

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6817217号
(P6817217)

(45) 発行日 令和3年1月20日 (2021.1.20)

(24) 登録日 令和2年12月28日 (2020.12.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/24 (2006.01)
 C O 7 H 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)

C O 7 H 19/24 C S P
 C O 7 H 1/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 31/20

請求項の数 34 (全 150 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-548325 (P2017-548325)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月3日 (2015.12.3)
 (65) 公表番号 特表2017-537158 (P2017-537158A)
 (43) 公表日 平成29年12月14日 (2017.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/078439
 (87) 国際公開番号 W02016/091698
 (87) 国際公開日 平成28年6月16日 (2016.6.16)
 審査請求日 平成30年11月30日 (2018.11.30)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/093224
 (32) 優先日 平成26年12月8日 (2014.12.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2015/086987
 (32) 優先日 平成27年8月14日 (2015.8.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

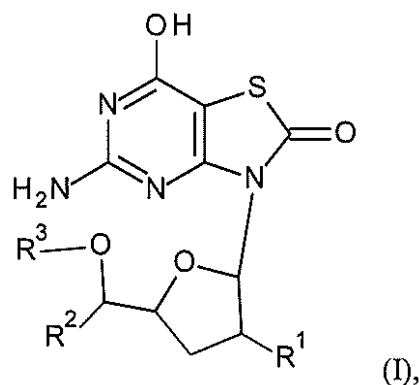
(54) 【発明の名称】 ウイルス感染症の治療および予防のための3-置換された5-アミノ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物

【化1】



[式中:]

R¹ は、ヒドロキシ、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルカルボニル-O-、C₁-6 アルキル-S-、アジドまたはC₂-6 アルケニルであり；

R² は、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシC₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、C₂-6 アルキニル、C₂-6 アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり

；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]
 またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 2】

R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、アリル、または 2-メチルアリルであり；

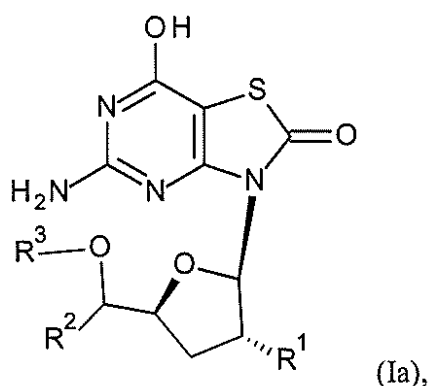
R^2 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；
 請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の式 (I a) の化合物

【化 2】



[式中：

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル-S、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルまたはチオフェニルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]
 またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 4】

R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、アリル、または 2-メチルアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；
 請求項 3 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 5】

R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 6】

R^1 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^3 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

10

【請求項 7】

R^1 がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルである、請求項 1 または 6 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 8】

R^1 がヒドロキシ、メチル、*n*-プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルである、請求項 1 および 5～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 9】

R^2 が C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルである、請求項 1 および 6～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

20

【請求項 10】

R^2 がメチル、エチル、*n*-プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは 1-プロピニルである、請求項 1 および 5～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 11】

R^3 が水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである、請求項 1 および 6～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

30

【請求項 12】

R^3 が水素またはイソブチリルである、請求項 1 および 5～11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 13】

R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは 1-プロピニルであり；

R^3 が、水素またはイソブチリルである；

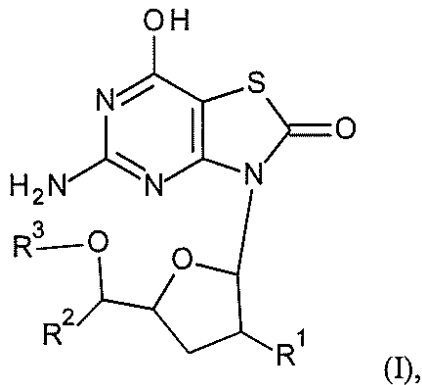
40

請求項 1 および 5～12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 14】

式 (I) の化合物

【化 3】



10

[式中：

R^1 は、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル-NH-、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N-、 C_{1-6} アルキルカルボニル-NH-または複素環式アミノであり；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、水素である]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 15】

20

R^1 が、フルオロイソプロピル、メチルスルファニル、シアノ、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、水素である；

請求項 14 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 16】

R^1 が C_{1-6} アルキル-S-または複素環式アミノである、請求項 14 または 15 に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

30

【請求項 17】

R^1 がメチルスルファニルまたはピロリジニルである、請求項 14～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 18】

下記のものから選択される、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物：

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

40

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；

[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]アセテート；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブ

50

ター 3-エニル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシペンチル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブチル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

[[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-シクロプロピル-メチル] アセテート;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパー-2-エニル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブター-2-エニル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-[ヒドロキシ(2-チエニル)メチル] テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシ-エチル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシアリル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-((2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-((S)-1-ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン-2-イル) チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-(3H, 6H)-ジオン;

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル] -5-アミノ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

10

20

30

40

50

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブタ-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン; 10

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン; 20

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]メタンスルホンアミド;

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセトアミド;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリノ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン; 30

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-ピペリジル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

(2R, 3S, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-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;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン; 40

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(2-メチルアリル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

および[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒ 50

ドロフラン-2-イル] プロピル] 2-メチルプロパノエート；
 またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項19】

下記のものから選択される、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物：

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパ-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブタ-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシアリル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブタ-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン；

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ピロリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R,3R,5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン;

および[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]-2-メチルプロパノエート;

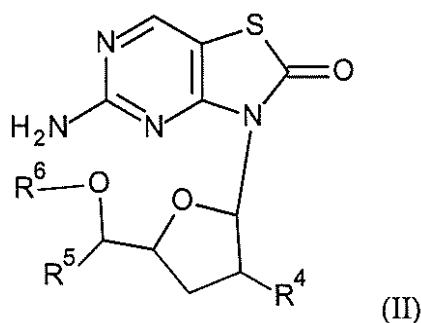
またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項20】

10

式(II)の化合物

【化4】



20

[式中:

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり;

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルであり;

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

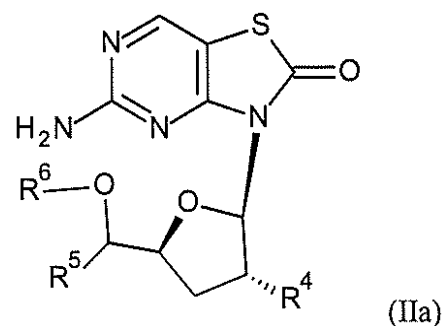
またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項21】

請求項20に記載の式(IIa)の化合物

30

【化5】



40

[式中:

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり;

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルであり;

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項22】

R^4 が、ヒドロキシ、メチル、n-プロピル、メチルスルファニル、アジド、アリルまたは2-メチルアリルであり;

50

R⁵ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、エチニルまたは1-プロピニルであり；

R⁶ が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；
請求項20または21に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項23】

R⁴ が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R⁵ が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは1-プロピニルであり；

R⁶ が、水素またはイソブチリルである；
請求項20～22のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項24】

R⁴ が、ヒドロキシであり；

R⁵ が、C₁ - 6 アルキルまたはC₃ - 7 シクロアルキルであり；

R⁶ が、水素またはC₁ - 6 アルキルカルボニルである；

請求項20または21に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項25】

R⁴ が、ヒドロキシであり；

R⁵ が、エチルまたはシクロプロピルであり；

R⁶ が、水素またはアセチルである；

請求項20～24のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項26】

下記のものから選択される、請求項20～25のいずれか1項に記載の化合物：

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]プロピルアセテート；

[(S)-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-シクロプロピル-メチル]アセテート；

および5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項27】

下記の工程を含む、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物の製造方法：

(a) 式(X)の化合物

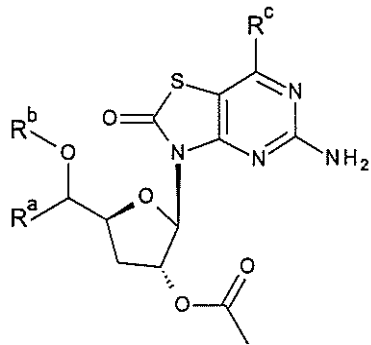
10

20

30

40

【化 6】

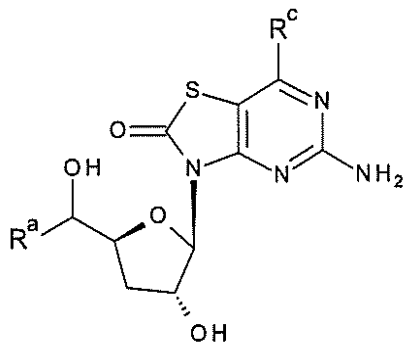


(X),

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイル、*tert*-ブチル（ジメチル）シリルまたは *tert*-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシである〕を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

（b）式（P1）の化合物

【化 7】

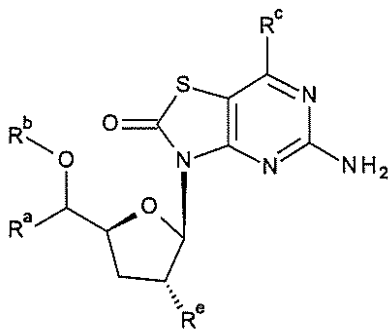


(P1),

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシである〕を酸無水物または酸塩化物と反応させる；

（c）式（XIV）の化合物

【化 8】



(XIV),

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイルまたは *tert*-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である〕を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

（d）式（XXIII）の化合物

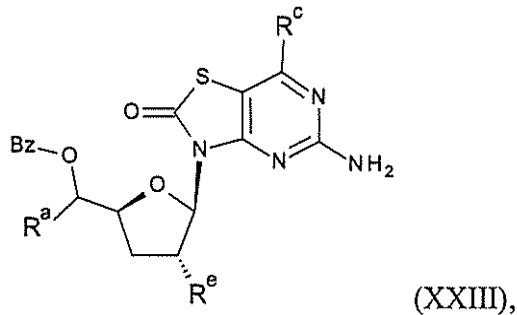
10

20

30

40

【化 9】

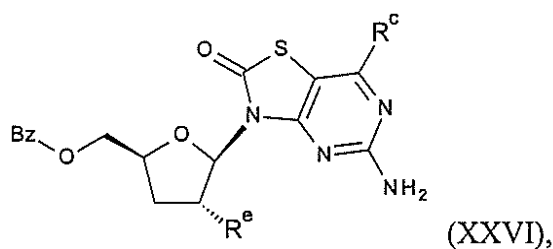


10

[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる；

(e) 式 (XXVI) の化合物

【化 10】

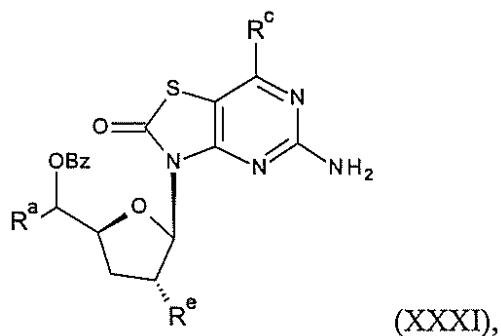


20

[式中の R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる；

(f) 式 (XXXI) の化合物

【化 11】



30

[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる；

または R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項 1～17、20～25 のいずれか 1 項に定めたものである。

【請求項 28】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

40

【請求項 29】

請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーおよび治療上不活性なキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 30】

B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防に使用するための、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防に用いる医薬の調製のための、請求項 1～2

50

6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの使用。

【請求項 3 2】

T L R 7 アゴニストとして使用するための、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

インターフェロン- α の産生を誘導するのに使用するための、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、T o l l 様受容体アゴニズム活性をもつ新規な 3-置換された 5-アミノ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン化合物およびそれらのプロドラッグ、ならびにそれらの製造、それらを含む医薬組成物、および医薬としてのそれらの有効な使用に関する。

【0 0 0 2】

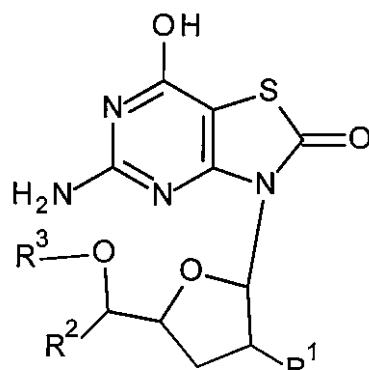
発明の分野

20

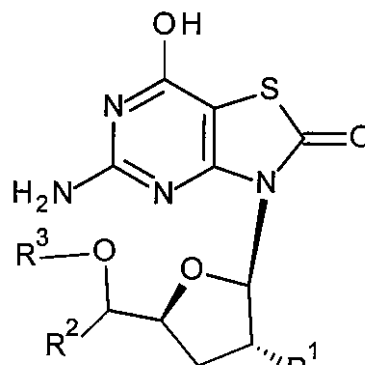
本発明は、式 (I) および (I a) の化合物

【0 0 0 3】

【化 1】



(I) および



(Ia),

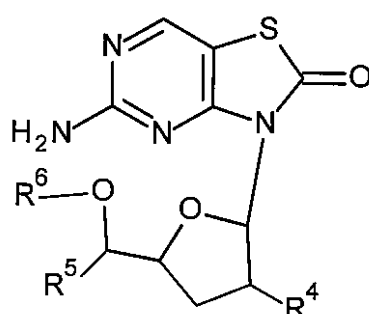
30

【0 0 0 4】

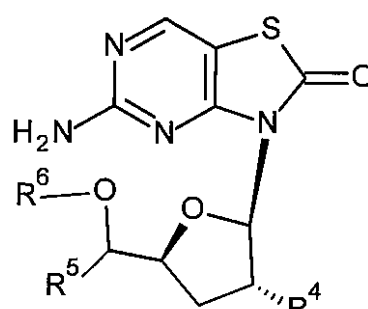
ならびにそれらの式 (I I) および (I I a) のプロドラッグ

【0 0 0 5】

【化 2】



(II) および



(IIa),

40

【0 0 0 6】

[式中の R¹ ～ R⁶ は以下に記載するものである]、またはその医薬的に許容できる塩、

50

エナンチオマーもしくはジアステレオマーに関する。

【背景技術】

【0007】

Toll様受容体(TLR)は、広範な保存された病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular pattern)(PAMP)を検出する。それらは、侵入する病原体を感知し、続いて自然免疫応答を開始する、重要な役割を果たす。ヒトにはTLRファミリーの10の既知のメンバーがあり、それらはI型膜貫通タンパク質であって、細胞外ロイシンリッチドメイン、および保存されたToll/インターロイキン(IL)-1受容体(TIR)ドメインを含む細胞質テイルを特徴とする。このファミリーのうち、TLR3、TLR7、TLR8およびTLR9はエンドソーム内にある。TLR7は、特異的な小分子リガンド(すなわち、TLR7アゴニスト)またはその天然リガンド(すなわち、一本鎖RNA、ssRNA)に結合することによって活性化できる。ssRNAがTLR7に結合するのに伴って二量体形態のこの受容体が構造変化を行ない、続いてミエロイド系分化初期応答遺伝子88(myeloid differentiation primary response gene 88)(MyD88)を含めたアダプタータンパク質を細胞質ドメインにリクルートすると考えられる。MyD88経路による受容体シグナル伝達カスケードの開始に伴って、細胞質転写因子、たとえばインターフェロン調節因子7(interferon regulatory factor 7)(IRF-7)および核内因子カッパB(nuclear factor kappa B)(NF-κB)が活性化される。これらの転写因子が次いで核へトランスロケーションして、種々の遺伝子、たとえばIFN-αおよび他の抗ウイルス性サイトカイン遺伝子の転写を開始する。TLR7は形質球様細胞(plasmacytoid cell)に主として発現し、B細胞にも発現する。免疫細胞の応答性の変化は、慢性ウイルス感染症に際しての自然免疫応答の低減に関与する可能性がある。したがって、アゴニスト誘導によるTLR7の活性化は慢性ウイルス感染症の新規なアプローチとなる可能性がある(D. J. Connolly and L. A. J. O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518, P. A. Roethle et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333)。

【0008】

慢性HBV感染症の現在の療法は、2つの異なるタイプの薬物に基づく：伝統的な抗ウイルス性ヌクレオシ(チ)ドアナログおよびより最近のPEG-IFN-α(PEG-IFN-α)。経口ヌクレオシ(チ)ドアナログはHBV複製を抑制することにより作用する。これは生涯にわたる治療コースであり、その間に薬物耐性がしばしば起きる。ある慢性感染症HBV患者を治療するために、代替選択肢としてPEG-IFN-α(PEG-IFN-α)が有限療法期間内で用いられている。それは少なくとも小割合のHBV患者においてはHBeAgのセロコンバージョンを達成したが、有害作用のためそれは忍容性に乏しいものになっている。注目すべきことに、HBsAgセロコンバージョンとして定義される機能的治癒(functional cure)は、現在の療法の両方ともきわめて稀である。したがって、機能的治癒を得るためにHBV患者を治療する新世代の療法選択肢が緊急のニーズである。経口TLR7アゴニストによる処置は、より良い耐容性を備えたより大きな有効性を提供するための有望な解決策となる。PEG-IFN-α(PEG-IFN-α)は慢性HBVを治療するために現在用いられており、抗ウイルスヌクレオシ(チ)ドアナログによる生涯にわたる可能性のある処置の代替である。一部の慢性HBV患者において、PEG-IFN-α療法は一定期間の療法後に持続的なウイルス免疫制御を誘導することができる。しかし、インターフェロン療法でセロコンバージョンを達成するHBV患者のパーセントは低く(HBeAg陽性患者について最大27%)、かつその処置は一般に忍容性に乏しい。さらに、機能的治癒(HBsAg消失およびセロコンバージョンとして定義)もPEG-IFN-αおよびヌクレオチ(シ)ド処置の両方についてきわめて低頻度である。これらの限界があるので、慢性HBVを処置して機能的治癒を誘導するための改良された療法選択肢に対する緊急のニーズがある。経口小分子TLR7アゴニストによる処置は、より大きな有効性および忍容性をもたらす可能性のある有望な方法である(T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849)。

10

20

30

40

50

【0009】

事実、幾つかの同定された TLR7 アゴニストが療法目的で考慮されている。これまでに、イミキモド(imiquimod) (ALDARA (商標)) が、ヒト乳頭腫ウイルスによる皮膚病変の処置に局所使用するために米国 FDA により承認された TLR7 アゴニスト薬である。TLR7 / 8 二重アゴニストであるレジキモド(resiquimod) (R-848) および TLR7 アゴニスト 852A が、それぞれヒト外陰ヘルペスおよび化学療法抵抗性転移性メラノーマの処置のために評価された。ANA773 は経口プロドラッグ TLR7 アゴニストであり、慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症および慢性 B 型肝炎感染症を伴う患者の処置のために開発された。GS-9620 は経口使用可能な TLR7 アゴニストである。第 I b 相試験は、慢性 B 型肝炎を伴う患者において、GS-9620 による処置が安全であり、良好に忍容され、用量依存性 ISG15 mRNA 誘導を生じることを立証した (E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946)。したがって、より多くの療法解決策を提供する、または既存の部分的に有効な処置に代わる、新たな HBV 処置としての、有効かつ安全な TLR7 アゴニストの開発について高いアンメットクリニカルニーズがある。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献 1】D. J. Connolly and L. AJ O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518

20

【非特許文献 2】P. A. Roethle et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333

【非特許文献 3】T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849

【非特許文献 4】E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946

【発明の概要】

【0011】

本発明は、Toll 様受容体アゴニズム活性をもつ一連の新規な 3-置換された 5-アミノ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン化合物、およびそれらのプロドラッグを提供する。本発明はまた、Toll 様受容体、たとえば TLR7 受容体を活性化することにより SEAP レベル上昇を誘導するような化合物の生物活性、ヒト肝細胞の存在下でのプロドラッグから親化合物への代謝変換、ならびにそのような化合物の、ならびにこれらの化合物およびそれらのプロドラッグを含むそれらの医薬組成物の、HBV もしくは HCV などの感染性疾患を治療または防止するための療法使用または予防使用を提供する。本発明はまた、卓越した活性をもつ化合物を提供する。さらに、式 (I) および (Ia) の化合物は良好な溶解性および PK プロフィールをも示した。

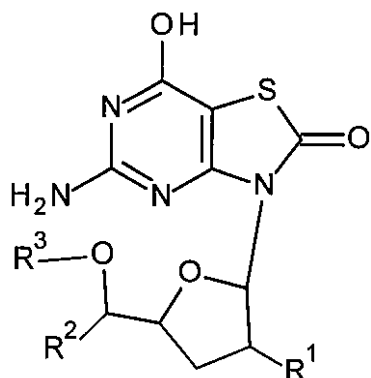
30

【0012】

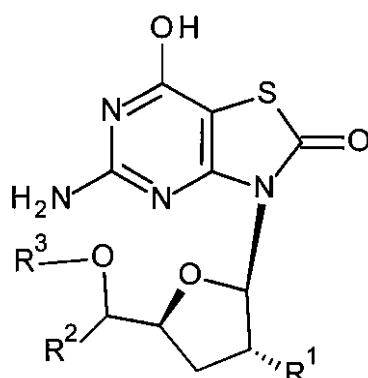
本発明は、式 (I) および (Ia) の新規化合物に関する：

【0013】

【化 3】



(I) および



(Ia),

40

50

【0014】

[式中:]

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル- NH または複素環式アミノであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

10

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-7-ヒドロキシ-3-[3-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]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

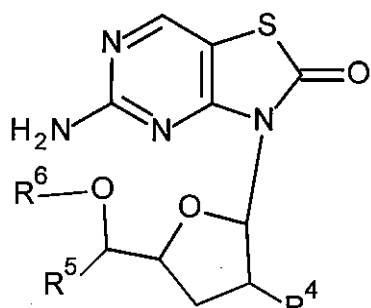
【0015】

本発明はまた、式 (II) および (IIa) のプロドラッグに関する；

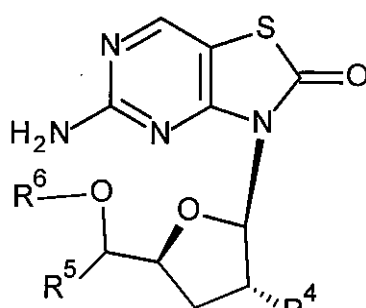
20

【0016】

【化4】



(II) および



(IIa),

30

【0017】

[式中:]

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル- NH または複素環式アミノであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

40

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-3-[3-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]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

【0018】

50

本発明はまた、それらの製造、本発明による化合物に基づく医薬、およびそれらの調製、ならびにT L R 7アゴニストとしての式 (I) もしくは (I a) の化合物またはそれらのプロドラッグである式 (I I) もしくは (I I a) の使用に関する。したがって、式 (I) および (I a) の化合物またはそれらのプロドラッグである式 (I I) および (I I a) は、T o l l 様受容体アゴニズムによりH B Vおよび／またはH C V感染症を治療または予防するために有用である。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1：実施例1-Aは、H E K-B l u e-m T L RアッセイにおいてマウスT L R 7を活性化する。細胞を、指示した濃度の実施例1-Aおよび陽性対照G S-9620と共に20時間インキュベートした。クアンチブルー(Quanti-Blue)アッセイを用いてマウスT L R 7の活性化を測定した。

10

【図2】図2：マウスP B M Cにおける実施例1-Aによるインビトロサイトカイン誘導。マウスP B M Cを指示した濃度の実施例1-Aで刺激した。処理後24時間目に上清を採集し、上清中のサイトカインレベルをマルチプレックスアッセイにより査定した。

【図3】図3：ビヒクル、30mg/kgの低用量の実施例6-Aおよび100mg/kgの高用量の実施例6-Aで処理したA A V-H B V感染マウスにおけるH B V D N A およびH B s A g。マウスに29日間A A V-H B Vを感染させた後、処理を開始した。それらに42日間、処理を施し、指示した時点でマウス血清中のH B V D N A およびH B s A gをそれぞれR T-q P C RおよびH B s A g C L I Aにより測定した。結果を平均±S E Mとして提示した。L L Q：定量下限(lower limit of quantification)。

20

【発明を実施するための形態】

【0020】

別に定義しない限り、本明細書中で用いるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解しているものと同じ意味をもつ。さらに、本発明を記載するために用いる種々の用語の意味および範囲を説明および定義するために以下の定義を述べる。

【0021】

定義

本明細書中で用いる用語“C₁₋₆アルキル”は、1～6個、特に1～4個の炭素原子を含む飽和の直鎖または分枝鎖アルキル基、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどを示す。格別な“C₁₋₆アルキル”基はメチル、エチルおよびn-プロピルである。

30

【0022】

用語“ハロゲン”と“ハロ”は本明細書中で互換性をもって用いられ、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを示す。

用語“ハロC₁₋₆アルキル”は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が同一または異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子により置き換えられたアルキル基を表わす。ハロC₁₋₆アルキルの例には、モノフルオロー、ジフルオローまたはトリフルオローメチル、-エチルまたは-プロピル、たとえば3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルが含まれる。

40

【0023】

用語“複素環式”環は、N、OおよびSから選択される1～5個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、3～10個の環原子の、1価、飽和または部分不飽和、単環式または2環式環系を示す。特定の態様において、複素環式環は、N、OおよびSから選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、4～7個の環原子の、1価、飽和、単環式環系である。単環式飽和複素環式環の例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、

50

イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、およびオキシアゼパニルである。2 環式飽和複素環式環の例は、8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、9-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、および3-チア-9-アザ-ビシクロ [3. 3. 1] ノニルである。部分不飽和複素環式環の例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル、およびジヒドロピラニルである。

【0024】

10

用語“複素環式アミノ”は、複素環式環上に窒素原子をもつアミノ基を示す。

用語“ C_{2-6} アルケニル”は、2～6 個、特に2～4 個の炭素原子を含む不飽和の直鎖または分枝鎖アルケニル基、たとえばビニル、プロペニル、アリル、ブテニルなどを示す。格別な“ C_{2-6} アルケニル”基はアリルおよびビニルである。

【0025】

用語“ C_{2-6} アルキニル”は、2～6 個、特に2～4 個の炭素原子を含む不飽和の直鎖または分枝鎖アルキニル基、たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、ブチニルなどを示す。格別な“ C_{2-6} アルキニル”基は、エチニルおよび1-プロピニルである。

【0026】

20

用語“ C_{3-7} シクロアルキル”は、単独または組合わせて、3 個から7 個までの炭素原子、特に3 個から6 個までの炭素原子を含む飽和炭素環、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを表わす。格別な“ C_{3-7} シクロアルキル”基は、シクロプロピルである。

【0027】

用語“カルボニル”は、単独または組合わせて、 $-C(O)-$ を表わす。

用語“ C_{1-6} アルキルカルボニル”は、基 C_{1-6} アルキル- $C(O)-$ を表わし、その際、“ C_{1-6} アルキル”は前記に定義したとおりである。格別な“ C_{1-6} アルキルカルボニル”基はアセチルである。

【0028】

30

用語“エナンチオマー（鏡像異性体）”は、ある化合物の互いに重ね合わせることができない鏡像である2 種類の立体異性体を意味する。

用語“ジアステレオマー”は、2 以上のキラリティー中心をもち、それらの分子が互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは異なる物理的特性、たとえば融点、沸点、スペクトル特性、および反応性をもつ。

【0029】

用語“医薬的に許容できる塩類”は、生物学的またはその他の点で不都合ではない塩類を意味する。医薬的に許容できる塩類には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。

【0030】

40

用語“医薬的に許容できる酸付加塩”は、下記のもので形成された医薬的に許容できる塩類を意味する：無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸、および下記のものから選択される有機酸：脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸クラスの有機酸、たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸。

【0031】

用語“医薬的に許容できる塩基付加塩”は、有機塩基または無機塩基で形成された医薬

50

的に許容できる塩類を意味する。許容できる無機塩基の例には、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの塩類が含まれる。医薬的に許容できる有機無毒性塩基から誘導される塩類には、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン（天然の置換アミンを含む）、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、たとえばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン類、ピペリジン(piperizine)、ピペリジン(piperidine)、N-エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂の塩類が含まれる。

10

【0032】

1つまたは幾つかのキラル中心を含む一般式（I）または（Ia）の化合物およびそれらのプロドラッグは、ラセミ体、ジアステレオマー混合物として、または光学活性である単一異性体として存在することができる。ラセミ体は既知の方法に従ってエナンチオマーに分離することができる。特に、光学活性酸、たとえばD-またはL-酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸またはカンファースルホン酸との反応により、結晶化により分離できるジアステレオマー塩がラセミ混合物から形成される。

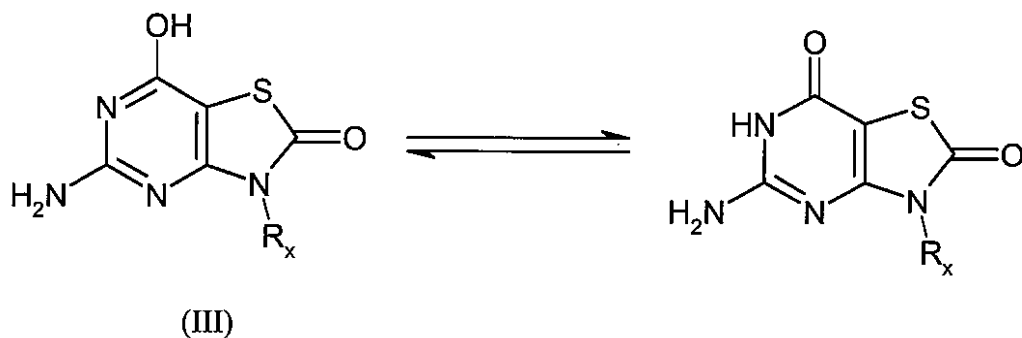
【0033】

本発明の化合物は互変異性の現象を示す場合がある。式の図は可能性のあるすべての互変異性形態を明白に描くことができないが、それらは描かれた化合物のいずれの互変異性形態をも表示することを意図しており、その式の図により描かれた特定の化合物形態のみに限定すべきではないことを理解すべきである。たとえば、式（III）について、置換基がそれらのエノール形またはそれらのケト形のいずれで示されているかにかかわらず、それらは同じ化合物を表わすことを理解すべきである（下記の例に示すように）。

20

【0034】

【化5】



30

【0035】

R_x はいずれか可能な置換基を表わす。

ある本発明化合物は、単一立体異性体（すなわち、本質的に他の立体異性体を含まない）、ラセミ体、ならびに／あるいはエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。そのような単一立体異性体、そのラセミ体および混合物はすべて本発明の範囲に含まれるものとする。好ましくは、光学活性である本発明化合物を光学的に純粋な形態で使用する。当業者に一般に理解されるように、1つのキラル中心（すなわち、1個の不斉炭素原子）をもつ光学的に純粋な化合物は、可能性のある2つのエナンチオマーのうちの1つから本質的になるものであり（すなわち、エナンチオマーとして純粋である）、1より多いキラル中心をもつ光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマーとして純粋かつエナンチオマーとして純粋なものである。好ましくは、本発明の化合物は、光学的に少なくとも90%純粋な形態、すなわち少なくとも90%（80%エナンチオマー過剰率（“e. e.”）またはジアステレオマー過剰率（“d. e.”））、より好ましくは少なくとも95%（90% e. e. またはd. e.）、よりいっそう好ま

40

50

しくは少なくとも 97.5% (95% e. e. または d. e.)、最も好ましくは少なくとも 99% (98% e. e. または d. e.) の単一異性体を含有する形態で用いられる。さらに、式 (I) および (Ia) の化合物ならびにそれらのプロドラッグである式 (II) および (IIa)、ならびに本発明の他の化合物は、同定した構造の溶媒和された形態および溶媒和されていない形態を含むものとする。たとえば、式 (I) または (Ia) は、示した構造の水和された形態および水和されていない形態の両方の化合物を含む。溶媒和物の他の例には、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸またはエタノールアミンと組み合わせた構造が含まれる。

【0036】

用語“プロドラッグ”は、希望する薬理作用を生じさせるために、投与後にインビボで、たとえば対象による体液または酵素により代謝されて薬理活性形態の化合物になる、化合物の形態または誘導体を示す。プロドラッグは、たとえば“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, by Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, pp. 497-558に記載されている。

【0037】

“医薬活性代謝産物”は、特定の化合物またはその塩の体内での代謝により産生される薬理活性産物を意味するものとする。体内へ入った後、大部分の薬物はそれらの物理的特性および生物学的作用を変化させる可能性のある化学反応の基質である。通常は本発明化合物の極性に影響を及ぼすこれらの代謝変換は、薬物が体内に分布し、そして体内から排出される様式を変化させる。しかし、ある場合には、療法効果を得るために薬物の代謝が必要である。

【0038】

用語“療法有効量”は、対象に投与した際に、本明細書に記載する (i) 特定の疾患、状態または障害を治療または防止する、(ii) 特定の疾患、状態または障害の 1 以上の症状を減弱、改善または排除する、あるいは (iii) 特定の疾患、状態または障害の 1 以上の症状の発症を防止または遅延する、本発明の化合物または分子の量を示す。療法有効量は、化合物、処置される疾患状態、処置される疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康状態、投与の経路および形態、担当する医師または獣医の判断、ならびに他の要因に応じて異なるであろう。

【0039】

用語“医薬組成物”は、その必要がある哺乳類、たとえばヒトに投与するための、療法有効量の活性医薬成分を医薬的に許容できる賦形剤と共に含む混合物または溶液を意味する。

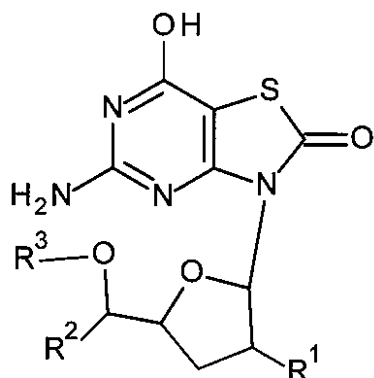
【0040】

TLR7 アゴニストおよびプロドラッグ

本発明は、式 (I) の化合物：

【0041】

【化 6】



(I),

10

20

30

40

50

【0042】

[式中:]

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル- NH または複素環式アミノであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

10

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーに関する；

ただし、5-アミノ-7-ヒドロキシ-3-[3-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]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

【0043】

本発明のさらなる態様は、

20

(i i) R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

式(I)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

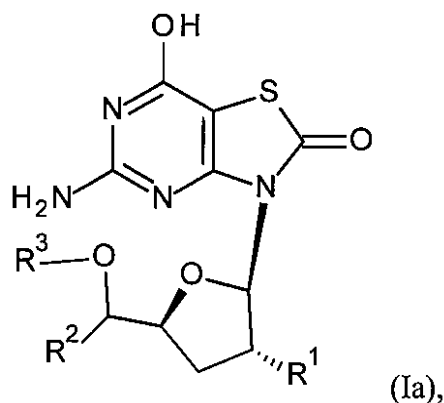
30

【0044】

本発明の他の態様は、(i i i) 式(I a)の化合物：

【0045】

【化7】



40

【0046】

[式中:]

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカル

50

ボニル-NH-または複素環式アミノであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルまたはチオフェニルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである；

ただし、5-アミノ-7-ヒドロキシ-3-[3-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]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテートおよびそれらのジアステレオマーを除外する。

【0047】

本発明のさらなる態様は、

(iv) R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはペリジニルであり；

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

式(Ia)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0048】

本発明の他の態様は、

(v) R^1 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル-O-、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^3 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0049】

本発明のさらなる態様は、

(vi) R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

式(I)または(Ia)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0050】

本発明のさらなる態様は、(vii) R^1 がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルである、式(I)または(Ia)の化合物である。

【0051】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる態様は、(v i i i) R¹ がヒドロキシ、メチル、n-プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルである、式 (I) または (I a) の化合物である。

【0052】

本発明のさらなる態様は、(i x) R² が C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 アルキニルまたは C₂ - 6 アルケニルである、式 (I) または (I a) の化合物である。

【0053】

本発明のさらなる態様は、(x) R² がメチル、エチル、n-プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは 1-プロピニルである、式 (I) または (I a) の化合物である。

