40

50

【表 2 8】

実施例19	0.97	2.38	0.01	0.01
実施例20-1	>100	>100	>100	>100
実施例20-2	>100	>100	>100	>100
実施例20-3	5.23	7.64	0.01	0.01
実施例20-4	>100	>100	>100	35.67
実施例21-1	5.36	25.0	0.150	0.004
実施例21-2	>100	>100	6.97	0.20
実施例22-1	>100	>100	5.68	0.10
実施例22-2	>100	>100	0.44	0.02
実施例22-3	>100	>100	2.71	0.04
実施例22-4	12.98	91.67	0.12	0.01
実施例23	>100	92.18	4.96	0.07

【配列表】

0007296405000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 19/23 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7068(2006.01)
 A 6 1 K 31/7064(2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 H 19/23 Z N A
 A 6 1 K 31/7068
 A 6 1 K 31/7064
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 45/00
 C 1 2 N 15/12

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ブライアン・イー・フィンク

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームパル・エス・ドッド

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ユーフェン・ジャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ラン・イン・チン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェミン・ルアン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ラルグディ・エス・ハリクリシュナン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ムソニ・ジー・カマウ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 スティーブン・ジェイ・ウォーカー

アメリカ合衆国 4 9 0 0 2 ミシガン州ポーツ・ウッドハムズ・アベニュー 2 8 1 0 番

(72)発明者 リービン・チェン

アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、ヘザー・リッジ・ドライブ 1 4 3 2 番

(72)発明者 ピーター・キナム・パーク

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特許第 7 1 8 6 7 6 4 (J P, B 2)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 7 6 4 6 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 2 3 6 6 9 (W O, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 1 8 3 0 2 (J P, A)

特表 2 0 2 0 - 5 3 2 5 3 9 (J P, A)

特表2020-532529 (JP, A)
特表2021-502383 (JP, A)
特表2020-505405 (JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07H 19/20
C07H 19/23
A61K 39/395
A61K 45/00
C12N 15/12
C07F 9/6574
A61K 31/675
C07H 11/04
C07H 19/213
A61K 31/7076
A61K 31/7068
A61K 31/7064
Caplus/REGISTRY (STN)