

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7125144号
(P7125144)

(45)発行日 令和4年8月24日(2022.8.24)

(24)登録日 令和4年8月16日(2022.8.16)

(51)国際特許分類	F I		
C 0 7 H 19/173 (2006.01)	C 0 7 H 19/173		C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10		
請求項の数 29 (全261頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2019-513067(P2019-513067)	(73)特許権者	514125307 キャリセラ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 3 4 3, スイート 2 0 0
(86)(22)出願日	平成29年9月8日(2017.9.8)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(65)公表番号	特表2019-530669(P2019-530669 A)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(43)公表日	令和1年10月24日(2019.10.24)	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86)国際出願番号	PCT/US2017/050659	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開番号	WO2018/049145		
(87)国際公開日	平成30年3月15日(2018.3.15)		
審査請求日	令和2年9月7日(2020.9.7)		
(31)優先権主張番号	62/385,730		
(32)優先日	平成28年9月9日(2016.9.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			最終頁に続く

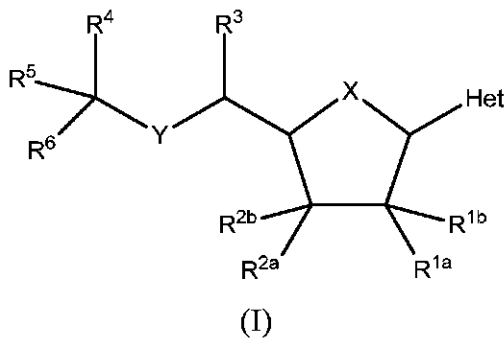
(54)【発明の名称】 エクトヌクレオチダーゼ阻害剤およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化168】



[式中、

XはO、NR⁷またはCR⁷R⁸であり、

YはOまたはSであり、

Hetはヘテロシクリルまたはヘテロアールであり、

R^{1a}は、H、ハロゲンシアノ、アジド、アミノ、C₁~6アルキル、ヒドロキシC₁~6アルキル、アミノ-C₁~6アルキル、C₁~6アシルオキシ、C₁~6アルコキシ、

C₂ ~ 6 アルケニルおよび C₂ ~ 6 アルキニルから選択され、

R¹b は、H、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、および C₂ ~ 6 アルキニルから選択されるか、または

R¹a および R¹b は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C = CH₂ もしくは C = C(H)C₁ ~ 6 アルキルを形成し、

R²a は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アシルオキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、および C₂ ~ 6 アルキニルから選択され、

R²b は、H、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、および C₂ ~ 6 アルキニルから選択されるか、または

R²a および R²b は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C = CH₂ もしくは C = C(H)C₁ ~ 6 アルキルを形成し、

R³ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、および - (CH₂) - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁴ は、アルキル、- C(O)OR⁹、- C(O)NR¹¹R¹²、- S(O)₂R¹⁰、- P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、および - P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁵) から選択され、

R⁵ は、シアノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁶ は、- C(O)OR⁹ および - P(O)(OR¹¹)(OR¹²) から選択され、

各 R⁷ および R⁸ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

R⁹ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキル、および - (CHR¹³)_m - Z - C(O) - R¹⁴ から選択され、

各 R¹⁰ は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

各 R¹¹ および R¹² は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、- S(O)₂R¹⁰、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよび - (CHR¹³)_m - Z - C(O) - R¹⁴ から選択されるか、または

R¹¹ および R¹² は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R¹³ は、独立して、H または アルキルであり、

各 R¹⁴ は、独立して、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、

R¹⁵ は、アルキル、アラルキル、- C(R¹⁶)(R¹⁷) - C(O)O - R¹⁸ から選択され、

各 R¹⁶ および R¹⁷ は、H、アルキル、アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、メルカプト - アルキル、スルホニル - アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアラルキル、および - (CH₂)C(O)OR⁹ から選択され、

R¹⁸ は、H、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アミ

10

20

30

40

50

ド、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

ZはNR¹⁹、OまたはSであり、

R¹⁹はHまたはアルキル、好ましくはHであり、そして

mは1または2である]

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

(a) ~ (h) :

(a) R^{1a}がフルオロであり、R^{1b}がHである；

(b) R^{2a}がフルオロであり、R^{2b}がHである；

(c) R^{1a}およびR^{1b}がそれぞれフルオロである；

(d) R^{2a}およびR^{2b}がそれぞれフルオロである；

(e) R^{1a}がフルオロであり、R^{2a}がC₁~6アルコキシである；

(f) R^{1a}がフルオロであり、R^{2a}がC₁~6アルキルである；

(g) R^{2b}がHであり、R^{1a}がフルオロであり、R^{2a}がメチルまたはエチルである；または

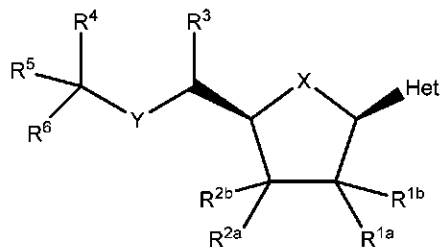
(h) R^{2a}がヒドロキシであり、R^{2b}がメチルである、

の1つを適用する、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

構造：

【化169】

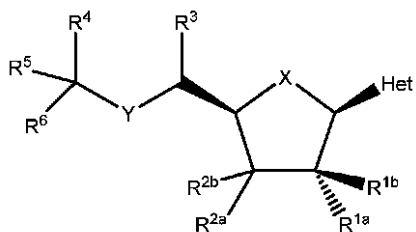


を有する、請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

前記式(I)の化合物が、構造(IA)、(IB)、(IC)、(ID)または(IE)：

【化170】



(IA)

10

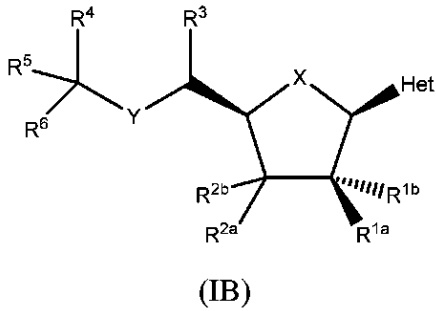
20

30

40

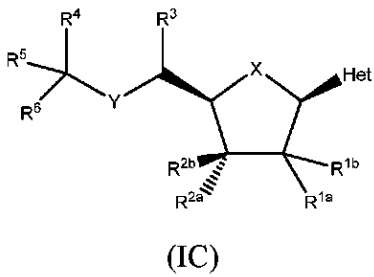
50

【化 1 7 1】



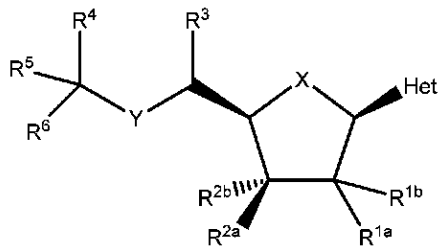
10

【化 1 7 2】



20

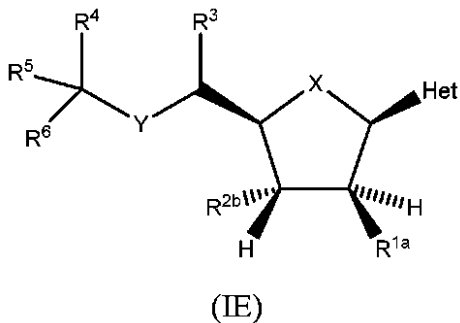
【化 1 7 3】



(ID)

30

【化 1 7 4】



40

を有する、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R³ が H である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

R³ が非置換の C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

50

【請求項 7】

R³ がアルキルであり、前記アルキルが非置換であるか、またはハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

R⁴ が、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、および -P(O)(OR¹¹)(OR¹²) から選択される、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 9】

R⁵ が、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキルおよびヘテロアラルキルから選択され、それぞれが非置換であるか、または、例えば、ハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから

20

【請求項 10】

R⁵ がアラルキルまたはヘテロアラルキルである、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

R⁶ が -C(O)OR⁹ である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

R⁹ がHまたはC₁~₆アルキルである、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 13】

XがOである、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

YがOである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

ZがOである、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 16】

Hetが窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

Hetが窒素原子を介して結合されている、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 18】

Hetが5~8員の単環式または5~10員の二環式ヘテロアリールであり、非置換であるか、またはハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、ア

50

ルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項19】

H e t が、プリニル、イミダゾピリミジニル、およびピロロピリミジニルから選択される、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項20】

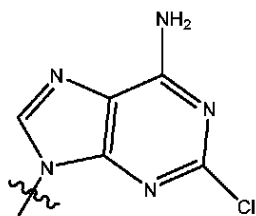
H e t が、1つのハロおよび1つのアミノ置換基で置換されている、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項21】

H e t が、

【化175】

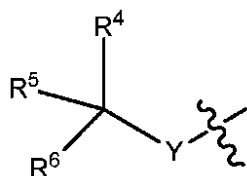


20

である、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項22】

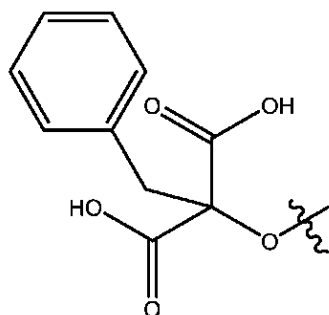
【化178】



30

が、

【化179A】

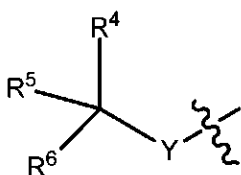


40

を表す、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項23】

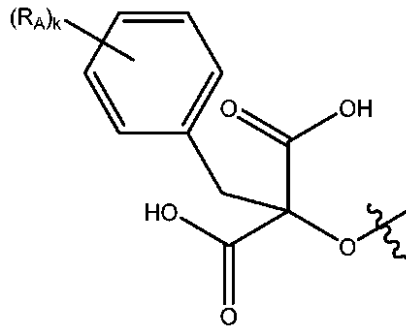
【化180】



50

が、

【化 1 8 1】



10

(式中、各 R_A は、独立して、H、ハロ、CN、OH、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アミド、アミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、ヘテロアリーール、アリーール、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択され、

k は 1、2、または 3 である) を表す、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 4】

20

【表 5 - 1】

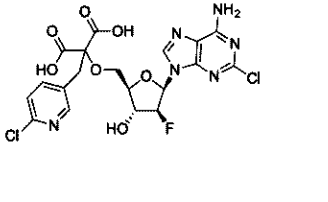
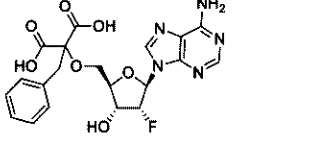
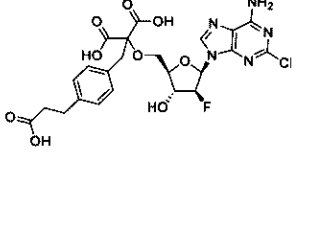
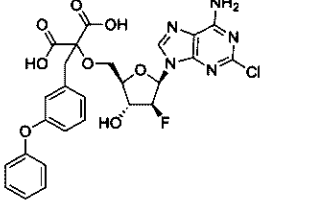
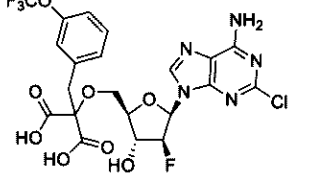
化合物番号	化合物	名称
6		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロ-フラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
7		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロ-フラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシベンジル)-マロン酸

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	化合物	名称
8		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)マロン酸
10		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
12		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-カルボキシエチル)ベンジル)マロン酸
13		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フェノキシベンジル)マロン酸
15		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物番号	化合物	名称
16		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
17		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメチル)マロン酸
18		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヒドロキシブチル)マロン酸
19		1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)エタン-1,1,2-トリカルボン酸
20		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
21		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)マロン酸
22		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(ジメチルカルバモイル)ベンジル)マロン酸

10

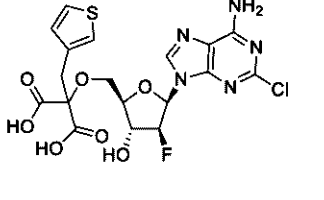
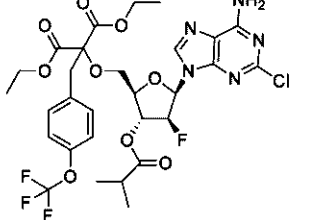
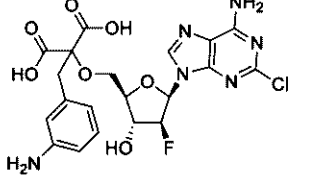
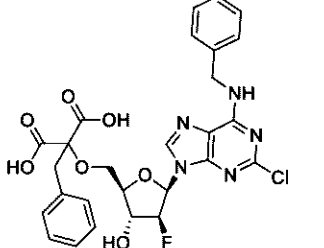
20

30

40

50

【表 5 - 4】

化合物番号	化合物	名称
23		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸
25		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロネート
27		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-アミノベンジル)マロン酸
28		2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

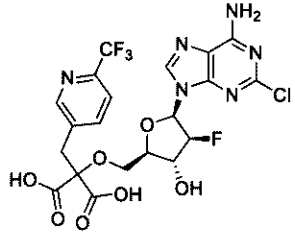
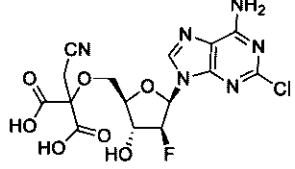
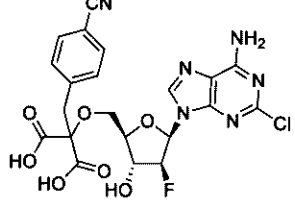
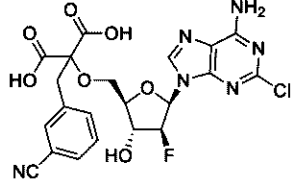
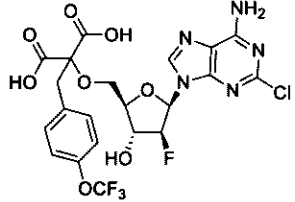
20

30

40

50

【表 5 - 5】

化合物番号	化合物	名称
32		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)マロン酸
33		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(シアノメチル)マロン酸
34		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノベンジル)マロン酸
35		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
36		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸

10

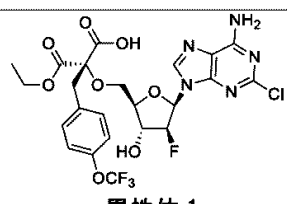
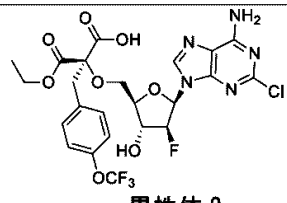
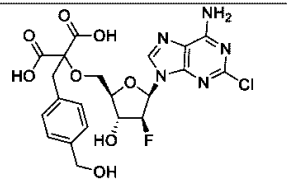
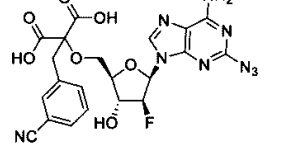
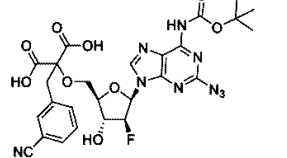
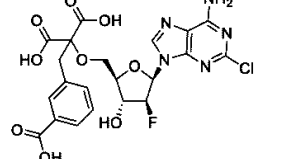
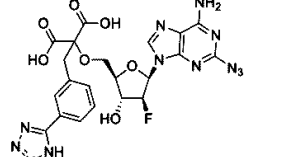
20

30

40

50

【表 5 - 6】

化合物番号	化合物	名称
37	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	(S)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン酸
38	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	(R)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン酸
39		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)マロン酸
40		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-アジド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
41		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-アジド-6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
42		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-カルボキシベンジル)マロン酸
43		2-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-アジド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

化合物番号	化合物	名称
44		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)マロン酸
45		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)マロネート
46		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-フルオロベンジル)マロネート
47		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-フルオロベンジル)マロン酸
48		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロネート
49		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-メトキシベンジル)マロン酸
50		2-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 8 A】

化合物番号	化合物	名称
53		2-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
54		2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
55		2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-4-アミノ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
56		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-ヒドロキシベンジル)マロン酸
57		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシ-2-フルオロベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

化合物番号	化合物	名称
58		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシ-3-フルオロベンジル)マロン酸
59		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メチル)マロン酸
60		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
61		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸
62		ジメチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロネート
63		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)マロン酸
64		2-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 10】

化合物番号	化合物	名称
65		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)マロン酸
66		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヒドロキシベンジル)マロン酸
67		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシチアゾール-5-イル)メチル)マロン酸
68		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシチアゾール-4-イル)メチル)マロン酸
70		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンジル)マロネート
71		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(メトキシカルボニル)チオフェン-3-イル)メチル)マロネート

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

化合物番号	化合物	名称
72		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)マロネート
73		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)マロン酸
74		2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-クロロ-6-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
75		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)マロン酸
76		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシチオフェン-3-イル)メチル)マロン酸
77		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシチオフェン-2-イル)メチル)マロン酸
78		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(カルボキシメチル)ベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

化合物番号	化合物	名称
79		2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
80		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)マロン酸
81		(R)-2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-メトキシ-3-オキソプロパン酸
82		(S)-2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-メトキシ-3-オキソプロパン酸
83		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-カルボキシイソキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸
84		(S)-2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸
85		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

化合物番号	化合物	名称
86		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-スルファモイルベンジル)マロン酸
87		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-((2-カルボキシエチル)カルバモイル)ベンジル)マロン酸
88		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシベンゾフラン-5-イル)メチル)マロン酸
89		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)マロン酸
90		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-((<i>E</i>)-2-カルボキシビニル)ベンジル)マロン酸
91		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)マロン酸
92		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(カルボキシメトキシ)ベンジル)マロン酸

10

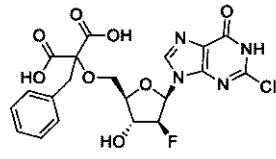
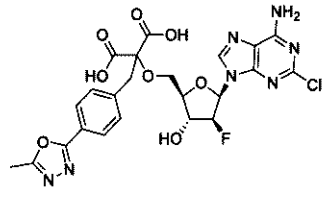
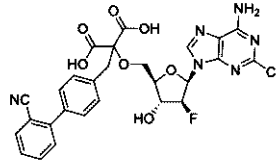
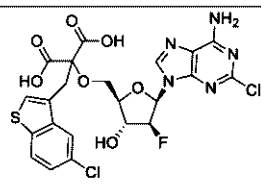
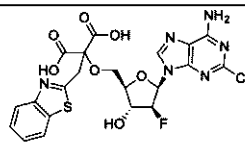
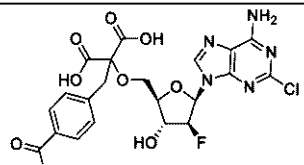
20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

化合物番号	化合物	名称
93		2-ベンジル-2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(2-クロロ-6-オキソ-1 <i>H</i> -プリン-9(6 <i>H</i>)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
94		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)マロン酸
95		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-メチル)マロン酸
96		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル)マロン酸
97		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)マロン酸
98		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)マロン酸

10

20

30

から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、細胞において CD 7 3 を阻害する方法において使用するための組成物であって、前記方法は、前記細胞を、前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩に接触させることを含む、組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、がん、脳および心臓の虚血性疾患、線維症、免疫および炎症性障害、炎症性腸運動

40

50

障害、神経系、神経変性およびCNSの障害および疾患、うつ病、パーキンソン病、ならびに睡眠障害から選択される疾患または障害の処置において使用するための組成物。

【請求項28】

前記がんが、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、心臓がん、子宮頸がん、結腸がん、直腸結腸がん、食道がん、線維肉腫、胃のがん、消化器がん、頭頸部がん、カボジ肉腫、腎臓がん、白血病、肝がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣がん、膵がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣胚細胞性がん、胸腺腫および胸腺癌から選択される、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

がん、脳および心臓の虚血性疾患、線維症、免疫および炎症性障害、炎症性腸運動障害、神経系、神経変性およびCNSの障害および疾患、うつ病、パーキンソン病、ならびに睡眠障害から選択される疾患または障害を処置するための医薬の製造における、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2016年9月9日に出願された米国仮特許出願第62/385,730号に対する優先権の利益を主張する。この米国仮特許出願の内容は、参考として本明細書に援用される。

20

【背景技術】

【0002】

背景

5'-ヌクレオチダーゼ(5'-NT)またはエクト-5'-ヌクレオチダーゼ(Ecto 5'NTase)とも呼ばれるCD73は、膜結合している細胞表面酵素であり、その主要な役割は、細胞外ヌクレオチド(例えば、AMP)のこれらの対応するヌクレオシド(例えば、アデノシン)への変換を触媒することである。CD73は、大部分の組織に見出され、リンパ球、内皮細胞、および上皮細胞上に発現する。CD73はまた、多くの腫瘍細胞系において広く発現し、とりわけ、がん組織において上方調節される(Antonioliら、Nat. Rev. Cancer、13巻:842~857頁、2013年)。

30

【0003】

CD39(ecto-ATPase)と同じくCD73は、ATP/AMPからアデノシンを生成するが、これは多くの場合損傷を受けたまたは炎症を起こした細胞から細胞外環境へと放出される。CD73により産生される細胞外アデノシンは、標的細胞上でGタンパク質共役受容体と相互作用する。このシグナル伝達の重要なダウンストリーム効果は、いくつかの経路を介した免疫抑制の増加である。例えば、CD73はTリンパ球上の共シグナル伝達分子である。正常な状況下で、細胞外アデノシンレベルは、過剰な炎症および組織損傷を予防する自己限定性免疫応答を促進する。腫瘍にとって異常に増加したCD73の利点とは、結果として生じる、CD73触媒されたアデノシンレベルの増加が、抗腫瘍免疫系応答の阻害をもたらすことである。

40

【0004】

CD73ががん免疫抑制のある役割を果たすとしても、CD73のより高い発現は、腫瘍脈管化、侵襲性、および転移、ならびに乳がん患者の生存時間の短縮を含めた、様々な段階の腫瘍進行を伴う。これらの観察の一部は、リンパ球が内皮に結合するために必要とされる接着分子としてのCD73の酵素-非依存性機能に起因する。

【0005】

全体的に見れば、CD73は、単剤として、または他のがん療法と組み合わせて、新規がん療法を開発するための重要な標的となってきた。実際に、CD73モノクローナル抗体を、他の化学療法標的に対する抗体と組み合わせることで、動物がんモデルにおいて応答および生存が増強する(Allardら、Clin. Cancer Res.、19巻:5626~35頁

50

、 2013年)。

現在のがん処置および化学療法剤の多くは、すべての患者または処置した患者のすべての症状を成功裏に処置することができず、これらの療法の多くは望ましくない副作用を伴う。特定のがんは様々な化学療法剤への耐性を生み出すので、代替のがん療法が必要とされる。よって、がんおよび他の疾患を処置するための追加の化合物および方法に対する必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Antonioliら、Nat. Rev. Cancer、13巻：842～857頁、2013年
Allardら、Clin. Cancer Res.、19巻：5626～35頁、2013年

10

【発明の概要】

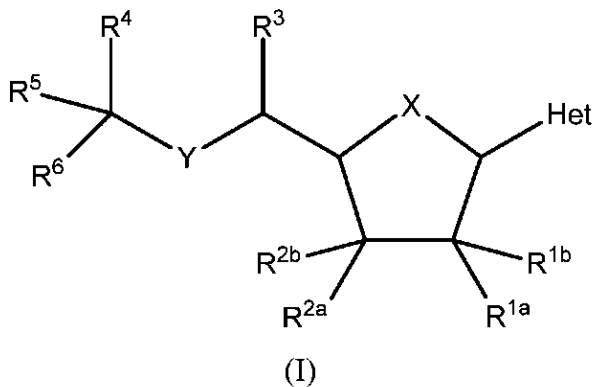
【課題を解決するための手段】

【0007】

概要

式(I)の化合物：

【化1】



20

[式中、

XはO、NR⁷またはCR⁷R⁸であり、

YはOまたはSであり、

ZはNR¹⁹、OまたはSであり、

Hetはヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

R^{1a}は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁～6アルキル、ヒドロキシC₁～6アルキル、アミノ-C₁～6アルキル、C₁～6アシルオキシ、C₁～6アルコキシ、C₂～6アルケニルおよびC₂～6アルキニルから選択され、

R^{1b}は、H、ハロ、C₁～6アルキル、ヒドロキシ-C₁～6アルキル、アミノ-C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、およびC₂～6アルキニルから選択されるか、

または

R^{1a}およびR^{1b}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C=CH₂もしくはC=C(H)C₁～6アルキルを形成し、

R^{2a}は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁～6アルキル、ヒドロキシ-C₁～6アルキル、アミノ-C₁～6アルキル、C₁～6アシルオキシ、C₁～6アルコキシ、C₂～6アルケニル、およびC₂～6アルキニルから選択され、

R^{2b}は、H、ハロ、C₁～6アルキル、ヒドロキシ-C₁～6アルキル、アミノ-C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、およびC₂～6アルキニルから選択されるか、または

R^{2a}およびR^{2b}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C=CH₂もしくはC=C(H)C₁～6アルキルを形成し、

R³は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘ

30

40

50

テロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、および - (CH₂) - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁴ は、アルキル、- C(O)OR⁹、- C(O)NR¹¹R¹²、- S(O)₂R¹⁰、- P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、および - P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁵) から選択され、

R⁵ は、H、シアノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁶ は、- C(O)OR⁹ および - P(O)(OR¹¹)(OR¹²) から選択され、

各 R⁷ および R⁸ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

R⁹ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキル、および - (CHR¹³)_m - Z - C(O) - R¹⁴ から選択され、

各 R¹⁰ は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

各 R¹¹ および R¹² は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、- S(O)₂R¹⁰、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよび - (CHR¹³)_m - Z - C(O) - R¹⁴ から選択されるか、または

R¹¹ および R¹² は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R¹³ は、独立して、H またはアルキルであり、

各 R¹⁴ は、独立して、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、

R¹⁵ は、アルキル、アラルキル、- C(R¹⁶)(R¹⁷) - C(O)O - R¹⁸ から選択され、

各 R¹⁶ および R¹⁷ は、H、アルキル、アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、メルカプト - アルキル、スルホニル - アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアラルキル、および - (CH₂)C(O)OR⁹ から選択され、

R¹⁸ は、H、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アミド、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択され、

R¹⁹ は H またはアルキル、好ましくは H であり、

m は 1 または 2 であり、

ただし、R³ が H であり、R^{1a} および R^{2a} がそれぞれヒドロキシである場合、R^{1b} および R^{2b} の少なくとも 1 つは C₁ ~ 6 アルキルであることを条件とする] または薬学的に許容されるその塩が本明細書で開示されている。

【0008】

特定の実施形態では、本発明は、がんの処置または予防において、対象における使用に対して適切な薬学的組成物であって、本明細書中に記載されている化合物のいずれか（例えば、本発明の化合物、例えば、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩など）の有効量と、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、薬学的調製物は、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防における使用のためであってよい。

【0009】

10

20

30

40

50

CD73の阻害から恩恵を受ける疾患および状態を処置する方法であって、本明細書で開示されている化合物(例えば、式(I)の化合物または本明細書で開示されているその実施形態のいずれか)の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が本明細書で開示されている。特定の実施形態では、ヒト対象はこのような処置を必要とする。これらの疾患として、これらに限定されないが、がん、例えば、肺がん、腎臓がん、皮膚がん、乳がん、および卵巣がんなどが挙げられる。本明細書中に記載されている方法を使用して処置することができる他の疾患および状態として、これらに限定されないが、神経系、神経変性およびCNSの障害および疾患、例えば、うつ病およびパーキンソン病など、脳および心臓の虚血性疾患、睡眠障害、線維症、免疫ならびに炎症性障害が挙げられる。

10

【0010】

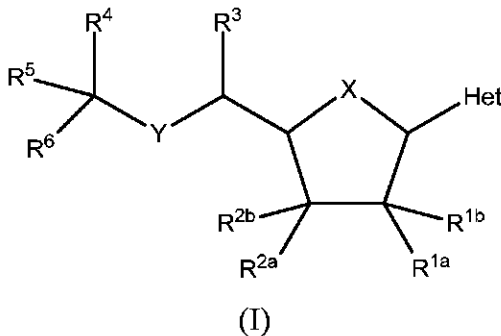
アジュバント療法単独での能力を超えて治療上の利益を増強することができる、式(I)の化合物とモノクローナル抗体および他の化学療法剤との併用療法が本明細書に提供されている。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I)の化合物:

【化168】



20

[式中、

XはO、NR₇またはCR₇R₈であり、

30

YはOまたはSであり、

ZはNR₁₉、OまたはSであり、

Hetはヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

R_{1a}は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁~6アルキル、ヒドロキシC₁~6アルキル、アミノ-C₁~6アルキル、C₁~6アシルオキシ、C₁~6アルコキシ、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルから選択され、

R_{1b}は、H、ハロ、C₁~6アルキル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、アミノ-C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルから選択されるか、または

R_{1a}およびR_{1b}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、C=C(H)₂もしくはC=C(H)C₁~6アルキルを形成し、

40

R_{2a}は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁~6アルキル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、アミノ-C₁~6アルキル、C₁~6アシルオキシ、C₁~6アルコキシ、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルから選択され、

R_{2b}は、H、ハロ、C₁~6アルキル、ヒドロキシ-C₁~6アルキル、アミノ-C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、およびC₂~6アルキニルから選択されるか、またはR_{2a}およびR_{2b}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、C=C(H)₂もしくはC=C(H)C₁~6アルキルを形成し、

R₃は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、お

50

よび - (CH₂) - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁴ は、アルキル、 - C(O)OR⁹、 - C(O)NR¹¹R¹²、 - S(O)₂R¹⁰、 - P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、および - P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁵) から選択され、

R⁵ は、H、シアノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁶ は、 - C(O)OR⁹ および - P(O)(OR¹¹)(OR¹²) から選択され、

各 R⁷ および R⁸ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

10

R⁹ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキル、および - (CHR¹³)_m - Z - C(O) - R¹⁴ から選択され、

各 R¹⁰ は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

各 R¹¹ および R¹² は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 - S(O)₂R¹⁰、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよび - (CHR¹³)_m - Z - C(O) - R¹⁴ から選択されるか、または

20

R¹¹ および R¹² は、これらが結合している原子と一緒に、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R¹³ は、独立して、H またはアルキルであり、

各 R¹⁴ は、独立して、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、

R¹⁵ は、アルキル、アラルキル、 - C(R¹⁶)(R¹⁷) - C(O)O - R¹⁸ から選択され、

各 R¹⁶ および R¹⁷ は、H、アルキル、アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、メルカプト - アルキル、スルホニル - アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアラルキル、および - (CH₂)C(O)OR⁹ から選択され、

30

R¹⁸ は、H、アルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アミド、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択され、

R¹⁹ は H またはアルキル、好ましくは H であり、

m は 1 または 2 であり、

ただし、R³ が H であり、R^{1a} および R^{2a} がそれぞれヒドロキシである場合、R^{1b} および R^{2b} の少なくとも 1 つは C₁ ~ 6 アルキルであることを条件とする] または薬学的に許容されるその塩。

40

(項目 2)

R^{1a} がフルオロである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^{1a} がクロロである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^{1a} がブromoである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R^{1a} が C₁ ~ 6 アルコキシである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

50

- R 1 a が C₁ ~ 6 アルキルである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 7)
- R 1 a がヒドロキシである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 8)
- R 1 a がシアノである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 9)
- R 1 a がアジドである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 10)
- R 1 a がアミノである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 11)
- R 1 a がビニルである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 12)
- R 1 a がエチニルである、項目 1 に記載の化合物。
(項目 13)
- R 1 a が水素である、項目 1 に記載の化合物。
(項目 14)
- R 2 a がフルオロである、任意の先行する項目に記載の化合物。
(項目 15)
- R 2 a がクロロである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 16)
- R 2 a がブromoである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 17)
- R 2 a が C₁ ~ 6 アルコキシである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 18)
- R 2 a が C₁ ~ 6 アルキルである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 19)
- R 2 a がヒドロキシである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 20)
- R 2 a がシアノである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 21)
- R 2 a がアジドである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 22)
- R 2 a がアミノである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 23)
- R 2 a がビニルである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 24)
- R 2 a がエチニルである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 25)
- R 2 a が C₁ ~ 6 アシルオキシである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 26)
- R 1 b が H である、任意の先行する項目に記載の化合物。
(項目 27)
- R 1 b がフルオロである、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 28)
- R 1 b が C₁ ~ 6 アルキルである、項目 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 29)
- R 2 b が H である、任意の先行する項目に記載の化合物。
(項目 30)
- R 2 b がフルオロである、項目 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。
(項目 31)

10

20

30

40

50

R^{2b}がC₁~6アルキルである、項目1から28のいずれか一項に記載の化合物。
(項目32)

R^{1a}がフルオロであり、R^{1b}がHである、項目1に記載の化合物。
(項目33)

R^{2a}がフルオロであり、R^{2b}がHである、項目1に記載の化合物。
(項目34)

R^{1a}およびR^{1b}がそれぞれフルオロである、項目1に記載の化合物。
(項目35)

R^{2a}およびR^{2b}がそれぞれフルオロである、項目1に記載の化合物。
(項目36)

R^{1a}がフルオロであり、R^{2a}がC₁~6アルコキシである、項目1に記載の化合物。
(項目37)

R^{1a}がフルオロであり、R^{2a}がC₁~6アルキルである、項目1に記載の化合物。
(項目38)

R^{1a}がフルオロであり、R^{2a}がメチルまたはエチルである、項目29に記載の化合物。

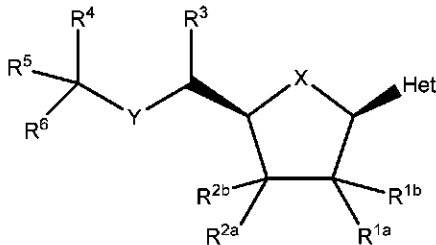
(項目39)

R^{2a}がヒドロキシであり、R^{2b}がメチルである、項目1から10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目40)

構造:

【化169】



を有する、任意の先行する項目に記載の化合物。

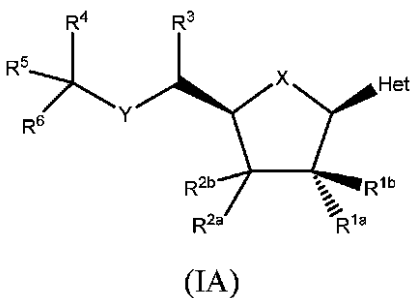
(項目41)

R^{1a}が - 立体配置にある、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目42)

前記式(I)の化合物が、構造(IA):

【化170】



を有する、項目41に記載の化合物。

(項目43)

R^{1a}が - 立体配置にある、項目1から40のいずれか一項に記載の化合物。

(項目44)

前記式(I)の化合物が、構造(IB):

10

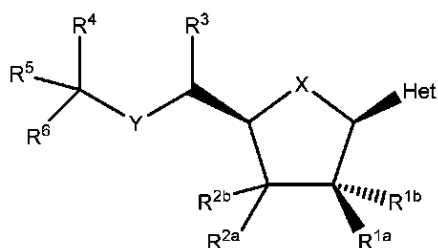
20

30

40

50

【化 1 7 1】



(IB)

10

を有する、項目 4 3 に記載の化合物。

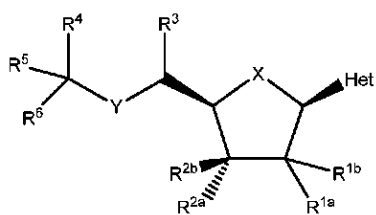
(項目 4 5)

R 2 a が - 立体配置にある、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目 4 6)

前記式 (I) の化合物が構造 (I C) :

【化 1 7 2】



(IC)

20

を有する、項目 4 5 に記載の化合物。

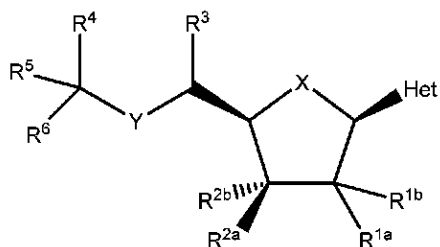
(項目 4 7)

R 2 a が - 立体配置にある、項目 1 から 4 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 8)

前記式 (I) の化合物が、構造 (I D) :

【化 1 7 3】



(ID)

40

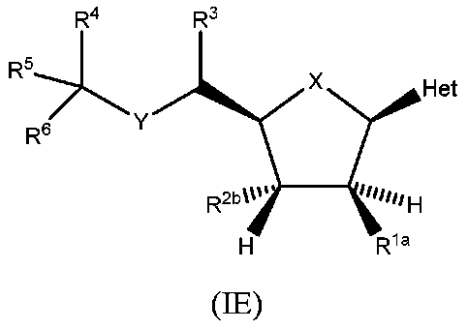
を有する、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

前記式 (I) の化合物が、構造 (I E) :

50

【化 1 7 4】



10

を有する、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 5 0)

R³がHである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目 5 1)

R³が非置換の C₁ ~ 6 アルキルである、項目 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 2)

R³がアルキルであり、前記アルキルが非置換であるか、またはハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される 1 つもしくは複数の置換基で置換されている、項目 1 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 5 3)

前記置換基が、ハロ、CN、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 4)

R³が R - 立体配置にある、任意の先行する項目に記載の化合物。

30

(項目 5 5)

R³が S - 立体配置にある、項目 1 から 5 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 6)

R⁴が、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、および -P(O)(OR¹¹)(OR¹²) から選択される、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目 5 7)

R⁴が -C(O)OR⁹ である、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目 5 8)

R⁴がアルキルである、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 5 9)

R⁴が -C(O)NR¹¹R¹² である、項目 1 から 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 0)

R⁵が、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキルおよびヘテロアラルキルから選択され、それぞれが非置換であるか、または、例えば、ハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シ

50

クロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目61)

前記置換基が、ハロ、CN、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコシカルボニルから選択される、項目61に記載の化合物。

(項目62)

R₅が、H、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択される、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目63)

R₅がHまたはアラルキルである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目64)

R₅がアラルキルまたはヘテロアラルキルである、項目1から62のいずれか一項に記載の化合物。

(項目65)

R₅がアラルキルであり、前記アリール環が置換または非置換のフェニルまたはナフチルである、項目64に記載の化合物。

(項目66)

R₅がヘテロアラルキルであり、前記ヘテロアリール環が、それぞれ置換または非置換であってよい、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、チアゾリル、およびオキサゾリル、およびオキサジアゾリルから選択される、項目64に記載の化合物。

(項目67)

R₅が非置換であるか、またはハロ、CN、OH、アルキル、アルケニル、ハロアルキルヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アミド、アミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコシカルボニル、ヘテロアリール、アリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、項目64から66のいずれか一項に記載の化合物。

(項目68)

前記置換基が、ハロ、CN、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、およびアリールから選択される、項目67に記載の化合物。

(項目69)

前記置換基が、テトラゾリル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のベンジルから選択される、項目67に記載の化合物。

(項目70)

R₆が - C(O)OR₉ である、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目71)

R₆が - P(O)(OR₁₁)(OR₁₂) であり、R₁₁およびR₁₂がそれぞれHである、項目1から69のいずれか一項に記載の化合物。

(項目72)

R₇がHまたはC₁~6アルキルである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目73)

R₈がHである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目74)

R₉がHまたはC₁~6アルキルである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目75)

R₉がH、メチルまたはエチルである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目76)

R₁₁およびR₁₂がそれぞれHである、任意の先行する項目に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目77)

R¹₁およびR¹₂がそれぞれアルキルである、項目1から75のいずれか一項に記載の化合物。

(項目78)

各R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル(heterocyclalkyl)、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから独立して選択され、それぞれが非置換であるか、または、例えば、ハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数で置換されている、任意の先行する項目に記載の化合物。

10

(項目79)

各R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²上の置換基が、ハロ、CN、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される、項目7に記載の化合物。

(項目80)

XがOである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目81)

YがOである、任意の先行する項目に記載の化合物。

20

(項目82)

前記Yを保有する置換基がR-立体配置にある、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目83)

前記Yを保有する置換基がS-立体配置にある、項目1から81のいずれか一項に記載の化合物。

(項目84)

ZがOである、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目85)

Hetが窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである、任意の先行する項目に記載の化合物。

30

(項目86)

Hetが窒素原子を介して結合されている、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目87)

Hetが5~8員の単環式または5~10員の二環式ヘテロアリールであり、非置換であるか、またはハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている、任意の先行する項目に記載の化合物。

40

(項目88)

前記置換基が、ハロ、CN、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される、項目87に記載の化合物。

(項目89)

Hetが、プリニル、イミダゾピリミジニル、およびピロロピリミジニルから選択される、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目90)

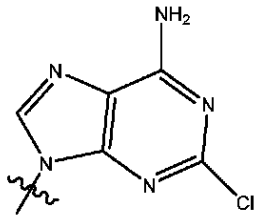
Hetが、1つのハロおよび1つのアミノ置換基で置換されている、任意の先行する項目に記載の化合物。

50

(項目 9 1)

H e t が、

【化 1 7 5】



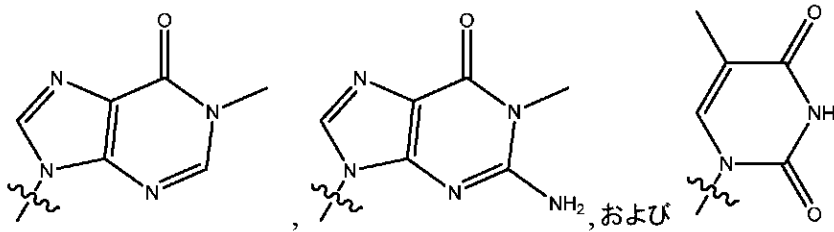
10

である、任意の先行する項目に記載の化合物。

(項目 9 2)

H e t が、

【化 1 7 6】



20

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

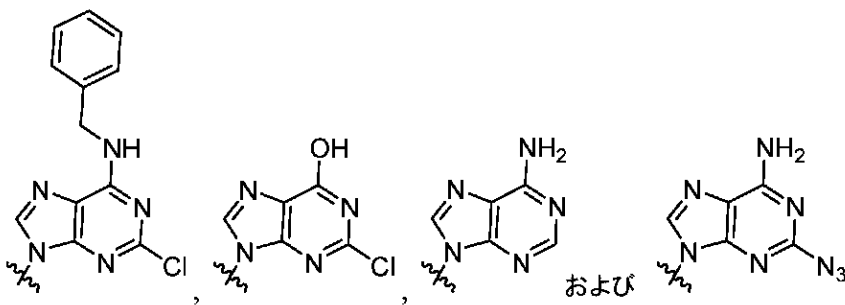
(項目 9 3)

H e t が、ハロ、アラルキル、アミノ、アジドおよびヒドロキシから選択される 1 または 2 つの置換基で置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 4)

H e t が、

【化 1 7 7】

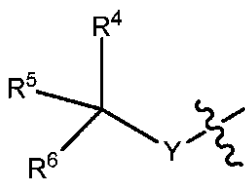


30

から選択される、項目 9 3 に記載の化合物。

(項目 9 5)

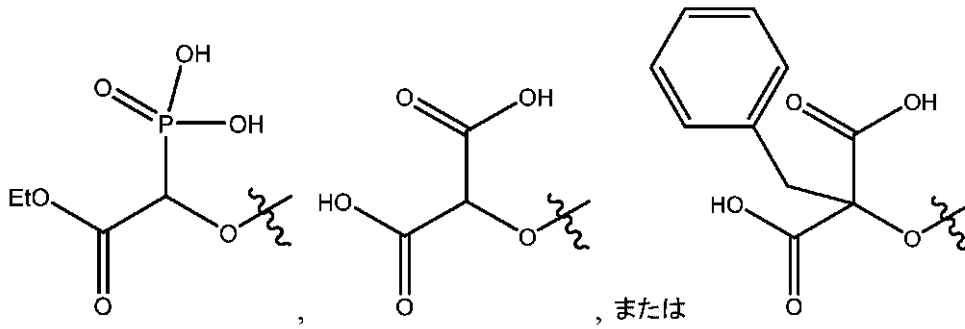
【化 1 7 8】



が、

50

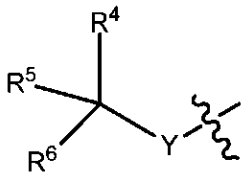
【化 1 7 9】



を表す、項目 1 に記載の化合物。

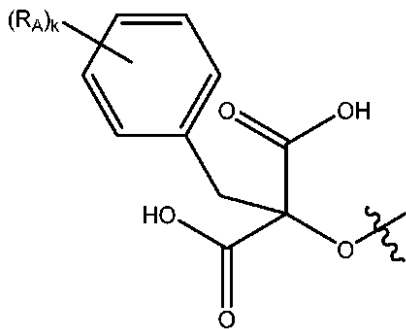
(項目 9 6)

【化 1 8 0】



が、

【化 1 8 1】



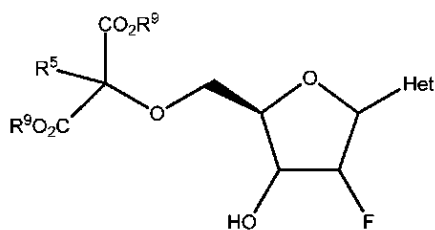
(式中、各 R_A は、独立して、H、ハロ、CN、OH、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アミド、アミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、ヘテロアリール、アリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択され、

k は 1、2、または 3 である) を表す、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 7)

構造：

【化 1 8 2】



[式中、

R^5 は、

50

(i) フェニルC₁~6アルキルもしくはナフチルC₁~6アルキルであり、フェニルおよびナフチルは、-C₁~6アルキル、-OC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C₁~6アルキレン-CO₂H、-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、-C₂~6アルケニレン-CO₂H、-OC₁~6アルキレン-CO₂H、-OC₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1または2つのヒドロキシで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1または2つのヒドロキシで置換されている)、-C₁~6アルキル(1または2つの-OC₁~6アルキルで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1または2つの-OC₁~6アルキルで置換されている)、-CO₂H、-COOC₁~6アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、-PO₃H₂、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂、-CONR^eR^f[式中、R^eおよびR^fは、独立して、水素、-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキレン-CO₂H、-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、または-C₁~6アルキレン-(ヒドロキシ、NH₂、-NHC₁~6アルキルまたは-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている)である]、-SO₂(C₁~6アルキル)、-SO₂NR^gR^h(式中、R^gおよびR^hは、独立して、水素、-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキレン-CO₂H、または-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキルである)、-SC₁~6アルキル、-SOC₁~6アルキル、-SO₂NHCORⁱ(式中、Rⁱは-C₁~6アルキル、-NHC₁~6アルキル、または-N(C₁~6アルキル)₂である)、フェニル、-C₁~6アルキレンフェニル、フェノキシ、-OC₁~6アルキレンフェニル、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリアルール[ヘテロアリアルール環は、ヒドロキシル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル、-OC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C₁~6アルキレン-CO₂H、-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、テトラゾリル、-SO₂C₁~6アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁~6アルキル、-SO₂N(C₁~6アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC₁~6アルキル、または-CON(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、-ORⁱ、-C₁~6アルキレン-Rⁱ、-OC₁~6アルキレン-Rⁱ、-SRⁱ、-SC₁~6アルキレン-Rⁱ、ヘテロシクリル、-C₁~6アルキレンヘテロシクリル、-OC₁~6アルキレン-ヘテロシクリル、-SC₁~6アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC₁~6アルキレンヘテロシクリル、-NR^mCOOC₁~6アルキレンNR^oR^p、-NR^mCOヘテロシクリル、-NR^mCOOC₁~6アルキレンヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、-CONR^mRⁱ、-CONR^mC₁~6アルキレン-Rⁱ、-OCONR^mR^m、-NR^m-COR^y、-NR^m-CO-NR^mR^y、-NR^m-SO₂-R^y、-NR^m-SO₂-NR^mR^y、および-CONHSO₂R^zから独立して選択される1、2、もしくは3つの置換基で必要に応じて置換されているか、または

(ii) N、O、もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリアルールC₁~6アルキルであり、5~10員のヘテロアリアルールC₁~6アルキルの5~10員のヘテロアリアルールは、-C₁~6アルキル、-OC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C₁~6アルキレン-CO₂H、-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、-C₂~6アルケニレン-CO₂H、-C₁~6アルキル(1または2つのヒドロキシで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1または2つのヒドロキシで置換されている)、-C₁~6アルキル(1または2つの-OC₁~6アルキルで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1または2つの-OC₁~6アルキルで置換されている)、-CO₂H、-COOC₁~6アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、-PO₃H₂、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N

10

20

30

40

50

($C_1 \sim 6$ アルキル)₂、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C_1 \sim 6$ アルキル(1または2つのヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキルまたは $-N(C_1 \sim 6$ アルキル)₂で置換されている)である]、 $-SO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキルである)、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NHCOR^i$ (式中、 R^i は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 6$ アルキル)₂である)、フェニル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、フェノキシ、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、 O 、 N 、および S から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の単環式ヘテロアリアル [前記ヘテロアリアル環は、ヒドロキシル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル)₂、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 6$ アルキル、および $-CON(C_1 \sim 6$ アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、 $-SR^i$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCO$ ヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、 $-CONR^m$ アルキレン- R^i 、 $-OCONR^mR^m$ 、 $-NR^m-COR^y$ 、 $-NR^m-CO-NR^mR^y$ 、 $-NR^m-SO_2-R^y$ 、 $-NR^m-SO_2-NR^mR^y$ 、および $-CONHSO_2R^z$ から独立して選択される1もしくは2つの置換基で必要に応じて置換されており、

前記 R^5 の5~10員のヘテロアリアル環は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから選択される追加の置換基でさらに必要に応じて置換されており、

各 R^m は水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^o 、 R^p 、および R^y は、それぞれ独立して、水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^z は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 6$ アルキル)₂であり、

フェニルは、それ自体でまたは $-C_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、フェノキシ、もしくは $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニルの一部として、ヒドロキシル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル)₂、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-CON(C_1 \sim 6$ アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

各 R^i は、独立して、 O 、 N 、および S から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアル環は、ヒドロキシル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、

10

20

30

40

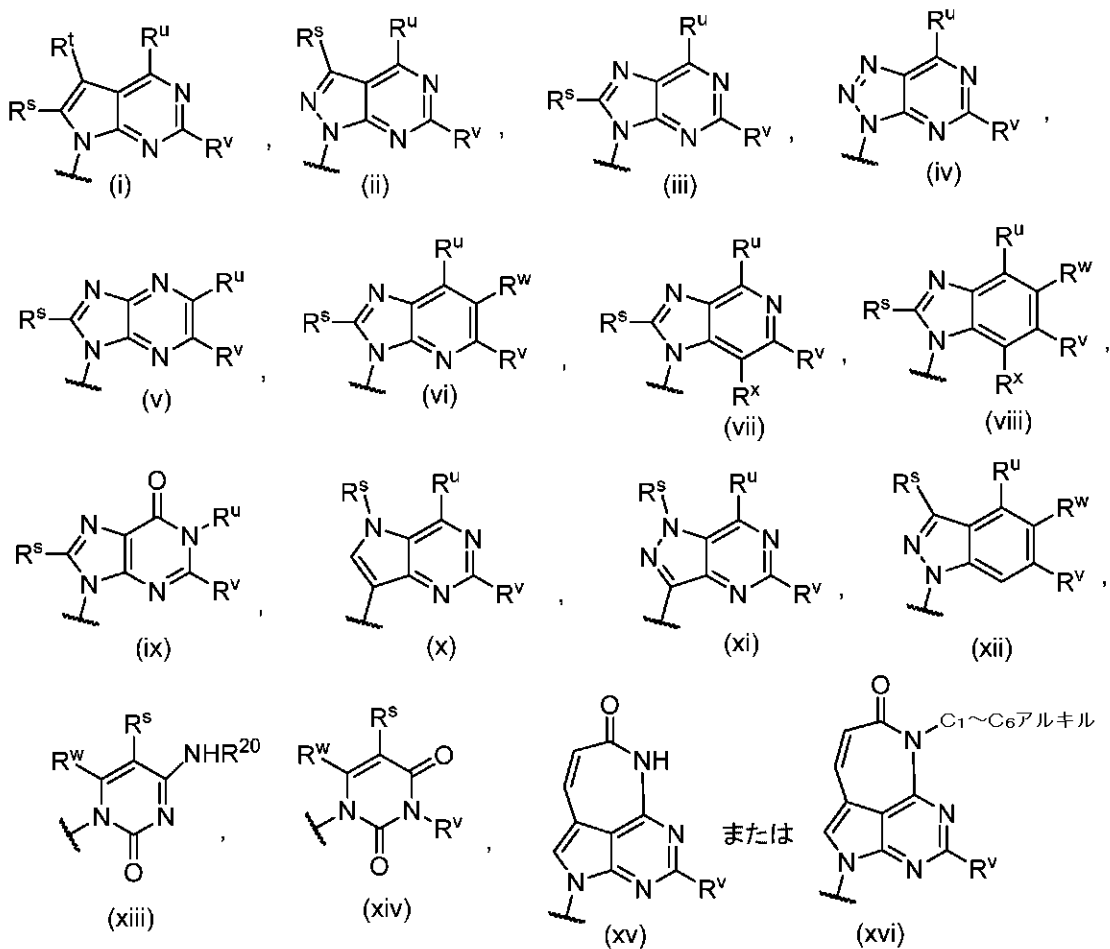
50

OC₁₋₆アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C₁₋₆アルキレン-CO₂H、および-C₁₋₆アルキレン-CO₂C₁₋₆アルキル(alkyl)、テトラゾリル、-SO₂C₁₋₆アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁₋₆アルキル、-SO₂N(C₁₋₆アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC₁₋₆アルキル、または-CON(C₁₋₆アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルは、それ自体でまたは-C₁₋₆アルキレンヘテロシクリル、-OC₁₋₆アルキレンヘテロシクリル、-SC₁₋₆アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC₁₋₆アルキレンヘテロシクリル、-NR^mCOOC₁₋₆アルキレンヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、もしくは-NR^mCOヘテロシクリルの一部として、ヒドロキシ、ハロ、-COOC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、または-C₁₋₆アルキル(ヒドロキシまたは-OC₁₋₆アルキルで置換されている)から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

Hetは、以下の式(i)から(xvi)の基:

【化183】



(式中、

R^uは、水素、ハロ、シアノ、-NH₂、-NHR²⁰、-NHCOR²⁰、-NR²⁰R²¹、-R²⁰、-SR²⁰、-OH、および-OR²⁰であり、

R^wは水素、ハロ、-NHR²²、-NR²²R²³、-R²²、-OH、および-OR²²であり、

R^vおよびR^xは、独立して、水素、ハロ、ハロC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NHR²⁴、-NR²⁴R²⁵、-R²⁴、-SR²⁴、シアノ、-OH、-OR²⁴、-SO₂R²⁴、-C₁₋₆アルキレンNH₂、-C₁₋₆アルキレンNHR²⁴、-C₁₋₆アルキレンNR²⁴R²⁵、-R²⁴、-C₁₋₆アルキレンSR²⁴、-C₁₋₆アル

10

20

30

40

50

キレンOH、-C₁~6アルキレンOR²⁴、-C₁~6アルキレンSO₂R²⁴であり、R^sおよびR^tは、独立して、水素、ハロ、またはC₁~6アルキルであり、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴およびR²⁵は、独立して、必要に応じて置換されているC₁~6アルキル、-C₂~C₆アルケニル、-C₂~C₆アルキニル、必要に応じて置換されているカルボシクリル、必要に応じて置換されているカルボシクリルC₁~6アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリルC₁~6アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリールC₁~6アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリールC₁~6アルキルであるか、またはR²⁰とR²¹、R²²とR²³、およびR²⁴とR²⁵は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成する)から選択される基であり、

さらに、特に明記しない限り、
C₁~6アルキルは非置換であり、
C₁~6アルキルオキシのC₁~6アルキルは非置換であり、
ハロC₁~6アルキルは1~5個のハロ原子で置換されているC₁~6アルキルであり、
ハロC₁~6アルキルオキシは1~5個のハロ原子で置換されているC₁~6アルキルオキシであり、

C₂~6アルケニルは非置換であり、
C₂~6アルキニルは非置換であり、

C₁~6アルキレンは非置換であり、
C₂~6アルケニレンは非置換であり、
必要に応じて置換されているC₁~6アルキルは、ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂、必要に応じて置換されているカルボシクリル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているヘテロシクリルから独立して選択される1または2つの置換基で必要に応じて置換されており、
カルボシクリルは、3~10個の炭素原子を含有する、非置換の飽和したもしくは部分的に不飽和の単環式または二環式の環であり、

必要に応じて置換されているカルボシクリルは、C₁~6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、またはC₁~6アルコキシから独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、
必要に応じて置換されているアリールは、ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、
アリールはフェニルまたはナフチルであり、
必要に応じて置換されているカルボシクリル、アリール[ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、および-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、ヘテロアリール[ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、およびヘテロシクリル[ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(非置換のC₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、
ヘテロアリールは、N、O、およびSから独立して選択される1~4個または1~3個の

10

20

30

40

50

ヘテロ原子を含有する非置換の5～10員のまたは5～6員の芳香族環であり、残りの環原子は炭素であり、

必要に応じて置換されているヘテロアリールは、N、O、およびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員の芳香族環であり、残りの環原子は炭素であり、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、必要に応じて置換されているカルボシクリル、アリール〔ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、および $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕、ヘテロアリール〔ヒドロキシ、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕、およびヘテロシクリル〔ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルは、N、O、S、SO、および SO_2 から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、1または2つのCOを必要に応じて含有し、この環内の残りの原子が、フェニルまたは5～6員のカルボシクリルまたは5もしくは6のヘテロアリール環に必要に応じて縮合している炭素である、非置換の単環式の、飽和したまたは部分的に不飽和の4～8員環であり、

窒素含有ヘテロシクリルは少なくとも窒素原子を有するヘテロシクリル環であり、必要に応じて置換されているヘテロシクリルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、必要に応じて置換されているカルボシクリル、アリール〔ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、および $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕、ヘテロアリール〔ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕、およびヘテロシクリル〔ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されているヘテロシクリルであり、

必要に応じて置換されているカルボシクリル $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 6$ アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているカルボシクリルであり、

必要に応じて置換されているヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 6$ アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているヘテロシクリルであり、

必要に応じて置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 6$ アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているアリールであり、

必要に応じて置換されているヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 6$ アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているヘテロアリールであり、

ただし、前記式(I)の化合物は、

10

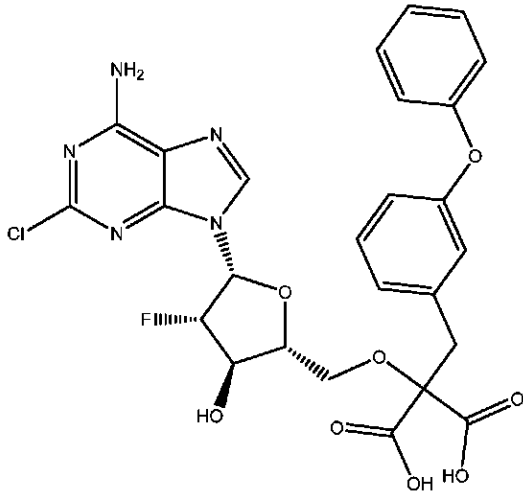
20

30

40

50

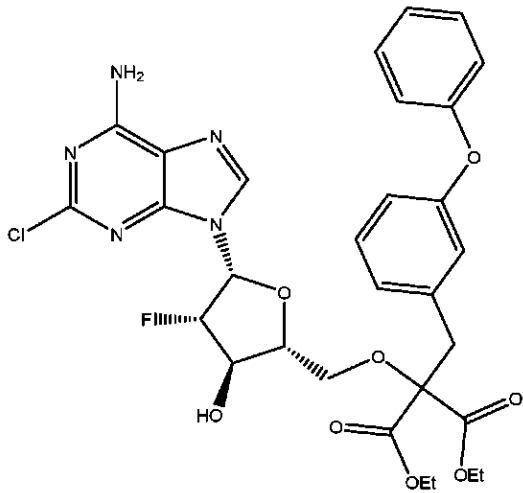
【化 1 8 4】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - フェノキシベンジル) マロン酸 ;

【化 1 8 5】

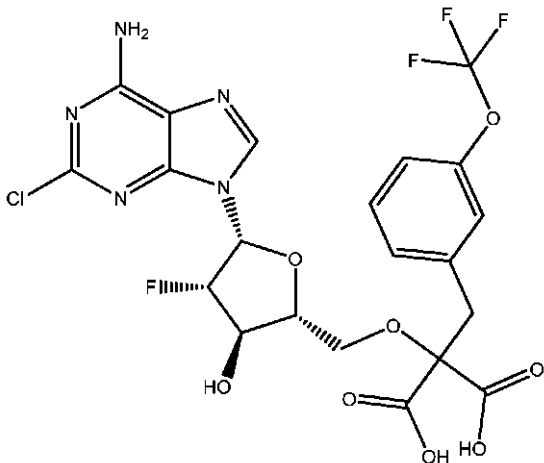


20

30

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - フェノキシベンジル) マロネート ;