10

【0054】

本発明のさらなる態様は、(x i) R³ が水素または C₁ - 6 アルキルカルボニルである、式 (I) または (I a) の化合物である。

本発明のさらなる態様は、(x i i) R³ が水素またはイソブチリルである、式 (I) または (I a) の化合物である。

【0055】

本発明の他の態様は、

(x i i i) R¹ が、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル-S-、アジドまたは C₂ - 6 アルケニルであり；

20

R² が、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 アルキニルまたは C₂ - 6 アルケニルであり；

R³ が、水素または C₁ - 6 アルキルカルボニルである；
式 (I) または (I a) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0056】

本発明のさらなる態様は、

(x i v) R¹ が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R² が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは 1-プロピニルであり；

30

R³ が、水素またはイソブチリルである；
式 (I) または (I a) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0057】

本発明の他の態様は、

(x v) R¹ が、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル-S-、シアノ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル-NH-、(C₁ - 6 アルキル)₂ N-、C₁ - 6 アルキルカルボニル-NH-または複素環式アミノであり；

R² が、水素であり；

40

R³ が、水素である；

式 (I) または (I a) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0058】

本発明のさらなる態様は、

(x v i) R¹ が、フルオロイソプロピル、メチルスルファニル、シアノ、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R² が、水素であり；

R³ が、水素である；

50

式 (I) または (I a) の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0059】

本発明のさらなる態様は、(x v i i) R¹ が C₁ - ₆ アルキル - S - または複素環式アミノである、式 (I) または (I a) の化合物である。

本発明のさらなる態様は、(x v i i i) R¹ がメチルスルファニルまたはピロリジニルである、式 (I) または (I a) の化合物である。

【0060】

本発明の他の態様は、(x i x) 格別な式 (I) または (I a) の化合物が下記のもの

10
5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート;

[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]アセテート;

20
5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブター-3-エニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシペンチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

30
5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

40
5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

[[(2S, 4R, 5R) - 5 - (5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル] - シクロプロピル-メチル]アセテート;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパー-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブ

10

20

30

40

50

ター-2-イニル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-[ヒドロキシ(2-チエニル)メチル] テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシアリル) テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-((S)-1-ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン-2-イル] チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-(3H, 6H)-ジオン;

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル] -5-アミノ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブター-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン;

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] メタンスルホンアミド;

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] アセトアミド;

10

20

30

40

50

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリノーテトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-ペリジル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

(2R, 3S, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-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;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(2-メチルアリル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

および[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]-2-メチルプロパノエート;

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであるものである。

【0061】

本発明の他の態様は、(xx)より格別な式(I)または(Ia)の化合物が下記のもの:

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパ-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブタ-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

10

20

30

40

50

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシアリル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブタ-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

および[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]-2-メチルプロパノエート;

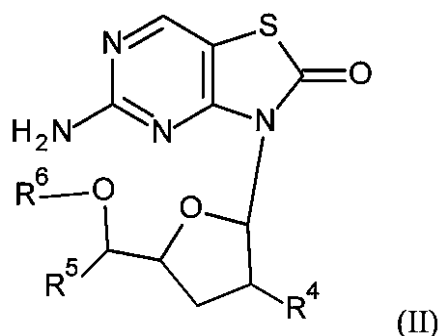
またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであるものである。

【0062】

本発明の他の態様は、(xxi)式(II)の化合物:

【0063】

【化8】



【0064】

[式中:

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル- NH または複素環式アミノであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]
またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである；

ただし、5-アミノ-3-[3-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]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

【0065】

本発明のさらなる態様は、

(xxii) R^4 が、ヒドロキシ、メチル、 n -プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^5 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

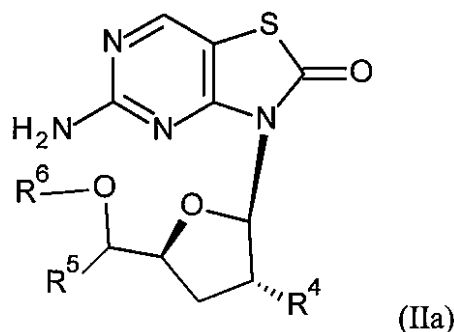
R^6 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；
式(I I)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0066】

本発明の他の態様は、(xxiii)式(I I a)の化合物：

【0067】

【化9】



【0068】

[式中：

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル- NH または複素環式アミノであり；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである；

ただし、5-アミノ-3-[3-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]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

【0069】

本発明のさらなる態様は、

(xxiv) R^4 が、ヒドロキシ、メチル、*n*-プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^5 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^6 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

式(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0070】

本発明の他の態様は、

(xxv) R^4 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

式(II)または(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0071】

本発明のさらなる態様は、

(xxvi) R^4 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^5 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは1-プロピニルであり；

R^6 が、水素またはイソブチリルである；

式(II)または(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0072】

本発明のさらなる態様は、

(xxvii) R^4 が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルカルボニル-O-であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり；

R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

式(II)または(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0073】

本発明のさらなる態様は、

(xxviii) R^4 が、ヒドロキシまたはアセチルオキシであり；

R^5 が、エチルまたはシクロプロピルであり；

R^6 が、水素またはアセチルである；

式(II)または(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマ

10

20

30

40

50

ーもしくはジアステレオマーである。

【0074】

本発明の他の態様は、(x x i x) 格別な式 (I I) または (I I a) の化合物が下記のもの：

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]プロピルアセテート；

[(S)-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-シクロプロピル-メチル]アセテート；

および5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーであるもの

【0075】

合成

本発明の化合物は、いずれかの一般的な手段により製造できる。これらの化合物を合成するのに適した方法およびそれらの出発物質を、以下のスキームおよび例に示す。すべての置換基、特に $R^1 \sim R^{11}$ は、別に指示しない限り前記に定めたとおりである。さらに、別に明白に記載しない限り、すべての反応、反応条件、略号および記号は有機化学の当業者に周知の意味をもつ。

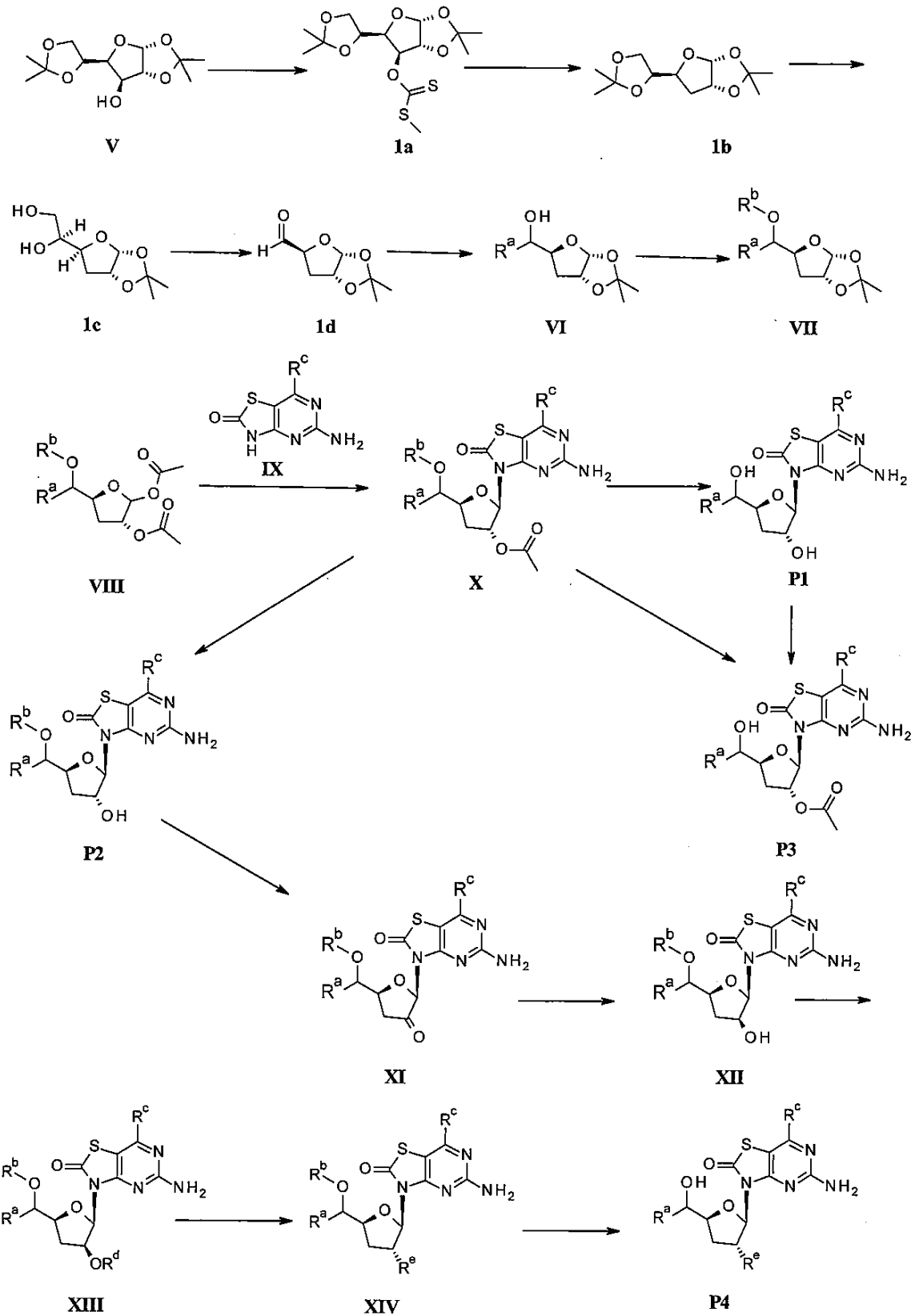
【0076】

10

20

【化10】

スキーム1



【0077】

R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイル、tert-ブチル（ジメチル）シリルまたはtert-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロ

10

20

30

40

50

キシであり； R^d はトリフルオロメチルスルホニルまたはp-トリルスルホニルであり； R^e は R^1 または R^4 である。

【0078】

化合物Vを、適宜な塩基、たとえばNaHの存在下に二硫化炭素およびヨードメタンで処理して、メチルスルファニルメタンチオエート1aを得る。メチルスルファニルメタンチオエート1aを、適宜な試薬、たとえば水素化トリ-n-ブチルスズで脱酸素(deoxygenation)して、1bを得る。1bを、適宜な酸、たとえば酢酸で脱保護して、ジオール1cを得る。1cを、酸化剤、たとえばメタ過ヨウ素酸ナトリウムで酸化することにより、アルデヒド1dが得られる。アルデヒド1dを、適宜な求核試薬、たとえばグリニャール試薬で処理することにより、アルコールVIが得られる。アルコールVIを、適宜な酸無水物または酸塩化物、たとえば塩化酢酸または無水安息香酸で保護して、エステルVIIを得る。エステルVIIを、適宜な酸、たとえば濃硫酸の存在下に、酢酸および無水酢酸で処理して、エステルVIIIを得る。エステルVIIIとIXを、適宜なケイ素エーテル化剤、たとえばN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、およびルイス酸、たとえばTMSOTfの存在下でカップリングさせることにより、中間体Xが得られる。中間体Xを、適宜な試薬、たとえば K_2CO_3 またはTBAFで脱保護し、分取HPLCにより精製して、目的化合物P1、P2またはP3を得る。化合物P1を、適宜な酸無水物または酸塩化物、たとえば塩化酢酸または無水酢酸で保護して、化合物P3を得る。P2を、適宜な酸化剤、たとえばデス・マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)で酸化して、ケトンXIを得る。ケトンXIを、適宜な還元剤、たとえば水素化tert-ブトキシアルミニウムで還元して、アルコールXIIを得る。アルコールXIIをスルホン酸無水物またはスルホニルクロリドで処理して、中間体XIIIを得る。中間体XIIIを、適宜な求核試薬、たとえばナトリウムアジドで処理して、化合物XIVを得る。XIVを、適宜な塩基、たとえば K_2CO_3 、または適宜なフルオリド試薬、たとえばTBAFで脱保護し、分取HPLCにより精製して、化合物P4を得る。

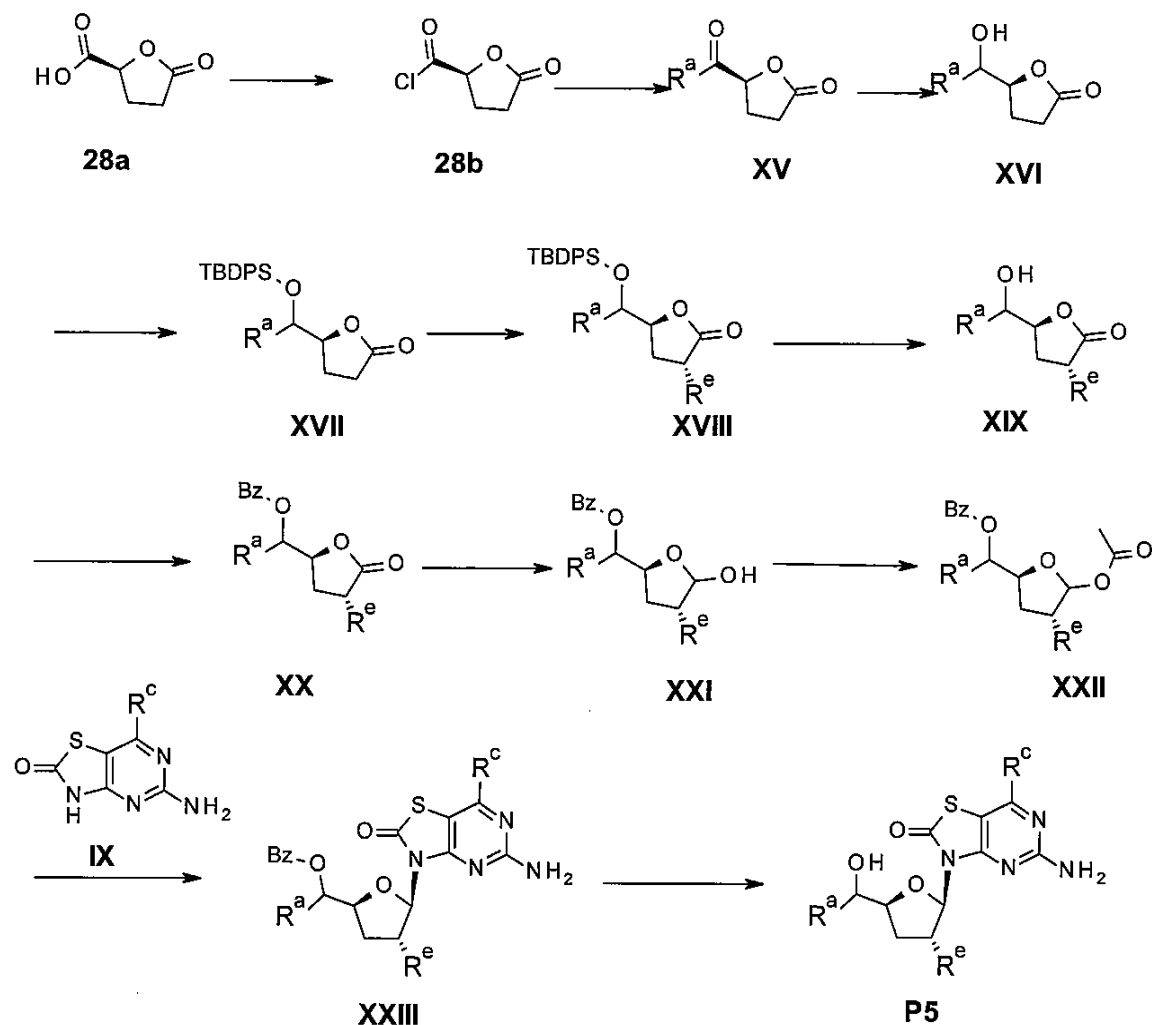
【0079】

10

20

【化 1 1】

スキーム 2:



【0080】

R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である。

酸 28a を、適宜な試薬、たとえばオキサリルジクロリドでアシルクロリド 28b に変換する。アシルクロリド 28b を、適宜な求核試薬、たとえばグリニャール試薬で処理して、ケトン XV を得る。ケトン XV を、適宜な還元剤、たとえば L-セレクトリド (L-selectride) で還元して、アルコール XVI を得る。XVI を *tert*-ブチルクロロジフェニルシランで保護することにより、中間体 XVII が得られる。XVII を、適宜な塩基、たとえばリチウム ジイソプロピルアミドの存在下に、アルキル化試薬、たとえばヨードメタンでアルキル化して、中間体 XVIII を得る。XVIII を、適宜な試薬、たとえば TBAF で脱保護して、アルコール XIX を得る。アルコール XIX をベンゾイルクロリドで保護して、エステル XX を得る。エステル XX を、適宜な還元剤、たとえば水素化ジイソブチルアルミニウムで還元して、アルコール XXI を得る。アルコール XXI を塩化酢酸または無水酢酸でエステル化して、XXII を得る。XXII と IX を、適宜なケイ素エーテル化剤、たとえば N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミドおよびイソブチル酸の存在下でカップリングさせることにより、XXIII が得られる。XXIII を、適宜な塩基、たとえば K_2CO_3 で脱保護し、分取 HPLC により精製して、化合物 P5 を得る。

【0081】

10

20

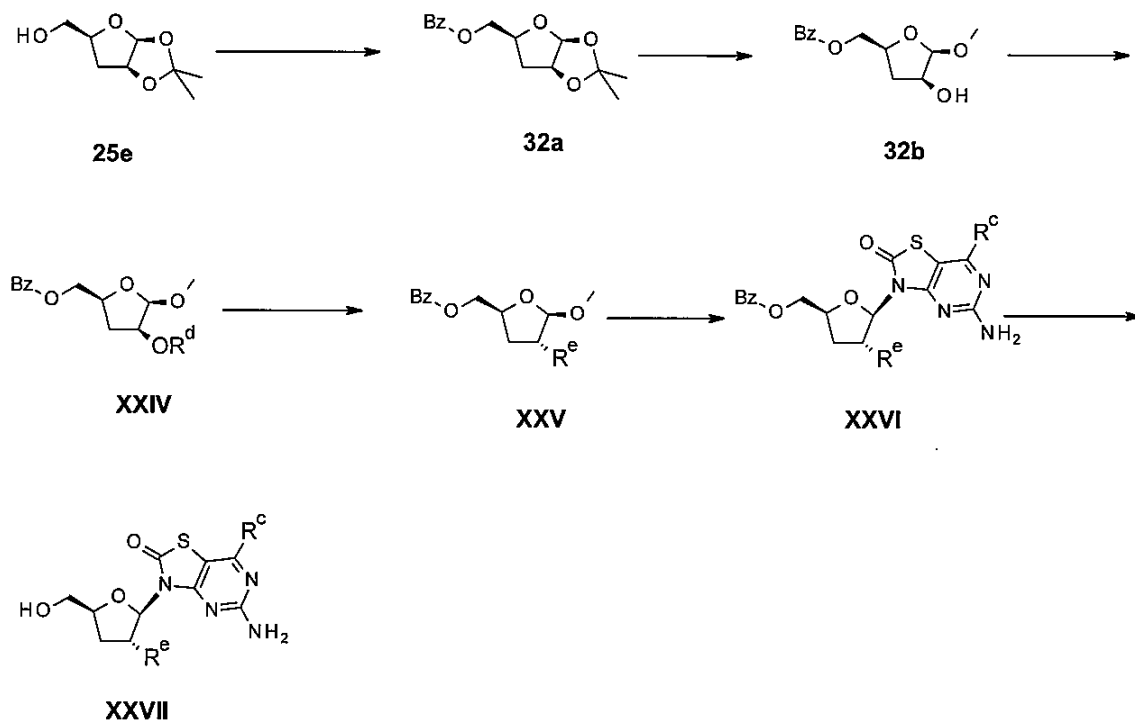
30

40

50

【化 1 2】

スキーム 3



【0082】

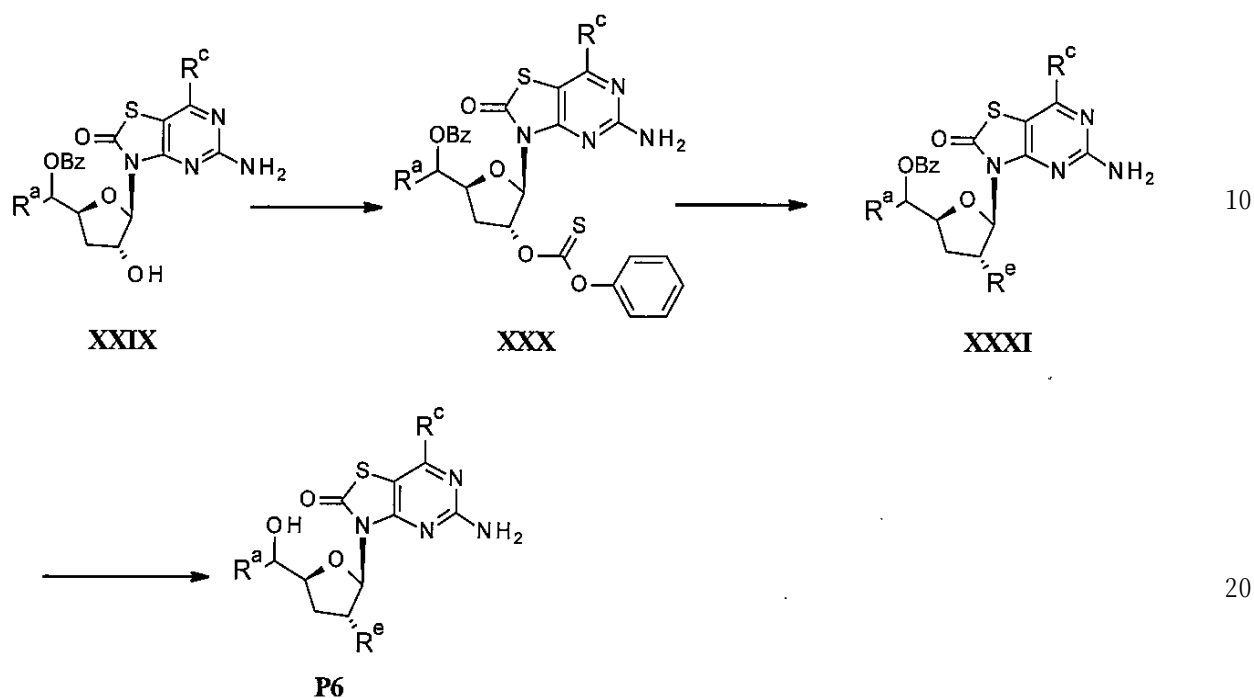
R^c は水素またはヒドロキシであり； R^d はトリフルオロメチルスルホニルまたは *p*-トリルスルホニルであり； R^e は R^1 または R^4 である。

アルコール 25e をベンゾイルクロリドで保護して、中間体 32a を得る。32a を、適宜な溶媒、たとえばメタノールの存在下に、適宜な酸、たとえば塩酸で脱保護して、中間体 32b を得る。32b をスルホン酸無水物またはスルホニルクロリドで処理して、中間体 XXIV を得る。XXIV を、求核試薬、たとえばナトリウムアジドおよびアミンで処理して、中間体 XXV を得る。XXV と IX を、適宜なケイ素エーテル化剤、たとえば *N*, *O*-ビス（トリメチルシリル）アセトアミドおよびルイス酸の存在下でカップリングさせることにより、XXVI が得られる。XXVI を、適宜な塩基、たとえば K_2CO_3 で脱保護し、分取 HPLC により精製して、化合物 XXVII を得る。

【0083】

【化 1 3】

スキーム 4:



【0084】

R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である。

XXIXを、適宜な試薬、たとえばO-フェニル クロロメタンチオエートで、適宜な塩基、たとえばDMA Pの存在下に処理して、中間体XXXを得る。中間体XXXを、有機スタンナン(organostannane)試薬、たとえばアリル(トリ-n-ブチル)スタンナンで処理して、中間体XXXIを得る。XXXIを、適宜な塩基、たとえば K_2CO_3 で脱保護し、分取HPLCにより精製して、化合物P6を得る。

30

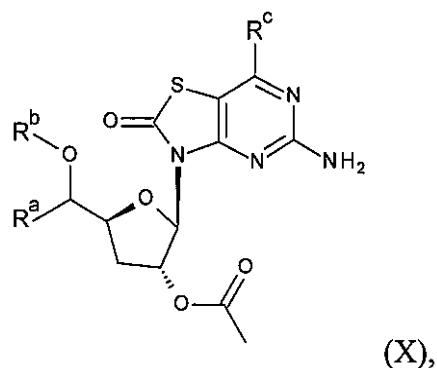
【0085】

本発明はまた、下記の反応を含む、式(I)、(Ia)、(II)または(IIa)の化合物の製造方法に関する：

(a) 式(X)の化合物

【0086】

【化 1 4】



【0087】

[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイルまたはtert-ブチル(ジメチル)シリルまたはtert-ブチル(ジフェニル)シリルであり； R^c は水

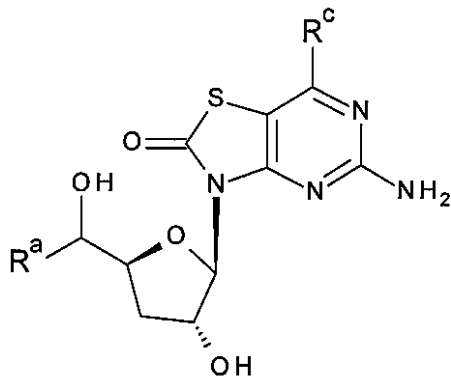
50

素またはヒドロキシである] を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

(b) 式 (P1) の化合物

【0088】

【化15】



(P1),

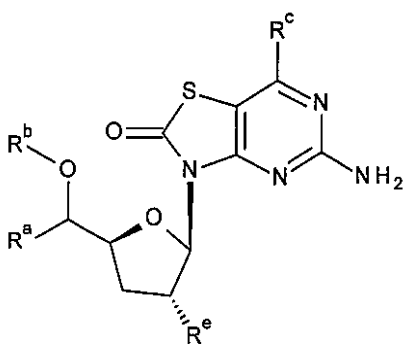
【0089】

[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシである] を酸無水物または酸塩化物と反応させる；

(c) 式 (XIV) の化合物

【0090】

【化16】



(XIV),

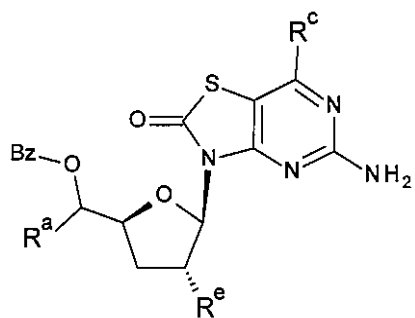
【0091】

[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイル、tert-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

(d) 式 (XXIII) の化合物

【0092】

【化17】

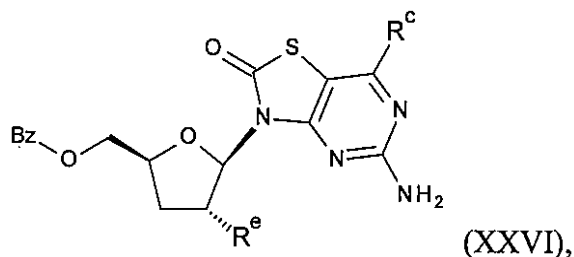


(XXIII),

【0093】

[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる；

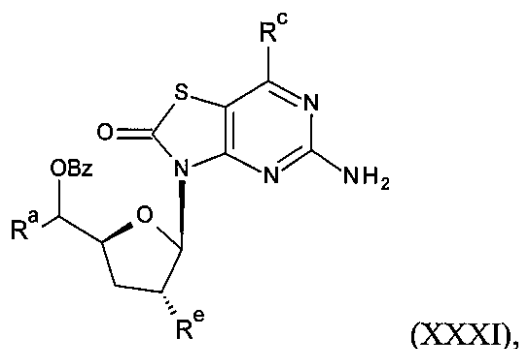
(e) 式 (XXVI) の化合物
 【0094】
 【化18】



10

【0095】
 [式中の R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる；

(f) 式 (XXXI) の化合物
 【0096】
 【化19】



20

【0097】
 [式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる；
 または R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記に定めたものである。

30

【0098】

工程 (a) において、塩基はたとえば K_2CO_3 であってもよく、フルオリド試薬はたとえば TBAF であってもよい。

工程 (b) において、酸無水物または酸塩化物は、たとえば塩化酢酸または無水酢酸であってもよい。

【0099】

工程 (c)、(d)、(e) および (f) において、塩基はたとえば K_2CO_3 であってもよく、フルオリド試薬はたとえば TBAF であってもよい。

40

前記方法に従って製造した式 (I)、(Ia)、(II) および (IIa) の化合物も本発明の対象である。

【0100】

医薬組成物および投与

他の態様は、本発明の化合物、および治療上不活性なキャリアー、希釈剤または賦形剤を含有する、医薬組成物または医薬、ならびに本発明の化合物を用いてそのような組成物および医薬を調製する方法を提供する。一例において、式 (I) もしくは (Ia) の化合物またはそれらのプロドラッグは、周囲温度、適宜な pH、および希望する純度で、生理的に許容できるキャリアー、すなわちガレン製薬投与剤中に用いる用量および濃度でレシピエントに対して無毒性であるキャリアーと混合することにより配合できる。配合物の

50

pHは、主に個々の用途および化合物の濃度に依存するが、好ましくは約3から約8までのいずれかの範囲である。一例において、式(I)もしくは(Ia)の化合物またはそれらのプロドラッグはpH5の酢酸緩衝液中に配合される。他の態様において、式(I)もしくは(Ia)の化合物またはそれらのプロドラッグは無菌である。化合物は、たとえば固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥配合物として、または水溶液として、貯蔵できる。

【0101】

組成物は、適正な医療行為と調和する方法で配合、配分および投与される。これに関して考慮すべき要因には、処置される具体的な障害、処置される具体的な哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、その薬剤の送達部位、投与方法、投与計画、および医師に既知である他の要因が含まれる。投与する化合物の“有効量”はそのような考慮事項により支配され、TLR7受容体を活性化してINF- α および他のサイトカインの産生をもたらすために必要な最小量であり、それをB型肝炎および／またはC型肝炎ウイルス感染患者の治療または防止に使用できるが、それらに限定されない。

10

【0102】

一例において、非経口投与する本発明化合物の1回当たりの医薬有効量は、1日当たり約0.1～50mg/kg、あるいは約0.1～30mg/kg（患者の体重）の範囲であり、使用する化合物の一般的な初回範囲は0.3～15mg/kg/日である。他の態様において、経口単位剤形、たとえば錠剤およびカプセル剤は、好ましくは約20から約1000mgまでの本発明化合物を含有する。

20

【0103】

本発明の化合物はいずれかの適切な手段で投与でき、それには経口、局所（口腔および舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下および硬膜外、ならびに鼻内、所望により局所処置のために病変部内投与が含まれる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。

【0104】

本発明の化合物は、いずれかの好都合な投与形態、たとえば錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤などで投与できる。そのような組成物は、医薬製剤において一般的な成分、たとえば希釈剤、キャリアー、pH調整剤、甘味剤、増量剤、およびさらなる活性薬剤を含有することができる。

30

【0105】

一般的な配合物は、本発明の化合物とキャリアーまたは賦形剤を混合することにより調製される。適切なキャリアーおよび賦形剤は当業者に周知であり、たとえば Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳述されている。薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）の洗練された体裁を提供または医薬製品（すなわち、医薬）の製造を補助するために、配合物は1種類以上の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、香料、矯味矯臭剤、希釈剤、および他の既知の添加剤も含有することができる。

40

【0106】

適切な経口剤形の例は、約30～90mgの無水乳糖、約5～40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5～30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、および約1～10mgのステアリン酸マグネシウムと共に調合した、約20～1000mgの本発明化合物を含有する錠剤である。粉末成分をまず混和し、次いでPVPの溶液と混合する。得られた組成物を乾燥させ、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、一般的な装

50

置を用いて圧縮して錠剤の形態にすることができる。エアゾール配合物の例は、たとえば20～1000mgの本発明化合物を、適切な緩衝液、たとえばリン酸緩衝液に溶解し、所望により等張化剤、たとえば塩化ナトリウムなどの塩を添加することにより調製できる。たとえば0.2ミクロンのフィルターを用いてこの溶液を濾過して、不純物および混在物を除去することができる。

【0107】

したがって、ある態様には、式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはそれらのプロドラッグである式(II)もしくは(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩類もしくはエナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む医薬組成物が含まれる。

【0108】

さらなる態様には、式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはそれらのプロドラッグである式(II)もしくは(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩類もしくはエナンチオマーもしくはジアステレオマーを医薬的に許容できるキャリアーまたは賦形剤と共に含む、医薬組成物が含まれる。

【0109】

他の態様には、B型肝炎ウイルス感染症の処置に使用するための、式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはそれらのプロドラッグである式(II)もしくは(IIa)の化合物、またはその医薬的に許容できる塩類もしくはエナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む医薬組成物が含まれる。

【0110】

適応症および処置方法

本発明は、その必要がある患者においてB型肝炎ウイルス感染症および／またはC型肝炎ウイルス感染症を治療または防止するための方法を提供する。

【0111】

本発明はさらに、B型肝炎および／またはC型肝炎ウイルス感染症の治療および／または防止に際して療法有効量の式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはそれらのプロドラッグ、または他の本発明化合物を、患者の血流に導入するための方法を提供する。

【0112】

本発明の方法はヒト患者に特に好適である。特に、本発明の方法および用量は、HBVおよび／またはHCV感染患者に有用であり得るが、これらに限定されない。本発明の方法および用量は、他の抗ウイルス処置を受けている患者にも有用である。本発明の防止方法は、ウイルス感染のリスクをもつ患者に特に有用である。これらの患者には下記の者が含まれるが、それらに限定されない：ヘルスケアワーカー、たとえば医師、看護師、ホスピスケア提供者；軍人；教師；チャイルドケアワーカー；国外の地域、特に第三世界地域へ旅行する患者またはそこに住んでいる患者；ソーシャルエイドワーカー、宣教師、および外交官を含む。最後に、本方法および組成物は、難治性患者または治療に対して抵抗性である患者、たとえば逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬などに対して抵抗性である患者の処置を含む。

【0113】

他の態様には、そのような処置を必要とする哺乳類においてB型肝炎ウイルス感染症および／またはC型肝炎ウイルス感染症を治療または防止する方法であって、その哺乳類に療法有効量の式(I)もしくは(Ia)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、プロドラッグ、もしくはそれらの医薬的に許容できる塩類を投与することを含む方法が含まれる。

【実施例】

【0114】

本発明は下記の例を参照することによってより十分に理解されるであろう。ただし、それらは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

略号

ACN： アセトニトリル

10

20

30

40

50

DMA P : 4-ジメチルアミノピリジン

CDC l₃ : 重水素化クロロホルム

DCM : ジクロロメタン

DMF : ジメチルホルムアミド

EtOAc : 酢酸エチル

FBS : ウシ胎仔血清

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

MS (ESI) : 質量分析 (電子スプレーイオン化)

BSA : N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド

NMR : 核磁気共鳴

obsd. : 実測値

NaBH₄ : 水素化ホウ素ナトリウム

TBAF : フッ化テトラブチルアンモニウム

EC₅₀ : そのアゴニストについて可能性のある最大応答の50%を生じるアゴニストのモル濃度

TEA : トリエチルアミン

TMSOTf : トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート

一般的実験条件

中間体および最終化合物は、下記の装置のうちの1つを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製された: i) Biotage SP1システムおよびQuad 12/25 Cartridgeモジュール, ii) ISCO コンビーフラッシュ (combi-flash) クロマトグラフィー装置。シリカゲルの銘柄およびポアサイズ: i) KP-SIL 60 Å, 粒径: 40~60 μm; ii) CAS登録NO: シリカゲル: 63231-67-4, 粒径: 47~60 ミクロン シリカゲル; iii) ZCX, Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. から, ポア: 200-300または300-400。

【0115】

中間体および最終化合物は、X Bridge (商標) Perp C₁₈ (5 μm, OBD (商標) 30×100 mm) カラムまたはSunFire (商標) Perp C₁₈ (5 μm, OBD (商標) 30×100 mm) カラムを用いる逆相カラムでの分取HPLCにより精製された。

