(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-509635
(P2025-509635A)
(43)公表日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07H	*19/073(2006.01)*	C07H	19/073	4C057
C07H	*19/173(2006.01)*	C07H	19/173	CSP 4C084
A61K	*31/7076(2006.01)*	A61K	31/7076	4C086
A61K	*31/7068(2006.01)*	A61K	31/7068	
A61K	*31/7072(2006.01)*	A61K	31/7072	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全560頁）　最終頁に続く

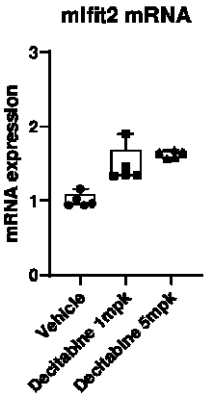
(21)出願番号　特願2024-554899(P2024-554899)
(86)(22)出願日　令和5年3月15日(2023.3.15)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月8日(2024.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064373
(87)国際公開番号　WO2023/178133
(87)国際公開日　令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号　63/269,375
(32)優先日　令和4年3月15日(2022.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/354,620
(32)優先日　令和4年6月22日(2022.6.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/424,723
最終頁に続く

(71)出願人　524313233
ローム・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ｒｏｍｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国０２２１５マサチューセッツ州ボストン、ブルックライン・アベニュー２０１、スウィート１００１
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ロメロ，ドナ エル
アメリカ合衆国０２２１５マサチューセッツ州ボストン、ブルックライン・アベ
最終頁に続く

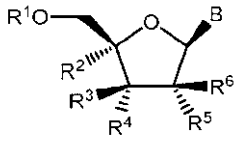
(54)【発明の名称】　疾患を治療するための化合物及び方法

(57)【要約】
本発明は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの医学的障害を治療し、式Ｉの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または本明細書で提供される関連化合物を使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための化合物、組成物、及び方法を提供する。

FIG. 1A

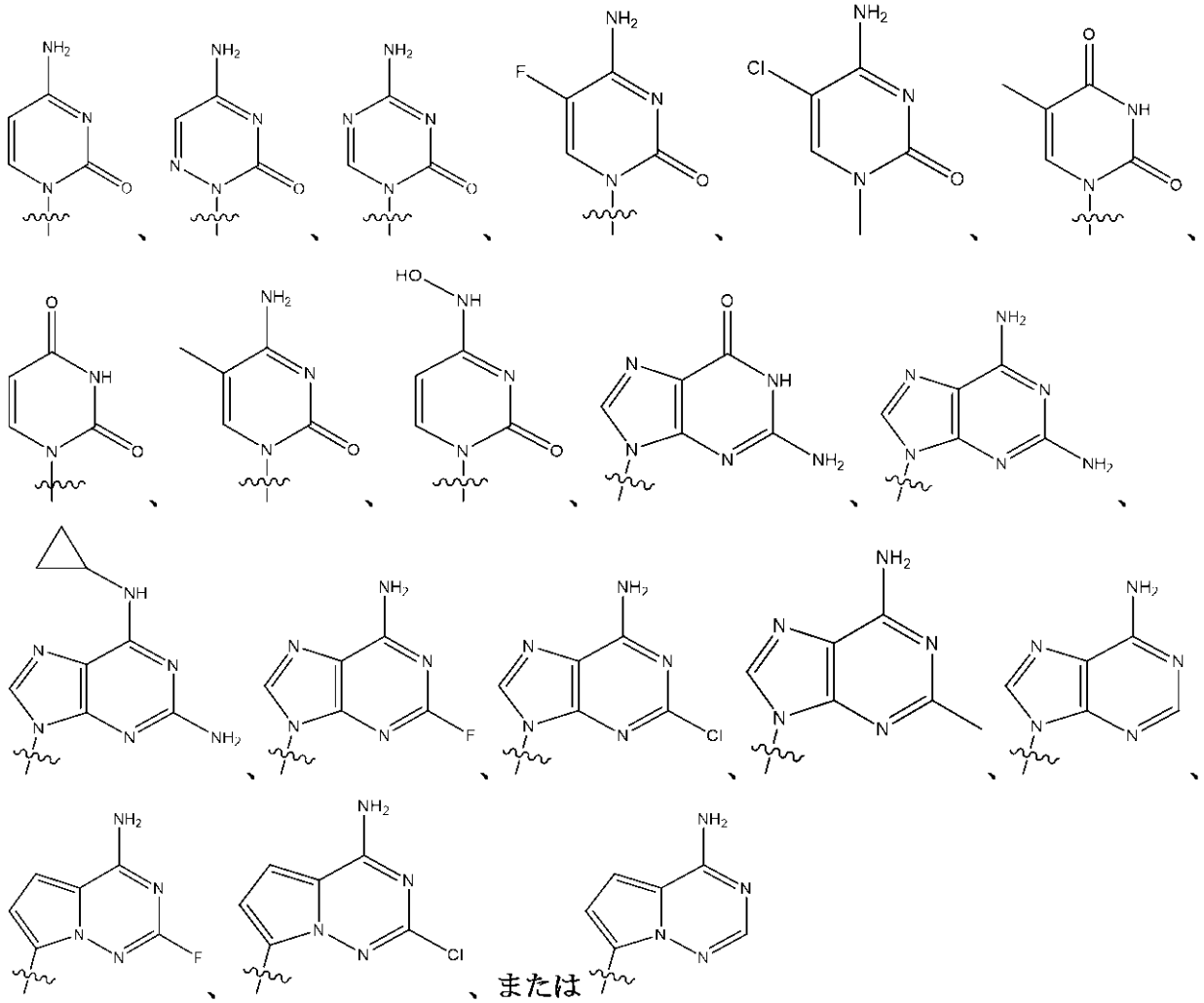


【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉに記載の化合物：
【化１】



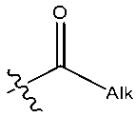
(I)

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
Ｂが、
【化２】

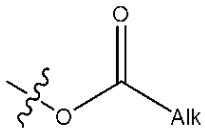


であり、
Ｒ１が、－Ｈまたは

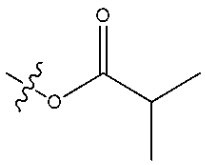
【化３】



であり、
　Ａｌｋが、各出現について独立して、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$脂肪族基であり、
　Ｒ^{2}が、－Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ヒドロキシアルキル、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、
　Ｒ^{3}が、－Ｈであり、
　Ｒ^{4}が、－ＯＨ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｆ、－Ｎ$_3$、または
【化４】

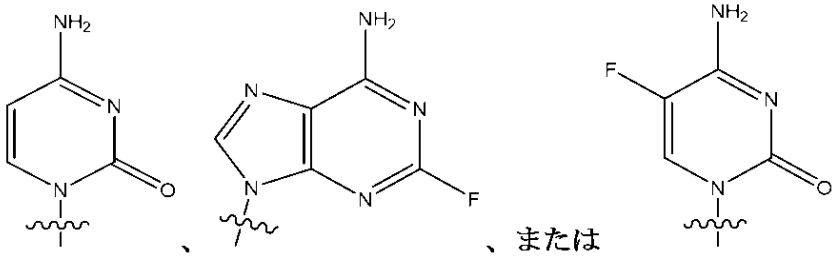


であり、
　Ｒ^{5}が、－Ｈまたは－Ｆであり、
　Ｒ^{6}が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロ脂肪族、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨである、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
　Ｒ^{5}が、－Ｈである、先行請求項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３】
　Ｒ^{4}が、－ＯＨまたは
【化５】

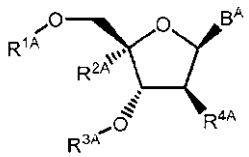


である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４】
　Ｒ^{6}が、－Ｈまたは－Ｆである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
　Ｂが、

【化６】



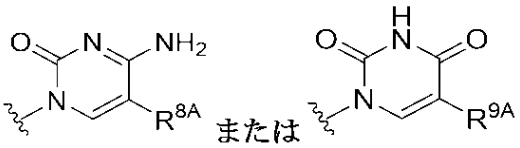
である、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項６】
Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－Ｃ≡ＣＨである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項７】
Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌである、先行請求項のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項８】
式Ｉ－Ａによる化合物：
【化７】



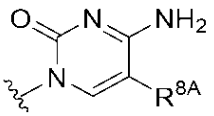
(I-A)

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
Ｒ^{1A}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}、水素、または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$であり、
Ｒ^{2A}が、（ｉ）ハロメチル、Ｃ$_{1-3}$脂肪族、もしくはシクロプロピルであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－Ｎ$_{3}$であり、
Ｒ^{3A}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}または水素であり、
Ｒ^{4A}が、ハロ、水素、または－ＯＨであり、
Ｒ^{5A}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6A}）－Ｎ（Ｒ^{7A}）$_{2}$、フェニル、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、または水素を表し、各フェニルが、Ｒ^{10A}のｍ個の出現で置換され、
Ｒ^{6A}が、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは水素であり、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、フェニルで任意選択的に置換され、
Ｒ^{7A}が、各出現について独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フルオレニルを表し、
Ｒ^{8A}が、水素、ハロ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{9A}が、ハロ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{10A}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはハロを表し、
Ｂ^{A}が、

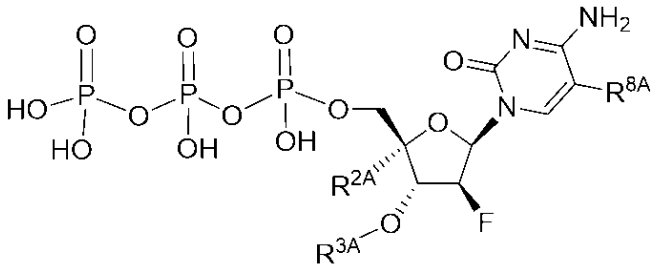
【化８】



であり、
mが、０、１、または２であり、
R^{4A}が水素である場合、R^{1A}及びR^{3A}のうちの少なくとも１つが－Ｃ（Ｏ）R^{5A}であることを条件とし、
R^{3A}が水素であり、R^{4A}がハロまたは－ＯＨであり、R^{1A}が水素または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である場合、R^{8A}がハロ、－CH_3、または－CF_3であることを条件とする、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項９】
R^{1A}が、－Ｃ（Ｏ）R^{5A}である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
R^{1A}が、水素である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１１】
R^{1A}が、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である、請求項８に記載の化合物。
【請求項１２】
R^{4A}が、ハロである、請求項８～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
R^{4A}が、フルオロである、請求項８～１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
B^Aが、
【化９】



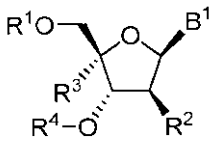
である、請求項８～１３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１５】
前記化合物が、以下の式：
【化１０】



、

またはその医薬的に許容される塩を有する、請求項８に記載の化合物。

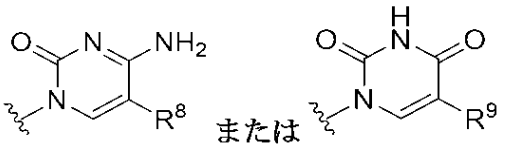
【請求項１６】
　Ｒ^{8A}が、ハロである、請求項８～１５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１７】
　Ｒ^{8A}が、フルオロである、請求項８～１５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
　Ｒ^{2A}が、ハロメチルである、請求項８～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９】
　Ｒ^{2A}が、ハロメチルであり、１つ以上の水素が、重水素で置き換えられている、請求項８～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】
　Ｒ^{2A}が、－ＣＨ$_2$Ｆである、請求項８～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１】
　Ｒ^{3A}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}である、請求項８～２０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２】
　Ｒ^{3A}が、水素である、請求項８～２０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２３】
　前記化合物が、式ＩＩ：
【化１１】



(II)

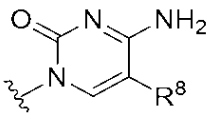
またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
　Ｒ^{1}及びＲ^{4}が、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}または水素を表すが、ただし、Ｒ^{1}及びＲ^{4}のうちの少なくとも１つが－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}であることを条件とし、
　Ｒ^{2}が、ハロ、水素、または－ＯＨであり、
　Ｒ^{3}が、ハロメチル、Ｃ$_{1-3}$脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、
　Ｒ^{5}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6}）－Ｎ（Ｒ^{7}）$_2$、フェニル、－ＣＨ$_2$－フェニル、または水素を表し、各フェニルが、Ｒ^{10}のｍ個の出現で置換され、
　Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは水素であり、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、フェニルで任意選択的に置換され、
　Ｒ^{7}が、各出現について独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）フルオレニルを表し、
　Ｒ^{8}が、水素、ハロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$であり、
　Ｒ^{9}が、ハロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$であり、
　Ｒ^{10}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはハロを表し、
　Ｂ^{1}が、

【化１２】

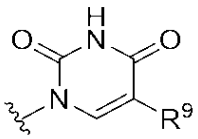


であり、
ｍが、０、１、または２である、請求項８に記載の化合物。
【請求項２４】
前記化合物が、式ＩＩの化合物である、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ[1]が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[5]であり、Ｒ[4]が、水素である、請求項２３または２４に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｒ[1]が、水素であり、Ｒ[4]が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[5]である、請求項２３または２４に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ[1]及びＲ[4]が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ[5]である、請求項２３または２４に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｒ[2]が、ハロである、請求項２３～２７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｒ[2]が、フルオロである、請求項２３～２７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｒ[2]が、水素である、請求項２３～２７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｒ[2]が、－ＯＨである、請求項２３～２７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ[3]が、ハロメチルである、請求項２３～３１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｒ[3]が、－ＣＨ$_2$ＣｌまたはＣＨ$_2$Ｆである、請求項２３～３１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｒ[3]が、－ＣＨ$_2$Ｃｌである、請求項２３～３１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｒ[3]が、Ｃ$_{1-3}$脂肪族またはシクロプロピルである、請求項２３～３１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｒ[5]が、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ[6]）－Ｎ（Ｒ[7]）$_2$、フェニル、または－ＣＨ$_2$－フェニルであり、各フェニルが、Ｒ[10]のｍ個の出現で置換されている、請求項２３～３５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３７】
Ｒ[5]が、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、または水素である、請求項２３～３５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｒ[5]が、Ｃ$_{1-3}$アルキルである、請求項２３～３５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｒ[5]が、Ｃ$_{1-8}$アルキルである、請求項２３～３５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４０】
Ｂ[1]が、

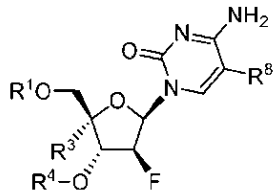
【化１３】



である、請求項２３～３９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４１】
Ｒ^{8}が、水素である、請求項２３～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ^{8}が、ハロである、請求項２３～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ^{8}が、フルオロである、請求項２３～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｒ^{8}が、－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$である、請求項２３～４０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｂ^{1}が、
【化１４】



である、請求項２３～３９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ^{9}が、ハロである、請求項２３～３９または４５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ^{9}が、－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$である、請求項２３～３９または４５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４８】
前記化合物が、式ＩＩ－Ａ：
【化１５】

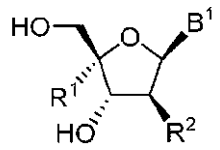


(II-A)

またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
Ｒ^{1}及びＲ^{4}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}であり、
Ｒ^{3}が、ハロメチルであり、
Ｒ^{5}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6}）－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、フェニル、または－ＣＨ$_{2}$－フェニルを表し、各フェニルが

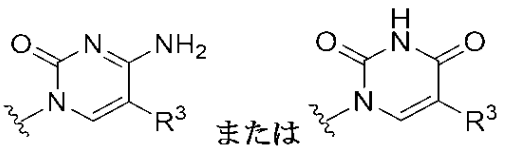
、Ｒ^{10}のｍ個の出現で置換され、
Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは水素であり、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、フェニルで任意選択的に置換され、
Ｒ^{7}が、各出現について独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フルオレニルを表し、
Ｒ^{8}が、ハロ、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{10}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはハロを表し、
ｍが、０、１、または２である、請求項８に記載の化合物。

【請求項４９】
Ｒ^{3}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌまたは－ＣＨ$_{2}$Ｆである、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５０】
Ｒ^{3}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌである、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５１】
Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1-4}$アルキルである、請求項４８～５０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５２】
Ｒ^{8}が、ハロである、請求項４８～５１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５３】
Ｒ^{8}が、フルオロである、請求項４８～５１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５４】
前記化合物が、式ＩＩＩ：
【化１６】



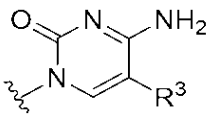
(III)

またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、またはシクロプロピルであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、
Ｒ^{2}が、フルオロまたは－ＯＨであり、
Ｒ^{3}が、ハロ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｂ^{1}が、
【化１７】

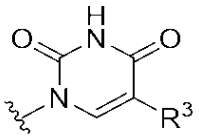


である、請求項８に記載の化合物。
【請求項５５】
前記化合物が、式ＩＩＩの化合物である、請求項５４に記載の化合物。
【請求項５６】
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌまたは－ＣＨ$_{2}$Ｆである、請求項５４または５５に記載の化合物

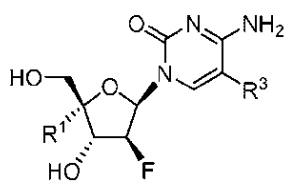
。
【請求項５７】
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌである、請求項５４または５５に記載の化合物。
【請求項５８】
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である、請求項５４または５５に記載の化合物。
【請求項５９】
Ｒ^{2}が、フルオロである、請求項５４～５８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６０】
Ｒ^{2}が、－ＯＨである、請求項５４～５８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６１】
Ｂ^{1}が、
【化１８】



である、請求項５４～６０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６２】
Ｂ^{1}が、
【化１９】



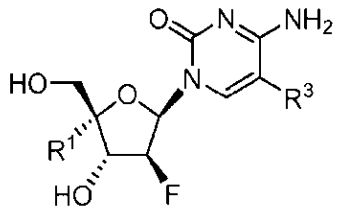
である、請求項５４～６０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６３】
Ｒ^{3}が、ハロである、請求項５４～６２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６４】
Ｒ^{3}が、フルオロである、請求項５４～６２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６５】
Ｒ^{3}が、－ＣＨ$_{3}$または－ＣＦ$_{3}$である、請求項５４～６２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６６】
前記化合物が、式ＩＩＩ－Ａ：
【化２０】



(III-A)

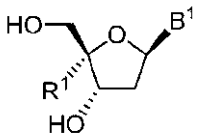
またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＨ$_{2}$Ｆであり、その各々が、任意選

択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、
　Ｒ^{3}が、ハロ、または－ＣＦ$_{3}$である、請求項８に記載の化合物。
【請求項６７】
　前記化合物が、式ＩＩＩ－Ａの化合物である、請求項６６に記載の化合物。
【請求項６８】
　Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌまたは－ＣＨ$_{2}$Ｆである、請求項６６または６７に記載の化合物。
【請求項６９】
　前記化合物が、式ＩＩＩ－Ｂ：
【化２１】



(III-B)

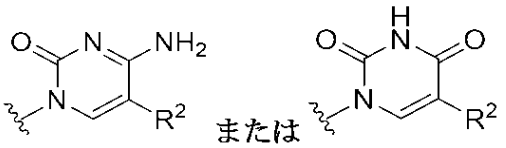
またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
　Ｒ^{1}が、－Ｎ$_{3}$であり、
　Ｒ^{3}が、ハロ、または－ＣＦ$_{3}$である、請求項８に記載の化合物。
【請求項７０】
　前記化合物が、式ＩＩＩ－Ｂの化合物である、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７１】
　式ＩＶによって表される化合物：
【化２２】



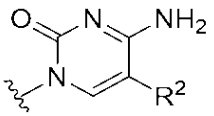
(IV)

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
　Ｒ^{1}が、（ｉ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、もしくはシクロプロピルであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－Ｎ$_{3}$であり、
　Ｒ^{2}が、水素、ハロ、または－ＣＦ$_{3}$であり、
　Ｂ^{1}が、

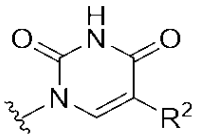
【化２３】



である、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項７２】
前記化合物が、式ＩＶの化合物である、請求項７１に記載の化合物。
【請求項７３】
R^1が、－CH_2Clまたは－CH_2Fである、請求項７１または７２に記載の化合物。
【請求項７４】
R^1が、－CH_2CH_3である、請求項７１または７２に記載の化合物。
【請求項７５】
B^1が、
【化２４】

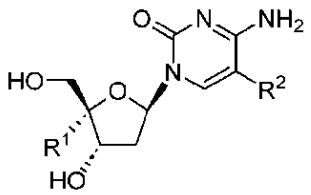


である、請求項７１～７４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７６】
B^1が、
【化２５】



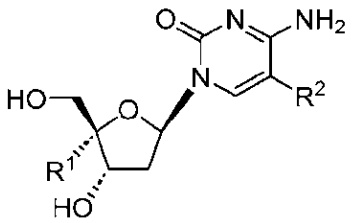
である、請求項７１～７４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７７】
R^2が、水素である、請求項７１～７６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７８】
R^2が、ハロである、請求項７１～７６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７９】
R^2が、フルオロである、請求項７１～７６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８０】
R^2が、－CF_3である、請求項７１～７６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８１】
前記化合物が、式ＩＶ－Ａ：

【化２６】



(IV-A)

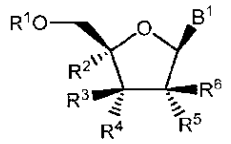
またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
Ｒ^{1}が、（ｉ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、もしくは－ＣＨ$_{2}$Ｂｒであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－Ｎ$_{3}$であり、
Ｒ^{2}が、水素またはハロである、請求項７１に記載の化合物。
【請求項８２】
前記化合物が、式ＩＶ－Ａの化合物である、請求項８１に記載の化合物。
【請求項８３】
前記化合物が、式ＩＶ－Ｂ：
【化２７】



(IV-B)

またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、
Ｒ^{1}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－ＣＨ$_{2}$Ｂｒであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、
Ｒ^{2}が、Ｆである、請求項７１に記載の化合物。
【請求項８４】
前記化合物が、式ＩＶ－Ｂの化合物である、請求項８３に記載の化合物。
【請求項８５】
本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、もしくは１－Ｄの化合物、またはその医薬的に許容される塩。
【請求項８６】
請求項１～８６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される塩と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物。
【請求項８７】
がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、前記障害を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の式Ｖの化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、式Ｖが、

【化２８】

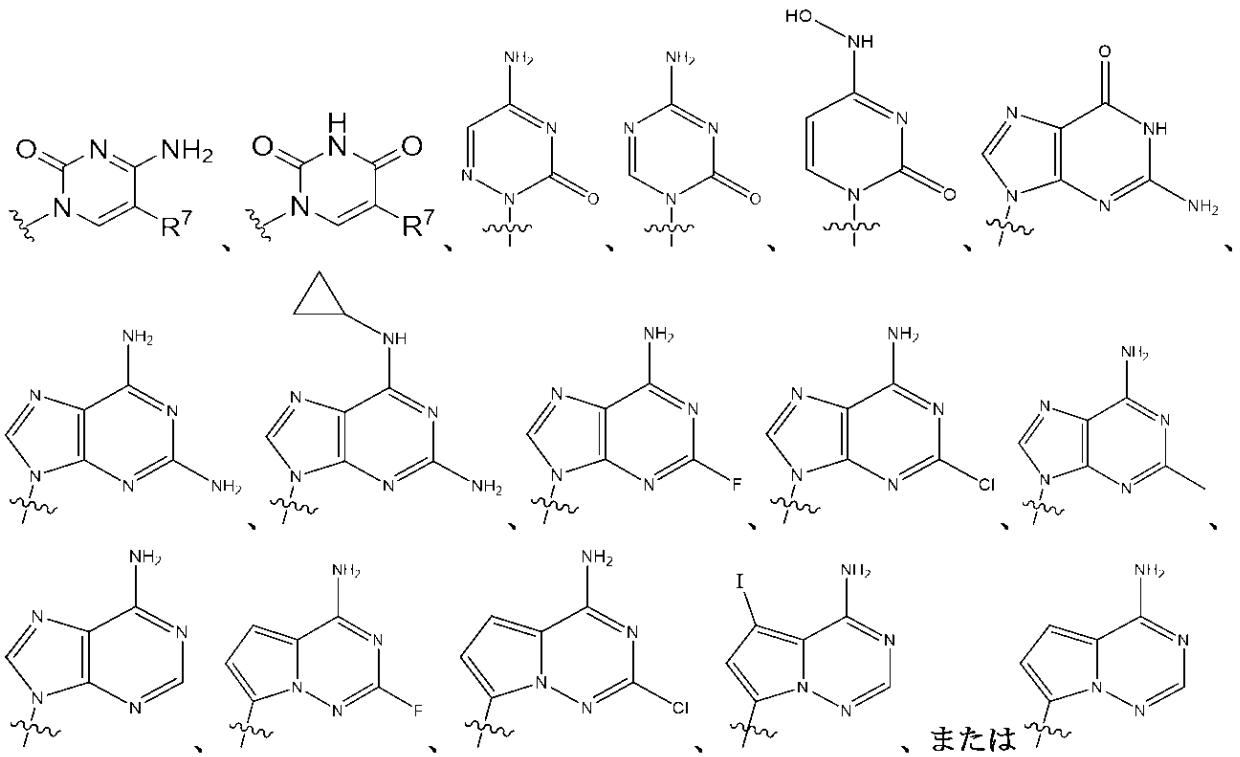


(V)

またはその医薬的に許容される塩によって表され、式中、

Ｂ^{1}が、

【化２９】



であり、

Ｒ^{1}が、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8}、または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$であり、

Ｒ^{2}が、－Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロ脂肪族、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ヒドロキシアルキル、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$脂肪族）、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｎ$_{3}$、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$脂肪族）、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロ脂肪族）、－Ｓ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$ハロ脂肪族、及び前記シクロプロピルの各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

Ｒ^{3}が、－Ｈまたは－ＯＨであり、

Ｒ^{4}が、－ＯＨ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｆ、－Ｎ$_{3}$、または－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{8}であり、

Ｒ^{5}が、－Ｈまたは－Ｆであり、

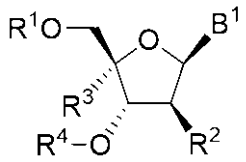
Ｒ^{6}が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$脂肪族、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロ脂肪族、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨであり、

Ｒ^{7}が、水素、ハロ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{8}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{9}）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、フェニル、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、または水素を表し、各フェニルが、Ｒ^{11}のｍ個の出現で置換され、
Ｒ^{9}が、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは水素であり、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、フェニルで任意選択的に置換され、
Ｒ^{10}が、各出現について独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フルオレニルを表し、
Ｒ^{11}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはハロを表し、
ｍが、０、１、または２である、前記方法。

【請求項８８】

前記化合物が、式ＶＩによる化合物：

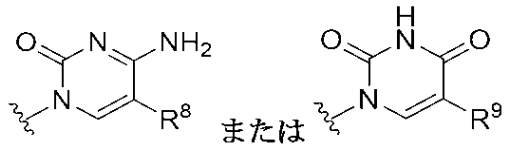
【化３０】



（ＶＩ）

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}及びＲ^{4}が、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}または水素を表し、
Ｒ^{2}が、ハロ、水素、または－ＯＨであり、
Ｒ^{3}が、ハロメチル、Ｃ$_{1-3}$脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々が、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、
Ｒ^{5}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6}）－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、フェニル、－ＣＨ$_{2}$－フェニル、または水素を表し、各フェニルが、Ｒ^{10}のｍ個の出現で置換され、
Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは水素であり、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルが、フェニルで任意選択的に置換され、
Ｒ^{7}が、各出現について独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_{2}$）フルオレニルを表し、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}が、各々独立して、水素、ハロ、－ＣＨ$_{3}$、または－ＣＦ$_{3}$を表し、
Ｒ^{10}が、各出現について独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはハロを表し、
Ｂ^{1}が、

【化３１】



であり、
ｍが、０、１、または２である、請求項８７に記載の方法。

【請求項８９】
前記化合物が、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、１－Ｄ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である、請求項８７に記載の方法。
【請求項９０】
がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、前記障害を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の請求項１～８５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項８６に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項９１】
前記方法が、有効量の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項８７～９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９２】
がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、前記ＬＩＮＥ１逆転写酵素を、有効量の請求項１～８５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項８６に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項９３】
対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、前記ＬＩＮＥ１逆転写酵素を、有効量の請求項１～８６のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項８６に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項９４】
前記方法が、前記対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害することをさらに含む、請求項９２または９３に記載の方法。
【請求項９５】
がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、前記ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を、有効量の請求項１～８５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項８６に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項９６】
対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、前記ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を、有効量の請求項１～８５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項８６に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。
【請求項９７】
前記障害が、がんである、請求項８７～９２、９４、９５、または９６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９８】
前記がんが、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、肺癌、白血病、頭頸部癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆管癌、胆嚢癌、膀胱癌、尿路癌、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、腎臓癌、肝臓癌、脳癌、皮膚癌、または眼癌である、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
前記障害が、自己免疫障害である、請求項８７～９２、９４、９５、または９７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１００】
前記自己免疫障害が、エカルディ・グティエール症候群、関節リウマチ、乾癬、全身性

エリテマトーデス（ＳＬＥ）、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、移植片対宿主病、強皮症、Ｉ型糖尿病、皮膚筋炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、血管炎、及びシェーグレン症候群から選択される、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
前記自己免疫障害が、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）である、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０２】
前記障害が、神経障害である、請求項８７～９２、９４、９５、または９７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０３】
前記神経障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、末梢神経障害、加齢性黄斑変性、クロイツフェルト・ヤコブ病、脳卒中、プリオン病、前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上麻痺、脊髄小脳失調症、レビー体疾患、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、または大うつ病である、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記対象が、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現の上昇、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する、請求項８７～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０５】
前記対象が、（ｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現及び／または（ｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する、請求項８７～１０４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０６】
前記対象が、ヒトである、請求項８７～１０５のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、各々の内容が参照によりその全体で本明細書に組み込まれる、２０２２年１１月１１日に出願された米国仮特許出願第６３／４２４，７２３号、２０２２年６月２２日に出願された米国仮特許出願第６３／３５４，６２０号、及び２０２２年３月１５日に出願された米国仮特許出願第６３／２６９，３７５号の利益及び優先権を主張する。
【０００２】
電子配列表の参照
本出願は、ＸＭＬ形式でＰａｔｅｎｔ　Ｃｅｎｔｅｒを介して電子的に提出されており、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる配列表を含む。２０２３年３月９日に作成された当該ＸＭＬコピーは、１９８１０９＿ｓｅｑｌｉｓｔ．ｘｍｌという名前であり、サイズが１１，４４１バイトである。
【０００３】
発明の分野
本発明は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの医学的障害を治療し、式Ｉによる化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または本明細書で提供される関連化合物を使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を調節するための化合物、組成物、及び方法を提供する。
【背景技術】
【０００４】
転位性エレメント（またはトランスポゾン）は、その組織の変化につながり、そのサイズを増加させ、重複及び冗長性を生じさせる、ゲノム内で移動する能力を有するゲノムＤＮＡ配列である。（Ｕｋａｄｉｋｅ　ａｎｄ　Ｍｕｓｔｅｌｉｎ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．，１０：８５６（２０２１））。これらのゲノム配列は、数百万年前にヒト祖先に感染

した外因性レトロウイルスによる感染症、またはヒト生殖細胞系列ゲノムに埋め込んで複製する能力を保持したレトロウイルスの古代子孫のいずれかによってヒトゲノムに導入されたと考えられている。（Ｕｋａｄｉｋｅ ａｎｄ Ｍｕｓｔｅｌｉｎ，２０２１）。

【０００５】

長鎖散在反復配列１（ＬＩＮＥ－１）は、いくつかの生物のＤＮＡ中のクラスＩ転位性エレメントであり、ヒトゲノムの約１７％を構成する。ＬＩＮＥ－１は、２つのオープンリーディングフレーム、ＯＲＦ１及びＯＲＦ２を有し、これらはひいては、それぞれ、核酸シャペロン活性を有するＯＲＦ１ｐ、ならびに逆転写酵素（ＲＴ）及びエンドヌクレアーゼ活性を有するＯＲＦ２ｐをコードする。（Ｒｅｖｉｅｗｅｄ ｉｎ Ｂａｂｕｓｈｏｋ ａｎｄ Ｋａｚａｚｉａｎ，Ｈｕｍ．Ｍｕｔ．２８：５２７－５３９，（２００７））。ＬＩＮＥ－１レトロ転位活性は、ＯＲＦ２ｐによって媒介される。ヒトゲノム中のＬＩＮＥ－１エレメントの大部分は、不活性化変異を含むが、ＬＩＮＥ－１エレメントのごく一部は、インタクトであり、レトロ転位する能力を保持している。この能力は、個体間及び個体内の細胞型間の両方で変化する。活性ＬＩＮＥ－１エレメントは、挿入、欠失、再配列、及び組換えを通してゲノムを破壊すると考えられる。（Ｇａｒｃｉａ－Ｐｅｒｅｚ ｅｔ ａｌ，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，１４３：４１０１－４１１４（２０１６））。ＬＩＮＥ－１活性は、通常、ＤＮＡメチル化、ヒストン修飾、及びｐｉＲＮＡによって生殖細胞系列において厳密に調節される。

【０００６】

レトロトランスポゾンは、とりわけ、がん、自己免疫疾患、神経障害、及び加齢などの多くの疾患の病因に関連する転位性エレメントである。（Ｚｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｄｅｖ．Ｂｉｏ．，８：６５７（Ａｕｇ．２０２０）、Ｋｕｒｉｙａｍａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ：Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｒｅｐｏｒｔｓ，１１：２３１４６（２０２１））。ＬＩＮＥ－１ ＲＮＡ及びタンパク質の過剰発現は、アポトーシス、ＤＮＡ損傷及び修復、ならびに細胞可塑性を促進し得、これは、腫瘍の進行を促進し得る。さらに、ゲノム低メチル化は、１型インターフェロンの過剰産生を特徴とする炎症促進性応答を駆動し得る反復配列の発現を誘導し得る。（Ｚｈａｎｇ，２０２０）。

【０００７】

病原性インターフェロン産生は、Ｉ型インターフェロノパシーの特性である。これには、１：１０，０００～１：１，０００，０００の発生率を有する希少遺伝的疾患が含まれる。Ｉ型インターフェロンの病理学的誘導は、いくつかある器官系の中でも、神経系、肺、及び血管に影響を及ぼし得る全身性炎症につながる、免疫系の過活性化を引き起こす。（Ｎｅｓｔｅｒｏｖａ ｅｔ ａｌ．”Ｃｏｎｇｅｎｉｔａｌ ａｎｄ Ａｃｑｕｉｒｅｄ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎｏｐａｔｈｉｅｓ：Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｅｄ Ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ”．Ｉｎｎａｔｅ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ｉｎ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅ，Ｅｄ．Ｓａｘｅｎａ ａｎｄ Ｐｒａｋａｓｈ，ＩｎｔｅｃｈＯｐｅｎ，２０２０）。エカルディ・グティエール症候群（ＡＧＳ）は、恒常性細胞質核酸オリゴマーを維持する際に重要である遺伝子の変異によって引き起こされる単一遺伝子炎症性脳筋症である。結果として、細胞質核酸蓄積のレベルの増加は、インターフェロン応答の増大につながる。ＬＩＮＥ－１逆転写の二本鎖ＤＮＡ産物は、Ｉ型インターフェロン産生につながるＳＴＩＮＧ経路を活性化するＤＮＡセンサーである、ｃＧＡＳなどのＤＮＡ感知受容体の潜在的トリガーである。（Ｚｈａｏ，Ｊ．Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ，９０：１０５－１１５（２０１８））。ＬＩＮＥ－１逆転写酵素産物は、ＡＧＳ患者における炎症促進性核酸の主要な供給源として関与している。３つのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤の組み合わせをＡＧＳ患者に１２ヵ月間投与することは、その全身性インターフェロン応答を効果的に低減した。ＡＧＳに関与する病原性インターフェロン応答もまた、ＳＬＥの病因に関与しており、いくつかの症例研究が、ＴＲＥＸ１などの核酸代謝酵素の低形質対立遺伝子によって駆動されるＳＬＥの単一遺伝子型を同定している。

【０００８】
低メチル化され、かつ高度に発現されたＬＩＮＥ－１は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、皮膚ループス、シェーグレン症候群（ＳＳ）、及び乾癬などの自己免疫疾患を有する多くの患者において見出されている。（Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ）。ＬＩＮＥ－１はまた、インターフェロンα及びインターフェロンβの著しく上昇したレベルを伴って、皮膚筋炎（ＤＭ）を有する患者において著しく上方制御されることが見出されている。（Ｋｕｒｉｙａｍａ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ．Ａｍ．Ａｃａｄ，Ｄｅｒｍａｔｏｌ．，８４（４）：１１０３－１１０５（２０２０））。
【０００９】
ＬＩＮＥ－１はまた、毛細血管拡張性運動失調症（ＡＴ）、レット症候群、フリードライヒ運動失調症、傍核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及び統合失調症などの神経障害にも関与している。レトロ転位の増加、ならびに１型インターフェロンのレベルの上昇が、これらの疾患の各々において同定されている。ＬＩＮＥ－１は、加齢の過程及び前頭側頭葉変性にも関与する。（Ｚｈａｎｇ，２０２０）。
【００１０】
がんは、この疾患を治療するための文献で報告された多大な研究努力及び科学的進歩にもかかわらず、重大な健康問題であり続ける。前立腺癌、乳癌、及び肺癌を含む、固形腫瘍は、世界の人口の間で広く蔓延したままである。白血病及びリンパ腫もまた、新たながん診断の著しい割合を占める。これらのがんに対する現在の治療選択肢は、すべての患者に有効ではなく、及び／または多大な有害副作用を有し得る。新しい療法が、がん療法におけるこの満たされていない必要性に対処するために必要とされる。
【００１１】
高いＬＩＮＥ－１活性が、多くの腫瘍組織において見出されている。ＬＩＮＥ－１　ＲＴは、ゲノムＤＮＡのニッキング、続いて、逆転写、及びゲノムへのＬＩＮＥ－１の挿入を伴う、標的部位をプライミングした逆転写（ＴＰＲＴ）と称される手順を使用する。ＬＩＮＥ－１媒介遺伝子再配列は、がん遺伝子増幅を誘起し得る。追加的に、ＬＩＮＥ－１は、腫瘍抑制遺伝子の欠失を媒介し得る（Ｚｈａｎｇ，２０２０）。活性ＬＩＮＥ－１エレメントのＲＮＡ干渉依存性サイレンシングを介するか、またはＲＴ阻害化合物を使用するかのいずれかである、がん細胞中のＬＩＮＥ－１　ＲＴの阻害は、ある特定の動物モデルにおいて、がん細胞増殖を低減し、がん細胞分化を促進し得、腫瘍の進行を遅らせ得る。（Ｓｃｉａｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，４：６　（Ｆｅｂ．２０１６））。ＬＩＮＥ１はまた、腫瘍転移を促進することも示されている。さらに、腫瘍の微小環境における１型インターフェロンの慢性産生は、抗がん免疫応答の増加をシグナル伝達するインターフェロンの治療的遮断を伴う免疫監視に対する耐性に関係している。
【００１２】
ヒト内因性レトロウイルス（ＨＥＲＶ）は、ヒトゲノムのほぼ８％を構成し、生殖細胞系列へのレトロウイルスの古代の組み込みに由来すると考えられる。ＨＥＲＶの生態は、はっきりと定義されていないが、がん、自己免疫、神経変性疾患、及び加齢などの多様な疾患における病理学的役割を支持する証拠が蓄積されている。機能性タンパク質が、逆転写酵素（ＲＴ）を含むＨＥＲＶにコードされた遺伝子によって産生され、これは、異常なＨＥＲＶ－Ｋ発現に起因する病理に寄与し得る。
【００１３】
ＨＥＲＶは、着床前胚の遺伝子調節ネットワークを再配線することによって、初期発達において役割を果たす（Ｆｕ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，１１（６）：８２９（２０２１））。ＨＥＲＶ発現は、未分化状態、表現型可塑性、及び幹細胞特性の獲得の特徴であると思われ（Ｂａｌｅｓｔｒｉｅｒｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ，９：１４４８　（２０１８））、侵襲性の強いがん及び不良な患者転帰に関連する特質である。ＨＥＲＶ発現は、通常、正常な成人組織では厳密に制御されるが、がん（Ｄｏｗｎｅｙ　ｅｔ　ａｌ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，１３

７（６）：１２４９－１２５７（２０１５））、炎症性疾患（Ｇｒｅｅｎｉｇ，ＰｅｅｒＪ ７：ｅ６７１１（２０１９））、神経疾患（（Ｋｕｒｙ ｅｔ ａｌ，ＴｒｅｎｄｓＭｏｌ．Ｍｅｄ．，２４（４）：３７９－３９４（２０１８））、加齢（Ｇｏｒｂｕｎｏｖａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ，５９６（７８７０）：４３－５３（２０２１））、及びウイルス性疾患（Ｒｏｍｅｒ，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ，１５：６４８６２９－６４８６２９（２０２１））では異常に発現されることが報告されている。様々な固形及び液体腫瘍型におけるＨＥＲＶ－Ｋ［ＨＭＬ－２（ヒト内因性ＭＭＴＶ様）サブタイプ由来ｍＲＮＡ及びタンパク質の上方調節の多数の報告がある（Ｄｅｒｖａｎ ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃ．，１１：６５８４８９（２０２１）、Ｈｏｈｎ ｅｔ ａｌ，Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃ．，３：２４６（２０１３））。疾患状態中の内因性レトロウイルス及びＨＥＲＶにコードされたタンパク質の発現との疾患関連性は、これらの状態の管理において抗レトロウイルス療法が検討され得ることを示唆する。

【００１４】

したがって、がん、自己免疫疾患、神経障害、加齢、及び加齢に関連する疾患などの医学的障害を治療するための改善された有効性及び／または低減した副作用を提供する新しい治療方法の必要性が存在する。本発明は、前述の必要性に対処し、他の関連利点を提供する。

【発明の概要】

【００１５】

いくつかある用途の中でも、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害の治療のために有用である、化合物及び組成物が本明細書で提供される。化合物は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素活性及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する。化合物は、医薬組成物で製剤化され得る。治療方法及びＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法が提供される。

【００１６】

本開示の一態様は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性、及び化合物を経口投与薬として使用するために適したものにする優れた物理的性質を含む、優れた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性は、ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害する化合物の能力に従って特徴付けることができる。部分的に、ＤＮＡポリメラーゼガンマなどのＤＮＡポリメラーゼの阻害が、ミトコンドリア毒性の形態の毒性をもたらし得るため、ＤＮＡポリメラーゼに向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性を示す化合物は、重要な発見であり、著しい科学的進歩である。ＤＮＡポリメラーゼに向けた低い阻害活性と組み合わせた、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性は、対象化合物の高い治療指数に寄与し、それによって、内科療法における化合物の優れた性能プロファイルを提供する。本明細書における実験結果は、これらの利点を実証する。

【００１７】

本開示の別の態様は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性、炎症組織における病原性インターフェロン応答の強力な阻害、及び化合物を経口投与薬として使用するために適したものにする優れた物理的性質を含む、優れた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。上記に記載されるように、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性は、ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害する化合物の能力に従って特徴付けることができる。部分的に、ＤＮＡポリメラーゼガンマなどのＤＮＡポリメラーゼの阻害が、ミトコンドリア毒性の形態の毒性をもたらし得るため、ＤＮＡポリメラーゼに向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性を示す化合物は、重要な発見であり、著しい科学的進歩である。炎症組織における病原性インターフェロン応答の強力な阻害を有する化合物は、がん、自己免疫疾患（例えば、ＳＬＥ及びＣＬＥ）、神経障害、加齢、ならびに加齢

に関連する疾患を治療するために有用である。ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた低い阻害活性と組み合わせた、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性は、対象化合物の高い治療指数に寄与し、それによって、内科療法における化合物の優れた性能プロファイルを提供する。

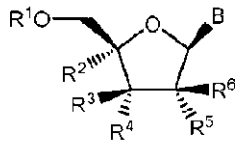
【００１８】

本開示の別の態様は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素に向けた強力な阻害活性、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための選択性、及び化合物を経口投与薬として使用するために適したものにする優れた物理的性質を含む、優れた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための選択性は、ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害する化合物の能力に従って特徴付けることができる。部分的に、ＤＮＡポリメラーゼガンマなどのＤＮＡポリメラーゼの阻害が、ミトコンドリア毒性の形態の毒性をもたらし得るため、ＤＮＡポリメラーゼに向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素に向けた強力な阻害活性を示す化合物は、重要な著しい科学的進歩である。ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の強力な阻害剤である化合物は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素関連障害を治療するために有用である。ＤＮＡポリメラーゼに向けた低い阻害活性と組み合わせた、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素に向けた強力な阻害活性は、対象化合物の高い治療指数に寄与し、それによって、内科療法における化合物の優れた性能プロファイルを提供する。

【００１９】

したがって、本開示の一態様は、式Ｉ：

【化１】



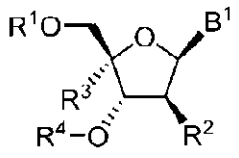
(I)

によって表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、Ｂ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、本明細書に記載されるとおりである。また、式Ｉの化合物を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００２０】

本開示の別の態様は、式ＩＩによって表される化合物：

【化２】



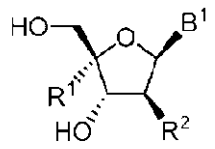
(II)

またはその医薬的に許容される塩などの化合物の集合を提供し、式中、変数は、本明細書に記載されるとおりである。また、式ＩＩの化合物を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００２１】

本開示の別の態様は、式ＩＩＩによって表される化合物：

【化３】



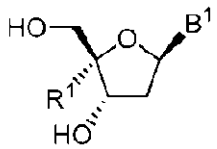
(III)

またはその医薬的に許容される塩などの化合物の集合を提供し、式中、変数は、本明細書に記載されるとおりである。また、式ＩＩＩの化合物を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００２２】

本開示の別の態様は、式ＩＶによって表される化合物：

【化４】



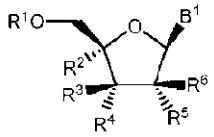
(IV)

またはその医薬的に許容される塩などの化合物の集合を提供し、式中、変数は、本明細書に記載されるとおりである。また、式ＩＶの化合物を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００２３】

本開示の別の態様は、式Ｖによって表される化合物：

【化５】



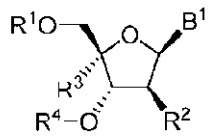
(V)

またはその医薬的に許容される塩などの化合物の集合を提供し、式中、変数は、本明細書に記載されるとおりである。また、式Ｖの化合物を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００２４】

本開示の別の態様は、式ＶＩによって表される化合物：

【化６】



(VI)

またはその医薬的に許容される塩などの化合物の集合を提供し、式中、変数は、本明細書に記載されるとおりである。また、式ＶＩの化合物を含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【００２５】

開示される化合物及び組成物は、開示される化合物を使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害することによって、医学的障害を治療するために設計される。特に、本開示の一態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法において、式Ｉによる化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、及びＶＩの化合物を含む、本方法において有用な化合物の追加の集合のさらなる説明が、詳細な説明に記載される。本方法の追加の特徴が、詳細な説明に記載される。

【００２６】

本開示の別の態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法において、式Ｉによる化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。本方法は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＬＩＮＥ１逆転写酵素を有効量の式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む。式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、及びＶＩの化合物を含む、本方法において有用な追加のさらなる説明が、詳細な説明に記載される。本方法の追加の特徴が、詳細な説明に記載される。

【００２７】

本開示の別の態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法において、式Ｉによる化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。本方法は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を有効量の式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む。式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、及びＶＩの化合物を含む、本方法において有用な化合物の追加の集合のさらなる説明が、詳細な説明に記載される。本方法の追加の特徴が、詳細な説明に記載される。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】インビボデシタビンチャレンジモデルにおいて、実施例１０８に記載されるように、デシタビンの反復投与がビヒクル対照動物の脾臓においてインターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）応答を誘導することを示す。

【００２９】

【図２Ａ】実施例１０８に記載される、インビボデシタビンチャレンジモデルにおける化合物２３の反復投与の効果を描写する。

【図２Ｂ】実施例１０８に記載される、インビボデシタビンチャレンジモデルにおける化合物２の反復投与の効果を描写する。

【図２Ｃ】実施例１０８に記載される、インビボデシタビンチャレンジモデルにおける化合物２の反復投与の効果を描写する。

【００３０】

【図２Ｄ】実施例１０８に記載される、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるインビボデシタビン

チャレンジモデルで、脾臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する化合物２の反復投与の効果を描写するグラフである。
【図２Ｅ】実施例１０８に記載される、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるインビボデシタビンチャレンジモデルで、脾臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する化合物４０の反復投与の効果を描写するグラフである。
【図２Ｆ】実施例１０８に記載される、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるインビボデシタビンチャレンジモデルで、脾臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する３０ｍｇ／ｋｇでの化合物６７の反復投与の効果を描写するグラフである。
【図２Ｇ】実施例１０８に記載される、ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるインビボデシタビンチャレンジモデルで、脾臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する１００ｍｇ／ｋｇでの化合物６７の反復投与の効果を描写するグラフである。
【００３１】
【図３】実施例１１０に記載される、本開示の様々な化合物の投与時のデシタビン誘導インターフェロンレベルに対する２つの例示的なＰＢＭＣドナーの応答を示す。Ａは、代表的な高いレスポンダーを描写し、Ｂは、代表的な中等度のレスポンダーを描写する。
【００３２】
【図４Ａ】実施例１１１に記載される、ＵＶＢ曝露の有無別、及びｃＧＡＳ阻害剤Ｇ１４０（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）の投与の有無別のｐＴＢＫ１のベースラインレベルを示す。
【００３３】
【図４Ｂ】実施例１１１に記載される、ｐＴＢＫ１のレベルが、単独で、またはＵＶＢ曝露後に、様々な濃度の化合物２、１４、４０、及び４４の投与時に、用量依存的に変化することを示す。
【図４Ｃ】実施例１１１に記載される、ｐＴＢＫ１のレベルが、単独で、またはＵＶＢ曝露後に、様々な濃度の化合物２、１４、４０、及び４４の投与時に、用量依存的に変化することを示す。
【００３４】
【図５】実施例１１２に記載される、５ｍｇ／ｋｇ　ＩＰにおいて、１日１回、４日間、ビヒクルまたはデシタビン（ＤＡＣ）で治療されたマウス由来のＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片における経時的なインターフェロンレベルを描写するグラフである。
【００３５】
【図６】実施例１１３に記載される、１日１回、４日間、デシタビン（ＤＡＣ）及び様々な用量の化合物２で治療されたマウス由来のＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片における正規化されたインターフェロンレベルを描写するグラフである。グラフは、腫瘍が４日目の最終デシタビン投与から２４時間後に採取された、５日目に取得されたデータを描写する。
【００３６】
【図７】実施例１１４に記載される、スタンピジンの４つの濃度における化合物２の増強（Ａ）及び化合物２の４つの濃度におけるスタンピジンの増強（Ｂ）の増強モデリング曲線を描写するグラフである。
【００３７】
【図８Ａ】実施例１０９に記載される、インビボＢ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスモデルにおける対照（Ｂ）と比較した、Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスの心臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する化合物２（Ａ）及び化合物６７（Ｂ）の反復投与の効果を描写するグラフである。
【図８Ｂ】実施例１０９に記載される、インビボＢ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスモデルにおける対照（Ｂ）と比較した、Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスの心臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する化合物２（Ａ）及び化合物６７（Ｂ）の反復投与の効果を描写するグラフである。
【図８Ｃ】実施例１０９に記載される、インビボＢ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ

１１９４／Ｇｐｔマウスモデルにおける対照（Ｂ）と比較した、Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスの心臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアに対する化合物２（Ａ）及び化合物６７（Ｂ）の反復投与の効果を描写するグラフである。

【００３８】

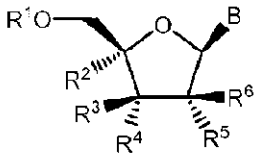
【図９】実施例１１５に記載される、１日１回、４日間、デシタビン（ＤＡＣ）及び様々な用量の化合物６７で治療されたマウス由来のＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片における正規化されたインターフェロンレベルを描写するグラフである。グラフは、腫瘍が４日目の最終デシタビン投与から２４時間後に採取された、５日目に取得されたデータを描写する。

【発明を実施するための形態】

【００３９】

ある特定の実施形態では、本開示は、式Ｉの化合物：

【化７】

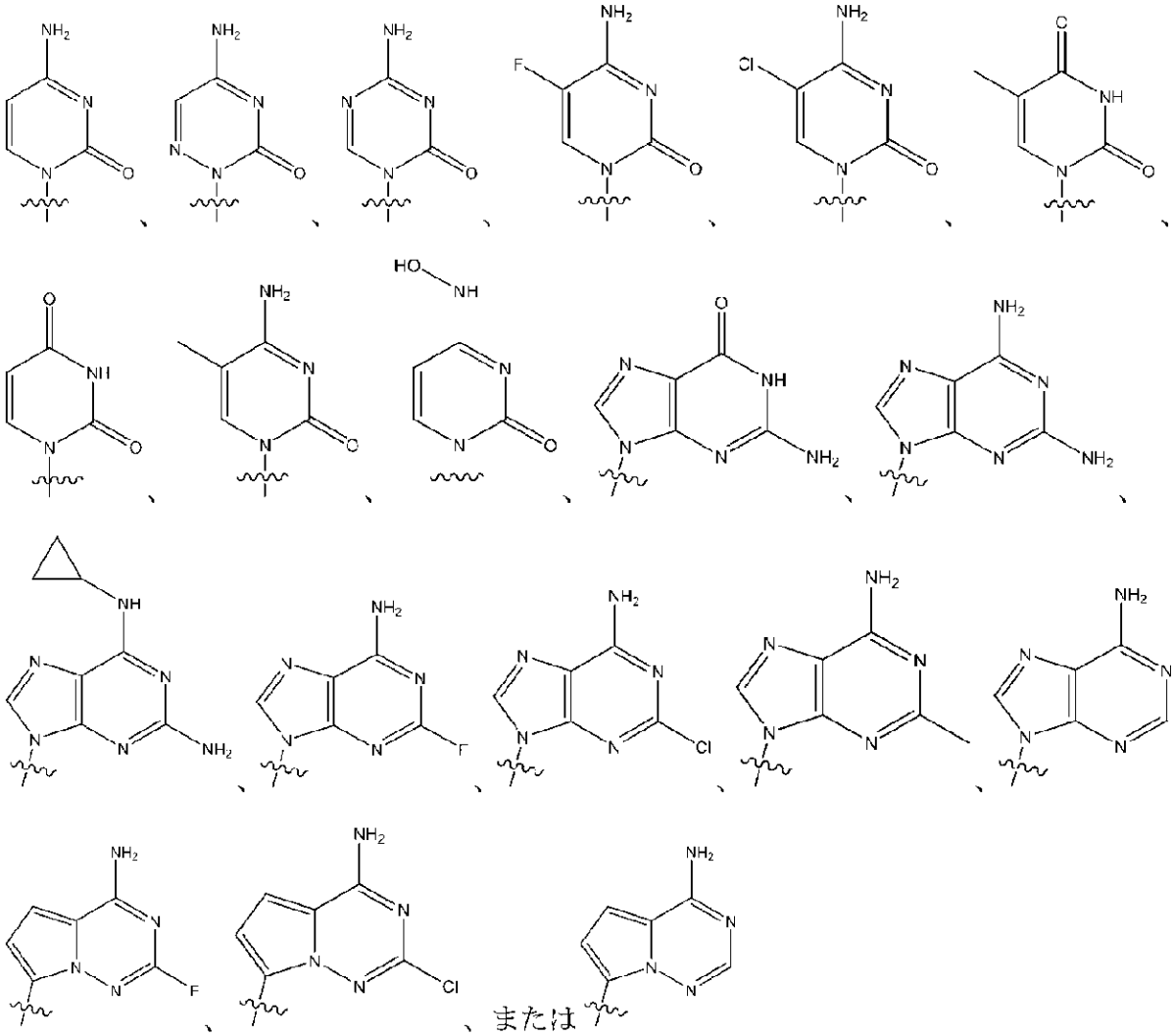


(I)

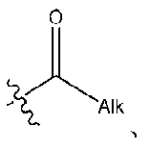
またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

Ｂは、

【化８】

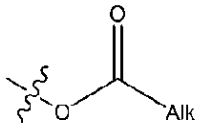


であり、
R^1は、－Ｈまたはであり
【化９】



Ａｌｋは、各出現について独立して、C_2－C_6脂肪族基であり、
R^2は、－Ｈ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、C_1－C_3ヒドロキシ脂肪族、シクロプロピル、－ＣＮ、－N_3、－Ｏ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、
R^3は、－Ｈであり、
R^4は、－ＯＨ、－Ｃｌ、－ＯＣH_3、－Ｆ、－N_3、または

【化１０】



であり、
R^5は、－Ｈまたは－Ｆであり、
R^6は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_4ハロ脂肪族、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨである。

【００４０】

本発明はさらに、本明細書に記載される式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物を提供する。本発明はさらに、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの医学的障害を治療し、式Ｉによる化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または本明細書で提供される関連化合物（式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、またはＶＩの化合物など）を使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための式Ｉの化合物及び方法を提供する。

【００４１】

本発明はさらに、本明細書に記載される式Ｉ－Ａ、ＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－Ｂ、ＩＶ－Ａ、及びＩＶ－Ｂの化合物を提供する。本発明はさらに、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの医学的障害を治療し、式Ｉによる化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または本明細書で提供される関連化合物（式Ｉ－Ａ、ＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－Ａ、ＩＩＩ－Ｂ、ＩＶ－Ａ、及びＩＶ－Ｂの化合物など）を使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための式Ｉの化合物及び方法を提供する。

【００４２】

本発明の様々な態様が、以下のセクションに記載されるが、ある特定のセクションに記載される本発明の態様は、いずれの特定のセクションにも限定されるものではない。さらに、変数に定義が付随していない場合、変数の以前の定義が優先される。

【００４３】

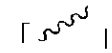
定義

本発明の化合物は、本明細書に全般的に記載されるものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、及び種別でさらに例証される。本明細書で使用される場合、別途指定されない限り、以下の定義が適用されるものとする。これらの定義は、別途指定されない限り、用語が単独で使用されるか、または他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず適用される。したがって、「脂肪族」の定義は、「脂肪族」ならびに「－Ｏ－脂肪族」などの「脂肪族」部分に適用される。本発明の目的のために、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄに従って同定される。追加的に、有機化学の一般原理は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、及び“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５th Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に記載されている。

【００４４】

複数の付着点を有し得る化学基の説明で使用される場合、ハイフン（－）は、その基が付着している変数へのその基の付着点を示す。同様に、記号

【化１１】



の使用は、構造への基の付着点を示す。

【００４５】

単独で、または「ハロ脂肪族」などのより大きな部分の一部として使用される場合の「脂肪族」という用語は、飽和または不飽和の直鎖または分岐状の一価炭化水素ラジカルを意味する。別途明記されない限り、脂肪族基は、典型的には、１～６個の炭素原子を有する。脂肪族基の例としては、メチル、エチル、エチニル、エテニル、プロピル、プロペニル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチルなどが挙げられる。

【００４６】

「ハロ脂肪族」という用語は、ハロゲンが、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩから選択され、脂肪族基が上記に記載されるとおりである、モノ、ポリ、及びペルハロ脂肪族基を含む。「ハロ脂肪族」基の例としては、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦＣｌＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ＝ＣＨＦ、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌなどが挙げられる。

【００４７】

単独で、または「ハロアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される場合の「アルキル」という用語は、飽和した直鎖または分岐状の一価炭化水素ラジカルを意味する。別途明記されない限り、アルキル基は、典型的には、１～６個の炭素原子を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチルなどが挙げられる。

【００４８】

「ハロアルキル」という用語は、ハロゲンが、独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びＩから選択され、アルキル基が上記に記載されるとおりである、モノ、ポリ、及びペルハロアルキル基を含む。「ハロアルキル」基の例としては、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦＣｌＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌなどが挙げられる。「ハロメチル」という用語は、単一の炭素原子を含むハロアルキル基を指す。「ジュウテロハロメチル」という用語は、１または２個の重水素原子を含むハロメチル基を指す。

【００４９】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－脂肪族によっても表される酸素連結原子を通して結合している脂肪族ラジカルを意味し、脂肪族基は、上記に記載されるとおりである。「アルコキシ」基の例としては、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ＝ＣＨ$_2$などが挙げられる。

【００５０】

「ヒドロキシ脂肪族」という用語は、上記のように、１つ以上の－ＯＨで置換された上記に記載される脂肪族基を意味する。「ヒドロキシ脂肪族」基の例としては、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｈ）（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｈ）（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＯＨなどが挙げられる。

【００５１】

「ハロゲン」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【００５２】

本明細書で使用される場合の「不飽和」という用語は、部分が１つ以上の不飽和単位を有することを意味する。例えば、「不飽和」脂肪族基は、エチニル、エテニル、２－プロペニル、３－プロペニル、２－プロピニルなどのアルケニル部分及びアルキニル部分の両方を含む。

【００５３】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するために好適であり、合理的な利点／リスク比と釣り合う塩を指す。医薬的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、参照により本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９に医薬的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩には、好適な無機及び有機酸ならびに塩基に由来するものが含まれる。医薬的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸と、あるいはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【００５４】

適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及びN^+（C_{1-4}脂肪族）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる医薬的に許容される塩としては、適切な場合、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級脂肪族スルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される及びアミンカチオンが挙げられる。

【００５５】

別途明記されない限り、本明細書に描写される構造はまた、構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何学的（または配座））形態、例えば、各不斉中心のＲ及びＳ構造、Ｚ及びＥ二重結合異性体、ならびにＺ及びＥ配座異性体を含むことを意図する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何学的（または配座）混合物は、本発明の範囲内である。別途明記されない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形態が本発明の範囲内にある。追加的に、別途明記されない限り、本明細書に描写される構造はまた、１つ以上の同位体濃縮された原子が存在する点においてのみ異なる化合物を含むことも意図する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、または^{13}Ｃもしくは^{14}Ｃ濃縮炭素による炭素の置き換えを含む、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。

【００５６】

別途指定されない限り、Ｄがある位置に具体的に列挙されるか、または化学式に示される場合、このＤは、重水素の量が約１００％である（すなわち、重水素の存在量が少なくとも９０％～最大１００％の範囲である）、水素及び重水素の混合物を表す。ある特定の実施形態では、Ｄ中の重水素の存在量は、９５％～１００％、または９７％～１００％である。重水素（^{2}Ｈ）は、^{1}Ｈ水素の安定した非放射性同位体であり、２．０１４の原子

量を有する。水素は、同位体^{1}Ｈ水素（すなわち、プロチウム）、重水素（^{2}Ｈ）、及びトリチウム（^{3}Ｈ）の混合物として自然に生じる。重水素の天然存在量は、０．０１５％である。当業者は、Ｈ原子を有するすべての化合物において、Ｈ原子が、実際には、^{1}Ｈ水素、重水素（^{2}Ｈ）、及びトリチウム（^{3}Ｈ）の混合物を表し、約０．０１５％が重水素であることを認識する。

【００５７】

開示される化合物の立体化学が構造によって命名または描写される場合、命名または描写される立体異性体は、他の立体異性体のすべてに対して、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９５重量％、９９重量％、９９．５重量％、または９９．９重量％純粋である。他の立体異性体に対して純粋な重量パーセントは、すべての立体異性体の重量と比べた１つの立体異性体の重量の比率である。単一の鏡像異性体が構造によって命名または描写される場合、描写または命名される鏡像異性体は、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％、９９．５％、または９９．９％光学的に純粋である。光学純度パーセントは、面積パーセントを使用してキラル液体クロマトグラフィーによって決定される。

【００５８】

本明細書で使用される場合の「ａ」及び「ａｎ」という用語は、文脈が不適切でない限り、「１つ以上」を意味し、複数を含む。

【００５９】

本発明の１つ以上の化合物は、水、エタノールなどの医薬的に許容される溶媒とともに、非溶媒和形態及び溶媒和形態で存在し得、本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」とは、１つ以上の溶媒分子との本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン結合及び共有結合を伴う。ある特定の事例では、溶媒和物は、例えば、１つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に、単離することが可能であろう。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子がH_2Oである、溶媒和物である。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用され、本発明の方法によって治療される生物を指す。そのような生物としては、好ましくは、哺乳類（例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）が挙げられ、最も好ましくは、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６１】

「阻害する」、「阻害」、または「阻害すること」という用語は、生物学的活性またはプロセスのベースライン活性の減少を含む。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、対象における生物学的または医学的応答、例えば、治療前のベースラインレベルに対する酵素またはタンパク質活性の低減または阻害を誘発する化合物の量を指す。典型的には、化合物の「有効量」は、ある有益な変化または所望の結果（例えば、治療的、改善的、阻害的、または予防的結果）をもたらすために十分な量である。有効量は、１回以上の投与、適用、または投与量で投与することができ、特定の製剤または投与経路に限定されることを意図しない。本明細書で使用される場合、「治療すること」という用語は、状態、疾患、障害などの改善をもたらす任意の効果、例えば、軽減すること、低減すること、調節すること、改善すること、もしくは排除すること、またはその症状を改善することを含む。例えば、がんの治療は、腫瘍量が増加しない期間の延長（無増悪生存期間）、腫瘍量の低減、患者の全生存期間の延長、がんに関連する症状の改善、転移の予防、転移の減速などを意味し得る。自己免疫疾患の治療には、疾患の症状の低減、疾患の再燃間の時間の延長、疾患の寛解、疾患の悪化の予防などが含まれる。神経疾患の治療には、認知機能の改善、認知喪失率の低減、症状の

低減などが含まれ得る。

【００６３】

いくつかの実施形態では、治療は、１つ以上の症状が発症した後に施される。いくつかの実施形態では、治療は、症状の非存在下で施される。例えば、治療は、症状の発症前に（例えば、症状の病歴に照らして、及び／または遺伝的因子もしくは他の感受性因子に照らして）易罹患性の個体に施されてもよい。治療はまた、例えば、それらの再発を予防または遅延させるために、症状が消失した後にも継続されてもよい。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、組成物をインビボまたはエクスビボでの診断または治療用途に特に好適なものにする、活性剤と、不活性または活性の担体、アジュバント、またはビヒクルとの組み合わせを指す。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体、アジュバント、及び／またはビヒクル」という用語は、ともに製剤化される化合物の薬理活性を破壊しない任意の非毒性担体、アジュバント、及び／またはビヒクルを指す。本発明の組成物で使用される医薬的に許容される担体、アジュバント、及び／またはビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば、ソルビン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、エマルション（例えば、油／水または水／油乳エマルションなど）、及び様々な種類の湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。組成物はまた、安定剤及び／または防腐剤を含むこともできる。担体、ビヒクル、及びアジュバントの例については、例えば、Ｍａｒｔｉｎ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ［１９７５］を参照されたい。

【００６６】

「組み合わせ」という用語は、同時、別個、または連続投与を指す。本開示の一態様では、「組み合わせ」は、同時投与を指す。本開示の別の態様では、「組み合わせ」は、別個の投与を指す。本開示の別の態様では、「組み合わせ」は、連続投与を指す。投与が別個または連続である場合、１つ以上の追加の治療剤の投与の遅延は、組み合わせの有益な効果を失わないように設計された間隔で行われる。

【００６７】

本明細書の全体を通して、組成物が具体的な構成要素を有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、もしくは含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と説明される場合、またはプロセス及び方法が具体的なステップを有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、もしくは含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と説明される場合、追加的に、列挙された構成要素から本質的になるか、またはそれらからなる本発明の組成物が存在すること、及び列挙された処理ステップから本質的になるか、またはそれらからなる本発明によるプロセス及び方法が存在することが企図される。

【００６８】

本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」という用語は、方法または組成物に不可欠であるが、不可欠であるか否かにかかわらず、不特定の要素の包含を受け入れる、化合物、使用、組成物、方法、及びそのそれぞれの成分（複数可）を参照して使用される。「からなる」という用語は、実施形態のその説明に列挙されていない任意の要素を除く、本明細書に記載される化合物、使用、組成物、方法、及びそのそれぞれの成分（複数可）を指す。「から本質的になる」という用語は、所与の実施形態に必要とされる要素を指す。この用語は、その実施形態の基

本的かつ新規の機能的特性（複数可）に実質的に影響を及ぼさない要素の存在を可能にする。

【００６９】

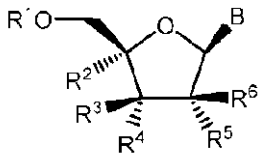
一般的に、パーセンテージを指定する組成物は、別途明記されない限り、重量％である。

【００７０】

Ｉ．例示的な化合物の説明

第１の実施形態では、本開示は、式Ｉの化合物：

【化１２】

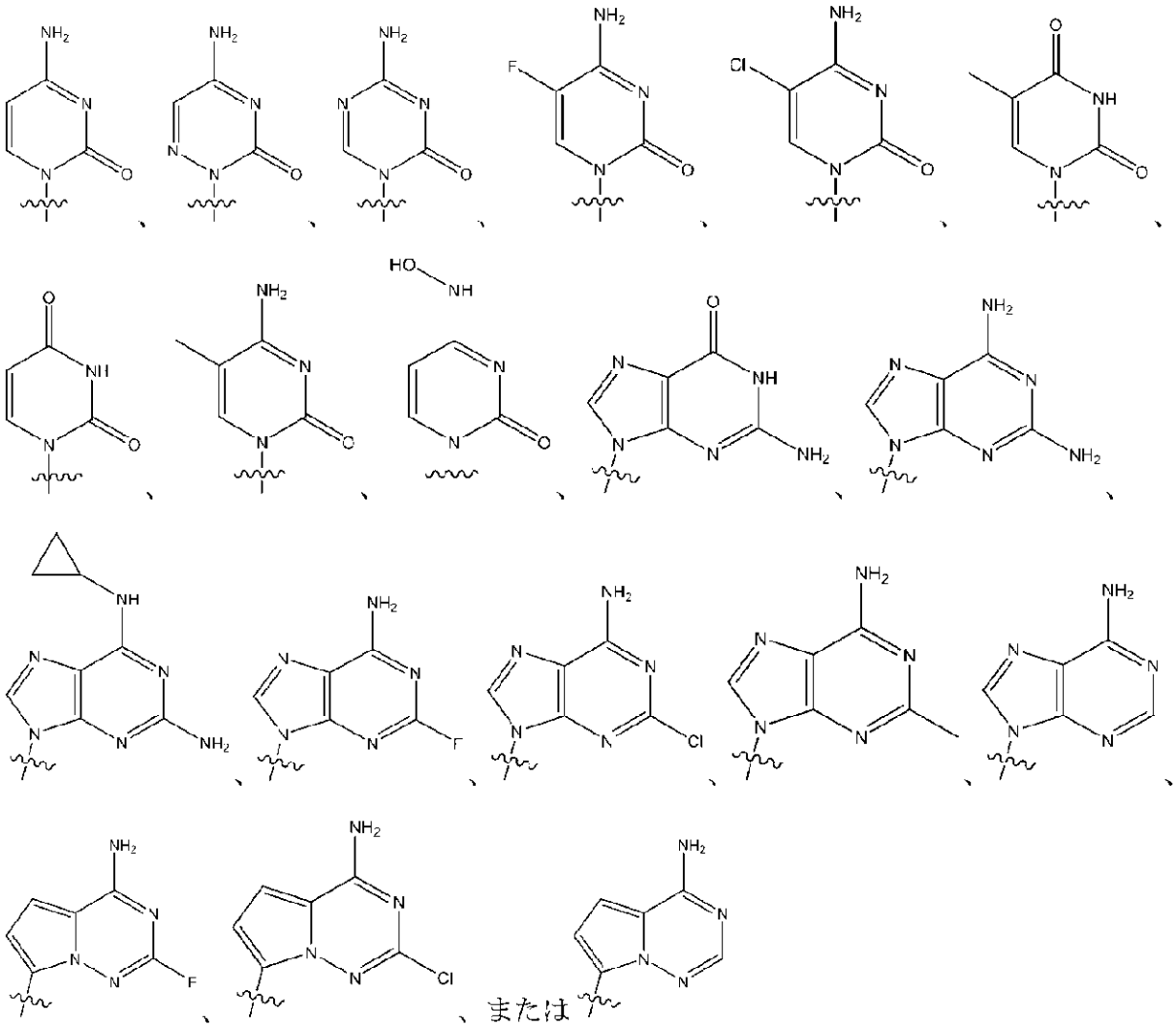


(I)

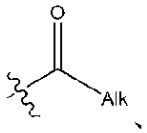
またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

Ｂは、

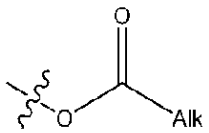
【化１３】



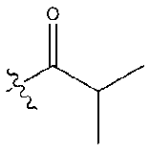
であり、
R^1は、－Ｈまたはであり
【化１４】



Ａｌｋは、各出現について独立して、C_2－C_6脂肪族基であり、
R^2は、－Ｈ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、C_1－C_3ヒドロキシアルキル、シクロプロピル、－ＣＮ、－N_3、－Ｏ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、
R^3は、－Ｈであり、
R^4は、－ＯＨ、－Ｃｌ、－ＯＣH_3、－Ｆ、－N_3、または
【化１５】

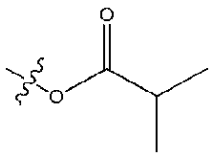


であり、
R^5は、－Ｈまたは－Ｆであり、
R^6は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_4ハロ脂肪族、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨである。
【００７１】
第２の実施形態では、式ＩのR^1及びR^4の選択肢に組み込まれるＡｌｋは、各出現について独立して、エチル、プロピル、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、またはイソ－ブチルであり、残りの変数は、式Ｉについて上記に記載されるとおりである。
【００７２】
第３の実施形態では、式Ｉ中のR^1は、－Ｈまたは
【化１６】

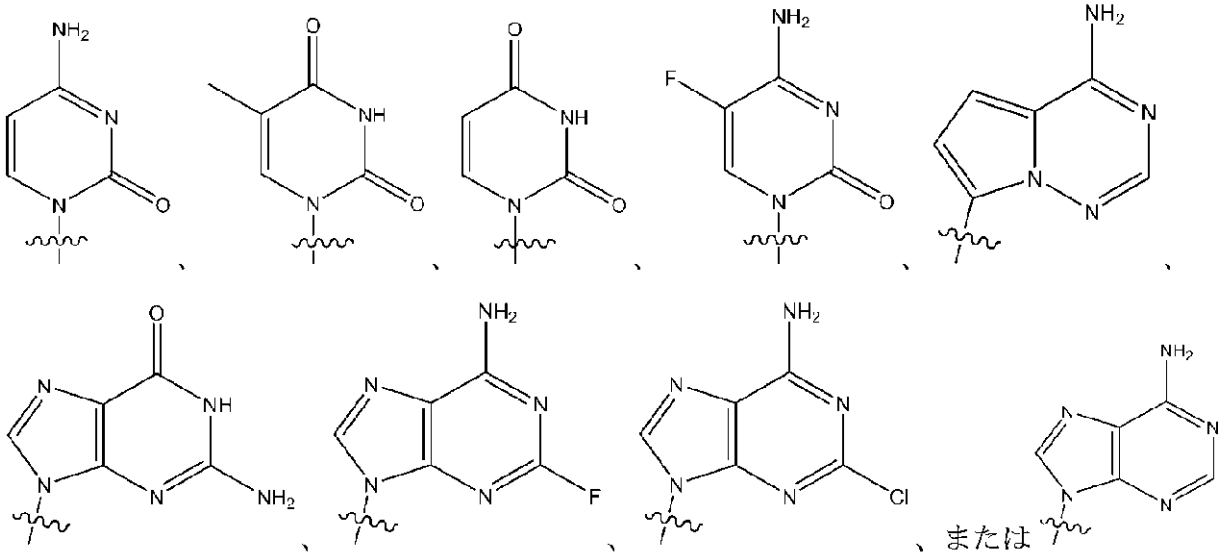


であり、残りの変数は、式Ｉについて上記に記載されるとおりである。
【００７３】
第４の実施形態では、式Ｉ中のR^1は、－Ｈであり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。
【００７４】
第５の実施形態では、式Ｉ中のR^5は、－Ｈであり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。
【００７５】
第６の実施形態では、式Ｉ中のR^2は、－Ｈではなく、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００７６】
第７の実施形態では、式Ｉ中のＲ^{4}は、－ＯＨまたは
【化１７】

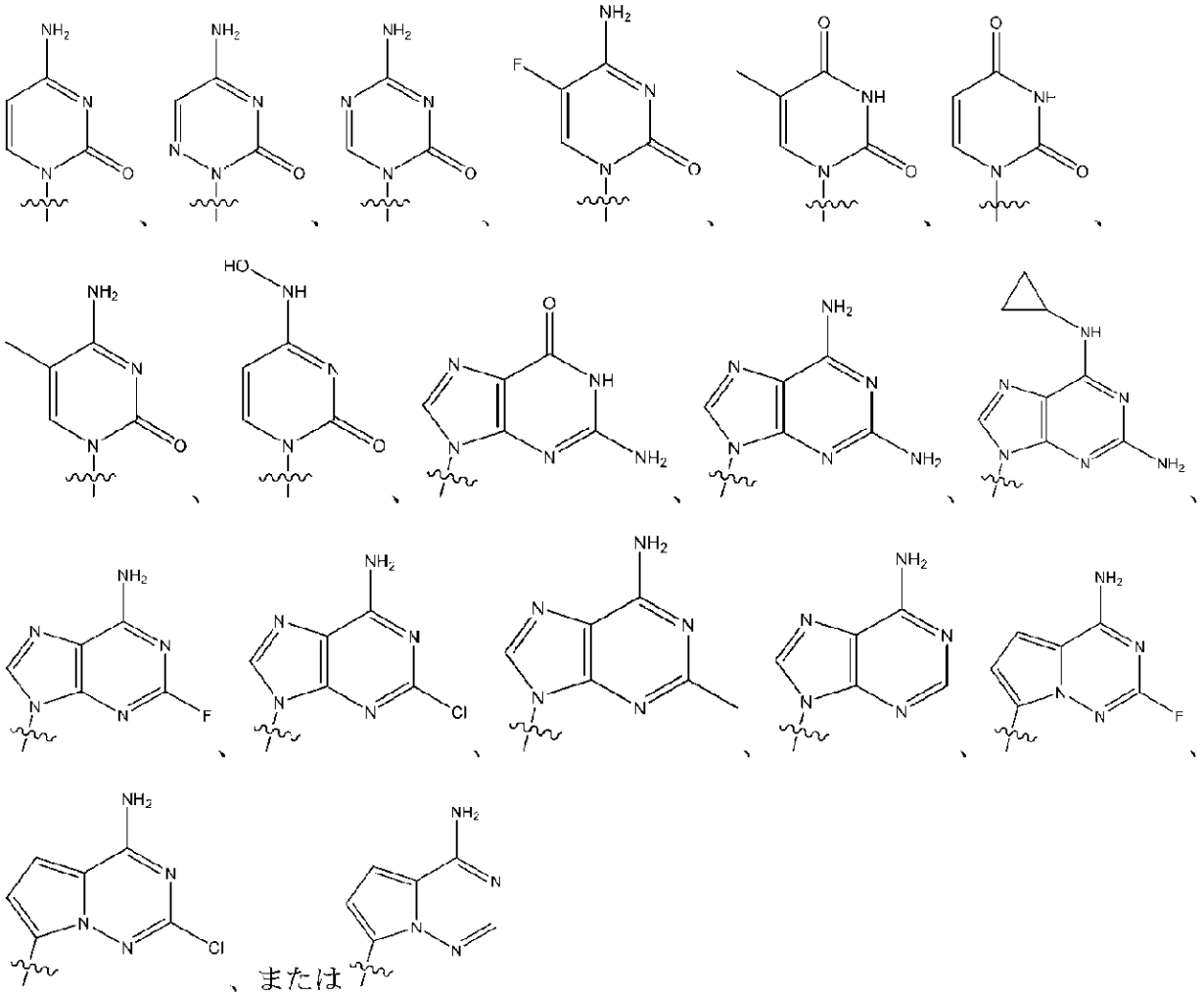


であり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。
【００７７】
第８の実施形態では、式Ｉ中のＲ^{6}は、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－ＣＨ$_{2}$Ｃｌであり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。
【００７８】
第９の実施形態では、式Ｉ中のＲ^{6}は、－Ｈまたは－Ｆであり、残りの変数は、式Ｉについて、または上記の実施形態１～７のうちのいずれかについて記載されるとおりである。
【００７９】
第１０の実施形態では、式Ｉ中のＲ^{6}は、－Ｈであり、残りの変数は、式Ｉについて、または上記の実施形態１～７のうちのいずれかについて記載されるとおりである。
【００８０】
第１０の実施形態では、式Ｉ中のＲ^{6}は、－Ｆであり、残りの変数は、式Ｉについて、または上記の実施形態１～７のうちのいずれかについて記載されるとおりである。
【００８１】
第１２の実施形態では、式Ｉ中のＢは、
【化１８】



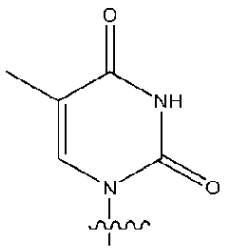
であり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。
【００８２】
さらなる実施形態では、Ｂは、

【化１９】



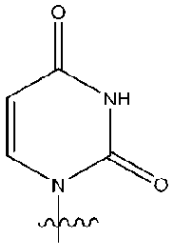
である。この実施形態の一態様では、Ｂは、

【化２０】



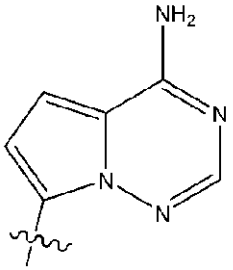
である。この実施形態の別の態様では、Ｂは、

【化２１】



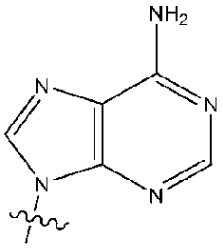
である。この実施形態の別の態様では、Ｂは、

【化２２】



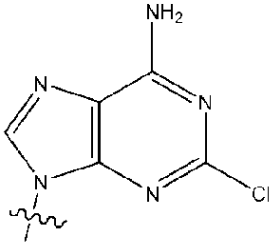
である。この実施形態のさらなる態様では、Ｂは、

【化２３】



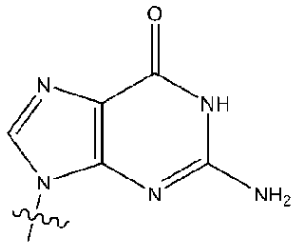
である。この実施形態の別の態様では、Ｂは、

【化２４】



である。この実施形態の一態様では、Ｂは、

【化２５】

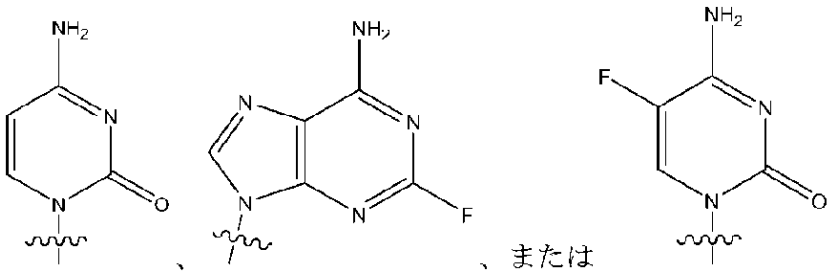


である。第１２の実施形態のこれらの態様のうちのいずれかでは、式Ｉの残りの変数は、開示される実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００８３】

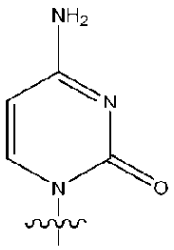
第１３の実施形態では、式Ｉ中のＢは、

【化２６】



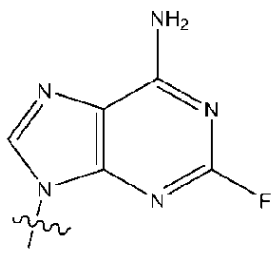
であり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。この実施形態の一態様では、Ｂは、

【化２７】



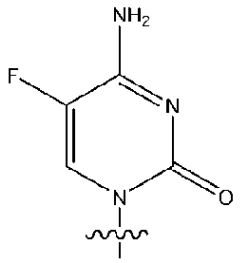
である。この実施形態の別の態様では、Ｂは、

【化２８】



である。この実施形態のさらなる態様では、Ｂは、

【化２９】



である。第１３の実施形態のこれらの態様のうちのいずれかでは、式Ｉの残りの変数は、開示される実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００８４】

第１４の実施形態では、式Ｉ中のR^2は、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＣｌ$_2$、－ＣＨＣｌＦ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、シクロプロピル、または－Ｃ≡ＣＨであり、残りの変数は、式Ｉについて、または前述の実施形態のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００８５】

第１５の実施形態では、式Ｉ中のR^2は、－Ｎ$_3$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、または－Ｃ≡ＣＨであり、残りの変数は、式Ｉについて、または実施形態１～１３のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。この実施形態の一態様では、R^2は、－Ｎ$_3$である。この実施形態の別の態様では、R^2は、－ＣＨ＝ＣＨ$_2$である。さらなる態様では、R^2は、－ＣＨ$_2$Ｆである。この実施形態の任意の態様では、残りの変数は、式Ｉについて、または実施形態１～１３のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００８６】

第１６の実施形態では、式Ｉ中のR^2は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－Ｃ≡ＣＨであり、残りの変数は、式Ｉについて、または実施形態１～１３のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００８７】

第１７の実施形態では、式Ｉ中のR^2は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－Ｃ≡ＣＨであり、残りの変数は、式Ｉについて、または実施形態１～１３のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。この実施形態の一態様では、R^2は、－ＣＨ$_2$Ｃｌである。この実施形態の別の態様では、R^2は、－Ｃ≡ＣＨである。この実施形態の任意の態様では、残りの変数は、式Ｉについて、または実施形態１～１３のうちのいずれかについて上記に記載されるとおりである。

【００８８】

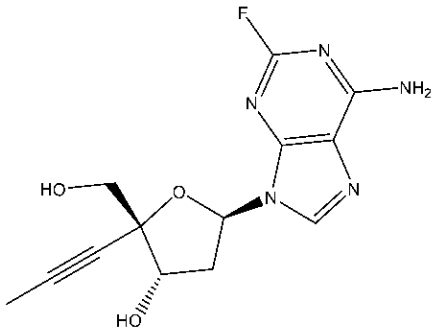
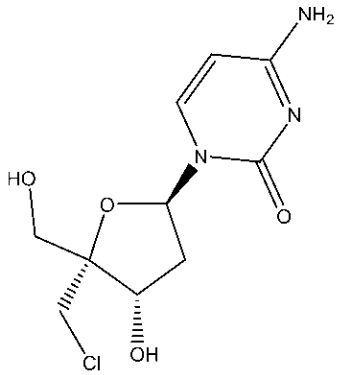
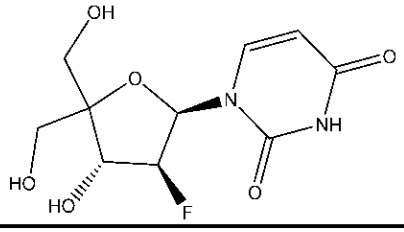
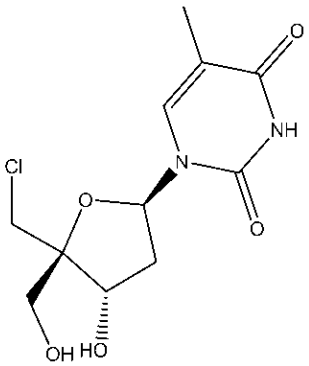
第１８の実施形態では、式Ｉの化合物中で、R^4は、－ＯＨであり、R^5は、－Ｈであり、R^6は、－Ｈであり、残りの変数は、上記の実施形態１、２、３、４、１２、１３、１４、１５、１６、及び１７のうちのいずれかで上記に記載されるとおりである。この実施形態の一態様では、式ＩのR^2は、－ＣＨ$_2$Ｃｌであり、残りの変数は、上記の第１～第４の実施形態に記載されるとおりである。

【００８９】

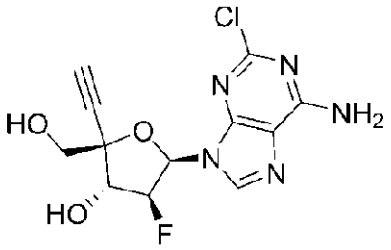
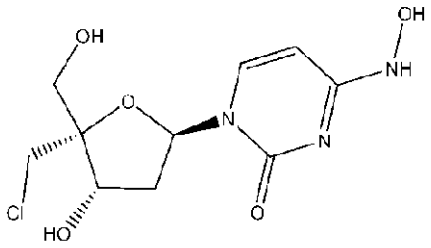
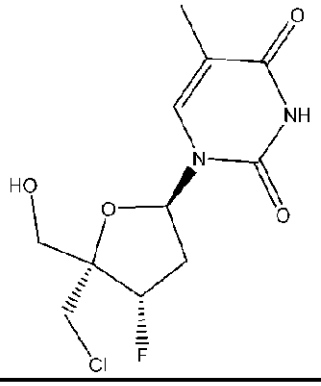
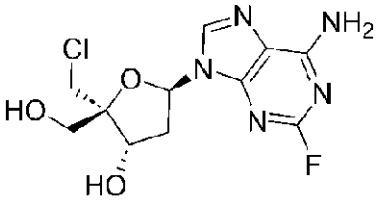
第１９の実施形態では、式Ｉの化合物は、表１：

【表１－１】

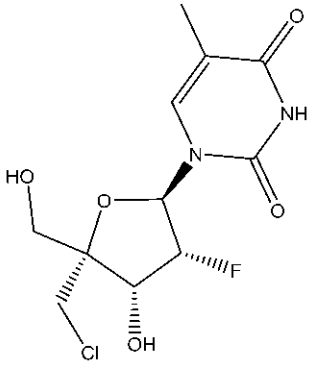
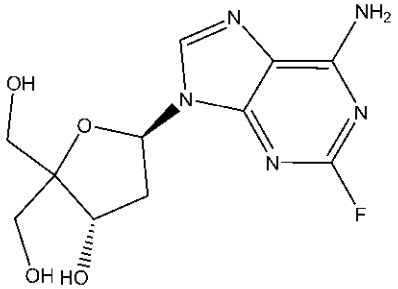
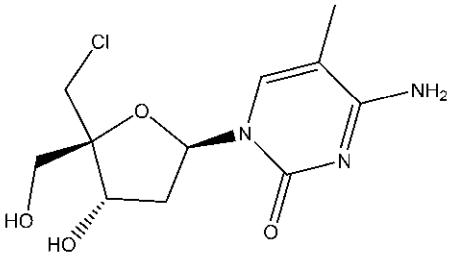
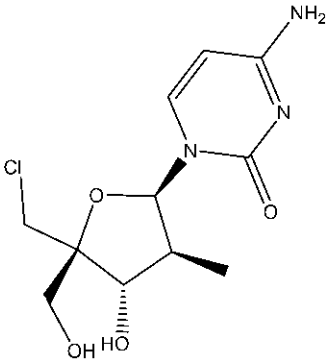
表１.

化合物番号	構造	名称
1		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール
2		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
3		1-((2R,3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5,5-ビス(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
4		1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

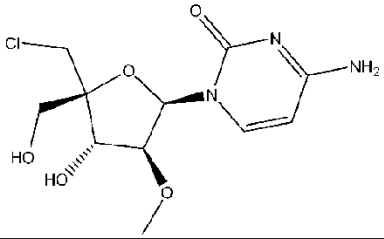
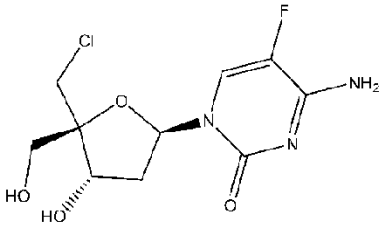
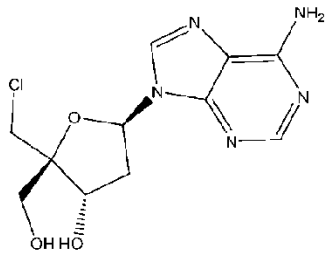
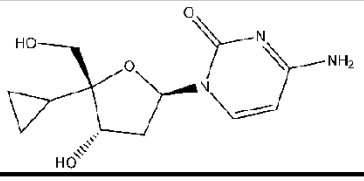
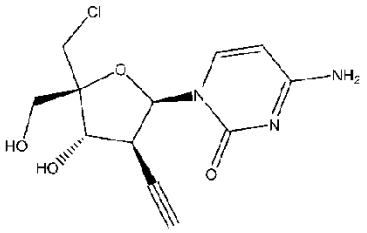
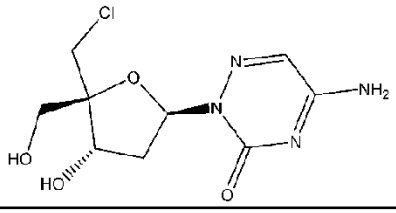
【表１－２】

化合物番号	構造	名称
5		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
6		1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-(ヒドロキシアミノ)ピリミジン-2(1H)-オン
7		1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
8		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(クロロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール

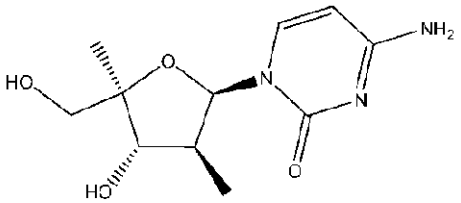
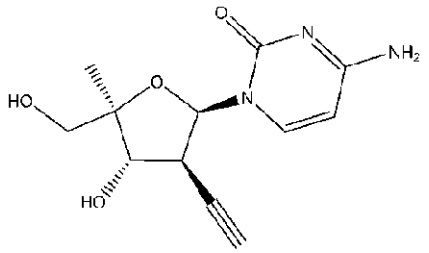
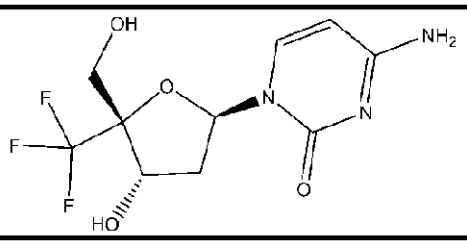
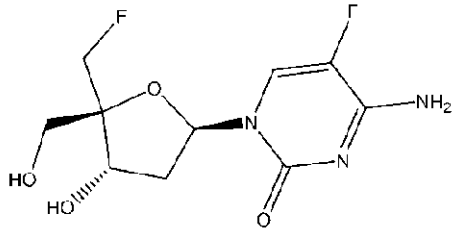
【表１－３】

化合物番号	構造	名称
9		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
10		((3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2,2-ジイル)ジメタノール
11		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン
12		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

【表１－４】

化合物番号	構造	名称
13		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
14		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
15		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-(クロロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
16		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
17		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-3-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
18		5-アミノ-2-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

【表１－５】

化合物番号	構造	名称
19		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
20		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
21		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
22		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

またはその医薬的に許容される塩から選択される。一態様では、式Ｉの化合物は、表１の化合物から選択される。

【００９０】

第２０の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、もしくは１－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。ある特定の実施形態では、化合物は、本明細書の表１、１－Ａ、または１－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、本明細書の表１もしくは１－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、本明細書の表１または１－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ｂの化合物である。

【００９１】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、もしくは１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、または１－Ｃの化合物を提供する。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ｃの化合物である。

【００９２】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、もしくは１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＩ、式ＩＩＩ、もしくは式ＩＶの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、または１－Ｃの化合物を提供し、化合物は、式ＩＩ、式ＩＩＩ、または式ＩＶの化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、もしくは１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、または１－Ｃの化合物を提供し、化合物は、式ＩＩの化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、もしくは１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＩＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、または１－Ｃの化合物を提供し、化合物は、式ＩＩＩの化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、もしくは１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＶの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、または１－Ｃの化合物を提供し、化合物は、式ＩＶの化合物である。

【００９３】

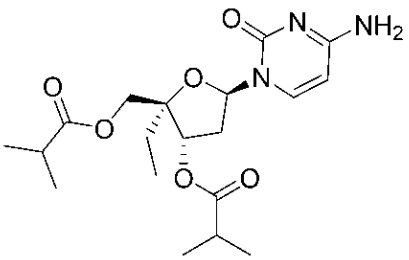
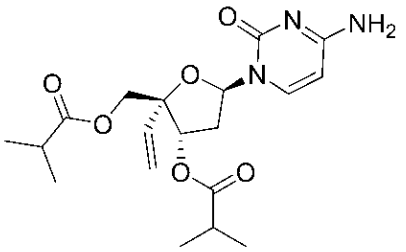
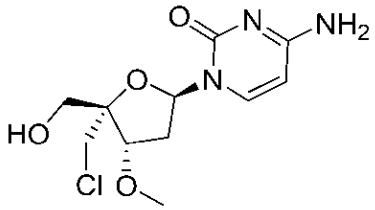
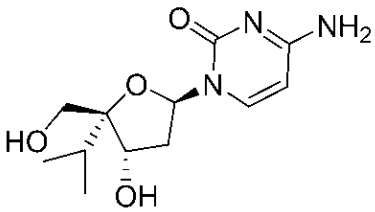
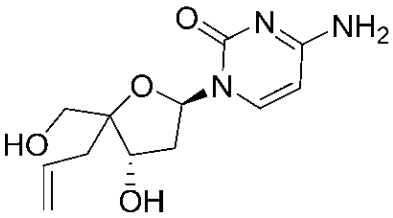
ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、もしくは１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、または１－Ｃの化合物を提供する。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、以下の表１－Ｃの化合物である。

【００９４】

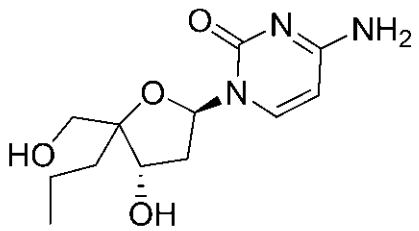
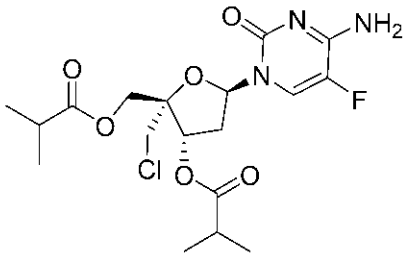
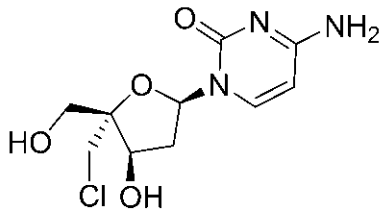
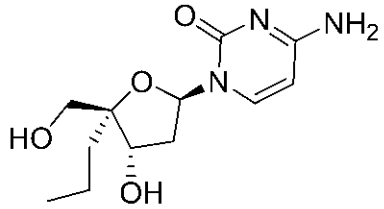
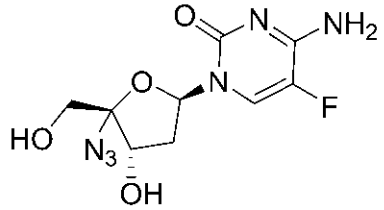
ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、もしくは１－Ｄの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＩ、式ＩＩＩ、もしくは式ＩＶの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、または１－Ｄの化合物を提供し、化合物は、式ＩＩ、式ＩＩＩ、または式ＩＶの化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、もしくは１－Ｄの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、または１－Ｄの化合物を提供し、化合物は、式ＩＩの化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、もしくは１－Ｄの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＩＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、または１－Ｄの化合物を提供し、化合物は、式ＩＩＩの化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、もしくは１－Ｄの化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供し、化合物は、式ＩＶの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書の表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、または１－Ｄの化合物を提供し、化合物は、式ＩＶの化合物である。

【表２－１】

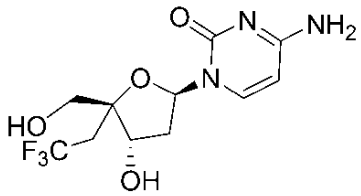
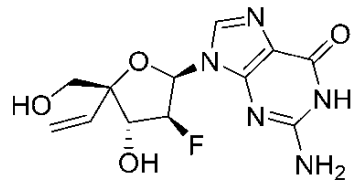
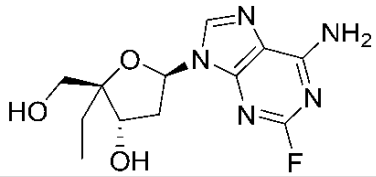
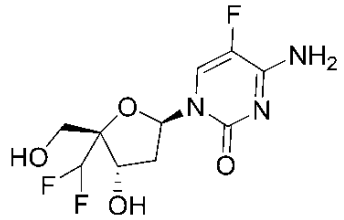
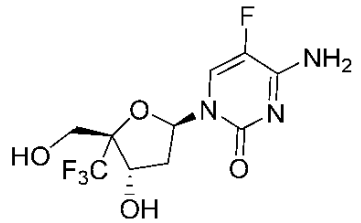
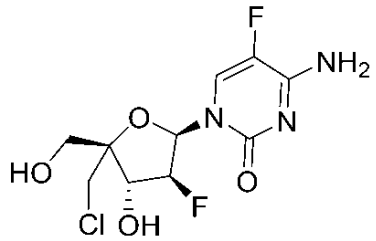
表１－A.