【化 1 8 6】

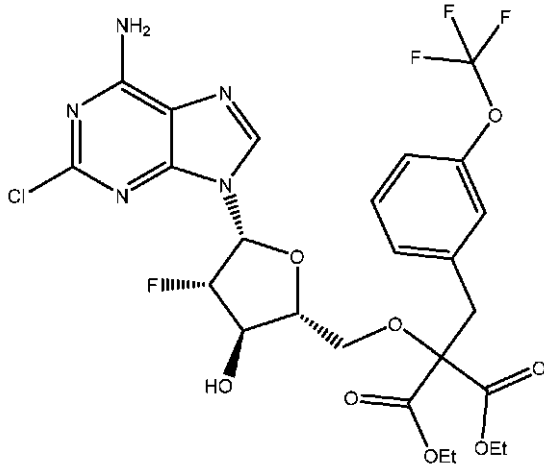


40

50

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロン酸 ;

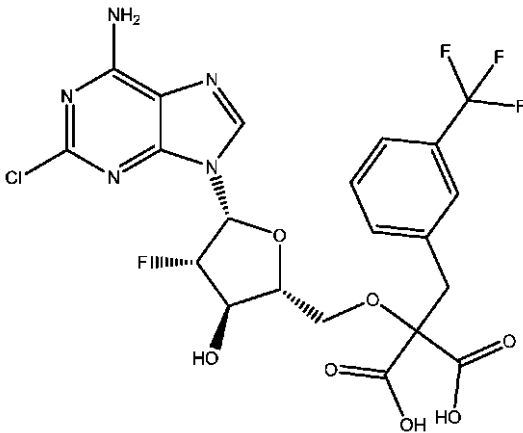
【化 1 8 7】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロネート ;

【化 1 8 8】



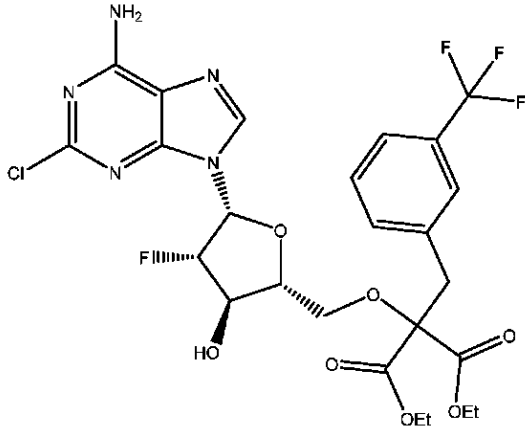
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸 ;

40

50

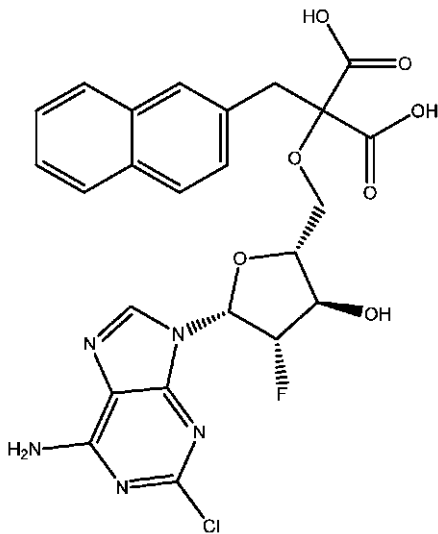
【化 1 8 9】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロネート ;

【化 1 9 0】



20

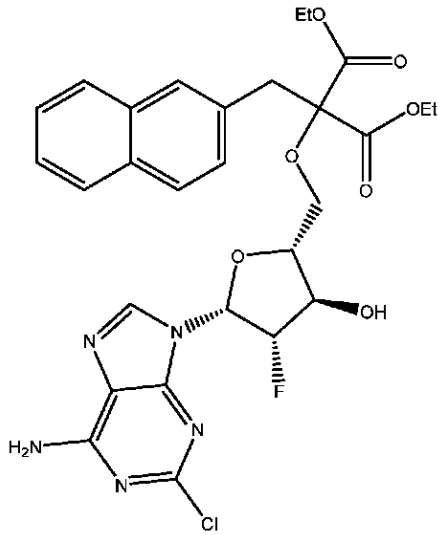
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) マロン酸 ;

40

50

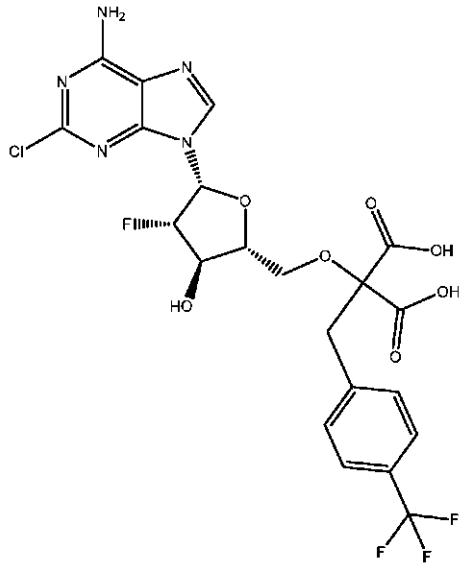
【化 1 9 1】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) マロネート ;

【化 1 9 2】



20

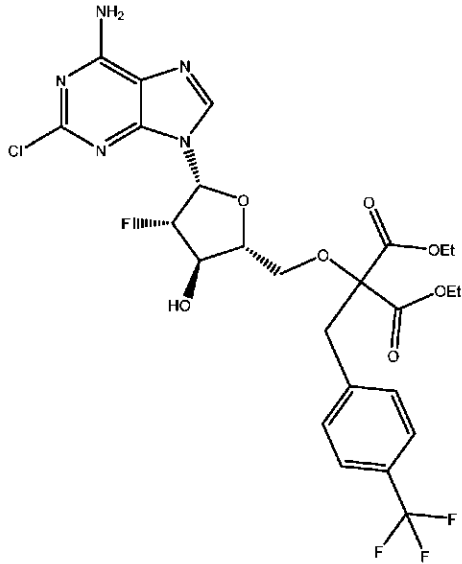
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸 ;

40

50

【化 1 9 3】

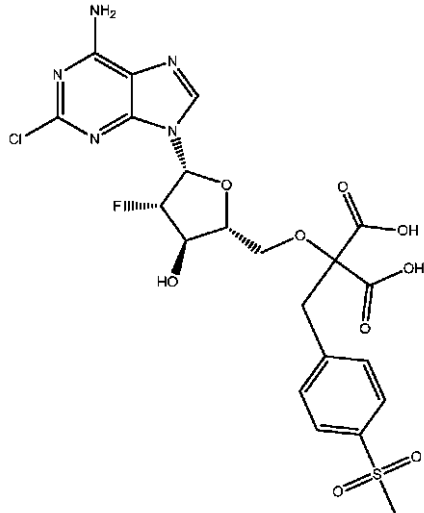


10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)
メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロネート ;

20

【化 1 9 4】



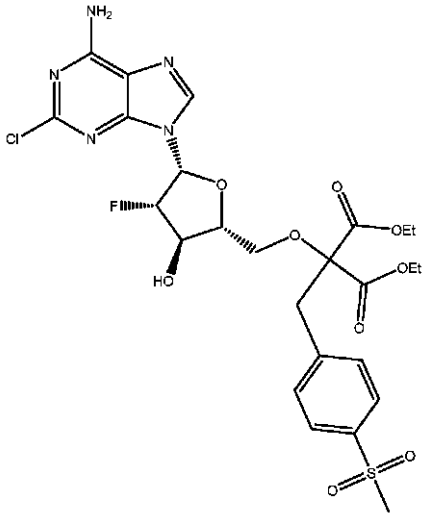
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン
- 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)
メトキシ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) マロン酸 ;

40

50

【化 1 9 5】

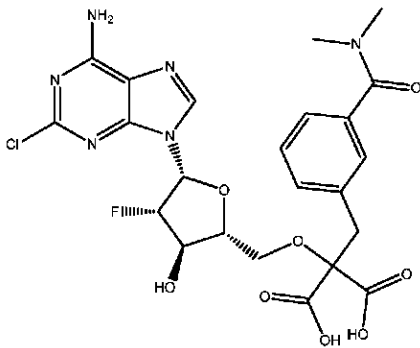


10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) マロネート ;

【化 1 9 6】

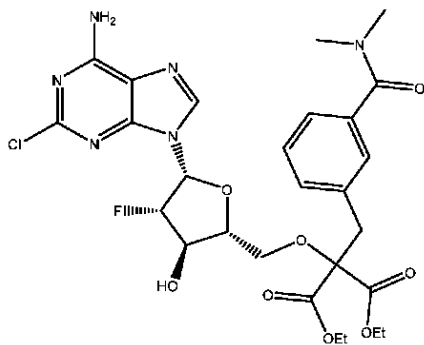
20



30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) マロン酸 ;

【化 1 9 7】

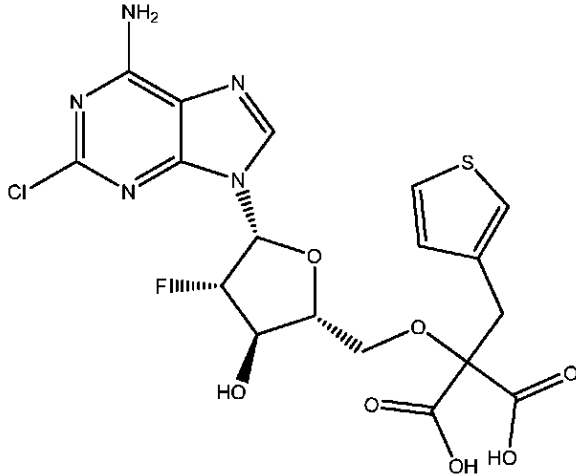


40

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) マロネート ;

50

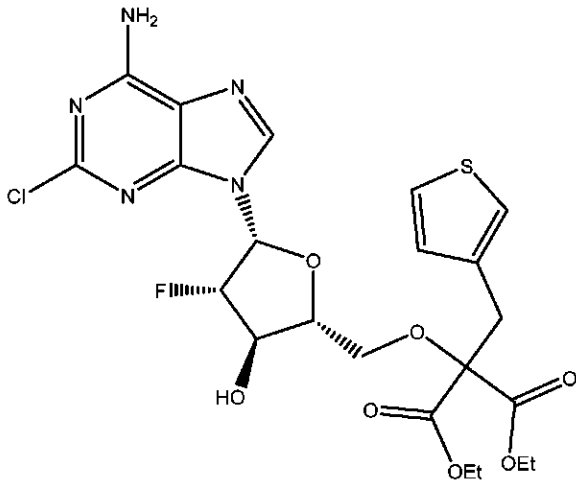
【化 1 9 8】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) マロン酸 ;

【化 1 9 9】



20

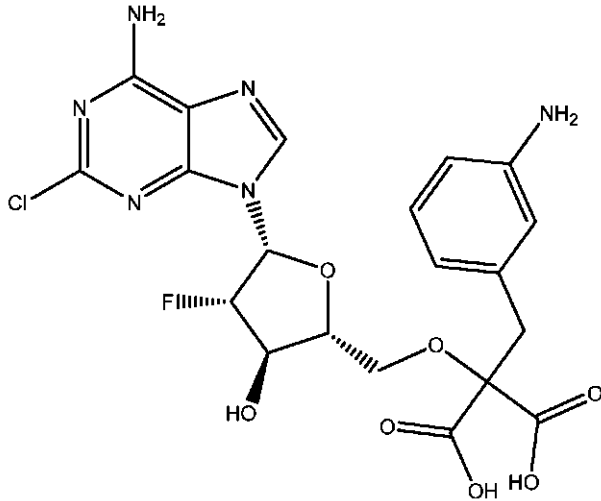
30

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) マロネート ;

40

50

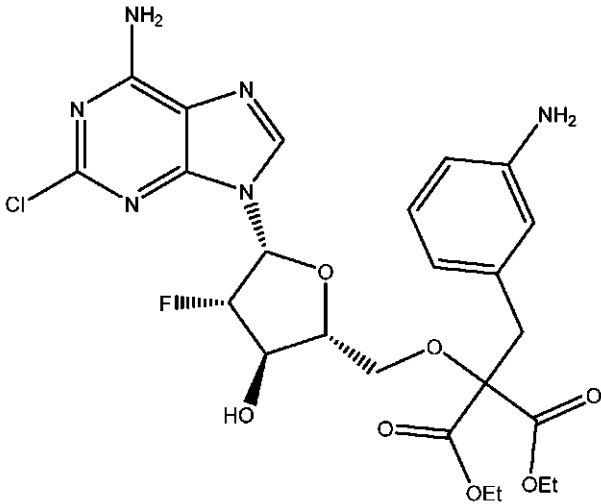
【化200】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - アミノベンジル) マロン酸 ;

【化201】

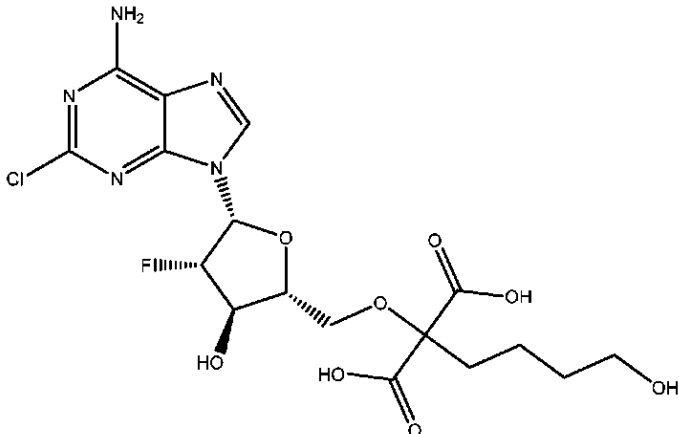


20

30

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - アミノベンジル) マロネート ;

【化202】

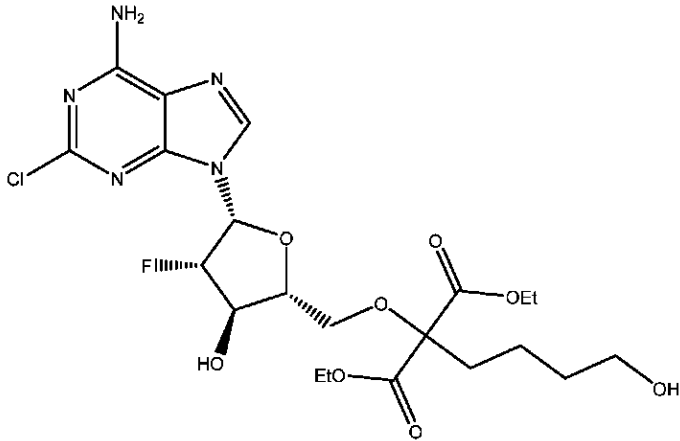


40

50

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ヒドロキシブチル) マロン酸 ;

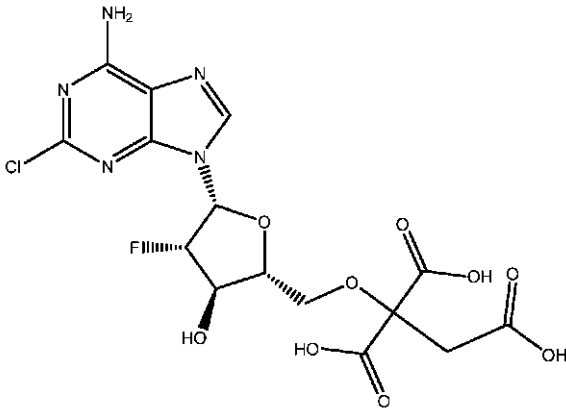
【化 2 0 3】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ヒドロキシブチル) マロネート ;

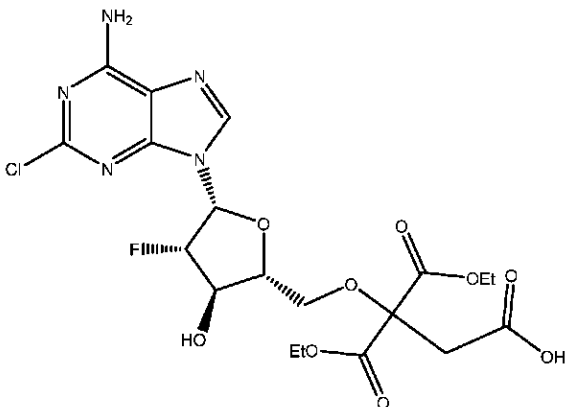
【化 2 0 4】



30

1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) エタン - 1 , 1 , 2 - トリカルボン酸 ;

【化 2 0 5】



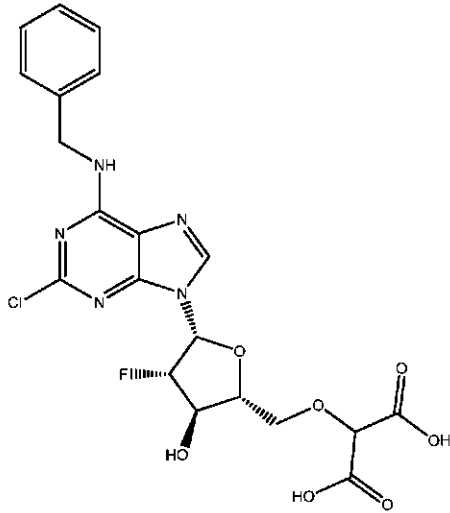
40

3 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン

50

- 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ
) - 4 - エトキシ - 3 - (エトキシカルボニル) - 4 - オキソブタン酸 ;

【化 2 0 6】

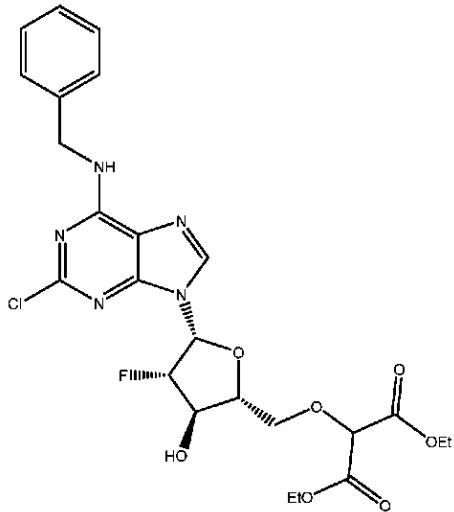


10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ -
9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イ
ル) メトキシ) マロン酸 ;

20

【化 2 0 7】



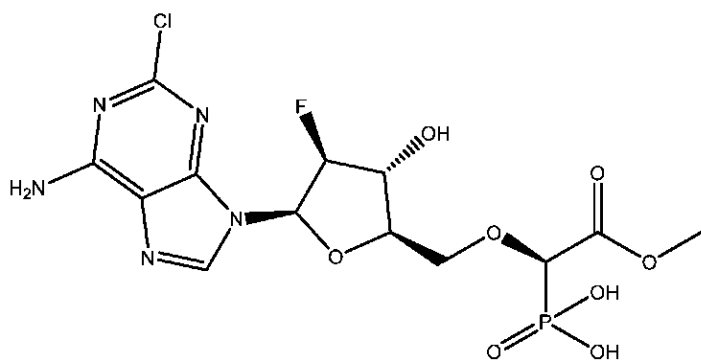
30

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 -
クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン
- 2 - イル) メトキシ) マロネート ;

40

50

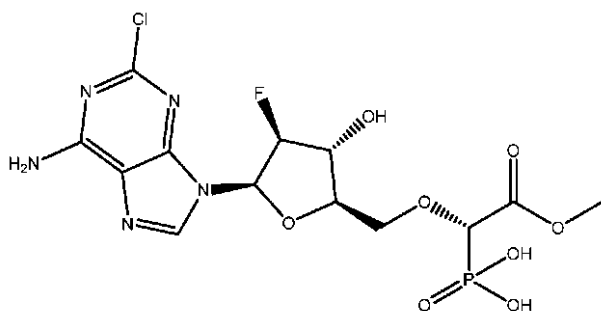
【化 2 0 8】



10

((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 ;

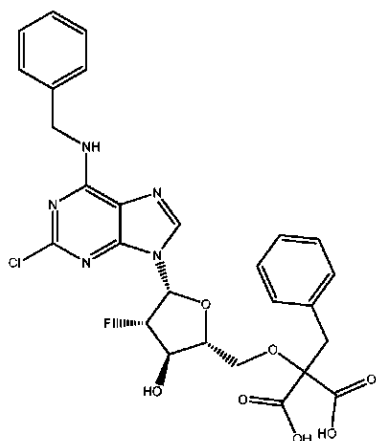
【化 2 0 9】



20

((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 ;

【化 2 1 0】



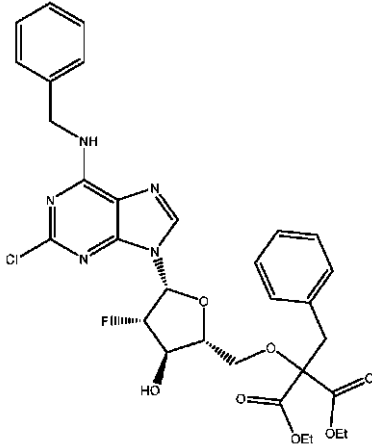
30

40

2 - ベンジル - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸 ;

50

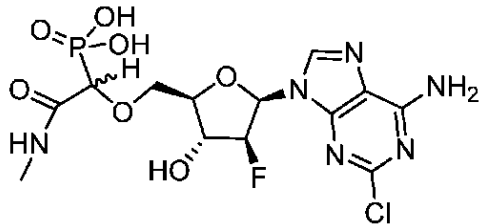
【化 2 1 1】



10

ジエチル 2 - ベンジル - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート ;

【化 2 1 2】



20

((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 ;

((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 ;

30

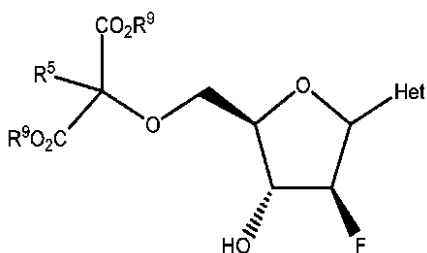
ではないことを条件とする]

を有する、項目 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 9 8)

構造 :

【化 2 1 3】



40

を有する、項目 9 7 に記載の化合物。

(項目 9 9)

R⁵が、フェニル C₁ ~ 6 アルキルであり、フェニルが、 - C₁ ~ 6 アルキル、 - O C₁ ~ 6 アルキル、 - C₁ ~ 6 アルキル (1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、 - O C₁ ~ 6 アルキル (1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、 - C₁ ~ 6 アルキレン - C O₂ H、 - C₁ ~ 6 アルキレン - C O₂ C₁ ~ 6 アルキル、 - O C₁ ~ 6 アルキレン - C O

50

$2H$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1または2つのヒドロキシで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1または2つのヒドロキシで置換されている）、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1または2つの $-OC_1 \sim 6$ アルキルで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1または2つの $-OC_1 \sim 6$ アルキルで置換されている）、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-PO_3H_2$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C_1 \sim 6$ アルキル（ヒドロキシル、 NH_2 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキルまたは $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている）]、 $-SO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキルである)、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NHCOR^j$ (式中、 R^j は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ である)、フェニル、フェノキシ、ベンジル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール [ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1~5つのフルオロで置換されている）]、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 6$ アルキル、および $-CON(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、 $-SR^i$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_1 \sim 6$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $-CONR^mC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_1 \sim 6$ アルキレン NR^oRp 、 $-NR^mCO$ -ヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、 $-CONR^m$ アルキレン- R^i 、ならびに $-CONHSO_2R^z$ から独立して選択される1または2つの置換基で必要に応じて置換されており、

さらに前記 R^5 フェニルが、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1~5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1~5つのフルオロで置換されている）、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシルから選択される追加の置換基で必要に応じて置換されており、

フェニルが、それ自体でまたはフェノキシ、ベンジル、もしくは $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニルの一部として、ヒドロキシル、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-CON(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。

(項目100)

R^5 がベンジルであり、フェニル環が、前記ベンジル環の結合した $-CH_2-$ 基である前記フェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある1つの置換基で置換されており、1つの置換基が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1~5つのフルオ

10

20

30

40

50

口で置換されている)、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、ハ口、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $-PO_3H_2$ 、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、または $-C_{1-6}$ アルキル(ヒドロキシ、 NH_2 、 $-NHC_{1-6}$ アルキルまたは $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている)である]、 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキルである)、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール[前記ヘテロアリール環は、ヒドロキシ、ハ口、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-OC_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル、および $-CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^i 、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- R^i 、 $-SR^i$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキレン- R^i 、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_{1-6}$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $-SC_{1-6}$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $-CONR^mC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCO$ ヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、ならびに $-CONR^m$ アルキレン- R^i から選択され、前記 R^5 フェニル環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオ口で置換されている)、ハ口、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されており、フェニルが、それ自体でまたはベンジル、フェノキシ、もしくはベンジルオキシの一部として、ヒドロキシル、ハ口、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-OC_{1-6}$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル、および $-CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。

(項目101)

R^5 がベンジルであり、前記フェニル環が、前記ベンジル環の前記 $-CH_2-$ 基に結合している前記フェニル環の前記炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある1つの置換基で置換されており、1つの置換基が、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-OC_{1-6}$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-C_{1-6}$ アルキル(ヒドロキシで置換されている)、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、 $-CO_2H$ 、ニトロ、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、ハ口、ヒドロキシ、シアノ、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e は水素または $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^f は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、または $-C_{1-6}$

10

20

30

40

50

6 アルキル (ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキルまたは $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されている) である]、
 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g は水素または $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^h は水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、
 または $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキルである)、オキサジアゾリル、
 テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イ
 ミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラニル
 、チエニル、ピロリルまたはイソオキサゾリル [上述のヘテロアリアル環のそれぞれは、
 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アル
 キル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル (1 ~ 5 つのフルオロで置換されて
 いる)、 $-OC_{1-6}$ アルキル (1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、テトラゾリル
 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2$
 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル、および $-CON$
 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じ
 て置換されている] から選択され、

10

前記 R^5 フェニル環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つ
 のフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル (アル
 キルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシ
 から独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、
 項目 9 7 または 9 8 に記載の化合物。

20

(項目 102)

R^5 がベンジルであり、前記フェニル環が、前記ベンジル環の $-CH_2-$ 基に結合して
 いる前記フェニル環の前記炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある 1 つの置換基で、
 フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、またはフェノキシ [上述の基のそれぞれの前記フェ
 ニル環は、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$
 アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル (1 ~ 5 つのフルオロで置換
 されている)、 $-OC_{1-6}$ アルキル (1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1-6}$
 アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、テトラゾ
 リル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-$
 $SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル、および
 $-CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で
 必要に応じて置換されている] で置換されており、

30

R^5 フェニルが $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオ
 ロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル (アルキルは 1
 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独
 立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目 9 7
 または 9 8 に記載の化合物。

(項目 103)

R^5 がベンジルであり、前記フェニル環が、前記ベンジル環の $-CH_2-$ 基に結合して
 いる前記フェニル環の前記炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある 1 つの置換基で、
 ハロ C_{1-6} アルコキシまたはハロ C_{1-6} アルキルで置換されており、前記 R^5 フェニ
 ル環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置
 換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つ
 のフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して
 選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目 9 7 または
 9 8 に記載の化合物。

40

(項目 104)

R^5 がベンジルであり、前記フェニル環が、前記ベンジル環の $-CH_2-$ 基に結合して
 いる前記ベンジル環の前記炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある 1 つの置換基で、
 $-CO_2H$ および前記ベンジル環で置換されており、前記 R^5 フェニル環が、 $-C_{1-6}$

50

アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。
(項目105)

R^5 がベンジルであり、前記フェニル環が、前記ベンジル環の $-CH_2-$ 基に結合している前記ベンジル環の前記炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある1つの置換基で、 $-CO_2Me$ または $-CO_2$ エチルで置換されており、前記 R^5 フェニル環が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立しての1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。
(項目106)

10

R^5 がベンジルであり、前記フェニル環が、前記ベンジル環の $-CH_2-$ 基に結合している前記ベンジル環の前記炭素原子に対してメタ位またはパラ位にある1つの置換基で、テトラゾリルで置換されており、前記 R^5 フェニル環が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。
(項目107)

20

R^5 が $-CH_2-$ または N 、 O 、もしくは S から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する $-(CH_2)_2-5 \sim 10$ 員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリール環が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1～5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1～5つのフルオロで置換されている）、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_2 \sim 6$ アルケニレン $-CO_2H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1または2つのヒドロキシで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1または2つのヒドロキシで置換されている）、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1または2つの $-OC_1 \sim 6$ アルキルで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1または2つの $-OC_1 \sim 6$ アルキルで置換されている）、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、 $-PO_3H_2$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C_1 \sim 6$ アルキル（ヒドロキシル、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキルまたは $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている）である]、 $-SO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、または $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1 \sim 6$ アルキルである)、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NHCOR^j$ (式中、 R^j は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ である)、フェニル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、フェノキシ、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、 O 、 N 、および S から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール [前記ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル（1～5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル（1～5つのフルオロで置換されている）、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 6$ アルキル、および $-CON(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つ

30

40

50

の置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^i 、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- R^i 、 $-SR^i$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキレン- R^i 、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_{1-6}$ アルキレン NR^oRp 、 $-NR^mCO$ ヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、 $-CONR^m$ アルキレン- R^i 、 $-OCONR^mR^m$ 、 $-NR^m-COR^y$ 、 $-NR^m-CO-NR^mR^y$ 、 $-NR^m-SO_2-R^y$ 、 $-NR^m-SO_2-NR^mR^y$ 、ならびに $-CONHSO_2R^z$ から独立して選択される1つの置換基で必要に応じて置換されており、前記 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。

(項目108)

R^5 が N 、 O 、または S から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、ヘテロアリール環が、フェニル[前記フェニル環は、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル、および $-CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]で置換されており、前記 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。

(項目109)

R^5 が N 、 O 、または S から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、ヘテロアリール環がハロ C_{1-6} アルコキシまたはハロ C_{1-6} アルキルで置換されており、前記 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。

(項目110)

R^5 が N 、 O 、または S から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、ヘテロアリール環が $-CO_2H$ で置換されており、前記 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目97または98に記載の化合物。

(項目111)

R^5 が N 、 O 、または S から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリール C_{1-6} アルキルであり、ヘテロアリール環が $-CO_2C_{1-6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキルで置換されており、前記 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目 97 または 98 に記載の化合物。

(項目 112)

R^5 が N 、 O 、または S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員のヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ヘテロアリール環がテトラゾリルで置換されており、前記 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、項目 97 または 98 に記載の化合物。

10

(項目 113)

前記 R^5 の 5 ~ 10 員のヘテロアリール環が、チエニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル (oxadiazolylo)、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、キノリニル、またはイソキノリニル、およびベンゾチエニルから選択される、項目 97 から 112 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 114)

Het が式 (iii) の基である、項目 97 から 112 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 115)

R^s が水素である、項目 97 から 114 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 116)

R^w および R^d が水素である、項目 97 から 115 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 117)

R^u が水素、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-R^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、または $-OR^{20}$ であり、 R^{20} および R^{21} が独立して、必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているカルボシクリル、必要に応じて置換されているカルボシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R^{20} および R^{21} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

30

R^v が、水素、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、または $-SO_2R^{24}$ であり、

R^{24} が、必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、必要に応じて置換されているカルボシクリル、必要に応じて置換されているカルボシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、または必要に応じて置換されているヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルである、項目 97 から 116 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 118)

R^u が $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、または $-NR^{20}R^{21}$ であり、 R^{20} および R^{21} が独立して、必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているカルボシクリル、必要に応じて置換されているカルボシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要

50

に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリルC₁ ~ 6アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリールC₁ ~ 6アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリールC₁ ~ 6アルキルであるか、またはR₂₀およびR₂₁が、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成する、項目97から117のいずれか一項に記載の化合物。

(項目119)

R₄がNH₂であり、R_vがクロロである、項目97から118のいずれか一項に記載の化合物。

(項目120)

10

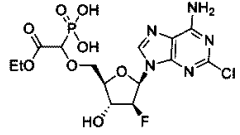
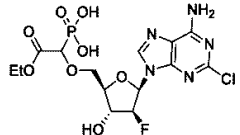
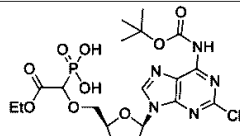
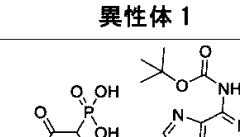
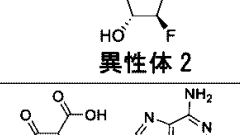
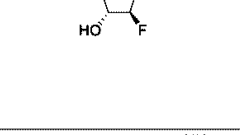
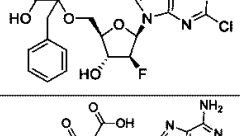
20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物番号	化合物	名称
1	 <p>異性体 1</p>	(1-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
2	 <p>異性体 2</p>	(1-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
3	 <p>異性体 1</p>	(1-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-((tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ)-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
4	 <p>異性体 2</p>	(1-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-((tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ)-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
5		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
6		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
7		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシベンジル)-マロン酸

10

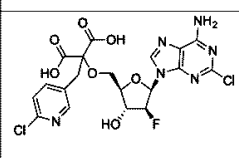
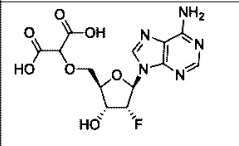
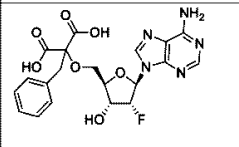
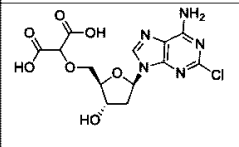
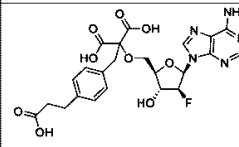
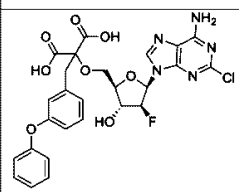
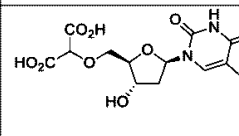
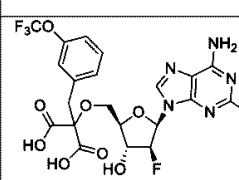
20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	化合物	名称
8		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)マロン酸
9		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロン酸
10		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
11		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロン酸
12		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-カルボキシエチル)ベンジル)マロン酸
13		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フェノキシベンジル)マロン酸
14		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2 <i>H</i>)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
15		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

化合物番号	化合物	名称
16		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
17		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメチル)マロン酸
18		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヒドロキシブチル)マロン酸
19		1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)エタン-1,1,2-トリカルボン酸
20		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
21		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)マロン酸
22		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(ジメチルカルバモイル)ベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

化合物番号	化合物	名称
23		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸
24		(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
25		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロネート
26		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
27		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-アミノベンジル)マロン酸
28		2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
29		(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

10

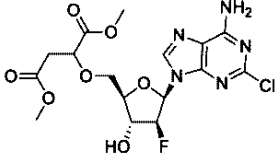
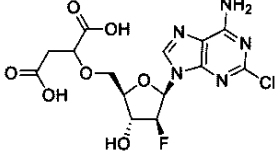
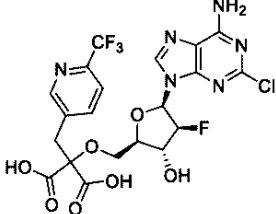
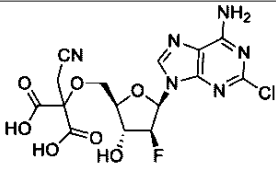
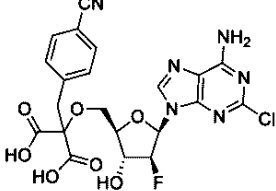
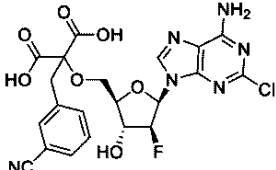
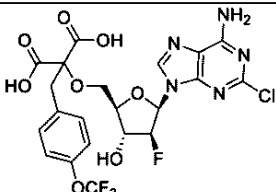
20

30

40

50

【表 5 - 5】

化合物番号	化合物	名称
30		ジメチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)スクシネート
31		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)コハク酸
32		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)マロン酸
33		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(シアノメチル)マロン酸
34		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノベンジル)マロン酸
35		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
36		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸

10

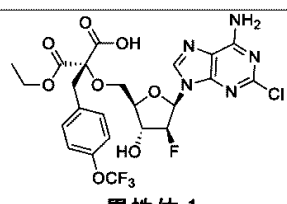
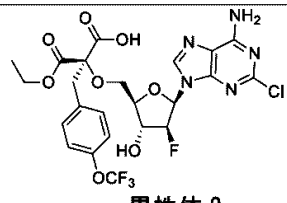
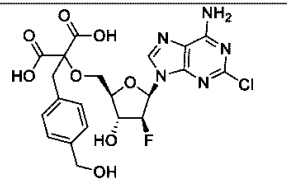
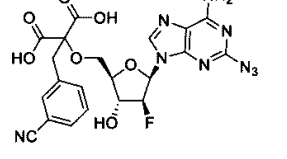
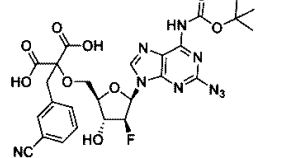
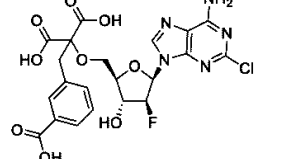
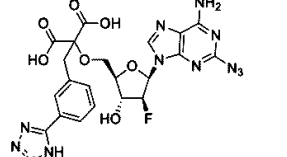
20

30

40

50

【表 5 - 6】

化合物番号	化合物	名称
37	 <p style="text-align: center;">異性体 1</p>	(S)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン酸
38	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	(R)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン酸
39		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)マロン酸
40		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-アジド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
41		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-アジド-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
42		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-カルボキシベンジル)マロン酸
43		2-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-アジド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

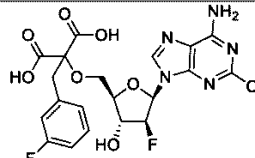
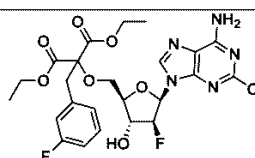
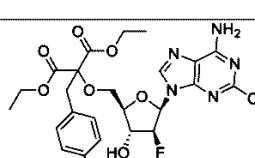
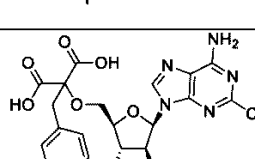
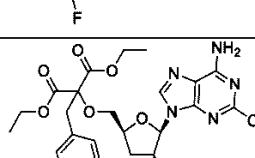
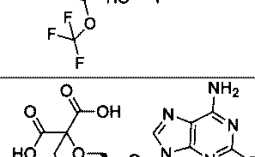
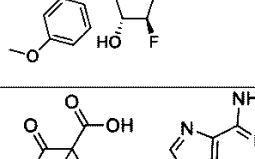
20

30

40

50

【表 5 - 7】

化合物番号	化合物	名称
44		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)マロン酸
45		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)マロネート
46		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-フルオロベンジル)マロネート
47		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-フルオロベンジル)マロン酸
48		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロネート
49		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-メトキシベンジル)マロン酸
50		2-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

化合物番号	化合物	名称
51		2-(((2S, 3S, 4R, 5R)-3-アミノ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
52		2-(((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-アジド-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
53		2-(3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
54		2-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
55		2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-4-アミノ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
56		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-ヒドロキシベンジル)マロン酸
57		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシ-2-フルオロベンジル)マロン酸

10

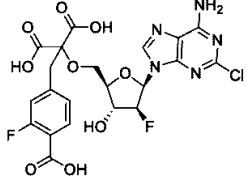
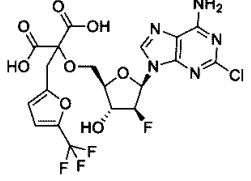
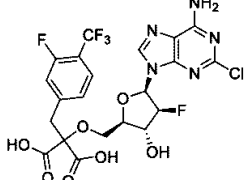
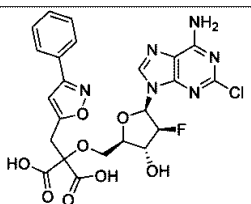
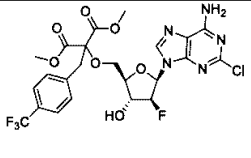
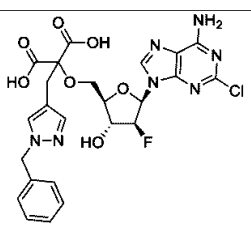
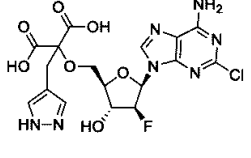
20

30

40

50

【表 5 - 9】

化合物番号	化合物	名称
58		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシ-3-フルオロベンジル)マロン酸
59		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(5-(トリフルオロメチル)-フラン-2-イル)メチル)マロン酸
60		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
61		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸
62		ジメチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロネート
63		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)マロン酸
64		2-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

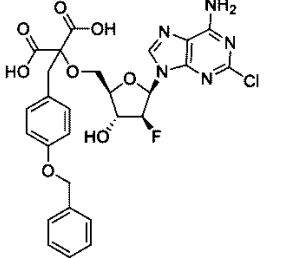
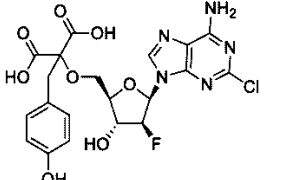
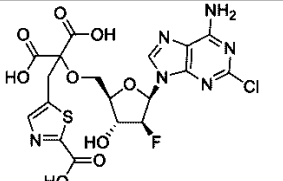
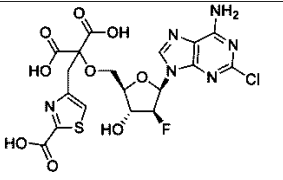
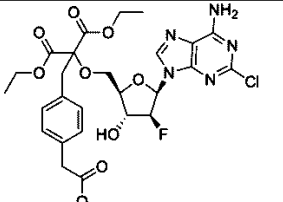
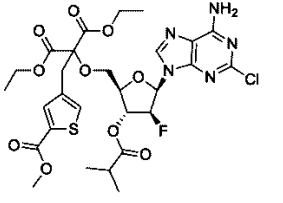
20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

化合物番号	化合物	名称
65		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)マロン酸
66		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヒドロキシベンジル)マロン酸
67		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシチアゾール-5-イル)メチル)マロン酸
68		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシチアゾール-4-イル)メチル)マロン酸
69		
70		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンジル)マロネート
71		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(メトキシカルボニル)チオフェン-3-イル)メチル)マロネート

10

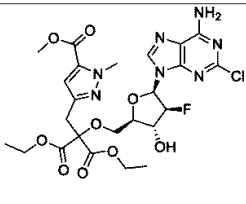
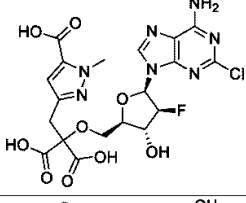
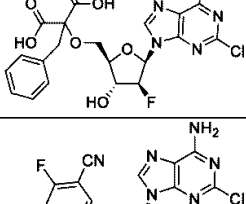
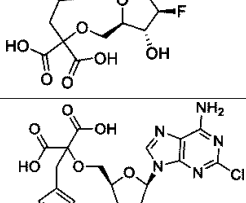
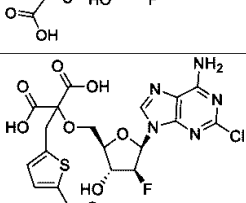
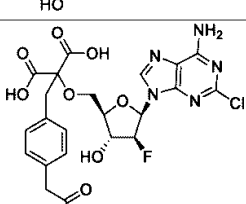
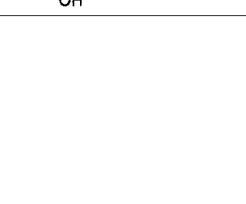
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

化合物番号	化合物	名称
72		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)マロネート
73		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)マロン酸
74		2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-クロロ-6-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
75		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)マロン酸
76		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシチオフェン-3-イル)メチル)マロン酸
77		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシチオフェン-2-イル)メチル)マロン酸
78		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(カルボキシメチル)ベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

化合物番号	化合物	名称
79		2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
80		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)マロン酸
81		(R)-2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-メトキシ-3-オキソプロパン酸
82		(S)-2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-メトキシ-3-オキソプロパン酸
83		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-カルボキシイソキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸
84		(S)-2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸
85		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)マロン酸

10

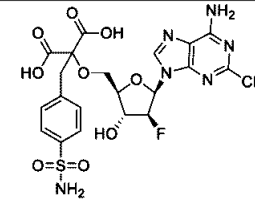
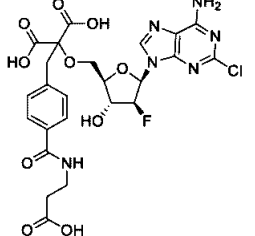
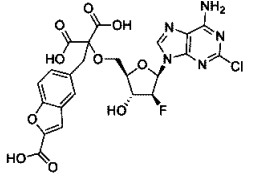
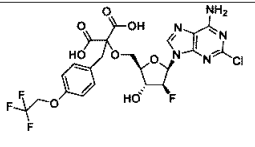
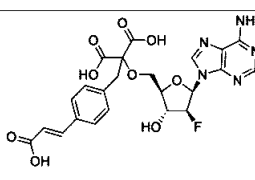
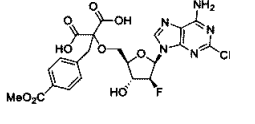
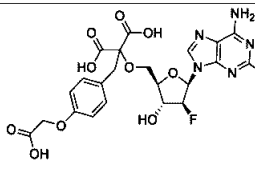
20

30

40

50

【表 5 - 1 3】

化合物番号	化合物	名称
86		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-スルファモイルベンジル)マロン酸
87		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-((2-カルボキシエチル)カルバモイル)ベンジル)マロン酸
88		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシベンゾフラン-5-イル)メチル)マロン酸
89		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)マロン酸
90		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-((<i>E</i>)-2-カルボキシビニル)ベンジル)マロン酸
91		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)マロン酸
92		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(カルボキシメトキシ)ベンジル)マロン酸

10

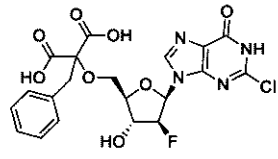
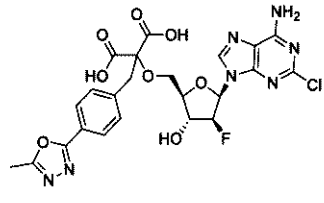
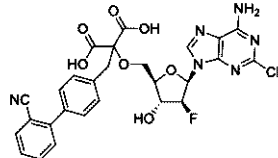
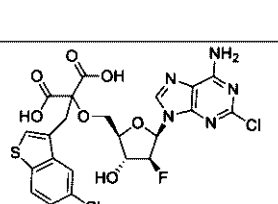
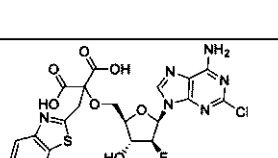
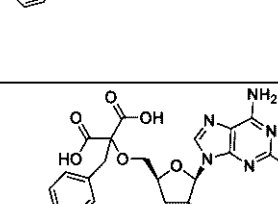
20

30

40

50

【表 5 - 1 4】

化合物番号	化合物	名称
93		2-ベンジル-2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(2-クロロ-6-オキソ-1 <i>H</i> -プリン-9(6 <i>H</i>)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
94		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)マロン酸
95		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-メチル)マロン酸
96		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル)マロン酸
97		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)マロン酸
98		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)マロン酸

10

20

30

から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 2 1)

40

項目 1 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

(項目 1 2 2)

細胞において CD 7 3 を阻害する方法であって、前記細胞を、項目 1 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩に接触させることを含む、方法。

(項目 1 2 3)

前記細胞を接触させることが、それを必要とする対象において生じ、これによって、がん、脳および心臓の虚血性疾患、線維症、免疫および炎症性障害、炎症性腸運動障害、神経系、神経変性および CNS の障害および疾患、うつ病、パーキンソン病、ならびに睡眠

50

障害から選択される疾患または障害を処置する、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記がんが、膀胱がん、骨がん、脳がん、乳がん、心臓がん、子宮頸がん、結腸がん、直腸結腸がん、食道がん、線維肉腫、胃のがん、消化器がん、頭頸部がん、カボジ肉腫、腎臓がん、白血病、肝がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣がん、膵がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣胚細胞性がん、胸腺腫および胸腺癌から選択される、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記がんが、乳がん、脳がん、結腸がん、線維肉腫、腎臓がん、肺がん、黒色腫、卵巣がん、および前立腺がんから選択される、項目 1 2 3 または 1 2 4 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記がんが乳がんである、項目 1 2 3 から 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 7)

1 種または複数種の追加の化学療法剤を共投与することをさらに含む、項目 1 2 3 から 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記 1 種または複数種の追加の化学療法剤が、1 - アミノ - 4 - フェニルアミノ - 9 , 1 0 - ジオキソ - 9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート (アシッドブルー 2 5) , 1 - アミノ - 4 - [4 - ヒドロキシフェニル - アミノ] - 9 , 1 0 - ジオキソ - 9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート , 1 - アミノ - 4 - [4 - アミノフェニルアミノ] - 9 , 1 0 - ジオキソ - 9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート , 1 - アミノ - 4 - [1 - ナフチルアミノ] - 9 , 1 0 - ジオキソ - 9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート , 1 - アミノ - 4 - [4 - フルオロ - 2 - カルボキシフェニルアミノ] - 9 , 1 0 - ジオキソ - 9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート , 1 - アミノ - 4 - [2 - アントラセニルアミノ] - 9 , 1 0 - ジオキソ - 9 , 1 0 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート , A B T - 2 6 3 , アファチニブジマレイン酸塩 , アキシチニブ , アミノグルテチミド , アムサクリン , アナストロゾール , A P C P , アスパラギナーゼ , A Z D 5 3 6 3 , カルメットゲラン桿菌ワクチン (b c g) , ビカルタミド , プレオマイシン , ボルテゾミブ , - メチレン - A D P (A O P C P) , プセレリン , プスルファン , カバジタキセル , カボザンチニブ , カンプトテシン , カペシタピン , カルボプラチン , カルフィルゾミブ , カルムスチン , セリチニブ , クロラムブシル , クロロキン , シスプラチン , クラドリビン , クロドロネート , コビメチニブ , コルヒチン , クリゾチニブ , シクロホスファミド , シプロテロン , シタラビン , ダカルバジン , ダクチノマイシン , ダウノルピシン , デメトキシビリジン , デキサメタゾン , ジクロロアセテート , ジエネストロール , ジエチルスチルベストロール , ドセタキセル , ドキソルピシン , エピルピシン , エリブリン , エルロチニブ , エストラジオール , エストラムスチン , エトポシド , エベロリムス , エキセメスタン , フィルグラスチム , フルダラビン , フルドロコルチゾン , フルオロウラシル , フルオキシメステロン , フルタミド , ゲフィチニブ , ゲムシタピン , ゲニステイン , ゴセレリン , G S K 1 1 2 0 2 1 2 , ヒドロキシウレア , イダルピシン , イホスファミド , イマチニブ , インターフェロン , イリノテカン , イクサベピロン , レナリドミド , レトロゾール , ロイコボリン , ロイプロリド , レバミソール , ロムスチン , ロニダミン , メクロレタミン , メドロキシプロゲステロン , メゲストロール , メルファラン , メルカプトプリン , メスナ , メトホルミン , メトトレキサート , ミルテホシン , マイトマイシン , ミトタン , ミトキサントロン , M K - 2 2 0 6 , ムタマイシン , N - (4 - スルファモイルフェニルカルバモチオイル) ピバルアミド , N F 2 7 9 , N F 4 4 9 , ニルタミド , ノコダゾール , オクトレオチド , オラパリブ , オキサリプラチン , パクリタキセル , パミドロネート , パゾパニブ , ペメトレキセド , ペントスタチン , ペリホシン , P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 , プリカマイシン , ポマリドミド , ポルフィマー , P P A D S , プロカルバジン , ケルセチン , ラルチトレキセド , ラムシルマブ , 反応性ブルー 2 , リツキシマブ , ロロフィリン , ロミデプシン , ルカパリブ , セルメチニブ , シロ

10

20

30

40

50

リムス、2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トナポフィリン、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパリブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルビン、およびボリノスタット(SAHA)から選択される、項目127に記載の方法。

(項目129)

前記1種または複数種の追加の化学療法剤が、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート(アシッドブルー25)、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、APCP、-メチレン-ADP(AOPCP)、カペシタビン、クラドリピン、シタラビン、フルダラビン、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、N-(4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル)ピバルアミド、NF279、NF449、PPADS、ケルセチン、反応性ブルー2、ロコフィリン2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、スマリン、およびトナポフィリンから選択される、項目127に記載の方法。

(項目130)

前記追加の化学療法剤がイムノオンコロジー薬剤である、項目127に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0011】

詳細な説明

定義

他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術的および科学的用語は、本発明の開示の技術分野の当業者により共通して理解されている意味を有する。以下の参考文献は、本開示で使用されている用語の多くの一般的な定義を当業者に提供する：Singletonら、Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第2版、1994年)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker編、1988年)；The Glossary of Genetics、第5版、R. Riegerら(編)、Springer Verlag(1991年)；およびHale & Marham、The Harper Collins Dictionary of Biology(1991年)。本明細書で使用される場合、他に特定されていない限り、以下の用語はこれらに帰属する以下の意味を有する。

【0012】

一部の実施形態では、化学構造は対応する化学名と共に開示されている。矛盾する場合、名称ではなく、むしろ化学構造によって意味が決められる。

【0013】

本開示では、「含む(comprises)」、「含んでいる(comprising)」、「含有する」および「有する」などは、米国特許法においてこれらに帰属する意味を有することができ、「含む(includes)」、「含めた(including)」などを意味することができる。「~から本質的になっている」または「~から本質的になる」は同様に米国特許法に帰属する意味を有し、用語は制限がなく、列挙されたものより多くの存在が可能となるが、ただし、これは列挙されたものの基本的または新規の特徴が、列挙されたものより多くの存在により変わらない場合に限るものとし、従来技術の実施形態は含まれない。

【0014】

10

20

30

40

50

具体的に述べられているか、または文脈から明らかな場合を除き、本明細書で使用される場合、「または」という用語は包括的であると理解される。具体的に述べられているか、または文脈から明らかな場合を除き、本明細書で使用される場合、「a」、「an」、および「the」という用語は単数または複数であると理解される。

【0015】

「アシル」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-で表される基、好ましくはアルキルC(O)-を指す。

【0016】

「アシルアミノ」という用語は、当技術分野において承認されており、アシル基で置換されているアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH-で表すことができる。

10

【0017】

「アシルオキシ」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-で表される基、好ましくはアルキルC(O)O-を指す。

【0018】

「アルコキシ」という用語は、1個の酸素が結合しているアルキル基、好ましくは、低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびtert-ブトキシなどが挙げられる。

【0019】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されているアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルで表すことができる。

20

【0020】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの二重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」と「置換アルケニル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、アルケニル基の1個または複数の炭素上で水素と置き換わっているアルケニル部分を指す。このような置換基は、1つまたは複数の二重結合に含まれているかまたは含まれていない1個または複数の炭素上に生じ得る。さらに、このような置換基は、安定性により禁じられる場合を除いて、下で論じているように、アルキル基に対して想定されるものすべてを含む。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が想定される。

30

【0021】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和している、直鎖または分枝鎖の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分枝鎖のアルキル基は、他に定義されない限り、1~約20個の炭素原子、好ましくは1~約10個の炭素原子を有する。直鎖および分枝鎖のアルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C₁~C₆直鎖または分枝鎖のアルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0022】

さらに、明細書、実施例、および特許請求の範囲全体にわたり使用されている「アルキル」(または「低級アルキル」)という用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、炭化水素骨格の1個または複数の炭素上で水素と置き換わっているアルキル部分を指す。このような置換基として、他に特定されていない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど)、チオカルボニル(例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど)、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラ

40

50

ルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げるができる。炭化水素鎖上で置換されている部分は、適切な場合、それら自体が置換され得ることは、当業者であれば理解されよう。例えば、置換アルキルの置換基として、置換および非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネートおよびホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホネートを含む）およびシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルを含む）、 $-CF_3$ 、および $-CN$ などを挙げるができる。例示的な置換アルキルが以下に記載されている。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、および $-CN$ などでさらに置換され得る。

10

【0023】

「 $C_{x \sim y}$ 」という用語は、化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどと併せて使用する場合、鎖内に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意図する。例えば、「 $C_{x \sim y}$ アルキル」という用語は、鎖内に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキルおよび分枝鎖アルキル基を含めた、置換もしくは非置換の飽和炭化水素基を指し、これには、ハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル(tirfluoroethyl)などが含まれる。 C_0 アルキルは、基が末端位置にある場合には水素を、内部にある場合には結合を示す。「 $C_{2 \sim y}$ アルケニル」および「 $C_{2 \sim y}$ アルキニル」という用語は、長さおよび可能な置換において、上に記載されているアルキルと類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有する、置換もしくは非置換の不飽和の脂肪族基を指す。

20

【0024】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つのアルキル基で置換されているアミノ基を指す。

【0025】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用する場合、アルキル基で置換されているチオール基を指し、一般式アルキルS-で表すことができる。

【0026】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」と「置換アルキニル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、アルキニル基の1個または複数の炭素上の水素と置き換わっているアルキニル部分を指す。このような置換基は、1個または複数の三重結合に含まれているかまたは含まれていない1個または複数の炭素上に生じ得る。さらに、このような置換基は、安定性により禁じられる場合を除いて、上で論じているように、アルキル基に対して想定されるものすべてを含む。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が想定される。

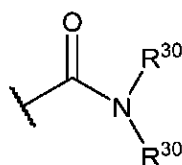
30

【0027】

「アミド」という用語は、本明細書で使用する場合、基

40

【化2】



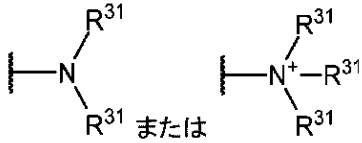
(式中、各 R^{30} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{30} が、これらが結合しているN原子と一緒に、環構造内に4~8個の原子を有するヘテロ環を完成する)を指す。

50

【 0 0 2 8 】

「アミン」および「アミノ」という用語は、当技術分野において承認されており、非置換および置換の両アミンおよびその塩、例えば、

【 化 3 】



(式中、各 R³¹ は、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または 2 つの R³¹ が、これらが結合している N 原子と一緒に、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成する) で表すことができる部分を指す。「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アミノ基で置換されているアルキル基を指す。

10

【 0 0 2 9 】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アリール基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 3 0 】

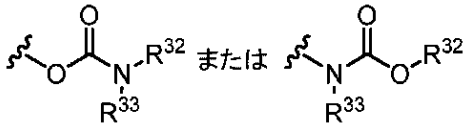
「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、置換もしくは非置換の単一環芳香族基を含む。好ましくは、環は 5 ~ 7 員環、より好ましくは 6 員環である。「アリール」という用語はまた、2 個以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通している、2 つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも 1 つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。アリール基として、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、およびアニリンなどが挙げられる。

20

【 0 0 3 1 】

「カルバメート」という用語は、当技術分野において承認されており、基

【 化 4 】



30

(式中、R³² および R³³ は、独立して、水素またはヒドロカルビル基、例えば、アルキル基などを表すか、または R³² および R³³ は、介在原子 (単数または複数) と一緒に、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成する) を指す。

【 0 0 3 2 】

「炭素環」、および「炭素環式」という用語は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、飽和または不飽和の環を指す。炭素環という用語は、芳香族炭素環と非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、すべての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環と、少なくとも 1 つの二重結合を含有するシクロアルケン環の両方を含む。

40

【 0 0 3 3 】

「炭素環」という用語は、5 ~ 7 員の単環式環および 8 ~ 12 員の二環式環を含む。二環式炭素環の各環は飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。炭素環は、1、2、もしくは 3 個、または 3 個より多い原子が 2 つの環の間で共有されている二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環のそれぞれが、もう一方の環と 2 個の隣接する原子を共有している二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。例示の実施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンと縮合することができる。飽和、不飽和および芳香族の二環式環の任意の組合せ

50

は、原子価が許す場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的「炭素環」として、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレンおよびアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環として、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデンおよびビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を保有することが可能な任意の1つまたは複数の位置で置換されていてもよい。

【0034】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和している環式炭化水素である。「シクロアルキル」は単環式環および二環式環を含む。典型的には、単環式シクロアルキル基は、他に定義されない限り、3～約10個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。シクロアルキルは、1、2、もしくは3個、または3個より多い原子が2つの環の間で共有されている二環式分子を含む。「縮合シクロアルキル」という用語は、環のそれぞれが、もう一方の環と2個の隣接する原子を共有している二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。「シクロアルケニル」基は、1つまたは複数の二重結合を含有する環式の炭化水素である。

10

【0035】

「カルボシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素環基で置換されているアルキル基を指す。

20

【0036】

「カーボネート」という用語は、当技術分野において承認されており、基-OCO₂-R³⁴(式中、R³⁴はヒドロカルビル基を表す)を指す。

【0037】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、式-CO₂Hで表される基を指す。

【0038】

「エステル」という用語は、本明細書で使用する場合、基-C(O)OR³⁵(式中、R³⁵はヒドロカルビル基を表す)を指す。

30

【0039】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されているヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基はヒドロカルビル-O-であってよい。エーテルは、対称または非対称のいずれかであってよい。エーテルの例として、これらに限定されないが、ヘテロ環-O-ヘテロ環およびアリール-O-ヘテロ環が挙げられる。エーテルは、「アルコキシアルキル」基を含み、これは、一般式アルキル-O-アルキルで表すことができる。