【0116】

LC/MSスペクトルはWaters UPLC-SQD Massを用いて得られた。標準LC/MS条件は下記のとおりであった (作動時間3分):

酸性条件: A: 0.1%ギ酸および1%アセトニトリル, H₂O中; B: 0.1%ギ酸, アセトニトリル中;

塩基性条件: A: 0.05% NH₃・H₂O, H₂O中; B: アセトニトリル。

【0117】

質量スペクトル (MS): 一般に親質量を示すイオンのみをレポートし、別に記載しない限り、引用したイオンは正質量イオン (M+H)⁺である。

NMRスペクトルはBruker Avance 400 MHzを用いて得られた。

【0118】

空気感受性試薬を伴うすべての反応をアルゴン雰囲気下で実施した。別に記載しない限り、試薬を供給業者から受け取ったままでさらに精製することなく使用した。

製造例

実施例1

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0119】

10

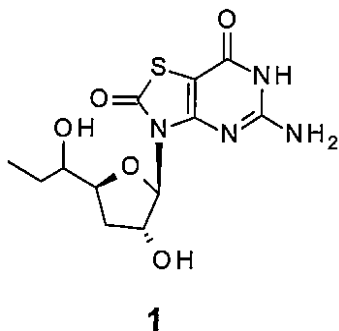
20

30

40

50

【化 20】



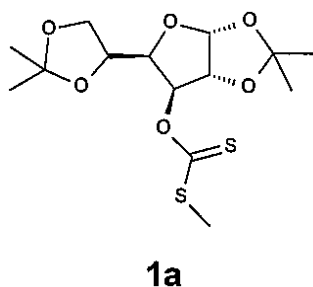
10

【0120】

O-[(3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-イル] メチルスルファニルメタンチオエートの製造

【0121】

【化 21】



20

【0122】

NaH (鉱油中60%, 4g, 100mmol) の、THF (80mL) 中における懸濁液に、ジアセトン-α-D-グルコース (10.5g, 40mmol) およびイミダゾール (136mg, 2mmol) の、THF (20mL) 中における溶液を、内部温度を15℃未満に維持しながら滴加した。生成した混合物を10℃で15分間攪拌した。この混合物に二硫化炭素 (14.8g, 200mmol) を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にヨードメタン (24.6g, 200mmol) を添加し、室温でさらに2時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl溶液 (70mL) により停止し、EtOAc (100mL) で2回抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、14.6gのO-[(3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-イル] メチルスルファニルメタンチオエート (化合物1a) を無色の油として得た。

30

40

【0123】

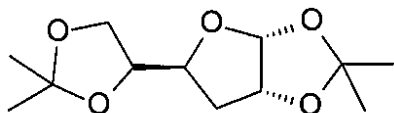
化合物1a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.89-5.97 (m, 2H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (d, J = 4.02 Hz, 6H)。

【0124】

(3aR, 5S, 6aR)-5-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソールの製造

【0125】

【化 2 2】

**1b**

【0126】

O-[(3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-イル] メチルスルファニルメタンチオエート (化合物 1a, 14g, 40mmol) の、トルエン中における溶液に、水素化トリ-n-ブチルスズ (23.2g, 80mmol) およびアゾジイソブチロニトリル (82mg, 0.5mmol) を添加し、生成した混合物を 130℃ で窒素下に 3 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、8.2g の (3aR, 5S, 6aR)-5-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール (化合物 1b) を油として得た。

10

20

【0127】

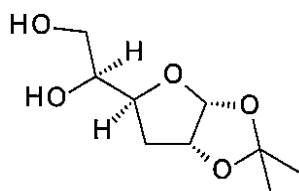
化合物 1b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.82 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). MS 実測値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{NH}_4)^+$]: 262。

【0128】

(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル] エタン-1, 2-ジオールの製造

【0129】

【化 2 3】

**1c**

【0130】

(3aR, 5S, 6aR)-5-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール (化合物 1b, 10.0g, 40.9mmol) の、水中 60% HOAc (20mL) 中における溶液を、40℃ で 16 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液により反応混合物を pH 8~8.5 に調整し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせて濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:2 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、5.2g の (1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル] エタン-1, 2-ジオール (化合物 1c) を得た。MS 実測値 (ESI^+) [$(\text{M} + \text{NH}_4)^+$]: 222。

40

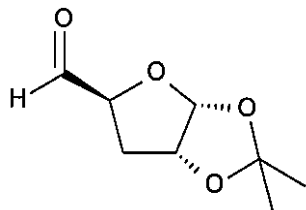
【0131】

50

(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ
ロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボアルデヒドの製造

【0132】

【化24】



1d

10

【0133】

(1S) - 1 - [(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-
テトラヒドロフロロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] エタン-1, 2-
ジオール (化合物 1c, 18g, 90mmol) の、MeOH (250mL) 中における
溶液 (氷浴中で冷却) に、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (23.1g, 108mmol)
を添加した。室温で12時間攪拌した後、得られた懸濁液を濾過した。濾液を真空中で濃
縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:2 EtOAc:石
油エーテルで溶離) により精製して、14gの (3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメ
チル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-
5-カルボアルデヒド (化合物 1d) を得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 190。

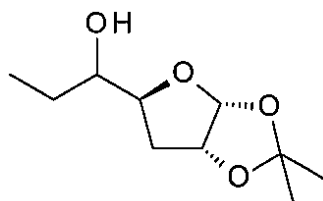
20

【0134】

1 - [(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒ
ドロフロロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] プロパン-1-オールの製
造

【0135】

【化25】



1e

30

【0136】

(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ
ロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボアルデヒド (化合物 1d, 296
mg, 2mmol) の、THF (20mL) 中における溶液に、エチルマグネシウムプロ
ミド (THF中2M, 2mL, 2mmol) を-20℃でアルゴン下に添加した。-20
℃で20時間攪拌した後、反応を飽和NH₄Cl溶液により停止し、EtOAc (30m
L) で3回抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮すると、粗生成物 1 - [(3aR,
5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロロ [2, 3-
d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] プロパン-1-オール (化合物 1e) が得られ
、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 316。

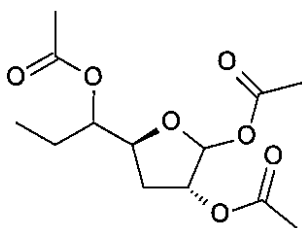
40

【0137】

[(3R, 5S) - 2-アセトキシ-5-(1-アセトキシプロピル) テトラヒドロフ
ラン-3-イル] アセテートの製造

【0138】

【化 2 6】

**1f**

【0139】

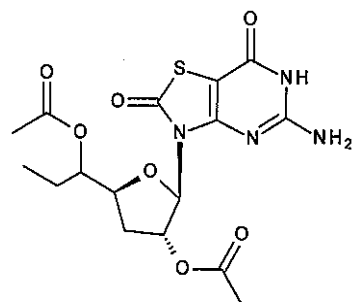
1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール(化合物1e, 前記で製造した粗製のものの)、酢酸(2mL)および無水酢酸(2mL)の混合物中における溶液に、 H_2SO_4 (0.2mmol)を添加した。室温で24時間攪拌した後、溶液をEtOAc(40mL)により希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液によりpH5.0に調整した。分離した有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、510mgの[(3R, 5S)-2-アセトキシ-5-(1-アセトキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート(化合物1f)を得た。MS 実測値(ESI^+) $[(M+NH_4)^+]$: 316。

【0140】

[(2R, 3R, 5S)-5-(1-アセトキシプロピル)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテートの製造

【0141】

【化 2 7】

**1g**

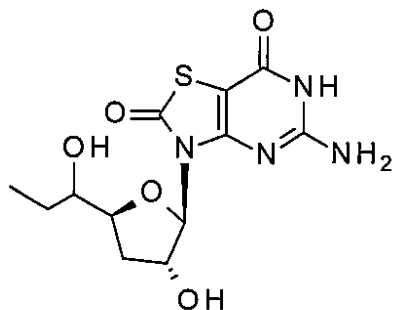
【0142】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(CAS #: 30161-97-8, Cat. #: as J92-094790, J&K Scientificから市販, 276mg, 1.5mmol)の、ACN(20mL)中における懸濁液に、BSA(913.5mg, 4.5mmol)を添加した。反応混合物を70℃で0.5時間、アルゴン下に攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[(3R, 5S)-2-アセトキシ-5-(1-アセトキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート(化合物1f, 450mg, 1.6mmol)および $TMSOTf$ (510mg, 2.3mmol)を順に添加した。70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をEtOAcと飽和 $NaHCO_3$ 溶液(30mL)の間で分配した。有機層を採集し、水層をEtOAc(30mL)で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、412mgの粗生成物[(2R, 3R, 5S)-5-(1-アセトキシプロピル)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン

【 0 1 4 3 】

【 0 1 4 4 】

【化 2 8】



1

【 0 1 4 5 】

20

【 0 1 4 6 】

30

9

【 0 1 4 7 】

【0 1 4 8】

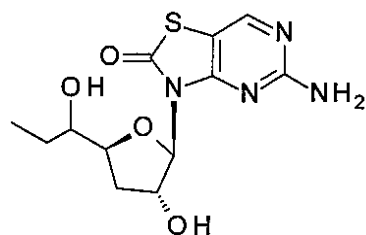
【 0 1 4 8 】

实施例 2

40

【 0 1 4 9 】

【化 2 9】



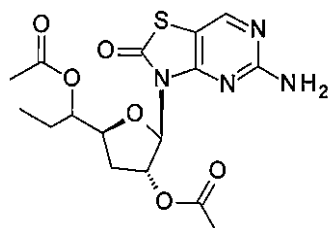
2

【0150】

〔(2R, 3R, 5S) - 5 - (1 - アセトキシプロピル) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソーチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕アセテートの製造

【0151】

【化30】

**2a**

【0152】

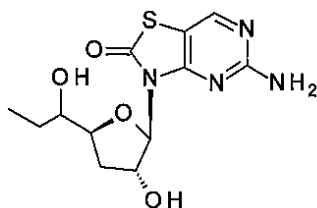
5 - アミノ - 3H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (CAS # : 848691-22-5, Cat. # : as SY028954, Shanghai Shaoyuan Co. Ltd. から市販, 326mg, 2mmol) の、ACN (40mL) 中における懸濁液に、BSA (1.2g, 6mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃で1時間、アルゴン下に攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、〔(3R, 5S) - 2 - アセトキシ - 5 - (1 - アセトキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕アセテート (化合物1f, 432mg, 1.5mmol) およびTMSOTf (666mg, 3mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液 (30mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc (30mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗製〔(2R, 3R, 5S) - 5 - (1 - アセトキシプロピル) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソーチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕アセテートが得られた。この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 (1 : 1 EtOAc : 石油エーテルで溶離) により精製して、310mgの〔(2R, 3R, 5S) - 5 - (1 - アセトキシプロピル) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソーチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕アセテート (化合物2a) を得た。

【0153】

5 - アミノ - 3 - 〔(2R, 3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル〕チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンの製造

【0154】

【化31】

**2**

【0155】

〔(2R, 3R, 5S) - 5 - (1 - アセトキシプロピル) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソーチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕アセテート (化合物2a, 180mg, 0.5mmol) の、メタノール (25mL) 中における溶液に、K₂CO₃ (136mg, 1mmol) を添加した。室温で2時間攪

10

20

30

40

50

拌した後、HOAc (120 mg, 2 mmol) の添加により反応混合物を pH 7.0 に調整し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製および分離して、9.5 mg の実施例 2-A および 2.8 mg の実施例 2-B を白色固体として得た。

【0156】

実施例 2-A: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.81-5.87 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H), 0.88 (t, $J=7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

【0157】

実施例 2-B: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.79-5.88 (m, 1H), 5.37-5.54 (m, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J=2.76, 6.21, 12.61$ Hz, 1H), 1.49 (ddd, $J=3.26, 7.47, 13.61$ Hz, 1H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

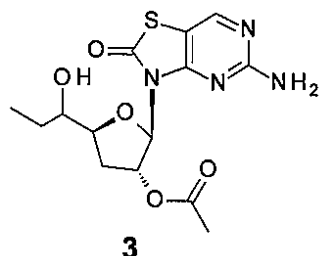
【0158】

実施例 3

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル] アセテート

【0159】

【化32】

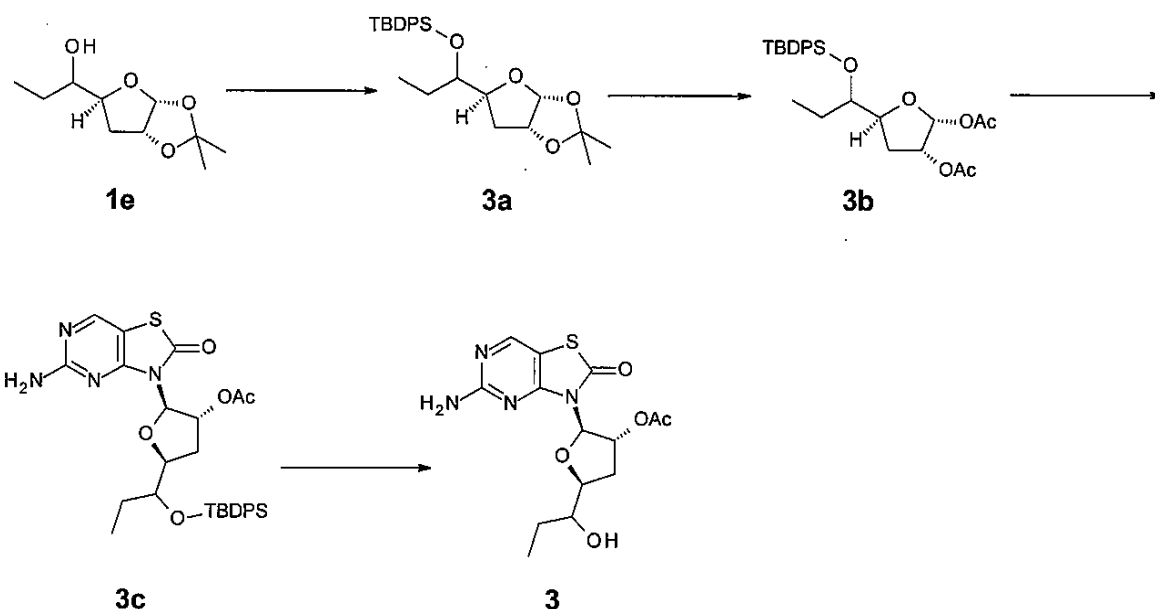


【0160】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した:

【0161】

【化33】



10

20

30

40

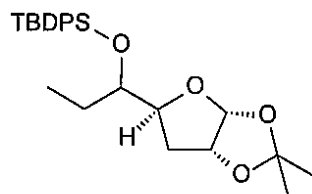
50

【0162】

1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロポキシ-tert-ブチル-ジフェニル-シランの製造

【0163】

【化34】

**3a**

【0164】

1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール(化合物1e, 2.02g, 10mmol)の、DMF(30mL)中における溶液に、イミダゾール(6.5g, 100mmol)およびtert-ブチルクロロジフェニルシラン(8.22g, 30mmol)を攪拌しながら添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液をEtOAc(200mL)により希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、3.6gの1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロポキシ-tert-ブチル-ジフェニル-シラン(化合物3a)を得た。

【0165】

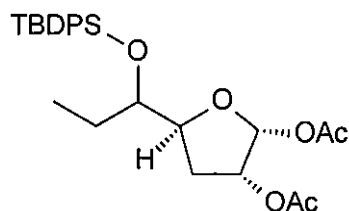
化合物3a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.65-7.79 (m, 4H), 7.33-7.49 (m, 6H), 5.52-5.81 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.67-4.01 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.07 (d, J = 1.25 Hz, 9H), 0.72-0.83 (m, 3H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 458.

【0166】

[(2R, 3R, 5S)-2-アセトキシ-5-[1-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシプロピル]テトラヒドロフラン-3-イル]アセテートの製造

【0167】

【化35】

**3b**

【0168】

1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロポキシ-tert-ブチル-ジフェニル-シラン(化合物3a, 3.6g, 8.2mmol)の、DCM(30mL)中における溶液に、酢酸(15mL)、無水酢酸(15mL)およびH₂SO₄(0.8mmol)を添加した。室温で24時間攪拌した後、TEA(5mL)を反応混合物に添加した。得られた溶液をDCM(30mL)で希釈した。分離した有機層を飽和NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮し

10

20

30

40

50

た。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（1：30 EtOAc：石油エーテルで溶離）により精製して、3.7 gの〔（2R, 3R, 5S）-2-アセトキシ-5-〔1-〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシプロピル〕テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート（化合物3b）を得た。MS 実測値（ESI⁺）〔(M+NH₄)⁺〕: 502。

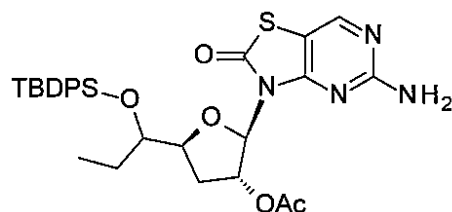
【0169】

〔（2R, 3R, 5S）-2-（5-アミノ-2-オキソチアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル）-5-〔1-〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシプロピル〕テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテートの製造

【0170】

10

【化36】



3c

【0171】

20

5-アミノ-3H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-2-オン（1.08 g, 6 mmol）の、ACN（100 mL）中における懸濁液に、BSA（3.6 g, 18 mmol）を添加した。反応混合物を70℃で1時間、アルゴン下に攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、〔（2R, 3R, 5S）-2-アセトキシ-5-〔1-〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシプロピル〕テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート（化合物3b, 1.45 g, 3 mmol）およびTMSOTf（2.0 g, 9 mmol）を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAc（50 mL）と飽和NaHCO₃溶液（30 mL）の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc（50 mL）で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（1：1 EtOAc：石油エーテルで溶離）により精製して、1.04 gの〔（2R, 3R, 5S）-2-（5-アミノ-2-オキソチアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル）-5-〔1-〔tert-ブチル（ジフェニル）シリル〕オキシプロピル〕テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート（化合物3c）を得た。MS 実測値（ESI⁺）〔(M+H)⁺〕: 593。

30

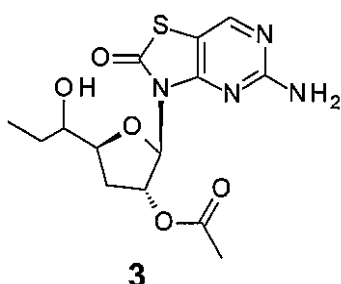
【0172】

〔（2R, 3R, 5S）-2-（5-アミノ-2-オキソチアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル）-5-（1-ヒドロキシプロピル）テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテートの製造

【0173】

40

【化37】



3

【0174】

50

〔(2R, 3R, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - [1 - [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル] テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 (化合物 3c, 1.04g, 1.8mmol) の、THF (20mL) 中における溶液に、TBAF 溶液 (THF 中 1M, 6mL, 6mmol) を攪拌しながら添加した。室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1 : 2 EtOAc : 石油エーテルで溶離) により精製すると 620mg の〔(2R, 3R, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテート (実施例 3) が得られ、それをさらに分取 HPLC により精製および分離して、112.8mg の実施例 3 - A および 99.8mg の実施例 3 - B を白色固体として得た。

10

【0175】

実施例 3 - A : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22 (s, 1H), 6.04-6.07 (m, 1H), 5.74-5.80 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 2.76 (ddd, J = 7.40, 10.23, 13.49 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.40 Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

【0176】

実施例 3 - B : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22 (s, 1H), 5.99-6.07 (m, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.40 Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

20

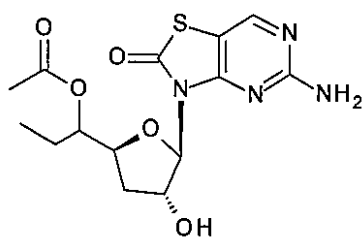
【0177】

実施例 4

1 - [(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル アセテート

【0178】

【化 38】



4

30

【0179】

〔(2R, 3R, 5S) - 5 - (1 - アセトキシプロピル) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテート (化合物 2a, 150mg, 0.4mmol) の、メタノール (25mL) 中における溶液に、K₂CO₃ (14mg, 0.1mmol) を添加した。室温で 0.5 時間攪拌した後、HOAc (12.6mg, 0.2mmol) の添加により反応物を pH 7.0 に調整し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製および分離して、17.5mg の実施例 4 - A および 8.5mg の実施例 4 - B を白色固体として得た。

40

【0180】

実施例 4 - A : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.54-1.78 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.53 Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

50

【0181】

実施例4-B: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.28-8.39 (m, 1H), 6.81-6.92 (br. s., 2H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.46-5.58 (br. s., 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 4.79-4.89 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.34-1.49 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 355.

【0182】

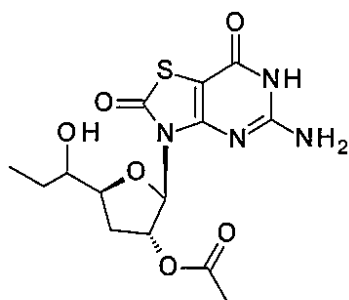
実施例5

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート

10

【0183】

【化39】



20

5

【0184】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン (実施例1, 328mg, 1mmol) の、DCM (15mL) 中における溶液に、TEA (404mg, 4mmol) および無水酢酸 (48mg, 1mmol) を攪拌しながら添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を酢酸 (240mg, 4mmol) により停止し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製および分離して、31.5mgの実施例5-Aおよび20.0mgの実施例5-Bを白色固体として得た。

30

【0185】

実施例5-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.96 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 5.63-5.77 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.62-2.79 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.02 (t, $J = 7.53$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 369.

【0186】

実施例5-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.95 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 5.68-5.77 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.09 (s, 4H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 369.

40

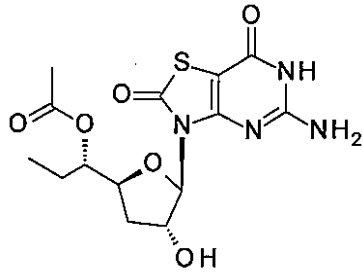
【0187】

実施例6

[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]アセテート

【0188】

【化 4 0】

**6**

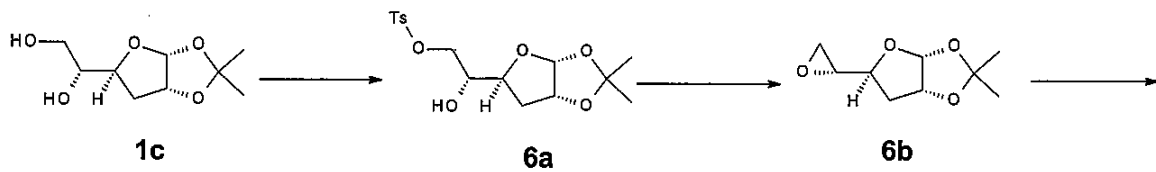
10

【 0 1 8 9 】

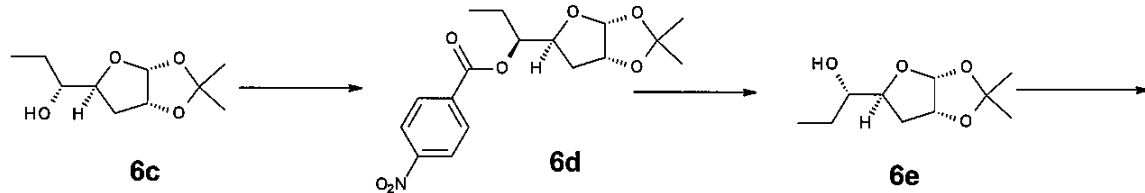
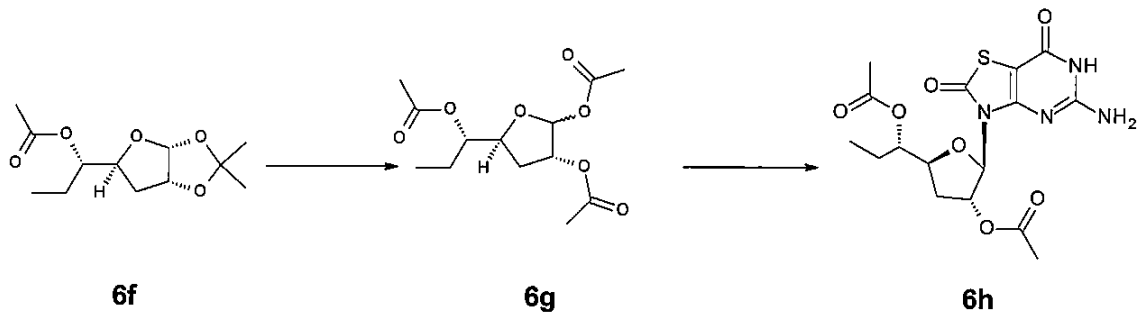
表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【 0 1 9 0 】

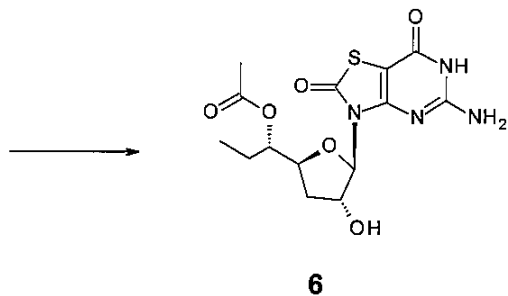
【化 4 1】

**1c****6a****6b**

20

**6c****6d****6e****6f****6g****6h**

30

**6**

40

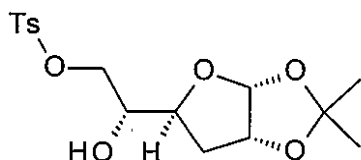
【 0 1 9 1 】

〔(2R)-2-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ〔2,3-d〕〔1,3〕ジオキソール-5-イル]-2-ヒドロキシ-エチル] 4-メチルベンゼンスルホネートの製造

50

【0192】

【化42】

**6a**

10

【0193】

(1R)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]エタン-1, 2-ジオール(100g, 490mmol)の、乾燥ピリジン(1000mL)中における溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド(139g, 735mmol)を0℃で添加した。室温で12時間攪拌した後、得られた溶液を水(100mL)により停止し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:10-1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、130gの[(2R)-2-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル]-4-メチルベンゼンスルホネート(化合物6a)をわずかに黄色の油として得た。

20

【0194】

化合物6a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.82 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 5.78 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 4.00$ Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 3.51$ Hz, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

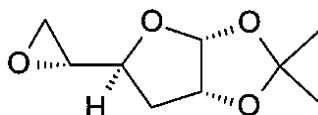
【0195】

(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソールの製造

30

【0196】

【化43】

**6b**

【0197】

[(2R)-2-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]-2-ヒドロキシエチル]-4-メチルベンゼンスルホネート(化合物6a, 100g, 280mmol)の、無水THF(1500mL)中における溶液(-70℃に冷却)に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(340mL, 340mmol, THF中1M)を N_2 雰囲気下で添加した。-70℃で1時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液に注入した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、40.5gの(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール(化合物6b

40

50

)をわずかに黄色の油として得た。

【0198】

化合物6b: ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.87 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 4.00$, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 5.00, 2.80$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 12.00, 4.00$ Hz, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

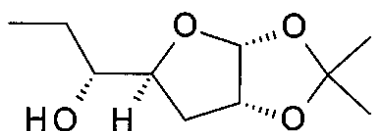
【0199】

(1R)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール

10

【0200】

【化44】



6c

【0201】

20

CuI (19.3 g, 107 mmol) の、乾燥 THF (2000 mL) 中における懸濁液に、 N_2 雰囲気下でメチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M, 537 mL, 1.61 mol) を -70°C で添加した。この温度で1時間攪拌した後、(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソールの溶液 (化合物6b, 100 g, 537 mmol, 無水 THF 200 mL に溶解) を反応混合物に滴加した。 -70°C でさらに2時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液に注入した。有機層を分離し、水層を EtOAc で2回抽出した。有機層を合わせて Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、82 g の (1R)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール (化合物6c) をわずかに黄色の固体として得た。

30

【0202】

化合物6c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.83 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.89 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.53$ Hz, 3H)。

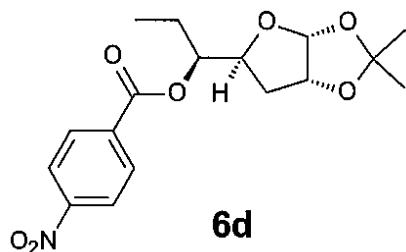
【0203】

[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル] 4-ニトロベンゾエートの製造

40

【0204】

【化 4 5】



【0205】

(1R)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-
 テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-
 オール(化合物6c, 50g, 245mmol)、トリフェニルホスフィン(195g,
 743mmol)、4-ニトロ安息香酸(124g, 743mmol)の、THF(12
 00mL)中における攪拌溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル(130g, 743mmol)
 を0℃でN₂下に滴加した。18℃で10時間攪拌した後、混合物を飽和NaHCO₃
 溶液の添加により停止し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾
 燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:
 3 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、61gの[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,
 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル]
 4-ニトロベンゾエート(化合物6d)わずかに黄色の固体として得た。

10

20

【0206】

化合物6d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.34-8.22 (m, 4H), 5.85 (d, J =
 3.76 Hz, 1H), 5.23- 5.17 (m, 1H), 4.76 (t, J = 4.27 Hz, 1H), 4.48- 4.39 (m, 1H),
 2.12 (dd, J = 13.30, 4.52 Hz, 1H), 1.88- 1.78 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.55
 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.40 Hz, 3H)。

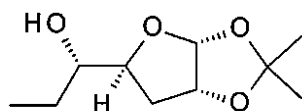
【0207】

(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-
 テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-
 オールの製造

30

【0208】

【化 4 6】



【0209】

[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-
 テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル]
 4-ニトロベンゾエート(化合物6d, 100g, 285mmol)の、メタノール(1
 200mL)中における溶液に、K₂CO₃(78.7g, 570mmol)を添加した
 。室温で10分間攪拌した後、得られた混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残
 留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:8 EtOAc:石油エーテル
 で溶離)により精製して、54.7gの(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,
 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオ
 キソール-5-イル]プロパン-1-オール(化合物6e)わずかに黄色の固体として得
 た。

40

【0210】

50

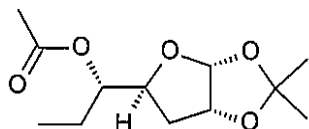
化合物 6 e : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.81 (d, $J = 3.64$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 4.20$ Hz, 1H), 4.18- 4.11 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.59- 1.47 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

【0211】

[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル]アセテートの製造

【0212】

【化47】



6f

【0213】

(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール(化合物 6 e, 13.5 g, 67 mmol)、TEA (81 g, 804 mmol)、DMAP (1.6 g, 13 mmol)の、無水DCM (150 mL)中における攪拌溶液に、無水酢酸 (62 g, 603 mmol)を添加した。22℃で10時間攪拌した後、反応を飽和 NaHCO_3 溶液により停止した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:8 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、13 gの[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル]アセテート(化合物 6 f)を無色の油として得た。

【0214】

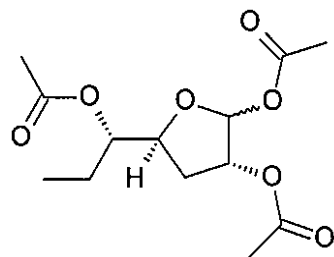
化合物 6 f : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.83 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 7.97, 5.18$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 4.00$ Hz, 1H), 4.35- 4.27 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74- 1.56 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

【0215】

[(3R, 5S)-2-アセトキシ-5-[(1S)-1-アセトキシプロピル]テトラヒドロフラン-3-イル]アセテートの製造

【0216】

【化48】



6g

【0217】

[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル]アセテート(化合物 6 f, 4.8 g, 20 mmol)、酢酸 (12.2 g, 200 mmol)

10

20

30

40

50

）および無水酢酸（10.2 g, 100 mmol）の、無水DCM（100 mL）中における溶液に、濃H₂SO₄（0.5 mL）を0℃で添加した。22℃で3時間攪拌した後、反応を飽和NaHCO₃溶液の添加により停止した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（1：8 EtOAc：石油エーテルで溶離）により精製して、2.3 gの〔（3R, 5S）-2-アセトキシ-5-〔（1S）-1-アセトキシプロピル〕テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート（化合物6 g）を無色の油として得た。

【0218】

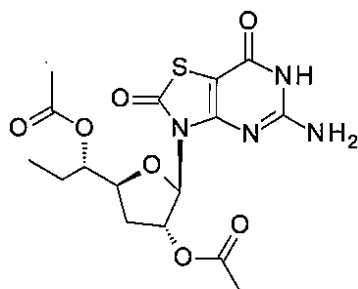
化合物6 g：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.12 (s, 1H), 5.19 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 9H), 1.51-1.74 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.40 Hz, 3H)。 10

【0219】

〔（2R, 3R, 5S）-5-〔（1S）-1-アセトキシプロピル〕-2-（5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル）テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテートの製造

【0220】

【化49】



6h

【0221】

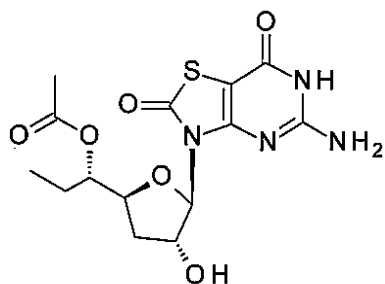
5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-2, 7-ジオン（1.4 g, 7.5 mmol）の、ACN（20 mL）中における懸濁液に、BSA（7.7 g, 38 mmol）を添加した。反応混合物を70℃で0.5時間、アルゴン下に攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、〔（3R, 5S）-2-アセトキシ-5-〔（1S）-1-アセトキシプロピル〕テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート（化合物6 g, 720 mg, 2.5 mmol）およびTMSOTf（8.3 g, 38 mmol）を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液（30 mL）の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc（30 mL）で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物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、470 mgの〔（2R, 3R, 5S）-5-〔（1S）-1-アセトキシプロピル〕-2-（5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル）テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート（化合物6 h）をわずかに黄色の固体として得た。MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 411。 30 40

【0222】

〔（1S）-1-〔（2S, 4R, 5R）-5-（5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル）-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル〕プロピル〕アセテートの製造

【0223】

【化 5 0】

**6**

【0 2 2 4】

〔(2R, 3R, 5S) - 5 - [(1S) - 1 - アセトキシプロピル] - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕アセテート (化合物 6h, 210mg, 0.5mmol) の、メタノール (25mL) 中における溶液に、 K_2CO_3 (136mg, 1mmol) を添加した。室温で10分間攪拌した後、HOAc (120mg, 2mmol) の添加により反応物を pH 7.0 に調整し、真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、66.7mg の [(1S) - 1 - [(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] アセテート (実施例 6) を白色固体として得た。

【0 2 2 5】

実施例 6 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94 (d, $J = 1.51$ Hz, 1H), 5.00- 4.93 (m, 2H), 4.37- 4.30 (m, 1H), 2.63- 2.54 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.91- 1.83 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 369.