化合物番号	構造	名称
52		(2R,3S,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-エチル-2-((イソブチリルオキシ)-メチル)テトラヒドロフラン-3-イルイソブチレート
53		(2R,3S,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-((イソブチリルオキシ)メチル)-2-ビニルテトラヒドロフラン-3-イルイソブチレート
54		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
55		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-イソプロピルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
56		1-((2R,4S)-5-アリル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-アミノピリミジン-2(1H)-オン

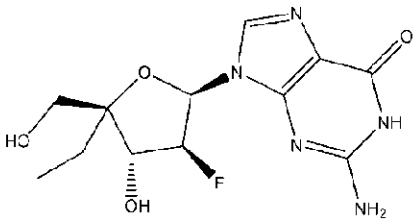
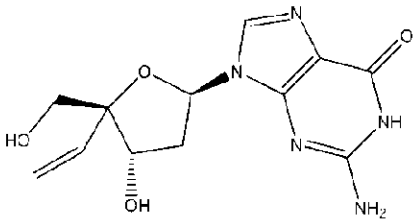
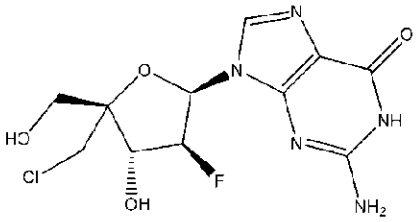
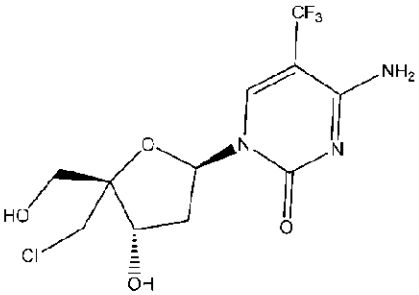
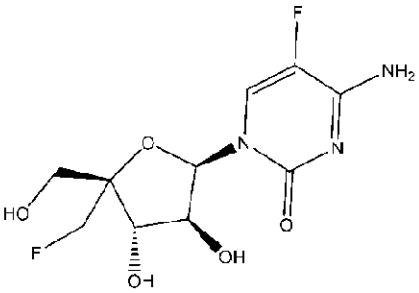
【表２－２】

化合物番号	構造	名称
57		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-プロピルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン 4-アミノ-1-((2R,4S)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-プロピルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
58		(2R,3S,5R)-5-(4-アミノ-5-フルオロ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(クロロメチル)-2-((イソブチリルオキシ)-メチル)テトラヒドロフラン-3-イルイソブチレート
59		4-アミノ-1-((2R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
60		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-プロピルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
61		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン

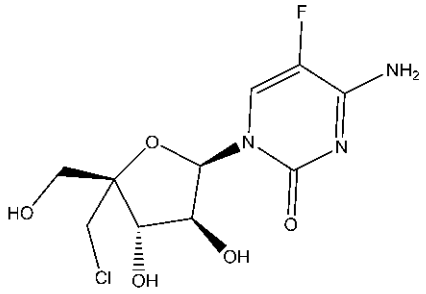
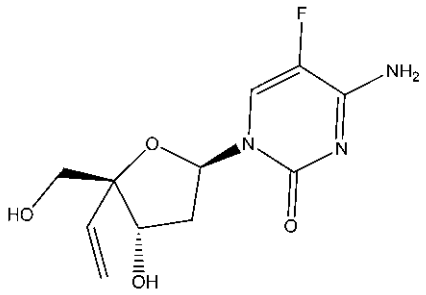
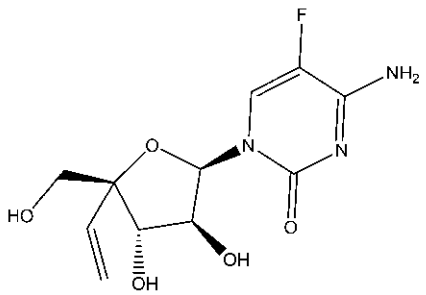
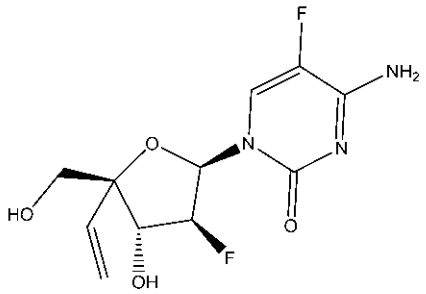
【表２－３】

化合物番号	構造	名称
62		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
63		2-アミノ-9-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
64		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
65		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
66		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
67		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン

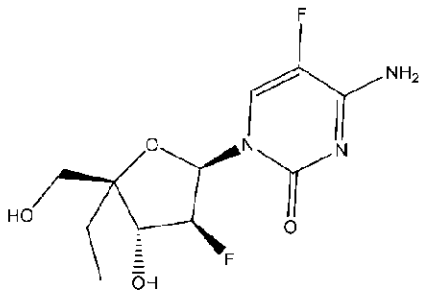
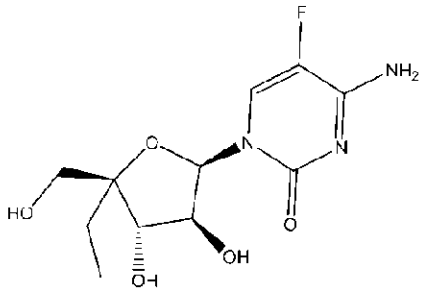
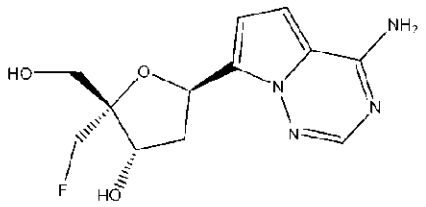
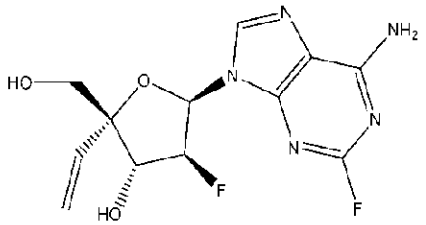
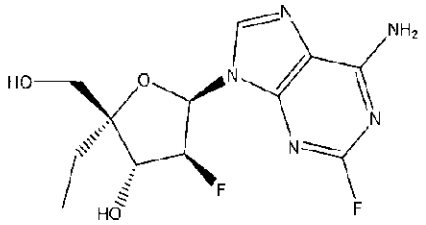
【表２－４】

化合物番号	構造	名称
68		2-アミノ-9-((2R,3S,4R,5R)-5-エチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
69		2-アミノ-9-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
70		2-アミノ-9-((2R,3S,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
71		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-2(1H)-オン
72		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

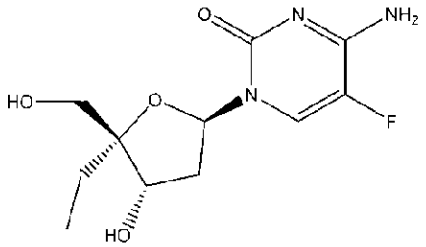
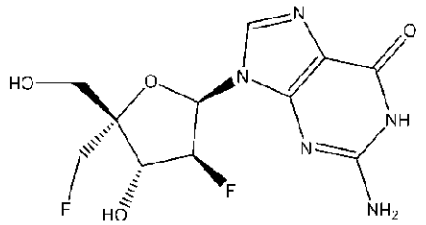
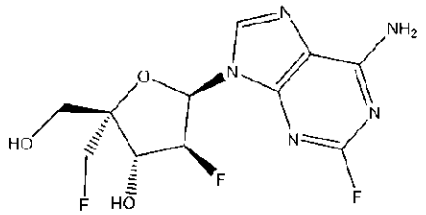
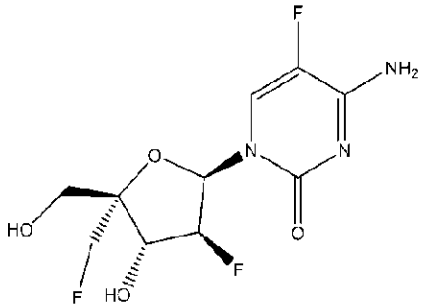
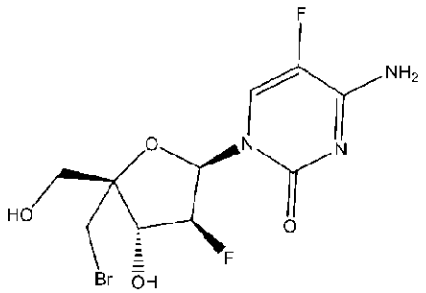
【表２－５】

化合物番号	構造	名称
73		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
74		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
75		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
76		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

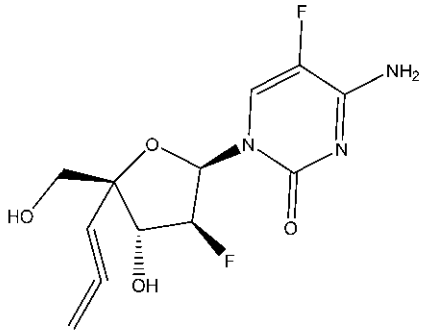
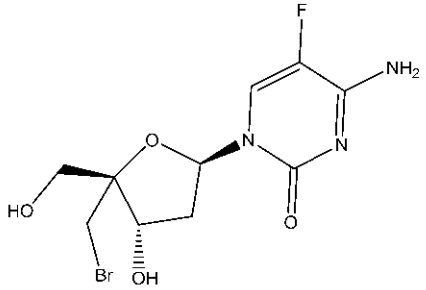
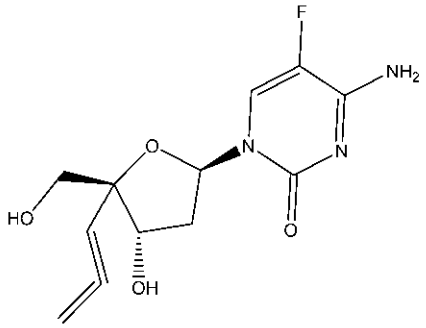
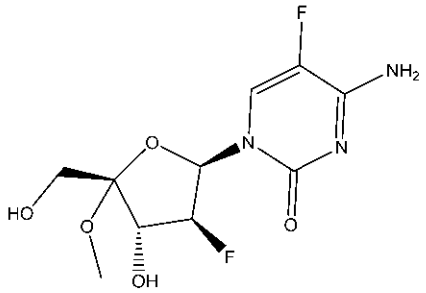
【表２－６】

化合物番号	構造	名称
77		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
78		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-エチル-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
79		(2R,3S,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-(フルオロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-3-オール
80		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-2-ビニルテトラヒドロフラン-3-オール
81		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチル-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-3-オール

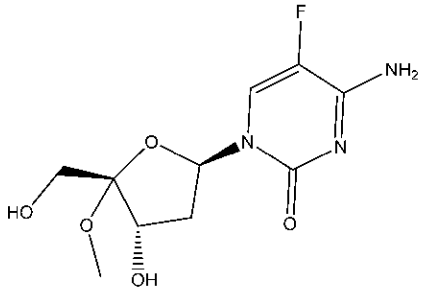
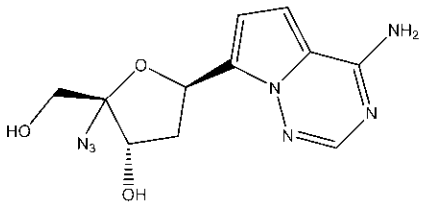
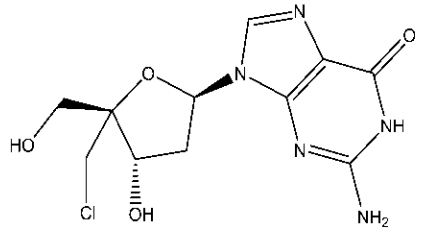
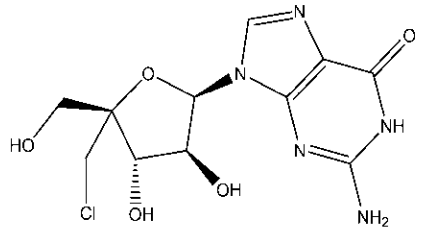
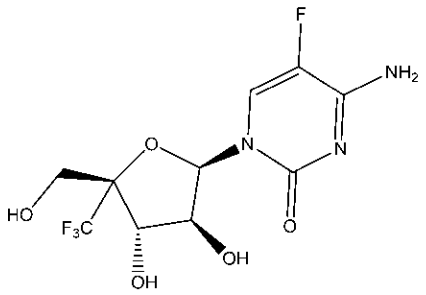
【表２－７】

化合物番号	構造	名称
82		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-エチル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
83		2-アミノ-9-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
84		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(フルオロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
85		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
86		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(ブロモメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン

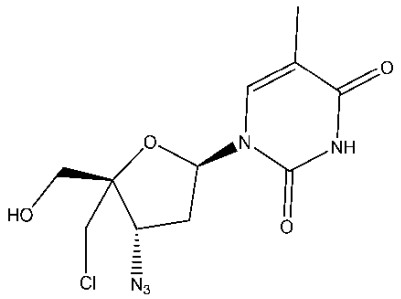
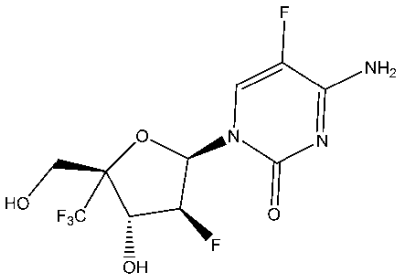
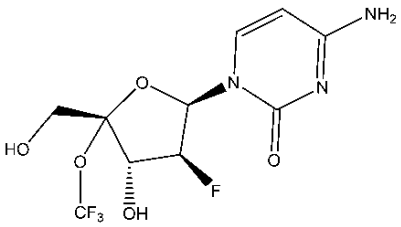
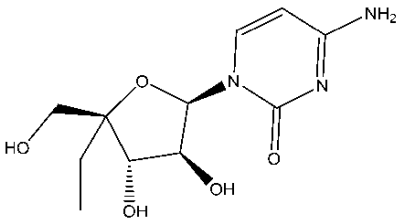
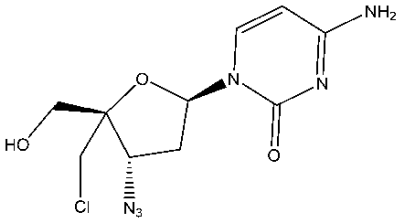
【表２－８】

化合物番号	構造	名称
87		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(プロパ-1,2-ジエン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
88		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(ブロモメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
89		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(プロパ-1,2-ジエン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
90		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

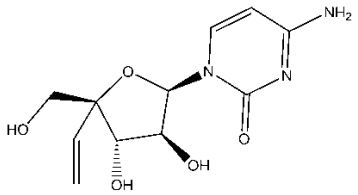
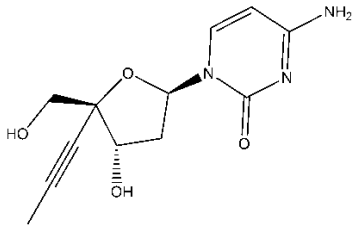
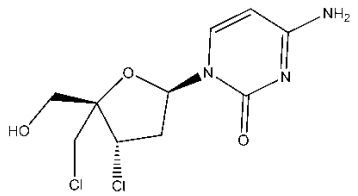
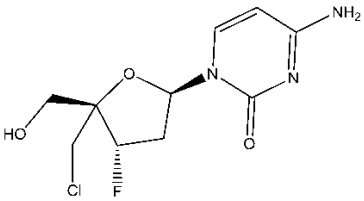
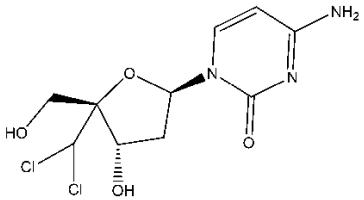
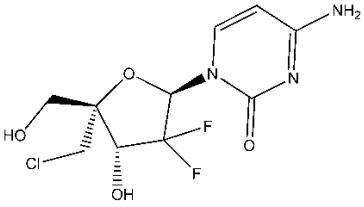
【表２－９】

化合物番号	構造	名称
91		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
92		(2R,3S,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-アジド-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
93		2-アミノ-9-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
94		2-アミノ-9-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
95		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン

【表２－１０】

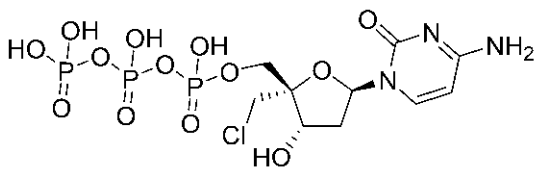
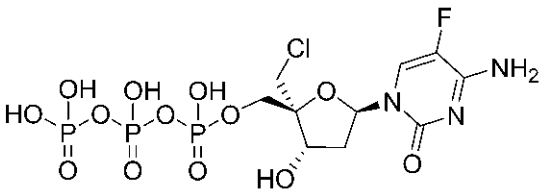
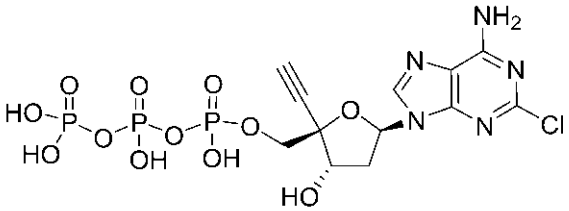
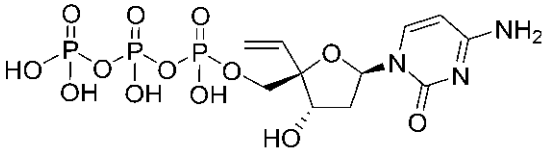
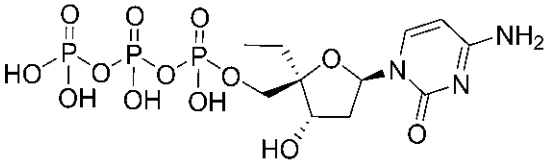
化合物番号	構造	名称
96		1-((2R,4S,5S)-4-アジド-5-(クロロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
97		4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
98		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
99		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-エチル-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
100		4-アミノ-1-((2R,4S,5S)-4-アジド-5-(クロロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

【表２－１１】

化合物番号	構造	名称
101		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
102		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
103		4-アミノ-1-((2R,4S,5S)-4-クロロ-5-(クロロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
104		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
105		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(ジクロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
119		4-アミノ-1-((2R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

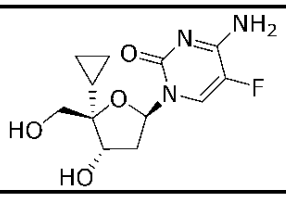
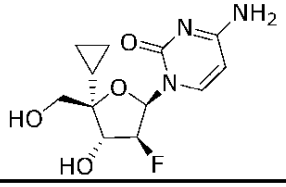
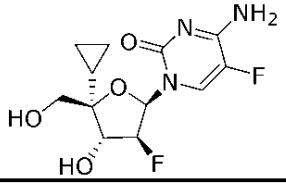
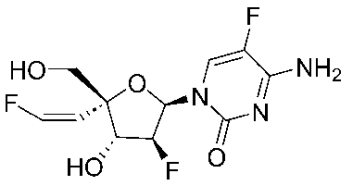
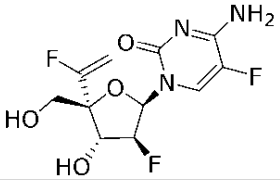
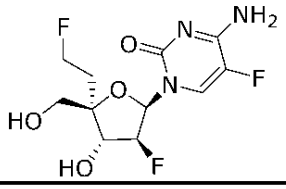
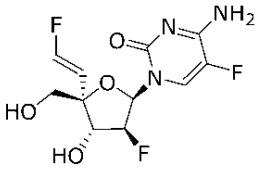
【表３】

表１－Ｂ．

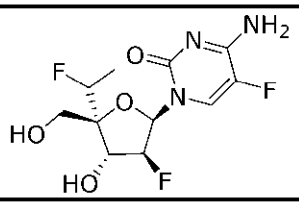
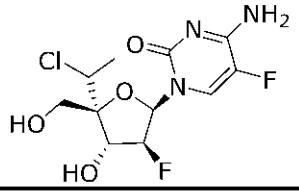
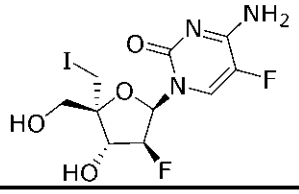
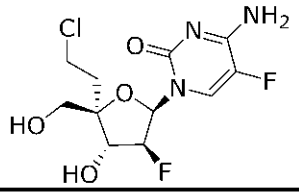
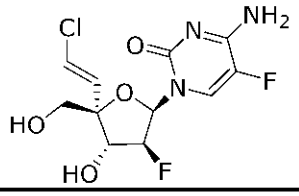
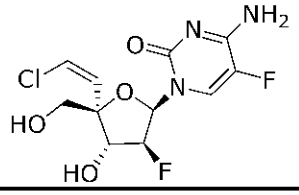
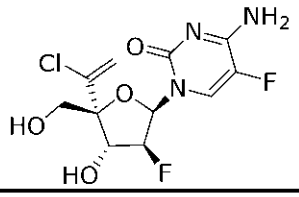
化合物	構造
2-TP	
14-TP	
25-TP	
43-TP	
44-TP	

【表４－１】

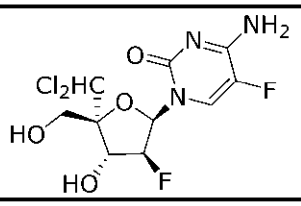
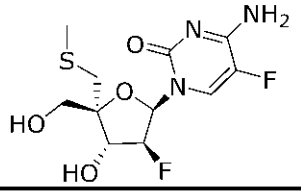
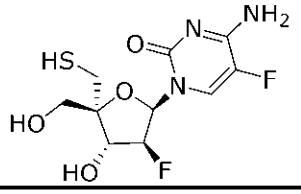
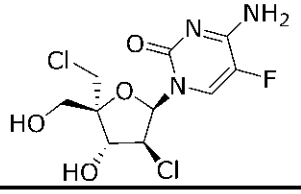
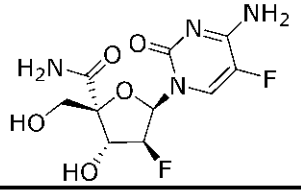
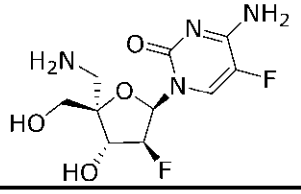
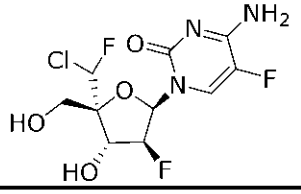
表１－Ｃ．

化合物	構造
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

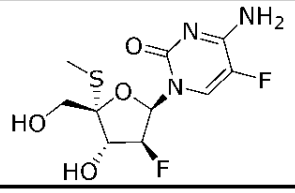
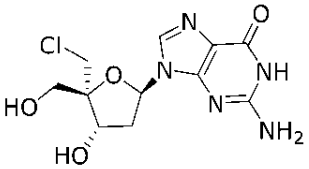
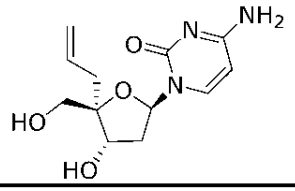
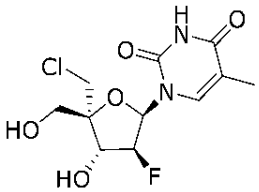
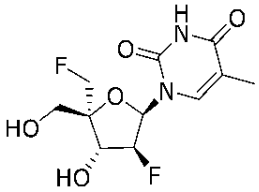
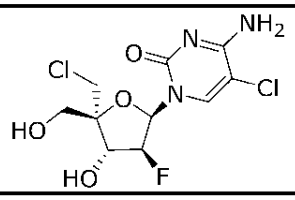
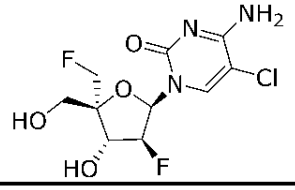
【表４－２】

化合物	構造
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

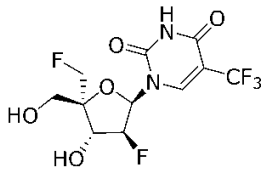
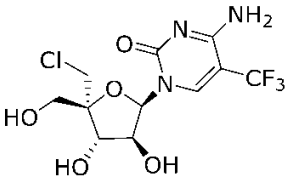
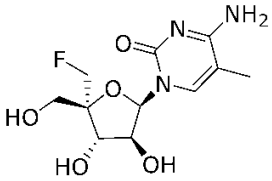
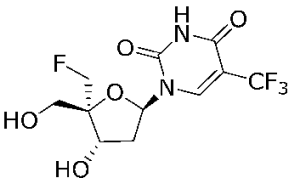
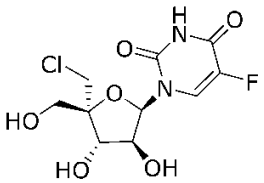
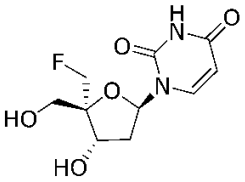
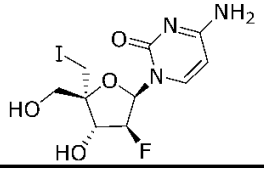
【表４－３】

化合物	構造
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

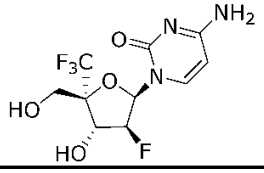
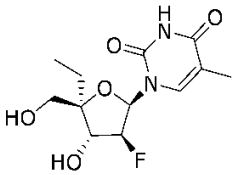
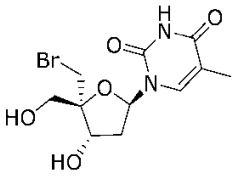
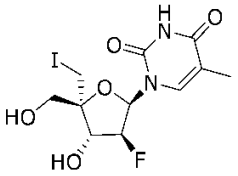
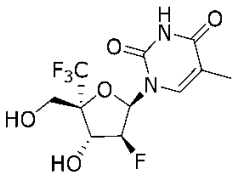
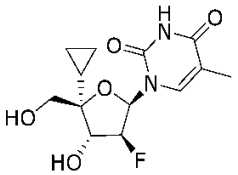
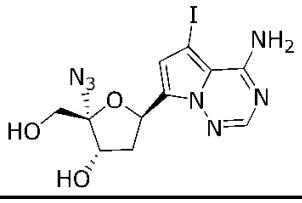
【表４－４】

化合物	構造
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

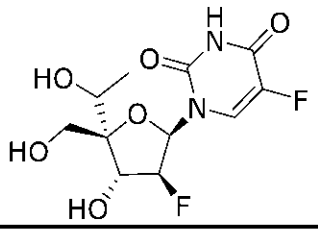
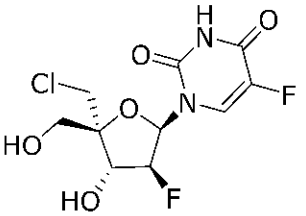
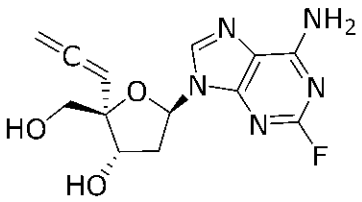
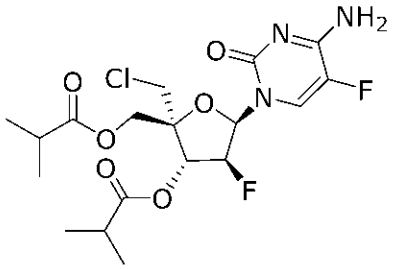
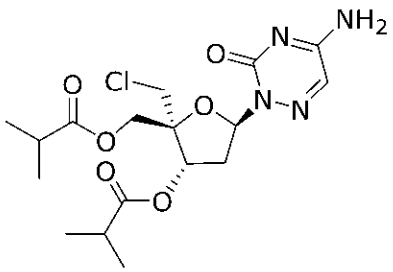
【表４－５】

化合物	構造
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

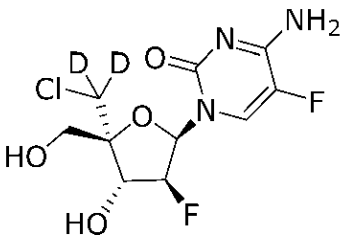
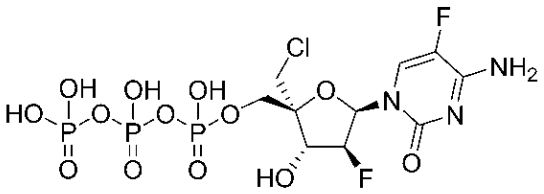
【表４－６】

化合物	構造
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

【表４－７】

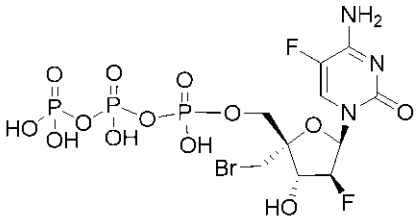
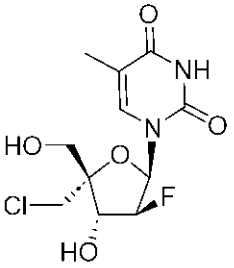
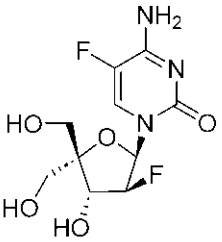
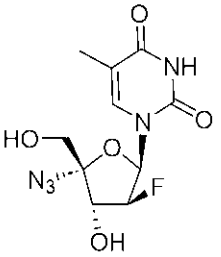
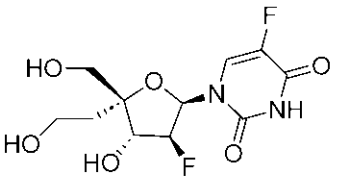
化合物	構造
162	
163	
164	
173	
174	

【表４－８】

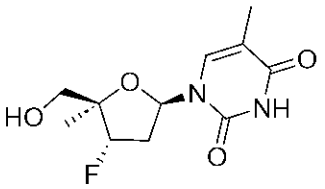
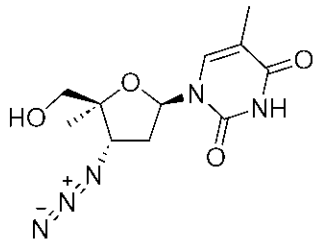
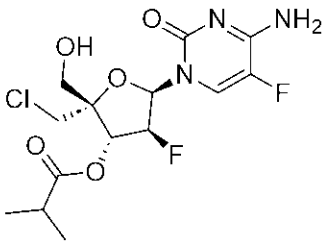
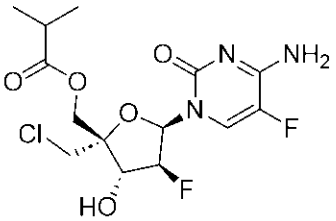
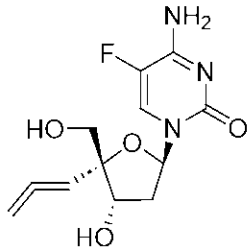
化合物	構造
175	
67-TP	

【表５－１】

表１－D.

化合物番号	構造
86-TP	
176	
177	
178	
179	

【表５－２】

化合物番号	構造
180	
181	
182	
183	
184	

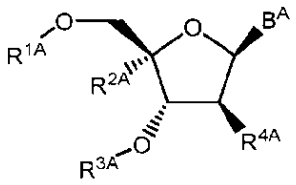
【００９５】

第２２の実施形態は、上記の実施形態のうちのいずれかに記載される式Ｉによる化合物、またはその医薬的に許容される塩と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物である。別の実施形態は、上記の実施形態のうちのいずれかに記載される化合物、またはその医薬的に許容される塩と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物である。別の実施形態は、本明細書の実施形態のうちのいずれかに記載される化合物、またはその医薬的に許容される塩と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物である。

【００９６】

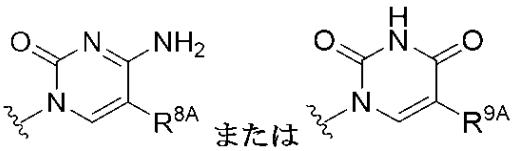
上記の実施形態のうちのいずれかの一態様は、式Ｉの化合物から表２の化合物を除外する。上記の実施形態のうちのいずれかの別の態様は、式Ｉの化合物から表２、２－Ａ、及び２－Ｂの化合物を除外する。

【００９７】
本発明は、本明細書では、式Ｉ－Ａによる化合物：
【化３０】



(I-A)

またはその医薬的に許容される塩をさらに提供し、式中、
R^{1A}は、－Ｃ（Ｏ）R^{5A}、水素、または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であり、
R^{2A}は、（ｉ）ハロメチル、Ｃ$_{1-3}$脂肪族、もしくはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－Ｎ$_3$であり、
R^{3A}は、－Ｃ（Ｏ）R^{5A}または水素であり、
R^{4A}は、ハロ、水素、または－ＯＨであり、
R^{5A}は、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^{6A}）－Ｎ（R^{7A}）$_2$、フェニル、－ＣＨ$_2$－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換され、
R^{6A}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは水素であり、当該Ｃ$_{1-6}$アルキルは、フェニルで任意選択的に置換され、
R^{7A}は、各出現について独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）フルオレニルを表し、
R^{8A}は、水素、ハロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$であり、
R^{9A}は、ハロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$であり、
R^{10A}は、各出現について独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、またはハロを表し、
B^Aは、
【化３１】



であり、
ｍは、０、１、または２であり、
R^{4A}が水素である場合、R^{1A}及びR^{3A}のうちの少なくとも１つが－Ｃ（Ｏ）R^{5A}であることを条件とし、
R^{3A}が水素であり、R^{4A}がハロまたは－ＯＨであり、R^{1A}が水素または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である場合、R^{8A}がハロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$であることを条件とする。
【００９８】
概して上記に記載されるように、R^{1A}は、－Ｃ（Ｏ）R^{5A}、水素、または－Ｐ（Ｏ

）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、水素または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}または水素である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、水素である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【００９９】

概して上記に記載されるように、Ｒ^{2A}は、（ｉ）ハロメチル、Ｃ$_{1-3}$脂肪族、もしくはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－Ｎ$_3$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、ハロメチルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、Ｃ$_{1-3}$脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するハロメチルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_{1-3}$脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、－Ｎ$_3$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、ハロメチル、Ｃ$_{1-3}$脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。

【０１００】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｃｌである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、－ＣＨ$_2$Ｆである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、－ＣＤ$_2$Ｆ、－ＣＤ$_2$Ｂｒ、または－ＣＤ$_2$Ｃｌである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、－ＣＤ$_2$Ｆである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０１】

概して上記に記載されるように、Ｒ^{3A}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}または水素である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{3A}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5A}である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{3A}は、水素である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{3A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０２】

概して上記に記載されるように、Ｒ^{4A}は、ハロ、水素、または－ＯＨである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{4A}は、ハロである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{4A}は、フルオロである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{4A}は、水素である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{4A}は、－ＯＨである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０３】

概して上記に記載されるように、Ｒ^{5A}は、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6A}）－Ｎ（Ｒ^{7A}）$_2$、フェニル、－ＣＨ$_2$－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、Ｒ^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、Ｒ^{5A}は、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6A}）－Ｎ（Ｒ^{7A}）$_2$、フェニル、または－ＣＨ$_2$－フェニルを表し、各フェニルは、Ｒ^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、Ｒ^{5A}は、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、Ｒ^{5A}は、各出現について独立して、Ｃ$_{1-20}$ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、Ｒ^{5A}は、各出現について独立して、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6A}）－Ｎ（Ｒ^{7A}）$_2$を表す。ある特定の実施形態では、Ｒ^{5A}は、各出現について独立して、フェニルを

表し、各フェニルは、R^{10A}のm個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、各出現について独立して、－CH_2－フェニルを表し、各フェニルは、R^{10A}のm個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、C_{1-20}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、C_{1-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、－C（H）（R^{6A}）－N（R^{7A}）$_2$である。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、フェニルであり、各フェニルは、R^{10A}のm個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、－CH_2－フェニルであり、各フェニルは、R^{10A}のm個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^{5A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０４】

概して上記に記載されるように、R^{6A}は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換される。ある特定の実施形態では、R^{6A}は、C_{1-6}アルキルであり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換される。ある特定の実施形態では、R^{6A}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{6A}は、C_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{6A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０５】

概して上記に記載されるように、R^{7A}は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_3、－C（O）OC（CH_3）$_3$、－C（O）O（CH_2）フェニル、または－C（O）O（CH_2）－フルオレニルを表す。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、C_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、－C（O）CH_3である。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、－C（O）O（CH_2）フェニルである。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、－C（O）O（CH_2）フルオレニルである。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、－C（O）CH_3、－C（O）OC（CH_3）$_3$、－C（O）O（CH_2）フェニル、または－C（O）O（CH_2）フルオレニルを表す。ある特定の実施形態では、R^{7A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０６】

概して上記に記載されるように、R^{8A}は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、水素、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、水素、ハロ、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、水素、ハロ、または－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{8A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０７】

概して上記に記載されるように、R^{9A}は、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{9A}は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^{9A}は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^{9A}は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{9A}は、Ｆ、Ｂｒ、またはＣｌである。ある特定の実施形態では、R^{9A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０８】

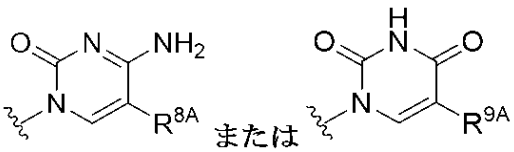
概して上記に記載されるように、R^{10A}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表す。ある特定の実

施形態では、R^{10A}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10A}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルコキシルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10A}は、各出現について独立して、C_{1-6}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10A}は、各出現について独立して、ハロを表す。ある特定の実施形態では、R^{10A}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロである。ある特定の実施形態では、R^{10A}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１０９】

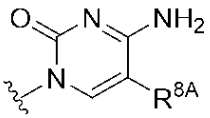
概して上記に記載されるように、B^Aは、

【化３２】



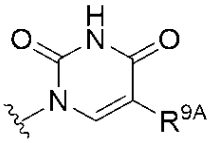
である。ある特定の実施形態では、B^Aは、

【化３３】



である。ある特定の実施形態では、B^Aは、

【化３４】



である。ある特定の実施形態では、B^Aは、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

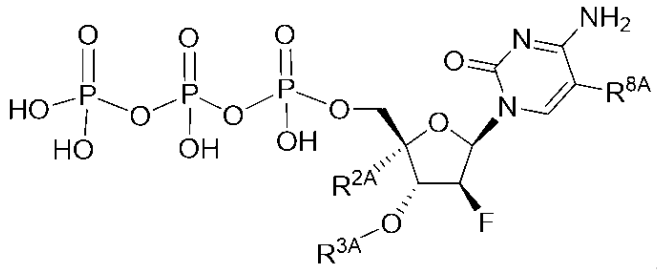
【０１１０】

概して上記に定義されるように、ｍは、０、１、または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０である。ある特定の実施形態では、ｍは、１である。ある特定の実施形態では、ｍは、２である。ある特定の実施形態では、ｍは、１または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１１１】

ある特定の実施形態では、式ＩＩの化合物は、以下の式、またはその医薬的に許容される塩を有する：

【化３５】

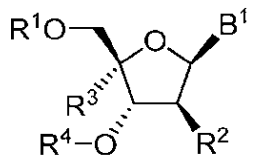


。

【０１１２】

本開示の別の態様は、式ＩＩによって表される化合物：

【化３６】



(II)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R^1及びR^4は、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^5または水素を表すが、ただし、R^1及びR^4のうちの少なくとも１つが－Ｃ（Ｏ）R^5であることを条件とし、

R^2は、ハロ、水素、または－ＯＨであり、

R^3は、ハロメチル、C_{1-3}脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^6）－Ｎ（R^7）$_2$、フェニル、－CH_2－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換され、

R^6は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換され、

R^7は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルを表し、

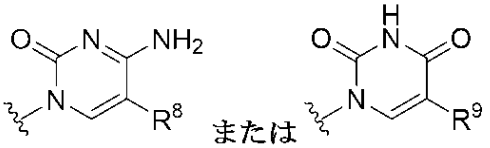
R^8は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3であり、

R^9は、ハロ、－CH_3、または－CF_3であり、

R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表し、

B^1は、

【化３７】



であり、
mは、０、１、または２である。
【０１１３】
上記の式ＩＩ中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、ｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ｉｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される化学基のうちの２つ以上の集合であり、ｉｉｉ）化合物は、変数が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。
【０１１４】
ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩの化合物である。
【０１１５】
概して上記に定義されるように、R^1及びR^4は、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^5または水素を表すが、ただし、R^1及びR^4のうちの少なくとも１つが－Ｃ（Ｏ）R^5であることを条件とする。
【０１１６】
いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）R^5であり、R^4は、水素である。いくつかの実施形態では、R^1は、－水素であり、R^4は、Ｃ（Ｏ）R^5である。いくつかの実施形態では、R^1及びR^4は、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^5を表す。いくつかの実施形態では、R^1及びR^4は、－Ｃ（Ｏ）R^5である。
【０１１７】
概して上記に定義されるように、R^2は、ハロ、水素、または－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、フルオロ、水素、または－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロまたは水素である。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロまたは水素である。いくつかの実施形態では、R^2は、水素または－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロまたは－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロまたは－ＯＨである。
【０１１８】
いくつかの実施形態では、R^2は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^2は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^2は、水素である。いくつかの実施形態では、R^2は、－ＯＨである。
【０１１９】
概して上記に定義されるように、R^3は、ハロメチル、C_{1-3}脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、R^3は、ハロメチルまたはC_{1-3}脂肪族であり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。
【０１２０】
ある特定の実施形態では、R^3は、ハロメチル、C_{1-3}脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、R^3は、ハロメチルまたはC_{1-3}脂肪族であり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。
【０１２１】
ある特定の実施形態では、R^3は、ハロメチル、C_{1-3}脂肪族、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロメチルまたはC_{1-3}脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロメチルまたはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-3}脂肪族またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、エチルまたはシクロプロピルである。
【０１２２】
いくつかの実施形態では、R^3は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するハロメチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロメチルである。いくつかの実施形態では、R^3は、$－CH_2Cl$、$－CH_2F$、$－CH_2Br$、$－CH_2$

Ｉ、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、または－ＣＦ$_3$である。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｉまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆまたは－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒまたは－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆまたは－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆまたは－ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨＦ$_2$または－ＣＦ$_3$である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＦ$_3$である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するハロメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤ$_2$Ｃｌ、－ＣＤ$_2$Ｆ、－ＣＤ$_2$Ｂｒ、－ＣＤ$_2$Ｉ、または－ＣＤＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤ$_2$Ｃｌまたは－ＣＤ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤ$_2$Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＤＦ$_2$である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_{1-3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_{1-3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1-3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_{2-3}$脂肪族である。

いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-2}脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-3}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{2-3}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、C_{1-2}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^3は、$-CH_2CH_3$、$-C(H)=CH_2$、または$-C(H)=C=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^3は、$-CH_2CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、$-C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^3は、$-C(H)=C=CH_2$である。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、R^3は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^3は、シクロプロピルである。

【０１２９】

概して上記に定義されるように、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、$-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$、フェニル、$-CH_2-$フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。

【０１３０】

ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、フェニル、または水素を表し、当該フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、または水素を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、$-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$、フェニル、または$-CH_2-$フェニルを表し、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、$-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$、またはR^{10}のｍ個の出現で置換されたフェニルを表す。

【０１３１】

ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、フェニル、または水素を表し、当該フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、または水素である。ある特定の実施形態では、R^5は、$-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$、フェニル、または$-CH_2-$フェニルであり、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、フェニルまたは$-CH_2-$フェニルであり、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、$-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$、またはR^{10}のｍ個の出現で置換されたフェニルである。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族またはC_{1-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-8}脂肪族またはC_{1-8}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{10-20}脂肪族またはC_{10-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}アルキルまたはC_{1-20}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-8}アルキルまたはC_{1-8}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{10-20}アルキルまたはC_{10-20}ハロアルキルを表す。

【０１３３】

ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}脂肪族またはC_{1-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-8}脂肪族またはC_{1-8}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{10-20}脂肪族またはC_{10-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}アルキルまたはC_{1-20}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-8}アルキルまたはC_{1-8}ハロアルキ

ルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{10-20}アルキルまたはC_{10-20}ハロアルキルである。

【０１３４】

ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-8}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{10-20}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-8}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{10-20}アルキルを表す。

【０１３５】

ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-8}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{10-20}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-8}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-5}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{10-20}アルキルである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、R^5は、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、$-C\equiv CH$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_3C(H)=CH_2$、$-(CH_2)_6C(H)=CH_2$、$-(CH_2)_3C\equiv CH$、$-(CH_2)_6C\equiv CH$、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^5は、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、または$-C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、または$-CH(CH_3)_2$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、または$-C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-CH_2CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、$-CH(CH_3)_2$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-CH_2C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-(CH_2)_3CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-(CH_2)_3C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-(CH_2)_6C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-(CH_2)_3C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^5は、$-(CH_2)_6C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^5は、シクロプロピルである。

【０１３７】

ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-8}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{10-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-8}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{10-20}ハロアルキルを表す。

【０１３８】

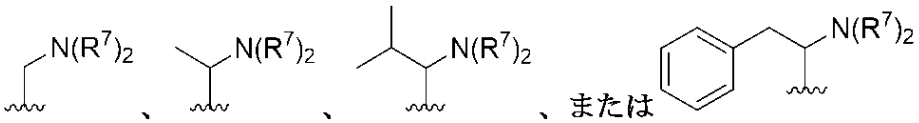
ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-8}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{10-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-8}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{10-20}ハロアルキルである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、R^5は、各出現について独立して、$-C(H)(R^6)-N$

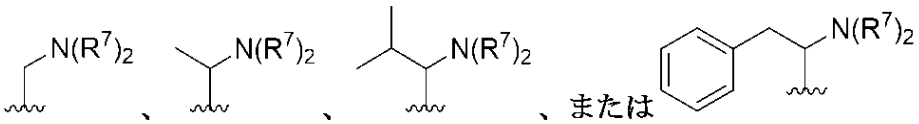
（Ｒ^{7}）$_{2}$を表す。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、－Ｃ（Ｈ）（Ｒ^{6}）－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、各出現について独立して、

【化３８】



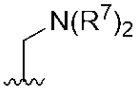
を表す。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化３９】



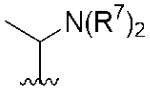
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化４０】



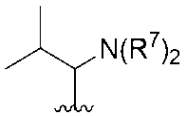
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化４１】



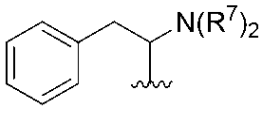
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化４２】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、

【化４３】

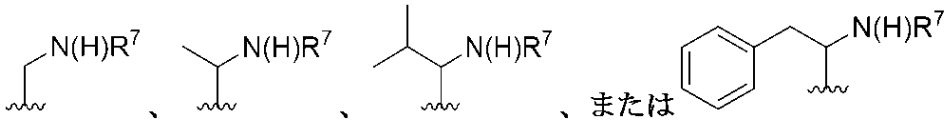


である。

【０１４０】

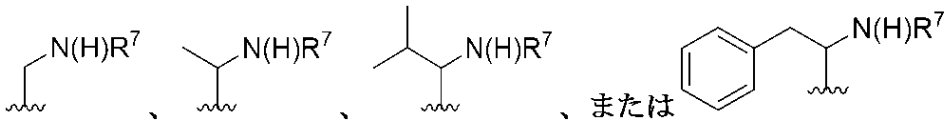
いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、各出現について独立して、

【化４４】



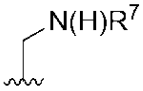
を表す。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、

【化４５】



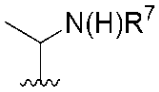
である。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、

【化４６】



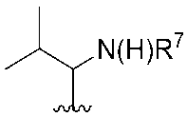
である。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、

【化４７】



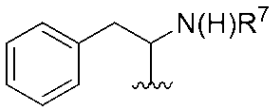
である。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、

【化４８】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、

【化４９】



である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、Ｒ５は、各出現について独立して、Ｒ１０のｍ個の出現で置換されたフェニルを表す。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、Ｒ１０のｍ個の出現で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ５は、フェニルである。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、R^5は、各出現について独立して、－CH_2－フェニルを表し、当該フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。いくつかの実施形態では、R^5は、－CH_2－フェニルを表し、当該フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換される。いくつかの実施形態では、R^5は、－CH_2－フェニルである。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、R^5は、水素である。
【０１４４】
概して上記に定義されるように、R^6は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換される。ある特定の実施形態では、R^6は、メチル、イソプロピル、ベンジル、または水素である。ある特定の実施形態では、R^6は、フェニルで任意選択的に置換されたC_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_{1-4}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_{2-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、フェニルで置換されたC_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、水素である。
【０１４５】
概して上記に定義されるように、R^7は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）－フルオレニルを表す。
【０１４６】
ある特定の実施形態では、R^7の一方の出現は、水素またはC_{1-6}アルキルであり、R^7の他方の出現は、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。ある特定の実施形態では、R^7の一方の出現は、水素またはC_{1-6}アルキルであり、R^7の他方の出現は、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。
【０１４７】
ある特定の実施形態では、R^7の一方の出現は、水素であり、R^7の他方の出現は、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）－フルオレニルである。ある特定の実施形態では、R^7の一方の出現は、水素であり、R^7の他方の出現は、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。
【０１４８】
ある特定の実施形態では、R^7は、各出現について独立して、水素またはC_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^7は、水素である。ある特定の実施形態では、R^7は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。
【０１４９】
概して上記に定義されるように、R^8は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、水素またはハロである。ある特定の実施形態では、R^8は、水素またはフルオロである。ある特定の実施形態では、R^8は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、フルオロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、－CH_3または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、水素である。ある特定の実施形態では、R^8は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^8は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^8は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、－CF_3である。
【０１５０】
概して上記に定義されるように、R^9は、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、

R^9は、フルオロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、－CH_3または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^9は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^9は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、－CF_3である。

【０１５１】

概して上記に定義されるように、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、－CH_3、－OCH_3、－CF_3、またはハロを表す。