【0040】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ、およびヨードを含む。

40

【0041】

「ヘタルキル(hetaryl)」および「ヘテラルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘタリール(hetaryl)基で置換されているアルキル基を指す。

【0042】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子の飽和または不飽和の鎖(2個のヘテロ原子が隣接することはない)を指す。

【0043】

50

「ヘテロアリール」および「ヘタリール」という用語は、置換もしくは非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を含み、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」および「ヘタリール」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロアリール基として、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。

10

【0044】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素および水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素、および硫黄である。

【0045】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、および「ヘテロ環式」という用語は、置換もしくは非置換の非芳香環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を指し、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」および「ヘテロ環式」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも1つはヘテロ環式であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロシクリル基として、例えば、ペペリジン、ペペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、およびラクタムなどが挙げられる。

20

【0046】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘテロ環基で置換されているアルキル基を指す。

【0047】

「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書で使用する場合、=Oまたは=S置換基を有しない炭素原子を介して結合し、そして、典型的には、少なくとも1つの炭素-水素結合を有し、主に炭素骨格を有するが、必要に応じてヘテロ原子を含んでもよい基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、およびトリフルオロメチルなどの基は、本出願のためにヒドロカルビルとみなされるが、置換基、例えば、アセチル（連結する炭素上に=O置換基を有する）およびエトキシ（炭素ではなく、酸素を介して連結している）などは、ヒドロカルビルとみなされない。ヒドロカルビル基として、これらに限定されないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびその組合せが挙げられる。

30

【0048】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、ヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。

40

【0049】

「低級」という用語は、化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどと併せて使用する場合、置換基内に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意図する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細書中で定義されているアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、これらが、単独で現れるか他の置換基と組み合わせて現れるか（例えば、ヒドロキシアルキルおよびアラキルという列挙の中などで（この場合、例えば、アルキル置換基中の炭素原子をカウントするときに、アリール基内の原子はカウントされない））にかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシ

50

ルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

【0050】

「ポリシクリル」、「多環」、および「多環式」という用語は、2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル）を指し、この場合、2個以上の原子が2つの隣接する環に共通している（例えば、この環は「縮合環」である）。多環の環のそれぞれは、置換されていても、非置換であってもよい。特定の実施形態では、多環の各環は、環内に3～10個、好ましくは5～7個の原子を含有する。

【0051】

「シリル」という用語は、3つのヒドロカルビル部分が結合しているケイ素部分を指す。

【0052】

「置換されている」という用語は、置換基が、骨格の1個または複数の炭素上の水素と置き換わっている部分を指す。「置換」または「で置換されている」は、そのような置換は、置換された原子および置換基の許された原子価に従うものであり、置換により安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離などにより自然に転換が起こらない安定した化合物が結果として生じるとい暗黙の条件を含むことは理解されよう。本明細書で使用する場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことを想定する。広範な態様では、許容できる置換基は、有機化合物の、非環式および環式の、分枝鎖および非分枝鎖の、炭素環式およびヘテロ環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。許容できる置換基は、適当な有機化合物に対して1つまたは複数であってよく、同じであっても異なってもよい。本発明のために、ヘテロ原子、例えば窒素などは、水素置換基、および/またはヘテロ原子の原子価を満足させる、本明細書中に記載されている有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。置換基として、本明細書中に記載されている任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。置換基は、適切な場合、それら自体が置換され得ることは、当業者であれば理解されよう。「非置換」であると具体的に述べられていない限り、本明細書中の化学部分についての言及は、置換されている改変体を含むと理解される。例えば、「アリール」基または部分についての言及は、置換と非置換の改変体の両方を暗に含む。

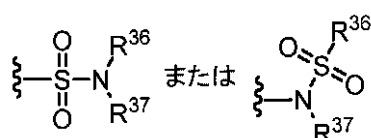
【0053】

「スルフェート」という用語は、当技術分野において承認されており、基 - OSO₃H、または薬学的に許容されるその塩を指す。

【0054】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式

【化5】



（式中、R³⁶およびR³⁷は、独立して、水素またはヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、またはR³⁶およびR³⁷は、介在原子（単数または複数）と一緒にあって、環構造内に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成する）で表される基を指す。

【0055】

10

20

30

40

50

「スルホキッド」という用語は、当技術分野において承認されており、基 - S (O) - R³⁸ (式中、R³⁸ はヒドロカルビルを表す) を指す。

【 0 0 5 6 】

「スルホネート」という用語は、当技術分野において承認されており、基 S O₃ H、または薬学的に許容されるその塩を指す。

【 0 0 5 7 】

「スルホン」という用語は、当技術分野において承認されており、基 - S (O)₂ - R³⁹ (式中、R³⁹ はヒドロカルビルを表す) を指す。

【 0 0 5 8 】

「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、チオール基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 9 】

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用する場合、基 - C (O) S R⁴⁰ または - S C (O) R⁴⁰ (式中、R⁴⁰ はヒドロカルビルを表す) を指す。

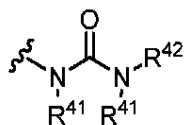
【 0 0 6 0 】

「チオエーテル」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素が硫黄で置き換えられている、エーテルと等しい。

【 0 0 6 1 】

「ウレア」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式

【 化 6 】



(式中、R⁴¹ および R⁴² は、独立して、水素またはヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、または存在する R⁴¹ のいずれかは、R⁴² および介在原子 (単数または複数) と一緒になって、環構造内に 4 ~ 8 個の原子を有するヘテロ環を完成する) で表すことができる。

【 0 0 6 2 】

「保護基」という用語は、分子内の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性を遮蔽するか、減少させるか、または防止する原子群を指す。典型的には、保護基は、所望する場合、合成過程の最中に選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene および Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、第 3 版、1999 年、John Wiley & Sons、NY および Harris onら、Compendium of Synthetic Organic Methods、1 ~ 8 巻、1971 ~ 1996 頁、John Wiley & Sons、NY に見出すことができる。代表的な窒素保護基として、これらに限定されないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (「 C B Z 」)、tert - ブトキシカルボニル (「 B o c 」)、トリメチルシリル (「 T M S 」)、2 - トリメチルシリル - エタンスルホニル (「 T E S 」)、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (「 F M O C 」)、およびニトロ - ベラトリルオキシカルボニル (「 N V O C 」) などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基として、これらに限定されないが、ヒドロキシル基が、アシル化 (エステル化) またはアルキル化されるもの、例えば、ベンジルおよびトリチルエーテルなど、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル (例えば、T M S または T I P S 基)、グリコールエーテル、例えば、エチレングリコールおよびプロピレングリコール誘導体など、およびアリルエーテルが挙げられる。

【 0 0 6 3 】

本出願全体にわたり付与されている化合物の図による表示において、太い先細りの線

10

20

30

40

50

【化 7】



は、不斉炭素が属する環の面の上にある置換基を示し、点線

【化 8】



は、不斉炭素が属する環の面の下にある置換基を示す。

10

【0064】

特定の実施形態では、本発明の化合物はラセミであってよい。特定の実施形態では、本発明の化合物は1種のエナンチオマーで富化されてよい。例えば、本発明の化合物は、約30%より高いee、約40%より高いee、約50%より高いee、約60%より高いee、約70%より高いee、約80%より高いee、約90%より高いee、または約95%もしくはそれより高いeeさえ有してもよい。特定の実施形態では、本発明の化合物は、1つより多くの立体中心を有していてもよい。特定のこのような実施形態では、本発明の化合物は、1種または複数種のジアステレオマーに富化されてよい。例えば、本発明の化合物は、約30%より高いde、約40%より高いde、約50%より高いde、約60%より高いde、約70%より高いde、約80%より高いde、約90%より高いde、または約95%もしくはそれより高いdeさえ有してもよい。

20

【0065】

特定の実施形態では、治療用調製物は、化合物(例えば、式(I)のもの)の主に1種のエナンチオマーを提供するように富化され得る。エナンチオマーが富化された混合物は、例えば、少なくとも約60モルパーセントの1種のエナンチオマーを含むことができるか、あるいは、より好ましくは少なくとも約75、約90、もしくは約95モルパーセントの、または約99モルパーセントもの1種のエナンチオマーを含むことができる。特定の実施形態では、1種のエナンチオマーに富化された化合物は、他のエナンチオマーを実質的に含まず、ここで、実質的に含まないとは、例えば、組成物または化合物混合物中の、他のエナンチオマーの量と比較して、問題になっている物質が約10%未満、または約5%未満、または約4%未満、または約3%未満、または約2%未満、または約1%未満を構成することを意味する。例えば、組成物または化合物混合物が約98グラムの第1のエナンチオマーおよび約2グラムの第2のエナンチオマーを含有する場合、これは、約98モルパーセントの第1のエナンチオマーおよびほんの約2%の第2のエナンチオマーを含有するといわれる。

30

【0066】

特定の実施形態では、治療用調製物は、化合物(例えば、式(I)のもの)の主に1種のジアステレオマーを提供するように富化され得る。ジアステレオマーが富化された混合物は、例えば、少なくとも約60モルパーセントの1種のジアステレオマーを含むことができるか、あるいは、より好ましくは少なくとも約75、約90、約95、または約99モルパーセントもの1種のジアステレオマーを含むことができる。

40

【0067】

投与が想定されている「対象」という用語は、これらに限定されないが、ヒト(すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児の対象(例えば、乳児、幼児、青年)もしくは成人対象(例えば、若年成人、中年成人または高齢成人))および/または他の霊長類(例えば、カニクイザル、アカゲザル); 商業用途で飼育される哺乳動物を含む哺乳動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および/もしくはイヌなど; ならびに/または、商業用途で飼育される鳥を含む鳥、例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、ウズラ、および/もしくはシチメンチョウなどが挙げられる。好ましい対象はヒトである。

50

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用する場合、障害または状態を「予防する」治療剤は、統計サンプルにおいて、未処置の対照試料と比べて、処置した試料の障害もしくは状態の出現を減少させるか、または未処置の対照試料と比べて、障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発症を遅らせるか、もしくは重症度を減少させる化合物を指す。

【 0 0 6 9 】

「処置する」という用語は、予防的および/または治療的処置を含む。「予防的または治療的」処置という用語は、当技術分野において承認されており、1種または複数種の開示組成物の対象への投与を含む。望ましくない状態（例えば、対象の疾患または他の望ましくない状態）の臨床所見以前に投与される場合、処置は予防的（すなわち、望ましくない状態の発症から対象を保護する）であるのに対して、望ましくない状態の所見後に投与される場合、処置は治療的（すなわち、現存する望ましくない状態またはその副作用を減退、回復、または安定化させることを意図する）である。

10

【 0 0 7 0 】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本発明の治療活性剤（例えば、式（I）の化合物）へと変換される化合物を包含することを意図する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解されることで所望の分子を曝露する、1つまたは複数の選択された部分を含める方法である。他の実施形態では、プロドラッグは、対象の酵素活性により変換される。例えば、エステルまたはカーボネート（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカーボネート）は本発明の好ましいプロドラッグである。特定の実施形態では、上に表された製剤中の一部またはすべての式（I）の化合物は、例えば、親化合物中のヒドロキシルがエステルまたはカーボネートとして与えられる、対応する適切なプロドラッグで置き換えることができる。

20

【 0 0 7 1 】

「有効量」は、本明細書で使用される場合、所望の生物学的効果を達成するのに十分である量を指す。「治療有効量」は、本明細書で使用される場合、所望の治療効果を達成するのに十分な量を指す。例えば、治療有効量は、がんの少なくとも1つの徴候または症状を改善するのに十分な量を指すことができる。

【 0 0 7 2 】

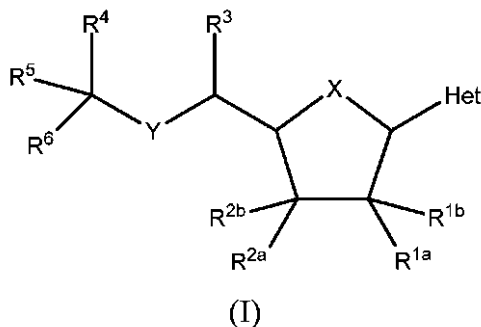
処置の方法に対する「応答」として、中でも、陰性症状の低減または回復、疾患またはその症状の進行の低減、有益な症状または臨床成績の増加、副作用の軽減、疾患の安定化、疾患の部分的または完全な治療を挙げることができる。

30

【 0 0 7 3 】

本発明は、式（I）の化合物：

【化9】



40

[式中、

XはO、NR⁷またはCR⁷R⁸であり、

YはOまたはSであり、

ZはNR¹⁹、OまたはSであり、

H e tはヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

50

R^{1 a} は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシC₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アシルオキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₂ ~ 6 アルケニルおよびC₂ ~ 6 アルキニルから選択され、

R^{1 b} は、H、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、およびC₂ ~ 6 アルキニルから選択されるか、または

R^{1 a} および R^{1 b} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C = CH₂ もしくは C = C(H)C₁ ~ 6 アルキルを形成し、

R^{2 a} は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アシルオキシ、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、およびC₂ ~ 6 アルキニルから選択され、

10

R^{2 b} は、H、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 6 アルキル、アミノ - C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、およびC₂ ~ 6 アルキニルから選択されるか、または R^{2 a} および R^{2 b} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C = CH₂ もしくは C = C(H)C₁ ~ 6 アルキルを形成し、

R³ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、および - (CH₂) - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁴ は、アルキル、- C(O)OR⁹、- C(O)NR^{1 1}R^{1 2}、- S(O)₂R^{1 0}、- P(O)(OR^{1 1})(OR^{1 2})、および - P(O)(OR^{1 1})(NR^{1 3}R^{1 5}) から選択され、

20

R⁵ は、H、シアノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および - C(O)OR⁹ から選択され、

R⁶ は、- C(O)OR⁹ および - P(O)(OR^{1 1})(OR^{1 2}) から選択され、

各 R⁷ および R⁸ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

R⁹ は、独立して、H、アルキル、アシルオキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキル、および - (CHR^{1 3})_m - Z - C(O) - R^{1 4} から選択され、

30

各 R^{1 0} は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

各 R^{1 1} および R^{1 2} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、- S(O)₂R^{1 0}、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルおよび - (CHR^{1 3})_m - Z - C(O) - R^{1 4} から選択されるか、または

R^{1 1} および R^{1 2} は、これらが結合している原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し、

40

各 R^{1 3} は、独立して、H または アルキルであり、

各 R^{1 4} は、独立して、アルキル、アミノアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、

R^{1 5} は、アルキル、アラルキル、- C(R^{1 6})(R^{1 7}) - C(O)O - R^{1 8} から選択され、

各 R^{1 6} および R^{1 7} は、H、アルキル、アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、メルカプト - アルキル、スルホニル - アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアラルキル、および - (CH₂)C(O)OR⁹ から選択され、

50

R¹⁸は、H、アルキル、アルコキシルキル、アミノアルキル、ハロアルキル、アミド、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択され、

R¹⁹はHまたはアルキル、好ましくはHであり、

mは1または2であり、

ただし、R³がHであり、R^{1a}およびR^{2a}がそれぞれヒドロキシである場合、R^{1b}およびR^{2b}の少なくとも1つはC₁~6アルキルであることを条件とする]または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0074】

特定の実施形態では、R^{1a}はフルオロ、クロロまたはプロモ、好ましくはフルオロである。特定の実施形態では、R^{1a}はC₁~6アルコキシである。特定の実施形態では、R^{1a}はC₁~6アルキルである。特定の実施形態では、R^{1a}はヒドロキシである。特定の実施形態では、R^{1a}はエチニルまたはビニルである。特定の実施形態では、R^{1a}はシアノである。特定の実施形態では、R^{1a}はアジドである。特定の実施形態では、R^{1a}はアミノである。特定の実施形態では、R^{1a}は水素である。

10

【0075】

他の実施形態では、R^{2a}はフルオロ、クロロ、またはプロモ、好ましくはフルオロである。特定の実施形態では、R^{2a}はC₁~6アルコキシである。特定の実施形態では、R^{2a}はC₁~6アルキルである。特定の実施形態では、R^{2a}はヒドロキシである。特定の実施形態では、R^{2a}はシアノである。特定の実施形態では、R^{2a}はアジドである。特定の実施形態では、R^{2a}はアミノである。特定の実施形態では、R^{2a}はC₁~6アシルオキシである。

20

【0076】

特定の実施形態では、R^{1b}はHである。他の実施形態では、R^{1b}はフルオロである。他の実施形態では、R^{1b}はC₁~6アルキルである。特定の実施形態では、R^{2b}はHである。他の実施形態では、R^{2b}はフルオロである。他の実施形態では、R^{2b}はC₁~6アルキルである。

【0077】

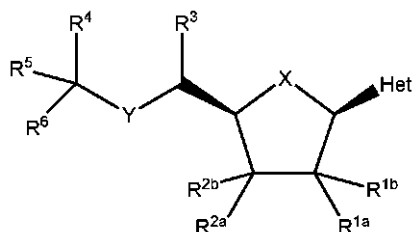
特定の実施形態では、R^{1a}はフルオロであり、R^{1b}はHである。他の実施形態では、R^{2a}はフルオロであり、R^{2b}はHである。特定の実施形態では、R^{1a}およびR^{1b}はそれぞれフルオロである。他の実施形態では、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれフルオロである。一部の実施形態では、R^{1a}はフルオロであり、R^{2a}はC₁~6アルコキシである。一部の実施形態では、R^{1a}はフルオロであり、R^{2a}はC₁~6アルキル、例えば、メチルまたはエチルなどである。特定の実施形態では、R^{2a}はヒドロキシであり、R^{2b}はメチルである。

30

【0078】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の構造を有する。

【化10】



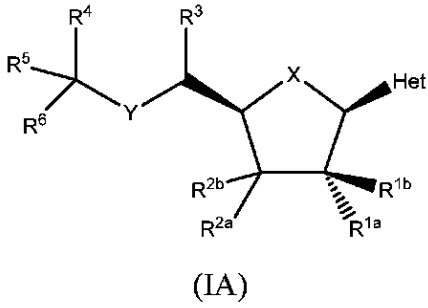
40

【0079】

特定の実施形態では、R^{1a}は - 立体配置にある。一部のこのような実施形態では、式(I)の化合物は構造(IA)を有する。

50

【化 1 1】

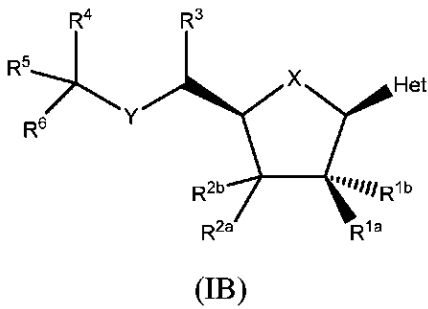


10

【0080】

他の実施形態では、R^{1a}は - 立体配置にある。一部のこのような実施形態では、式 (I) の化合物は構造 (IB) を有する。

【化 1 2】

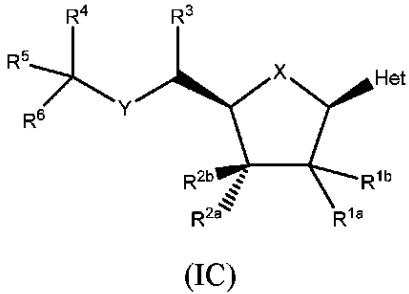


20

【0081】

特定の実施形態では、R^{2a}は - 立体配置にある。一部のこのような実施形態では、式 (I) の化合物は構造 (IC) を有する。

【化 1 3】

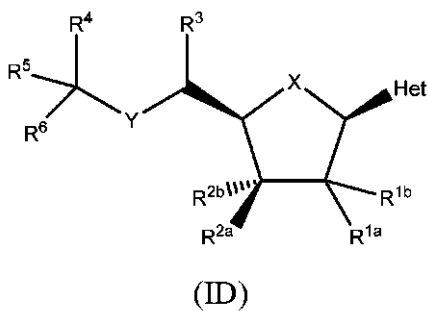


30

【0082】

他の実施形態では、R^{2a}は - 立体配置にある。一部の実施形態では、式 (I) の化合物は構造 (ID) を有する。

【化 1 4】

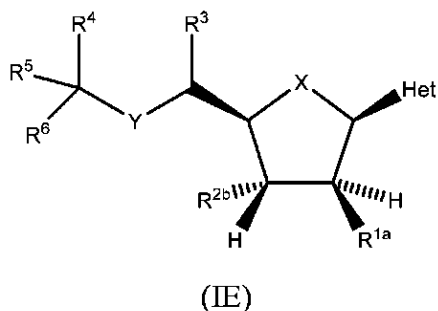


50

【 0 0 8 3 】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は構造 (I E) を有する。

【 化 1 5 】



10

【 0 0 8 4 】

特定の実施形態では、 R^3 はアルキルであり、アルキルは非置換であるか、または、例えば、ハロ、 CN 、 NO_2 、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド (sulfenamido)、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている。特定の実施形態では、置換基は、ハロ、 CN 、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される。特定の好ましい実施形態では、 R^3 はHである。他の好ましい実施形態では、 R^3 は非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。

20

【 0 0 8 5 】

特定の実施形態では、 R^4 は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、および $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択される。一部の好ましい実施形態では、 R^4 は $-C(O)OR^9$ である。特定の実施形態では、 R^9 はHまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^4 は $-C(O)NR^{11}R^{12}$ である。特定のこのような実施形態では、 R^{11} および R^{12} はそれぞれアルキル、例えば、メチルなどである。代替のこのような実施形態では、 R^{11} はアルキルであり、 R^{12} は水素である。他の実施形態では、 R^4 はカルボキシルまたはエステルで置換されているアルキル (例えば、アルコキシカルボニル) である。

30

【 0 0 8 6 】

特定の実施形態では、 R^5 は、H、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択される。特定の実施形態では、 R^5 は、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキルおよびヘテロアラルキルから選択され、それぞれは非置換であるか、または、例えば、ハロ、 CN 、 NO_2 、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている。特定の実施形態では、置換基はハロ、 CN 、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される。一部の好ましい実施形態では、 R^5 はHまたはアラルキルである。

40

【 0 0 8 7 】

一部の実施形態では、 R^5 はアラルキルであり、例えば、アリール環は置換または非置換のフェニルまたはナフチルである。他の実施形態では、 R^5 はヘテロアラルキルであり、例えば、ヘテロアリール環は、置換または非置換のベンゾフラニル、ベンゾチエニル、

50

ベンゾチアゾリル、ピリジル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、およびオキサジアゾリルから選択される。

【0088】

一部の実施形態では、R⁵はアラルキルまたはヘテロアラルキルであり、アリアル環またはヘテロアリアル環はそれぞれ、非置換であるか、または、例えば、ハロ、CN、OH、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリアルオキシ、アラルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アミド、アミノ、カルボキシル、エステル（例えば、低級アルキルエステル）、ヘテロアリアル、アリアル、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている。特定のこのような実施形態では、アラルキルまたはヘテロアラルキルのアリアル環またはヘテロアリアル環上の置換基はそれぞれ、ハロ、CN、ハロアルキル、ハロアルコキシ、カルボキシ、エステル（例えば、低級アルキルエステル）、およびアリアルから選択される。他のこのような実施形態では、アラルキルまたはヘテロアラルキルのアリアル環またはヘテロアリアル環上の置換基はそれぞれ、テトラゾリル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のベンジルから選択される。

10

【0089】

特定の実施形態では、R⁶は-C(O)OR⁹である。一部の実施形態では、R⁹はHまたはC₁~6アルキルである。他の実施形態では、R⁶は-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)であり、R¹¹およびR¹²はそれぞれHである。特定の実施形態では、R⁷はHまたはC₁~6アルキルである。特定の実施形態では、R⁸はHである。特定の実施形態では、R⁹はHまたはC₁~6アルキル、例えば、メチルまたはエチルなどである。特定の実施形態では、R¹¹およびR¹²はそれぞれHである。

20

【0090】

特定の実施形態では、各R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、およびヘテロアラルキルから選択され、それぞれが非置換であるか、または、例えば、ハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数で置換されている。一部の実施形態では、置換基は、ハロ、CN、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される。

30

【0091】

特定の実施形態では、XはOである。特定の実施形態では、YはOである。特定の実施形態では、Yを保有する置換基はR-立体配置にある。他の実施形態では、Yを保有する置換基はS-立体配置にある。特定の実施形態では、ZはOである。他の実施形態では、ZはNHである。

【0092】

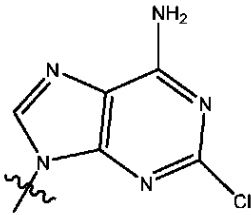
特定の実施形態では、Hetは窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルである。特定の実施形態では、Hetは窒素原子を介して結合している。一部の実施形態では、Hetは5~8員の単環式または5~10員の二環式ヘテロアリアルであり、非置換であるか、または、例えば、ハロ、CN、NO₂、アジド、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、チオアルコキシ、カルボニル、チオカルボニル、アミジノ、イミノ、アミノ、アミド、アルコキシカルボニル、カルバメート、ウレア、スルフィンアミド、スルホンアミド、スルフィニル、スルフィンアミド、スルホニル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、およびホスフィネートから選択される1つもしくは複数の置換基で置換されている。特定の実施形態では、置換基はハロ、CN、アジド、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、およびアルコキシカルボニルから選択される。特定の好ましい実施形態では、

40

50

H e t はプリンル、イミダゾピリミジニル、およびピロロピリミジニルから選択される。一部の実施形態では、H e t は1つのハロおよび1つのアミノ置換基で置換されている。他の実施形態では、H e t は、ハロ、アラルキル、アミノ、アジドおよびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基で置換されている。特定の好ましい実施形態では、H e t は

【化16】



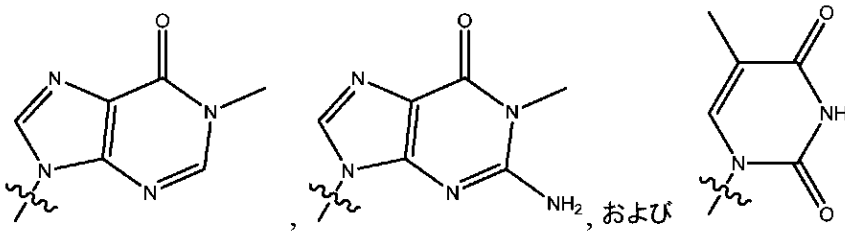
10

である。

【0093】

特定の実施形態では、H e t は

【化17】



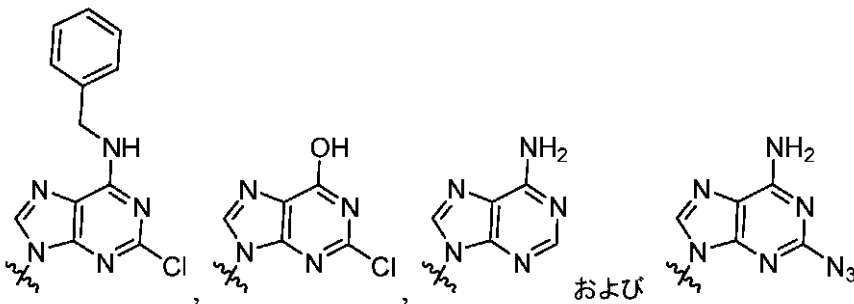
20

から選択される。

【0094】

特定の実施形態では、H e t は

【化18】



30

から選択される。

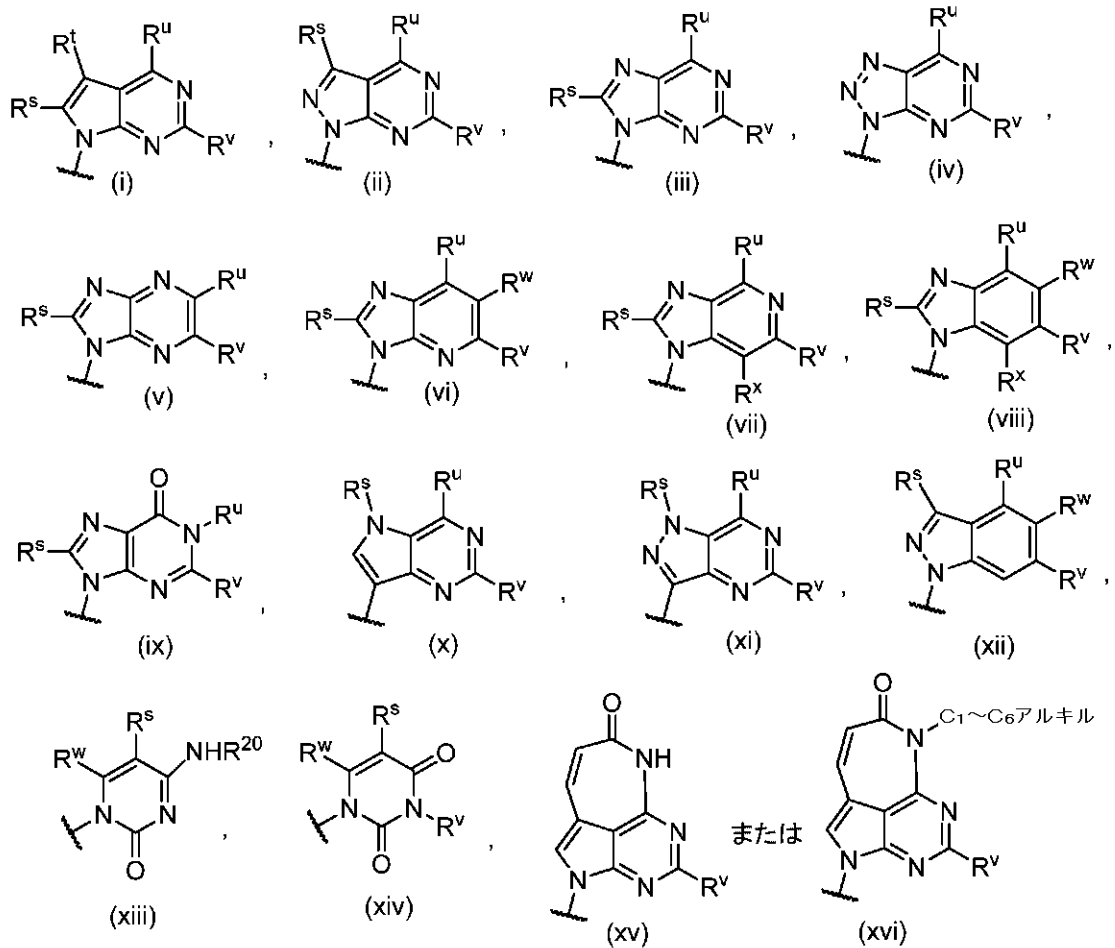
【0095】

特定の実施形態では、H e t は、以下の式(i)から(xiv)の基：

40

50

【化 19】



(式中、

R^u は、水素、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 $-NR^{20}$ 、 R^{21} 、 $-R^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-OH$ 、および $-OR^{20}$ であり、

R^w は水素、ハロ、 $-NHR^{22}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-R^{22}$ 、 $-OH$ 、および $-OR^{22}$ であり、

R^v および R^x は、独立して、水素、ハロ、ハロ C_{1-6} アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、シアノ、 $-OH$ 、 $-OR^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン NH_2 、 $-C_{1-6}$ アルキレン NHR^{24} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $NR^{24}R^{25}$ 、 $-R^{24}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン SR^{24} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン OH 、 $-C_{1-6}$ アルキレン OR^{24} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン SO_2R^{24} であり、 R^s および R^t は、独立して、水素、ハロ、または C_{1-6} アルキルであり、

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、独立して、必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリール C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリール C_{1-6} アルキルであるか、または R^{20} と R^{21} 、 R^{22} と R^{23} 、および R^{24} と R^{25} は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成する)である。

【0096】

特定の実施形態では、

10

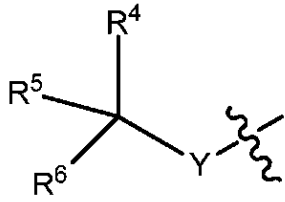
20

30

40

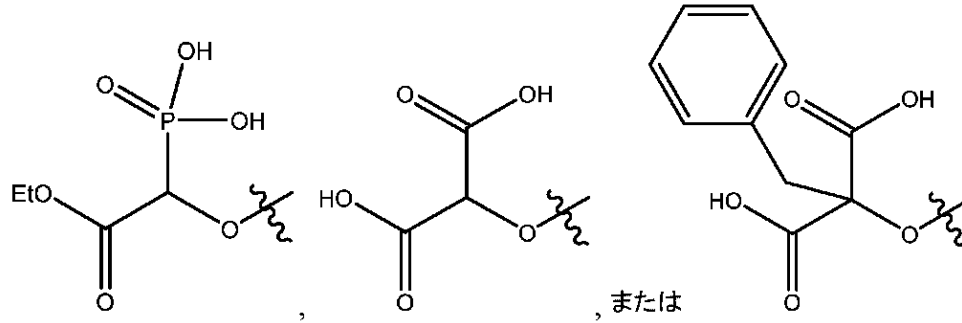
50

【化 2 0】



は、

【化 2 1】



10

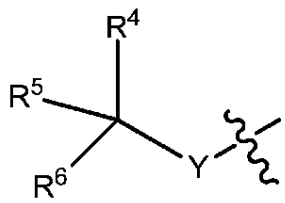
20

を表す。

【 0 0 9 7】

特定の実施形態では、

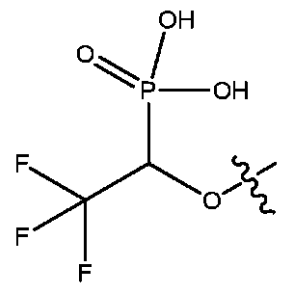
【化 2 2】



30

は、

【化 2 3】



40

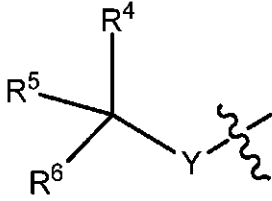
を表す。

【 0 0 9 8】

特定の実施形態では、

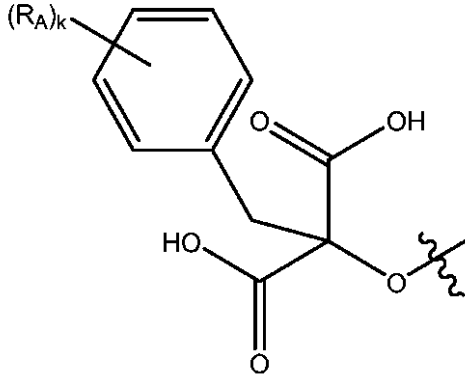
50

【化 2 4】



は、

【化 2 5】



(式中、

各 R_A は、独立して、ハロ、CN、OH、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ（例えば、置換または非置換のベンジルオキシ）、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アミド、アミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、ヘテロアリール、アリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルから選択され、

k は 1、2、または 3 である) を表す。

【0099】

さらなる実施形態

以下の番号付けされた実施形態において、特に明記しない限り、

$C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であり、

$C_1 \sim 6$ アルキルオキシの $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であり、

ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルは 1 ~ 5 個のハロ原子で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシは 1 ~ 5 個のハロ原子で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルオキシであり、

$C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であり、

$C_2 \sim 6$ アルキニルは非置換であり、

$C_1 \sim 6$ アルキレン基は非置換であり、

$C_2 \sim 6$ アルケニレン基は非置換であり、

必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、必要に応じて置換されているカルボシクリル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、および必要に応じて置換されているヘテロシクリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換されており、

カルボシクリルは、3 ~ 10 個の炭素原子を含有する、非置換の飽和したもしくは部分的に不飽和の単環式または二環式の環であり、

必要に応じて置換されているカルボシクリルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

またはC₁～6アルコキシから独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

アリールは、フェニルまたはナフチルであり、

必要に応じて置換されているアリールは、ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂、必要に応じて置換されているカルボシクリル、アリール[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、および-N(C₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、ヘテロアリール[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、およびヘテロシクリル[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(非置換のC₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、ヘテロアリールは、N、O、およびSから独立して選択される1～4個または1～3個のヘテロ原子を含有する非置換の5～10員のまたは5～6員の芳香族環であり、残りの環原子は炭素であり、

必要に応じて置換されているヘテロアリールは、N、O、およびSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員の芳香族環であり、残りの環原子は炭素であり、ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂、必要に応じて置換されているカルボシクリル、アリール[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、および-N(C₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、ヘテロアリール[ヒドロキシ、非置換のC₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、およびヘテロシクリル[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルは、N、O、S、SO、およびSO₂から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、1または2つのCOを必要に応じて含有し、この環内の残りの原子が、フェニルまたは5～6員のカルボシクリルまたは5もしくは6のヘテロアリール環に必要に応じて縮合している炭素である、非置換の単環式の、飽和したまたは部分的に不飽和の4～8員環であり、

窒素含有ヘテロシクリルは少なくとも窒素原子を有するヘテロシクリル環であり、

必要に応じて置換されているヘテロシクリルは、ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂、必要に応じて置換されているカルボシクリル、アリール[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁～6アルキル)、および-N(C₁～6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、ヘテロアリール[ヒドロキシ、C₁～6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁～6アルキル、ハロC₁～6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-

NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、およびヘテロシクリル[ヒドロキシ、C₁~6アルキルオキシ、ハロ、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルキルオキシ、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されているヘテロシクリルであり、

必要に応じて置換されているカルボシクリルC₁~6アルキルは、C₁~6アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているカルボシクリルであり、

必要に応じて置換されているヘテロシクリルC₁~6アルキルは、C₁~6アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているヘテロシクリルであり、

必要に応じて置換されているアリールC₁~6アルキルは、C₁~6アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているアリールであり、

必要に応じて置換されているヘテロアリールC₁~6アルキルは、C₁~6アルキルを介して結合された、必要に応じて置換されているヘテロアリールである。

【0100】

実施形態1:

実施形態1では、式(I)の化合物は発明の概要に定義されている通りである。

【0101】

実施形態1の下位実施形態では、式(I)の化合物は、R⁵が水素であり、R^{1a}およびR^{1b}が独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、C₁~C₃アルキル、C₁~C₃アルコキシ、C₂~C₃アルケニル、またはC₂~C₃アルキニルであり、R^{2a}、R^{2b}およびR³が水素である場合、Hetが2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジニル、2,4-ジオキソ-3,4,5,6-テトラヒドロピリミジニル、6-オキソプリニル、6-アミノ-9H-プリン-9-イル、またはオキソピリミジニルではなく、上述の環の各環がC₁~6アルキルで必要に応じて置換されている、化合物である。

【0102】

実施形態2:

実施形態2では、その中に含有されている実施形態1および下位実施形態の化合物は、R⁵がフェニルC₁~6アルキルまたはナフチルC₁~6アルキル、好ましくはベンジルであり、フェニルおよびナフチルが、-C₁~6アルキル、-OC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C₁~6アルキレン-CO₂H、-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、-C₂~6アルケニレン-CO₂H、-OC₁~6アルキレン-CO₂H、-OC₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1または2つのヒドロキシで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1または2つのヒドロキシで置換されている)、-C₁~6アルキル(1または2つの-OC₁~6アルキルで置換されている)、-OC₁~6アルキル(1または2つの-OC₁~6アルキルで置換されている)、-CO₂H、-COOC₁~6アルキル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、-PO₃H₂、シアノ、-NH₂、-NH(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)₂、-CONR^eR^f[式中、R^eおよびR^fは、独立して、水素、-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキレン-CO₂H、-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキル、または-C₁~6アルキレン-(ヒドロキシ、NH₂、-NHC₁~6アルキルまたは-N(C₁~6アルキル)₂から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている)である]、-SO₂(C₁~6アルキル)、-SO₂NR^gR^h(式中、R^gおよびR^hは、独立して、水素、-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキレン-CO₂H、または-C₁~6アルキレン-CO₂C₁~6アルキルである)、-SC₁~6アルキル、-SOC₁~6アルキル、-SO₂NHCOR^j(式中、R^jは-C₁~6アルキル、-NHC₁~6アルキル、または-N(C₁~6アルキル)₂である)、フェニル、-C₁~6アルキレンフェニル、フェノキシ、-OC₁~6アルキレンフェニル

、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール〔ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_1\sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_1\sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1\sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1\sim 6$ アルキル、および $-CON(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている〕、 $-OR^i$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキレン $-R^i$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキレン $-R^i$ 、 $-SR^i$ 、 $-SC_1\sim 6$ アルキレン $-R^i$ 、ヘテロシクリル、 $-C_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOOC_1\sim 6$ アルキレン NR^oRP 、 $-NR^mCO$ ヘテロシクリル、 $-NR^mCOOC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、 $-CONR^mC_1\sim 6$ アルキレン $-R^i$ 、 $-OCONR^mR^m$ 、 $-NR^m-CORY$ 、 $-NR^m-CO-NR^mRY$ 、 $-NR^m-SO_2-RY$ 、 $-NR^m-SO_2-NR^mRY$ 、ならびに $-CONHSO_2R^z$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

各 R^m が水素または $-C_1\sim 6$ アルキルであり、

R^o 、 RP 、および RY が独立して、水素または $-C_1\sim 6$ アルキルであり、

R^z が、 $-C_1\sim 6$ アルキル、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、または $-N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ であり、

フェニルが、それ自体でまたは $-C_1\sim 6$ アルキレンフェニル、フェノキシ、もしくは $-OC_1\sim 6$ アルキレンフェニルの一部として、ヒドロキシル、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_1\sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_1\sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、 $-C_1\sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1\sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1\sim 6$ アルキル、および $-CON(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

各 R^i が独立して、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環が、ヒドロキシル、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_1\sim 6$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_1\sim 6$ アルキレン $-CO_2H$ 、および $-C_1\sim 6$ アルキレン $-CO_2C_1\sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1\sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1\sim 6$ アルキル、ならびに $-CON(C_1\sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルが、それ自体でまたは $-C_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOOC_1\sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、もしくは $-NR^mCO$ ヘテロシクリルの一部として、ヒドロキシ、ハロ、 $-COOC_1\sim 6$ アルキル、 $-C_1\sim 6$ アルキル、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、または $-C_1\sim 6$ アルキル(ヒドロキシまたは $-OC_1\sim 6$ アルキルで置換されている)から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、化合物である。

【0103】

10

20

30

40

50

実施形態 3 :

実施形態 3 では、その中に含有されている実施形態 1 または 2 および下位実施形態の化合物は、 R^5 がフェニル C_{1-6} アルキルまたはナフチル C_{1-6} アルキル、好ましくはベンジルであり、フェニルおよびナフチル（以下それぞれ R^5 フェニルおよびナフチル環とも呼ばれる）が、必要に応じて置換されており、好ましくは、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_{1-6}$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル（1または2つのヒドロキシで置換されている）、 $-OC_{1-6}$ アルキル（1または2つのヒドロキシで置換されている）、 $-C_{1-6}$ アルキル（ $-OC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される1または2つの置換基で置換されている）、 $-OC_{1-6}$ アルキル（1または2つの $-OC_{1-6}$ アルキルで置換されている）、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-PO_3H_2$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、または $-C_{1-6}$ アルキル（ヒドロキシル、 NH_2 、 $-NHC_{1-6}$ アルキルまたは $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている）である]、 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキルである)、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHCOR^j$ (式中、 R^j は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、または $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ である)、フェニル、フェノキシ、ベンジル、 $-OC_{1-6}$ アルキレンフェニル、 O 、 N 、および S から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリアル [ヘテロアリアル環は、ヒドロキシル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル（1~5つのフルオロで置換されている）、 $-OC_{1-6}$ アルキル（アルキルは1~5つのフルオロで置換されている）、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- CO_2C_{1-6} アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル、および $-CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基が必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^i 、 $-OC_{1-6}$ アルキレン- R^i 、 $-SR^i$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキレン- R^i 、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_{1-6}$ アルキレン NR^oR^p 、 $-NR^mCO$ -ヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_{1-6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、 $-CONR^m$ アルキレン- R^i 、ならびに $-CONHSO_2R^z$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されており、さらに、 R^5 フェニルおよびナフチル環が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル（アルキルは1~5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル（アルキルは1~5つのフルオロで置換されている）、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから選択される第3の置換基が必要に応じて置換されており、各 R^m が水素または $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^o および R^p が独立して、水素または $-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^z が $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、または $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり、フェニルが、それ自体でまたはフェノキシ、ベンジル、もしくは $-OC_{1-6}$ アルキレンフェニルの一部として、ヒドロキシル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1-6}$ アル

10

20

30

40

50

キル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1\sim 6}$ アルキル、および $-CON(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

各 R^i が独立して、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環が、ヒドロキシル、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、および $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1\sim 6}$ アルキル、ならびに $-CON(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルが、それ自体でまたは $-C_{1\sim 6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_{1\sim 6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_{1\sim 6}$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NRM^cCO$ ヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、もしくは $-NRM^cCOC_{1\sim 6}$ アルキレンヘテロシクリルの一部として、ヒドロキシ、ハロ、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、または $-C_{1\sim 6}$ アルキル(ヒドロキシまたは $-OC_{1\sim 6}$ アルキルで置換されている)から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、化合物である。

【0104】

実施形態4：

実施形態4では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 がフェニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、好ましくはベンジルであり、フェニルが、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルフェニルの $-C_{1\sim 6}$ アルキルまたはベンジルの $-CH_2-$ にそれぞれ結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において1つの置換基で置換されており、1つの置換基が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $-PO_3H_2$ 、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して、水素、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、または $-C_{1\sim 6}$ アルキル(ヒドロキシ、 NH_2 、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキルまたは $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている)である]、 $-SO_2(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキルである)、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール[ヘテロアリール環は、ヒドロキシ、ハロ、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S$

O₂NH₂、-SO₂NHC_{1~6}アルキル、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC_{1~6}アルキル、および-CON(C_{1~6}アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、-ORⁱ、-C_{1~6}アルキレン-Rⁱ、-OC_{1~6}アルキレン-Rⁱ、-SRⁱ、-SC_{1~6}アルキレン-Rⁱ、ヘテロシクリル、-C_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-OC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-SC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-NR^mCO C_{1~6}アルキレンNR^oRP、-NR^mCOヘテロシクリル、-NR^mCO C_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、-CONR^mRⁱ、ならびに-CONR^mアルキレン-Rⁱから選択され、

10

R⁵フェニル環が、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、-O-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、-NH₂、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されており、

各R^mが水素または-C_{1~6}アルキルであり、

R^oおよびR^pが独立して、水素または-C_{1~6}アルキルであり、

フェニルが、それ自体でまたはベンジル、フェノキシ、もしくはベンジルオキシの一部として、ヒドロキシル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C_{1~6}アルキレン-CO₂H、-C_{1~6}アルキレン-CO₂C_{1~6}アルキル、テトラゾリル、

20

-SO₂C_{1~6}アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC_{1~6}アルキル、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC_{1~6}アルキル、および-CON(C_{1~6}アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

各Rⁱが独立して、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアル環が、ヒドロキシル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C_{1~6}アルキレン-CO₂H、および-C_{1~6}アルキレン-CO₂C_{1~6}アルキル、テトラゾリル、

30

-SO₂C_{1~6}アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC_{1~6}アルキル、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC_{1~6}アルキル、ならびに-CON(C_{1~6}アルキル)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルが、それ自体でまたは-C_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-OC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-SC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-NR^mCOヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、もしくは-NR^mCO C_{1~6}アルキレンヘテロシクリルの一部として、ヒドロキシ、ハロ、-COOC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、または-C_{1~6}アルキル(ヒドロキシまたは-OC_{1~6}アルキルで置換されている)から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、化合物である。

40

【0105】

実施形態5：

実施形態5では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、R⁵が-CH₂フェニルまたは-(CH₂)₂フェニル、好ましくは-CH₂フェニル(ベンジル)であり、フェニルが、必要に応じて置換されており、好ましくは、-C_{1~6}アルキルフェニルの-C_{1~6}アルキルおよび-CH₂フェニル(ベンジル)の-CH₂-にそれぞれ結合しているフェニル環の炭素原子に対して、メタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において1つの置換基で置換されており、1つの置換基が、-OC₁

50

-6 アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル ($1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル ($1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル (ヒドロキシで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CO_2H$ 、ニトロ、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e は水素または $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり、 R^f は $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、または $-C_{1\sim 6}$ アルキル (1 または 2 つのヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim 6}$ アルキルまたは $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ で置換されている) である]、 $-SO_2(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g は水素または $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり、 R^h は水素、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキルである)、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリルまたはイソオキサゾリル [上述のヘテロアリール環のそれぞれは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル ($1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル ($1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1\sim 6}$ アルキル、および $-CON(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で必要に応じて置換されている] から選択され、

10

R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル (アルキルは $1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル (アルキルは $1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

20

【0106】

実施形態 6 :

実施形態 6 では、その中に含有されている実施形態 1 または 2 および下位実施形態の化合物は、 R^5 がフェニル $C_{1\sim 6}$ アルキル、好ましくはベンジルであり、フェニル $C_{1\sim 6}$ アルキルおよびベンジルのフェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルフェニルの $-C_{1\sim 6}$ アルキルおよびベンジルの $-CH_2-$ にそれぞれ結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位においてフェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、またはフェノキシ [フェニル環は、それ自体またはベンジル、ベンジルオキシ、およびフェノキシの一部として、ヒドロキシ、ハロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル ($1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル ($1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン- $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1\sim 6}$ アルキル、および $-CON(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 、 2 、または 3 つの置換基で必要に応じて置換されている] で置換されており、

30

40

R^5 フェニルが、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル (アルキルは $1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル (アルキルは $1\sim 5$ つのフルオロで置換されている)、ハロ、 CN 、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0107】

実施形態 7 :

50

実施形態7では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフチル、 $-(CH_2)_2-$ フェニル、または $-(CH_2)_2-$ ナフチル、好ましくは $-CH_2-$ フェニルであり、フェニルおよびナフチル環が、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2$ エチル、 $-CH_2CH_2CO_2$ エチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ メチル、 $-CO_2$ エチル、ヒドロキシ、ニトロ、 PO_3H_2 、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホキシド、エチルスルホキシド、メチルカルボニルアミノスルホニル、エチルカルボニルアミノスルホニル、フルオロ、クロロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH$ エチル、 $-N$ (メチル) $_2$ 、 $-N$ (エチル) $_2$ 、 $-CONR^eR^f$ (式中、 R^e は水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、 R^f は水素、メチル、エチル、プロピル、 $-(CH_2)_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2$ エチル、 $-(CH_2)_3-CO_2$ エチル、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NHMe$ 、 $-(CH_2)_3-NHMe$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、または $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ である)、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g は水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、 R^h は水素、メチル、エチル、プロピル、 $-(CH_2)_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2$ エチル、または $-(CH_2)_3-CO_2$ エチルである)、フェニル、フェノキシ、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-CH_2-$ フェニル、 $-OCH_2-$ フェニルまたは $-OCH_2-CH_2-$ フェニル[フェニル環は、それ自体でまたはフェノキシ、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-CH_2-$ フェニル、 $-OCH_2-$ フェニル、および $-OCH_2-CH_2-$ フェニルの一部として、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、 $-CO_2H$ 、 CN 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2$ エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CO_2$ メチル、 $-CH_2-CO_2$ エチル、テトラゾリル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、 O 、 N 、および S から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール[ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2$ エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CO_2$ メチル、および $-CH_2-CO_2$ エチルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-SR^i$ 、 $-OCH_2R^i$ 、 $-O(CH_2)_2-R^i$ 、 $-CH_2R^i$ および $-(CH_2)_2-R^i$ [式中、各 R^i は、独立して、 O 、 N 、および S から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2$ エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CO_2$ メチル、 $-CH_2-CO_2$ エチル、テトラゾリル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、化合物である。

【0108】

実施形態8：

10

20

30

40

50

実施形態 8 では、その中に含有されている実施形態 1 または 2 および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフチル、 $-(CH_2)_2-$ フェニル、または $-(CH_2)_2-$ ナフチル、好ましくは $-CH_2-$ フェニルであり、フェニルおよびナフチル環が、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-OCH_2CO_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2$ エチル、 $-CH_2CH_2CO_2$ エチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COO$ メチル、 $-CO_2$ エチル、ヒドロキシ、ニトロ、 PO_3H_2 、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホキシド、エチルスルホキシド、メチルカルボニルアミノスルホニル、エチルカルボニルアミノスルホニル、フルオロ、クロロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH$ エチル、 $-N$ (メチル) $_2$ 、 $-N$ (エチル) $_2$ 、 $-CONR^eR^f$ (式中、 R^e は水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、 R^f は水素、メチル、エチル、プロピル、 $-(CH_2)_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2$ エチル、 $-(CH_2)_3-CO_2$ エチル、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NHMe$ 、 $-(CH_2)_3-NHMe$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、または $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ である)、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g は水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、 R^h は水素、メチル、エチル、プロピル、 $-(CH_2)_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2$ エチル、または $-(CH_2)_3-CO_2$ エチルである)、フェニル、フェノキシ、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-CH_2-$ フェニル、 $-OCH_2-$ フェニルまたは $-OCH_2-CH_2-$ フェニル [フェニル環は、それ自体でまたはフェノキシ、 $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-CH_2-$ フェニル、 $-OCH_2-$ フェニル、および $-OCH_2-CH_2-$ フェニルの一部として、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、 $-CO_2H$ 、 CN 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2$ エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CO_2$ メチル、 $-CH_2-CO_2$ エチル、テトラゾリル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で必要に応じて置換されている]、 O 、 N 、および S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリアル [ヘテロアリアル環は、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2$ エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CO_2$ メチル、 $-CH_2-CO_2$ エチル、テトラゾリル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-SR^i$ 、 $-OCH_2R^i$ 、 $-O(CH_2)_2-R^i$ 、 $-CH_2R^i$ ならびに $-(CH_2)_2-R^i$ [式中、各 R^i は、独立して、 O 、 N 、および S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアル環は、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、 CN 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-CO_2$ エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-CH_2-CO_2H$ 、 $-CH_2-CO_2$ メチル、および $-CH_2-CO_2$ エチルから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で必要に応じて置換されている] から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されており、 R^5 フェニルおよびナフチル環が、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、およびシアノから独立して選択される第 3 の置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

10

20

30

40

50

【0109】

実施形態9：

実施形態9では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、R⁵が-CH₂-フェニルまたは-(CH₂)₂-フェニル、好ましくは-CH₂-フェニルであり、フェニルが、-CH₂-フェニルまたは-(CH₂)₂-フェニルの-CH₂-または-(CH₂)₂-にそれぞれ結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において1つの置換基で置換されており、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-OCH₂CO₂H、-OCH₂CH₂CO₂H、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂CH₂CO₂CH₃、-CH₂CO₂エチル、-CH₂CH₂CO₂エチル、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CO₂H、-COOメチル、-COOエチル、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、-CONR^eR^f(式中、R^eは水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、R^fは水素、メチル、エチル、プロピル、-(CH₂)₂-CO₂H、-(CH₂)₃-CO₂H、-(CH₂)₂-CO₂Me、-(CH₂)₃-CO₂Me、-(CH₂)₂-CO₂エチル、-(CH₂)₃-CO₂エチル、-(CH₂)₂-NH₂、-(CH₂)₃-NH₂、-(CH₂)₂-NHMe、-(CH₂)₃-NHMe、-(CH₂)₂-NHCH₃、-(CH₂)₃-N(CH₃)₂である)、-SO₂Me、または-SO₂NR^gR^h(式中、R^gは水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、R^hは水素、メチル、エチル、プロピル、-(CH₂)₂-CO₂H、-(CH₂)₃-CO₂H、-(CH₂)₂-CO₂Me、-(CH₂)₃-CO₂Me、-(CH₂)₂-CO₂エチル、または-(CH₂)₃-CO₂エチルである)、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリルまたはイソオキサゾリル[上述のヘテロアリアル環のそれぞれは、C₁~6アルキル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル、-OC₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、または-OC₁~6アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)から独立して選択される1または2つの置換基で必要に応じて置換されている]から選択され、R⁵フェニル環が、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、-NH₂、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、およびシアノから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0110】

実施形態10：

実施形態10では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、R⁵が-CH₂-フェニルまたは-(CH₂)₂-フェニル、好ましくは-CH₂-フェニルであり、-CH₂-フェニルおよび-(CH₂)₂-フェニルのフェニル環が、-CH₂-フェニルおよび-(CH₂)₂-フェニル環の-CH₂-基に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位において、ハロC₁~6アルコキシまたはハロC₁~6アルキルで置換されており、R⁵フェニル環が-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、-OC₁~6アルキル、-OC₁~6アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、-NH₂、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0111】

実施形態11：

実施形態11では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、R⁵が-CH₂-フェニルまたは-(CH₂)₂-フェニル、好ましくは-CH₂-フェニルであり、フェニルが、-CH₂-フェニルまたは-(CH₂)₂-フェニル

10

20

30

40

50

ルの -CH₂ - または - (CH₂)₂ - に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において置換基で置換されており、置換基が、-CONR^eR^f [式中、R^e は水素または -C₁ ~ 6 アルキルであり、R^f は -C₁ ~ 6 アルキレン - (ヒドロキシル、NH₂、-NHC₁ ~ 6 アルキルまたは -N(C₁ ~ 6 アルキル)₂ から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されている) である]、-ORⁱ、-C₁ ~ 6 アルキレン - Rⁱ、-OC₁ ~ 6 アルキレン - Rⁱ、-SRⁱ、-SC₁ ~ 6 アルキレン - Rⁱ、-CONR^mRⁱ、-CONR^mC₁ ~ 6 アルキレン - Rⁱ [式中、各 Rⁱ は、独立して、O、N、および S から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の単環式ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアル環は、ヒドロキシル、ハロ、CN、-COOC₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 6 アルキル、-OC₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 6 アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、または -OC₁ ~ 6 アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている) から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で必要に応じて置換されている]、ヘテロシクリル、-C₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-OC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-SC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-NR^mCOヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、-NR^mCOC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル [式中、各 R^m は、水素または -C₁ ~ 6 アルキルであり、ヘテロシクリル環は、それ自体でまたは -C₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-OC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-SC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、-NR^mCOヘテロシクリル、および -NR^mCOC₁ ~ 6 アルキレンヘテロシクリルの一部として、ヒドロキシ、ハロ、-COOC₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 6 アルキル、-OC₁ ~ 6 アルキル、または -C₁ ~ 6 アルキル (アルキルはヒドロキシまたは -OC₁ ~ 6 アルキルで置換されている) から独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で必要に応じて置換されている]、および -NR^mCOC₁ ~ 6 アルキレンNR^oRP (式中、R^m、R^o および RP は、独立して、水素または C₁ ~ 6 アルキルである) から選択され、R⁵ フェニル環が、-C₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 6 アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、-O-C₁ ~ 6 アルキル、-OC₁ ~ 6 アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、-NH₂、およびヒドロキシから独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0112】

実施形態 12 :

実施形態 12 では、その中に含有されている実施形態 1 または 2 および下位実施形態の化合物は、R⁵ が -CH₂ - フェニルまたは - (CH₂)₂ - フェニル、好ましくは -CH₂ - フェニルであり、フェニルが、-CH₂ - フェニルまたは - (CH₂)₂ - フェニルの -CH₂ - または - (CH₂)₂ - に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において -CH=CHCO₂H、-CH₂CO₂H または CH₂CH₂CO₂ で置換されており、フェニル環が、-C₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 6 アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、-O-C₁ ~ 6 アルキル、-OC₁ ~ 6 アルキル (アルキルは 1 ~ 5 つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、-NH₂、およびヒドロキシから独立して選択される 1 または 2 つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0113】

実施形態 13 :

実施形態 13 では、その中に含有されている実施形態 1 または 2 および下位実施形態の化合物は、R⁵ が -CH₂ - フェニルまたは - (CH₂)₂ - フェニル、好ましくは -CH₂ - フェニルであり、フェニルが、-CH₂ - フェニルまたは - (CH₂)₂ - フェニルの -CH₂ - または - (CH₂)₂ - に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメ

10

20

30

40

50

タ位またはパラ位、好ましくはパラ位において、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2$ エチル、または $-CH_2CH_2CO_2$ エチルで置換されており、 R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0114】

実施形態14：

実施形態14では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニル、好ましくは $-CH_2$ -フェニル（ベンジル）であり、フェニルが、 $-CH_2$ -フェニル（ベンジル）または $-(CH_2)_2$ -フェニルの $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において CO_2H で置換されており、 R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0115】

実施形態15：

実施形態15では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2$ -フェニル（ベンジル）または $-(CH_2)_2$ -フェニル、好ましくは $-CH_2$ -フェニル（ベンジル）であり、フェニルが、 $-CH_2$ -フェニル（ベンジル）または $-(CH_2)_2$ -フェニルの $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において、 $-COO$ メチルまたは $-COO$ エチルで置換されており、 R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0116】

実施形態16：

実施形態16では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニル、好ましくは $-CH_2$ -フェニルであり、フェニルが、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニルの $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において、フルオロ、クロロ、またはシアノで置換されており、 R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル（アルキルは1～5つのフルオロで置換されている）、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である

【0117】

実施形態17：

実施形態17では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニル、好ましくは $-CH_2$ -フェニルであり、フェニルが、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニルの $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e は水素、

10

20

30

40

50

メチル、エチル、またはプロピルであり、 R^f は水素、メチル、エチル、プロピル、 $-(CH_2)_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2$ エチル、 $-(CH_2)_3-CO_2$ エチル、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NHMe$ 、 $-(CH_2)_3-NHMe$ 、 $-(CH_2)_2-NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ である]または $-CONHSO_2R^z$ (式中、 R^z は $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NH C_{1\sim 6}$ アルキル、または $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ である)で置換されており、 R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