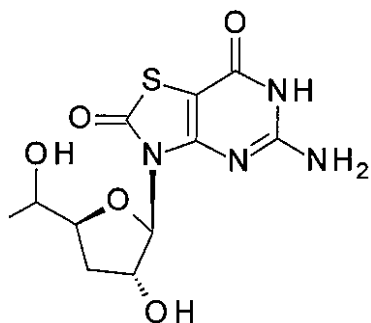
【0 2 2 6】

実施例 7

5 - アミノ - 3 - [(2R, 3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン

【0 2 2 7】

【化 5 1】

**7**

【0 2 2 8】

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、メチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例 7 を分取 HPLC により精製および分離して、実施例 7 - A および実施例 7 - B を白色固体として得た。

【0 2 2 9】

実施例 7-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.91-5.97 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.53$ Hz, 3H). MS 実測値(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 313。

【0230】

実施例 7-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.97 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H). MS 実測値(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 313。

【0231】

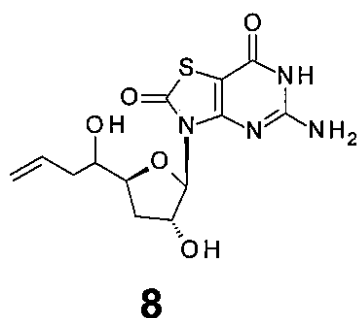
実施例 8

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブター-3-エニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

10

【0232】

【化52】



20

【0233】

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、アリルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例 8 を分取 HPLC により精製および分離して、実施例 8-A および実施例 8-B を白色固体として得た。

【0234】

実施例 8-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94-5.99 (m, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 1.95 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 339。

30

【0235】

実施例 8-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.83-5.99 (m, 2H), 4.96-5.21 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.19 (td, $J = 7.06, 14.24$ Hz, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 339。

【0236】

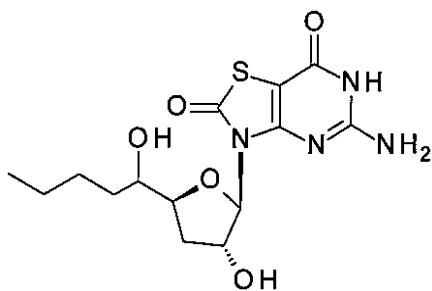
実施例 9

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシペンチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

40

【0237】

【化 5 3】

**9**

10

【0 2 3 8】

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、ブチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例 9 を分取 H P L C により精製および分離して、実施例 9 - A および実施例 9 - B を白色固体として得た。

【0 2 3 9】

実施例 9 - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.95 (d, $J = 3.26$ Hz, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H), 0.87-0.98 (m, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 355.

【0 2 4 0】

20

実施例 9 - B : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.90-5.95 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 4H), 0.91-0.97 (m, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 355.

【0 2 4 1】

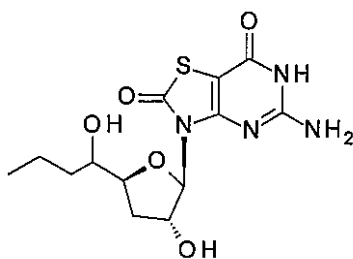
実施例 1 0

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシブチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン

【0 2 4 2】

30

【化 5 4】

**10**

【0 2 4 3】

40

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、プロピルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例 1 0 を分取 H P L C により精製および分離して、実施例 1 0 - A および実施例 1 0 - B を白色固体として得た。

【0 2 4 4】

実施例 1 0 - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.99 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 3H), 0.91-1.01 (m, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 341.

【0 2 4 5】

実施例 1 0 - B : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.90-5.96 (m, 1H), 4.92-4.96

50

(m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.90 Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 341。

【0246】

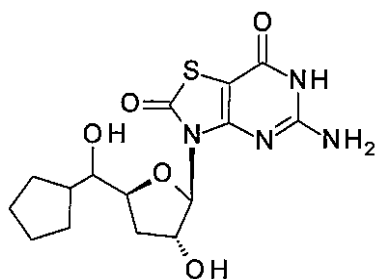
実施例 11

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0247】

【化55】

10



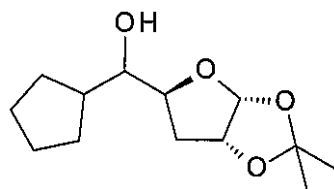
11

【0248】

[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]-シクロペンチル-メタノールの製造

【0249】

【化56】



11a

30

【0250】

(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-カルボアルデヒド (4.0 g, 23.2 mmol) の、THF (20 mL) 中における溶液に、シクロペンチルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M, 30 mL, 30 mmol) を -20℃ でアルゴン下に添加した。-20℃ で 20 時間攪拌した後、反応を飽和 NH₄Cl 溶液により停止した。反応混合物を EtOAc (30 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮すると、1.2 g の粗生成物 [(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]-シクロペンチル-メタノール (化合物 11a) が無色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 243。

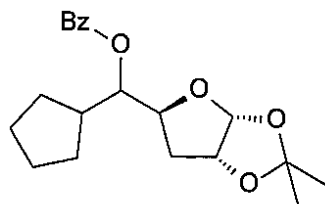
40

【0251】

[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]-シクロペンチル-メチルベンゾエートの製造

【0252】

【化 5 7】

**11b**

【0 2 5 3】

〔(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ〔2, 3-d〕〔1, 3〕ジオキソール-5-イル〕-シクロペンチル-メタノール (化合物 11a, 1.2g, 5.0mmol)、TEA (3.2g, 31.2mmol) および DMA P (100mg) の、DCM (50mL) 中における溶液に、ベンゾイルクロリド (1.4g, 10.0mmol) を徐々に 0℃で添加した。混合物を 25℃で 4 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液により停止した。反応混合物を EtOAc (100mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせてブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:20-1:5 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、1.4g の〔(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ〔2, 3-d〕〔1, 3〕ジオキソール-5-イル〕-シクロペンチル-メチル〕ベンゾエート (化合物 11b) を無色の油として得た。

10

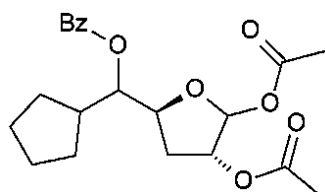
20

【0 2 5 4】

〔シクロペンチル-〔(2S, 4R) - 4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル〕メチル〕ベンゾエートの製造

【0 2 5 5】

【化 5 8】

**11c**

【0 2 5 6】

〔〔(3aR, 5S, 6aR) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ〔2, 3-d〕〔1, 3〕ジオキソール-5-イル〕-シクロペンチル-メチル〕ベンゾエート (化合物 11b, 800mg, 2.3mmol) の、酢酸 (2mL) および無水酢酸 (2mL) の混合物中における溶液に、H₂SO₄ (0.2mmol) を添加した。室温で 24 時間攪拌した後、溶液を EtOAc (40mL) により希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液の添加により pH 5.0 に調整した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、480mg の〔シクロペンチル-〔(2S, 4R) - 4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル〕メチル〕ベンゾエート (化合物 11c) を得た。

30

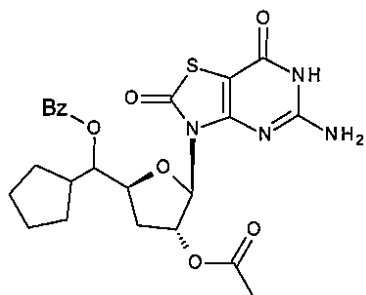
40

【0 2 5 7】

〔〔(2S, 4R, 5R) - 4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル〕-シクロペンチル-メチル〕ベンゾエートの製造

【0 2 5 8】

【化 5 9】

**11d**

【0 2 5 9】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン (370 mg, 2.0 mmol) の、ACN (20 mL) 中における懸濁液に、BSA (2.1 g, 10 mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃で0.5時間、アルゴン下に攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[シクロペンチル-[(2S, 4R)-4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル]メチル]ベンゾエート (化合物11c, 400 mg, 1.0 mmol) およびTMSOTf (2.25 g, 10 mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液 (30 mL) の間で分配した。有機層を採集し、水層をEtOAc (30 mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:1 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、160 mgの[[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル]-シクロペンチル-メチル]ベンゾエート (化合物11d) を得た。

【0 2 6 0】

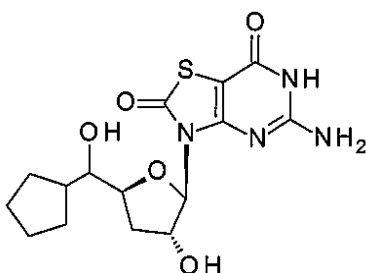
化合物11d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.96-7.99 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 5.82-5.93 (m, 1H), 5.23-5.26 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.31-1.89 (m, 8H)。

【0 2 6 1】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0 2 6 2】

【化 6 0】

**11**

【0 2 6 3】

[[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル]-シクロペンチル-メチル]ベンゾエート (化合物11d, 70 mg, 0.14 mmol)

）の、メタノール（10 mL）中における溶液に、 K_2CO_3 （136 mg, 1 mmol）を添加した。室温で12時間攪拌した後、HOAc（120 mg, 2 mmol）の添加により反応混合物をpH 7.0に調整し、真空中で濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、4.7 mgの5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロペンチル（ヒドロキシ）メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン（実施例11）を白色固体として得た。

【0264】

実施例11： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.91-5.93 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.31-1.72 (m, 8H). MS 実測値 (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 369.

10

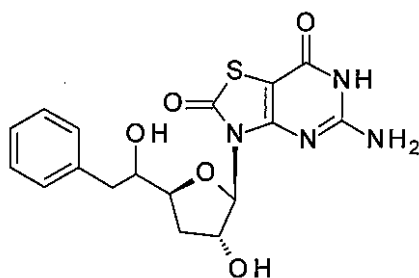
【0265】

実施例12

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0266】

【化61】



20

12

【0267】

表題化合物を、実施例1と同様にして、ベンジルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例12を分取HPLCにより精製および分離して、実施例12-Aおよび実施例12-Bを白色固体として得た。

30

【0268】

実施例12-A： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.24-7.33 (m, 4H), 7.16-7.24 (m, 1H), 5.93-5.98 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 4.22 (dt, J = 4.02, 7.53 Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.74-2.90 (m, 2H), 2.60 (td, J = 7.53, 13.05 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 389.

【0269】

実施例12-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.51-7.57 (m, 1H), 7.09-7.25 (m, 4H), 5.91-5.96 (m, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 2H), 4.39-4.48 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 389.

40

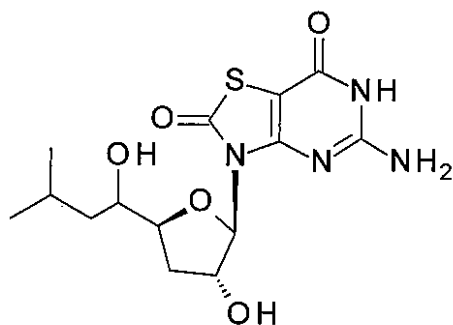
【0270】

実施例13

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0271】

【化 6 2】

**13**

10

【0 2 7 2】

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、イソブチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例 1 3 を分取 H P L C により精製および分離して、実施例 1 3 - A および実施例 1 3 - B を白色固体として得た。

【0 2 7 3】

実施例 1 3 - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.99 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 6.78$ Hz, 6H). MS 実測値 (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 355.

20

【0 2 7 4】

実施例 1 3 - B : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.89-5.96 (m, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.23-1.40 (m, 2H), 0.94 (dd, $J = 6.65, 14.18$ Hz, 6H). MS 実測値 (ESI $^-$) [(M-H) $^-$]: 355.

【0 2 7 5】

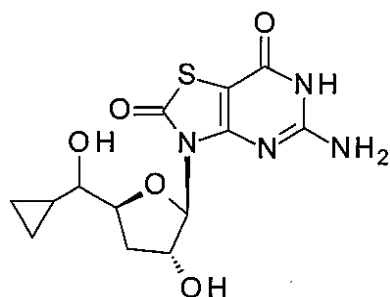
実施例 1 4

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

30

【0 2 7 6】

【化 6 3】

**14**

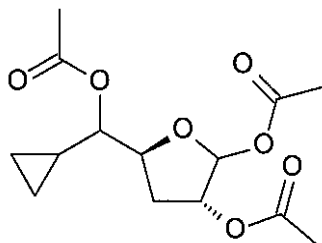
40

【0 2 7 7】

[(3R, 5S)-2-アセトキシ-5-[アセトキシ(シクロプロピル)メチル]テトラヒドロフラン-3-イル]アセテートの製造

【0 2 7 8】

【化 6 4】

**14a**

10

【0 2 7 9】

化合物 1 4 a を、〔(3 R, 5 S) - 2 - アセトキシ - 5 - (1 - アセトキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテート (化合物 1 f) と同様にして、シクロプロピルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。

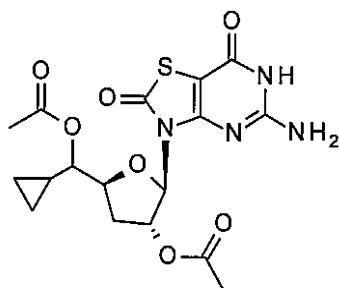
【0 2 8 0】

〔(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [アセトキシ (シクロプロピル) メチル] - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテートの製造

【0 2 8 1】

【化 6 5】

20

**14b**

【0 2 8 2】

30

化合物 1 4 b を、〔(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - (1 - アセトキシプロピル) - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテート (化合物 1 g) と同様にして、〔(3 R, 5 S) - 2 - アセトキシ - 5 - [アセトキシ (シクロプロピル) メチル] テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテート (化合物 1 4 a) を〔(3 R, 5 S) - 2 - アセトキシ - 5 - (1 - アセトキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 - イル〕 アセテート (化合物 1 f) の代わりに用いて製造した。MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 441。

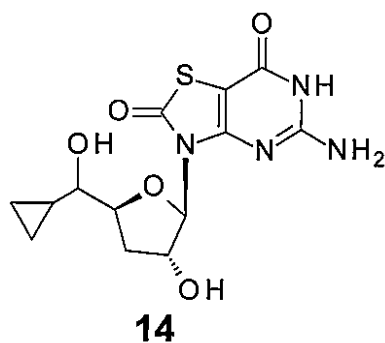
【0 2 8 3】

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオンの製造

40

【0 2 8 4】

【化 6 6】



【 0 2 8 5】

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、〔(2 R, 3 R, 5 S) − 5 − [アセトキシ(シクロプロピル)メチル] − 2 − (5 − アミノ − 2, 7 − ジオキソ − 6 H − チアゾロ [4, 5 − d] ピリミジン − 3 − イル) テトラヒドロフラン − 3 − イル〕アセテート (化合物 1 4 b) を〔(2 R, 3 R, 5 S) − 5 − (1 − アセトキシプロピル) − 2 − (5 − アミノ − 2, 7 − ジオキソ − 6 H − チアゾロ [4, 5 − d] ピリミジン − 3 − イル) テトラヒドロフラン − 3 − イル〕アセテート (化合物 1 g) の代わりに用いて製造した。実施例 1 4 を分取 H P L C により精製および分離して、実施例 1 4 − A および実施例 1 4 − B を白色固体として得た。

【 0 2 8 6】

実施例 1 4 − A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94-6.00 (m, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 1H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.26-0.39 (m, 2H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 339.

【 0 2 8 7】

実施例 1 4 − B : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.96 (m, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 0.81-0.92 (m, 1H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.35-0.43 (m, 1H), 0.25-0.33 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 339.

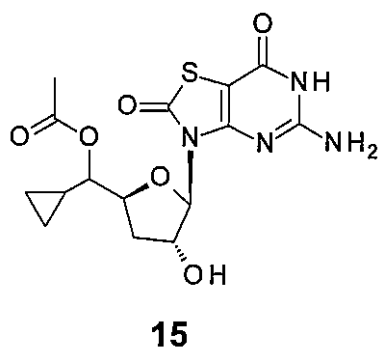
【 0 2 8 8】

実施例 1 5

〔〔(2 S, 4 R, 5 R) − 5 − (5 − アミノ − 2, 7 − ジオキソ − 6 H − チアゾロ [4, 5 − d] ピリミジン − 3 − イル) − 4 − ヒドロキシ − テトラヒドロフラン − 2 − イル〕 − シクロプロピル − メチル〕アセテート

【 0 2 8 9】

【化 6 7】



【 0 2 9 0】

〔(2 R, 3 R, 5 S) − 5 − [アセトキシ(シクロプロピル)メチル] − 2 − (5 − アミノ − 2, 7 − ジオキソ − 6 H − チアゾロ [4, 5 − d] ピリミジン − 3 − イル) テトラヒドロフラン − 3 − イル〕アセテート (化合物 1 4 b, 粗製, 2 2 0 m g, 0. 5 m m

10

20

30

40

50

o 1) の、メタノール (25 mL) 中における溶液に、 K_2CO_3 (136 mg, 1 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、HOAc (120 mg, 2 mmol) の添加により反応物を pH 7.0 に調整し、真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製および分離して、7.5 mg の実施例 15-A および 7.5 mg の実施例 15-B を白色固体として得た。

【0291】

実施例 15-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94-5.98 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.39-4.47 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 4H), 1.03-1.12 (m, 1H), 0.60-0.66 (m, 1H), 0.38-0.55 (m, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 381。

【0292】

実施例 15-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.89-5.96 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 1H), 0.58-0.66 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 1H), 0.36 (m, 2H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 381。

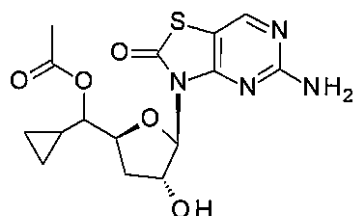
【0293】

実施例 16

[(S)-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-シクロプロピル-メチル]アセテート

【0294】

【化68】



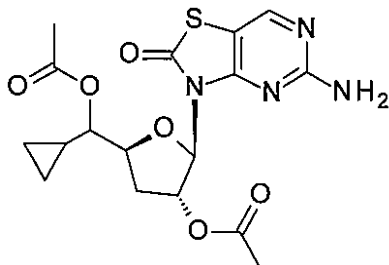
16

【0295】

[(2R, 3R, 5S)-5-[アセトキシ(シクロプロピル)メチル]-2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート (16a) の製造

【0296】

【化69】



16a

【0297】

化合物 16a を、[(2R, 3R, 5S)-5-(1-アセトキシプロピル)-2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート (化合物 2a) と同様にして、[(3R, 5S)-2-アセトキシ-5-[アセトキシ(シクロプロピル)メチル]テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート (化合物 14a) を [(3R, 5S)-2-アセトキシ-5-(1-アセトキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート (化合物 1f) の代わりに用

10

20

30

40

50

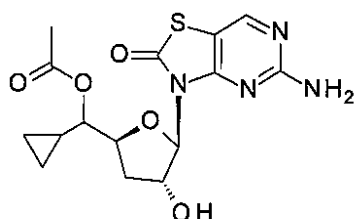
いて製造した。

【0298】

〔(S)‐〔(2S, 4R, 5R)‐5‐(5‐アミノ‐2‐オキソ‐チアゾロ〔4, 5‐d〕ピリミジン‐3‐イル)‐4‐ヒドロキシ‐テトラヒドロフラン‐2‐イル〕‐シクロプロピル‐メチル〕アセテートの製造

【0299】

【化70】



16

【0300】

表題化合物を、実施例2と同様にして、〔(2R, 3R, 5S)‐5‐〔アセトキシ(シクロプロピル)メチル〕‐2‐(5‐アミノ‐2‐オキソ‐チアゾロ〔4, 5‐d〕ピリミジン‐3‐イル)‐テトラヒドロフラン‐3‐イル〕アセテート(化合物16a)を〔(2R, 3R, 5S)‐5‐(1‐アセトキシプロピル)‐2‐(5‐アミノ‐2‐オキソ‐チアゾロ〔4, 5‐d〕ピリミジン‐3‐イル)‐テトラヒドロフラン‐3‐イル〕アセテート(化合物2a)の代わりに用いて製造した。実施例16を分取HPLCにより精製および分離して、実施例16‐Aおよび実施例16‐Bを白色固体として得た。

【0301】

実施例16‐A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.21 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 1.51$ Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.59-0.67 (m, 1H), 0.49-0.55 (m, 1H), 0.36-0.48 (m, 2H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 367.

【0302】

実施例16‐B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.18-8.25 (m, 1H), 5.98-6.07 (m, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 0.96-1.09 (m, 1H), 0.58-0.68 (m, 1H), 0.44-0.55 (m, 1H), 0.27-0.41 (m, 2H). MS 実測値 [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 367.

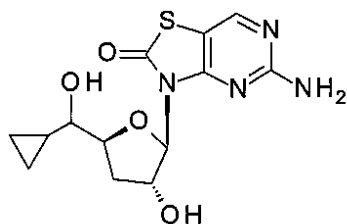
【0303】

実施例17

5‐アミノ‐3‐〔(2R, 3R, 5S)‐5‐〔シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル〕‐3‐ヒドロキシ‐テトラヒドロフラン‐2‐イル〕チアゾロ〔4, 5‐d〕ピリミジン‐2‐オン

【0304】

【化71】



17

【0305】

表題化合物を、実施例2と同様にして、〔(2R, 3R, 5S)‐5‐〔アセトキシ(

10

20

30

40

50

シクロプロピル)メチル] - 2 - (5-アミノ-2-オキソ-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート(化合物16a)を[(2R, 3R, 5S)-5-(1-アセトキシプロピル)-2-(5-アミノ-2-オキソ-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート(化合物2a)の代わりに用いて製造した。実施例17を分取HPLCにより精製および分離して、実施例17-Aおよび実施例17-Bを白色固体として得た。

【0306】

実施例17-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.22 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 3.01$ Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 0.89-0.98 (m, 1H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.32-0.41 (m, 2H). MS 実測値 (ESI^-) [(M+H) $^+$]: 325.

【0307】

実施例17-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 5.99-6.06 (m, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 0.83-0.92 (m, 1H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 1H), 0.26-0.33 (m, 1H). MS 実測値 [(M+H) $^+$]: 325.

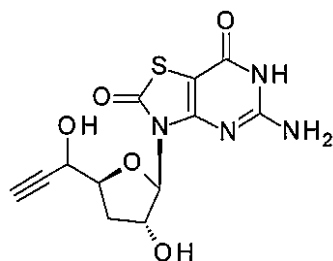
【0308】

実施例18

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパー-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0309】

【化72】



18

【0310】

表題化合物を、実施例1と同様にして、エチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例18を分取HPLCにより精製および分離して、実施例18-Aおよび実施例18-Bを白色固体として得た。

【0311】

実施例18-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.00 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 323.

【0312】

実施例18-B: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.26-11.41 (br. s, 1H), 6.90-7.07 (br. s, 2H), 5.71-5.77 (m, 1H), 5.56-5.64 (m, 1H), 5.44-5.50 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 323.

【0313】

実施例19

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブター-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

10

20

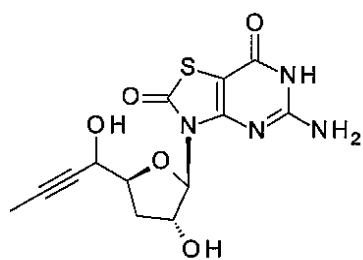
30

40

50

【0314】

【化73】

**19**

10

【0315】

表題化合物を、実施例1と同様にして、プロピニルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例19を分取HPLCにより精製および分離して、実施例19-Aおよび実施例19-Bを白色固体として得た。

【0316】

実施例19-A： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.97-6.03 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 2.26$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 337.

【0317】

実施例19-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.98 (m, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.01$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 337.

20

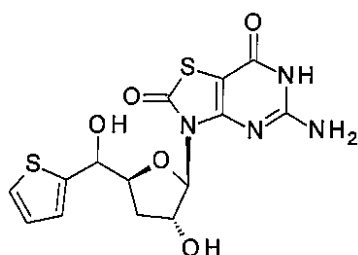
【0318】

実施例20

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-[ヒドロキシ(2-チエニル)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン

【0319】

【化74】

**20**

30

【0320】

表題化合物を、実施例1と同様にして、2-チエニルリチウムをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。実施例20を分取HPLCにより精製および分離して、実施例20-Aおよび実施例20-Bを白色固体として得た。

40

【0321】

実施例20-A： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.33-7.39 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.02-6.06 (m, 1H), 4.90-4.97 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 381.

【0322】

実施例20-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.30-7.34 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H). MS

50

実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 381。

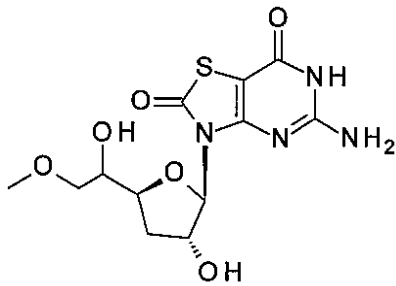
【0323】

実施例 21

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0324】

【化75】



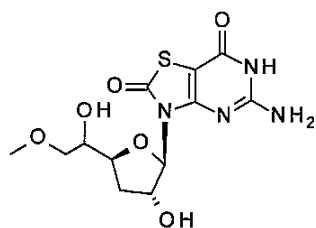
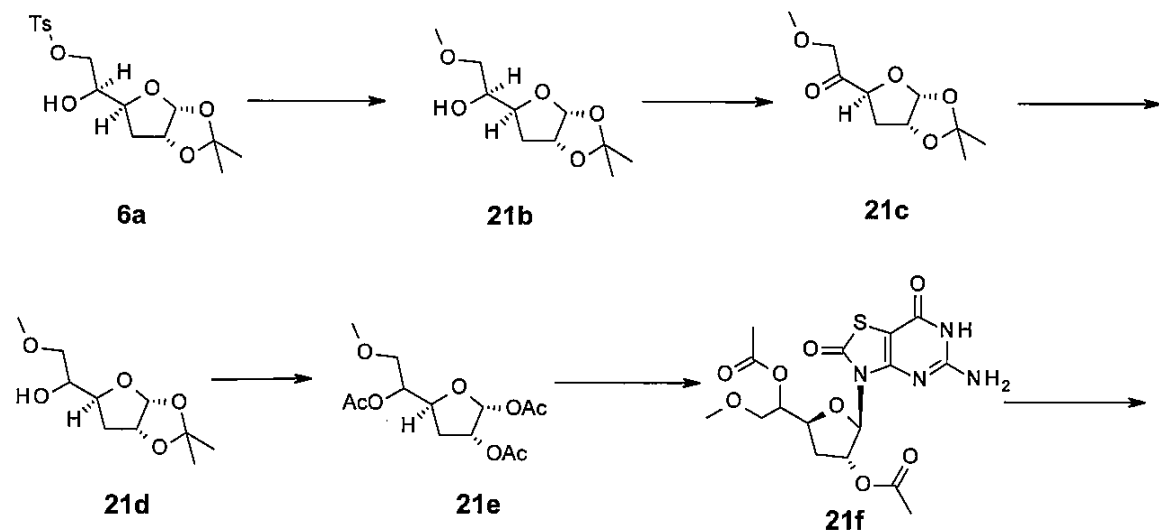
21

【0325】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【0326】

【化76】



21

【0327】

(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-5-イル]-2-メトキシ

10

20

30

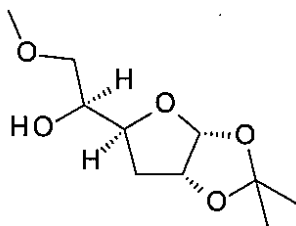
40

50

ーエタノールの製造

【0328】

【化77】



21b

【0329】

[(2S)-2-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-dimethyl-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-2-hydroxyethyl] 4-methylbenzenesulfonate (化合物6a, 3.2g, 8.9mmol) の、メタノール(50mL)中における攪拌溶液に、 K_2CO_3 (5.4g, 40mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、1.62gの(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-dimethyl-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-2-methoxyethanol (化合物21b) を無色の油として得た。

【0330】

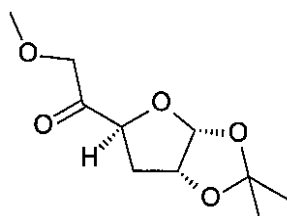
化合物21b: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.76-5.83 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 3.31-3.42 (m, 4H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

【0331】

1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-dimethyl-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-2-methoxyethanol の製造

【0332】

【化78】



21c

【0333】

(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2,2-dimethyl-3a,5,6,6a-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]-2-methoxyethanol (化合物21b, 1.62g, 7.4mmol) の、DCM (50mL) 中における溶液に、デスマーチン ペルヨージナン(Dess-Martine periodinane) (4.7g, 11mmol) を攪拌しながら添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:2 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、1.4gの1-[(3a

10

20

30

40

50

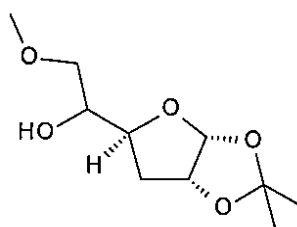
R, 5 S, 6 a R) - 2, 2-ジメチル-3 a, 5, 6, 6 a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] - 2-メトキシ-エタノン (化合物 21 c) を無色の油として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 234。

【0334】

1-[(3 a R, 5 S, 6 a R) - 2, 2-ジメチル-3 a, 5, 6, 6 a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] - 2-メトキシ-エタノールの製造

【0335】

【化79】



21d

【0336】

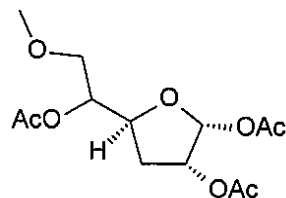
1-[(3 a R, 5 S, 6 a R) - 2, 2-ジメチル-3 a, 5, 6, 6 a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] - 2-メトキシ-エタノン (化合物 21 c, 1.4 g, 6.5 mmol) の、メタノール (50 mL) 中における攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (494 mg, 13 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を飽和 NH₄Cl 溶液により停止し、真空中で濃縮した。残留物を EtOAc に懸濁し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮して、1.24 g の粗生成物 1-[(3 a R, 5 S, 6 a R) - 2, 2-ジメチル-3 a, 5, 6, 6 a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] - 2-メトキシ-エタノール (化合物 21 d) を無色の油として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 236。

【0337】

[(2 R, 3 R, 5 S) - 2-アセトキシ-5-(1-アセトキシ-2-メトキシエチル) テトラヒドロフラン-3-イル] アセテートの製造

【0338】

【化80】



21e

【0339】

1-[(3 a R, 5 S, 6 a R) - 2, 2-ジメチル-3 a, 5, 6, 6 a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] - 2-メトキシ-エタノール (化合物 21 d, 1.24 g, 5.7 mmol) の、酢酸 (4 mL) および無水酢酸 (4 mL) の混合物中における溶液に、H₂SO₄ (0.3 mmol) を添加した。室温で24時間攪拌した後、溶液を EtOAc (40 mL) により希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液の添加により pH 8.0 に調整した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:2 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、1.5 g の [(2 R, 3 R

10

20

30

40

50

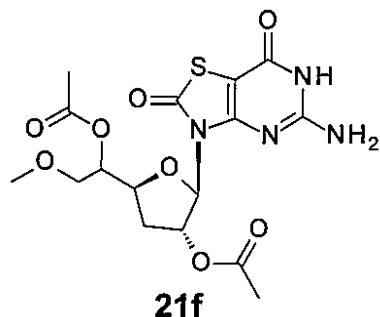
， 5 S）－ 2－アセトキシ－ 5－（ 1－アセトキシ－ 2－メトキシ－エチル）テトラヒドロフラン－ 3－イル] アセテート（化合物 2 1 e）を無色の油として得た。MS 実測値（ESI⁺）[(M+NH₄)⁺]: 322。

【 0 3 4 0 】

[（ 2 R， 3 R， 5 S）－ 5－（ 1－アセトキシ－ 2－メトキシ－エチル）－ 2－（ 5－アミノ－ 2， 7－ジオキソ－ 6 H－チアゾロ [4， 5－d] ピリミジン－ 3－イル）テトラヒドロフラン－ 3－イル] アセテートの製造

【 0 3 4 1 】

【化 8 1】



10

【 0 3 4 2 】

5－アミノ－ 3， 6－ジヒドロチアゾロ [4， 5－d] ピリミジン－ 2， 7－ジオン（ 3 6 8 m g， 2． 0 m m o l ）の、A C N（ 2 0 m L ）中における懸濁液に、B S A（ 1． 2 m g， 6． 0 m m o l ）を添加した。反応混合物を 7 0℃で 0． 5 時間、アルゴン下に攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[（ 2 R， 3 R， 5 S）－ 2－アセトキシ－ 5－（ 1－アセトキシ－ 2－メトキシ－エチル）テトラヒドロフラン－ 3－イル] アセテート（化合物 2 1 e， 3 0 4 m g， 1． 0 m m o l ）および T M S O T f（ 6 6 6 m g， 3． 0 m m o l ）を順に添加した。攪拌しながら 7 0℃で 1 4 時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物を E t O A c と飽和 N a H C O₃ 溶液（ 3 0 m L ）の間で分配した。有機層を分離し、水層を E t O A c（ 3 0 m L ）で 2 回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、3 2 0 m g の粗生成物 [（ 2 R， 3 R， 5 S）－ 5－（ 1－アセトキシ－ 2－メトキシ－エチル）－ 2－（ 5－アミノ－ 2， 7－ジオキソ－ 6 H－チアゾロ [4， 5－d] ピリミジン－ 3－イル）テトラヒドロフラン－ 3－イル] アセテート（化合物 2 1 f）が得られ、それを精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値（ESI⁻）[(M-H)⁻]: 427。

20

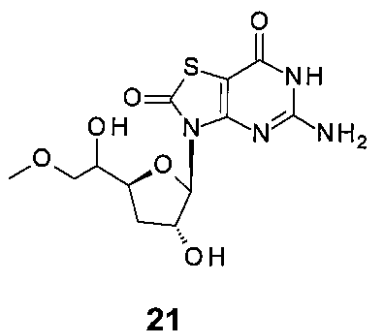
30

【 0 3 4 3 】

5－アミノ－ 3－ [（ 2 R， 3 R， 5 S）－ 3－ヒドロキシ－ 5－（ 1－ヒドロキシ－ 2－メトキシ－エチル）テトラヒドロフラン－ 2－イル] － 6 H－チアゾロ [4， 5－d] ピリミジン－ 2， 7－ジオンの製造

【 0 3 4 4 】

【化 8 2】



40

【 0 3 4 5 】

[（ 2 R， 3 R， 5 S）－ 5－（ 1－アセトキシ－ 2－メトキシ－エチル）－ 2－（ 5

50

ーアミノー2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-3-イル] アセテート (化合物21f, 前記で製造) の、メタノール (25 mL) 中における溶液に、 K_2CO_3 (272 mg, 2 mmol) を添加した。室温で12時間攪拌した後、HOAc (240 mg, 4 mmol) の添加により反応混合物をpH 7~8に調整し、真空中で濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製および分離して、22.6 mgの実施例21-Aおよび22.3 mgの実施例21-Bを白色固体として得た。

【0346】

実施例21-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.92-5.98 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 343.

10

【0347】

実施例21-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.91-5.96 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [(M-H) $^-$]: 343.

