

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7212683号

(P7212683)

(45)発行日 令和5年1月25日(2023.1.25)

(24)登録日 令和5年1月17日(2023.1.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

C 0 7 H 21/04

Z C S P

A 6 1 K 31/7084(2006.01)

A 6 1 K 31/7084

Z N A

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 17 (全160頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-520205(P2020-520205)

(86)(22)出願日 平成30年10月9日(2018.10.9)

(65)公表番号 特表2020-536897(P2020-536897
A)

(43)公表日 令和2年12月17日(2020.12.17)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/054944

(87)国際公開番号 WO2019/074887

(87)国際公開日 平成31年4月18日(2019.4.18)

審査請求日 令和3年10月6日(2021.10.6)

(31)優先権主張番号 62/570,386

(32)優先日 平成29年10月10日(2017.10.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
パニー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】

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - { 9 - オキソ - 3H, 4H, 9H - イミダゾ [1, 2 - a] プリン - 3 - イル } - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

1 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジオキソ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵

10

20

- ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 1 8 - ヒドロキシ - 1 7 - { 4 - オキソ - 1 H , 4 H , 5 H - イミダゾ [2 , 1 - b] プリン - 1 - イル } - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ;

5 - [(1 R , 6 R , 8 S , 9 S , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 3 , 1 2 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

10

1 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジヒドロキシ - 3 , 1 2 - ジオキソ - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 1 2 - スルファニリデン - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

1 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジヒドロキシ - 1 7 - { 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル } - 3 , 1 2 - ジオキソ - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 1 2 , 1 8 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 1 7 - { 3 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ;

30

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3 , 1 2 , 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - { 3 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ;

(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 1 7 - { 3 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ;

40

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 1 2 , 1 8 - ジヒドロキシ - 1 7 - (4 - ニトロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 3 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ;

— (1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 9 , 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - { 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル } - 1 2 - スルファニル

50

- 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 8 - {9 - オキソ - 3H, 4aH, 5H, 9H, 9aH - イミダゾ [1, 2-a] プリン - 3 - イル}

- 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 12, 18

- テトラヒドロキシ - 8 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 17 -

(6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 12, 18

- テトラヒドロキシ - 8, 17 - ピス ({3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル}) - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 9, 12 - トリヒドロキシ - 17 - {

3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン; または

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 -

ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] 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、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 2】

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {9 - オキソ - 3

H, 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {

9 - オキソ - 3H, 4H, 9H - イミダゾ [1, 2-a] プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

1 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 -

アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジオキソ - 3,

12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶.1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1H -

1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {4 - オキソ - 1

2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {4 - オキソ - 1

2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {4 - オキソ - 1

2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

H, 4H, 5H - イミダゾ[2, 1-b]プリン-1-イル} - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 17 - {3H - [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 2-f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 2-f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 17 - {3H - [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 2-f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ[2, 1-f]プリン - 3 - イル} - 8 - {9 - オキソ - 3H, 4aH, 5H, 9H, 9aH - イミダゾ[1, 2-a]プリン - 3 - イル} - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 9, 12 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ[2, 1-f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン; または

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン

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、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項3】

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {9 - オキソ - 3H, 4H, 9H - イミダゾ[1, 2-a]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {4 - オキソ - 1H, 4H, 5H - イミダゾ[2, 1-b]プリン - 1 - イル} - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリ

10

20

30

40

50

シクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン-3,12-ジオン;または
 (1S,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-3,9,18-トリ
 ヒドロキシ-17-{3H-イミダゾ[2,1-f]プリン-3-イル}-8-{9-オ
 キソ-3H,4aH,5H,9H,9aH-イミダゾ[1,2-a]プリン-3-イル}
 -12-スルファニル-2,4,7,11,13,16-ヘキサオキサ-3⁵,12⁵
 -ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン-3,12-ジオン
 である、請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項4】

請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体、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。

10

【請求項5】

1つ以上の治療活性剤と共に用いる、請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体を含む組み合わせ医薬品。

【請求項6】

請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体を含む、治療剤。

【請求項7】

請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体を含む、がん治療剤。

20

【請求項8】

がんの治療剤の製造における、請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体の使用。

【請求項9】

請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体を含む、がんを治療するための医薬組成物。

【請求項10】

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、頭部および頸部癌、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9に記載の医薬組成物。

30

【請求項11】

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、頭部および頸部癌、ホジキンリンパ腫または膀胱癌である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

1つ以上の免疫腫瘍薬剤と併用するための、請求項9～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項13】

免疫腫瘍薬剤がイピリムマブである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

免疫腫瘍薬剤がPD-L1拮抗薬である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

a) 請求項1～3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、互変異性体もしくは立体異性体、および

b) Programmed Death-1 (PD-1) 受容体に特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体であるかまたはその抗体の抗原結合部位を含む抗がん剤を含む、がんを治療するための医薬組成物。

50

【請求項 16】

抗PD-1抗体がニボルマブまたはペムブロリズマブである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

抗PD-1抗体がニボルマブである、請求項16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、2017年10月10日に出願された米国仮特許出願第62/570386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】

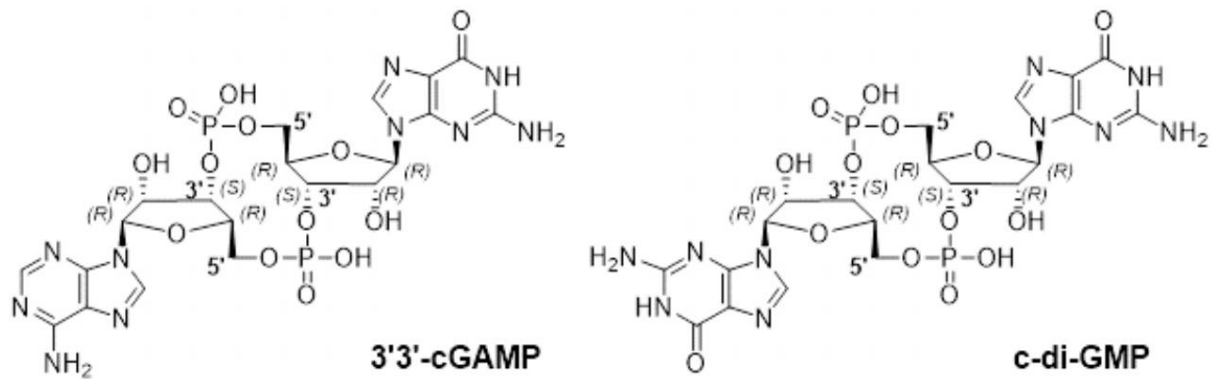
STINGの活性化はインターフェロン- およびその他のサイトカインの誘導を引き起こすIRF3およびNF- κ B経路の上方調節をもたらす。STINGは、病原体または宿主起源の細胞質内DNAへの応答において不可欠である。

【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

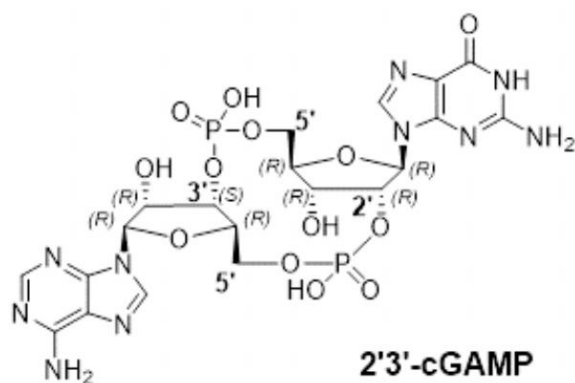
準」型、2'3'CDNは「非標準」型とも表記されている。

【化1】



10

【化2】



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。

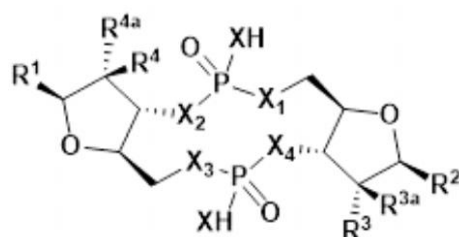
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式(I)：

【化3】



40

(I)

[式中、

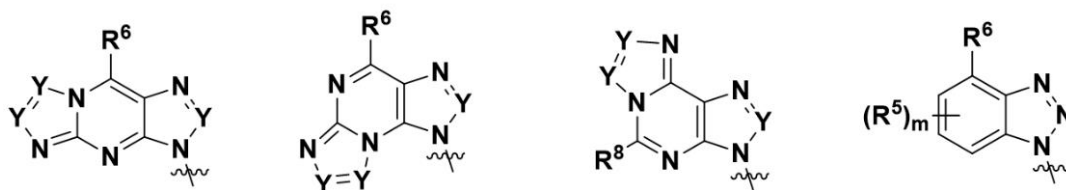
Xは、それぞれ独立して、OまたはSであり；

50

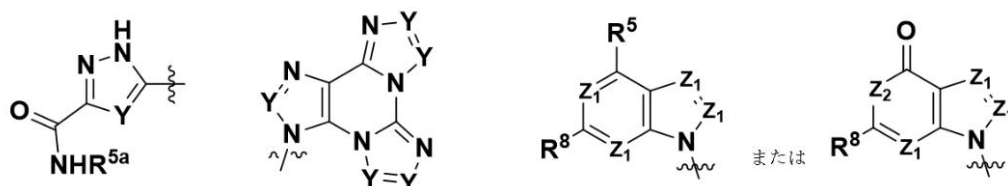
X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、それぞれ独立して、O または NH であり；

R^1 および R^2 は、独立して、

【化 4】



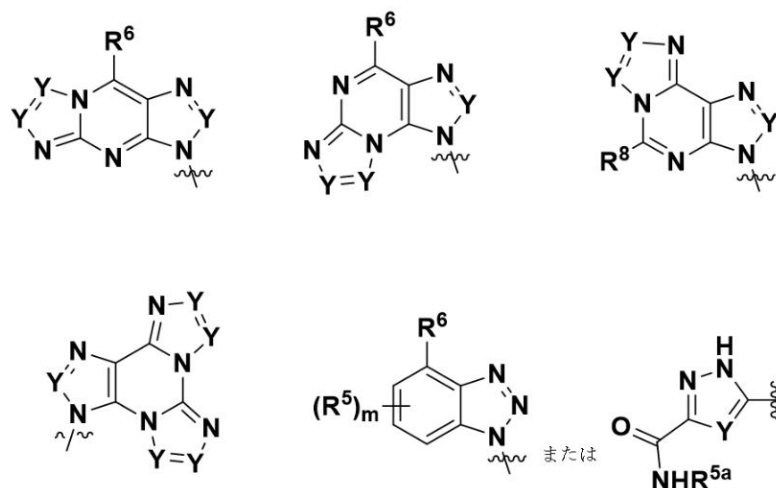
10



であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 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；

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、OH であり；

50

R^{3a} および R^{4a} は、独立して、 H 、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；
 R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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、0 ~ 6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

10

R^{5a} は、 H または 0 ~ 6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、 H 、ハロゲン、0 ~ 6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

20

Y は、 CR^5 または N であり；

m は、0、1、2 または 3 である]

の化合物、またはその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。

【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を含む医薬組成物、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提供する。

30

【0011】

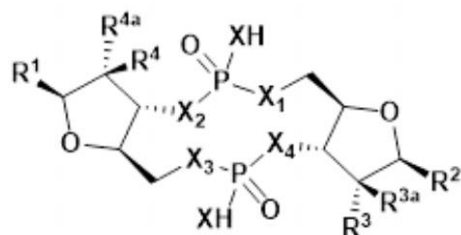
別の態様において、治療上有効な量の式 (I) の $STING$ 活性剤を必要な患者に投与することを特徴とする、がんの治療方法を提供する。

【0012】

(発明の詳細な説明)

第 1 態様において、本発明は、式 (I)：

【化 6】



40

(I)

[式中、

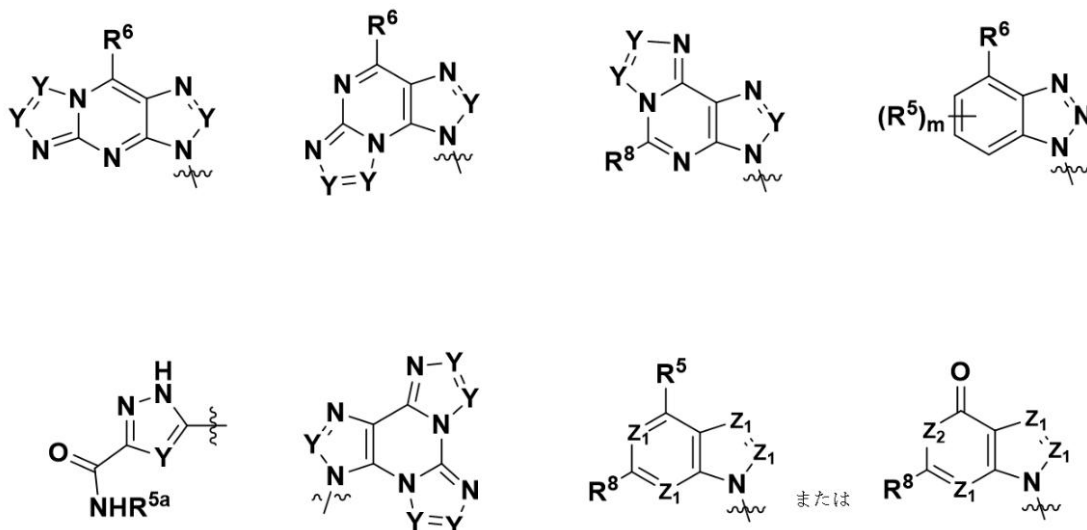
X は、それぞれ独立して、 O または S であり；

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、

50

【化 7】

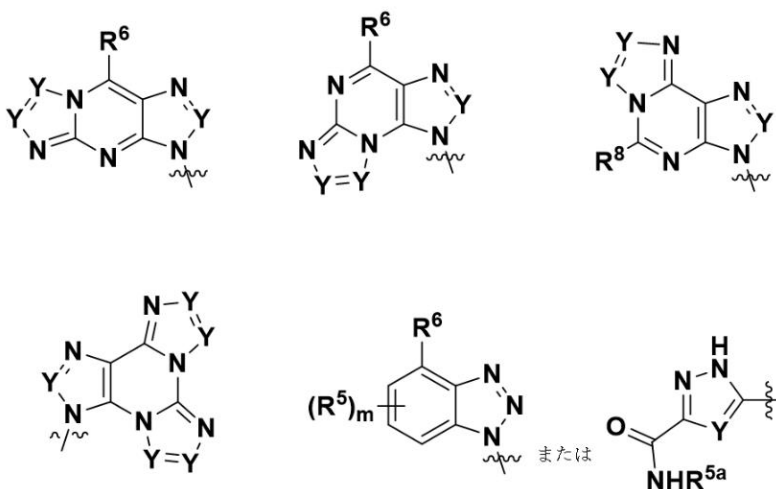


10

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 8】



20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、 OH であり；

R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、一体になって3～4員の炭素環

50

を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

10

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

20

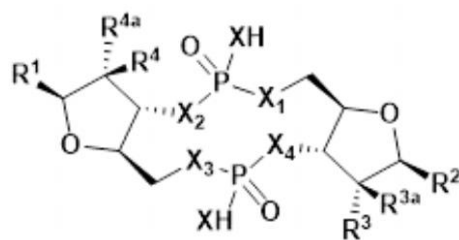
Y は、 CR^5 または N である]

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。

【0013】

第2態様において、本発明は、式(I)：

【化9】



30

(I)

[式中、

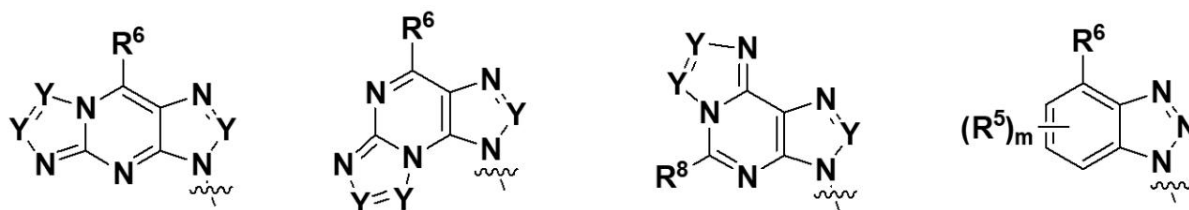
X は S であり；

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、

40

【化 1 0】

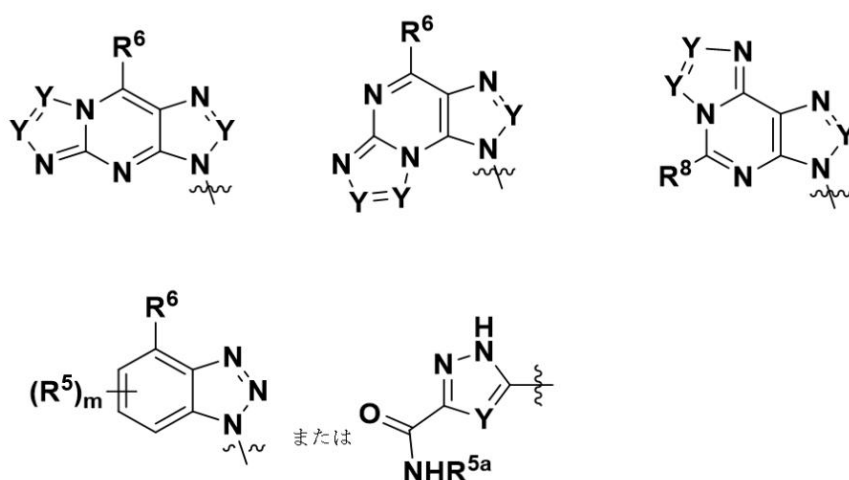


10

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 1】



20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、OH であり；

R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

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

50

R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

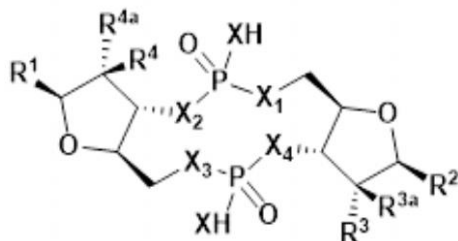
Y は、 CR^5 または N である]

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。

【0014】

第3態様において、本発明は、式(I)：

【化12】



(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、

10

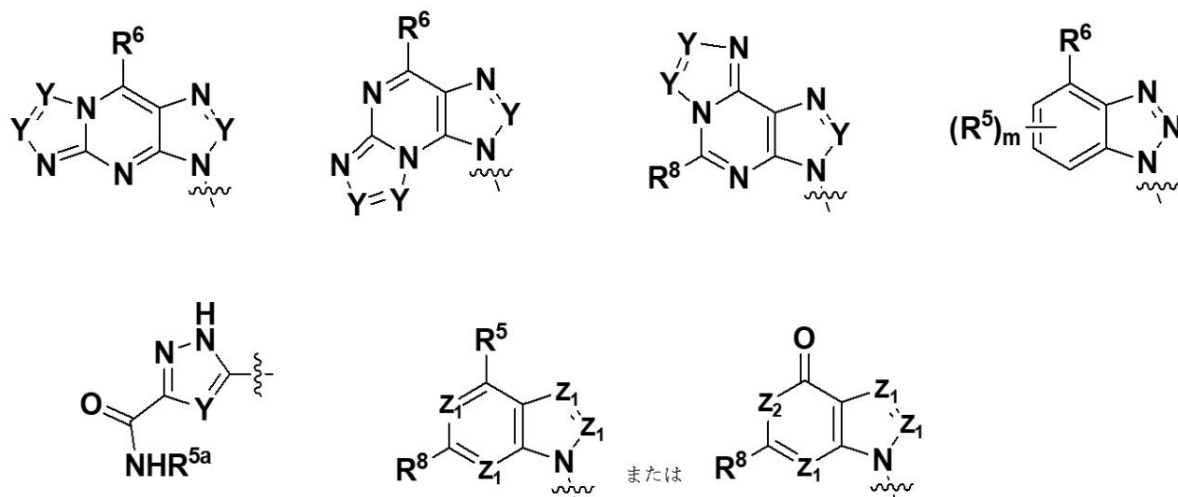
20

30

40

50

【化 1 3】

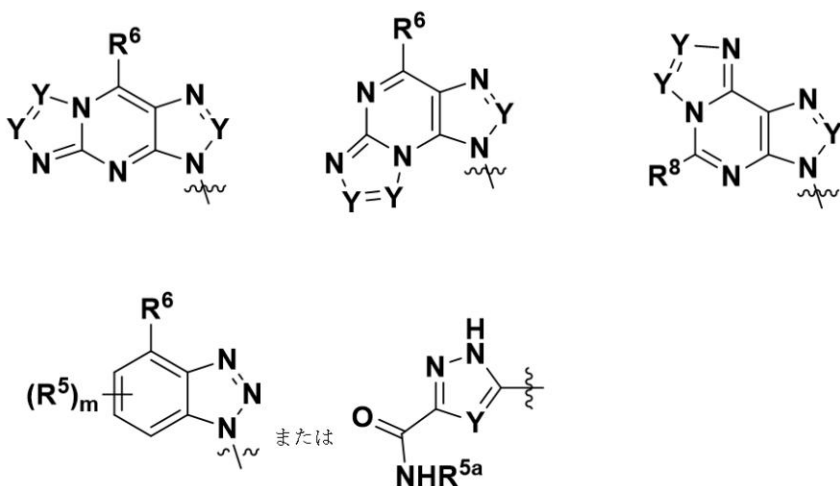


10

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 4】



20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり； R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、OH であり； R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか； R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、一体になって3～4員の炭素環

50

を形成してもよく；または

R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

10

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

20

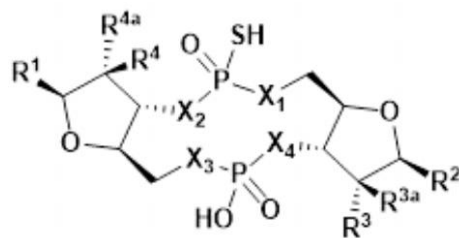
Y は、 CR^5 または N である]

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。

【0015】

第4態様において、本発明は、式

【化15】



30

[式中、

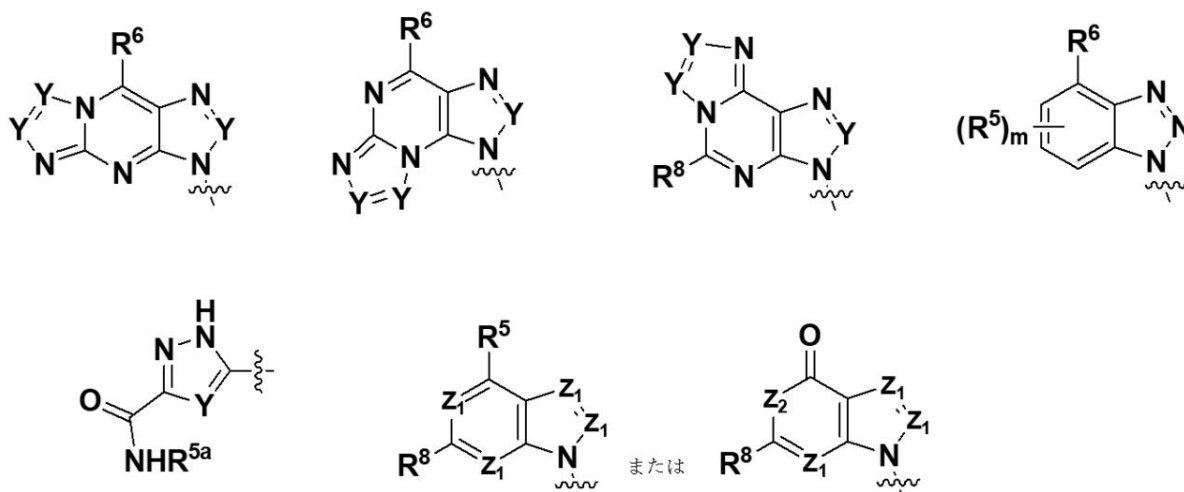
X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、それぞれ独立して、O または NH であり；

R^1 および R^2 は、独立して、

40

50

【化 1 6】

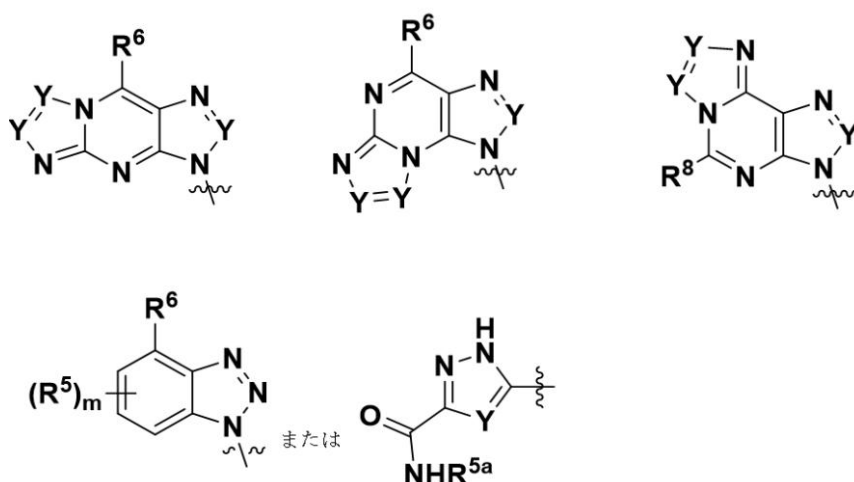


10

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 1 7】



20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、OH であり；

R^{3a} および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

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

50

R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

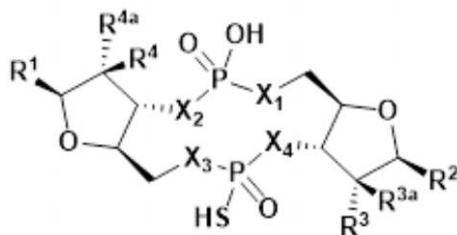
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第5態様において、本発明は、式

【化18】

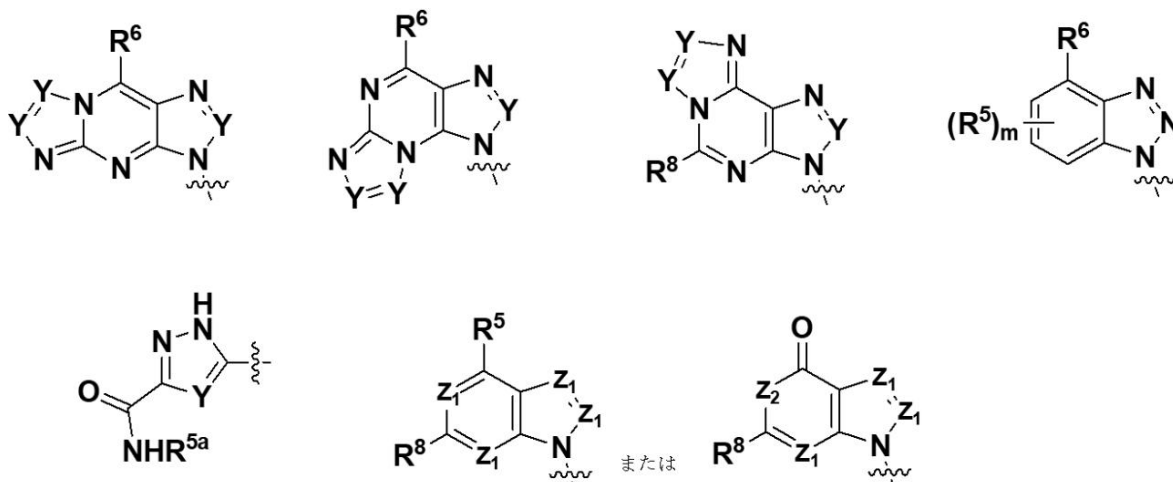


[式中、

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19】



10

20

30

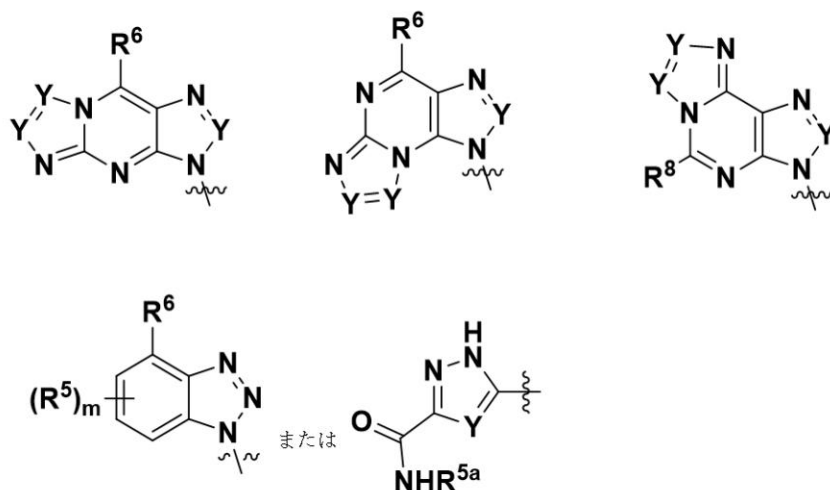
40

50

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 20】



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；

20

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^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

R^b は、H、0～6個の R^5 で置換された 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、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

30

R^a は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、OH であり；

R^3a および R^4a は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

R^3 および R^3a または R^4 および R^4a は、独立して、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 または R^4 および R^4a は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

40

R^{5a} は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

50

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Yは、 CR^5 またはNである]

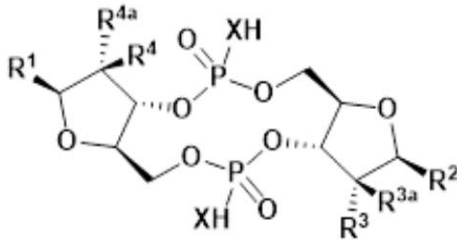
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0017】

第6態様において、本発明は、式

10

【化21】



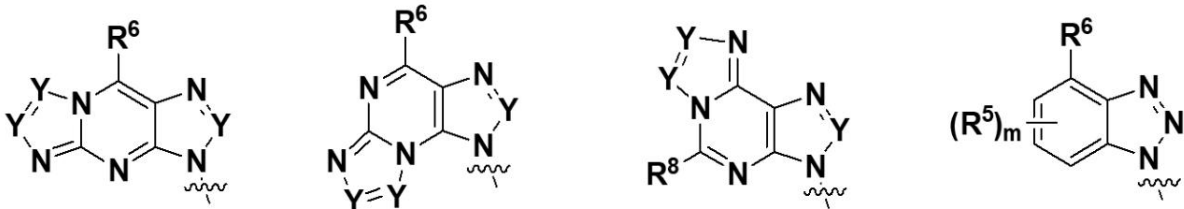
[式中、

20

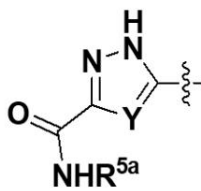
Xは、それぞれ独立して、OまたはSであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

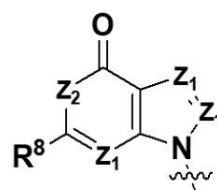
【化22】



30



または

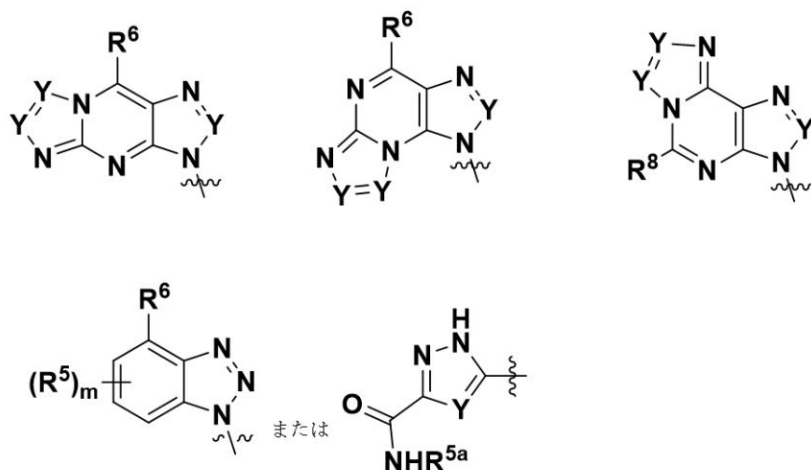


であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

40

【化 2 3】



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^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

20

R^b は、H、0～6 個の R^5 で置換された 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、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

R^a は、H または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、 OH であり；

30

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

R^3 および R^3 または R^4 および R^4 は、独立して、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^3 または R^4 および R^4 は、独立して、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、0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

40

R^5 は、H または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$

50

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；

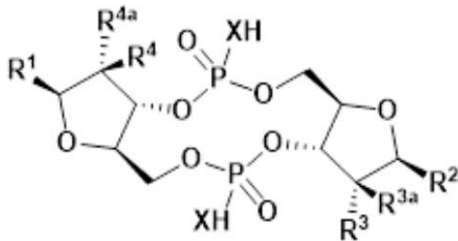
Yは、 CR^5 またはNである]

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】

第7態様において、本発明は、式

【化24】



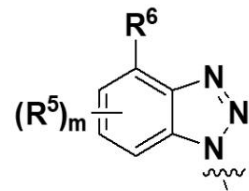
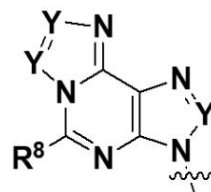
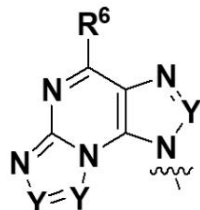
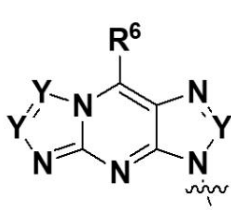
10

[式中、

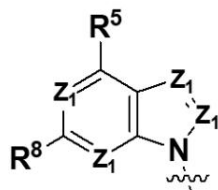
XはSであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

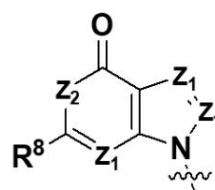
【化25】



20



または



30

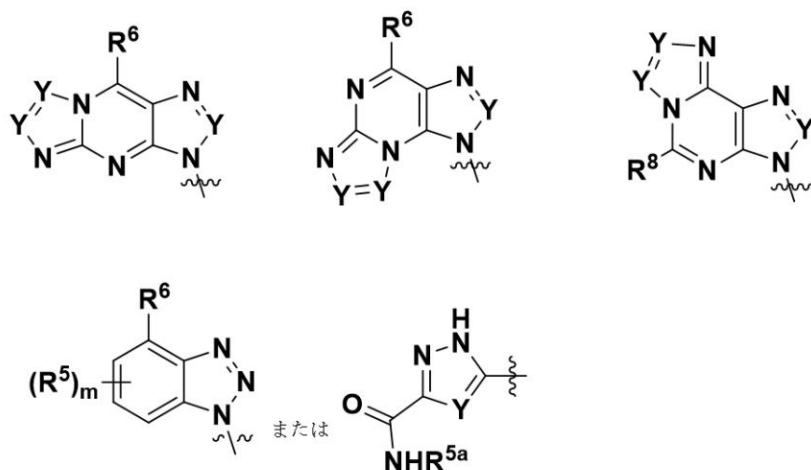
であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

40

50

【化 26】



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^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

20

R^b は、H、0～6個の R^5 で置換された 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、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

R^a は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、OH であり；

30

R^3 および R^4 は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

R^3 および R^3 または R^4 および R^4 は、独立して、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^3 または R^4 および R^4 は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aCOOR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ または、 $S(O)_2NR^aR^a$ であり；

40

R^5 は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-OC(O)R^a$

50

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；

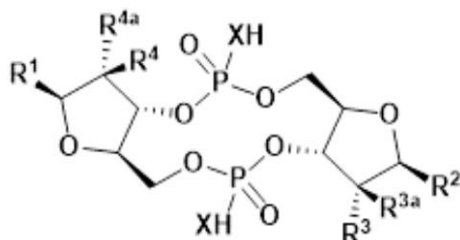
Yは、 CR^5 またはNである]

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】

第8態様において、本発明は、式

【化27】



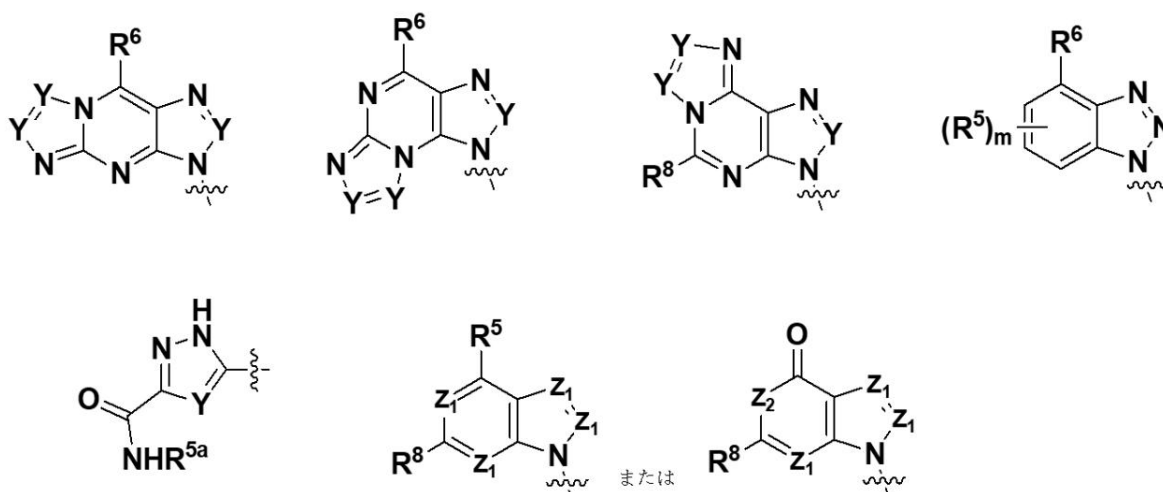
10

[式中、

XはOであり；

R^1 および R^2 は、独立して、

【化28】



30

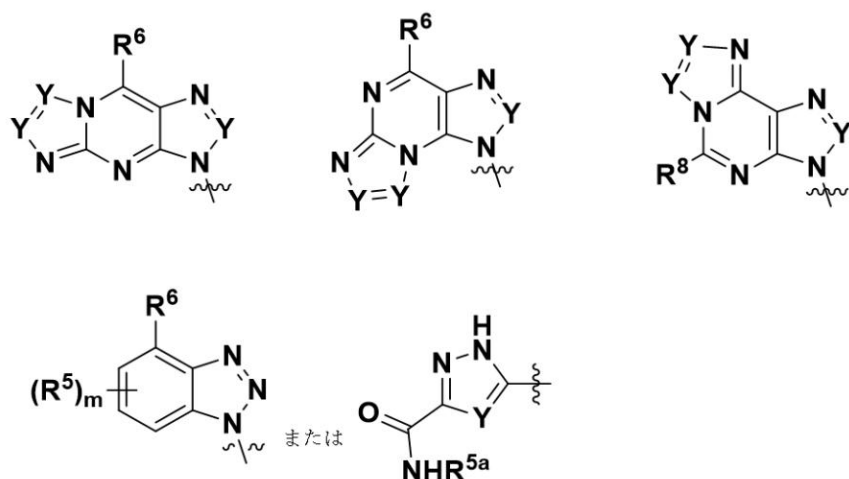
であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

40

50

【化 29】



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；

20

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 または0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、独立して、 H 、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または、 OH であり；

30

R^{3a} および R^{4a} は、独立して、 H 、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であるか；

R^3 および R^{3a} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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} または R^4 および R^{4a} は、独立して、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、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

40

R^{5a} は、 H または0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、 H 、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$

50

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；

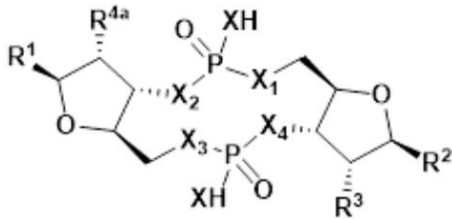
Yは、 CR^5 またはNである]

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】

第9態様において、本発明は、式

【化30】



10

[式中、

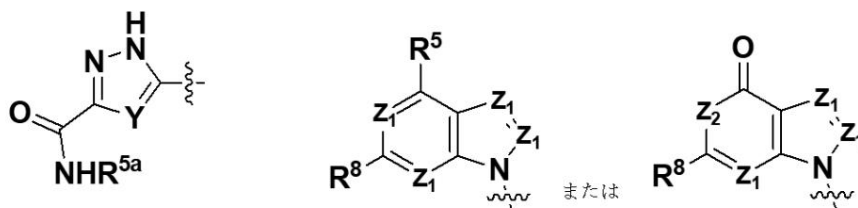
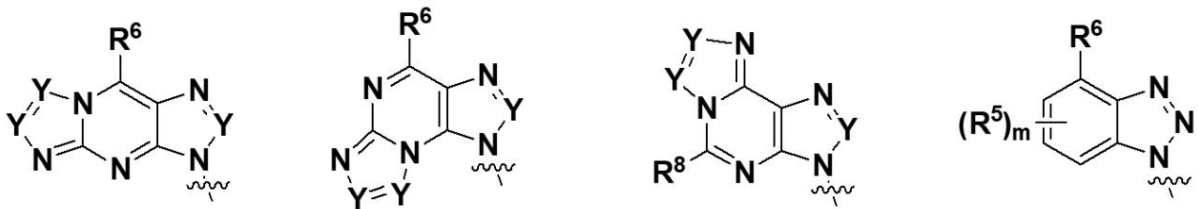
Xは、それぞれ独立して、OまたはSであり；

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、

20

【化31】



30

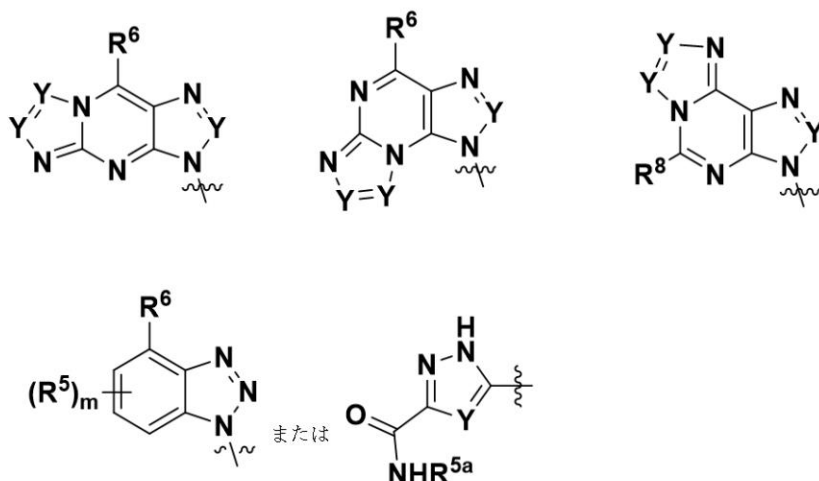
であり、

但し、R¹およびR²の一方は

40

50

【化 3 2】



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；

20

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 または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

30

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

R^{5a} は、H または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

40

R^8 は、H、ハロゲン、0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は、 CR^5 または N である]

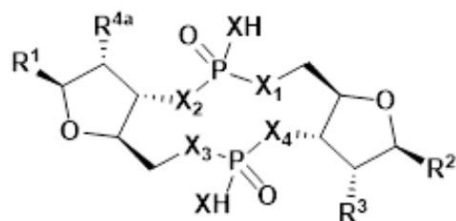
50

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 2 1 】

第 1 0 態様において、本発明は、式

【 化 3 3 】



10

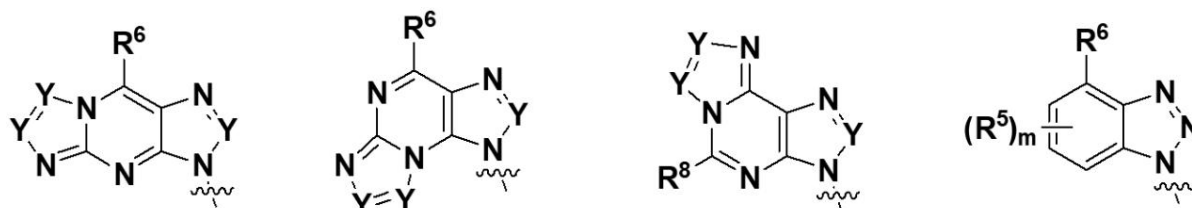
[式中、

X は S であり；

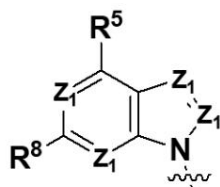
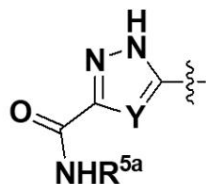
X₁、X₂、X₃ および X₄ は、それぞれ独立して、O または NH であり；

R¹ および R² は、独立して、

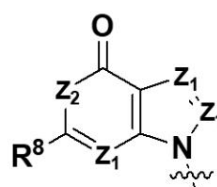
【 化 3 4 】



20



または

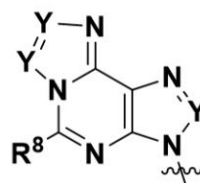
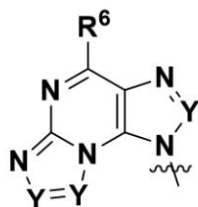
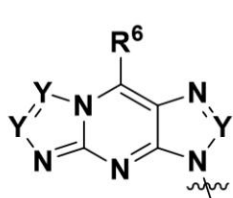


30

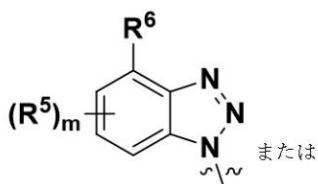
であり、

但し、R¹ および R² の一方は

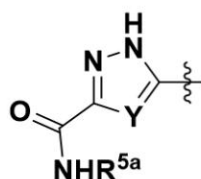
【 化 3 5 】



40



または



でなければならず；

Z¹ は、N または C R^a であり；

Z² は、N R^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；

10

R^{a1} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 またはOHであり；

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

R^{5a} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

20

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

30

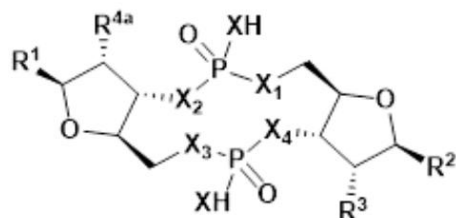
Yは、 CR^5 またはNである]

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】

第11態様において、本発明は、式

【化36】



40

[式中、

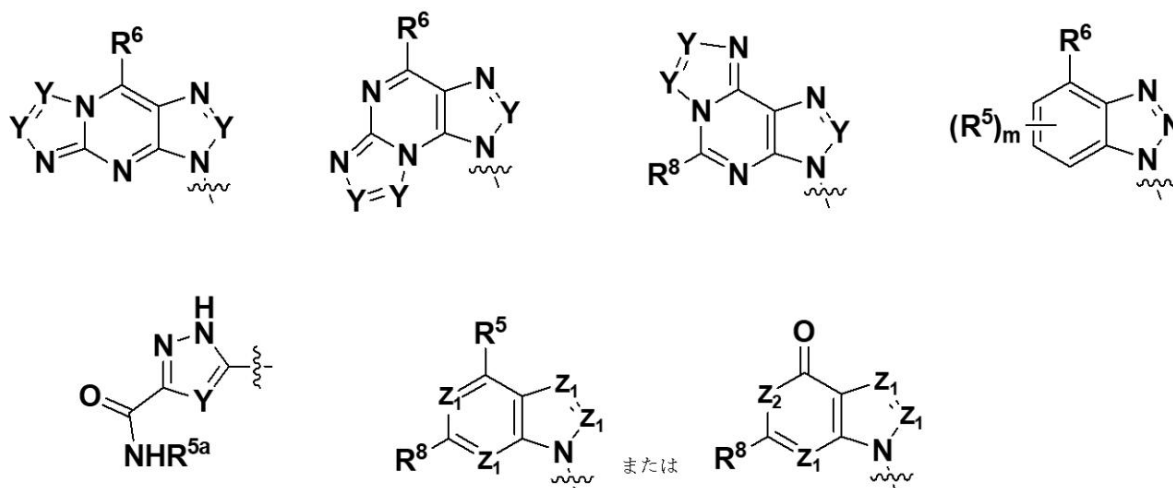
XはOであり；

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、

50

【化 3 7】

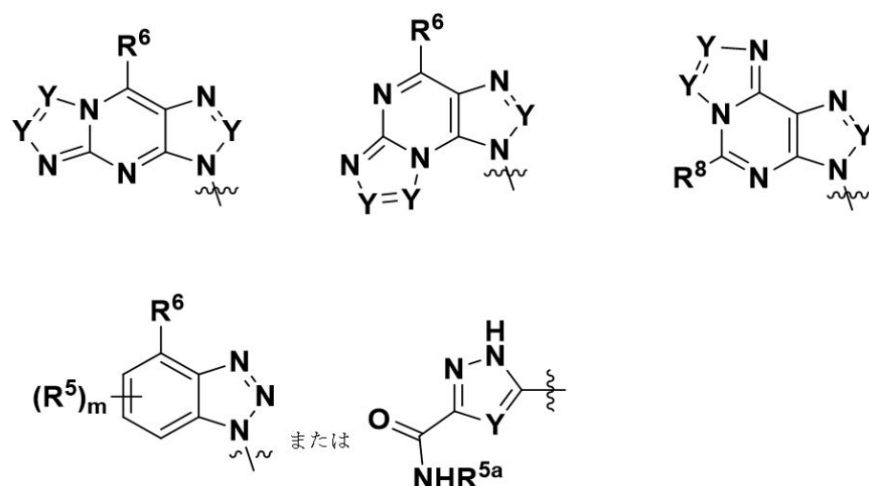


10

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 3 8】



20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり； R^3 および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