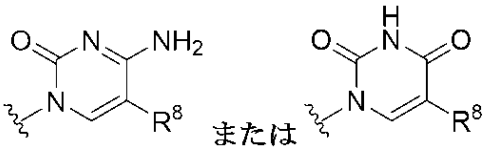
【０１５２】

ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルコキシルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、－OCH_3である。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、ハロを表す。

【０１５３】

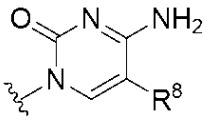
概して上記に定義されるように、B^1は、

【化５０】



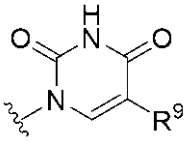
である。いくつかの実施形態では、B^1は、

【化５１】



である。いくつかの実施形態では、B^1は、

【化５２】



である。

【０１５４】

概して上記に定義されるように、mは、０、１、または２である。ある特定の実施形態では、mは、０である。ある特定の実施形態では、mは、１である。ある特定の実施形態では、mは、２である。ある特定の実施形態では、mは、０または１である。ある特定の実施形態では、mは、１または２である。

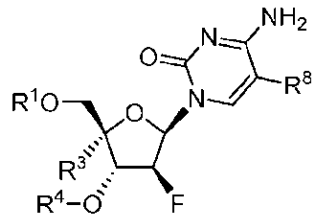
【０１５５】

上記の説明は、式ＩＩの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態のすべての組み合わせを企図する。

【０１５６】

本開示の別の態様は、式ＩＩ－Ａによって表される化合物：

【化５３】



(II-A)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R^1及びR^4は、－Ｃ（Ｏ）R^5であり、

R^3は、ハロメチルであり、

R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^6）－Ｎ（R^7）$_2$、フェニル、または－CH_2－フェニルを表し、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換され、

R^6は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換され、

R^7は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルを表し、

R^8は、ハロ、または－CF_3であり、

R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表し、

ｍは、０、１、または２である。

【０１５７】

概して上記に記載されるように、R^1及びR^4は、－Ｃ（Ｏ）R^5である。ある特定の実施形態では、R^1及びR^4は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１５８】

概して上記に記載されるように、R^3は、ハロメチルである。ある特定の実施形態では、R^3は、－CH_2Clまたは－CH_2Fである。ある特定の実施形態では、R^3は、－CH_2Clである。ある特定の実施形態では、R^3は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１５９】

概して上記に記載されるように、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^{6A}）－Ｎ（R^{7A}）$_2$、フェニル、－CH_2－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^{6A}）－Ｎ（R^{7A}）$_2$、フェニル、または－CH_2－フェニルを表し、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、－Ｃ（Ｈ）（R^{6A}）－Ｎ（R^{7A}）$_2$を表す

。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、フェニルを表し、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、各出現について独立して、－CH_2－フェニルを表し、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、水素である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、C_{1-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^5は、－Ｃ（Ｈ）（R^{6A}）－Ｎ（R^{7A}）$_2$である。ある特定の実施形態では、R^5は、フェニルであり、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、－CH_2－フェニルであり、各フェニルは、R^{10A}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^5は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１６０】

概して上記に記載されるように、R^6は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換される。ある特定の実施形態では、R^6は、C_{1-6}アルキルであり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換される。ある特定の実施形態では、R^6は、水素である。ある特定の実施形態では、R^6は、C_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^6は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１６１】

概して上記に記載されるように、R^7は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルを表す。ある特定の実施形態では、R^7は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^7は、水素である。ある特定の実施形態では、R^7は、C_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^7は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。ある特定の実施形態では、R^7は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニルである。ある特定の実施形態では、R^7は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。ある特定の実施形態では、R^7は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルを表す。ある特定の実施形態では、R^7は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１６２】

概して上記に記載されるように、R^8は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^8は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^8は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１６３】

概して上記に記載されるように、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルコキシルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、ハロを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロである。ある特定の実施形態では、R^{10}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１６４】

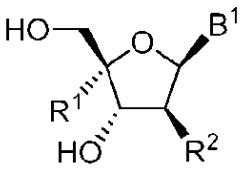
概して上記に定義されるように、ｍは、０、１、または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０である。ある特定の実施形態では、ｍは、１である。ある特定の実施形態では、ｍは、２である。ある特定の実施形態では、ｍは、１または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０または２で

ある。ある特定の実施形態では、ｍは、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１６５】

本開示の別の態様は、式ＩＩＩによって表される化合物：

【化５４】



(III)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

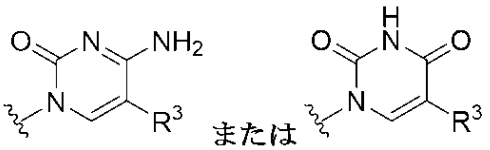
R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、－CH_2I、－CF_3、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

R^2は、フルオロまたは－ＯＨであり、

R^3は、ハロ、－CH_3、または－CF_3であり、

B^1は、

【化５５】



である。

【０１６６】

上記の式ＩＩＩ中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、ｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ｉｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される化学基のうちの２つ以上の集合であり、ｉｉｉ）化合物は、変数が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

【０１６７】

ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩＩの化合物である。

【０１６８】

概して上記に定義されるように、R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、－CH_2I、－CF_3、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、－CH_2I、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、－CH_2I、－CF_3、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F

、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$、またはシクロプロピルである。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、または－ＣＨ$_2$Ｉである。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｉまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＦまたはＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒまたは－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＦまたはＣＨ$_2$Ｂｒである。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＦ$_3$である。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、－ＣＨ$_2$Ｉ、または－ＣＦ$_3$であり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｉであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＤ$_2$Ｃｌ、－ＣＤ$_2$Ｆ、－ＣＤ$_2$Ｂｒ、または－ＣＤ$_2$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＤ$_2$Ｃｌまたは－ＣＤ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＤ$_2$Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＤ$_2$Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＤ$_2$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＤ$_2$Ｉである。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$、または－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$またはシ

クロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$または－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、シクロプロピルである。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、R^1は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$、またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。

【０１７７】

概して上記に定義されるように、R^2は、フルオロまたは－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^2は、－ＯＨである。

【０１７８】

概して上記に定義されるように、R^3は、ハロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、フルオロ、クロロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、フルオロ、－ＣＨ$_3$、または－ＣＦ$_3$である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、R^3は、－ＣＨ$_3$または－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロまたは－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロまたは－ＣＨ$_3$である。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、R^3は、ハロである。いくつかの実施形態では、R^3は、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、R^3は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^3は、クロロである。いくつかの実施形態では、R^3は、ブロモである。いくつかの実施形態では、R^3は、ヨードである。

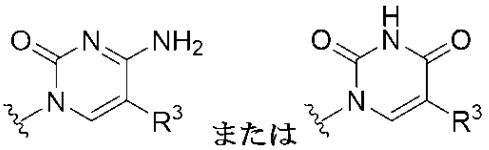
【０１８１】

いくつかの実施形態では、R^3は、－ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、－ＣＦ$_3$である。

【０１８２】

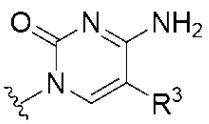
概して上記に定義されるように、B^1は、

【化５６】

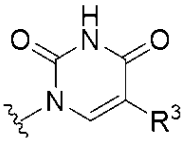


である。いくつかの実施形態では、B^1は、

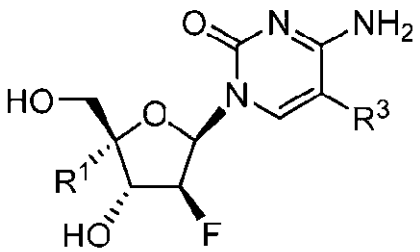
【化５７】



である。いくつかの実施形態では、Ｂ[1]は、
【化５８】



である。
【０１８３】
上記の説明は、式ＩＩＩの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態のすべての組み合わせを企図する。
【０１８４】
本発明は、式ＩＩＩ－Ａによって表される化合物：
【化５９】



(III-A)

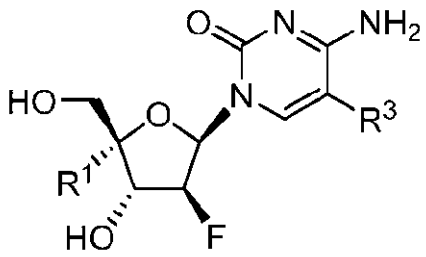
またはその医薬的に許容される塩をさらに提供し、式中、
Ｒ[1]は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｆであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、
Ｒ[3]は、ハロ、または－ＣＦ$_3$である。
【０１８５】
ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩＩ－Ａの化合物である。
【０１８６】
概して上記に記載されるように、Ｒ[1]は、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＨ$_2$Ｂｒ、または－ＣＨ$_2$Ｆであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、－ＣＨ$_2$Ｃｌである。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、－ＣＨ$_2$Ｂｒである。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、－ＣＨ$_2$Ｆである。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、－ＣＨ$_2$Ｃｌまたは－ＣＨ$_2$Ｆである。ある特定の実施形態では、Ｒ[1]は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。
【０１８７】
概して上記に記載されるように、Ｒ[3]は、ハロまたは－ＣＦ$_3$である。ある特定の実施

形態では、R^3は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^3は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^3は、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＦである。ある特定の実施形態では、R^3は、Ｆである。ある特定の実施形態では、R^3は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１８８】

本発明は、式ＩＩＩ－Ｂによって表される化合物：

【化６０】



(III-B)

またはその医薬的に許容される塩をさらに提供し、式中、

R^1は、－N_3であり、

R^3は、ハロ、または－CF_3である。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩＩ－Ｂの化合物である。

【０１９０】

概して上記に記載されるように、R^1は、－N_3である。ある特定の実施形態では、R^1は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

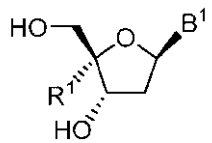
【０１９１】

概して上記に記載されるように、R^3は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^3は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^3は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^3は、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＦである。ある特定の実施形態では、R^3は、Ｆである。ある特定の実施形態では、R^3は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０１９２】

本開示の別の態様は、式ＩＶによって表される化合物：

【化６１】



(IV)

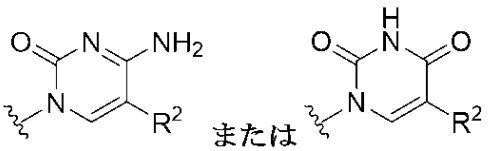
またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、－CH_2I、－CF_3、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

R^2は、水素、ハロ、または－CF_3であり、

B^1は、

【化６２】



である。

【０１９３】

上記の式ＩＶ中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、ｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ｉｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される化学基のうちの２つ以上の集合であり、ｉｉｉ）化合物は、変数が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

【０１９４】

ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＶの化合物である。

【０１９５】

概して上記に定義されるように、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｈ）＝ＣＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝ＣＨ$_{2}$、またはシクロプロピルである。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＨ$_{2}$Ｉである。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－ＣＨ$_{2}$Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｉ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＨ$_{2}$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、または－ＣＨ$_{2}$Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－Ｃ

H_2Iである。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2I$または$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$または$-CH_2F$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$または$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2F$または$-CH_2I$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$または$-CH_2Br$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Br$または$-CH_2I$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Br$または$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$または$-CH_2I$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2F$または$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2F$または$-CH_2Br$である。

【０２００】

いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2F$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Br$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2I$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CF_3$である。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$、$-CH_2F$、$-CH_2Br$、$-CH_2I$、または$-CF_3$であり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2Cl$、$-CH_2F$、$-CH_2Br$、または$-CH_2I$であり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CD_2Cl$、$-CD_2F$、$-CD_2Br$、または$-CD_2I$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CD_2Cl$または$-CD_2F$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CD_2Cl$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CD_2F$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CD_2Br$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CD_2I$である。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2CH_3$、$-C(H)=CH_2$、または$-C(H)=C=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2CH_3$またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、$-C(H)=CH_2$、$-C(H)=C=CH_2$、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^1は、$-C(H)=CH_2$または$-C(H)=C=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、$-C(H)=C=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、シクロプロピルである。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2CH_3$、$-C(H)=CH_2$、$-C(H)=C=CH_2$、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、$-CH_2CH_3$、$-C(H)=CH_2$、$-C(H)=C=CH_2$、またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する$-CH_2CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する$-C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する$-C(H)=C=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^1は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。

【０２０４】

概して上記に定義されるように、R^2は、水素、ハロ、または$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^2は、水素または$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロまたは$-CF_3$である。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロまたは水素であ

る。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロまたは－CF_3である。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロまたは水素である。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、R^2は、ハロである。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^2は、クロロである。いくつかの実施形態では、R^2は、ブロモである。いくつかの実施形態では、R^2は、ヨードである。

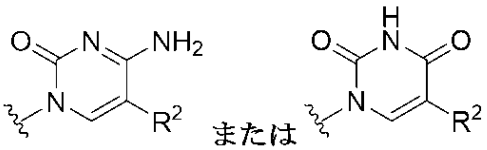
【０２０６】

いくつかの実施形態では、R^2は、水素である。いくつかの実施形態では、R^2は、－CF_3である。

【０２０７】

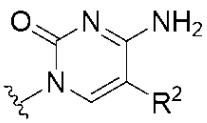
概して上記に定義されるように、B^1は、

【化６３】



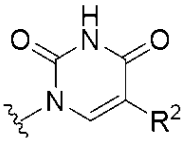
である。いくつかの実施形態では、B^1は、

【化６４】



である。いくつかの実施形態では、B^1は、

【化６５】



である。

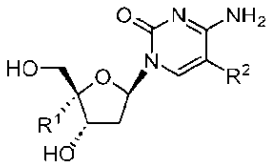
【０２０８】

上記の説明は、式ＩＶの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態のすべての組み合わせを企図する。

【０２０９】

本開示の別の態様は、式ＩＶ－Ａによって表される化合物：

【化６６】



(IV-A)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R^1は、（ｉ）－CH_2Cl、－CH_2F、もしくは－CH_2Brであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－N_3であり、

R^2は、水素またはハロである。

【０２１０】

ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＶ－Ａの化合物である。

【０２１１】

概して上記に記載されるように、R^1は、（ｉ）－CH_2Cl、－CH_2F、もしくは－CH_2Brであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するか、または（ｉｉ）－N_3である。ある特定の実施形態では、R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、または－CH_2Brであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、R^1は、－N_3である。ある特定の実施形態では、R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、または－CH_2Brである。ある特定の実施形態では、R^1は、－CH_2Clである。ある特定の実施形態では、R^1は、－CH_2Fである。ある特定の実施形態では、R^1は、－CH_2Brである。ある特定の実施形態では、R^1は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

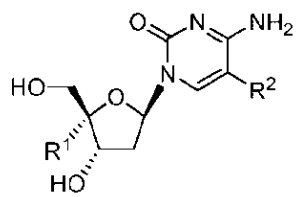
【０２１２】

概して上記に記載されるように、R^2は、水素またはハロである。ある特定の実施形態では、R^2は、水素である。ある特定の実施形態では、R^2は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^2は、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＦである。ある特定の実施形態では、R^2は、Ｆである。ある特定の実施形態では、R^2は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０２１３】

本開示の別の態様は、式ＩＶ－Ｂによって表される化合物：

【化６７】



(IV-B)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R^1は、－CH_2Cl、－CH_2F、または－CH_2Brであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

Ｒ^{2}は、Ｆである。

【０２１４】

ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＶ－Ｂの化合物である。

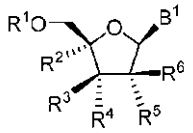
【０２１５】

概して上記に記載されるように、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－ＣＨ$_{2}$Ｂｒであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｆである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$Ｂｒである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、及び１－Ｄに描写されるものから選択される。

【０２１６】

本開示の別の態様は、式Ｖによって表される化合物：

【化６８】

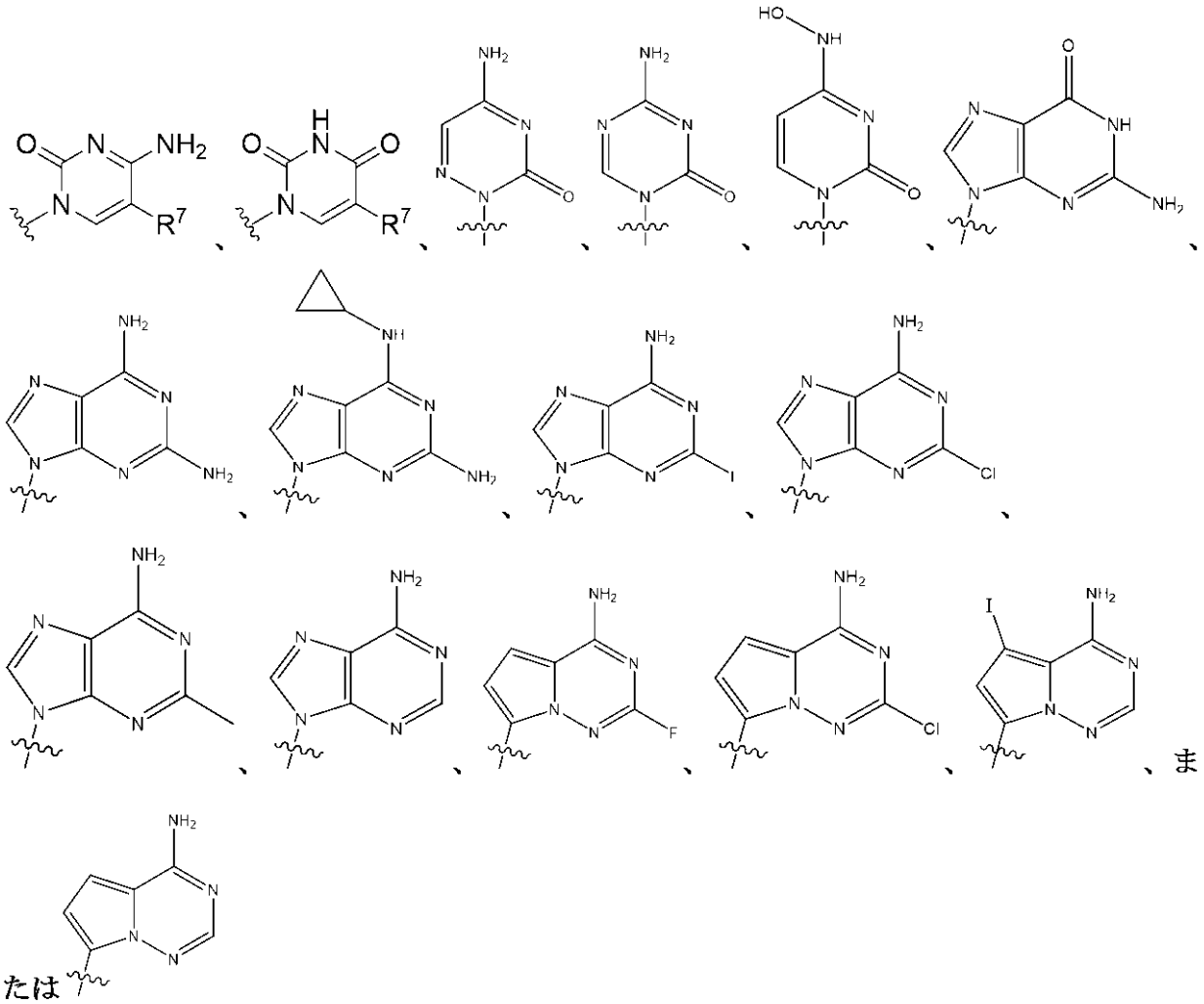


(V)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

Ｂ^{1}は、

【化６９】



であり、

R^1は、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^8、または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$であり、

R^2は、－Ｈ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、C_1－C_3ヒドロキシアルキル、－CH_2NH_2、－CH_2SH、－CH_2S－（C_1－C_3脂肪族）、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－N_3、－Ｏ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｏ－（C_1－C_3ハロ脂肪族）、－Ｓ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、当該C_1－C_6脂肪族、当該C_1－C_3ハロ脂肪族、及び当該シクロプロピルの各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

R^3は、－ＨまたはＯＨであり、

R^4は、－ＯＨ、－Ｃｌ、－OCH_3、－Ｆ、－N_3、または－ＯＣ（Ｏ）R^8であり、

R^5は、－Ｈまたは－Ｆであり、

R^6は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_4ハロ脂肪族、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨであり、

R^7は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3であり、

R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^9）－Ｎ（R^{10}）$_2$、フェニル、－CH_2－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換され、

R^9は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任

意選択的に置換され、
R^{10}は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルを表し、
R^{11}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表し、
ｍは、０、１、または２である。
【０２１７】
上記の式Ｖ中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、ｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ｉｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される化学基のうちの２つ以上の集合であり、ｉｉｉ）化合物は、変数が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。
【０２１８】
ある特定の実施形態では、化合物は、式Ｖの化合物である。
【０２１９】
概して上記に定義されるように、R^1は、－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^8、または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）R^8である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｈ）（CH_3）$_2$である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｈまたは－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）R^8または－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）R^8である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$である。
【０２２０】
概して上記に定義されるように、R^2は、－Ｈ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、C_1－C_3ヒドロキシアルキル、－CH_2NH_2、－CH_2SH、－CH_2S－（C_1－C_3脂肪族）、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－N_3、－Ｏ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｏ－（C_1－C_3ハロ脂肪族）、－Ｓ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、当該C_1－C_6脂肪族、当該C_1－C_3ハロ脂肪族、及び当該シクロプロピルの各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、R^2は、－Ｈ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、C_1－C_3ヒドロキシアルキル、－CH_2NH_2、－CH_2SH、－CH_2S－（C_1－C_3脂肪族）、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－N_3、－Ｏ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｏ－（C_1－C_3ハロ脂肪族）、－Ｓ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌである。
【０２２２】
ある特定の実施形態では、R^2は、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、C_1－C_3ヒドロキシアルキル、－CH_2NH_2、－CH_2SH、－CH_2S－（C_1－C_3脂肪族）、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－N_3、－Ｏ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｏ－（C_1－C_3ハロ脂肪族）、－Ｓ－（C_1－C_3脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌである。
【０２２３】
ある特定の実施形態では、R^2は、－Ｈ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^2は、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_3ハロ脂肪族、またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^2は、C_1－C_6脂肪族またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^2は、C_1

－Ｃ$_6$脂肪族またはＣ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族である。

【０２２４】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族またはＣ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族であり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族またはシクロプロピルであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族またはＣ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族であり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。

【０２２６】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ヒドロキシアルキル、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＳＨ、－ＣＨ$_2$Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｎ$_3$、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族）、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ヒドロキシアルキル、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、または－ＣＨ$_2$ＳＨである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_2$Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族）、または－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、または－Ｎ$_3$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｆまたは－Ｃｌである。

【０２２７】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ヒドロキシアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、または－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族）である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、または－Ｎ$_3$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_2$ＳＨ、－ＣＨ$_2$Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）、または－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）である。

【０２２８】

ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するＣ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ヒドロキシアルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_2$ＳＨである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_2$Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有するシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＣＮである。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｎ$_3$である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$脂肪族）である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロ脂肪族）である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－Ｓ－（Ｃ$_1$－Ｃ

$_3$脂肪族）である。ある特定の実施形態では、R^2は、－Ｆである。ある特定の実施形態では、R^2は、－Ｃｌである。

【０２２９】

ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_3、－CF_3、－N_3、－OCH_3、－CH_2Cl、－CH_2F、－CHF_2、－$CHCl_2$、－$CHClF$、－CH_2CH_3、－$CH=CH_2$、シクロプロピル、または－Ｃ≡ＣＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、－N_3、－CH_3、－CH_2Cl、－CH_2F、－$CH=CH_2$、または－Ｃ≡ＣＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2Cl、－CH_2F、または－Ｃ≡ＣＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2Clまたは－Ｃ≡ＣＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2Clまたは－CH_2Fである。

【０２３０】

ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH=CH_2$、シクロプロピル、または－Ｃ≡ＣＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2CH_3、－$CH=CH_2$、シクロプロピル、または－Ｃ≡ＣＨである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2CH_3、－$CH=CH_2$、またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2CH_3、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、または－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2である。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2CH_3またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^2は、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^2は、－Ｃ（Ｈ）＝CH_2または－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2である。

【０２３１】

ある特定の実施形態では、R^2は、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2F、－CHF_2、－$CHCl_2$、または－ＣＨＣｌＦである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CF_3、－CH_2Cl、－CH_2F、または－CHF_2である。ある特定の実施形態では、R^2は、－CF_3、－CH_2F、または－CHF_2である。ある特定の実施形態では、R^2は、－N_3または－OCH_3である。

【０２３２】

ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^2は、－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^2は、－N_3である。ある特定の実施形態では、R^2は、－OCH_3である。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2Clである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2Fである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CHF_2である。ある特定の実施形態では、R^2は、－$CHCl_2$である。ある特定の実施形態では、R^2は、－ＣＨＣｌＦである。ある特定の実施形態では、R^2は、－CH_2CH_3である。ある特定の実施形態では、R^2は、－$CH=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^2は、－Ｃ（Ｈ）＝Ｃ＝CH_2である。ある特定の実施形態では、R^2は、シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^2は、－Ｃ≡ＣＨである。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、－CH_2I、または－CF_3であり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^2は、－CH_2Cl、－CH_2F、－CH_2Br、または－CH_2Iであり、その各々は、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有する。いくつかの実施形態では、R^2は、－CD_2Cl、－CD_2F、－CD_2Br、または－CD_2Iである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CD_2Clまたは－CD_2Fである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CD_2Clである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CD_2Fである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CD_2Brである。いくつかの実施形態では、R^2は、－CD_2Iである。

【０２３４】

概して上記に定義されるように、R^3は、－Ｈまたは－ＯＨである。ある特定の実施形

態では、R^3は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、R^3は、－ＯＨである。

【０２３５】

概して上記に定義されるように、R^4は、－ＯＨ、－Ｃｌ、－OCH_3、－Ｆ、－N_3、または－ＯＣ（Ｏ）R^8である。ある特定の実施形態では、R^4は、－ＯＨ、－OCH_3、または－ＯＣ（Ｏ）R^8である。ある特定の実施形態では、R^4は、－ＯＨまたは－OCH_3である。ある特定の実施形態では、R^4は、－ＯＨまたは－ＯＣ（Ｏ）R^8である。ある特定の実施形態では、R^4は、－ＯＨまたは－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｈ）$(CH_3)_2$である。ある特定の実施形態では、R^4は、－OCH_3または－ＯＣ（Ｏ）R^8である。

【０２３６】

ある特定の実施形態では、R^4は、－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^4は、－Ｃｌである。ある特定の実施形態では、R^4は、－OCH_3である。ある特定の実施形態では、R^4は、－Ｆである。ある特定の実施形態では、R^4は、－N_3である。ある特定の実施形態では、R^4は、－ＯＣ（Ｏ）R^8である。ある特定の実施形態では、R^4は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｈ）$(CH_3)_2$である。

【０２３７】

概して上記に定義されるように、R^5は、－Ｈまたは－Ｆである。ある特定の実施形態では、R^5は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、R^5は、－Ｆである。

【０２３８】

概して上記に定義されるように、R^6は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_4ハロ脂肪族、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨである。

【０２３９】

ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｆまたは－Ｃｌである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_4ハロ脂肪族、またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_1－C_6脂肪族またはC_1－C_4ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^6は、C_1－C_6脂肪族またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_1－C_4ハロ脂肪族またはシクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）または－ＯＨである。

【０２４０】

ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、または－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｈ、－Ｆ、または－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｈまたは－Ｆである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｈまたは－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｆまたは－ＯＨである。

【０２４１】

ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、－CH_2CH_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ Ｈ＝CH_2、－CH_2F、または－CH_2Clである。

【０２４２】

ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｈである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｆである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｃｌである。ある特定の実施形態では、R^6は、C_1－C_6脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^6は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^6は、－CH_2CH_3である。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｃ Ｈ＝CH_2である。ある特定の実施形態では、R^6は、C_1－C_4ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^6は、－CH_2Fである。ある特定の実施形態では、R^6は、－CH_2Clである。ある特定の実施形態では、R^6は、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）である。ある特定の実施形態では、R^6は、－OCH_3である。ある特定の実施形態では、R^6は、－OCH_2CH_3である。ある特定の実施形態では、R^6は、シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、R^6は、－ＯＨである。

【０２４３】

概して上記に定義されるように、R^7は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^7は、水素またはハロである。ある特定の実施形態では

、R^7は、水素またはフルオロである。ある特定の実施形態では、R^7は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^7は、フルオロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^7は、－CH_3または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^7は、水素である。ある特定の実施形態では、R^7は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^7は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^7は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^7は、－CF_3である。

【０２４４】

概して上記に定義されるように、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^9）－Ｎ（R^{10}）$_2$、フェニル、－CH_2－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。

【０２４５】

ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、フェニル、または水素を表し、当該フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、または水素を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、－Ｃ（Ｈ）（R^9）－Ｎ（R^{10}）$_2$、フェニル、または－CH_2－フェニルを表し、各フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、フェニルまたは－CH_2－フェニルを表し、各フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。

【０２４６】

ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、フェニル、または水素を表し、当該フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、または水素である。ある特定の実施形態では、R^8は、－Ｃ（Ｈ）（R^9）－Ｎ（R^{10}）$_2$、またはR^{11}のｍ個の出現で置換されたフェニルである。

【０２４７】

ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族またはC_{1-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-8}脂肪族またはC_{1-8}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{10-20}脂肪族またはC_{10-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}アルキルまたはC_{1-20}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-8}アルキルまたはC_{1-8}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{10-20}アルキルまたはC_{10-20}ハロアルキルを表す。

【０２４８】

ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}脂肪族またはC_{1-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-8}脂肪族またはC_{1-8}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{10-20}脂肪族またはC_{10-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}アルキルまたはC_{1-20}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-8}アルキルまたはC_{1-8}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{10-20}アルキルまたはC_{10-20}ハロアルキルである。

【０２４９】

ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-8}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{10-20}脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-8}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{10-20}アルキル

を表す。

【０２５０】

ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-8}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{10-20}脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-8}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{10-20}アルキルである。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、R^8は、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、$-C\equiv CH$、$-CH_2CH_3$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、$-C\equiv CH$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_3C(H)=CH_2$、$-(CH_2)_6C(H)=CH_2$、$-(CH_2)_3C\equiv CH$、$-(CH_2)_6C\equiv CH$、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、R^8は、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、または$-C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、または$-CH(CH_3)_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、または$-C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-CH_2CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^3は、$-CH(CH_3)_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-CH_2C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-(CH_2)_3CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-(CH_2)_3C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-(CH_2)_6C(H)=CH_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-(CH_2)_3C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^8は、$-(CH_2)_6C\equiv CH$である。いくつかの実施形態では、R^8は、シクロプロピルである。

【０２５２】

ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-8}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{10-20}ハロ脂肪族を表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-20}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{1-8}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^8は、各出現について独立して、C_{10-20}ハロアルキルを表す。

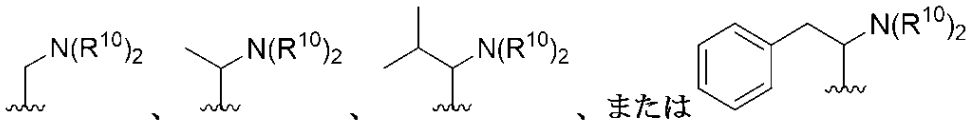
【０２５３】

ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-8}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{10-20}ハロ脂肪族である。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-20}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{1-8}ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、R^8は、C_{10-20}ハロアルキルである。

【０２５４】

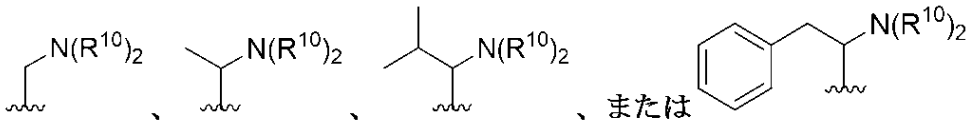
いくつかの実施形態では、R^8は、各出現について独立して、$-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$を表す。いくつかの実施形態では、R^8は、$-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$である。いくつかの実施形態では、R^8は、各出現について独立して、

【化７０】



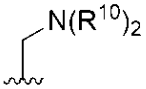
を表す。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、

【化７１】



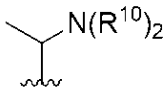
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、

【化７２】



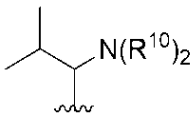
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、

【化７３】



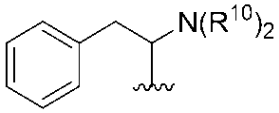
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、

【化７４】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、

【化７５】

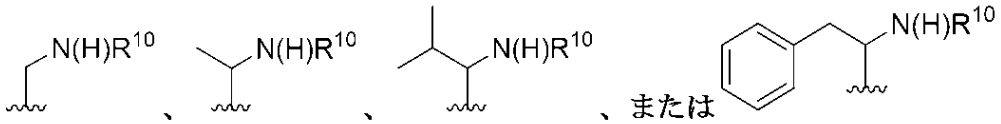


である。

【０２５５】

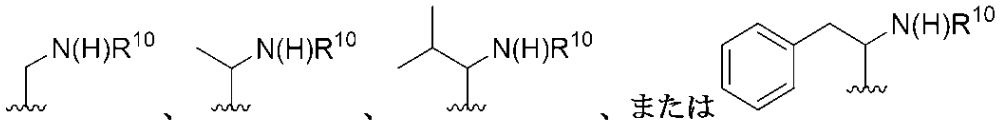
いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}は、各出現について独立して、

【化７６】



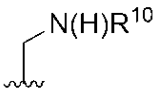
を表す。いくつかの実施形態では、R^8は、

【化７７】



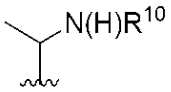
である。いくつかの実施形態では、R^8は、

【化７８】



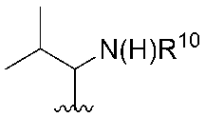
である。いくつかの実施形態では、R^8は、

【化７９】



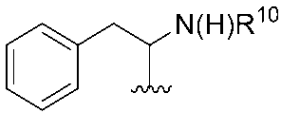
である。いくつかの実施形態では、R^8は、

【化８０】



である。いくつかの実施形態では、R^8は、

【化８１】



である。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、R^8は、各出現について独立して、R^{11}のｍ個の出現で置換されたフェニルを表す。いくつかの実施形態では、R^8は、R^{11}のｍ個の出現で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^8は、フェニルである。

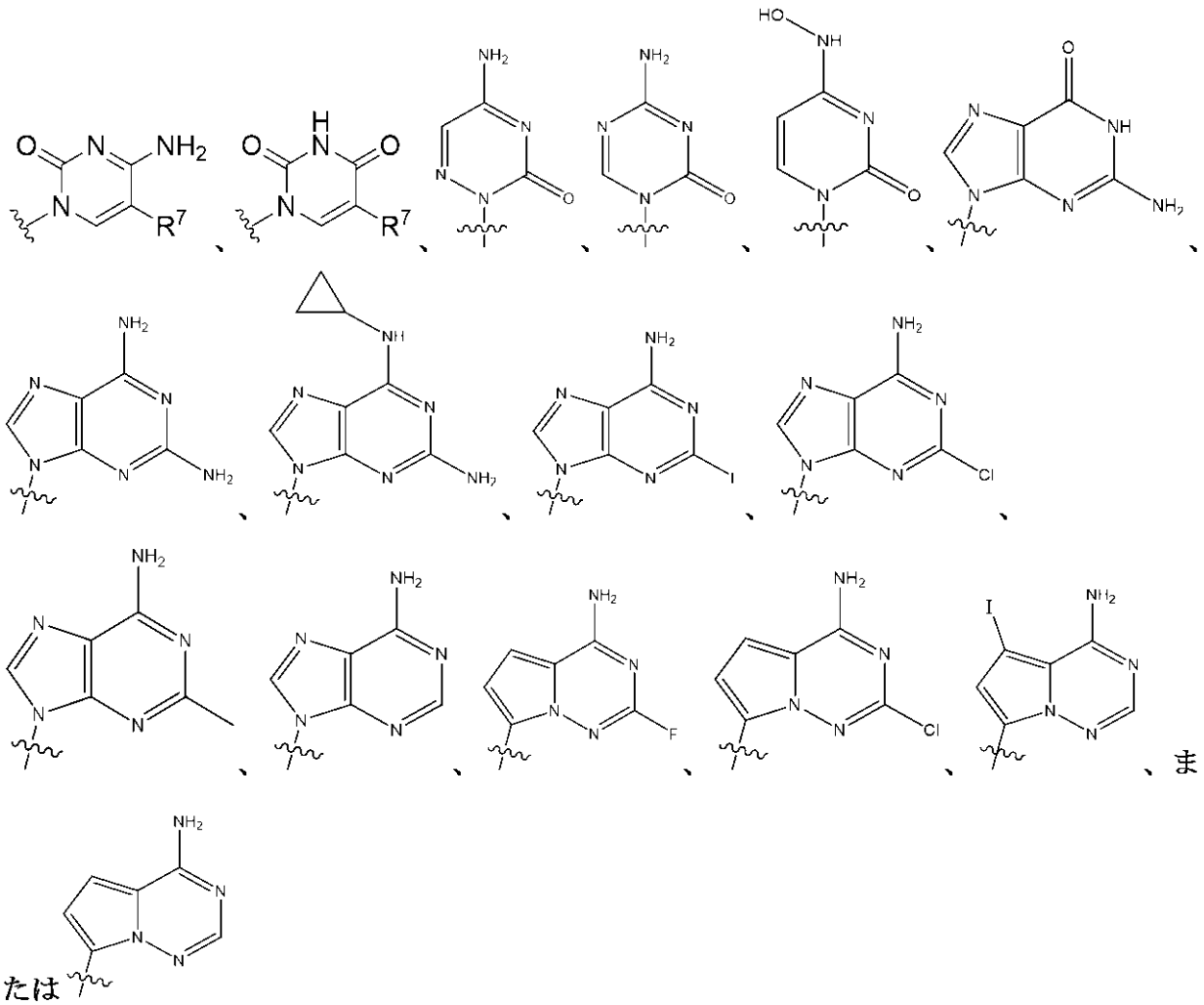
【０２５７】
いくつかの実施形態では、R^8は、各出現について独立して、－CH_2－フェニルを表し、当該フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。いくつかの実施形態では、R^8は、－CH_2－フェニルを表し、当該フェニルは、R^{11}のｍ個の出現で置換される。いくつかの実施形態では、R^8は、－CH_2－フェニルである。
【０２５８】
いくつかの実施形態では、R^8は、水素である。
【０２５９】
概して上記に定義されるように、R^9は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換される。ある特定の実施形態では、R^9は、メチル、イソプロピル、ベンジル、または水素である。ある特定の実施形態では、R^9は、フェニルで任意選択的に置換されたC_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^9は、C_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^9は、C_{1-4}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^9は、C_{2-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^9は、フェニルで置換されたC_{1-6}アルキルである。ある特定の実施形態では、R^9は、水素である。
【０２６０】
概して上記に定義されるように、R^{10}は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）－フルオレニルを表す。
【０２６１】
ある特定の実施形態では、R^{10}の一方の出現は、水素またはC_{1-6}アルキルであり、R^{10}の他方の出現は、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。ある特定の実施形態では、R^{10}の一方の出現は、水素またはC_{1-6}アルキルであり、R^{10}の他方の出現は、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。
【０２６２】
ある特定の実施形態では、R^{10}の一方の出現は、水素であり、R^{10}の他方の出現は、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルである。ある特定の実施形態では、R^{10}の一方の出現は、水素であり、R^{10}の他方の出現は、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）－フルオレニルである。
【０２６３】
ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、水素またはC_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{10}は、水素である。ある特定の実施形態では、R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。
【０２６４】
概して上記に定義されるように、R^{11}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表す。ある特定の実施形態では、R^{11}は、各出現について独立して、－CH_3、－OCH_3、－CF_3、またはハロを表す。
【０２６５】
ある特定の実施形態では、R^{11}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{11}は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^{11}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルコキシルを表す。ある特定の実施形態では、R^{11}は、－OCH_3である。ある特定の実施形態では、R^{11}は、各出現について独立して、C_{1-6}ハロアルキルを表す。ある特定の実施形態では、R^{11}は、－CF_3

である。ある特定の実施形態では、R^{11}は、各出現について独立して、ハロを表す。

【０２６６】

概して上記に定義されるように、B^1は、

【化８２】

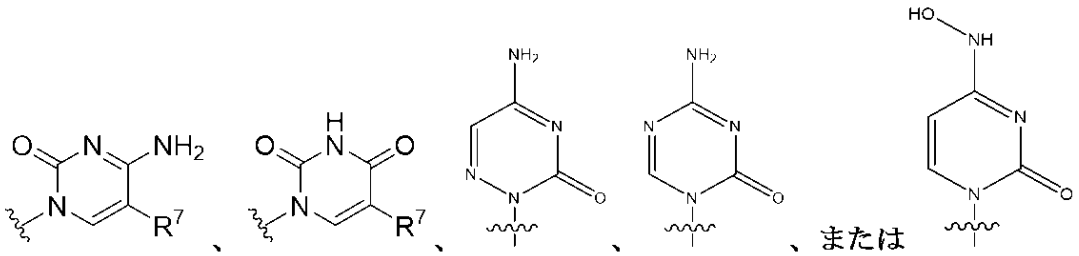


である。

【０２６７】

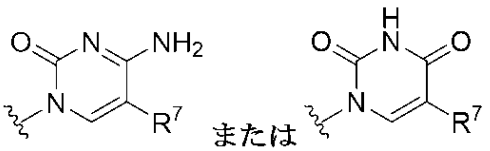
ある特定の実施形態では、B^1は、

【化８３】



である。ある特定の実施形態では、B^1は、

【化８４】

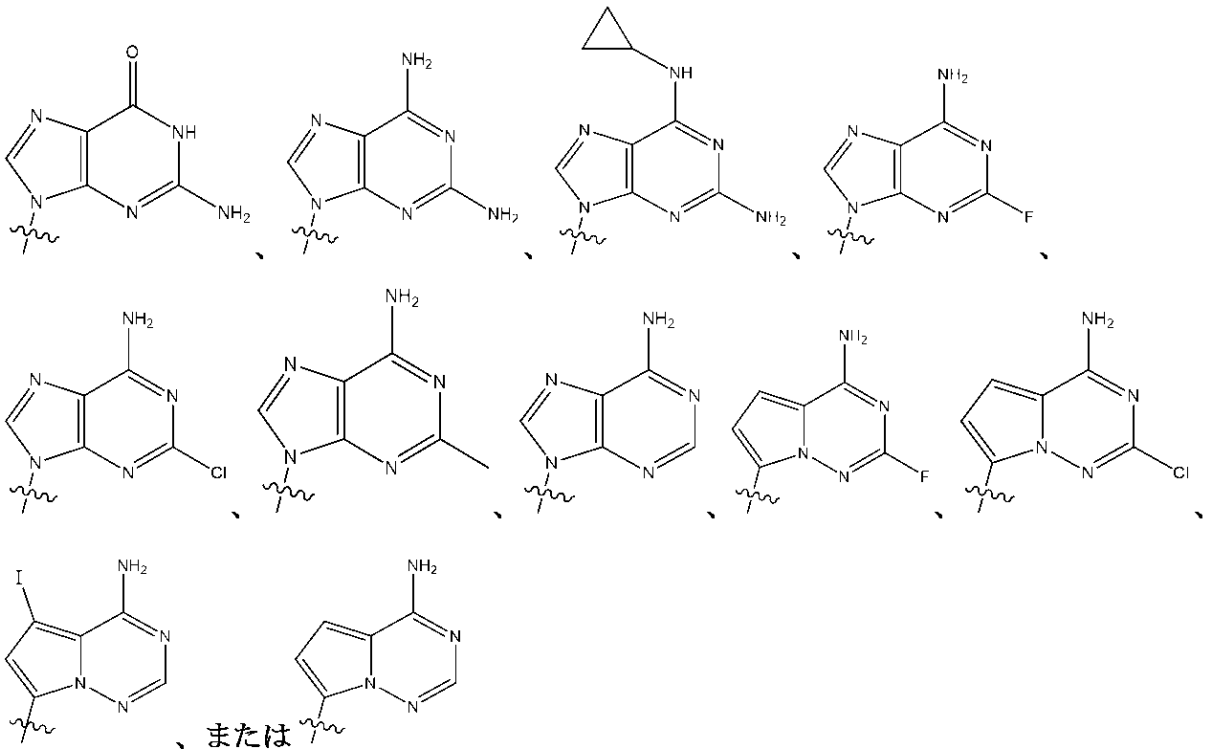


である。

【０２６８】

ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化８５】

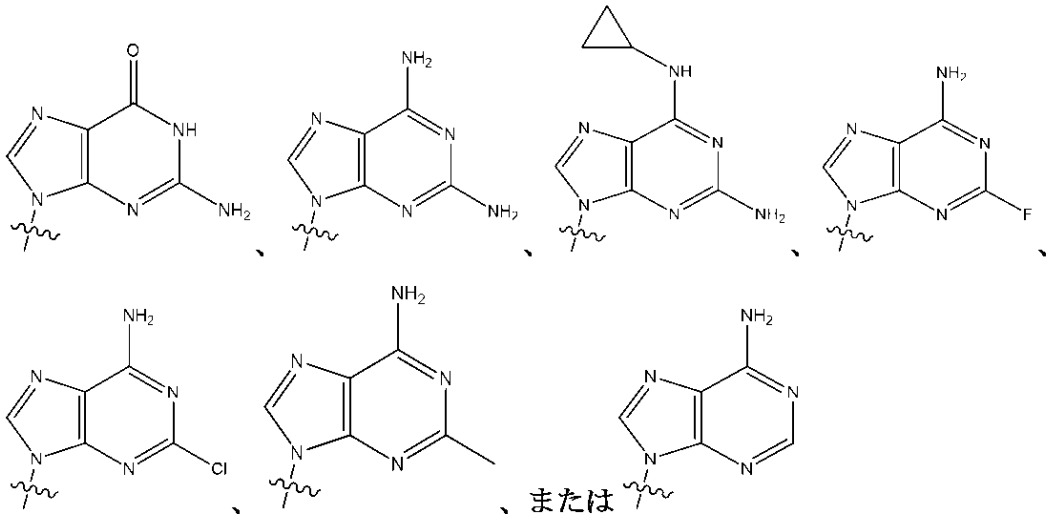


である。

【０２６９】

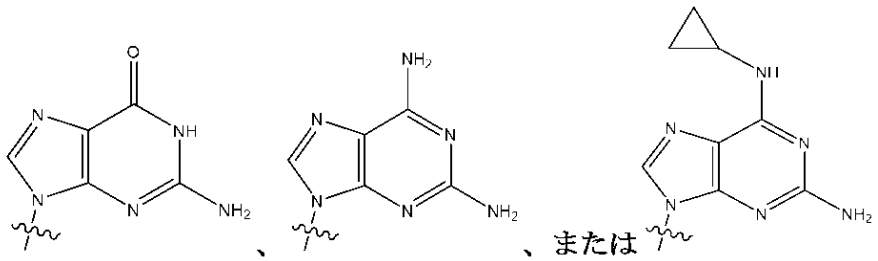
ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化８６】



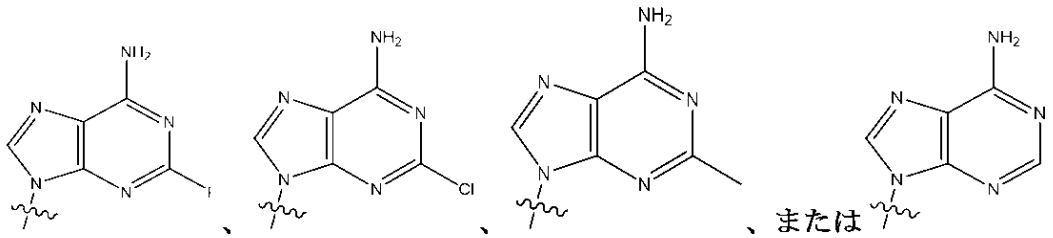
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化８７】



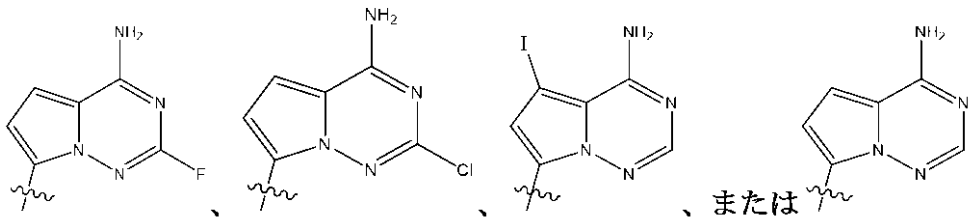
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化８８】



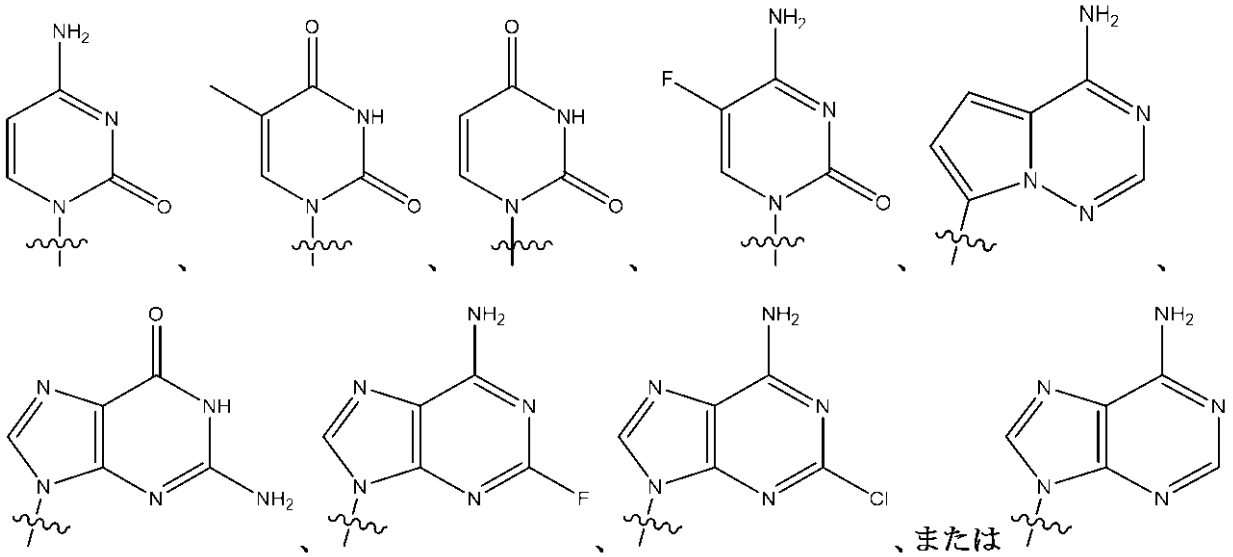
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化８９】