【0348】

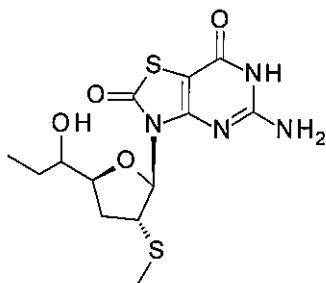
実施例22

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

20

【0349】

【化83】



22

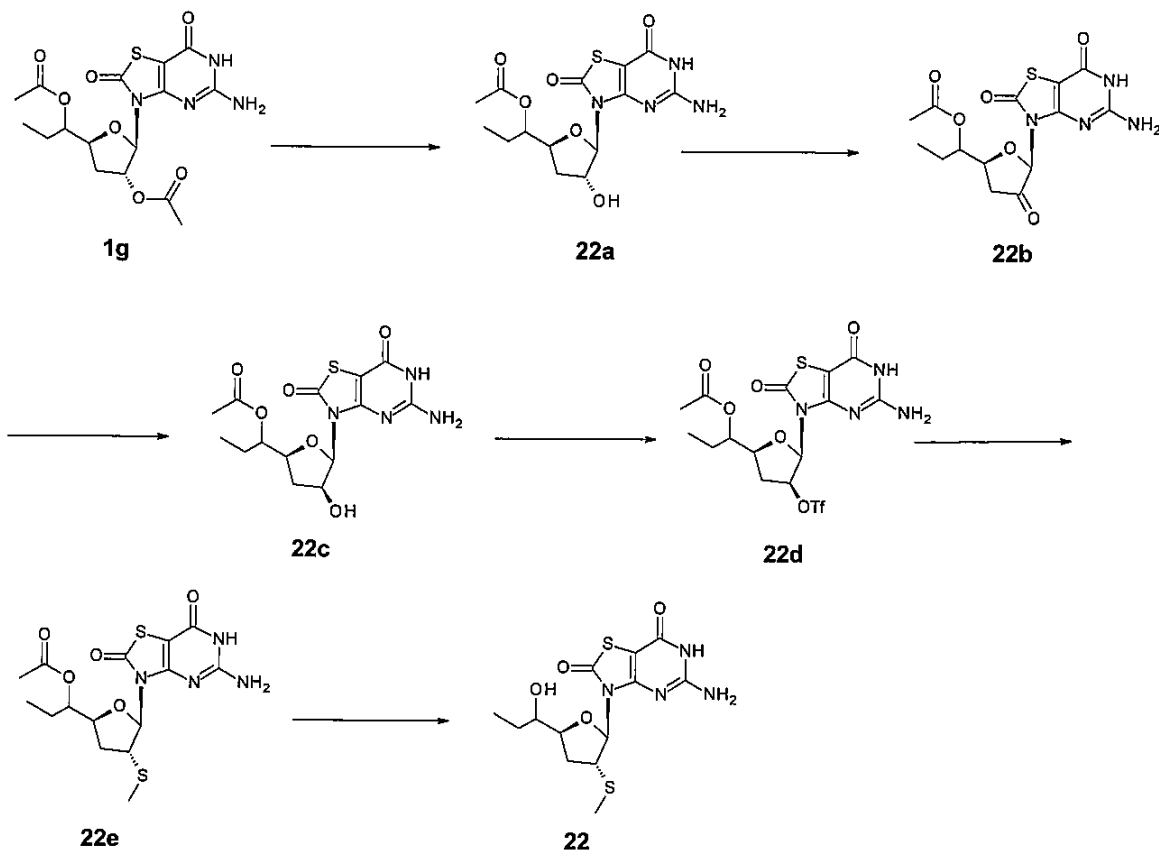
30

【0350】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した:

【0351】

【化 8 4】

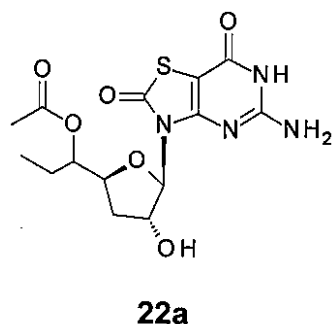


【0352】

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテートの製造

【0353】

【化 8 5】



【0354】

[(2R, 3R, 5S)-5-(1-アセトキシプロピル)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート(化合物1g, 7.0g, 16.9mmol)の、メタノール(200mL)中における溶液に、 K_2CO_3 (1.18g, 8.5mmol)を添加した。室温で12時間攪拌した後、HOAc(1.2g, 17mmol)の添加により反応混合物をpH6.0に調整し、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:2 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、2.8gの1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート(化合物22a)を黄色固体として得た。MS 実測値(ESI^-)[(M

10

20

30

40

50

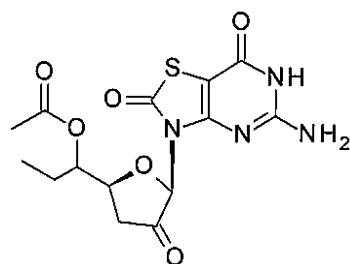
-H)⁻]: 369。

【0355】

1-[(2S, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテートの製造

【0356】

【化86】



22b

【0357】

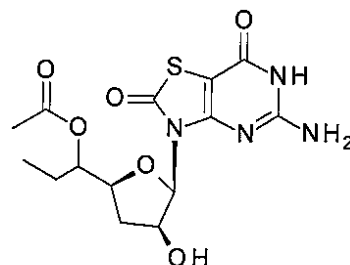
1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシー-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート (化合物22a, 2.8g, 7.6mmol) の、THF (100mL) 中における攪拌溶液に、デス-マーチン ペルヨージナン (4.8g, 11.3mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10 メタノール:DCMで溶離) により精製して、2.8gの粗生成物1-[(2S, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート (化合物22b) を得た。MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 367。

【0358】

1-[(2S, 4S, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシー-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテートの製造

【0359】

【化87】



22c

【0360】

1-[(2S, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート (化合物22b, 2.8g, 7.6mmol) の、THF (50mL) 中における攪拌溶液に、水素化リチウム トリ-tert-ブトキシアルミニウム (THF中1M, 15mL, 15mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を飽和NH₄Cl溶液により停止し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10 メタノール:DCMで溶離) により精

10

20

30

40

50

製して、1. 76 gの粗生成物 1-[(2S, 4S, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート (化合物 22c) を得た。MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 369. (参照: Tetrahedron 1984, 40, 125-135)。

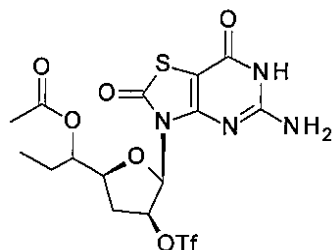
【0361】

1-[(2S, 4S, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテートの製造

【0362】

【化88】

10



22d

【0363】

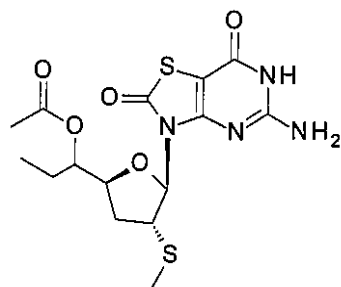
1-[(2S, 4S, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート (化合物 22c, 1. 76 g, 0. 46 mmol) の、DCM (30 mL) 中における攪拌溶液に、ピリジン (154 mg, 1. 9 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (197 mg, 0. 7 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、420 mgの 1-[(2S, 4S, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテート (化合物 22d) を得た。MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 502.

【0364】

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル アセテートの製造

【0365】

【化89】



22e

【0366】

1-[(2S, 4S, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ

50

40

30

[4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル] プロピル アセテート (化合物 22d, 420mg, 0.83mmol) の、DMF (7mL) 中における攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド (84mg, 1.2mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、得られた溶液を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物 1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル] プロピル アセテート (化合物 22e) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 399。

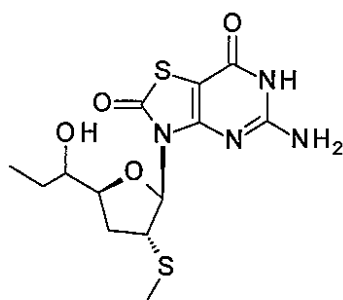
【0367】

10

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0368】

【化90】



22

20

【0369】

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル] プロピル アセテート (化合物 22e, 200mg, 0.5mmol) の、メタノール (25mL) 中における溶液に、 K_2CO_3 (272mg, 2mmol) を添加した。室温で 12 時間攪拌した後、HOAc (120mg, 2mmol) の添加により反応混合物を pH 7.0 に調整し、真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製および分離して、4.7mg の実施例 22-A および 1.8mg の実施例 22-B を白色固体として得た。

30

【0370】

実施例 22-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.09-6.16 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 357。

【0371】

40

実施例 22-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.05-6.12 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 357。

【0372】

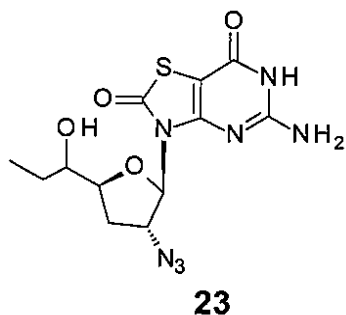
実施例 23

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0373】

50

【化 9 1】



10

【 0 3 7 4 】

表題化合物を、実施例 2 2 と同様にして、ナトリウムアジドをナトリウムチオメトキシドの代わりに用いて製造した。実施例 2 3 を分取 H P L C により精製および分離して、実施例 2 3 - A および実施例 2 3 - B を白色固体として得た。

【 0 3 7 5 】

実施例 2 3 - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.99 (m, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 352.

【 0 3 7 6 】

実施例 2 3 - B : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.92-5.97 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 352.

20

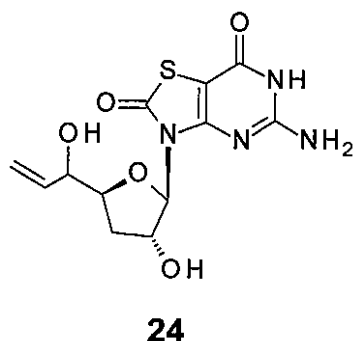
【 0 3 7 7 】

実施例 2 4

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン

【 0 3 7 8 】

【化 9 2】



40

【 0 3 7 9 】

表題化合物を、実施例 1 と同様にして、エチレンマグネシウムブロミドをエチルマグネシウム ブロミド の代わりに用いて製造した。実施例 2 4 を分取 H P L C により精製および分離して、実施例 2 4 - A および実施例 2 4 - B を白色固体として得た。

【 0 3 8 0 】

実施例 2 4 - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.96-6.01 (m, 1H), 5.86-5.96 (m, 1H), 5.33-5.43 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 357.

【 0 3 8 1 】

50

実施例 24-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.95 (m, 1H), 5.84-5.92 (m, 1H), 5.37 (td, $J = 1.76, 17.32$ Hz, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 4.22 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H), 2.57-2.68 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H). MS 実測値 (ESI^-) [$(\text{M}-\text{H})^-$]: 357.

【0382】

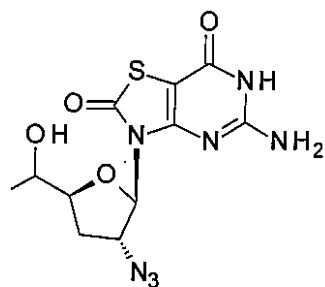
実施例 25

5-アミノ-3-((2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-(3H, 6H)-ジオン

【0383】

10

【化93】



25

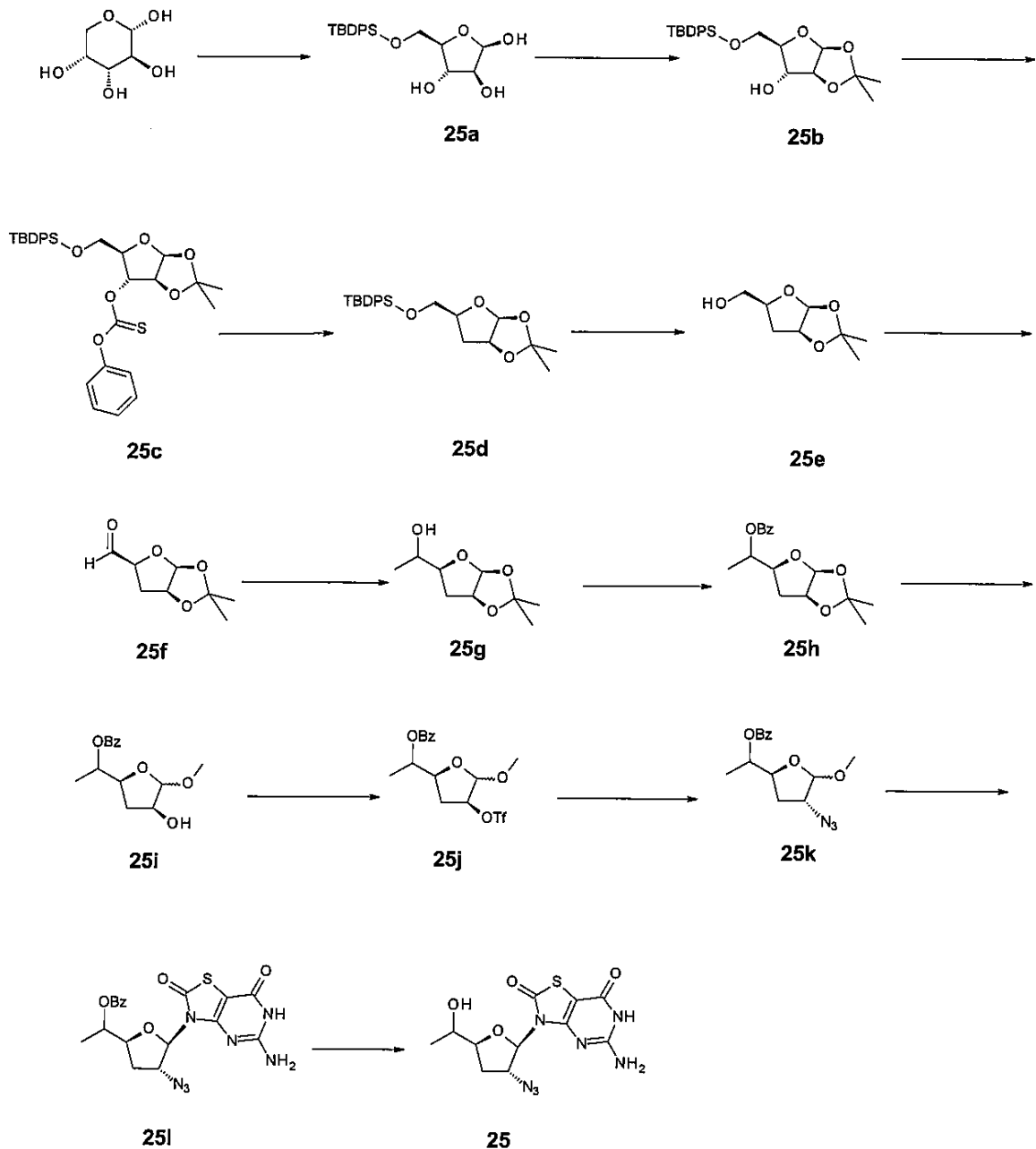
20

【0384】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した:

【0385】

【化 9 4】

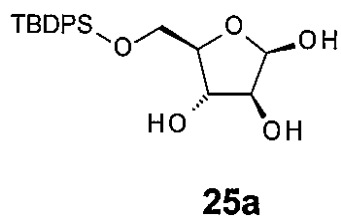


【0386】

(2R, 3S, 5R) - 5 - [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] テトラヒドロフラン - 2, 3, 4 - トリオールの製造

【0387】

【化 9 5】



【0388】

D-アラビノース (50 g, 0.33 mol) の、DMF (500 mL) 中における攪拌溶液に、イミダゾール (45 g, 0.66 mol) および tert-ブチルクロロジフェニルシラン (109 g, 0.4 mol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られ

10

20

30

40

50

た溶液をEtOAc (2000 mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1 : 11 EtOAc : 石油エーテルで溶離) により精製して、33 g の (2R, 3S, 5R) - 5 - [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] テトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリオール (化合物 25a) を得た。

【0389】

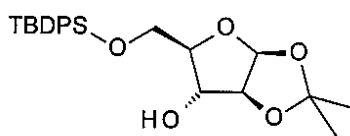
化合物 25a : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.66-7.75 (m, 4H), 7.38-7.52 (m, 6H), 5.44-5.50 (m, 1H), 4.30 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 9H)。

【0390】

(3aS, 5R, 6aS) - 5 - [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-オールの製造

【0391】

【化96】



25b

【0392】

(2R, 3S, 5R) - 5 - [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] テトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリオール (化合物 25a, 33 g, 85 mmol) の、アセトン (250 mL) 中における攪拌溶液に、2, 2-ジメトキシプロパン (13.2 g, 127 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (1 g, 5.8 mmol) を添加した。60 °C で 2 時間攪拌した後、得られた溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液の添加により pH 7.0 に調整し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1 : 11 EtOAc : 石油エーテルで溶離) により精製して、20 g の (3aS, 5R, 6aS) - 5 - [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-オール (化合物 25b) を得た。

【0393】

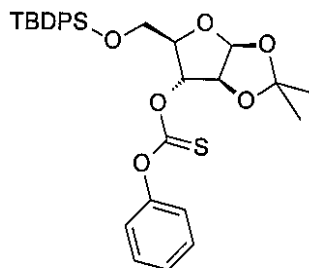
化合物 25b : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.66-7.71 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.78 Hz, 6H), 5.87-5.93 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

【0394】

[(3aS, 5R, 6aS) - 5 - [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イル] オキシフェノキシメタンチオンの製造

【0395】

【化 97】

**25c**

10

【0396】

(3aS, 5R, 6aS) - 5 - [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-オール (化合物 25b, 23 g, 50 mmol) の、DCM (200 mL) 中における溶液に、DCM 中の *O*-フェニル クロロメタンチオエート (10.3 g, 60 mmol) およびピリジン (7.9 g, 100 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、得られた混合物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0-30% EtOAc で溶離) により精製して、20 g の [(3aS, 5R, 6aS) - 5 - [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イル] オキシフェノキシメタンチオン (化合物 25c) を得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 582。

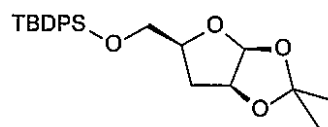
20

【0397】

[(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] メトキシ-tert-ブチル-ジフェニル-シランの製造

【0398】

【化 98】

**25d**

30

【0399】

[(3aS, 5R, 6aS) - 5 - [[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イル] オキシフェノキシメタンチオン (化合物 25c, 17 g, 30 mmol) の、トルエン (150 mL) 中における溶液に、トリ (トリメチルシリル) シラン (16.4 g, 66 mmol) およびアゾジイソブチロニトリル (98 mg, 0.6 mmol) を添加し、混合物を 130 °C で窒素下に 3 時間加熱した。反応が完了した後、反応物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、11 g の [(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] メトキシ-tert-ブチル-ジフェニル-シラン (化合物 25d) を得た。

40

【0400】

化合物 25d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.70 (qd, J = 1.89, 5.87 Hz, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 5.78-5.83 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 3

50

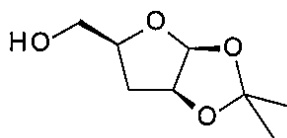
.84 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

【0401】

[(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] メタノールの製造

【0402】

【化99】



25e

【0403】

[(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] メトキシ-tert-ブチルジフェニルシラン (化合物 25d, 11 g, 26.6 mmol) の、THF (100 mL) 中における溶液に、TBAF 溶液 (THF 中 1 M, 6 mL, 6 mmol) を攪拌しながら添加した。室温で 4 時間攪拌した後、反応溶液を飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:2 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、5.8 g の [(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] メタノール (化合物 25e) を得た。

【0404】

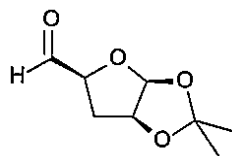
化合物 25e: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.81-5.89 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.57-1.59 (s, 6H)。

【0405】

(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボアルデヒドの製造

【0406】

【化100】



25f

【0407】

[(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル] メタノール (化合物 25e, 2 g, 11.5 mmol) の、THF (20 mL) 中における攪拌溶液に、デスーマーチンペルヨージナン (7.2 g, 17.2 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、得られた溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、1.2 g の (3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-カルボアルデヒド (化合物 25f) を得た。MS 実測値 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 190。

【0408】

10

20

30

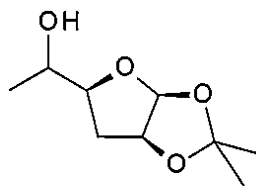
40

50

1-[(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]エタノールの製造

【0409】

【化101】



25g

10

【0410】

(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-カルボアルデヒド (化合物 25f, 800 mg, 1 mmol) の、THF (20 mL) 中における溶液に、メチルマグネシウムブロミド (THF 中 2 M, 0.7 mL, 1.4 mmol) を -20℃ でアルゴン下に添加した。 -20℃ で 20 時間攪拌した後、反応を飽和 NH₄Cl 溶液により停止し、EtOAc (30 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮すると、400 mg の粗生成物 1-[(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]エタノール (化合物 25g) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 206。

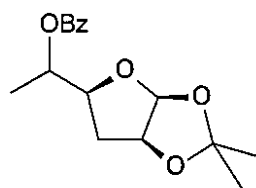
20

【0411】

1-[(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]エチル ベンゾエートの製造

【0412】

【化102】



25h

30

【0413】

1-[(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]エタノール (化合物 25g, 200 mg, 1.06 mmol) の、DCM (8 mL) 中における冷却溶液に、ベンゾイルクロリド (178 mg, 1.28 mmol) および DMA P (259 mg, 2 mmol) を添加した。添加後、混合物を自然に室温まで温め、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、NH₄Cl の飽和水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、170 mg の 1-[(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]エチル ベンゾエート (化合物 25h) を得た。

40

【0414】

化合物 25h: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.05 (s, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.85 (d, J = 4.02 Hz, 1H), 5.38-5.52 (m, 1H), 4.73-4.83 (m, 1H),

50

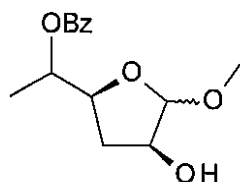
4.13-4.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 4.77 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.27 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)。

【0415】

1-[(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエートの製造

【0416】

【化103】



25i

【0417】

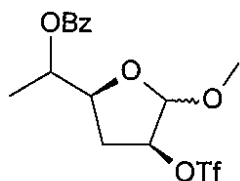
1-[(3aS, 5S, 6aS)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキサール-5-イル]エチル ベンゾエート (化合物25h, 170mg, 1.8mmol) の、HCl 溶液 (MeOH中0.1N, 3mL) 中における溶液を、室温で一夜攪拌した。得られた混合物を水酸化アンモニウムで中和し、真空中で濃縮した。残留物をEtOAcに懸濁し、次いで濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、148mgの粗生成物1-[(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物25i) が得られ、それを次の工程にそのまま用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 267。

【0418】

1-[(2S, 4S)-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエートの製造

【0419】

【化104】



25j

【0420】

1-[(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物25i, 483mg) およびDMAP (885mg, 7.3mmol) の、DCM (20mL) 中における溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (665mg, 2.36mmol) を0℃で添加した。室温で0.5時間攪拌した後、反応を飽和NaHCO₃ 溶液により停止し、DCMで3回抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、740mgの粗生成物1-[(2S, 4S)-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物25j) が油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程にそのまま用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400。

【0421】

1-[(2S, 4R)-4-アジド-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエートの製造

【0422】

10

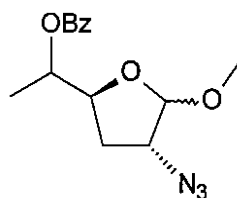
20

30

40

50

【化 1 0 5】

**25k**

【0 4 2 3】

1-[(2S, 4S)-5-メトキシ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物 25j, 400mg, 1mmol) の、DMF (2mL) 中における溶液に、ナトリウムアジド (65mg, 1.05mmol) を室温で添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcとH₂Oの間で分配し、有機層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、600mgの粗生成物1-[(2S, 4R)-4-アジド-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物 25k) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。

10

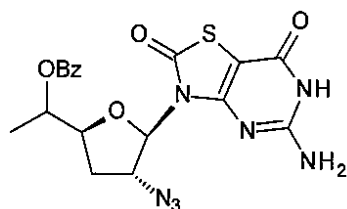
【0 4 2 4】

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-アジド-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエートの製造

20

【0 4 2 5】

【化 1 0 6】

**25l**

30

【0 4 2 6】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン (186mg, 1mmol) の、ACN (10mL) 中における懸濁液に、BSA (630mg, 3mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に0.5時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、1-[(2S, 4R)-4-アジド-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物 25k, 300mg, 1.0mmol) およびTMSOTf (1.15g, 5mmol) を順に添加した。70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液 (30mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc (30mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、600mgの粗生成物1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-アジド-テトラヒドロフラン-2-イル]エチル ベンゾエート (化合物 25l) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442。

40

【0 4 2 7】

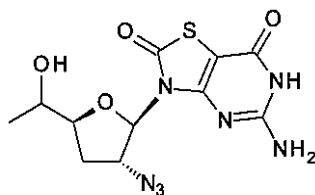
5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7

50

ージオンの製造

【0428】

【化107】



25

10

【0429】

1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-アジド-テトラヒドロフラン-2-イル]エチルベンゾエート(化合物251, 600mg, 粗製)の、MeOH(8mL)中における溶液に、 K_2CO_3 (187mg, 1.4mmol)を添加した。室温で5時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、30mgの5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(実施例25)を白色固体として得た。

20

【0430】

実施例25: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.26 (s, 1H), 6.96 (br. s., 2H), 5.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.03 (dt, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.2, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) [$(M-H)^+$]: 338.

【0431】

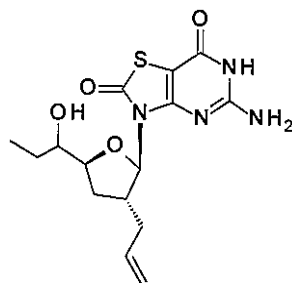
実施例26

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

30

【0432】

【化108】



26

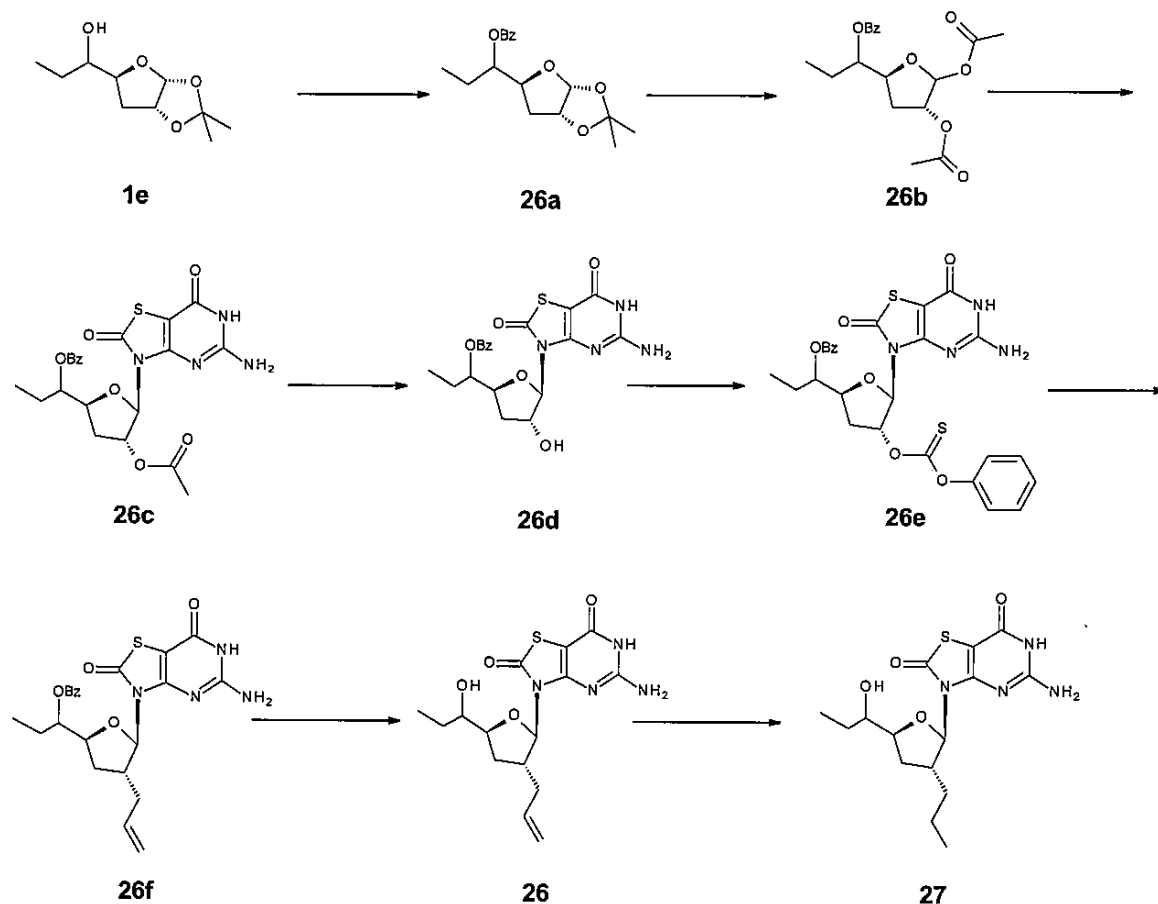
40

【0433】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した:

【0434】

【化 1 0 9】

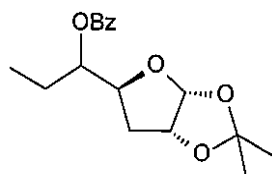


【 0 4 3 5】

1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル ベンゾエートの製造

【 0 4 3 6】

【化 1 1 0】



26a

【 0 4 3 7】

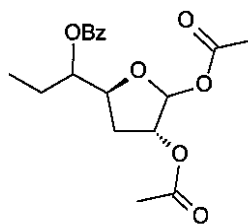
粗製 1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール (化合物 1e, 8.08 g, 40.0 mmol) およびピリジン (16.1 mL, 200 mmol) の、DCM 中における攪拌溶液に、ベンゾイルクロリド (5.0 mL, 43.0 mmol) を 0℃ で滴加した。添加後、混合物を室温に温め、室温で一夜攪拌した。得られた混合物を 1N 塩酸、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、6.86 g の 1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル ベンゾエート (化合物 26a) を得た。

【0438】

1-[(2S, 4R)-4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエートの製造

【0439】

【化111】

**26b**

10

【0440】

1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル ベンゾエート (化合物26a, 6.73g, 22.0mmol) および無水酢酸 (11mL) の、酢酸 (44mL) およびクロロホルム (11mL) 中における攪拌溶液に、濃硫酸 (200μL) を滴加した。室温で一夜攪拌した後、得られた混合物をEtOAc (100mL) で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液 (100mL) で3回洗浄した。有機層を合わせてNa₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:20-1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、5.1gの1-[(2S, 4R)-4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエート (化合物26b) を粘稠な油として得た。

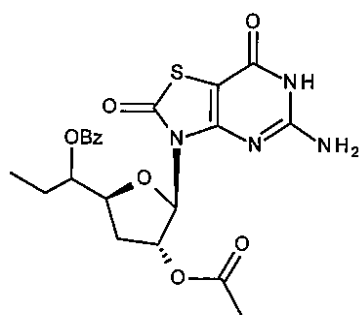
20

【0441】

1-[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエートの製造

【0442】

【化112】

**26c**

30

【0443】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン (2.82g, 16.8mmol) の、ACN (100mL) 中における懸濁液に、BSA (10.4mL, 42mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に0.5時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、1-[(2S, 4R)-4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエート (化合物26b, 4.9g, 14.0mmol) およびTMSOTf (4.7mL, 2.321mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃ 溶液 (30mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc (30mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物

40

50

をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（１：２００ メタノール：ＤＣＭで溶離）により精製して、５．２７ｇの粗生成物１－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－アセトキシ－５－（５－アミノ－２，７－ジオキソ－６Ｈ－チアゾロ〔４，５－ｄ〕ピリミジン－３－イル）テトラヒドロフラン－２－イル〕プロピル ベンゾエート（化合物２６ｃ）を淡黄色固体として得た。MS 実測値（ESI⁺）〔（M+H）⁺〕：４７５。

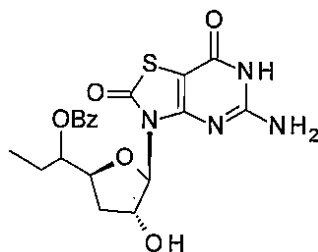
【０４４４】

１－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（５－アミノ－２，７－ジオキソ－６Ｈ－チアゾロ〔４，５－ｄ〕ピリミジン－３－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル〕プロピル ベンゾエートの製造

【０４４５】

10

【化１１３】



26d

20

【０４４６】

１－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－アセトキシ－５－（５－アミノ－２，７－ジオキソ－６Ｈ－チアゾロ〔４，５－ｄ〕ピリミジン－３－イル）テトラヒドロフラン－２－イル〕プロピル ベンゾエート（化合物２６ｃ，４．９８ｇ，１０．５ｍｍｏｌ）の、メタノール（１０５ｍＬ）中における溶液に、Ｋ_２ＣＯ_３（１．３８ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間攪拌した後、ＨＯＡｃ（１．２ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）で反応物をｐＨ７．０に調整し、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（１：２００ メタノール：ＤＣＭで溶離）により精製して、４．５ｇの１－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（５－アミノ－２，７－ジオキソ－６Ｈ－チアゾロ〔４，５－ｄ〕ピリミジン－３－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル〕プロピル ベンゾエート（化合物２６ｄ）を淡褐色固体として得た。MS 実測値（ESI⁺）〔（M+H）⁺〕：４３３。

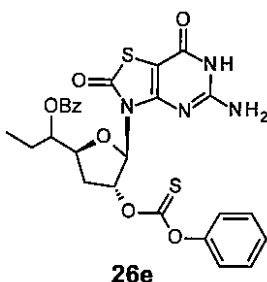
30

【０４４７】

１－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（５－アミノ－２，７－ジオキソ－６Ｈ－チアゾロ〔４，５－ｄ〕ピリミジン－３－イル）－４－フェノキシカルボチオイルオキシテトラヒドロフラン－２－イル〕プロピル ベンゾエートの製造

【０４４８】

【化１１４】



26e

40

【０４４９】

１－〔（２Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（５－アミノ－２，７－ジオキソ－６Ｈ－チアゾロ〔４，５－ｄ〕ピリミジン－３－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル〕プロピル ベンゾエート（化合物２６ｄ，４．３２ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）の、ＤＣ

50

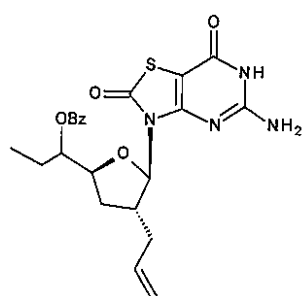
M (60 mL) 中における溶液に、DMAP (2.44 g, 20 mmol) および *O*-フェニル クロロメタンチオエート (1.6 mL, 12.0 mmol) を攪拌しながら添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:10-1:1 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、1.9 g の 1-[(2*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6*H*-チアゾロ[4, 5-*d*]ピリミジン-3-イル)-4-フェノキシカルボチオイルオキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエート (化合物 26e) を得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 569。

【0450】

1-[(2*S*, 4*R*, 5*R*)-4-アリル-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6*H*-チアゾロ[4, 5-*d*]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエートの製造

【0451】

【化115】



26f

【0452】

1-[(2*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6*H*-チアゾロ[4, 5-*d*]ピリミジン-3-イル)-4-フェノキシカルボチオイルオキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエート (化合物 26e, 1.14 g, 2.0 mmol)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (168 mg, 1 mmol) およびアリル (トリブチル) スタンナン (3.08 mL, 10 mmol) の、無水トルエン (15 mL) 中における混合物を、アルゴンで脱気し、次いで攪拌しながら 80 °C で 4 時間加熱した。得られた混合物を飽和 NH₄F 水溶液と共に室温で 2 時間攪拌し、DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、820 mg の 1-[(2*S*, 4*R*, 5*R*)-4-アリル-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6*H*-チアゾロ[4, 5-*d*]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル ベンゾエート (化合物 26f) を褐色固体として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 457。

【0453】

3-[(2*R*, 3*R*, 5*S*)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6*H*-チアゾロ[4, 5-*d*]ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0454】

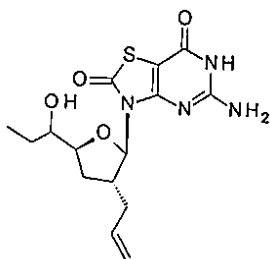
10

20

30

40

【化 1 1 6】



26

10

【0 4 5 5】

1-[(2S, 4R, 5R)-4-アリル-5-(5-アミノ-2,7-ジオキサ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピルベンゾエート(化合物26f, 800mg, 1.75mmol)の、メタノール(25mL)中における溶液に、 K_2CO_3 (483mg, 3.5mmol)を添加した。室温で12時間攪拌した後、反応物を飽和 NH_4Cl 溶液により希釈し、DCMで抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、200mgの3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン(実施例26)を得た。100mgの実施例26をさらに超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)により精製して、32.0mgの実施例26-Aおよび30.8mgの実施例26-Bを白色固体として得た。

20

【0 4 5 6】

実施例26: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.32 (br. s., 1H), 6.89 (br. s., 2H), 5.64-5.81 (m, 2H), 4.92-5.10 (m, 2H), 4.45-4.63 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 2.97-3.14 (m, 1H), 2.12-2.39 (m, 3H), 1.61-1.79 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 1H), 1.14-1.29 (m, 1H), 0.88 (q, $J = 7.36$ Hz, 3H) MS 実測値 (ESI^+): 353。

【0 4 5 7】

実施例26-A: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.24 (br. s., 1H), 6.87 (br. s., 2H), 5.66-5.80 (m, 2H), 4.95-5.11 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 3H), 1.66 (dd, $J = 4.89, 7.09, 12.11$ Hz, 1H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+): 353。

30

【0 4 5 8】

実施例26-B: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.28 (br. s., 1H), 6.87 (br. s., 2H), 5.65-5.79 (m, 2H), 4.92-5.10 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 4.77$ Hz, 1H), 3.78 (q, $J = 6.78$ Hz, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J = 5.77, 8.66, 12.42$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 7.15$ Hz, 2H), 1.73 (td, $J = 7.34, 12.42$ Hz, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+): 353。