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

50

$^1\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ または、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

R^{5a} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ または、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

10

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{COOR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{a1}$ または、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a1}$ であり；

Y は、 CR^5 または N である]

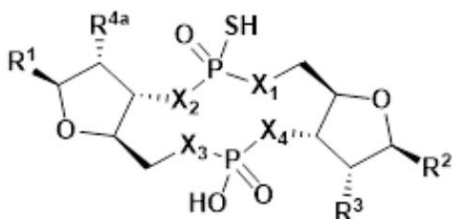
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0023】

第12態様において、本発明は、式

20

【化39】



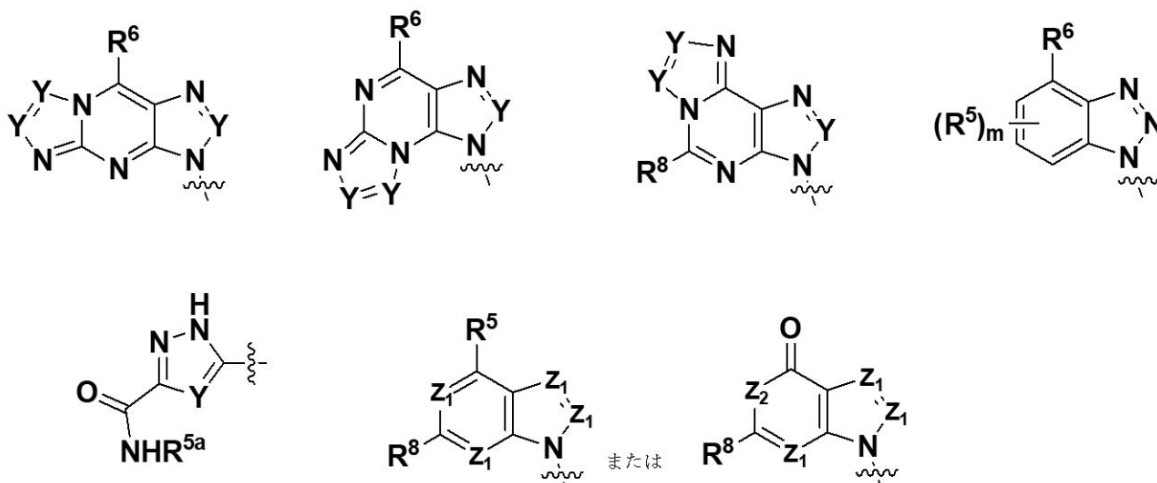
[式中、

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；

30

R^1 および R^2 は、独立して、

【化40】



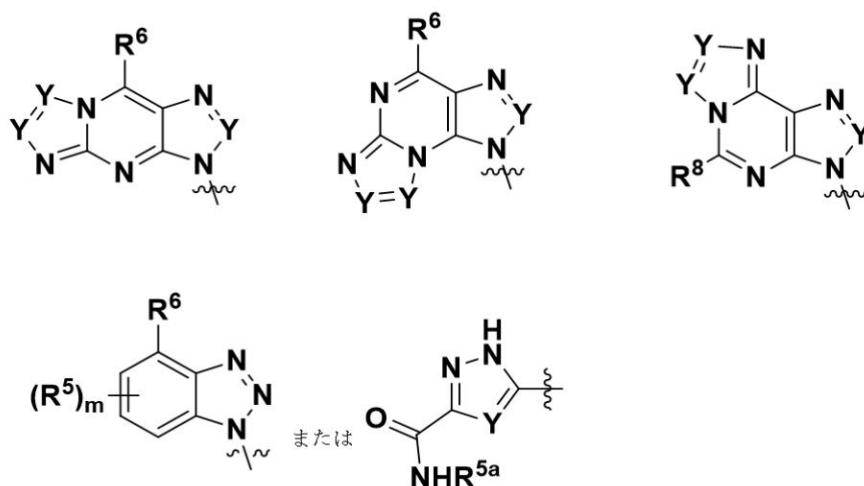
40

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

50

【化 4 1】



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；

20

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 または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^3 および R^{4a} は、独立して、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

30

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

R^{5a} は、H または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

40

R^8 は、H、ハロゲン、0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は、 CR^5 または N である]

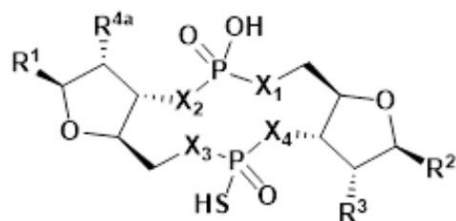
50

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 2 4 】

第 1 3 態様において、本発明は、式

【 化 4 2 】



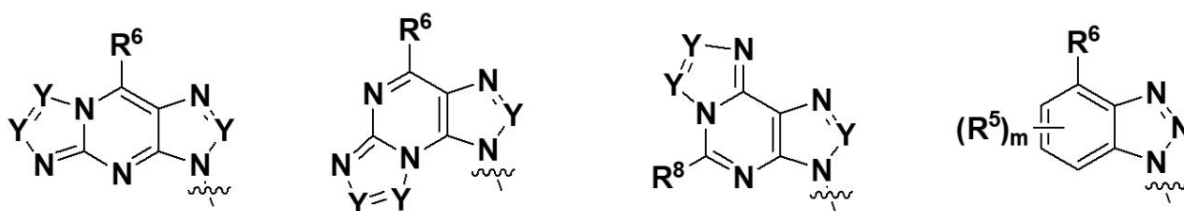
10

[式中、

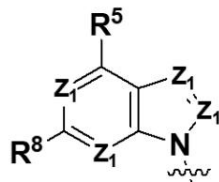
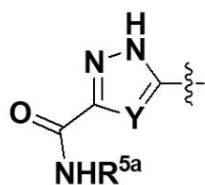
X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は、それぞれ独立して、O または NH であり；

R^1 および R^2 は、独立して、

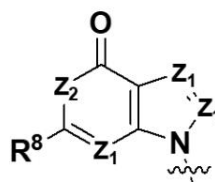
【 化 4 3 】



20



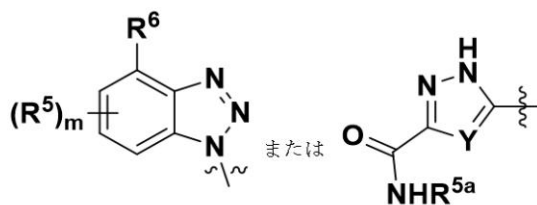
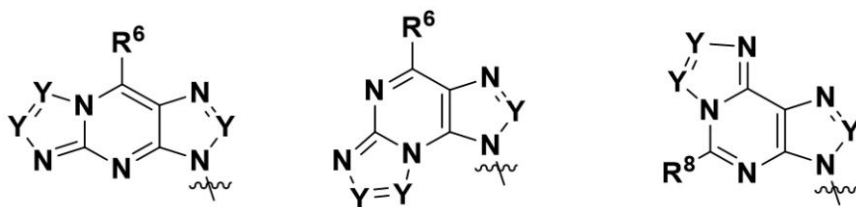
または



であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【 化 4 4 】



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

50

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 、 $0 \sim 6$ 個の R^5 で置換された $C_1 - 6$ アルキル、 $0 \sim 6$ 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 または $0 \sim 6$ 個の R^5 で置換された $C_1 - 3$ アルキルであり；

R^3 および R^{4a} は、独立して、 H 、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

R^5 は、 H 、ハロゲン、 $0 \sim 6$ 個の R^5 で置換された $C_1 - 3$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} は、 H または $0 \sim 6$ 個の R^5 で置換された $C_1 - 3$ アルキルであり；

R^6 は、 H 、ハロゲン、 $0 \sim 6$ 個の R^5 で置換された $C_1 - 3$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^8 は、 H 、ハロゲン、 $0 \sim 6$ 個の R^5 で置換された $C_1 - 3$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

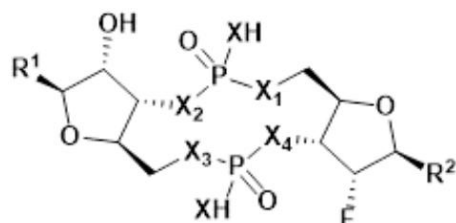
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第14態様において、本発明は、式

【化45】



[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、

10

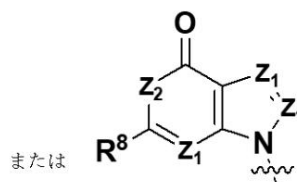
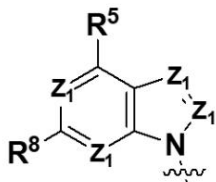
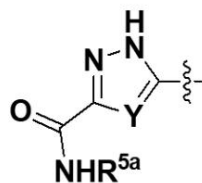
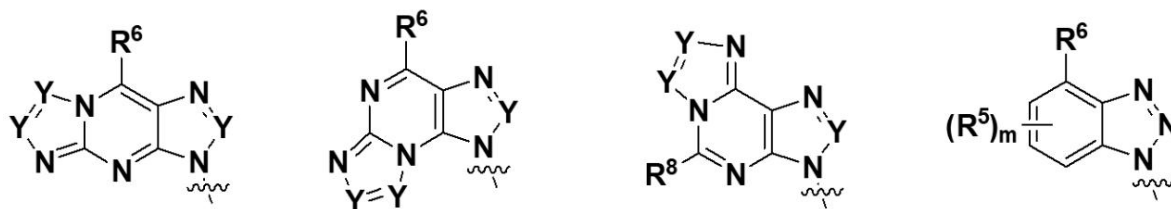
20

30

40

50

【化 4 6】



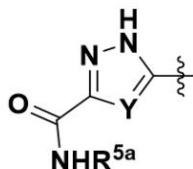
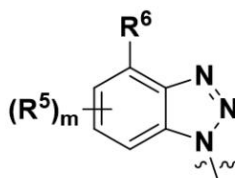
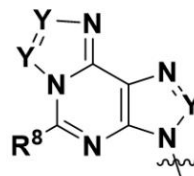
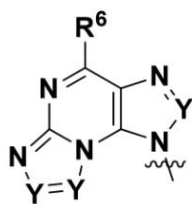
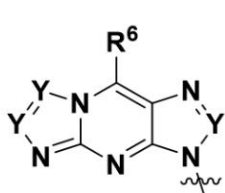
または

10

であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 4 7】



または

20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

50

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

R^{5a} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

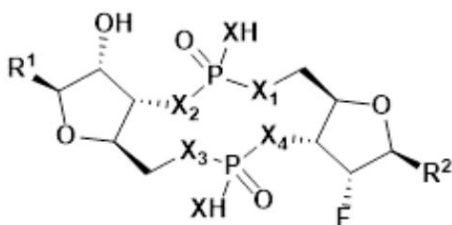
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第15態様において、本発明は、式

【化48】



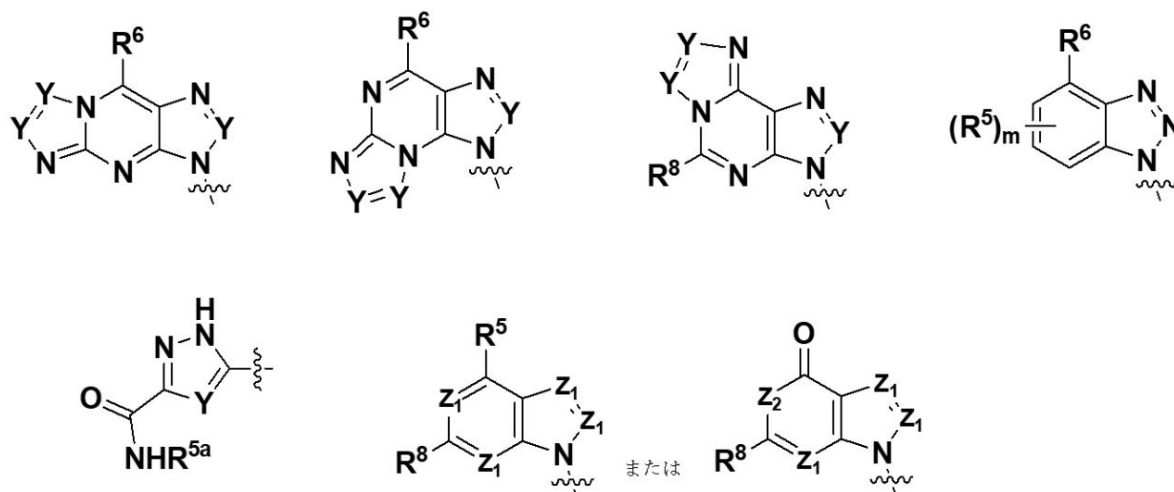
[式中、

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49】



であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

10

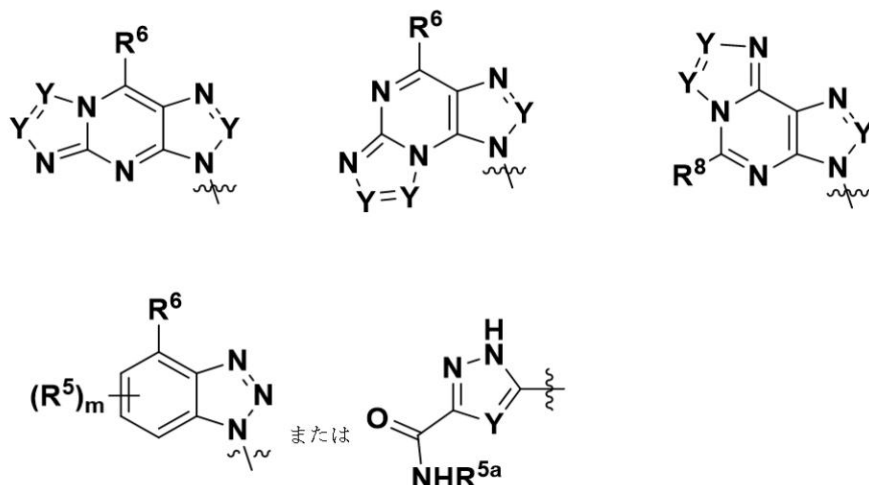
20

30

40

50

【化 5 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；

20

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 または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

30

R^{5a} は、H または 0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

40

R^8 は、H、ハロゲン、0～6 個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は、 CR^5 または N である]

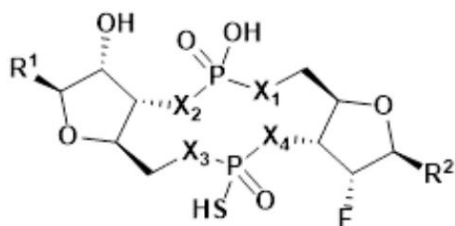
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

50

【 0 0 2 7 】

第 1 6 態様において、本発明は、式

【化 5 1】

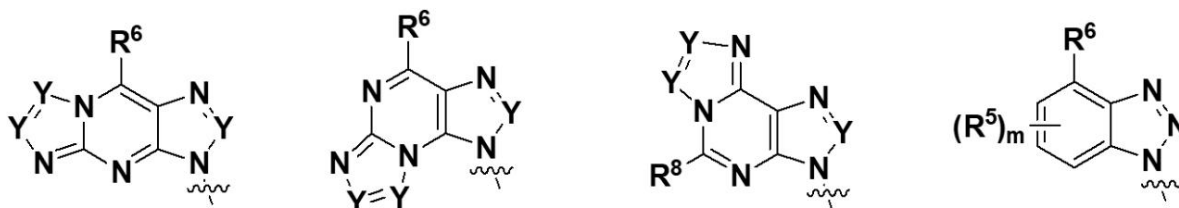


10

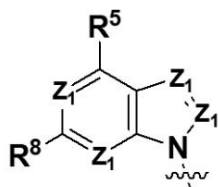
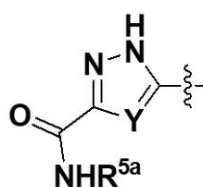
〔式中、

 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、

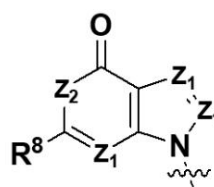
【化 5 2】



20



または

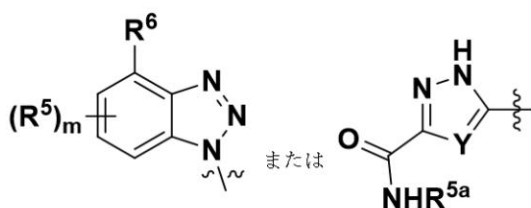
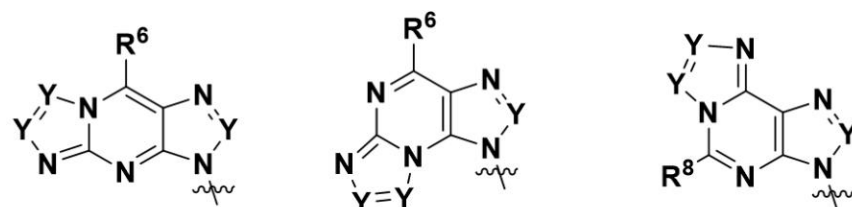


であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

30

【化 5 3】



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} 、 $-C($

50

$O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 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または0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキルであり；

R^5 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^{5a} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

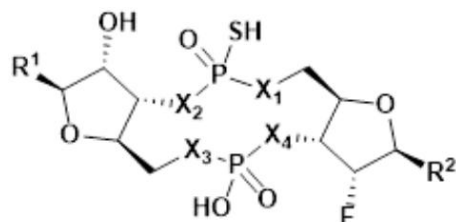
Yは、 CR^5 またはNである]

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】

第17態様において、本発明は、式(I)：

【化54】



(I)

[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、

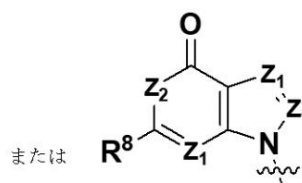
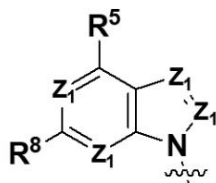
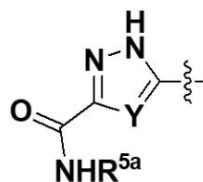
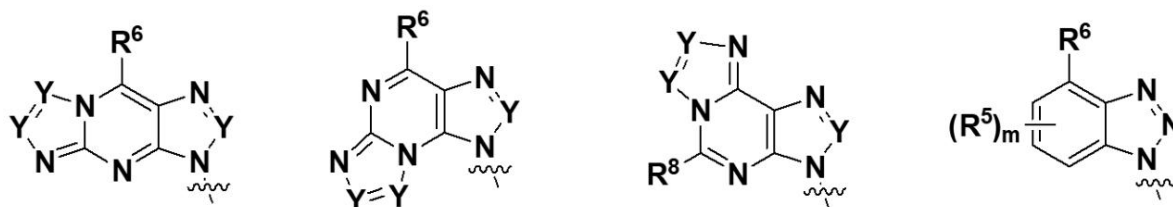
10

20

40

50

【化 5 5】



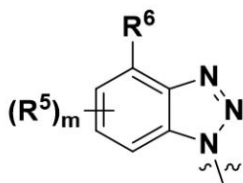
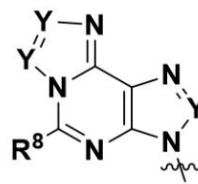
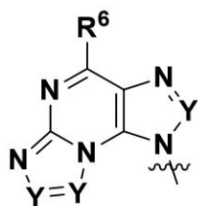
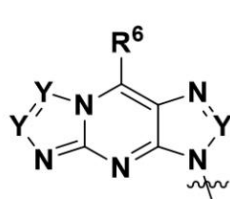
または

10

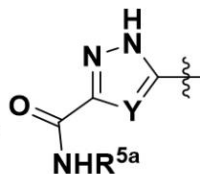
であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

【化 5 6】



または



20

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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

50

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

R^{5a} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^6 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

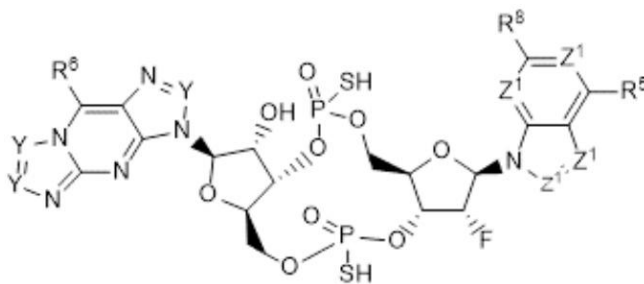
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第18態様において、本発明は、式

【化57】



[式中、

Z^1 は、 N または CR^a 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^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

R^{a^1} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^5 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

R^6 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a^1} 、 SR^{a^1} 、 $-C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-COOR^{a^1}$ 、 $-OC(O)R^{a^1}$ 、 $-OC(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} COOR^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} C(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 R^{a^1}$ 、 $-NR^{a^1} S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)R^{a^1}$ 、 $-S(O)NR^{a^1} R^{a^1}$ 、 $-S(O)_2 R^{a^1}$ または、 $S(O)_2 NR^{a^1} R^{a^1}$ であり；

$2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

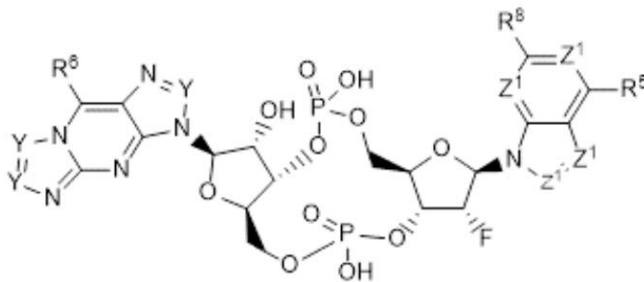
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第19態様において、本発明は、式

【化58】



[式中、

Z^1 は、N または CR^a 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^{a1} は、H または 0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキルであり；

R^5 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^6 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_1-3 アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

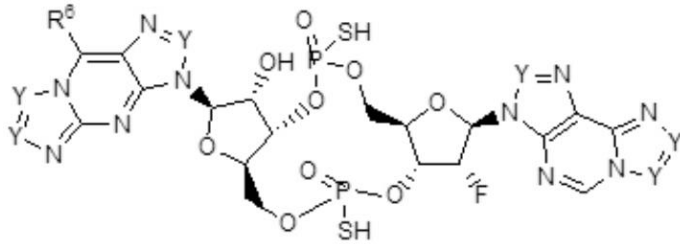
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第20態様において、本発明は、式

【化59】



10

[式中、

R^{a1} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

20

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

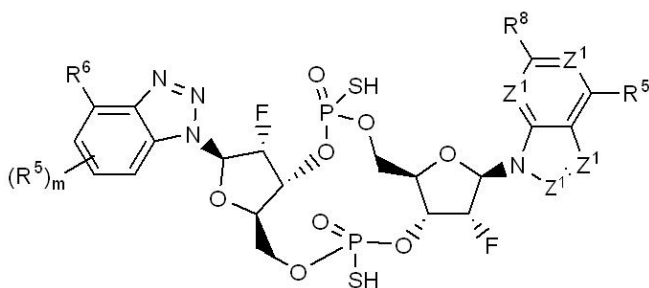
Yは、 CR^5 またはNである]

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】

第21態様において、本発明は、式

【化60】



40

[式中、

Z^1 は、Nまたは CR^a 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^{a1} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

50

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

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

10

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Yは、 CR^5 またはNである]

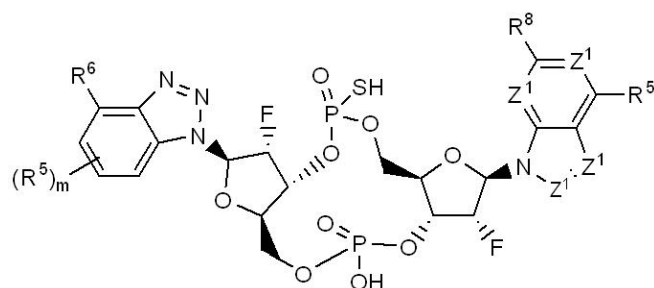
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

20

【0033】

第22態様において、本発明は、式

【化61】



30

[式中、

Z^1 は、Nまたは CR^a 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^{a1} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

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

50

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、0～6個の R^5 で置換された 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；

10

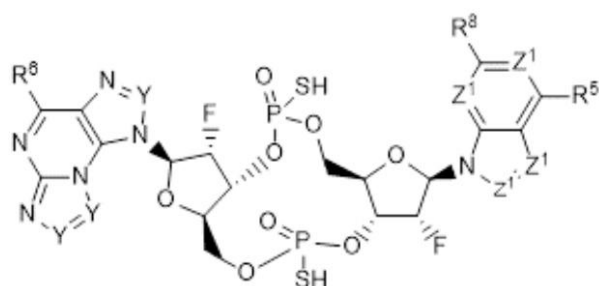
Y は、 CR^5 または N である]

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】

第23態様において、本発明は、式

【化62】



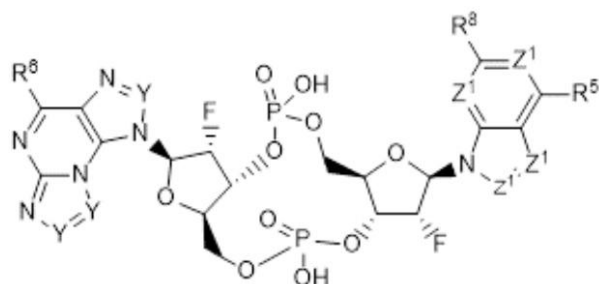
20

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。

【0035】

第24態様において、本発明は、式

【化63】



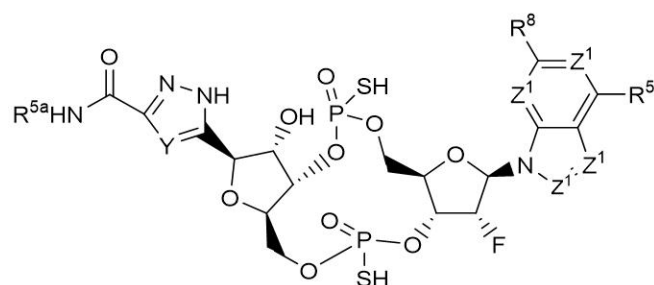
30

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。

【0036】

第25態様において、本発明は、式

【化64】



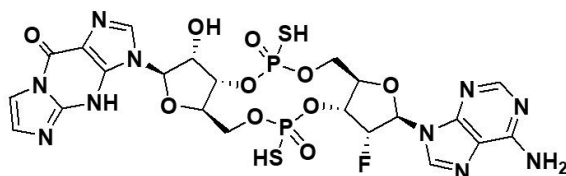
50

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。

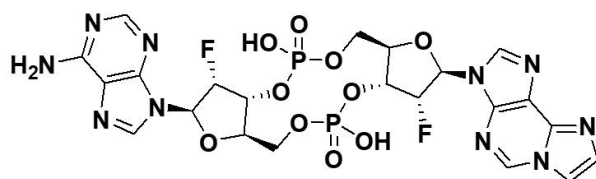
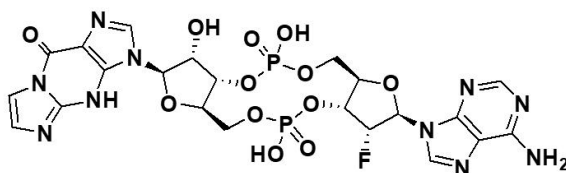
【 0 0 3 7 】

別の態様において、本発明は、式

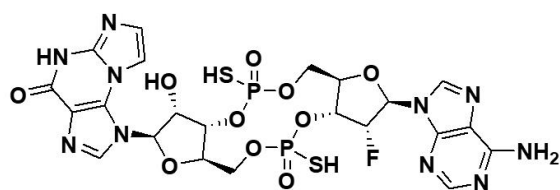
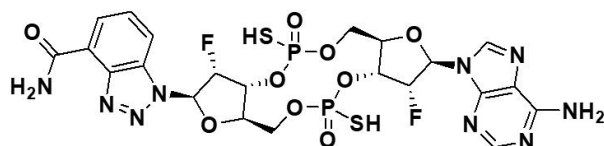
【化 6 5 】



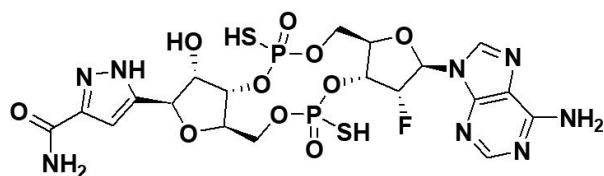
10



20



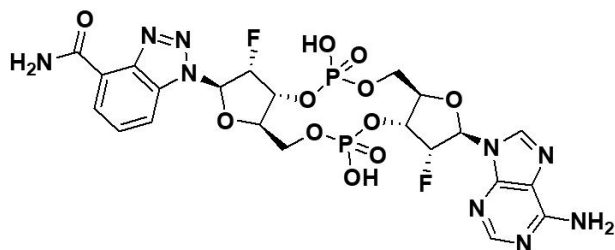
30



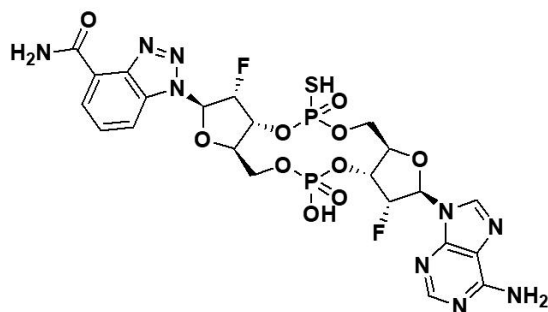
40

50

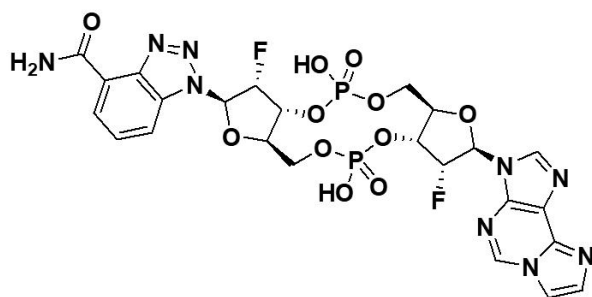
【化 6 6】



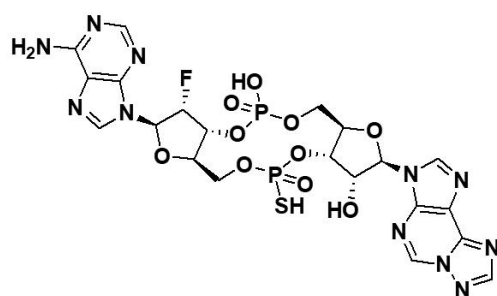
10



20



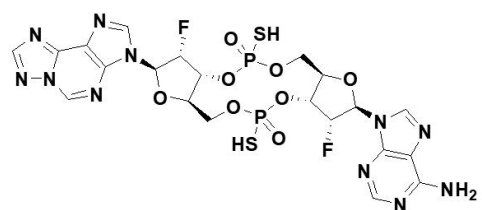
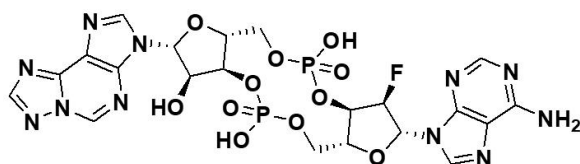
30



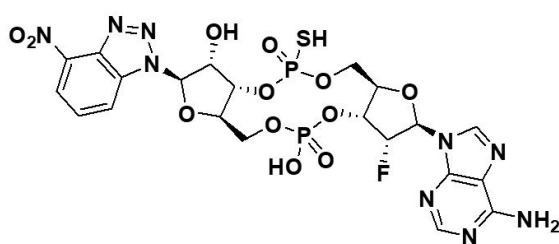
40

50

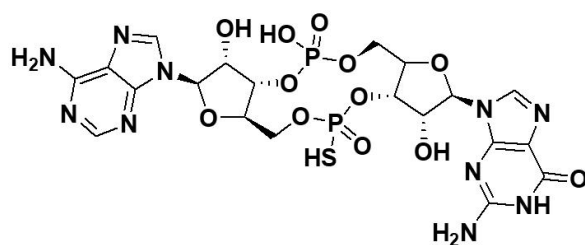
【化 6 7】



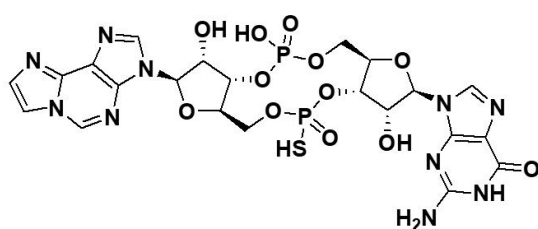
10



20



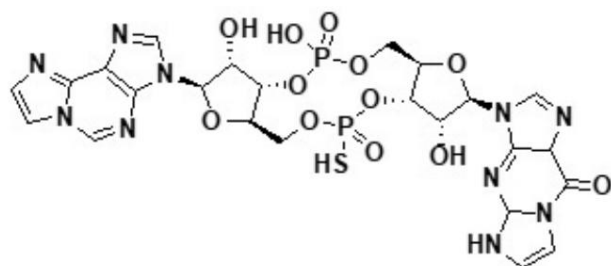
30



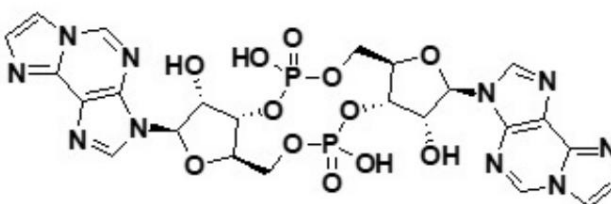
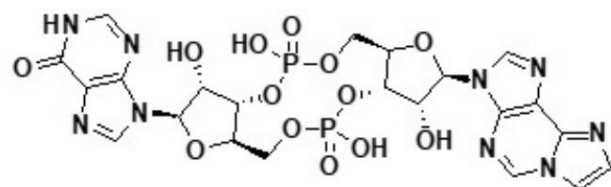
40

50

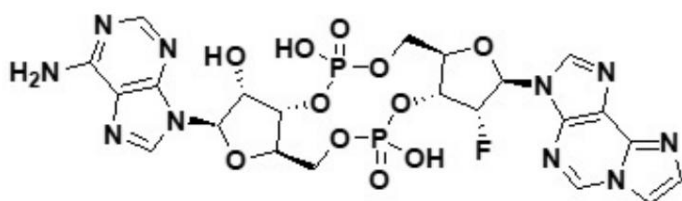
【化 6 8】



10

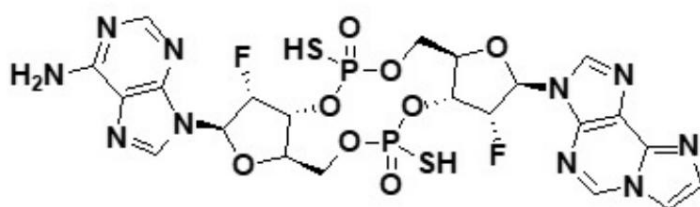


20



30

または



40

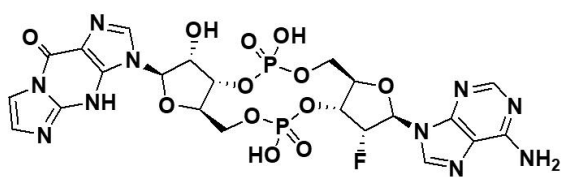
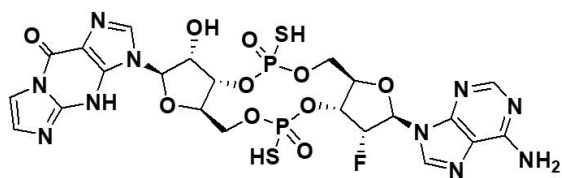
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【 0 0 3 8】

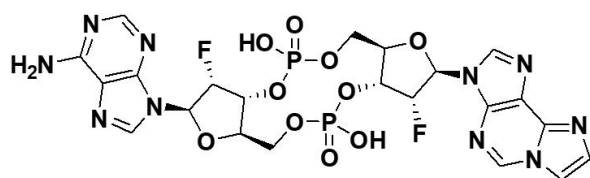
別の態様において、本発明は、式

50

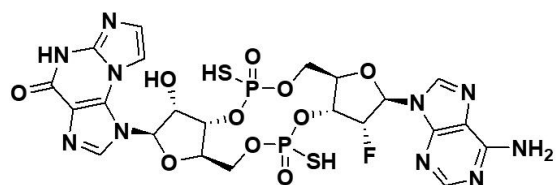
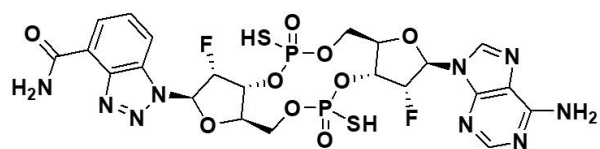
【化 6 9】



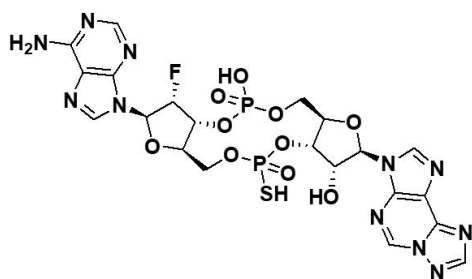
10



20



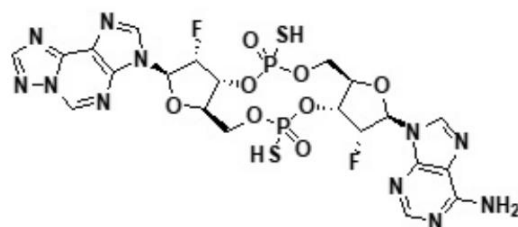
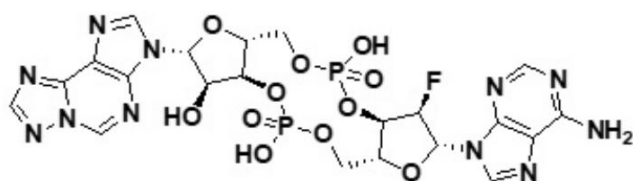
30



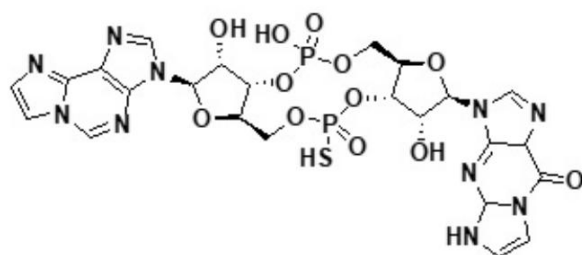
40

50

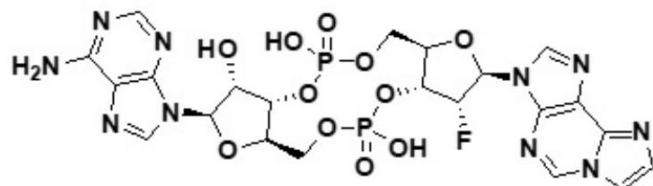
【化 7 0】



10

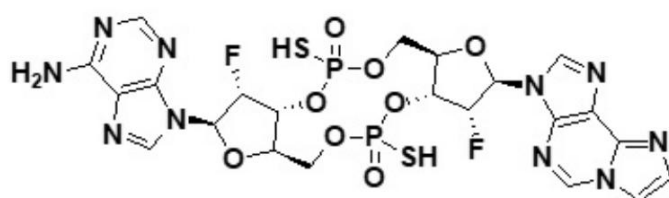


20



30

または



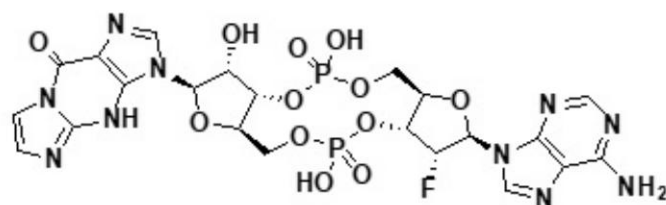
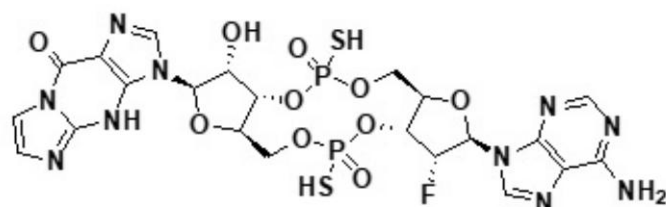
40

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。

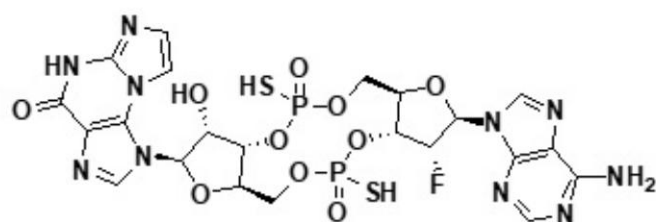
【 0 0 3 9】

別の態様において、本発明は、式

【化 7 1】

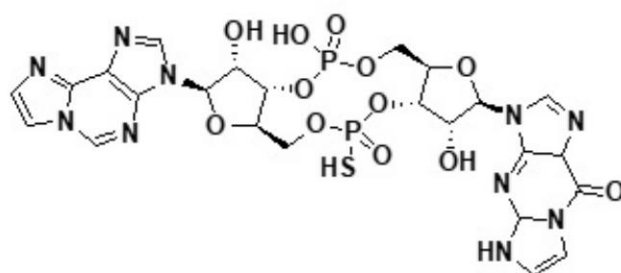


10



20

または



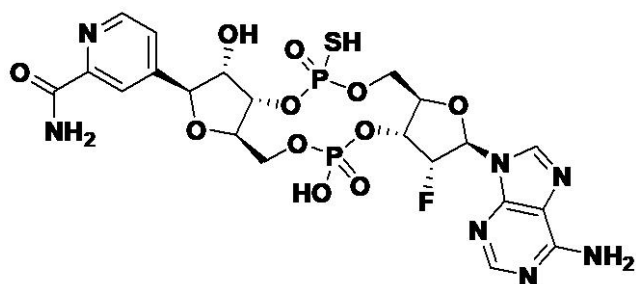
30

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。

【0040】

別の態様において、本発明は、式

【化 7 2】



40

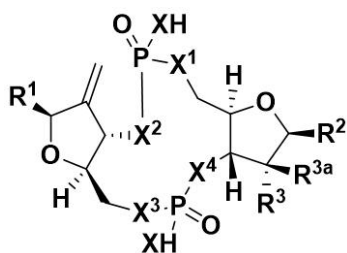
の化合物、またはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供する。

【0041】

50

別の態様において、本発明は、式

【化 7 3】



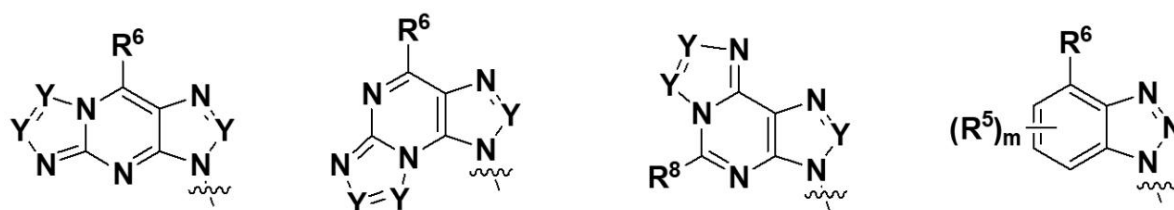
10

[式中、

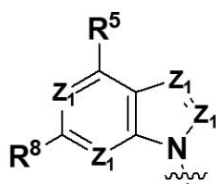
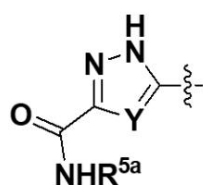
X は、それぞれ独立して、O または S であり；

R¹ および R² は、独立して、

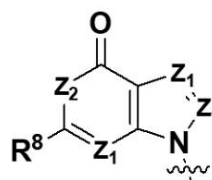
【化 7 4】



20



または

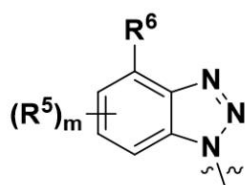
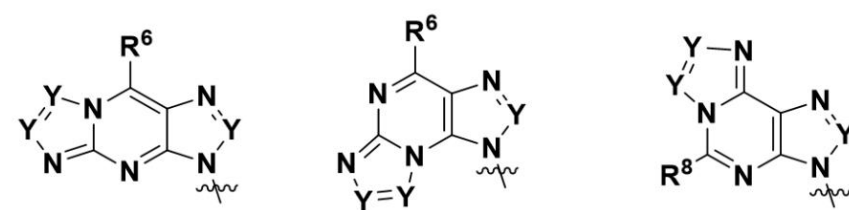


であり、

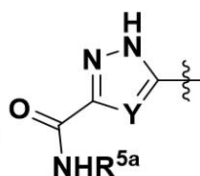
但し、R¹ および R² の一方は

30

【化 7 5】



または



40

でなければならず；

Z¹ は、N または C R^a であり；

Z² は、N R^b であり；

R^a は、H、ハロゲン、0～6個の R⁵ で置換された 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(

50

O) NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、
-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)
NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-
S(O)R^{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または0～6個のR⁵で置換されたC₁-3アルキルであり；

R³は、H、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであり；

R^{3a}は、H、CH₃、ハロゲン、NH₂またはOHであるか；または、

R³およびR^{3a}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

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、0～6個のR⁵で置換された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0～6個のR⁵で置換されたC₁-3アルキルであり；

R⁶は、H、ハロゲン、0～6個のR⁵で置換された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、0～6個のR⁵で置換されたC₁-3アルキル、CN、NO₂、
OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、
-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}
COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}
S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)
2R^{a1}または、S(O)₂NR^{a1}R^{a1}であり；

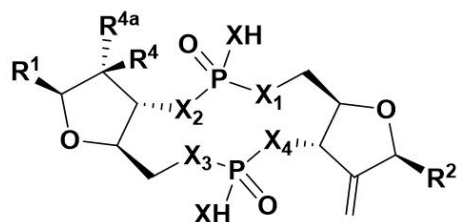
Yは、CR⁵またはNである]

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。

【0042】

別の態様において、本発明は、式

【化76】



[式中、

Xは、それぞれ独立して、OまたはSであり；

R¹およびR²は、独立して、

10

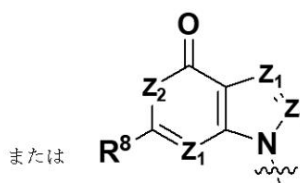
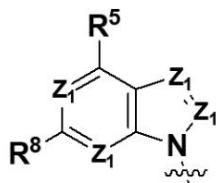
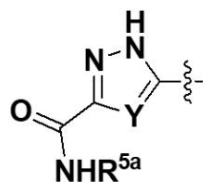
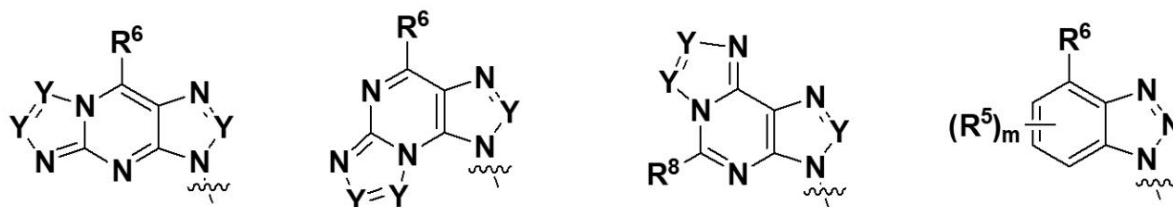
20