10

【0118】

実施形態18:

実施形態18では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニル、好ましくは $-CH_2$ -フェニルであり、フェニルが、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニルの $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g は水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、 R^h は水素、メチル、エチル、プロピル、 $-(CH_2)_2-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_3-CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2-CO_2$ エチル、または $-(CH_2)_3-CO_2$ エチルである)または $-SO_2NHCOR^j$ (式中、 R^j は $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NH C_{1\sim 6}$ アルキル、または $-N(C_{1\sim 6}$ アルキル) $_2$ である)で置換されており、 R^5 フェニル環が、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

20

【0119】

実施形態19:

実施形態19では、その中に含有されている実施形態1または2および下位実施形態の化合物は、 R^5 が $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニル、好ましくは $-CH_2$ -フェニルであり、フェニルが、 $-CH_2$ -フェニルまたは $-(CH_2)_2$ -フェニルの $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -に結合しているフェニル環の炭素原子に対してメタ位またはパラ位、好ましくはパラ位において、テトラゾール-5-イルで置換されており、 R^5 フェニル環が $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

30

40

【0120】

実施形態20:

実施形態20では、その中に含有されている実施形態1および下位実施形態の化合物は、 R^5 が5~10員のヘテロアリール $C_{1\sim 6}$ アルキル(以下 R^5 ヘテロアリールとも呼ばれる)、好ましくはN、O、またはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する $-CH_2$ -または $-(CH_2)_2$ -5~10員のヘテロアリールであり、必要に応じて置換されており、好ましくは1または2つの置換基で置換されており、より好ましくは、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(1~5つのフル

50

オ口で置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_2 \sim 6$ アルケニレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(ヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基で置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(ヒドロキシで置換されている)、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(1または2つの $-OC_1 \sim 6$ アルキルで置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(1または2つの $-OC_1 \sim 6$ アルキルで置換されている)、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ、ハ口、ニ口、 $-PO_3H_2$ 、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONR^eR^f$ [式中、 R^e および R^f は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C_1 \sim 6$ アルキル(ヒドロキシル、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキルまたは $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1または2つの置換基で置換されている)である]、 $-SO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NR^gR^h$ (式中、 R^g および R^h は、独立して、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、または $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキルである)、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NHCOR^j$ (式中、 R^j は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ である)、フェニル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、フェノキシ、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール [ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、ハ口、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 6$ アルキル、および $-CON(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、 $-OR^i$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、 $-SR^i$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキレン- R^i 、ヘテロシクリル、 $-C_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-SC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CONR^mC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_1 \sim 6$ アルキレン NR^oRP 、 $-NR^mCO$ ヘテロシクリル、 $-NR^mCOC_1 \sim 6$ アルキレンヘテロシクリル、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CONR^mR^i$ 、 $-CONR^m$ アルキレン- R^i 、 $-OCONR^mR^m$ 、 $-NR^m-CORY$ 、 $-NR^m-CO-NR^mRY$ 、 $-NR^m-SO_2-RY$ 、 $-NR^m-SO_2-NR^mRY$ 、ならびに $-CONHSO_2R^z$ から独立して選択される1つの置換基で置換されており、 R^5 ヘテロアリール環が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(アルキルは1~5つのフルオ口で置換されている)、ハ口、CN、 $-NH_2$ 、およびヒドロキシから選択される追加の置換基でさらに必要に応じて置換されており、各 R^m が水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^o 、 RP 、および RY が独立して、水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^z が $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ であり、フェニルが、それ自体でまたは $-C_1 \sim 6$ アルキレンフェニル、フェノキシ、もしくは $-OC_1 \sim 6$ アルキレンフェニルの一部として、ヒドロキシル、ハ口、CN、 $-CO_2H$ 、 $-COOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル(1~5つのフルオ口で置換されている)、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2C_1 \sim 6$ アルキル、テトラゾリル、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-$

10

20

30

40

50

CONHC_{1~6}アルキル、および - CON(C_{1~6}アルキル)₂ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

各Rⁱが独立して、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアル環が、ヒドロキシル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-C_{1~6}アルキレン-CO₂H、および-C_{1~6}アルキレン-CO₂C_{1~6}アルキル、テトラゾリル、-SO₂C_{1~6}アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC_{1~6}アルキル、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC_{1~6}アルキル、ならびに - CON(C_{1~6}アルキル)₂ から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されており、

ヘテロシクリルが、それ自体でまたは - C_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-OC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-SC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-CONR^mC_{1~6}アルキレンヘテロシクリル、-NR^mCOヘテロシクリル、-COヘテロシクリル、および - NR^mCO C_{1~6}アルキレンヘテロシクリルの一部として、ヒドロキシ、ハロ、-COOC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、または - C_{1~6}アルキル(ヒドロキシまたは - OC_{1~6}アルキルで置換されている)から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている、化合物である。

【0121】

実施形態21:

実施形態21では、その中に含有されている実施形態1または20および下位実施形態の化合物は、R⁵が - CH₂ - または - (CH₂)₂ - (5~9員のヘテロアリアル環)であり、ヘテロアリアル環が、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂CH₂CO₂CH₃、-CH₂CO₂エチル、-CH₂CH₂CO₂エチル、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CO₂H、-COOメチル、-CO₂エチル、ヒドロキシ、ニトロ、PO₃H₂、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルホキシド、エチルスルホキシド、メチルカルボニルアミノスルホニル、エチルカルボニルアミノスルホニル、フルオロ、クロロ、シアノ、-NH₂、-NHCH₃、-NHエチル、-N(メチル)₂、-N(エチル)₂、-CONR^eR^f(式中、R^eは水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、R^fは水素、メチル、エチル、プロピル、-(CH₂)₂-CO₂H、-(CH₂)₃-CO₂H、-(CH₂)₂-CO₂Me、-(CH₂)₃-CO₂Me、-(CH₂)₂-CO₂エチル、-(CH₂)₃-CO₂エチル、-(CH₂)₂-NH₂、-(CH₂)₃-NH₂、-(CH₂)₂-NHMe、-(CH₂)₃-NHMe、-(CH₂)₂-N(CH₃)₂、または-(CH₂)₃-N(CH₃)₂である)、-SO₂Me、-SO₂NR^gR^h(式中、R^gは水素、メチル、エチル、またはプロピルであり、R^hは水素、メチル、エチル、プロピル、-(CH₂)₂-CO₂H、-(CH₂)₃-CO₂H、-(CH₂)₂-CO₂Me、-(CH₂)₃-CO₂Me、-(CH₂)₂-CO₂エチル、または-(CH₂)₃-CO₂エチルである)、フェニル、フェノキシ、-CH₂-フェニル、-CH₂-CH₂-フェニル、-OCH₂-フェニルまたは-OCH₂-CH₂-フェニル[式中、フェニル環は、それ自体でまたはフェノキシ、-CH₂-フェニル、-CH₂-CH₂-フェニル、-OCH₂-フェニル、および-OCH₂-CH₂-フェニルの一部として、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、-CO₂H、CN、-CO₂Me、-CO₂エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-CH₂-CO₂H、-CH₂-CO₂メチル、-CH₂-CO₂エチル、テトラゾリル、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、-CO

10

20

30

40

50

NH₂、-CONHCH₃、および-CON(CH₃)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリール[ヘテロアリール環は、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、CN、-CO₂H、-CO₂Me、-CO₂エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-CH₂-CO₂H、-CH₂-CO₂メチル、-CH₂-CO₂エチル、テトラゾリル、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、-CONH₂、-CONHCH₃、および-CON(CH₃)₂から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]、-ORⁱ、-SRⁱ、-OCH₂Rⁱ、-O(CH₂)₂-Rⁱ、-CH₂Rⁱならびに-(CH₂)₂-Rⁱ[式中、各Rⁱは、独立して、O、N、およびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環はヒドロキシル、クロロ、フルオロ、CN、-CO₂H、-CO₂Me、-CO₂エチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-CH₂-CO₂H、-CH₂-CO₂メチル、および-CH₂-CO₂エチルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]から独立して選択される1または2つの置換基、好ましくは1つの置換基で必要に応じて置換されており、

10

R⁵ヘテロアリール環が、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、-NH₂、およびシアノから選択される置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

20

【0122】

実施形態22：

実施形態22では、その中に含有されている実施形態1または20および下位実施形態の化合物は、R⁵がN、O、またはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する-(CH₂)_{1~2}-(5~10員のヘテロアリール環)、好ましくはN、O、またはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する-CH₂-(5~9員のヘテロアリール環)であり、ヘテロアリール環が、-OC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC_{1~6}アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、-C_{1~6}アルキレン-CO₂H、-C_{1~6}アルキレン-CO₂C_{1~6}アルキル、-CO₂H、ニトロ、-COOC_{1~6}アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、-CONR^eR^f(式中、R^eは水素または-C_{1~6}アルキルであり、R^fは-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン-CO₂H、または-C_{1~6}アルキレン-CO₂C_{1~6}アルキルである)、-SO₂(C_{1~6}アルキル)、-SO₂NR^gR^h(式中、R^gは水素または-C_{1~6}アルキルであり、R^hは水素、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキレン-CO₂H、または-C_{1~6}アルキレン-CO₂C_{1~6}アルキルである)、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、チエニル、ピロリルまたはイソオキサゾリル[上述のヘテロアリール環のそれぞれは、C_{1~6}アルキル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、-OC_{1~6}アルキル(1~5つのフルオロで置換されている)、テトラゾリル、-SO₂C_{1~6}アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC_{1~6}アルキル、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC_{1~6}アルキル、および-CON(C_{1~6}アルキル)₂から独立して選択される1または2つの置換基で必要に応じて置換されている]から独立して選択される1または2つの置換基で置換されており、

30

40

R⁵ヘテロアリール環は、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル(アルキルは1~5つのフルオロで置換されている)、-O-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル(ア

50

ルキルは1～5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、-NH₂、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0123】

実施形態23:

実施形態23では、実施形態1または20およびその中に含有されている下位実施形態の化合物は、

R⁵がN、O、またはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールC₁～6アルキルであり、ヘテロアリール環が、フェニル[フェニル環は、ヒドロキシル、ハロ、CN、-CO₂H、-COOC₁～6アルキル、-C₁～6アルキル、-OC₁～6アルキル、-C₁～6アルキル(アルキルは1～5つのフルオロで置換されている)、-OC₁～6アルキル(アルキルは1～5つのフルオロで置換されている)、-C₁～6アルキレン-CO₂H、-C₁～6アルキレン-CO₂C₁～6アルキル、テトラゾリル、-SO₂C₁～6アルキル、-SO₂NH₂、-SO₂NHC₁～6アルキル、-SO₂N(C₁～6アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC₁～6アルキル、および-CO(N(C₁～6アルキル)₂)から独立して選択される1、2、または3つの置換基で必要に応じて置換されている]で置換されており、

R⁵ヘテロアリール環が、-C₁～6アルキル、-C₁～6アルキル(アルキルは1～5つのフルオロで置換されている)、-O-C₁～6アルキル、-OC₁～6アルキル(アルキルは1～5つのフルオロで置換されている)、ハロ、CN、-NH₂、およびヒドロキシから独立して選択される1または2つの置換基でさらに必要に応じて置換されている、化合物である。

【0124】

実施形態24:

実施形態24では、その中に含有されている実施形態1、20、21、22、または23および下位実施形態の化合物は、R⁵の-CH₂-(5～10員のヘテロアリール環)のヘテロアリール環が、チエニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、インドリル、およびベンゾチエニルから選択される、化合物である。実施形態24の1つの下位実施形態では、ヘテロアリール環は、ベンゾイミダゾール-5-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、インドール-5-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾフラン-5-イル、インドール-2-イル、キノリニル、またはイソキノリニルから選択される9または10員のヘテロアリール環である。実施形態24の1つの下位実施形態では、ヘテロアリール環は、-CH₂-に結合している5員環の環原子に対して3位において好ましくは置換されている5員のヘテロアリール環であり、6員のヘテロアリール環は、-CH₂-に結合している環原子に対してメタ位またはパラ位において置換されており、さらに、上記環は必要に応じて置換されており、上記実施形態20、21、22、または23に示されている通り1つまたは複数の置換基(単数または複数)で好ましくは置換されている。

【0125】

実施形態25:

実施形態25では、その中に含有されている実施形態1～24および下位実施形態のいずれか1つの化合物は、R³が水素であり、XがOであり、YがOである、化合物である。

【0126】

実施形態26:

実施形態26では、その中に含有されている実施形態1～24および下位実施形態のいずれか1つの化合物は、R³が水素、C₁～6アルキル、またはベンジルであり、XがCH₂であり、YがOである、化合物である。実施形態26内の化合物の1つの基において、R³は水素であり、XはCH₂であり、YはOである。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 7 】

実施形態 27 :

実施形態 27 では、その中に含有されている実施形態 1 ~ 24 および下位実施形態のいずれか 1 つの化合物は、 R^3 が水素であり、 X が N である、化合物である。実施形態 27 内で、化合物の 1 つの基において、 Y は O である。実施形態 27 内で、化合物の別の基において、 Y は S である。

【 0 1 2 8 】

実施形態 28 :

実施形態 28 では、その中に含有されている実施形態 1 ~ 24 および下位実施形態のいずれか 1 つの化合物は、 R^3 が水素であり、 X が O であり、 Y が S である、化合物である。

10

【 0 1 2 9 】

実施形態 29 :

実施形態 29 では、その中に含有されている実施形態 1 ~ 24 および下位実施形態のいずれか 1 つの化合物ならびにその中に含有されている基は、 R^3 が水素であり、 X が CH_2 であり、 Y が S である、ものである。

【 0 1 3 0 】

実施形態 30 :

実施形態 30 では、その中に含有されている実施形態 1 ~ 29 および下位実施形態のいずれか 1 つの化合物ならびにその中に含有されている基は、

R^{1a} がヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、アジド、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルオキシ、エチニル、またはビニル、好ましくはヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、アジド、 NH_2 、またはメチルであり、

20

R^{1b} が水素であり、

R^{2a} が水素、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 NH_2 、シアノ、アジド、エチニル、またはビニルであり、

R^{2b} が水素である、ものである。

【 0 1 3 1 】

実施形態 31 :

実施形態 31 では、実施形態 30 の化合物は、

R^{1a} がヒドロキシ、フルオロ、またはメチルであり、

30

R^{1b} が水素であり、

R^{2a} がヒドロキシ、フルオロ、またはメチルであり、

R^{2b} が水素である、化合物である。

【 0 1 3 2 】

実施形態 32 :

実施形態 32 では、実施形態 30 の化合物は、

R^{1a} がフルオロであり、

R^{1b} が水素であり、

R^{2a} がヒドロキシ、水素、メチルまたは NH_2 であり、

R^{2b} が水素である、化合物である。

40

【 0 1 3 3 】

実施形態 32 内で、化合物の 1 つの基において、 R^{2a} は水素である。

【 0 1 3 4 】

実施形態 32 内で、化合物の別の基において、 R^{2a} はヒドロキシである。

【 0 1 3 5 】

実施形態 32 内で、化合物のさらに別の基において、 R^{2a} はメチルである。

【 0 1 3 6 】

実施形態 32 内で、化合物のさらに別の基において、 R^{2a} は NH_2 である。

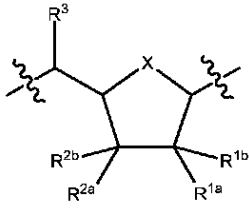
【 0 1 3 7 】

実施形態 33 :

50

実施形態 33 では、実施形態 30、31 および 32 の化合物ならびにその中に含有されている基は、

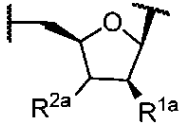
【化 26】



10

が

【化 27】



である、ものである。

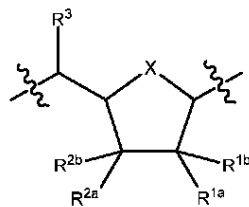
【0138】

20

実施形態 34 :

実施形態 34 では、実施形態 30、31 および 32 の化合物ならびにその中に含有されている基は、

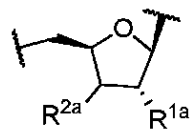
【化 28】



30

が

【化 29】



である、ものである。

【0139】

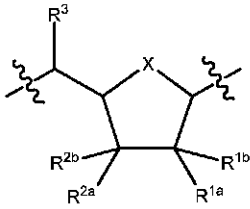
40

実施形態 35 :

実施形態 35 では、実施形態 30、31 および 32 の化合物ならびにその中に含有されている基は、

50

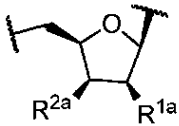
【化 3 0】



が

10

【化 3 1】



である、ものである。

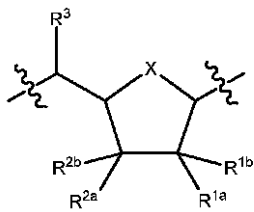
【 0 1 4 0】

実施形態 3 6 :

20

実施形態 3 6 では、実施形態 3 0、3 1 および 3 2 の化合物ならびにその中に含有されている基は、

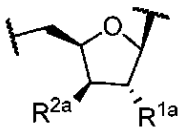
【化 3 2】



30

が

【化 3 3】



である、ものである。

40

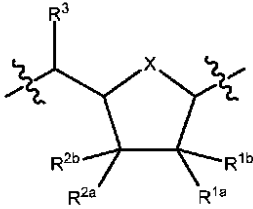
【 0 1 4 1】

実施形態 3 7 :

実施形態 3 7 では、実施形態 3 0、3 1 および 3 2 の化合物ならびにその中に含有されている基は、

50

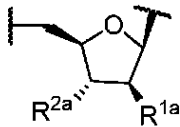
【化 3 4】



が

10

【化 3 5】



である、ものである。

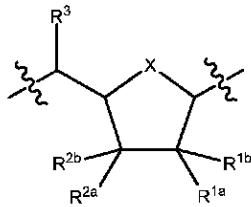
【0 1 4 2】

実施形態 3 8 :

20

実施形態 3 8 では、実施形態 3 0、3 1 および 3 2 の化合物ならびにその中に含有されている基は、

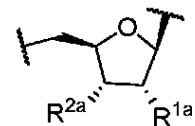
【化 3 6】



が

30

【化 3 7】



である、ものである。

【0 1 4 3】

40

実施形態 3 9 :

実施形態 3 9 では、実施形態 1 ~ 2 9 のいずれか 1 つの化合物は、
 R^{1 a} がハロ、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ、アジド、NH₂、C₁ ~ 6 アルキルカルボニルオキシ、エチニル、またはビニルであり、
 R^{1 b} がヒドロキシまたはフルオロであり、
 R^{2 a} が水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、NH₂、エチニル、またはビニルであり、
 R^{2 b} が水素である、化合物である。

【0 1 4 4】

実施形態 4 0 :

50

実施形態 40 では、実施形態 39 の化合物は、
 R^{1 a} がフルオロまたはメチルであり、
 R^{1 b} がフルオロまたはヒドロキシであり、
 R^{2 a} が水素、ヒドロキシ、NH₂、メチル、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシで
 あり、
 R^{2 b} が水素である、化合物である。

【0145】

実施形態 41 :

実施形態 41 では、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つの化合物は、
 R^{1 a} がヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、またはシアノであり、
 R^{1 b} が水素であり、
 R^{2 a} がヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ、エチニル、またはビニルであり、
 R^{2 b} がハロ、ヒドロキシ、または C₁ ~ 6 アルキルである、化合物である。

10

【0146】

実施形態 42 :

実施形態 42 では、実施形態 42 の化合物は、
 R^{1 a} がヒドロキシ、フルオロ、またはメチルであり、
 R^{1 b} が水素あり、
 R^{2 a} がメチル、フルオロ、シアノ、またはヒドロキシあり、
 R^{2 b} がフルオロ、ヒドロキシル、またはメチルである、化合物である。

20

【0147】

実施形態 43 :

実施形態 43 では、実施形態 42 の化合物は、
 R^{1 a} がフルオロまたはメチルであり、
 R^{1 b} が水素であり、
 R^{2 a} がメチルであり、
 R^{2 b} がフルオロ、ヒドロキシ、またはメチルである、化合物である。

【0148】

実施形態 44 :

実施形態 44 では、実施形態 1 ~ 29 および下位実施形態のいずれか 1 つの化合物なら
 びにその中に含有されている化合物の基は、
 R^{1 a} がハロ、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ、アジド、NH₂、C₁ ~ 6 アルキルカルボニ
 ルオキシ、エチニル、またはビニルであり、
 R^{1 b} がヒドロキシまたはフルオロであり、
 R^{2 a} がヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、またはシアノであり、
 R^{2 b} がハロ、ヒドロキシ、または C₁ ~ 6 アルキルである、ものである。

30

【0149】

実施形態 45 :

実施形態 45 では、実施形態 1 ~ 45 および下位実施形態のいずれか 1 つの化合物なら
 びにその中に含有されている化合物の基は、
 R⁴ が - C(O)OR⁹、- C(O)NR¹¹R¹²、- S(O)₂R¹⁰、- P(O)
 (OR¹¹)(OR¹²)、および - P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁵) から選択
 され、
 R⁶ が - C(O)OR⁹ および - P(O)(OR¹¹)(OR¹²) から選択され、
 R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ および R¹⁵ が独立して、水素または C₁ ~ 6 ア
 ルキルである、ものである。

40

【0150】

実施形態 46 の化合物の基内で、化合物の 1 つの基において、R⁴ および R⁶ は - C(
 O)OR⁹ (式中、R⁹ は上で定義された通りであり、好ましくは、R⁹ は水素または C
 1 ~ 6 アルキルである) である。

50

【0151】

実施形態46の化合物の基内で、化合物の別の基において、R⁴およびR⁶は-C(O)OHである。

【0152】

実施形態46の化合物の基内で、化合物のさらに別の基において、R⁴は-C(O)NR¹¹R¹²または-S(O)₂R¹¹から選択され、R⁶は-C(O)OR⁹および-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)から選択され、R⁹、R¹¹、およびR¹²は、独立して、水素またはC₁~6アルキルである。1つの下位実施形態では、化合物はR⁹、R¹¹、およびR¹²が独立して水素、メチル、またはエチルである、化合物である。

【0153】

実施形態46の化合物の基内で、化合物のさらに別の基において、R⁴はP(O)(OR¹¹)(OR¹²)であり、R⁶は-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)であり、R¹¹およびR¹²は、独立して、水素またはC₁~6アルキルであり、好ましくはR¹¹およびR¹²は、独立して、水素、メチル、またはエチルである。

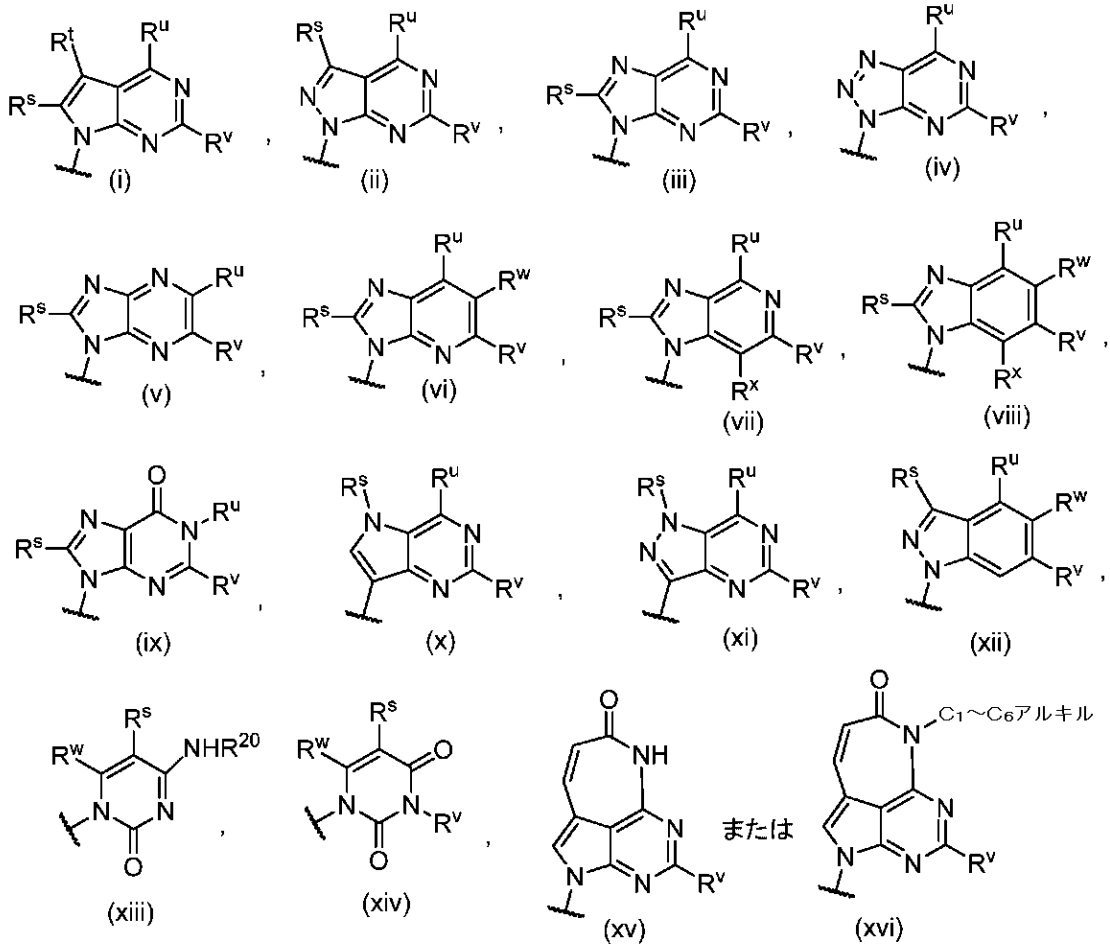
【0154】

実施形態46：

実施形態46では、実施形態1~46および下位実施形態の化合物ならびにその中に含有されている化合物の基は、

Hetが、以下の式(i)から(xiv)の基：

【化38】



(式中、

R^uは水素、ハロ、シアノ、-NH₂、-NHR²⁰、-NHCOR²⁰、-NR²⁰R

10

20

30

40

50

21、-R20、-SR20、-OH、および-OR20であり、
RWは水素、ハロ、-NHR22、-NR22R23、-R22、-OH、および-OR22であり、

RVおよびRXは、独立して、水素、ハロ、ハロC1~6アルキル、-NH2、-NHR24、-NR24R25、-R24、-SR24、シアノ、-OH、-OR24、-SO2R24、-C1~6アルキレンNH2、-C1~6アルキレンNHR24、-C1~6アルキレンNR24R25、-R24、-C1~6アルキレンSR24、-C1~6アルキレンOH、-C1~6アルキレンOR24、-C1~6アルキレンSO2R24であり、
RSおよびRtは、独立して、水素、ハロ、またはC1~6アルキルであり、

R20、R21、R22、R23、R24およびR25は、独立して、必要に応じて置換されているC1~6アルキル、-C2~C6アルケニル、-C2~C6アルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキルC1~6アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリルC1~6アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリールC1~6アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリールC1~6アルキルであるか、またはR20とR21、R22とR23、およびR24とR25は、これらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成する)から選択される基である、ものである。

10

【0155】

20

実施形態47:

実施形態47では、実施形態47の化合物は、Hetが式(i)の基である、化合物である。

【0156】

実施形態48:

実施形態48では、実施形態47の化合物は、Hetが式(ii)の基である、化合物である。

【0157】

実施形態49:

実施形態49では、実施形態47の化合物は、Hetが式(iii)の基である、化合物である。

30

【0158】

実施形態50:

実施形態50では、実施形態47の化合物は、Hetが式(iv)の基である、化合物である。

【0159】

実施形態51:

実施形態51では、実施形態47の化合物は、Hetが式(vi)の基である、化合物である。

【0160】

40

実施形態52:

実施形態52では、実施形態47の化合物は、Hetが式(vii)の基である、化合物である。

【0161】

実施形態53:

実施形態53では、実施形態47の化合物は、Hetが式(viii)の基である、化合物である。

【0162】

実施形態54:

実施形態54では、実施形態47~54および下位実施形態のいずれか1つの化合物な

50

らびにその中に含有されている化合物の基は、 R^S が水素である、ものである。

【0163】

実施形態55：

実施形態55では、実施形態47～55および下位実施形態のいずれか1つの化合物ならびにその中に含有されている化合物の基は、 R^W および R^d が水素である、ものである。

【0164】

実施形態56：

実施形態56では、実施形態47～56および実施形態のいずれか1つの化合物ならびにその中に含有されている化合物の基は、

R^U が水素、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-R^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、または $-OR^{20}$ であり、 R^{20} および R^{21} が独立して、必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R^{20} および R^{21} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成し、

10

R^V が、水素、ハロ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-OR^{24}$ 、または $-SO_2R^{24}$ であり、

20

R^{24} が、必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、または必要に応じて置換されているヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルである、ものである。

【0165】

実施形態57：

30

実施形態57では、実施形態47～56および下位実施形態のいずれか1つの化合物ならびにその中に含有されている化合物の基は、

R^U が $-NH_2$ 、 $-NHR^{20}$ 、または $-NR^{20}R^{21}$ であり、 R^{20} および R^{21} が独立して、必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、必要に応じて置換されているヘテロアリール、もしくは必要に応じて置換されているヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、または R^{20} および R^{21} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、必要に応じて置換されている窒素含有ヘテロシクリルを形成し、好ましくは $-NH_2$ であり、

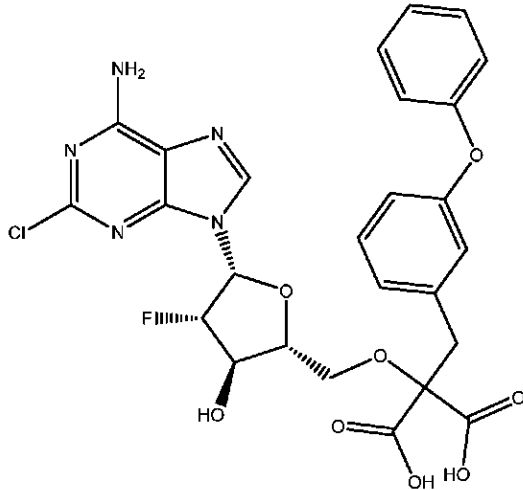
40

R^V がハロ、好ましくはクロロである、ものである。

【0166】

一部の実施形態では、以下の化合物は式(I)の化合物に含まれる。実施形態1～57の特定の好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、

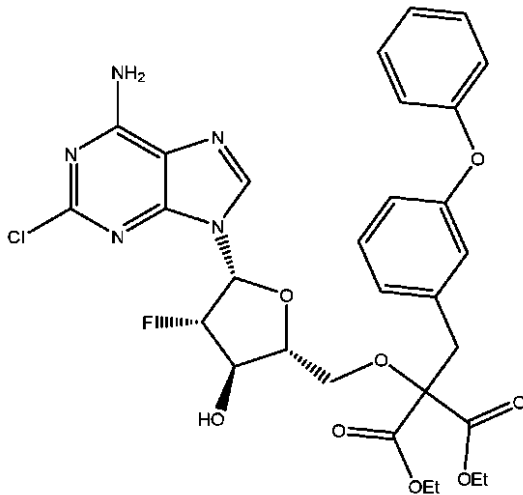
【化 3 9】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - フェノキシベンジル) マロン酸 ;

【化 4 0】

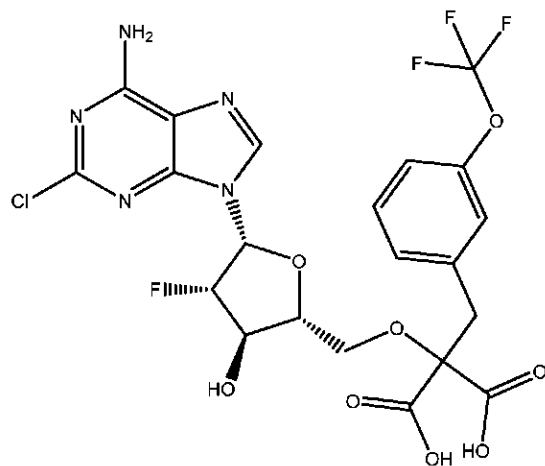


20

30

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - フェノキシベンジル) マロネート ;

【化 4 1】

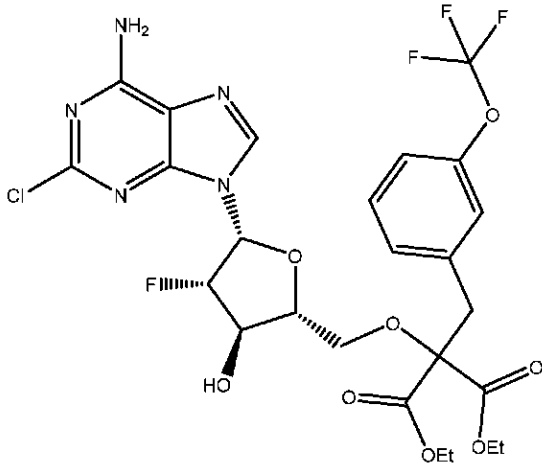


40

50

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロン酸 ;

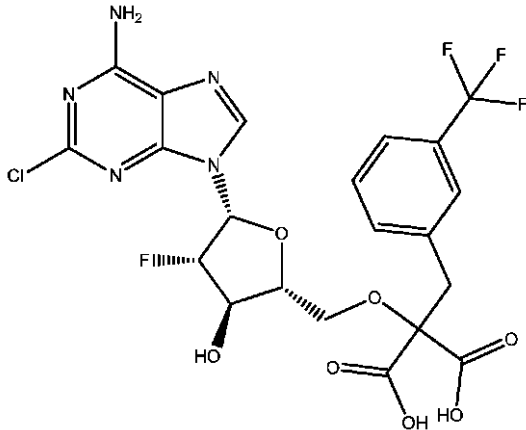
【化 4 2】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロネート ;

【化 4 3】



20

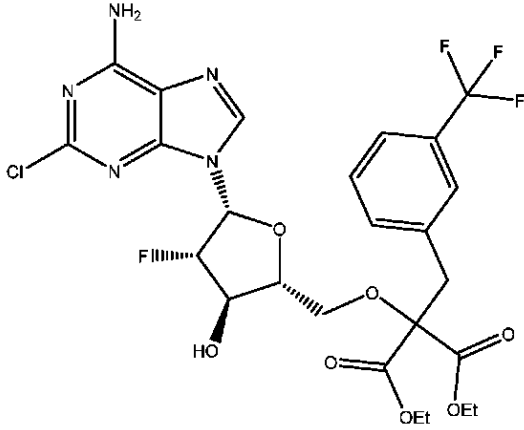
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸 ;

40

50

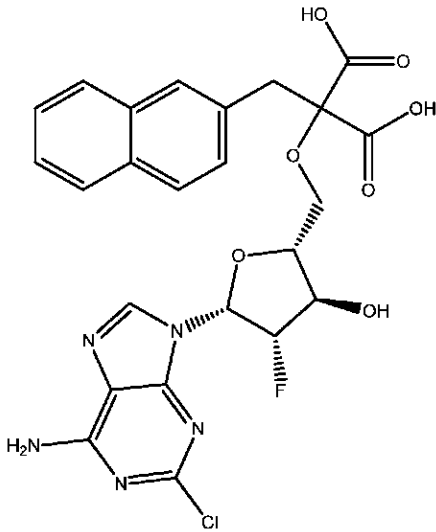
【化 4 4】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロネート ;

【化 4 5】



20

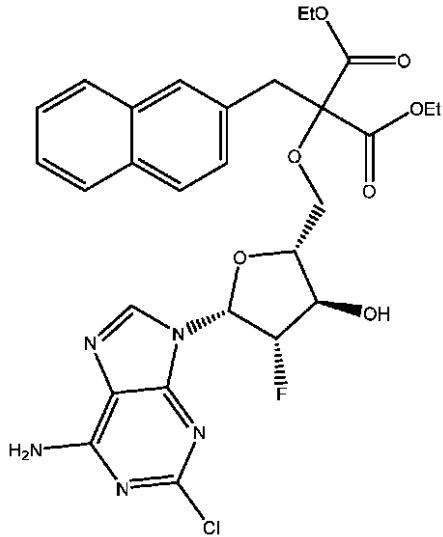
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) マロン酸 ;

40

50

【化 4 6】

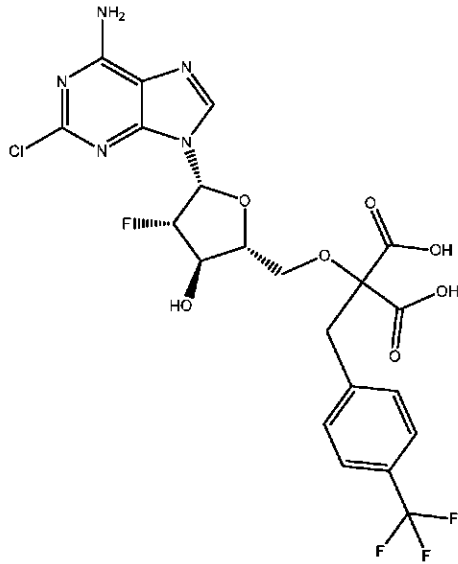


10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) マロネート ;

【化 4 7】

20



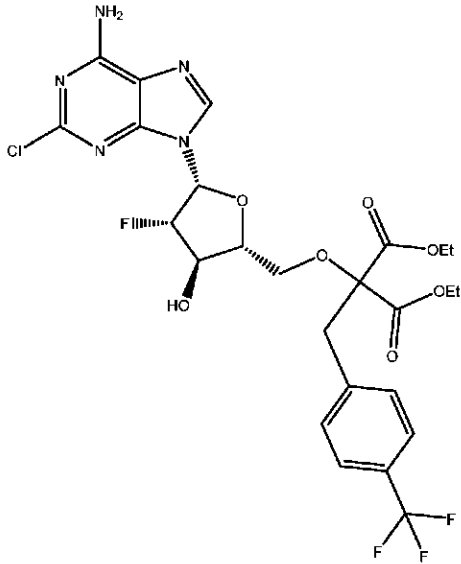
30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸 ;

40

50

【化 4 8】

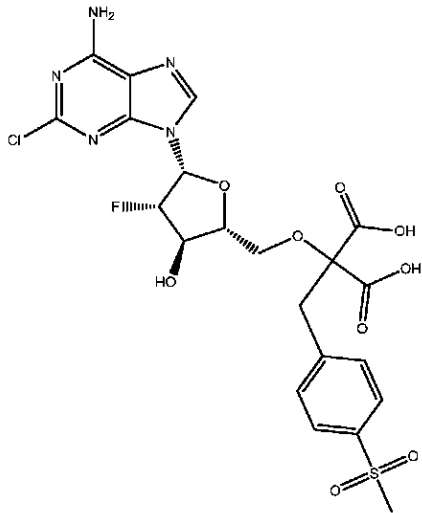


10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロネート ;

20

【化 4 9】

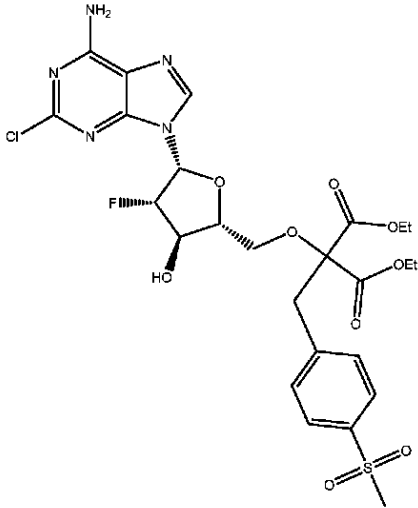


30

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) マロン酸 ;

40

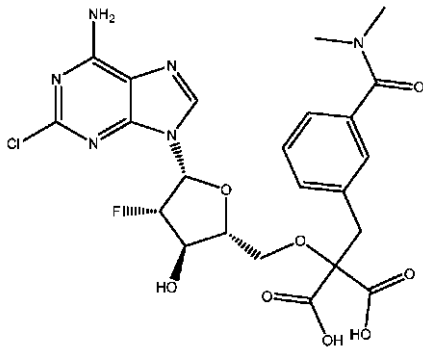
【化 5 0】



10

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) マロネート ;

【化 5 1】

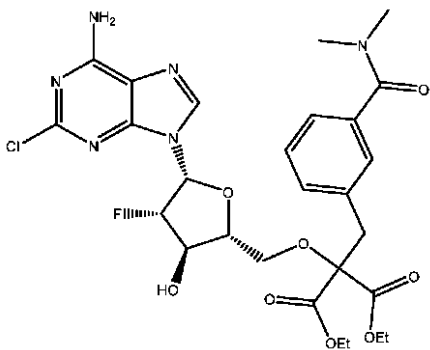


20

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) マロン酸 ;

30

【化 5 2】

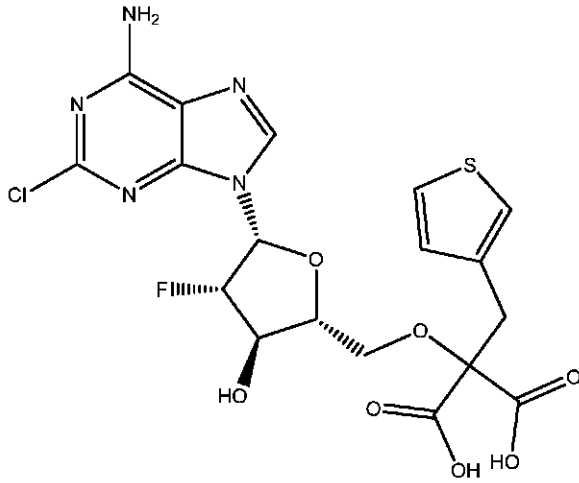


40

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) マロネート ;

50

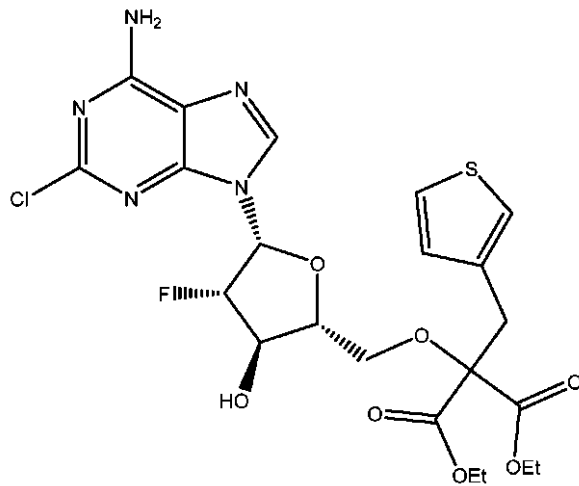
【化 5 3】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) マロン酸 ;

【化 5 4】



20

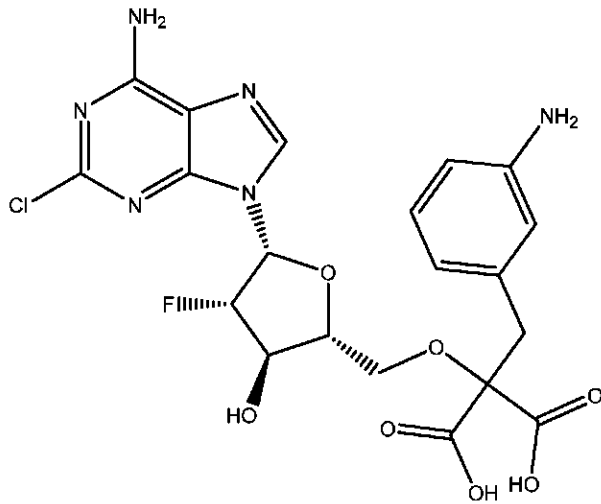
ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (チオフェン - 3 - イルメチル) マロネート ;

30

40

50

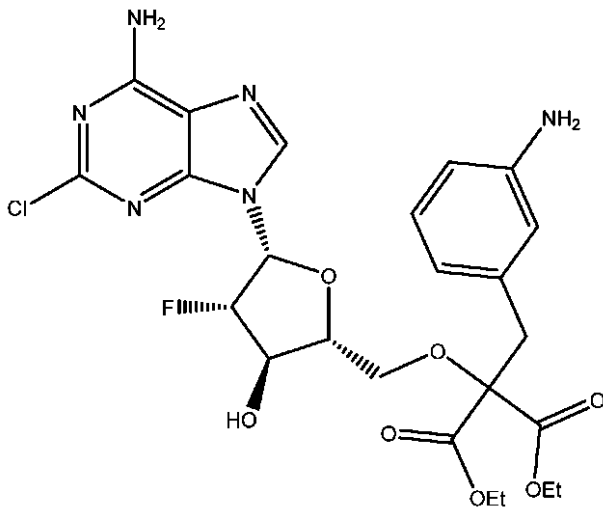
【化 5 5】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - アミノベンジル) マロン酸 ;

【化 5 6】



20

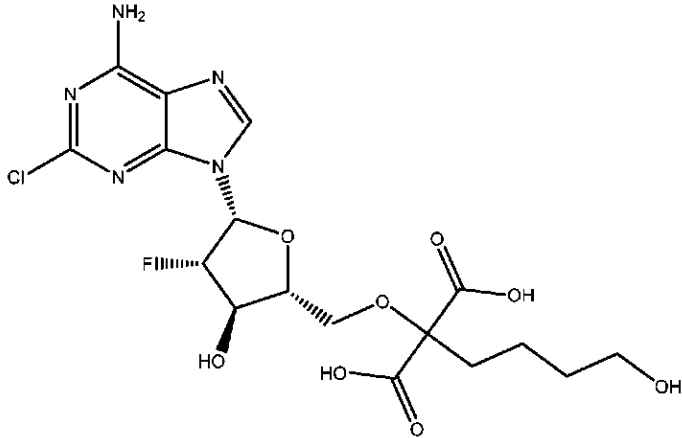
30

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - アミノベンジル) マロネート ;

40

50

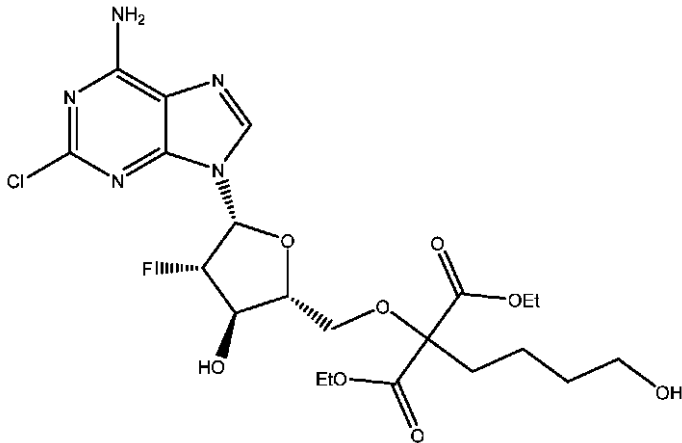
【化 5 7】



10

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ヒドロキシブチル) マロン酸 ;

【化 5 8】

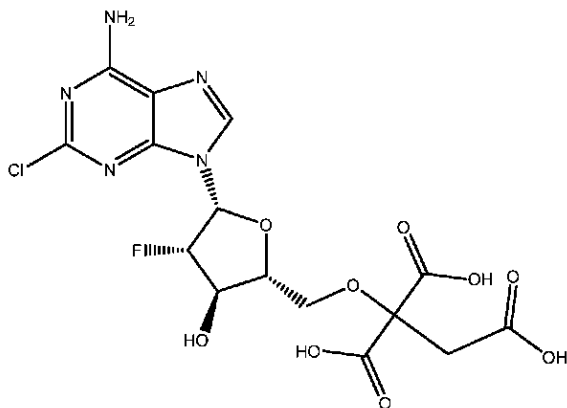


20

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ヒドロキシブチル) マロネート ;

30

【化 5 9】

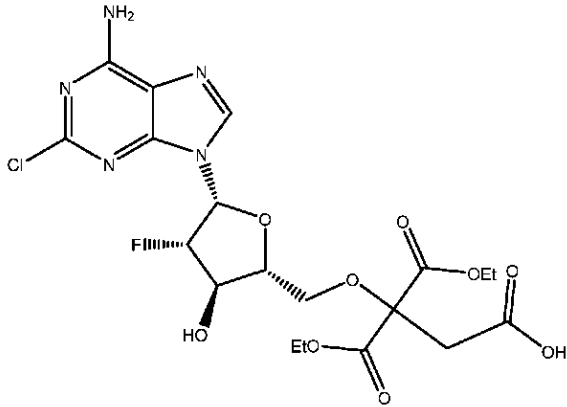


40

1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) エタン - 1 , 1 , 2 - トリカルボン酸 ;

50

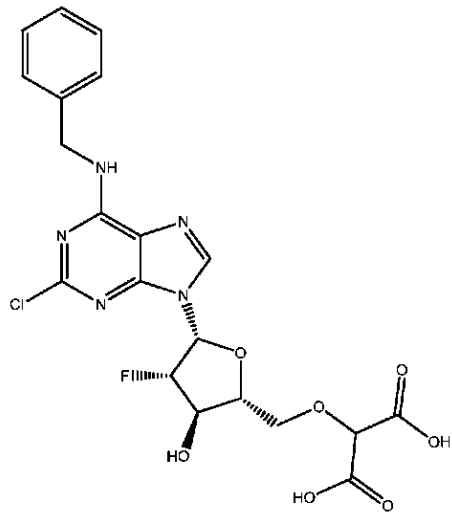
【化 6 0】



10

3 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - エトキシ - 3 - (エトキシカルボニル) - 4 - オキソブタン酸 ;

【化 6 1】

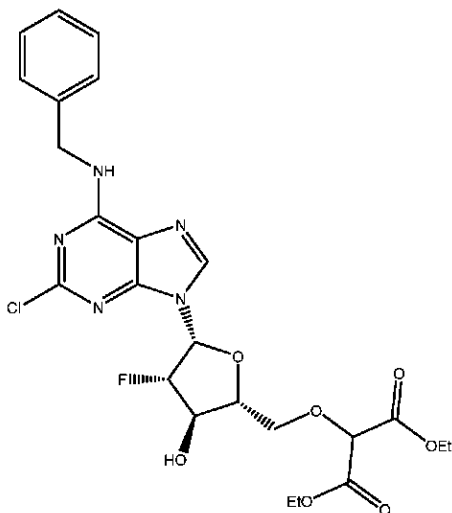


20

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸 ;

30

【化 6 2】

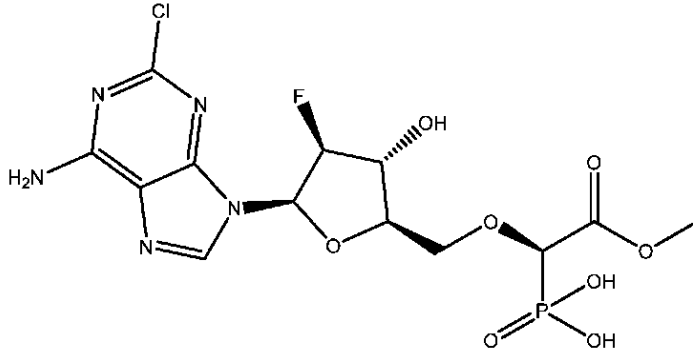


40

50

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート ;

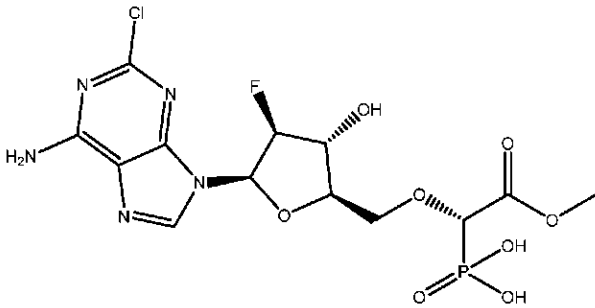
【化 6 3】



10

((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 ;

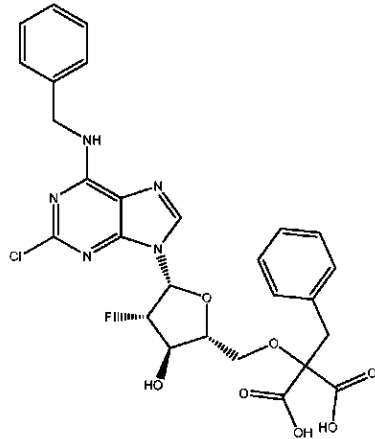
【化 6 4】



20

((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 ;

【化 6 5】



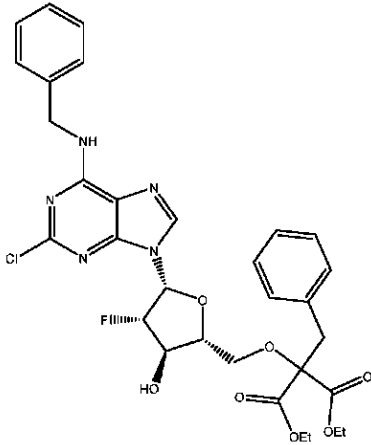
30

40

2 - ベンジル - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸 ;

50

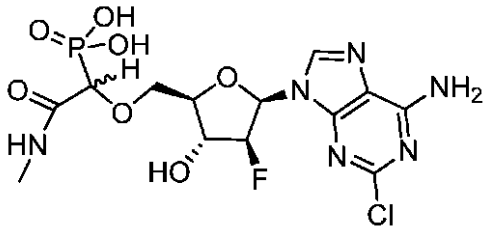
【化 6 6】



10

ジエチル 2 - ベンジル - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (ベンジル
アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテ
トラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート ;

【化 6 7】



20

((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9
H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル
) メトキシ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸 ;

((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9
H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル
) メトキシ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸 ;

30

または薬学的に許容されるその塩ではない。

【 0 1 6 7】



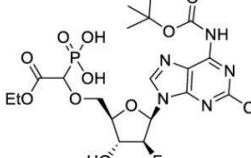
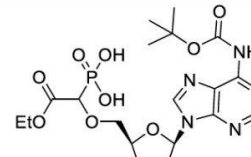
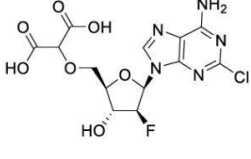
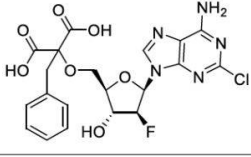
式Iの代表的な化合物は表 1 のものを含む :

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物番号	化合物	名称
1	 <p>異性体 1</p>	(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
2	 <p>異性体 2</p>	(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
3	 <p>異性体 1</p>	(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-((tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
4	 <p>異性体 2</p>	(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-((tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
5		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
6		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	化合物	名称
7		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシベンジル)-マロン酸
8		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)マロン酸
9		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロン酸
10		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
11		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロン酸
12		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-カルボキシエチル)ベンジル)マロン酸
13		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フェノキシベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	化合物	名称
14		2-(((2R, 3S, 5R)-3-ヒドロキシ-5-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
15		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸
16		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
17		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ナフタレン-2-イルメチル)マロン酸
18		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヒドロキシブチル)マロン酸
19		1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)エタン-1,1,2-トリカルボン酸
20		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	化合物	名称
21		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)マロン酸
22		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-(ジメチルカルバモイル)ベンジル)マロン酸
23		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸
24		(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-メトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
25		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロネート
26		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	化合物	名称
27		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-アミノベンジル)マロン酸
28		2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
29		(1-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸
30		ジメチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)スクシネート
31		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)コハク酸
32		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)マロン酸
33		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(シアノメチル)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物番号	化合物	名称
34		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノベンジル)マロン酸
35		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
36		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロン酸
37		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン酸
38		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)プロパン酸
39		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)マロン酸

10

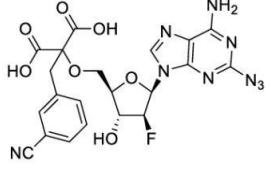
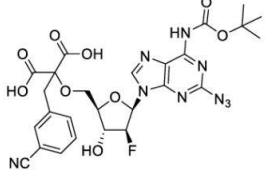
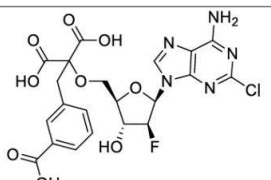
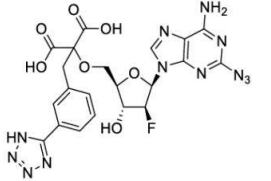
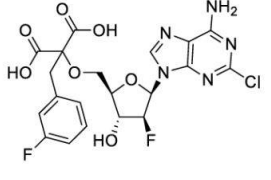
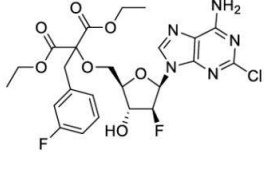
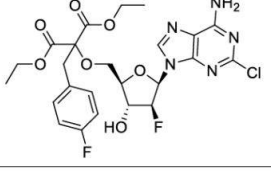
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	化合物	名称
40		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-アジド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
41		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-アジド-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロン酸
42		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-カルボキシベンジル)-マロン酸
43		2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-アジド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
44		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)マロン酸
45		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)マロネート
46		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-フルオロベ

10

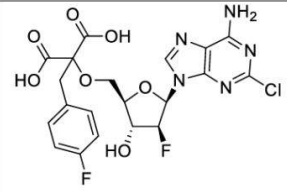
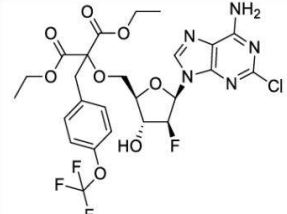
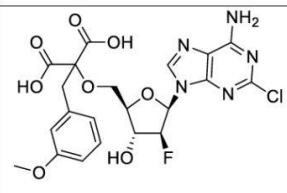
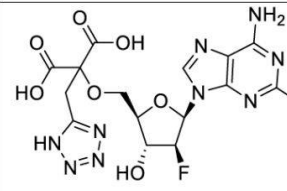
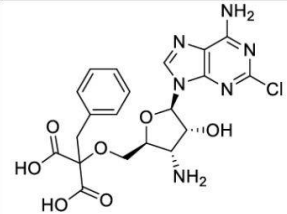
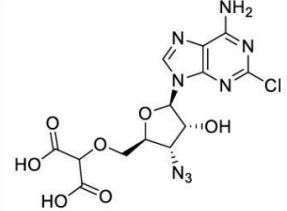
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物番号	化合物	名称
		ンジル)マロネート
47		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-フルオロベンジル)マロン酸
48		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)マロネート
49		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-メトキシベンジル)マロン酸
50		2-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
51		2-(((2S, 3S, 4R, 5R)-3-アミノ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
52		2-(((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-アジド-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物番号	化合物	名称
53		2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
54		2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
55		2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-4-アミノ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸
56		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-ヒドロキシベンジル)マロン酸
57		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシ-2-フルオロベンジル)マロン酸
58		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-カルボキシ-3-フルオロベンジル)マロン酸

10

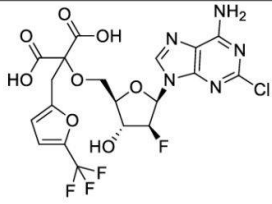
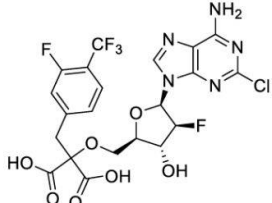
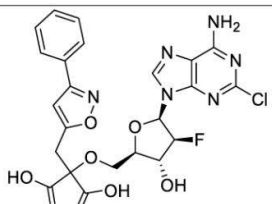
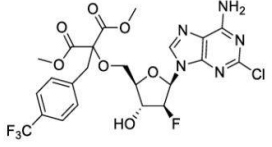
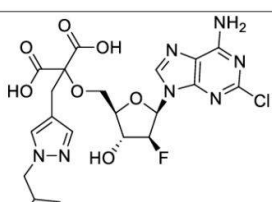
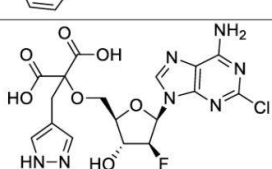
20

30

40

50

【表 1 - 10】

化合物番号	化合物	名称
59		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(トリフルオロメチル)-フラン-2-イル)メチル)マロン酸
60		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロン酸
61		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸
62		ジメチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)マロネート
63		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)マロン酸
64		2-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物番号	化合物	名称
65		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)マロン酸
66		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヒドロキシベンジル)マロン酸
67		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシチアゾール-5-イル)メチル)マロン酸
68		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシチアゾール-4-イル)メチル)マロン酸
69		2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸
70		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンジル)マロネート

10

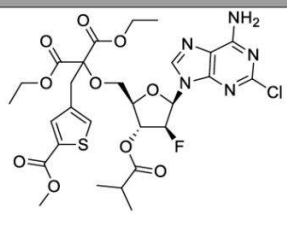
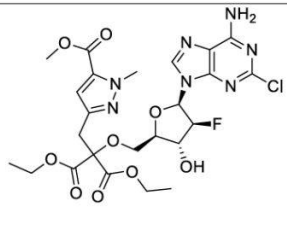
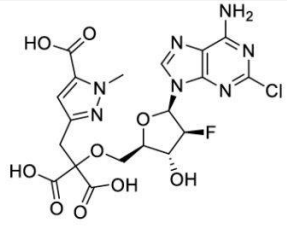
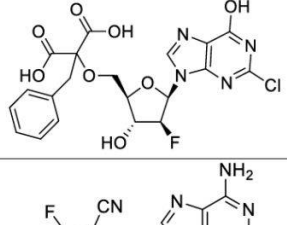
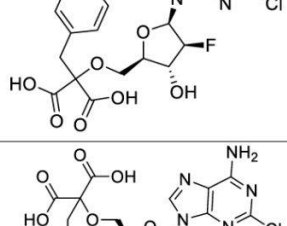
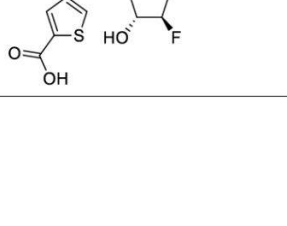
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物番号	化合物	名称
71		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-(イソブチリルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(メトキシカルボニル)チオフェン-3-イル)メチル)マロネート
72		ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)マロネート
73		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)マロン酸
74		2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-クロロ-6-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
75		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノ-3-フルオロベンジル)マロン酸
76		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシチオフェン-3-イル)メチル)マロン酸