40

【0 4 5 9】

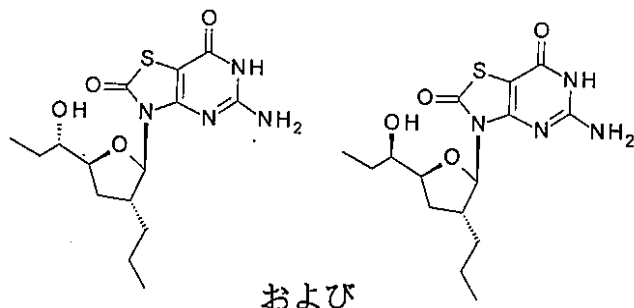
実施例27

実施例27-Aおよび実施例27-B: 5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオンおよび5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン

【0 4 6 0】

50

【化 1 1 7】



10

【0 4 6 1】

実施例 26-A (50 mg, 0.15 mmol) の、メタノール中における溶液を、PtO₂ (10 mg) と共に水素雰囲気下に 4 時間、室温で攪拌した。反応混合物を濾過して PtO₂ を除去した。濾液を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製および分離して、32.1 mg の実施例 27-A を白色固体として得た。

【0 4 6 2】

実施例 27-A: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 10.86-11.27 (br. s, 1H), 6.81-7.00 (br. s, 2H), 5.64-5.72 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.34-1.50 (m, 4H), 1.22-1.34 (m, 4H), 0.79-0.94 (m, 6H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

20

【0 4 6 3】

実施例 27-B を、実施例 27-A と同様にして、実施例 26-B を実施例 26-A の代わりに用いて製造した。

実施例 27-B: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 11.18-11.47 (br. s., 1H), 6.79-7.02 (br. s., 2H), 5.61-5.75 (m, 1H), 4.57 (d, J = 4.27 Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.12-1.31 (m, 3H), 0.69-0.95 (m, 6H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

【0 4 6 4】

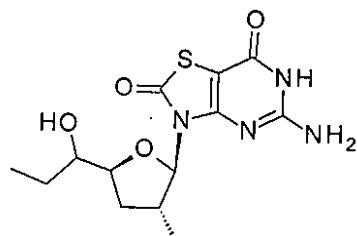
実施例 28

30

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0 4 6 5】

【化 1 1 8】



28

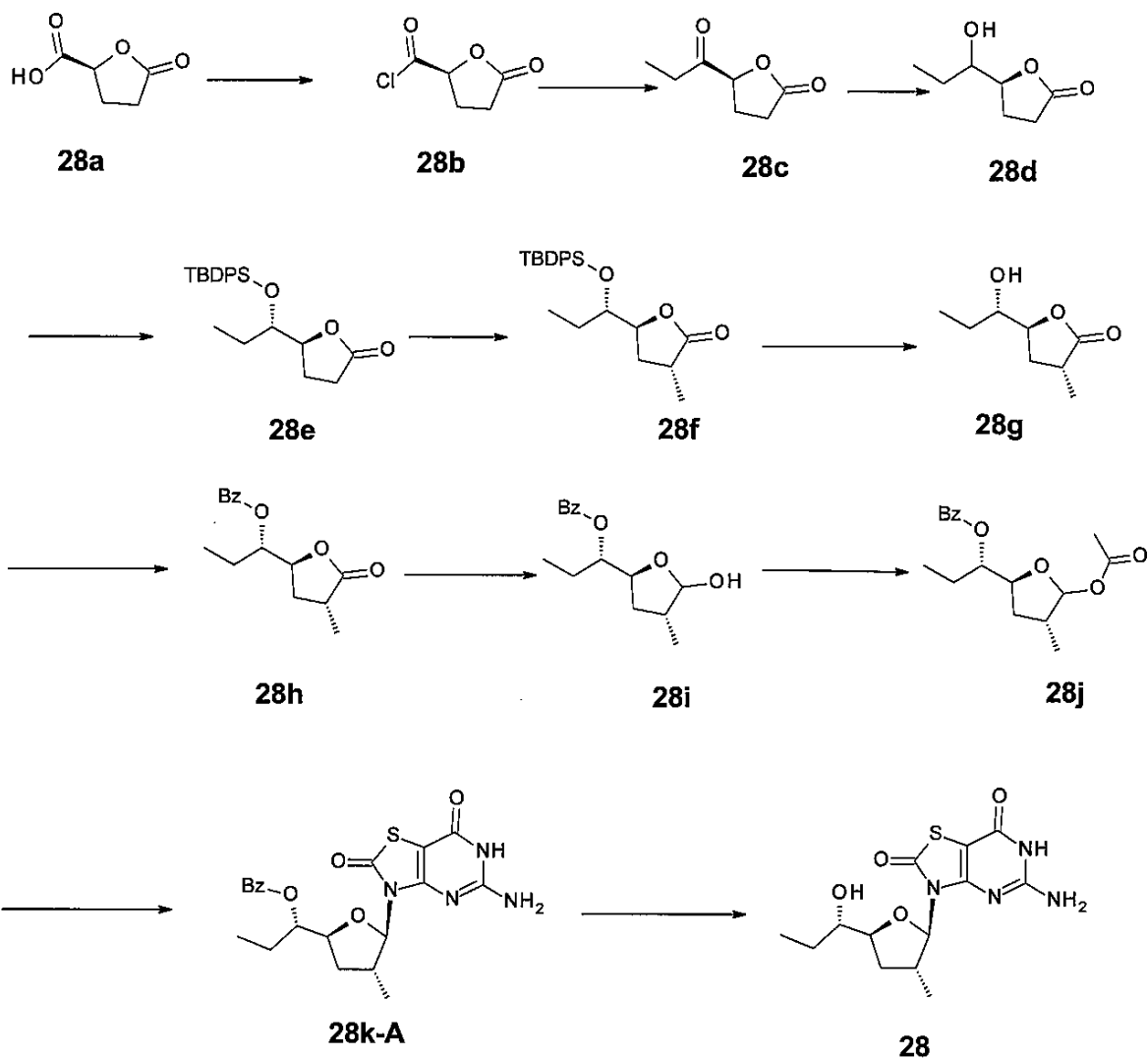
40

【0 4 6 6】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した:

【0 4 6 7】

【化 1 1 9】

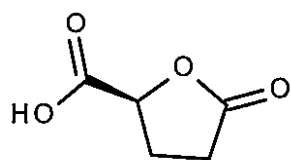


【0 4 6 8】

(2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の製造

【0 4 6 9】

【化 1 2 0】

**28a**

【0 4 7 0】

(S)-2-アミノペンタン二酸 (100 g, 680 mmol) の、 H_2O (500 mL) 中における溶液に、 HCl (140 mL, 1.6 mol) を添加し、次いで H_2O (100 mL) 中の $NaNO_2$ (70.4 g, 1.02 mol) を徐々に $-5^\circ C \sim 0^\circ C$ で添加し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を真空中で $50^\circ C$ 未満において濃縮した。残留物を $EtOAc$ (500 mL) に懸濁し、濾過した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮すると、56 g の粗生成物 (2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (化合物 28a) が黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。

10

20

30

40

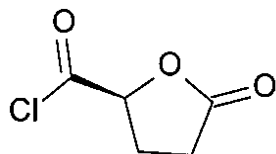
50

【0471】

(2S)－5－オキソテトラヒドロフラン－2－カルボニルクロリドの製造

【0472】

【化121】

**28b**

10

【0473】

(2S)－5－オキソテトラヒドロフラン－2－カルボン酸（化合物28a，70g，539mmol）および1滴のDMFの、無水DCM（500mL）中における溶液に、オキサリルジクロリド（137g，1.07mol）を滴加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を次いで真空中で濃縮すると、70gの粗生成物（2S）－5－オキソテトラヒドロフラン－2－カルボニルクロリド（化合物28b）が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。

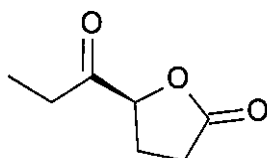
【0474】

(5S)－5－プロパノイルテトラヒドロフラン－2－オンの製造

20

【0475】

【化122】

**28c**

【0476】

30

(2S)－5－オキソテトラヒドロフラン－2－カルボニルクロリド（化合物28b，70g，473mmol）の、乾燥THF（400mL）中における溶液に、エチルマグネシウムブロミド（173mL，520mmol，THF中3M）を徐々に－78℃でN₂下に添加した。添加後、反応混合物を－78℃でさらに2時間攪拌した。混合物を次いで飽和NH₄Cl溶液により停止し、EtOAc（500mL）で2回抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（1：7－1：3 EtOAc：石油エーテルで溶離）により精製して、35gの（5S）－5－プロパノイルテトラヒドロフラン－2－オン（化合物28c）を黄色の油として得た。

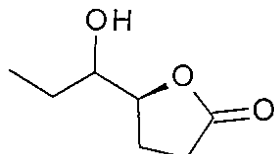
【0477】

(5S)－5－（1－ヒドロキシプロピル）テトラヒドロフラン－2－オンの製造

40

【0478】

【化123】

**28d**

【0479】

50

(5S)-5-プロパノイルテトラヒドロフラン-2-オン (化合物 28c, 35 g, 246.5 mmol) の溶液に、L-セレクトリド (320 mL, 320 mmol, THF 中 1M) を -78℃ で N₂ 下に添加した。添加後、反応混合物を -78℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を次いで 2N HCl (200 mL) で停止し、EtOAc (400 mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせてブライン (100 mL) で洗浄し、真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:7-1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、20 g の (5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-オン (化合物 28d) を黄色の油として得た (参照: Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 617-623)。

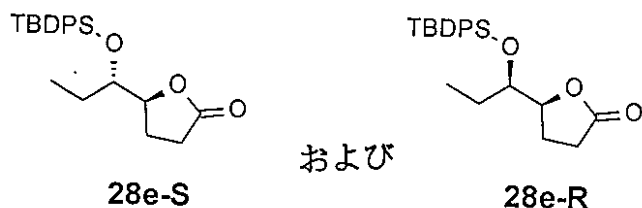
【0480】

10

(5S)-5-[(1S)-1-[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル] テトラヒドロフラン-2-オンおよび (5S)-5-[(1R)-1-[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル] テトラヒドロフラン-2-オンの製造

【0481】

【化124】



20

【0482】

(5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-オン (化合物 28d, 9 g, 62.5 mmol) の、DMF (100 mL) 中における溶液に、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (42.8 g, 156 mmol) およびイミダゾール (10.6 g, 156 mmol) を N₂ 下で添加した。50℃ で 12 時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を合わせてブライン (100 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:20-1:3 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、18 g の (5S)-5-[(1S)-1-[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル] テトラヒドロフラン-2-オンを得た。10 g の混合物をさらに SFC により精製および分離して、5.6 g の (5S)-5-[(1S)-1-[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル] テトラヒドロフラン-2-オン (化合物 28e-S) および 2 g の (5S)-5-[(1R)-1-[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル] テトラヒドロフラン-2-オン (化合物 28e-R) を得た (参照: Tetrahedron. 1997, 53, 6281-6294)。

30

【0483】

化合物 28e-S: ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ ppm: 7.73-7.69 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 6H), 4.56 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 9H), 0.82-0.73 (t, 3H)。

40

【0484】

化合物 28e-R: ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ ppm: 7.72-7.69 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.74-0.72 (t, 3H)。

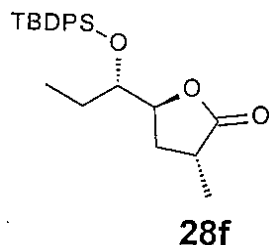
【0485】

(3R, 5S)-5-[(1S)-1-[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-オンの製造

【0486】

50

【化 1 2 5】



【0 4 8 7】

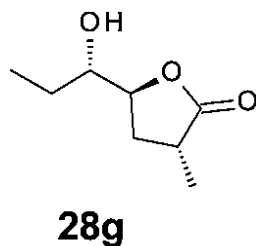
(5S)-5-[(1S)-1-[(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシプロピル]テトラヒドロフラン-2-オン(化合物28e-S, 3.0 g, 7.8 mmol)の、THF(60 mL)中における溶液に、-78℃でリチウムジイソプロピルアミド(THF中2 M, 5.9 mL, 11.8 mmol)を滴加した。添加後、反応物を-78℃で1時間攪拌した。混合物にヨードメタン(5.5 g, 39 mmol)を添加し、混合物を-78℃でさらに1時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl溶液(40 mL)で停止し、EtOAc(100 mL)で2回抽出した。有機層を合わせてブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:20-1:10 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、2.7 gの(3R, 5S)-5-[(1S)-1-[(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-オン(化合物28f)を無色の油として得た(参照: Tetrahedron. 1997, 53, 6281-6294)。

【0 4 8 8】

(3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-オンの製造

【0 4 8 9】

【化 1 2 6】



【0 4 9 0】

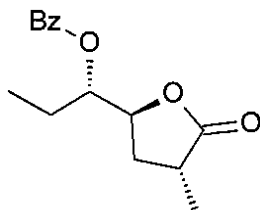
(3R, 5S)-5-[(1S)-1-[(tert-ブチル(ジフェニル)シリル)オキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-オン(化合物28f, 2.7 g, 6.8 mmol)の、THF(10 mL)中における溶液に、TBAF(THF中1 M, 13.6 mL, 13.6 mmol)を添加し、混合物を室温で12時間攪拌した。次いで混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:30-1:20 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、1.02 gの(3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-オン(化合物28g)を無色の油として得た。

【0 4 9 1】

[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-メチル-5-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]ベンゾエートの製造

【0 4 9 2】

【化 1 2 7】

**28h**

【0 4 9 3】

10

(3R, 5S) - 5 - [(1S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - メチルーテトラヒドロフラン - 2 - オン (化合物 28g, 1.0g, 6.3mmol)、TEA (3.2g, 31.2mmol) および DMAP (100mg) の、DCM (50mL) 中における溶液に、ベンゾイルクロリド (1.8g, 12.6mmol) を徐々に 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 4 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液により停止し、EtOAc (100mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせてブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (1:20-1:5 EtOAc:石油エーテルで溶離) により精製して、1.4g の [(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - メチルー5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエート (化合物 28h) を無色の油として得た。

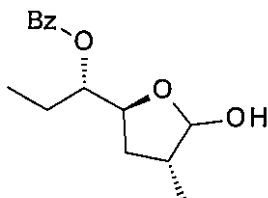
20

【0 4 9 4】

[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチルーテトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエートの製造

【0 4 9 5】

【化 1 2 8】

**28i**

【0 4 9 6】

[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - メチルー5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエート (化合物 28h, 1.3g, 5.0mmol) の、THF (100mL) 中における溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (11mL, 11mmol) を -78℃ で滴加し、混合物を -78℃ で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (5mL) により停止し、EtOAc (100mL) で 2 回抽出した。有機層を合わせてブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、1.2g の粗生成物 [(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチルーテトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエート (化合物 28i) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。

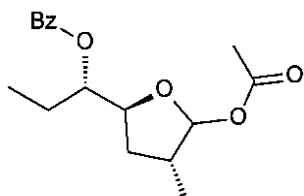
40

【0 4 9 7】

[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 5 - アセトキシ - 4 - メチルーテトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエートの製造

【0 4 9 8】

【化 1 2 9】

**28j**

【0 4 9 9】

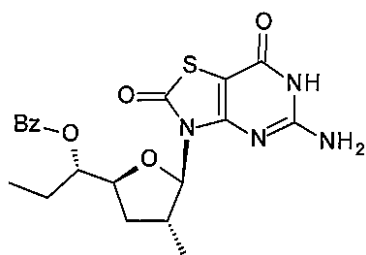
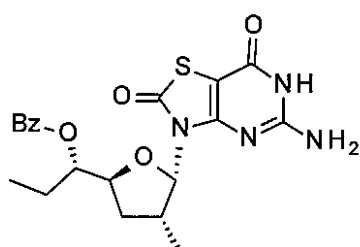
[(1S)-1-[(2S, 4R)-5-ヒドロキシ-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]ベンゾエート(化合物28i, 粗製, 1.2g, 4.5mmol)の、ピリジン(60mL)中における溶液に、無水酢酸(0.918g, 9mmol)およびDMAc(200mg)を攪拌しながら添加した。25℃で2時間攪拌した後、混合物を飽和NaHCO₃溶液で停止し、EtOAc(40mL)で抽出した。有機層を合わせてブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:20-1:5 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、1.0gの[(1S)-1-[(2S, 4R)-5-アセトキシ-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]ベンゾエート(化合物28j)を無色の油として得た。

【0 5 0 0】

[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]ベンゾエート(化合物28k-A)および[(1R)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]ベンゾエート(化合物28k-B)の製造

【0 5 0 1】

【化 1 3 0】

**28k-A****28k-B**

【0 5 0 2】

5-アミノ-3,6-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン(872mg, 4.7mmol)の、ACN(20mL)中における懸濁液に、BSA(913.5mg, 4.5mmol)を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に2時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[(1S)-1-[(2S, 4R)-5-アセトキシ-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]ベンゾエート(化合物28j, 294mg, 0.95mmol)およびTMSOTf(1.44g, 6.6mmol)を順に添加した。20℃で14時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液(30mL)の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc(30mL)で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製および分離して、9.7mgの[(1S)-1-[(2S,

10

20

30

40

50

4 R, 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエート (化合物 28 k - A) および 8.4 mg の [(1 R) - 1 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエート (化合物 28 k - B) を白色固体として得た。

【0503】

化合物 28 k - A : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.97-8.05 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 5.77 (d, $J = 4.14$ Hz, 1H), 5.19 -5.27 (m, 1H), 4.35 (dt, $J = 8.38, 6.48$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 7.40, 4.27$ Hz, 1H), 2.57 (dt, $J = 12.33, 8.77$ Hz, 1H), 1.67 -1.87 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 7.28$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.47$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 431。

10

【0504】

化合物 28 k - B : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.03-8.08 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 5.06 (td, $J = 6.65, 4.27$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 7.15$ Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 1H), 1.97 -2.06 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.90$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 431。

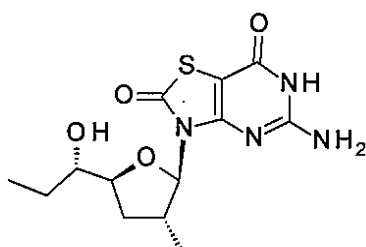
【0505】

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオンの製造

20

【0506】

【化131】



28

30

【0507】

化合物 [(1 S) - 1 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] ベンゾエート (化合物 28 k - A, 120 mg, 0.27 mmol) の、MeOH (2 mL) 中における溶液に、 K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol) を添加した。室温で 5 時間攪拌した後、 CO_2 の吹き込みにより反応混合物を pH 7 に調整し、次いで真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、24 mg の 5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン (実施例 28) を白色固体として得た。

40

【0508】

実施例 28 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.81 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 4.03-4.18 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.40 -1.62 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.78$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 実測値 (ESI^+) [(M+H) $^+$]: 327。

【0509】

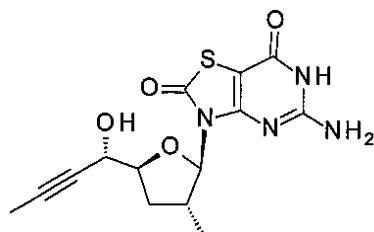
実施例 29

50

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブター-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0510】

【化132】



29

【0511】

表題化合物を、実施例28と同様にして、1-プロピニルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。分取HPLCにより精製した後、5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブター-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン（実施例29）を白色固体として得た。

【0512】

実施例29: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.83-5.85 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 3.15-3.17 (m, 1H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.83-1.84 (m, 3H), 1.10-1.12 (m, 3H). MS 実測値 (ESI^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 337.

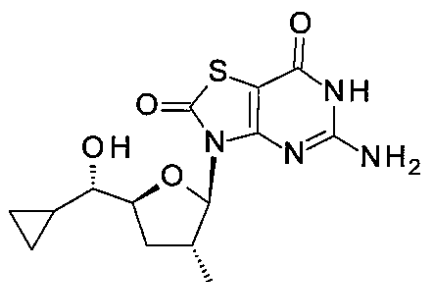
【0513】

実施例30

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0514】

【化133】



30

【0515】

表題化合物を、実施例28と同様にして、シクロプロピルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。分取HPLCにより精製した後、5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン（実施例30）を白色固体として得た。

【0516】

実施例30: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.82 (d, $J = 6.78$ Hz, 1H), 4.20 (dt, $J = 7.87, 5.22$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 8.34, 4.58$ Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 1.83 (dt, $J = 12.39, 7.73$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.90$

10

20

30

40

50

Hz, 3 H), 0.87-0.98 (m, 1H), 0.46-0.52 (m, 2 H), 0.26-0.39 (m, 2 H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339。

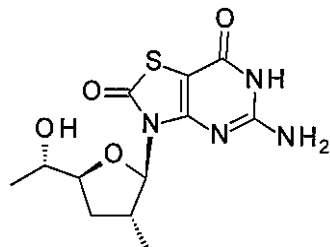
【0517】

実施例 31

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0518】

【化134】



31

【0519】

表題化合物を、実施例 28 と同様にして、メチルマグネシウムブロミドをエチルマグネシウムブロミドの代わりに用いて製造した。分取HPLCにより精製した後、5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン (実施例 31) を白色固体として得た。

【0520】

実施例 31: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.81 (d, J = 6.52 Hz, 1H), 3.90-4.06 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 2.97-3.16 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.90 Hz, 3H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 313。

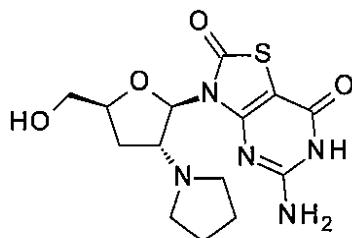
【0521】

実施例 32

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0522】

【化135】



32

【0523】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した:

【0524】

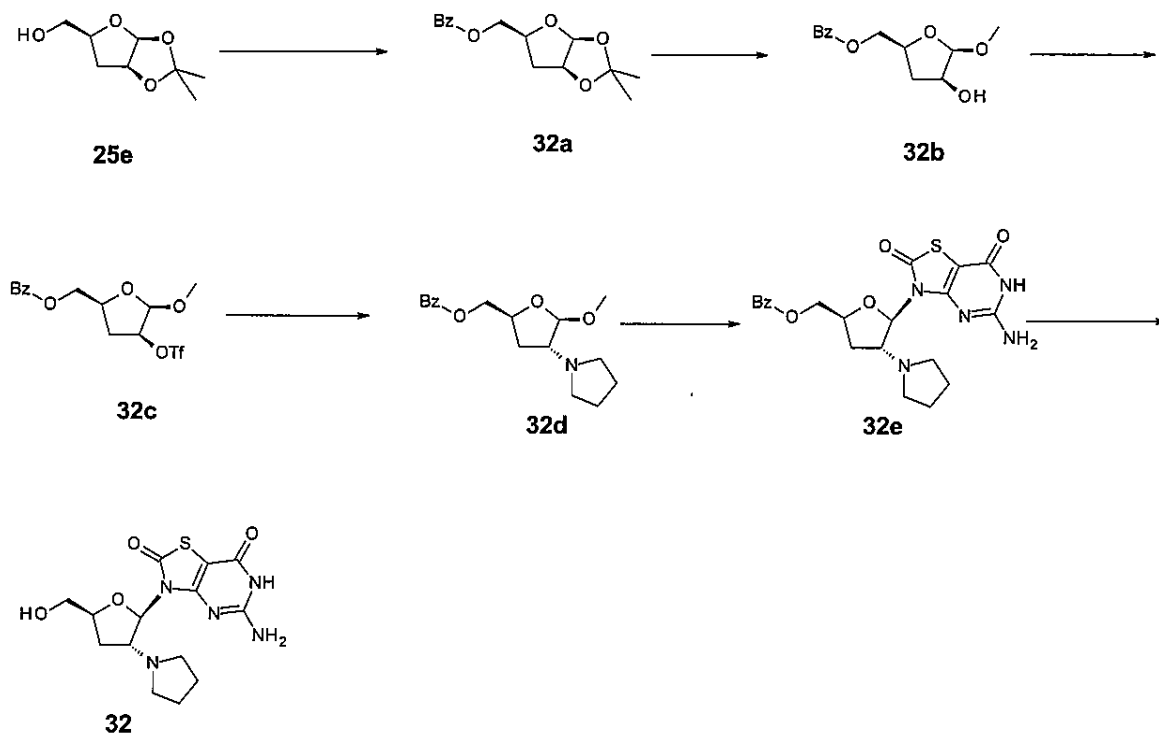
10

20

30

40

【化 1 3 6】



10

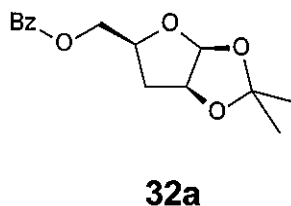
20

【0 5 2 5】

〔(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル〕メチル ベンゾエートの製造

【0 5 2 6】

【化 1 3 7】



30

【0 5 2 7】

粗製〔(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル〕メタノール (化合物 25e, 7.6 g, 43.6 mmol) および TEA (8.6 g, 109 mmol) の、DCM 中における冷却溶液に、ベンゾイルクロリド (9.1 g, 65.5 mmol) を 0℃ で攪拌しながら滴加した。添加後、混合物を自然に室温まで温め、室温で一夜攪拌した。得られた混合物を 1N 塩酸、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0-30% EtOAc で溶離) により精製して、5.8 g の 1-〔(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル〕プロピル ベンゾエート (化合物 32a) を得た。

40

【0 5 2 8】

化合物 32a : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.06-8.16 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 5.88 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 4.51-4.65 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 4.64, 10.16 Hz, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

【0 5 2 9】

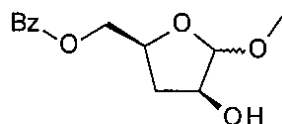
〔(2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-5-メトキシーテトラヒドロフラン-2-イル〕

50

メチル ベンゾエートの製造

【0530】

【化138】



32b

【0531】

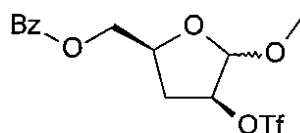
[(3aS, 5S, 6aS) - 2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]メチル ベンゾエート (化合物 32a, 5.1g, 18mmol) の、MeOH (50mL) 中における溶液に、H₂SO₄ (0.5mL) を室温で添加した。80℃で0.5時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、固体NaHCO₃により中和し、真空中で濃縮した。残留物をEtOAcに再溶解し、水で2回洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、4.1gの粗生成物 [(2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物 32b) が油として得られ、それを次の工程にそのまま用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 270。

【0532】

[(2S, 4S) - 5-メトキシ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエートの製造

【0533】

【化139】



32c

【0534】

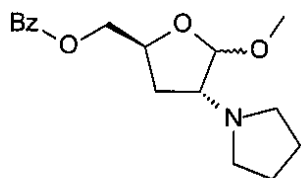
[(2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物 32b, 4.1g, 17mmol)、ピリジン (4.8g, 60mmol) およびDMA P (300mg, 2.5mmol) の、DCM (50mL) 中における溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.5g, 30mmol) を-30℃で添加した。-30℃~0℃で2時間攪拌した後、反応を飽和NaHCO₃溶液により停止し、DCMで3回抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、6.6gの粗生成物 [(2S, 4S) - 5-メトキシ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物 32c) が油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 385。

【0535】

[(2S, 4R) - 5-メトキシ-4-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエートの製造

【0536】

【化 1 4 0】

**32d**

【0 5 3 7】

[(2S, 4S) - 5-メトキシ-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 32c, 400mg, 1.04mmol) の、DMF (3mL) 中における溶液に、ピロリジン (142mg, 2.0mmol) を室温で添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、有機層を合わせて真空中で濃縮すると、230mgの粗生成物 [(2S, 4R) - 5-メトキシ-4-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 32d) が油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 306。

10

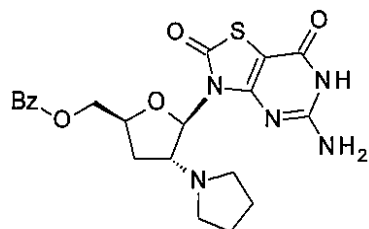
【0 5 3 8】

[(2S, 4R, 5R) - 5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) -4-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエートの製造

20

【0 5 3 9】

【化 1 4 1】

**32e**

30

【0 5 4 0】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン (138mg, 0.75mmol) の、ACN (5mL) 中における懸濁液に、BSA (535mg, 2.6mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に0.5時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[(2S, 4R) - 5-メトキシ-4-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 32d, 230mg, 0.75mmol) および TMSOTf (832mg, 3.75mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液 (30mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc (30mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、250mgの粗生成物 [(2S, 4R, 5R) - 5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) -4-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 32e) を黄色固体として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 458。

40

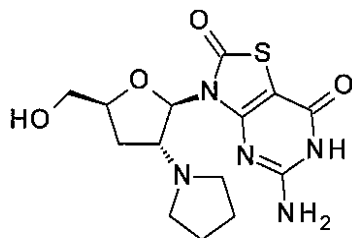
【0 5 4 1】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S) - 5-(ヒドロキシメチル) -3-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル] -6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0 5 4 2】

50

【化 1 4 2】

**32**

10

【0 5 4 3】

化合物 [(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル ベンゾエート (化合物 32e, 250mg, 0.54mmol) の、MeOH (8mL) 中における溶液に、K₂CO₃ (138mg, 1.0mmol) を添加した。室温で5時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、10.0mgの5 - アミノ - 3 - [(2R, 3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6H - チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン (実施例 32) を白色固体として得た。

20

【0 5 4 4】

実施例 32 : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.79 (m, 4H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

【0 5 4 5】

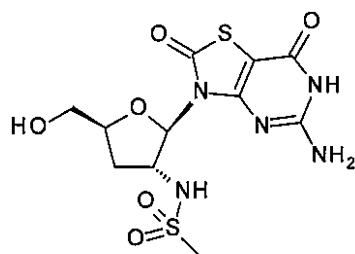
実施例 33

N - [(2R, 3R, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] メタンスルホンアミド

30

【0 5 4 6】

【化 1 4 3】

**33**

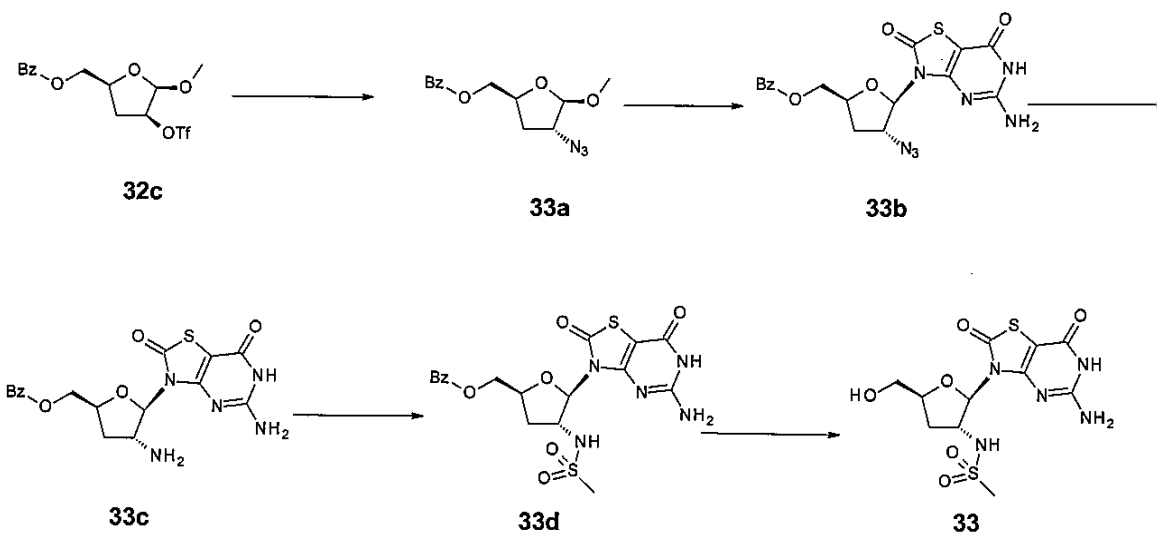
40

【0 5 4 7】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【0 5 4 8】

【化 1 4 4】



10

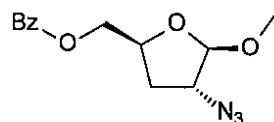
【 0 5 4 9】

〔(2S, 4R, 5R) - 4 - アジド - 5 - メトキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル〕メチル ベンゾエートの製造

【 0 5 5 0】

20

【化 1 4 5】

**33a**

【 0 5 5 1】

〔(2S, 4S) - 5 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル〕メチル ベンゾエート (化合物 32c, 1.1g, 2.8mmol) の、DMF (5mL) 中における溶液に、ナトリウムアジド (372mg, 5.7mmol) を室温で添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、有機層を合わせて真空中で濃縮すると、1.1gの粗生成物〔(2S, 4R, 5R) - 4 - アジド - 5 - メトキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル〕メチル ベンゾエート (化合物 33a) が油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。

30

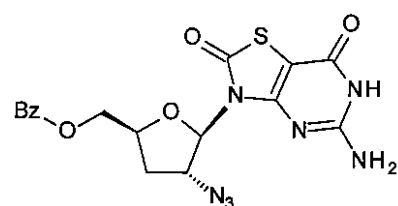
【 0 5 5 2】

〔(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - アジド - テトラヒドロフラン - 2 - イル〕メチル ベンゾエートの製造

40

【 0 5 5 3】

【化 1 4 6】

**33b**

50

【0554】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン (730 mg, 3.97 mmol) の、ACN (15 mL) 中における懸濁液に、BSA (2.8 mg, 13.8 mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に0.5時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[(2S, 4R, 5R)-4-アジド-5-メトキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物33a, 粗製, 1.1 g, 3.97 mmol) およびTMSOTf (4.4 g, 19.5 mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液 (30 mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc (30 mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、500 mgの粗生成物 [(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-アジド-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物33b) を黄色固体として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 430。

10

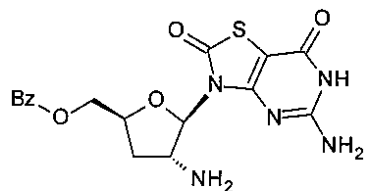
【0555】

[(2S, 4R, 5R)-4-アミノ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエートの製造

【0556】

20

【化147】

**33c**

【0557】

30

化合物 [(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-アジド-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物33b, 200 mg, 0.466 mmol) およびトリフェニルホスフィン (364 mg, 1.39 mmol) の、THF (10 mL) 中における溶液に、水 (0.5 mL) を室温で添加した。80℃で1時間攪拌した後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮すると、80 mgの粗生成物 [(2S, 4R, 5R)-4-アミノ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエート (化合物33c) が得られ、それを次の工程にそのまま用いた。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 404。

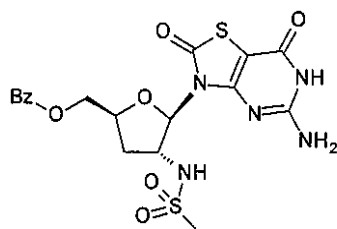
【0558】

40

[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-(メタンスルホンアミド) テトラヒドロフラン-2-イル]メチル ベンゾエートの製造

【0559】

【化 1 4 8】

**33d**

【0 5 6 0】

化合物 [(2S, 4R, 5R) - 4-アミノ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 33c, 粗製, 80mg, 0.198mmol) の、DCM (10mL) および THF (2mL) 中における溶液に、TEA (44mg, 0.436mmol) および メタンスルホンクロリド (27mg, 0.237mmol) を 0℃ で添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を DCM により希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、80mg の粗生成物 [(2S, 4R, 5R) - 5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) - 4-(メタンスルホンアミド) テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 33d) が得られ、それを次の工程にそのまま用いた。

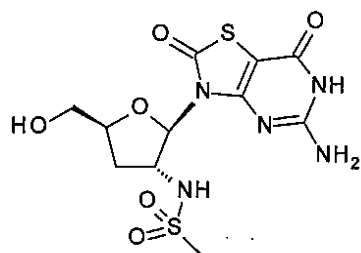
MS 実測値 (ESI⁻) [(M-H)⁻]: 480。

【0 5 6 1】

N-[(2R, 3R, 5S) - 2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) - 5-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] メタンスルホンアミドの製造

【0 5 6 2】

【化 1 4 9】

**33**

【0 5 6 3】

[(2S, 4R, 5R) - 5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) - 4-(メタンスルホンアミド) テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 33d, 粗製, 80mg, 0.54mmol) の、MeOH (5mL) 中における溶液に、K₂CO₃ (80mg, 0.6mmol) を添加した。室温で 5 時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、8.0mg の N-[(2R, 3R, 5S) - 2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル) - 5-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] メタンスルホンアミド (実施例 33) を白色固体として得た。

【0 5 6 4】

実施例 33: 8mg, ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 11.45-11.78 (br. s., 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (br. s., 2H), 5.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.84 (m, 2H), 4.15 (dt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 378。

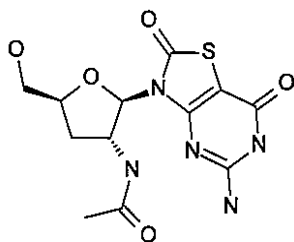
【0565】

実施例 34

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセトアミド

【0566】

【化150】



34

10

【0567】

表題化合物を、実施例 33 と同様にして、アシルクロリドをメチルスルホニルクロリドの代わりに用いて製造した。分取HPLCにより精製した後、N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセトアミド (実施例 34) を白色固体として得た。

20

【0568】

実施例 34 : ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 6.09 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H). MS 実測値 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 342.