30

40

50

【化 7 7】

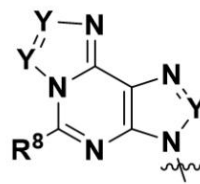
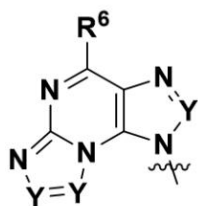
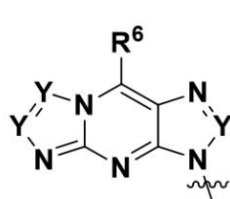


10

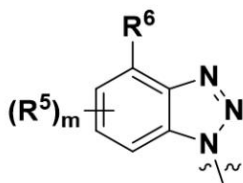
であり、

但し、 R^1 および R^2 の一方は

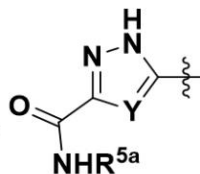
【化 7 8】



20



または



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 または 0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

R^4 は、H、 CH_3 、ハロゲン、 NH_2 または OH であり；

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

R^4 および R^{4a} は、一体になって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；

50

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

R^{5a} は、Hまたは0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキルであり；

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

R^8 は、H、ハロゲン、0～6個の R^5 で置換された C_{1-3} アルキル、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ または、 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ であり；

Y は、 CR^5 またはNである]

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。

【0043】

別の態様において、本発明は、第1態様の範囲内で示された例から選択される化合物、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を提供する。

【0044】

別の態様において、本発明は、いかなる上記の態様の範囲内で化合物のいかなる部分集合から選択される化合物を提供する。

【0045】

別の態様において、本発明は、

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン；

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {9 - オキソ - 3H, 4H, 9H - イミダゾ[1, 2 - a]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン；

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン；

1 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジオキソ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 8 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾル - 4 - カルボキサミド；

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ -

10

20

30

40

50

9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - { 4 - オキソ - 1 H, 4 H, 5 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 1 - イル } - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

5 - [(1 R, 6 R, 8 S, 9 S, 10 S, 15 R, 17 R, 18 R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジオキソ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジオキソ - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 12 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - [(1 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 17 - { 3 H - イミダゾ [2, 1 - f] プリン - 3 - イル } - 3, 12 - ジオキソ - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

(1 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 17 - { 3 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - { 3 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

12 (1 R, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 17 - { 3 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 17 - (4 - ニトロ - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

4 - [(1 S, 6 R, 8 R, 9 R, 10 R, 15 R, 17 R, 18 R) - 17 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 9 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジオキソ - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;

(1 S, 8 R, 9 R, 10 S, 15 R, 17 R, 18 R) - 8 - (2 - アミノ - 6 - オ

10

20

30

40

50

キソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 8 - {9 - オキソ - 3H, 4aH, 5H, 9H, 9aH - イミダゾ [1, 2-a] プリン - 3 - イル} - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 12, 18 - テトラヒドロキシ - 8 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 17 - (6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 12, 18 - テトラヒドロキシ - 8, 17 - ビス ({3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル}) - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 9, 12 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン; または

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] 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を提供する。

【0046】

別の態様において、本発明は、

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {9 - オキソ - 3H, 4H, 9H - イミダゾ [1, 2-a] プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オク

10

20

30

40

50

タデカン - 3, 12 - ジオン;

1 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジオキソ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 8 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {4 - オキソ - 1H, 4H, 5H - イミダゾ[2, 1 - b]プリン - 1 - イル} - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

10

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 17 - {3H - [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 2 - f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 2 - f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

20

12 (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 17 - {3H - [1, 2, 4]トリアゾロ[3, 2 - f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ[2, 1 - f]プリン - 3 - イル} - 8 - {9 - オキソ - 3H, 4aH, 5H, 9H, 9aH - イミダゾ[1, 2 - a]プリン - 3 - イル} - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

30

(1R, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 9, 12 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ[2, 1 - f]プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン; または

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン、

40

である化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0047】

別の態様において、本発明は、

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0^{6,10}]オクタデカン - 3, 12 - ジオン;

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9

50

H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3 , 1 2 , 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - { 9 - オキソ - 3 H , 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 - a] プリン - 3 - イル } - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ;

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 1 8 - ヒドロキシ - 1 7 - { 4 - オキソ - 1 H , 4 H , 5 H - イミダゾ [2 , 1 - b] プリン - 1 - イル } - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン ; または

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 3 , 9 , 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - { 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル } - 8 - { 9 - オキソ - 3 H , 4 a H , 5 H , 9 H , 9 a H - イミダゾ [1 , 2 - a] プリン - 3 - イル } - 1 2 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオンである化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【 0 0 4 8 】

(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。

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

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。

【 0 0 5 1 】

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、頭部および頸部癌、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。

【 0 0 5 2 】

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、頭部および頸部癌、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。

【 0 0 5 3 】

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。

【 0 0 5 4 】

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。

【 0 0 5 5 】

(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CD

10

20

30

40

50

N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。

【0056】

本発明のCDNは、STING受容体のアゴニストである。

【0057】

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。

【0058】

「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)」、「MPPYS」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。

【0059】

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。

【0060】

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。

【0061】

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。

【0062】

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。

【0063】

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。

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

10

20

30

40

50

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。

【0067】

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。

【0068】

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/または治癒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。

【0069】

「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。

【0070】

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。

【0071】

「免疫不全」とは、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。

【0072】

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。

【0073】

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。

【0074】

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。

【0075】

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。

【0076】

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

10

20

30

40

50

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、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。

【００７７】

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。

【００７８】

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。

10

【００７９】

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。

【００８０】

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、患者の副作用が少なくなり得て、および／またはより高い抗腫瘍効果を発揮し得る。

20

【００８１】

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。

30

【００８２】

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。

【００８３】

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。

【００８４】

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。

40

【００８５】

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。

【００８６】

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。

【００８７】

50

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。

【0088】

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。

10

【0089】

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、パーキットリンパ腫、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。

20

【0090】

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、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治療薬と共に投与される。適切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で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。

30

40

【0091】

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。

【0092】

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

50

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。

【0093】

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。

【0094】

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。

【0095】

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。

【0096】

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-R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、Lymphotoxin/TNF、TNFR2、TNF、LT-R、Lymphotoxin 1 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRが含まれる。

【0097】

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。

【0098】

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。

【0099】

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

10

20

30

40

50

C S F - 1 R アンタゴニスト抗体 (R G 7 1 5 5 (W O 1 1 / 7 0 0 2 4 , W O 1 1 / 1 0 7 5 5 3 , W O 1 1 / 1 3 1 4 0 7 , W O 1 3 / 8 7 6 9 9 , W O 1 3 / 1 1 9 7 1 6 , W O 1 3 / 1 3 2 0 4 4) または、 F P A - 0 0 8 (W O 1 1 / 1 4 0 2 4 9 ; W O 1 3 / 1 6 9 2 6 4 ; W O 1 4 / 0 3 6 3 5 7) を含む) が挙げられる。

【 0 1 0 0 】

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 P D - L 1 / P D - 1 相互作用) のブロック、 T r e g s 細胞の激滅または阻害 (例えば抗 C D 2 5 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 C D 2 5 ビーズの枯渇による) 、 I D O 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。

【 0 1 0 1 】

ある態様において、免疫腫瘍薬剤とは、 C T L A - 4 アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティック C T L A - 4 抗体である。適切な C T L A - 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。

【 0 1 0 2 】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤とは、 P D - 1 アンタゴニスト、例えば、アンタゴニスティック P D - 1 抗体である。 P D - 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) 、 P D R 0 0 1 (Novartis; W O 2 0 1 5 / 1 1 2 9 0 0 を参照) 、 M E D I - 0 6 8 0 (A M P - 5 1 4) (AstraZeneca; W O 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 を参照) 、 R E G N - 2 8 1 0 (Sanofi/Regeneron; W O 2 0 1 5 / 1 1 2 8 0 0 を参照) 、 J S 0 0 1 (Tai zhou Junshi) 、 B G B - A 3 1 7 (Beigene; W O 2 0 1 5 / 3 5 6 0 6 を参照) 、 I N C S H R 1 2 1 0 (S H R - 1 2 1 0) (Incyte/Jiangsu Hengrui Medicine; W O 2 0 1 5 / 0 8 5 8 4 7 を参照) 、 T S R - 0 4 2 (A N B 0 0 1) (Tesara/AnaptysBio; W O 2 0 1 4 / 1 7 9 6 6 4 を参照) 、 G L S - 0 1 0 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals) 、 A M - 0 0 0 1 (Armo/Ligand) 、または S T I - 1 1 1 0 (Sorrento; W O 2 0 1 4 / 1 9 4 3 0 2 を参照) から選択され得る。免疫腫瘍薬剤には、 P D - 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 (C T - 0 1 1) もまた含まれてよい。 P D - 1 受容体をターゲットとした別のアプローチには、 I g G ₁ の F c 部分を融合させた P D - L 2 (B 7 - D C) の細胞外ドメインからなる組み換えタンパク質があり、 A M P - 2 2 4 と称される。

【 0 1 0 3 】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、 P D - L 1 アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティック P D - L 1 抗体が含まれる。 P D - L 1 抗体は、テセントリク (アテゾリズマブ) 、デュルバルマブ、アベルマブ、 S T I - 1 0 1 4 (Sorrento; W O 2 0 1 3 / 1 8 1 6 3 4 を参照) 、または C X - 0 7 2 (CytomX; W O 2 0 1 6 / 1 4 9 2 0 1 を参照) から選択され得る。

【 0 1 0 4 】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、 L A G - 3 アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティック L A G - 3 抗体である。適切な L A G 3 抗体には、例えば B M S - 9 8 6 0 1 6 (W O 1 0 / 1 9 5 7 0 , W O 1 4 / 0 8 2 1 8) 、または I M P - 7 3 1 、または I M P - 3 2 1 (W O 0 8 / 1 3 2 6 0 1 , W O 0 9 / 4 4 2 7 3) が含まれる。

【 0 1 0 5 】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、 C D 1 3 7 (4 - 1 B B) アゴニスト、例えばアゴニスティック C D 1 3 7 抗体である。適切な C D 1 3 7 抗体には、例えばウレルマブおよび P F - 0 5 0 8 2 5 6 6 (W O 1 2 / 3 2 4 3 3) が含まれる。

【 0 1 0 6 】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、 G I T R アゴニスト、例えばアゴニスティック G I T R 抗体である。適切な G I T R 抗体には例えば、 B M S - 9 8 6 1 5 3 、 B M S - 9 8 6 1 5 6 、 T R X - 5 1 8 (W O 0 6 / 1 0 5 0 2 1 , W O 0 9 / 0 0 9 1 1 6) 、 および M K - 4 1 6

10

20

30

40

50

6 (WO11/028683) が含まれる。

【0107】

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。適切な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。

【0108】

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。適切なOX40抗体には、例えばMEDI-6383または、MEDI-6469が含まれる。

10

【0109】

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。適切なOX40Lアンタゴニストには、例えばRG-7888 (WO06/029879) が含まれる。

【0110】

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。適切な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。

【0111】

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。

20

【0112】

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。

【0113】

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切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切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。

30

【0114】

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

40

50

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。

【0115】

(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。

(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)、ボールス、粉末剤、顆粒剤、舌に投与するペースト

10

(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。

【0116】

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適切であり、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おり適切であることを示す。

20

【0117】

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参与する。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。

30

【0118】

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。

40

【0119】

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。

【0120】

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種以上の副成分に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

50

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。

【0121】

経口投与に適切な本発明の製剤は、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。

10

【0122】

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（使用直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。

【0123】

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。

20

【0124】

注射用デボ製剤は、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。デボ注射用製剤は、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。

30

【0125】

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。

【0126】

選択される投与経路に拘わらず、適切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の方法により医薬的に許容され得る投薬形態にて製剤される。

【0127】

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。

40

【0128】

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。

【0129】

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

50

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。

【0130】

一般的に、本発明の化合物の適切な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。

【0131】

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。

【0132】

(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。

【0133】

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。

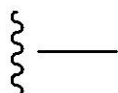
【0134】

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。

【0135】

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79】



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。

【0136】

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、- C O N H₂は炭素原子を介して接続する。

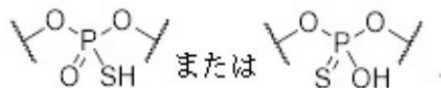
【0137】

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(C H₃)基が結合していることを示している。

【0138】

さらに、ホスホロチオエート基は

【化80】



10

のいずれかで示され得る。

【0139】

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(N a⁺)、カリウムイオン(K⁺)、アンモニウムイオン(R_n N H_m⁺ (n = 0 ~ 4 および m = 0 ~ 4))などを表すために使用される。

【0140】

用語「電子吸引基」(E W G)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。E W Gの例として以下に限らないが、C F₃、C F₂ C F₃、C N、ハロゲン、ハロアルキル、N O₂、スルホン、スルホキシド、エステル、スルホンアミド、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、O H、C (O) アルキル、C O₂ H、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E W Gの例として以下に限らないが、C F₃、C F₂ C F₃、C N、ハロゲン、S O₂ (C₁ - 4 アルキル)、C O N H (C₁ - 4 アルキル)、C O N (C₁ - 4 アルキル)₂、およびヘテロアリルが挙げられる。より好ましいE W Gの例としては以下に限らないが、C F₃およびC Nが挙げられる。

20

30

【0141】

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、次のものが挙げられる。

(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

40

(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(C b z)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(F m o c)

(3) 脂肪族カルバミン酸塩型として、例えば t e r t - ブチルオキシカルボニル(B o c)、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

50

(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。

【 0 1 4 2 】

本明細書で述べる、用語「置換」は少なくとも一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。

10

【 0 1 4 3 】

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 m C P B A 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。

【 0 1 4 4 】

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、例えばもし一つの官能基が 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。

20

【 0 1 4 5 】

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。

【 0 1 4 6 】

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有することを意図する。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、 CD_3 はすべての水素原子がジウテリウムであるメチル基を表す。炭素の同位体には ^{13}C および ^{14}C 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切な同位体 - 標識試薬を用いて製造することが出来る。

30

【 0 1 4 7 】

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

40

50

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、エタジスルホン酸、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。

【0148】

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、またはその二つの混合溶媒中で、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。

10

【0149】

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)

20

c) Bundgaard, H. Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988)

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984) および

f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

【0150】

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、インドニル、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、ピパロイルオキシメチルまたは、プロピオニルオキシメチル)、C₁ - 6 アルコキシカルボニルオキシ - C₁ - 6 アルキル(例えばメトキシカルボニル - オキシメチルまたは、エトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチル)、および例えばペニシリンやセファロsporin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。

30

40

【0151】

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。

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)

50

【 0 1 5 2 】

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。典型的な溶媒和物は、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。

【 0 1 5 3 】

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。

【 0 1 5 4 】

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に含む。

【 0 1 5 5 】

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。

【 0 1 5 6 】

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切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。

【 0 1 5 7 】

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 C_{1-4} アルキル）などが挙げられる。

【 0 1 5 8 】

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。

【 0 1 5 9 】

（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。

【 0 1 6 0 】

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適切である。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 - 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

10

20

30

40

50

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。

【0161】

10

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。適当な置換基に適切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。出発物質は市販であるか、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。

【0162】

スキーム1

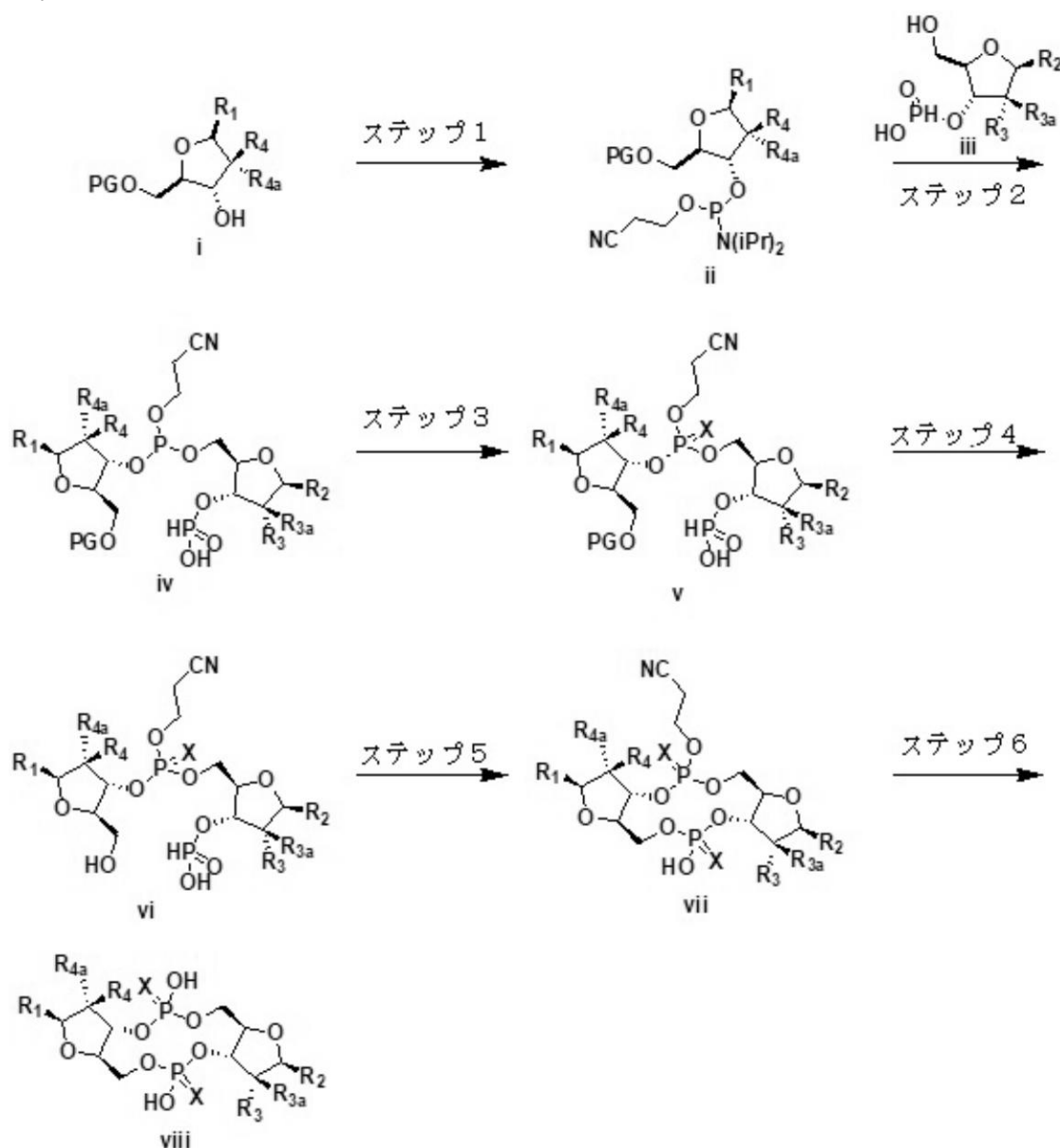
20

30

40

50

【化 8 1】



本発明の化合物例の製造方法の1つはスキーム1に記載される。製造方法はリボヌクレオシド(i)から始まり、そこで、核酸塩基(R^1 または R^2)は例えば、ベンゾイル基で適切に保護され、5'位ヒドロキシ基は例えばDMTrエーテルで適切に保護され(スキーム中PG)、3'位はフリーのヒドロキシ基である。ステップ1において、ヒドロキシ基を1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリルの存在下、適切な試薬(例えば、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト)で処理してホスホロアミダイト官能基に変換することで式(ii)の化合物を得てもよい。ステップ2において、適切な溶媒(例えば、ピリジンまたはアセトニトリル)中、適切な試薬(例えば、ピリジンおよびH-ホスホン酸(iii))で処理することで式(iv)の化合物が得られる。その化合物は通常単離せずにステップ3で用いてもよい。t-ブチルヒドロペルオキシドまたはDDTTを用いて酸化または硫化することで、式(v)の化合物が得られる。その後、ステップ4において(例えばPG=DMTrの場合)酸性条件下で5'-OH保護基の脱保護を行い、式(vi)の化合物が得られる。ステップ5において、適切な環化試薬(例えば、DMOCP)を用いて化合物(vi)を処理し、続く再度のDDTTによる硫化、またはt-ブチルヒドロペルオキシドによる酸化を行うことで、式(vii)の化合物が得られる。式(I)の化合物はステップ6により、または続く当業者に公知の方法を用いて残存の保護基を除去するステップにより製造してもよい。

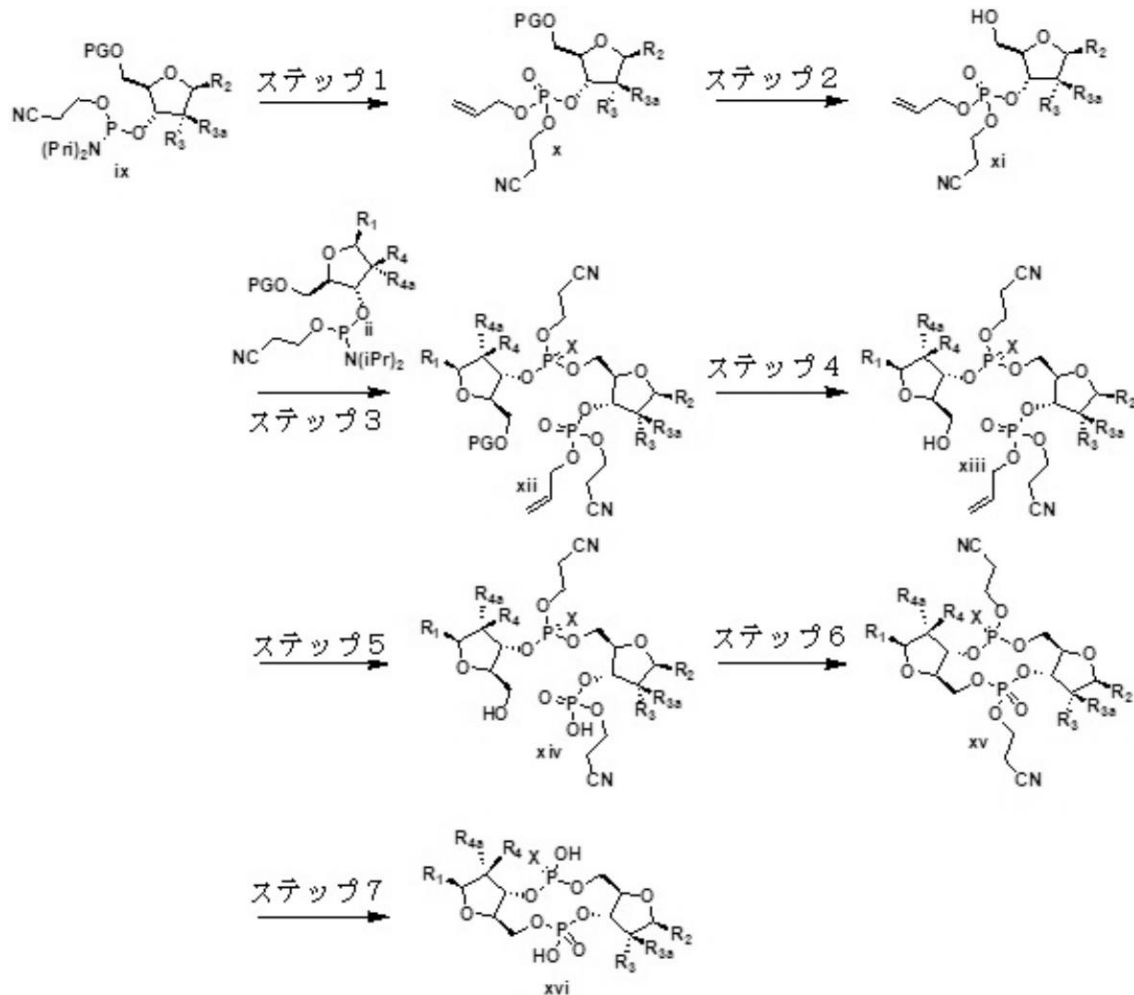
【 0 1 6 3 】

式 I の化合物の製造の別法はスキーム 2 に記載される。

【 0 1 6 4 】

スキーム 2

【 化 8 2 】



製造方法は修飾リボヌクレオシド (ix) から始まり、そこで、核酸塩基 (R^1 または R^2) は例えばベンゾイル基で適切に保護され、5'位ヒドロキシ基は例えばDMTrエーテルで適切に保護され (スキーム中PG)、3'位はホスホロアミダイト官能基である。ステップ1において、修飾リボヌクレオシド (ix) をアリルアルコールで処理し、続いて例えば、2-ブタノンペルオキシドにより即座に酸化 ($x = O$) し、ホスホジエステル (x) を得る。その後、ステップ2において、酸性条件下で5'-OH保護基 (PG = DMTr) の脱保護を行い、式xiの化合物を得る。得られた式xiの化合物は、ステップ3において完全に保護された3'-ホスホロアミダイト (ii) と反応し、続いて、例えば、2-ブタノンペルオキシドを用いて酸化して、式xiiの化合物 ($X = O$) を得てもよく、あるいは例えばDDTTを用いて処理し、さらに別の式xiiの化合物 ($X = S$) を得てもよい。ステップ4において、酸性条件下で第2リボヌクレオシドから5'-保護基 (PG = DMTr) の脱保護を行い、式xiiiの化合物を得る。ステップ5において、アリル保護基の脱保護を適切な試薬 (例えば、NaIまたはPd(PPh₃)₄) を用いて行い、式xivの化合物を得る。ステップ6において適切な環化試薬 (例えば、1-(メチルスルホニル)-3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール) を用いて化合物xivを処理し、式xvの化合物を得る。式xvの化合物は適切な試薬 (例えばt-ブチルアミン) を用いて2-シアノエチル基を取り除いて、式xviの化合物を得てもよい。残存の保護基を脱保護する追加のステップも必要になり得る。例えば、NH₄OH / MeOHで

処理してアルキルまたはフェニルカルボニル基を取り除き、シリル保護基が使用されている箇所をフッ化物イオンで処理して、式 (I) の化合物を得る。

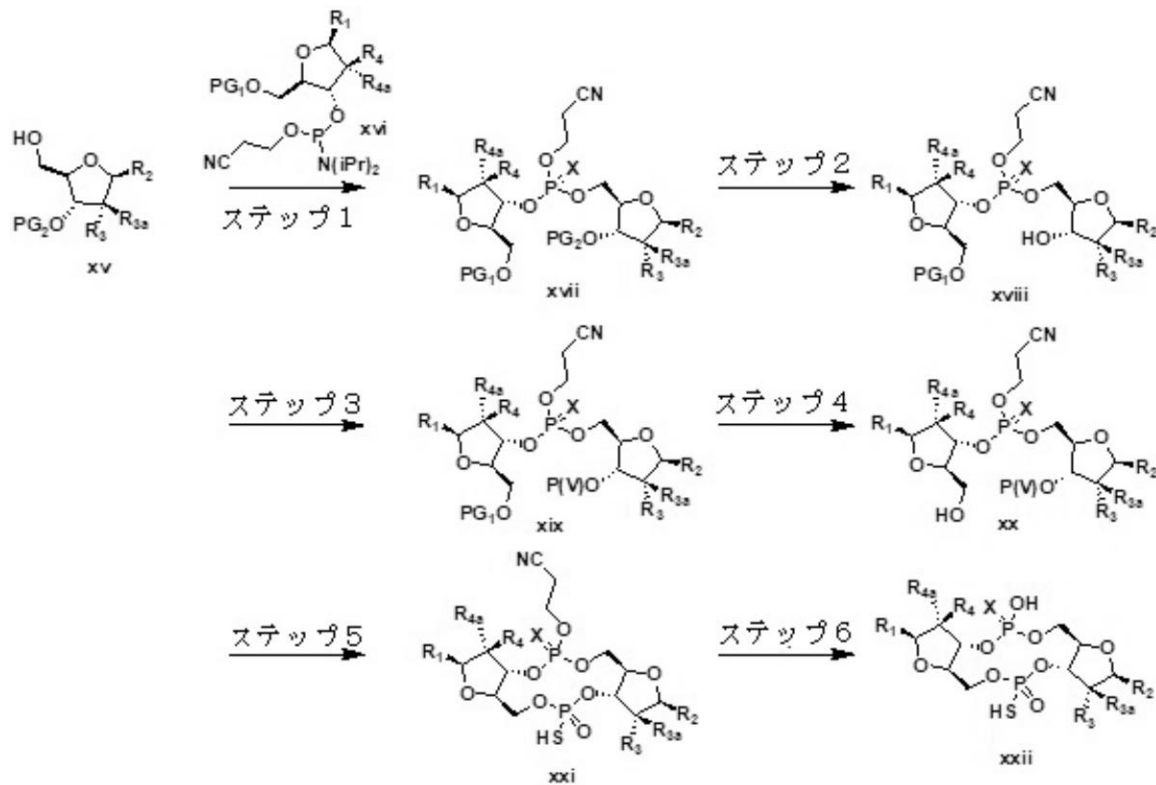
【 0 1 6 5 】

別法として、式 (I) の化合物のさらなる別の製造方法はスキーム 3 に示される。

【 0 1 6 6 】

スキーム 3

【 化 8 3 】



製造は適切に置換された天然または修飾ヌクレオシド (x v) 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切に保護されている。ステップ 1 において、適切に保護置換され、または修飾された 3' - ホスホロアミダイト官能基を含むヌクレオシド (x v i) と式 x v を反応させ、続いて、例えば 2 - ブタノンペルオキシドを用いて酸化し、式 x v i i ($X = O$) の化合物を得るか、 D D T T を用いて、さらに別の式 x v i i i ($X = S$) の化合物を得る。ステップ 2 において、3' - O H の脱保護は当業者によってなし得る。例えば、 $P G_2$ = エステルのとき、ヒドラジンで処理し、一般式 x v i i i i の化合物を得る。ステップ 3 において、式 x v i i i i の化合物を適切な有機リン酸 (V) 試薬 (例えば表 1 に挙げられるうちの 1 つ) と、適切な溶媒 (例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド) 中で、適切な塩基 (例えば D B U) と共に反応させて、式 x i x の化合物を得る。ステップ 4 において、例えば 2, 2 - ジクロロ酢酸を用いて 5' O H 保護基 ($P G_1$ = D M T r) を脱保護し、式 x x の化合物を得る。ステップ 5 において、化合物 x x を適切な溶媒 (例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド) 中で塩基 (例えば D B U) を用いて処理し、式 x x i の化合物を得る。ステップ 6 において、いずれの残存の保護基を当業者に公知の条件下で取り除き、式 x x i i の化合物を得てもよい。

【 0 1 6 7 】

別法として、本発明の化合物のさらなる別の製造方法はスキーム 4 に記載される。

【 0 1 6 8 】

スキーム 4

10

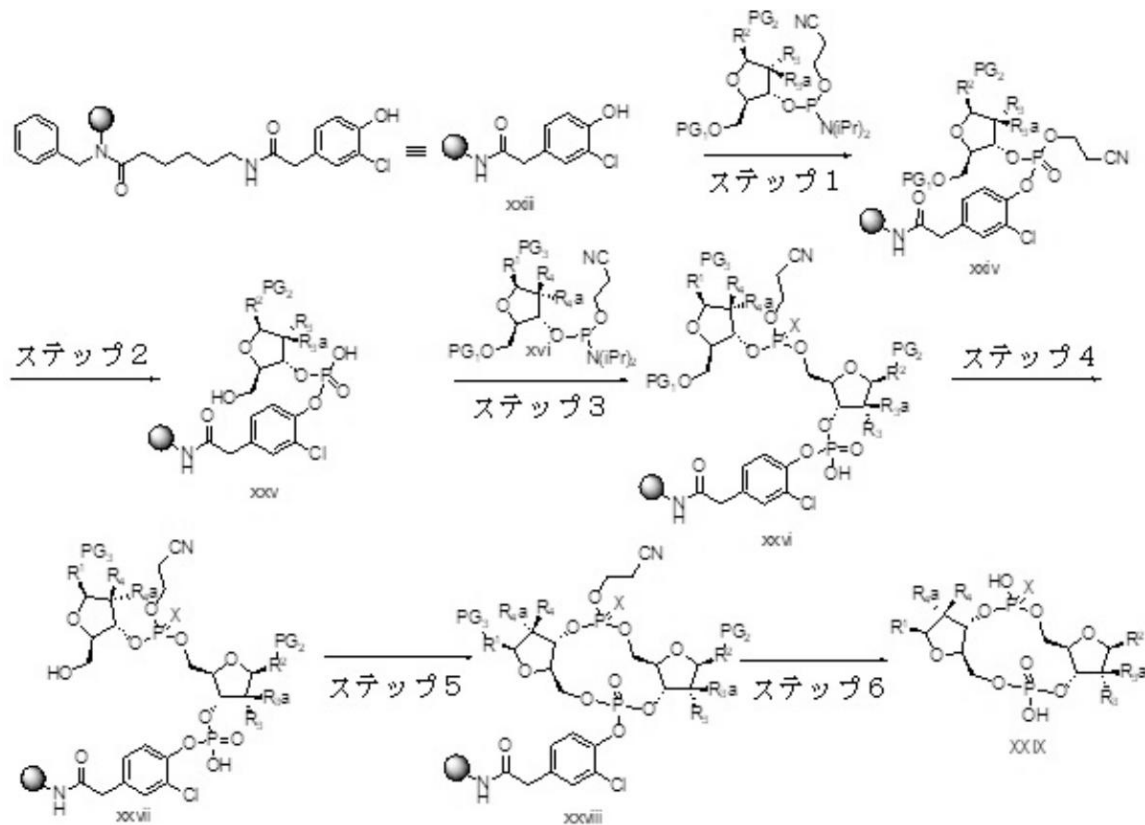
20

30

40

50

【化 8 4】



製造は 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸ポリスチレン支持レジン (x x i i i) および天然または修飾リボヌクレオシドから始まり、そこで、核酸塩基 (R^1 または R^2) は例えばベンゾイル基により適切に保護され (スキーム中 PG_2 または PG_3)、5' 位ヒドロキシ基は例えば DMT エーテルにより適切に保護され (PG)、3' 位はホスホロアミダイト官能基である。ステップ 1 において、リボヌクレオシドは適切な試薬 (例えば 1 H - テトラゾール) を用いて、適切な溶媒 (例えばアセトニトリル) 中で、レジン (x x i i i) 上にロードした後、即座に試薬 (例えば t - ブチルヒドロペルオキシド) を用いて酸化され、レジン x x i v を得る。その後、ステップ 2 において、シアノエチル基を適切な試薬 (例えば Et_3N / ピリジンの 1 : 1 混合溶液) を用いて、および酸性条件下で 5' - OH 保護基 ($PG = DMT$) を取り除き、担体 x x v を得る。得られた担体 x x v は、ステップ 3 において、完全に保護された 2' - ホスホロアミダイト (x x v i) と反応して、即座に例えば DDT を用いてチオール化し、レジン x x v i ($X = S$) を得てもよい。

あるいは、酸化剤として、例えば t - ブチルヒドロペルオキシドで処理し、支持レジン x x v i ($X = O$) を得る。ステップ 4 において、酸性条件下で第 2 リボヌクレオシドから 5' - 保護基 (例えば $PG = DMT$) を脱保護し、x x v i i を与える。ステップ 5 において、x x v i i を適切な環化試薬 (例えば MNT) を用いて処理し、x x v i i i を得る。ステップ 6 において、シアノエチル基は適切な試薬 (例えば Et_3N / ピリジンの 1 : 1 混合溶液) を用いて取り除き、続いて適切な試薬 (例えば NH_4OH / $MeOH$) を用いて支持レジンから適切に選択的脱離を行い、式 x x i x の化合物を得る。 PG_2 および PG_3 の保護基 (= ベンゾイル) はその他の保護基と共に、当業者に公知の適切な試薬の選択を介して、同じ条件下か、それに続くステップにおいて、脱保護してもよい。

【 0 1 6 9 】

有機リン酸試薬および類似の P (V) 基

10

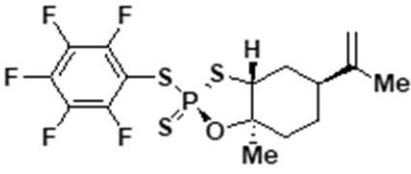
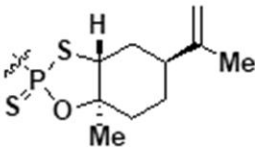
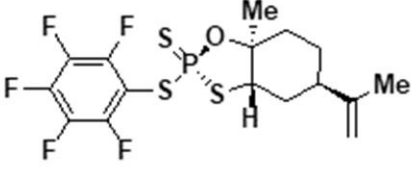
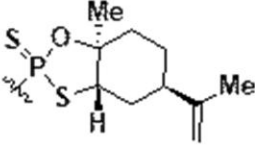
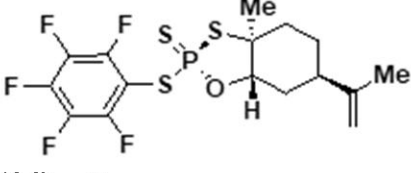
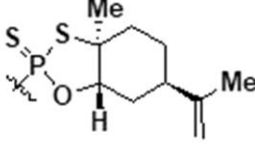
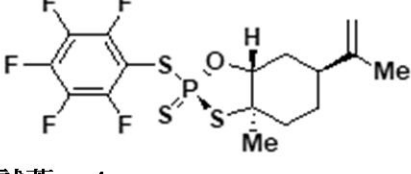
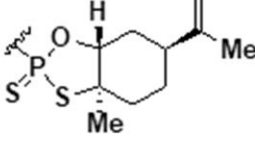
20

30

40

50

【表 1】

有機リン酸 (V) 試薬	P(V)基
<div></div> <div>試薬－1</div>	<div></div>
<div></div> <div>試薬－2</div>	<div></div>
<div></div> <div>試薬－3</div>	<div></div>
<div></div> <div>試薬－4</div>	<div></div>

【実施例】

【 0 1 7 0 】

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。

【 0 1 7 1 】

(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】

略語	正式名称
A c	アセチル
ACN	アセトニトリル
a q.	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
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	ジメチルホルムアミド
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
min	分
RT	室温
satd.、sat.、またはsat'd	飽和
SEM	2-(トリメチルシリル) エトキシメチル
TBSまたはTBDMS	t-ブチルジメチルシリル
TFA	トリフルオロ酢酸
TMOF	オルトギ酸トリメチル
t _R	保持時間

【0172】

中間体 I - 1 の製造：(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イルハイドロジェンホスホネート

10

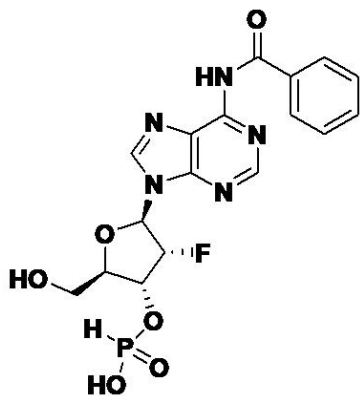
20

30

40

50

【化 8 5】



10

I - 1

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ピス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル 2 - シアノエチルジイソプロピルホスホロアミダイト (Sigma - Aldrich, 2 g, 2.3 mmol) / ACN (5 mL) 溶液を水 (0.05 mL, 2.7 mmol) で処理した後、ピリジントリフルオロ酢酸 (0.53 g, 2.7 mmol) で処理した。得られた無色の溶液を 10 分間撹拌した。それを次いで減圧濃縮し、薄いピンクの発泡体を得た。得られた固体を MeCN (5 mL) に溶解し、乾固するまで濃縮した。得られた原料を再び MeCN (5 mL) に溶解した。DBU (2.75 mL, 18.3 mmol) / ACN (6 mL) およびニトロメタン (1 mL, 18.3 mmol) 溶液を調製した。この DBU 溶液に ACN 溶液を上から一度に加え、混合溶液を 20 分間撹拌した。反応液を KH_2PO_4 水溶液 (15 重量%) (25 mL) 及び 2 - MeTHF (20 mL) に注ぎ、撹拌した。2 - MeTHF (20 mL) により水層を抽出し、有機層を合わせて KH_2PO_4 (15 重量%) (2 x 20 mL) を用いて洗浄後、食塩水 (20 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧濃縮した。得られたゲルを 2 - MeTHF (計 30 ~ 40 mL / g, 8 ~ 10 mL ずつチャージ) で共沸蒸留により乾燥した。得られた粗生成物を DCM (20 mL) に溶解した。メタノール (1 mL) を加え、さらに 2, 2 - ジクロロ酢酸 (0.8 mL, 10.8 mmol) を加え、3 時間撹拌した。この混合物にピリジン (2 mL, 27 mmol) を加え、続いて混合物がゲル様の残渣になるまで減圧濃縮した。ジメトキシエタン (10 mL) を加え、白色固体を沈殿させた。固体を濾過により回収し、DME (2.5 mL / g) に再懸濁し、スパチュラを用いてろ紙上で慎重に撹拌した。得られた固体を再び濾過し、この過程をさらに 2 回繰り返して中間体 I - 1 を白色粉末として得た (1 g, 72%)。

20

30

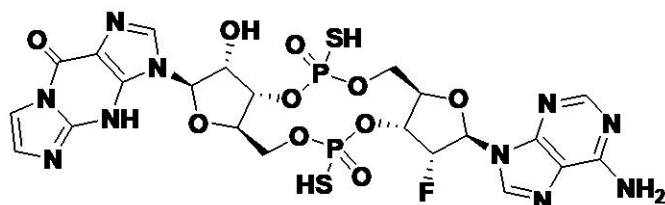
【0173】

実施例 1

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン

40

【化 8 6】



50

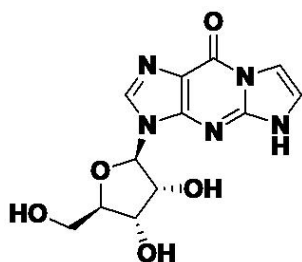
ジアステレオマー 1 (1 - 1)

ジアステレオマー 2 (1 - 2)

【 0 1 7 4 】

中間体 1 A の製造 :

【 化 8 7 】



10

1 A

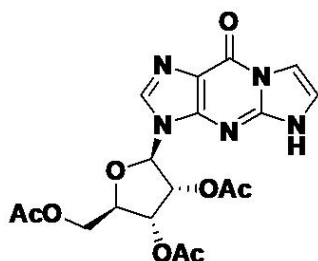
(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (10 g , 33 . 1 m m o l) を含む A c O H / N H ₄ O A c バッファー (p H 4 . 5) (100 m L) および E t O H (100 m L) 溶液に、2 - ブロモアセトアルデヒド (80 m L , 104 m m o l) を加えた。反応溶液を 48 時間 37 ° C で加熱した。濾過した濾液を固体の炭酸アンモニウムで p H ~ 7 に中和し、得られた固体を、第 1 クロップとして濾過して回収し、該固体をアセトニトリルで濯いだ。濾液はロータリーエバポレーターで ~ 1 / 2 量まで濃縮し、アセトニトリル (~ 100 m L) で処理した。得られた生成物を第 2 クロップとして回収し、アセトニトリルを追加して濯いだ。第 1 クロップと第 2 クロップを合わせて中間体 1 A として得た。 (5 g , 16 . 27 m m o l , 収率 : 49 . 1 %) m / z (308 , M + H) . ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 8.15 (m , 1 H) , 7.63 (m , 1 H) , 7.42 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) , 5.83 (d , J = 5.8 Hz , 1 H) , 5.42 (b r d , J = 5.8 Hz , 1 H) , 5.21 - 5.07 (m , 2 H) , 4.50 (q , J = 5.3 Hz , 1 H) , 4.14 (b r d , J = 3.9 Hz , 1 H) , 3.92 (q , J = 3.8 Hz , 1 H) , 3.73 - 3.62 (m , 1 H) , 3.60 - 3.49 (m , 1 H)

20

【 0 1 7 5 】

中間体 1 B の製造 :

【 化 8 8 】



30

1 B

中間体 1 A (4 . 5 g , 14 . 65 m m o l) / ピリジン (50 m L) 溶液を、ロータリーエバポレーターで乾固するまで共沸し、ピリジン (50 m L) に再溶解し、無水酢酸 (13 . 82 m L , 146 m m o l) を滴下して処理した。反応混合物を 20 時間撹拌し、次いで M e O H (10 m L) で処理して濃縮した。濃縮した物質を D C M (100 m L) に溶解し、1 . 5 N の K ₂ H P O ₄ 水溶液 (1 x 50 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物を少量の D C M に溶解し、40 g の I S C O シリカゲルカラムにチャージし、T e l e d y n e I S C O システム (溶離溶媒 : 15 分間で 1 % ~ 10 % の D C M (0 . 1 % T E A 含有) / M e O H) のグラジエントを用いて精製し、中間体 1 B を得た。 (3 . 1 g , 7 . 15 m m o l , 収率 : 48 . 8 %) m / z (434 , M + H) . ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 12.58 - 12.53 (m , 1 H) , 8.15 (s , 1 H) , 7.