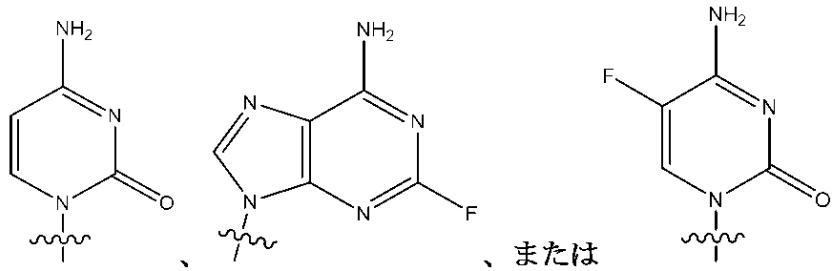


である。

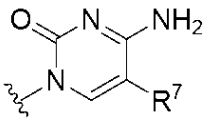
【０２７０】
ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、
【化９０】



である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、
【化９１】

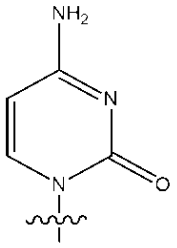


である。
【０２７１】
ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、
【化９２】



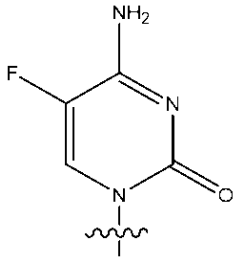
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９３】



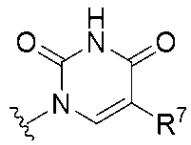
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９４】



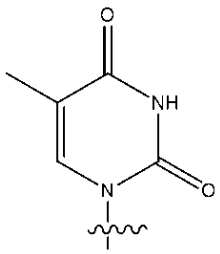
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９５】



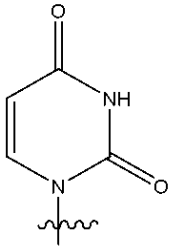
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９６】



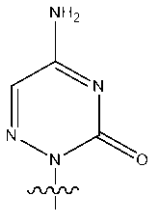
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９７】



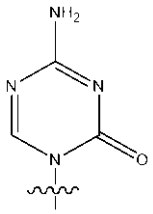
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９８】



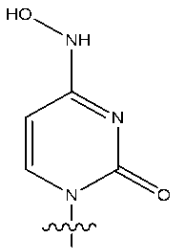
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化９９】



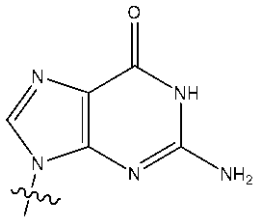
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化１００】



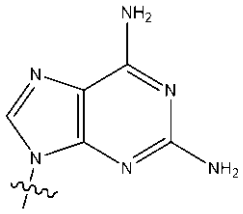
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化１０１】



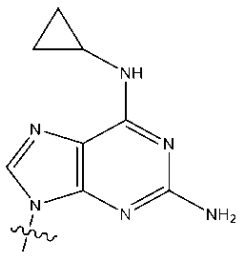
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化１０２】



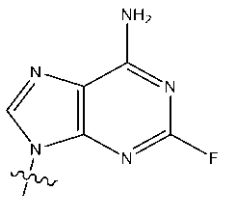
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化１０３】



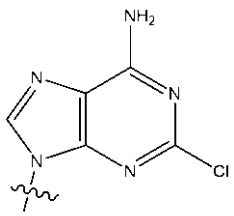
である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

【化１０４】

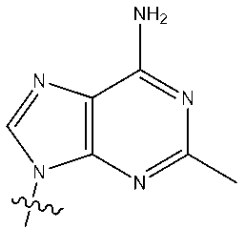


である。ある特定の実施形態では、Ｂ^{1}は、

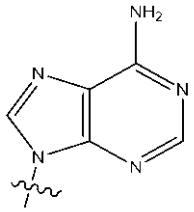
【化１０５】



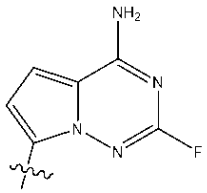
である。ある特定の実施形態では、B^1は、
【化１０６】



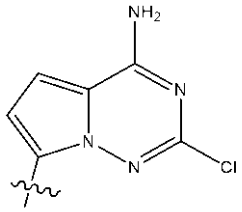
である。ある特定の実施形態では、B^1は、
【化１０７】



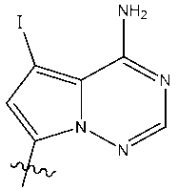
である。ある特定の実施形態では、B^1は、
【化１０８】



である。ある特定の実施形態では、B^1は、
【化１０９】

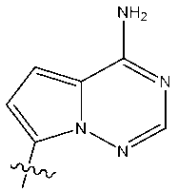


である。ある特定の実施形態では、B^1は、
【化１１０】



である。ある特定の実施形態では、B^1は、

【化１１１】



である。

【０２７２】

概して上記に定義されるように、ｍは、０、１、または２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０である。ある特定の実施形態では、ｍは、１である。ある特定の実施形態では、ｍは、２である。ある特定の実施形態では、ｍは、０または１である。ある特定の実施形態では、ｍは、１または２である。

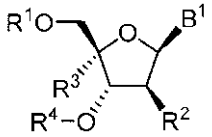
【０２７３】

上記の説明は、式Ｖの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態のすべての組み合わせを企図する。

【０２７４】

本開示の別の態様は、式ＶＩによって表される化合物：

【化１１２】



(VI)

またはその医薬的に許容される塩を提供し、式中、

R^1及びR^4は、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^5または水素を表し、

R^2は、ハロ、水素、または－ＯＨであり、

R^3は、ハロメチル、C_{1-3}脂肪族、またはシクロプロピルであり、その各々は、任意選択的に、重水素で置き換えられた１つ以上の水素を有し、

R^5は、各出現について独立して、C_{1-20}脂肪族、C_{1-20}ハロ脂肪族、－Ｃ（Ｈ）（R^6）－Ｎ（R^7）$_2$、フェニル、－CH_2－フェニル、または水素を表し、各フェニルは、R^{10}のｍ個の出現で置換され、

R^6は、C_{1-6}アルキルまたは水素であり、当該C_{1-6}アルキルは、フェニルで任意選択的に置換され、

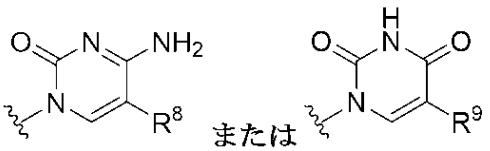
R^7は、各出現について独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フェニル、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）フルオレニルを表し、

R^8及びR^9は、各々独立して、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3を表し、

R^{10}は、各出現について独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシル、C_{1-6}ハロアルキル、またはハロを表し、

B^1は、

【化１１３】



であり、
ｍは、０、１、または２である。

【０２７５】
上記の式ＶＩ中の変数の定義は、複数の化学基を包含する。本出願は、例えば、ｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される単一の化学基であり、ｉｉ）変数の定義が、上記に記載される化学基から選択される化学基のうちの２つ以上の集合であり、ｉｉｉ）化合物は、変数が（ｉ）または（ｉｉ）によって定義される変数の組み合わせによって定義される、実施形態を企図する。

【０２７６】
ある特定の実施形態では、化合物は、式ＶＩの化合物である。

【０２７７】
概して上記に定義されるように、R^1及びR^4は、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^5または水素を表す。ある特定の実施形態では、R^1及びR^4は、水素である。

【０２７８】
ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）R^5または水素である。ある特定の実施形態では、R^1は、－Ｃ（Ｏ）R^5である。ある特定の実施形態では、R^1は、水素である。

【０２７９】
ある特定の実施形態では、R^4は、－Ｃ（Ｏ）R^5または水素である。ある特定の実施形態では、R^4は、－Ｃ（Ｏ）R^5である。ある特定の実施形態では、R^4は、水素である。

【０２８０】
概して上記に定義されるように、R^8及びR^9は、各々独立して、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3を表す。

【０２８１】
ある特定の実施形態では、R^8は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、水素またはハロである。ある特定の実施形態では、R^8は、水素またはフルオロである。ある特定の実施形態では、R^8は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、フルオロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、－CH_3または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、水素である。ある特定の実施形態では、R^8は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^8は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^8は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^8は、－CF_3である。

【０２８２】
ある特定の実施形態では、R^9は、水素、ハロ、－CH_3、または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、水素またはハロである。ある特定の実施形態では、R^9は、水素またはフルオロである。ある特定の実施形態では、R^9は、ハロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、フルオロまたは－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、－CH_3または－CF_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、水素である。ある特定の実施形態では、R^9は、ハロである。ある特定の実施形態では、R^9は、フルオロである。ある特定の実施形態では、R^9は、－CH_3である。ある特定の実施形態では、R^9は、－CF_3である。

【０２８３】
ある特定の実施形態では、本発明は、式ＶＩの化合物を提供し、変数R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{10}、B^1、及びｍの各々は、上記の式ＩＩの説明で定義されるとおりであり、かつ単独及び組み合わせの両方で、本明細書の実施形態に記載されるとおりである。例えば、ある特定の実施形態では、R^2は、ハロである。別の例において、ある特定の実施形態では、R^2は、フルオロであり、R^3は、ハロメチルである。さらに別の例において、ある特定の実施形態では、R^1及びR^4は、水素であり、R^2は、水素であり、R^3は、－CH_2Fまたは－CH_2Clである。
【０２８４】
上記の説明は、式ＶＩの化合物に関する複数の実施形態を記載する。本特許出願は、具体的には、実施形態のすべての組み合わせを企図する。
【０２８５】
ＩＩ．医学的障害を治療し、及び／または逆転写酵素を阻害する方法
上記のセクションＩの化合物（例えば、上記に記載される式Ｉの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩）または以下のセクションＩＩＩの他の化合物は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害に罹患している対象に治療的利益を提供することが企図される。
【０２８６】
したがって、本開示の一態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法を提供する。本方法は、障害を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物、またはセクションＩもしくはＩＩＩに記載される他の化合物など）、その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの医薬組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。
【０２８７】
本開示の別の態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法を提供する。本方法は、障害を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの医薬組成物を投与することを含み、式Ｉの化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、上記の実施形態１～２２のうちのいずれかについて記載されるとおりである。
【０２８８】
本開示の別の態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法を提供する。本方法は、障害を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の式Ｉの化合物、または表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、及び／または２－Ａの化合物などの本明細書に記載される化合物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。
【０２８９】
本開示のさらに別の態様は、ウイルス感染症を治療する方法を提供する。本方法は、ウイルス感染症を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物、またはセクションＩもしくはＩＩＩに記載される他の化合物など）、その医薬的に許容される塩、または前述のいずれかの医薬組成物を投与することを含む。ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。
【０２９０】

前述の方法の各々のある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、Ｉ－Ｄ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。前述の方法の各々のある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。前述の方法の各々のある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、Ｉ－Ｄ、２、２－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、２、２－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｃ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｃ、２、２－Ａ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、または２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、２、もしくは２－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、２、または２－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１－Ｂもしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１－Ｂまたは２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１もしくは表２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１または表２の化合物である。

【０２９１】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下のセクションＶにさらに記載されるように、化合物と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物で投与される。

【０２９２】

ある特定の実施形態では、本方法は、以下のセクションＩＶにさらに記載されるように、有効量の１つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む。

【０２９３】

がん

ある特定の実施形態では、障害は、がんである。ある特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍または白血病である。ある特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。ある特定の実施形態では、がんは、がん腫または黒色腫である。ある特定の実施形態では、がんは、がん腫である。ある特定の実施形態では、がんは、肉腫である。ある特定の実施形態では、がんは、黒色腫である。ある特定の実施形態では、がんは、リンパ腫である。ある特定の実施形態では、がんは、白血病である。

【０２９４】

ある特定の実施形態では、がんは、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、肺癌、白血病、頭頸部癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆管癌、胆嚢癌、膀胱癌、尿路癌、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、腎臓癌、肝臓癌、脳癌、皮膚癌、または眼癌である。

【０２９５】

ある特定の実施形態では、がんは、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、肺癌、白血病、頭頸部癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆嚢癌、または膀胱癌である。

【０２９６】

ある特定の実施形態では、がんは、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現、（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性、（ｉｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現、及び／または（ｉｖ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する。

【０２９７】

ある特定の実施形態では、がんは、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１

ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡの発現を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチドの発現を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を有する。

【０２９８】

ある特定の実施形態では、がんは、（ｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現、及び／または（ｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する。

【０２９９】

ある特定の実施形態では、がんは、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベル、（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性、（ｉｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡのレベル、及び／または（ｉｖ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性の上昇を有する。

【０３００】

ある特定の実施形態では、がんは、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベル、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチドのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する。

【０３０１】

ある特定の実施形態では、がんは、（ｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡのレベルの及び／または（ｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性の上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、がんは、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性の上昇を有する。

【０３０２】

ある特定の実施形態では、がんは、上皮癌である。ある特定の実施形態では、上皮癌は、膵臓癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、食道癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、または肺癌である。ある特定の実施形態では、がんは、膵臓癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、卵巣癌、または肺癌である。ある特定の実施形態では、がんは、膵臓癌である。ある特定の実施形態では、がんは、膵臓腺癌である。ある特定の実施形態では、がんは、大腸癌である。ある特定の実施形態では、がんは、マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ）大腸癌またはマイクロサテライト安定性（ＭＳＳ）大腸癌を含む。ある特定の実施形態では、がんは、乳癌である。ある特定の実施形態では、がんは、前立腺癌である。ある特定の実施形態では、がんは、食道癌である。ある特定の実施形態では、がんは、頭頸部癌である。ある特定の実施形態では、がんは、腎臓癌である。ある特定の実施形態では、がんは、卵巣癌である。ある特定の実施形態では、がんは、肺癌である。ある特定の実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。ある特定の実施形態では、がんは、小細胞肺癌である。

【０３０３】

ある特定の実施形態では、がんは、前がんまたは早期がん病変である。ある特定の実施形態では、がんは、膵管内乳頭粘液性腫瘍（ＩＰＭＮ）、膵上皮内腫瘍性病変（ＰａｎＩ

Ｎ）、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、またはバレット食道である。ある特定の実施形態では、がんは、膵管内乳頭粘液性腫瘍（ＩＰＭＮ）である。ある特定の実施形態では、がんは、膵上皮内腫瘍性病変（ＰａｎＩＮ）である。ある特定の実施形態では、がんは、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）である。ある特定の実施形態では、がんは、バレット食道である。

【０３０４】

ある特定の実施形態では、がんは、動原体周辺ヒトサテライトＩＩ（ＨＳＡＴＩＩ）ＲＮＡレベルの上昇を有する。いくつかの実施形態では、がんは、マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ）癌である。いくつかの実施形態では、がんは、マイクロサテライト安定性（ＭＳＳ）癌である。

【０３０５】

実施形態のいずれかの態様では、がんは、長鎖散在反復配列－１（ＬＩＮＥ－１）逆転写酵素（ＲＴ）に関連する。これらの実施形態のさらなる態様では、がんは、高レベルのＬＩＮＥ－１　ＲＴ活性に関連する。

【０３０６】

ある特定の実施形態では、がんは、Ｂ細胞リンパ腫（例えば、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫）、基底細胞癌、膀胱癌、芽細胞腫、脳転移、乳癌、バーキットリンパ腫、がん腫（例えば、（例えば、胃食道接合部の）腺癌）、子宮頸癌、結腸癌、大腸癌（結腸癌及び直腸癌）、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫、ろ胞性リンパ腫、胃癌、胃食道接合部癌、胃腸癌、膠芽細胞腫（例えば、新たに診断された、または再発した、例えば、多形性膠芽腫）、神経膠腫、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）、肝転移、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫、腎臓癌（例えば、腎細胞癌及びウィルムス腫瘍）、喉頭癌、白血病（例えば、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病）、肝臓癌（例えば、肝臓癌及び肝癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、リンパ芽球性リンパ腫、リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、転移性脳腫瘍、転移性癌、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、神経芽細胞腫、眼黒色腫、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌（例えば、膵管腺癌）、前立腺癌（例えば、耐ホルモン性（例えば、去勢抵抗性）、転移性、転移性耐ホルモン性（例えば、去勢抵抗性、アンドロゲン非依存性））、腎細胞癌（例えば、転移性）、唾液腺癌、肉腫（例えば、横紋筋肉腫）、皮膚癌（例えば、黒色腫（例えば、転移性黒色腫））、軟部組織肉腫、固形腫瘍、扁平上皮癌、滑膜肉腫、精巣癌、甲状腺癌、移行細胞癌（尿路上皮細胞癌）、ブドウ膜黒色腫（例えば、転移性）、いぼ状癌、外陰部癌、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症から選択される。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、がんは、ウイルス関連癌である。本明細書で使用される場合、「ウイルス関連癌」という用語は、ウイルスが役割を果たすことが知られている任意のがんを意味する。例えば、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）は、バーキットリンパ腫及びある特定の他のリンパ腫の風土性バリアントに関連することが報告されている。ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）による感染症は、ある特定の種類の子宮頸癌及び／または生殖器癌に関与すると考えられる。ヒトＴ細胞白血病ウイルス１（ＨＴＬＶ－１）は、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）に関係することが報告されている。ヒトＴ細胞白血病ウイルス２（ＨＴＬＶ－２）は、皮膚Ｔ細胞リンパ腫に関係することが報告されている。ヒトヘルペスウイルス８（ＨＨＶ－８）は、ＡＩＤＳを有する患者においてカポジ肉腫を引き起こすと考えられる。ある特定の実施形態では、がんは、ＥＢＶ、ＨＰＶ、ＨＴＬＶ－１、ＨＴＬＶ－２、またはＨＨＶ－８に関連するがんである。ある特定の実施形態では、がんは、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、生殖器癌、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、またはカポジ肉腫である。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、がんは、ウイルス関連癌以外のがんである。ある特定の実施形態では、がんは、ＥＢＶ、ＨＰＶ、ＨＴＬＶ－１、ＨＴＬＶ－２、またはＨＨＶ－８に

関連するがん以外のがんである。ある特定の実施形態では、がんは、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、生殖器癌、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、またはカポジ肉腫以外のがんである。一実施形態では、がんは、リ・フラウメニ症候群に関連する腫瘍である。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、がんは、腎細胞癌、または腎臓癌、中皮腫、肝胆道（肝臓及び胆管）、骨癌、横紋筋肉腫、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、胃腸癌（胃、結腸直腸、及び十二指腸）、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、副腎癌、副腎皮質癌、軟部組織の肉腫、軟部組織及び骨滑膜の肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、精巣癌、慢性または急性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺癌、副腎皮質癌、胆嚢癌、多発性骨髄腫、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、頭頸部の扁平上皮癌（ＳＣＣＨＮ）、唾液腺癌、神経線維腫症－１関連悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、及び髄芽細胞腫、または前述のがんのうちの１つ以上の組み合わせである。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌（ＨＣＣ）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝芽腫である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、直腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣癌（ｃａｎｃｅｒ）、または卵巣癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ）である。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣上皮癌である。いくつかの実施形態では、がんは、卵管癌である。いくつかの実施形態では、がんは、乳頭状漿液性嚢胞腺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、子宮体部漿液性腺癌（ＵＰＳＣ）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝胆管癌である。いくつかの実施形態では、がんは、軟部組織及び骨滑膜肉腫である。いくつかの実施形態では、がんは、横紋筋肉腫である。いくつかの実施形態では、がんは、骨肉腫である。いくつかの実施形態では、がんは、未分化甲状腺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、副腎皮質癌である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌または膵管癌である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓腺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫である。いくつかの実施形態では、がんは、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）である。いくつかの実施形態では、がんは、神経線維腫症－１関連ＭＰＮＳＴである。いくつかの実施形態では、がんは、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態では、がんは、髄芽細胞腫である。

【０３１１】

ある特定の実施形態では、がんは、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病）、真性多血病、リンパ腫（例えば、ホジキン病または非ホジキン病）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、または重鎖病である。一実施形態では、がんは、肉腫またはがん腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫（ＧＢＭ、膠芽細胞腫としても知られる）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫）などの固形腫瘍である。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、星状細胞腫、多形性膠芽細胞腫（ＧＢＭ

、膠芽細胞腫としても知られている）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、または網膜芽細胞腫である。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、がんは、聴神経腫、星状細胞腫（例えば、グレードＩ－毛様細胞性星状細胞腫、グレードＩＩ－低悪性度星状細胞腫、グレードＩＩＩ－未分化星状細胞腫、またはグレードＩＶ－膠芽細胞腫（ＧＢＭ））、脊索腫、ＣＮＳリンパ腫、頭蓋咽頭腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、混合型神経膠腫、視神経膠腫、上衣下腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性（ＰＮＥＴ）腫瘍、または神経鞘腫である。いくつかの実施形態では、がんは、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞性星状細胞腫（ＪＰＡ）、髄芽腫、視神経膠腫、松果体腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＥＴ）、またはラブドイド腫瘍などの成人よりも小児でよく見出される種類である。

【０３１４】

自己免疫疾患及び障害

ある特定の実施形態では、障害は、自己免疫障害である。本明細書で使用される場合、「自己免疫障害」及び「自己免疫疾患」という用語は、互換的に使用され、従来的に自己免疫障害として分類される疾患及び障害、ならびに炎症性障害及び免疫障害（ウイルス感染症を除外する）を含む。「自己免疫疾患」及び「自己免疫障害」という用語の意図は、先天性免疫応答及びある種の先天性免疫炎症応答を開始する適応免疫応答によって引き起こされる、すべての疾患及び障害を含むものである。「自己免疫疾患」及び「自己免疫障害」という用語に、ウイルス感染症を除く、先天性炎症によって引き起こされる疾患及び障害の全範囲を含ませることが、本出願人の意図である。

【０３１５】

ある特定の実施形態では、本発明は、自己免疫障害の治療を提供する。従来的な自己免疫障害は、一般的に、免疫系が身体内の正常細胞及び／または組織を攻撃するときに生じる。炎症性障害は、しばしば、感染症の非存在下で（いくつかある症状の中でも特に）慢性炎症を呈する。自己免疫障害はまた、細胞免疫系が身体の自己抗原に対して反応するときに生じる症状も含む。一連の原発性免疫不全疾患に関連する自己免疫及び／または炎症兆候も存在し得る。これらの実施形態のさらなる態様では、自己免疫疾患または障害は、高レベルのＬＩＮＥ－１及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡタンパク質発現に関連する。

【０３１６】

本発明の一実施形態は、Ｉ型インターフェロノパシーを治療する方法である。この実施形態の一態様では、Ｉ型インターフェロノパシーは、Ｉ型インターフェロンの過剰発現に関連する先天性障害である。この実施形態の一態様では、先天性Ｉ型インターフェロノパシーは、エカルディ・グティエール症候群（ＡＧＳ）、シングルトン・メルテン症候群、プロテアソーム関連自己炎症性症候群、リポジストロフィー及び高温を伴う慢性非定型好中球性皮膚病（ＣＡＮＤＬＥ）、幼児期の発症を伴うＳＴＩＮＧ関連血管症（ＳＡＶＩ）、リポジストロフィーを伴う日本人の自己炎症性症候群（ＪＡＳＬ）、脊椎内軟骨異形成症（ＳＰＥＮＣＤ）、ＩＳＧ１５欠乏症、ユビキチン特異的ペプチダーゼ１８欠乏症（偽ＴＯＲＣＨ症候群）、リポジストロフィーを伴う慢性非定型神経向性皮膚炎、ＤＮＡ　ＩＩ欠乏症、毛髪－肝－腸症候群２、脳白質白質萎縮症を伴う網膜血管症、家族性凍瘡状ループス、Ｘ連鎖網状色素障害（ＸＬＰＤＲ）から選択される。別の実施形態では、Ｉ型インターフェロノパシーは、ＩＦＮ系における後天性障害である。

【０３１７】

一実施形態では、本発明は、インターフェロンの過剰産生をもたらす自己免疫疾患を治療する方法を提供する。この実施形態の一態様では、発現されるインターフェロンは、Ｉ型インターフェロンを含む。この実施形態の別の態様では、自己免疫疾患は、ＬＩＮＥ－１活性及び／または発現の上昇に関連する。この実施形態の別の態様では、自己免疫疾患は、ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡ活性及び／または発現の上昇に関連する。

【０３１８】
ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんましん、軸索及びニューロ神経障害（ＡＭＡＮ）、バロ病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（ＣＤ）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多因子骨髄炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群または好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、複合性局所疼痛症候群（以前は反射性交感神経性ジストロフィーと呼ばれていた）、先天性心臓ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（ＥｏＥ）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、移植片対宿主病、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）、妊娠性疱疹または妊娠性類天疱瘡（ＰＧ）、汗腺膿瘍（反対型ざ瘡）、炎症性腸疾患、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化型疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、若年性関節炎、若年性糖尿病（Ｉ型糖尿病）、若年性筋炎（ＪＭ）、川崎病、ランバート・イートン症候群、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、線状ＩｇＡ疾患（ＬＡＤ）、ループス腎炎、ライム病（慢性）、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎（ＭＰＡ）、混合性結合組織疾患（ＭＣＴＤ）、多巣性運動神経障害、多発性硬化症、重症筋無力症、ミエリン乏突起膠細胞糖タンパク質抗体障害、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、連鎖球菌感染症に関連する小児自己免疫性精神神経障害（ＰＡＮＤＡＳ）、傍腫瘍性小脳変性症（ＰＣＤ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、扁平部炎（末梢ブドウ膜炎）、パーソネイジ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（ＰＡ）、ＰＯＥＭＳ症候群、リウマチ性多発動脈炎、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、進行性顔面半側萎縮（パリー・ロンバーグ症候群）、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、再発性多発性軟骨炎、レストレスレッグス症候群（ＲＬＳ）、後腹膜線維化症、リウマチ熱、関節リウマチ（ＲＡ）、サルコイドーシス、シュミット症候群（自己免疫性多発内分泌症候群ＩＩ型）、強膜炎、強皮症、シェーグレン病、スティッフパーソン症候群、スーザック症候群、交感神経性眼炎、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、高安動脈炎、血栓性血小板減少性紫斑病、甲状腺眼症、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、フォークト・小柳・原田病、及び温式自己免疫性溶血性貧血からなる群から選択される。

【０３１９】
ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、エカルディ・グティエール症候群、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、移植片対宿主病、強皮症、Ｉ型糖尿病、皮膚筋炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、血管炎、及びシェーグレン症候群から選択される。

【０３２０】
ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、エカルディ・グティエール症候群（ＡＧＳ）である。別の実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）である。別の実施形態では、自己免疫疾患は、ループス腎炎である。さらなる実施形態では、自己免疫疾患は、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）である。別の実施形態では、自己免疫

疾患は、皮膚筋炎である。

【０３２１】

ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、１型インターフェロノパシーである。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、１型糖尿病、エカルディ・グティエール症候群（ＡＧＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、ループス腎炎、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、家族性凍瘡状ループス、全身性硬化症、幼児期の発症を伴うＳＴＩＮＧ関連血管症（ＳＡＶＩ）、シェーグレン症候群、または皮膚筋炎である。ある特定の実施形態では、免疫障害は、１型インターフェロノパシー、１型糖尿病、エカルディ・グティエール症候群（ＡＧＳ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、ループス腎炎、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、皮膚筋炎、またはシェーグレン症候群である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、ループス腎炎、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、または家族性凍瘡状ループスである。ある特定の実施形態では、免疫障害は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）である。

【０３２２】

ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、１型糖尿病である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、家族性凍瘡状ループスである。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、全身性硬化症である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、幼児期の発症を伴うＳＴＩＮＧ関連血管症（ＳＡＶＩ）である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、シェーグレン症候群である。

【０３２３】

ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、炎症性腸疾患、クローン病、または潰瘍性大腸炎である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、炎症性腸疾患である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、クローン病である。ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、潰瘍性大腸炎である。一実施形態では、自己免疫障害は、がん患者へのチェックポイント阻害剤の投与に関連する大腸炎などの薬物誘発性大腸炎である。

【０３２４】

ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、変形性関節症、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、胆汁鬱滞性肝疾患、硬化性胆管炎、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、肺線維症、肺高血圧症、心膜炎、痛風、または筋炎である。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、自己免疫障害は、ライター症候群、剥脱性乾癬性皮膚炎、尋常性天疱瘡、自己免疫性ブドウ膜炎、肺ヘモジデリン沈着症、アミロイドーシス、アフタ性口内炎、甲状腺炎、胃炎、副腎炎（アジソン病）、卵巣炎、原発性胆汁性肝硬変、重症筋無力症、性腺機能不全、副甲状腺機能低下症、脱毛症、吸収不良症候群、悪性貧血、肝炎、下垂体機能低下症、尿崩症、または乾燥症候群である。

【０３２６】

神経障害

ある特定の実施形態では、障害は、神経障害である。ある特定の実施形態では、神経障害は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、末梢神経障害、加齢性黄斑変性、クロイツフェルト・ヤコブ病、脳卒中、プリオン病、前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上麻痺、脊髄小脳失調症、レビー小体疾患、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、または大うつ病である。ある特定の実施形態では、神経障害は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、または認知症である。別の実施形態では、神経障害は、ＡＬＳまたは進行性核上麻痺である。

【０３２７】

ある特定の実施形態では、神経障害は、末梢神経障害、加齢性黄斑変性、クロイツフェルト・ヤコブ病、脳卒中、プリオン病、前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上麻痺、脊髄小脳失調症、レビー小体疾患、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合

失調症、不安障害、または大うつ病である。

【０３２８】

ある特定の実施形態では、神経障害は、アルツハイマー病である。他の実施形態では、神経障害は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である。別の実施形態では、神経障害は、多発性硬化症である。さらなる実施形態では、神経障害は、パーキンソン病である。別の実施形態では、神経障害は、ハンチントン病である。別の実施形態では、神経障害は、認知症である。ある特定の実施形態では、神経障害は、加齢性黄斑変性である。さらなる実施形態では、神経障害は、進行性核上麻痺である。ある特定の実施形態では、神経障害は、脳卒中である。

【０３２９】

ウイルス感染症

ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス１もしくは２（ＨＩＶ－１もしくはＨＩＶ－２）、ヒトＴ細胞白血病ウイルス１もしくは２（ＨＴＬＶ－１もしくはＨＴＬＶ－２）、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、アデノウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、単純ヘルペスウイルス１もしくは２（ＨＳＶ－１もしくはＨＳＶ－２）、ヒトヘルペスウイルス８（ＨＨＶ－８、カポジ肉腫関連ウイルスとしても知られる）、または黄熱病ウイルス、デングウイルス、日本脳炎、及びウエストナイルウイルスから選択されるフラビウイルスによる感染症である。

【０３３０】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス１または２（ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス１（ＨＩＶ－１）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス２（ＨＩＶ－２）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒトＴ細胞白血病ウイルス１または２（ＨＴＬＶ－１またはＨＴＬＶ－２）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒトパピローマウイルスＨＰＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、アデノウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、エプスタイン・バーウイルス（ＥＢＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、単純ヘルペスウイルス１または２（ＨＳＶ－１またはＨＳＶ－２）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヒトヘルペスウイルス８（ＨＨＶ－８、カポジ肉腫関連ウイルスとしても知られる）による感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、黄熱病ウイルス、デングウイルス、日本脳炎、及び西ナイルウイルスから選択されるフラビウイルスによる感染症である。

【０３３１】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、アデノウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヘルペスウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ポックスウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、パルボウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、レオウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ピコルナウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ライノウイルスまたはエンテロウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、トガウイルスによる感染症である。ある特

定の実施形態では、ウイルス感染症は、オルトミクソウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ラブドウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、レトロウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ヘパドナウイルスによる感染症である。

【０３３２】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、コロナウイルスによる感染症である。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、アルファ、ベータ、ガンマ、またはデルタコロナウイルスである。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、２２９Ｅ（アルファコロナウイルス）、ＮＬ６３（アルファコロナウイルス）、ＯＣ４３（ベータコロナウイルス）、ＨＫＵ１（ベータコロナウイルス）、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ（ベータコロナウイルス）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ（ベータコロナウイルス）、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（コロナウイルス疾患２０１９またはＣＯＶＩＤ－１９）から選択されるコロナウイルスによる感染症である。

【０３３３】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、インフルエンザウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、Ａ型またはＢ型インフルエンザウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、Ｈ５Ｎ１、Ｈ１Ｎ１、及びＨ３Ｎ２から選択されるインフルエンザウイルスによる感染症である。

【０３３４】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、ポリオウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、１型ポリオウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、２型ポリオウイルスによる感染症である。ある特定の実施形態では、ウイルス感染症は、３型ポリオウイルスによる感染症である。

【０３３５】

対象

ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現、（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性、（ｉｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現、及び／または（ｉｖ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する。

【０３３６】

ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を有する。ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現の上昇、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡの発現を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチドの発現を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を有する。

【０３３７】

ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現、及び／または（ｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する。

【０３３８】

ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベル、（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性、（ｉｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡのレベル、及び／または（ｉ

ｖ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性の上昇を有する。

【０３３９】

ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベル、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＲＮＡのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチドのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する。

【０３４０】

ある特定の実施形態では、対象は、（ｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡのレベルの及び／または（ｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性の上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡのレベルの上昇を有する。ある特定の実施形態では、対象は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性の上昇を有する。

【０３４１】

ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、成人である。ある特定の実施形態では、対象は、小児である。ある特定の実施形態では、対象は、コンパニオン動物である。ある特定の実施形態では、対象は、イヌ、ネコ、またはウマである。

【０３４２】

化合物の使用

本開示の別の態様は、本明細書に記載される医学的障害などの医学的障害を治療するための本明細書に記載される化合物（式Ｉの化合物、またはセクションＩＩＩにおける他の化合物など）の使用を提供する。

【０３４３】

本開示の別の態様は、薬剤の製造における本明細書に記載される化合物（式Ｉの化合物、またはセクションＩＩＩにおける他の化合物など）の使用を提供する。ある特定の実施形態では、薬剤は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの本明細書に記載される障害を治療するためのものである。ある特定の実施形態では、障害は、加齢、または加齢に関連する疾患である。

【０３４４】

対象におけるＬＩＮＥ１及び／またはＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法

本発明の別の実施形態は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法を提供する。本方法は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＬＩＮＥ１逆転写酵素を有効量の式Ｉの化合物と接触させることを含み、式Ｉの化合物は、上記の実施形態１～２２のいずれかに記載されるとおりである。本方法で有用な追加の化合物が、セクションＩＩＩにさらに記載されている。ある特定の実施形態では、本方法は、表１及び表２の任意の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、及び／またはそれを含む医薬組成物の投与を含む。

【０３４５】

本発明の別の実施形態は、対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＬＩＮＥ１逆転写酵素を有効量の式Ｉによる化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または式Ｉによる化合物を含む組成物と接触させることを含む、方法を提供する。

【０３４６】

ある特定の実施形態では、障害は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの上記に記載される実施形態のうちの１つによって定義される障害である。ある特定の実施

形態では、障害は、加齢、または加齢に関連する疾患である。

【０３４７】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害することをさらに含む。

【０３４８】

本発明の別の実施形態は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法を提供する。本方法は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＬＩＮＥ１逆転写酵素を、有効量の式Ｉの化合物、または表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｂの化合物などの本明細書に記載される化合物と接触させることを含む。

【０３４９】

ある特定の実施形態では、障害は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの上記に記載される実施形態のうちの１つによって定義される障害である。

【０３５０】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害することをさらに含む。

【０３５１】

ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。例えば、特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、１－Ｄ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、２、２－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、１－Ｄ、２、２－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｃ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｃ、２、２－Ａ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、または２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、２、もしくは２－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、２、または２－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１－Ｂもしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１－Ｂまたは２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１もしくは表２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１または表２の化合物である。

【０３５２】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下のセクションＶにさらに記載されるように、化合物と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物で投与される。

【０３５３】

本発明の別の実施形態は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法を提供する。本方法は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＬＩＮＥ１逆転写酵素を、治療有効量の表１、１－Ａ、または１－Ｂの化合物などの本明細書に記載される化合物と接触させることを含む。ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。例えば、特定の実施形態では、化合物は

、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩ、ＩＩＩ、もしくはＩＶの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【０３５４】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下のセクションＶにさらに記載されるように、化合物と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物で投与される。

【０３５５】

本開示の別の態様は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法を提供する。本方法は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を有効量の式Ｉの化合物と接触させることを含み、式Ｉの化合物は、上記の実施形態１～２２のいずれかに記載されるとおりである。本方法で有用な追加の化合物が、セクションＩＩＩにさらに記載されている。ある特定の実施形態では、本方法は、表１及び表２の任意の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、及び／またはそれを含む医薬組成物の投与を含む。

【０３５６】

本開示の別の態様は、対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を、有効量の式Ｉによる化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または式Ｉの化合物を含む組成物と接触させることを含む、方法を提供する。

【０３５７】

ある特定の実施形態では、障害は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの上記のセクションＩに記載される実施形態のうちの１つによって定義される障害である。ある特定の実施形態では、障害は、加齢、または加齢に関連する疾患である。

【０３５８】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害することをさらに含む。

【０３５９】

本発明の別の実施形態は、がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法を提供する。本方法は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を、有効量の式Ｉの化合物、または表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、もしくは２－Ａの化合物などの本明細書に記載される化合物と接触させることを含む。

【０３６０】

ある特定の実施形態では、障害は、がん、自己免疫障害、及び／または神経障害などの上記に記載される実施形態のうちの１つによって定義される障害である。

【０３６１】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害することをさらに含む。

【０３６２】

ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。例えば、特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、１－Ｄ、２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、２、２－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、１－Ｃ、１－Ｄ、２、２

－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｃ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｃ、２、２－Ａ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、もしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、１－Ｂ、２、２－Ａ、または２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、２、もしくは２－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１、１－Ａ、２、または２－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１－Ｂもしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１－Ｂまたは２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１もしくは表２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、表１または表２の化合物である。

【０３６３】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下のセクションＶにさらに記載されるように、化合物と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物で投与される。

【０３６４】

本発明の別の実施形態は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法を提供する。本方法は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、当該ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を、治療有効量の表１、１－Ａ、または１－Ｂの化合物などの本明細書に記載される化合物と接触させることを含む。ある特定の実施形態では、特定の化合物は、記載される様々な実施形態及び実施形態の態様のありとあらゆる組み合わせにおける、本明細書の実施形態のうちのいずれかについて記載される化合物である。例えば、特定の実施形態では、化合物は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、化合物は、式ＩＩ、ＩＩＩ、もしくはＩＶの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【０３６５】

本開示の一態様は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性、及び化合物を経口投与薬として使用するために適したものにする優れた物理的性質を含む、優れた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性は、ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害する化合物の能力に従って特徴付けることができる。部分的に、ＤＮＡポリメラーゼガンマなどのＤＮＡポリメラーゼの阻害が、ミトコンドリア毒性の形態の毒性をもたらし得るため、ＤＮＡポリメラーゼに向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性を示す化合物は、重要な発見であり、著しい科学的進歩である。ＤＮＡポリメラーゼに向けた低い阻害活性と組み合わせた、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性は、対象化合物の高い治療指数に寄与し、それによって、内科療法における化合物の優れた性能プロファイルを提供する。本明細書における実験結果は、これらの利点を実証する。

【０３６６】

本開示の別の態様は、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性、炎症組織における病原性インターフェロン応答の強力な阻害、及び化合物を経口投与薬として使用するために適したものにする優れた物理的性質を含む、優れた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。上記に記載されるように、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための選択性は、ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害する化合物の能力に従って特徴付けることができる。部分的に、ＤＮＡポリメラーゼガンマなどのＤＮＡポリメラーゼの阻害が、ミトコンドリア毒性の形態の毒性をもたらし得るため、ＤＮＡポリメラーゼに向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＬＩＮＥ

１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性を示す化合物は、重要な発見であり、著しい科学的進歩である。炎症組織における病原性インターフェロン応答の強力な阻害を有する化合物は、がん、自己免疫疾患（例えば、ＳＬＥ及びＣＬＥ）、神経障害、加齢、ならびに加齢に関連する疾患を治療するために有用である。ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた低い阻害活性と組み合わせた、ＬＩＮＥ１逆転写酵素に向けた強力な阻害活性は、対象化合物の高い治療指数に寄与し、それによって、内科療法における化合物の優れた性能プロファイルを提供する。

【０３６７】

本開示の別の態様は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素に向けた強力な阻害活性、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための選択性、及び化合物を経口投与薬として使用するために適したものにする優れた物理的性質を含む、優れた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための選択性は、ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、α、β、及びγ）に向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害する化合物の能力に従って特徴付けることができる。部分的に、ＤＮＡポリメラーゼガンマなどのＤＮＡポリメラーゼの阻害が、ミトコンドリア毒性の形態の毒性をもたらし得るため、ＤＮＡポリメラーゼに向けた実質的に少ない阻害活性を有する一方で、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素に向けた強力な阻害活性を示す化合物は、重要な著しい科学的進歩である。ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の強力な阻害剤である化合物は、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素関連障害を治療するために有用である。ＤＮＡポリメラーゼに向けた低い阻害活性と組み合わせた、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素に向けた強力な阻害活性は、対象化合物の高い治療指数に寄与し、それによって、内科療法における化合物の優れた性能プロファイルを提供する。

【０３６８】

ある特定の実施形態では、化合物は、以下のセクションＶにさらに記載されるように、化合物と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物で投与される。

【０３６９】

化合物は、例えば、実施例に記載されるように、ＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する能力について試験され得る。化合物は、例えば、実施例に記載されるように、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する能力について試験され得る。

【０３７０】

ＩＩＩ．追加の化合物

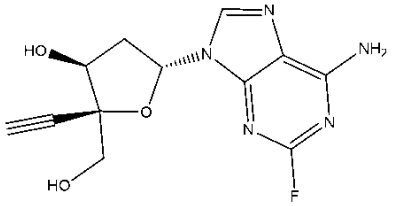
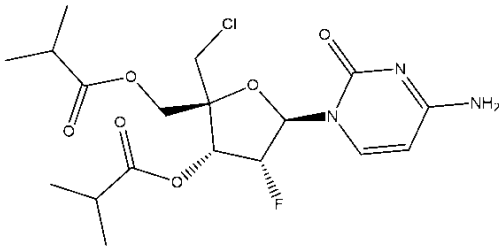
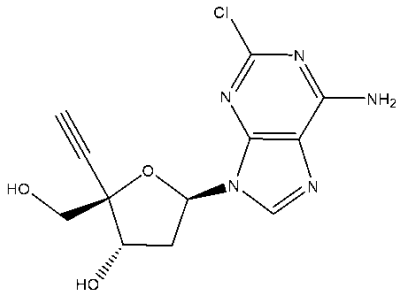
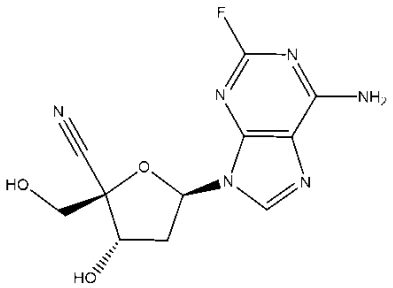
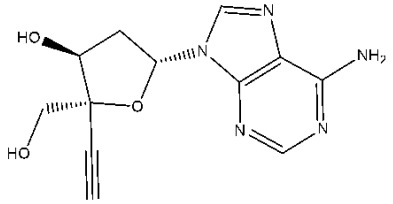
上記のセクションＩＩに記載される方法は、本方法で使用される化合物に従ってさらに特徴付けられ得る。本方法で使用するための追加の例示的な化合物は、化合物を作製するための例示的な手順とともに以下に記載される。

【０３７１】

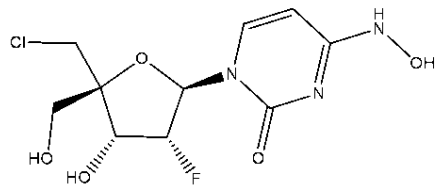
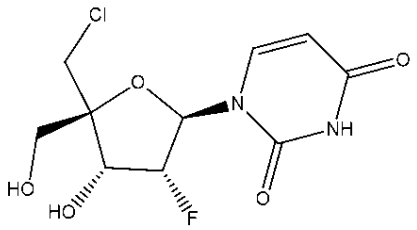
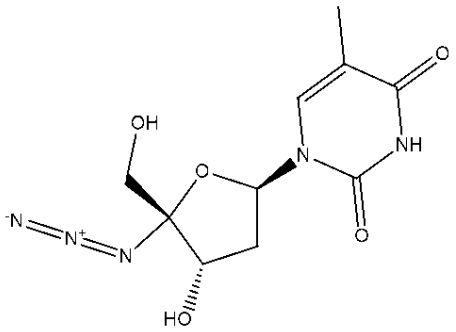
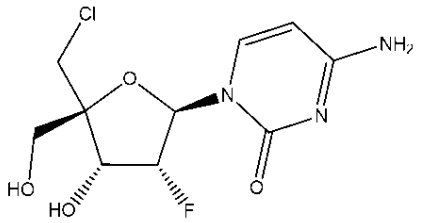
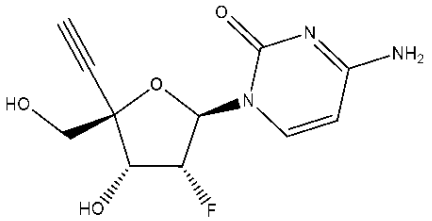
ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、表２に見出される式Ｉの化合物である。

【表６－１】

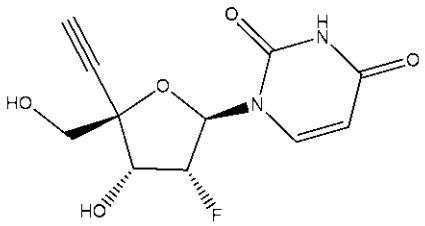
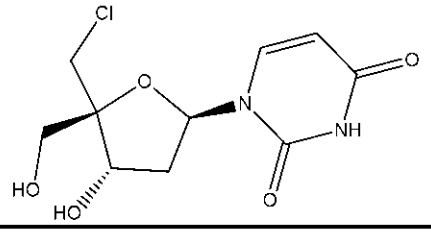
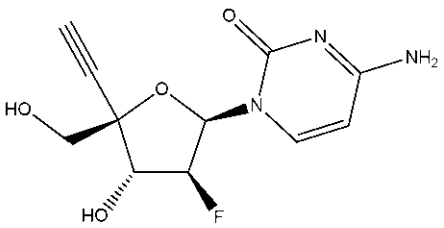
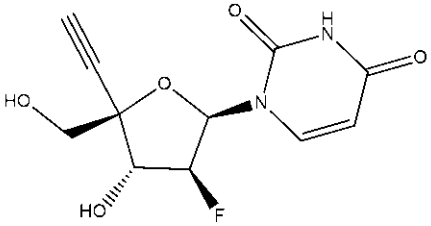
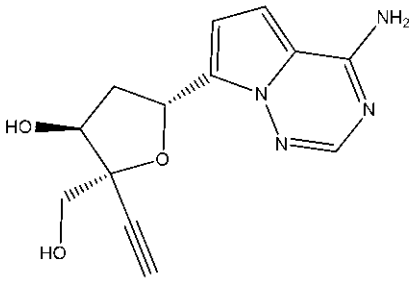
表２.