【0569】

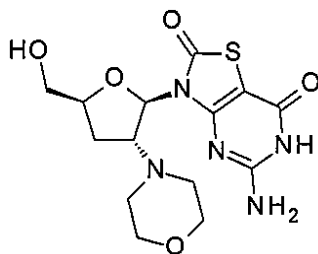
実施例 35

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリノーテトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

30

【0570】

【化151】



35

40

【0571】

表題化合物を、実施例 32 と同様にして、モルホリンをピロリジンの代わりに用いて製造した。分取HPLCにより精製した後、5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリノーテトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン (実施例 35) を白色固体として得た。

【0572】

実施例 35 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.26 (t

50

t, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 6H), 2.52-2.64 (m, 4H), 2.37 (ddd, $J = 13.2, 8.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.21 (ddd, $J = 13.1, 7.8, 5.0$ Hz, 1H).

MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 370。

【0573】

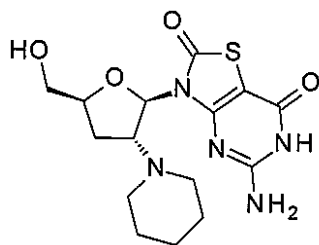
実施例 36

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-ピペリジル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0574】

【化152】

10



36

【0575】

20

表題化合物を、実施例 32 と同様にして、ピペリジンをピロリジンの代わりに用いて製造した。分取 HPLC により精製した後、5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-ピペリジル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン (実施例 36) を白色固体として得た。

【0576】

実施例 36: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 3.6, 11.6$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 2.54-2.21 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 6H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368。

30

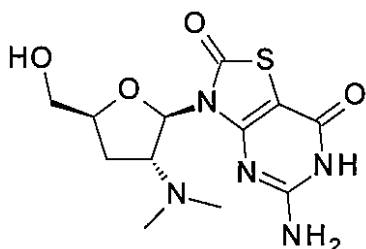
【0577】

実施例 37

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0578】

【化153】



37

40

【0579】

表題化合物を、実施例 32 と同様にして、ジメチルアミンをピロリジンの代わりに用いて製造した。分取 HPLC により精製した後、5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

50

ー6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン（実施例37）を白色固体として得た；

実施例37：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.08 (d, J = 6.52 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 11.92, 2.89 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.92, 3.64 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.11, 8.47, 5.02 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.19 (ddd, J = 12.89, 8.63, 7.59 Hz, 1H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 328。

【0580】

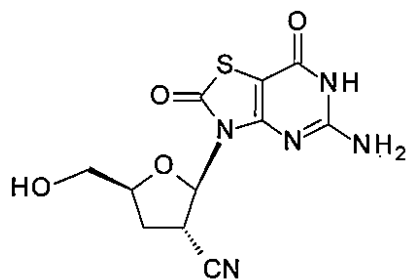
実施例38

(2R,3S,5S)-2-(5-アミノ-2,7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-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

10

【0581】

【化154】



38

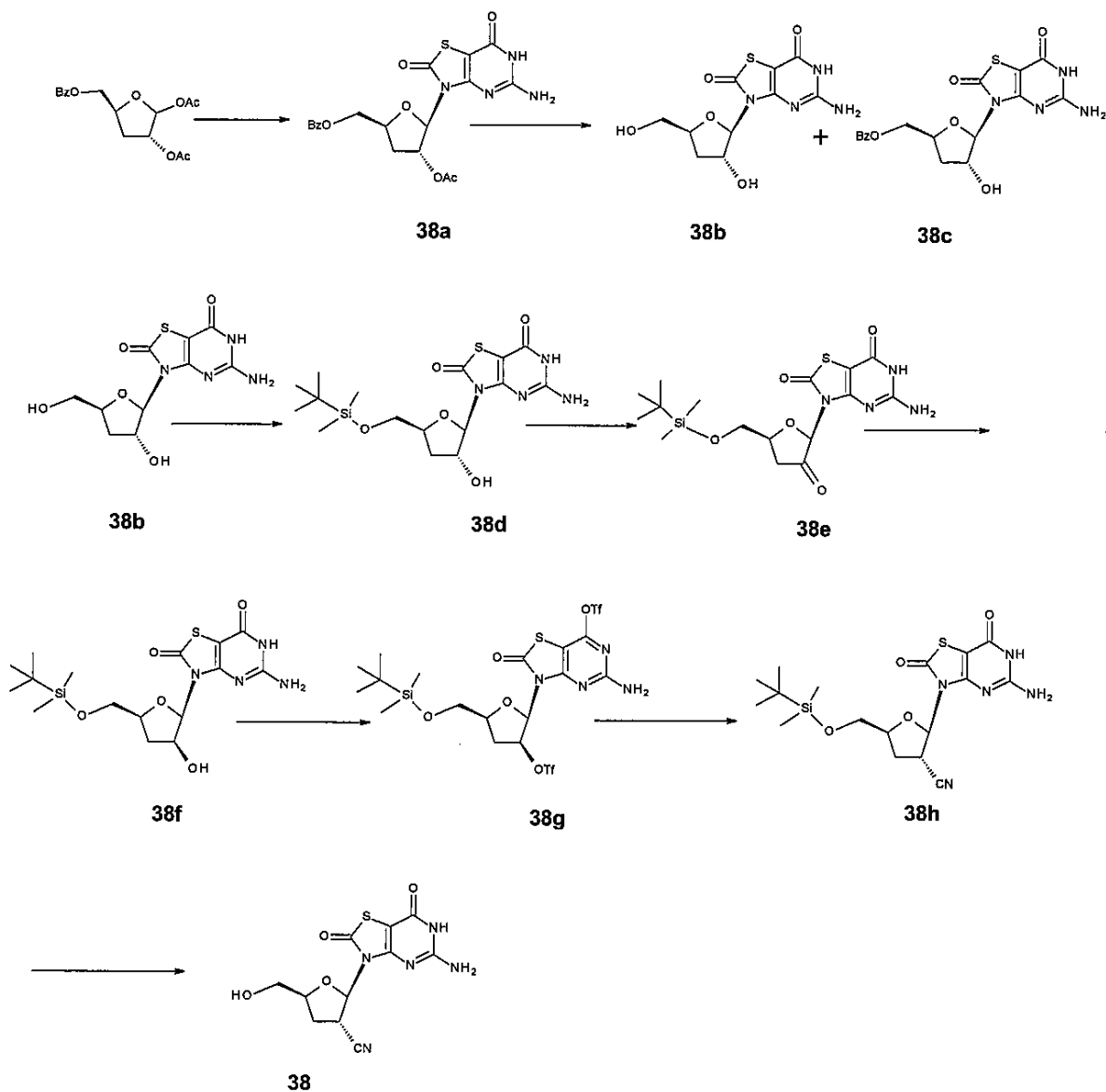
20

【0582】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【0583】

【化 1 5 5】

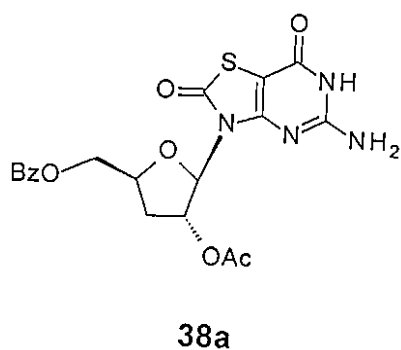


【0 5 8 4】

〔(2S, 4R, 5R) - 4 - アセトキシ - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル〕メチル ベンゾエートの製造

【0 5 8 5】

【化 1 5 6】



【0 5 8 6】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン (4. 42 g, 24. 0 mmol) の、ACN (20 mL) 中における懸濁液に、BSA (14. 8 mL, 60. 0 mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に0. 5時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[(2S, 4R)-4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (CAS # : 4613-71-2, Cat. # : MD04725, Carbo synth Limited から市販, 6. 45 g, 20. 0 mmol) および TMSOTf (5. 5 mL, 30. 0 mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、溶媒を真空中で除去した。残留物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (100 mL) で2回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物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、5. 7 g の [(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 38a) を淡黄色固体として得た。

10

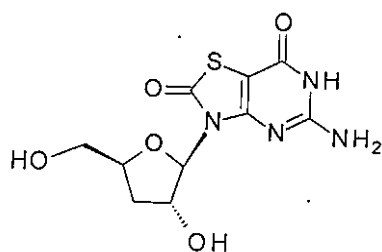
【0587】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-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]-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン (化合物 38b) および [(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 38c) の製造

20

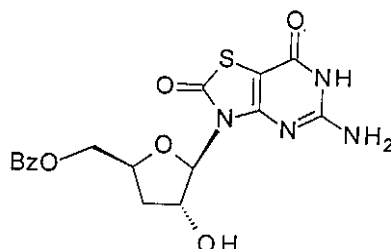
【0588】

【化157】



38b

および



38c

30

【0589】

[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル) テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 38a, 4. 72 g, 10. 6 mmol) および炭酸カリウム (1. 46 g, 10. 6 mmol) の、メタノール (106 mL) 中における混合物を、室温で3. 5時間攪拌した。反応を酢酸 (1. 5 mL) の添加により停止した。得られた混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM中の0-5%メタノールで溶離) により精製して、1. 0 g の5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-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]-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオン (化合物 38b) および2. 8 g の [(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル] メチル ベンゾエート (化合物 38c) を淡色固体として得た。

40

【0590】

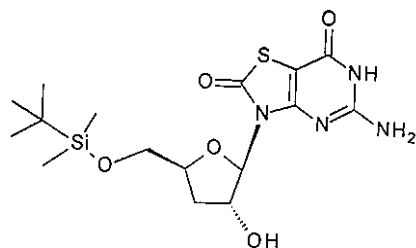
5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チア

50

ゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0591】

【化158】



38d

【0592】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-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]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(化合物38b, 3.8g, 12.7mmol)の、DMF(30mL)中における溶液に、イミダゾール(2.6g, 38mmol)およびtert-ブチルクロロジメチルシラン(4.2g, 28mmol)を攪拌しながら添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液をEtOAc(200mL)により希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:5 EtOAc:石油エーテルで溶離)により精製して、3.3gの5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(化合物38d)を得た。

【0593】

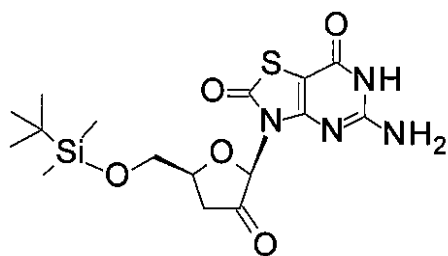
化合物38d: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11.21 (s, 1H), 6.94 (br. s., 2H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.79 (ddt, J = 6.6, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 2.32 (ddd, J = 12.7, 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.7, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 0.79-0.92 (s, 9H), 0 (s, 6H)。

【0594】

5-アミノ-3-[(2R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0595】

【化159】



38e

【0596】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(化合物38d, 3.3g, 7.8mmol)の、THF(100mL)中における溶液に、デスマーチン ペルヨージナン(3.68g, 8.76mmol)を攪拌しながら添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー（1：10 メタノール：DCMで溶離）により精製して、2.4 gの粗生成物5-アミノ-3-[(2R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン（化合物38e）を得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413。

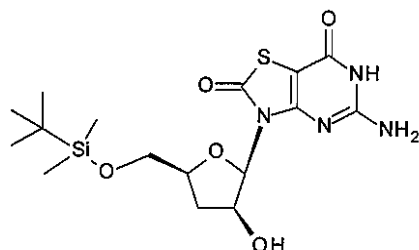
【0597】

5-アミノ-3-[(2R, 3S, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0598】

10

【化160】



38f

20

【0599】

5-アミノ-3-[(2R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン（化合物38e, 1.0 g, 2.43 mmol）の、THF（5 mL）中における攪拌溶液に、水素化リチウム トリ-tert-ブトキシアルミニウム溶液（THF中1 M, 2.7 mL, 2.7 mmol）を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を飽和NH₄Cl溶液により停止し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（1：10 メタノール：DCMで溶離）により精製して、750 mgの粗生成物5-アミノ-3-[(2R, 3S, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン（化合物38f）を得た(参照: Tetrahedron 1984, 40, 125-135)。

30

【0600】

化合物38f: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 7.00 (br. s., 2H), 6.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53-4.65 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 0.84-0.86 (m, 9H), 0.84-0.88 (m, 10H), 0.84-0.86 (m, 9H), 0.01 (d, J = 2.3 Hz, 6H)。

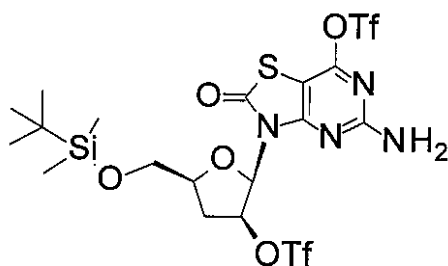
【0601】

[5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]-2-オキソ-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-イル] トリフルオロメタンスルホネートの製造

40

【0602】

【化 1 6 1】

**38g**

10

【0 6 0 3】

5-アミノ-3-[(2R, 3S, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-ヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(化合物38f, 100mg, 0.24mmol)の、DCM(15mL)中における攪拌溶液に、DMA P(147mg, 1.2mmol)およびトリフルオロメタンスルホンクロリド(122mg, 0.7mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮すると、120mgの粗生成物[5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-(トリフルオロメチルスルホンオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]-2-オキソ-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-イル]トリフルオロメタンスルホネート(化合物38g)が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 679。

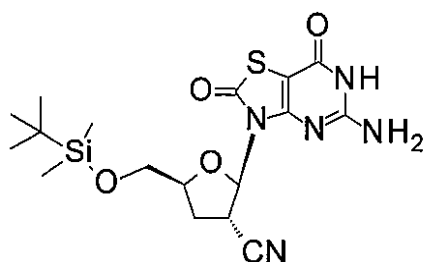
20

【0 6 0 4】

(2R, 3S, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]テトラヒドロフラン-3-カルボニトリルの製造

【0 6 0 5】

【化 1 6 2】

**38h**

30

【0 6 0 6】

[5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-(トリフルオロメチルスルホンオキシ)テトラヒドロフラン-2-イル]-2-オキソ-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-7-イル]トリフルオロメタンスルホネート(化合物38g, 粗製, 120mg, 0.2mmol)の、DMF(2mL)中における攪拌溶液に、シアン化ナトリウム(100mg, 2.3mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、得られた溶液をEtOAcにより希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮すると、100mgの粗生成物(2R, 3S, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル(化合物38h)が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に用いた。MS 実測値(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 424。

40

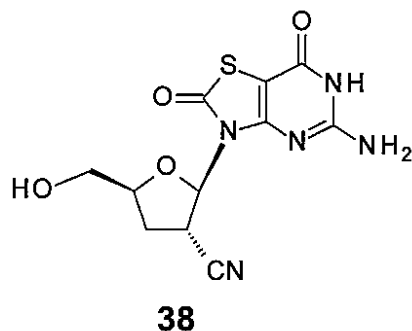
50

【0607】

(2R, 3S, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - カルボニトリルの製造

【0608】

【化163】



10

【0609】

(2R, 3S, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - [[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] テトラヒドロフラン - 3 - カルボニトリル (化合物 38h, 粗製, 100mg) の、THF (5mL) 中における攪拌溶液に、TBAF 溶液 (THF 中 1M, 6mL, 6mmol) を 0℃ で添加した。室温で 4 時間攪拌した後、反応溶液を飽和 NH₄Cl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、9mg の (2R, 3S, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 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 (実施例 38) を白色固体として得た。

20

【0610】

実施例 38 : ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 11.11-11.99 (br. s., 1H), 7.10 (br. s., 2H), 6.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.33 (dt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 4.07-4.20 (m, 1H), 3.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 310.

30

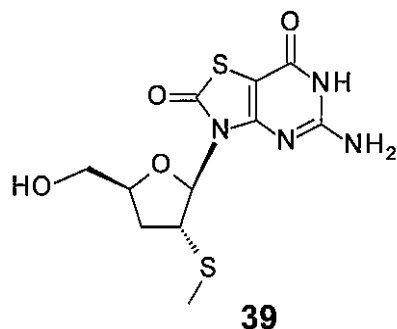
【0611】

実施例 39

5 - アミノ - 3 - [(2R, 3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン

【0612】

【化164】



40

【0613】

表題化合物を、実施例 38 と同様にして、ナトリウムメチルスルフィドをシアン化ナトリウムの代わりに用いて製造した。分取 HPLC により精製した後、5 - アミノ - 3 - [

50

(2R, 3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6H - チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン (実施例 39) を白色固体として得た。

【0614】

実施例 39 : ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.37-11.55 (br. s., 1H), 6.91-7.10 (br. s., 2H), 5.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (ddd, $J = 12.8, 6.8, 4.8$ Hz, 1H). MS 実測値 (ESI^+) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 331.

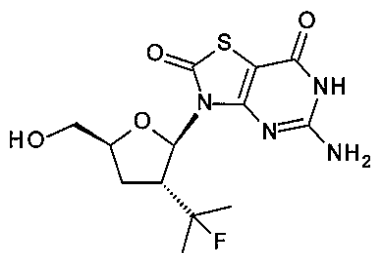
【0615】

実施例 40

5 - アミノ - 3 - [(2R, 3R, 5S) - 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチル - エチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6H - チアゾロ [4, 5-d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン

【0616】

【化165】



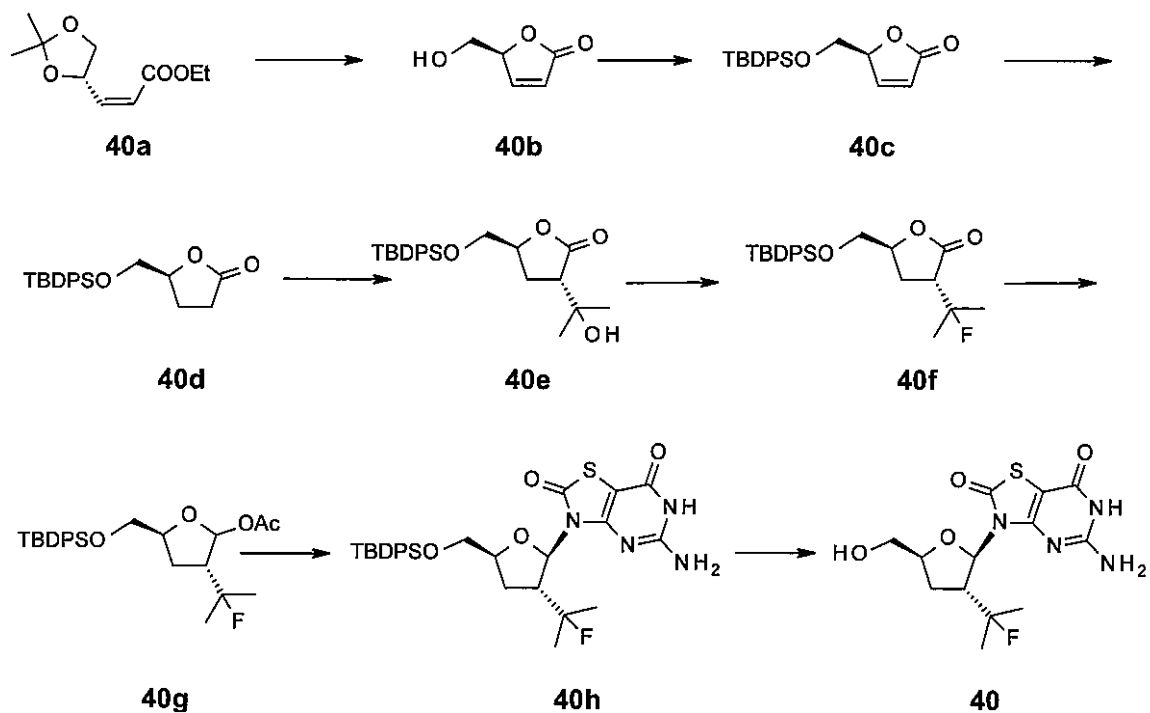
40

【0617】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【0618】

【化166】

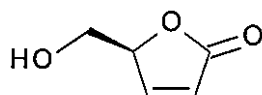


【0619】

(2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2H - フラン - 5 - オンの製造

【0620】

【化167】

**40b**

【0621】

エチル (Z) - 3 - [(4S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] プロパ - 2 - エノエート (CAS # : 91926 - 90 - 8, Cat. # : PB1131897, Pharma Block (Nanjing) R&D Co., Ltd. から市販, 4.0 g, 20.0 mmol) の、メタノール中における溶液に、触媒量の濃硫酸 (25 μ L のメタノール中 10 % 濃硫酸) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0 - 10 % メタノールで溶離) により精製して、2.25 g の (2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2H - フラン - 5 - オン (化合物 40b) を粘稠な油として得た。

10

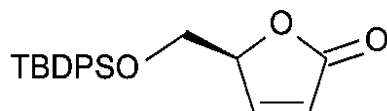
【0622】

(2S) - 2 - [[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2H - フラン - 5 - オンの製造

20

【0623】

【化168】

**40c**

【0624】

2.25 g の (2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2H - フラン - 5 - オン (化合物 40b, 2.11 g, 16.0 mmol) およびイミダゾール (1.63 g, 24.0 mmol) の、DCM 中における溶液に、tert - ブチル (クロロ) ジフェニルシラン (5.2 mL, 20.0 mmol) を滴加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物をブラインで洗浄した。水層を DCM で抽出した。有機層を合わせて 1 N 塩酸で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0 - 30 % EtOAc で溶離) により精製して、4.6 g の (2S) - 2 - [[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2H - フラン - 5 - オン (化合物 40c) を白色固体として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353。

30

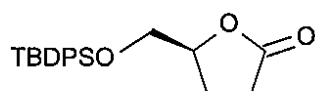
【0625】

(5S) - 5 - [[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] テトラヒドロフラン - 2 - オンの製造

40

【0626】

【化169】

**40d**

【0627】

(2S) - 2 - [[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシメチル] - 2H -

50

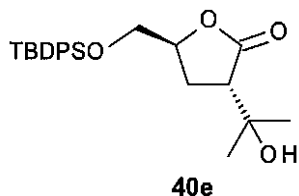
フラン-5-オン（化合物40c, 2.8g, 8.0mmol）の、EtOAc（40mL）中における溶液を、カーボン上10%パラジウム（280mg）と共に水素雰囲気下で一夜攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、2.7gの（5S）-5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]テトラヒドロフラン-2-オン（化合物40d）を粘稠な油として得た。MS 実測値（ESI⁺）[(M+H)⁺]: 355。

【0628】

（3S, 5S）-5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]-3-（1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）テトラヒドロフラン-2-オンの製造

【0629】

【化170】



【0630】

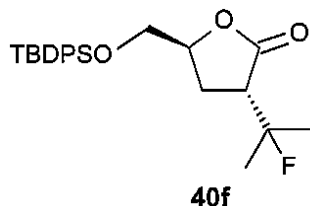
（5S）-5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]テトラヒドロフラン-2-オン（化合物40d, 5.00g, 14.0mmol）の、乾燥テトラヒドロフラン（28mL）中における冷却溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アザニド溶液（THF中1.3M, 11.8mL, 15.4mmol）を-78℃でアルゴン下に滴加した。添加後、混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで蒸留アセトン（1.23mL, 15.4mmol）を混合物に滴加し、得られた混合物を-78℃でさらに2時間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液の添加により停止し、EtOAc（30mL）で3回抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の0-30% EtOAcで溶離）により精製して、5.7gの（3S, 5S）-5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]-3-（1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）テトラヒドロフラン-2-オン（化合物40e）を黄色の油として得た。MS 実測値（ESI⁺）[(M+NH₄)⁺]: 430.（合成については下記を参照されたい：Tetrahedron 1997,53, 6281-6294）。

【0631】

（3R, 5S）-5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]-3-（1-フルオロ-1-メチル-エチル）テトラヒドロフラン-2-オンの製造

【0632】

【化171】



【0633】

三フッ化ジエチルアミノ硫黄（414μL, 3.0mmol）の、DCM（10mL）中における溶液に、-78℃で、（3S, 5S）-5-[[tert-ブチル（ジフェニル）シリル]オキシメチル]-3-（1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）テトラヒドロフラン-2-オン（化合物40e, 1.03g, 2.5mmol）の、DCM（10mL）中における溶液を、滴加した。得られた混合物を室温に温め、室温で一夜攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

(石油エーテル中の0-20% EtOAcで溶離)により精製して、820mgの(3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-オン(化合物40f)を粘稠な油として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415。

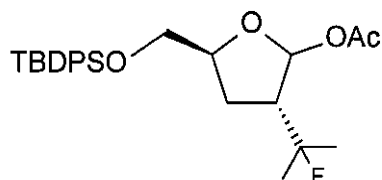
【0634】

[(3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]アセテートの製造

【0635】

【化172】

10



40g

【0636】

(3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-オン(化合物40f, 820mg, 1.92mmol)の、乾燥DCM(10mL)中における冷却溶液に、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中1.0M, 6.0mL, 6.0mmol)を滴加した。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで混合物にピリジン(790mg, 10mmol)、無水酢酸(0.93mL, 10.0mmol)およびDMA P(732mg, 6.0mmol)を添加した。反応混合物を徐々に-20℃に温め、反応が完了するまで-20℃で数時間攪拌した。得られた混合物をブラインで停止し、EtOAc(30mL)で3回抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0-20% EtOAcで溶離)により精製して、360mgの[(3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]アセテート(化合物40g)を粘稠な油として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 459。

20

30

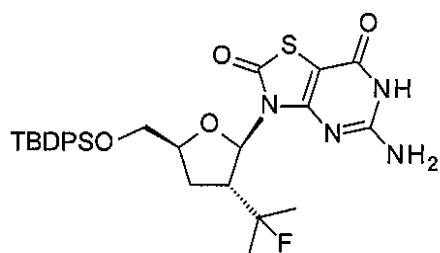
【0637】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0638】

【化173】

40



40h

【0639】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(162mg, 0.87mmol)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド(527

50

mg, 2.61 mmol) の混合物を、攪拌しながら 75 °C でアルゴン下に、混合物が透明になるまで加熱した。混合物を室温に冷却した。この反応混合物に、[(3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]アセテート(化合物 40g, 280 mg, 1.02 mmol) およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(290 mg, 1.31 mmol) を導入した。得られた混合物を 75 °C でアルゴン下に 3 時間加熱した。次いで得られた混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(DCM 中の 0-5% メタノールで溶離)により精製して、225 mg の 5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(化合物 40h) を褐色固体として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 583。

10

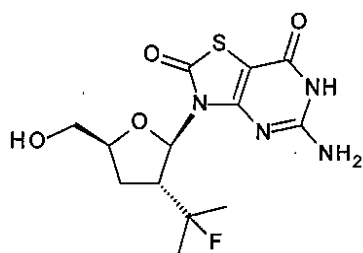
【0640】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオンの製造

【0641】

【化174】

20



40

【0642】

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(化合物 40h, 66 mg, 0.12 mmol) および NH₄F (133 mg, 3.6 mmol) の、メタノール中における混合物を、1.5 時間、加熱還流した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC により精製して、10 mg の 5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン(実施例 40) を白色固体として得た。

30

【0643】

実施例 40: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 11.27-11.40 (br. s., 1H), 6.90-7.08 (br. s., 2H), 6.03-6.10 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.19-1.42 (m, 6H). MS 実測値 (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345。

40

【0644】

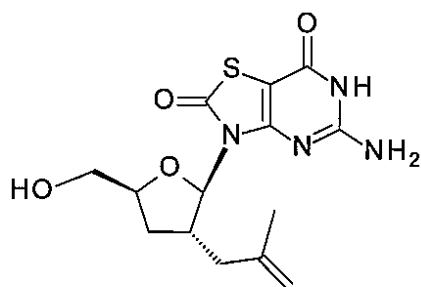
実施例 41:

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(2-メチルアリル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

【0645】

50

【化 1 7 5】

**41**

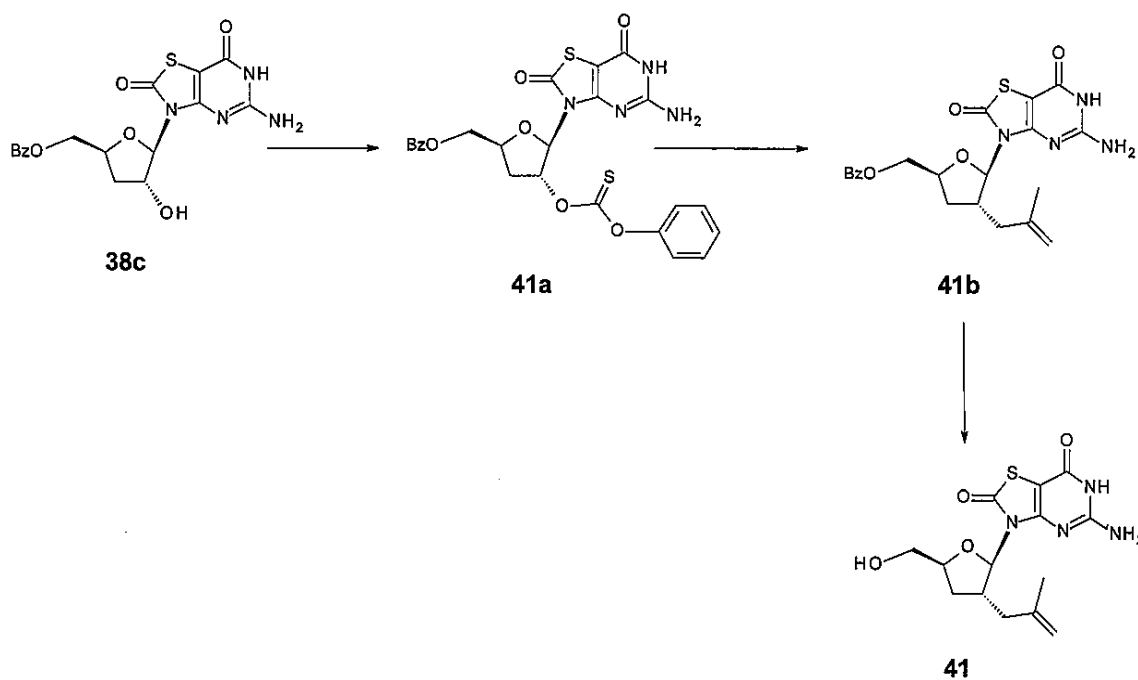
10

【 0 6 4 6】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【 0 6 4 7】

【化 1 7 6】



20

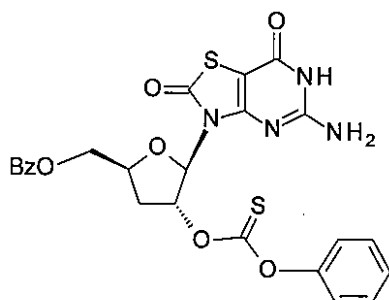
30

【 0 6 4 8】

〔(2*S*, 4*R*, 5*R*)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6*H*-チアゾロ〔4, 5-*d*〕ピリミジン-3-イル)-4-フェノキシカルボチオイルオキシテトラヒドロフラン-2-イル〕メチル ベンゾエートの製造

【 0 6 4 9】

【化 1 7 7】

**41a**

40

50

【0650】

[(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル ベンゾエート (化合物 38c, 2.08 g, 5.0 mmol)、O - フェニル クロロメタンチオエート (0.80 mL) および DMA P (1.22 g, 10.0 mmol) の、DCM (50 mL) 中における混合物を、室温で一夜攪拌した。得られた混合物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0 - 30% EtOAc で溶離) により精製して、2.20 g の [(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - フェノキシカルボチ

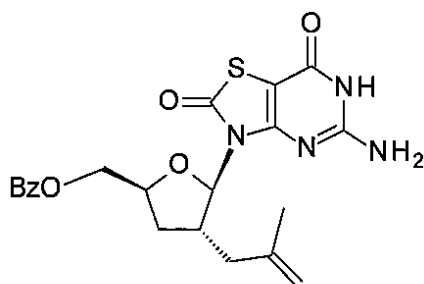
10

【0651】

[(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メチルアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル ベンゾエートの製造

【0652】

【化178】



41b

20

【0653】

[(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - フェノキシカルボチ

オイルオキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル ベンゾエート (化合物 41a, 324 mg, 0.60 mmol)、2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (50 mg, 0.30 mmol) およびトリブチル (2 - メチルアリル) スタンナン (0.70 mL, 3.0 mmol) の、無水トルエン (10 mL) 中における混合物を、アルゴンで脱気し、次いで攪拌しながら 80 °C で 4 時間加熱した。得られた混合物を飽和 NH₄F 水溶液と共に室温で 2 時間攪拌し、次いで DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 0 - 30% EtOAc で溶離) により精製して、190 mg の [(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メチルアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル ベンゾエート (化合物 41b) を褐色固体として得た。MS 実測値 (ESI⁺) [(M-H)⁺]: 441。

30

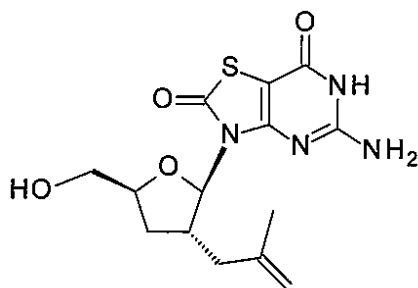
40

【0654】

5 - アミノ - 3 - [(2R, 3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2 - メチルアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオンの製造

【0655】

【化 1 7 9】

**41**

10

【0 6 5 6】

[(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メチルアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル ベンゾエート (化合物 41b, 180mg, 0.41mmol) の、メタノール中における溶液を、 K_2CO_3 (150mg, 1.09mmol) と共に室温で 4 時間攪拌した。反応を酢酸の添加により停止し、得られた混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、41mg の 3 - [(2R, 3R, 5S) - 3 - (2 - メチルアリル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - アミノ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン (実施例 41) を白色粉末として得た。

20

【0 6 5 7】

実施例 41 : ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.03-11.29 (m, 1H), 6.76-7.04 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.62-4.70 (m, 3H), 3.96-4.10 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 5.27$ Hz, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.62 (s, 3H). MS 実測値 (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 339.