40

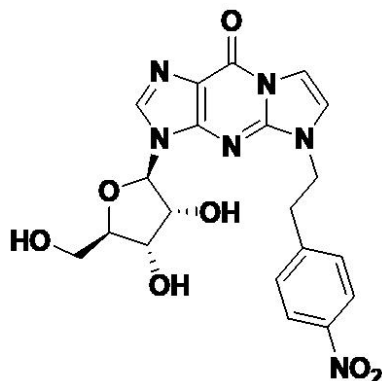
50

6.5 (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)

【 0 1 7 6 】

中間体 1 C の製造：

【 化 8 9 】



10

1 C

中間体 1 B (2 . 5 g , 5 . 7 7 m m o l) 、 2 - (4 - ニトロフェニル) エタン - 1 - オール (1 . 5 4 3 g , 9 . 2 3 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (2 . 2 7 0 g , 8 . 6 5 m m o l) を含む T H F (5 0 m L) 溶液に、D I A D (1 . 6 8 2 m L , 8 . 6 5 m m o l) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。粗生成物を少量の D C M に溶解し、8 0 g の I S C O シリカゲルカラムにチャージし、T e l e d y n e I S C O システム (溶離溶媒 : 3 0 分間で 5 % ~ 1 0 0 % の D C M / E t O A c) のグラジエントを用いて精製し、(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 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 - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] プリン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジイルジアセテート (m / z : 5 8 3 , M + H) を得た。該粗生成物 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 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 - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] プリン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジイルジアセテートを 7 N のアンモニア / M e O H (5 0 m L) 溶液に再溶解し、2 0 時間攪拌した。反応混合物を ~ 1 / 2 量まで濃縮し、ジエチルエーテル (~ 5 0 m L) で処理した。得られた固形物は濾過して回収し、ジエチルエーテルで濯いで乾燥し、中間体 1 C を得た。 (2 . 5 g , 5 . 4 8 m m o l , 収率 : 9 5 %) m / z (4 5 7 , M + H) . ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8.16-8.10 (m , 3 H) , 7.66 - 7.63 (m , 1 H) , 7.53 - 7.48 (m , 1 H) , 7.46 - 7.43 (m , 1 H) , 5.86 - 5.82 (m , 1 H) , 5.44 - 5.39 (m , 1 H) , 5.24 - 5.20 (m , 1 H) , 5.06 - 5.01 (m , 1 H) , 4.63 - 4.56 (m , 1 H) , 4.45 - 4.39 (m , 2 H) , 4.22 - 4.17 (m , 1 H) , 3.98 - 3.93 (m , 1 H) , 3.72 - 3.65 (m , 1 H) , 3.63 - 3.55 (m , 1 H) , 3.33 - 3.27 (m , 2 H)

20

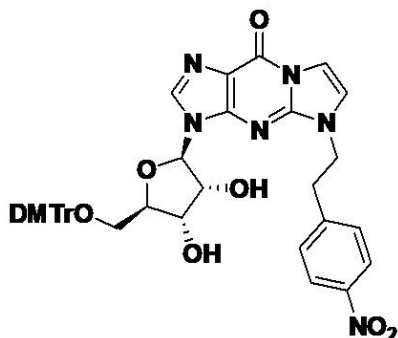
30

【 0 1 7 7 】

中間体 1 D 製造：

40

【化 9 0】



10

1 D

中間体 1 C (2 . 5 g , 5 . 4 8 m m o l) を含むピリジン (4 0 m L) 溶液を濃厚なオイルになるまで濃縮した。該オイルはピリジン (4 0 m L) を追加して共沸した。得られた粘性のあるオイルを窒素雰囲気下でピリジン (3 0 m L) に再溶解し、4 , 4 ' - (クロロ (フェニル) メチレン) ビス (メトキシベンゼン) (2 . 2 2 7 g , 6 . 5 7 m m o l) を少量ずつ加えた。反応混合物を 2 0 時間攪拌し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた残渣は D C M (1 0 0 m L) を用いて希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) および飽和 N a C l 水溶液で洗浄後、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過および濃縮を行った。粗生成物を少量の D C M に溶解し、4 0 g の I S C O シリカゲルカラムにチャージし、T e l e d y n e I S C O システム (溶離溶媒 : 2 0 分間で 5 % - 1 0 0 % の D C M (0 . 2 5 % T E A 含有) / E t O A c) のグラジエントを用いて精製し、中間体 1 D を得た。 (1 . 9 5 g , 2 . 5 7 m m o l , 収率 : 4 6 . 9 %) m / z (7 5 9 , M + H) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 1 3 - 8 . 0 6 (m , 3 H) , 7 . 6 8 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 9 (m , 3 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 2 (m , 7 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 1 6 . 5 , 8 . 9 H z , 4 H) , 5 . 9 2 (d , J = 4 . 3 H z , 1 H) , 5 . 5 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 5 . 2 3 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 4 . 6 8 (q , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 0 (q , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 4 . 3 3 - 4 . 1 4 (m , 2 H) , 4 . 1 0 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 6 9 (s , 3 H) , 3 . 6 8 - 3 . 6 6 (m , 3 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 2 2 - 3 . 1 3 (m , 3 H)

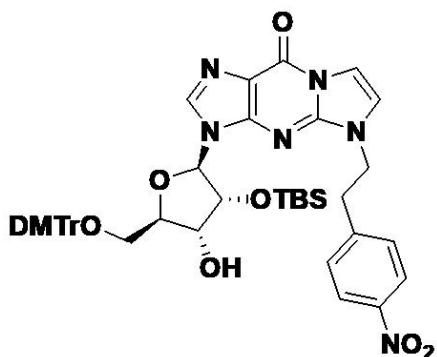
20

【 0 1 7 8】

30

中間体 1 E の製造 :

【化 9 1】



40

1 E

中間体 1 D (1 . 4 3 g , 1 . 8 8 5 m m o l) を含む D M F (1 0 m L) 溶液にイミダゾール (0 . 6 4 2 g , 9 . 4 2 m m o l) を加え、続いて T B S - C l (0 . 3 1 2 g , 2 . 0 7 3 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 2 時間攪拌し、酢酸エチル (1 5 0 m L) に希釈し、水 (1 x 5 0 m L) 、 1 0 % L i C l 水溶液 (2 x 5 0 m L) および飽和 N a C l 水溶液 (5 0 m L) で洗浄した。該有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。該粗生成物を少量の D C M に溶解し、D C M (0 . 2 5 % T E A 含有) で平衡化した 2 2 0 g の I S C O シリカゲルカラムにチャージし、T e l e d y n e I S C O

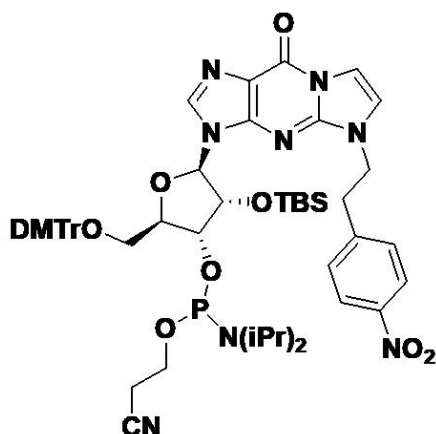
50

システム（溶離溶媒：30分間で0% - 50%の酢酸エチル / DCM（0.25% TEA含有））のグラジエントを用いて精製し、所望の中間体1Eを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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)

【0179】

中間体1Fの製造：

【化92】



1F

中間体1E（950mg, 1.0mmol）を含むDCM（12mL）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ジアミダイト（0.717mL, 2.176mmol）を加えた。反応混合物を20時間攪拌し、次いでDCM（100mL）を追加して希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（10mL）および飽和NaCl水溶液（10mL）で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。該粗生成物を少量のDCMに溶解し、40gのカラムにチャージし、TeledyneISCOシステム（溶離溶媒：20分間で0% - 50%のEtOAc / DCM（0.25% TEA含有））のグラジエントを用いて精製し、ジアステレオマーの混合物として中間体1Fを得た。（950mg, 0.885mmol, 収率：81%）m/z:(990/991;イオン化したジイソプロピルアミンの加水分解物としての値)

【0180】

中間体1Gの製造：

10

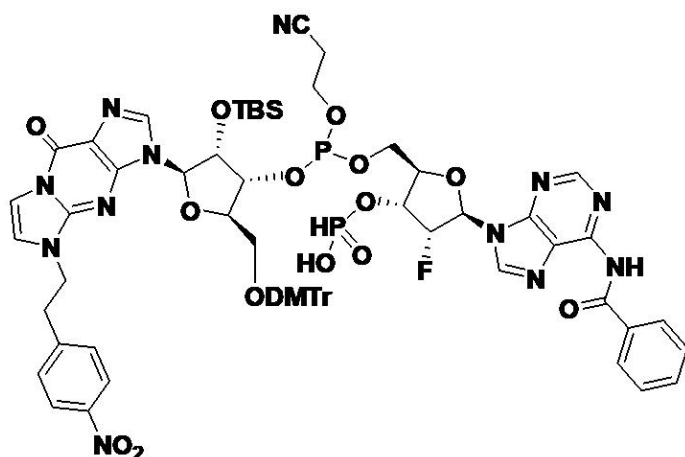
20

30

40

50

【化 9 3】



10

1 G

化合物中間体 1 F (9 5 0 m g , 0 . 8 8 5 m m o l) をアセトニトリル (1 0 m L) に溶解した。この溶液を濃厚なオイルになるまで減圧濃縮 (水浴 : 3 5) した。得られた該オイルに 2 度目のアセトニトリル (1 0 m L) を追加して加え、共沸し濃厚なオイルを得た。このオイルに 3 度目のアセトニトリル (5 m L) を加えて窒素雰囲気下で静置した。別の丸底フラスコ (2 5 m L) に、中間体 I - 1 (4 4 5 m g , 1 . 0 1 8 m m o l) および小さな撹拌子、ピリジン (1 5 m L) を加え減圧濃縮した (水浴 : 3 5) 。この工程を、ピリジン (1 0 m L) を追加してもう一度繰り返した。その後、ピリジントリフルオロ酢酸 (1 8 8 m g , 0 . 9 7 4 m m o l) を加え、この溶液にピリジン (1 0 m L) を追加して再び共沸し、固形物になるまで濃縮した。窒素雰囲気下で該固形物にアセトニトリル (1 0 m L) を加えると、やや濁った自由に動く不均一な混合物を形成した。この混合物にシリンジで該中間体 1 F 溶液を加えながら撹拌した。得られた混合物を時々ソニケーションしながら 4 時間撹拌し、粗製中間体 1 G 溶液を得た。m/z (1 3 5 7 ; M + - シアノエチル基)、粗製中間体 1 G 溶液は直接その後のステップで使用した。

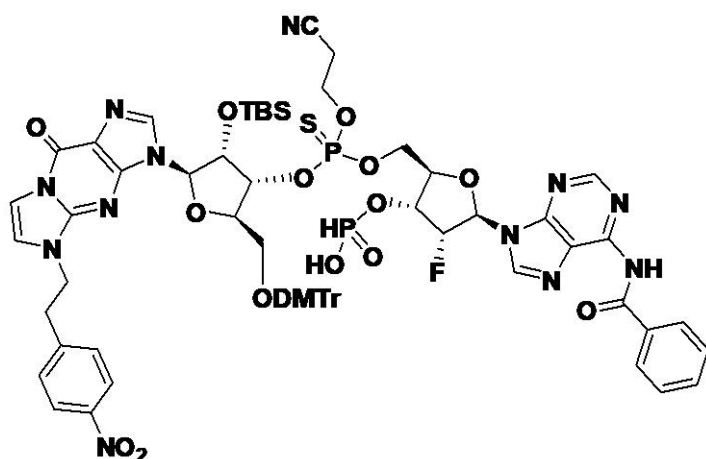
20

【 0 1 8 1】

中間体 1 H の製造 :

30

【化 9 4】



40

1 H

粗製中間体 1 G 溶液 (1 7 m L) を次いで (E) - N , N - ジメチル - N ' - (3 - チオキソ - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (2 2 7 m g , 1 . 1 0 6 m m o l) で処理し、更に 2 5 分撹拌した。得られた黄色溶液を減圧濃縮 (水浴 : 3 6) 、オイルを得た。この残渣を最小量の MeOH / DCM 混合溶液 (5 m L , 混合比 1 / 1) に溶解し、~ 3 g のセライトを加えた。自由に流動する混合物をロータリ

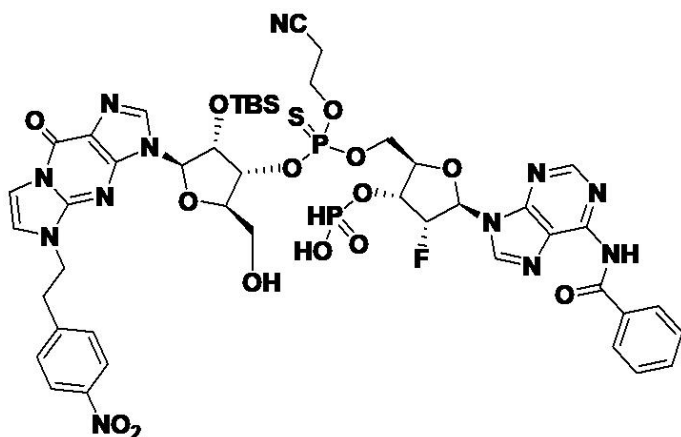
50

ーエバポレーターで乾固するまで濃縮し、粗製混合物を吸着させ、空のISCOCカートリッジに移し、ISCO逆相クロマトグラフィーシステム(RediSep C18; 150 g Gold column)で精製し、(流速: 40 mL/分; 溶媒A: 水(95%) / ACN(5%)(添加剤: 酢酸アンモニウム(0.05%)); 溶媒B: アセトニトリル(95%) / 水(添加剤: 酢酸アンモニウム(0.05%)); 溶出条件: 2カラムボリューム分0%Bを溶出後、14カラムボリュームで0%Bから100%Bにグラジエントをかけて溶出)中間体1Hを得た。(600 mg, 0.416 mmol) m/z (1441.8, M+H)

【0182】

中間体1Iの製造:

【化95】



1 I

中間体1H(650 mg, 0.451 mmol)をDCM(6 mL)/MeOH(2 mL)混合溶媒に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸(0.179 mL, 2.255 mmol)を滴下して処理した。反応混合物を4時間攪拌し、ピリジン(0.750 mL, 9.5 mmol)でクエンチした。混合物を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MeOH(~2 mL)に溶解し、予め平衡化したISCOCカラム(50 g HPGold C-18 column)にロードして溶出し、(溶媒A: 95%水/5%ACN(添加剤: 0.01Mの酢酸アンモニウム); 溶媒B: 95%ACN/5%水(添加剤: 0.05% 酢酸アンモニウム); 溶出条件: 0%Bで3カラムボリューム分溶出後、15カラムボリュームで0%Bから60%Bにグラジエントをかけて溶出)中間体1Iを得た。(300 mg, 0.263 mmol, 収率: 58.4%) m/z: 1139(M+H) 中間体1Iは2つの主成ジアステレオマーの混合物である。

【0183】

中間体1Jおよび1Kの製造:

10

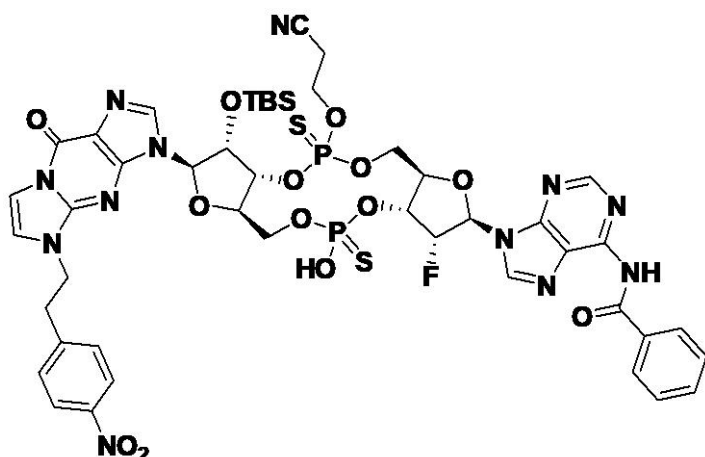
20

30

40

50

【化 9 6】



10

1 J および 1 K

ジアステレオマー 1 I の混合物 (300 mg, 0.263 mmol) を無水ピリジン (20 mL) に溶解した。この溶液を濃厚なオイルになるまで減圧濃縮した (水浴: 35)。得られたオイルに無水ピリジン (20 mL) を追加して再度共沸し濃厚なオイルを得た。このオイルに無水ピリジン (10 mL) をさらに加え、この溶液を窒素雰囲気下で静置した。別の 50 mL フラスコ中窒素雰囲気下で、2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン 2-オキソド (146 mg, 0.790 mmol) を無水ピリジン (10 mL) に溶解した。この溶液を氷/NaCl 浴中 -5 に冷却した。この冷却した溶液にシリンジで中間体 1 I のピリジン溶液を 30 分かけて滴下した。反応混合物をさらに 30 分間攪拌し、20 分かけて 25 に加温した。固体の (E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾル-5-イル)ホルムイミドアミド (81 mg, 0.395 mmol) を加え、混合物を更に 30 分間攪拌した。反応混合物を次いで水 (0.20 mL) で処理し、減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (3 mL) に溶解し、ISCO 逆相カラム (50 g HP Gold C-18 ISCO column) で精製した (溶媒 A: 95% 水 / 5% ACN (添加剤: 0.01 M の NH₄OAc)、溶媒 B: 95% ACN / 5% 水 (添加剤: 0.01 M の NH₄OAc) ; 溶出条件: 0% B を 3 カラムボリューム分溶出後、10 カラムボリュームで 0% B から 50% B にグラジエントをかけて溶出)。2 つの主成ジアステレオマーを含んだフラクションを集め、凍結乾燥し、ジアステレオマー 1 J (早く溶出した方のフラクション)、およびジアステレオマー 1 K (遅く溶出した方のフラクション) を得た。(それぞれ ~ 100 mg) m/z: (1153; M+H)

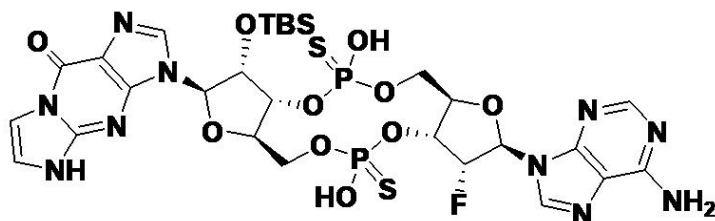
20

30

【0184】

中間体 1 L および 1 M の製造:

【化 9 7】



40

1 L および 1 M

ニトロメタン (0.070 mL, 1.301 mmol) / ピリジン (1.5 mL) 溶液の入ったバイアルを DBU (0.131 mL, 0.867 mmol) で処理し、10 分間攪拌した。この DBU 溶液に中間体 1 J (100 mg, 0.087 mmol) / ピリジン (1 mL) 溶液を加えた。反応混合物を 30 で 10 時間攪拌し、粘性のあるオイルにな

50

るまで濃縮した。このオイルを7Nのアンモニア/MeOH溶液(2mL, 14mmol)に溶解し、密封バイアル中35℃で12時間加熱し、次いで乾固するまで濃縮した。得られた残渣を最小量のMeOHに溶解し、精製した(逆相C-18 50g HP Gold ISCO column; 溶媒A: 95%水/5%ACN(添加剤: 0.01MのNH₄OAc); 溶媒B: 95%ACN/5%水(添加剤: 0.01MのNH₄OAc); 溶出条件: 0%Bを3カラムボリューム分溶出後、10カラムボリュームで0%Bから50%Bにグラジエントをかけて溶出)。所望の化合物を含むフラクションを集めて凍結乾燥し、中間体1Lを得た。(45mg, 0.053mmol, 収率: 61.3%), m/z (847, M+H)。

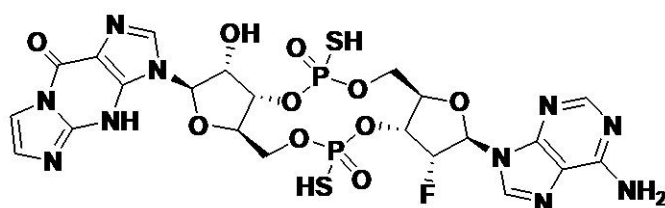
【0185】

上記と同じプロトコルで、出発物質として溶出が遅い方の異性体の該中間体1K(100mg, 0.087mmol)を用い、中間体1Mを得た。(40mg, 収率: 55%) m/z (847, M+H)

【0186】

実施例1

【化98】



ジアステレオマー1(1-1)

ジアステレオマー2(1-2)

中間体1L(90mg, 0.106mmol)を含むアセトニトリル(1mL)/ピリジン(0.5mL)混合溶液にトリエチルアミン3フッ化水素酸塩(0.5mL, 3mmol)を加えた。反応混合物を35℃で20時間加熱し、次いで0.45μmナイロンシリンジフィルターで濾過して精製した。粗製物質を分取LC/MSで精製した(カラム: Agilent Bonus RP; 21.2x200mm; 粒子径: 5μm; 移動相A: 5%アセトニトリル/95%水(添加剤: 20mM酢酸アンモニウム); 移動相B: 95%アセトニトリル/5%水(添加剤: 20mM酢酸アンモニウム); 溶出条件: 20分かけて0-60%Bのグラジエントをかけた後、4分間100%Bで溶出; 流速: 2.0mL/分)。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、実施例1-1の化合物を得た。(52mg, 収率: 65%), m/z: (733; M+H)。HPLC分析条件(保持時間: 2.18分; カラム: Agilent column Bonus RP; 2.1mmx50mm; 粒子径: 1.8μm; 移動相A: 水(添加剤: 20mM酢酸アンモニウム); 移動相B: アセトニトリル; 温度: 50℃; 溶出条件: 0%Bで1分間溶出後、0%Bから100%Bに4分かけてグラジエントをかけ、100%Bで0.75分溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm))

【0187】

実施例1-1に類似の工程を用いて、中間体1Mを実施例1-2の化合物に変換した。HPLC分析条件(保持時間: 2.36分; カラム: Agilent column Bonus RP; 2.1mmx50mm; 粒子径: 1.8μm; 移動相A: 水(添加剤: 20mM酢酸アンモニウム); 移動相B: アセトニトリル; 温度: 50℃; 溶出条件: 0%Bで1分間溶出後、0%Bから100%Bに4分かけてグラジエントをかけ、100%Bで0.75分溶出; 流速: 1mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)) ¹H NMR(601 MHz, 重水) 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J=16.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.58 (dd, J=51.1, 4.1 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 5.03 (td, J=8.9, 4.8 Hz, 1H), 4.60 - 4

.45 (m, 4H), 4.07-4.02 (br m, 2H)

【 0 1 8 8 】

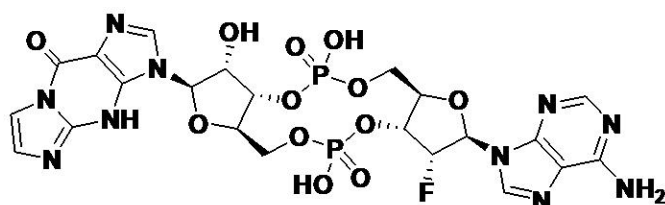
実施例 2

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9
H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3 , 1 2 , 1 8 - トリヒドロキシ - 1 7 - { 9
- オキソ - 3 H , 4 H , 9 H - イミダゾ [1 , 2 - a] プリン - 3 - イル } - 2 , 4 , 7
, 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 .
3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン

【 0 1 8 9 】

【 化 9 9 】

10



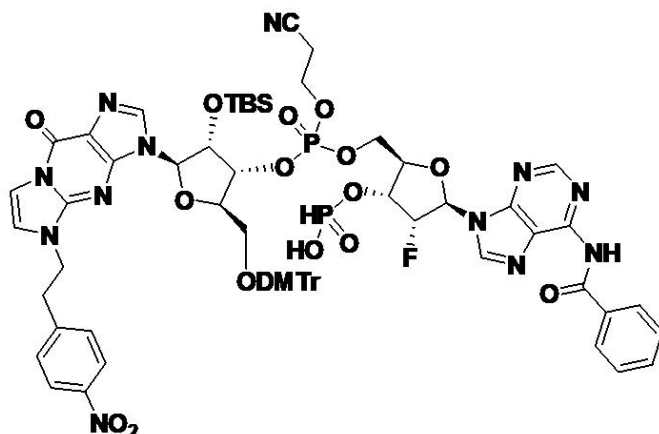
2

【 0 1 9 0 】

中間体 2 A の製造 :

20

【 化 1 0 0 】



30

2 A

アセトニトリル / D M F 中 の 中 間 体 1 G 粗 製 溶 液 (5 m L) を 上 記 で 述 べ た 処 理 に よ り
新 た に 調 製 し、2 - ヒ ド ロ ベ ル オ キ シ - 2 - メ チ ル プ ロ パ ン (0 . 1 0 9 m L , 0 . 6 0
0 m m o l) で 処 理 し、3 0 分 間 攪 拌 し た。反 応 混 合 物 を 亜 硫 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム [1 0 0
m g / 水 (0 . 1 0 0 m L)] で ク エ ン チ し、減 圧 濃 縮 し た。得 ら れ た 残 渣 を M e O H (2 m L) に 再 溶 解 し、セ ラ イ ト (2 g) を 加 え、混 合 物 を 乾 固 す る ま で 濃 縮 し た。得 ら れ
た 固 形 物 を 空 の I S C O 固 相 カ ー ト リ ュ ー ジ に 移 し、精 製 し た (I S C O C - 1 8 H P
G o l d 5 0 g c o l u m n ; 移 動 相 A : 5 % ア セ ト ニ ト リ ル / 9 5 % 水 (添 加 剤 : 0
40 . 0 1 M の 酢 酸 ア ン モ ニ ウ ム) ; 移 動 相 B : 9 5 % ア セ ト ニ ト リ ル / 5 % 水 (添 加 剤 : 0
. 0 1 M の 酢 酸 ア ン モ ニ ウ ム) ; 溶 出 条 件 : 0 % B で 2 カ ラ ム ボ リ ュ ム 分 溶 出 後、2 0
カ ラ ム ボ リ ュ ム で 0 % B か ら 1 0 0 % B に グ ラ ジ エ ン ト を か け て 溶 出)。適 当 な フ ラ ク
シ ョ ン を 合 わ せ て 濃 縮 し、中 間 体 2 A を 得 た (2 0 5 m g , 0 . 1 4 4 m m o l)。m/z:
(1 4 2 6 ; M + H)

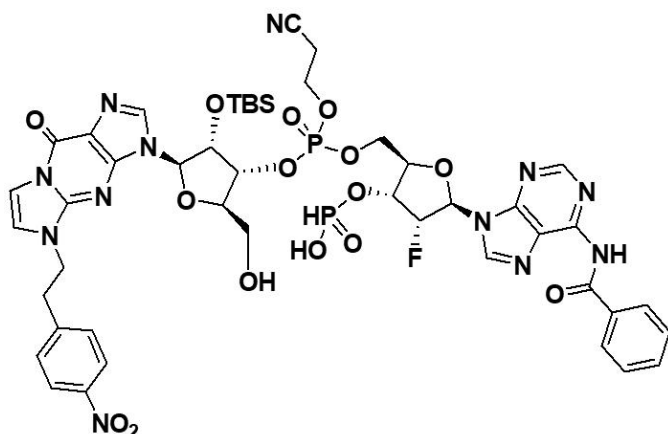
40

【 0 1 9 1 】

中間体 2 B の製造 :

50

【化 1 0 1】



10

2 B

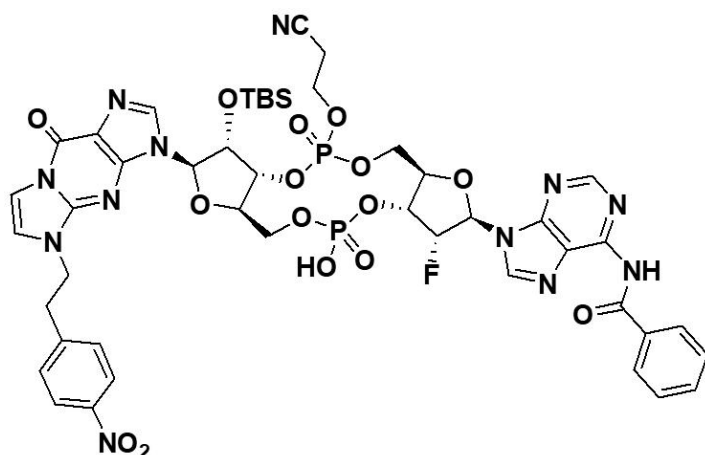
中間体 2 A を (2 0 0 m g , 0 . 1 4 m m o l) D C M (4 m L) / M e O H (1 m L) の混合溶媒に溶解し 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (0 . 0 5 0 m L , 0 . 6 0 m m o l) を滴下して処理した。反応混合物を 4 時間攪拌し、次いでピリジン (0 . 1 m L , 1 . 4 m m o l) でクエンチ後、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた残渣を M e O H (~ 2 m L) に懸濁し、精製した (I S C O C - 1 8 H P G o l d 5 0 g o l d c o l u m n ; 移動相 A : 5 % アセトニトリル / 9 5 % 水 (添加剤 : 0 . 0 1 M の酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : 9 5 % アセトニトリル / 5 % 水 (添加剤 : 0 . 0 1 M の酢酸アンモニウム) ; 溶出条件 : 0 % B で 2 カラムボリューム分溶出後、2 0 カラムボリュームで 0 % B から 1 0 0 % B にグラジエントをかけて溶出) 。適当なフラクションを合わせて濃縮し、中間体 2 B を得た (1 0 0 m g , 0 . 0 8 9 m m o l , 収率 : 6 3 . 5 %) 。 m / z : (1 1 2 4 ; M + H)

20

【 0 1 9 2】

中間体 2 C の製造 :

【化 1 0 2】



30

2 C

中間体 2 B (1 5 0 m g , 0 . 1 3 4 m m o l) を無水ピリジン (1 0 m L) に溶解した。この溶液を濃厚なオイルになるまで減圧濃縮した (水浴 : 3 5) 。得られたオイルに 2 度目の無水ピリジン (1 0 m L) を加えて共沸し濃厚なオイルになるまで濃縮した。このオイルに 3 度目の無水ピリジン (1 0 m L) を加え、この溶液を窒素雰囲気下で静置した。別の容器に 2 - クロロ - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (7 4 . 0 m g , 0 . 4 0 1 m m o l) を脱水ピリジン (5 m L) に窒素雰囲気下で溶解し、- 5 に冷却した。冷却した溶液にシリンジで 3 0 分かけて中間体 2 B / ピリジン溶液を加えた。反応混合物を更に 3 0 分間 - 5 で攪拌した。氷浴を外し、反応

40

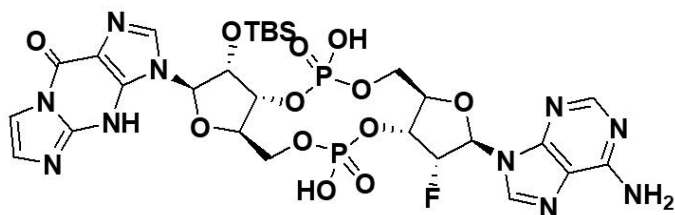
50

混合物を10分静置して室温に加温した。次いで反応混合物を再び-5℃に冷却し、水(0.060 mL, 3.4 mmol)で処理した後、即座に固体のヨウ素(50 mg, 0.2 mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、亜硫酸水素ナトリウム[50 mg(0.5 mmol)/水(0.1 mL)]を加えた。反応混合物を次いでロータリーエバポレーターでオイルになるまで濃縮した。得られた残渣をMeOHに溶解し、精製した(ISCO C-18 HP Gold 50 g column; 移動相A: 5%アセトニトリル/95%水(添加剤: 0.01 Mの酢酸アンモニウム); 移動相B: 95%アセトニトリル/5%水(添加剤: 0.01 Mの酢酸アンモニウム); 溶出条件: 0% Bで2カラムボリューム分溶出後、15カラムボリュームで0% Bから100% Bにグラジエントをかけて溶出)。得られたフラクションを合わせて凍結乾燥し、中間体2Cを得た(77 mg, 0.07 mmol, 収率: 52%)。m/z:(1122;M+H)

【0193】

中間体2Dの製造:

【化103】



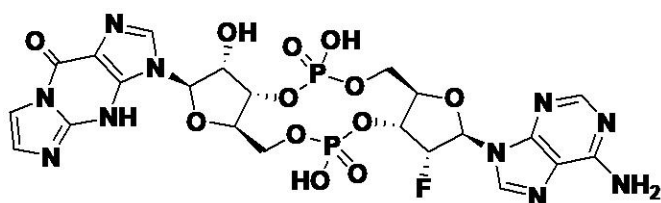
2D

中間体2C(77 mg, 0.07 mmol)をピリジン(0.5 mL)に溶解し、予め調製したDBU(0.2 mL, 1.4 mmol)およびニトロメタン(0.1 mL, 2 mmol)/ピリジン(1 mL)溶液に加えた。反応混合物を16時間35℃で攪拌し、オイルになるまで減圧濃縮した。得られた残渣を7Nのアンモニア/MeOH(2.5 mL, 18 mmol)に懸濁し、密封バイアル中35℃で6時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮して精製した(ISCO C-18 HP Gold 50 g column; 移動相A: 5%アセトニトリル/95%水(添加剤: 0.01 Mの酢酸アンモニウム); 移動相B: 95%アセトニトリル/5%水(添加剤: 0.01 Mの酢酸アンモニウム); 溶出条件: 0% Bで2カラムボリューム分溶出後、15カラムボリュームで0% Bから50% Bにグラジエントをかけて溶出)。適当なフラクションを合わせて濃縮し、中間体2Dを得た(45 mg)。m/z:(815;M+H)

【0194】

実施例2

【化104】



2

バイアル中、中間体2D(45 mg, 0.06 mmol)をピリジン(1 mL)に溶解し、トリエチルアミン3フッ化水素酸塩(0.15 mL)を加え、35℃16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(2 mL)に再溶解し、この粗製物質を分取LC/MSで精製した(カラム: Agilent Bonus RP; 21.2 x 100 mm; 粒子径: 5 μm; 移動相A: 水(添加剤: 20 mM酢酸アンモニウム); 移動相B: アセトニトリル; 溶出条件: 0% Bで0-6分溶出後、20分かけて0%-40% Bのグラジエントをかけ、100% Bで4分溶出; 流速: 20 mL/分)。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、実施例 2 の化合物を得た (27 mg、収率：42%)。m/z：(701; M+H)。HPLC 分析条件 (保持時間：1.87 分；カラム：Agilent Bonus RP；2.1 mm x 50 mm；粒子径：1.8 μm；移動相 A：水 (添加剤：20 mM 酢酸アンモニウム)；移動相 B：アセトニトリル；温度：50；溶出条件：0% B で 1 分間溶出後、0% B から 100% B に 4 分かけてグラジエントをかけ、100% B で 0.75 分溶出；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)) ¹H NMR (400 MHz、重水) 8.17 (bs, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.33 - 6.30 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.94 - 5.88 (m, 1H), 5.64 - 5.45 (m, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 4H), 4.10 - 4.01 (m, 2H)

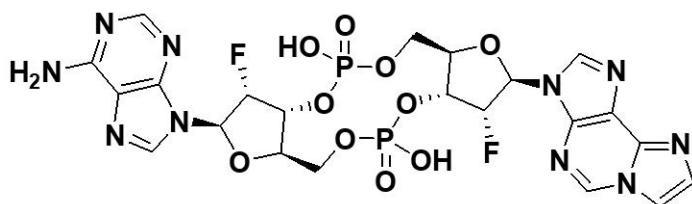
10

【0195】

実施例 3

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 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, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化105】



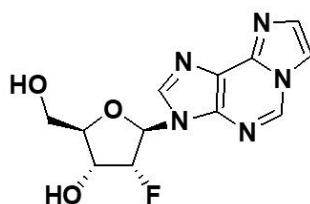
20

3

【0196】

中間体 3A の製造：

【化106】



30

3A

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (3 g、11.14 mmol) を NaOAc バッファー (pH = 4.5) (100 mL) に溶解し、50% 2 - クロロアセトアルデヒド (30 mL, 11.14 mmol) 水溶液を加え、室温で終夜撹拌した。得られた混合物を濃縮し、得られた残渣をセライトにロードし、80 g のシリカカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離溶媒：MeOH / DCM = 5 - 20%)、中間体 3A を得た。HPLC 分析条件 (保持時間 = 0.37 分；移動相：H₂O / ACN (添加剤：0.05% TFA)；カラム：Waters Acquity HPLC BEH C18；2.1 x 50 mm；粒子径：1.7 μm；グラジエント = 2 分；波長 = 220 nm) MS(ES): m/z = 294 [M+H]⁺

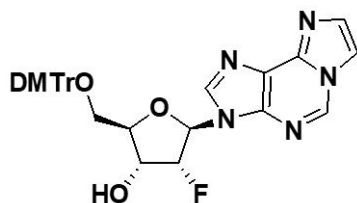
40

【0197】

中間体 3B の製造：

50

【化 1 0 7】

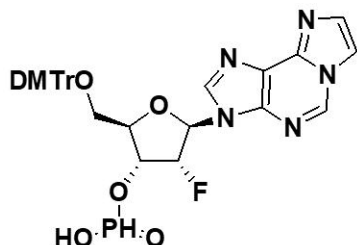


3 B

中間体 3 A (3 . 5 g , 1 1 . 9 3 m m o l) をピリジンで 2 回共沸し、得られた残渣をピリジン (1 0 0 m L) に溶解した。この溶液に触媒量の D M A P 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) (5 . 2 6 g , 1 5 . 5 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌し、M e O H (5 m L) を加え、3 0 分攪拌し続けた。反応混合物を乾固するまで濃縮した。得られた残渣を D C M に溶解し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄後、濃縮した。得られた残渣を 8 0 g のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離溶媒 : 2 5 分で E t O A c / D C M = 0 - 1 0 0 % のグラジエントをかけた後、2 5 分で M e O H / D C M = 0 - 1 0 % のグラジエントで溶出) 、中間体 3 B を得た (5 . 9 g , 9 . 8 2 m m o l , 収率 : 8 2 %) 。 H P L C 分析条件 (保持時間 : 0 . 8 4 分 ; 移動相 : H ₂ O / A C N (添加剤 : 0 . 0 5 % T F A)) ; カラム : W a t e r s A c q u i t y H P L C B E H C 1 8 ; 2 . 1 x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 7 μ m ; グラジエント = 2 分 ; 波長 = 2 2 0 n m) M S (E S) : m / z = 5 9 6 [M + H] ⁺ 【 0 1 9 8 】

中間体 3 C の製造 :

【化 1 0 8】



3 C

中間体 3 B (5 . 9 g , 9 . 8 6 m m o l) / ピリジン (5 0 m L) 溶液に亜リン酸ジフェニル (1 1 . 3 m L , 5 9 . 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 4 5 分間攪拌し、次いで水 (3 m L) および E t ₃ N (3 m L) を加え、反応混合物を 1 5 分間攪拌した。この溶液を濃縮し、得られた残渣を D C M (1 % E t ₃ N 含有) (2 0 0 m L) および 5 % N a H C O ₃ (1 5 0 m L) の間に分配した。該有機層を 5 % N a H C O ₃ でさらに 2 回洗浄し、濃縮した。得られた残渣を 8 0 g のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離溶媒 : M e O H / D C M (0 . 5 % E t ₃ N 含有) = 0 - 4 0 %) 、中間体 3 C を得た (6 . 5 g 、収率 : 1 0 0 %) 。 H P L C 分析条件 (保持時間 : 0 . 7 3 分 ; 移動相 : H ₂ O / A C N (添加剤 : 0 . 0 5 % T F A) ; カラム : W a t e r s A c q u i t y H P L C B E H C 1 8 ; 2 . 1 x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 7 μ m ; グラジエント = 2 分 ; 波長 = 2 2 0 n m) M S (E S) : m / z = 6 6 0 [M + H] ⁺ 【 0 1 9 9 】

中間体 3 D の製造 :

10

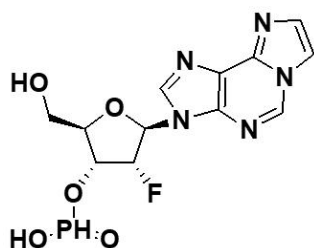
20

30

40

50

【化 1 0 9】



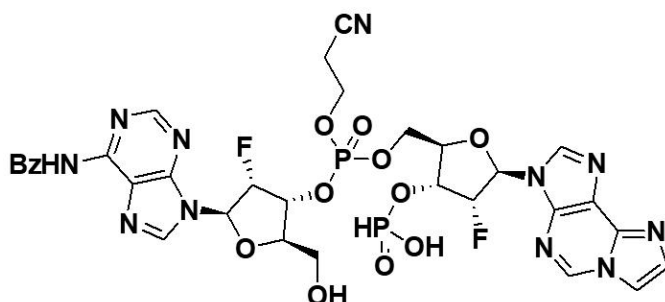
3 D

中間体 3 C (2 g , 1 . 6 6 8 m m o l) / D C M (5 0 m L) 溶液に水 (0 . 3 0 0 m L , 1 6 . 6 8 m m o l) を加え、続いて 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (1 . 9 3 5 g , 1 5 . 0 1 m m o l) を加えた。反応溶液を 1 5 分間攪拌し、次いでトリエチルシラン (1 0 m L) を加え、1 時間攪拌し続けた。該反応混合物にピリジン (2 0 m L) を加え、乾固するまで濃縮した。これを次のステップにおいて直接使用した。

【 0 2 0 0】

中間体 3 E の製造：

【化 1 1 0】



3 E

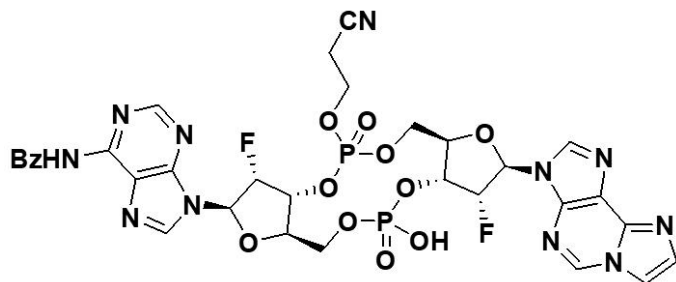
(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホロアミダイト (1 . 7 5 g , 2 . 0 0 2 m m o l) を A C N (2 x 2 0 m L) で濃縮し、アセトニトリル (2 0 m L) に溶解して約 4 m L に濃縮し、モレキュラーシーブを該溶液に加えた。別のフラスコ中、中間体 3 D (0 . 6 0 g , 1 . 6 7 m m o l) を A C N (2 x 2 0 m L) で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (2 0 m L) に再溶解し、約 1 0 m L に濃縮した。上記の乾燥した (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホロアミダイト溶液をカニューレで中間体 3 D 溶液に加えた。反応混合物を 1 0 分間攪拌し、5 . 5 M t e r t - ブチルヒドロペルオキシド / デカン (0 . 4 8 5 m L , 5 . 0 1 m m o l) 溶液を加え、得られた混合物を 3 0 分間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、チオ硫酸ナトリウム溶液 [1 . 0 5 5 g (6 . 6 7 m m o l) / 水 (4 m L)] で処理した。これを濃縮し、得られた残渣を D C M (5 0 m L) に溶解し、水 (0 . 3 0 0 m L , 1 6 . 6 8 m m o l) で処理し、次いで 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (1 . 9 3 5 g , 1 5 . 0 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 5 分間攪拌し、次いでピリジン (2 0 m L) を加えて濃縮した。この粗生成物を C 1 8 逆相分取 H P L C で精製した (カラム : 1 5 0 g c o l u m n ; 溶離溶媒 : 0 - 9 5 % の A C N / N H 4 O A c 水溶液) 。所望のフラクションを合わせて凍結乾燥し、中間体 3 E を得た。H P L C 分析条件 (保持時間 : 0 . 6 8 分 ; 移動相 : H 2 O / A C N (0 . 0 5 % T F A 含有) ; カラム : W a t e r s A c q u i t y H P L C B E H C 1 8 ; 2 . 1 x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 7 μ m ;

ラジエント = 2 分 ; 波長 = 2 2 0 n m) MS (ES): $m/z = 846 [M+H]^+$

【 0 2 0 1 】

中間体 3 F の製造 :

【 化 1 1 1 】



10

3 F

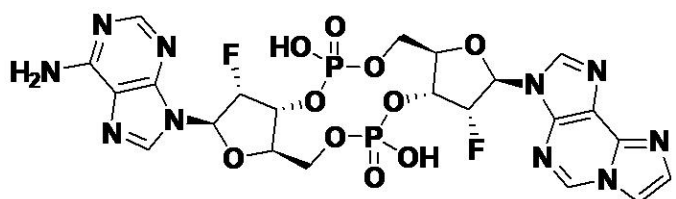
中間体 3 E (5 0 m g , 0 . 0 5 8 m m o l) をピリジン (3 0 m L) で 2 回濃縮した。得られた残渣をピリジン (3 0 m L) に再溶解し、約 1 5 m L まで濃縮した。この溶液に 2 - クロロ - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスホリナン 2 - オキシド (5 3 . 4 m g , 0 . 2 8 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 分間攪拌し、次いで水 (0 . 0 3 7 m L , 2 . 0 2 6 m m o l) を加えた後、即座にヨウ素 (4 4 . 1 m g , 0 . 1 7 m m o l) を加えた。得られた混合物を 3 0 分間攪拌し、亜硫酸水素ナトリウム水溶液 [3 0 . 1 m g (0 . 2 8 9 m m o l) / 水 (3 m L)] でクエンチし、次いで濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィー (C - 1 8) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 5 0 % A C N / N H ₄ O A c 水溶液)、中間体 3 F を得た。H P L C 分析条件 (保持時間 = 0 . 5 2 分 ; 移動相 : H ₂ O / A C N (添加剤 : 0 . 0 5 % T F A) ; カラム : W a t e r s A c q u i t y H P L C B E H C 1 8 ; 2 . 1 x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 7 μ m ; ; グラジエント = 2 分 ; 波長 = 2 2 0 n m) MS (ES): $m/z = 844 [M+H]^+$

20

【 0 2 0 2 】

実施例 3

【 化 1 1 2 】



30

3

中間体 3 F (5 3 m g , 0 . 0 6 2 m m o l) を 3 3 % M e N H ₂ / E t O H 溶液で処理した。反応溶液を 3 . 5 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗製物質を分取 L C / M S で精製した (カラム : A g i l e n t B o n u s R P ; 2 1 . 2 x 1 0 0 m m ; 粒子径 : 5 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 溶出条件 : 0 % B で 0 - 6 分溶出後、2 0 分かけて 0 % - 4 0 % B にグラジエントをかけ、4 分 1 0 0 % B で溶出 ; 流速 : 2 0 m L / 分)。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて乾燥し、実施例 3 の化合物を得た。H P L C 分析条件 (保持時間 = 1 . 9 9 7 分 ; カラム : A g i l e n t B o n u s R P ; 2 . 1 m m x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 8 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 5 0 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分間溶出後、0 % B から 1 0 0 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、1 0 0 % B で 0 . 7 5 分溶出 ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出 : M S および U V (2 2 0 n m)) MS (ES): $m/z = 687 [M+H]^+$

40

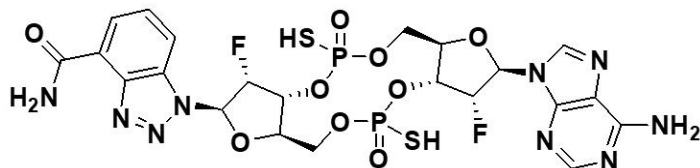
【 0 2 0 3 】

実施例 4

50

1 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジオキソ - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 0] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 3】



10

ジアステレオマー 1 (4 - 1)

ジアステレオマー 2 (4 - 2)

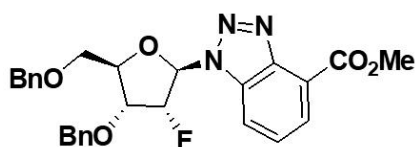
ジアステレオマー 3 (4 - 3)

ジアステレオマー 4 (4 - 4)

【 0 2 0 4】

中間体 4 A の製造 :

【化 1 1 4】



20

4 A

(3 R , 4 R , 5 R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (2 . 1 g , 5 . 6 4 m m o l) (J ournal of the American Chemical Society, 2005, 127, 10879) およびメチル 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 7 - カルボキシレート (1 . 0 g , 5 . 6 4 m m o l) を窒素雰囲気下、室温でアセトニトリル (3 0 m L) に懸濁し、ペルクロロスタンナン (0 . 6 6 1 m L , 5 . 6 4 m m o l) を滴下して加えた。反応溶液を 1 6 時間攪拌し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で塩基性にし、次いで E t O A c (3 0 m L x 3) で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカカラム (4 0 g) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 6 0 % の E t O A c / ヘキサン) 、中間体 4 A を得た (2 . 2 g , 4 . 4 8 m m o l , 収率 : 7 9 %) 。 ¹H NMR (4 9 9 M H z 、 クロロホルム - d) 8.06 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.46 (dd, J=8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 5.97 - 5.74 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J=11.9 Hz, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.29 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H). MS (ES): m/z = 492.3 [M + H] ⁺

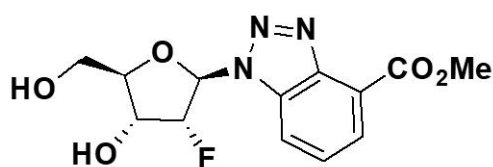
30

40

【 0 2 0 5】

中間体 4 B の製造 :

【化 1 1 5】



4 B

50

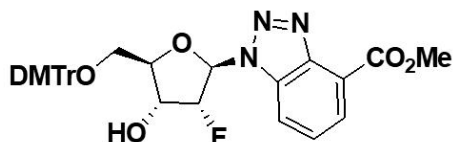
- 78 に冷却した中間体 4 A (2 . 5 g , 5 . 0 9 m m o l) / D C M (3 0 m L) 溶液にトリクロロボラン (4 0 . 7 m L , 4 0 . 7 m m o l) を滴下して加えた。反応混合物を同温度で 4 時間攪拌し、次いでトリクロロボラン (2 当量) を追加した。さらに 2 時間攪拌した後、反応混合物を低温で慎重に NaHCO_3 水溶液でクエンチした。得られた混合物を D C M (3 × 3 0 m L) で抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、次いで乾固するまで濃縮した。得られた残渣を I S C O カラムで精製し (溶離溶媒 : 0 - 1 0 % の MeOH / DCM) 、中間体 4 B を得た (1 . 0 g , 3 . 2 1 m m o l , 収率 : 6 3 . 2 %) MS (ES): $m/z = 312.1[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 0 6 】

中間体 4 C の製造 :

10

【 化 1 1 6 】



4 C

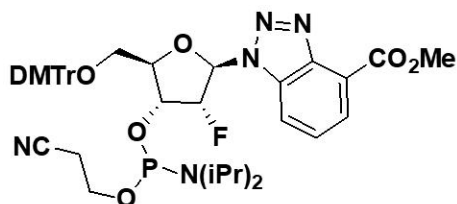
中間体 4 B (1 g , 3 . 2 1 m m o l) / D C M (2 0 m L) およびピリジン (2 m L) 溶液に 4 , 4 ' - (クロロ (フェニル) メチレン) ビス (メトキシベンゼン) (1 . 3 1 g , 3 . 9 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、D C M (6 0 m L) に希釈して水 (5 0 m L) で洗浄した。該有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、乾固するまで濃縮した。得られた残渣を I S C O カラム (2 4 g) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 1 0 0 % の $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$) 、中間体 4 C を得た (1 . 9 6 g , 3 . 1 9 m m o l , 収率 : 9 9 %) 。 MS (ES): $m/z = 614.2[\text{M}+\text{H}]^+$