10

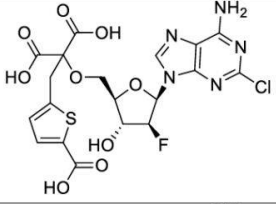
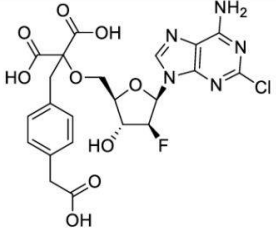
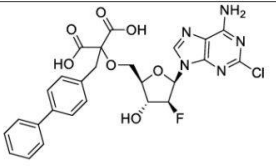
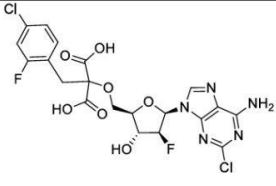
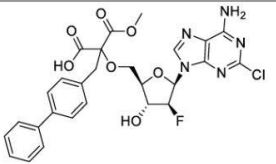
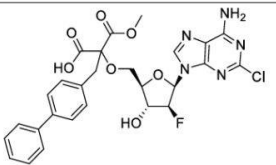
20

30

40

50

【表 1 - 13】

化合物番号	化合物	名称
77		2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-カルボキシチオフェン-2-イル)メチル)マロン酸
78		2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(カルボキシメチル)ベンジル)マロン酸
79		2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
80		2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)マロン酸
81		2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-メトキシ-3-オキソプロパン酸
82		2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-メトキシ-3-オキソプロパン酸

10

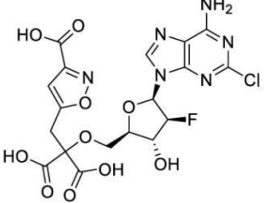

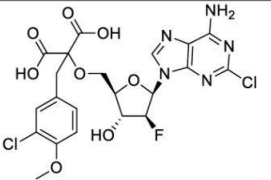
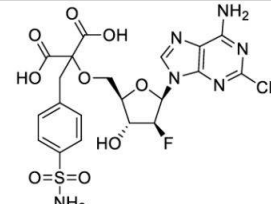
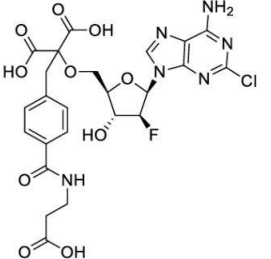
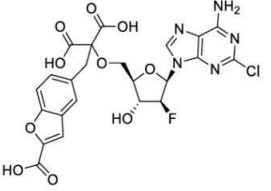
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物番号	化合物	名称
83		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((3-カルボキシイソオキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸
84	 <p style="text-align: center;">異性体 2</p>	2-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸
85		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)マロン酸
86		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-スルファモイルベンジル)マロン酸
87		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-((2-カルボキシエチル)カルバモイル)ベンジル)マロン酸
88		2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシベンゾフラン-5-イル)メチル)マロン酸

10

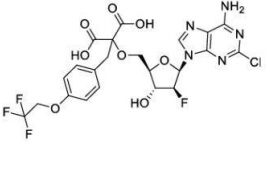
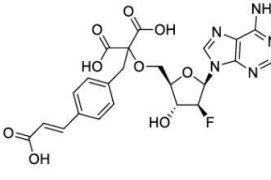
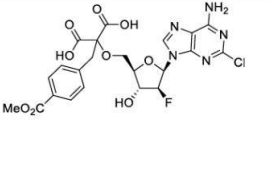
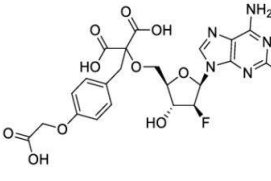
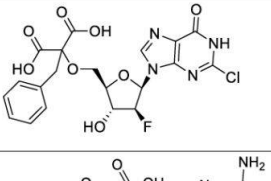
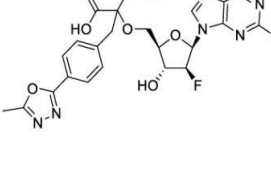
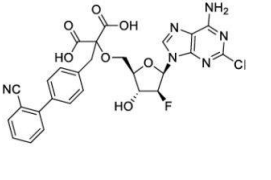
20

30

40

50

【表 1 - 15】

化合物番号	化合物	名称
89		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)マロン酸
90		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-((<i>E</i>)-2-カルボキシビニル)ベンジル)マロン酸
91		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)マロン酸
92		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(カルボキシメトキシ)ベンジル)マロン酸
93		2-ベンジル-2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(2-クロロ-6-オキソ-1 <i>H</i> -プリン-9(6 <i>H</i>)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸
94		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)マロン酸
95		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-メチル)マロン酸

10

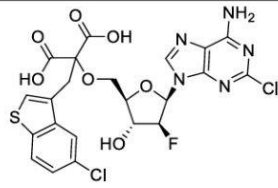
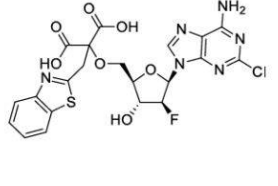
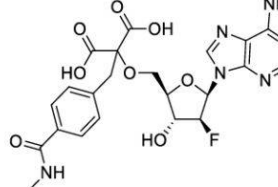
20

30

40

50

【表 1 - 16】

化合物番号	化合物	名称
96		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-クロロベンゾ[<i>b</i>]チオフェン-3-イル)メチル)-マロン酸
97		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ベンゾ[<i>d</i>]チアゾール-2-イルメチル)マロン酸
98		2-(((2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メチルカルバモイル)ベンジル)マロン酸

10

20

【0168】

薬学的調製物

特定の実施形態では、本発明は、ヒト患者における使用に対して適切な薬学的調製物であって、上に示されている化合物のいずれか（例えば、本発明の化合物、例えば、式（I）の化合物など）と、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的調製物を提供する。特定の実施形態では、薬学的調製物は、本明細書中に記載されている状態または疾患の処置または予防における使用のためのものであってよい。

30

【0169】

開示化合物のいずれかは、本明細書で開示されている任意の疾患または状態の処置のための医薬の製造に使用することができる。

【0170】

使用の方法

細胞においてCD73を阻害する方法であって、細胞を、本発明の化合物、例えば、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩などと接触させることを含む方法が本明細書に提供されている。特定の実施形態では、細胞を接触させることは、それを必要とする対象において生じ、これによってアデノシンにより媒介される疾患または障害を処置する。

40

【0171】

アデノシンにより媒介される疾患または障害を処置する方法であって、本発明の化合物、例えば、式（I）の化合物、または薬学的に許容されるその塩などを投与することを含む方法もまた本明細書で開示されている。

【0172】

アデノシンは様々な免疫細胞に作用して免疫抑制を誘発し、アデノシンレベルを増強するエクトヌクレオチダーゼの免疫抑制効果はまた、寄生物、真菌、細菌、およびウイルスによる哺乳動物細胞の感染症の増強を伴う。免疫抑制効果とは別に、アデノシンはまた

50

心血管系（血管拡張剤および心抑制剤として）、中枢神経系（CNS）（鎮静、抗不安および抗てんかん効果を誘発する）、呼吸器系（気管支収縮を誘発する）、腎臓（二相性作用を有する；低濃度で血管収縮を誘発し、高用量で血管拡張を誘発する）、脂肪細胞（脂肪分解を阻害する）、および血小板（抗凝集剤として）をモジュレートする役割を有する。さらに、アデノシンはまた様々な組織において線維症（過剰なマトリックス産生）を促進する。したがって、CD73を標的とする改善された処置は、がんに加えて、脳および心臓の虚血性疾患、線維症、免疫および炎症性障害（例えば、炎症性腸運動障害）、神経系、神経変性およびCNSの障害および疾患（例えば、うつ病、パーキンソン病）、ならびに睡眠障害を含めた広範囲な状態を処置するための療法を提供する。

【0173】

一部の実施形態では、アデノシンにより媒介される疾患または障害は、脳の虚血性疾患、がん、心臓の虚血性疾患、うつ病、線維症、免疫障害、炎症性障害（例えば、炎症性腸運動障害）、神経系の障害または疾患、神経変性障害または疾患（例えば、パーキンソン病）、CNS障害および疾患、ならびに睡眠障害から選択される。

【0174】

本明細書中に記載されている方法は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様ノラドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍（例えば、神経膠芽細胞腫）、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様ノラドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃のがん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、肝がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、男性乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん（mouth cancer）、多発性内分泌腺腫症候群、多発性骨髄腫ノ形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成ノ骨髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん（oral cancer）、口腔がん（oral cavity cancer）、口唇がん、中咽頭のがん、骨肉腫、卵巣がん、膵がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、尿管がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌（Squamous Cell Carcinom）、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行性細胞がん、妊娠性絨毛腫瘍、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍を含めた、多種多様ながんの処置に対して有用である。

【0175】

一部の実施形態では、がんは膀胱がん、骨がん、脳がん（神経膠芽細胞腫を含む）、乳がん、心臓がん、子宮頸がん、結腸がん、直腸結腸がん、食道がん、線維肉腫、胃のがん、消化器がん、頭頸部がん、カボジ肉腫、腎臓がん（腎細胞腺癌を含む）、白血病、肝がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、および粘膜表皮性肺癌を含む）、リンパ腫

10

20

30

40

50

、黒色腫、骨髄腫、卵巣がん（卵巣腺癌を含む）、膵がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣胚細胞性がん、胸腺腫または胸腺癌である。

【0176】

一部の実施形態では、対象は、乳がん、脳がん、結腸がん、線維肉腫、腎臓がん、肺がん、黒色腫、卵巣がん、および前立腺がんから選択されるがんを有する。他の実施形態では、対象は、脳がん、乳がん、腎臓がん、肺がん、黒色腫、および卵巣がんから選択されるがんを有する。さらに他の実施形態では、対象は乳がんを有する。一部の実施形態では、乳がんは乳房腺癌である。特定の実施形態では、乳がんはトリプルネガティブ乳がんである。

【0177】

特定の実施形態では、がんを処置または予防するための方法は、1つまたは複数の応答、例えば、アポトーシスの増加、腫瘍成長の阻害、腫瘍転移の減少、腫瘍転移の阻害、微小血管密度の減少、新血管新生の低減、腫瘍移動の阻害、腫瘍退縮、および対象の生存の増加などにより実証することができる。

【0178】

特定の実施形態では、アデノシンにより媒介される疾患または障害は、CD73活性により媒介される疾患または障害である。一部の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などは、CD73の阻害剤として有用である。

【0179】

一部の実施形態では、本明細書中に記載されている方法は、CD73の阻害剤を使用して心血管疾患を処置または予防する。CD73をコードしている突然変異体遺伝子は下肢動脈および小さな関節包の大規模な石灰化をもたらし、これは、心血管疾患のより高い危険性を伴う(Hilaireら、N. Engl. J. Med.、364巻(5号)：432～442頁、2011年)。

【0180】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている方法は、CD73の阻害剤を使用してがんを処置または予防する。CD73小分子干渉RNAおよび抗CD73モノクローナル抗体は、がんの処置または予防において顕著な効果を示した(Antonioliら、Nat. Rev. Cancer、13巻：842～857頁、2013年)。密接な相関関係が、CD73発現と、がん細胞が細胞外マトリクス(ECM)に移動、侵入、および接着する能力との間に存在する(Antonioli、2013年; Antonioliら、Trends Cancer、2巻(2号)：95～109頁、2016年)。

【0181】

一部の実施形態では、CD73の阻害剤によるがんの処置または予防は、腫瘍特異的T細胞の活性化、クローンの増大、およびホーミングから選択される1つまたは複数の応答により実証することができる(Antonioli、2016年)。他の実施形態では、本明細書で開示されている方法は、エフェクターTリンパ球(例えば、細胞溶解性エフェクターTリンパ球)の数を増加させる。

【0182】

併用処置

一部の実施形態では、がんを処置または予防する方法は、CD73阻害剤を1種または複数種の他の化学療法剤(単数または複数)と共投与することを含むことができる。一実施形態では、CD73阻害剤は、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などである。他の化学療法剤は、全体的な免疫系活性の増加により(より低いT-調節機能およびより高いT-エフェクター機能など)、他の抗体および療法の効果を増強するCD73特異的モノクローナル抗体を含むことができる(Antonioli、2016年)。

【0183】

特定の実施形態では、がんを処置または予防する方法は、本発明の化合物を、1種または複数種の他の化学療法剤(単数または複数)と共投与することを含むことができる。

【0184】

10

20

30

40

50

本発明の化合物と共投与することができる化学療法剤として、1 - アミノ - 4 - フェニルアミノ - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート (アシッドブルー - 25)、1 - アミノ - 4 - [4 - ヒドロキシフェニル - アミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [4 - アミノフェニルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [1 - ナフチルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [4 - フルオロ - 2 - カルボキシフェニルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [2 - アントラセニルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、A B T - 263、アフ
 10 ファチニブジマレイン酸塩、アキシチニブ、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、A P C P、アスパラギナーゼ、A Z D 5363、カルメットگران桿菌ワクチン (b c g)、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、 - メチレン - A D P (A O P C P)、プセレリン、プスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カンプトテシン (camptothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、セリチニブ、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロ
 20 ール、ドセタキセル、ドキシソルピシン、エピルピシン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、G S K 1120212、ヒドロキシウレア、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イクサベピロン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、ミルテホシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、M K - 2206、ムタマイシン、N - (4 - スルファモイルフェニルカルバモチオイル) ピバルアミド、N F 279、N F 449、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチ
 30 ド、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾパニブ、ペメトレキセド (pemexetred)、ペントスタチン、ペリホシン、P F - 04691502、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、P P A D S、プロカルバジン、ケルセチン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、反応性ブルー - 2、リツキシマブ、ロロフィリン、ロミデプシン、ルカパリブ、セルメチニブ、シロリムス、2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トナポフィリン、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパリブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、およびボリノスタット (S A H A) が挙げら
 40 れる。他の実施形態では、本発明の化合物と共投与することができる化学療法剤として、A B T - 263、デキサメタゾン、5 - フルオロウラシル、P F - 04691502、ロミデプシン、およびボリノスタット (S A H A) が挙げられる。他の実施形態では、本発明の化合物と共投与することができる化学療法剤として、1 - アミノ - 4 - フェニルアミノ - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート (アシッドブルー - 25)、1 - アミノ - 4 - [4 - ヒドロキシフェニル - アミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [4 - アミノフェニルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [1 - ナフチルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [4 - フルオロ - 2 -

10

20

30

40

50

カルボキシフェニルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、1 - アミノ - 4 - [2 - アントラセニルアミノ] - 9 , 10 - ジオキソ - 9 , 10 - ジヒドロアントラセン - 2 - スルホネート、APCP、 - メチレン - ADP (AOPCP)、カペシタビン、クラドリピン、シタラビン、フルダラビン、ドキシルピシン、ゲムシタビン、N - (4 - スルファモイルフェニルカルバモチオイル) ピバルアミド、NF279、NF449、PPADS、ケルセチン、反応性ブルー 2、ロロフィリン 2、4 - ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、スマリン、およびトナポフィリンが挙げられる。

【 0 1 8 5 】

多くの併用療法ががんの処置のために開発されてきた。特定の実施形態では、本発明の化合物 (例えば、式 (I) の化合物) は、併用療法と共投与することができる。本発明の化合物と共投与することができる併用療法の例は表 2 に含まれている。

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 : がんの処置のための例示的併用療法

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
AC (乳房)	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC (肉腫)	ドキソルビシン、シスプラチン
AC (神経芽腫)	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B-CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラスチム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メトトレキサート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル
CAL-G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキサート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVE ADD	CAV およびエトポシド

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

名称	治療剤
CA-VP16	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、エトポシド
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン、エトポシド
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
CEPP (B)	ブレオマイシンと共にか、またはブレオマイシンなしで、シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシルまたはカルボプラチン フルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミドまたはシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキシソルビシン、シスプラチン
ChIVPP	クロラムブシル、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
CHOP-BLEO	ブレオマイシンを CHOP に加える
CISCA	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、シスプラチン
CLD-BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン
CMF	メトトレキサート、フルオロウラシル、シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、プレドニゾン
CMFVP	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
CMV	シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオロウラシル
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサート、ロイコボリン、シタラビン
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサ

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

名称	治療剤
	ート、プレドニゾン
クーパーレジメン (Cooper Regimen)	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウ ラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチ ン、エトポシド
GOPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジ ン、プレドニゾン
CP (慢性リンパ性白 血病)	クロラムブシル、プレドニゾン
CP (卵巣がん)	シクロホスファミド、シスプラチン
CVD	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メス ナ
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン (Prednisome)
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシ ン、ダカルバジン
DA	ダウノルビシン、シタラビン
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン
DI	ドキシソルビシン、イホスファミド
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
EAP	エトポシド、ドキシソルビシン、シスプラチン
EC	エトポシド、カルボプラチン
EFP	エトポシド (Etoposie)、フルオロウラシル、シスプラ チン
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル
EMA 86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン
EP	エトポシド、シスプラチン
EVA	エトポシド、ビンブラスチン
FAC	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シクロホスファ

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

名称	治療剤
	ミド
FAM	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、マイトマイシン
FAMTX	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキシソルビシン
FAP	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シスプラチン
F-CL	フルオロウラシル、ロイコボリン
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン
FL	フルタミド、ロイプロリド
FZ	フルタミド、酢酸ゴセレリン埋込物
HDMTX	メトトレキサート、ロイコボリン
Hexa-CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル
IDMTX/6-MP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ロイコボリン
IE	イホスファミド、エトポシド (Etoposide)、メスナ
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IPA	イホスファミド、シスプラチン、ドキシソルビシン
M-2	ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、メルファラン
MAC-III	メトトレキサート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
MACC	メトトレキサート、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチン
MACOP-B	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレオマイシン、プレドニゾン
MAID	メスナ、ドキシソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン
m-BACOD	プレオマイシン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、メトトレキサート、ロイコボリン
MBC	メトトレキサート、プレオマイシン、シスプラチン
MC	ミトキサントロン、シタラビン
MF	メトトレキサート、フルオロウラシル、ロイコボリン
MIGE	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、メスナ
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポ

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

名称	治療剤
	シド
mini-BEAM	カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
MP (多発性骨髄腫)	メルファラン、プレドニゾン
MP (前立腺がん)	ミトキサントロン、プレドニゾン
MTX/6-MO	メトトレキサート、メルカプトプリン
MTX/6-MP/VP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ビンクリスチン、プレドニゾン
MTX-CDDPAdr	メトトレキサート、ロイコボリン、シスプラチン、ドキソルビシン
MV (乳がん)	マイトマイシン、ビンブラスチン
MV (急性骨髄性白血病)	ミトキサントロン、エトポシド
M-VAC メトトレキサート	ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン
MVP マイトマイシン	ビンブラスチン、シスプラチン
MVPP	メクロレタミン、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン
NOVP	ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン
OPA	ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン
OPPA	プロカルバジンを OPA に加える。
PAC	シスプラチン、ドキソルビシン
PAC-I	シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド
PA-CI	シスプラチン、ドキソルビシン
PCV	ロムスチン、プロカルバジン、ビンクリスチン
PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン
ProMACE	プレドニゾン、メトトレキサート、ロイコボリン、ド

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

名称	治療剤
	キソルピシン、シクロホスファミド、エトポシド
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、ロイコボリン、コトリモキサゾール
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メトトレキサート、ロイコボリン
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ
PVB	シスプラチン、ピンブラスチン、ブレオマイシン
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ
SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル
TAD	メクロレタミン、ドキシソルピシン、ピンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン
TTT	メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾン
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ
VAB-6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン
VAD	ビンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン
VATH	ピンブラスチン、ドキシソルピシン、チオテパ、フルオキシメステロン(Flouxymesterone)
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキシソルピシン、プレドニゾン
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VC	ビノレルビン、シスプラチン
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、プレドニゾン
VD	ビノレルビン、ドキシソルピシン

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

名称	治療剤
VeIP	ビンブラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VM	マイトマイシン、ビンブラスチン
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VP	エトポシド、シスプラチン
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン
5 + 2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン
7 + 3	シタラビンと、ダウノルビシンまたはイダルビシンまたはミトキサントロン
“エイトインワン” (“8 in 1”)	メチルプレドニゾロン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン

10

20

【0187】

一部の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などと共投与することができる化学療法剤は、CD39阻害剤を含む。CD39またはエクトヌクレオシド三リン酸ジホスホヒドロラーゼ1 (E-NTPDase1またはENTPD1)は、細胞外アデノシン三リン酸(ATP)および/またはADP(アデノシン二リン酸)のアデノシン一リン酸(AMP)への変換を触媒する膜結合酵素である。一実施形態では、CD39阻害剤はポリオキソメタレート-1(POM-1)である。

30

【0188】

他の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などと共投与することができる化学療法剤は、公知のCD73阻害剤を含む。一部の実施形態では、CD73阻害剤はアントラキノン誘導体である(Baqiら、J. Med. Chem.、53巻(5号):2076~2086頁、2010年、本明細書中に参照により組み込まれている)。他の実施形態では、CD73阻害剤はスルホン酸誘導体である(Razaら、Med. Chem.、8巻:1133~1139頁、2012年、本明細書中に参照により組み込まれている)。さらに他の実施形態では、CD73阻害剤は、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート(アシッドブルー25)、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、N-(4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル)ピバルアミド、APCP、メチレン-ADP(AOPCP)、PPADS、NF279、NF449、ケルセチン、反応性ブルー2、およびスマリンから選択される(Baqi、2010年;Raza、201

40

50

2年)。

【0189】

特定の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などを、第2のCD73阻害剤またはCD39阻害剤と併用することは、がんおよびアデノシンにより媒介される他の疾患または障害の処置において相乗効果を有し得る。任意の理論に拘束されることを望むことなく、CD39およびCD73は多くの場合異なる細胞型上にあるので、この相乗を観察することができる。低酸素の腫瘍微小環境はまた、より高いレベルのCD39およびCD73を誘発する。

【0190】

一部の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などと共投与することができる化学療法剤は、アデノシン受容体阻害剤を含む。他の実施形態では、アデノシン受容体阻害剤は、ロコフィリン、トナポフィリン、ATL-444、イストラデフィリン、MSX-3、プレラデナント、SCH-58,261、SCH-412,348、SCH-442,416、ST-1535、VER-6623、VER-6947、VER-7835、ピパデナント、およびZM-241,385から選択される。一部の実施形態では、このサブタイプとして、A₂A受容体を標的とするアデノシン受容体阻害剤は、主に大部分の免疫細胞において発現する。

10

【0191】

他の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などと共投与することができる化学療法剤は、ヌクレオシドベースの薬物を含む。特定の実施形態では、ヌクレオシドベースの薬物は、ゲムシタピン、カペシタピン、シタラピン、フルダラピンおよびクラドリピンから選択される。

20

【0192】

さらなる実施形態では、併用療法は、アントラサイクリンと共投与される本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などを含む。他の実施形態では、併用療法は、ドキシソルピシンと共投与される本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などを含む。抗CD73抗体およびドキシソルピシンとの併用処置は、顕著な化学療法効果を実証している(Youngら、Cancer Discov.、4巻(8号):1~10頁、2014年、本明細書中に参照により組み込まれている)。

【0193】

特定の実施形態では、併用療法は、A₂A受容体阻害剤およびアントラサイクリンと共投与される本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などを含む。一部の実施形態では、アントラサイクリンはドキシソルピシンである。抗CD73抗体、A₂A受容体阻害剤、およびドキシソルピシンとの併用処置は化学療法効果の増加を実証している(Antonioli、2013年)。

30

【0194】

特定の実施形態では、本発明の共同療法は、他の種類の化学療法剤、例えば、イムノオンコロジー薬剤などを共投与することを含む。がん細胞は、多くの場合、免疫系により認識することができる特定の細胞表面抗原を有する。したがって、イムノオンコロジー薬剤は、がん細胞抗原に選択的に結合し、細胞死をもたらすことができる。他のイムノオンコロジー薬剤は、天然の免疫応答の腫瘍媒介性障害を抑制するか、またはさもなければ免疫応答を活性化することができ、したがって、免疫系による腫瘍の認識を促進する。例示的なイムノオンコロジー薬剤として、これらに限定されないが、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキソマブ、デュルバルマブ、エパカドスタット、エブラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ(intelumumab)、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ(olatatumab)、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、およびトレメリムマブが挙げられる。一部の実施形

40

50

態では、イムノオンコロジー薬剤は、抗CD73モノクローナル抗体(mAb)、抗CD39 mAb、抗PD-1 mAb、および抗CTLA4 mAbから選択される。したがって、一部の実施形態では、本発明の方法は、1種または複数種のイムノオンコロジー薬剤、例えば、上述された薬剤などの共投与を含む。

【0195】

一部の実施形態では、併用療法は、抗PD-1療法および抗CTLA4療法と共投与される本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などを含む。抗CD73モノクローナル抗体(mAb)、抗PD-1 mAb、および抗CTLA4 mAbを用いた併用処置は、顕著な化学療法効果を示した(Young、2014年; Antonioli、2013年)。

【0196】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、がん処置の非化学的方法と共投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、放射線療法と共投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、手術と、温熱切除と、集束超音波治療と、凍結療法と、またはこれらの任意の組合せと共投与することができる。

【0197】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、1種または複数種の他の本発明の化合物と共投与することができる。さらに、このような組合せは、他の治療剤、例えば、がん、免疫疾患または神経疾患の処置に対して適切な他の薬剤など、例えば、上に特定された薬剤などと共投与することができる。特定の実施形態では、1種または複数種の追加の化学療法剤を本発明の化合物と共投与することは、相乗効果を提供する。特定の実施形態では、1種または複数種の追加の化学療法剤を共投与することは、相加効果を提供する。

【0198】

薬学的組成物

本発明の組成物および方法は、それを必要とする対象を処置するために利用することができる。特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトなど、または非ヒト哺乳動物である。対象、例えばヒトなどに投与された場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水溶液、例えば、水もしくは緩衝生理食塩水など、または他の溶媒もしくはビヒクル、例えば、グリコール、グリセロール、油、例えば、オリーブ油など、または注射用の有機エステルが挙げられる。好ましい実施形態では、このような薬学的組成物がヒトへの投与、特に侵襲経路の投与のためである場合(すなわち、例えば、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する注射またはインプラントーションなどの経路)、水溶液はパイロジェンを含まない、またはパイロジェンを実質的に含まない。賦形剤は、例えば、剤の遅延放出を実行するように、または1つもしくは複数の細胞、組織または器官を選択的にターゲットとすることができる。薬学的組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセル剤(スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、顆粒剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、または注射などであり得る。組成物はまた、経皮的送達システム、例えば、皮膚パッチ中に存在することもできる。組成物はまた、局所的投与に対して適切な液剤、例えば点眼剤などの中に存在することもできる。

【0199】

薬学的に許容される担体は、化合物、例えば、本発明の化合物などを、例えば、安定化させるか、溶解度を増加させるか、または吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される剤を含有することができる。このような生理学的に許容される剤として、例えば、炭水化物、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなど、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸またはグルタチオンなど、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤などが挙げられる。生理学的に許容される剤を含めた、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または薬学的組成物は、自己乳化型薬物送達システムまたは自己マイクロ乳化型薬物送達システムであってよい。薬学的組成物(調製物)はまた、リポソームであっても他のポリマーマトリク

10

20

30

40

50

スであってよく、これらの中に、例えば、本発明の化合物を組み込むことができる。リポソーム、例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームなどは、作製および投与が比較的簡単な、非毒性の、生理学的に許容される、代謝可能な担体である。

【0200】

「薬学的に許容される」という句は、本明細書中で採用されることによって、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性も、刺激も、アレルギー応答も、他の問題も、合併症もなしに、妥当な損益比に見合っ、対象の組織と接触させて使用するのに適切である化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0201】

「薬学的に許容される担体」という句は、本明細書で使用する場合、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相容性であり、対象に対し有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の一部の例として、以下が挙げられる：(1) 糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど；(2) デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど；(3) セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど；(4) 粉末状トラガカント；(5) 麦芽；(6) ゼラチン；(7) タルク；(8) 賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックスなど；(9) 油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油など；(10) グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；(11) ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど；(12) エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；(13) 寒天；(14) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；(15) アルギン酸；(16) パイロジェンを含まない水；(17) 等張生理食塩水；(18) リンゲル液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝液；ならびに(21) 薬学的製剤に採用される他の無毒性の相容性物質。

【0202】

薬学的組成物(調製物)は、例えば、経口的に(例えば、水性または非水性の液剤または懸濁剤などの中の飲薬、錠剤、カプセル剤(スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤)；口腔粘膜を通しての吸収(例えば、舌下)；肛門で、直腸でまたは経腔的に(例えば、ペッサリー、クリーム剤または発泡体などとして)；非経口的に(筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内を含む、例えば、滅菌の液剤または懸濁剤として)；経鼻；腹腔内；皮下；経皮的に(例えば、皮膚に適用されるパッチとして)；および局所的に(例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤もしくはスプレー剤、または点眼剤として)などを含めた、いくつかの投与経路のうちのいずれかにより被験体に投与することができる。化合物はまた、吸入用に製剤化され得る。特定の実施形態では、化合物は単に滅菌水中に溶解または懸濁させるだけでよい。適切な投与経路およびそれに適する組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,763,493号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号および同第4,172,896号、ならびにこれらの中に引用された特許の中に見出すことができる。

【0203】

製剤は、便利よく、単位剤形で与えられてよく、薬学の技術分野で周知の任意の方法により調製されてよい。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置を受けている対象、特定の投与モードに応じて異なる。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、100パーセントのうち、約1パーセント~約99パーセントの活性成分、好ましくは約5パーセント~約70パーセントの活性成分、最も好

10

20

30

40

50

ましくは約 10 パーセント～約 30 パーセントの活性成分の範囲におよぶ。

【0204】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、活性化合物、例えば、本発明の化合物などを、担体および、必要に応じて、1つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体もしくは微細に分割された固体担体、またはこれらの両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

【0205】

経口投与に対して適切な本発明の製剤は、カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（香味づけたベース、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用）、凍結乾燥されたもの、散剤、顆粒剤、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはパステル剤として（不活性ベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリンなど、またはスクロースおよびアカシアを使用）および/または洗口剤としての形態などであってよく、これらのそれぞれが活性成分として本発明の化合物の既定量を含有する。組成物または化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペースト剤として投与されてもよい。

【0206】

経口投与のための固体剤形（カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、および顆粒剤など）を調製するために、活性成分は、1種もしくは複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウム、および/または以下のうちのいずれかと混合する：（1）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸など；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなど；（3）保湿剤、例えば、グリセロールなど；（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなど；（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど；（6）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など；（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；（8）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など；（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物など；（10）錯化剤、例えば、修飾および未修飾のシクロデキストリンなど；ならびに（11）着色剤。カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤および丸剤の場合、薬学的組成物はまた緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として採用することができる。

【0207】

錠剤は、必要に応じて1つまたは複数の副成分と一緒に、圧縮または成型により作製することができる。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機器の中で成型することによって作製することができる。

【0208】

薬学的組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤および顆粒剤などは、必要に応じて刻みを入れるか、またはコーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬品製剤化技術において周知の他のコーティングなどを用いて調製してもよい。これらは

また、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために異なる割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソームおよび/またはマイクロスフェアを使用して、その中の活性成分の持続性放出または制御性放出を提供するために製剤化されていてもよい。これらは、例えば、細菌保留フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水、もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されていてもよい。これらの組成物はまた、乳化剤を必要に応じて含有してもよく、活性成分（単数または複数）を、消化管の特定の部分のみにおいて、またはこの部分において優先的に、必要に応じて、遅延型方式で放出する組成物であってよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上に記載された賦形剤の1種または複数種を用いて、マイクロカプセル化した形態にすることができる。

10

【0209】

経口投与に対して有用な液体剤形として、薬学的に許容される乳剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルリアルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなど、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

20

【0210】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料ならびに保存剤などを含むことができる。

【0211】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

30

【0212】

直腸、膣、または尿道への投与のための薬学的組成物の製剤は坐剤として与えられてもよく、この坐剤は、1種または複数種の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートなどを含む、1種または複数種の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔において融解して、活性化合物を放出する。

【0213】

口への投与のための薬学的組成物の製剤は、洗口剤、または経口スプレー剤、または経口軟膏剤として与えられてもよい。

40

【0214】

代わりにまたは追加的に、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内デバイスを介した送達用に製剤化することができる。このようなデバイスを介した送達は、特に膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に対して有用であり得る。

【0215】

経膣投与に対して適切な製剤はまた、当技術分野で適当であることが公知であるような担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡体またはスプレー製剤を含む。

【0216】

局所的または経皮的投与のための剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、ク

50

リーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要であり得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と混合することができる。

【0217】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性の油脂、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などを含有してもよい。

【0218】

散剤およびスプレー剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などを含有することができる。スプレー剤は、慣習的噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素などおよび揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンなどをさらに含有することができる。

10

【0219】

経皮的パッチにより、本発明の化合物の制御送達を身体に提供するという利点加わった。このような剤形は、活性化合物を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤を使用することによって、皮膚を横断する化合物のフラックスを増加させることもできる。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供すること、または化合物をポリマーマトリクスまたはゲル内で分散させることのいずれかによって制御することができる。

20

【0220】

眼用製剤、眼軟膏剤、散剤、および液剤などもまた本発明の範囲内にあると想定されている。例示的眼用製剤は、米国特許公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号および同第2005/004074号ならびに米国特許第6,583,124号（これらの内容は、本明細書に参考として援用される）に記載されている。所望する場合、液体眼用製剤は、涙液、房水または硝子体液と同様の特性を有するか、またはこのような流体と相容性である。好ましい投与経路は、局部への投与（例えば、局所的投与、例えば点眼剤など、または埋込物を介した投与）である。

30

【0221】

「非経口投与」および「非経口的に投与された」という句は、本明細書で使用する場合、経腸および局所的投与以外の投与モード、通常は注射によるものを意味し、制限なしで、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入が挙げられる。

【0222】

非経口投与に対して適切な薬学的組成物は、1種または複数種の活性化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される滅菌の、等張の、水性もしくは非水性の液剤、分散液、懸濁剤もしくは乳剤、または使用直前に滅菌注射液剤もしくは分散液に再構成することができる滅菌散剤と組み合わせて含み、それらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、対象とするレシピエントの血液と製剤とを等張性にする溶質、または懸濁化剤もしくは粘稠化剤を含有することができる。

40

【0223】

本発明の薬学的組成物に採用され得る適切な水性および非水性の担体の例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールなど）、および適切なこれらの混合物、植物油、例えば、オリーブ油など、および注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルなどが挙げられる。適正な流動度は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンなどを使用することによって、分散液の場合、必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによ

50

って、維持することができる。

【0224】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤なども含有することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸などの包含により確実にすることができる。等張剤、例えば、糖および塩化ナトリウムなどを組成物中に含めることもまた望ましい。加えて、注射用医薬品形態の長期吸収は、吸収を遅らせる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの包含により引き起こすことができる。

【0225】

場合によっては、薬物の効果を長引かせるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性の乏しい、結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することによって遂行されてもよい。よって、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、さらに速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代わりに、非経口的に投与された薬物の形態の遅延型吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることによって遂行される。

【0226】

注射用のデポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド - ポリグリコリドなど）中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比率、および採用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と相容性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン内に薬物を封入することによって調製される。

【0227】

本発明の方法における使用に対して、活性化化合物それ自体が与えられてもよく、または、例えば、0.1 ~ 99.5%（より好ましくは、0.5 ~ 90%）の活性成分を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する薬学的組成物として与えられてもよい。

【0228】

導入の方法はまた、再充填可能なデバイスまたは生分解性のデバイスにより提供することもできる。近年では、タンパク質性生物製剤を含めた薬物の制御送達のために、様々な持続放出ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験されてきた。生分解性ポリマーと非分解性ポリマーの両方を含めた、様々な生体適合性ポリマー（ハイドロゲルを含む）を使用することによって、ある特定のターゲット部位での化合物の持続性放出のための埋込物を形成することができる。

【0229】

薬学的組成物中の活性成分の実際の投与量レベルを変化させることによって、ある特定の患者に対して有毒であることなく、上記特定の患者、組成物、および投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得ることができる。

【0230】

選択された投与量レベルは、採用された特定の化合物もしくは化合物の組合せ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、採用されている特定の化合物（単数または複数）の排出速度、処置の継続時間、採用された特定の化合物（単数または複数）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または物質、処置を受けている対象の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態および以前の病歴、ならびに医学的技術分野において周知の同種の因子を含めた様々な因子に依存する。

【0231】

当業者である医師または獣医は、必要とされる薬学的組成物の治療有効量を容易に判定および処方することができる。例えば、医師または獣医であれば、薬学的組成物または化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルから開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療有

10

20

30

40

50

効果」とは、所望の治療効果を顕在化させるのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、被験体の体重、性別、年齢、および病歴に従い変わることが一般的に理解されている。有効量に影響を与える他の因子として、これらに限定されないが、対象の状態の重症度、処置を受けている障害、化合物の安定性、および、所望する場合、本発明の化合物と共に投与されている別のタイプの治療剤を挙げることができる。より多い総用量を、上記剤の複数回投与により送達することができる。効力および投与量を判定する方法は、当業者に公知である（本明細書に参考として援用される、Isselbacherら（1996年）Harrison's Principles of Internal Medicine、13版、1814～1882頁）。

【0232】

一般的に、本発明の組成物および方法において使用される活性化合物の適切な1日量は、治療効果を生じるのに有効な最も低い用量である、化合物の量となる。このような有効用量は、一般的には、上に記載されている因子に依存する。

【0233】

所望する場合、活性化合物の有効な1日量は、必要に応じて単位剤形で、1日を通して適当な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、もしくは6個または6個より多い分割用量として投与されてもよい。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与される。

【0234】

特定の実施形態では、投薬は3+3設計に従う。従来の3+3設計は、毒性が用量と共に増加するという細胞障害性薬物に対する古典的な仮定を超えた用量-毒性曲線のモデリングを必要としない。この規則ベースの設計は、3人の患者のコホートと共に進行する。第1のコホートは、動物毒物学的データからの外挿に基づき安全であると考えられる開始用量で処置し、その後のコホートは、事前に固定された、増加する用量レベルで処置する。一部の実施形態では、式(I)の化合物の3つの用量は、経口的に約100mg～約1000mg、例えば、約200mg～約800mg、例えば、約400mg～約700mg、例えば、約100mg～約400mg、例えば、約500mg～約1000mg、さらに例えば、約500mg～約600mgの範囲である。投薬は、食物と一緒に摂取してもしなくても、1日3回、または食物と一緒に摂取した場合、1日2回であることができる。特定の実施形態では、式(I)の化合物の3つの用量は、1日2回の、約400mg～約800mg、例えば、約400mg～約700mg、例えば、約500mg～約800mg、さらに例えば、約500mg～約600mgの範囲である。特定の好ましい実施形態では、約600mgより高い用量は1日2回投薬される。

【0235】

コホートの中の3人の患者のうちのいずれもが用量制限毒性を経験しなかった場合、別の3人の患者が、次により高い用量レベルで処置される。しかし、第1の3人の患者のうちの1人が用量制限毒性を経験した場合、もう3人の患者が同じ用量レベルで処置される。3～6人の患者のコホートの中の少なくとも2人の患者が用量制限毒性を経験する（すなわち、その用量レベルにおいて、用量制限毒性を有する患者の約33%）まで用量の段階的増大は継続する。治験II相に対して推奨される用量は、この有毒性用量レベルのほんの少し下の用量レベルとして慣例的に定義される。

【0236】

特定の実施形態では、投薬計画は、4週サイクルの3週の間、IVにより約40mg/m²～約100mg/m²、例えば、約50mg/m²～約80mg/m²、さらに例えば約70mg/m²～約90mg/m²などであることができる。

【0237】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用してもよいし、別のタイプの治療剤と共投与してもよい。本明細書で使用する場合、「共投与（conjoint administration）」という句は、以前に投与された治療用化合物が体内で依然として有効である間に第2の化合物が投与されるような（例えば、この2種の化合物は対象の体内で同時に有効であ

10

20

30

40

50

り、それは、2種の化合物の相乗効果を含み得る)、2種もしくは2種より多い異なる治療用化合物の投与の任意の形態を指す。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤または別個の製剤のいずれかで、同時にまたは逐次的にのいずれかで投与することができる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物は、互いに1時間以内、12時間以内、24時間以内、36時間以内、48時間以内、72時間以内、または1週間以内に投与することができる。したがって、このような処置を受ける対象は、異なる治療用化合物の併用効果から恩恵を受けることができる。

【0238】

特定の実施形態では、本発明の化合物の、1種または複数種の追加の治療剤(例えば、1種または複数種の追加の化学療法剤)との共同投与は、本発明の化合物(例えば、式IまたはIaの化合物)または1種もしくは複数種の追加の治療剤のそれぞれ個々の投与と比較して、改善された効力を提供する。特定のこのような実施形態では、共同投与は相加効果を提供し、ここで、相加効果とは、本発明の化合物および1種または複数種の追加の治療剤の個々の投与の効果のそれぞれの合計を指す。

10

【0239】

本発明は、本発明の組成物および方法における、本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、アルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウムまたはテトラアルキルアンモニウムの塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、L-アルギニン、ベネタミン(benenthamine)、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リシン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、および亜鉛塩が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の想定される塩として、これらに限定されないが、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられる。

20

【0240】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、水、メタノール、エタノール、およびジメチルホルムアミドなどとの様々な溶媒和物として存在することもできる。このような溶媒和物の混合物もまた調製することができる。このような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒由来のもの、調製もしくは結晶化の溶媒に特有のもの、またはこのような溶媒に偶発的なものであってよい。

30

【0241】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、保存剤ならびに抗酸化剤もまた組成物中に存在することができる。

【0242】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる:(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど;(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、およびアルファ-トコフェロールなど;および(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など。

40

【0243】

一般的合成

以下の一般的合成セクションで使用されているような化合物番号1~45は、本セクションの属構造のみを指し、本出願の他の箇所で開示された化合物には適用されない。本明

50

細書で開示されている化合物は、以下の反応スキームで示されている方法によって作製することができる。

【0244】

これらの化合物の調製に使用される出発材料および試薬は、Aldrich Chemical Co.、Bachemなどの業者から入手可能であるか、または当技術分野で周知の方法により作製することができる。スキームは、本明細書で開示されている化合物を合成することができるいくつかの方法の単なる例示にすぎず、これらのスキームに対する様々な修正を行うことができ、本開示を参照したPOSITAに示唆されることになる。反応の出発材料および中間体および最終生成物は、所望する場合、これらに限定されないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む従来技術を使用して単離および精製することができ、物理定数およびスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けることができる。

10

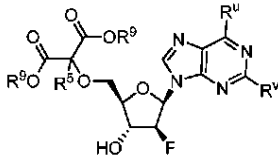
【0245】

他に特定されていない限り、本明細書中に記載されている反応は、約 - 78 ~ 約 150 の温度範囲にわたり大気圧で行われる。

【0246】

構造：

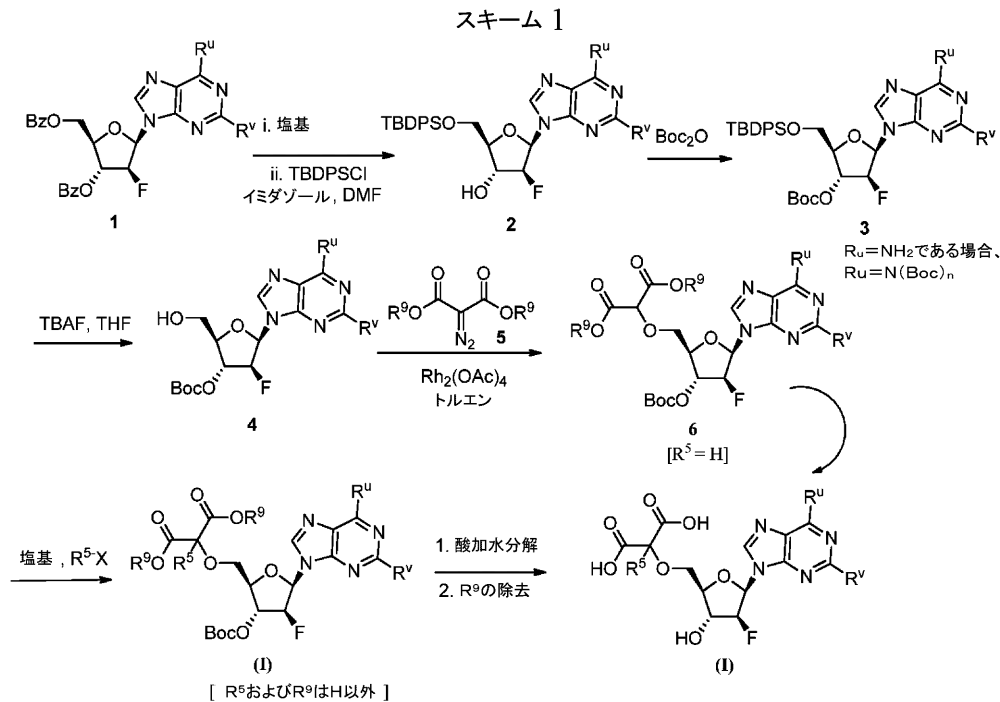
【化68】



20

(式中、 R^u 、 R^v 、 R^5 、および R^9 は、発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)の化合物は、以下のスキーム1に例示および記載されている通り合成することができる。

【化69】



30

40

【0247】

MeOH、またはLiOH水溶液またはNaOH水溶液などの有機アルコール溶媒中で

50

NH₃などの適切な塩基を用いた、式1の化合物のベンゾイル基の除去、これに続く、tert-ブチルジフェニルシリル基を用いた5'-OH基の選択的保護は、式2の化合物をもたらす。

【0248】

式1の化合物は、市販であるか、またはこれらは当技術分野で周知の方法により調製することができる。例えば、((2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルベンゾエートおよび((2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 5 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルベンゾエートは市販のものである。式1の化合物(式中、R^uはクロロまたはアミノ以外であり、R^vはクロロ以外である)は、PCT出願公開番号WO2015/164573およびWO2017/120508に記載されているような((2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルベンゾエートから調製することができる。

10

【0249】

Bocなどの適切なヒドロキシ保護基を用いた、化合物2の3'-ヒドロキシ基の保護、これに続く、THF中TBAFなどの当技術分野で周知の条件下でのシリル基の除去は、式4の化合物をもたらす。Rh₂(OAc)₄またはCuOAc₂など触媒の存在下、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、およびTHFなどの適切な有機溶媒中での化合物4と式5のジアゾ試薬(式中、R⁹は非置換のアルキルまたはベンジルである)との反応は、式6の化合物(式中、R⁵は水素である)をもたらす。次いで、化合物6は酸性加水分解条件下でのBoc基の除去により式(I)の化合物に変換した後、例えば、LiOH水溶液またはNaOH水溶液などの塩基性加水分解反応条件下(R⁹がアルキルの場合)、またはPd/CもしくはPd(OH)₂/Cを用いた水素化分解による(R⁹がベンジルの場合)R⁹基の除去することができる。

20

【0250】

代わりに、化合物6は、アルキル化反応条件下で、式R⁵Xのハロゲン化物(式中、Xはハロゲンであり(好ましくはクロロ、プロモ、ヨード、トシレート、メシレートまたはトリフレート)、R⁵は水素を除いて発明の概要で定義されている通りである)と反応させて、対応する式(I)の化合物(式中、R⁵およびR⁹は水素以外である)を得ることができ、次いでこれを対応する式(I)の化合物(式中、R⁹は上に記載されている通り水素である)に変換することができる。

30

【0251】

式(I)の化合物(式中、Hetはプリン以外である)は、当技術分野で周知の方法により調製することができる。例えば、式(i)、(ii)、または(vii)の基である式(I)の化合物は、PCT出願公開番号WO2017/120508および上記スキーム1で開示された合成手順によりそれぞれ2, 4 - ジクロロ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、4, 6 - ジクロロ - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジンおよび4, 6 - ジクロロ - 1H - イミダゾ[4, 5-c]ピリジンから調製することができる。

40

【0252】

式1の化合物を、((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オール (Secrist, John A., IIIら、Journal of Medicinal Chemistry、31巻(2号)、405 ~ 10頁; 1988年およびAnderson, Bruce G.ら、Organic Process Research & Development、12巻(6号)、1229 ~ 1237頁; 2008年により報告された手順に従い調製した)で置換すること以外は上に記載されている通り進行することによって、式(I)の化合物(式中、R^{1a}はクロロであり、R^{1b}およびR^{2b}は水素であり、R^{2a}はヒドロキシであり、Hetは2 - クロロ - 9H - プリン - 6 - アミンである)を調製することができる。このような化合物の類似体、すなわち、

50

H e t が 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミン以外であるものを、本出願の開示および当技術分野で公知の方法に基づき調製することもできることは当業者には明らかであろう。

【 0 2 5 3 】

式 1 の化合物を、(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オール (Ren, Hangら、Beilstein Journal of Organic Chemistry、11 巻、2509 ~ 2520 頁；2015 年、および Schinazi, Raymond F.ら、Heterocyclic Communications、21 巻 (5 号)、315 ~ 327 頁；2015 年により報告された手順に従い調製した) で置換すること以外は上に記載されている通り進行することによって、式 (I) の化合物 (式中、R^{1 a} はヒドロキシであり、R^{1 b} および R^{2 b} は水素であり、R^{2 a} はフルオロであり、H e t は 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミンである) を調製することができる。このような化合物の類似体、すなわち、H e t が 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミン以外であるものを、本出願の開示および当技術分野で公知の方法に基づき調製することもできることは当業者には明らかであろう。

10

【 0 2 5 4 】

式 1 の化合物を、((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジフルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノール (Schinazi, Raymond F.ら、Heterocyclic Communications、21 巻 (5 号)、315 ~ 327 頁；2015 年および Sivets, Grigorii G.ら、Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids、28 巻 (5 ~ 7 号)、519 ~ 536 頁；2009 年により報告された手順に従い調製した) で置換すること以外は上に記載されている通り進行することによって、式 (I) の化合物 (式中、R^{1 b} はフルオロであり、R^{1 a} および R^{2 a} は水素であり、R^{2 b} はフルオロであり、H e t は 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミンである) を調製することができる。このような化合物の類似体、すなわち、H e t が 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミン以外であるものを、本出願の開示および当技術分野で公知の方法に基づき調製することもできることは当業者には明らかであろう。

20

【 0 2 5 5 】

式 1 の化合物を、(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (Franchetti, Palmarisaら、J. Med. Chem.、48 巻 (15 号)、4983 ~ 4989 頁、2005 年により報告された手順に従い調製した)、または (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (Hulpia, Fabian ら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、26 巻 (8 号)、1970 ~ 1972 頁；2016 年により報告された手順に従い調製した) で置換すること以外は上に記載されている通り進行することによって、式 (I) の化合物 (式中、R^{1 a} および R^{2 a} はヒドロキシであり、R^{1 b} は水素であり、R^{2 b} はそれぞれメチルまたはエチニルであり、H e t は 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミンである) を調製することができる。このような化合物の類似体、すなわち、H e t が 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミン以外であるものを、本出願の開示および当技術分野で公知の方法に基づき調製

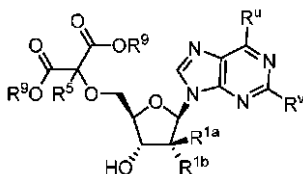
30

40

【 0 2 5 6 】

構造：

【 化 7 0 】

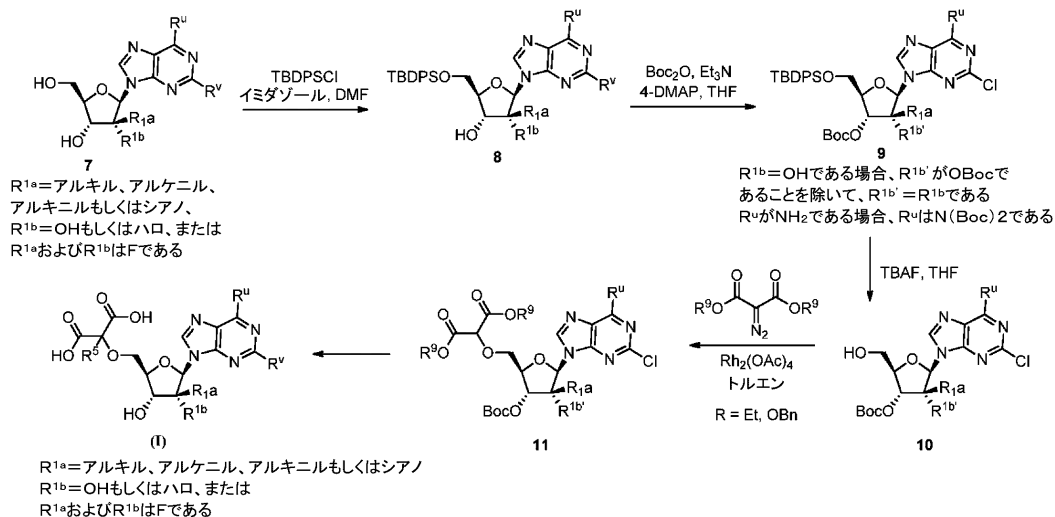


50

(式中、R^{1a}はハロ、アルキル、アルキニル、アルケニルもしくはシアノであり、R^{1b}はハロもしくはヒドロキシであるか、またはR^{1a}およびR^{1b}はフルオロであり、HetはR^sが水素である式(iii)の環であり、R^uおよびR^vは発明の概要で定義されている通りであり、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)の化合物は、以下のスキーム2に記載されている通り進行することによって、合成することができる。

【化71】

スキーム2



【0257】

式(I)の化合物(式中、R^{1a}はハロ、アルキル、アルキニル、アルケニル、もしくはシアノであり、R^{1b}はハロもしくはヒドロキシであるか、またはR^{1a}およびR^{1b}はフルオロであり、HetはR^sが水素である式(iii)の環であり、R^uおよびR^vは発明の概要で定義されている通りであり、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)は、上記スキーム1に記載されている反応条件下で進行することによって、上記スキーム2に例示されているような式7の化合物から調製することができる。

【0258】

式1の化合物は市販のものであるか、またはこれらは当技術分野で公知の方法により調製することができる。例えば、式7の化合物(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールは市販のものであるか、またはCaballero, Gera doら、Helvetica Chimica Acta、85巻(5号)、1284~1294頁; 2002年およびLi, Nan-Shengら、J. Org. Chem.、74巻(5号)、2227~2230頁、2009年に報告された手順に従い調製することができる。(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオールは、Nadler, AndreおよびDiedrichsen, Ulf.、European Journal of Organic Chemistry、9巻、1544~1549頁; 2008年により報告された手順に従い調製することができる。(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ビニルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールは、Blatt, Lawrence M.ら、米国特許出願公開番号20150366888、およびCarroll, Steven S.ら、PCT国際出願公開番号WO2004000858により報告された手順に従い調製することができる。(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリルは、Ohtawa, Masakiら、J. Med. Chem.、50巻(9号)、2007~2009頁; 2007年により報告された手順に従い調製するこ

30

40

50

とができる。

【0259】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - オールは市販のものである。(2R, 3R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 4, 4 - ジフルオロテトラヒドロフラン - 3 - イルベンゾエートは、((2R, 3R) - 3 - (ベンゾイルオキシ) - 4, 4 - ジフルオロ - 5 - ヨードテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルベンゾエートおよび2 - クロロアデニンを、Vorbrueggen条件下[(i) (CH₃Si)₂NH、(NH₄)₂SO₄またはMe₃SiN=CMeOSiMe₃、(ii) TMSOTf、還流]で、Vorbrueggen, Helmut & Ruh-Polenz, Carmen, Organic Reactions、55頁、2000年およびBeigelman, Leonidら、米国特許出願公開番号US 2013/0165400により報告された手順に従い反応させた後、以下に記載されている、結果として生じた化合物(2R, 3R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ベンゾイルオキシ)メチル) - 4, 4 - ジフルオロテトラヒドロフラン - 3 - イルベンゾエートのベンゾイル基を除去することにより調製することができる。

10

【0260】

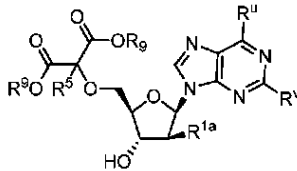
式(I)の化合物(式中、Hetはプリン以外である)は、上記スキーム1に記載されている通り、市販の出発材料から調製することができる。

20

【0261】

構造：

【化72】



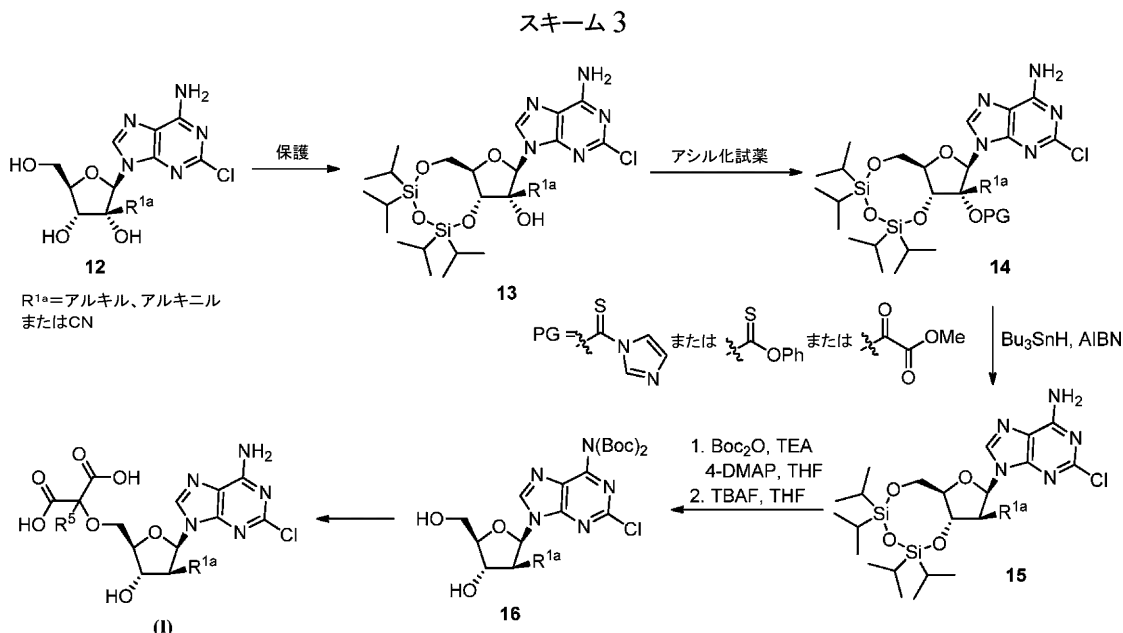
(式中、R^{1a}はアルキル、アルキニル、ビニル、またはシアノであり、HetはR⁵が水素である式(iii)の環であり、R^uおよびR^vは発明の概要で定義されている通りであり、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)の化合物は、以下のスキーム3の代表的な例において例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

30

40

50

【化 7 3】



10

【 0 2 6 2】

1, 3 - ジクロロ - 1, 1, 3, 3 - テトライソプロピルジシロキサンを用いた式 1 2 の化合物の 4', 5' - ジオールの選択的保護、これに続く、1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール、O - フェニルクロロチオホルメート、またはメチルクロロオキソ酢酸などの適切な試薬を用いた、結果として生じた化合物 1 3 の 2' - OH のアシル化により、式 1 4 の化合物を得る。化合物 1 4 を式 1 5 の化合物 (式中、 R^{1b} は 2' - OH の脱酸素化を介して水素である) に変換する。Bu₃SnH および AIBN の存在下、高温、例えば、トルエンの還流下で、1 4 を加熱することによって、脱酸素化反応を行う。化合物 1 5 のアミノ基の保護、これに続くシリル保護基の除去により式 1 6 の化合物を得、次いでこれを、上記スキーム 1 に記載されている通り、式 (I) の化合物に変換する。

20

【 0 2 6 3】

式 (I) の化合物 (式中、 R^{1a} はエチニルである) は、対応する式 (I) の化合物 (式中、 R^{1a} は、水素の存在下、リンドラ触媒を用いたエチニル基の還元を介してビニルである) に変換することができる。

30

【 0 2 6 4】

式 1 2 の化合物、例えば、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールなどは市販のものである。(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ビニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールは、Blatt, Lawrence M.ら、米国特許出願公開番号 20150366888、またはCarroll, Steven S.ら、PCT 国際出願公開番号 2004000858 により報告された手順に従い調製することができ、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - フラン - 3 - カルボニトリルは、Ohtawa, Masakiら、J. Med. Chem、50 巻 (9 号)、2007 ~ 2009 頁; 2007 年により報告された手順に従い調製することができる。

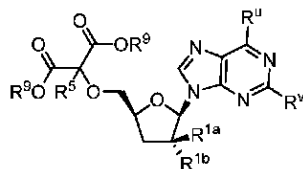
40

【 0 2 6 5】

構造:

50

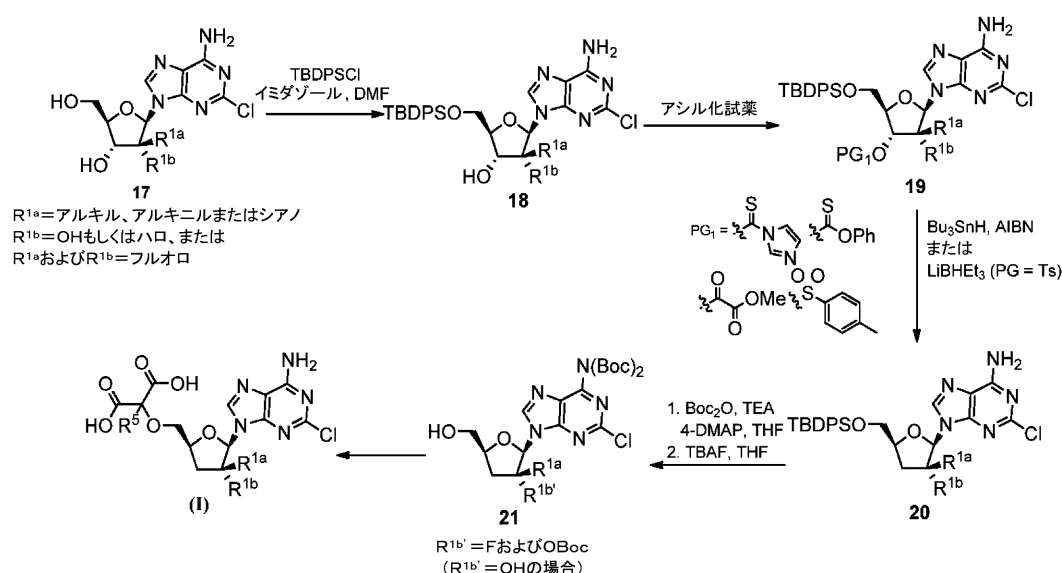
【化 7 4】



(式中、R^{1a}はアルキル、アルキニル、ビニル、もしくはシアノであり、R^{1b}はヒドロキシもしくはハロであるか、またはR^{1a}およびR^{1b}はフルオロであり、Hetは式(iii)の環であり、R^u、R^v、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)の化合物は、以下のスキーム4の代表的な例に例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

【化 7 5】

スキーム 4



【 0 2 6 6】

TBDPSClなどのシリル保護基を用いた、化合物17の第一級アルコールの選択的保護、これに続く、上記スキーム3に記載されている通りの、結果として生じた化合物18の3'-OHのアシル化および除去により、式20の化合物を得る。Boc₂Oを用いた化合物20の処置、これに続くシリル基の除去により、式21の化合物を得、次いでこれを、上記スキーム1に記載されている通り、式(I)の化合物に変換する。式(I)の化合物(式中、R^{1a}はエチニルである)は、R^{1a}が、水素の存在下、式(I)の化合物(式中、R^{1a}は、水素の存在下、リンドラー触媒を用いたエチニル基の還元を介してビニルである)に変換することができる。

【 0 2 6 7】

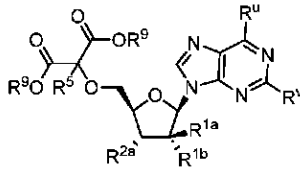
式17の化合物は市販のものであるか、またはこれらは当技術分野で公知の方法により調製することができる。例えば、(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールは市販のものである。(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ビニルテトラヒドロフラン-3,4-ジオールは、Blatt, Lawrence M.ら、米国特許出願公開番号20150366888またはCarroll, Steven S.ら、PCT国際出願公開番号WO2004000858により報告された手順に従い調製することができ、(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニト

リルは、Ohtawa, Masakiら、J. Med. Chem、50巻(9号)、2007~2009頁；2007年により報告された手順に従い調製することができる。

【0268】

構造：

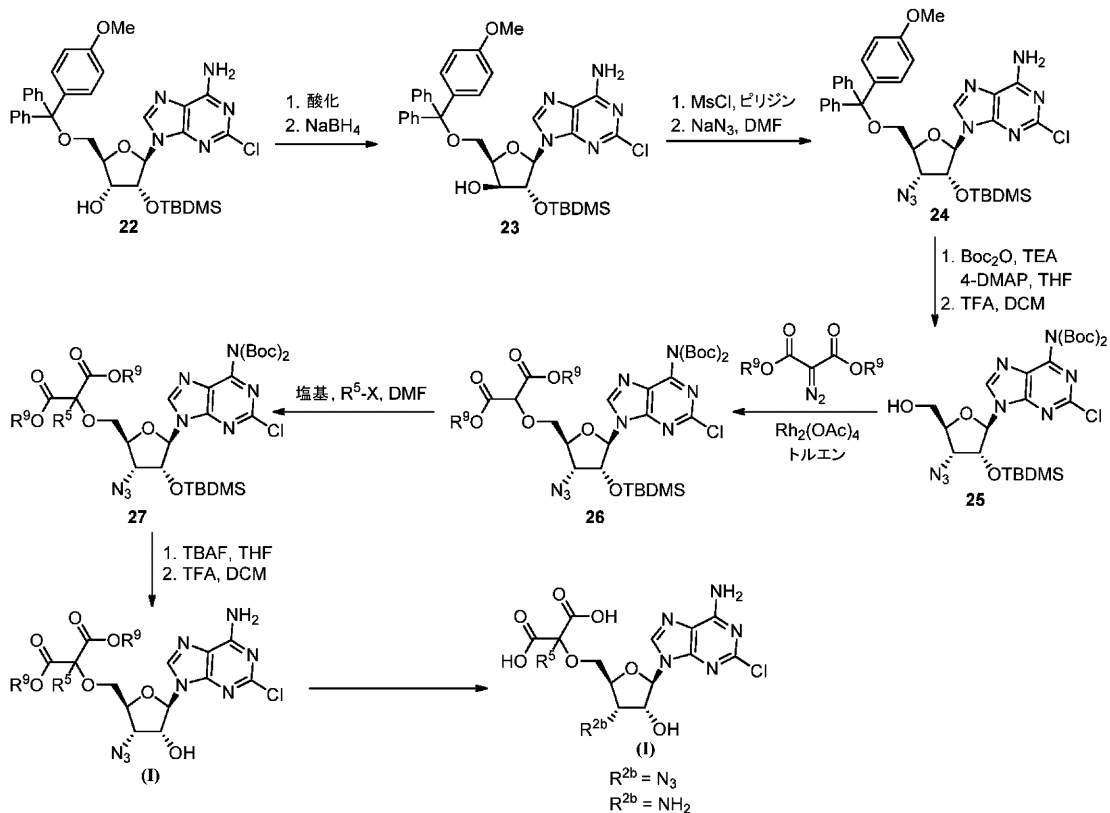
【化76】



(式中、R^{1a}は水素またはアルキルであり、R^{1b}はヒドロキシまたはハロゲンであり、R^{2a}はアジドまたはNH₂であり、R^{2b}は水素であり、R³は水素であり、Hetは式(iii)の環であり、R^u、R^v、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)の化合物は、以下のスキーム5の代表的な例に例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

【化77】

スキーム5



【0269】

化合物23は、最初に、デス-マーチンベルヨージナン、Swern、Moffet、PDC、またはSO₃・ピリジンなどの適切な酸化剤を用いて、化合物22の3'-OH基をケトンに変換した後、水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いてケト基を還元することにより合成する。化合物22は、Koole, L. H.ら、Acta Chemica Scandinavica、43巻、665~669頁、1989年により報告された手順に従い調製するこ

10

20

30

40

50

とができる。次いで、当技術分野で周知の反応条件下、最初に 3' - OH をメシレート、トシレートまたはトリフレートなどの適切な脱離基に変換した後、脱離基をアジ化ナトリウムに取り替えることにより、化合物 23 の 3' - OH 基を対応するアジド化合物 24 に変換する。

【0270】

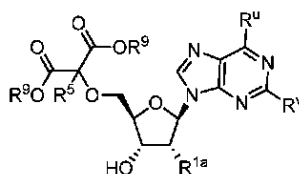
tert - ブトキシカルボニルなどの適切な保護基で、化合物 24 の 6 - アミノ基を保護した後、TFA などの酸で 4 - メトキシトリチル基を選択的に除去して、化合物 25 を得る。次いで、上記スキーム 1 に記載されている通り、化合物 25 を式 27 の化合物に変換する。TBAF での処置により、化合物 27 の TBDMS および Boc 基の逐次的な除去を達成した後、TFA で処置して、式 (I) の化合物 (式中、R^{2a} はアジドであり、R⁹ はアルキル基である) を得、次いでこれを、上記スキーム 1 に記載されている通り、対応する式 (I) の化合物 (式中、R⁹ は水素である) に変換することができる。式 (I) の化合物 (式中、R^{2a} はアジドである) はまた、H₂、Pd/C、Pd(OH)₂/C またはリンドラ触媒などの適切な水素付加反応条件下で、対応する式 (I) の化合物 (式中、R^{2a} はアミノである) に変換することができる。

10

【0271】

構造：

【化 78】

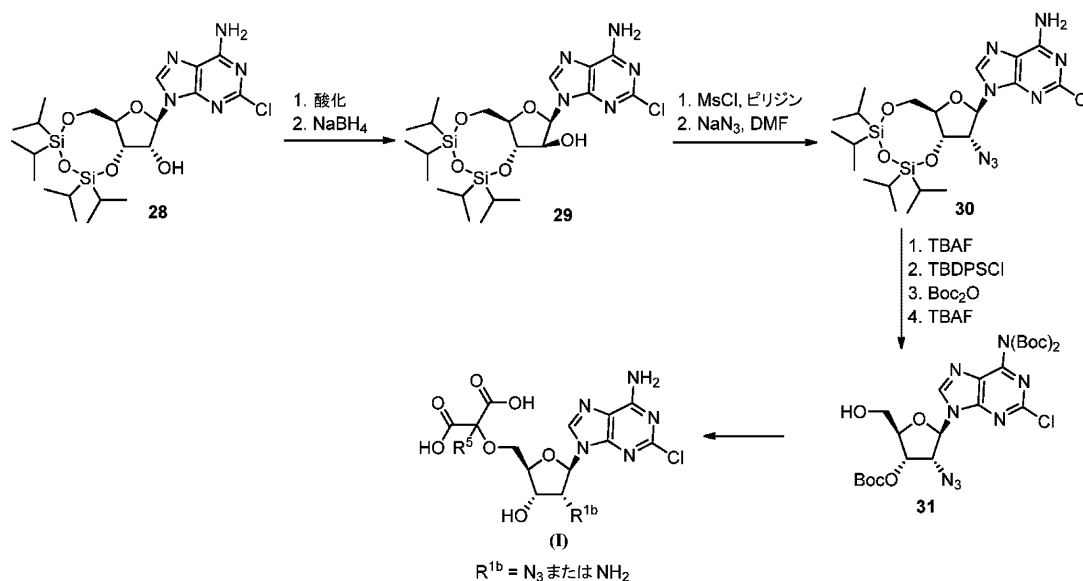


20

(式中、R^{1a} はアジドまたは NH₂ であり、Het は式 (iii) の環であり、R^u、R^v、R⁵ および R⁹ は発明の概要で定義されている通りである) を有する式 (I) 化合物は、以下のスキーム 6 の代表的な例に例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

【化 79】

スキーム 6



30

40

【0272】

化合物 28 は、上記スキーム 5 に記載されている手順に従い化合物 30 に最初に変換する。化合物 28 は、Secrist, John A., III ら、Journal of Medicinal Chemistry

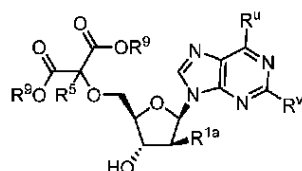
50

、31巻(2号)、405~10頁;1988年により報告された手順に従い調製することができる。化合物31は4ステッププロセスを介して化合物30から得る。TBAFの処置により、化合物30の3',5'-ジオール上のビス-シリル保護基を最初に除去し、次いで第一級アルコールをTBDPSエーテルとして保護する。Boc₂Oで3'-OHおよび6-NH₂基をさらに保護した後、TBAFでTBDPSエーテルを除去して、化合物31を得る。化合物31は、上記スキーム1および5に記載されている通り、式(I)の化合物に変換する。

【0273】

構造:

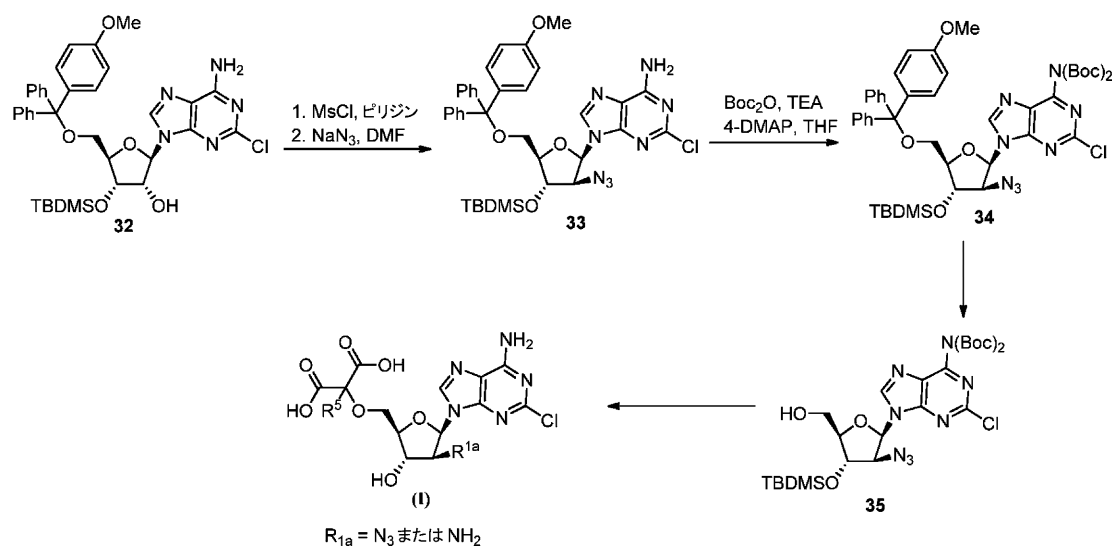
【化80】



(式中、R^{1a}はアジドまたはNH₂であり、HetはR⁵が水素である式(iii)の環であり、R^u、R^v、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)化合物は、以下のスキーム7の代表的な例に例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

【化81】

スキーム7



【0274】

上に示されているような式(I)の化合物は、スキーム7に記載されている通り、これを最初に化合物35に変換することによって、化合物32から得る。次いで、化合物35を、スキーム1に記載されている反応条件に従い式(I)の化合物に変換する。化合物32は、Koole, L. H. ら、Acta Chemica Scandinavica、43巻、665~669頁、1989年により報告された手順に従い調製することができる。

【0275】

化合物32を化合物(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)-オキシ)-2-(((4-メトキシフェニル)ジフェニルメトキシ)メチル)-テトラヒドロフラン-3-オール、

10

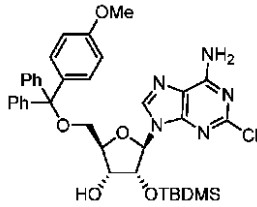
20

30

40

50

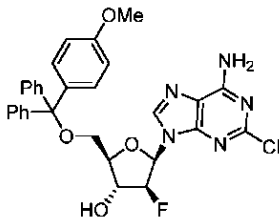
【化 8 2】



および (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - ((4 - メトキシフェニル)ジフェニルメトキシ)メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オール、

10

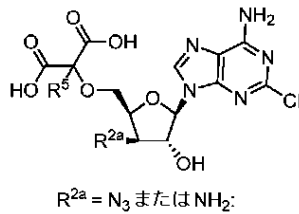
【化 8 3】



で置換すること以外は上記スキーム 7 に記載されている通り進行することによって、式 (I) の化合物 (式中、

20

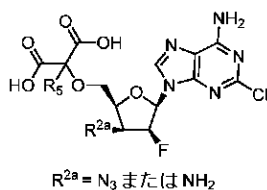
【化 8 4】



および

30

【化 8 5】



であり、R⁵ はそれぞれ発明の概要で定義されている通りである) を合成することができる。

【0276】

40

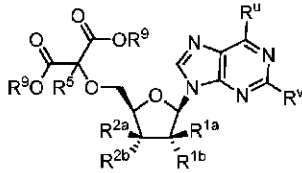
(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - (((4 - メトキシフェニル)ジフェニルメトキシ)メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オールおよび (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (((4 - メトキシフェニル)ジフェニルメトキシ)メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オールは、Kooie, L. H.ら、Acta Chemica Scandinavica、43 巻、665 ~ 669 頁、1989 年に記載されている報告された手順に従い調製することができる。

【0277】

構造：

50

【化 8 6】

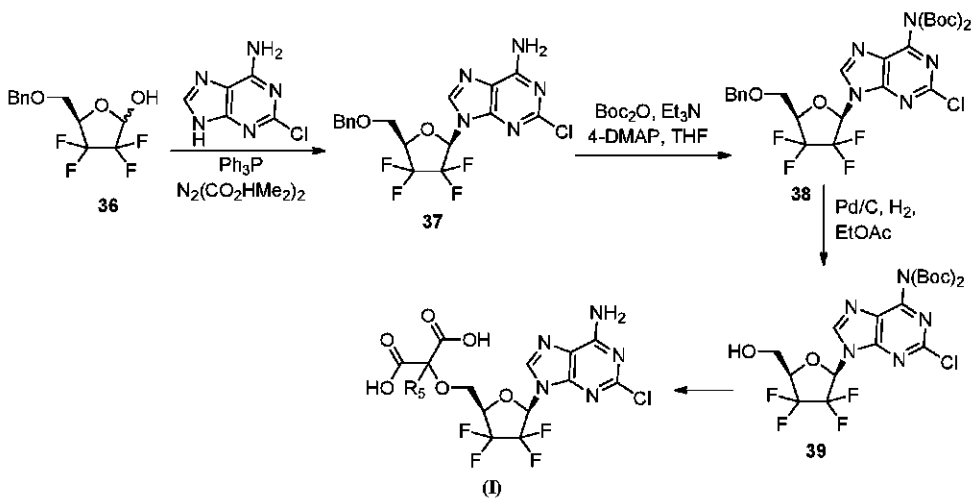


(式中、R^{1a}とR^{2a}、またはR^{1a}とR^{2b}、またはR^{1b}とR^{2b}、またはR^{1a}、R^{2a}、R^{1b}およびR^{2b}はフルオロであり、Hetは式(iii)の環であり、R^u、R^v、R⁵およびR⁹は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)の化合物は、以下のスキーム8の代表的な例に例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

10

【化 8 7】

スキーム 8



20

【0 2 7 8】

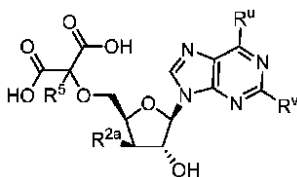
Sari, Ozkan.ら、Tetrahedron Letters、58巻(7号)、642~644頁; 2017年により報告された手順に従い、2-クロロ-6H-プリン-6-アミンで化合物36を処置して化合物37を得る。tert-ブトキシカルボニルでのアミノ基の保護、これに続くベンジル基の除去により、第一級アルコール化合物39を得、これを上記スキーム1に記載されている通り、式(I)の化合物に変換する。

30

【0 2 7 9】

構造:

【化 8 8】



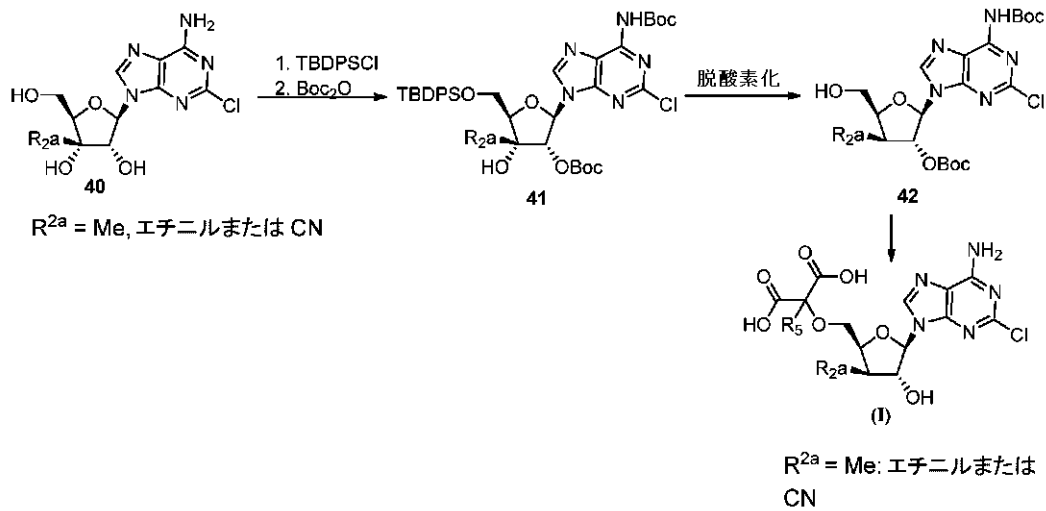
40

(式中、R^{2a}はアルキル、アルキニル、またはシアノであり、HetはR⁵が水素である式(iii)の環であり、R^uおよびR^vおよびR⁵は発明の概要で定義されている通りである)を有する式(I)化合物は、以下のスキーム9の代表的な例に例示および記載されている通り進行することによって、合成することができる。

50

【化 8 9】

スキーム 9



10

【 0 2 8 0】

トリブチルジフェニルシリルなどの適切な保護基で、式 40 の化合物の第一級アルコールを選択的に保護した後、結果として生じたシリル化合物を上に記載されている反応条件下、Boc₂O で処置して、式 41 の化合物を得る。上記スキーム 4 に記載されている条件下での 3'-ヒドロキシの脱酸素化により、式 42 の化合物を得、次いでこれを、上記スキーム 1 に記載されている通り、式 (I) の化合物に変換する。

20

【 0 2 8 1】

式 40 の化合物は、当技術分野で周知の方法により調製することができる。(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールは、Franchetti, Palmarisa ら、J. Med. Chem.、48 巻 (15 号)、4983 ~ 4989 頁、2005 年) により報告された手順に従い調製することができる。(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールは、Hulpia, Fabian ら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、26 巻 (8 号)、1970 ~ 1972 頁；2016 年により報告された手順に従い調製することができる。

30

【 0 2 8 2】

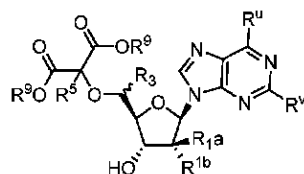
(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - カルボニトリルは、(2R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) - オキシ) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - メチル) ジヒドロフラン - 3 (2H) - オンおよび NaCN から、Camarasa, Maria Jose ら、Journal of Medicinal Chemistry、32 巻 (8 号)、1732 ~ 8 頁；1989 年により報告された同様の手順に従い、または 2 - クロロ - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシアデノシンから、Ohtawa, Masaki ら、J. Med. Chem.、50 巻 (9 号)、2007 ~ 2010 頁、2007 年により報告された手順に従い調製することができる。

40

式 (I) の化合物：

50

【化 9 0】



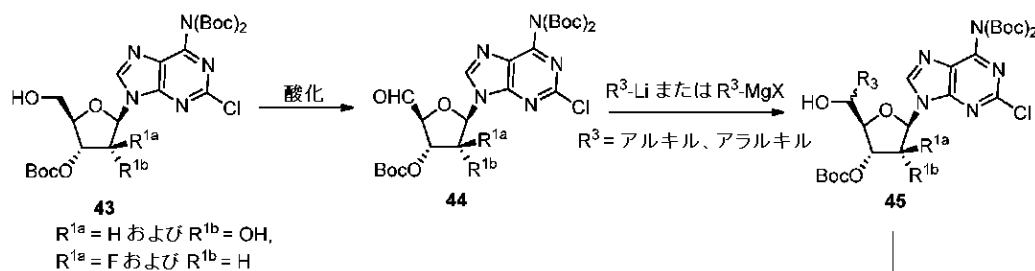
【 0 2 8 3】

(式中、 R^{1a} は水素であり、 R^{1b} はヒドロキシルであるか、または R^{1a} はフルオロであり、 R^{1b} は水素であり、 R^3 はアルキルまたはアラルキルであり、Het は R^5 が水素である式 (iii) の環であり、 R^u 、 R^v 、 R^5 および R^9 は発明の概要で定義されている通りである) は、以下のスキーム 10 に例示および記載されている通りに合成することができる。

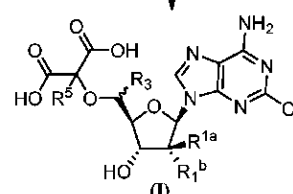
10

【化 9 1】

スキーム 10



20



$R^{1a} = H$ および $R^{1b} = OH$, または
 $R^{1a} = F$ および $R^{1b} = H$ であり、
 R^3 はアルキルまたはアラルキルである

30

【 0 2 8 4】

デス - マーチンペルヨージナン、Swern、Moffet、または PDC などの適切な酸化剤を用いて式 43 の化合物の第一級アルコール基を変換することにより、式 44 のアルデヒド化合物を得る。化合物 44 を式 R^3Li または R^3MgX のリチウムまたはグリニャール試薬 (式中、 R^3 はアルキルまたはアラルキルであり、 X はハロゲンである) と当技術分野で周知の条件下で反応させて、式 45 の化合物を得る。次いで、化合物 45 を上記スキーム 1 に記載されている通り、式 (I) の化合物に変換する。

40

【 0 2 8 5】

前述の化合物番号は、本出願の他の箇所で開示された化合物ではなく、上記一般的な合成セクションにおける属構造のみを指す。

【実施例】

【 0 2 8 6】

合成実施例

【 0 2 8 7】

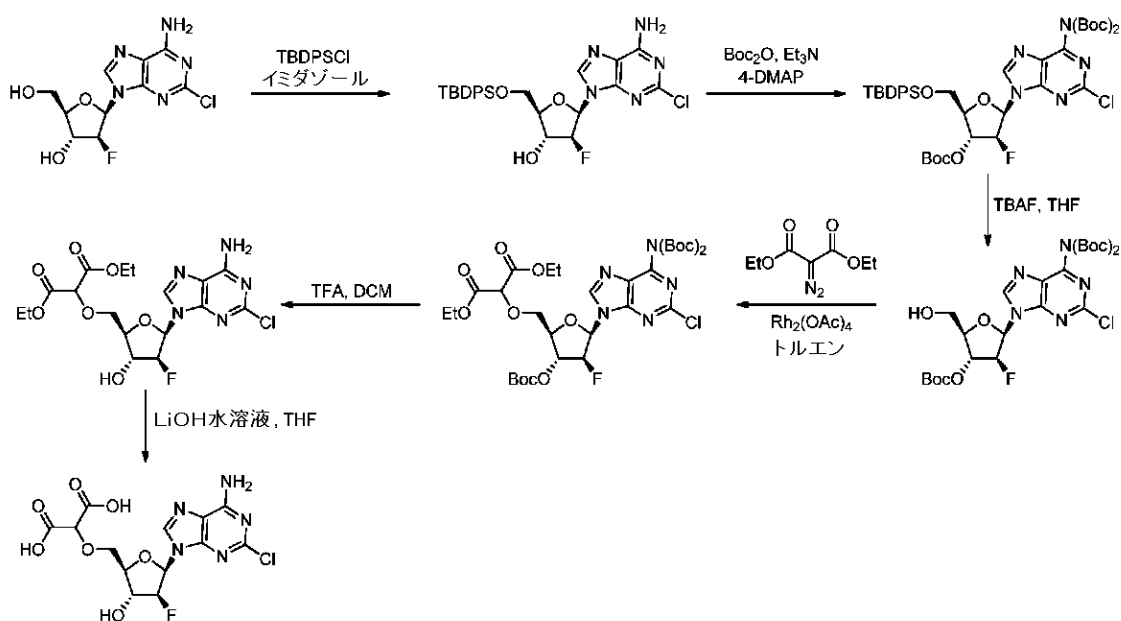
(実施例 1)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)

50

マロン酸の合成

【化 9 2】



10

20

【 0 2 8 8】

ステップ 1 :

DMF (10 mL) 中の 2 - クロロ - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン (3.00 g, 9.9 mmol) の溶液に、0 で、イミダゾール (1.68 g, 24.7 mmol) を添加した後、TBDPSCl (3.00 mL, 11.7 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、さらに 8 時間攪拌してから、これを H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をさらに H₂O (2 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 20 % EtOAc) により精製して、(2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - オール (4.10 g) を得た。

30

【 0 2 8 9】

ステップ 2 :

DMF (10 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - オール (4.10 g, 7.56 mmol) の溶液に、室温で Et₃N (3.48 mL, 25.0 mmol)、4 - DMAP (150 mg, 1.2 mmol) および Boc₂O (5.20 g, 23.8 mmol) を添加した。反応混合物を 16 時間攪拌してから、これを EtOAc (200 mL) および H₂O (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、H₂O (2 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 20 % EtOAc) により精製して、N6, N6 - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) - 5' - O - (tert - ブチルジフェニルシリル) - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシ - 3' - O - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン (5.58 g) を得た。

40

【 0 2 9 0】

ステップ 3 :

N6, N6 - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) - 5' - O - (tert - ブチルジフェニルシリル) - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシ - 3' - O - (tert -

50

プトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン (5 . 5 8 g、 6 . 6 m m o l) を T H F (1 0 m L) に 0 で溶解させた後、 T B A F 溶液 (1 0 m L、 1 0 m m o l、 T H F 中 1 M) を滴下添加した。反応混合物を 0 から室温まで 2 . 5 時間にわたり攪拌してから、これを蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、 N 6 , N 6 - ビス - (t e r t - プトキシカルボニル) - 5 ' - O - (t e r t - プチルジフェニルシリル) - 2 ' - アラビノ - フルオロ - 2 ' - デオキシ - 3 ' - O - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン - フルオロ - 2 ' - デオキシ - 3 ' - O - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン (3 . 1 5 g) を得た。

【 0 2 9 1 】

ステップ 4 :

トルエン (2 m L) 中の N 6 , N 6 - ビス - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 ' - フルオロ - 2 ' - デオキシ - 3 ' - O - (t e r t - プトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン (8 0 0 m g、 1 . 3 2 m m o l) の溶液に、ジエチル 2 - ジアゾマロネート (3 2 1 m g、 1 . 7 2 m m o l) および R h ₂ (O A c) ₄ (5 9 m g、 0 . 1 3 m m o l) をアルゴン雰囲気下で添加した。結果として生じた混合物を 9 5 で 2 時間攪拌してから、これを室温に冷却した。有機揮発物を減圧下で除去した。結果として生じた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、泡状物質として、ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (t e r t - プトキシカルボニル) (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((t e r t - プトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (7 7 0 m g) を得た。

【 0 2 9 2 】

ステップ 5 :

C H ₂ C l ₂ (2 m L) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (t e r t - プトキシカルボニル) (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((t e r t - プトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - マロネート (3 0 0 m g、 0 . 3 9 4 m m o l) の溶液に、 0 で T F A (3 m L) を添加した。結果として生じた混合物を室温に加温し、 2 時間攪拌してから、これを減圧下で濃縮して、粗製ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを得た。

【 0 2 9 3 】

ステップ 6 :

T H F (2 m L) および H ₂ O (2 m L) 中の粗製ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (0 . 3 9 4 m m o l) の溶液に、 L i O H - 水和物 (2 0 0 m g) を室温で添加した。結果として生じた混合物を一晩攪拌してから、これを 0 に冷却し、 1 N H C l 水溶液で p H 約 6 に酸性化し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取逆相 H P L C により精製して、白色の固体として、 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸を得た。

【 0 2 9 4 】

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.72 (m, 2H), 4.15 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 3.86 - 4.03 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 406.

【 0 2 9 5 】

10

20

30

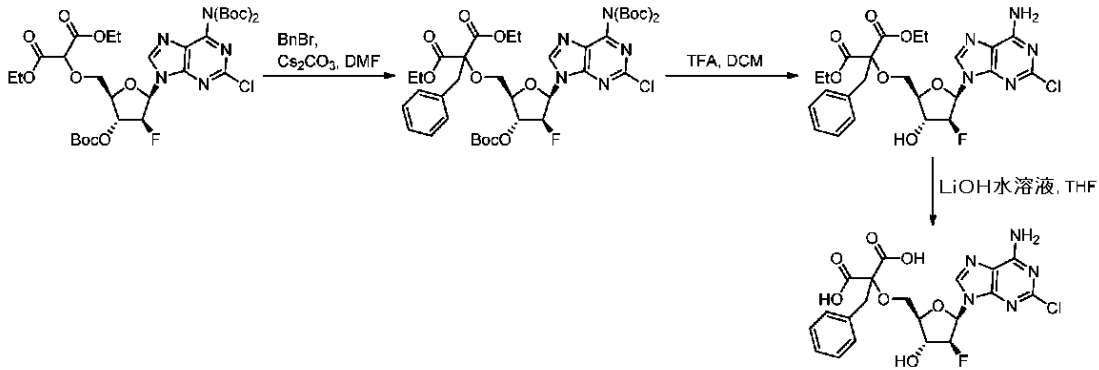
40

50

(実施例 2)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸の合成

【化 9 3】



10

【 0 2 9 6】

ステップ 1 :

DMF (2 mL) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (170 mg 、 0 . 223 mmol) の溶液に、25 で Cs_2CO_3 (145 mg 、 0 . 446 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、BnBr (53 μ L 、 0 . 446 mmol) を添加した。反応混合物を 3 . 5 時間攪拌してから、これを H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 \times 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (2 \times 40 mL) 、ブラインでさらに洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して、濃縮した。結果として生じた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 16 % EtOAc) により精製して、泡状物質として、ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネートを得た。

20

30

【 0 2 9 7】

ステップ 2 :

CH_2Cl_2 (2 mL) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (200 mg 、 0 . 235 mmol) の溶液に、0 で TFA (2 mL) を添加した。結果として生じた混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌してから、これを減圧下で濃縮して、ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネートを得た。

40

【 0 2 9 8】

ステップ 3 :

THF (2 mL) および H_2O (2 mL) 中の粗製 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネートの溶液に、0 で LiOH - 水和物 (150 mg) を添加した。結果として生じた混合物を室温で

50

一晩攪拌してから、これを0℃に冷却し、1N HCl水溶液でpH約6に酸性化し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取逆相HPLCにより精製して、白色の固体として、2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸を得た。

【0299】

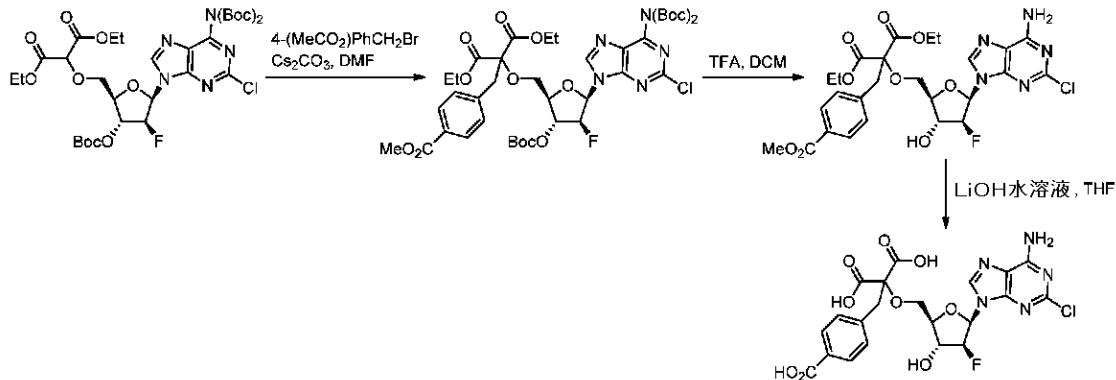
$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) 8.27 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.11 (bs, 5H), 6.35 (dd, $J = 4.3, 13.5$ Hz, 1H), 5.17-5.36 (m, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 3.70 - 3.85 (m, 2H), 3.24 (s, 2H); LC/MS [$M + H$] = 496.

【0300】

(実施例3)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - カルボキシベンジル) マロン酸の合成

【化94】



【0301】

臭化ベンジルをメチル4-(プロモメチル)ベンゾエートで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、白色の固体として、2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - カルボキシベンジル) マロン酸を得た。

【0302】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.78-7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38-7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.41-6.47 (dd, $J = 4.5, 13.6$ Hz, 1H), 5.07-5.28 (dt, $J = 4.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.64-4.73 (dt, $J = 4.2, 18.0$ Hz, 1H), 4.15-4.19 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.93-4.10 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H); LC/MS [$M - H$] = 538.

【0303】

(実施例4)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) マロン酸の合成

10

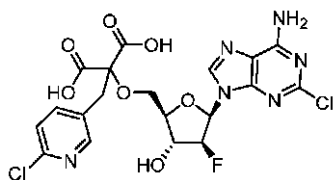
20

30

40

50

【化 9 5】



【 0 3 0 4】

臭化ベンジルを5-(プロモメチル)-2-クロロピリジンで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、白色の固体として、表題化合物を得た。

10

【 0 3 0 5】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 4.3, 13.7 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 4.8, 51.7 Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 531.

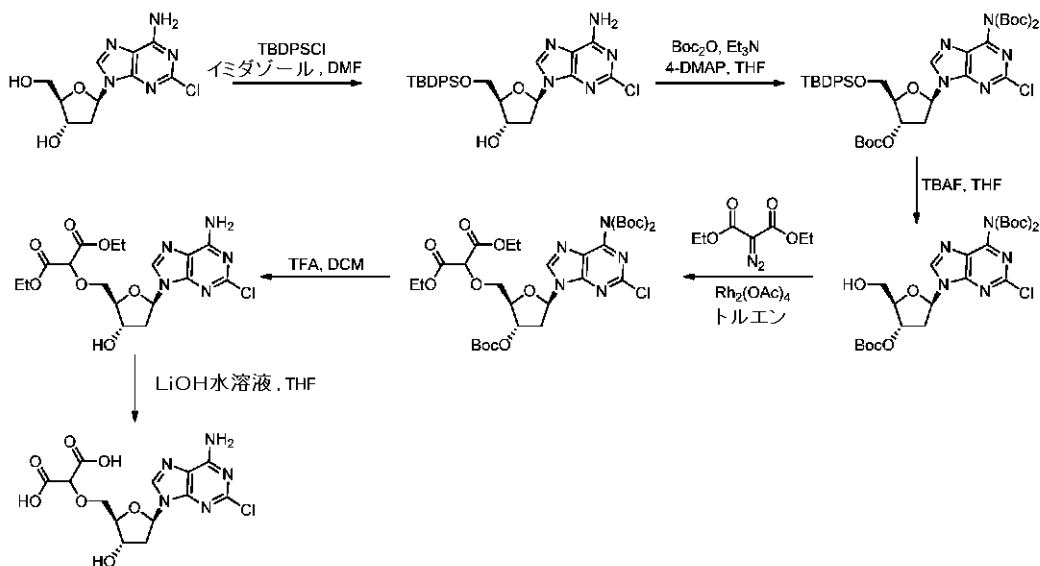
【 0 3 0 6】

(実施例5)

20

2-(((2R, 3S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 9 6】



30

【 0 3 0 7】

40

2-クロロ-2'-アラビノ-フルオロ-2'-デオキシアデノシンを2-クロロ-2'-デオキシアデノシンで置換すること以外は上記実施例1に記載されている通り進行することによって、白色の固体として、表題化合物を得た。

【 0 3 0 8】

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) 8.40 (bs, 1H), 6.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.66 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.72-2.85 (m, 1H), 1.90-2.54 (m, 1H); LC/MS [M + H] = 388.

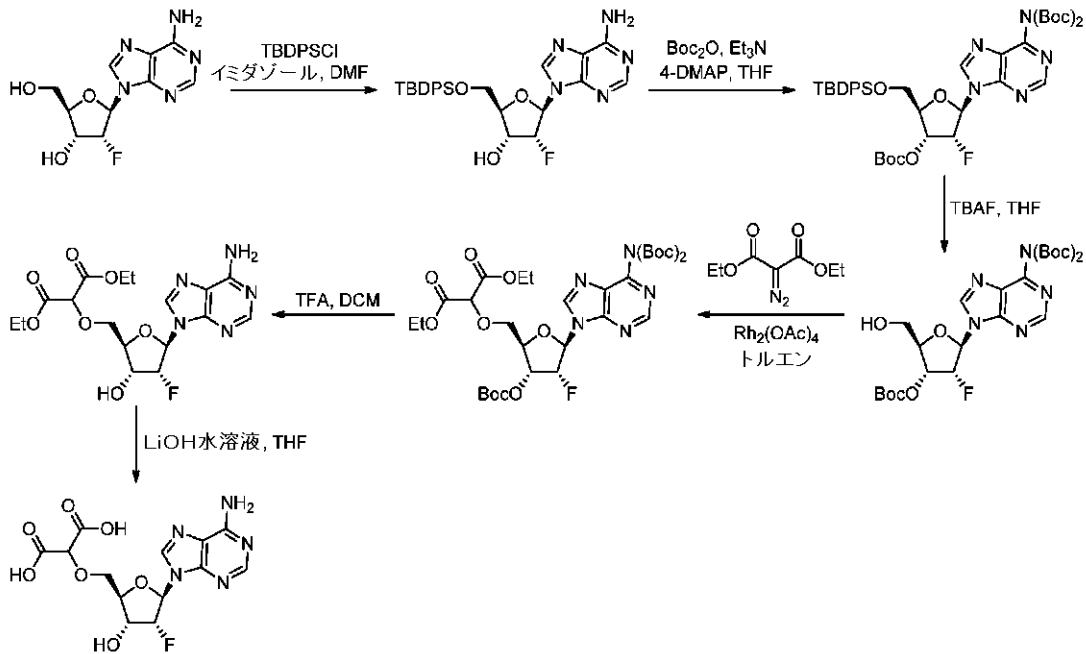
【 0 3 0 9】

(実施例6)

2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-

50

4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化 9 7】



10

20

【0310】

実施例 1 に対する手順に従い、2 - クロロ - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシアデノシンを 2' - フルオロ - 2' - デオキシアデノシンで置換すること以外は上記実施例 1 に記載されている通り進行することによって、白色の固体として、表題化合物を得た。

【0311】

LC/MS [M + H] = 372.

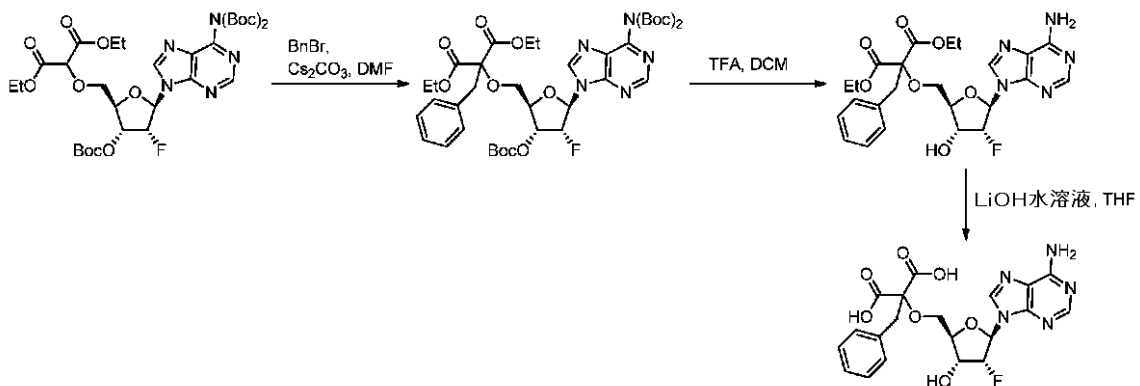
【0312】

(実施例 7)

2 - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸の合成

30

【化 9 8】



40

【0313】

2 - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸を、実施例 2 に対する手順に従い、ジエチル 2 - (((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) - 2 - イル)メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸の合成

50

ル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - マロネートから調製した。表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 3 1 4 】

LC/MS [M + H] = 462.

【 0 3 1 5 】

(実施例 8 a)、(実施例 8 b)、(実施例 8 c) および (実施例 8 d)

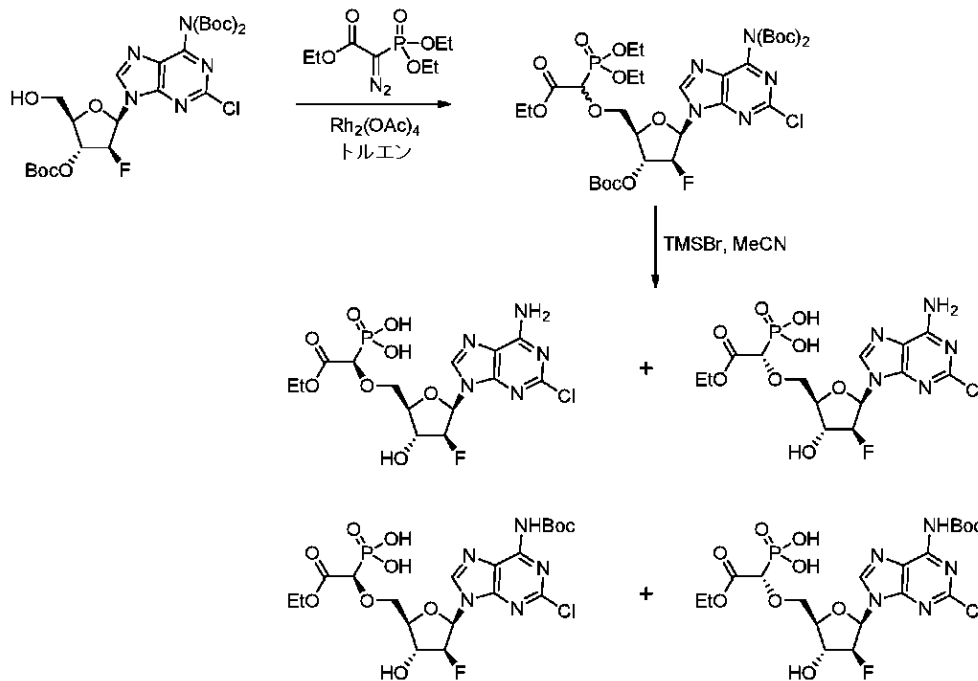
((R) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸;

((S) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸;

((R) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸; および

((S) - 1 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸の合成

【化 9 9】



【 0 3 1 6 】

ステップ 1 :

トルエン (5 mL) 中の N6, N6 - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシ - 3' - O - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン (512 mg、0.85 mmol) の溶液に、エチル 2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (37 mg、1.10 mmol) および Rh₂ (OAc)₄ (37 mg、0.08 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。結果として生じた混合物を 95 °C で 3 時間攪拌してから、これを室温に冷却した。有機揮発物を減圧下で除去した。結果として生じた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 100 % EtOAc) により精製して、ジアステレオマーの混合物として、エ

チル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (5 5 7 m g) を得た。

【 0 3 1 7 】

ステップ 2 :

MeCN (6 mL) 中のエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (3 4 5 m g , 0 . 4 2 m m o l) の溶液に、 - 2 0 で TMSBr (4 4 1 mL , 3 . 3 4 m m o l) を滴下添加した。結果として生じた混合物を - 2 0 から 0 まで 2 6 時間にわたり攪拌してから、これを H₂O (4 mL) でクエンチした。結果として生じた混合物を 0 で 2 0 時間攪拌してから、これを NH₄OH (6 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取逆相 HPLC により精製して、白色の固体として表題化合物を得た。

【 0 3 1 8 】

((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 (ジアステレオ異性体 (diastereoisomer) 1) :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.54 (bs, 1H), 6.42 (dd, J = 4.1, 10.1 Hz, 1H), 5.09-5.31 (m, 1H), 4.55-4.74 (m, 1H), 4.37-4.53 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.84-4.01 (m, 2H), 1.28 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 470.

【 0 3 1 9 】

((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 (ジアステレオ異性体 2) :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.52 (bs, 1H), 6.42 (dd, J = 4.6, 12.9 Hz, 1H), 5.21 (dt, J = 4.6, 52.3 Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 470.

【 0 3 2 0 】

((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 (NHBoc ジアステレオ異性体 1) :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.93 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.07-5.32 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.40 (d, J = 23 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 2H), 1.59 (bs, 9H), 1.26-1.35 (m, 3H); LC/MS [M + H] = 571.

【 0 3 2 1 】

((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 (NHBoc ジアステレオ異性体 1) :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.95 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.15-5.39 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.17-4.42 (

10

20

30

40

50

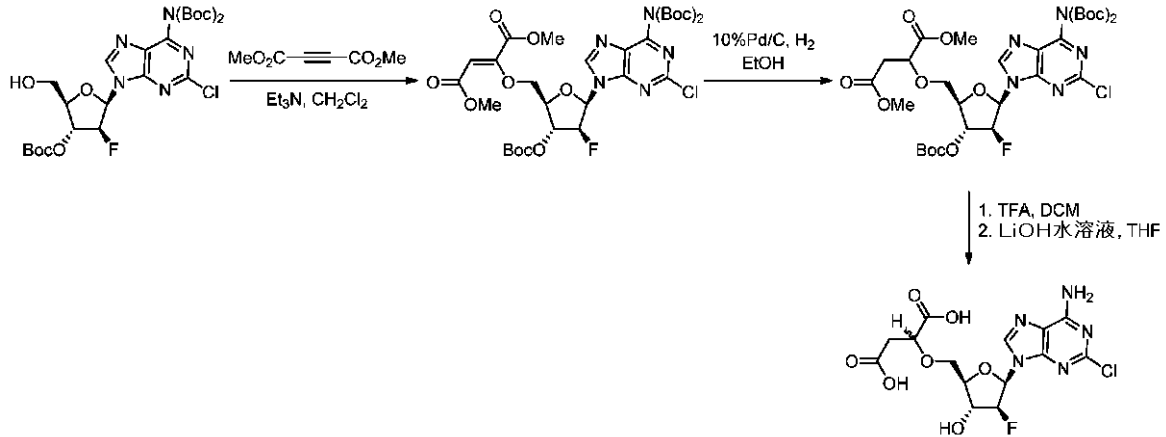
m, 2H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 1.59 (bs, 9H), 1.26-1.35 (m, 3H); LC/MS [M + H] = 571.

【0322】

(実施例9)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) コハク酸の合成

【化100】



【0323】

ステップ1:

DCM (10 mL) 中の N6, N6 - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) - 2' - アラビノ - フルオロ - 2' - デオキシ - 3' - O - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - クロロ - アデノシン (1.2 g, 1.99 mmol) およびジメチルアセチレンジカルボキシレート (1.22 mL, 9.93 mmol) の溶液に、Et₃N (2.52 mL, 18.1 mmol) を室温で添加した。結果として生じた混合物を3日間攪拌してから、これを減圧下で濃縮した。粗製物をSiO₂カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~24% EtOAc) により精製して、ジメチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) メトキシ) フマレートを得た。

30

【0324】

ステップ2:

EtOH (6 mL) 中のジメチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) メトキシ) フマレートの溶液に、Pd/C (60 mg, 10 重量%) を室温で添加した。結果として生じた混合物をH₂の1気圧下で20分間攪拌してから、触媒を濾別し、濾液を濃縮した。粗製物をSiO₂カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~24% EtOAc) により精製して、所望の生成物として、ジメチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) メトキシ) を得た。

40

【0325】

ステップ3:

DCM (4 mL) 中のジメチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N

50

- (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) メトキシ) (400 mg、0.53 mmol) の溶液に、室温で TFA (1.5 mL) を添加した。反応混合物を 4 時間攪拌してから、これを減圧下で濃縮した。粗製物を DCM (5 mL) に再溶解させ、再度濃縮した。粗材料を逆相 HPLC により精製して、生成物を得た。この生成物を THF (3 mL) および H₂O (1 mL) に溶解させた後、LiOH · H₂O (50 mg) を添加した。反応混合物を室温で 2 日間攪拌してから、有機揮発物を減圧下で除去した。粗製物を 1 N HCl 水溶液で pH 6 に酸性化してから、これを減圧下で濃縮した。粗製物を逆相 HPLC により精製して、白色の固体として、表題化合物 (主要な異性体) を得た。

10

【0326】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.31 (s, 1H), 6.38-6.45 (dd, J = 4, 15 Hz, 1H), 5.03-5.24 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.39-4.44 (q, J = 4 Hz, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 2.68-2.90 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 420.

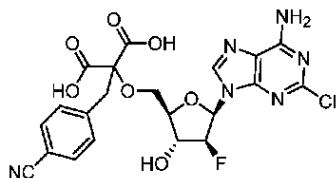
【0327】

(実施例 10)

2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - シアノベンジル) マロン酸の合成

20

【化101】



【0328】

臭化ベンジルを 4 - (プロモメチル) - ベンゾニトリルで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製した。

30

【0329】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.48 (s, 4H), 6.43-6.46 (m, 1H), 5.09-5.26 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 521.

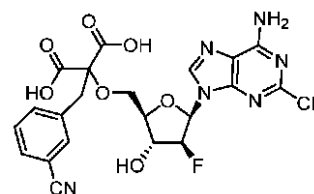
【0330】

(実施例 11)

2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロン酸の合成

【化102】

40



【0331】

臭化ベンジルを 3 - (プロモメチル) ベンゾニトリル (3-(bromomethyl)benzotrile) で置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、白色の固体として、表題化合物を得た。

50

【0332】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.57-7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46-7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30-7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.43-6.49 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, J = 4, 50 Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J = 4, 17 Hz, 1H), 4.17-4.21 (q, J = 4 Hz, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 521.

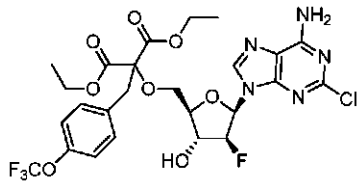
【0333】

(実施例12)

ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロネートの合成

10

【化103】



【0334】

臭化ベンジルを 1 - (プロモメチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、白色の固体として、表題化合物を単離した。

20

【0335】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.13 (bs, 1H), 7.25-7.28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.09-7.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.43-6.50 (dd, J = 4, 16 Hz, 1H), 6.10 (bs, NH₂), 5.05-5.24 (dt, J = 3, 52 Hz, 1H), 4.68-4.77 (dt, J = 5, 19 Hz, 1H), 4.22-4.28 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.41 (bs, 2H), 1.25-1.30 (dd, J = 1, 7 Hz, 6H); LC/MS [M + H] = 636.

【0336】

(実施例13)

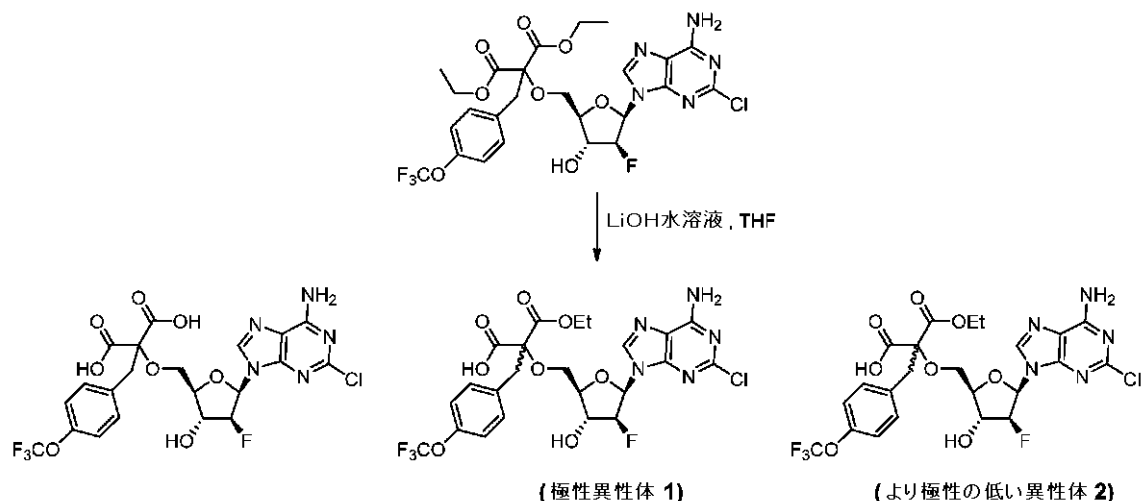
30

【0337】

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロン酸、(R) - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンジル) プロパン酸および (S) - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) - ベンジル) プロパン酸の合成

40

【化 1 0 4】



10

【 0 3 3 8】

実施例 2 に記載されている手順に従い、THF 中の LiOH 水溶液を用いた塩基加水分解を介して、2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロン酸を、ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) - マロネートから白色の固体として調製した。

20

【 0 3 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.38 (s, 1H), 7.37-7.34 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.07-7.09 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.39-6.46 (dd, $J = 4, 15$ Hz, 1H), 5.05-5.25 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.63-4.80 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.37 (bs, 2H); LC/MS [$M + H$] = 580.

【 0 3 4 0】

モノ - エチルエステル : (R) - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)) メトキシ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) プロパン酸および (S) - 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル)) メトキシ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) - プロパン酸の一对のジアステレオ異性体を実施例 1 2 の化合物の部分加水分解から調製した。表題化合物を逆相 HPLC により精製し、白色の固体として単離した。

30

【 0 3 4 1】

極性ジアステレオマー 1 : $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.30 (s, 1H), 7.36-7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.05-7.08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4, 14$ Hz, 1H), 5.08-5.27 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.63-4.78 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 3H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 2H), 1.22-1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H); LC/MS [$M + H$] = 608.

40

【 0 3 4 2】

より極性の低いジアステレオマー 2 : $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.37 (s, 1H), 7.35-7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.05-7.08 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.42-6.48 (dd, $J = 4, 14$ Hz, 1H), 5.10-5.30 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 3H), 4.02-4.04 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 3.44

50

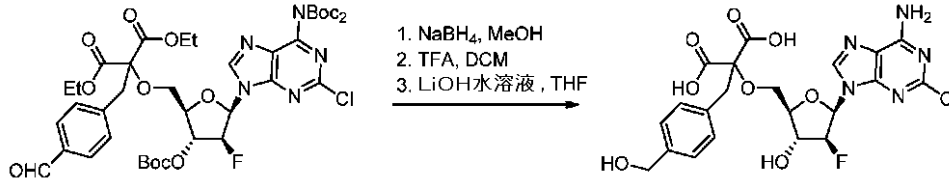
(s, 2H), 1.22-1.25 (t, J = 7 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 608.

【0343】

(実施例14)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) マロン酸の合成

【化105】



10

【0344】

ステップ1:

実施例2に対して記載されている手順に従いジエチル2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートおよび4 - (プロモメチル) ベンズアルデヒドから調製した、EtOH中の2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ホルミルベンジル) マロン酸 (200 mg , 0 . 23 mmol) の溶液に、0 で NaBH₄ (11 mg , 0 . 29 mmol) を添加した。結果として生じた混合物を15分間攪拌してから、これを1N HCl水溶液でクエンチした。有機揮発物を減圧下で除去し、水層をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄) 、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0 ~ 20% EtOAc) により精製して、対応するベンジルアルコールを得た。

20

【0345】

ステップ2 ~ 3:

実施例2に対して記載されている手順に従い、最終ステップから得たベンジルアルコールを2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) マロン酸に変換した。表題化合物を白色の固体として単離した。

30

【0346】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.29 (s, 1H), 7.26-7.29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.14-7.29 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.63-4.72 (dt, J = 4, 18 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14-4.18 (q, J = 4 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 526.

40

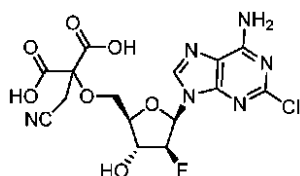
【0347】

(実施例15)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (シアノメチル) マロン酸の合成

50

【化106】



【0348】

ベンジルを2-プロモアセトニトリルで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【0349】

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.43 (bs, 1H), 6.41-6.48 (dd, $J = 4, 15$ Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.15 (s, 2H); LC/MS [$M + H$] = 445.

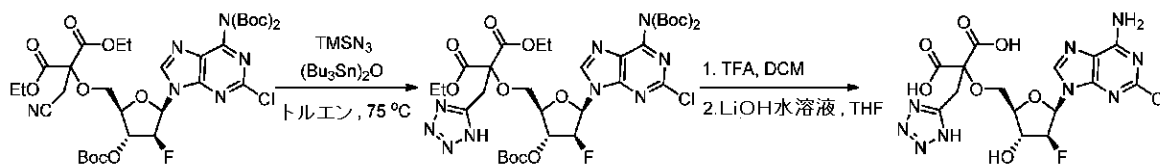
【0350】

(実施例16)

2-((2R, 3R, 4S, 5R)-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

20

【化107】



【0351】

ステップ1:

実施例15の合成からの、トルエン(5 mL)中のジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(シアノメチル)(103 mg, 0.129 mmol)の溶液に、アジドトリメチルシラン(234 μL , 1.8 mmol)を3日間の期間にわたりいくつかの部分に分けて添加し、これに続いてビス(トリブチルスズ)オキシド(20 μL , 0.0386 mmol)を添加し、反応混合物を75 で3日間加熱してから、これを減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中0~4% MeOH)により精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)マロネートを得た。

30

40

【0352】

ステップ2:

上記実施例2に対して記載されている通り進行することによって、ジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)マロネートを白色の固体

50

として表題化合物に変換した。

【0353】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.58 (s, 1H), 6.44-6.50 (dd, J = 4, 14 Hz, 1H), 5.09-5.29 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.59-4.68 (dt, J = 4, 17 Hz, 1H), 4.19-4.22 (q, J = 5 Hz, 1H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.83 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 488.