化合物番号	構造	名称
23		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
24		(2R,3R,4R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(クロロメチル)-4-フルオロ-2-((イソブチリルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルイソブチレート
25		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
26		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル
27		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール

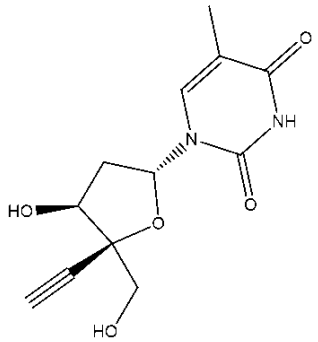
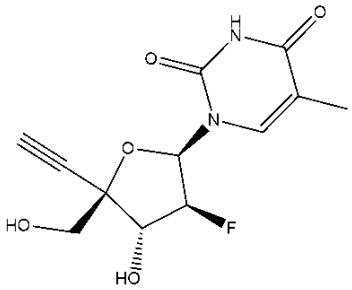
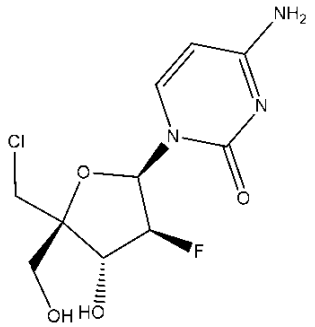
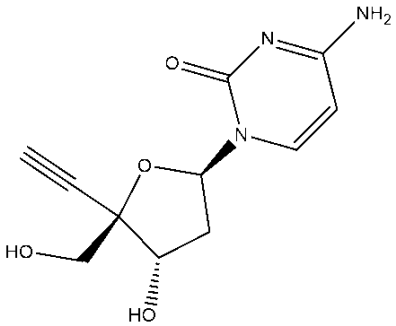
【表６－２】

化合物番号	構造	名称
28		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-(ヒドロキシアミノ)ピリミジン-2(1H)-オン
29		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
30		1-((2R,4S,5R)-5-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
31		4-アミノ-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
32		4-アミノ-1-((2R,3R,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

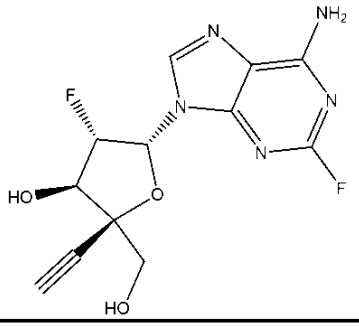
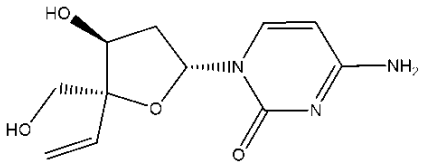
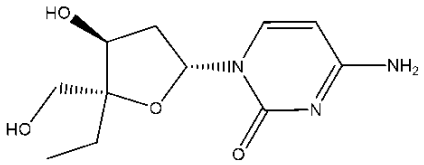
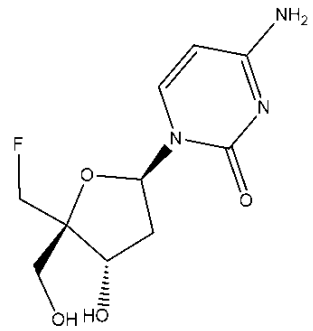
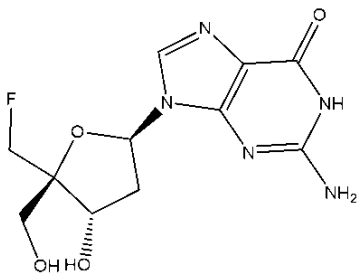
【表６－３】

化合物番号	構造	名称
33		1-((2R,3R,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
34		1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
35		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
36		1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
37		(2R,3S,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール

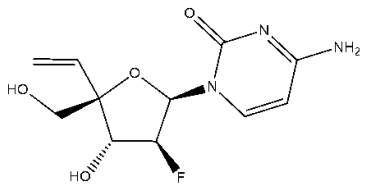
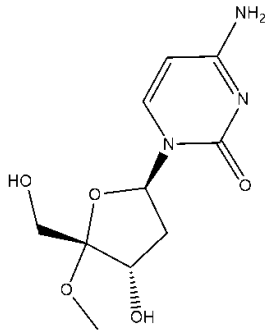
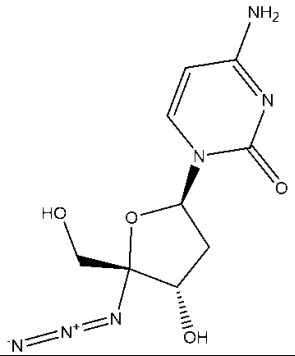
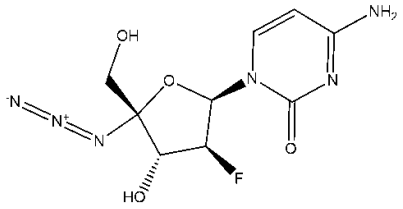
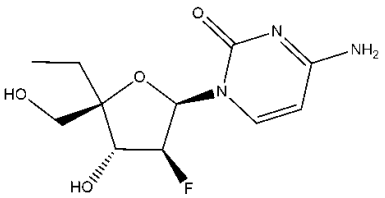
【表６－４】

化合物番号	構造	名称
38		1-((2R,4S,5R)-5-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
39		1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
40		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
41		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

【表６－５】

化合物番号	構造	名称
42		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール
43		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
44		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-エチル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
45		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
46		2-アミノ-9-((2R,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

【表６－６】

化合物番号	構造	名称
47		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
48		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
49		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
50		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-アジド-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
51		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

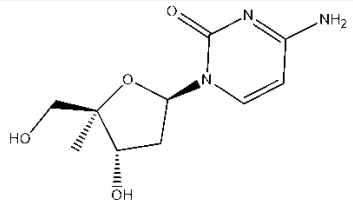
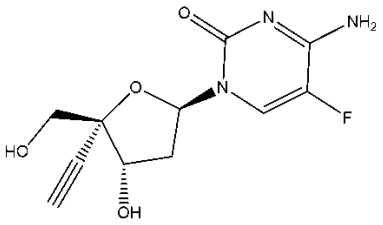
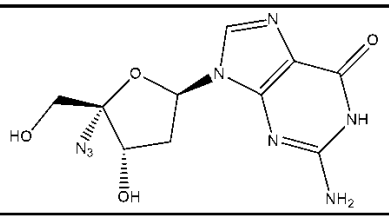
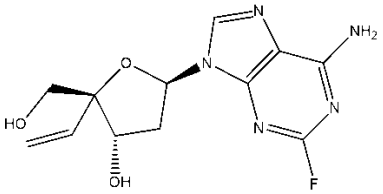
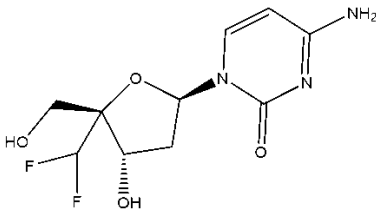
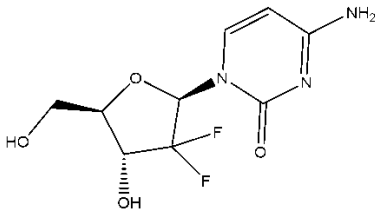
【０３７２】

ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、本明細書の表２、２－Ａ、２－Ｂ、もしくは２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、本明細書の表２、２－Ａ、２－Ｂ、または２－Ｃの化合物である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、本明細書の表２、２－Ａ、もしくは２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、本明細書の表２、２－Ａ、または２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物

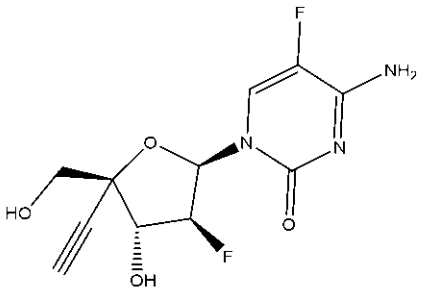
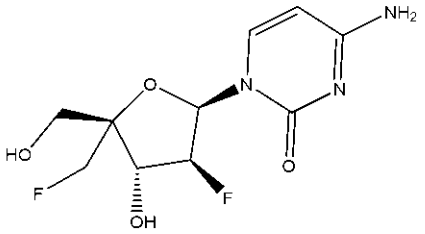
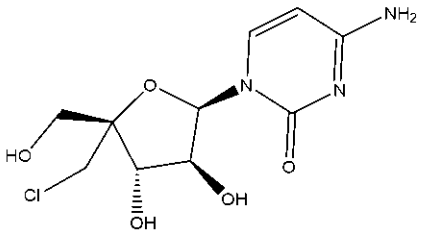
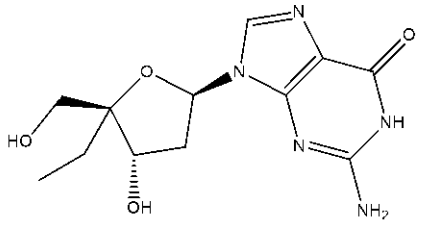
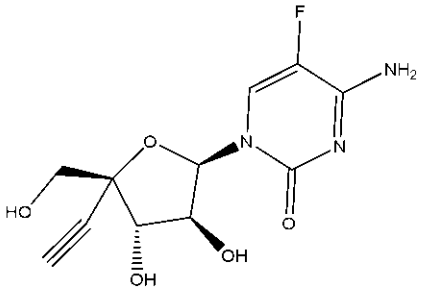
は、本明細書の表２もしくは２－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、本明細書の表２または２－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、以下の表２－Ａの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、以下の表２－Ａの化合物である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、以下の表２－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、以下の表２－Ｂの化合物である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、以下の表２－Ｃの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、上記に記載される方法で使用するための化合物は、以下の表２－Ｃの化合物である。

【表７－１】

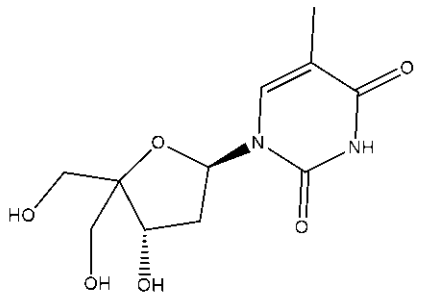
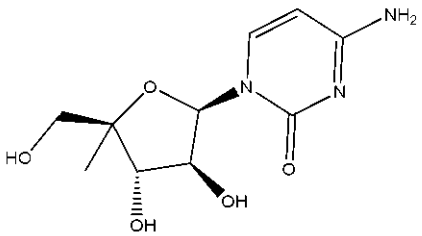
表２－A.

化合物	構造	名称
106		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
107		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
108		2-アミノ-9-((2R,4S,5R)-5-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
109		(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-ビニルテトラヒドロフラン-3-オール
110		4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
111		4-アミノ-1-((2R,4R,5R)-3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

【表７－２】

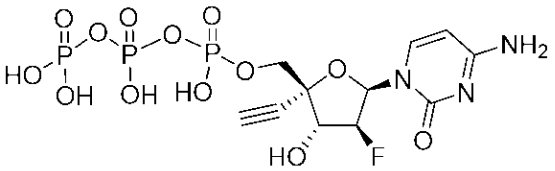
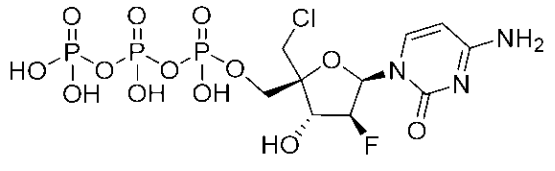
化合物	構造	名称
112		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン
113		4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
114		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン
115		2-アミノ-9-((2R,4S,5R)-5-エチル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン
116		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-エチニル-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン

【表７－３】

化合物	構造	名称
117		1-((2R,4S)-4-ヒドロキシ-5,5-ビス(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
118		4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン

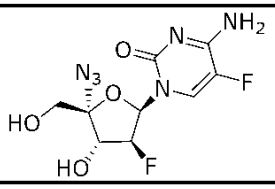
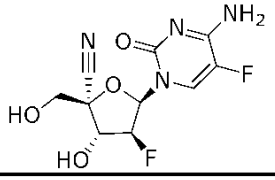
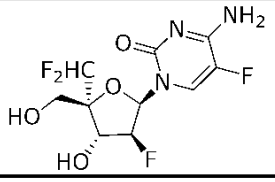
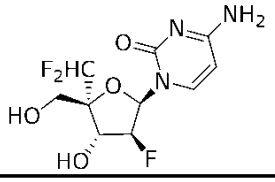
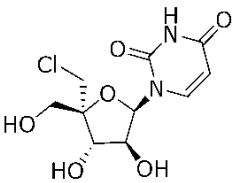
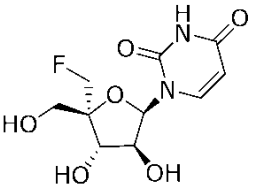
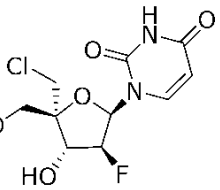
【表８】

表２－Ｂ.

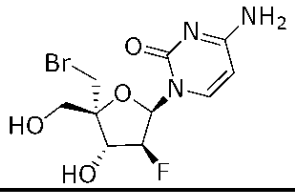
化合物	構造
35-TP	
40-TP	

【表９－１】

表２－Ｃ.

化合物	構造
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

【表９－２】

化合物	構造
172	

【０３７３】
ある特定の実施形態では、化合物は、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、表２に列挙される化合物のすべてを除外する。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、表２、２－Ａ、及び２－Ｂに列挙される化合物のすべてを除外する。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、表１、表１－Ａ、または表１－Ｂに列挙される化合物である。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、表１、表１－Ａ、表１－Ｂ、または表１－Ｃに列挙される化合物である。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、表１、表１－Ａ、表１－Ｂ、表１－Ｃ、または表１－Ｄに列挙される化合物である。ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩は、表１に列挙される化合物である。これらの実施形態のうちのいずれかでは、化合物は、式Ｉの化合物である。

【０３７４】
ＩＶ．併用療法
本開示の別の態様は、併用療法を提供する。ある特定の実施形態では、上記で本明細書に記載される方法は、（例えば、セクションＩＩに記載される方法に従って）医学的障害を治療するための１つ以上の追加の治療剤の投与をさらに含む。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の方法は、有効量の１つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む。

【０３７５】
併用療法を使用して疾患を治療するための本明細書に記載される方法の各々は、本方法で使用される追加の治療剤に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、本明細書で提供される第２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、本明細書で提供される第２の化合物である。

【０３７６】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、スタブジン、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、スタブジン、スタンピジン、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、スタブジンまたはスタンピジンである。

【０３７７】
ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビル、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、もしくはテノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルエクサリデックスである。

【０３７８】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルアラフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルアラフェナミドである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルアミブフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルアミブフェナミドである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、オロト酸塩、アスパラギン酸塩、もしくはリン酸塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、もしくはマレイン酸塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルジソプロキシルである。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはそのカリウム塩である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、テノホビルエクサリデックスである。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、本発明は、開示される疾患または状態を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の本明細書に開示される化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することと、有効量の本明細書に記載されるものなどの１つ以上の追加の治療剤を同時に、別個に、または連続的に同時投与することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、１つの追加の治療剤を同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、２つの追加の治療剤を同時投与することを含む。いくつかの実施形態では、開示される化合物及び追加の治療剤（単数または複数）の組み合わせは、相乗的に作用する。

【０３８０】

１つ以上の他の治療剤は、複数回投薬計画の一部として、本発明の化合物または組成物とは別個に投与され得る。代替的に、１つ以上の他の治療剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と一緒に混合された、単一の剤形の一部であり得る。複数回投薬計画として投与される場合、１つ以上の他の治療剤及び本発明の化合物または組成物は、互いにある期間以内、例えば、互いに１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、または２４時間以内に、同時に、連続的に、または別個に投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明の１つ以上の他の治療剤及び化合物または組成物は、２４時間超離れて複数回投薬計画として投与される。

【０３８１】

併用療法で使用される活性成分の用量及び投薬計画は、担当臨床医によって決定され得る。ある特定の実施形態では、セクションＩＩＩの他の化合物を含む式Ｉの化合物などの本明細書に記載される化合物、及び追加の治療剤（複数可）（例えば、以下に記載される第２、第３、もしくは第４、または第５の抗がん剤）は、そのような薬剤が障害を治療するための単剤療法として使用されるときに一般的に採用される用量で投与される。他の実施形態では、セクションＩＩＩの他の化合物を含む式Ｉの化合物などの本明細書に記載される化合物、及び追加の治療剤（複数可）（例えば、以下に記載される第２、第３、もしくは第４、または第５の抗がん剤）は、そのような薬剤が障害を治療するための単剤療法として使用されるときに一般的に採用される用量よりも低い用量で投与される。ある特定の実施形態では、セクションＩＩＩの他の化合物を含む式Ｉの化合物などの本明細書に記載される化合物、及び追加の治療剤（複数可）（例えば、以下に記載される第２、第３、もしくは第４、または第５の抗がん剤）は、経口投与に好適である同じ医薬組成物中に存在する。

【０３８２】
ある特定の実施形態では、セクションＩＩＩの他の化合物を含む式Ｉの化合物などの本明細書に記載される化合物、及び追加の治療剤（複数可）（例えば、以下に記載される第２、第３、もしくは第４、または第５の抗がん剤）は、相加的または相乗的に作用し得る。相乗的組み合わせにより、併用療法の１つ以上の薬剤のより少ない投与量及び／または１つ以上の薬剤のより少ない頻度の投与が可能になり得る。１つ以上の薬剤のより少ない投与量またはより少ない頻度の投与は、療法の効果を低減することなく、療法の毒性を低下させ得る。
【０３８３】
本発明の別の態様は、セクションＩＩＩの他の化合物を含む、治療有効量の式Ｉの化合物などの本明細書に記載される化合物と、医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルと、任意選択的に、以下に列挙される少なくとも１つの追加の治療剤と、を含む、キットである。
【０３８４】
がん
したがって、本開示の別の態様は、患者におけるがんを治療する方法を提供する。本方法は、がんを治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）表１もしくは表２から選択される化合物を含む、治療有効量の式Ｉの化合物、またはその医薬的に許容される塩、及び（ｉｉ）第２の抗がん剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本方法は、がんを治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）治療有効量の本明細書に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物など）、またはその医薬的に許容される塩、及び（ｉｉ）第２の抗がん剤を投与することを含む。
【０３８５】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、放射線療法である。
【０３８６】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、治療用抗体である。ある特定の実施形態では、治療用抗体は、以下のうちの１つを標的とする：ＣＤ２０、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＥｐＣＡＭ、ＣＥＡ、ｇｐＡ３３、ムチン、ＴＡＧ－７２、ＣＡＩＸ、ＰＳＭＡ、葉酸結合タンパク質、ガングリオシド、Ｌｅ、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ２、インテグリンαＶβ３、インテグリンα５β１、ＥＧＦＲ、ＥＲＢＢ２、ＥＲＢＢ３、ＭＥＴ、ＩＧＦ１Ｒ、ＥＰＨＡ３、ＴＲＡＩＬＲ１、ＴＲＡＩＬＲ２、ＲＡＮＫＬ、ＦＡＰ、テナシン、ＣＤ１９、ＫＩＲ、ＮＫＧ２Ａ、ＣＤ４７、ＣＥＡＣＡＭ１、ｃ－ＭＥＴ、ＶＩＳＴＡ、ＣＤ７３、ＣＤ３８、ＢＡＦＦ、インターロイキン－１ベータ、Ｂ４ＧＡＬＮＴ１、インターロイキン－６、及びインターロイキン－６受容体を含む。ある特定の実施形態では、治療用抗体は、ＶＥＧＦＲ３またはＴＲＡＩＬＲ３を標的とする。
【０３８７】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、リツキシマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、ブレンツキシマブベドチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、ＩＧＮ１０１、アデカツムマブ、ラベツズマブ、ｈｕＡ３３、ペムツモマブ、オレゴボマブ、ミネツモマブ、ｃＧ２５０、Ｊ５９１、Ｍｏｖ１８、ファレツズマブ、３Ｆ８、ｃｈ１４．１８、ＫＷ－２８７１、ｈｕ３Ｓ１９３、ｌｇＮ３１１、ベバシズマブ、ＩＭ－２Ｃ６、パゾパニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、ＣＤＰ７９１、レンバチニブ、ラムシルマブ、エタラシズマブ、ボロシキシマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、８０６、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、バンデタニブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ＭＭ－１２１、ＡＭＧ　１０２、ＭＥＴＭＡＢ、ＳＣＨ　９００１０５、ＡＶＥ１６４２、ＩＭＣ－Ａ１２、ＭＫ－０６４６、Ｒ１５０７、ＣＰ　７５１８７１、ＫＢ００４、ＩＩＩＡ－４、マパツムマブ、ＨＧＳ－ＥＴＲ２、ＣＳ－１００８、デノスマブ、シブロツズマブ、Ｆ１９、８１Ｃ６、ＭＥＤＩ５５１、リリルマブ、ＭＥＤＩ９４４７、ダラツムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、ジヌツキシマブ、シルツキシマブ、及びトシリズマブからな

る群から選択される治療用抗体である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、リツキシマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、ブレンツキシマブベドチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、ＩＧＮ１０１、アデカツムマブ、ラベツズマブ、ｈｕＡ３３、ペムツモマブ、オレゴボマブ、ミネツモマブ、ｃＧ２５０、Ｊ５９１、Ｍｏｖ１８、ファレツズマブ、３Ｆ８、ｃｈ１４．１８、ＫＷ－２８７１、ｈｕ３Ｓ１９３、ｌｇＮ３１１、ベバシズマブ、ＩＭ－２Ｃ６、ＣＤＰ７９１、ラムシルマブ、エタラシズマブ、ボロシキシマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ニモツズマブ、８０６、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ＭＭ－１２１、ＡＭＧ　１０２、ＭＥＴＭＡＢ、ＳＣＨ　９００１０５、ＡＶＥ　１６４２、ＩＭＣ－Ａ１２、ＭＫ－０６４６、Ｒ１５０７、ＣＰ　７５１８７１、ＫＢ００４、ＩＩＩＡ－４、マパツムマブ、ＨＧＳ－ＥＴＲ２、ＣＳ－１００８、デノスマブ、シブロツズマブ、Ｆ１９、８１Ｃ６、ＭＥＤＩ５５１、リリルマブ、ＭＥＤＩ９４４７、ダラツムマブ、ベリムマブ、カナキヌマブ、ジヌツキシマブ、シルツキシマブ、及びトシリズマブからなる群から選択される治療用抗体である。

【０３８８】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、サイトカインである。ある特定の実施形態では、サイトカインは、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＧＭ－ＣＳＦ、またはＧ－ＣＳＦである。

【０３８９】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、シプリューセル－Ｔ、アルデスロイキン（化学名デスアラニル－１、セリン－１２５ヒトインターロイキン－２を有するヒト組換えインターロイキン－２生成物）、ダブラフェニブ（化学名Ｎ－｛３－［５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，３－チアゾール－４－イル］－２－フルオロフェニル｝－２，６－ジフルオロベンゼンスルホンアミドを有するキナーゼ阻害剤）、ベムラフェニブ（化学名プロパン－１－スルホン酸｛３－［５－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジフルオロ－フェニル｝－アミドを有するキナーゼ阻害剤）、または２－クロロ－デオキシアデノシンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、パゾパニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、またはバンデタニブである。

【０３９０】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、胎盤成長因子、抗体薬物コンジュゲート、腫瘍溶解性ウイルス、または抗がんワクチンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、胎盤成長因子である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ｚｉｖ－アフリベルセプトを含む胎盤成長因子である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、抗体薬物コンジュゲートである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ブレンツキシマブベドチン及びトラスツズマブエムトランシンからなる群から選択される抗体薬物コンジュゲートである。

【０３９１】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、腫瘍溶解性ウイルスである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、腫瘍溶解性ウイルスタリモジェンラヘルパレプベクである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、抗がんワクチンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＧＭ－ＣＳＦ腫瘍ワクチン、ＳＴＩＮＧ／ＧＭ－ＣＳＦ腫瘍ワクチン、及びＮＹ－ＥＳＯ－１からなる群から選択される抗がんワクチンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＧＭ－ＣＳＦ、及びＧ－ＣＳＦから選択されるサイトカインである。

【０３９２】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、免疫チェックポイント阻害剤（免疫チェックポイント遮断薬とも称される）である。免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイントを遮断する効果を有する治療剤のクラスである。例えば、Ｐａｒｄｏｌｌ　ｉ

ｎ Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃａｎｃｅｒ（２０１２）ｖｏｌ．１２，ｐａｇｅｓ ２５２－２６４を参照されたい。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、（ｉ）細胞毒性Ｔリンパ球関連抗原４（ＣＴＬＡ４）、（ｉｉ）プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ１）、（ｉｉｉ）ＰＤＬ１、（ｉｖ）ＬＡＢ３、（ｖ）Ｂ７－Ｈ３、（ｖｉ）Ｂ７－Ｈ４、及び（ｖｉｉ）ＴＩＭ３のうちの１つ以上を阻害する薬剤である。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、イピルムマブである。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブである。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブ、セミプリマブ、セミプリマブ－ｒｗｌｃ、ドスタリマブ、デュルバルマブ、またはニボルマブである。

【０３９３】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、非チェックポイント標的を標的とするモノクローナル抗体（例えば、ハーセプチン）である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、非細胞毒性剤（例えば、キナーゼ阻害剤）である。

【０３９４】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、マイトマイシン、リボムスチン、ビンクリスチン、トレチノイン、エトポシド、クラドリビン、ゲムシタビン、ミトブロニトール、メトトレキサート、ドキソルビシン、カルボコン、ペントスタチン、ニトラクリン、ジノスタチン、セトロレリックス、レトロゾール、ラルチトレキセド、ダウノルビシン、ファドロゾール、フォテムスチン、チマルファシン、ソブゾキサン、ネダプラチン、アミノグルテチミド、アムサクリン、プログルミド、酢酸エリプチニウム、ケタンセリン、ドキシフルリジン、エトレチナート、イソトレチノイン、ストレプトゾシン、ニムスチン、ビンデシン、シタラビン、ビカルタミド、ビノレルビン、ベスナリノン、フルタミド、ドロゲニル、ブトシン、カルモフール、ラゾキサン、シゾフィラン、カルボプラチン、ミトラクトール、テガフール、イホスファミド、プレドニムスチン、ピシバニル、レバミゾール、テニポシド、インプロスルファン、エノシタビン、リスリド、オキシメトロン、タモキシフェン、プロゲステロン、メピチオスタン、エピチオスタノール、ホルメスタン、コロニー刺激因子－１、コロニー刺激因子－２、デニロイキンジフチトクス、インターロイキン－２、黄体形成ホルモン放出因子、インターフェロンアルファ、インターフェロン－２アルファ、インターフェロンベータ、及びインターフェロンガンマから選択される。

【０３９５】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、エピルビシン、５－フルオロウラシル、またはカペシタビンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、イキサベピロンまたはエリブリンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＲＴ５５８である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ラパチニブ、ネラチニブ、またはツカチニブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、フルベストラントである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、アナストロゾールまたはエキセメスタンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＫ２２０６である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ダコミチニブ、モボセルチニブ、ネシツムマブ、またはアミバンタマブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ペメトレキセドである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ブリガチニブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、カプマチニブまたはテポチニブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、エントレクチニブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、プラルセチニブまたはセルペルカチニブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、イピリムマブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ソトラシブである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、トポテカンまたはイリノテカンである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ルルビネクテジン、メルファラン、またはチオテパである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、トリフルリジンまたはチピラシルである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、メゲストロールである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、スニチニブである。ある特定の実施形態では、第２の抗が

ん剤は、ランレオチドまたはルテチウムである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ベルズチファンである。

【０３９６】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＬＫ阻害剤、ＡＴＲ阻害剤、Ａ２Ａアンタゴニスト、塩基除去修復阻害剤、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤、ＣＤＣ７阻害剤、ＣＨＫ１阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤、ＤＮＡ－ＰＫ及びｍＴＯＲの両方の阻害剤、ＤＮＭＴ１阻害剤、ＤＮＭＴ１阻害剤＋２－クロロ－デオキシアデノシン、ＨＤＡＣ阻害剤、ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤、ＩＤＯ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＬＫ阻害剤、ＭＴＨ１阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ホスホニチド３－キナーゼ阻害剤、ＰＡＲＰ１及びＤＨＯＤＨの両方の阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ－ＩＩ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、またはＷＥＥ１阻害剤である。

【０３９７】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＬＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、セリチニブまたはクリゾチニブを含むＡＬＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ロルラチニブを含むＡＬＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＴＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＺＤ６７３８またはＶＸ－９７０を含むＡＴＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＢＡＹ１８９５３４４またはＭ４３４４を含むＡＴＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、Ａ２Ａアンタゴニストである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、メトキシアミンを含む塩基除去修復阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、メトキシアミンなどの塩基除去修復阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、Ｂｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ダサチニブまたはニロチニブを含むＢｃｒ－Ａｂｌチロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、イブルチニブを含むブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＣＤＣ７阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＲＸＤＸ－１０３またはＡＳ－１４１を含むＣＤＣ７阻害剤である。

【０３９８】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＣＨＫ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＫ－８７７６、ＡＲＲＹ－５７５、またはＳＡＲ－０２０１０６を含む、ＣＨＫ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＺＤ７７６２を含むＣＨＫ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、パルボシクリブを含むサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、アベマシクリブまたはリボシクリブを含むサイクリン依存性キナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＳＣ２４９０４８４Ａを含むＤＮＡ－ＰＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＤＮＡ－ＰＫ及びｍＴＯＲの両方の阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＣＣ－１１５を含む。

【０３９９】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＤＮＭＴ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、デシタビン、ＲＸ－３１１７、グアデシタビン、ＮＵＣ－８０００、またはアザシチジンを含むＤＮＭＴ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＤＮＭＴ１阻害剤及び２－クロロ－デオキシアデノシンを含む。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＳＴＸ－７２７を含む。

【０４００】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＨＤＡＣ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＯＢＰ－８０１、ＣＨＲ－３９９６、エチノステート、レスミノステート、プラシノスタット、ＣＧ－２００７４５、パノビノスタット、ロミデプシン、モセチノスタット、ベリノスタット、ＡＲ－４２、リコリノスタット、ＫＡ－３０００、またはＡＣＹ－２４１を含むＨＤＡＣ阻害剤である。
【０４０１】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ソニデギブまたはビスモデギブを含むヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＩＤＯ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＩＮＣＢ０２４３６０を含むＩＤＯ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＪＡＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ルキソリチニブまたはトファシチニブを含むＪＡＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ｍＴＯＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、エベロリムスまたはテムシロリムスを含むｍＴＯＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＥＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、コビメチニブまたはトラメチニブを含むＭＥＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＥＬＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＲＮ－７０１６、ＡＰＴＯ－５００、またはＯＴＳ－１６７を含むＭＥＬＫ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＴＨ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、（Ｓ）－クリゾチニブ、ＴＨ２８７、またはＴＨ５８８を含むＭＴＨ１阻害剤である。
【０４０２】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＰＡＲＰ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＭＰ－１２４、オラパリブ、ＢＧＢ－２９０、タラゾパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、Ｅ７４４９、ルカパリブ、またはＡＢＴ－７６７を含むＰＡＲＰ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、イデラリシブを含むホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、アルペリシブを含むホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＰＡＲＰ１及びＤＨＯＤＨの両方の阻害剤（すなわち、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ１及びジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼの両方を阻害する薬剤）である。
【０４０３】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、プロテアソーム阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブを含むプロテアソーム阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、トポイソメラーゼ－ＩＩ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ボサロキシンを含むトポイソメラーゼ－ＩＩ阻害剤である。
【０４０４】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ボスチニブ、カボザンチニブ、イマチニブ、またはポナチニブを含むチロシンキナーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＶＥＧＦＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、レゴラフェニブを含むＶＥＧＦＲ阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＷＥＥ１阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＡＺＤ１７７５を含むＷＥＥ１阻害剤である。
【０４０５】
ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＯＸ４０、ＣＤ１３７、ＣＤ４０、ＧＩ

ＴＲ、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、ＴＮＦＲＳＦ２５、またはＩＣＯＳのアゴニストである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＯＸ４０、ＣＤ１３７、ＣＤ４０、またはＧＩＴＲのアゴニストである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、ＴＮＦＲＳＦ２５、またはＩＣＯＳのアゴニストである。

【０４０６】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、本明細書で提供される第２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、本明細書で提供される第２の化合物である。

【０４０７】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、スタブジン、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、スタブジン、スタンピジン、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、スタブジンまたはスタンピジンである。

【０４０８】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビル、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、もしくはテノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルエクサリデックスである。

【０４０９】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルアラフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルアラフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルアミブフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルアミブフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルジソプロキシル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、オロチン酸塩、アスパラギン酸塩、もしくはリン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、もしくはマレイン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルジソプロキシルである。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルエクサリデックス、またはそのカリウム塩である。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤は、テノホビルエクサリデックスである。

【０４１０】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第３の抗がん剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第４の抗がん剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第５の抗がん剤を投与することをさらに含む。

【０４１１】

ある特定の実施形態では、第３の抗がん剤は、上記に記載される第２の抗がん剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第４の抗がん剤は、上記に記載される第２の抗がん剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第５の抗がん剤は、上記に記載される第２の抗がん剤のうちの１つである。

【０４１２】

自己免疫障害

本開示の別の態様は、患者における自己免疫障害を治療する方法を提供する。本方法は、自己免疫障害を治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）表１もしくは表２から選択される化合物を含む、治療有効量の式Ｉによる化合物、またはその医薬的に許容される塩、及び（ｉｉ）第２の治療剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本方法は、自己免疫障害を治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）治療有効量の本明細書に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物など）、またはその医薬的に許容される塩、及び（ｉｉ）第２の治療剤を投与することを含む。

【０４１３】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、小分子または組換え生物剤である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（登録商標））、及びセレコキシブなどの非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤＳ）、コルヒチン（Ｃｏｌｃｒｙｓ（登録商標））、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット（Ｕｌｏｒｉｃ（登録商標））、スルファサラジン（Ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ（登録商標））、ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ（登録商標））及びクロロキン（Ａｒａｌｅｎ（登録商標））などの抗マラリア剤、メトトレキサート（Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ（登録商標））、金チオグルコース（Ｓｏｌｇａｎａｌ（登録商標））、金チオリンゴ酸塩（Ｍｙｏｃｈｒｙｓｉｎｅ（登録商標））、及びアウラノフィン（Ｒｉｄａｕｒａ（登録商標））などの金塩、Ｄ－ペニシラミン（Ｄｅｐｅｎ（登録商標）またはＣｕｐｒｉｍｉｎｅ（登録商標））、アザチオプリン（Ｉｍｕｒａｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シクロスポリン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ（登録商標）、Ｎｅｏｒａｌ（登録商標））、タクロリムス、シロリムス、ミコフェノール酸塩、レフルノミド（Ａｒａｖａ（登録商標））、ならびにエタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標））、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標））、セルトリズマブペゴル（Ｃｉｍｚｉａ（登録商標））、及びアダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標））などの「抗ＴＮＦ」剤、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標））及びリロナセプト（Ａｒｃａｌｙｓｔ（登録商標））などの「抗ＩＬ－１」剤、チモグロブリン、ＩＶ免疫グロブリン（ＩＶＩｇ）、カナキヌマブ（Ｉｌａｒｉｓ（登録商標））などの抗Ｔ細胞抗体、トファシチニブなどの抗Ｊａｋ阻害剤、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））などの抗体、アバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ（登録商標））などの「抗Ｔ細胞」剤、トシリズマブ（Ａｃｔｅｍｒａ（登録商標））、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸（Ｓｙｎｖｉｓｃ（登録商標）またはＨｙａｌｇａｎ（登録商標））などの「抗ＩＬ－６」剤、タネズマブなどのモノクローナル抗体、ヘパリン（Ｃａｌｃｉｎｐａｒｉｎｅ（登録商標）またはＬｉｑｕａｅｍｉｎ（登録商標））及びワルファリン（Ｃｏｕｍａｄｉｎ（登録商標））などの抗凝固剤、ジフェノキシレート（Ｌｏｍｏｔｉｌ（登録商標）及びロペラミド（Ｉｍｏｄｉｕｍ（登録商標））などの止瀉薬、コレスチラミン、アロセトロン（Ｌｏｔｒｏｎｅｘ（登録商標））、ルビプロストン（Ａｍｉｔｉｚａ（登録商標））などの胆汁酸結合剤、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール（ＭｉｒａＬａｘ（登録商標））、Ｄｕｌｃｏｌａｘ（登録商標））Ｃｏｒｒｅｃｔｏｌ（登録商標）、及びＳｅｎｏｋｏｔ（登録商標）などの下剤、ジシクロミン（Ｂｅｎｔｙｌ（登録商標））、Ｓｉｎｇｕｌａｉｒ（登録商標）などの抗コリン作用薬または抗けいれん薬、アルブテロール（Ｖｅｎｔｏｌｉｎ（登録商標）ＨＦＡ、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（登録商標）ＨＦＡ）、レバルトロール（Ｘｏｐｅｎｅｘ（登録商標））、メタプロテレノール（Ａｌｕｐｅｎｔ（登録商標））、酢酸ピルブテロール（Ｍａｘａｉｒ（登録商標））、硫酸テルブタリン（Ｂｒｅｔｈａｉｒｅ（登録商標））、サルメテロールキシナホ酸塩（Ｓｅｒｅｖｅｎｔ（登録商標））、及びホルモテロール（Ｆｏｒａｄｉｌ（登録商標））などのベータ－２アゴニスト、

臭化イプラトロピウム（Ａｔｒｏｖｅｎｔ（登録商標）及びチオトロピウム（Ｓｐｉｒｉｖａ（登録商標））などの抗コリン剤、ベクロメタゾンジプロピオン酸塩（Ｂｅｃｌｏｖｅｎｔ（登録商標）、Ｑｖａｒ（登録商標）、及びＶａｎｃｅｒｉｌ（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Ａｚｍａｃｏｒｔ（登録商標））、モメタゾン（Ａｓｔｈｍａｎｅｘ（登録商標））、ブデソニド（Ｐｕｌｍｏｃｏｒｔ（登録商標））、及びフルニソリド（Ａｅｒｏｂｉｄ（登録商標））、Ａｆｖｉａｒ（登録商標）、Ｓｙｍｂｉｃｏｒｔ（登録商標）、Ｄｕｌｅｒａ（登録商標）、クロモリンナトリニウム（Ｉｎｔａｌ（登録商標））などの吸入コルチコステロイド、テオフィリン（Ｔｈｅｏ－Ｄｕｒ（登録商標）、Ｔｈｅｏｌａｉｒ（登録商標）、Ｓｌｏ－ｂｉｄ（登録商標）、Ｕｎｉｐｈｙｌ（登録商標）、Ｔｈｅｏ－２４（登録商標））及びアミノフィリンなどのメチルキサンチン、オマリズマブ（Ｘｏｌａｉｒ（登録商標））などのＩｇＥ抗体、ジドブジン（Ｒｅｔｒｏｖｉｒ（登録商標））、アバカビル（Ｚｉａｇｅｎ（登録商標））、アバカビル／ラミブジン（Ｅｐｚｉｃｏｍ（登録商標））、アバカビル／ラミブジン／ジドブジン（Ｔｒｉｚｉｖｉｒ（登録商標））、ジダノシン（Ｖｉｄｅｘ（登録商標））、エムトリシタビン（Ｅｍｔｒｉｖａ（登録商標））、ラミブジン（Ｅｐｉｖｉｒ（登録商標））、ラミブジン／ジドブジン（Ｃｏｍｂｉｖｉｒ（登録商標））、スタブジン（Ｚｅｒｉｔ（登録商標））、及びザルシタビン（Ｈｉｖｉｄ（登録商標））などのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、デラビルジン（登録商標）、エファビレンツ（Ｓｕｓｔｉｖａ（登録商標））、ネバイラピン（Ｖｉｒａｍｕｎｅ（登録商標））、及びエトラビリン（Ｉｎｔｅｌｅｎｃｅ（登録商標））などの非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、テノホビル（Ｖｉｒｅａｄ（登録商標））などのヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、アンプレナビル（Ａｇｅｎｅｒａｓｅ（登録商標））、アタザナビル（Ｒｅｙａｔａｚ（登録商標））、ダルナビル（Ｐｒｅｚｉｓｔａ（登録商標））、フォスアンプレナビルＬｅｘｉｖａ（登録商標））、インジナビル（Ｃｒｉｘｉｖａｎ（登録商標））、ロピナビル及びリトナビル（Ｋａｌｅｔｒａ（登録商標））、ネルフィナビル（Ｖｉｒａｃｅｐｔ（登録商標））、リトナビル（Ｎｏｒｖｉｒ（登録商標））、サキナビル（Ｆｏｒｔｏｖａｓｅ（登録商標）またはＩｎｖｉｒａｓｅ（登録商標））、及びチプラナビル（Ａｐｔｉｖｕｓ（登録商標））などのプロテアーゼ阻害剤、エンフビルチド（Ｆｕｚｅｏｎ（登録商標）及びマラビロク（Ｓｅｌｚｅｎｔｒｙ（登録商標）などの侵入阻害剤、ラルテグラビル（Ｉｓｅｎｔｒｅｓｓ（登録商標））、ドキソルビシン（Ｈｙｄｒｏｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））、及びレナリドミドミド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））と組み合わせたデキサメタゾンＤｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））などのインテグラーゼ阻害剤、ＢＩ６５５１３０などの抗ＩＬ３６剤、ＩＭＵ－８３８などのジヒドロオロト酸オキシダーゼ阻害剤、ＫＨＫ－４０８３など抗ＯＸ４０剤、ＲＢＸ２６６０、ＳＥＲ－２８７などの微生物叢剤、ＴＯＰ－１２８８などの狭域キナーゼ阻害剤、ＢＩ－６５５０６４及びＦＦＰ－１０４などの抗ＣＤ４０剤、ドルカナチドなどのグアニル酸シクラーゼアゴニスト、オパガニブなどのスフィンゴシンキナーゼ阻害剤、ＡＫ－１０１などの抗ＩＬ－１２／ＩＬ－２３剤、ＢＢＴ－４０１などのユビキチンタンパク質リガーゼ複合体阻害剤、ＢＭＳ－９８６１６６などのスフィンゴシン受容体モジュレーター、ＣＢＳ－３５９５などのＰ３８ＭＡＰＫ／ＰＤＥ４阻害剤、ＣＣＸ－５０７などのＣＣＲ９アンタゴニスト、ＥＢ－８０１８などのＦｉｍＨアンタゴニスト、ＦＧ－６８７４などのＨＩＦ－ＰＨ阻害剤、ＧＢ－００４などのＨＩＦ－１α安定化剤、ＧＳ－４８７５などのＭＡＰ３Ｋ８タンパク質阻害剤、ＧＳＫ－２８３１７８１などのＬＡＧ－３抗体、ＧＳＫ－２９８３５５９などのＲＩＰ２キナーゼ阻害剤、ＭＥＴ－４０９などのファルネソイドＸ受容体アゴニスト、ＰＮＢ－００１などのＣＣＫ２アンタゴニスト、ＰＴＧ－２００などのＩＬ－２３受容体アンタゴニスト、ＳＧＭ－１０１９などのプリン作動性Ｐ２Ｘ７受容体アンタゴニスト、アプレミラストなどのＰＤＥ４阻害剤、アリカフォルセンナトリウムなどのＩＣＡＭ－１阻害剤、グセルクマブ、ブラジクマブ、及びミルキズマブなどの抗ＩＬ２３剤、ＡＭＧ－７１４などの抗ＩＬ－１５剤、ＢＭＳ－９８６１６５などのＴＹＫ－２阻害剤、ＣＮＤＯ－２０１などのＮＫ細胞

活性化剤、ＧＳＫ－２９８２７７２などのＲＩＰ－１キナーゼ阻害剤、ＪＮＪ－４５００などの抗ＮＫＧＤ２剤、ＪＴ－０２などのＣＸＣＬ－１０抗体、ＲＧ－７８８０などのＩＬ－２２受容体アゴニスト、ＳＢ－０１２などのＧＡＴＡ－３アンタゴニスト、ならびにエディコチニブなどのコロニー刺激因子－１受容体阻害剤から選択される。

【０４１４】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ペントキシフィリン、プロペントフィリン、トルバフィリン、シクロスポリン、メトトレキサート、タモキシフェン、フォルスコリン及びその類似体、タール誘導体、ステロイド、ビタミンＡ及びその誘導体、ビタミンＤ及びその誘導体、サイトカイン、ケモカイン、幹細胞成長因子、リンホトキシン、造血因子、コロニー刺激因子（ＣＳＦ）、エリスロポエチン、トロンボポエチン、腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ）、ＴＮＦ－θ、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、インターフェロン－α、インターフェロン－β、インターフェロン－γ、インターフェロン－λ、「Ｓ１因子」と指定された幹細胞成長因子、ヒト成長ホルモン、Ｎ－メチオニルヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモン、副甲状腺ホルモン、チロキシン、インスリン、プロインスリン、レラキシン、プロレラキシン、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）、黄体形成ホルモン（ＬＨ）、肝臓成長因子、プロスタグランジン、線維芽細胞成長因子、プロラクチン、胎盤性ラクトゲン、ＯＢタンパク質、ミュラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒビン、アクチビン、血管内皮成長因子、インテグリン、ＮＧＦ－β、血小板成長因子、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β、インスリン様成長因子Ｉ、インスリン様成長因子ＩＩ、マクロファージ－ＣＳＦ（Ｍ－ＣＳＦ）、ＩＬ－１、ＩＬ－ｌａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＬ－２１、ＩＬ－２５、ＬＩＦ、ＦＬＴ－３、アンジオスタチン、トロンボスポンジン、エンドスタチン、またはリンホトキシンから選択される。

【０４１５】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、本明細書で提供される第２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、本明細書で提供される第２の化合物である。

【０４１６】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、スタブジン、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、スタブジン、スタンピジン、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、スタブジンまたはスタンピジンである。

【０４１７】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、もしくはテノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルエクサリデックスである。

【０４１８】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアラフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアラフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアミブフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアミブフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソ

プロキシル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、オロチン酸塩、アスパラギン酸塩、もしくはリン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、もしくはマレイン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシルである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはそのカリウム塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックスである。

【０４１９】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第３の治療剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第４の治療剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第５の治療剤を投与することをさらに含む。

【０４２０】

ある特定の実施形態では、第３の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第４の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第５の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。

【０４２１】

ウイルス感染症

本開示の別の態様は、患者におけるウイルス感染症である免疫障害を治療する方法を提供する。本方法は、ウイルス感染症である免疫障害を治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）治療有効量の本明細書に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物など）、またはその医薬的に許容される塩、及び（ｉｉ）第２の治療剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、免疫障害は、インフルエンザウイルス感染症以外のウイルス感染症である。

【０４２２】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、抗ＨＩＶ剤である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、または融合阻害剤である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、３ＴＣ（ラミブジン）、ＡＺＴ（ジドブジン）、（－）－ＦＴＣ、ｄｄＩ（ジダノシン）、ｄｄＣ（ザルシタビン）、アバカビル（ＡＢＣ）、テノホビル（ＰＭＰＡ）、Ｄ－Ｄ４ＦＣ（レベルセット）、Ｄ４Ｔ（スタブジン）、ラシビル、Ｌ－ＦｄｄＣ、Ｌ－ＦＤ４Ｃ、ＮＶＰ（ネビラピン）、ＤＬＶ（デラビルジン）、ＥＦＶ（エファビレンツ）、ＳＱＶＭ（サキナビルメシル酸塩）、ＲＴＶ（リトナビル）、ＩＤＶ（インジナビル）、ＳＱＶ（サキナビル）、ＮＦＶ（ネルフィナビル）、ＡＰＶ（アンプレナビル）、ＬＰＶ（ロピナビル）、または融合阻害剤Ｔ２０である。

【０４２３】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ｄｄＣ、アバカビル、ｄｄＩ、ｄｄＡ、３ＴＣ、ＡＺＴ、Ｄ４Ｔ、ＦＴＣ、ＦｄｄＣ、Ｆｄ４Ｃ、アタザナビル、アデフォビルジピボキシル、テノホビルジソプロキシル、エテカビル、インジナビル、ＫＨＩ－２２７．２－［３－［３－（Ｓ）－［［（テトラヒドロフラニルオキシ）カルボニル］アミノ］－４－フェニル－２（Ｒ）－ヒドロキシブチル］］－Ｎ－（１，１－ジメチルエチル）デカヒドロ－３－イソキノリンカルボキサミド、ＶＢ－１１，３２８、ＫＮＩ－１７４、Ｖａｌ－Ｖａｌ－Ｓｔａ、ＣＰＧ５３８２０、ＨＯＥｔ－Ｎ２アザ－ペプチドアイソステア、２，５－ジアミノ－Ｎ，Ｎ’－ビス（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルウエルイル）－１，６－ジフェニル－３（Ｓ）、４（Ｓ）－ヘキサンジオールＢｚＯＣＶａｌＰｈｅ［ｄｉＣＨＯＨ（ＳＳ］ＰｈｅＶａｌＢｚＯＣ、２，５，－ジアミノ－Ｎ，Ｎ’－ビス（Ｎ－ベンジルオキシカルボニルウエルイル）－１，６－ジフェニル－３（Ｒ），４（Ｒ）－ヘキサン

ジオールＢｚＯＣＶａｌＰｈｅ［ｄｉＣＨＯＨ（ＲＲ］ＰｈｅＶａｌＢｚＯＣ、［ビス（ＳＡＴＥ）ｄｄＡＭＰ］、ＢＩＬＡ　２１８６　ＢＳ、Ａｇｅｎｅｒａｓｅ、Ａ－９８８８１、Ａ－８３９６２、Ａ－８０９８７、（２－ナフタルカルボニル）Ａｓｎ［デカルボニルＰｈｅ－ヒドロキシエチル］プロＯｔｅｒｔブチル、Ａ－８１５２５、ＸＭ３２３、チプラナビル、ＳＤＺ　ＰＲＩ　０５３、ＳＤ１４６、テリナビル、（Ｒ）２ＱｕｉｎＣＯＡｓｎＰｈｅ［ＣＨＯＨＣＨ２］ＰｉｐＣＯＮＨｔＢｕ、サキナビル、Ｒ－８７３６６、ＤＭＰ　４６０、Ｌ６８５，４３４、Ｌ６８５，４３４－ＯＥｔＮＭｅ２、Ｌ６８９，５０２、ラシナビル、Ａｌｕｖｉｒａｎ　Ｐ９９４１、パリナビル、またはペニシリンである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ｄｄＣ、アバカビル、ｄｄＩ、ｄｄＡ、３ＴＣ、ＡＺＴ、Ｄ４Ｔ、ＦＴＣ、ＦｄｄＣ、またはＦｄ４Ｃである。

【０４２４】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、もしくはテノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルエクサリデックスである。

【０４２５】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアラフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアラフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアミブフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアミブフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、オロチン酸塩、アスパラギン酸塩、もしくはリン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、もしくはマレイン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシルである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはそのカリウム塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックスである。

【０４２６】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第３の治療剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第４の治療剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第５の治療剤を投与することをさらに含む。

【０４２７】

ある特定の実施形態では、第３の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第４の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第５の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。

【０４２８】

神経障害

本開示の別の態様は、患者における神経障害を治療する方法を提供する。本方法は、神経障害を治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）表１もしくは表２から選択される化合物を含む、治療有効量の式Ｉによる化合物、またはその医薬的に許容される塩、

及び（ｉｉ）第２の治療剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本方法は、神経障害を治療するために、治療を必要とする対象に、（ｉ）治療有効量の本明細書に記載される化合物（式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、Ｖ、もしくはＶＩの化合物など）、またはその医薬的に許容される塩、及び（ｉｉ）第２の治療剤を投与することを含む。

【０４２９】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ドーパミン作動性治療、コリンエステラーゼ阻害薬、抗精神病薬、（例えば、振戦及び難治性運動障害を止めるための）深部脳刺激、リルゾール、カフェインＡ２Ａ受容体アンタゴニスト、プラミペキソール、またはラサギリンである。

【０４３０】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、本明細書で提供される第２の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、本明細書で提供される第２の化合物である。

【０４３１】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、スタブジン、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、スタブジン、スタンピジン、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、スタブジンまたはスタンピジンである。

【０４３２】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、そのプロドラッグ、または前述のいずれかの医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、もしくはテノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアミブフェナミド、テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルエクサリデックスである。

【０４３３】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアラフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアラフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアミブフェナミド、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルアミブフェナミドである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、オロチン酸塩、アスパラギン酸塩、もしくはリン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシル、またはそのフマル酸塩、コハク酸塩、もしくはマレイン酸塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルジソプロキシルである。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはその医薬的に許容される塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックス、またはそのカリウム塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、テノホビルエクサリデックスである。

【０４３４】

ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第３の治療剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第４の治療剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本方法は、対象に第５の治療剤を投与することをさらに含む。

【０４３５】

ある特定の実施形態では、第３の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１

つである。ある特定の実施形態では、第４の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。ある特定の実施形態では、第５の治療剤は、上記に記載される第２の治療剤のうちの１つである。

【０４３６】

Ｖ．医薬組成物及び投与上の留意事項

上記に示されるように、本発明は、１つ以上の医薬的に許容される担体、アジュバント、及び／またはビヒクルとともに製剤化された、治療有効量の上記に記載される化合物のうちの１つ以上を含む、医薬組成物を提供する。医薬組成物は、以下のために適合されたものを含む、固体または液体形態で投与するために特別に製剤化され得る：（１）経口投与、例えば、水薬（水性または非水性の溶液または懸濁液）、錠剤、例えば、口腔内、舌下、及び全身吸収を目的とするもの、ボーラス、散剤、顆粒、舌への適用のためのペースト、（２）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射による、例えば、滅菌溶液もしくは懸濁液、または徐放性製剤としてのもの、（３）例えば、皮膚に塗布されるクリーム、軟膏、または制御放出パッチもしくはスプレーとしての局所適用、（４）膣坐薬、クリーム、またはフォームとしての膣内または直腸内投与、（５）舌下投与、（６）眼球投与、（７）経皮投与、あるいは（８）経鼻投与。