20

【 0 2 0 7 】

中間体 4 D の製造 :

【 化 1 1 7 】



30

4 D

中間体 4 C (1 . 9 6 g , 3 . 1 9 m m o l) / 無水 D C M (2 0 m L) 溶液に 1 . 0 M の 1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル (2 . 2 4 m L , 2 . 2 4 m m o l) / アセトニトリル溶液を加え、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) プロパニトリル (1 . 1 6 g , 3 . 8 3 m m o l) を滴下して加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで D C M (3 0 m L) に希釈した。飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで濾過して乾固するまで濃縮した。得られた残渣を I S C O カラム (4 0 g) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 6 0 % の $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン}$ (0 . 5 % Et_3N 含有)) 、中間体 4 D を得た (2 . 2 g , 2 . 7 0 m m o l , 収率 : 8 5 %) 。中間体 4 D はジアステレオマーの混合物である。 MS (ES): $m/z = 814.3[\text{M}+\text{H}]^+$

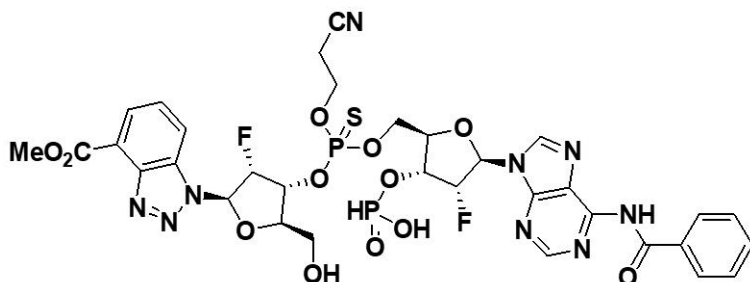
40

【 0 2 0 8 】

中間体 4 E の製造 :

50

【化 1 1 8】



10

4 E

中間体 4 D (732 mg, 0.90 mmol) をアセトニトリル (4.0 mL) に溶解した。この溶液を乾固するまで減圧濃縮 (90 mbar; 水浴: 32 °C) した。この操作を 2 回繰り返した。次いで 4 モレキュラーシーブ (100 mg) を加え、アセトニトリル (2.0 mL) を加えた。この溶液に蓋をして窒素雰囲気下で静置した。別のフラスコ中、中間体 I - 1 (492 mg, 0.90 mmol) をピリジン (4.0 mL) に懸濁した。この懸濁液を減圧濃縮した (20 mbar; 水浴: 32 °C)。その後、ピリジン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (261 mg, 1.350 mmol) および小さな攪拌子を加え、混合物をピリジン (4.0 mL) でさらに 2 回共沸した。最後の共沸において、溶液は均一であり、それを ~ 0.4 mL に濃縮した。その後、素早く攪拌しながら、無水アセトニトリル (6.0 mL) を加えて濃厚なスラリー状にした。窒素の陽圧ラインで、予め作製した中間体 4 D の溶液をカニユーレで加えた。定量的移送をするため、中間体 4 D を含んだバイアルをアセトニトリル (1.0 mL) で濯いで加えた。その後、反応混合物を 30 分間ソニケーションし、2 時間室温で攪拌した。次いで、(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (203 mg, 0.99 mmol) を加え、反応混合物を 10 分間攪拌した。黄色溶液を慎重に減圧濃縮 (120 mbar; 水浴: 36 °C) した。得られた固形物を Et₂O で洗浄した。次いでその固形物を MeOH (2 mL) に溶解し、濾過した。この濾液に Et₂O (15 mL) を加え、得られた固体を濾過により回収した。単離した物質を DCM (10 mL) に懸濁し、トリエチルシラン (1440 µL, 9.0 mmol) を加え、次いで 2, 2 - ジクロロ酢酸 (232 mg, 1.80 mmol) を加えた。1 時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をトリチュレートし、濾過により回収して、Et₂O (2 mL × 3) で洗浄した。次いで単離した固体を逆相 ISCO カラム (50 g) で精製し (溶出条件: 0 % B で 5 分溶出後、12 分 0 % B から 90 % B にグラジエントをかけて溶出; 溶媒 A: 水 (添加剤: 0.1 % 酢酸アンモニウム); 溶媒 B: 95 % アセトニトリル / 5 % 水 (添加剤: 0.1 % 酢酸アンモニウム))、中間体 4 E を得た (170 mg, 0.19 mmol, 収率: 21 %)。MS (ES): m/z = 880.5 [M+H]⁺

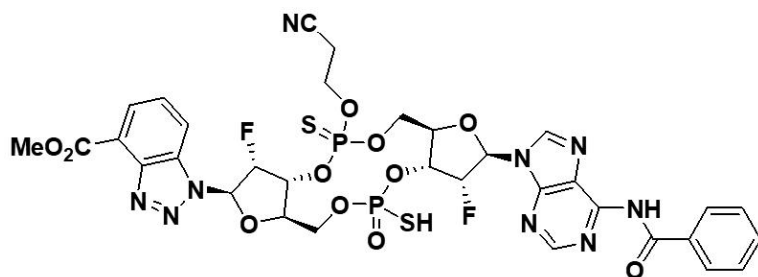
20

30

【0 2 0 9】

中間体 4 F の製造:

【化 1 1 9】



40

4 F

中間体 4 E (170 mg, 0.19 mmol) をピリジン (2 mL) で 2 回共沸し、次

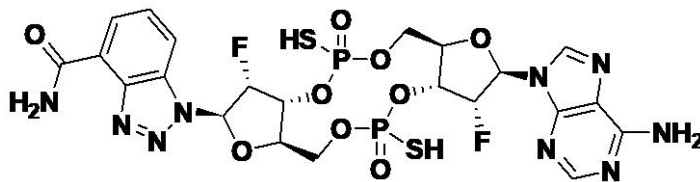
50

いで得られた残渣をピリジン (5 m L) に溶解した。この溶液を 2 - クロロ - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (1 0 7 m g , 0 . 5 8 m m o l) / D C M (2 0 m L) 溶液に激しく攪拌しながら滴下した。2 0 分後、(E) - N , N - ジメチル - N ' - (3 - チオキソ - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (4 4 m g , 0 . 2 1 m m o l) 、続いて水 (0 . 1 m L) を加え、さらに 3 0 分間攪拌した。得られた混合物を D C M (2 0 m L) に希釈し食塩水で洗浄した。該有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過して濃縮した。得られた残渣を I S C O 逆相カラム (5 0 g) で精製し (溶出条件 : 0 % B で 5 分溶出後、1 2 分 0 % B から 9 0 % B にグラジエントをかけて溶出 ; 溶媒 A : 水 (添加剤 : 0 . 1 % 酢酸アンモニウム) ; 溶媒 B : 9 5 % アセトニトリル / 5 % 水 (添加剤 : 0 . 1 % 酢酸アンモニウム)) 、中間体 4 F を得た (4 2 m g , 0 . 0 5 m m o l , 収率 : 2 4 %) 。 MS (ES) : m / z = 8 9 4 . 5 [M + H] ⁺ 【 0 2 1 0 】

10

実施例 4

【化 1 2 0】



20

ジアステレオマー 1 (4 - 1)

ジアステレオマー 2 (4 - 2)

ジアステレオマー 3 (4 - 3)

ジアステレオマー 4 (4 - 4)

中間体 4 F (4 1 m g , 0 . 0 5 m m o l) 7 N のアンモニア / M e O H (3 m L) に溶解し、5 0 で 3 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。得られた残渣を水 (3 m L) に溶解し、キラル分取 H P L C で精製し (カラム : X s e l e c t R P P r e p C 1 8 O B D C o l u m n ; 5 μ m ; 1 9 X 1 5 0 m m ; 流速 : 2 0 . 0 m L / 分 ; 移動相 A : 1 0 0 m M N H ₄ O A c (p H 7) ; 移動相 B : アセトニトリル) 、実施例 4 の 4 つのジアステレオマー (実施例 4 - 1 、 4 - 2 、 4 - 3 および 4 - 4 の化合物) を得た。

30

実施例 4 - 1 : (2 . 2 m g) ¹H NMR (4 0 0 M H z , M E T H A N O L - d ₄) 8 . 9 2 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 6 . 8 6 (d , J = 1 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d , J = 1 5 . 5 H z , 1 H) , 6 . 1 9 - 5 . 9 3 (m , 1 H) , 5 . 7 6 - 5 . 5 2 (m , 1 H) , 5 . 5 1 - 5 . 2 9 (m , 1 H) , 5 . 2 5 - 5 . 0 6 (m , 1 H) , 4 . 6 1 - 4 . 4 6 (m , 2 H) , 4 . 4 6 - 4 . 3 6 (m , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 1 8 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 4 . 1 0 - 3 . 9 9 (m , 1 H) . MS (ES) : m / z = 7 2 2 . 2 [M + H] ⁺

実施例 4 - 2 : (2 . 7 m g) ¹H NMR (4 0 0 M H z , M E T H A N O L - d ₄) 8 . 5 7 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 8 . 3 , 7 . 5 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (d , J = 1 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 4 0 (d , J = 1 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 7 9 (d d , J = 8 . 5 , 4 . 3 H z , 1 H) , 5 . 6 6 (d d , J = 9 . 2 , 4 . 2 H z , 1 H) , 5 . 4 2 (b r d , J = 1 7 . 9 H z , 1 H) , 5 . 2 5 - 5 . 0 7 (m , 1 H) , 4 . 6 5 (b r d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 2 5 (b r d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 4 . 1 5 - 3 . 9 9 (m , 2 H) . MS (ES) : m / z = 7 2 2 . 3 [M + H] ⁺

40

実施例 4 - 3 : (6 . 2 m g) ¹H NMR (4 0 0 M H z , M E T H A N O L - d ₄) 8 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 3 1 - 8 . 1 8 (m , 2 H) , 8 . 1 1 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , J = 8 . 3 , 7 . 5 H z , 1 H) , 6 . 8 0 (d , J = 1 9 . 6 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d , J = 1 5 . 8 H z , 1 H) , 6 . 3 8 - 6 . 1 8 (m , 1 H) , 5 . 5 4 - 5 . 3 9 (m , 1 H) , 5 . 3 7 - 5 . 2 1 (m , 1 H) , 5 . 1 9 - 5 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 4 7 (m , 2 H) , 4 . 4 5 - 4 . 3 5 (m , 2 H) , 4 . 2 5 - 4 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 0 0 (b r d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) . MS (ES) : m / z = 7 2 2 . 2 [M + H] ⁺

実施例 4 - 4 : (5 . 5 m g) ¹H NMR (4 0 0 M H z , M E T H A N O L - d ₄) 8 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 2 7 - 8 . 2 2 (m , 2 H) , 8 . 1 0 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , J = 8 . 3 , 7 . 5 H z , 1 H) , 6 . 8 4

50

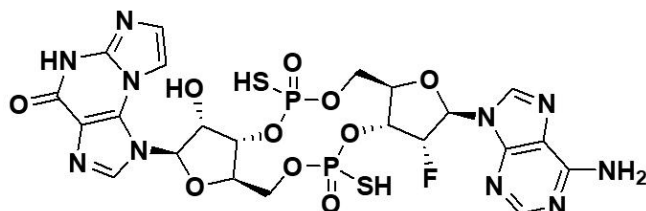
- 6.80 (d, 1H), 6.43 - 6.38 (d, 1H), 6.01 - 5.88 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.38 (m, 2H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 3H), 4.10 - 3.99 (m, 2H). MS (ES): m/z = 722.3[M+H]⁺

【0211】

実施例 5

(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 17 - {4 - オキソ - 1H, 4H, 5H - イミダゾ[2, 1-b]プリン - 1 - イル} - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化121】

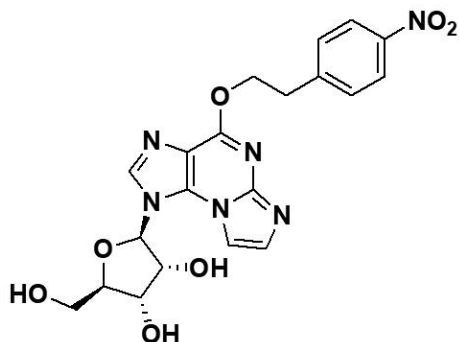


5

【0212】

中間体 5 A の製造：

【化122】



5 A

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (2 - アミノ - 6 - (4 - ニトロフェネトキシ) - 9 H - 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 (5.5 g, 12.7 mmol) (J.Org.Chem.2014, 79, 3311) / EtOH (50 mL) 溶液に、NH₄OAc / AcOH バッファー (pH 4.5) (50 mL, 12.72 mmol) を加え、35 °C で 24 時間加熱した。約 2 / 3 の溶媒を減圧除去し、固体の炭酸アンモニウムで pH 7 に中和した。アセトニトリル (~ 200 mL) を加え、生成物の沈殿を白色固体として得た。該固体を濾過し、アセトニトリルで濯ぎ、乾燥して生成物を得た (~ 2 g)。濾液を再濃縮してスラリーを得た。得られたスラリーをアセトニトリル (100 mL) および少量の MeOH (10 mL) に希釈し、濾過してアセトニトリルで濯いだ。得られた固体を合わせて中間体 5 A を得た (3.4 g, 7.45 mmol, 収率：59%)。m/z (557, M+H)

【0213】

中間体 5 B の製造：

10

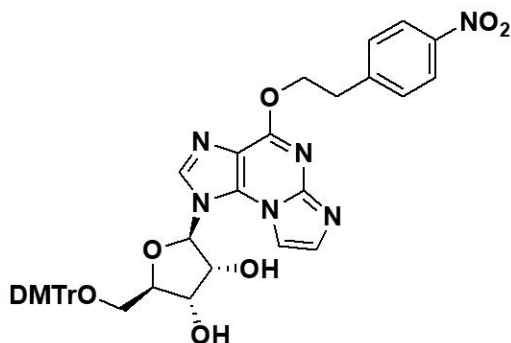
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

5 B

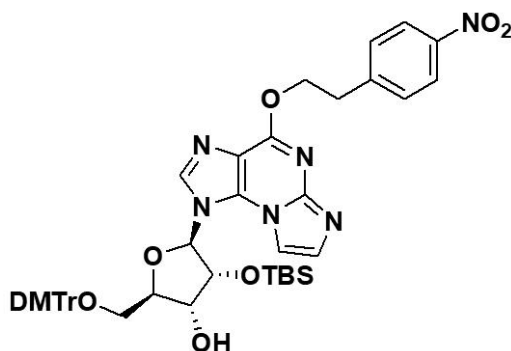
中間体 5 A (2 . 4 g , 5 . 2 6 m m o l) / ピリジン (4 0 m L) 溶液をロータリーエバポレーターで共沸し (2 x)、ピリジン (4 0 m L) に再溶解し、窒素雰囲気下で 4 , 4 ' - (クロロ (フェニル) メチレン) ビス (メトキシベンゼン) (2 . 2 3 g , 6 . 5 7 m m o l) を少量ずつ加えて処理した。反応溶液を 2 0 時間攪拌し、次いで Me O H (2 m L) を加え、ロータリーエバポレーターで濃縮した (水浴 : ~ 4 0)。得られた残渣を D C M (1 0 0 m L) に溶解し、1 . 5 M の K H P O ₄ 水溶液で洗浄して濃縮した。得られた残渣を D C M (1 % T E A 含有) で前処理した I S C O カラム (4 0 g) で精製し (溶出条件 : D C M (1 % T E A 含有) / M e O H = 2 % - 2 0 %)、中間体 5 B を得た (3 . 1 g , 4 . 0 9 m m o l , 収率 : 7 8 %)。m/z (7 5 9 , M + H)

20

【 0 2 1 4 】

中間体 5 C の製造 :

【化 1 2 4】



30

5 C

中間体 5 B (3 . 8 g , 5 . 0 1 m m o l) / D M F (1 5 m L) 溶液に T B D M S - C l (0 . 8 3 0 g , 5 . 5 1 m m o l) を加え、続いてイミダゾール (1 . 3 6 g , 2 0 . 0 m m o l) を加えた。反応溶液を 2 0 時間攪拌し、水に希釈して、酢酸エチル (1 0 0 m L x 2) で抽出した。抽出物を合わせて 1 0 % L i C l (2 x 5 0 m L) 水溶液および飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過して濃縮した。混合物を少量の D C M に溶解し、D C M (0 . 2 5 % T E A 含有) で予め平衡化した I S C O カラム (3 3 0 g) で精製し (溶離溶媒 : 2 % - 4 5 % の D C M (0 . 2 5 % T E A) / 酢酸エチル)、中間体 5 C を得た (1 g)。m/z (8 7 3 , M + H)

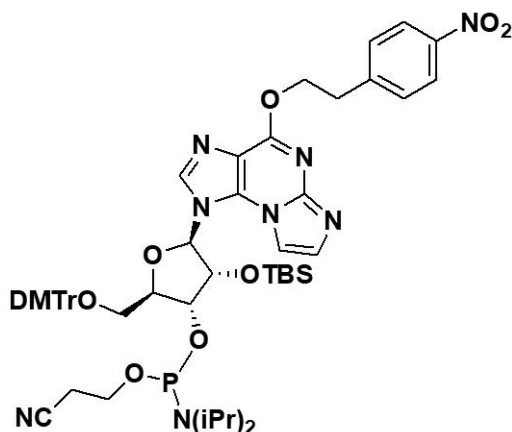
40

【 0 2 1 5 】

中間体 5 D の製造 :

50

【化 1 2 5】



10

5 D

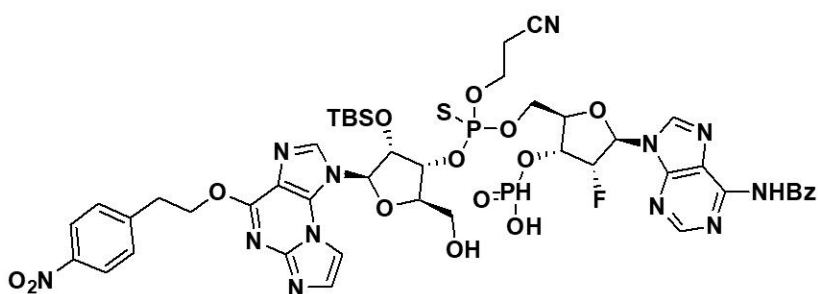
中間体 5 C (4 7 0 m g , 0 . 5 4 m m o l) / D C M (1 0 m L) 溶液に、窒素雰囲気下で 1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル (7 0 m g , 0 . 6 m m o l) を加え、続いて 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリル (0 . 3 6 m L , 1 . 0 8 m m o l) を加えた。反応溶液を 2 0 時間攪拌し、D C M (5 0 m L) に希釈し、分液漏斗に注ぎ、1 0 % N a H C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) で洗浄した。D C M (2 0 m L) を追加して水層を抽出した。抽出物を合わせて乾燥し (N a ₂ S O ₄)、濾過して濃縮した。その粗生成物を少量の D C M に溶解し、予め D C M (0 . 2 5 % T E A 含有) で平衡化した I S C O シリカゲルカラム (2 4 g) で精製し (T e l e d y n e I S C O システム ; 溶離溶媒 : 1 5 分でグラジエントをかけた 0 % - 5 0 % の D C M (0 . 2 5 % T E A 含有) / 酢酸エチル)、中間体 5 D を得た (5 4 0 m g , 0 . 5 m m o l , 収率 : 9 2 %)。中間体 5 D はジアステレオマーの混合物として得た。
m/z (990 / 991 , M + H)

20

【 0 2 1 6 】

中間体 5 E の製造 :

【化 1 2 6】



30

5 E

中間体 5 D (5 3 5 m g , 0 . 5 0 m m o l) / アセトニトリル (5 m L) 溶液を減圧濃縮し (水浴 : 3 5)、濃厚なオイルを得た。得られたオイルを 2 度目のアセトニトリル (5 m L) で再び共沸し、濃厚なオイルになるまで濃縮した。このオイルに 3 度目のアセトニトリル (5 m L) をさらに加えた。別の容器中、中間体 I - 1 (2 4 0 m g , 0 . 5 5 m m o l) / ピリジン (5 m L) 溶液を減圧濃縮した (水浴 : 3 5)。この工程をピリジン (5 m L) を加えて 2 回繰り返した。ピリジントリフルオロ酢酸 (1 1 0 m g , 0 . 5 5 m m o l) および小さな攪拌子を加え、ピリジン (5 m L) で再共沸した。この混合物にアセトニトリル (2 . 5 m L) を加えやや濁った溶液を調製した。この溶液に予め作製した中間体 5 D / アセトニトリル (5 m L) 溶液をシリンジで加えながら攪拌した。定量的移送をするため、中間体 5 D を含んだフラスコをアセトニトリル (0 . 5 m L) で濯いで加えた。混合物を 3 時間攪拌し、次いで ((ジメチルアミノ - メチリデン) アミ

40

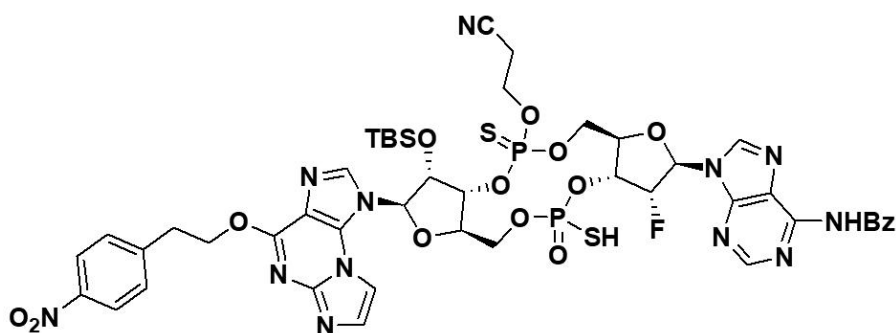
50

ノ) - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾリン - 3 - チオン (130 mg, 0.63 mmol) を加えてクエンチした。この溶液を1時間攪拌し、ほぼ乾固するまで濃縮した。黄色い残渣を最小量の MeOH / DCM (5 mL; 混合比: 1 / 1) に溶解し、セライト (~ 3 g) を加えた。混合物をロータリーエバポレーターで乾固するまで濃縮し、該粗生成物をセライトに吸着させ、空の ISCO カートリッジに移して精製し (ISCO 逆相クロマトグラフィシステム; Redi Sep C18; 150 g Gold column; 流速: 40 mL / 分; 溶媒 A: 水 (95%) / ACN (5%) (添加剤: 酢酸アンモニウム (0.05%)); 溶媒 B: アセトニトリル (95%) / 水 (添加剤: 酢酸アンモニウム (0.05%)); 溶出条件: 2 カラムボリューム分 0% B で溶出後、14 カラムボリュームで 0% B から 100% B にグラジエントをかけて溶出)、(2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2 - ((ピス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (4 - (4 - ニトロフェネトキシ) - 1 H - イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) ハイドロジェンホスホネートを得た。(400 mg, 0.277 mmol, 収率: 55.7%) m/z: (1442; M + H)。この中間体にジクロロメタン (5 mL)、次いで MeOH (0.5 mL) を加え、最後に 2, 2 - ジクロロ酢酸 (0.120 mL, 1.25 mmol) を滴下して加えた。反応溶液をピリジン (160 μ L, 2.0 mmol) でクエンチし減圧濃縮した (~ 40)。得られたオイルを ACN (2 x 20 mL) で共沸し、ACN (95%) / H₂O (5%) (添加剤: 0.1% NH₄OAc) の混合溶媒 (~ 2 mL) に再溶解した。その溶液を逆相カラムにロードし、溶出した (カラム: ISCO Gold C - 18 150 g; 溶出条件: 0% B から 100% B にグラジエントをかけて溶出; 溶媒 A: 水 (90%) / CH₃CN (10%) (5 mmol NH₄OAc 含有); 溶媒 B: 水 (10%) / CH₃CN (90%) (5 mmol NH₄OAc 含有))。所望のジアステレオマーペアを含むフラクションを回収して濃縮し、中間体 5 E を得た (220 mg, 0.19 mmol, 収率: 70%)。m/z (1140, M+H)

【0217】

中間体 5 F の製造:

【化127】



5 F

中間体 5 E (465 mg, 0.41 mmol) を無水ピリジン (10 mL) に溶解し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られたオイルに無水ピリジン (10 mL) を加えて再溶解し、オイルになるまで再度濃縮した。この工程をもう一度繰り返し、得られたオイルを無水ピリジン (10 mL) に再溶解し、窒素雰囲気下で静置した。2 - クロロ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (225 mg, 1.2 mmol / ピリジン (15 mL) 溶液を窒素雰囲気下、半解けの氷 / NaCl 浴中、- 5 に冷却した。この冷却した溶液に中間体 5 E / ピリジン溶液をシリンジで 30 分かけてゆっくり滴下して加えた。反応溶液を 30 分間攪拌し、20 分で室温に加温した。この

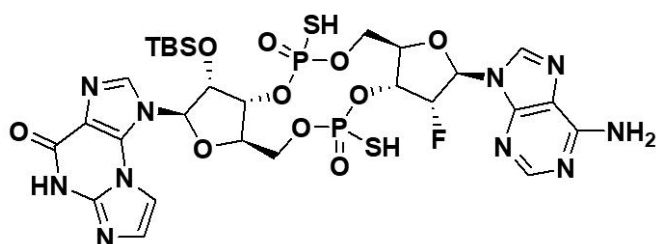
混合物に (E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (105 mg, 0.5 mmol) を加え、30 分間撹拌した。反応溶液を水 (0.10 mL) で処理した後、30 分間撹拌し、減圧濃縮した。得られた残渣を ACN (3 mL) に溶解し、逆相カラムで精製した (カラム: C - 18 50 g Gold ISCO column; 溶媒 A: 95 % 水 / 5 % ACN (0.01 mM NH₄OAc 含有); 溶媒 B: 95 % ACN / 5 % 水 (0.01 mM NH₄OAc 含有); 溶出条件: 0 % B で 3 カラムボリューム分溶出後、10 カラムボリュームで 0 % B から 50 % B にグラジエントをかけて溶出)。4 つの全てのジアステレオマーを含んだフラクションを回収し、すべてを合わせて凍結乾燥し、中間体 5 F をジアステレオマーの混合物として得た。(400 mg、収率: 85 %) m/z (1154, M+H)

10

【0218】

中間体 5 G の製造:

【化128】



20

5 G

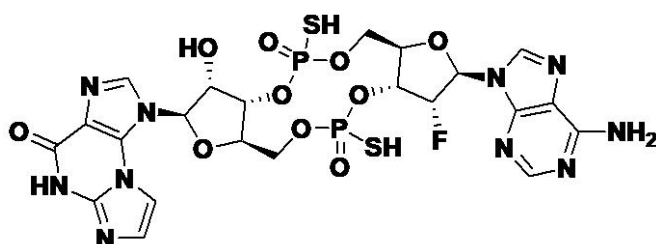
ニトロメタン (400 μL, 7.42 mmol) / ピリジン (1 mL) を含むバイアルを DBU (784 μL, 5.20 mmol) で処理し、10 分間撹拌した。この DBU 溶液に中間体 5 F (400 mg, 0.347 mmol) / ピリジン (1 mL) 溶液を加えた。反応溶液を 30 °C で 10 時間撹拌し、粘性のあるオイルになるまで濃縮した。該オイルを 7 N のアンモニア / MeOH 溶液 (2 mL, 14 mmol) に溶解し、密封バイアル中 12 時間 35 °C で加熱し、乾固するまで濃縮した。得られた残渣を最小量の MeOH に溶解し、精製した (カラム: 逆相 C - 18 50 g HP Gold ISCO column; 溶媒 A: 95 % 水 / 5 % ACN (添加剤: 0.01 M の NH₄OAc); 溶媒 B: 95 % ACN / 5 % 水 (添加剤: 0.01 M の NH₄OAc); 溶出条件: 0 % B を 3 カラムボリューム分溶出後、10 カラムボリュームで 0 % B から 50 % B にグラジエントをかけて溶出)。所望の化合物を含むフラクションを集め、濃縮し、中間体 5 G をジアステレオマーの混合物として得た。(150 mg, 0.177 mmol, 収率: 51.1 %) m/z (847, M+H)

30

【0219】

実施例 5

【化129】



40

5

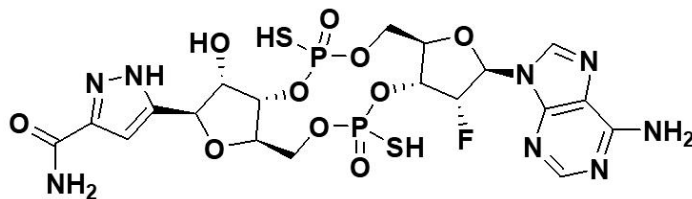
中間体 5 G のジアステレオマー混合物 (200 mg, 0.236 mmol) / ピリジン (2 mL) 溶液をトリエチルアミン 3 フッ化水素酸塩 (0.385 mL, 2.362 mmol) で処理した。反応溶液を 35 °C で 20 時間加熱し、次いで 0.45 μm ナイロンシ

50

リンジフィルターで濾過し、濃縮した。得られた残渣を最小量の MeOH に溶解し、精製した（カラム：逆相 C-18 50 g HP Gold ISCO column；溶媒 A：95% 水 / 5% ACN（添加剤：0.01 M の NH₄OAc）；溶媒 B：95% ACN / 5% 水（添加剤：0.01 M の NH₄OAc）；溶出条件：0% B を 3 カラムボリューム分溶出後、10 カラムボリュームで 0% B から 50% B にグラジエントをかけて溶出）。所望の化合物を含むフラクションを集め、凍結乾燥し、粗製実施例 5 の化合物を得た。粗製実施例 5 の化合物は 1 つの主成ジアステレオマーとその他の副成異性体の混合物であった。粗製実施例 5 の化合物を分取 LC/MS でさらに精製した（カラム：Agilent Bonus RP；21.2 x 200 mm；粒子径：5 μm；移動相 A：5% アセトニトリル / 95% 水（添加剤：20 mM 酢酸アンモニウム）；移動相 B：95% アセトニトリル / 5% 水（添加剤：20 mM 酢酸アンモニウム）；溶出条件：20 分かけて 0 - 60% B のグラジエントをかけた後、4 分間 100% B で溶出；流速：20 mL / 分）。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて遠心エバポレーターで乾燥し、実施例 5 の化合物を得た。（60 mg，0.078 mmol，収率：33%）m/z：（733；M+H）。分析条件（保持時間：0.43 分（ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18；1.7 μm；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）；温度：50；溶出条件：1.5 分で 2% B から 98% B にグラジエントをかけ、98% B で 0.3 分溶出；流速：0.8 mL / 分；検出：MS および UV（220 nm））。観測質量：733.23 ¹H NMR (400 MHz, DEUTERIUM OXIDE) 8.27 - 8.25 (m, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.39 - 6.30 (m, 2H), 5.61 - 5.46 (m, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 4H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H) 【0220】

実施例 6

5 - [(1R, 6R, 8S, 9S, 10S, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジオキソ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド
【化 130】



ジアステレオマー 1 (6 - 1)

ジアステレオマー 2 (6 - 2)

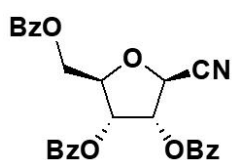
ジアステレオマー 3 (6 - 3)

ジアステレオマー 4 (6 - 4)

【0221】

中間体 6A の製造：

【化 131】



6A

フラスコに (2S, 3R, 4R, 5R) - 2 - アセトキシ - 5 - ((ベンゾイルオキシ

メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾエート (40 g, 79 mmol) および無水ジクロロメタン (80 mL) を加えた。得られた透明な溶液にトリメチルシリルシアニド (14.9 mL, 111 mmol) を加え、氷浴中冷却した。冷却した溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10.1 mL, 79 mmol) を30分かけて加えた。得られた暗色の溶液を室温に加温し、20時間撹拌した。反応混合物を次いで慎重によく冷えた炭酸ナトリウム水溶液 [(6.7 g, 80 mmol) / 水 (500 mL)] に注いだ。得られたエマルジョンに EtOAc (400 mL) を加え、溶液を撹拌し、セライト濾過した。2相性の濾液を分液漏斗に移して2相を分離し、水層を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた茶色オイルをシリカゲルクロマトグラフィーで精製した (溶出条件: 0 - 50% の EtOAc / ヘキサン)。中間体 6 A を無色の固体として得た (29.9 g、収率: 80%)。LCMS: m/z 472.2 (M+H); 分析条件 (保持時間: 1.11 分; LCMS 分析条件 A) ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) 8.17 - 8.11 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 4H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.35 (m, 6H), 6.02 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.87 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H)

10

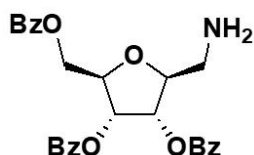
LCMS 分析条件 A

カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm); 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 = 1 分かけて 2 - 98% B にグラジエントをかけ、0.5 分 98% B で溶出; 流速: 0.8 mL / 分; 検出: UV = 220 nm

20

中間体 6 B の製造:

【化 132】



6 B

30

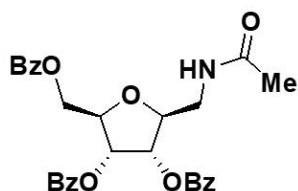
(次の工程の出典は以下: Schneller, Synthesis 1991, 747.) フラスコに水素化ホウ素ナトリウム (3.60 g, 95 mmol) および無水 THF (25 mL) を加え、得られた懸濁液を氷浴中で冷却した。冷却した懸濁液に TFA (6.84 mL, 89 mmol) を滴下して加え、続いて中間体 6 A (29.9 g, 63.4 mmol) / THF (75 mL) 溶液を加えた。得られた反応混合物を室温に加温し、20時間撹拌した。反応混合物を次いで氷浴中で冷却し、水を滴下して加え、クエンチした。得られた混合物を濃縮し、THF を除去した。得られた残渣に水 (200 mL) を加え、混合物を DCM (2 x 250 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (2 x 250 mL)、食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。この粗製中間体 6 B (~30 g) を次のステップにおいてそのまま用いた。LCMS: m/z 476.2 (M+H); 保持時間: 0.88 分; LCMS 分析条件 A

40

【0223】

中間体 6 C の製造:

【化 133】



50

6 C

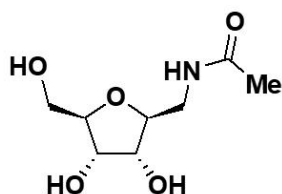
粗製中間体 6 B (29.3 g, 61.6 mmol) に無水テトラヒドロフラン (200 mL)、トリエチルアミン (15.46 mL, 111 mmol)、および無水酢酸 (9.30 mL, 99 mmol)、続いて DMAP (0.075 g, 0.616 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、次いでメタノールでクエンチし、濃縮した。得られた残渣をトルエン (750 mL) に溶解し、1 N の HCl (2 × 200 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 200 mL) および食塩水 (1 × 200 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、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で精製し (溶離溶媒: 0 - 100 % の EtOAc / ヘキサン)、中間体 6 C を得た (14.66 g、収率: 46.0 %)。LCMS: m/z: 518.2 (M+H) (保持時間: 1.02 分; LCMS 分析条件 A) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 8.14 - 8.10 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 4H), 7.63 - 7.46 (m, 5H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 6.04 (br t, J=5.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=5.7, 4.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=7.2, 5.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=11.9, 2.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 1.87 (s, 3H)

10

【0224】

中間体 6 D の製造:

【化134】



20

6 D

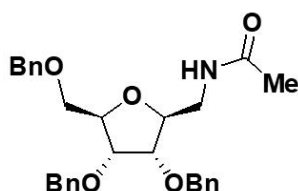
中間体 6 C (4.64 g, 8.97 mmol) にナトリウムメトキシド (0.5 M の MeOH 溶液: 55.0 mL, 27.5 mmol) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を 1 N の HCl で pH ~ 6.5 に中和し、減圧濃縮した。粗製物質を水 (50 mL) に再溶解し、DCM (25 mL × 2) で洗浄した。該水層を減圧濃縮し、次いで無水 EtOH に溶解し、沈殿した塩を濾過した。濾液を薄黄色オイルになるまで濃縮し、次いでトルエン (3 × 20 mL) で濃縮して真空乾燥し、中間体 6 D を得た (7.5 g)。中間体 6 D は精製せずに次のステップにおいて使用した。LCMS: m/z 206.1 (M+H); 保持時間: 0.27 分; LCMS 分析条件 A

30

【0225】

中間体 6 E の製造:

【化135】



40

6 E

粗製中間体 6 D (4.5 g, 11.67 mmol) を窒素雰囲気下で DMSO (23.4 mL) に懸濁し、粉末状 KOH (0.786 g, 14.01 mmol) を加え、室温で 15 分間撹拌した。反応混合物を次いで 15 の氷浴中で冷却し、(クロロメチル)ベンゼン (1.61 mL, 14.0 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を氷浴中 15 で終夜撹拌し、次いで氷水に注ぎ、30 分間撹拌した。混合溶液をトルエン (100 mL × 3) で抽出し、該有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、薄黄色オイルになるまで濃縮した。粗生成物を ISCO カラム (80 g) で精製し (溶離溶媒: グラジエント 0 - 80 %

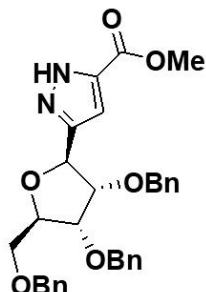
50

の D C M - E t O A c)、中間体 6 E を得た。(4 . 0 g , 8 . 4 1 m m o l , 収率 : 7 2 . 0 %) LCMS: m/z 476.3 (M+H); 保持時間 : 1 . 0 7 分 ; L C M S 分析条件 A ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) 7.80 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 15H), 4.56 - 4.47 (m, 6H), 4.04 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.12 (dt, J=13.8, 6.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H)

【 0 2 2 6 】

中間体 6 F の製造 :

【 化 1 3 6 】



10

6 F

酢酸ナトリウム (6 . 9 0 g , 8 4 m m o l) および中間体 6 E (4 g , 8 . 4 1 m m o l) の混合物 / D C M (1 1 2 m L) 溶液を 0 に冷却した。反応混合物が黄色に着色するまで気体の N_2O_4 / NO_2 を反応混合物に ~ 2 0 分間バブリングし、0 で 2 時間攪拌し続けた。反応混合物を次いで氷水 (2 0 0 m L) に注ぎ、D C M (2 0 0 m L x 2) で抽出した。その後、有機層を氷冷した飽和 NaHCO_3 (2 0 0 m L)、次いで氷冷した水 (2 0 0 m L) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた混合物を氷浴中で 1 時間真空乾燥し、次いで冷ジエチルエーテル (2 8 m L) に溶解した。冷えた KOH 水溶液 (9 M , 1 5 m L , 1 3 5 m m o l) を加え、0 で 4 5 分間攪拌した。次いで 1 0 m L の冷エーテルおよび 5 m L の冷水を加え 1 5 分間攪拌し続けた。反応混合物を次いで冷エーテル (5 0 m L) および冷水 (1 0 0 m L) に希釈した。有機層を分離し、冷水 (5 0 m L) で洗浄した。有機層にペレット状 KOH を加えて手短に激しく攪拌し、デカンテーションしながら予め脱水エーテルで湿潤化した無水 MgSO_4 に注ぎ、素早くメチルプロピオン酸 (0 . 9 1 9 g , 1 0 . 9 3 m m o l) を含むフラスコに濾過した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで E t O A c (1 0 0 m L) に希釈し、水、次いで食塩水で洗浄した。その後、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製中間体 6 F を得た (4 . 3 g 、収率 : 9 7 %)。粗製中間体 6 F は精製せずに次のステップにおいて使用した。LCMS: m/z 529.1 (M+H); 保持時間 : 1 . 0 9 分 ; L C M S 分析条件 A ^1H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 7.39 - 7.28 (m, 13H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 3H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.48 (d, J=11.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.28 (dt, J=7.6, 2.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=7.5, 4.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=10.7, 1.8 Hz, 1H)

20

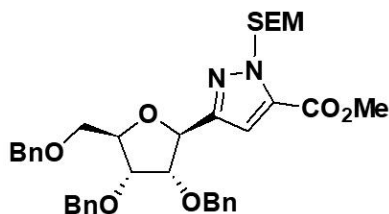
30

40

【 0 2 2 7 】

中間体 6 G₁ および 6 G₂ の製造 :

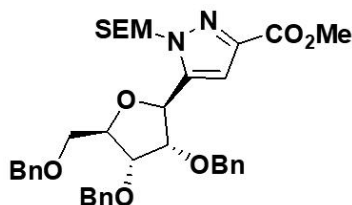
【 化 1 3 7 】



50

6 G 1

【化 1 3 8】



6 G 2

10

15 に冷却した中間体 6 F (4 . 4 5 g , 8 . 4 1 m m o l) / T H F (3 4 m L) 溶液に N a H (0 . 5 1 g , 1 2 . 6 2 m m o l) を加えた。10 分後、S E M - C 1 (2 . 2 4 m L , 1 2 . 6 2 m m o l) を滴下して加え、反応混合物を 1 時間で室温に加温した。反応混合物を次いで水で処理した後、濃縮した。粗生成物を D C M に希釈し、N H₄ C l で洗浄し、次いで食塩水で洗浄した。有機層を M g S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、無色のオイルを得た。これをカラムで精製し (カラム : I S C O 8 0 g G O L D c o l u m n ; 溶離溶媒 : 0 - 4 0 % の E t O A c - ヘキサン) 、中間体 6 G 1 および中間体 6 G 2 を得た。

中間体 6 G 1 : (0 . 5 2 g , 0 . 7 8 9 m m o l , 収率 : 9 . 3 8 %) LCMS: m/z 659.3 (M+H) (保持時間 : 1 . 3 1 分 ; L C M S 分析条件 A) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 7.35 - 7.24 (m, 15H), 6.88 (s, 1H), 5.86 - 5.71 (m, 2H), 5.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 6H), 4.32 (dt, J=5.7, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 0.88 (ddd, J=9.0, 7.3, 0.8 Hz, 2H), -0.06 (s, 8H)

20

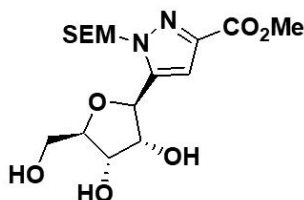
中間体 6 G 2 : (3 . 2 g , 4 . 8 6 m m o l , 収率 : 5 7 . 8 %) LCMS: m/z 659.3 (M+H) ; 保持時間 : 1 . 2 9 分 ; L C M S 分析条件 A) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 7.35 - 7.24 (m, 13H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.61 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 4H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.30 (q, J=4.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), -0.05 (s, 7H)

30

【 0 2 2 8】

中間体 6 H の製造 :

【化 1 3 9】



6 H

40

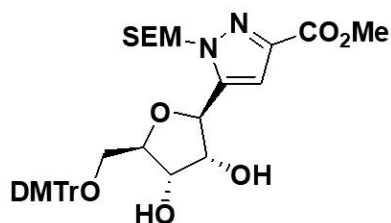
中間体 6 G 2 (2 . 9 g , 4 . 4 0 m m o l) / エタノール (5 8 . 7 m L) およびシクロヘキサン (2 9 . 3 m L) 溶液を窒素ガスでパージした。P d O H₂ (0 . 6 1 8 g , 0 . 8 8 0 m m o l) を反応混合物に加えた。反応混合物を 3 時間加熱還流し (8 0) 、セライトを加えて濾過した。濾過ケーキを E t O H で洗浄し、濾液を濃縮した。該粗生成物を I S C O カラム (1 2 g) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 1 0 0 % のグラジエント ; 溶媒 A = D C M ; 溶媒 B = 2 0 % の M e O H / D C M) 、中間体 6 H を得た (1 . 3 2 g , 3 . 4 0 m m o l , 収率 : 7 7 %) 。LCMS: m/z 389.1 (M+H) ; 保持時間 : 0 . 7 7 分 ; L C M S 分析条件 A ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 6.88 (s, 1H), 5.75 (d, J=11.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.76 (dd

50

d, J=12.1, 8.3, 3.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, J=5.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, J=8.3, 4.5 Hz, 1H), 0.99 - 0.83 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)
【0229】

中間体 6 I の製造：

【化140】



10

6 I

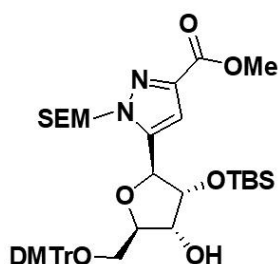
中間体 6 H (1.32 g, 3.40 mmol) をピリジンに溶解し乾固するまでロータリーエバポレーターで濃縮した (5 mL x 3)。DMTr-Cl (1.900 g, 5.61 mmol)、DMAP (0.062 g, 0.510 mmol) およびピリジン (68.0 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を次いでメタノール (1 mL) で処理した後、乾固するまで濃縮した。得られた残渣を DCM に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物を得た。該粗生成物を ISCO カラム (40 g) で精製し (溶離溶媒：0 - 100% の EtOAc - ヘキサン (0.5% TEA 含有))、中間体 6 I を得た (1.75 g, 2.53 mmol, 収率：74.6%)。LCMS: m/z 691.3 (M+H); 保持時間：1.13 分; LCMS 分析条件 A ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 4.99 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=5.6, 3.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)

20

【0230】

中間体 6 J 1 および J 2 の製造：

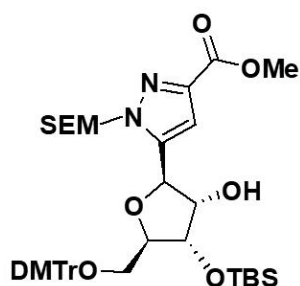
【化141】



30

6 J 1

【化142】



40

6 J 2

50

中間体 6 I (1 . 7 5 g , 2 . 5 3 m m o l) および 1 H - イミダゾール (0 . 5 1 7 g , 7 . 6 0 m m o l) を含む無水 D M F (3 0 m L) 攪拌溶液に、tert - ブチルクロロジメチルシラン (0 . 4 5 8 g , 3 . 0 4 m m o l) / 無水 D M F (3 0 m L) 溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を次いで D C M (2 0 0 m L) に希釈し、水、次いで 1 0 % L i C l 水溶液、飽和 N a H C O ₃ および飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をカラムで精製した (I S C O 2 4 g G o l d c o l u m n ; 溶離溶媒 : 0 - 5 0 % のグラジエント ; 溶媒 A = ヘキサン (0 . 5 % T E A 含有) ; 溶媒 B = 酢酸エチル (0 . 5 % T E A 含有)) 。グラジエント 2 0 % で 8 分間溶出し、初めに溶出するものが中間体 6 J 1 である。 (0 . 3 4 g 、収率 : 2 4 %) ¹H NMR (499 M H z 、クロロホルム - d) 7.44 (d , J = 7.3 H z , 2 H) , 7.32 (d d , J = 9.0 , 2.1 H z , 4 H) , 7.29 - 7.24 (m , 2 H) , 7.24 - 7.15 (m , 1 H) , 6.89 (s , 1 H) , 6.84 - 6.80 (m , 4 H) , 5.72 (d , J = 10.8 H z , 1 H) , 5.55 (d , J = 11.0 H z , 1 H) , 5.03 (d , J = 6.8 H z , 1 H) , 4.44 (d d , J = 6.8 , 5.3 H z , 1 H) , 4.21 - 4.05 (m , 2 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.80 (d , J = 0.9 H z , 6 H) , 3.65 - 3.55 (m , 2 H) , 3.40 (d d , J = 10.4 , 3.1 H z , 1 H) , 3.26 (d d , J = 10.3 , 4.0 H z , 1 H) , 2.65 (d , J = 3.8 H z , 1 H) , 0.89 (s , 2 H) , -0.02 (s , 9 H)

10

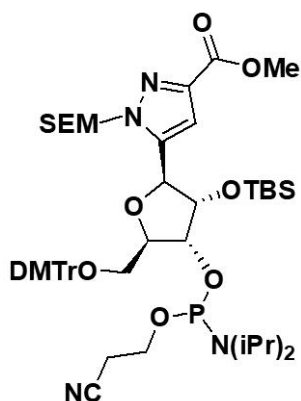
また、2 番目に溶出するものが中間体 6 J 2 である。 (0 . 7 5 g 、収率 : 2 4 %) ¹H NMR (499 M H z 、クロロホルム - d) 7.44 (d d , J = 8.6 , 1.3 H z , 2 H) , 7.34 (d d , J = 9.1 , 2.0 H z , 4 H) , 7.31 - 7.26 (m , 2 H) , 7.26 - 7.20 (m , 1 H) , 6.96 (s , 1 H) , 6.84 (d d , J = 8.9 , 0.7 H z , 4 H) , 5.74 (d , J = 11.0 H z , 1 H) , 5.66 (d , J = 11.0 H z , 1 H) , 5.03 (d , J = 6.2 H z , 1 H) , 4.28 - 4.23 (m , 1 H) , 4.23 - 4.17 (m , 1 H) , 4.06 (q , J = 3.4 H z , 1 H) , 3.94 (s , 3 H) , 3.81 (d , J = 0.8 H z , 6 H) , 3.63 (t d , J = 8.2 , 1.5 H z , 2 H) , 3.39 (d d , J = 10.7 , 3.3 H z , 1 H) , 3.19 (d d , J = 10.7 , 4.3 H z , 1 H) , 2.85 (d , J = 7.3 H z , 1 H) , 0.89 (s , 2 H) , 0.01 - -0.01 (m , 9 H)