【0 6 5 8】

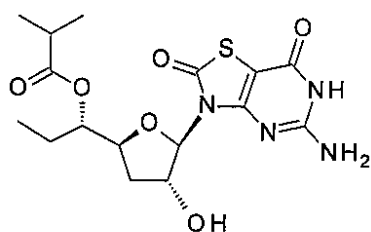
実施例 42

[(1S) - 1 - [(2S, 4R, 5R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシーテトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] 2 - メチルプロパノエート

30

【0 6 5 9】

【化 1 8 0】

**42**

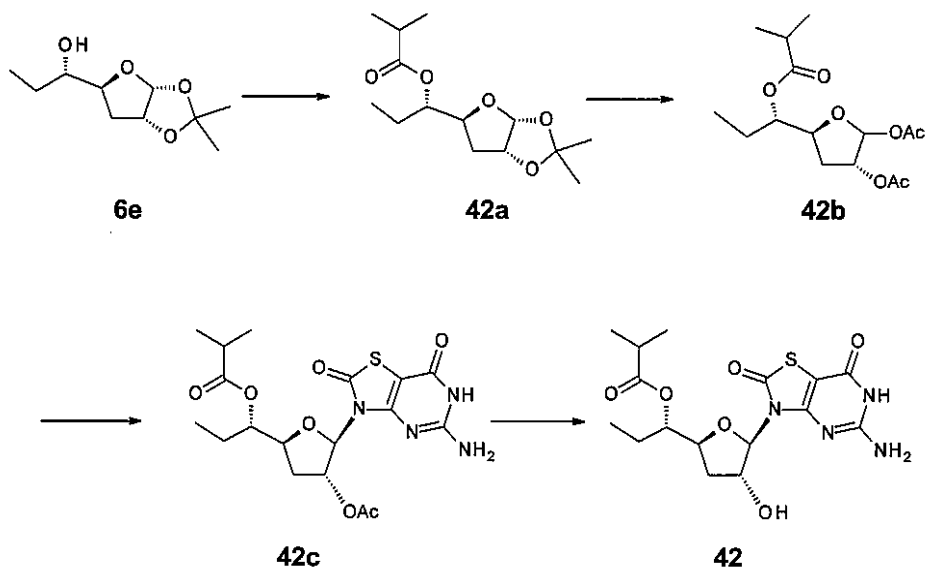
40

【0 6 6 0】

表題化合物を下記のスキームに従って製造した：

【0 6 6 1】

【化 1 8 1】



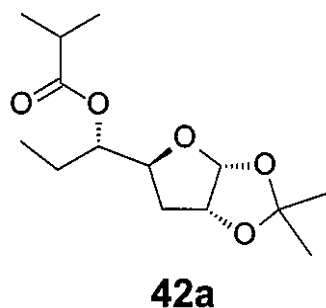
10

【 0 6 6 2 】

〔(1 S) - 1 - [(3 a R, 5 S, 6 a R) - 2, 2 - ジメチル - 3 a, 5, 6, 6 a - テトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] プロピル] 2 - メチルプロパノエートの製造

【 0 6 6 3 】

【化 1 8 2】



30

【 0 6 6 4 】

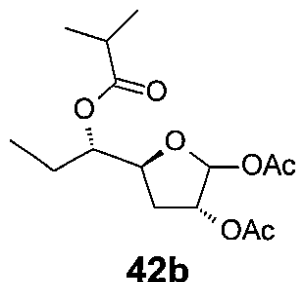
(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロパン-1-オール(化合物6e, 505.6mg, 2.5mmol)の、ピリジン中における冷却溶液に、氷水浴で冷却しながらイソブチリルクロリド(0.39mL, 3.72mmol)を滴加した。添加後、混合物を室温に温め、室温で一夜攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0-30% EtOAcで溶離)により精製して、470mgの[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル] 2-メチルプロパノエート(化合物42a)を得た。

【 0 6 6 5 】

〔(1 S) - 1 - 〔(2 S, 4 R, 5 R) - 4, 5 - ジアセトキシテトラヒドロフラン
- 2 - イル〕 プロピル〕 2 - メチルプロパノエートの製造

【 0 6 6 6 】

【化 183】



【0667】

10

[(1S)-1-[(3aR, 5S, 6aR)-2, 2-ジメチル-3a, 5, 6, 6a-テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル]プロピル] 2-メチルプロパノエート (化合物 42a, 470mg, 1.73mmol)、無水酢酸 (0.81mL, 8.64mmol) および酢酸 (0.51mL, 8.64mmol) の、DCM (10mL) 中における攪拌溶液に、濃硫酸 (18.4μL, 0.17mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の0-20%

EtOAc で溶離) により精製して、105mg の [(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル] 2-メチルプロパノエート (化合物 42b) を得た。

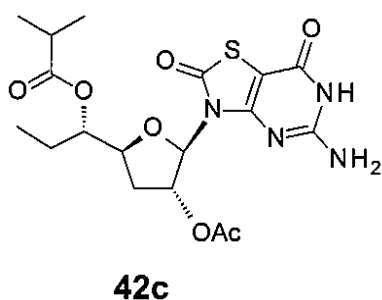
20

【0668】

[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル] 2-メチルプロパノエートの製造

【0669】

【化 184】



30

【0670】

5-アミノ-3, 6-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン (63mg, 0.34mmol) の、ACN (5mL) 中における懸濁液に、BSA (252μL, 1.02mmol) を添加した。得られた反応混合物を次いで70℃でアルゴン下に0.5時間攪拌すると、透明な溶液が生成した。その溶液を室温に冷却した後、[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-4, 5-ジアセトキシテトラヒドロフラン-2-イル]プロピル] 2-メチルプロパノエート (化合物 42b, 105mg, 0.34mmol) およびTMSOTf (113μL, 0.51mmol) を順に添加した。攪拌しながら70℃で14時間加熱した後、得られた混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM中の0-5%メタノールで溶離) により精製して、75mg の [(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル] 2-メチルプロパノエート (化合物 42c) を淡黄色固体として得た。

40

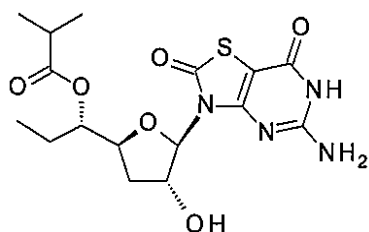
【0671】

50

〔(1S)-1-〔(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル〕プロピル〕 2-メチルプロパノエートの製造

【0672】

【化185】



42

【0673】

〔(1S)-1-〔(2S, 4R, 5R)-4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル〕プロピル〕 2-メチルプロパノエート (化合物42c, 70mg, 0.16mmol) および K_2CO_3 (13.2mg, 0.096mmol) の、メタノール (0.5mL) およびテトラヒドロフラン (2mL) 中における混合物を、室温で一夜攪拌した。反応を酢酸 (1滴) の添加により停止した。得られた混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物を分取HPLCにより精製して、18.2mgの〔(1S)-1-〔(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル〕プロピル〕 2-メチルプロパノエート (実施例42) を淡色固体として得た。

【0674】

実施例42: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.89-5.95 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.29-4.38 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.15 (dd, $J = 4.02, 7.03$ Hz, 6H), 0.88-0.95 (m, 3H). MS 実測値 (ESI^+) $[(M+H)^+]$: 399.

【0675】

実施例43

HEK293-Blue-hTLR7細胞アッセイ:

安定HEK293-Blue-hTLR7細胞系をInvivoGenから購入した (Cat. #: hkb-htlr7, 米国カリフォルニア州サンディエゴ)。これらの細胞は、NF- κ Bの活性化をモニタリングすることによりヒトTLR7の刺激を調べるためにデザインされた。SEAP (secreted embryonic alkaline phosphatase (分泌型胚アルカリホスファターゼ)) レポーター遺伝子を、5つのNF- κ BおよびAP-1結合部位に融合したIFN- β ミニマルプロモーター (minimal promotor) の制御下においた。HEK-Blue hTLR7細胞をTLR7リガンドで刺激することによりNF- κ BおよびAP-1を活性化することによって、SEAPを誘導した。したがって、このレポーター発現はヒトTLR7を20時間刺激した際にNF- κ Bプロモーターにより調節された。細胞培養上清SEAPレポーター活性は、QUANT-Blue (商標) キット (Cat. #: rep-qbl, InvivoGen, 米国カリフォルニア州サンディエゴ)、すなわちアルカリホスファターゼの存在下で紫色または青色に変化する検出媒体を用いて、640nmの波長で決定された。

【0676】

HEK293-Blue-hTLR7細胞を、細胞250,000~450,000個/mLの密度、180 μ Lの体積で、96-ウェルプレートにおいて、4.5g/Lのグルコース、50U/mLのペニシリン、50mg/mLのストレプトマイシン、100mg/mLのノルモシン (Normocin)、2mMのL-グルタミン、10% (v/v) の熱不活

10

20

30

40

50

性化ウシ胎仔血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地（DMEM）中で、24時間インキュベートした。次いで、系列希釈した被験化合物20 μ Lを添加し、1%の最終DMSOの存在下に37 $^{\circ}$ CでCO₂インキュベーター内における20時間のインキュベーションを実施して、HEK293-Blue-hTLR-7細胞をインキュベートした。次いで各ウェルからの上清20 μ Lを、180 μ LのQuant-iBlue基質溶液と共に37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートし、620～655nmで分光光度計を用いて吸光度を読み取った。TLR7活性化が下流NF- κ B活性化をもたらすシグナル伝達経路は広く受け入れられており、したがって類似のレポーターアッセイが同様にTLR7アゴニストを評価するために広く用いられている(Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329.sci; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002)。

10

【0677】

本発明化合物のHEK293-hTLR-7アッセイにおけるTLR7アゴニズム活性を表1に挙げる。実施例を前記アッセイで試験して、約10 μ M～約90 μ MのEC₅₀をもつことが認められた。

【0678】

【表 1】

表 1: HEK293- hTLR-7 アッセイにおける化合物の活性

実施例 No.	HEK293- hTLR-7 EC ₅₀ (μM)
ANA-122	446
1-A	52
5-A	48
8-A	87
10-A	63
14-A	48
18-A	12
19-A	38
22-A	14
23-A	26
24-A	70
26	29
26-A	12
27-A	15
28	10
29	29
30	15
31	70
32	67
39	62
42	51

【0679】

特許W02006066080(A1)に化合物122として開示されている基準化合物（本明細書中でANA-122と呼ぶ）も前記のHEK293-hTLR-7アッセイにおいてTLR7アゴニズム活性が試験され、ANA-122のEC₅₀は446 μMであることが認められた。

【0680】

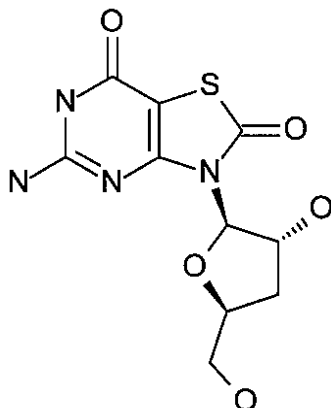
10

20

30

40

【化 186】



(ANA-122)

【0681】

実施例 44

プロドラッグ：式 (I I) または式 (I I a) の代謝

プロドラッグである式 (I I) または式 (I I a) から本発明の式 (I) または式 (I a) の化合物への代謝変換を評価するために、試験を行なった。プロドラッグである式 (I I) または式 (I I a) は、それらがプロドラッグとして作用するならば、体内で代謝されて本発明の式 (I) または式 (I a) の活性化合物および他の化合物になることができる。動物またはヒトの体内でのプロドラッグ代謝変換度を査定するために、しばしば肝細胞が用いられる。

【0682】

プロドラッグである実施例 2-A、実施例 3-A、実施例 4-A、実施例 16-A および実施例 17-A から対応する活性形態である実施例 1-A および実施例 14-A への代謝変換を評価するために、ヒト肝細胞の存在下で試験を行なった。活性形態である実施例 1-A および実施例 14-A の形成を、この試験においてモニターした。比較のために、ファムシクロビル (famciclovir) からペンシクロビル (penciclovir) への代謝変換も査定した。

【0683】

肝細胞懸濁液

凍結保存肝細胞プレーティング培地 (Cat. #: PY-HMD-01) を RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd. から購入した。凍結保存したヒト肝細胞 (Cat. #: X008005, Lot #: VRR) を In Vitro Technologies (メリーランド州ボルチモア) から購入した。

【0684】

肝細胞懸濁原液を、凍結保存肝細胞からプレーティング培地中に細胞 1.8×10^6 個/mL の密度で調製した。

化合物の作業溶液

化合物を DMSO に溶解して 50 mM 原液を作成した。10 μ L の原液を 5 mL のプレーティング培地に希釈して、100 μ M の作業溶液を得た。

【0685】

インキュベーション

24 ウェル細胞培養プレート内で 200 μ L の肝細胞懸濁液 (イヌ (Cyno) またはヒト) および 200 μ L の作業溶液を混合することにより、反応懸濁液を調製した。最終インキュベーションは細胞 0.9×10^6 個/mL および化合物 50 μ M を含有していた。上記混合物を、37 $^{\circ}$ C で、加湿した 5% CO₂ 雰囲気において、150 rpm で振とうしな

10

20

30

40

50

がらインキュベートした。

【0686】

分析用試料の調製

180分間のインキュベーション後、200 μ Lのインキュベーション混合物を1.5 mLチューブへ移し、400 μ Lの停止溶液（氷冷アセトニトリル、0.2 μ Mのトルブタミド(Tolbutamide)を内部標準として含む）で停止した。試料を12000 rpmで10分間遠心し、得られた上清にLC-MS/MS分析を施した。

【0687】

検量曲線を下記の方法で作成した。200 μ Lの細胞懸濁液（細胞180万個/mLの細胞密度）に、198 μ Lの肝細胞プレティング培地、およびDMSO中の適宜な濃度の化合物2 μ Lを添加した。試料を十分に混合し、200 μ Lの混合物を400 μ Lの停止溶液（前記を参照）へ移した。標準曲線の範囲は1 μ Mから25 μ Mまでである。

【0688】

生物学的分析

化合物をAPI 5500 LC-MS/MS装置によりESI-Positive MRモードで定量した。プロドラッグ変換および代謝産物生成の結果を表2にまとめる。

【0689】

【表2】

表 2: 50 μ Mのプロドラッグを3時間インキュベートした後にヒト肝細胞

に形成された代謝産物の濃度

実施例 No.	代謝産物	ヒト肝細胞における 代謝産物濃度(μ M)
2-A	1-A	8.7
3-A	1-A	19.3
4-A	1-A	10.3
16-A	14-A	7.3
17-A	14-A	7.3
ファムシクロビル	ペンシクロビル	23.5

【0690】

ヒト肝細胞において、実施例2-A、実施例3-A、実施例4-A、実施例16-Aおよび実施例17-Aの化合物ならびにファムシクロビルは代謝されて、それぞれ対応する活性代謝産物、実施例1-A、実施例14-Aおよびペンシクロビルが得られた。

【0691】

実施例45

TLR7アゴニストである実施例1-AはマウスTLR7を活性化する

In vivo Genから入手できる安定HEK293-Blue-mTLR7細胞系（Cat. # : hkb-mtlr7, 米国カリフォルニア州サンディエゴ）を用いて、TLR7アゴニストである実施例1-AがマウスTLR7を活性化する力価を査定した。実施例43に記載したHEK293-Blue-hTLR7と同様に、HEK293-Blue-mTLR7はNF- κ Bの活性化をモニタリングすることによりマウスTLR7の刺激を調べるためにデザインされている。SEAPレポーター遺伝子を5つのNF- κ Bお

よびAP-1-結合部位に融合したIFN- β ミニマルプロモーターの制御下においた。TLR7リガンドでマウスTLR7を刺激した際のNF- κ BおよびAP-1の活性化により、SEAP発現を誘導した。細胞培養上清中のSEAP発現は、QUANTI-BLue (商標) キット (Cat. #: rep-qbl, InvivoGen, 米国カリフォルニア州サンディエゴ)、すなわちアルカリホスファターゼの存在下で紫/青色に変化する検出媒体を用いて、655nmの波長で決定された。

【0692】

HEK293-Blue-mTLR7細胞を、細胞250,000~450,000個/mLの密度、180 μ Lの体積で、96ウェルプレートにおいて、4.5g/Lのグルコース、50U/mLのペニシリン、50mg/mLのストレプトマイシン、100mg/mLのノルモシン、2mMのL-グルタミン、10% (v/v) の熱不活性化ウシ胎仔血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地 (DMEM) 中で、24時間インキュベートした。次いで、系列希釈した被験化合物20 μ Lと共に、1%の最終DMSOの存在下に、37°CでCO₂インキュベーター内において20時間、上記HEK293-細胞をインキュベートした。次いで各ウェルからの上清20 μ Lを、180 μ LのQuantiblu e基質溶液と共に37°Cで2時間インキュベートし、655nmで分光光度計を用いて吸光度を読み取った。

【0693】

図1に示すように、実施例1-Aは用量依存的にマウスTLR7を活性化し、71.8 μ MのEC₅₀をもつ。

実施例46

TLR7アゴニストである実施例1-Aは、マウス末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cell) (PBMC) においてインビトロで抗ウイルス性サイトカインを誘導する

本発明の化合物による白血球におけるTLR7活性化を立証するために、マウスPBMC (ALL Cells, LLC. から入手できる) を実施例1-Aにより刺激した。7000万個のネズミPBMC (C57bl/6株) を、24-ウェルプレートの各ウェルに、10%のウシ胎仔血清を含有するRPMI-1640培地1.5mL中、 2×10^6 /mLの濃度で播種した。播種したPBMCを、2から10 μ Mまでの濃度範囲にわたる実施例1-Aと共に24時間インキュベートした。50 μ Lの細胞培養培地を採集し、36plex Procarta multiplexキット (ebioscience EPX360-26092-901, eBioscience) で分析し、それにより製造業者の指示に従って15種類のサイトカイン被検体のレベルを測定した。

【0694】

図2に示すように、高レベルのIFN α 、IP10、TNF α 、およびIL-6が実施例1-Aにより用量依存的に誘導されることが認められた。刺激されたPBMCにおけるこれらのサイトカインのレベル上昇は、TLR7アゴニストである実施例1-Aが免疫活性化を誘導し、感染性疾患を処置する可能性を有することを立証する。

【0695】

実施例47

実施例4-AはAAV-HBVモデルにおいてHBV DNAおよびHBsAgを減少させる

AAV-HBVマウスモデルを用いて実施例4-Aをそのインビボ抗ウイルス効力について評価した。HBV感染についてのこのマウスモデルは、複製可能なHBV (B型肝炎ウイルス) ゲノムを保有する組換えアデノ随伴ウイルス (AAV) (AAV-HBV) をC57BL/6マウスに注射することにより作製された。感染後2~3週間で、高レベルのHBVウイルスマーカー、たとえばHBVゲノムDNAおよびHBsAg (HBV表面抗原) が感染マウスの血清中に検出された。持続性HBVウイルス血症および十分にコンピテントな免疫系を備えたこのAAV-HBVモデルは、実施例4-Aのインビボ効力を調べるために適切である。

【0696】

実施例4-Aの抗ウイルス効力を査定するために、それぞれ100mg/kgおよび300mg/kgで2つの独立したインビボ試験を実施した。各試験のために、特定病原体を含まない10匹の4～5週齢雄C57BL/6マウスをShanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences (SLAC) から入手し、所内動物飼育ガイドライン(Institutional Animal Care guideline)に従って動物飼育施設で個別換気ケージ内に管理した温度および照明条件下で飼育した。AAV-HBVウイルス原液をBeijing Five Plus Molecular Medicine Institute (中国北京) から購入した。C57BL/6マウスに緩衝食塩水中200μLの組換えウイルスを尾静脈注射により注射した。マウスを注射後14日目に採血して、血清中のHBsAg、HBeAg、およびHBVゲノムDNAのレベルをモニターし、これらのHBVバイオマーカーレベルに基づいてランダムにグループ分けした。次いで、グループ分けしたマウスを表3に示す試験デザインに従って処理した。

【0697】

【表3】

表3. AAV-HBV マウスモデルにおけるインビボ試験

試験#	グループ #	マウス#	処理		
			化合物	用量 (mg/kg)	薬物送達
1	1	5	ビヒクル	0	経口, 隔日, 42 日
	2	5	実施例 4-A	100	
2	3	5	ビヒクル	0	
	4	5	実施例 4-A	300	

【0698】

グループ1および3のマウスを、ビヒクルプラセボ（水中、2%のKlucel LF、0.1%のポリソルベート80、および0.1%のパラベン）で処理した；グループ2および4のマウスに、それぞれ100mg/kgおよび300mg/kgの実施例4-Aを隔日（QOD）に経口投与した。すべてのマウスを合計6週間処理した。血清試料を週2回採集してHBVバイオマーカーのレベルをモニターした。血清HBsAgはCLIAキット（Autobio Diagnostics Co., Ltd, 中国鄭州市）を用いて製造業者の指示に従って測定された。HBsAgの定量下限（LLQ）は0.1ng/mLであった。500倍の血清希釈（HBsAgについて）を用いて標準曲線の直線範囲内の数値を得た。血清HBV DNAは、Magna Pure 96 DNA and Viral NA Small Volume Kit（Roche）を用いて製造業者の指示に従って抽出された。ヌクレオチド2969から3096までの128bp HBVゲノム領域の特異的な増幅および検出のためのHBV特異的プライマーおよびプローブのセットを用いて、DNA試料をリアルタイム定量PCR（qPCR）により分析した。HBV DNAについてのLLQは20コピー/μLであった。

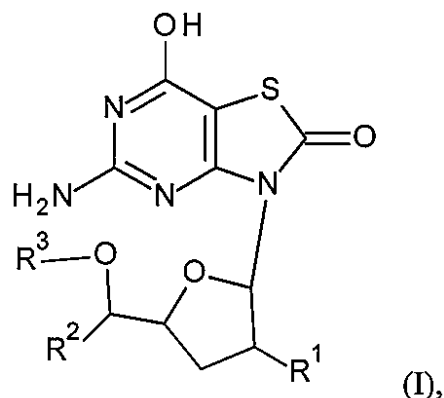
【0699】

図3に示すように、6週間の処理後に、実施例4-Aは100mg/kgでHBV DNAの2-log以上の低減およびHBsAgの1.5-log以上の低減を誘導した。より高い300mg/kgの用量で、実施例4-Aは処理終了時にHBV DNAを3-log以上、HBsAgを2.7-log、低減した。この試験の結果は、実施例4-A

のインビボ抗ウイルス効力を明瞭に立証し、本発明の化合物が感染性疾患に対する新規療法を開発する可能性を強調する。

[1] 式 (I) の化合物

【化 187】



10

[式中:]

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル-O-、 C_{1-6} アルキル-S-、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル-NH-、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N-、 C_{1-6} アルキルカルボニル-NH-または複素環式アミノであり；

20

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-7-ヒドロキシ-3-[3-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]チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

30

[2] R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

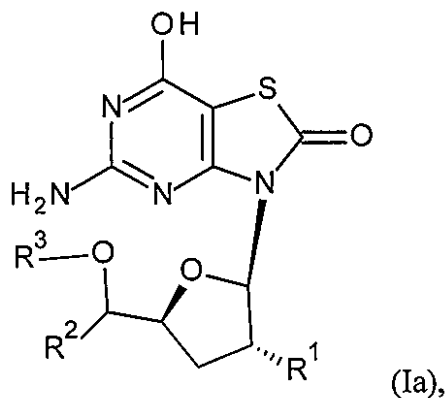
R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチルである；

40

[1] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[3] [1] または [2] に記載の式 (I a) の化合物

【化 1 8 8】



10

〔式中：

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- NH 、(C_{1-6} アルキル) $_2N$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル- NH または複素環式アミノであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルまたはチオフェニルであり；

20

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである〕

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-7-ヒドロキシ-3-〔3-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〕チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-2-オン；〔2-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル〕アセテート；〔4-アセトキシ-5-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソチアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル〕メチル アセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

〔4〕 R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

30

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

〔3〕に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

〔5〕 R^1 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル- O 、 C_{1-6} アルキル- S 、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

40

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^3 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

〔6〕 R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニ

50

ル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[5] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[7] R^1 がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルである、[5] または [6] に記載の化合物。

[8] R^1 がヒドロキシ、メチル、 n -プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルである、[5] ～ [7] のいずれかに記載の化合物。

[9] R^2 が C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルである、[5] ～ [8] のいずれかに記載の化合物。

[10] R^2 がメチル、エチル、 n -プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは1-プロピニルである、[5] ～ [9] のいずれかに記載の化合物。

[11] R^3 が水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである、[5] ～ [10] のいずれかに記載の化合物。

[12] R^3 が水素またはイソブチリルである、[5] ～ [11] のいずれかに記載の化合物。

[13] R^1 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^3 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

[5] ～ [12] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[14] R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは1-プロピニルであり；

R^3 が、水素またはイソブチリルである；

[5] ～ [13] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[15] R^1 が、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-S-、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル-NH-、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N-、 C_{1-6} アルキルカルボニル-NH-または複素環式アミノであり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、水素である；

[1] ～ [4] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[16] R^1 が、フルオロイソプロピル、メチルスルファニル、シアノ、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、水素である；

[15] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[17] R^1 が C_{1-6} アルキル-S-または複素環式アミノである、[15] または [16] に記載の化合物。

[18] R^1 がメチルスルファニルまたはピロリジニルである、[15] ～ [17] のいずれかに記載の化合物。

[19] 下記のものから選択される、[1] ～ [18] のいずれかに記載の化合物：

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート;

[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]アセテート;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブター-3-エニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシペンチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

[[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-シクロプロピル-メチル]アセテート;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパー-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブター-2-イニル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-[ヒドロキシ(2-チエニル)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシ-エチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピ

10

20

30

40

50

リミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシアリル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-((2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-(3H, 6H)-ジオン;

10

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

20

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシブタ-2-イニル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

30

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-ピロリジン-1-イル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]メタンスルホンアミド;

N-[(2R, 3R, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセトアミド;

40

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-モルホリノ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(1-ペリジル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

(2R, 3S, 5S)-2-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4,

50

5-d] ピリミジン-3-イル)-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;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-(1-フルオロ-1-メチル-エチル)-5-(ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(2-メチルアリル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン

10

および[(1S)-1-[(2S, 4R, 5R)-5-(5-アミノ-2, 7-ジオキソ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]プロピル]-2-メチルプロパノエート;

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[20] 下記のものから選択される、[1]～[19]のいずれかに記載の化合物:

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

20

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシプロパ-2-イニル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシブタ-2-イニル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

30

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-(1-ヒドロキシプロピル)-3-メチルスルファニル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-アジド-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシアリル) テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

40

3-[(2R, 3R, 5S)-3-アリル-5-(1-ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン-2-イル]-5-アミノ-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-3-プロピル-テトラヒドロフラン-2-イル]-6H-チアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2, 7-ジオン;

5-アミノ-3-[(2R, 3R, 5S)-5-[(1S)-1-ヒドロキシプロピル

50

] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン;

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシブター - 2 - イニル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン;

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [(S) - シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン;

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン;

5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン;

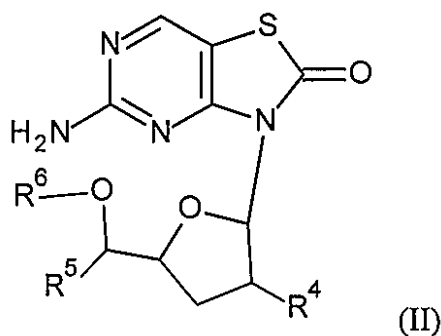
5 - アミノ - 3 - [(2 R, 3 R, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン;

および [(1 S) - 1 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] 2 - メチルプロパノエート;

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[21] 式 (II) の化合物

【化189】



[式中:

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル - O -、 C_{1-6} アルキル - S -、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル - NH -、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N -、 C_{1-6} アルキルカルボニル - NH - または複素環式アミノであり;

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり;

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー;

ただし、5 - アミノ - 3 - [3 - 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] チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オン; [2 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] アセテート; [4 - アセトキシ - 5 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル アセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

[22] R^4 が、ヒドロキシ、メチル、 n - プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2 - メチルアリル、メチルス

ルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

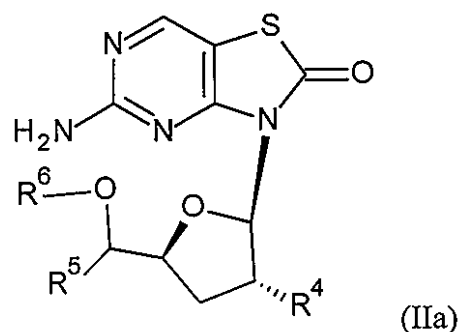
R⁵ が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R⁶ が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[21] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[23] [21] または [22] に記載の式 (IIa) の化合物

【化190】



[式中：

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、ハロC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニル-O-、C₁ - 6 アルキル-S-、アジド、シアノ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル-NH-、(C₁ - 6 アルキル)₂N-、C₁ - 6 アルキルカルボニル-NH-または複素環式アミノであり；

R⁵ は、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシC₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 アルキニル、C₂ - 6 アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R⁶ は、水素またはC₁ - 6 アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-3-[3-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]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2-オキソチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

[24] R⁴ が、ヒドロキシ、メチル、n-プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R⁵ が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R⁶ が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[21] ~ [23] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[25] R⁴ が、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル-S-、アジドまたはC₂ - 6 アルケニルであり；

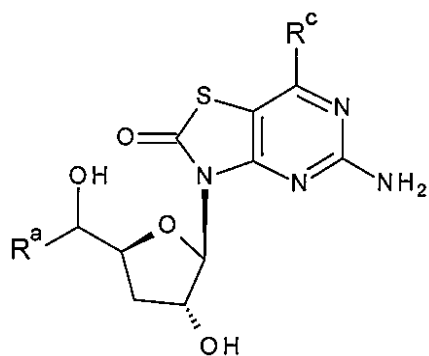
R⁵ が、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 アルキニルまたはC₂ - 6 アルケニルであり；

R⁶ が、水素またはC₁ - 6 アルキルカルボニルである；

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイル、*tert*-ブチル（ジメチル）シリルまたは *tert*-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシである〕を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

（b）式（P1）の化合物

【化192】

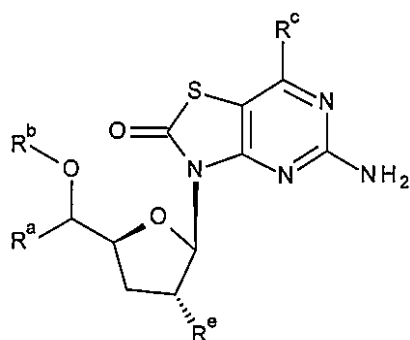


(P1),

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシである〕を酸無水物または酸塩化物と反応させる；

（c）式（XIV）の化合物

【化193】

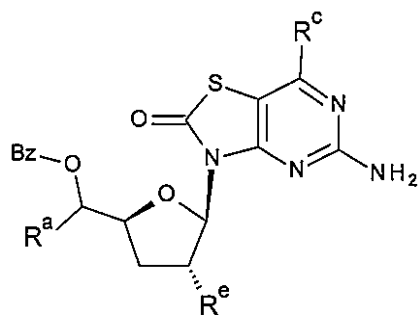


(XIV),

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイルまたは *tert*-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^d はトリフルオロメチルスルホニルまたは *p*-トリルスルホニルであり； R^e は R^1 または R^4 である〕を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

（d）式（XXIII）の化合物

【化194】

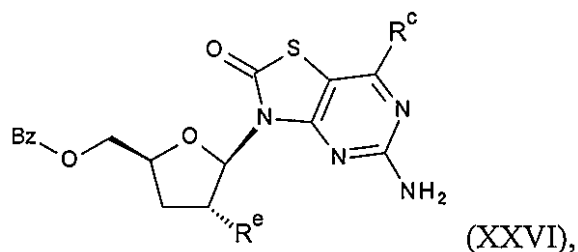


(XXIII),

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である〕を塩基と反応させる；

（e）式（XXVI）の化合物

【化 1 9 5】

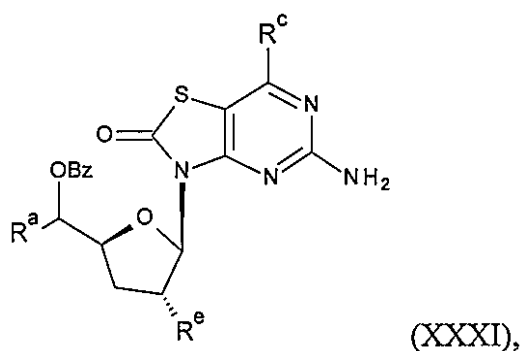


〔式中の R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である〕を塩基と反応させる；

10

(f) 式 (XXXI) の化合物

【化 1 9 6】



20

〔式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^e は R^1 または R^4 である〕を塩基と反応させる；

または R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は〔1〕～〔18〕、〔21〕～〔28〕のいずれかに定めたものである。

〔31〕治療上活性な物質として使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

〔32〕〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物および治療上不活性なキャリアーを含む、医薬組成物。

30

〔33〕B型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物の使用。

〔34〕B型肝炎ウイルス感染症の治療または予防に用いる医薬の調製のための、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物の使用。

〔35〕TLR7アゴニストとしての、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物の使用。

〔36〕インターフェロン- α の産生を誘導するための、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物の使用。

〔37〕B型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

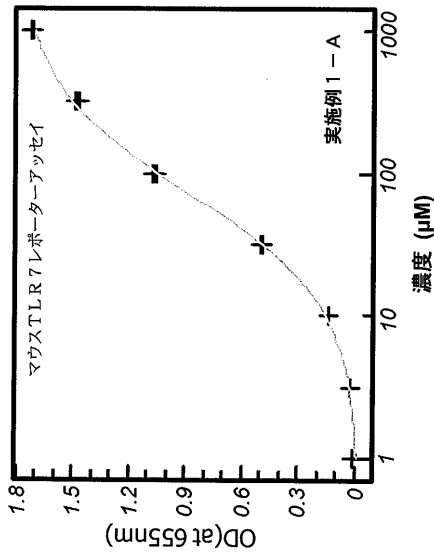
40

〔38〕〔30〕に記載の方法に従って製造した、〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

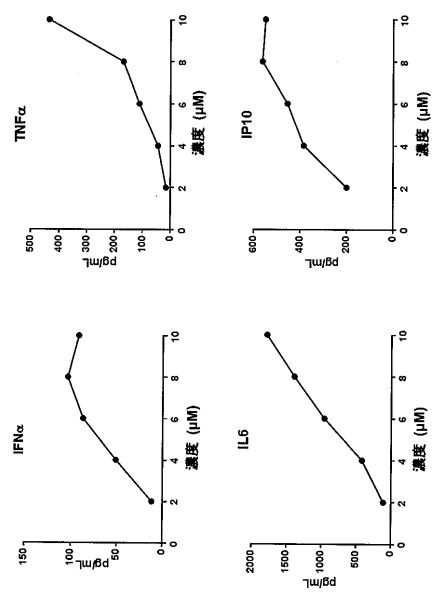
〔39〕B型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための方法であって、療法有効量の〔1〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

〔40〕前記の発明。

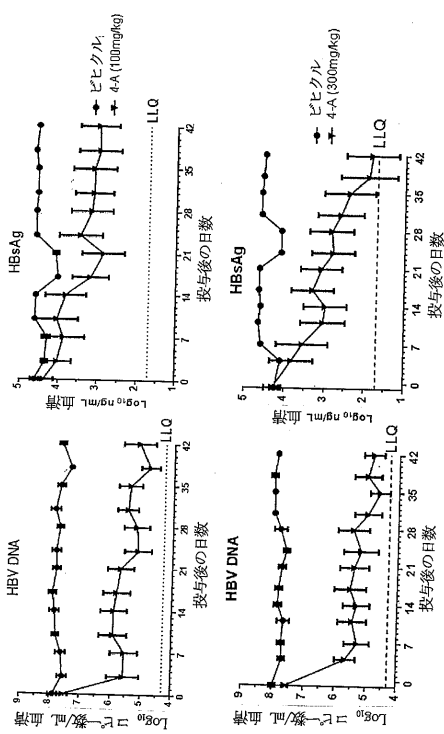
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/7064 (2006.01)

A 6 1 K 31/7064

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 3 5 1

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(74)代理人 100203769

弁理士 大沢 勇久

(72)発明者 チェン, ドーンドーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 フォン, ソーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 ガオ, ル

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 リー, チャオ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 ワーン, バオシア

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 ワーン, リーシャ

スイス国 4 1 2 5 リーエン, ケッテナッカーヴェーク 3 6

(72)発明者 ユイン, ホーンイーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 ジュヨン, シウファーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

審査官 進士 千尋

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 3 4 4 3 7 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

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