【０４３７】

ある特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉの化合物）と、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される化合物（例えば、式Ｉの化合物）と、追加の治療剤（例えば、セクションＩＶに記載される化合物）と、医薬的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供する。

【０４３８】

本明細書で使用される場合の「治療有効量」という語句は、任意の医学的治療に適用可能である合理的な利点／リスク比において、動物の細胞の少なくとも亜集団である所望の治療効果を生じるために有効である、本発明の化合物を含む化合物、材料、または組成物の量を意味する。

【０４３９】

「医薬的に許容される」という語句は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するために好適であり、合理的な利点／リスク比と釣り合う、化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で採用される。

【０４４０】

湿潤剤、乳化剤、及び滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【０４４１】

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

【０４４２】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所（口腔内及び舌下を含む）、直腸、膣内、及び／または非経口投与に好適なものを含む。本製剤は、単位剤形で便宜的に提示され得、薬学の分野で周知である任意の方法によって調製され得る。単一剤形を生産するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療されている宿主、特定の投与の様式に応じて変化するであろう。単一剤形を生産するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、概して、治療効果を生じる化合物の量であろう。概して、１００パー

セントのうち、この量は、活性成分の約０．１パーセント～約９９パーセントの範囲、好ましくは、約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは、約１０パーセント～約３０パーセントとなる。

【０４４３】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、担体、及び任意選択的に１つ以上の補助成分と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【０４４４】

経口投与に好適な本発明の製剤は、各々が活性成分として所定の量の本発明の化合物を含有する、カプセル、カシェ剤、丸薬、錠剤、トローチ剤（風味付けされた基剤、通常はショ糖及びアカシアまたはトラガカントを使用する）、粉末、顆粒の形態で、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体乳濁液として、またはエリキシル剤もしくはシロップとして、または香錠（ゼラチン及びグリセリン、もしくはショ糖及びアカシアなどの不活性基剤を使用する）、及び／または洗口剤などとして存在し得る。本発明の化合物はまた、ボーラス、舐剤、またはペーストとして投与され得る。

【０４４５】

経口投与のための本発明の固体剤形（カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチなど）では、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの１つ以上の医薬的に許容される担体、及び／または以下のうちのいずれかと混合される：（１）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸などの賦形剤または増量剤、（２）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／またはアカシアなどの結合剤、（３）グリセロールなどの保湿剤、（４）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（５）パラフィンなどの溶解遅延剤、（６）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ならびにポロキサマー及びラウリル硫酸ナトリウムなどの及び界面活性剤、（７）例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤などの湿潤剤、（８）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、（９）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、及びそれらの混合物などの滑沢剤、（１０）着色剤、ならびに（１１）クロスポビドン及びエチルセルロースなどの制御放出剤。カプセル、錠剤、及び丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用して、軟質及び硬質シェルゼラチンカプセル中の賦形剤として採用され得る。

【０４４６】

錠剤は、圧縮または成形によって、任意選択的に１つ以上の補助成分とともに作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末の化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。

【０４４７】

本発明の医薬組成物の錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒などの他の固体剤形は、任意選択的に、切れ目を入れられるか、または腸溶性コーティング及び医薬製剤分野で周知である他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製され得る。それらはまた、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソーム、及び／またはミクロスフェアを提供するために、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースを様々な割合で使用して、その中の活性成分の持続または制御放出を提供するように製剤化され得る。それらは、急速放出のために製剤化され、例えば、凍結乾燥され得る。それらはまた、例えば、細菌保持フィルタを通したろ過によって、または使用直前に滅菌水もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。これらの組成物はまた、任意選択的に、不透明化剤を含有し得、かつ任意選択的に遅延様式で、活性成分（複数可）を消化管のある特定の部分内のみで、または優先的に当該部分内で放出する、組成物であり得る。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上述した添加剤のうちの１つ以上を伴う、マイクロカプセル化された形態であり得る。

【０４４８】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤と、可溶化剤と、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの乳化剤と、を含有し得る。

【０４４９】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、ならびに防腐剤などのアジュバントを含むこともできる。

【０４５０】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物として、懸濁剤を含有し得る。

【０４５１】

直腸または膣内投与のための本発明の医薬組成物の製剤は、坐薬として提供され得、坐薬は、本発明の１つ以上の化合物を、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、またはサリチル酸塩を含む、１つ以上の好適な非刺激性添加剤または担体と混合することによって調製され得、かつ、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔で溶けて、活性化合物を放出する。

【０４５２】

膣内投与に好適である本発明の製剤としては、適切であることが当該技術分野で既知であるような担体などを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤も挙げられる。

【０４５３】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、溶液、パッチ、及び吸入剤が挙げられる。活性化合物は、医薬的に許容される担体と、必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液、または噴霧剤と、滅菌条件下で混合され得る。

【０４５４】

軟膏、ペースト、クリーム、及びジェルは、本発明の活性化合物に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、ならびに酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの添加剤を含有し得る。

【０４５５】

粉末及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化

アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの添加剤を含有することができる。スプレーは、追加的に、クロロフルオロ炭化水素、ならびにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの通例の噴霧剤を含有し得る。

【０４５６】

経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御された送達を提供するという追加利点を有する。そのような剤形は、適切な媒体中に化合物を溶解または分散させることによって作製することができる。皮膚を横断した化合物の流れを増加させるために吸収向上剤もまた使用することができる。そのような流れの速度は、速度制御膜を提供すること、またはポリマーマトリックスもしくはジェル中に化合物を分散させることのいずれかによって、制御することができる。

【０４５７】

眼科製剤、眼軟膏剤、粉末、溶液などもまた、本発明の範囲内にあるものとして企図される。

【０４５８】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、１つ以上の医薬的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液、またはエマルション、あるいは糖類、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る、使用直前に滅菌注射用溶液または分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて、本発明の１つ以上の化合物を含む。

【０４５９】

本発明の医薬組成物で採用され得る好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物性油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材の使用によって、分散の場合には要求される粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【０４６０】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントも含有し得る。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含むことによって、確実にされ得る。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含むことも望ましくあり得る。加えて、注射用医薬形態の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の包含によってもたらされ得る。

【０４６１】

場合によっては、薬物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を減速することが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶質材料または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、ひいては、溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、油性ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることによって達成される。

【０４６２】

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

【０４６３】

本発明の化合物が医薬品としてヒト及び動物に投与される場合、それらは、それ自体で

、または例えば、医薬的に許容される担体と組み合わせて、０．１～９９％（より好ましくは、１０～３０％）の活性成分を含有する医薬組成物として投与され得る。

【０４６４】

本発明の調製物は、経口で、非経口で、局所的に、または直腸に投与され得る。それらは当然、各投与経路に好適な形態で投与される。例えば、それらは、錠剤またはカプセル形態で、注射、吸入、目薬、軟膏、坐薬などによって、注射、注入、または吸入による投与、ローションまたは軟膏による局所投与、及び坐薬による直腸投与によって、投与される。経口投与が好ましい。

【０４６５】

本明細書で使用される場合の「非経口投与」及び「非経口で投与される」という語句は、通常は注射による、経腸投与及び局所投与以外の投与様式を意味し、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、及び胸骨内注射及び注入を含む。

【０４６６】

本明細書で使用される場合の「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」、及び「末梢に投与される」という語句は、患者の系に進入し、したがって、代謝及び他の同様のプロセスを受けるように、化合物、薬物、または他の材料の、中枢神経系に直接投与すること以外の投与、例えば、皮下投与を意味する。

【０４６７】

これらの化合物は、経口、例えば、スプレーによるような経鼻、直腸、膣内、非経口、大槽内、ならびに口腔内及び舌下を含む、粉末、軟膏、または滴剤によるような局所的を含む、任意の好適な投与経路によって、治療のためにヒト及び他の動物に投与され得る。

【０４６８】

選択された投与経路に関係なく、好適な水和形態で使用され得る本発明の化合物、及び／または本発明の医薬組成物は、当業者に既知である従来の方法によって医薬的に許容される剤形に製剤化される。

【０４６９】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式について所望の治療応答を達成するために有効である活性成分の量を取得するように変化され得る。

【０４７０】

選択された投与量レベルは、採用される本発明の特定の化合物、またはそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時期、採用されている特定の化合物の排泄もしくは代謝速度、吸収の速度及び程度、治療の持続時間、採用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、及び／または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康状態、及び既往歴、ならびに医療分野で周知である同様の要因を含む、様々な要因に依存するであろう。

【０４７１】

当該技術分野において通常の技能を有する医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医は、医薬組成物で採用される本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させ得る。

【０４７２】

一般に、本発明の化合物の好適な１日用量は、治療効果を生じるために有効な最低用量である化合物の量であろう。そのような有効用量は、概して、上記に記載される要因に依存するであろう。好ましくは、化合物は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、さらにより好ましくは、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇで投与される。本明細書に記載される化合物が（例

えば、感作剤としての）別の薬剤と同時投与される場合、有効量は、薬剤が単独で使用される場合よりも少なくあり得る。

【０４７３】

所望される場合、活性化合物の有効１日量は、１日を通して適切な間隔で別個に投与される２回、３回、４回、５回、６回以上の副用量として、任意選択的に単位剤形で投与され得る。好ましい投与は、１日１回の投与である。

【０４７４】

本発明は、本明細書に記載される医学的障害の治療のための治療有効量でセンサブジンまたは本明細書に記載される関連化合物を含む、単位剤形（錠剤またはカプセル剤など）をさらに提供する。

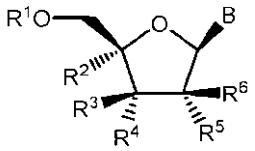
【０４７５】

ＶＩ．列挙された実施形態

本発明の追加の態様が、以下の列挙された実施形態に記載される。

実施形態１．式Ｉによる化合物：

【化１１４】

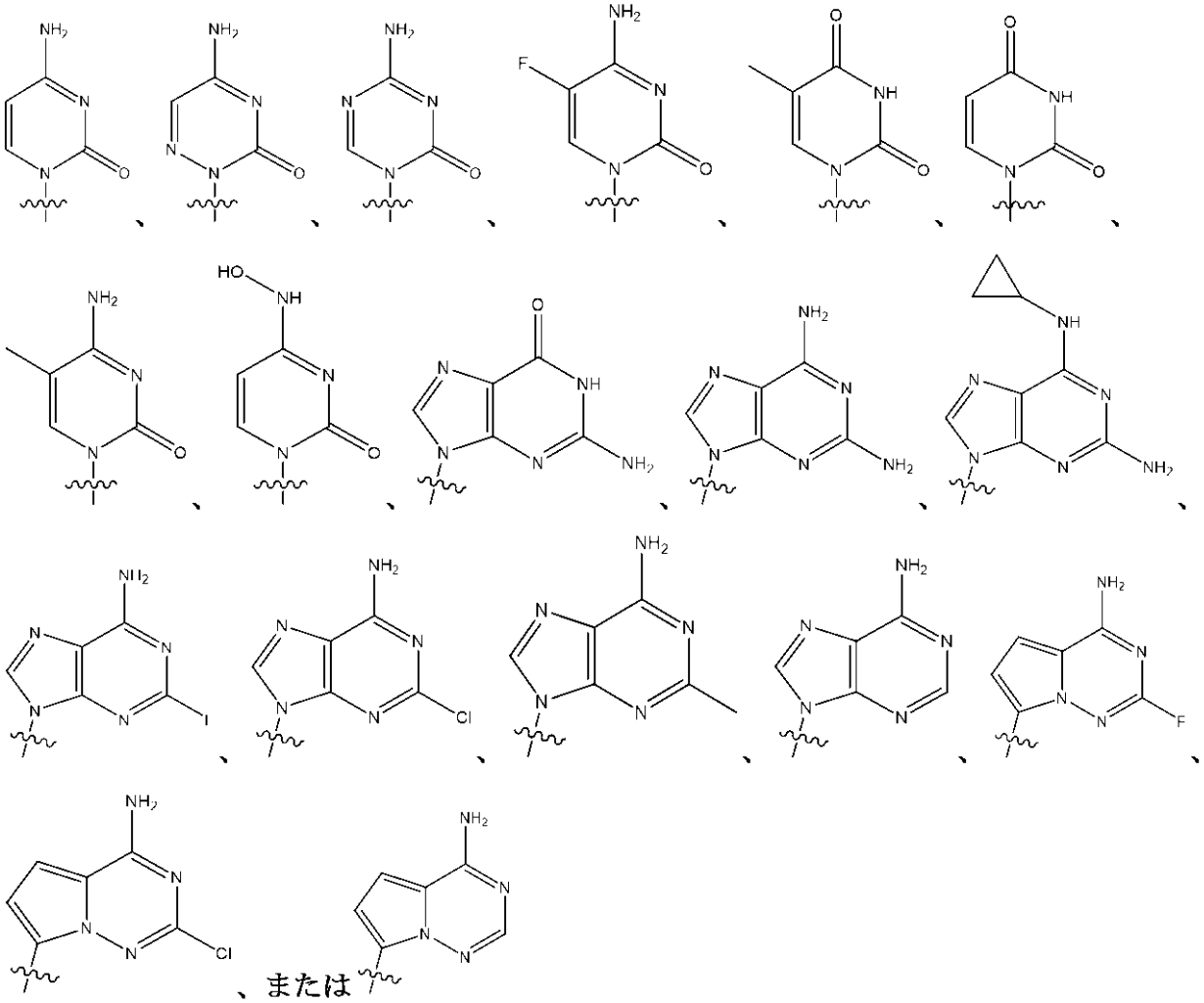


(I)

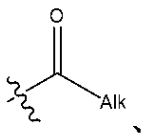
またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

Ｂが、

【化１１５】



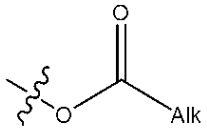
であり、
Ｒ[1]が、－Ｈまたはであり
【化１１６】



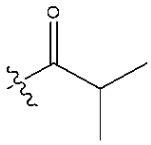
、

Ａｌｋが、各出現について独立して、Ｃ[2]－Ｃ[6]脂肪族基であり、
Ｒ[2]が、－Ｈ、Ｃ[1]－Ｃ[6]脂肪族、Ｃ[1]－Ｃ[3]ハロ脂肪族、Ｃ[1]－Ｃ[3]ヒドロキシアルキル、シクロプロピル、－ＣＮ、－Ｎ[3]、－Ｏ－（Ｃ[1]－Ｃ[3]脂肪族）、－Ｆ、または－Ｃｌであり、
Ｒ[3]が、－Ｈであり、
Ｒ[4]が、－ＯＨ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ[3]、－Ｆ、－Ｎ[3]、または

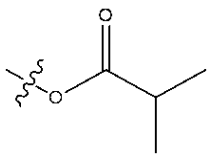
【化１１７】



であり、
R^5が、－Ｈまたは－Ｆであり、
R^6が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、C_1－C_6脂肪族、C_1－C_4ハロ脂肪族、－Ｏ－（C_1－C_4脂肪族）、シクロプロピル、または－ＯＨである、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態２．Ａｌｋが、各出現について独立して、エチル、プロピル、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、またはイソ－ブチルである、実施形態１に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態３．R^1が、－Ｈまたは
【化１１８】

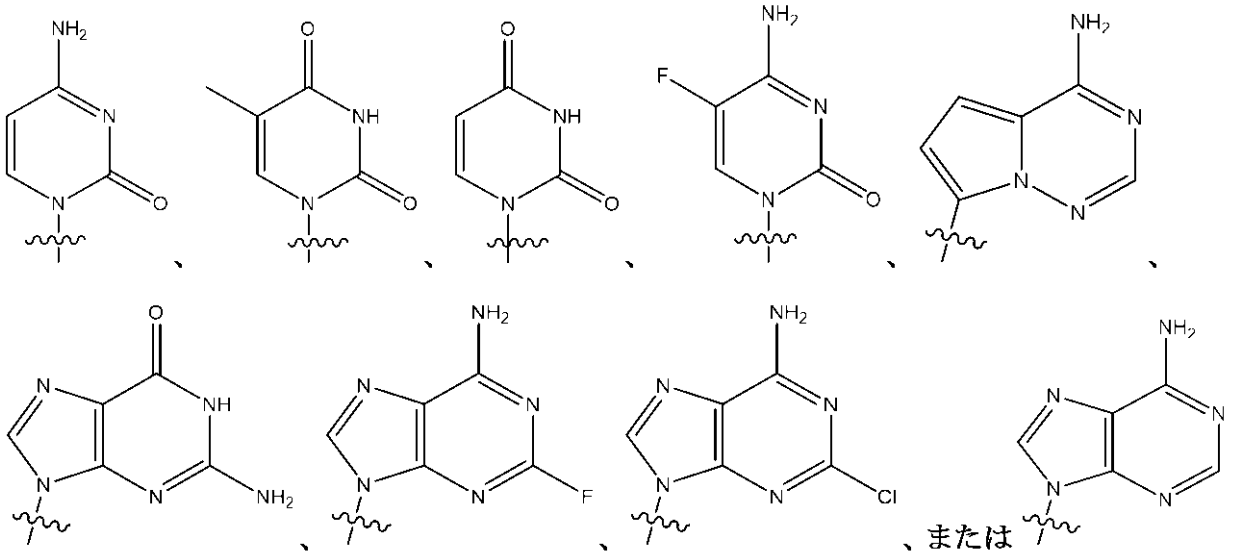


である、実施形態１もしくは２記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態４．R^1が、－Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態５．R^5が、－Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態６．R^2が、－Ｈではない、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態７．R^4が、－ＯＨまたは
【化１１９】



である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態８．R^6が、－Ｈ、－Ｆ、－CH_3、－CH_2CH_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－ＣＨ＝CH_2、－CH_2F、または－CH_2Clである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態９．R^6が、－Ｈまたは－Ｆである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態１０．R^6が、－Ｈである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態１１．R^6が、－Ｆである、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態１２．Ｂが、

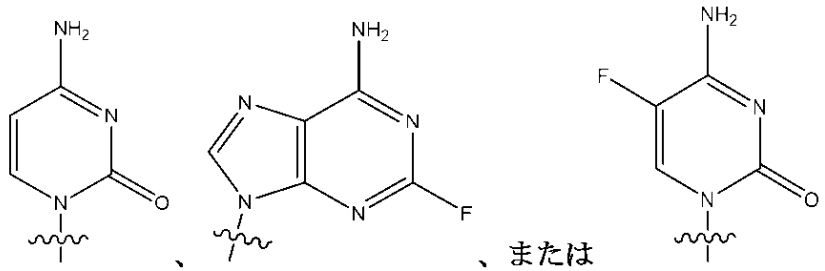
【化１２０】



である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

実施形態１３．Ｂが、

【化１２１】



である、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

実施形態１４．Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－Ｎ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨＣｌ$_{2}$、－ＣＨＣｌＦ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$、シクロプロピル、または－Ｃ≡ＣＨである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

実施形態１５．Ｒ^{2}が、－Ｎ$_{3}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$、または－Ｃ≡ＣＨである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

実施形態１６．Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、または－Ｃ≡ＣＨである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

実施形態１７．Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌまたは－Ｃ≡ＣＨである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

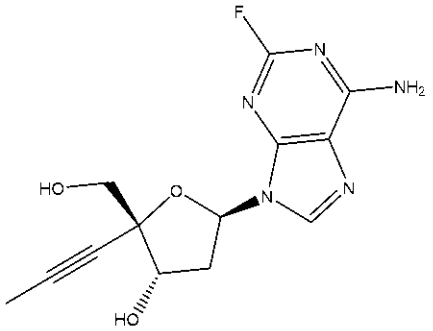
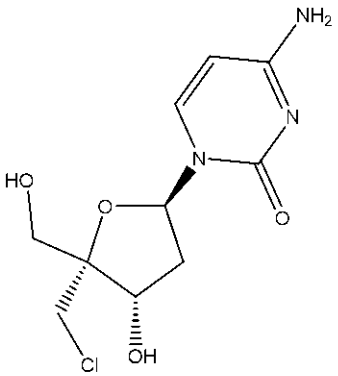
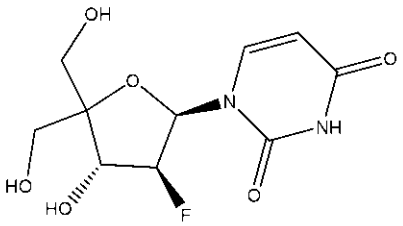
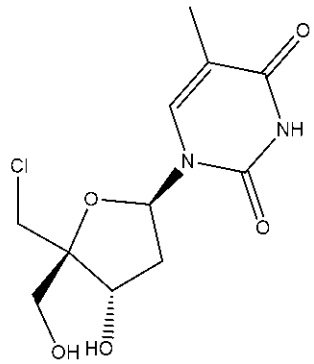
実施形態１８．Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌである、先行実施形態のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

実施形態１９．

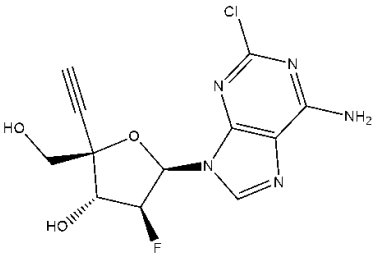
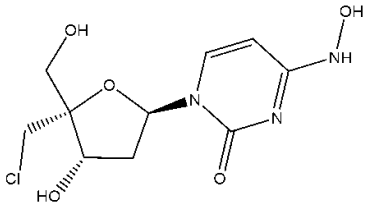
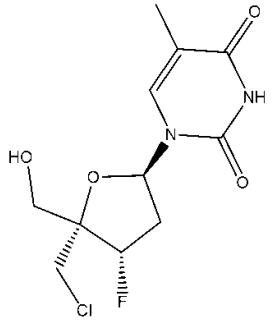
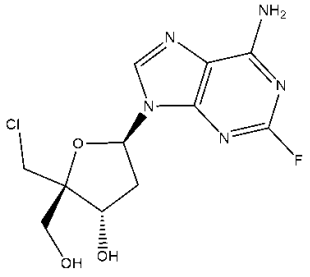
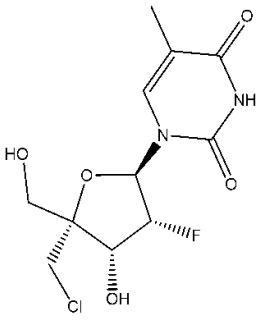
Ｒ^{4}が、－ＯＨであり、

Ｒ^{5}が、－Ｈであり、

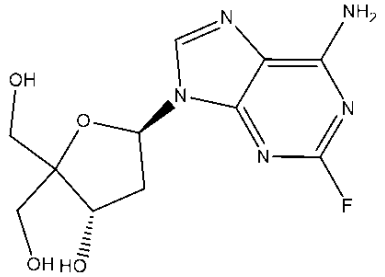
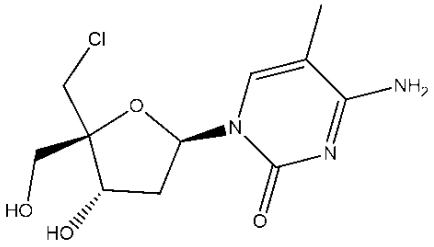
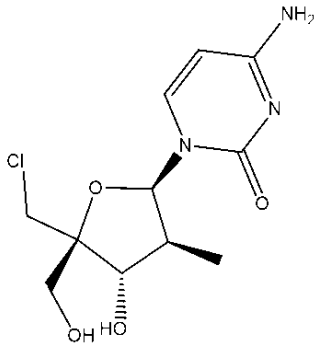
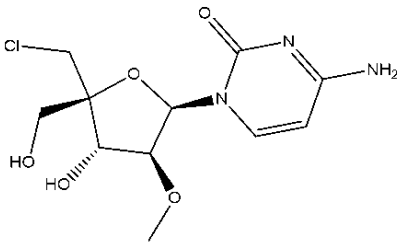
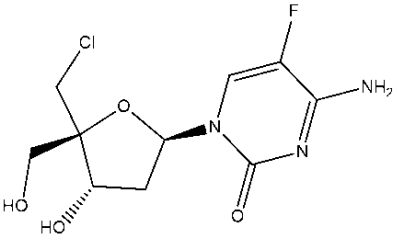
Ｒ^{6}が、Ｈである、実施形態１に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態２０．Ｒ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌである、実施形態１９に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態２１．以下からなる群から選択される、実施形態１に記載の化合物：
【表１０－１】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	

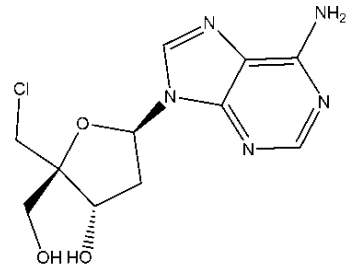
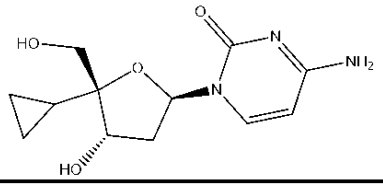
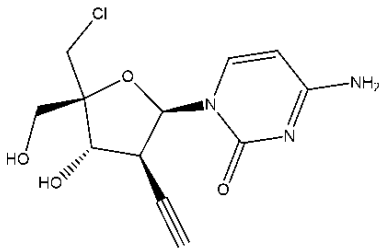
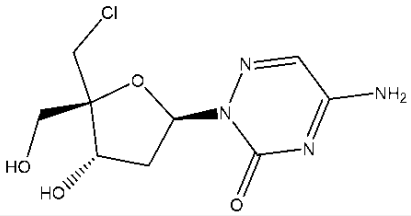
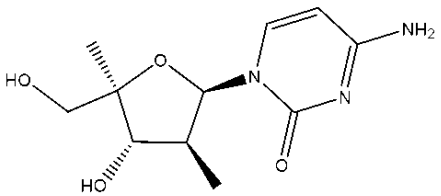
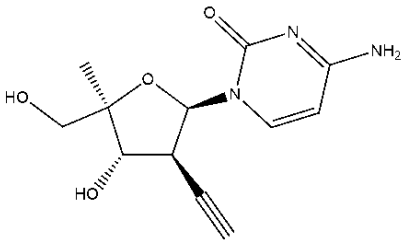
【表１０－２】

5	
6	
7	
8	
9	

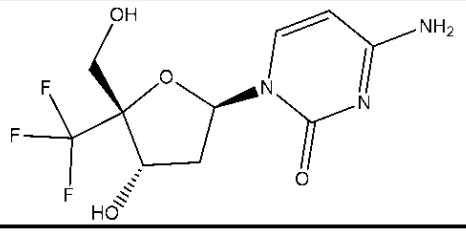
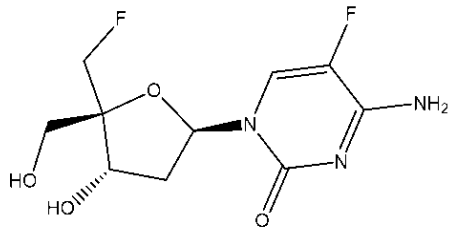
【表１０－３】

10	
11	
12	
13	
14	

【表１０－４】

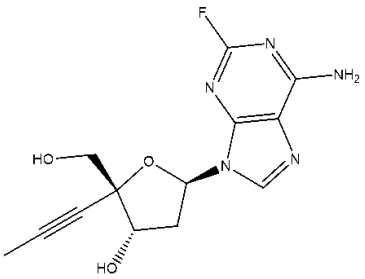
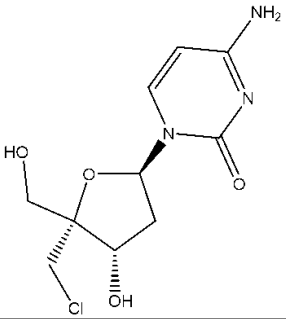
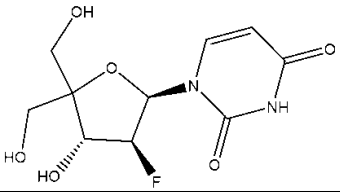
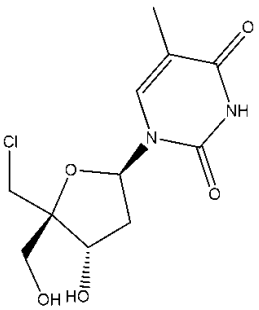
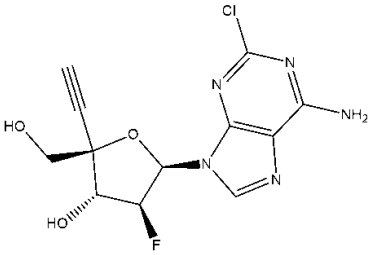
15	
16	
17	
18	
19	
20	

【表１０－５】

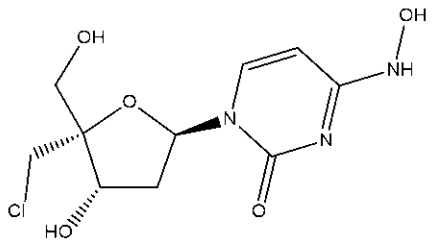
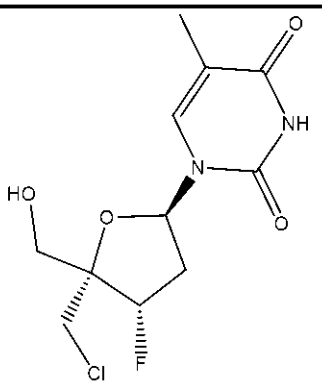
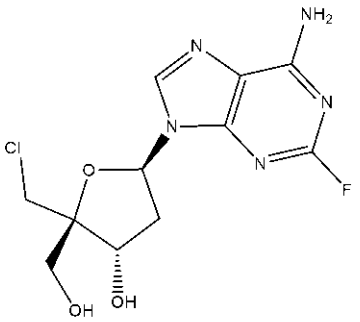
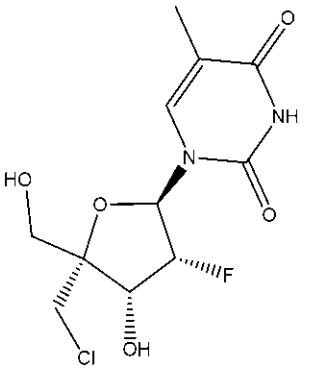
21	
22	

またはその医薬的に許容される塩。
実施形態２２．本明細書の表１、１－Ａ、もしくは１－Ｂの化合物、またはその医薬的に許容される塩。
実施形態２３．実施形態１～２１のいずれか１つに記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物。
実施形態２４．実施形態２２に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、担体、添加剤、及び／またはビヒクルと、を含む、医薬組成物。
実施形態２５．がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、前記障害を治療するために、治療を必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～２１のいずれか１つに記載の式Ｉの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または実施形態２３に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
実施形態２６．前記方法が、有効量の追加の治療剤を投与することをさらに含む、実施形態２５に記載の方法。
実施形態２７．がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＬＩＮＥ１逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性を阻害するために、前記ＬＩＮＥ１逆転写酵素を、有効量の実施形態１～２１のいずれか１つに記載の式Ｉの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または実施形態２３に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。
実施形態２８．前記方法が、対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害することをさらに含む、実施形態２７に記載の方法。
実施形態２９．がん、自己免疫障害、及び神経障害からなる群から選択される障害に罹患している対象におけるＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素活性を阻害する方法であって、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を阻害するために、前記ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を、有効量の実施形態１～２１のいずれか１つに記載の式Ｉの化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または実施形態２３に記載の組成物と接触させることを含む、前記方法。
実施形態３０．前記化合物が、以下からなる群：

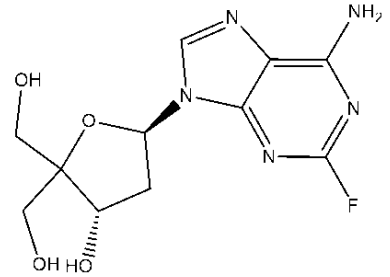
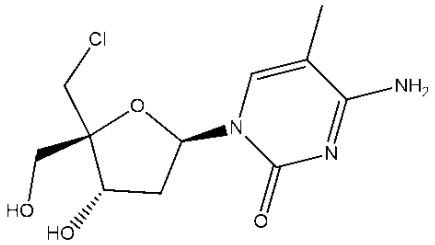
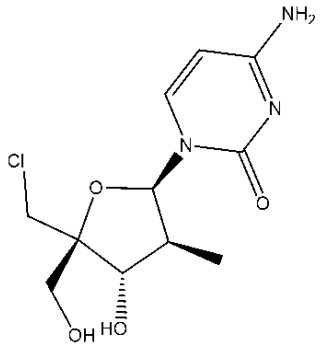
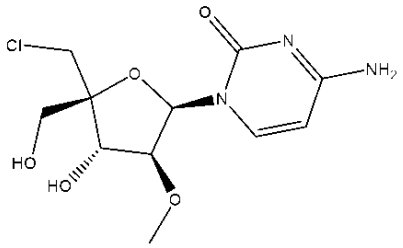
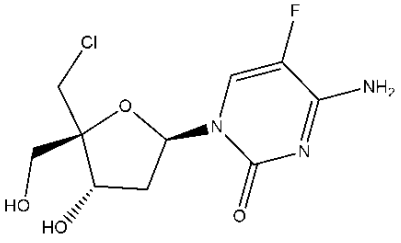
【表１１－１】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	

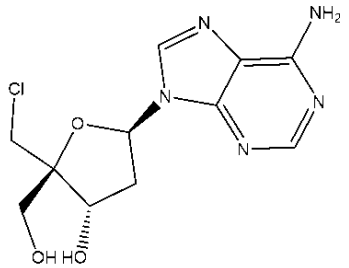
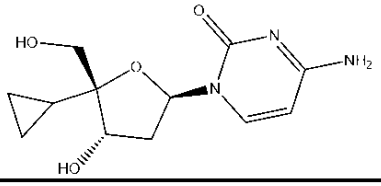
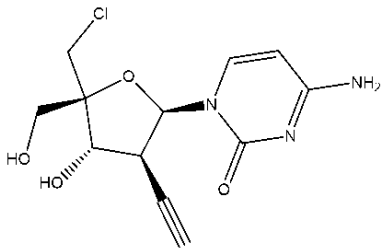
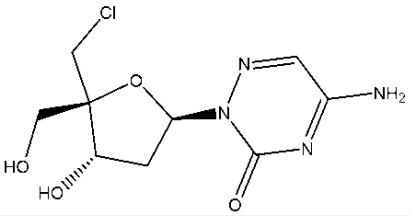
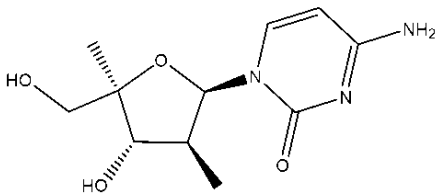
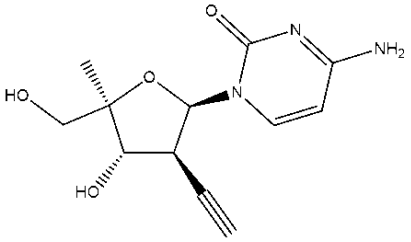
【表１１－２】

6	
7	
8	
9	

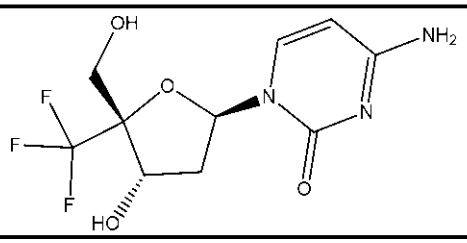
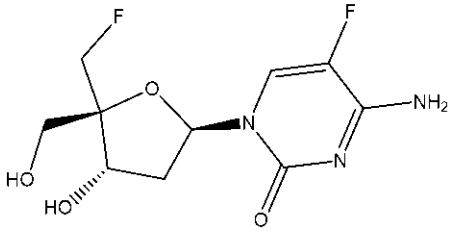
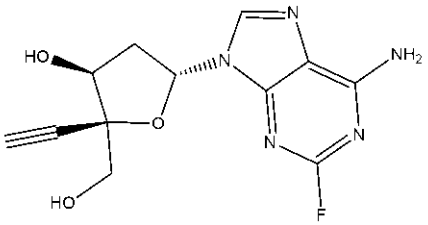
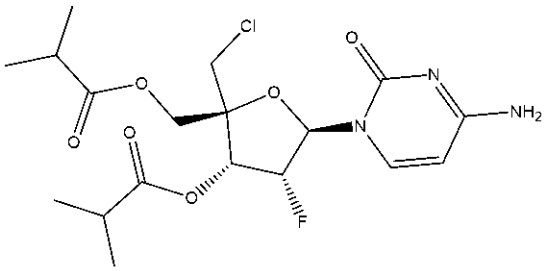
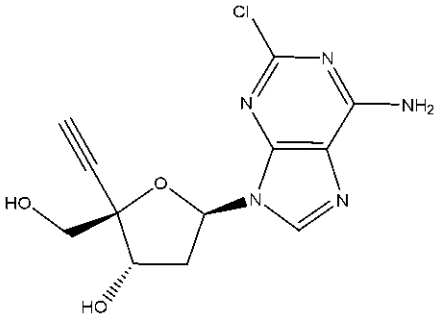
【表１１－３】

10	
11	
12	
13	
14	

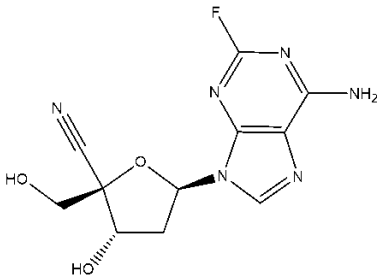
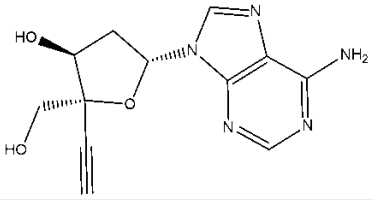
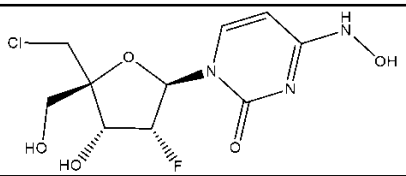
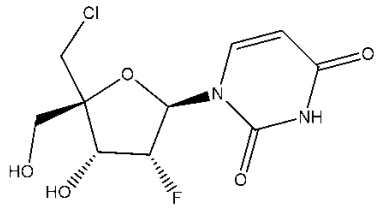
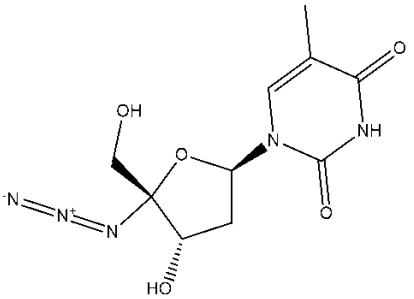
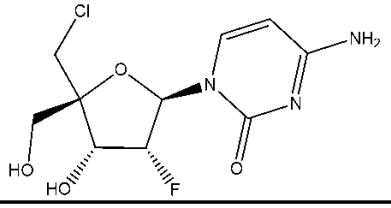
【表１１－４】

15	
16	
17	
18	
19	
20	

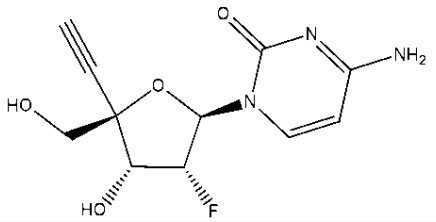
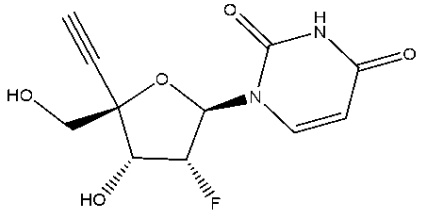
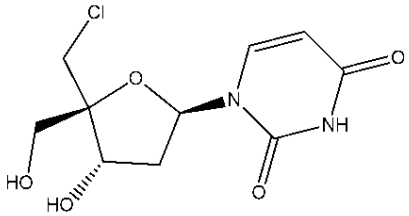
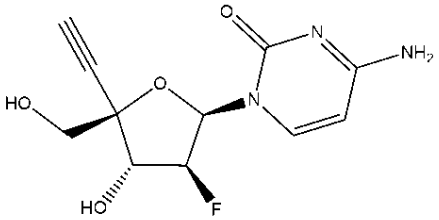
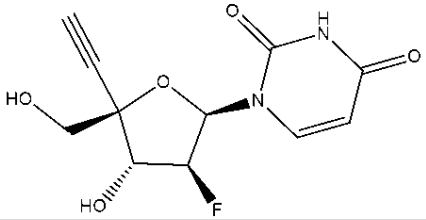
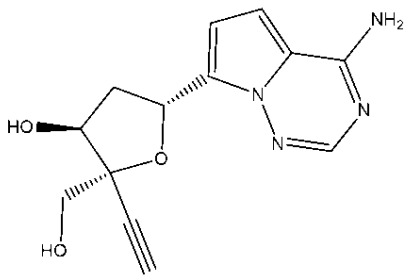
【表１１－５】

21	
22	
23	
24	
25	

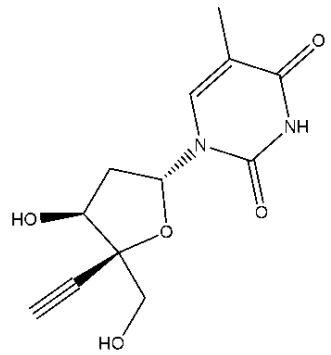
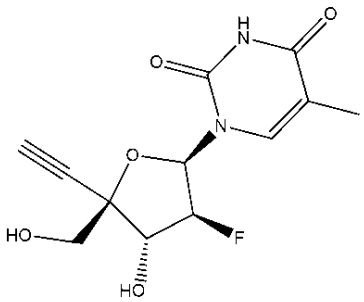
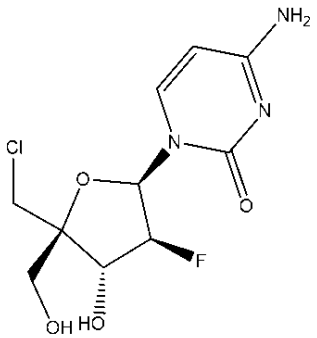
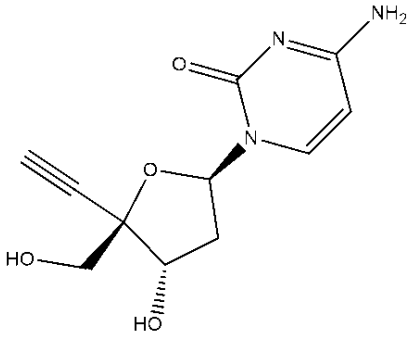
【表１１－６】

26	
27	
28	
29	
30	
31	

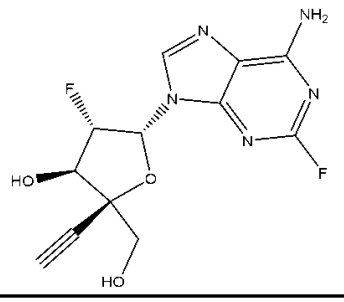
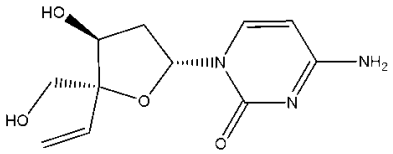
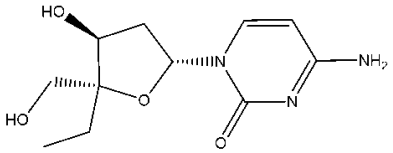
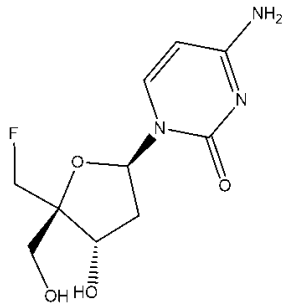
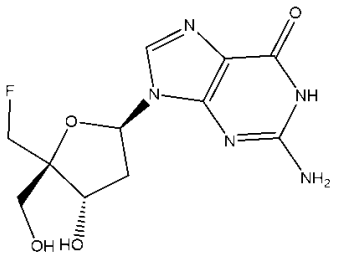
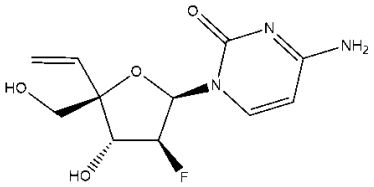
【表１１－７】

32	
33	
34	
35	
36	
37	

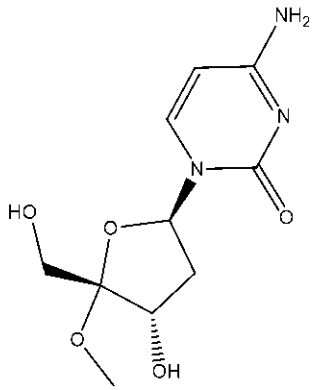
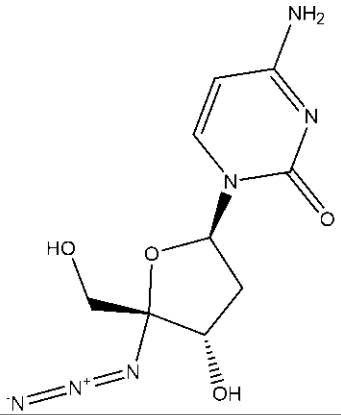
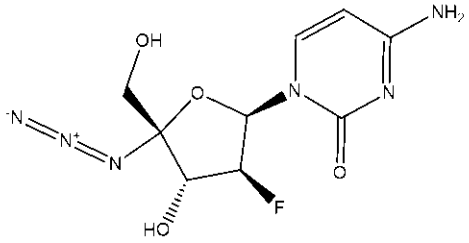
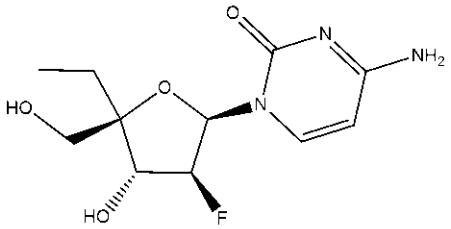
【表１１－８】

38	
39	
40	
41	

【表１１－９】

42	
43	
44	
45	
46	
47	

【表１１－１０】

48	
49	
50	
51	

またはその医薬的に許容される塩から選択される、実施形態２５～２９のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３１．前記障害が、がんである、実施形態２５～３０のいずれか１つに記載の方法。

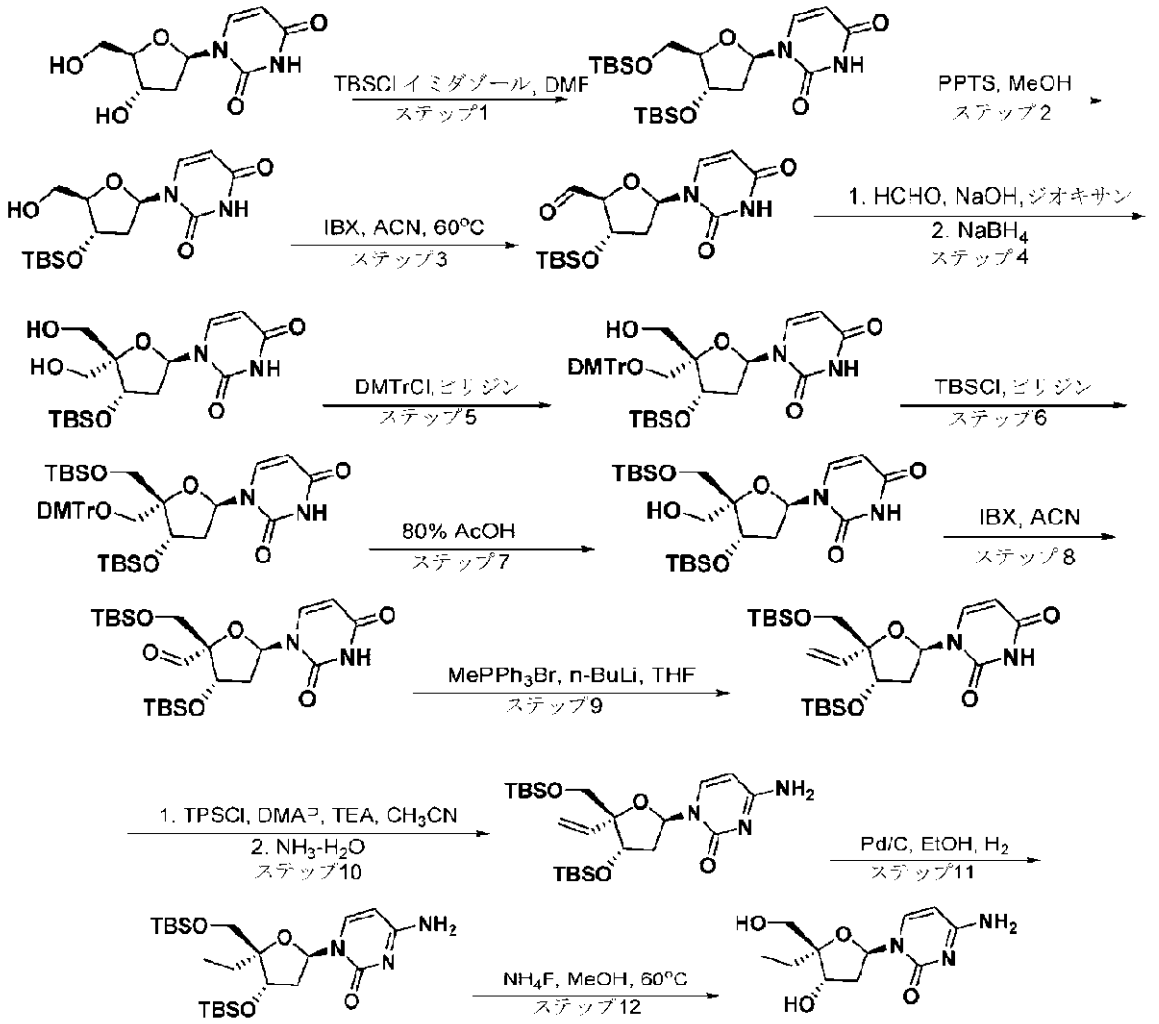
実施形態３２．前記がんが、乳癌、卵巣癌、子宮癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、肺癌、白血病、頭頸部癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆管癌、胆嚢癌、膀胱癌、尿路癌、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、腎臓癌、肝臓癌、脳癌、皮膚癌、または眼癌である、実施形態３１に記載の方法。