20

【 0 2 3 1 】

中間体 6 K の製造 :

【 化 1 4 3 】



30

6 K

40

中間体 6 J 1 (0 . 9 2 g , 1 . 1 4 3 m m o l) を C H ₃ C N (2 x 5 m L) で 2 回濃縮し、C H ₂ C l ₂ (2 3 m L) に溶解した。1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル (0 . 1 3 5 g , 1 . 1 4 m m o l) / C H ₃ C N (5 m L) 溶液を加え、次いで窒素雰囲気下で 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリル (0 . 7 2 6 m L , 2 . 2 8 5 m m o l) をシリンジで滴下して加えた。反応溶液を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応混合物を E t O A c (1 0 0 m L) に希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) 、および食塩水 (2 5 m L) で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成物を少量の 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサンに溶解し、精製し (I S C O 2 4 g c o l u m n ; 溶出条件 : 0 - 3 0 % のグラジエント ; 溶媒 A = ヘキサン (0 . 5 % T E A 含有) ; 溶媒 B = 酢酸エチル (0 . 5 % T E

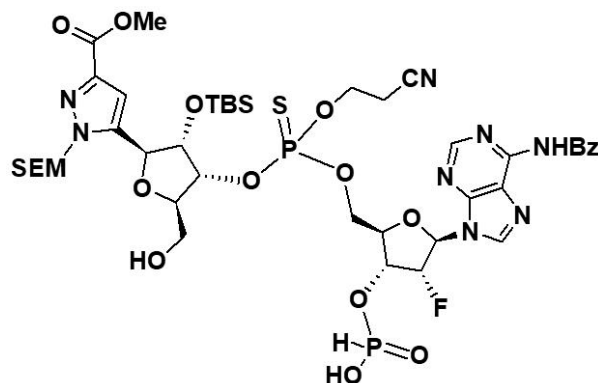
50

A含有))、中間体6Kを白色固体として得た。(1.0g、収率:87%)

【0232】

中間体6Lの製造:

【化144】



10

6L

中間体I-1(16.95mg, 0.030mmol)をピリジン(2x3mL)で共沸し、次いでMeCN(2x3mL)で共沸した。混合物をDMF(0.5mL)およびアセトニトリル(4mL)に溶解した。この溶液にMeCNで予め共沸して、終夜真空乾燥した固体の中間体6K(30mg, 0.030mmol)を一度に加え、続いてピリジン2,2,2-トリフルオロ酢酸(5.76mg, 0.030mmol)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾル-5-イル)ホルムイミドアミド(6.43mg, 0.031mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で20分間撹拌した。反応混合物を少量のセライトで濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、次いでEtOAcに再溶解し、10%LiCl水溶液(3x10mL)、次いで食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、黄色い残渣になるまで減圧濃縮した。得られた残渣を数回MeCNで共沸し、次いでDCMに再溶解し、濃縮した。粗製物質をDCM(4mL)に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸(0.012mL, 0.149mmol)を滴下して処理した。反応混合物を30分間撹拌し、次いで過剰量のピリジンでクエンチした後、減圧濃縮した。得られた残渣をMeCNで淡黄色固体になるまで共沸し、それをエーテルで数回洗浄し終夜乾燥して、2つのジアステレオマーの混合物として中間体6L(20mg, 62.6%)を得た。LCMS:[M+H]⁺=1071

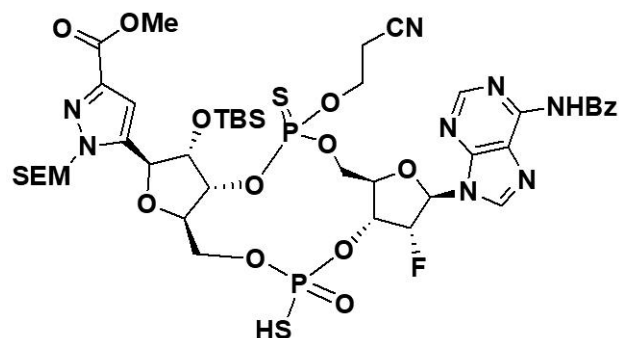
20

30

【0233】

中間体6Mの製造:

【化145】



40

6M

中間体6L(55mg, 0.051mmol)を無水ピリジン(5mLx2)で共沸し、次いで無水ピリジン(10mL)およびTHF(40.0mL)に溶解した。この溶液に2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン2-オキシド(2

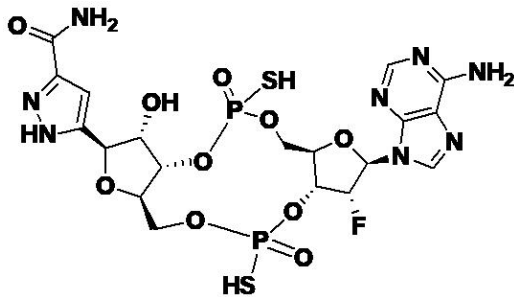
50

8.4 mg, 0.154 mmol) を素早く撹拌しながら一度に加え、その溶液を 30 分間撹拌した。反応液を (E)-N, N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1, 2, 4-ジチアゾル-5-イル)ホルムイミドアミド (12.65 mg, 0.062 mmol) で処理し、次いで室温で 20 分間撹拌した。その後混合液を濾過し、水 (0.050 mL, 2.76 mmol) で処理し、30 分間室温で撹拌した。混合液を濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、次いで濃縮した。得られた残渣を EtOAc に再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水溶液を酢酸エチル (3 x 5 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて黄色固体になるまで減圧濃縮し、ISCO シリカゲルカラム (4 g) で精製し (溶媒 A = DCM; 溶媒 B = DCM (20% MeOH 含有))、4 つのジアステレオマーの混合物として中間体 6 M を得た (50 mg, 90%)。

【0234】

実施例 6

【化146】



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)

ジアステレオマーの混合物である中間体 6 M (50 mg, 90%) を、MeOH (2 mL) および 27% NH₄OH (2 mL) に懸濁し、55 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を次いで濃縮し、灰白色固形物になるまでトルエンで共沸し、エーテル (4 x 4 mL) で洗浄した。得られた固形物を終夜減圧乾燥し、DCM (20% TFA 含有) で処理し、45 分間室温で撹拌した。反応混合物を乾固するまで濃縮し、MeOH (4 x 4 mL)、次いでエーテル (2 x 5 mL) で共沸し、薄黄色の固形物を得た。得られた固形物を回収し、エーテル (4 x 2 mL) で洗浄し、MeCN に溶解し、乾固するまで濃縮した。トリエチルアミン 3 フッ化水素酸塩 (0.4 mL, 2.46 mmol) を加え、反応混合物を 45 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を次いで酢酸アンモニウムバッファー (2 M, ~10 mL) で ~pH 6.5 に中和し、乾固するまで凍結乾燥した。粗製物質を分取 LC/MS で精製した (カラム: Agilent Bonus RP; 200 mm x 21.2 mm; 粒子径: 5 μm; 移動相 A: 5% アセトニトリル / 95% 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: 95% アセトニトリル / 5% 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 溶出条件: 0% B を 6 分溶出後、0 - 25% の B を 20 分かけて溶出、次いで 100% B を 4 分溶出); 流速: 20 mL / 分; カラム温度: 25 °C)。フラクションは MS シグナルで判定して回収した。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、4 つのジアステレオマー (実施例 6-1、6-2、6-3 および 6-4 の化合物) を得た。

実施例 6-1: 0.7 mg; LCMS 分析条件 B: 観測質量: 667.9; 保持時間: 1.92 分

実施例 6-2: 2.6 mg; LCMS 分析条件 B: 観測質量: 668.88; 保持時間: 1.96 分

実施例 6-3: 2.2 mg; LCMS 分析条件 B: 観測質量: 668.93; 保持時間: 2.09 分

実施例 6 - 4 : 1 m g ; L C M S 分析条件 B : 観測質量 : 6 6 8 . 8 8 ; 保持時間 : 2 . 2 分

L C M S 分析条件 B

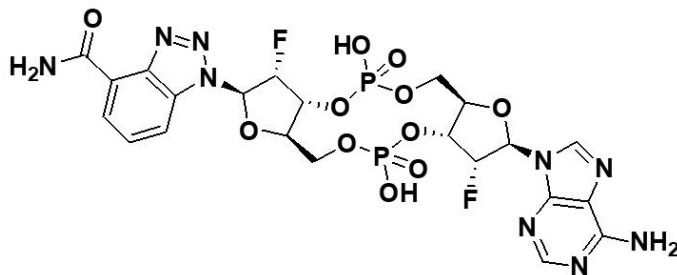
カラム : A g i l e n t B o n u s R P ; 2 . 1 m m x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 8 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 5 0 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出後、0 % B から 1 0 0 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、1 0 0 % B で 0 . 7 5 分溶出 ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出 : M S および U V (2 2 0 n m) 。

【 0 2 3 5 】

実施例 7

1 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジヒドロキシ - 3 , 1 2 - ジオキソ - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【 化 1 4 7 】

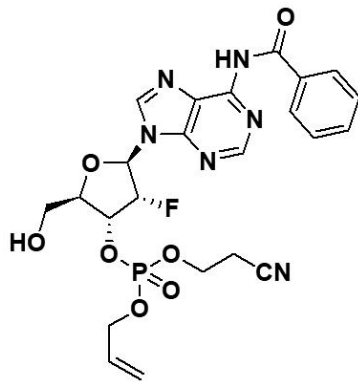


7

【 0 2 3 6 】

中間体 7 A の製造 :

【 化 1 4 8 】



7 A

(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホロアミダイト (S i g m a - A l d r i c h , 5 g , 5 . 7 1 m m o l) を脱水アセトニトリル (5 m L) で共沸した。次いで 4 モレキュラーシーブ (0 . 2 g) およびアセトニトリル (1 5 m L) を加えた。この混合液にプロパ - 2 - エン - 1 - オール (0 . 6 6 3 g , 1 1 . 4 2 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物に 1 H - テトラゾール (0 . 8 0 0 g , 1 1 . 4 2 m m o l) を加え、室温でさらに 3 0 分間攪拌した。反応混合物に次いで 2 - ヒドロペルオキシ - 2 - ((2 - ヒドロペルオキシブタン - 2 - イル) ペルオキシ) ブタン (2 . 4 0 g , 1 1 . 4 2 m m o l) を加え 3 0 分間攪拌し続けた。反応液

10

20

30

40

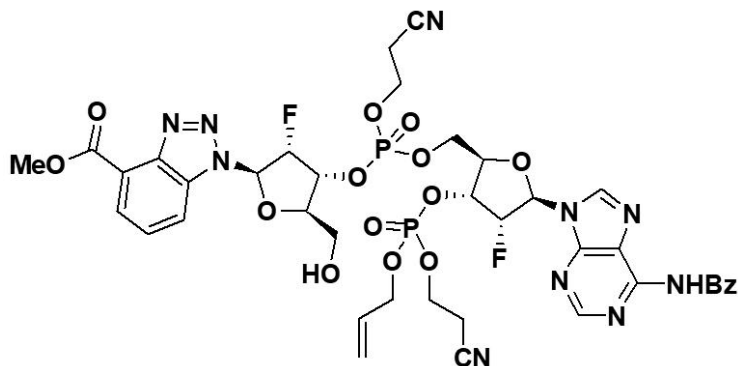
50

を次いでセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をDCM(15 mL)に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸(4.42 g, 34.2 mmol)を滴下して加えた。30分間攪拌後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、DCM(30 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルで精製し(溶離溶媒: 0-10%のMeOH/DCM)、中間体7Aを得た(2.86 g, 5.23 mmol, 収率: 92%)。MS(ES): m/z = 547.15 [M+H]⁺

【0237】

中間体7Bおよび8Aの製造:

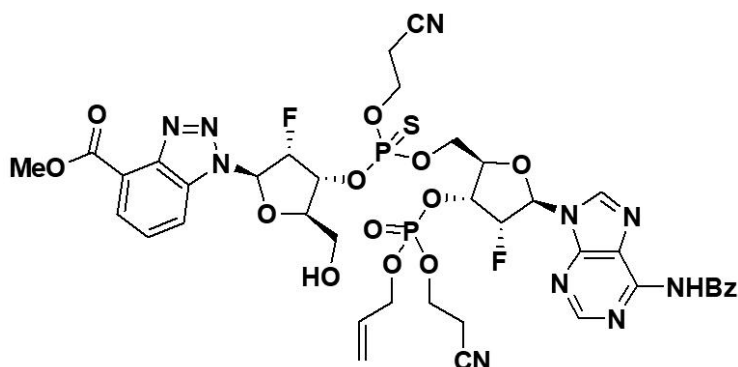
【化149】



10

7B

【化150】



20

30

8A

中間体7A(376 mg, 0.688 mmol)および1H-テトラゾール(96 mg, 1.376 mmol)を小フラスコ中で混合し、脱水アセトニトリル(5 mL)で3回共沸した。次いで4 モレキュラーシーブ(300 mg)およびアセトニトリル(10 mL)を加え、窒素雰囲気下でこの混合物(I)を室温で30分間攪拌した。別のバイアル中、中間体4D(560 mg, 0.688 mmol)をアセトニトリル(2 mL)で3回共沸し、次いで4 モレキュラーシーブ(100 mg)およびアセトニトリル(2 mL)を加え、この混合物(II)を室温で30分間攪拌した。窒素の陽圧で、混合物Iに混合物IIを滴下して加えた。混合物IIを完全に移動させるため、混合物IIを含む該バイアルをACN(1 mL)で濯ぎ、混合物Iに加えた。反応溶液を室温で60分間攪拌した。反応混合物(6.5 mL)の半量を、シリンジで攪拌子入りの20 mLバイアルに移し、2-ヒドロペルオキシ-2-((2-ヒドロペルオキシブタン-2-イル)ペルオキシ)ブタン(145 mg, 0.688 mmol)を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌し続けた。次いでセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をDCM(5 mL)に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸(266 mg, 2.064 mmol)を滴下して加えた。30分間攪拌後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性にし、次いでDCM(30 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。

40

50

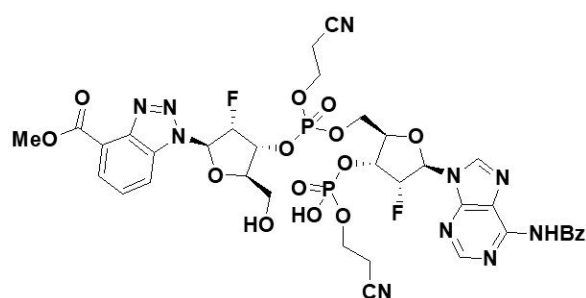
得られた残渣をシリカゲル (40 g) で精製し (溶離溶媒: 0 - 10 % の MeOH / DCM)、中間体 7 B を得た (204 mg, 0.206 mmol, 収率: 29.9%)。MS(ES): $m/z = 973.7 [M+H]^+$

残りの半量の混合物に (E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾル-5-イル)ホルムイミドアミド (85 mg, 0.413 mmol) を加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を DCM (5 mL) に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸 (266 mg, 2.064 mmol) を滴下して加えた。30 分撹拌後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性にし、次いで DCM (30 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (40 g) で精製し (溶離溶媒: 0 - 10 % の MeOH / DCM)、中間体 8 A を得た。 (178 mg, 0.171 mmol, 収率: 25%) MS(ES): $m/z = 989.3 [M+H]^+$

【0238】

中間体 7 C の製造:

【化151】



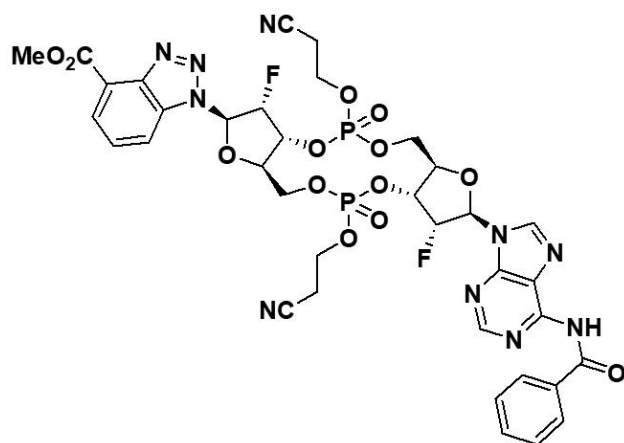
7 C

中間体 7 B (204 mg, 0.210 mmol) / アセトン (5 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (314 mg, 2.10 mmol) を加えた。得られた黄色溶液を 50 °C で 3 時間加熱した。次いで溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラム (24 g) で精製し (溶離溶媒: 0 - 20 % の MeOH / DCM)、中間体 7 C を得た (130 mg, 0.139 mmol, 収率: 67%)。MS(ES): $m/z = 933.5 [M+H]^+$

【0239】

中間体 7 D の製造:

【化152】



7 D

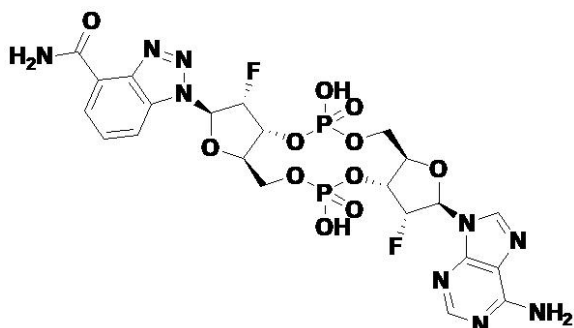
中間体 7 C (130 mg, 0.139 mmol) をピリジン (2 mL) で共沸した。次いでこれを窒素雰囲気下で脱水ピリジン (100 mL) に溶解し、1-(メシチルスルホニル)-3-ニトロ-1H-1,2,4-トリアゾール (206 mg, 0.697 mmol)

1)を加えた。反応液を室温で60時間攪拌し、該溶媒を減圧除去した。得られた残渣に水(10mL)を加え、DCM(15mL×3)で抽出した。有機層を合わせて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカカラム(24g)で精製し(溶離溶媒:0-10%のMeOH/DCM)、中間体7Dを得た。(82mg, 0.090mmol, 65%) MS(ES): $m/z = 915.4[M+H]^+$

【0240】

実施例7

【化153】



10

7

中間体7D(82mg, 0.090mmol)に3.5N MeOH(4mL)溶解し、50℃で2時間加熱した。次いで反応を37℃で終夜続けた後、濃縮した。得られた残渣を水(3mL)に溶解し、分取HPLCで精製し(カラム:Xselect RP Prep C18 OBD Column; 5μm; 19×150mm; 流速:20.0mL/分; 移動相A:100mM NH₄OAc(pH 7); 移動相B:アセトニトリル)、実施例7の化合物を得た(27mg)。¹H NMR(499 MHz、メタノール-d₄) 8.59(s, 1H), 8.28-8.21(m, 2H), 8.12(dd, J=7.2, 0.7 Hz, 1H), 7.71(dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 6.85(d, 1H), 6.43(d, 1H), 6.06-5.96(d, J=4.3 Hz, 1H), 5.49-5.32(m, 2H), 5.14-4.98(m, 1H), 4.51-4.43(m, 2H), 4.38(br d, J=9.4 Hz, 1H), 4.30-4.23(m, 1H), 4.19-4.13(m, 1H), 4.11-4.06(m, 1H). MS(ES): $m/z = 690.3[M+H]^+$

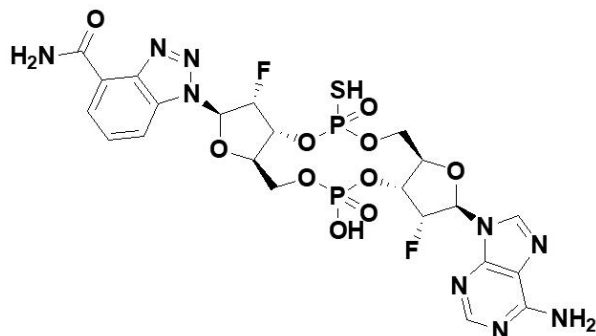
20

【0241】

実施例8

1-[(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジフルオロ - 3, 12 - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 12 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3, 12 - ジホスファトリシクロ[1.3.3.0^{0.6}.1⁰]オクタデカン - 8 - イル] - 1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

【化154】



40

ジアステレオマー1 (8-1)

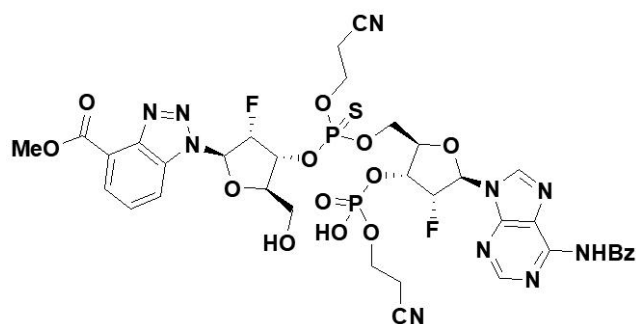
ジアステレオマー2 (8-2)

50

【 0 2 4 2 】

中間体 8 B の製造：

【 化 1 5 5 】



10

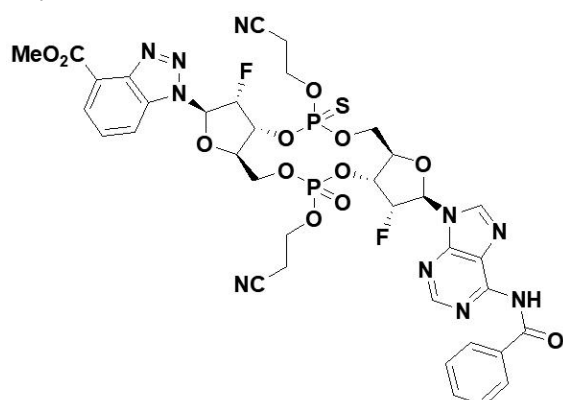
8 B

中間体 7 C の製造で述べた工程に従って、中間体 8 A (1 7 8 m g , 0 . 1 8 0 m m o l) から中間体 8 B を得た (9 2 m g , 0 . 0 9 7 m m o l , 収率 : 5 4 %) MS(ES):m/z = 949.4[M+H]⁺

【 0 2 4 3 】

中間体 8 C の製造：

【 化 1 5 6 】



20

30

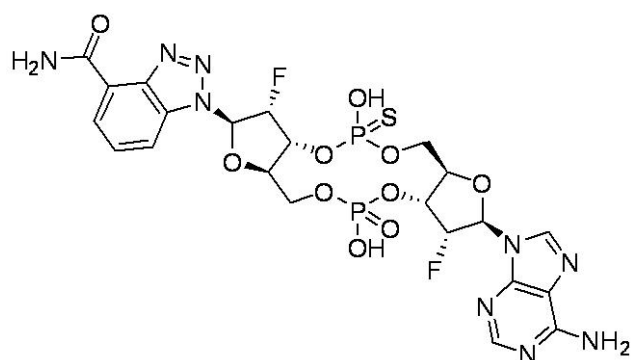
8 C

中間体 7 D の製造で述べた工程に従って、中間体 8 B (9 2 m g , 0 . 0 9 7 m m o l) から中間体 8 C を得た (4 2 m g , 0 . 0 4 5 m m o l , 収率 : 4 6 %) 。 MS(ES):m/z = 931.4 [M+H]⁺

【 0 2 4 4 】

実施例 8

【 化 1 5 7 】



40

ジステレオマー 1 (8 - 1)

ジステレオマー 2 (8 - 2)

50

中間体 8 C (4 2 m g , 0 . 0 4 5 m m o l) を 7 N の M e O H (2 m L) に溶解し、50 で 5 時間加熱し、次いで反応混合物を濃縮した。得られた残渣を水 (3 m L) に溶解し、分取 H P L C で精製して (カラム : X s e l e c t R P P r e p C 1 8 O B D C o l u m n ; 5 μ m ; 1 9 X 1 5 0 m m ; 流速 : 2 0 . 0 m L / 分 ; 移動相 A : 1 0 0 m M N H ₄ O A c (p H 7) ; 移動相 B : アセトニトリル) 、実施例 8 - 1 の化合物を得た。 (4 . 2 m g) ¹H NMR (499 M H z 、メタノール - d₄) 8.95 (s , 1 H) , 8.24 (s , 1 H) , 8.20 - 8.18 (m , 1 H) 8.11 (d d , J = 7.3 , 0.7 H z , 1 H) , 7.80 - 7.62 (m , 1 H) , 6.80 (d , J = 19.8 H z , 1 H) , 6.43 (d , 1 H) , 4.0 - 6.23 (m , 1 H) , 5.55 - 5.37 (m , 1 H) , 5.37 - 5.17 (m , 1 H) , 5.10 - 4.98 (m , 1 H) , 4.56 - 4.51 (m , 1 H) , 4.51 - 4.43 (m , 1 H) , 4.43 - 4.39 (m , 1 H) , 4.35 - 4.25 (m , 1 H) , 4.19 - 4.10 (m , 1 H) , 4.10 - 3.98 (m , 1 H) MS (E S) : m / z = 706.2 [M + H] ⁺

10

実施例 8 - 2 の化合物は以下の通りに得た。 (6 . 1 m g) ¹H NMR (499 M H z 、メタノール - d₄) 8.62 (s , 1 H) , 8.30 - 8.22 (s , 1 H) , 8.22 - 8.17 (m , 1 H) , 8.11 (d , J = 7.1 H z , 1 H) , 7.76 - 7.65 (m , 1 H) , 6.83 (d , J = 19.2 H z , 1 H) , 6.41 (d , J = 17.2 H z , 1 H) , 6.12 - 5.91 (m , 1 H) , 5.61 - 5.32 (m , 2 H) , 5.10 - 4.98 (m , 1 H) , 4.67 - 4.57 (m , 1 H) , 4.49 - 4.35 (m , 2 H) , 4.29 - 4.19 (m , 1 H) , 4.14 - 3.99 (m , 2 H) . MS (E S) : m / z = 706.2 [M + H] ⁺

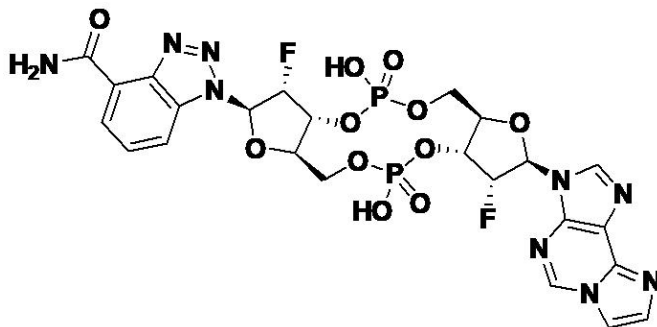
【 0 2 4 5 】

実施例 9

1 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジヒドロキシ - 1 7 - { 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル } - 3 , 1 2 - ジオキソ - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 4 - カルボキサミド

20

【 化 1 5 8 】



30

9

実施例 7 の化合物 (1 0 m g , 0 . 0 1 5 m m o l) を N a O A c / H O A c バッファー (p H 4 - 4 . 5) (2 m L) に溶解し、次いで 2 - クロロアセトアルデヒド (5 . 2 5 m g , 0 . 0 4 4 m m o l , 6 5 重量 % 水溶液) を加えた。混合液を 3 0 で 4 8 時間加熱した。混合液を濾過し、次いで分取 H P L C で精製して (カラム : A g i l e n t B o n u s R P ; 2 1 . 2 x 1 0 0 m m ; 5 μ m ; 流速 : 2 0 . 0 m L / 分 ; 移動相 A : 2 0 m M N H ₄ O A c ; 移動相 B : アセトニトリル) 、実施例 9 の化合物を得た (8 . 1 m g) 。 MS (E S) : m / z = 714.0 [M + H] ⁺ (保持時間 : 2 . 0 4 分 ; カラム : A g i l e n t B o n u s R P ; 2 . 1 m m x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 8 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 5 0 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分間溶出後、0 % B から 1 0 0 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、1 0 0 % B で 0 . 7 5 分溶出 ; 流速 : 1 m L / 分)

40

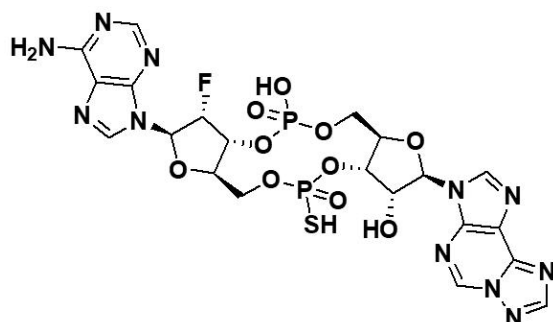
【 0 2 4 6 】

実施例 1 0

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9

50

H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル
 - 17 - { 3 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2, 4
 , 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [1
 3 . 3 . 0 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン
 【化 159】



10

ジアステレオマー 1 (10 - 1)

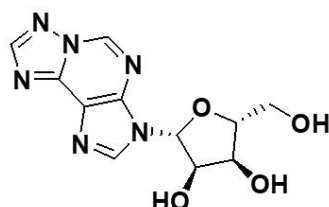
ジアステレオマー 2 (10 - 2)

【0247】

中間体 10A の製造:

【化 160】

20



10A

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (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 (Sigma Aldrich, 2 g, 6.98 mmol) / MeOH (5 mL) 溶液にヒドラジン水和物 (2 mL, 65 重量% 水溶液) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、白色固体の沈殿を回収し、MeOH (2 mL x 2) で洗浄し、次いで真空乾燥した。乾燥した固体をトリメトキシオルトホルメート (10 mL) に懸濁して、100 ° で終夜加熱し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を MeOH (10 mL) および 1 N の HCl (2 mL) に溶解し、50 ° で 3 時間加熱した。混合液を濃縮し、得られた固体を NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) および水 (2 mL x 3) で洗浄し、次いで乾燥して、中間体 10A を白色固体として得た (1.4 g、収率: 69%)。¹H NMR (499 MHz、メタノール - d₄) 9.50 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.27 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.19 (d, J=4.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J=3.6 Hz, 1H). MS (ES): m/z = 293.0 [M+H]⁺

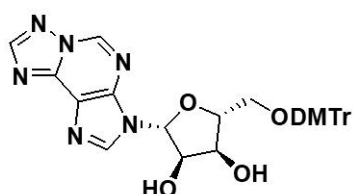
30

40

【0248】

中間体 10B の製造:

【化 161】



50

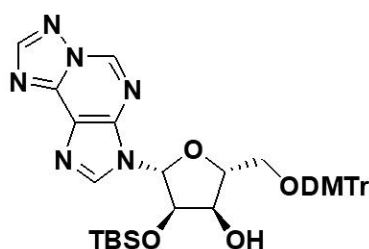
10B

中間体10A (1.4 g, 4.79 mmol) / ピリジン (10 mL) および DMF (2 mL) 溶液に 4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン) (1.8 g, 5.27 mmol) を加えた。2時間後、4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン) (1.8 g, 5.27 mmol) を追加してさらに1時間攪拌した。反応液に次いで MeOH (2 mL) を加えて、さらに10分間攪拌した。次いで反応液を濃縮し、EtOAc (50 mL) に再溶解し、NaHCO₃ 水溶液、食塩水で洗浄し、濃縮した。得られた残渣をシリカ (40 g) で精製して (溶離溶媒: 0 - 100 % の EtOAc / ヘキサン (0.5 % TEA 含有))、中間体10Bを得た。(1.9 g、収率: 68%) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 9.09 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.79 (dd, J=9.1, 1.1 Hz, 4H), 6.19 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.37 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (dd, J=10.6, 4.2 Hz, 1H). MS (ES): m/z = 595.2[M+H]⁺

【0249】

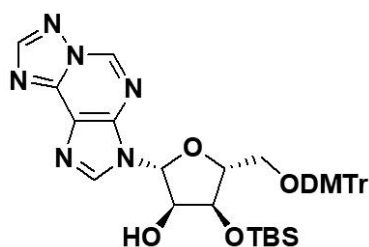
中間体10Cおよび10Dの製造:

【化162】



10C

【化163】



10D

中間体10B (1.9 g, 3.20 mmol) / DCM (20 mL) 溶液に 1H-イミダゾール (0.65 g, 9.59 mmol) および tert-ブチルクロロジメチルシラン (0.53 g, 3.51 mmol) を加えた。反応液を室温で6時間攪拌し、DCM (50 mL) に希釈し、NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカ (40 g) で精製して (溶離溶媒: 0 - 100 % の EtOAc / ヘキサン (0.5 % TEA 含有))、中間体10Cを得た。(0.4 g, 0.56 mmol, 収率: 18%) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 5H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 5H), 6.19 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.02 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H). MS (ES): m/z = 709.4[M+H]⁺

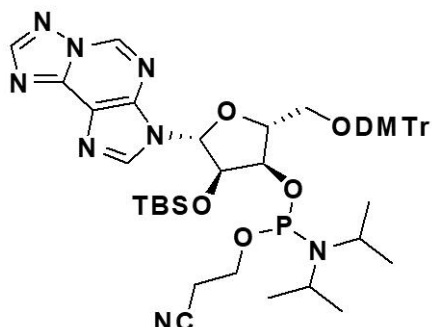
中間体10Dは以下の通りに得た。(0.8 g, 1.13 mmol, 収率: 35%) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 9.17 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 5

H), 6.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.58 (dd, J=5.4, 4.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=10.7, 3.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, J=10.7, 4.1 Hz, 1H), 3.03 (d, J=7.0 Hz, 1H). MS (ES): $m/z = 709.4[M+H]^+$

【0250】

中間体10Eの製造:

【化164】



10

10E

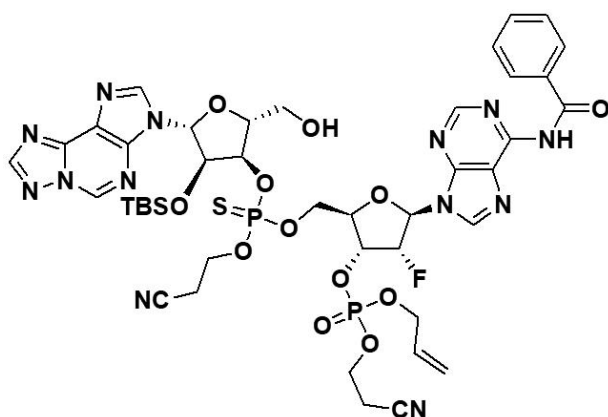
中間体10C (0.4 g, 0.56 mmol) / DCM (10 mL) 溶液に 1 M の 1 H - イミダゾール - 4, 5 - ジカルボニトリル (0.395 mL, 0.395 mmol) / アセトニトリル溶液を加え、続いて 3 - ((ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパニトリル (0.20 g, 0.68 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌し、DCM (30 mL) に希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して乾固するまで濃縮した。得られた残渣をシリカ (12 g) で精製して (溶離溶媒: 0 - 100% の EtOAc / ヘキサン (0.5% TEA 含有)); カラム: 予めヘキサン (0.5% TEA 含有) で平衡化)、中間体10Eを得た。(0.41 g, 0.45 mmol, 収率: 80%) MS(ES): $m/z = 826.5[M+H]^+$ (移動相: TFA 含有)、MS(ES): $m/z = 909.2[M+H]^+$ (移動相: 酢酸アンモニウム含有)

20

【0251】

中間体10Fの製造:

【化165】



30

40

10F

中間体7A (120 mg, 0.220 mmol)、1H-テトラゾール (30.8 mg, 0.440 mmol) および攪拌子を含む 50 mL フラスコを ACN (2 mL x 3) で共沸した。その後、4 モレキュラーシーブ (100 mg) および ACN (4 mL) を加え、この混合物 (I) を室温で 30 分間攪拌し、中間体10E (200 mg, 0.220 mmol) を含む 20 mL バイアルを ACN (2 mL x 2) で共沸した。その後、4 モレキュラーシーブ (100 mg) および ACN (1 mL) を加え、この混合物 (II) を室温で 30 分間攪拌し、窒素の陽圧で混合物 II を混合物 I に加えた。混合物 II を完全

50

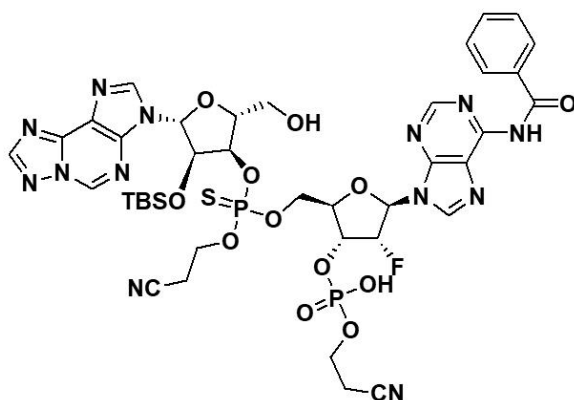
に移動させるため、混合物（II）を含むバイアルをACN（1 mL）で濯ぎ、混合物Iに加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、（E）-N,N-ジメチル-N'-（3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾル-5-イル）ホルムイミドアミド（49.7 mg, 0.242 mmol）を加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を次いで濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をDCM（10 mL）に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸（170 mg, 1.320 mmol）を滴下して加えた。30分攪拌後、反応混合物をDCM（30 mL）に希釈し、NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。得られた残渣をシリカ（24 g）で精製して（溶離溶媒：0-10%のMeOH/DCM）、中間体10Fを得た（120 mg, 0.111 mmol, 収率：50%）。MS(ES):m/z = 1084.5 [M+H]⁺

10

【0252】

中間体10Gの製造：

【化166】



20

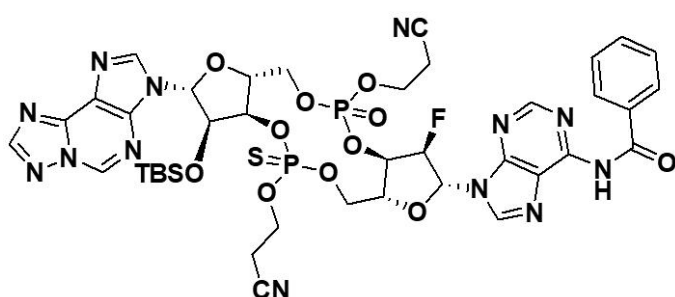
10G

中間体7Cの製造で述べた工程に従って、中間体10F（120 mg, 0.111 mmol）から中間体10Gを得た（74 mg, 0.071 mmol, 収率：64%）。MS(ES):m/z = 1044.5 [M+H]⁺

【0253】

中間体10Hの製造：

【化167】



40

10H

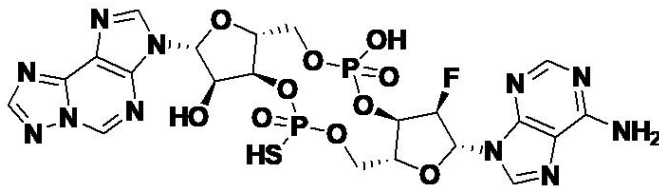
中間体7Cの製造で述べた工程に従って、中間体10G（74 mg, 0.071 mmol）から中間体10Hを得た（46 mg, 0.045 mmol, 収率：63%）。MS(ES):m/z = 1026.4 [M+H]⁺

【0254】

実施例10

50

【化 1 6 8】



ジアステレオマー 1 (10 - 1)

ジアステレオマー 2 (10 - 2)

中間体 10 H (46 mg, 0.045 mmol) を 7 N の $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ (2 mL) に溶解し、50 で 5 時間加熱した。次いで反応液を濃縮し、得られた残渣をトリエチルアミン三フッ化水素酸塩の原液 (0.4 mL) に懸濁し、37 で 14 時間撹拌した。混合液を 2 N 酢酸アンモニウム溶液 (2 mL) でクエンチし、10 分間撹拌した。次いで混合液を濾過し、分取 HPLC で精製し (カラム: Xselect RP Prep C18 OBD Column; 5 μm ; 19 X 150 mm; 流速: 20.0 mL / 分; 移動相 A: 100 mM NH_4OAc (pH 7); 移動相 B: アセトニトリル)、ジアステレオマーペア、実施例 10 - 1 および実施例 10 - 2 の化合物を得た。

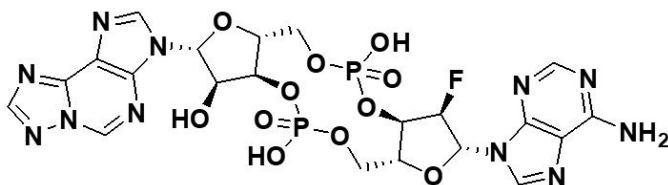
実施例 10 - 1: (6.4 mg) ^1H NMR (499 MHz、メタノール- d_4) 9.45 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.42 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.46 - 5.28 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.52 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.44 (br d, $J=9.7$ Hz, 3H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 3.73 (dt, $J=13.2, 6.6$ Hz, 1H). MS (ES): $m/z = 702.2[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 10 - 2: (5.3 mg) ^1H NMR (499 MHz、メタノール- d_4) 9.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.35 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.55 - 5.32 (m, 1H), 5.21 (td, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.60 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 3H), 4.21 - 4.00 (m, 2H), 3.74 (m, 1H) MS (ES): $m/z = 702.2[\text{M}+\text{H}]^+$

【0255】

実施例 11

【化 1 6 9】



(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 3, 12, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 2 - f] プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0^{6,10}] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【0256】

中間体 11 A の製造:

10

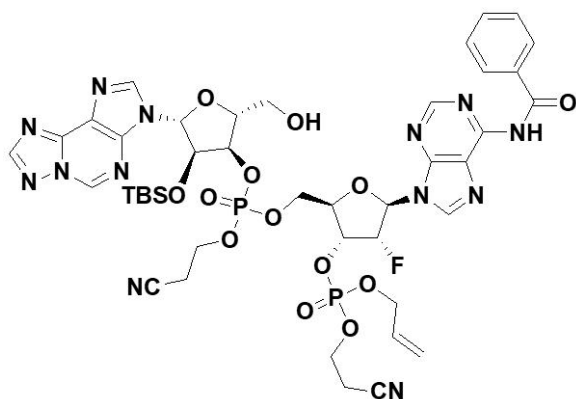
20

30

40

50

【化 1 7 0】



10

1 1 A

中間体 7 A (7 2 m g , 0 . 1 3 m m o l)、1 H - テトラゾール (1 8 . 4 9 m g , 0 . 2 6 4 m m o l) および攪拌子を含む 5 0 m L フラスコを A C N (2 m L × 3) で共沸した。その後、4 モレキュラーシーブ (1 0 0 m g) および A C N (4 m L) を加え、この混合物 (I) を室温で 3 0 分間攪拌した。別の 2 0 m L バイアル中、中間体 1 0 E (1 2 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) を A C N (2 m L × 2) で共沸した。その後 4 モレキュラーシーブ (1 0 0 m g) および A C N (1 m L) を加え、この混合物 (I I) を室温で 3 0 分間攪拌した。窒素の陽圧で混合物 I I を混合物 I に加えた。混合物 I I を完全に移動させるため、I I を含むバイアルを A C N (1 m L) で濯ぎ、混合物 (I) に加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。2 - ヒドロペルオキシ - 2 - ((2 - ヒドロペルオキシブタン - 2 - イル) ペルオキシ) ブタン (4 1 . 6 m g , 0 . 1 9 8 m m o l) を次いで加え、反応液をさらに 3 0 分間攪拌した後、混合液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を D C M (1 0 m L) に溶解し、2 , 2 - ジクロロ酢酸 (1 0 2 m g , 0 . 7 9 m m o l) を滴下して加えた。3 0 分間攪拌後、反応液を D C M (3 0 m L) に希釈し、N a H C O ₃ で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカ (2 4 g) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 1 0 % の M e O H / D C M)、中間体 1 1 A を得た (5 0 m g , 0 . 0 4 7 m m o l , 収率 : 3 6 %)。MS(ES):m/z = 1 0 6 8 . 4 [M+H]⁺

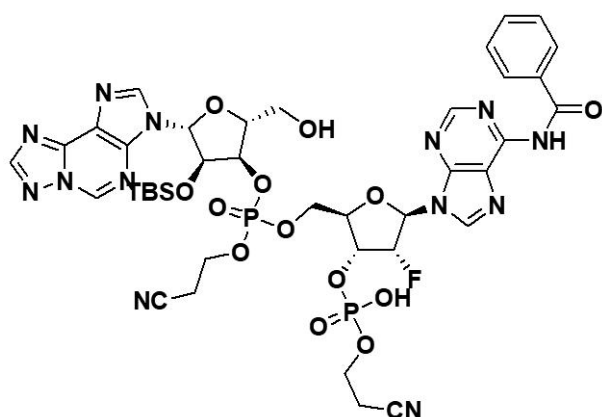
20

【 0 2 5 7】

中間体 1 1 B の製造 :

30

【化 1 7 1】



40

1 1 B

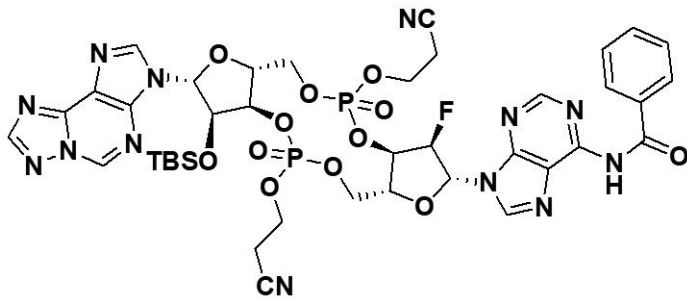
中間体 7 C の製造で述べた工程に従って、中間体 1 1 A (5 0 m g , 0 . 0 4 7 m m o l) から中間体 1 1 B を得た (4 6 m g , 0 . 0 4 5 m m o l , 収率 : 9 6 %)。MS(ES):m/z = 1 0 2 8 . 6 [M+H]⁺

【 0 2 5 8】

中間体 1 1 C の製造 :

50

【化 1 7 2】



10

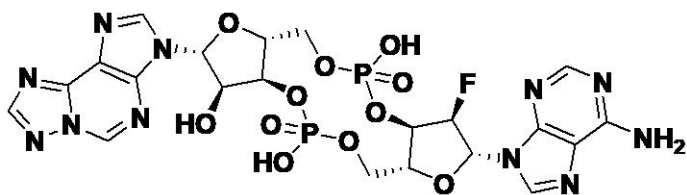
1 1 C

中間体 7 D の製造で述べた工程に従って、中間体 1 1 B (4 6 m g , 0 . 0 4 5 m m o l) から中間体 1 1 C を得た (4 6 m g , 0 . 0 4 6 m m o l , 収率 : 1 0 0 %) 。 MS (E S) : $m/z = 1010.3 [M+H]^+$

【 0 2 5 9 】

実施例 1 1

【化 1 7 3】



20

1 1

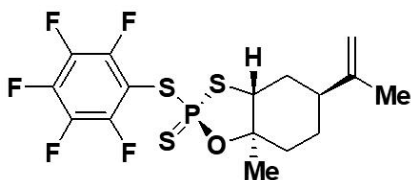
実施例 1 0 - 1 および実施例 1 0 - 2 の製造で述べた工程に従って、中間体 1 1 C (4 6 m g , 0 . 0 4 6 m m o l) から実施例 1 1 の化合物を得た (1 0 . 6 m g) 。 1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 9.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.36 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.61 - 5.37 (m, 1H), 5.21 - 5.02 (m, 2H), 4.87 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H) 4.52 - 4.34 (m, 4H), 4.21 - 4.09 (m, 2H). MS (ES): $m/z = 686.2 [M+H]^+$

30

【 0 2 6 0 】

リン (V) 試薬の製造

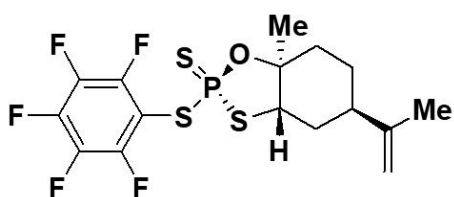
【化 1 7 4】



試薬 1

40

【化 1 7 5】



試薬 2

実施例 1 2 の製造において使用するリン (V) 試薬 (試薬 1 - 2) は米国出願番号第 6 2 / 6 5 7 5 5 1 号 (2 0 1 8 年 4 月 1 3 日出願) に記載の工程に従って製造した。