【0354】

(実施例17)

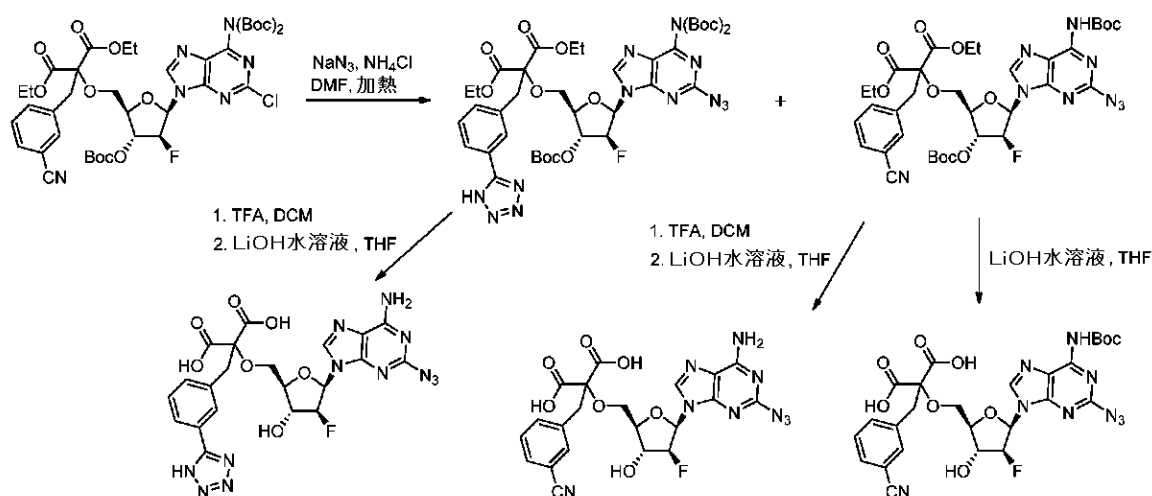
2 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - アジド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸;

10

2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - アジド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロン酸; および

2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (2 - アジド - 6 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロン酸の合成

【化108】



20

30

【0355】

ステップ1:

DMF (1.5 mL) 中のジエチル 2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロネート (230 mg, 0.26 mmol) (ジエチル 2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを 3 - (プロモメチル) ベンゾニトリルと反応させることにより、上記実施例2に記載の通り調製)、NaN₃ (26 mg, 0.39 mmol) およびNH₄Cl (18 mg, 0.34 mmol) の混合物を100 で5時間加熱してから、これを室温に冷却した。粗製反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した。水層をEtOAcでさらに抽出した(2x)。合わせた有機層をラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濃縮した。粗製物を逆相HPLCにより精製して、ジエチル 2 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - アジ

40

50

ド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートおよびジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (2 - アジド - 6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロネートを得た。

【0356】

ステップ 2 :

次いで、ジエチル 2 - (3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - アジド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートおよびジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (2 - アジド - 6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロネートを実施例 2 に対して記載されている手順に従い対応する表題化合物に変換した。

【0357】

2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - アジド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロン酸 :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.66 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46-7.48 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.33-7.35 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.52-6.57 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H), 5.17-5.38 (dt, J = 5, 52 Hz, 1H), 4.64-4.75 (dt, J = 4, 17 Hz, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.97-4.16 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 528.

【0358】

2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (2 - アジド - 6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - シアノベンジル) マロン酸 :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46-7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31-7.36 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.57-6.62 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.16-5.36 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.63-4.87 (dt, J = 4, 17 Hz, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 2H), 1.60 (s, 9H); LC/MS [M + H] = 628.

【0359】

2 - (3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - アジド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸 :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.19 (bs, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.77-7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49-7.52 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36-7.41 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.32-6.38 (dd, J = 5, 13 Hz, 1H), 5.05-5.25 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.66-4.75 (dt, J = 4, 18 Hz, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 564.

【0360】

(実施例 18)

2 - (((2 S, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸 ;

および

10

20

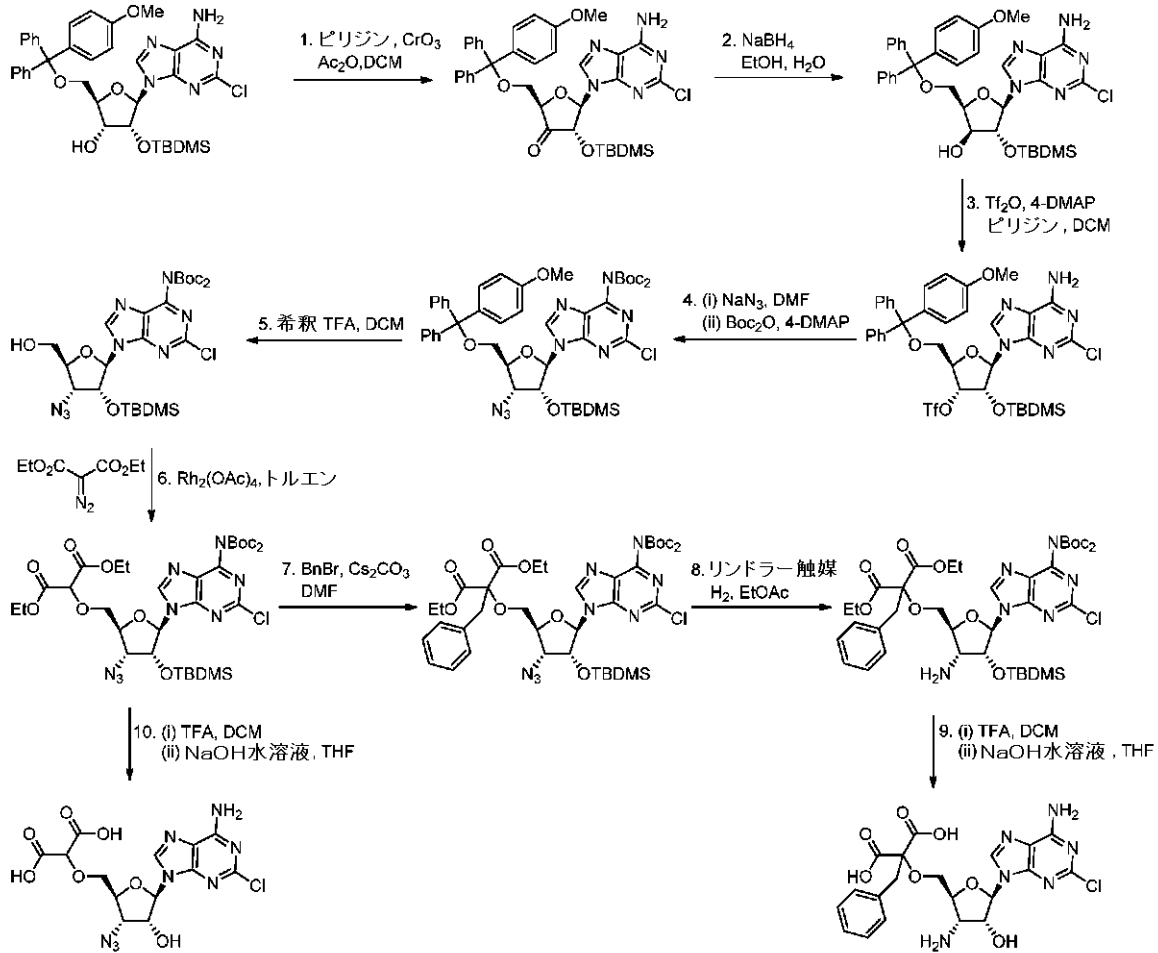
30

40

50

2 - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸の合成

【化109】



10

20

30

【0361】

ステップ1:

CH₂Cl₂ (60 mL) 中の三酸化クロム (2.59 g、25.9 mmol) の攪拌懸濁液に、ピリジン (4.19 mL、51.8 mmol) を滴下添加した後、無水酢酸 (2.45 mL、25.9 mmol) を直ちに添加した。この褐色スラリーを室温で10分間攪拌した。この混合物に、CH₂Cl₂ (36 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ - 2 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オール (2 - クロロアデノシンから Koole, L.H. ら、Acta Chemica Scandinavica、43巻、665 ~ 669頁、1989年) により報告された手順に従い合成した) の溶液 (5.95 g、8.64 mmol) を添加した。結果として生じた混合物を室温で18時間攪拌してから、EtOAc を溶離液として使用して、これを短いシリカプラグに通した。濾液を EDTA (2 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ - 2 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - ジヒドロフラン - 3 (2H) - オンを得た (4.19 g、71% 収率)。

40

【0362】

50

ステップ 2 :

EtOH (42 mL) と水 (2.1 mL) の混合物中の (2R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - ジヒドロフラン - 3 (2H) - オン (4.19 g, 6.11 mmol) の溶液を 5 で 20 分間攪拌してから、水素化ホウ素ナトリウム (324 mg, 8.55 mmol) を添加した。反応物を 5 時間攪拌してから、その pH が 5 に到達するまで、これを 1N HCl 水溶液で慎重にクエンチした。反応混合物を EtOAc (100 mL) で分配した。有機層を分離し、水 (3 × 50 mL)、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮した。粗残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (((4 - メトキシ - フェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - オールを得た (2.19 g, 52 % 収率)。

【0363】

ステップ 3 :

CH₂Cl₂ (33 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (((4 - メトキシ - フェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オール (2.19 g, 3.18 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下、0 でピリジン (2.3 mL, 28.6 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (1.13 g, 9.22 mmol) を添加した。反応混合物を 15 分間攪拌してから、Tf₂O (0.803 mL, 4.77 mmol) を添加した。反応物を 0 で 15 分間攪拌してから、これを周辺温度まで加温して、さらに 4 時間攪拌した。水 (22 mL) の添加により、反応混合物をクエンチした。有機層を分離し、脱水し (MgSO₄)、濃縮した。粗残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 - イルトリフルオロメタンスルホネートを得た (2.00 g, 76 % 収率)。

【0364】

ステップ 4 :

DMF (33 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - イルトリフルオロメタンスルホネート (1.65 g, 2.01 mmol) の溶液に、0 でアジ化ナトリウム (1.31 g, 20.1 mmol) を慎重に添加した。反応物を周辺温度に加温して、6 時間攪拌してから、これを EtOAc (100 mL) で分配した。有機層を分離し、水 (2 × 22 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水して、濃縮した。THF (5 mL) 中の粗製油状物に、Boc₂O (1.70 g, 7.64 mmol) および 4 - DMA P (24 mg, 0.20 mmol) を添加した。反応物をアルゴン下で 13 時間攪拌してから、これを濃縮し、粗残渣を SiO₂ 上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2R, 3R, 4R, 5S) - 4 - アジド - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た (2 つのステップに対して、1.19 g, 65 % 収率)。

【0365】

ステップ 5 :

tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2R, 3R, 4R, 5

10

20

30

40

50

S) - 4 - アジド - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメート (1 . 19 g、1 . 30 mmol) の溶液に、DCM (30 mL) 中、アルゴン雰囲気下、室温でトリフルオロ酢酸 (0 . 483 mL、6 . 50 mmol) を滴下添加した。反応物を7時間攪拌してから、これを濃縮した。粗残渣をSiO₂上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アジド - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た (548 mg、69%収率)。

10

【0366】

ステップ6:

tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アジド - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメート (385 mg、0 . 60 mmol) およびジエチル 2 - ジアゾマロネート (145 mg、0 . 78 mmol) の混合物を25 mL丸底フラスコに充填し、トルエンで2回共沸混合した。結果として生じた油状物をトルエン (3 . 9 mL) に溶解させた後、酢酸ロジウム (II) ダイマー (27 mg、0 . 06) mmol をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を75 °Cで3時間加熱してから、これを濃縮した。粗残渣をSiO₂上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを得た (234 mg、48%収率)。

20

【0367】

ステップ7:

DMF (2 . 3 mL) 中のジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (234 mg、0 . 29 mmol) の溶液に、0 °Cでオープン乾燥した炭酸セシウム (191 mg、0 . 59 mmol) を添加した。結果として生じた懸濁液を30分間攪拌した後、臭化ベンジル (70 μL、0 . 59 mmol) を滴下添加した。反応物を周辺温度に加熱して、14時間攪拌してから、これをEtOAc (25 mL) と水 (22 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水 (22 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水して、濃縮した。粗残渣をSiO₂上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネートを得た (100 mg、38%収率)。

30

40

【0368】

ステップ8:

EtOAc (2 . 0 mL) 中のジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (100 mg、0 . 11 mmol) の溶液をアルゴン気体で3回パーズした後、アルゴン気体のブランケット下でリンドラー触媒 (15 mg、15重量%) を添加した。次いで、反応混合物をパーズし (3回)、H₂の1気圧下で18時間攪拌した。反応混合物

50

を、セライトを通して濾過し、DCM (10 mL) ですすいだ。濾液を濃縮して、ジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (92 mg、94 % 収率) を得、これを、次のステップでさらなる精製なしで使用した。

【0369】

ステップ 9 :

DCM (2 . 3 mL) と水 (92 μ L) の混合物中のジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (92 mg、0 . 11 mmol) の溶液に、これに続いて TFA (0 . 92 mL) を滴下添加した。反応物を 16 時間攪拌してから、これを蒸発乾燥し、アセトニトリルで 2 回共沸混合した。結果として生じた油状物を THF (1 . 5 mL) 中に溶解させ、4 M NaOH (106 μ L、0 . 42 mmol) を室温で添加した。反応物を 10 時間後攪拌してから、これを濃縮乾燥させた。粗残渣を逆相 HPLC により精製して、2 - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸を得た。

【0370】

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD, 300 MHz) 8.35 (s, 1H), 7.10-7.77 (m, 5H), 6.45-6.52 (dd, J = 4, 10 Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt, J = 4.5, 52 Hz, 1H), 4.65-4.73 (dt, J = 5, 17 Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 2H), 3.45-3.59 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 493.

【0371】

ステップ 10 :

ステップ 9 に記載されている同様の脱保護条件下で、2 - (((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸をジエチル 2 - (((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートから調製した。

【0372】

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD, 300 MHz) 8.87 (bs, 1H), 6.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.17-5.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.81-3.91 (q, J = 0 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 429.

【0373】

(実施例 19)

2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸の合成

10

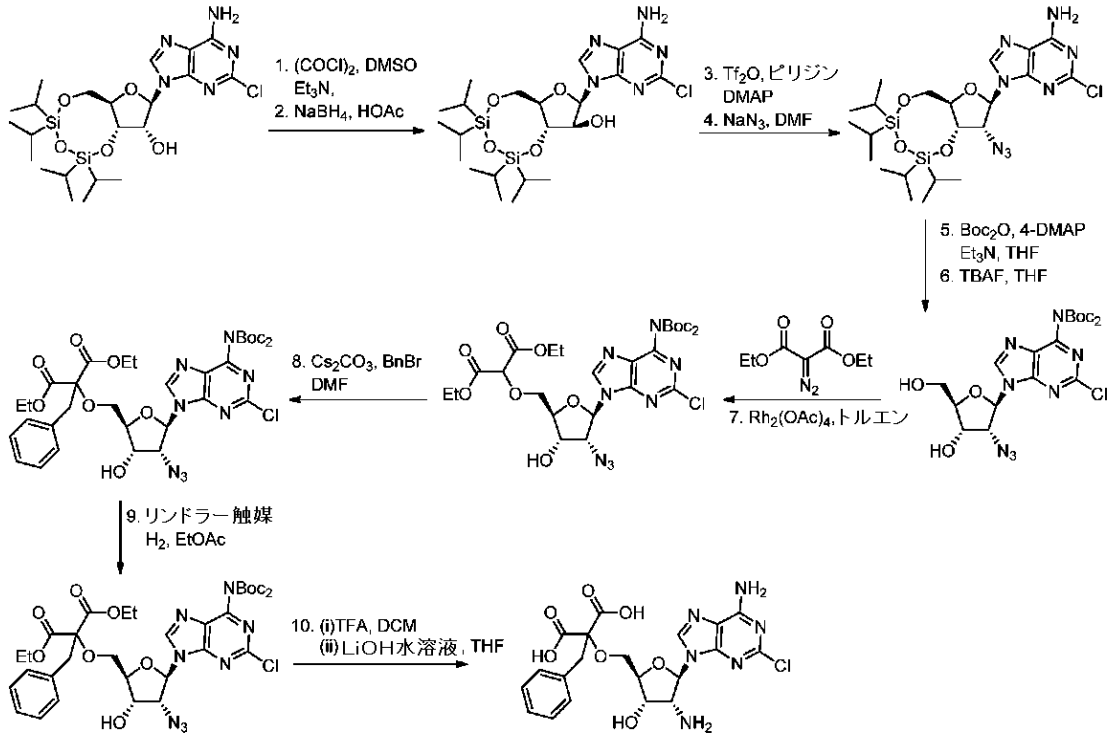
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

20

【 0 3 7 4】

ステップ 1 :

乾燥ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の塩化オキサリル (4 . 1 8 m L 、 4 8 . 7 8 m m o l) の冷却 (- 7 0) 溶液に、ジクロロメタン (1 8 m L) 中の乾燥 D M S O (7 . 1 m L 、 9 9 . 4 4 m m o l) の溶液をアルゴン雰囲気下で滴下添加した。3 0 分間撹拌した後、Secrist, John A., IIIら ; (Journal of Medicinal Chemistry、3 1 巻、4 0 5 ~ 1 0 頁、1 9 8 8 年) ; およびChen, Robert H.K. (米国特許第 5 2 0 8 3 2 7 号) により報告された手順に従い、2 - クロロアデノシンから合成した、ジクロロメタンと T H F (4 6 m L 、 1 : 1 / v : v) の混合物中の (6 a R , 8 R , 9 R , 9 a S) - 8 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトライソプロピルテトラヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - f] [1 , 3 , 5 , 2 , 4] トリオキサジシロシン - 9 - オール (1 0 . 2 1 g 、 1 8 . 7 6 m m o l) の溶液を 3 0 分間の期間にわたり滴下添加した後、シリンジを介してトリエチルアミン (1 6 m L 、 1 1 4 . 4 4 m m o l) を滴下添加した。冷却槽を除去し、混合物を室温で 1 . 5 時間撹拌してから、クロロホルム (1 9 0 m L) および水 (6 5 0 m L) を添加し、混合物の pH を 2 N H C l 水溶液で中性に調節した。有機層を分離し、水相をクロロホルム (2 × 1 9 0 m L) でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し (M g S O 4) 、セライトのショートプラグを通して濾過した。濾液を濃縮して、固体として、(6 a R , 8 R , 9 a R) - 8 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトライソプロピルジヒドロ - 6 H - フロ [3 , 2 - f] [1 , 3 , 5 , 2 , 4] トリオキサジシロシン - 9 (6 a H) - オン (8 . 3 7 g) を得、これを次のステップでさらなる精製なしで使用した。

30

40

【 0 3 7 5】

ステップ 2 :

乾燥 T H F (1 3 0 m L) 中の N a B H 4 (2 . 5 1 g 、 6 6 . 4 m m o l) の懸濁液に、アルゴン雰囲気下、0 で氷酢酸 (1 9 . 3 m L 、 3 3 7 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を 1 . 5 時間撹拌した後、シリンジを介して、テトラヒドロフラン (3 0 m L) 中の (6 a R , 8 R , 9 a R) - 8 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9

50

-イル)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルジヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-9(6aH)-オン(3g、5.53mmol)の溶液を添加した。混合物を0で4時間攪拌した。有機揮発物を減圧下で除去し、残渣をEtOAc(115mL)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(115mL)で分配した。有機相を分離し、水層をEtOAc(2×100mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、泡状物質として、(6aR, 8R, 9R, 9aS)-8-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-9-オール(2.69g)を得た。

【0376】

10

ステップ3:

無水ジクロロメタン(90mL)中の(6aR, 8R, 9R, 9aS)-8-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-9-オール(2.297g、4.22mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下でピリジン(3.1mL、38mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.5g、12.24mmol)を添加した。混合物を0に冷却し、15分間攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.1mL、6.33mmol)を滴下添加した。5分間攪拌した後、冷却槽を除去し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応を冷水(90mL)でクエンチした。有機相を分離し、水相をDCM(2×80mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中25~85%EtOAc)により精製して、白色の固体として、(6aR, 8R, 9S, 9aR)-8-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]-トリオキサジシロシン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.9g)を得た。

20

【0377】

ステップ4:

無水DMF(12mL)中の(6aR, 8R, 9S, 9aR)-8-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.9g、2.8mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下でアジ化ナトリウム(1.83g、28.1mmol)を添加した。混合物を24時間攪拌してから、これをEtOAc(120mL)およびブライン(120mL)で分配した。有機相を分離し、水相をEtOAc(2×100mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、固体として、9-((6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-アジド-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン(1.48g)を得た。

30

【0378】

40

ステップ5:

無水THF(31mL)中の9-((6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-アジド-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン(1.48g、2.59mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下で4-ジメチルアミノピリジン(153mg、1.25mmol)を、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(1.2g、5.5mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌してから、これをEtOAc(40mL)およびブライン(60mL)で分配した。有機相を分離し、水相をEtOAc(2×40mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン

50

中15% EtOAc)により精製して、粘性油状物として、tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(9-(6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-アジド-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)ジ-カルバメート(1.857g)を得た。

【0379】

ステップ6:

無水THF(13mL)中のtert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(9-(6aR, 8R, 9R, 9aS)-9-アジド-2, 2, 4, 4-テトライソプロピルテトラヒドロ-6H-フロ[3, 2-f][1, 3, 5, 2, 4]トリオキサジシロシン-8-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)ジ-カルバメート(1.85g、2.41mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下、0 でフッ化テトラブチルアンモニウム(6.3mL、THF中1.0M、6.3mmol)の溶液を滴下添加した。フラスコを6 で一晩攪拌してから、これをEtOAc(50mL)およびブライン(50mL)で分配した。有機相を分離し、水相をEtOAc(2×40mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中55%EtOAc)により精製して、固体として、tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(9-(2R, 3R, 4S, 5R)-3-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)カルバメート(1.117g)を得た。

【0380】

ステップ7:

乾燥トルエン(2mL)中のtert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(9-(2R, 3R, 4S, 5R)-3-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)カルバメート(408mg、0.77mmol)およびRh₂(OAc)₄(14mg、0.04mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチル2-ジアゾマロネート(173mg、0.93mmol)を添加した。結果として生じた混合物を75 で3時間攪拌してから、これを周辺温度に冷却した。次いで、反応混合物をEtOAc(20mL)およびブライン(20mL)で分配した。有機相を分離し、水相をEtOAc(2×20mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中60%EtOAcで溶出する分取薄層クロマトグラフィープレートにより精製して、粘性油状物として、ジエチル2-(2R, 3S, 4R, 5R)-4-アジド-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(167mg)を得た。

【0381】

ステップ8:

乾燥DMF(1.5mL)中のジエチル2-(2R, 3S, 4R, 5R)-4-アジド-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(167mg、0.24mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下で炭酸セシウム(119mg、0.37mmol)を、次いで臭化ベンジル(44mg、0.26mmol)を添加した。追加量のCs₂CO₃(60mg)およびBnBr(40mg)を反応物に1.5時間にわたり添加し、追加の1時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc(20mL)およびブライン(20mL)で分配した。有機相を分離し、水相をEtOAc(2×20mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン中40%EtOAcで溶出する)により精製して、粘性油状物として、ジエチル2

- (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネートを得た。

【 0 3 8 2 】

ステップ 9 :

エタノール (4 mL) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (101 mg , 0.13 mmol) の溶液に、リンドラ触媒 (25 mg) を添加し、次いで H₂ の 1 気圧下で 18 時間攪拌した。セライトのプラグを通して反応混合物を濾過し、メタノールですすいだ。濾液を濃縮して、生成物としてジエチル 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (100 mg) を得た。

10

【 0 3 8 3 】

ステップ 10 :

THF (1.5 mL) および水 (0.75 mL) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - アジド - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (100 mg , 0.13 mmol) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (65 mg , 1.56 mmol) を添加した。物質を周辺温度で 5 時間激しく攪拌し、次いで 6 で 6 時間攪拌してから、これを 0 に冷却した後、1 N HCl 水溶液 (1.7 mL) を添加した。反応混合物を濃縮して、オフホワイト色の粉末 (66 mg) を得た。次いで、この物質をジクロロメタン (1.5 mL , 1 : 1 / v : v) 中のトリフルオロ酢酸の溶液中に溶解させ、1 時間攪拌してからこれを濃縮した。残渣をジクロロメタン (5 x 5 mL) 中に溶解させ、毎回濃縮した。粗製物を逆相 HPLC により精製して、固体として、2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - アミノ - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸 (18 mg) を得た。

20

30

【 0 3 8 4 】

¹H NMR (CD₃OD , 300 MHz) 8.29 (s , 1H) , 7.26-7.16 (m , 5H) , 6.36 (d , J = 9 Hz , 1H) , 4.6 (d , J = 5 Hz , 1H) , 4.53-4.47 (m , 1H) , 4.43 (bs , 1H) , 4.01 (dd , J = 2 , 11 Hz , 1H) , 3.80 (dd , J = 2 , 10 Hz , 2H) , 3.46 (bs , 2H) ; LC/MS [M + H] = 493.

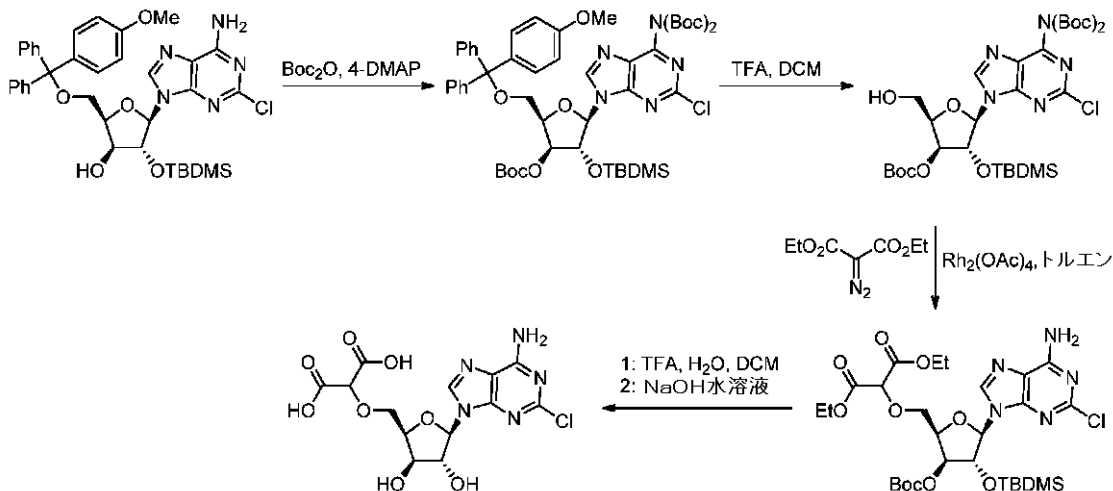
【 0 3 8 5 】

(実施例 20)

2 - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸の合成

40

【化 1 1 1】



10

【0386】

ステップ 1 :

Koole, L. H.ら、Acta Chemica Scandinavica、43巻、665～669頁、1989年により報告された手順に従い2 - クロロアデノシンから合成した、THF (3 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (((4 - メトキシフェニル) ジフェニルメトキシ) メチル) - テトラヒドロフラン - 3 - オールの溶液 (160 mg、0.24 mmol) に、Boc₂O (211 mg、0.96 mmol) および 4 - DMAP (6 mg、0.05 mmol) を添加した。反応物をアルゴン雰囲気下で13時間攪拌してから、これを濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (((4 - メトキシフェニル) - ジフェニルメトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た (190 mg、79% 収率)。

20

30

【0387】

ステップ 2 :

DCM (4.8 mL) 中の上記生成物 (190 mg、0.19 mmol) の溶液に、室温で TFA (71 μL、0.95 mmol) を滴下添加した。反応物をアルゴン雰囲気下で5時間攪拌してからこれを濃縮した。粗残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た (84 mg、63% 収率)。

40

【0388】

ステップ 3 :

tert - ブチル (tert - ブトキシカルボニル) (9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 6 - イル) カルバメート (84 mg、0.12 mmol) およびジエチル 2 - ジアゾマロネート (28 mg、0.15 mmol) の混合物を10 mL 丸底フラスコに充填し、トルエンで2回共沸混合した。アルゴン雰囲気下で残渣をトルエン (1.0 mL) に溶解させた後、酢酸ロジウム (II) ダイマー (4 mg、0.01 mmol) を添加した。反応混合物を75℃で3時間攪拌してから、これを冷却して、濃縮

50

した。粗残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - ((tert - プチルジメチルシリル) オキシ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを得た (40 mg、42% 収率)。

【0389】

ステップ 4 :

DCM (2 mL) および水 (40 μ L) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - ((tert - プチルジメチルシリル) オキシ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (40 mg、0.05 mmol) の溶液に、これに続いて TFA (0.50 mL) を滴下添加した。反応物を 13 時間攪拌してから、これを蒸発乾固し、アセトニトリルで 2 回共沸混合した。残渣を THF (1.5 mL) 中に溶解させ、4 M NaOH (50 μ L、0.20 mmol) を室温で添加した。反応物を 6 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗残渣を逆相 HPLC により精製して、所望の化合物 2 - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸を得た。

【0390】

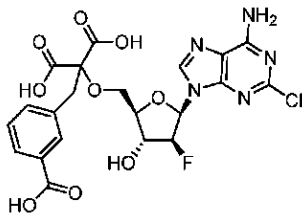
$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD, 300 MHz) 8.88 (s, 1H), 6.05 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.18-5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.52-4.63 (dt, J = 5, 34 Hz, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 404.

【0391】

(実施例 21)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - カルボキシベンジル) マロン酸の合成

【化 112】



【0392】

臭化ベンジルをメチル 3 - (プロモメチル) ベンゾエートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0393】

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD, 300 MHz) 8.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.84 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.52-7.55 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.25-7.30 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.40-6.46 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.66-4.73 (dt, J = 5, 17 Hz, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 540.

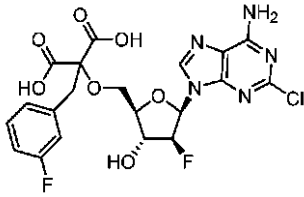
【0394】

(実施例 22)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン -

9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)
 - 2 - (3 - フルオロベンジル) マロン酸の合成

【化 1 1 3】



10

【 0 3 9 5】

臭化ベンジルを 3 - フルオロベンジルプロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 3 9 6】

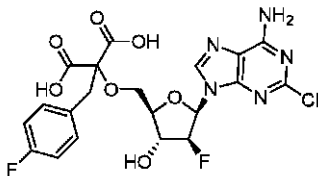
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.33 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.41-6.47 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.09-5.29 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.65-4.74 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.15-4.19 (q, J = 4 Hz, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 514.

【 0 3 9 7】

(実施例 2 3)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)
 - 2 - (4 - フルオロベンジル) マロン酸の合成

【化 1 1 4】



30

【 0 3 9 8】

臭化ベンジルを 4 - フルオロベンジルプロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 3 9 9】

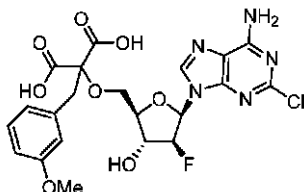
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.33 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.81-6.87 (t, J = 9 Hz, 2H), 6.41-6.47 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.09-5.29 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.65-4.74 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 514.

【 0 4 0 0】

(実施例 2 4)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)
 - 2 - (3 - メトキシベンジル) マロン酸の合成

【化 1 1 5】



50

【0401】

臭化ベンジルを3-メトキシベンジルプロミドで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0402】

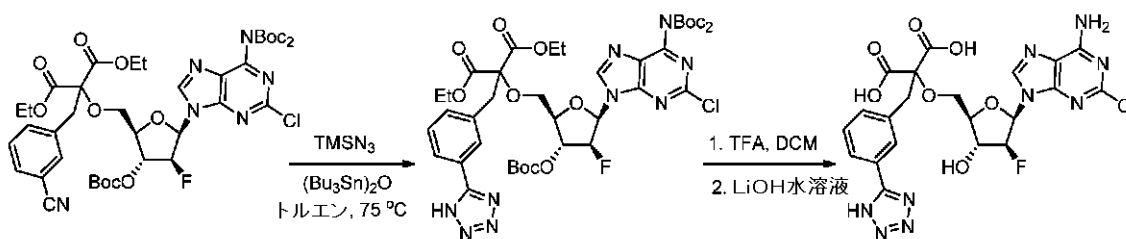
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.41 (s, 1H), 7.01-7.06 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.64-6.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.42-6.48 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H), 5.11-5.31 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.67-4.74 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.94-4.10 (m, 2H), 3.60 (d, J = 1 Hz, 3H), 3.31-3.44 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 526.

【0403】

(実施例25)

2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化116】



【0404】

ステップ1:

実施例2に対する手順に従い、3-(プロモメチル)ベンゾニトリルを用いて、ジエチル2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートから調製した、トルエン(8 mL)中のジエチル2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロ-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-シアノベンジル)マロネートの溶液(380 mg、0.43 mmol)に、アジドトリメチルシラン(350 μL、2.64 mmol)およびビス(トリブチルスズ)オキシド(66 μL、0.13 mmol)を4日間の期間にわたりいくつかの部分に分けて添加した。次いで、反応混合物を75 °Cで4日間加熱してから、これを減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーシリカゲル(DCM中0~4% MeOH)により精製して、ジエチル2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロ-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-1-H-テトラゾール-5-イルベンジル)マロネートを得た。

【0405】

ステップ2:

次いで、上記実施例2に記載されている通り、ジエチル2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロ-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-1-H-テトラゾール-5-イルベンジル)マロネートを表題化合物に変換した。

【0406】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77-7.79 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.47-7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.35-6.46 (m, 1H), 5.06-5.27 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 2H), 3.44-3.62 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 564.

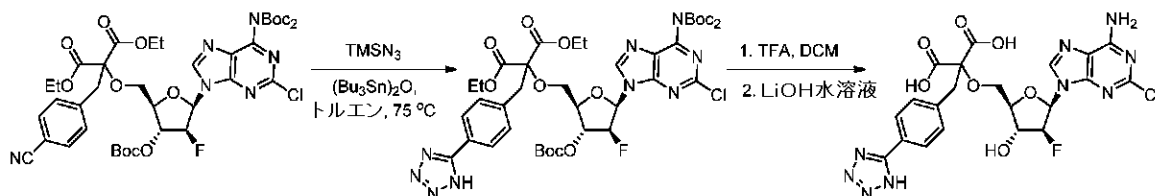
【0407】

(実施例26)

2 - (4 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル) - 2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸の合成

10

【化117】



【0408】

3 - (プロモメチル) ベンゾニトリルを4 - (プロモメチル) ベンゾニトリルで置換することによって、表題化合物を上記実施例25に記載の通り調製し、表題化合物を白色の固体として単離した。

20

【0409】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.79-7.82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.42-6.47 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.09-5.29 (dt, J = 4, 53 Hz, 1H), 4.65-4.74 (dt, J = 4, 17 Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 564.

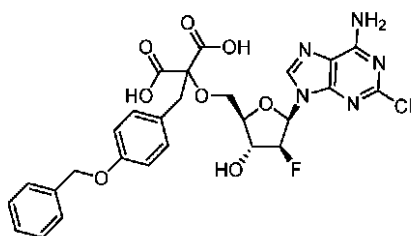
【0410】

(実施例27)

2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジル) マロン酸の合成

30

【化118】



40

【0411】

臭化ベンジルを1 - (ベンジルオキシ) - 4 - (クロロメチル) ベンゼンで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0412】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.33 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.17-7.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.72-6.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 5.10-5.29 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H),

50

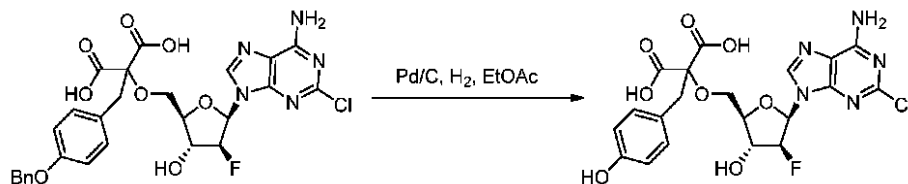
4.66-4.75 (dt, $J = 5, 18$ Hz, 1H), 4.15-4.17 (m, 1H), 3.93-4.08 (m, 2H), 3.30-3.41 (dd, $J = 5, 14$ Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 602.

【0413】

(実施例28)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ヒドロキシベンジル) マロン酸の合成

【化119】



10

【0414】

EtOAc (10 mL) 中の - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) ベンジル) マロン酸 (実施例 27) (280 mg) の溶液に、Pd/C (50 mg 、 10 % 重量) を添加した。結果として生じた混合物を H_2 の 1 気圧下で 1.5 時間攪拌してから、これを濾別した。濾液を濃縮して、白色の固体として表題化合物を得た。

20

【0415】

1H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.33-8.34 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.09-7.12 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.58-6.61 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4, 14$ Hz, 1H), 5.05-5.27 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.63-4.71 (dt, $J = 4, 33$ Hz, 1H), 4.14-4.18 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.46 (bs, 2H); LC/MS [M + H] = 512.

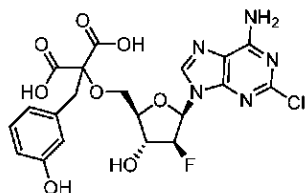
【0416】

(実施例29)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシベンジル) マロン酸の合成

30

【化120】



40

【0417】

臭化ベンジルを 1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (クロロメチル) ベンゼンで置換すること以外は上記実施例 2 および 28 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0418】

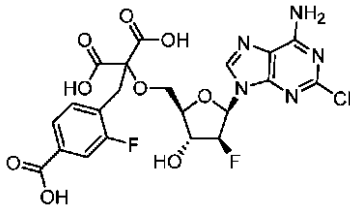
1H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.37 (s, 1H), 6.94-6.99 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.76-6.78 (m, 2H), 6.56-6.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.41-6.46 (dd, $J = 3, 12$ Hz, 1H), 5.08-5.27 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 3.35 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 512.

【0419】

50

(実施例 3 0)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - カルボキシ - 2 - フルオロベンジル) マロン酸の合成
【化 1 2 1】



10

【 0 4 2 0 】

臭化ベンジルをメチル 4 - (プロモメチル) - 3 - フルオロベンゾエートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 4 2 1 】

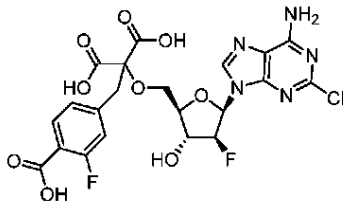
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.25 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 6.38-6.44 (dd, $J = 4, 14$ Hz, 1H), 5.05-5.25 (dt, $J = 5, 52$ Hz, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H); LC/MS [$M + H$] = 558.

20

【 0 4 2 2 】

(実施例 3 1)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - カルボキシ - 3 - フルオロベンジル) マロン酸の合成
【化 1 2 2】



30

【 0 4 2 3 】

臭化ベンジルをメチル 4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロベンゾエートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 4 2 4 】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.32 (bs, 1H), 7.69-7.74 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.41-6.47 (dd, $J = 5, 14$ Hz, 1H), 5.06-5.28 (dt, $J = 5, 52$ Hz, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.44 (bs, 2H); LC/MS [$M + H$] = 558.

40

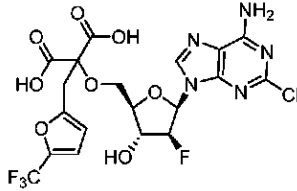
【 0 4 2 5 】

(実施例 3 2)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル) メチル) - マロン酸の合成

50

【化 1 2 3】



【 0 4 2 6】

臭化ベンジルを 2 - (プロモメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フランで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 4 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.38 (s, 1H), 6.78-6.79 (m, 4H), 6.39-6.45 (m, 2H), 5.06-5.26 (dt, $J = 4, 53$ Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, $J = 4, 17$ Hz, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.58 (bs, 2H); LC/MS $[\text{M} + \text{H}] = 554$.

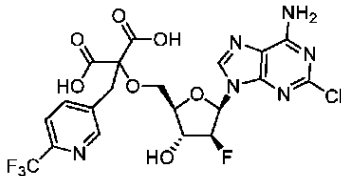
【 0 4 2 8】

(実施例 3 3)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) マロン酸の合成

20

【化 1 2 4】



【 0 4 2 9】

臭化ベンジルを 5 - (プロモメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジンで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

30

【 0 4 3 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.60 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.51-6.59 (dd, $J = 2, 22$ Hz, 1H), 5.08-5.27 (dt, $J = 4, 53$ Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, $J = 5, 17$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.45-3.59 (q, $J = 15$ Hz, 2H); LC/MS $[\text{M} + \text{H}] = 565$.

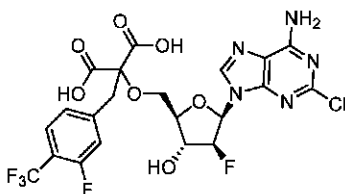
【 0 4 3 1】

(実施例 3 4)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸の合成

40

【化 1 2 5】



50

【0432】

臭化ベンジルを4-(プロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0433】

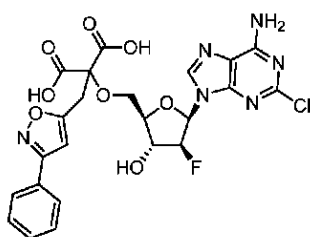
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.76 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 3H), 6.51-6.56 (dd, J = 4, 10 Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt, J = 5, 52 Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J = 5, 17 Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.45-3.59 (q, J = 15 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 582.

【0434】

(実施例35)

2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル)マロン酸の合成

【化126】



【0435】

臭化ベンジルを5-(プロモメチル)-3-フェニルイソキサゾールで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0436】

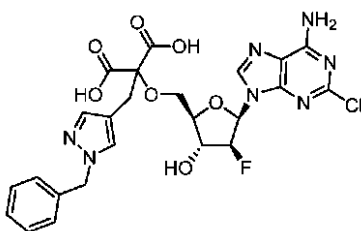
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.96 (s, 1H), 7.40-7.80 (m, 5H), 6.51-6.56 (dd, J = 4, 10 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.18-5.39 (dt, J = 5, 52 Hz, 1H), 4.60-4.69 (dt, J = 5, 17 Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.98-4.19 (m, 2H), 3.45-3.59 (q, J = 15 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 563.

【0437】

(実施例36)

2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)マロン酸の合成

【化127】



【0438】

臭化ベンジルを1-ベンジル-4-(プロモメチル)-1H-ピラゾールで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0439】

10

20

30

40

50

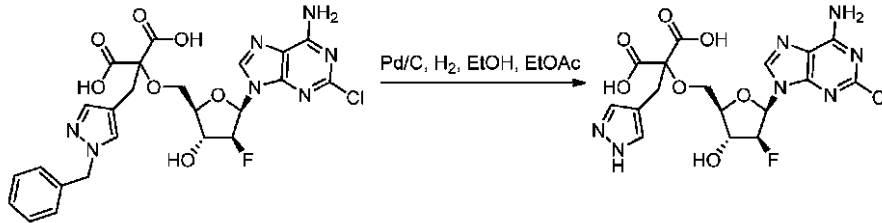
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.414 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.39-6.45 (dd, $J = 4, 12$ Hz, 1H), 5.10-5.31 (m, 3H), 4.65-4.75 (dt, $J = 5, 18$ Hz, 1H), 4.14-4.17 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 576.

【0440】

(実施例37)

2 - ((1H-ピラゾール-4-イル)メチル) - 2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化128】



【0441】

EtOH (0.5 mL) および EtOAc (5 mL) の混合物中、 H_2 の1気圧下での、Pd/C (50 mg, 10重量%) を用いた脱ベンジル化を介して、2 - ((1H-ピラゾール-4-イル)メチル) - 2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸を実施例36 (200 mg) から調製した。1時間後、触媒を濾別し、濾液を濃縮して、白色の固体として表題化合物を得た。

【0442】

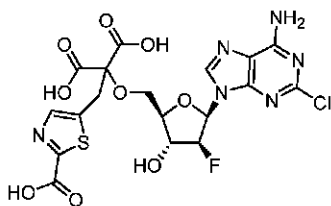
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.46 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.44-6.49 (dd, $J = 5, 12$ Hz, 1H), 5.12-5.31 (dt, $J = 4, 53$ Hz, 1H), 4.68-4.74 (dt, $J = 5, 13$ Hz, 1H), 4.17-4.22 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.36 (bs, 2H); LC/MS [$M + H$] = 486.

【0443】

(実施例38)

2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ) - 2 - (2-カルボキシチアゾール-5-イル)メチル)マロン酸の合成

【化129】



【0444】

臭化ベンジルをメチル4-(プロモメチル)チアゾール-2-カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【0445】

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.38 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.37-7.59 (d,

10

20

30

40

50

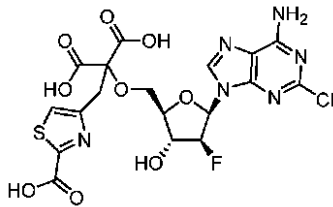
J = 4 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 5.05-5.25 (dt, J = 3, 52 Hz, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.66 (bs, 2H); LC/MS [M + H] = 548.

【0446】

(実施例39)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((2 - カルボキシチアゾール - 4 - イル) メチル) マロン酸の合成

【化130】



10

【0447】

臭化ベンジルをメチル5 - (プロモメチル)チアゾール - 2 - カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

20

【0448】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.48 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 6.41-6.44 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 5.14-5.33 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.73-4.79 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.73 (bs, 2H); LC/MS [M + H] = 547.

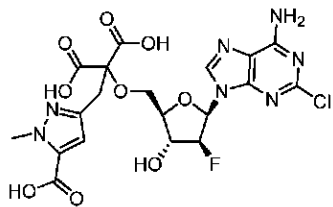
【0449】

(実施例40)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((5 - カルボキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) マロン酸の合成

30

【化131】



【0450】

臭化ベンジルをエチル5 - (プロモメチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

40

【0451】

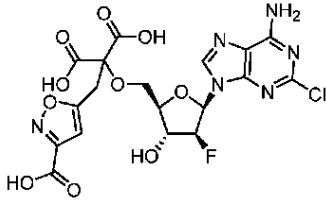
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.90 (bs, 1H), 6.51-6.56 (dd, J = 4, 10 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.19-5.40 (dt, J = 4.7, 52 Hz, 1H), 4.61-4.70 (dt, J = 5, 17 Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.45-3.59 (q, J = 15 Hz, 2H); LC/MS [M + H] = 543.

【0452】

(実施例41)

50

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)
- 2 - ((3 - カルボキシイソキサゾール - 5 - イル) メチル) マロン酸の合成
【化 1 3 2】



10

【 0 4 5 3 】

臭化ベンジルをエチル 5 - (ブロモメチル) イソキサゾール - 3 - カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 4 5 4 】

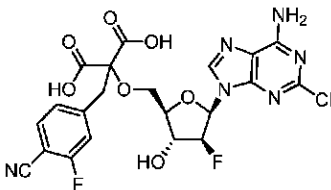
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.98 (bs, 1H), 6.51-6.56 (dd, $J = 4$, 10 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18-5.39 (dt, $J = 5$, 52 Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, $J = 5$, 17 Hz, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 2H), 3.43-3.56 (q, $J = 15$ Hz, 2H); LC/MS [$\text{M} + \text{H}$] = 531.

20

【 0 4 5 5 】

(実施例 4 2)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)
- 2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロベンジル) マロン酸の合成
【化 1 3 3】



30

【 0 4 5 6 】

臭化ベンジルを 4 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロベンゾニトリルで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 4 5 7 】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.35 (bs, 1H), 7.04-7.57 (m, 3H), 6.48-6.54 (dd, $J = 4$, 10 Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt, $J = 5$, 52 Hz, 1H), 4.65-4.75 (dt, $J = 5$, 17 Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.94-4.18 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H); LC/MS [$\text{M} + \text{H}$] = 539.

40

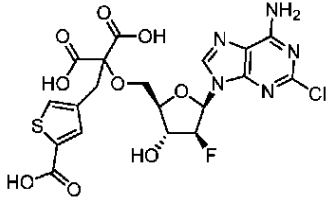
【 0 4 5 8 】

(実施例 4 3)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ)
- 2 - ((5 - カルボキシチオフエン - 3 - イル) メチル) マロン酸の合成

50

【化 1 3 4】



【 0 4 5 9】

臭化ベンジルをエチル 4 - (プロモメチル)チオフェン - 2 - カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 4 6 0】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.40 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.44-6.49 (dd, J = 3, 11 Hz, 1H), 5.03-5.30 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 546.

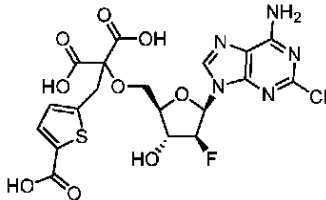
【 0 4 6 1】

(実施例 4 4)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((5 - カルボキシチオフェン - 2 - イル) メチル) マロン酸の合成

20

【化 1 3 5】



30

【 0 4 6 2】

臭化ベンジルをエチル 5 - (プロモメチル)チオフェン - 2 - カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 4 6 3】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.36 (s, 1H), 7.52-7.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.99-7.00 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.41-6.47 (dd, J = 4, 14 Hz, 1H), 5.07-5.26 (dt, J = 3, 48 Hz, 1H), 4.68-4.76 (dt, J = 4, 18 Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.66 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 546.

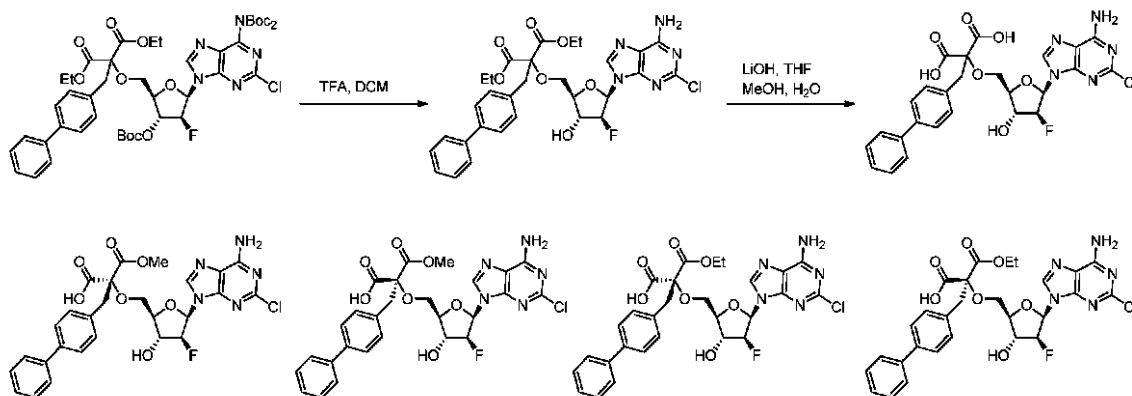
【 0 4 6 4】

(実施例 4 5)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (カルボキシメチル) ベンジル) マロン酸の合成

40

【化137】



10

【0468】

ステップ1:

実施例2に対して記載されている手順に従い、4-フェニルベンジルプロミドを用いて N6, N6-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-2'-アラビノ-フルオロ-2'-デオキシ-3'-O-(tert-ブトキシカルボニル)-2-クロロ-アデノシンをアルキル化することにより調製した、ジエチル2-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R,3R,4S,5R)-5-(6-N-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(200mg、0.22mmol)を、DCM(5mL)に溶解させた後、TFA(1.5mL)を室温で添加した。結果として生じた混合物を7時間撹拌してから、これを濃縮した。残渣をDCM(3×5mL)中に再溶解させ、減圧下で濃縮して、過剰なTFAを毎回除去して、ジエチル2-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得た。

20

30

【0469】

ステップ2:

MeOH(2mL)、THF(2mL)およびH₂O(2mL)の混合物中のジエチル2-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(0.22mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(90mg、2.15mmol)を添加した。結果として生じた混合物を室温で5時間撹拌してから、有機揮発物を減圧下で除去した。残渣をH₂O(2mL)に再溶解させ、1N HCl水溶液でpH5に酸性化してから、これを減圧下で濃縮した。粗残渣を逆相HPLCにより精製して、白色の固体として表題化合物を得た。

40

【0470】

2-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-((2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸:

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.34 (bs, 1H), 7.27-7.46 (m, 9H), 6.41-6.46 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 5.09-5.30 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.68-4.77 (dt, J = 4, 18 Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 572.

50

【0471】

2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメチル) - 2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (メチルジアステレオマー 1) :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.31 (bs, 1H), 7.26-7.48 (m, 9H), 6.42-6.47 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 5.10-5.31 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.67-4.77 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 586.

【0472】

2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメチル) - 2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (メチルジアステレオマー 2) :

【0473】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.31 (bs, 1H), 7.25-7.47 (m, 9H), 6.40-6.46 (dd, J = 4, 12 Hz, 1H), 5.10-5.30 (dt, J = 4, 53 Hz, 1H), 4.66-4.76 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 586.

【0474】

2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメチル) - 2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (エチルジアステレオマー 1) :

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.33 (bs, 1H), 7.26-7.48 (m, 9H), 6.44-6.49 (dd, J = 5, 8 Hz, 1H), 5.11-5.31 (dt, J = 4, 53 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 3H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.44 (bs, 2H), 1.24-1.28 (t, J = 7 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 600.

【0475】

2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメチル) - 2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパン酸 (エチルジアステレオマー 2) :

【0476】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.31 (bs, 1H), 7.25-7.47 (m, 9H), 6.40-6.46 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 5.10-5.30 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.68-4.77 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.22-4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.10-4.19 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 1.25-1.30 (t, J = 7 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 600.

【0477】

(実施例 47)

2 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) マロン酸の合成

10

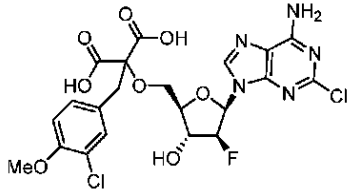
20

30

40

50

【化 1 3 8】



【 0 4 7 8】

臭化ベンジルを 4 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 1 - メトキシベンゼンで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 4 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.34 (bs, 1H), 7.27-7.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.27-7.28 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 6.77-6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.43-6.48 (dd, $J = 4, 11$ Hz, 1H), 5.11-5.31 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.69-4.83 (dt, $J = 5, 17$ Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.27-3.34 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 560.

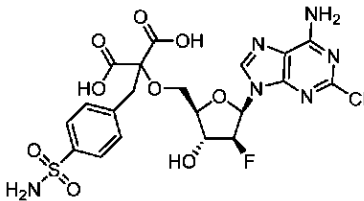
【 0 4 8 0】

(実施例 4 8)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - スルファモイルベンジル) マロン酸の合成

20

【化 1 3 9】



30

【 0 4 8 1】

臭化ベンジルを 4 - (プロモメチル) ベンゼンスルホンアミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 4 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.70-7.73 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.47-7.49 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4, 14$ Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.62-4.70 (dt, $J = 5, 17$ Hz, 1H), 4.16-4.20 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 575.

40

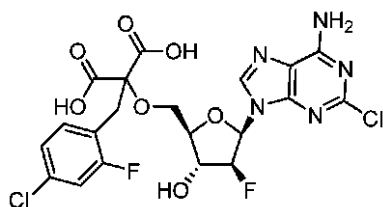
【 0 4 8 3】

(実施例 4 9)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) マロン酸の合成

50

【化 1 4 0】



【 0 4 8 4】

臭化ベンジルを 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジルブロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 4 8 5】

[M + H] = 5 4 8 。

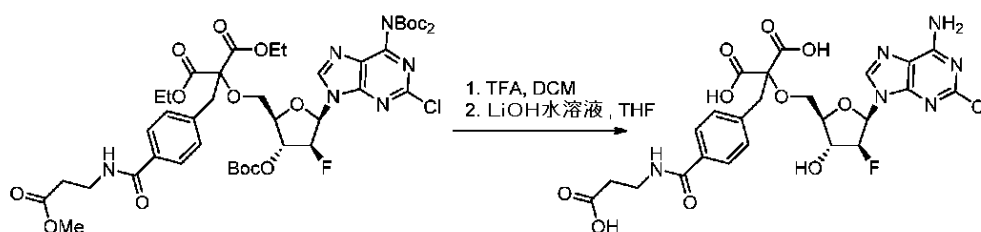
【 0 4 8 6】

(実施例 5 0)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ((2 - カルボキシエチル) カルバモイル) - ベンジル) マロン酸の合成

【化 1 4 1】

20



【 0 4 8 7】

臭化ベンジルをメチル 3 - (4 - (プロモメチル) ベンズアミド) プロパノエートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り、ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ((3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) カルバモイル) - ベンジル) マロネートを調製した。表題化合物を白色の固体として単離した。

30

【 0 4 8 8】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.25 (s, 1H), 7.59-7.62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37-7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.40-6.46 (dd, J = 5, 14 Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J = 4, 18 Hz, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.57-3.62 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 2.59-2.64 (t, J = 7 Hz, 3H); LC/MS [M + H] = 611 。

40

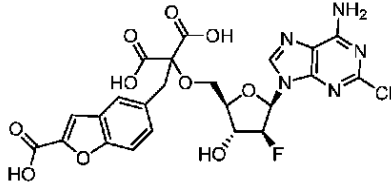
【 0 4 8 9】

(実施例 5 1)

- (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((2 - カルボキシベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - マロン酸の合成

50

【化 1 4 2】



【 0 4 9 0】

臭化ベンジルをメチル 5 - (プロモメチル) ベンゾフラン - 2 - カルボキシレートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 4 9 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.21 (s, 1H), 7.64-7.67 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39-7.42 (dd, $J = 1, 9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.45-6.49 (dd, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 5.16-5.38 (dt, $J = 6, 53$ Hz, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 3.88-3.93 (dd, $J = 3, 10$ Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 580.

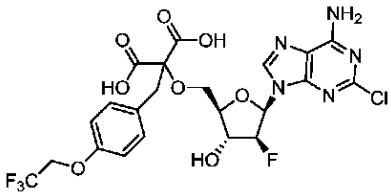
【 0 4 9 2】

(実施例 5 2)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル) マロン酸の合成

20

【化 1 4 3】



【 0 4 9 3】

臭化ベンジルを 1 - (プロモメチル) - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ベンゼンで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

30

【 0 4 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.31 (s, 1H), 7.23-7.26 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.76-6.79 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4, 13$ Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.65-4.73 (dt, $J = 4, 17$ Hz, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 594.

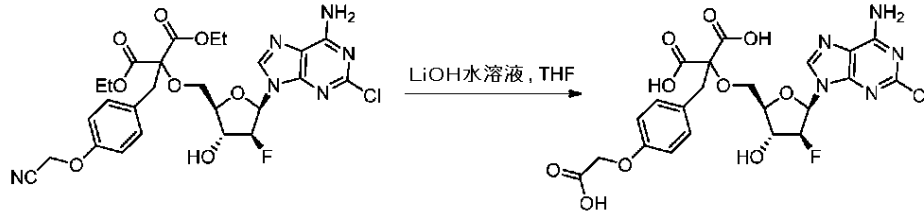
【 0 4 9 5】

(実施例 5 3)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (カルボキシメトキシ) ベンジル) マロン酸の合成

40

【化144】



【0496】

ステップ1:

臭化ベンジルを2-(4-(プロモメチル)フェノキシ)アセトニトリルで置換すること以外は上記実施例2に記載されている手順に従い、ジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(シアノメトキシ)ベンジル)マロネートを調製した。

【0497】

ステップ2:

次いで、THF中LiOH水溶液の処置を用いて、ジエチル2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(シアノメトキシ)ベンジル)マロネートを対応する酸に加水分解した。表題化合物を白色の固体として単離した。

【0498】

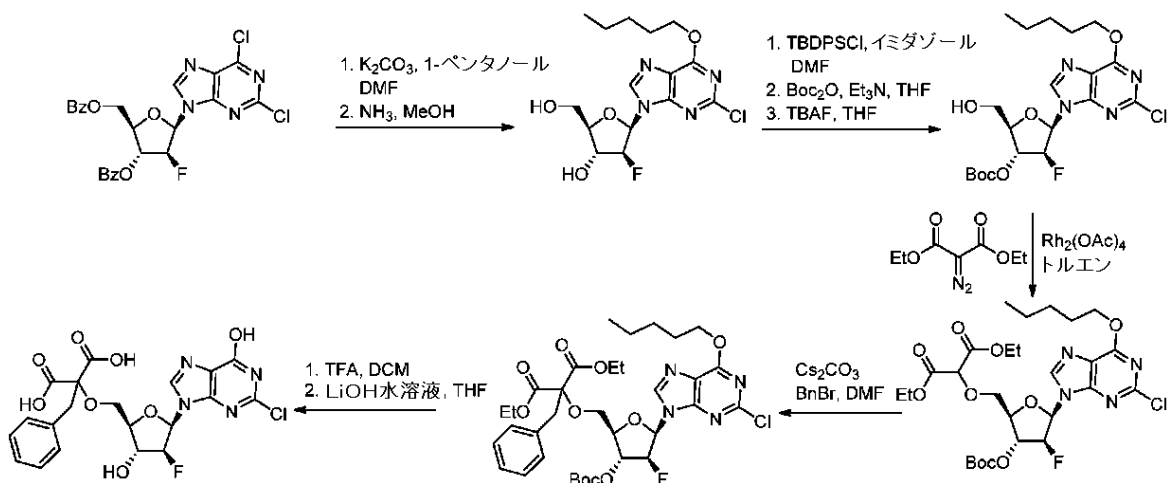
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.31 (s, 1H), 7.20-7.23 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.71-6.74 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4, 13$ Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 570.