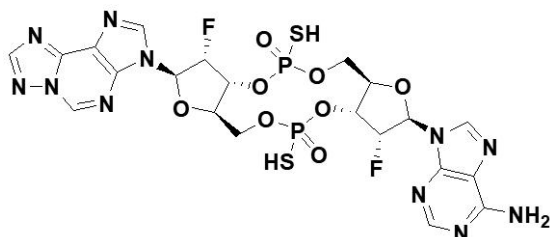
50

【 0 2 6 1 】

実施例 1 2

(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 1 8 - ジフルオロ - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 1 7 - { 3 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 2 - f] プリン - 3 - イル } - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 0] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン

【 化 1 7 6 】



10

ジアステレオマー 1 (1 2 - 1)

ジアステレオマー 2 (1 2 - 2)

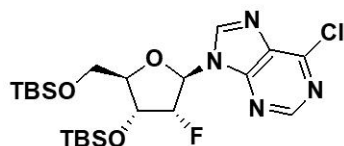
ジアステレオマー 3 (1 2 - 3)

ジアステレオマー 4 (1 2 - 4)

【 0 2 6 2 】

中間体 1 2 A の製造 :

【 化 1 7 7 】



20

1 2 A

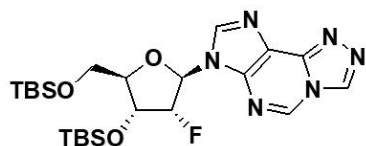
(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (0 . 6 g , 2 . 2 3 m m o l) / D C M (1 0 m L) 溶液に 1 H - イミダゾール (0 . 4 5 5 g , 6 . 6 9 m m o l) および t e r t - ブチルクロロジメチルシラン (1 . 0 g , 6 . 6 9 m m o l) を加えた。反応溶液を室温で 5 時間攪拌した。その後、混合液を D C M (3 0 m L) に希釈し、N a H C O ₃ 水溶液、水および食塩水で洗浄し、次いで N a ₂ S O ₄ で乾燥後、濃縮した。粗製物質を D C M (3 0 m L) に溶解し、窒素雰囲気下で 0 °C に冷却し、クロロトリメチルシラン (2 . 2 6 m L , 1 7 . 8 m m o l) を滴下して加えた。2 0 分後、t e r t - ブチルニトリル (2 . 4 7 m L , 1 8 . 7 m m o l) を滴下して加えた。反応混合物をゆっくり加温し、次いで室温で 1 6 時間攪拌した。混合液を N a H C O ₃ 水溶液でクエンチし、水および食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、次いで粗製中間体 1 2 A を得るまで濃縮した (~ 1 . 1 g)。MS(ES):m/z = 517.2 [M+H]⁺

30

【 0 2 6 3 】

中間体 1 2 B の製造 :

【 化 1 7 8 】



40

1 2 B

粗製中間体 1 2 A (~ 1 . 1 g) を M e O H (2 m L) に溶解し、ヒドラジン水和物 (

50

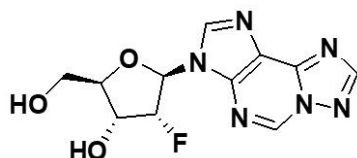
1 mL、65重量%水溶液)を加え、室温で1時間撹拌した。次いで混合液をDCM(20 mL)に希釈し、水(10 mL x 2)および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。得られた残渣をトリメトキシオルトホルメート(10 mL)に溶解し、100℃で2時間加熱した。溶媒を減圧除去し、粗生成物をシリカ(24 g)で精製して(溶離溶媒: 0 - 5%のMeOH/DCM)、中間体12Bを得た(0.7 g, 1.34 mmol, 収率: 60.1%)。¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 9.02 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.44 (dd, J=14.8, 2.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.13 (m, 1H), 4.65 (ddd, J=16.1, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.07 (dd, J=11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=11.7, 2.3 Hz, 1H), 0.95 (d, J=8.3 Hz, 18H), 0.19 - 0.11 (m, 12H) MS (ES): m/z = 523.2[M+H]⁺

10

【0264】

中間体12Cの製造:

【化179】



12C

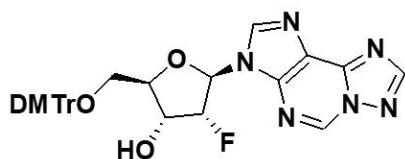
中間体12B(0.7 g, 1.34 mmol)/THF(10 mL)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1M, 0.67 mL, 0.67 mmol)/THF溶液を加えた。反応混合物を室温で20時間撹拌した。これにシリカ(5 g)を加えて濃縮し、シリカカラム(24 g)で精製して(溶離溶媒: 0 - 10%のMeOH/DCM(0.25%TEA含有))、中間体12Cを得た(0.31 g, 1.054 mmol, 収率: 79%)。¹H NMR (499 MHz、メタノール-d₄) 9.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.61 - 6.43 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H). MS (ES): m/z = 295.0[M+H]⁺

20

【0265】

中間体12Dの製造:

【化180】



12D

中間体12C(0.8 g, 2.72 mmol)/ピリジン(5 mL)溶液に4,4'-(クロロ(フェニル)メチレン)ビス(メトキシベンゼン)(1.20 g, 3.53 mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。次いで、MeOH(1 mL)を加え、さらに10分間撹拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカ(24 g)で精製し(溶離溶媒: 0 - 5%のMeOH/DCM(0.25%TEA含有))、中間体12Dを得た(1.1 g, 1.84 mmol, 収率: 68%)。MS(ES): m/z = 597.2[M+H]⁺

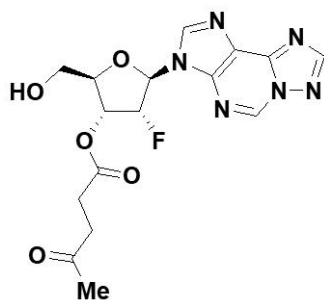
40

【0266】

中間体12Eの製造:

50

【化 1 8 1】



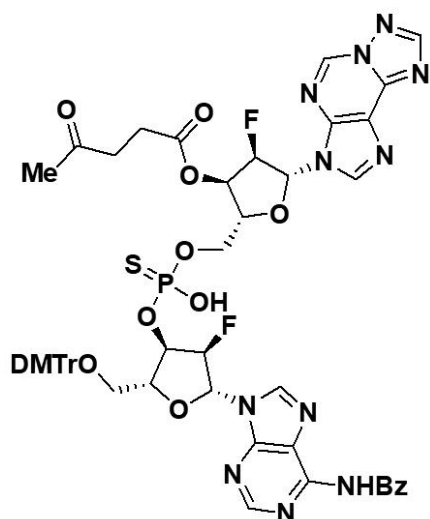
1 2 E

中間体 1 2 D (0 . 7 2 g , 1 . 2 0 7 m m o l) / D C M (2 0 m L) 溶液に 4 - オキソペンタン酸無水物 (0 . 3 8 8 g , 1 . 8 1 0 m m o l) 、続いて触媒量の D M A P (2 0 m g) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで D C M (2 0 m L) に希釈し、 NaHCO_3 水溶液および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮した。得られた残渣を D C M (2 0 m L) に溶解し、トリエチルシラン (0 . 7 0 2 g , 6 . 0 3 m m o l) 、続いて 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (0 . 4 7 g , 3 . 6 2 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。混合液を次いで飽和 NaHCO_3 水溶液および食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥し、乾固するまで濃縮した。得られた残渣をシリカ (2 4 g) で精製して (溶離溶媒 : 0 - 1 0 % の MeOH / DCM) 、中間体 1 2 E を得た (0 . 4 7 g , 1 . 2 0 m m o l , 収率 : 9 9 %) 。 ^1H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.46 - 6.25 (m, 1H), 5.94 - 5.65 (m, 2H), 4.47 (dd, $J=3.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.15 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.05 (br d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.02 - 2.57 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). MS (ES): $m/z = 393.1 [\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 2 6 7】

中間体 1 2 F の製造 :

【化 1 8 2】



1 2 F

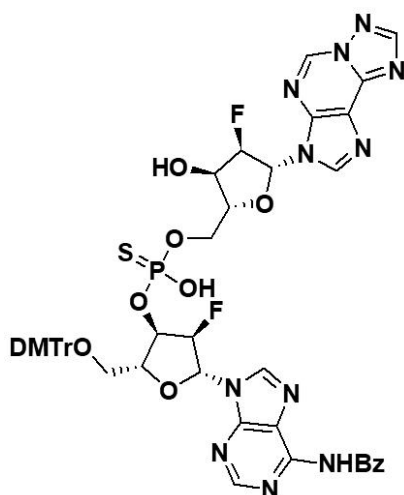
中間体 1 2 E (0 . 4 7 g , 1 . 2 m m o l) 、5 - (エチルチオ) - 1 H - テトラゾール (0 . 3 2 g , 2 . 4 5 m m o l) および攪拌子を含む 5 0 m L フラスコをアセトニトリル (4 m L) で 3 回共沸した。次いで、窒素雰囲気下で 4 モレキュラーシーブ (1 0 0 m g) および脱水アセトニトリル (4 m L) を加えた。この混合物 (I) を室温で 3 0 分間攪拌した。2 0 m L バイアル中、(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル

ジイソプロピルホスホロアミダイト (Sigma Aldrich, 1.50 g, 1.71 mmol) をアセトニトリル (2 mL) で 2 回共沸した。次いで、4 モレキュラーシーブ (100 mg) および ACN (2 mL) を加えた。この混合物 (II) を室温で 30 分間攪拌し、窒素の陽圧で混合物 I に混合物 II を加えた。混合物 (II) を完全に移動させるため、(II) を含む該バイアルを ACN (1 mL) で濯ぎ、混合物 (I) に加えた。次いで反応液を室温で 16 時間攪拌した。その後、(E)-N, N-ジメチル-N'- (3-チオキソ-3H-1, 2, 4-ジチアゾル-5-イル)ホルムイミドアミド (0.28 g, 1.35 mmol) を加え、反応液をさらに 10 分間攪拌した。得られた黄色溶液を次いで濾過し、濾液を EtOAc (30 mL) に希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮した。得られた残渣をシリカ (24 g) で精製し (溶離溶媒: 0-100% の EtOAc / ヘキサン (0.5% TEA 含有))、ジアステレオマーペアとして中間体 12 F を得た (1.02 g, 0.89 mmol, 収率: 74%)。MS(ES): m/z = 1146.2 [M+H]⁺

【0268】

中間体 12 G の製造:

【化183】



12 G

中間体 12 F (1.02 g, 0.89 mmol) / AcOH (6 mL) およびピリジン (4 mL) 溶液をヒドラジン水和物 (0.13 mL, 2.67 mmol, 65 重量% 水溶液) で処理した。室温で 15 分間攪拌後、反応を終えた。ペンタン-2, 4-ジオン (0.27 g, 2.67 mmol) を加え、さらに 10 分間攪拌した。反応液を次いで DCM (20 mL) に希釈し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮した。粗生成物をシリカ (24 g) で精製し (溶離溶媒: 0-10% の MeOH / DCM)、中間体 12 G を得た (0.7 g, 0.67 mmol, 収率: 75%)。MS(ES): m/z = 1048.1 [M+H]⁺

【0269】

中間体 12 H の製造:

10

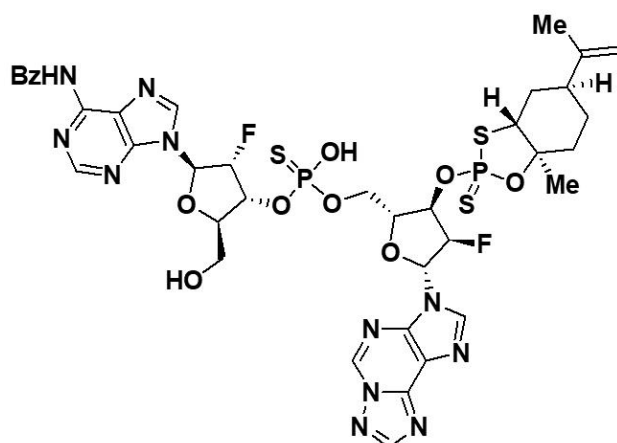
20

30

40

50

【化 1 8 4】



10

1 2 H

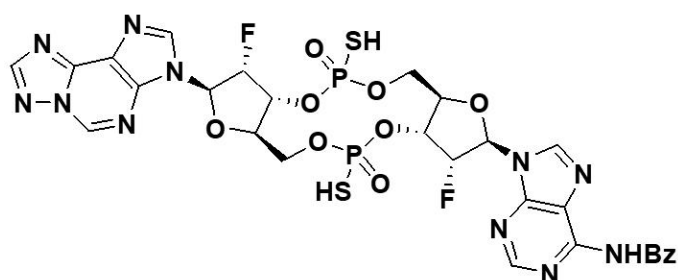
中間体 1 2 G (1 7 5 m g , 0 . 1 6 7 m m o l) および試薬 1 (1 4 9 m g , 0 . 3 3 4 m m o l) / アセトニトリル (4 m L) の溶液に DBU (0 . 0 5 0 m L , 0 . 3 3 4 m m o l) を加え、室温で 2 0 分間攪拌した。次いで、反応液に 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (2 1 5 m g , 1 . 6 7 0 m m o l) を加え、続けて室温で 3 0 分間攪拌した。次いで混合液を濃縮し、得られた残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (2 4 g) で精製し (溶離溶媒 : 0 - 3 0 % の MeOH / DCM)、中間体 1 2 H を得た (9 0 m g , 0 . 0 9 1 m m o l , 収率 : 5 4 %)。MS(ES): $m/z = 992.1 [M+H]^+$

20

【 0 2 7 0】

中間体 1 2 I の製造 :

【化 1 8 5】



30

1 2 I

中間体 1 2 H (9 0 m g , 0 . 0 9 1 m m o l) をアセトニトリル (4 m L) に懸濁した。DBU (0 . 0 4 5 m L , 0 . 1 8 m m o l) を加え、反応混合物を均一にした。反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣をエーテル (1 0 m L x 2) でトリチュレートした。粗製物質を逆相 ISCO カラムで精製し (1 0 0 g Gold C18 column ; 移動相 A : 0 . 0 1 n M NH₄OAc ; 移動相 B : 9 5 % ACN / 5 % H₂O (0 . 0 1 n M NH₄OAc 含有))、中間体 1 2 I を得た (5 5 m g , 0 . 0 6 7 m m o l , 収率 : 7 4 %)。MS(ES): $m/z = 823.8 [M+H]^+$

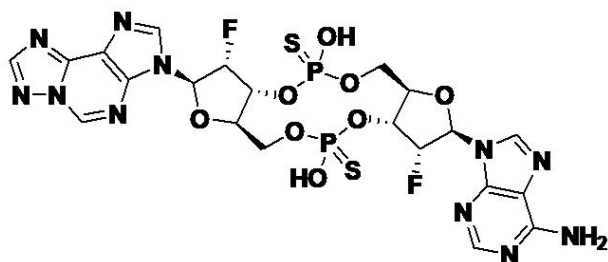
40

【 0 2 7 1】

実施例 1 2

50

【化 1 8 6】



ジアステレオマー 1 (1 2 - 1)

10

ジアステレオマー 2 (1 2 - 2)

実施例 1 0 - 1 および 1 0 - 2 の製造で述べた工程に従って、中間体 1 2 I (5 5 m g , 0 . 0 6 7 m m o l) から実施例 1 2 の 2 つのジアステレオマー (実施例 1 2 - 1 および実施例 1 2 - 2 の化合物) を得た。

実施例 1 2 - 1 : (8 . 5 m g) ^1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 9.40 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.59 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.02 - 5.86 (m, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 5.41 - 5.25 (m, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H), 4.19 - 4.06 (m, 2H).

MS (ES): $m/z = 720.3[\text{M}+\text{H}]^+$

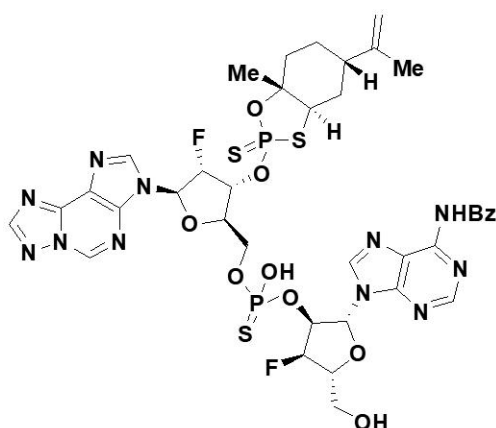
実施例 1 2 - 2 : (6 . 0 m g) ^1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 9.57 - 9.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.54 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 6.21 - 6.01 (m, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.65 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.51 (br d, $J=10.3$ Hz, 2H), 4.43 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=11.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=11.8, 4.1$ Hz, 1H). MS (ES): $m/z = 720.3[\text{M}+\text{H}]^+$

20

【 0 2 7 2】

中間体 1 2 J の製造：

【化 1 8 7】



30

1 2 J

中間体 1 2 H の製造で述べた工程に従って、中間体 1 2 G (3 0 0 m g , 0 . 2 8 6 m m o l) を試薬 2 (2 5 6 m g , 0 . 5 7 3 m m o l) と反応することで、中間体 1 2 J を得た (2 1 6 m g , 0 . 2 2 m m o l , 収率 : 7 6 %) 。 MS(ES): $m/z = 992.1 [\text{M}+\text{H}]^+$

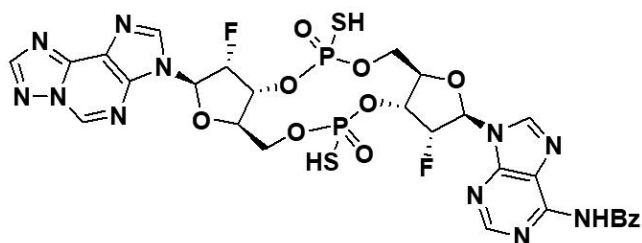
【 0 2 7 3】

中間体 1 2 K の製造：

40

50

【化 1 8 8】



1 2 K

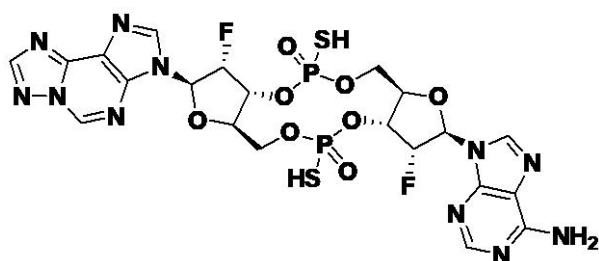
10

中間体 1 2 I の製造で述べた工程に従って、中間体 1 2 J (2 1 6 m g , 0 . 2 2 m m o l) から中間体 1 2 K を得た (1 5 2 m g , 0 . 1 9 m m o l , 収率 : 8 5 %) 。 MS (ES): $m/z = 823.8[M+H]^+$

【 0 2 7 4】

実施例 1 2 - 3 および 1 2 - 4

【化 1 8 9】



20

ジアステレオマー 3 (1 2 - 3)

ジアステレオマー 4 (1 2 - 4)

実施例 1 2 - 1 および 1 2 - 2 の製造で述べた工程に従って、中間体 1 2 K (1 9 2 m g , 0 . 2 3 3 m m o l) から実施例 1 2 の 2 つの異なるジアステレオマー (実施例 1 2 - 3 および実施例 1 2 - 4 の化合物) を得た。

実施例 1 2 - 3 : (2 0 m g) 1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 9.48 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 6.55 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 6.31 (d, $J=16.5$ Hz, 1 H), 5.96 - 5.74 (m, 1 H), 5.68 - 5.50 (m, 1 H), 5.40 - 5.27 (m, 1 H), 5.22 - 5.03 (m, 1 H), 4.66 (br d, $J=12.2$ Hz, 1 H), 4.58 - 4.38 (m, 3 H), 4.23 - 3.97 (m, 2 H). MS (ES): $m/z = 720.3[M+H]^+$

30

実施例 1 2 - 4 : (1 3 . 6 m g) 1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 9.56 - 9.25 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.39 (d, $J=15.3$ Hz, 1 H), 6.14 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H), 6.04 - 5.86 (m, 1 H), 5.63 - 5.42 (m, 2 H), 5.39 - 5.22 (m, 1 H), 4.67 - 4.51 (m, 3 H), 4.45 (br d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 4.04 (dt, $J=12.7, 6.5$ Hz, 2 H). MS (ES): $m/z = 720.3[M+H]^+$

【 0 2 7 5】

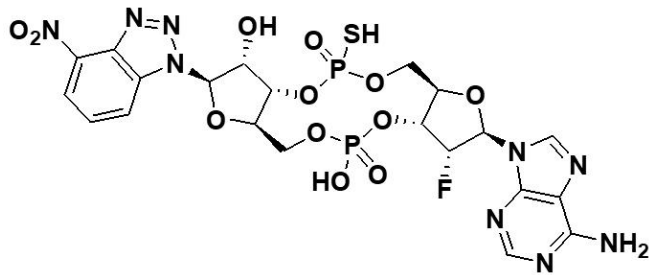
40

実施例 1 3

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 1 2 , 1 8 - ジヒドロキシ - 1 7 - (4 - ニトロ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 3 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 5 , 1 2 5 - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 6 , 1 0] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン

50

【化 190】



ジアステレオマー 1 (13 - 1)

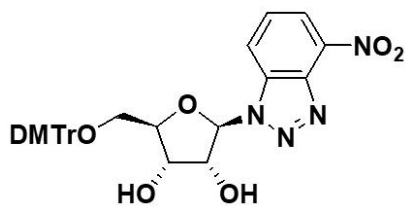
10

ジアステレオマー 2 (13 - 2)

【0276】

中間体 13A の製造：

【化 191】

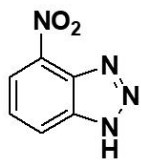


20

13A

ステップ 1：

【化 192】

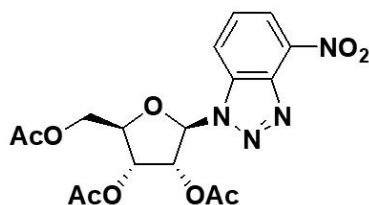


1H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール (5 g , 42 . 0 mmol) / 濃 H₂SO₄ (150 mL) 溶液を 0℃ に冷却した。これに硝酸カリウム (8 . 49 g , 84 mmol) を 20 分かけて小量ずつ加えた。次いで反応液を 60℃ で 1 . 5 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、氷 (100 g) に注いだ。室温に加温後、得られた固体を回収し、水 (10 mL x 3) で洗浄した。該固体を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で処理し、5 分間攪拌した。得られた固体を回収し、水 (10 mL x 3) およびヘキサン (10 mL x 3) で洗浄し、真空乾燥して、所望の生成物を得た (5 . 82 g、収率：84%)。LCMS: M/Z:165.00(M+H) ¹H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 13.10 (br s, 1H), 8.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.1 Hz, 1H)

30

ステップ 2：

【化 193】



40

(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (アセトキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 , 3 , 4 - トリイルトリアセテート (10 g , 31 . 4 mmol) および 4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール (5 . 16 g , 31 . 4 mmol) / DCM (50 mL) の溶液に、ペルクロロスタンナン (1 . 47 mL , 12 . 6 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応液にゆっくりと飽和 NaHCO

50

3 水溶液 (3 0 0 m L) を加えた。混合液を次いで D C M (3 0 0 m L x 3) で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。得られた残渣をシリカで精製し (溶離溶媒 : 0 - 5 0 % の E t O A c / ヘキサン) 、所望の (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (アセトキシメチル) - 5 - (4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾル - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジイルジアセテートを得た (5 . 7 g 、収率 : 4 3 %) 。LCMS: M/Z 422.85 (M+H) ^1H NMR (499 MHz, DMSO- d_6) 8.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.15 (dd, J=5.4, 3.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.34 (dd, J=12.3, 3.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=12.5, 4.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.86 (s, 3H)

10

ステップ 3 :

【化 1 9 4】



(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (アセトキシメチル) - 5 - (4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾル - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジイルジアセテート (4 g , 9 . 5 m m o l) / M e O H (3 0 m L) 溶液にアンモニアを 1 5 分間吹き込み、その後室温で 1 6 時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣をピリジン (5 m L) で共沸し、次いでピリジン (2 0 m L) に溶解した。4 , 4 ' - (クロロ (フェニル) メチレン) ビス (メトキシベンゼン) (3 . 8 5 g , 1 1 . 3 6 m m o l) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を次いで M e O H (1 m L) でクエンチし、さらに 1 0 分間攪拌した。反応液を次いで減圧濃縮し、得られた残渣をシリカで精製し (溶離溶媒 : 0 - 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン) 、中間体 1 3 A を得た (3 . 7 g , 5 . 5 6 m m o l , 収率 : 5 9 %) 。

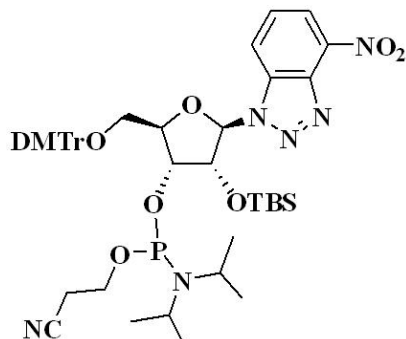
20

【 0 2 7 7 】

30

中間体 1 3 B の製造 :

【化 1 9 5】

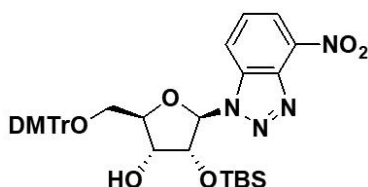


40

1 3 B

ステップ 1 :

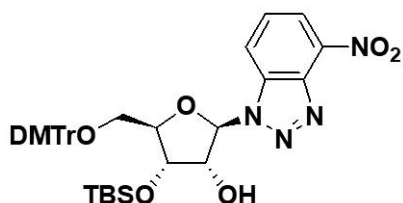
【化 1 9 6】



50

異性体 1

【化 1 9 7】



異性体 2

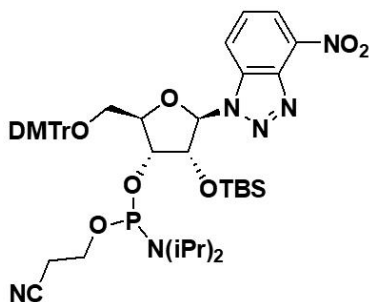
中間体 1 3 A (3 . 7 g , 6 . 1 8 m m o l) / 脱水ピリジン (2 5 m L) の溶液に 1 H - イミダゾール (1 . 2 6 2 g , 1 8 . 5 4 m m o l) 、続いて t e r t - ブチルクロロジメチルシラン (0 . 9 7 8 g , 6 . 4 9 m m o l) を滴下して加えた。反応液を室温で 6 時間攪拌し、次いで M e O H (1 m L) でクエンチし、さらに 1 0 分間攪拌し続けた。反応混合物を次いで濃縮し、得られた残渣をシリカゲルで精製して (溶離溶媒 : 0 - 6 0 % の E t O A c / ヘキサン) 、 2 つの異性体 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾル - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オールを得た。

異性体 1 : (1 . 6 g , 2 . 2 4 m m o l , 収率 : 3 6 %) ^1H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 9.26 - 9.18 (m , 1 H) , 8.28 (s , 1 H) , 7.48 (d , J = 7.3 Hz , 2 H) , 7.39 - 7.29 (m , 6 H) , 7.27 - 7.22 (m , 1 H) , 7.09 - 7.05 (m , 1 H) , 6.88 - 6.83 (m , 4 H) , 6.74 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 6.67 (d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 4.67 (t , J = 5.0 Hz , 1 H) , 4.34 - 4.31 (m , 1 H) , 4.27 - 4.22 (m , 1 H) , 3.81 (d , J = 0.9 Hz , 6 H) , 3.57 - 3.47 (m , 2 H) , 2.70 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 0.92 - 0.87 (m , 9 H) , 0.07 - 0.04 (m , 3 H) , 0.02 - -0.02 (m , 3 H)

異性体 2 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾル - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (2 . 1 g , 2 . 9 5 m m o l , 収率 : 4 8 %) ^1H NMR (499 MHz、クロロホルム - d) 8.28 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 8.23 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.58 (t , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.20 - 7.09 (m , 9 H) , 6.73 - 6.68 (m , 4 H) , 6.43 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 5.15 - 5.11 (m , 1 H) , 4.91 - 4.87 (m , 1 H) , 4.33 - 4.29 (m , 1 H) , 3.78 (d , J = 2.6 Hz , 6 H) , 3.41 (dd , J = 10.8 , 2.7 Hz , 1 H) , 3.12 - 3.07 (m , 2 H) , 2.07 (s , 1 H) , 1.55 (s , 12 H) , 1.29 (t , J = 7.2 Hz , 1 H) , 0.91 (s , 9 H) , 0.12 (s , 3 H) , 0.02 - -0.04 (m , 3 H)

ステップ 2 :

【化 1 9 8】



(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (4 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾル - 1 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (ステップ 1 の異性体 1) (1 . 3 g , 1 . 8 2 4 m m o l) / 無水 D C M (1 5 m L) の溶液に 1 . 0 M の 1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル (1 . 4 5 9 m L , 1 . 8 2 4 m m o l) / アセトニトリル溶液を加え、続いて 3 - ((ビス (ジ

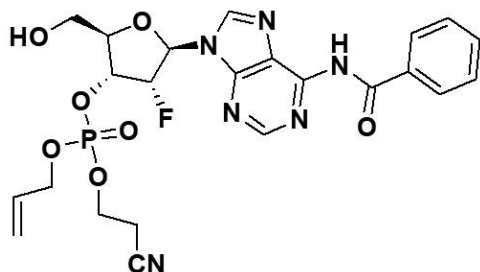
イソプロピルアミノ)ホスファニル)オキシ)プロパンニトリル(0.82 g, 2.74 mmol)を滴下して加えた。滴下終了後、混合液を室温で10時間撹拌した。その後、混合液をMeOH(2 mL)でクエンチし、次いでDCM(100 mL)に希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、次いで乾固するまで濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(40 g column; 溶離溶媒: 0-80%のEtOAc/ヘキサン(0.5% Et₃N含有))、中間体13Bを得た(1.4 g, 1.533 mmol, 収率: 84%)。m/z: 830.0 (M+H: LCMSの移動相にTFAを含み、加水分解した値)

【0278】

中間体13Cの製造:

10

【化199】



13C

20

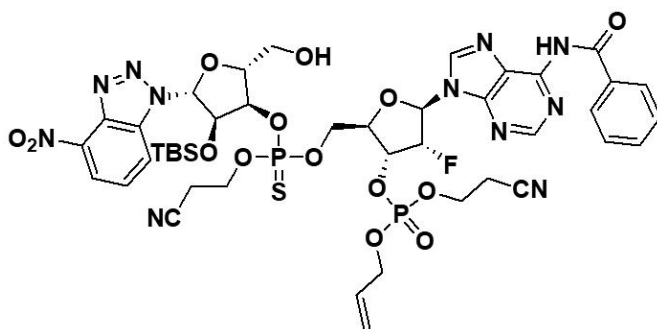
中間体13B(5 g, 5.71 mmol)を脱水アセトニトリル(5 mL)で共沸した。次いで4 モレキュラーシーブ(0.2 g)およびアセトニトリル(15 mL)を加えた。この混合物にプロパ-2-エン-1-オール(0.663 g, 11.42 mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した。反応混合物に1H-テトラゾール(0.800 g, 11.42 mmol)を加え、室温でさらに30分間撹拌した。次いで2-ヒドロペルオキシ-2-(2-ヒドロペルオキシブタン-2-イル)ペルオキシ)ブタン(2.40 g, 11.4 mmol)を反応液に加え、30分間撹拌し続けた。反応液を次いでセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をDCM(15 mL)に溶解し、2,2-ジクロロ酢酸(4.42 g, 34.2 mmol)を滴下して加えた。30分間撹拌後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、DCM(30 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルで精製し(溶離溶媒: 0-10%のMeOH/DCM)、中間体13Cを得た(2.86 g, 5.23 mmol, 収率: 92%)。m/z: 547.2 (M+H)

30

【0279】

中間体13Dの製造:

【化200】



40

13D

中間体13C(182 mg, 0.33 mmol)および1H-テトラゾール(78 mg, 1.11 mmol)の混合物/脱水ACN(5 mL)溶液を乾固するまで濃縮した。この工程を2回繰り返した。別の容器中、中間体13B(250 mg, 0.278 mmol)

50

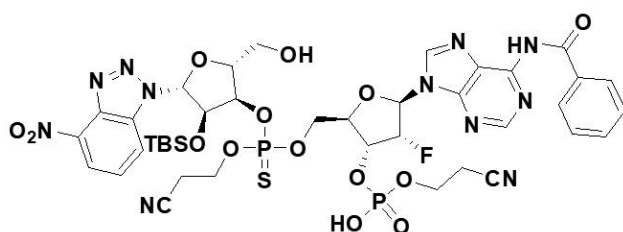
を A C N (5 m L) に溶解し、乾固するまで濃縮した。この工程を 2 回繰り返した。中間体 1 3 B に、次いで 3 モレキュラーシーブ (0 . 5 g) およびアセトニトリル (1 0 m L) を加え、この溶液を次いで中間体 1 3 C / 脱水 A C N (2 m L) 溶液に加えた。反応液を室温で 9 0 分間攪拌し、次いで (E) - N , N - ジメチル - N ' - (3 - チオキソ - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (1 1 4 m g , 0 . 5 6 m m o l) を加え、3 0 分間攪拌し続けた。反応液を次いでセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を D C M (5 m L) に溶解し、次いで 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (0 . 1 3 8 m L , 1 . 6 6 m m o l) を滴下して加えた。反応混合物を濃縮し、次いで M e O H で数回共沸した。この粗生成物、中間体 1 3 D は次のステップにおいて直接使用した。m/z : 1088.6 (M+H)

10

【 0 2 8 0 】

中間体 1 3 E の製造 :

【 化 2 0 1 】



20

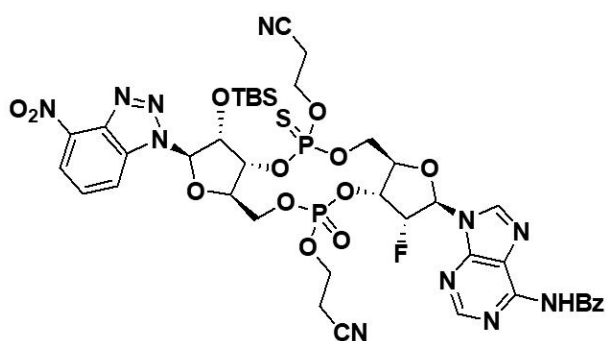
1 3 E

粗製中間体 1 3 D / アセトン (2 m L) 溶液にヨウ化ナトリウム (0 . 2 1 g , 1 . 3 9 m m o l) を加えて、5 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を乾固するまで濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離溶媒 : D C M (0 - 4 0 % の M e O H 含有)) 、中間体 1 3 E を得た。 (2 0 0 m g 、 3 ステップの収率 : 6 9 % 、) LCMS(ES,m/z) : 1048.4 [M+H]⁺

【 0 2 8 1 】

中間体 1 3 F の製造 :

【 化 2 0 2 】



30

1 3 F

1 - (メシチルスルホニル) - 3 - ニトロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (2 8 3 m g , 0 . 9 5 m m o l) / ピリジン (5 m L) 溶液に中間体 1 3 E (2 0 0 m g , 0 . 1 9 m m o l) / ピリジン (2 m L) 溶液を滴下して加えた。混合液を室温で終夜攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣を次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離溶媒 : D C M (0 - 1 5 % の M e O H 含有)) 、生成物である中間体 1 3 F を得た。 (1 4 6 m g , 7 4 %) LCMS(ES,m/z) : 1030.4 [M+H]⁺

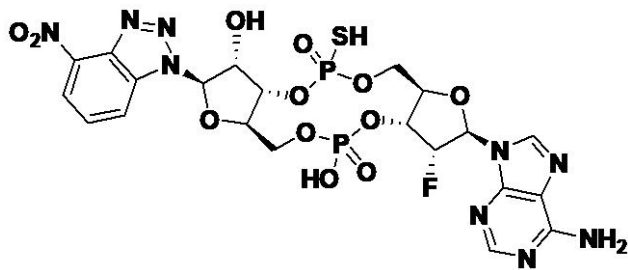
【 0 2 8 2 】

実施例 1 3

40

50

【化 2 0 3】



ジアステレオマー 1 (1 3 - 1)

10

ジアステレオマー 2 (1 3 - 2)

中間体 1 3 F (1 4 6 m g) を 7 N アンモニア / M e O H (3 m L) に溶解し、5 0 で 1 0 時間加熱して、反応液を窒素雰囲気下で乾固するまで濃縮した。得られた固形物をトリエチルアミン 3 フッ化水素酸塩 (0 . 5 m L) に懸濁し、3 7 で 2 時間加熱した。反応液に 2 M 酢酸アンモニウム溶液 (2 m L) を加えて、2 0 分間攪拌し続けた。反応液を次いで濾過し、分取 H P L C クロマトグラフィーで精製し (カラム : X s e l e c t R P P r e p C 1 8 O B D ; 5 μ m ; 1 9 X 1 5 0 m m ; 流速 : 2 0 . 0 m L / 分 ; 移動相 A : 1 0 0 m M N H 4 O A c (p H 4 . 7) ; 移動相 B : アセトニトリル) 、 2 つの立体異性体、実施例 1 3 - 1 および実施例 1 3 - 2 の化合物を得た。

実施例 1 3 - 1 : (9 . 3 m g 、 収率 : 1 4 . 7 %) m / z : 7 0 6 . 1 (M + H) ¹H NMR (4 9 9 M H z 、 メタノール - d ₄) 8 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) , 8 . 3 2 (d , J = 7 . 6 3 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (t , J = 8 . 1 1 H z , 1 H) , 6 . 5 5 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d d , J = 1 6 . 4 7 H z , 1 H) , 5 . 4 2 (b r d , J = 3 . 2 2 H z , 1 H) , 5 . 2 8 - 5 . 3 6 (m , 6 H) , 5 . 1 3 - 5 . 2 5 (m , 1 H) , 5 . 0 1 - 5 . 1 2 (m , 2 H) , 4 . 3 9 - 4 . 5 9 (m , 3 H) , 4 . 3 2 (b r d , J = 1 1 . 5 6 H z , 1 H) , 4 . 0 6 - 4 . 2 1 (m , 2 H)

20

実施例 1 3 - 2 : (8 m g 、 収率 : 1 2 . 0 %) ¹H NMR (4 9 9 M H z 、 メタノール - d ₄) 8 . 5 7 (d , 1 H) , 8 . 5 1 (d , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 7 . 7 5 H z , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 7 4 (t , J = 8 . 0 5 H z , 1 H) , 6 . 5 5 (s , 1 H) , 6 . 4 3 (d , 1 H) , 5 . 5 1 (s , 2 H) , 5 . 4 6 (b r s , 2 H) , 5 . 3 6 (b r s , 3 H) , 5 . 2 0 (b r s , 6 H) , 5 . 0 0 - 5 . 1 1 (m , 1 0 H) , 4 . 6 1 (b r d , J = 1 1 . 6 8 H z , 2 0 H) , 4 . 4 2 (b r d , J = 1 0 . 6 1 H z , 1 0 H) , 4 . 3 0 (b r d , J = 1 1 . 3 2 H z , 5 H) , 4 . 0 1 - 4 . 1 8 (m , 9 H) . m / z : 7 0 6 . 1 (M + H)

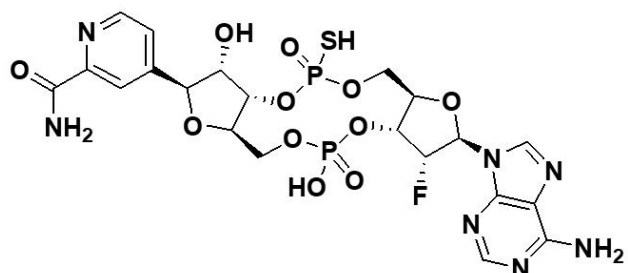
30

【 0 2 8 3】

実施例 1 4

4 - [(1 R , 6 R , 8 S , 9 S , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 8 - フルオロ - 3 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 1 2 - ジオキソ - 1 2 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 8 - イル] ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 0 4】



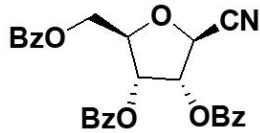
40

1 4

中間体 1 4 A の製造 :

50

【化 2 0 5】



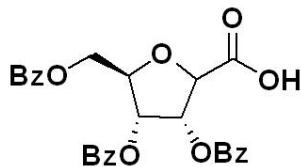
1 4 A

(2S, 3R, 4R, 5R) - 2 - アセトキシ - 5 - ((ベンゾイルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾエート (10 g, 19.82 mmol) / DCM (30 mL) 溶液に窒素雰囲気下でトリメチルシランカルボニトリル (3.47 mL, 27.8 mmol)、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (2.45 mL, 19.82 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。この反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌し続けた。混合液を EtOAc (100 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥した。混合液を次いで減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (80 g column; 0 - 50% の EtOAc / ヘキサン)、中間体 14A を得た (7.56 g、収率: 81%)。¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.04 - 7.90 (m, 4H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.51 - 7.34 (m, 6H), 6.03 (dd, J=5.3, 4.5 Hz, 1H), 5.88 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 2H), 4.64 (d, J=8.4 Hz, 1H)

【0 2 8 4】

中間体 14B の製造:

【化 2 0 6】



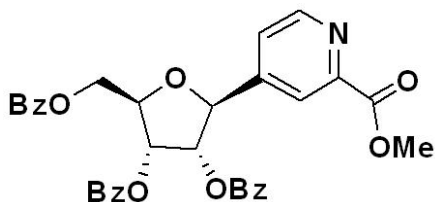
1 4 B

中間体 14A (15 g, 31.8 mmol) / AcOH (40 mL) 溶液に塩酸 (5.30 mL, 63.6 mmol) を加えた。反応混合物を 120 ° で 40 分間加熱し、乾固するまで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (120 g column; 0 - 60% の EtOAc / ヘキサン)、中間体 14B を得た (12.6 g, 25.7 mmol, 収率: 81%)。分析条件 (保持時間 = 0.73 分; 溶離溶媒: H₂O / MeOH (0.05% TFA 含有); Shimadzu HPLC Xterra-S5-C18 4.6 x 50 mm; グラジエント = 4 分; 波長 = 220 nm) MS(ES): m/z = 490 [M+H]⁺

【0 2 8 5】

中間体 14C の製造:

【化 2 0 7】



1 4 C

(4, 4' - ジ - t - ブチル - 2, 2' - ビピリジン)ビス [3, 5 - ジフルオロ - 2 - [5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジニル - N] フェニル - C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスファート (0.24 g, 0.24 mmol)、ニッケル (II) ク

ロライドエチレングリコールジメチルエーテル錯体 (0.260 g, 1.19 mmol)、4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン (0.32 g, 1.19 mmol) および攪拌子を50 mLのバイアルに加えた。次いで、中間体14B (5.81 g, 11.85 mmol)、続いてメチル4-プロモピコリネート (3.07 g, 14.22 mmol)、およびCs₂CO₃ (6.18 g, 18.95 mmol)を加えた。バイアルを次いで窒素雰囲気下に置き、脱水DMA (118 mL)を加え、その後溶液を15分間窒素で脱気した。次いでバイアルを密封し、蓋をパラフィルムで包んだ。バイアルを34 W Blue LEDから約8 cm離れた場所に静置し、LEDを直接バイアルの側面に照射した。反応液を次いで72時間攪拌した。粗製反応混合物を次いで水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) の混合液に注いだ。水層を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせて水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。次いで生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し (120 g column; 0-80%のEtOAc/ヘキサン; 40分)、中間体14Cを得た (2.8 g, 4.81 mmol, 収率: 41%)。¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 8.66 (dd, J=0.61, 5.02 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93-8.07 (m, 6H), 7.65 (d, J=5.13 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 6H), 5.74 (t, J=5.33 Hz, 1H), 5.54 (t, J=5.71 Hz, 1H), 5.38 (d, J=5.94 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=3.04, 12.17 Hz, 1H), 4.79 (td, J=3.39, 5.10 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=3.65, 12.17 Hz, 1H), 1.21 (t, J=7.15 Hz, 1H)

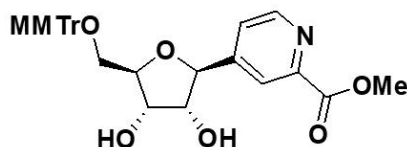
10

【0286】

中間体14Dの製造:

20

【化208】



14D

中間体14C (2.7 g, 4.59 mmol) に脱水MeOH (20 mL) およびナトリウムメトキシド (5.96 mL, 2.98 mmol)を加えた。混合物を14時間攪拌し、Dowex 50W-X8 H+レジンで中和した。混合液を濾過し、MeOHで洗浄し、次いで濾液を乾固するまで濃縮した。粗製中間体/ピリジン (20 mL) 溶液に (クロロ (4-メトキシフェニル) メチレン) ジベンゼン (1.67 g, 4.70 mmol) / DCM (5 mL) 溶液をゆっくりと0℃で加えた。混合物を次いで室温で終夜攪拌した。次いで溶媒を除去し、得られた残渣を水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) の混合溶液に注いだ。水層を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗製反応物を次いでカラムクロマトグラフィーで精製し (40 g column; 0-10%のMeOH/DCM)、中間体14Dを得た (1.1 g、収率: 45%)。¹H NMR (499 MHz、クロロホルム-d) 8.69 (d, J=4.71 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, J=4.93 Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 9H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.87 (d, J=6.79 Hz, 1H), 4.07-4.27 (m, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.80-3.84 (m, 3H), 3.55 (t, J=1.00 Hz, 1H), 3.52 (d, J=3.34 Hz, 1H), 3.38 (br d, J=3.55 Hz, 1H)

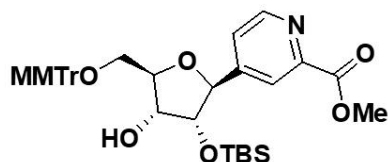
30

40

【0287】

中間体14Eおよび14Fの製造:

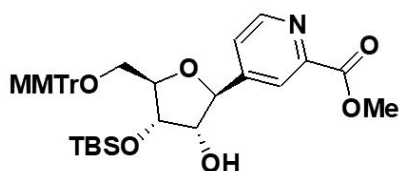
【化209】



50

1 4 E

【化 2 1 0】



1 4 F

中間体 1 4 D (1 . 1 g , 2 . 0 3 m m o l) およびイミダゾール (0 . 4 2 g , 6 . 0 9 m m o l) / D C M の溶液にゆっくりと T B S - C l (0 . 3 3 7 g , 2 . 2 3 4 m m o l) を加え、5 時間攪拌し、次いで M e O H (5 m L) を加えた。混合溶液を 1 時間攪拌し、乾固するまで濃縮した。粗生成物を直接シリカクロマトグラフィーで精製し (4 0 g c o l u m n ; 0 - 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン)、中間体 1 4 E および中間体 1 4 F を得た。

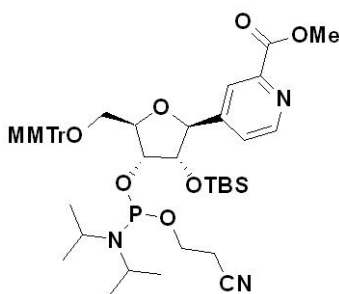
中間体 1 4 E : (4 4 5 m g , 0 . 6 7 8 m m o l , 収率 : 3 3 . 4 %) ^1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 8.67 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=1.05, 5.02$ Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.22-7.40 (m, 8H), 6.86-6.93 (m, 2H), 4.90-4.92 (m, 1H), 4.25 (dd, $J=5.02, 8.05$ Hz, 1H), 4.19 (br d, $J=2.19$ Hz, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.80-3.81 (m, 3H), 3.74-3.75 (m, 3H), 3.58 (dd, $J=2.72, 10.56$ Hz, 1H), 3.14-3.32 (m, 2H), 0.83-0.93 (m, 9H), -0.05--0.02 (m, 3H), -0.12--0.10 (m, 3H)

中間体 1 4 F : (4 1 8 m g , 0 . 6 3 7 m m o l , 収率 : 3 1 . 4 %) ^1H NMR (499 MHz、メタノール - d_4) 8.66 (dd, $J=0.63, 5.02$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, $J=5.19$ Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.22-7.39 (m, 8H), 6.89 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.89-4.92 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 3H), 3.90-4.05 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 3H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.58 (dd, $J=2.87, 10.61$ Hz, 1H), 3.13-3.32 (m, 1H), 0.88-0.88 (m, 1H), 0.86-0.88 (m, 8H), 0.17 (br d, $J=11.50$ Hz, 1H), 0.06-0.08 (m, 3H), -0.02-0.00 (m, 3H)

【 0 2 8 8 】

中間体 1 4 G の製造 :

【化 2 1 1】



1 4 G

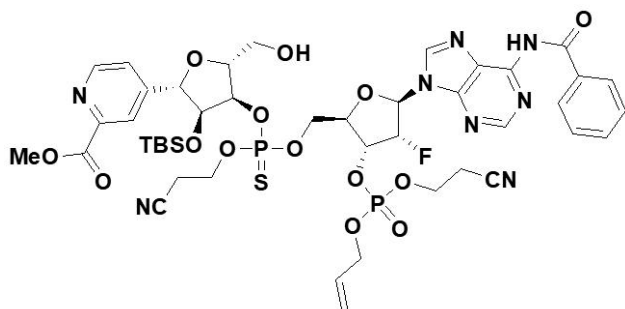
中間体 1 4 E (4 4 5 m g , 0 . 6 8 m m o l) / 無水 D C M (1 0 m L) 溶液に 1 . 0 M の 1 H - イミダゾール - 4 , 5 - ジカルボニトリル (0 . 5 4 3 m L , 0 . 5 4 3 m m o l) / アセトニトリル溶液、続いて 3 - ((ビス (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ) プロパンニトリル (0 . 4 0 9 g , 1 . 3 6 m m o l) を滴下して加えた。滴下終了後、混合液を室温で 1 0 時間攪拌し、M e O H (2 m L) でクエンチし、次いで D C M (1 0 0 m L) に希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥して、乾固するまで濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (4 0 g c o l u m n ; 溶離溶媒 : 0 - 5 0 % の E t O A c / D C M (0 . 5 % E t

3 N 含有))、中間体 14 G を得た (449 mg, 0.52 mmol, 収率: 77%)。

【0289】

中間体 14 H の製造:

【化212】



10

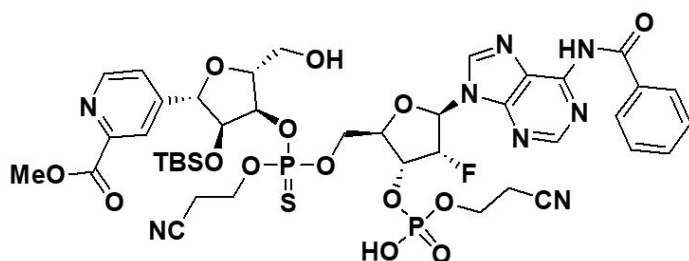
14 H

中間体 13 C (158 mg, 0.29 mmol) および 1 H - テトラゾール (92 mg, 1.31 mmol) の混合物 / 脱水 ACN (5 mL) を乾固するまで濃縮した。この工程を 2 回繰り返した。中間体 14 G (225 mg, 0.263 mmol) を ACN (5 mL) に溶解し、乾固するまで濃縮した。この工程を 2 回繰り返した。次いで、3 モレキュラーシーブ (0.5 g) および アセトニトリル (10 mL) を中間体 14 B に加え、この溶液を続いて中間体 13 C / 脱水 ACN (2 mL) に加えた。反応液を室温で 90 分間
20 攪拌し、(E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (108 mg, 0.53 mmol) を加え、続けて 10 時間攪拌した。反応物を次いでセライト濾過し減圧濃縮した。得られた残渣を DCM (5 mL) に溶解し、次いで 2, 2 - ジクロロ酢酸 (0.130 mL, 1.58 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を濃縮し、次いで MeOH で数回共沸した。該粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (12 g column; 0 - 20% の MeOH / DCM; 15 分)、中間体 14 H を得た (70 mg, 収率: 25%)。中間体 14 H は直接次のステップにおいて使用した。m/z: 1061.4 (M+H)

【0290】

中間体 14 I の製造:

【化213】



30

14 I

中間体 14 H (70 mg) / アセトン (2 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (0.118 g, 0.79 mmol) を加えた。混合液を 50 °C で 2 時間攪拌し、乾固するまで濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (溶離溶媒: 0 - 40% の MeOH / DCM) 中間体 14 I を得た (30 mg, 収率: 44%)。LCMS (ES, m/z): 1021.4 [M+H]⁺

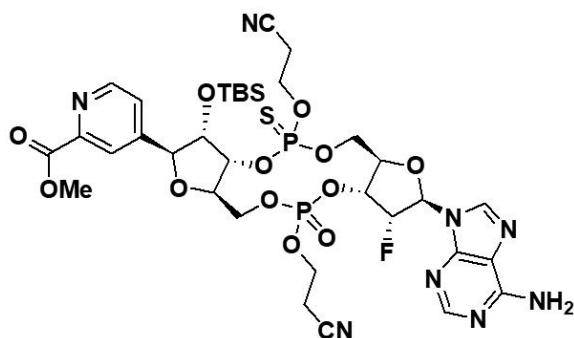
【0291】

中間体 14 J の製造:

40

50

【化 2 1 4】



10

1 4 J

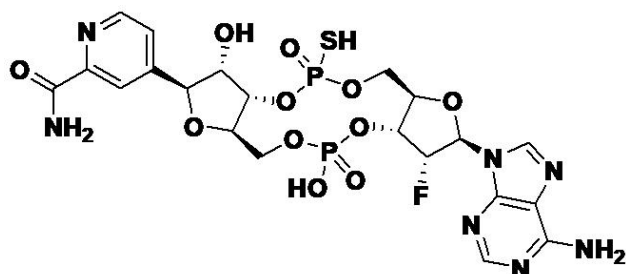
1 - (メシチルスルホニル) - 3 - ニトロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (8 7 m g , 0 . 2 9 m m o l) / ピリジン (3 m L) 溶液に中間体 1 4 I (3 0 m g , 0 . 0 2 9 m m o l) / ピリジン (2 m L) 溶液を滴下して加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (溶離溶媒 : 0 - 1 5 % の M e O H / D C M) 、生成物である中間体 1 4 J を得た (2 5 m g 、収率 : 8 5 %) 。 LCMS (ES , m / z) : 1 0 0 3 . 4 [M + H] ⁺

【 0 2 9 2】

実施例 14

20

【化 2 1 5】



1 4

30

中間体 1 4 J (2 5 m g) を 7 N アンモニア / M e O H (2 m L) に溶解し、5 0 ℃ で 1 0 時間加熱した。混合液を窒素雰囲気下で乾固するまで濃縮した。得られた固体をトリエチルアミン 3 フッ化水素酸塩 (0 . 5 m L) に懸濁し、3 7 ℃ で 2 時間加熱した。反応液に、次いで 2 M 酢酸アンモニウム溶液 (2 m L) を加え、2 0 分間撹拌し続けた。次いで混合液を濾過し、分取 H P L C クロマトグラフィーで精製し (カラム : A g i l e n t Z o r b a x E c l i p s e P l u s C 1 8 P r e p c o l u m n ; 5 μ m ; 2 1 . 2 X 2 5 0 m m ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 移動相 A : 1 0 0 m M N H ₄ O A c (p H 6 . 5) ; 移動相 B : アセトニトリル) 、実施例 1 4 の化合物を得た (0 . 7 m g) 。 m / z : 6 6 4 . 4 (M + H) ⁺ ¹ H N M R (4 9 9 M H z 、メタノール - d ₄) 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (m , 1 H) , 8 . 4 7 - 8 . 5 2 (m , 1 H) , 8 . 2 4 - 8 . 3 0 (m , 1 H) , 8 . 0 6 - 8 . 1 1 (m , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 3 6 - 6 . 4 2 (m , 1 H) , 5 . 3 0 - 5 . 4 6 (m , 1 H) , 4 . 9 6 - 5 . 0 0 (m , 3 H) , 4 . 5 6 - 4 . 6 4 (m , 2 H) , 4 . 3 1 - 4 . 4 3 (m , 2 H) , 4 . 1 8 - 4 . 2 8 (m , 2 H) , 4 . 0 3 - 4 . 1 3 (m , 2 H)

40

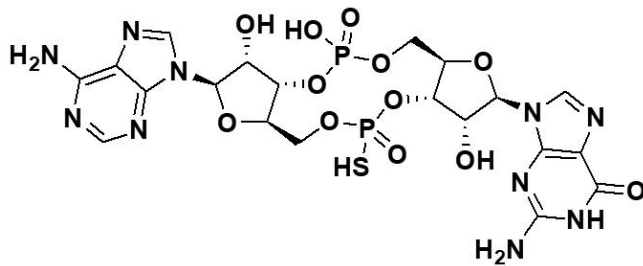
【 0 2 9 3】

実施例 1 5

(1 S , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 1 7 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 9 , 1 8 - トリヒドロキシ - 1 2 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 , 5 , 1 2 - ジホスファトリシクロ [1 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン

50

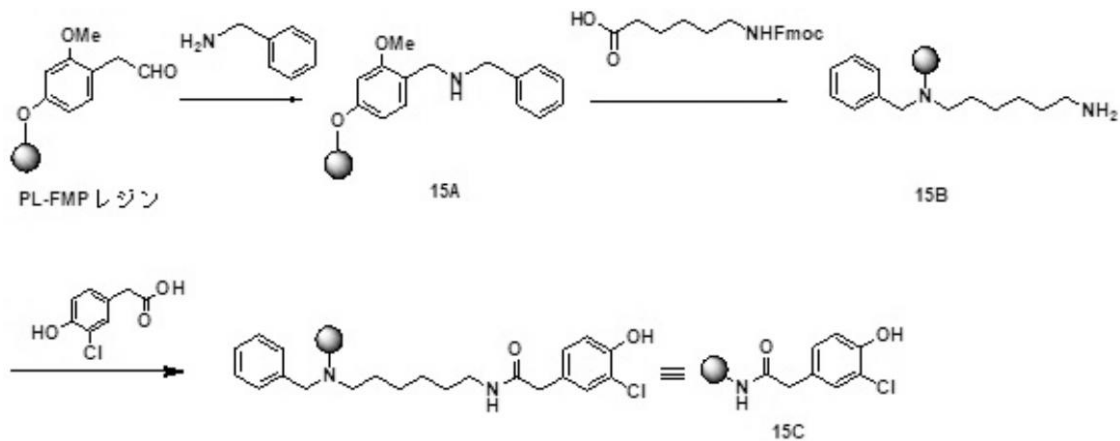
【化 2 1 6】



【 0 2 9 4】

ステップ 1 :

【化 2 1 7】



PL-FMPレジン(2-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)エチルポリスチレン; 85 g; ロード: 1.00 mmol/g; ~85 mmol; 100-200メッシュ; Novabiochem)をDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)(~600 mL)で室温下膨潤し、過剰量の溶媒を除去した。DMF(400 mL)を追加した後、フェニルメタンアミン(21.43 g, 200 mmol)および酢酸(18 mL, 9.43 mmol)(3% x 600 mL = 18.5 mL)を反応容器に加えた。10分搅拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(33.9 g, 160 mmol)を加え、反応液を終夜搅拌した。その後、レジンを次の洗浄手順で処理した(洗浄手順: DMF(1回)、次いでTHF/H₂O/AcOH(6:3:1)、DMF、DCM(それぞれ3回)、5% Et₃N含有DCM(3回)、最後にMeOH)。その後、真空室温で終夜乾燥し、レジン15Aを得た(ロード: 0.87 mmol/g)。

【 0 2 9 5】

6-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸(14.40 g, 40.8 mmol)およびHATU(15.49 g, 40.8 mmol)/DMF(60 mL)溶液に予め膨潤したレジン15A(ロード: 0.87 mmol/g、レジン: 23.3 g)およびDIEA(11.39 mL, 65.2 mmol)を加えた。反応混合物を10時間搅拌し、レジンを次の洗浄手順で処理した(洗浄手順: DMF、DCM、DMF、MeOH、DCM、DMF(それぞれ2回ずつ))。レジンを次いで20%ピペリジン/DMF(3回; 5分/回)で処理した。レジンをDMFおよびDCM(2回)で洗浄し、乾燥してレジン15Bを得た(ロード: 0.76 mmol/g)。

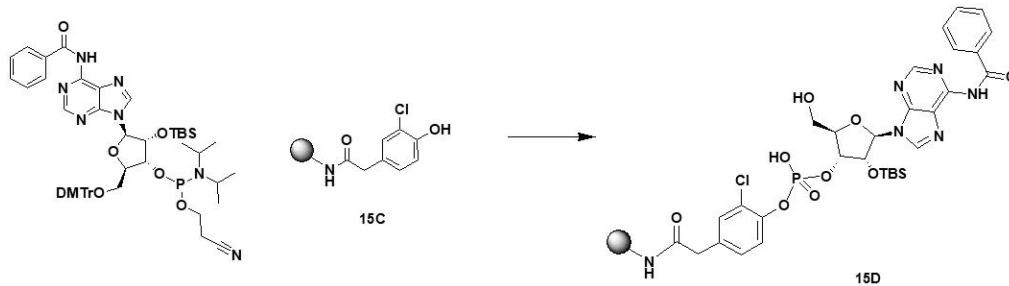
【 0 2 9 6】

レジン15B(16 mmol, 25 g、ロード: 0.76 mmol/g)を窒素雰囲気下、脱水DMFで膨潤し(2回)、脱水DMF(100 mL)を追加して懸濁し、2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸(8.956 g, 48.0 mmol)およびDIEA(13.97 mL, 80 mmol)を加えた。反応液を数分間搅拌し、次いでHATU(18.3 g, 48.0 mmol)を加え、10時間搅拌し続けた。レジンを次の

洗浄手順で処理した（洗浄手順：DMF、DCM、THF、MeOHおよびTHF）。その後、レジンをNaOH（1N）/MeOH/THF（20/40/40mL）混合溶液で終夜処理した。次いでレジンをMeOH/水（2回）、THF/水（2回）、THF（2回）、DCM（4回）、Et₂Oで洗浄し、乾燥してレジン15Cを得た。（ロード：~0.70mmol/g）

ステップ2：

【化218】



（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-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）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（4.5g, 4.55mmol）を脱水アセトニトリルで数回濃縮し、次いでDCM（23mL）に溶解した。無水条件下、レジン15C（3.5mmol；レジン：5g；ロード：0.7mmol/g）を窒素雰囲気下で脱水アセトニトリル（2×30mL）で膨潤し、次いで上記のホスホロアミダイトおよび1H-テトラゾール（1.23g, 17.50mmol）/脱水アセトニトリル（30mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、窒素雰囲気下、脱水DCM（3回）で洗浄し、無水DCM（20mL）を加えた。2-ブタノンペルオキシド（4.41g, 21.00mmol）を加え、混合液を40分間攪拌した。レジンを次いでDCM（4回）で洗浄し、乾燥した。レジンをAc₂O/ピリジン（1：1；10mL）/DCM（3当量のN-Me-イミダゾール含有，20mL）で30分間処理することでキャップした。レジンを次いで2, 2-ジクロロ酢酸（3%）/DCM（3回×5分/回）で処理し、DMTr基を除去した。レジンをDCM（3回）、MeCN（2回）、DCM（2回）および無水MeCN（2回）で洗浄し、最後にEt₃N/ピリジンで処理した。支持レジンを次いでDCM（3回）、MeCN（2回）、DCM（2回）および無水MeCN（2回）で洗浄し、真空乾燥してレジン15Dを得た。

【0297】

ステップ3：

10

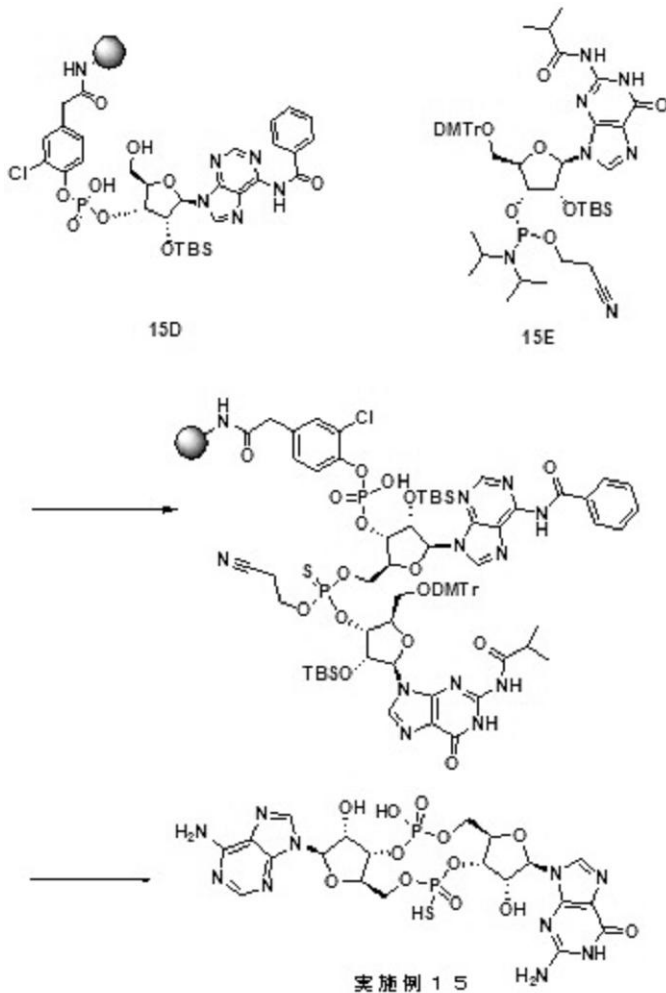
20

30

40

50

【化 2 1 9】



中間体 15 E (A R K P H A R M I N C , W O 02/18405 A2 , 0 . 3 4 g , 0 . 3 5 mmol) を脱水アセトニトリルで数回濃縮し、次いで脱水 D C M (2 5 mL) に溶解した。無水条件下、レジン 15 D (0 . 1 7 5 mmol) を窒素雰囲気下、脱水アセトニトリル (6 mL) で 2 回膨潤した。レジンに 1 H - テトラゾール (1 . 0 5 mmol) / 無水 C H ₃ C N (3 mL) 溶液を加え、次いで上記の中間体 15 E 溶液を加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。レジンを窒素雰囲気下、脱水 D C M (3 回) で洗浄し、脱水 D C M (1 0 mL) に懸濁し、D D T T (0 . 5 2 mmol) を加えた。反応液を室温で 4 0 分間撹拌した。次いでレジンを D C M (2 回) 、 C H ₃ C N (2 回) 、 D C M (3 回) および E t ₂ O (2 回) で洗浄し、その後真空乾燥した。次いで、レジンを (A c ₂ O / D I E A (1 : 1 ; 2 0 当量) 混合液) / D C M 溶液で 2 0 分間処理し、次いで D C M (3 回) および C H ₃ C N (3 回) で洗浄した。その後、2 , 2 - ジクロロ酢酸 (3 %) / D C M (3 回、それぞれ 1 0 分) 溶液で処理し、D M T r 基を除去した。次いでレジンを D C M 、 D M F 、 D C M 、 C H ₃ C N (それぞれ 3 回ずつ) で洗浄し、真空乾燥した。レジンを次いで 0 . 1 M の M S N T 溶液で処理した (2 × 4 時間、1 × 1 2 時間) 。レジンを次いで D C M 、 ピリジン、 D C M 、 C H ₃ C N (それぞれ 2 回ずつ) で洗浄し、T E A / ピリジン (1 : 1) (3 回 × 1 時間) で処理した。最後に、レジンを D C M 、 D M F 、 D C M 、 A C N (それぞれ 3 回ずつ) で洗浄し、乾燥した。レジンを次いで N H ₄ O H (3 3 %) / M e O H (比率 1 : 1 、 8 mL) を用いて 5 5 °C で 1 0 時間処理した。溶媒を除去し、得られた残渣はトリエチルアミン 3 フッ化水素酸塩 (0 . 3 5 mL , 2 . 1 5 mmol) を用いて 3 7 °C で 3 時間処理した。混合液を酢酸アンモニウム (1 . 0 M , 2 mL) でクエンチし、次いで 3 5 °C で 3 0 分間激しく撹拌した。室温に冷却後、溶液を濾過し、濾液を分取 L C / M S で精製した (カラム : A g i l e n t B o n u s R P ; 2

10

20

30

40

50

1. 2 × 100 mm; 粒子径: 5 μm; 移動相 A: 水 (20 mM 酢酸アンモニウム含有); 移動相 B: アセトニトリル; 溶出条件: 0 % B で 0 - 6 分溶出後、0 % - 25 % B に 16 分かけてグラジエントをかけ、次いで 4 分 100 % B で溶出; 流速: 20 mL / 分)。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて遠心エバポレーターで乾燥し、実施例 15 の化合物を得た。LCMS [M + H]⁺ = 691.1 分析条件 (保持時間 = 1.9 分; カラム: Agilent Bonus RP; 2.1 mm × 50 mm; 粒子径: 1.8 μm; 移動相 A: 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: アセトニトリル; 温度: 50 °C; 溶出条件: 0 % B で 1 分溶出後、0 % B から 100 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100 % B で溶出; 流速: 1 mL / 分)

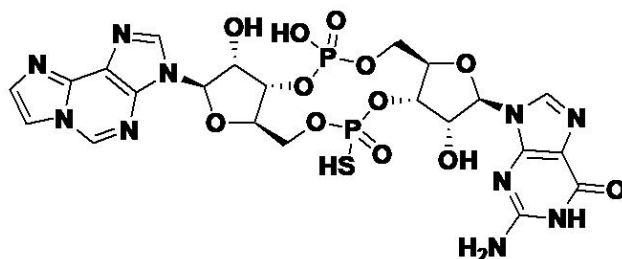
【0298】

10

実施例 16

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1 - f] プリン - 3 - イル} - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0^{6,10}] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化220】

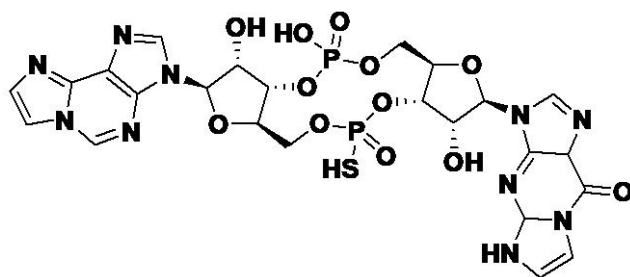


20

実施例 17

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 3, 9, 18 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1 - f] プリン - 3 - イル} - 8 - {9 - オキソ - 3H, 4aH, 5H, 9H, 9aH - イミダゾ [1, 2 - a] プリン - 3 - イル} - 12 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0^{6,10}] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化221】



40

実施例 15 の化合物 (14.79 mg, 0.021 mmol) を NaOAc / HOAc バッファー (1 mL, pH = 4.5) に溶解し、2 - クロロアセトアルデヒド (50 % 水溶液、0.321 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。粗生成物を分取 LC / MS で精製した (カラム: Agilent Bonus RP; 200 mm × 21.2 mm; 粒子径: 5 μm; 移動相 A: 5 % アセトニトリル / 95 % 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: 95 % アセトニトリル / 5 % 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 溶出条件: 6 分 0 % B で溶出後、0 - 25 % B に 20 分かけて溶出し、次いで 4 分 100 % B を溶出; 流速: 20 mL / 分; カラム温度: 25 °C)。フラクションは MS シグナルで判定して回収した。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて遠心エバポレーターで乾燥し、実施例 16 および実施例 17 の化合物を得た。

50

実施例 16 : (1 . 6 m g) LC/MS m/z: 714.9 (M+1) LC/MS 分析条件 (保持時間 : 2 . 07 分 ; Agilent Bonus RP ; 2 . 1 m m x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 8 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 5 0 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出後、0 % B から 1 0 0 % B にかけて 4 分グラジエントをかけ、次いで 0 . 7 5 分 1 0 0 % B で溶出 ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出)

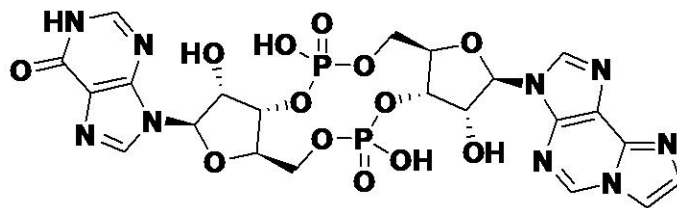
実施例 17 : (0 . 8 m g) LC/MS m/z: 738.0 (M+1) LC/MS 分析条件 (保持時間 : 1 . 96 分 ; Agilent Bonus RP ; 2 . 1 m m x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 8 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 5 0 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出後、0 % B から 1 0 0 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0 . 7 5 分 1 0 0 % B で溶出 ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出)

【 0 2 9 9 】

実施例 18

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 3 , 9 , 1 2 , 1 8 - テトラヒドロキシ - 8 - { 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル } - 1 7 - (6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン

【 化 2 2 2 】



(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 9 , 1 2 , 1 8 - テトラヒドロキシ - 1 7 - (6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン (8 . 3 m g , 0 . 0 1 3 m m o l) (J . Med Chem . , 2016, 59, 10253) を NaOAc バッファー (0 . 4 m L 、 p H = 4 . 5) に溶解した。50 % の 2 - クロロアセトアルデヒド水溶液 (4 0 μ L , 0 . 0 1 3 m m o l) を加え、室温で終夜撹拌した。粗生成物を分取 LC/MS で精製した (カラム : Agilent Bonus RP ; 2 0 0 m m x 2 1 . 2 m m ; 粒子径 : 5 μ m ; 移動相 A : 5 % アセトニトリル / 9 5 % 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : 9 5 % アセトニトリル / 5 % 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 溶出条件 : 6 分 0 % B で溶出後、0 - 4 0 % B に 2 0 分かけてグラジエントをかけ、次いで 4 分 1 0 0 % B で溶出 ; 流速 : 2 0 m L / 分) 。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて乾燥し、実施例 18 の化合物を得た。HPLC 分析条件 (保持時間 = 1 . 89 分 ; Agilent Bonus RP ; 2 . 1 m m x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 8 μ m ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 2 0 m M 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出後、0 % B から 1 0 0 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0 . 7 5 分 1 0 0 % B で溶出 ; 流速 : 1 m L / 分 ; 検出 : MS および UV (2 2 0 n m)) MS(ES): m/z = 684[M+H]⁺

【 0 3 0 0 】

実施例 19

(1 S , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 3 , 9 , 1 2 , 1 8 - テトラヒドロキシ - 8 , 1 7 - ビス ({ 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル }) - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 3 . 0 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン

10

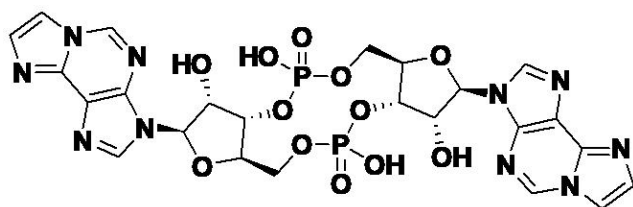
20

30

40

50

【化 2 2 3】



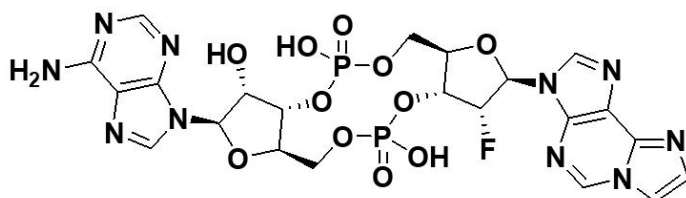
(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 9, 12, 18 - テトラヒドロキシ - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0^{6,10}] オクタデカン - 3, 12 - ジオン (15 mg, 0.023 mmol) (Synthesis, 2006, 24, 4230) を NaOAc バッファー (1.5 mL, pH = 4.5) に溶解した。50% の 2 - クロロアセトアルデヒド水溶液 (0.5 mL, 0.58 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。粗生成物を分取 LC / MS で精製し (カラム: Agilent Bonus RP; 200 mm x 21.2 mm; 粒子径: 5 μm; 移動相 A: 5% アセトニトリル / 95% 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: 95% アセトニトリル / 5% 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 溶出条件: 6 分 0% B で溶出後、0 - 40% B に 20 分かけてグラジエントをかけ、次いで 4 分 100% B で溶出; 流速: 2.0 mL / 分)、所望の生成物を含んだフラクションを合わせて乾燥し、実施例 19 の化合物を得た。HPLC 分析条件 (保持時間 = 1.98 分; Agilent Bonus RP; 2.1 mm x 50 mm; 粒子径: 1.8 μm; 移動相 A: 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: アセトニトリル; 溶出条件: 0% B で 1 分溶出後、0% B から 100% B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100% B で溶出; 流速: 1 mL / 分; 検出: MS および UV (220 nm)) MS(ES): m/z = 707 [M+H]⁺

【0301】

実施例 20

(1R, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - フルオロ - 3, 9, 12 - トリヒドロキシ - 17 - {3H - イミダゾ [2, 1-f] プリン - 3 - イル} - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0^{6,10}] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化 2 2 4】



【0302】

中間体 20A の製造:

10

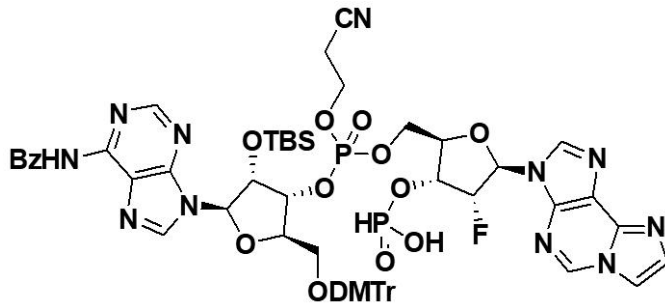
20

30

40

50

【化 2 2 5】



10

2 0 A

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ピス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)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(360 mg, 0.364 mmol) (Organic Process Research & Development 2000, 4, 175-181) をアセトニトリル(10 mL)で3回濃縮し、最後の濃縮では溶媒を約3 mL残した。該溶液に4 モレキュラーシーブ(10粒)を加えた。中間体3D(100 mg, 0.28 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、ACN(4 mL)を加えた。殆どのACNが除去されるまで混合液を濃縮した。その後、4 モレキュラーシーブ(100 mg)を加え10分間攪拌した。混合液に上記の乾燥した(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ピス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)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をカニューレで加え、30分間攪拌した。これに1H - テトラゾール(58.8 mg, 0.84 mmol)を加え、混合液を1時間ソニケーションおよび攪拌し、次いで2 - ブタノンペルオキシド(111 μL, 0.560 mmol)を加え、30分間攪拌し続けた。反応混合物を濾過し、濾液を~5 mL量に濃縮した。該溶液を直接C18カラムにロードし(50 g; ISCO Gold; 溶出条件: 0 - 95%のACN / NH₄OAc水溶液)、中間体20Aを得た(105 mg、収率: 30%)。HPLC分析条件(保持時間 = 0.93分; 溶出条件: H₂O / ACN(0.05% TFA含有); Waters Acquity HPLC BEH C18; 2.1 x 50 mm; 粒子径: 1.7 μm; グラジエント = 2分; 波長 = 220 nm) MS(ES): m/z = 1260 [M+H]⁺

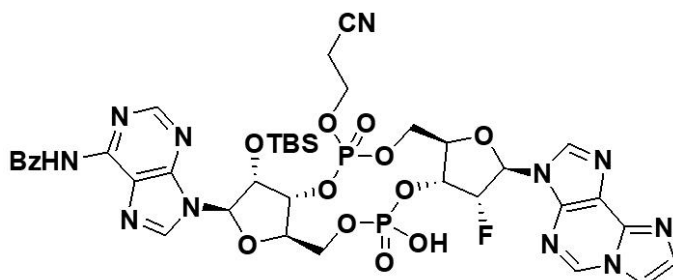
20

30

【0303】

中間体20Bの製造:

【化 2 2 6】



40

2 0 B

中間体20A(105 mg, 0.083 mmol) / DCM(2 mL)溶液にトリエチルシラン(0.080 mL, 0.500 mmol)、続いて2, 2 - ジクロロ酢酸(0.021 mL, 0.25 mmol)を加えた。混合液を室温で1時間攪拌し、次いでピリジン(3 mL)を加え、混合液を濃縮した。得られた残渣をピリジン(3 x 20 mL)で濃

50

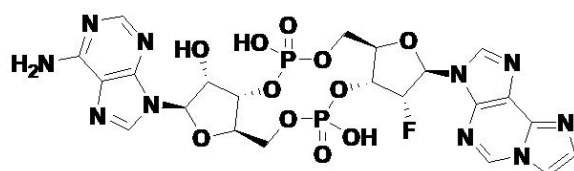
縮し、最後の濃縮において約 15 mL 分の溶媒を残した。この溶液に 2 - クロロ - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスホリナン 2 - オキシド (76 mg , 0.410 mmol) を加えて 8 分間攪拌し、次いで水 (0.052 mL , 2.87 mmol) 、続いて即座にヨウ素 (62.4 mg , 0.246 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで亜硫酸水素ナトリウム水溶液 [42.6 mg (0.410 mmol) / 水 (3 mL)] でクエンチ後、濃縮した。得られた残渣を逆相 (C18) クロマトグラフィーで精製し (溶出条件 : 5 - 95 % の ACN / 10 mM NH₄OAc 水溶液) 、中間体 20B を得た (47 mg , 60 %) 。 HPLC 分析条件 (保持時間 = 0.75 分 ; H₂O / ACN (0.05 % TFA 含有) ; Waters Acquity HPLC BEH C18 ; 2.1 x 50 mm ; 粒子径 : 1.7 μm ; グラジエント = 2 分 ; 波長 = 220 nm) MS(ES): m/z = 956 [M+H]⁺

10

【 0304 】

実施例 20

【 化 227 】



20

中間体 20B (47 mg , 0.049 mmol) を 33 % MeNH₂ / EtOH (3 mL) で処理し、3 時間攪拌した。反応混合物を乾固するまで濃縮し、得られた残渣を TEA · 3HF (1 mL) で処理し、50 ° で 3.5 時間加熱し、室温に冷却した。反応液を 1 M の NH₄HCO₃ で中和し、該溶液を分取 LC / MS で精製した (カラム : Agilent Bonus RP ; 21.2 x 100 mm ; 粒子径 : 5 μm ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 20 mM 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 溶出条件 : 0 % B で 0 - 6 分溶出後、0 % - 25 % B に 16 分かけてグラジエントをかけ、次いで 4 分 100 % B で溶出 ; 流速 : 2.0 mL / 分) 。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて乾燥し、実施例 20 の化合物を得た。HPLC 分析条件 (保持時間 = 1.96 分 ; Agilent Bonus RP ; 2.1 mm x 50 mm ; 粒子径 : 1.8 μm ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 20 mM 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 50 ° ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出後、0 % B から 100 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100 % B で溶出 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)) MS(ES): m/z = 685 [M+H]⁺

30

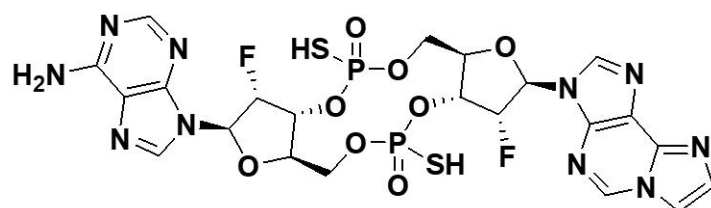
【 0305 】

実施例 21

(1R , 6R , 8R , 9R , 10R , 15R , 17R , 18R) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 , 18 - ジフルオロ - 17 - { 3 H - イミダゾ [2 , 1 - f] プリン - 3 - イル } - 3 , 12 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 11 , 13 , 16 - ヘキサオキサ - 3 , 12 - ジホスファトリシクロ [13.3.0.0^{6,10}] オクタデカン - 3 , 12 - ジオン

40

【 化 228 】



ジアステレオマー 1 (21 - 1)

50

ジアステレオマー 2 (2 1 - 2)

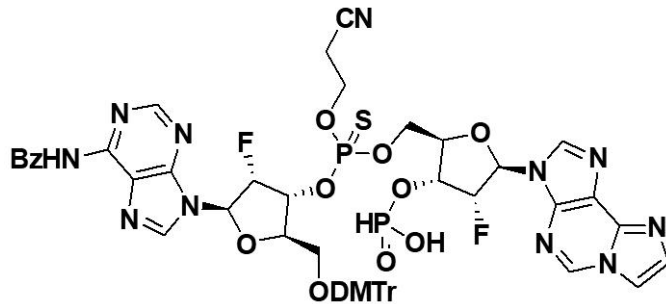
ジアステレオマー 3 (2 1 - 3)

ジアステレオマー 4 (2 1 - 4)

【 0 3 0 6 】

中間体 2 1 A の製造：

【 化 2 2 9 】



10

2 1 A

(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホロアミダイト (9 5 6 m g , 1 . 0 9 m m o l) を A C N (2 x 1 0 m L) で濃縮し、次いでアセトニトリル (1 0 m L) に溶解し、約 4 m L に濃縮した。モレキュラーシーブ (4) を該溶液に加えた。別のフラスコ中、中間体 3 D (3 0 0 m g , 0 . 8 4 m m o l) を A C N (2 x 1 0 m L) で濃縮した。得られた残渣を再びアセトニトリル (1 0 m L) に溶解し約 4 m L に濃縮した。上記の乾燥した (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホロアミダイト溶液をカニューレで中間体 3 D 溶液に加えた。得られた溶液をソニケーションし、約 3 0 分間攪拌した。次いで (E) - N , N - ジメチル - N ' - (3 - チオキソ - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (3 4 5 m g , 1 . 6 8 m m o l) を加え、3 0 分間攪拌し続けた。次いで混合液を濃縮後、M e O H で処理した。得られた固形物を濾過により除去し、濾液を C 1 8 逆相クロマトグラフィーで精製した (5 0 g G o l d c o l u m n ; 溶出条件 : 5 - 9 5 % の A C N / N H 4 O A c 水溶液) 。所望のフラクションを合わせて凍結乾燥し、中間体 2 1 A を得た (2 8 0 m g , 2 8 . 6 %) 。 H P L C 分析条件 (保持時間 = 0 . 8 6 分および 0 . 8 8 分 ; 溶離溶媒 : H 2 O / A C N (0 . 0 5 % T F A 含有) ; W a t e r s A c q u i t y H P L C B E H C 1 8 ; 2 . 1 x 5 0 m m ; 粒子径 : 1 . 7 μ m ; グラジエント = 2 分 ; 波長 = 2 2 0 n m) M S (E S) : m / z = 1 1 6 4 [M + H] +

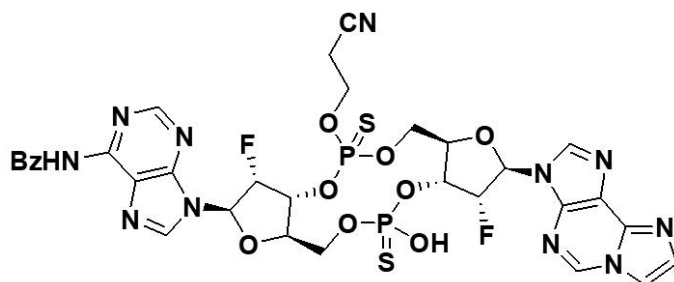
20

30

【 0 3 0 7 】

中間体 2 1 B の製造：

【 化 2 3 0 】



40

2 1 B

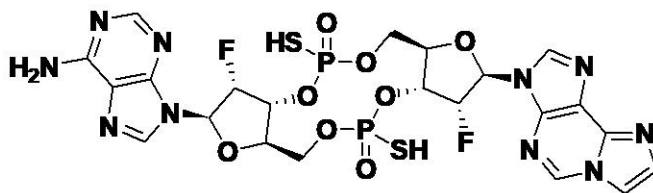
50

中間体 21 A (280 mg , 0.241 mmol) / DCM (4 mL) 溶液に水 (2 滴) およびトリエチルシラン (0.19 mL , 1.20 mmol)、続いて 2, 2 - ジクロロ酢酸 (0.199 mL , 2.41 mmol) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を次いでピリジン (3 mL) でクエンチした後、濃縮した。得られた残渣をピリジンで 1 回濃縮し、次いでピリジン (30 mL) に溶解し、約 20 mL 量に濃縮した。該溶液に次いで 2 - クロロ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (222 mg , 1.20 mmol) を加えた。混合液を 8 時間撹拌し、H₂O (0.15 mL , 8.42 mmol) を加え、続いて即座に (E) - N, N - ジメチル - N' - (3 - チオキソ - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾル - 5 - イル) ホルムイミドアミド (148 mg , 0.722 mmol) を加えた。混合液を 1 時間撹拌し、次いで濃縮し、トルエンで共沸して、過剰量のピリジンを除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (24 g ; 溶出条件 : MeOH / DCM = 0 - 30 % にグラジエントをかけ、30 % で 10 分間溶出)、中間体 21 B を得た。HPLC 分析条件 (保持時間 = 0.66 分および 0.68 分 ; 溶離溶媒 : H₂O / ACN (0.05 % TFA 含有) ; Waters Acquity HPLC BEH C18 ; 2.1 x 50 mm ; 粒子径 : 1.7 μm、グラジエント = 2 分 ; 波長 = 220 nm) MS(ES): m/z = 876 [M+H]⁺

【 0308 】

実施例 21

【 化 231 】



ジアステレオマー 1 (21 - 1)

ジアステレオマー 2 (21 - 2)

ジアステレオマー 3 (21 - 3)

ジアステレオマー 4 (21 - 4)

中間体 21 B を MeOH (10 mL) および濃 NH₄OH (15 mL) で処理した。該溶液を室温で 5 時間撹拌し、次いで濃縮した。粗製物質を分取 LC / MS で精製した (カラム : Agilent Bonus RP ; 21.2 x 100 mm ; 粒子径 : 5 μm ; 移動相 A : 水 (20 mM 酢酸アンモニウム含有) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 溶出条件 : 0 % B で 0 - 6 分溶出後、0 % - 40 % B に 20 分かけてグラジエントをかけ、次いで 4 分 100 % B で溶出 ; 流速 : 20 mL / 分)。所望の生成物を含んだフラクションを合わせて乾燥し、4 つの異性体 (実施例 21 - 1、実施例 21 - 2、実施例 21 - 3 および実施例 21 - 4 の化合物) を得た。

実施例 21 - 1 : 2.4 mg、HPLC 保持時間 = 2.61 分 (Agilent Bonus RP ; 2.1 mm x 50 mm ; 粒子径 : 1.8 μm ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 20 mM 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 50 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出、次いで 0 % B から 100 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100 % B で溶出 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)) MS(ES): m/z = 719 [M+H]⁺

実施例 21 - 2 : 32.4 mg、HPLC 保持時間 = 2.73 分 (Agilent Bonus RP ; 2.1 mm x 50 mm ; 粒子径 : 1.8 μm ; 移動相 A : 水 (添加剤 : 20 mM 酢酸アンモニウム) ; 移動相 B : アセトニトリル ; 温度 : 50 ; 溶出条件 : 0 % B で 1 分溶出、次いで 0 % B から 100 % B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100 % B で溶出 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)) MS(ES): m/z = 719 [M+H]⁺

実施例 21 - 3 : 3.9 mg、HPLC 保持時間 = 2.77 分 (Agilent Bonus

us RP; 2.1 mm x 50 mm; 粒子径: 1.8 μ m; 移動相 A: 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: アセトニトリル; 温度: 50 ; 溶出条件: 0% B で 1 分溶出、次いで 0% B から 100% B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100% B で溶出; 流速: 1 mL / 分; 検出: MS および UV (220 nm)) MS(ES): m/z = 719 [M+H]⁺

実施例 21 - 4: 27.5 mg、HPLC 保持時間 = 2.97 分 (Agilent Bonus RP; 2.1 mm x 50 mm; 粒子径: 1.8 μ m; 移動相 A: 水 (添加剤: 20 mM 酢酸アンモニウム); 移動相 B: アセトニトリル; 温度: 50 ; 溶出条件: 0% B で 1 分溶出、次いで 0% B から 100% B に 4 分かけてグラジエントをかけ、次いで 0.75 分 100% B で溶出; 流速: 1 mL / 分; 検出: MS および UV (220 nm)) MS(ES): m/z = 719 [M+H]⁺

10

【0309】

(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。

20

【0310】

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。

【0311】

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 100 nL 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 - DualTM STING レポーター細胞 (Invivogen, Dual 細胞 cat # THP D - nfis) 15,000 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、ル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 , 5% CO₂)。

30

【0312】

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 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 620 nm (OD620) で測定した。ル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 # TLR L - 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。

40

【0313】

STING HTRF バインディングアッセイ

50

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) (20 nM) を、Tb 標識抗 His 抗体 (2.5 nM)、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 200 nM、STING AQ のとき 40 nM) 中、1 時間インキュベートした。495 nm および 520 nm 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。

【0314】

STING WT: His - TVMV - S - hSTING (155 - 341) - H232R
MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLI
LPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVDPN
LSMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFC
RTLLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLR
HLRQEEKEEV (SEQ ID NO: 1)

【0315】

STING AQ: His - TVMV - S - hSTING (155 - 341) - G230A - R293Q
MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLLI
LPELQARIRTYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVDPN
LSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLEQAKLFC
QTLLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADDSSFSLSQEVLR
HLRQEEKEEV (SEQ ID NO: 2)

【0316】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例 #	THP1 レポーターアッセイ E C ₅₀ (μM)		HTRF バインディングアッセイ I C ₅₀ (μM)	
	IRF3	NFκB	STING WT	STING AQ
実施例 1-1	0.38	0.94	0.02	0.01
実施例 1-2	2.69	5.35	0.07	0.01
実施例 2	2.36	4.38	0.04	0.01
実施例 3	5.76	24.38	0.04	0.02
実施例 4-1	>100	>100	>100	17.75
実施例 4-2	>100	>100	8.10	0.24
実施例 4-3	>100	>100	11.97	0.39
実施例 4-4	81.08	92.38	0.78	0.02
実施例 5	0.49	1.35	0.004	0.001
実施例 6-1	>100	>100	5.58	1.32
実施例 6-2	>100	>100	88.56	5.75
実施例 6-3	>100	>100	>100	16.16
実施例 6-4	>100	>100	3.03	0.19
実施例 7	>100	>100	11.94	0.31
実施例 8-1	>100	>100	64.63	1.75
実施例 8-2	>100	>100	2.23	0.07
実施例 9	>100	>100	84.14	0.42
実施例 10-1	>100	>100	2.50	0.04
実施例 10-2	3.69	8.99	0.05	0.00
実施例 11	8.35	15.95	0.23	0.00

10

20

30

40

50

【表 4】

実施例 #	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	NFκB	STING WT	STING AQ
実施例 12-1	8.20	65.88	0.56	0.04
実施例 12-2	0.20	2.64	0.01	0.002
実施例 12-3	0.27	2.65	0.02	0.003
実施例 12-4	0.06	1.09	0.002	0.005
実施例 13-1	>100	>100	8.45	1.44
実施例 13-2	>100	>100	5.49	0.45
実施例 14	>100	>100	>100	1.14
実施例 15	>100	>100	9.55	0.83
実施例 16	>100	>100	96.01	5.65
実施例 17	>100	>100	>100	31.71
実施例 18	>100	>100	25.30	0.49
実施例 19	>100	>100	28.57	0.65
実施例 20	3.71	13.58	0.04	0.01
実施例 21-1	28.17	34.56	0.32	0.01
実施例 21-2	0.13	0.56	0.02	0.01
実施例 21-3	0.14	0.53	0.02	0.01
実施例 21-4	0.28	0.67	0.01	0.01

【配列表】

0007212683000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 0 7 K	14/47
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 ブライアン・イー・フィンク

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームパル・エス・ドッド

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 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

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 2 3 6 6 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 6 1 3 4 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 7 6 4 6 (W O , A 1)

ZHOU,J. et al. , Fluorescent analogs of cyclic and linear dinucleotides as phosphodiesterase and oligoribonuclease activity probes , RSC Advances , 2017年01月17日 , Vol.7, No.9 , p. 5421-5426

MICHAEL SMIETANA et al. , SOLID-PHASE SYNTHESIS AND SCREENING OF MACROCYCLIC NUCLEOTIDE-HYBRID COMPOUNDS TARGETED TO HEPATITIS C NS5B , CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL , 2004年01月05日 , VOL:10, NR:1 , PAGE(S):173 - 181 , <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200305402>

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 H 2 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

C 0 7 K 1 4 / 4 7

C 0 7 K 1 6 / 2 8

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)