【0499】

(実施例54)

2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(2-クロロ-6-ヒドロキシ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化145】



【0500】

ステップ1:

DMF中の((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(ベンゾイルオキシ)-5-(2, 6

10

20

30

40

50

- ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル)
 メチルベンゾエート (2 . 0 0 g , 3 . 7 7 m m o l) の溶液に、 K_2CO_3 (6 2 5 m g , 4 . 5 2 m m o l) および 1 - ペンタノール (6 5 5 μ L , 6 . 0 3 m m o l) を添加した。結果として生じた混合物を 4 0 で 2 時間攪拌してから、これを室温に冷却して、E t O A c および水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、脱水し (M g S O 4) 、濃縮した。この粗製物を M e O H (2 0 m L) に溶解させ、0 に冷却した。この混合物に、M e O H 中の NH_3 の溶液 (1 9 m L , M e O H 中 2 . 0 M) を添加した。反応混合物を 0 ~ 周辺温度で、1 8 時間にわたり攪拌してから、これを減圧下で濃縮した。粗製物を S i O 2 カラムクロマトグラフィー (D C M 中 0 ~ 5 % M e O H) により精製して、(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (ペンチルオキシ) - 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 - オールを得た。

10

【 0 5 0 1 】

ステップ 2 ~ 4 :

次いで、実施例 1 に対して記載されている手順に従い、(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (ペンチルオキシ) - 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 - オールを、ジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (ペンチルオキシ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートに変換した。

20

【 0 5 0 2 】

ステップ 5 :

D C M (4 m L) 中のジエチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (ペンチルオキシ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (2 1 0 m g , 0 . 2 9 m m o l) の溶液に、室温で T F A (2 . 0 m L) を添加した。次いで、反応混合物を 8 時間攪拌してから、これを減圧下で濃縮した。残渣を D C M (2 x 5 m L) に再溶解させ、再濃縮した。粗生成物を T H F (3 m L) と水 (3 m L) の混合物に溶解させた後、L i O H \cdot H 2 O (1 3 9 m g) を添加した。次いで、反応物を室温で 4 8 時間攪拌してから、これを減圧下で濃縮した。残渣を水 (2 m L) に再溶解させ、1 N H C l 水溶液で p H 6 に酸性化してから、これを濃縮した。粗残渣を逆相 H P L C により精製して、表題化合物を白色の固体として得た。

30

【 0 5 0 3 】

1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.25 (s , 1H) , 7.16-7.30 (m , 5H) , 6.38-6.45 (dd , J = 4 , 15 Hz , 1H) , 5.05-5.25 (dt , J = 4 , 52 Hz , 1H) , 4.59-4.68 (dt , J = 5 , 17 Hz , 1H) , 4.15-4.19 (q , J = 5 Hz , 1H) , 3.96-4.05 (m , 2H) , 3.40 (bs , 2H) ; LC/MS [M + H] = 497 .

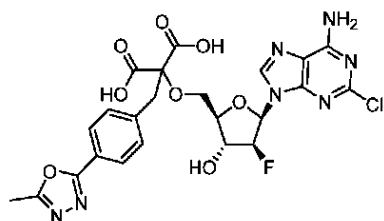
【 0 5 0 4 】

(実施例 5 5)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) マロネートの合成

40

【化 1 4 6】



【 0 5 0 5】

臭化ベンジルを 2 - (4 - (プロモメチル) フェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 5 0 6】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.26 (s, 1H), 7.66-7.69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37-7.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.42-6.47 (dd, J = 5, 9 Hz, 1H), 5.14-5.33 (dt, J = 4, 53 Hz, 1H), 4.62-4.70 (dt, J = 5, 19 Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.32-3.52 (q, J = 15 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); LC/MS [M + H] = 578.

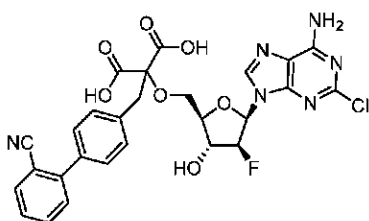
【 0 5 0 7】

(実施例 5 6)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((2 ' - シアノ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - メチル) マロン酸の合成

20

【化 1 4 7】



30

【 0 5 0 8】

臭化ベンジルを 4 ' - (プロモメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 5 0 9】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.41 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.70-7.73 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7.55-7.58 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7.29-7.49 (m, 6H), 6.41-6.46 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H), 5.12-5.33 (dt, J = 5, 53 Hz, 1H), 4.69-4.79 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.10-4.21 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 597.

40

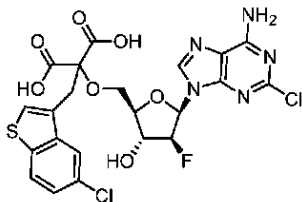
【 0 5 1 0】

(実施例 5 7)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) メチル) - マロン酸の合成

50

【化 1 4 8】



【 0 5 1 1】

臭化ベンジルを 3 - (プロモメチル) - 5 - クロロベンゾ [b] チオフェンで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【 0 5 1 2】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.43 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 6.99-7.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.44-6.49 (dd, J = 5, 10 Hz, 1H), 5.16-5.34 (m, 1H), 4.72-4.82 (dt, J = 6, 18 Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.57-3.71 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 586.

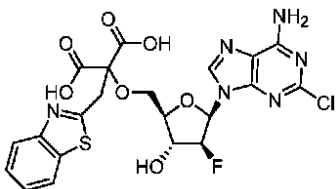
【 0 5 1 3】

(実施例 5 8)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチル) マロン酸の合成

20

【化 1 4 9】



【 0 5 1 4】

臭化ベンジルを 2 - (プロモメチル) ベンゾ [d] チアゾールで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

30

【 0 5 1 5】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.35 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H), 6.37-6.42 (dd, J = 4.5, 13 Hz, 1H), 5.08-5.11 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.72-4.81 (dt, J = 4, 17 Hz, 1H), 4.08-4.19 (m, 3H), 3.99 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 553.

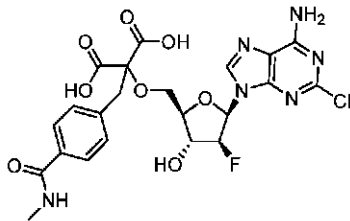
【 0 5 1 6】

(実施例 5 9)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) マロン酸の合成

40

【化150】



【0517】

臭化ベンジルを4-(プロモメチル)-N-メチルベンズアミドで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として単離した。

10

【0518】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.26 (s, 1H), 7.59-7.62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37-7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, J = 4, 52 Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H), 4.17-4.18 (q, J = 4 Hz, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 553.

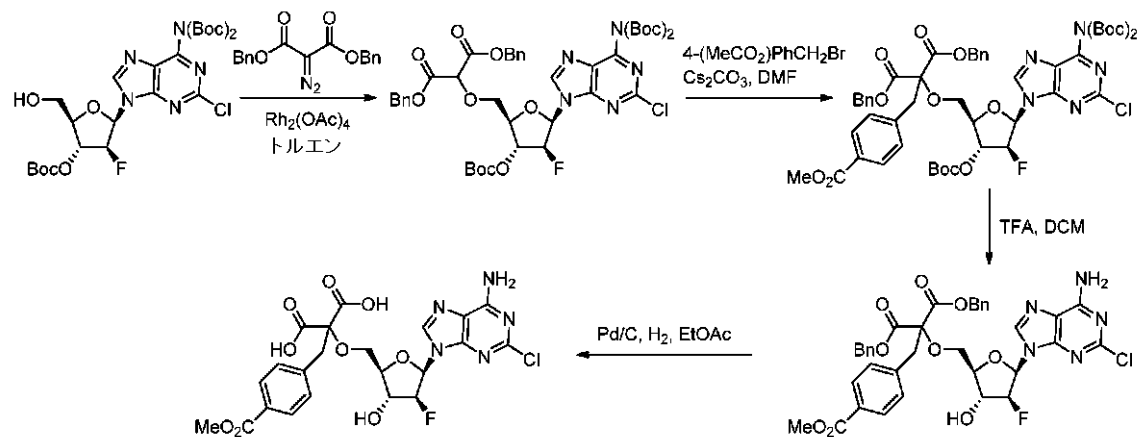
【0519】

(実施例60)

2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)マロン酸の合成

20

【化151】



30

【0520】

ステップ1:

ジエチルジアゾマロネートの代わりにジベンジルジアゾマロネートを利用することにより、上記実施例1に記載されている通り進行することによって、ジベンジル2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(N-(tert-ブトキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを調製した。

40

【0521】

ステップ2:

臭化ベンジルの代わりにメチル4-(プロモメチル)ベンゾエートを利用して、TFAの処置によるBoc基のその後の除去すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、ジベンジル2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-ア

50

ミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - テトラ
 ヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (4 - (メトキシカルボニル)ベンジル) -
 マロネートを得た。

【 0 5 2 2 】

ステップ 3 ~ 4 :

実施例 28 に対して記載されている手順に従い、ジベンジル 2 - (((2 R , 3 R , 4
 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ
 - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (4 - (メトキシ
 カルボニル)ベンジル)マロネートから、表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 5 2 3 】

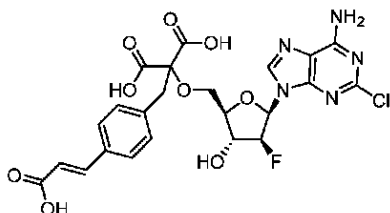
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.69-7.71 (d, J = 8 Hz,
 2H), 7.36-7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.42-6.47 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H),
 5.11-5.31 (dt, J = 5, 53 Hz, 1H), 4.68-4.77 (dt, J = 5, 18 Hz, 1H),
 3.94-4.18 (m, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H); LC/MS [M +
 H] = 554.

【 0 5 2 4 】

(実施例 61)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン -
 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)
 - 2 - (4 - (E) - 2 - カルボキシビニル)ベンジル)マロン酸の合成

【 化 1 5 2 】



【 0 5 2 5 】

臭化ベンジルをメチル 3 - (4 - プロモメチル)シンナメートで置換すること以外は上
 記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を白色の固体として
 単離した。

【 0 5 2 6 】

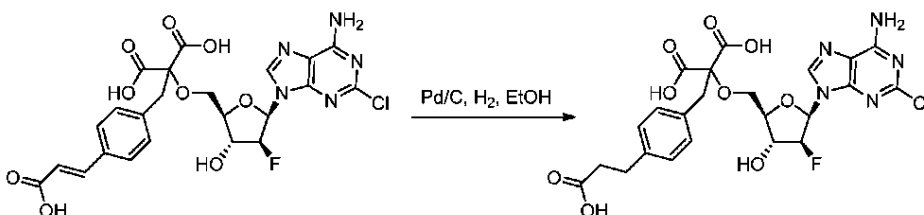
LC/MS [M + H] = 567.

【 0 5 2 7 】

(実施例 62)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン -
 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)
 - 2 - (4 - (2 - カルボキシエチル)ベンジル)マロン酸の合成

【 化 1 5 3 】



【 0 5 2 8 】

H₂ の 1 気圧下、EtOH 中 Pd / C とのオレフィン結合を還元することによって、 2
 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9

10

20

30

40

50

-イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ((E) - 2 - カルボキシビニル) ベンジル) マロン酸 (実施例 5 8) から表題化合物を調製した。表題化合物を白色の固体として単離した。

【 0 5 2 9 】

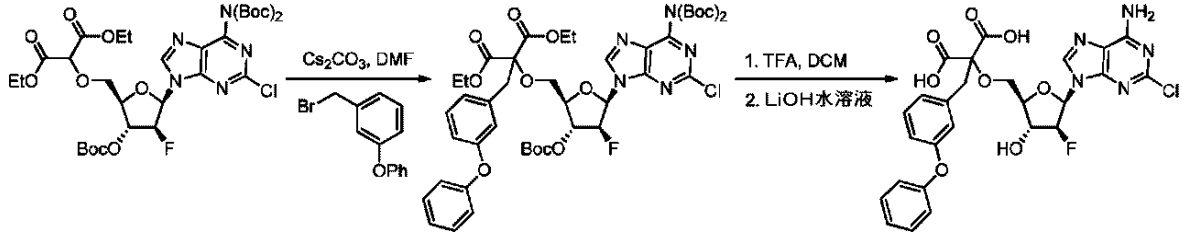
LC/MS [M + H] = 568.

【 0 5 3 0 】

(実施例 6 3)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - フェノキシベンジル) マロン酸の合成

【 化 1 5 4 】



10

【 0 5 3 1 】

臭化ベンジルを 3 - (フェノキシ) ベンジルプロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【 0 5 3 2 】

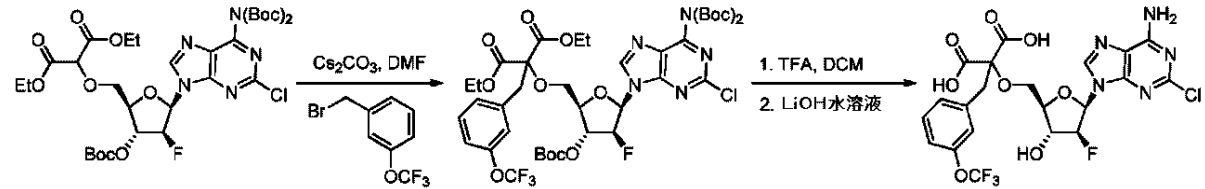
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.38 (bs, 1H), 7.02-7.22 (m, 6H), 6.70 -6.81 (m, 3H), 6.37-6.41 (dd, J = 4.3, 13 Hz, 1H), 5.07-5.25 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 3.93-4.18 (m, 3H), 3.24 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 589.

【 0 5 3 3 】

(実施例 6 4)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) マロン酸の合成

【 化 1 5 5 】



30

【 0 5 3 4 】

臭化ベンジルを 3 - トリフルオロメトキシベンジルプロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【 0 5 3 5 】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.34 (bs, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.01 -7.04 (d, 1H), 6.42-6.48 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, J = 4.7, 52 Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J = 5, 17 Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.44-3.45 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 580.8.

【 0 5 3 6 】

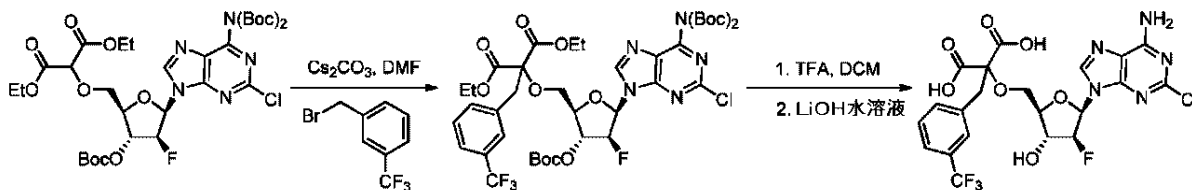
(実施例 6 5)

40

50

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸の合成

【化 1 5 6】



10

【 0 5 3 7】

臭化ベンジルを 3 - トリフルオロメチルベンジルプロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【 0 5 3 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.96 (bs, 1H), 7.37-7.59 (m, 4H), 6.51-6.56 (dd, $J = 4, 10$ Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt, $J = 4.7, 52$ Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, $J = 5, 17$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.45-3.59 (q, $J = 15$ Hz, 2H); LC/MS [$M + H$] = 564.8.

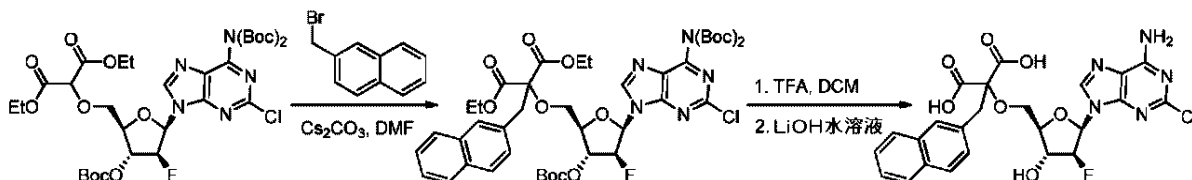
【 0 5 3 9】

20

(実施例 6 6)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) マロン酸の合成

【化 1 5 7】



30

【 0 5 4 0】

臭化ベンジルをナフタレン - 2 - イルメチルプロミドで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【 0 5 4 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.29 (bs, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.51-7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.36-7.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.40-6.45 (dd, $J = 4.7, 10.6$ Hz, 1H), 5.10-5.30 (dt, $J = 4.3, 53$ Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 3.91-4.12 (m, 2H), 3.49-3.62 (q, $J = 11$ Hz, 2H); LC/MS [$M + H$] = 546.9.

40

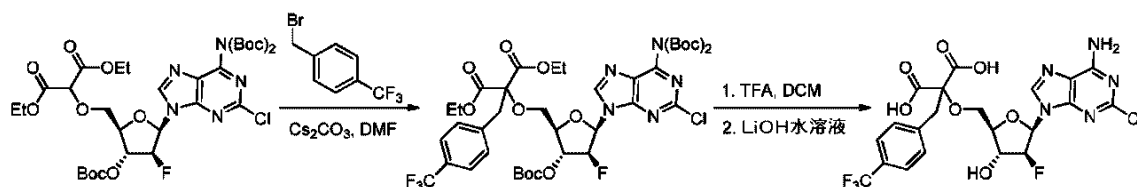
【 0 5 4 2】

(実施例 6 7)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) マロン酸の合成

50

【化158】



【0543】

臭化ベンジルを4-トリフルオロメチルベンジルブロミドで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

10

【0544】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4.3, 13.4$ Hz, 1H), 5.08-5.29 (dt, $J = 4.0, 52$ Hz, 1H), 4.63-4.88 (dt, $J = 3.9, 17.5$ Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.49 (m, 2H); LC/MS [$M + H$] = 564.8.

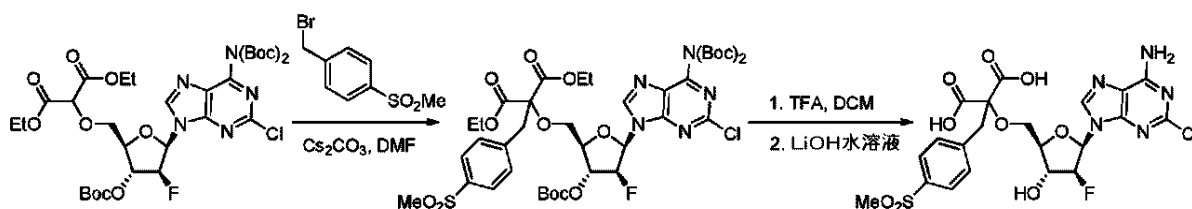
【0545】

(実施例68)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) マロン酸の合成

20

【化159】



【0546】

臭化ベンジルを4-メチルスルホニルベンジルブロミドで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

30

【0547】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.28 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.55-7.75 (dd, $J = 8.3, 50$ Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4.6, 13.3$ Hz, 1H), 5.08-5.26 (dt, $J = 4.1, 52$ Hz, 1H), 4.63-4.68 (dt, $J = 4.9, 17.6$ Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H); LC/MS [$M + H$] = 574.9.

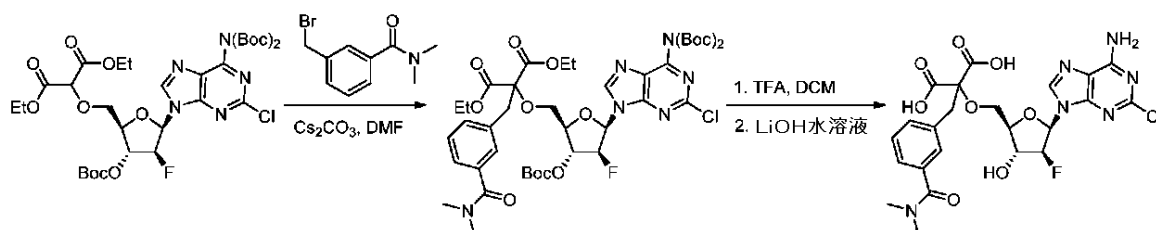
【0548】

(実施例69)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (3 - (ジメチルカルバモイル) ベンジル) マロン酸の合成

40

【化160】



【0549】

臭化ベンジルを3-(プロモメチル)-N,N-ジメチルベンズアミドで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

10

【0550】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.42 (bs, 1H), 7.20-7.41 (m, 4H), 6.41-6.47 (dd, $J = 4.4, 13.3$ Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, $J = 4, 52$ Hz, 1H), 4.59-4.68 (dt, $J = 4.3, 17.6$ Hz, 1H), 4.14-4.19 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); LC/MS [$M + H$] = 568.

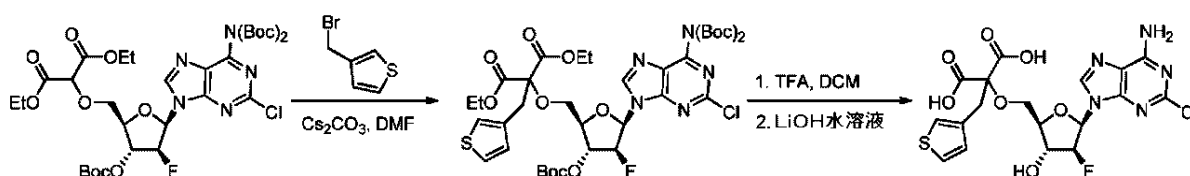
【0551】

(実施例70)

2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸の合成

20

【化161】



30

【0552】

臭化ベンジルを3-(プロモメチル)チオフェンで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【0553】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.38 (bs, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.40-6.46 (dd, $J = 4.3, 13.4$ Hz, 1H), 5.07-5.27 (dt, $J = 3.9, 9, 52$ Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 4.15-4.19 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.45 (bs, 2H); LC/MS [$M + H$] = 503.

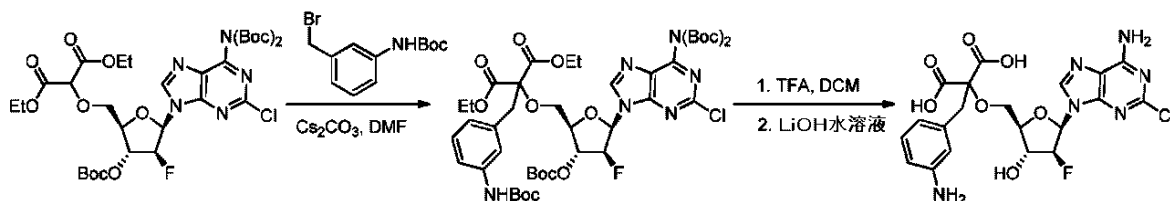
【0554】

(実施例71)

2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(3-アミノベンジル)マロン酸の合成

40

【化 1 6 2】



【 0 5 5 5】

臭化ベンジルを *tert*-ブチル(3-(プロモメチル)フェニル)カルバメートで置換すること以外は上記実施例 2 に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

10

【 0 5 5 6】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.33 (bs, 1H), 7.09-7.25 (bs, 4H), 6.39-6.44 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.06-5.24 (m, 1H), 4.18-4.28 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.39 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 512.

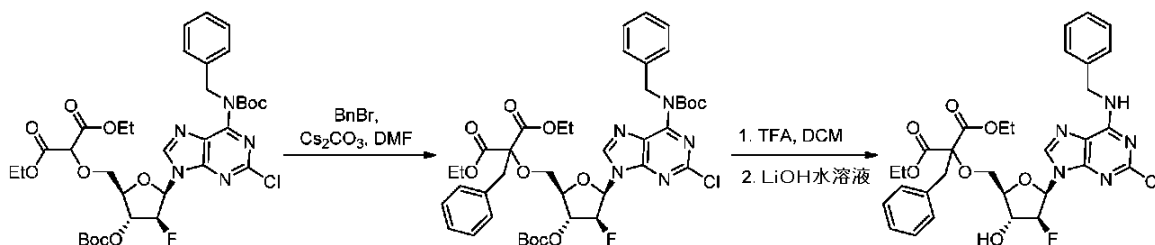
【 0 5 5 7】

(実施例 7 2)

2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

20

【化 1 6 3】



30

【 0 5 5 8】

ステップ 1:

DMF (2 mL) 中のジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジル(*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((*tert*-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロ-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (130 mg, 0.173 mmol) の溶液に、25 °C で Cs₂CO₃ (113 mg, 0.346 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、臭化ベンジル (41 μL, 0.346 mmol) を添加した。反応混合物を 3.5 時間攪拌してから、これを H₂O (15 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をさらに H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して、濃縮した。結果として生じた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~20% EtOAc) により精製して、泡状物質としてジエチル 2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジル(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((*tert*-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得た。

40

【 0 5 5 9】

実施例 2 に対して記載されている手順に従い、ジエチル 2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-(ベンジル(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((*tert*-ブトキシカルボニル)

50

オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを表題化合物に変換した。

【0560】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.23 (bs, 1H), 7.23-7.42 (m, 10H), 6.36-6.45 (dd, J = 2.6, 22.6 Hz, 1H), 4.96-5.14 (dd, J = 2.4, 50 Hz, 1H), 4.74-4.80 (m, 3H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 587.

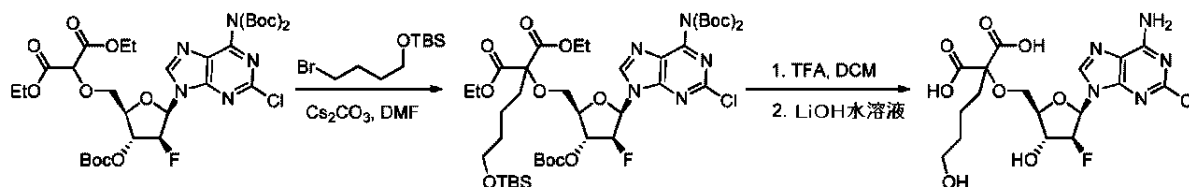
【0561】

(実施例73)

2 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - ヒドロキシブチル) マロン酸の合成

10

【化164】



【0562】

20

臭化ベンジルを(4 - プロモブトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【0563】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.50-8.54 (m, 1H), 6.41-6.47 (dd, J = 4.6, 12.7 Hz, 1H), 5.17-5.36 (dt, J = 4.3, 52 Hz, 1H), 4.18-4.28 (dt, J = 4.2, 17.3 Hz, 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 2H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.35-1.72 (m, 4H); LC/MS [M + H] = 479.

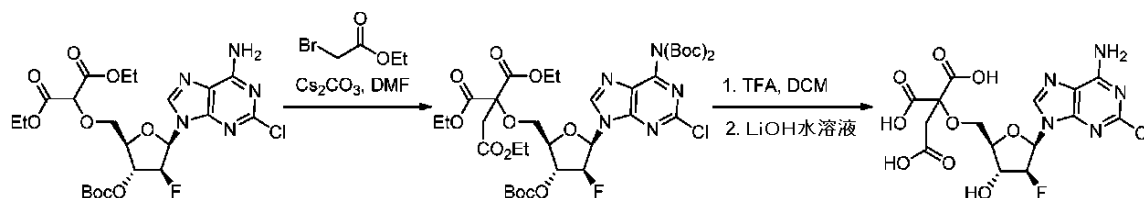
【0564】

30

(実施例74)

1 - (((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) エタン - 1, 1, 2 - トリカルボン酸の合成

【化165】



40

【0565】

臭化ベンジルをエチル 2 - プロモアセテートで置換すること以外は上記実施例2に記載されている通り進行することによって、表題化合物を調製し、白色の固体として単離した。

【0566】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.78 (bs, 1H), 6.44-6.49 (dd, J = 4.6, 11.8 Hz, 1H), 5.12-5.32 (dt, J = 4.5, 52 Hz, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 4.13-4.18 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 2H), 3.23 (s, 2H); LC/MS [M + H] = 464.

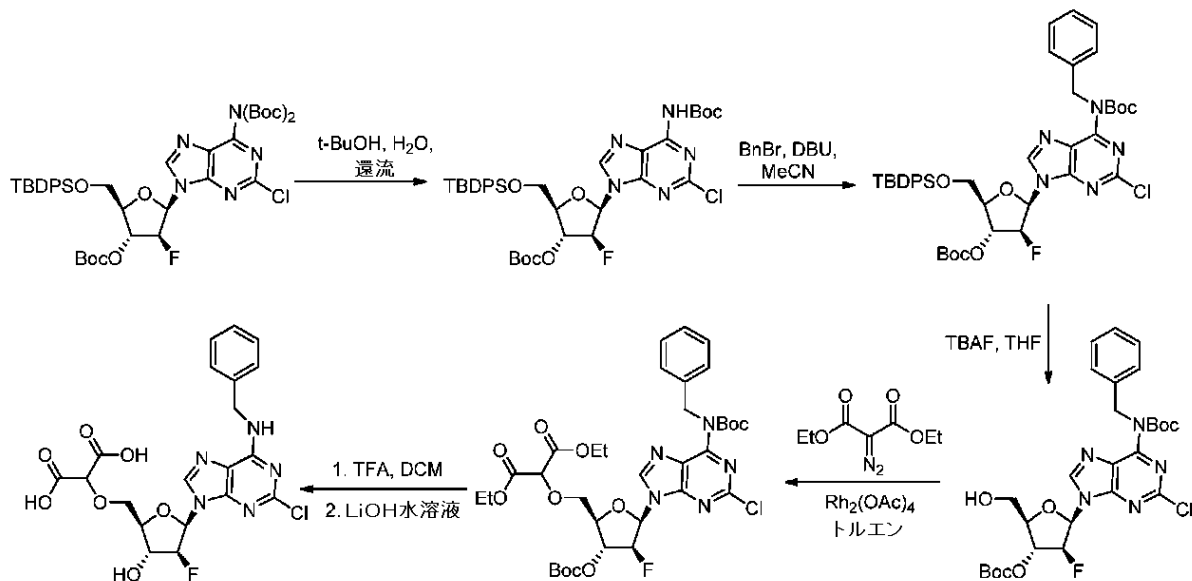
50

【0567】

(実施例75)

2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸の合成

【化166】



10

20

【0568】

ステップ1:

t - B u O H および H₂ O の混合物中の N 6 , N 6 - ビス - B o c - 5 ' - O - t e r t - ブチルジフェニルシリル - 3 ' - O - B o c - 2 - クロロ - アデノシン (1 . 0 0 g 、 1 . 1 9 モル) の懸濁液 (8 m L 、 1 : 1 / v : v) を 1 3 時間還流させてから、これを室温に冷却して、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 2 0 % E t O A c) により精製して、t e r t - ブチル (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 5 - (((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た。

30

【0569】

ステップ2:

M e C N (4 m L) 中の t e r t - ブチル (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 5 - (((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメート (5 0 0 m g 、 0 . 6 7 m m o l) の溶液に、室温で D B U (2 0 1 μ L 、 1 . 3 5 m m o l) 、これに続いて B n B r (1 1 9 μ L 、 0 . 9 9 6 m m o l) を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌してから、これを E t O A c (1 0 m L) および H₂ O (1 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水して、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 1 5 % E t O A c) により精製して、t e r t - ブチルベンジル (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) オキシ) - 5 - (((t e r t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) - メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た。

40

【0570】

ステップ3:

t e r t - ブチルベンジル (9 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 4 - ((t e r t -

50

ブトキシカルボニル) - オキシ) - 5 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメート (545 mg、 0.655 mmol) の溶液を 0 で THF (1 mL) にさせた後、 TBAF の溶液 (1 mL、 0.982 mmol、 THF 中 1 M) を滴下添加した。反応混合物を 0 ~ 室温で 2.5 時間にわたり攪拌してから、これを蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 20 % EtOAc) により精製して、 tert - ブチルベンジル (9 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメートを得た。

10

【 0571】

ステップ 4 :

トルエン (3 mL) 中の tert - ブチルベンジル (9 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) - オキシ) - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバメート (300 mg、 0.505 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下でジエチル 2 - ジアゾマロネート (122 mg、 0.657 mmol) および Rh₂(OAc)₄ (22 mg、 0.051 mmol) を添加した。結果として生じた混合物を 80 で 2.5 時間攪拌してから、これを室温に冷却した。有機揮発物を減圧下で除去した。結果として生じた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 25 % EtOAc) により精製して、ジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - (ベンジル (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを得た。

20

【 0572】

ステップ 5 :

CH₂Cl₂ (2 mL) 中のジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - (ベンジル (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロ - フラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (200 mg、 0.27 mmol) の溶液に、 0 で TFA (3 mL) を添加した。結果として生じた混合物を室温まで加温し、 2 時間攪拌してから、これを減圧下で濃縮して、 TFA 塩として、粗製ジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネートを得、これを、次のステップでさらなる精製なしで使用した。

30

【 0573】

ステップ 6 :

THF (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の粗製ジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート TFA 塩 (0.27 mmol) の溶液に、室温で LiOH - 水和物 (50 mg) を添加した。結果として生じた混合物を一晩攪拌してから、これを 0 に冷却し、 1 N HCl 水溶液で pH 約 6 に酸性化し、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取逆相 HPLC により精製して、白色の固体として、 2 - (((2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸を得た。

40

【 0574】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.40 (bs, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 6.40-6.47 (dd, J = 4.5, 13.8 Hz, 1H), 5.07-5.28 (dt, J = 3.9, 5.2 Hz, 1H), 4.77 (bs, 2H), 4.62-4.70 (m, 2H), 4.13-4.16 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.90-

50

3.98 (m, 2H); LC/MS [M + H] = 497.

【0575】

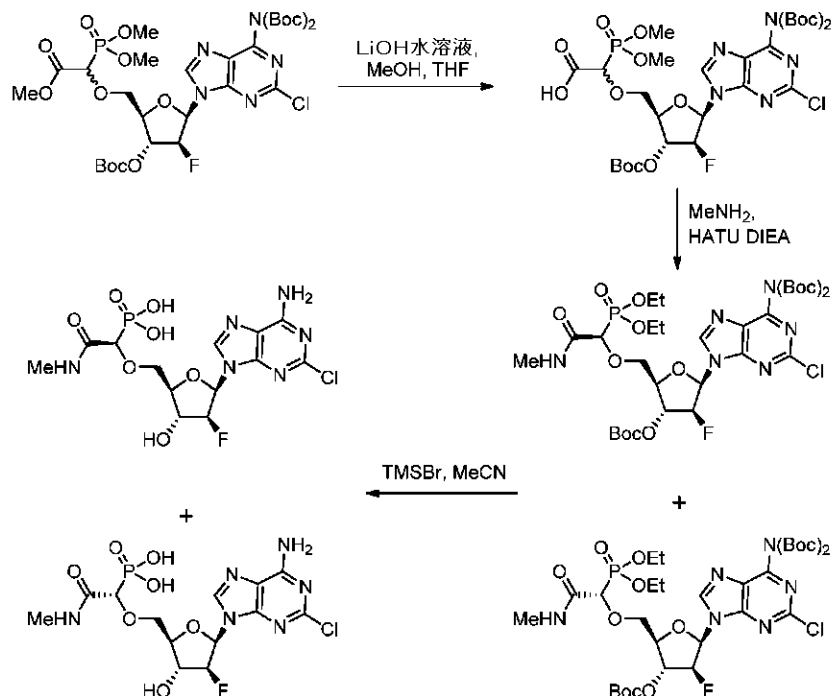
(実施例76)

((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸;

および

((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸の合成

【化167】



10

20

30

【0576】

ステップ1:

THF (4 mL) 中のメチル 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-ビス-Boc-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート (0.352 mmol) のジアステレオマー混合物 (1:1 比) の溶液に、室温で 1 N LiOH 水溶液 (0.7 mL) を添加した。結果として生じた混合物を 75 分間攪拌してから、これを 0 に冷却し、1 N HCl 水溶液で pH 約 6 に酸性化し、減圧下で濃縮して、2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-ビス-Boc-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロ-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ジメトキシホスホリル)酢酸 (280 mg) の粗製ジアステレオマー混合物を得、これを、次のステップでさらなる精製なしで使用した。

40

【0577】

ステップ2:

乾燥 DCM (10 mL) 中の 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-ビス-Boc-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ジメトキシホスホリル)酢酸 (140 mg, 0.182 mmol) の上記粗製ジアステ

50

レオマー混合物の溶液に、メチルアミン塩酸塩 (49 mg、0.73 mmol) および HATU (140 mg、0.364 mmol) を添加した。この混合物に DIEA (0.22 mL、1.3 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。追加量のメチルアミン (25 mg)、HATU (140 mg) および DIEA (0.22 mL) を添加し、混合物を 20 時間攪拌してから、これを水 (25 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層を DCM (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、分取 TLC (60% 酢酸エチル/ヘキサン) を介して粗生成物を精製して、ジアステレオマーの混合物 (1:1 比) として、メチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (N 6 , N 6 - ビス - Boc - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) アセトアミド (66 mg) を得た。

10

【0578】

ステップ 3 :

実施例 8 a および 8 b に対する手順に従い、メチル 2 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (N 6 , N 6 - ビス - Boc - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) アセトアミドのジアステレオマー混合物を、固体としての ((R) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸 (実施例 23 a) と ((S) - 1 - (((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸 (実施例 23 b) のジアステレオマー混合物 (1:1 比) に変換した。

20

【0579】

実施例 23 a および 23 b (1:1 比) のジアステレオマーの混合物に対して $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) 8.63-8.91 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, diastereomeric), 5.11-5.40 (m, 1H), 4.18-4.70 (m, 3H), 4.01 (broad s, 2H), 2.78 (broad d, 3H); LC/MS [M + H] = 456.

【0580】

(実施例 77)

in vitroでのCD73酵素の阻害

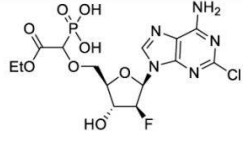
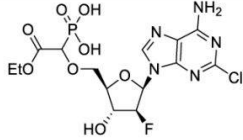
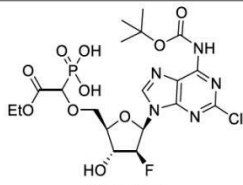
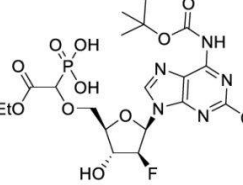
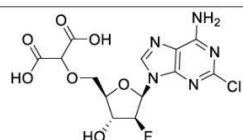

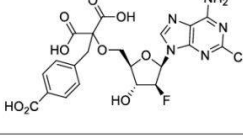
【0581】

溶解性 CD73 酵素活性の測定のため、組換え型 CD73 を R & D Systems、Cat. No. 5795-EN-010 から得た。試験化合物の段階希釈物を、反応緩衝液 (25 mM Tris HCl pH 7.5、5 mM MgCl_2 、50 mM NaCl、0.25 mM DTT、0.005% Triton X-100) 中で組換え型 CD73 および AMP と共にインキュベートした。最終反応容量は 25 μL であり、組換え型 CD73 および AMP の最終濃度はそれぞれ 0.5 nM および 50 μM であった。反応を室温で 30 分間進行させてから、100 μL の Malachite Green (Cell Signaling Technology、Cat. No. 12776) を添加した。室温で 5 分後、630 nm での吸光度をマイクロプレート分光光度計で判定した。ホスフェート検量線を使用して、無機ホスフェートの濃度を判定した。IC50 データは以下の表 3 に付与されている。

40

【表 3 - 1】

表 3

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	 <p>異性体 1</p>	2.79
2	 <p>異性体 2</p>	8.91
3	 <p>異性体 1</p>	2.47
4	 <p>異性体 2</p>	2.95
5		13.089
6		0.130
7		0.121

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
8		0.363
9		>50
10		21.63
11		>50
13		0.403
14		>50
15		0.308
16		0.257

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
17		0.699
18		1.888
19		2.557
20		0.109
21		0.193
22		0.521
23		0.206

10

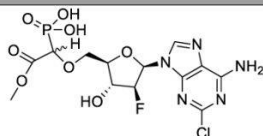
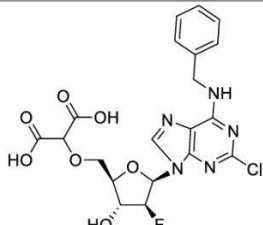
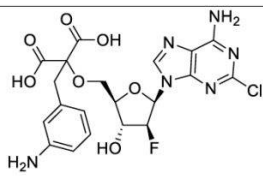
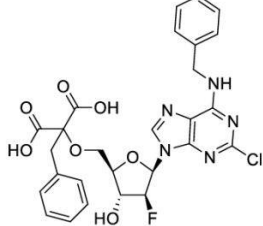
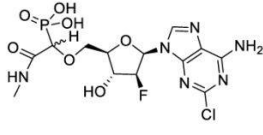
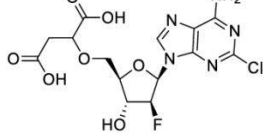
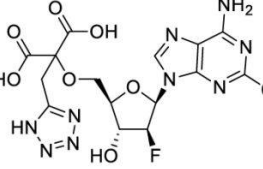
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
24		5.90
26		8.778
27		0.218
28		2.648
29		11.972
31		>50
50		1.911

10

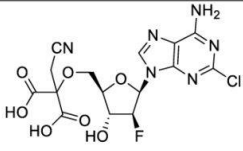
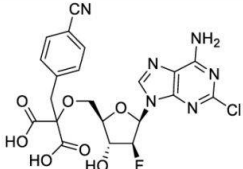
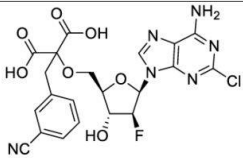
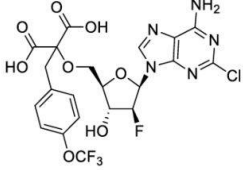
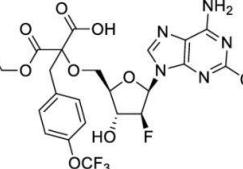
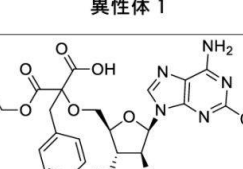

20

30

40

50

【表 3 - 5】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
33		1.510
34		0.097
35		0.531
36		0.057
37	 異性体 1	0.718
38	 異性体 2	0.686
39		0.160

10

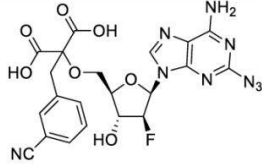
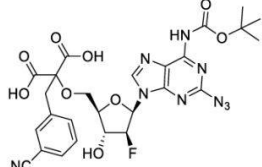
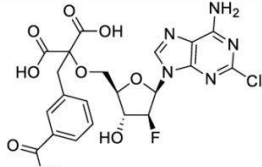
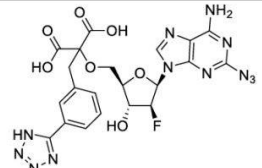

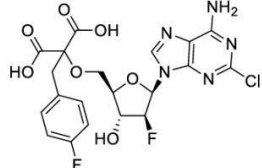
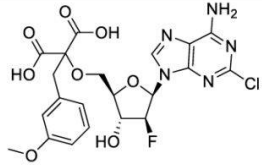
20

30

40

50

【表 3 - 6】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
40		1.280
41		1.790
42		0.119
43		1.040
44		0.273
47		0.343
49		0.839

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
32		0.199
51		1.870
52		>50
53		0.448
54		0.220
55		>50
56		0.168

10

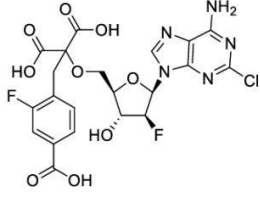
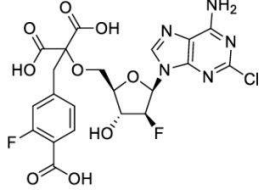
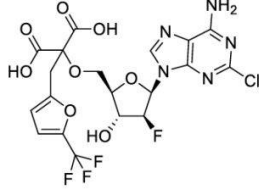
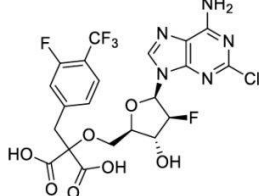
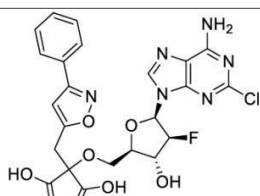
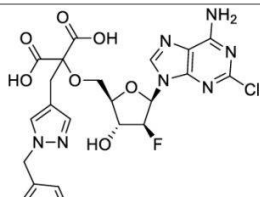
20

30

40

50

【表 3 - 8】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
57		0.142
58		0.038
59		0.439
60		0.051
61		2.246
63		1.222

10

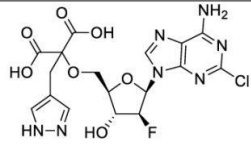
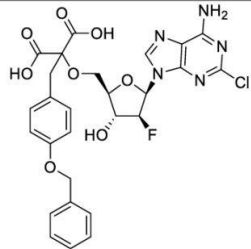
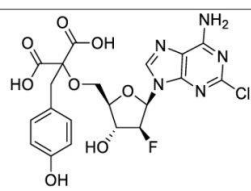
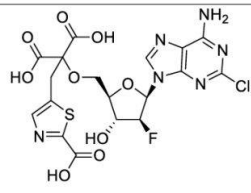
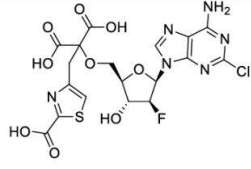
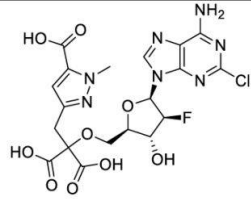
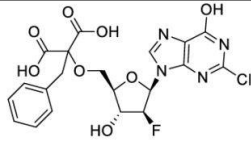
20

30

40

50

【表 3 - 9】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
64		0.860
65		0.031
66		0.133
67		0.602
68		0.322
73		8.614
74		1.659

10

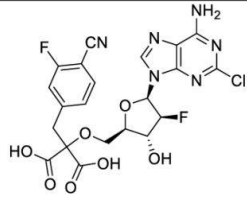
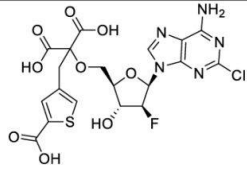
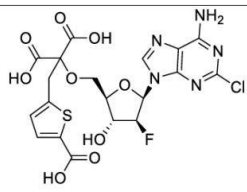
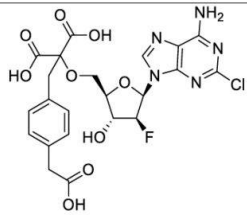
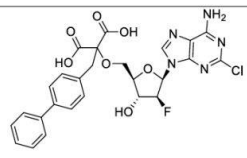
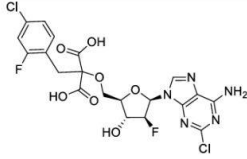
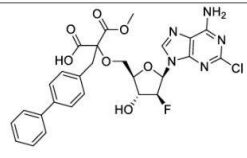
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
75		0.887
76		0.074
77		0.255
78		0.086
79		0.029
80		0.044
81	 異性体 1	2.857

10

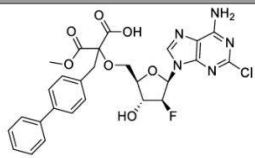
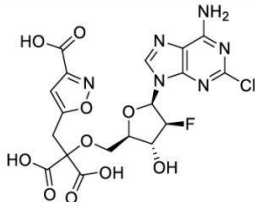
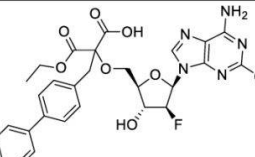
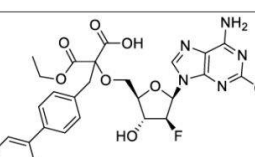
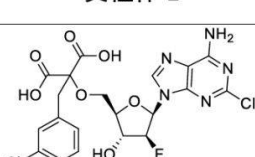
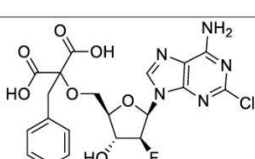
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
82	 <p>異性体 2</p>	3.433
83		6.443
84	 <p>異性体 1</p>	7.261
84	 <p>異性体 2</p>	8.264
85		0.183
86		0.062

10

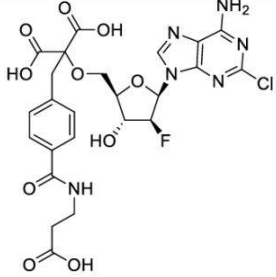
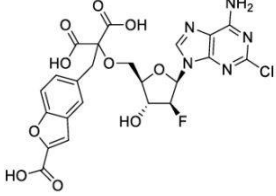
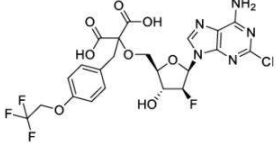
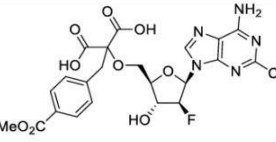
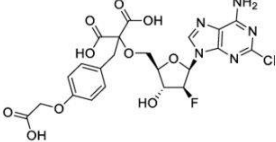
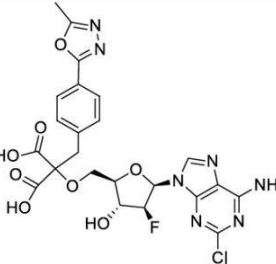
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
87		0.083
88		0.238
89		0.043
91		0.322
92		0.172
94		0.906

10

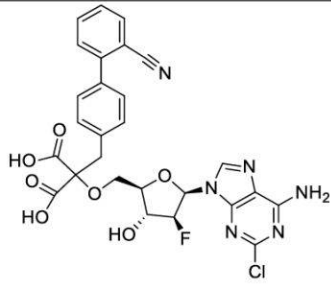
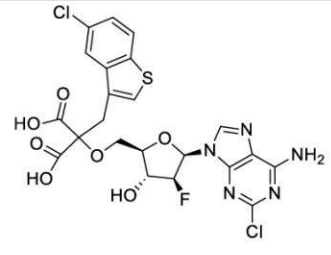
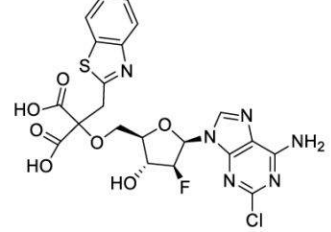
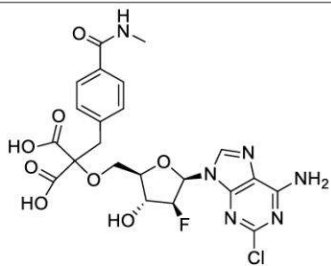
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

化合物番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
95		0.105
96		0.788
97		3.432
98		0.512

10

20

30

【0582】

(実施例78)

開示化合物の *in vitro* での生物学的活性

【0583】

内因性の、細胞結合したCD73酵素活性を阻害する化合物の能力を、これらの表面にCD73を発現するSK-MEL-28細胞を使用して実証した。実験の前日に、96ウェルプレートのウェル1個当たり5000個の細胞をプレーティングした。細胞を200μL反応緩衝液(20mM HEPES、pH7.4、125mM NaCl、1mM KCl、2mM MgCl₂、10mMグルコース)で2回洗浄して、残留する無機ホスフェートを除去した。洗浄後、アッセイは、総容量200μL反応緩衝液中に、最終DMSO濃度0.5%で、段階希釈の試験化合物および100μMのAMPを含有した。室温で30分後、上清を細胞から除去した。100μLの容量のマラカイトグリーン(Cell Signaling Technology、Cat.No.12776)を25μLの上清に添加した。室温で5分後、630nmでの吸光度をマイクロプレート分光光度計

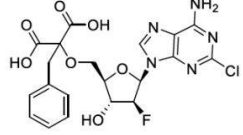
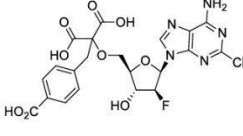
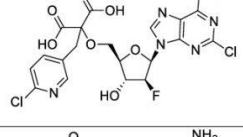
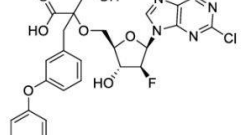
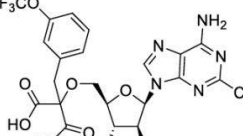
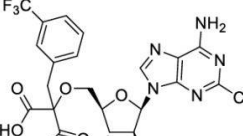
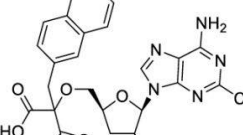
40

50

で判定した。ホスフェート検量線を使用して無機ホスフェートの濃度を判定して、 IC_{50} を判定した。表4は、代表的な番号の化合物の IC_{50} データを提供する。

【表4 - 1】

表4

化合物 番号	化合物	IC_{50} (μM)
6		0.489
7		0.257
8		0.772
13		2.19
15		1.579
16		1.024
17		1.814

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
18		6.323
19		5.836
20		0.611
21		0.510
22		1.135
23		0.480
24		16.382

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
27		0.886
29		5.716
50		6.368
33		3.377
34		0.153
35		0.261
36		0.197

10

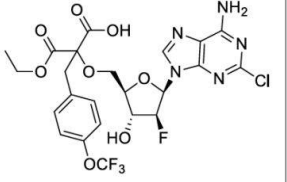
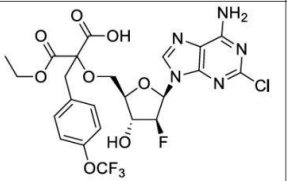
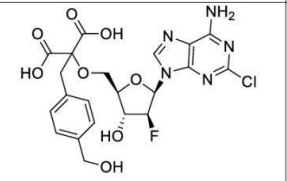
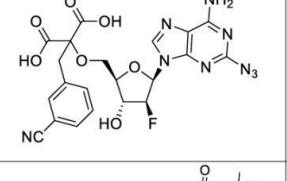
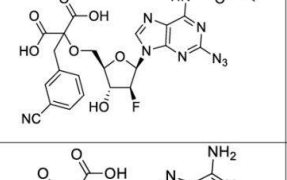
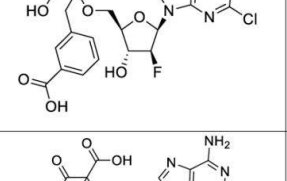
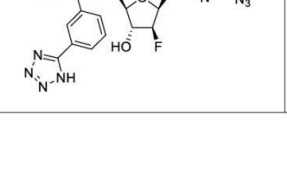
20

30

40

50

【表 4 - 4】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
37	 <p>異性体 1</p>	0.598
38	 <p>異性体 2</p>	1.485
39		0.493
40		2.411
41		4.885
42		0.887
43		9.921

10

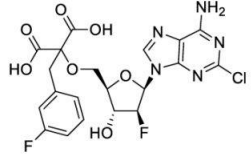
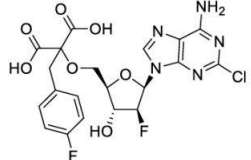
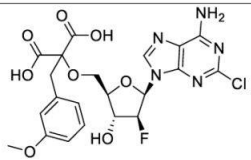
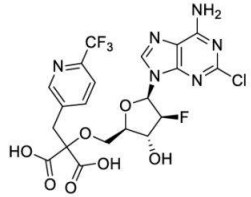
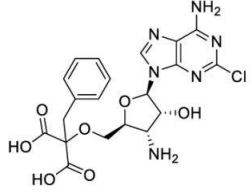
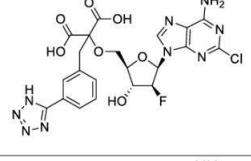
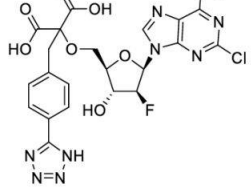
20

30

40

50

【表 4 - 5】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
44		1.006
47		0.669
49		2.382
32		2.317
51		4.344
53		2.598
54		0.973

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
55		>50
56		1.250
57		0.1.250
58		0.853
59		6.984
60		0.512
61		6.974

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
63		2.006
64		0.588
65		0.196
66		0.426
67		1.309
68		0.924

10

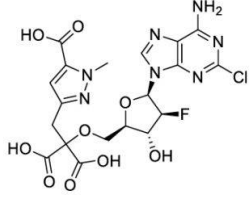
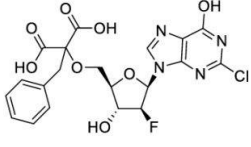
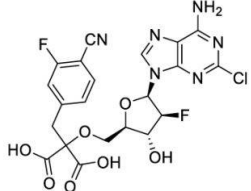
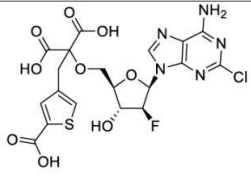
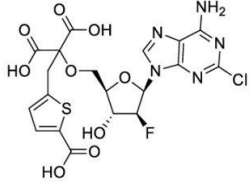
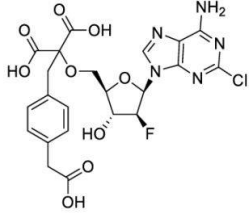
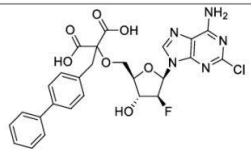
20

30

40

50

【表 4 - 8】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
73		1.243
74		2.557
75		0.990
76		0.305
77		1.331
78		0.234
79		0.162

10

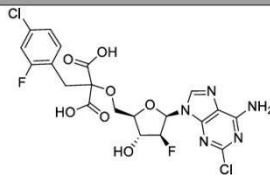
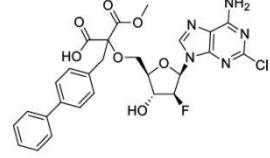
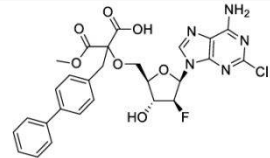
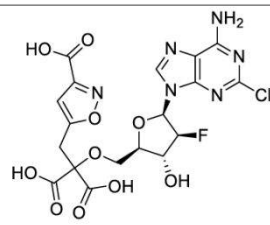
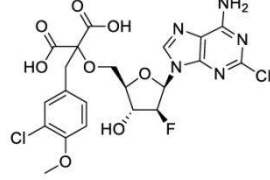
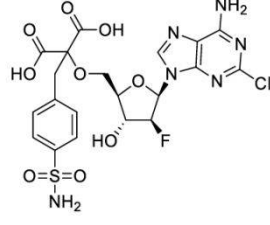
20

30

40

50

【表 4 - 9】

化合物 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)
80		0.177
81	 異性体 1	2.109
82	 異性体 2	4.122
83		5.196
85		1.368
86		0.626

10

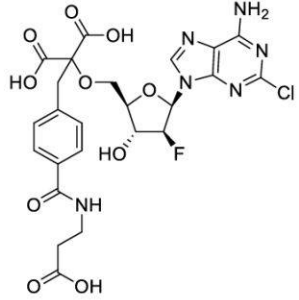
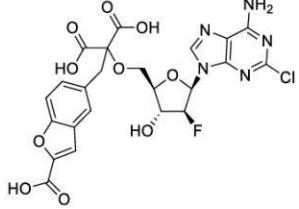
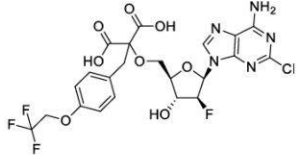
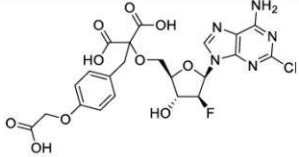
20

30

40

50

【表 4 - 10】

化合物番号	化合物	IC ₅₀ (μM)
87		0.549
88		0.443
89		0.070
92		0.202

10

20

30

【0584】

参考としての援用

本明細書中に記述されているすべての刊行物および特許は、それぞれ個々の刊行物または特許が具体的および個々に、参考として援用されていると示されているかのように、これらの全体が参考として本明細書に援用される。矛盾する場合、本明細書中のあらゆる定義を含めて、本出願が優先されるものとする。

【0585】

均等物

本発明の具体的な実施形態が論じられているが、上記明細書は例証となるものであり、限定するものではない。本発明の多くの変化形が、本明細書および以下の特許請求の範囲を再検討した際に当業者には明らかとなろう。同等物の全範囲と共に特許請求の範囲を参照し、そしてこのような変化形と共に明細書を参照して、本発明の全範囲が判定されるべきである。

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	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 K	31/7076(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
		A 6 1 P	35/02	
		A 6 1 K	31/7076	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チェン, リジン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4 , クパチーノ, プランアーリッジ アベニュー 1
9 5 0 0 , アパートメント 3 2 1 1

(72)発明者 リー, ジム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 2 , サンフランシスコ, オトシーゴ アベニュー 5 6

(72)発明者 ジョグレン, エリック ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 3 , マウンテン ビュー, デル アベニュー 4 4 2

(72)発明者 ビレドー, ローランド ジョセフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 5 1 , サンタ クララ, ブッチャー ドライブ 3 4 9 1

審査官 三上 晶子

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 5 / 1 6 4 5 7 3 (W O , A 1)

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

特表 2 0 2 0 - 5 0 4 7 3 5 (J P , A)

DEBARGE,S. et al , Design and Synthesis of -Carboxy Phosphono-Nucleosides , Journal of
OrganicChemistry , 2011年 , Vol.76, No.1 , p.105-126HLADEZUK,I. et al , Development of O-H insertion for the attachment of phosphonates to n
ucleosides;synthesis of -carboxy phosphononucleosides , Tetrahedron , 2012年 , Vol.68,
No.7 , p.1894-1909Database REGISTRY , 2011年 , RN 1260067-82-0, 1260067-78-4, 1259875-56-3; Retrieved
fromSTN international [online] ;retrieved on 1 September 2021

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 H 1 / 0 0 - 9 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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