実施形態３３．前記障害が、自己免疫障害である、実施形態２５～３０のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３４．前記自己免疫障害が、エカルディ・グティエール症候群、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、移植片対宿主病、強皮症、Ｉ型糖尿病、皮膚筋炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、血管炎、及びシェーグレン症候群から選択される、実施形態３３に記載の方法。
実施形態３５．前記障害が、神経障害である、実施形態２５～３０のいずれか１つに記載の方法。
実施形態３６．前記神経障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、末梢神経障害、加齢性黄斑変性、クロイツフェルト・ヤコブ病、脳卒中、プリオン病、前頭側頭型認知症、ピック病、進行性核上麻痺、脊髄小脳失調症、レビー体疾患、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、または大うつ病である、実施形態３５に記載の方法。
実施形態３７．前記対象が、（ｉ）ＬＩＮＥ１　ＲＮＡ、ＬＩＮＥ１　ＯＲＦ１ポリペプチド、及び／またはＬＩＮＥ１　ＯＲＦ２ポリペプチドの発現の上昇、及び／または（ｉｉ）ＬＩＮＥ１逆転写酵素の活性の上昇を有する、実施形態２５～３６のいずれか１つに記載の方法。
実施形態３８．前記対象が、（ｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＮＡの発現及び／または（ｉｉ）ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素の活性を有する、実施形態２５～３７のいずれか１つに記載の方法。
実施形態３９．前記対象が、ヒトである、実施形態２５～３８のいずれか１つに記載の方法。

【実施例】
【０４７６】
ここに概して説明される本発明は、以下の実施例を参照することによってより容易に理解され、それらは、単に本発明のある特定の態様及び実施形態の例示の目的のために含まれ、本発明を限定することを意図するものではない。本明細書に記載の出発物質は、商業的供給源から入手することができるか、または当業者に既知の変換を使用して市販の材料から容易に調製され得る。
【０４７７】
実施例１－化合物４４の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１２２】



ステップ１：ピリジン（５００ｍＬ）中の２’－デオキシウリジン（５０ｇ、２１９．１）及びイミダゾール（１４９．１ｇ、２１９１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（９９．１ｇ、６５７．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却し、ＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて濃縮し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９８ｇ、２１５ｍｍｏｌ、粗製物）を薄黄色の油として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５７（Ｍ＋H^+）。

【０４７８】

ステップ２：メタノール（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９０ｇ、１９７．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＰＰＴＳ（７４．３ｇ、２９５．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を３５℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥＡで希釈し、クエン酸及びブラインの水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて減圧下で濃縮し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン

－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６５ｇ、１９０ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４７９】

ステップ３：CH_3CN（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６５ｇ、１８９．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＩＢＸ（１５９．４ｇ、５６９．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を室温まで冷却した。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（６０ｇ、１７６ｍｍｏｌ、粗製物）をオフホワイト色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４８０】

ステップ４：ジオキサン（５００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（６０ｇ、１７６．２ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（２６．４ｇ、８８１．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で水（５０ｍＬ）中のＮａＯＨ（２１．１ｇ、５２８．７ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が消費されたことを示し、次いで、$NaBH_4$（２０ｇ、５２８．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を水性NH_4Clでクエンチし、ＥＡで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（７／９３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０ｇ、５３．７ｍｍｏｌ、３０．４７％）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４８１】

ステップ５：ピリジン（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で４，４’－（クロロ（フェニル）メチレン）ビス（メトキシベンゼン）（１８ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を３０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４８２】

ステップ６：上記の溶液に、ＴＢＳＣｌ（２０ｇ、１３３．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をＥＡで希釈し、クエン酸及びブラインの水溶液で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて減圧下で濃縮し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４０ｇ、５０．７ｍｍｏｌ、粗製物）を黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７８７（Ｍ－Ｈ$^+$）。

【０４８３】

ステップ７：CH_3CN（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチ

ル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４０ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で８０％CH_3COOH水溶液（２００ｍＬ）を滴加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物のｐＨを、重炭酸ナトリウムの水溶液で８に調節し、ＥＡで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4によって乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（３／９７）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、３７．０ｍｍｏｌ、７２．９５％）を薄黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８７（Ｍ＋H^+）。

【０４８４】

ステップ８：アセトニトリル（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、３７．０ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（３１ｇ、１１１．１ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を室温まで冷却し、固体をろ過して取り除いた。ろ液を組み合わせ、減圧下で濃縮し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１７ｇ、３５．１ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８５（Ｍ＋H^+）。

【０４８５】

ステップ９：ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム（３７．５ｇ、１０５．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（４２ｍＬ、１０５．２ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１７ｇ、３５．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物をNH_4Clの溶液でクエンチし、ＥＡで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１／１０）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５ｇ、３１．１ｍｍｏｌ、８８．６０％）をオフホワイト色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８３（Ｍ＋H^+）。

【０４８６】

ステップ１０：アセトニトリル（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（７．６ｇ、６２．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（９．４ｇ、９３．２ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド（１８．７ｇ、６２．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を$NH_3 \cdot H_2O$でクエンチした。次いで、混合物をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（７／９３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１４ｇ、２９．１ｍｍｏｌ、９３．５２％）を薄黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４８７】

ステップ１１：メタノール（３００ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１３ｇ、２６．９ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２．５ｇ、ｗ／ｗ＝２０％）を添加した。混合物をH_2雰囲気下にて室温で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて減圧下で濃縮し、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１０ｇ、２０．７ｍｍｏｌ、粗製物）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

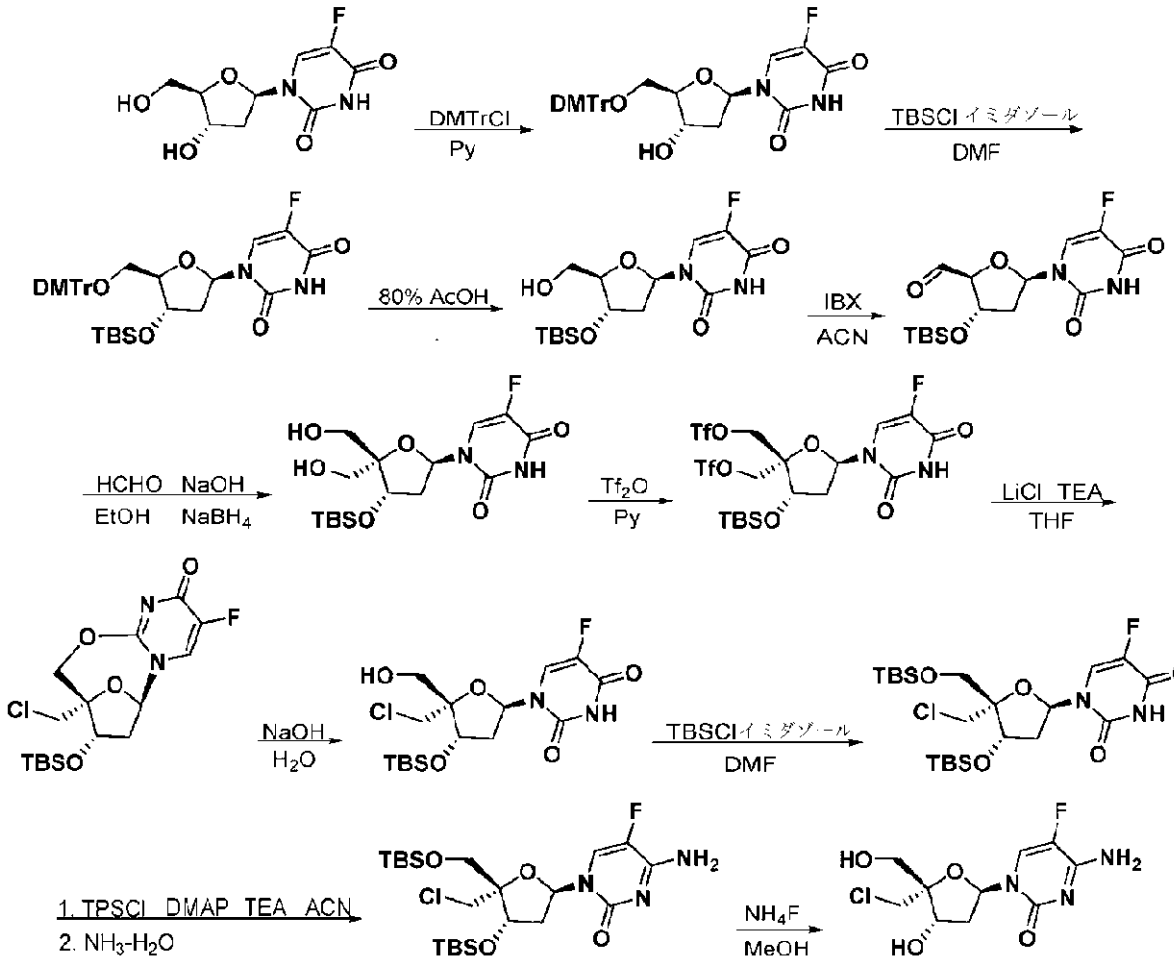
【０４８８】

ステップ１２：ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、NH_4F（１６．１ｇ、４３４．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を室温まで冷却した。固体をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを以下の条件で分取ＳＦＣによって精製して（カラム：ＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴ　Ａｍｙｌｏｓｅ－ＳＡ、７×２５ｃｍ、１０μｍ；移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ（０．１％　２Ｍ　NH_3－ＭｅＯＨ）；流量：２５０ｍＬ／分；勾配：アイソクラティック５０％Ｂ；カラム温度（℃）：３５；背圧（バール）：１００；波長：２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．９９８；試料溶媒：ＭｅＯＨ－分取；注入量：２ｍＬ；実行回数：３０）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１．００２３ｇ、３．９ｍｍｏｌ、２６．８９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２５６（Ｍ＋Ｈ$^+$）、９９．１％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ　Ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／６．５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２００ｍＬ／分；勾配：１．２分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、１．８０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１．０３３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２０．２Ｈｚ，２Ｈ），６．０８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｔ，Ｊ＝５．８，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｈ，Ｊ＝５．９，５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｄｄｑ，Ｊ＝２８．８，１４．５，７．３Ｈｚ，２Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４８９】

実施例２－化合物１４の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１２３】



ステップ１：ピリジン（４０ｍＬ）中のフロキシウリジン（４ｇ、１６．２４７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃で１－［クロロ（４－メトキシフェニル）フェニルメチル］－４－メトキシベンゼン（６．０６ｇ、１７．８７２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、真空下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１０：１）から再結晶させ、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８ｇ、８９．８％）を黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４９０】

ステップ２：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１ｇ、２０．０５２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１６．３８ｇ、２４０．６２４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（１２．０９ｇ、８０．２０８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジ

オン（１１ｇ、８２．７６％）を黄色の固体としてもたらした。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４９１】

ステップ３：ＡｃＯＨ（８０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８ｇ、１２．０６９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４ｇ、９１．９４％）を白色の固体としてもたらした。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４９２】

ステップ４：ＡＣＮ（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５ｇ、１３．８７１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＩＢＸ（７．７７ｇ、２７．７４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（４．５ｇ、９０．５１％）を黄色の固体としてもたらした。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４９３】

ステップ５：１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（５．０ｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ水溶液（５ｍＬ、２Ｍ）の撹拌混合物に、室温でホルムアルデヒド（２．５ｍＬ、３７％）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ＡｃＯＨでｐＨ７に調節した。これに続いて、ＥｔＯＨ（７．５ｍＬ）及びＮａＢＨ$_4$（２．２２ｇ、５８．５８６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液の添加によってクエンチした。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４ｇ、７３．４４％）を白色の固体としてもたらした。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０４９４】

ステップ６：ピリジン（８ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８００ｍｇ、２．０４９ｍｍｏｌ）の混合物に、窒素雰囲気下にて－３０℃でＴｆ$_2$Ｏ（１２１３．８３ｍｇ、４．３０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて－３０℃で２時間撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１．１ｇ、８２．０２％

）を黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４９５】

ステップ７：ＴＨＦ（８ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（８００ｍｇ、１．２２２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２４７．３４ｍｇ、２．４４４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。次いで、上記の混合物に塩化リチウム（１５５．４２ｍｇ、３．６６６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃でさらに２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。粗製の結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４９６】

ステップ８：前のステップからの溶液をH_2O（８ｍＬ）で希釈し、続いて、ＮａＯＨ（２４５．５６ｍｇ、６．１４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、７１．７０％）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４９７】

ステップ９：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、１．２２３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１６６．４８ｍｇ、２．４４６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（２７６．４３ｍｇ、１．８３５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、９３．７９％）を黄色の固体としてもたらした。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０４９８】

ステップ１０：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、０．９５６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（３５０．２７ｍｇ、２．８６８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２９０．１２ｍｇ、２．８６８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（８６８．３１ｍｇ、２．８６８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。次いで、上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（１０．００ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、１５分で０％～１００％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、４－アミ

ノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４００ｍｇ、８０．１５％）を白色の固体としてもたらした。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

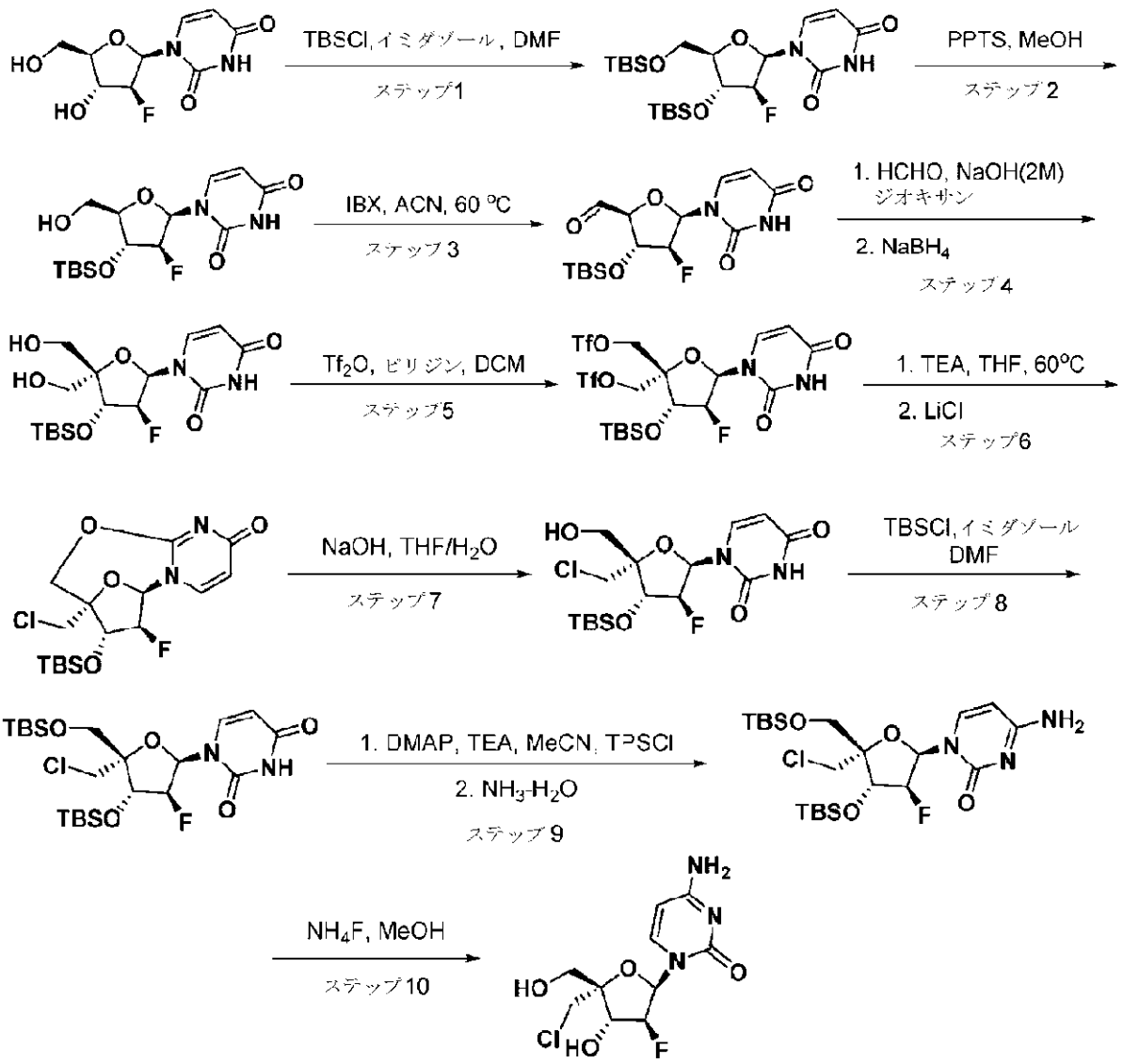
【０４９９】

ステップ１１：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４００ｍｇ、０．７６６ｍｍｏｌ）の混合物に、NH_4F（８５１．０８ｍｇ、２２．９８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをエタノールで洗浄した。組み合わせたろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）及びＡＣＮ（７分で２％～最大１５％のＡＣＮ）；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（７１．４ｍｇ、３１．５８％）を白色の固体としてもたらした。化合物１４（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），６．２２－６．１８（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，２Ｈ）．

【０５００】

実施例３－化合物４０の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１２４】



ステップ１：ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６０ｇ、２４３．７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１６６ｇ、２４３７．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（１１０ｇ、７３１．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１０ｇ、２３１．７ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０５０１】

ステップ２：ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１０ｇ、２３１．７ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下に

て室温でＰＰＴＳ（１７５ｇ、６９５．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を５０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン＝３／９７で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６６ｇ、１８３．３ｍｍｏｌ、７９．０２％）をオフホワイト色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６１（Ｍ＋H^+）。

【０５０２】

ステップ３：CH_3CN（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６６ｇ、１８３．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＩＢＸ（４７ｇ、１６６．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却した。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロオキソラン－２－カルバルデヒド（６０ｇ、１６７．５ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９（Ｍ＋H^+）。

【０５０３】

ステップ４：ジオキサン（１０００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロオキソラン－２－カルバルデヒド（６０ｇ、１６７．５ｍｍｏｌ）及びＨＣＨＯ（３３ｇ、１０８９．３ｍｍｏｌ、６．５当量）の撹拌溶液に、水（５０ｍＬ）中のＮａＯＨ（２０ｇ、５０２．７ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（２９ｇ、７５４．１ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をさらに３０分間撹拌した。混合物を水性NH_4Clでクエンチした。結果として生じる混合物をＥＡで抽出した。組み合わせた有機層を、飽和塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（４．９％ＭｅＯＨ）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５ｇ、８９．７ｍｍｏｌ、５３．５５％）を白色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ＋H^+）。

【０５０４】

ステップ５：ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３１ｇ、７９．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３５℃でピリジン（３１ｇ、３９６．９ｍｍｏｌ）及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物（４９ｇ、１７４．６ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を水でクエンチし、ＥＡで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮した。残渣を、ＥＡ／ＰＥ（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロ－２－［（トリフルオロメタン－スルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ、５７．０５％）をオフホワイト色の固体として得

た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０５０５】

ステップ６：ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロ－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＥＡ（４６ｇ、４５８．３ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が消費されたことを示し、次いで、塩化リチウム（１９ｇ、４５８．３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で２時間撹拌し、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をさらに精製することなく次の反応で使用した。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０５０６】

ステップ７：上記の溶液に、水（５０ｍＬ）中のＮａＯＨ（５．５ｇ、１３６．６ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと添加した。混合物を室温で２日間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質の大部分が消費されたことを示した。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて濃縮した。残渣をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（７／９３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１ｇ、２６．９ｍｍｏｌ、５９．０７％）を薄黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０５０７】

ステップ８：ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１７ｇ、２４４．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１１ｇ、７３．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を室温まで冷却し、ＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（７／９３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、９３．７９％）を薄黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０５０８】

ステップ９：CH_3CN（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（５．６ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＥＡ（７ｇ、６８．８ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド（１４ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で１５時間撹拌した。出発物質を消費し、次いで、$NH_3.H_2O$（５０ｍＬ）をゆっくりと添加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をＥＡで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ液を組み合わせて濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（７／９３）で溶出

されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１１ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、９１．８４％）を薄黄色の固体として得た。生成物（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

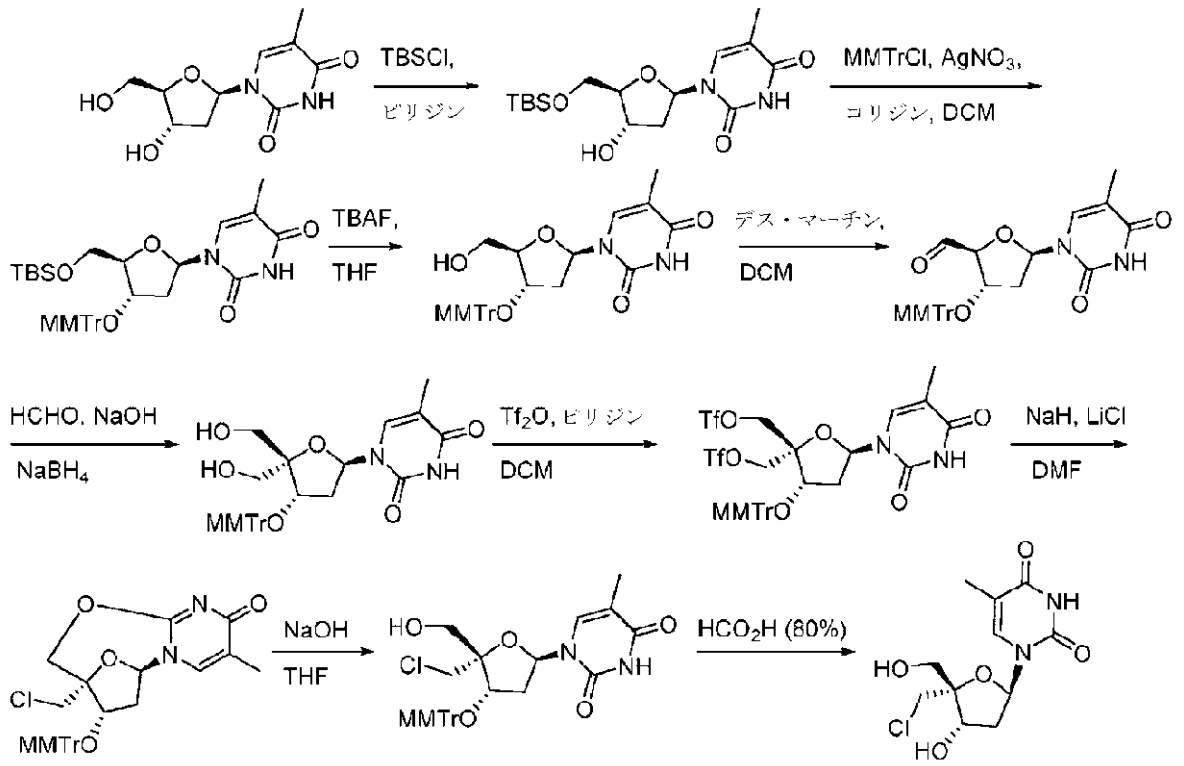
【０５０９】

ステップ１０：ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）及びNH_4F（１７ｇ、４６１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、固体をろ過して取り除き、ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。ろ液を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆フラッシュ（NH_4HCO_3）によって精製し、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２．５ｇ、８．５３ｍｍｏｌ、５５．３８％）を白色の固体として得た。化合物４０（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）、９８．６％純度。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２５（ｄｄ，Ｊ＝１７．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｔ，Ｊ＝５３．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．３，５．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０５１０】

実施例４－化合物４の合成：１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化１２５】



ステップ１：ピリジン（３０ｍＬ）中のチミジン（５ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（３．４ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー上に適用し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７ｇ、１９．６ｍｍｏｌ、９５．１３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５１１】

ステップ２：ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリメチル－ピリジン（７．１ｇ、５８．９ｍｍｏｌ）の混合物に、硝酸銀（６．６ｇ、３９．２ｍｍｏｌ）及び１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（６．６ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を塩酸（０．１Ｍ）でｐＨ６に酸性化した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$.

【０５１２】

ステップ３：テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－［（４－メトキシフ

ェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（２２．９ｍＬ、２２．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）の混合物を、室温で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８ｇ、１５．５ｍｍｏｌ、８１．４７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１３】

ステップ４：ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）及びデス・マーチン（６．５ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（６．８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、８５．３３％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１４】

ステップ５：１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）及び水（１２ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（６．８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）及びＨＣＨＯ（３．９ｇ、１３２．８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で苛性ソーダ（１．１ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）で一晩処理し、続いて、$NaBH_4$（２．１ｇ、５３．１ｍｍｏｌ）を室温で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．５ｇ、６．４ｍｍｏｌ、４８．４４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１５】

ステップ６：ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．５ｇ、６．４ｍｍｏｌ）及びピリジン（２．５ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）の混合物に、－３５℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（３．６ｇ、１２．ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２ｇ、２．４ｍｍｏｌ、３８．４８％

）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１６】

ステップ７：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）及び水素化ナトリウム（０．０６ｇ、２．４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で４時間撹拌した後、塩化リチウム（０．３１ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物を１．５時間撹拌した。反応物を０℃で水（１ｍＬ）を添加することによってクエンチした。混合物を濃縮し、残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（６Ｒ，８Ｓ，９Ｒ）－９－（クロロメチル）－８－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－３－メチル－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ，６Ｈ－６，９－エポキシピリミ［２，１－ｂ］［１，３］オキサゾシン－２－オン（１ｇ、１．８ｍｍｏｌ、７４．１９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４５／５４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１７】

ステップ８：テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の（６Ｒ，８Ｓ，９Ｒ）－９－（クロロメチル）－８－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－３－メチル－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ，６Ｈ－６，９－エポキシピリミド［２，１－ｂ］［１，３］オキサゾシン－２－オン（５００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及び水酸化ナトリウム（７３．３ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１９０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、３６．７８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３／５６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１８】

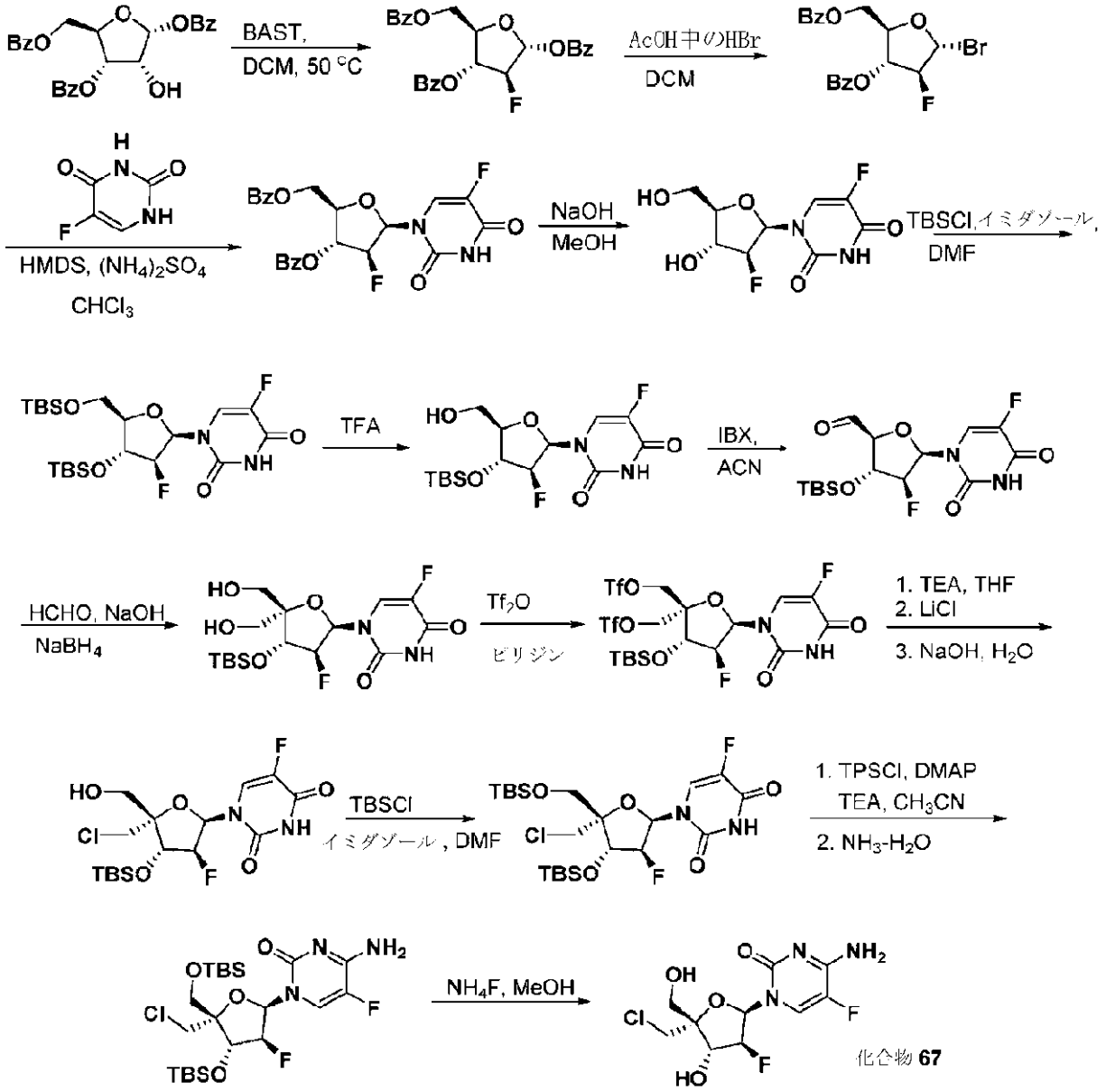
ステップ９：ギ酸（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１９０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で０．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物（８０ｍｇ）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、３０×１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で２０％Ｂ～３８％Ｂ、３８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：９．９８）、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．４ｍｇ、１１．４５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９１／２９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．９８．５％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＳｃｅｐｔｅｒＣ１８、３３×３ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．７９分で５％Ｂ～３０％Ｂ、０．４０分で３０％Ｂ～９５％Ｂ、０．１０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．３０分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：１．０４０）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．３，６．１Ｈｚ，１

Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）．

【０５１９】

実施例５－化合物６７の合成

【化１２６】



ステップ１：ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（５０ｇ、１０８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＢＡＳＴ（４７．８ｇ、２１６．２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を５０℃で２日間撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物を飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（４０ｇ、７９．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ－ＯＢｚ）$^+$．

【０５２０】
ステップ２：ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（４０ｇ、８６．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＢｒ－ＡｃＯＨ（１２０ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物を飽和水性$NaHCO_3$で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（３５ｇ、９６．０％）を黄褐色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ－Ｂｒ）$^+$．

【０５２１】
ステップ３：ＨＭＤＳ（１６０ｍＬ）中のフルオロウラシル（１６．１４ｇ、１２４．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$(NH_4)_2SO_4$（３２．７８ｇ、２４８．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を１２０℃で４時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。上記の残渣に、クロロホルム（３５０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（３５ｇ、８２．６９７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる溶液を室温まで冷却し、ブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（２６ｇ、６６．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２２】
ステップ４：ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（２６ｇ、５５．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＮａＯＨ（５．５ｇ、１３７．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１ｇ、７５．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２３】
ステップ５：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０ｇ、７５．７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１５．４６ｇ、２２７．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（２８．５３ｇ、１８９．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる溶液を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（８：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８ｇ、７５．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２４】
ステップ６：ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８ｇ、５７．１ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＦＡ（６０ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を４時間撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．３ｇ、７０．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２５】
ステップ７：アセトニトリル（１６０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．３ｇ、４０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（２２．６４ｇ、８０．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌し、次いで、室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリル（３×１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、粗（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１２．９ｇ、８４．８％）を白色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２６】
ステップ８：１，４－ジオキサン（１３０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１２．９ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＣＨＯ水溶液（１３ｍＬ、３７％～４０％）及びＮａＯＨ水溶液（４０ｍＬ、２Ｍ、８０．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、酢酸でｐＨ７に調節した。上記の混合物に、ＥｔＯＨ（３９ｍＬ）を滴加した。それに続いて、$NaBH_4$（２．６ｇ、６８．５ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、飽和水性NH_4Clの添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．７ｇ、４７．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２７】
ステップ９：ピリジン（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０．０ｇ、２４．５ｍｍｏｌ、７．３４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３０℃でTf_2O（１７．３ｇ、６１．３ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、NH_4Clの飽和水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物を

ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）－メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１０．５ｇ、６３．７５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２８】

ステップ１０：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１０．２ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＥＡ（１５．３ｇ、１５１．４ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を５０℃で３時間撹拌し、次いで、室温まで冷却した。上記の混合物に、ＬｉＣｌ（１．９ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、結果として生じる混合物を５０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、水（４０ｍＬ）中のＮａＯＨ（１．２ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－オキシ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．５ｇ、４０．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５２９】

ステップ１１：ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．５ｇ、６．１ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．２ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＢＳＣｌ（１．３２ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．５ｇ、４６．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５３０】

ステップ１２：CH_3CN（３０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＤＭＡＰ（７０１．５ｍｇ、５．７５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（８７０．０ｍｇ、８．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。室温で１０分間撹拌した後、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１．７ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で０．５時間撹拌し、続いて、アンモニア（２．５ｍＬ）を滴加した。結果

として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（８１０．０ｍｇ、４２．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

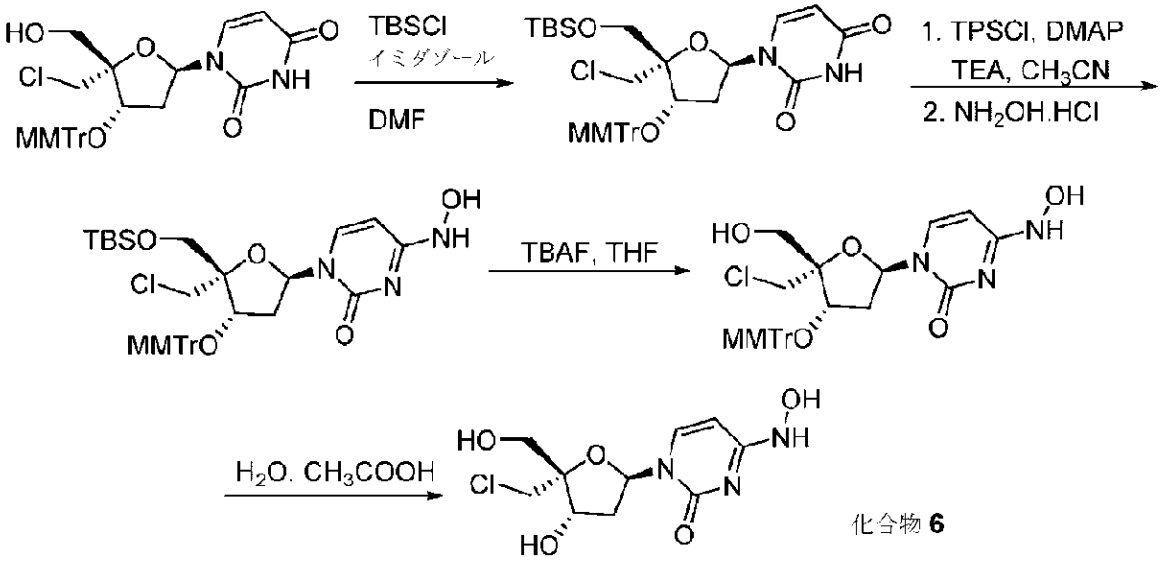
【０５３１】

ステップ１３：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の４－アミ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（８００．０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（２６７．９ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却した。沈殿した固体をろ過によって除去し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で５％Ｂ～３０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．７８。これは、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１１１．２ｍｇ、２３．８％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２５－６．２０（ｍ，１Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，０．５Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，２Ｈ）．

【０５３２】

実施例６－化合物６の合成：１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１２７】



化合物 **6**

ステップ１：ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（４８０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２４８ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を、室温で水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、６６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６３（Ｍ＋H^+）．

【０５３３】

ステップ２：アセトニトリル（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３８０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（１３９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１７３ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１０分間撹拌した。２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド（３４７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、ＤＢＵ（２６１ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）及び塩酸ヒドロキシルアミン（７９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を、酢酸エチル（２００ｍｌ）で希釈し、ブライン（２×１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体をろ過して取り除き、ろ過を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（メタノール／ジクロロメタン＝２０／１）によって精製し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－オン（３５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、９０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ

）：６７８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５３４】

ステップ３：テトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－オン（３４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＢＡＦ（１．０ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。結果として生じる混合物を２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、２８％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

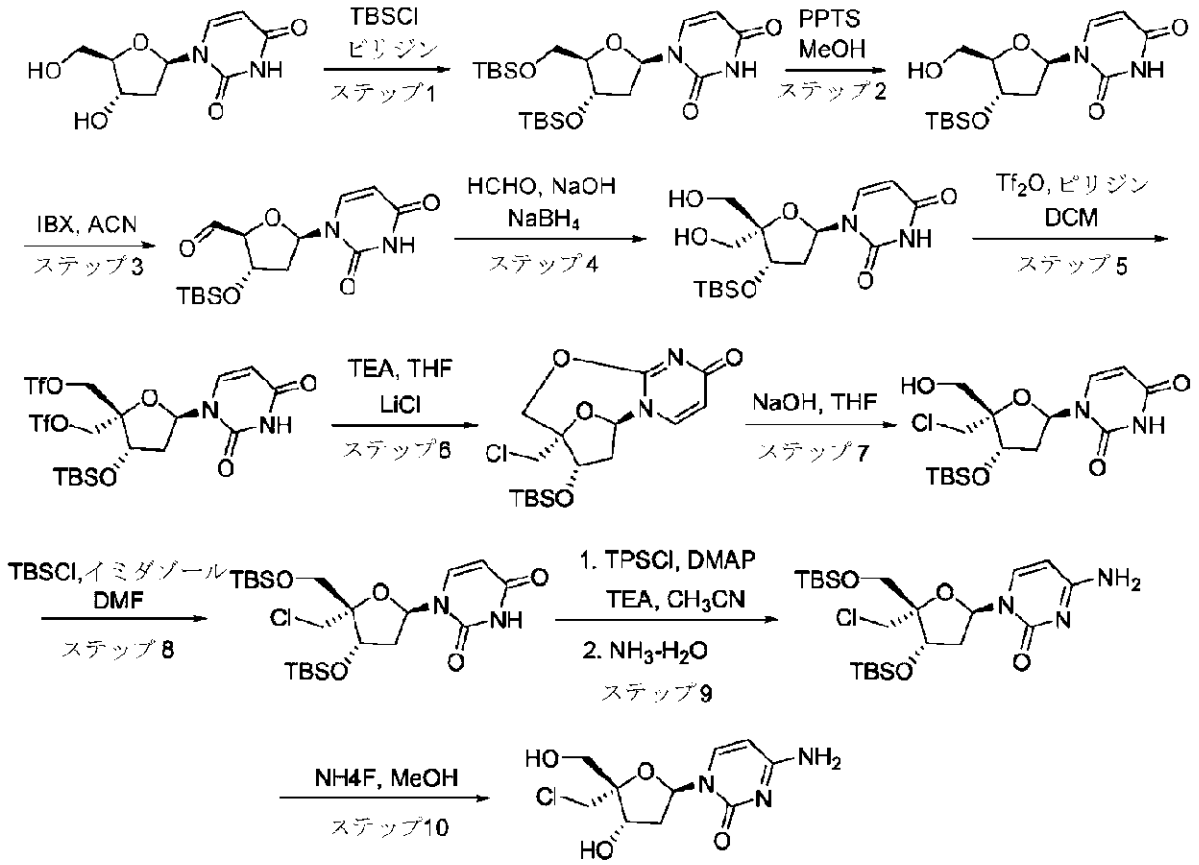
【０５３５】

ステップ４：１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－オン（７０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で酢酸（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を真空下で濃縮し、残渣を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４％Ｂ～２５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．０５で、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－４－（ヒドロキシアミノ）ピリミジン－２－オン（１０．３ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、２７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）；９８．５％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ ＳｃｅｐｔｅｒＣ１８、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭ NH_4HCO_3、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．１分で５％Ｂ～３０％Ｂ、１．６分で３０％Ｂ～９５％Ｂ、１．９分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．９３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．６１２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．９８（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，１Ｈ）．

【０５３６】

実施例７－化合物２の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１２８】



ステップ１：ピリジン（８００ｍＬ）中の２’－デオキシウリジン（４０ｇ、１７５．３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１０６ｇ、７０１．１ｍｍｏｌ、４．０当量）の溶液を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７３ｇ、１６０ｍｍｏｌ、９１．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５３７】

ステップ２：ＭｅＯＨ（１．４Ｌ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７３ｇ、１５９．８ｍｍｏｌ、１当量）及びＰＰＴＳ（１６１ｇ、６３９．３ｍｍｏｌ、４当量）の溶液を、空気雰囲気下にて室温で２日間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１０）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８．７ｇ、８３．９ｍｍｏｌ、５２．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３

（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５３８】

ステップ３：アセトニトリル（５６０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８．７ｇ、８３．８ｍｍｏｌ、１当量）及びＩＢＸ（５８．７ｇ、２０９．５ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液を、空気雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２７ｇ、７９．４ｍｍｏｌ、９４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５３９】

ステップ４：１，４－ジオキサン（５４０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２７ｇ、７９．３ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＣＨＯ（２３．８ｇ、７９３．１ｍｍｏｌ、１０当量）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で水酸化ナトリウム（６．３ｇ、１５８．６ｍｍｏｌ、２当量）で一晩処理し、続いて、室温で$NaBH_4$（１２ｇ、３１７ｍｍｏｌ、４当量）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１４．８ｇ、３９．６ｍｍｏｌ、５０．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４０】

ステップ５：CH_2Cl_2（１５０ｍＬ）及びピリジン（２１．２ｇ、２６８．５ｍｍｏｌ、８当量）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２．５ｇ、３３．６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて－３５℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（２３．７ｇ、８３．９ｍｍｏｌ、２．５当量）を滴加した。混合物を－３５℃で１０分間撹拌した。次いで、室温に戻し、１時間撹拌した。反応物を室温の水でクエンチした。結果として生じる混合物をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機層を、重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（３０％ＥＡ）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１２．８ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、５９．９％）を小さな黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６３７（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４１】

ステップ６：ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１２．８ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＥＡ（２０ｇ、２０１．１ｍｍｏｌ、１０当量）を滴加し

た。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。次いで、塩化リチウム（４．３ｇ、１００．５ｍｍｏｌ、５当量）を添加し、混合物を６０℃で２時間撹拌した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４２】

ステップ７：上記の溶液に、水（１５ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（２ｇ、５０ｍｍｏｌ、２．５当量）を窒素雰囲気下にて０℃で滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。結果として生じる混合物をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機層を、NH_4Clの飽和水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．７ｇ、９．４ｍｍｏｌ）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４３】

ステップ８：ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）及びイミダゾール（３．２ｇ、４７．３ｍｍｏｌ、５当量）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．７ｇ、９．５ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチル－クロロシラン（４．３ｇ、２８．４ｍｍｏｌ、３当量）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４０％ＥＡ）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．２ｇ、６．３ｍｍｏｌ、６６．９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４４】

ステップ９：CH_3CN（３０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．２ｇ、６．３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（１．５ｇ、１２．６６８ｍｍｏｌ、２当量）及びＴＥＡ（１．３ｇ、１２．６６８ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、混合物を窒素雰囲気下にて室温で１０分間撹拌した。上記の混合物に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（３．８４ｇ、１２．６６８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、$NH_3.H_2O$（０．４４ｇ、１２．７ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５０％ＥＡ）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２．６ｇ、５．１ｍｍｏｌ、７９．８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４５】

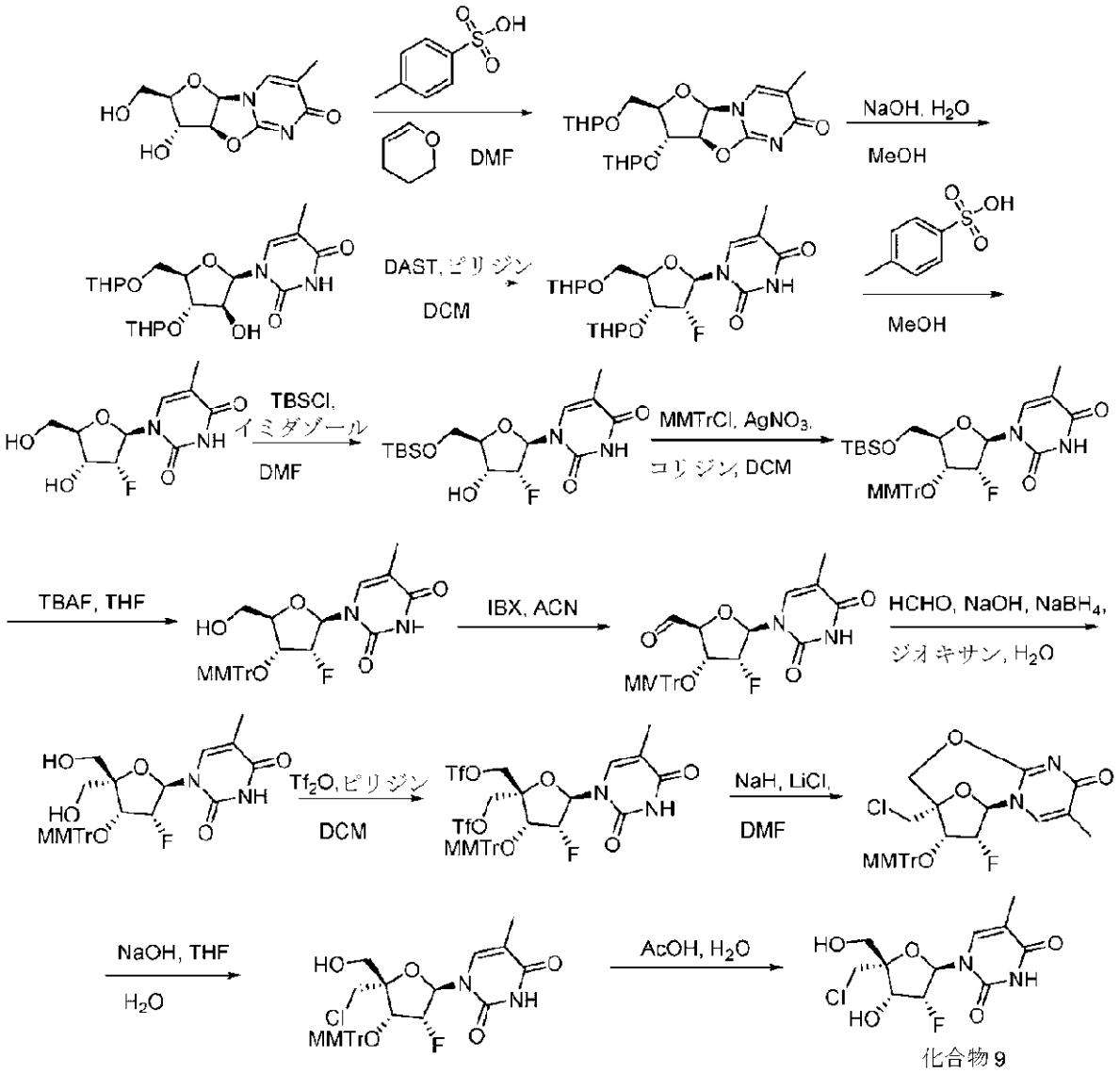
ステップ１０：ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメ

チルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２．６ｇ、５．１ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（４．７ｇ、１２６．４ｍｍｏｌ、２５当量）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥＡで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１６％ＭｅＯＨ）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（１．２ｇ）粗生成物を得た。粗生成物（１．２ｇ）を、以下の条件：移動相Ａ：水（０．０１Ｍ NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；勾配：５分で１００％Ａ、次いで、２０分で最大２０％Ｂで、分取ＨＰＬＣによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８３１．５ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、５９．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７６（Ｍ＋H^+）；９９．１％純度。ＬＣＭＳ分析条件：カラム：ＨＡＬＯ　ＡＱ－Ｃ１８カラム、３０×３．０ｍｍ、２μｍ；移動相Ａ：０．０５％ＴＦＡを含む水、移動相Ｂ：アセトニトリル／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：１．３分で０％Ｂ～９５％Ｂ、１．８分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８３分で９５％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．２５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝４．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，２Ｈ）．

【０５４６】

実施例８－化合物９の合成：１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化１２９】



化合物９

ステップ１：ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）中の（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）－１１－メチル－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０＾｛２，６｝］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（１０ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）及びジヒドロピラン（１０５ｍＬ）の撹拌溶液に、空気雰囲気下にて０℃でパラ－トルエンスルホン酸（７．８ｇ、４５．７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。沈殿した固体をろ過によって収集し、ヘキサン（３×２００ｍＬ）で洗浄した。これは、（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－１１－メチル－５－（オキサン－２－イルオキシ）－４－［（オキサン－２－イルオキシ）メチル］－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０＾｛２，６｝］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（１５ｇ、３６．７ｍｍｏｌ、８８．２２％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５４７】

ステップ２：メチルアルコール（３００ｍｌ）及び水（１１０ｍｌ）中の（２Ｒ，４Ｒ

，５Ｒ，６Ｓ）－１１－メチル－５－（オキサン－２－イルオキシ）－４－［（オキサン－２－イルオキシ）メチル］－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^{２，６}］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（１５ｇ、３６．７ｍｍｏｌ）及び苛性ソーダ（４．４ｇ、１１０．１ｍｍｏｌ）の溶液を、空気雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。沈殿した固体をろ過によって収集し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で洗浄した。これは、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（オキサン－２－イルオキシ）－５－［（オキサン－２－イルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５ｇ、３６．３ｍｍｏｌ、９８．９７％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２７（Ｍ＋Ｈ^{＋}）．

【０５４８】

ステップ３：ジクロロメタン（３００ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（オキサン－２－イルオキシ）－５－［（オキサン－２－イルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）及びピリジン（３７ｍＬ）の撹拌溶液に、ジエチル（トリフルオロ－ラムダ４－スルファニル）アミン（１９．３ｇ、１１９．９ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下にて－６０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて４０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２９（Ｍ＋Ｈ^{＋}）．

【０５４９】

ステップ４：メチルアルコール（３００ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－（オキサン－２－イルオキシ）－５－［（オキサン－２－イルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５ｇ、３６．１ｍｍｏｌ）及びパラ－トルエンスルホン酸（４．６ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）の溶液を、空気雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９ｇ、３４．５ｍｍｏｌ、９５．６０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６１（Ｍ＋Ｈ^{＋}）．

【０５５０】

ステップ５：ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１４．１ｇ、２０７．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、空気雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１０．４ｇ、６９．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．４ｇ、１４．４ｍｍｏｌ

、４１．６９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５１】

ステップ６：ジクロロメタン（１００ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．４ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）及び２，４，６－コリジン（１０．４ｇ、８６．５ｍｍｏｌ）及び硝酸アルゼンチオ（９．８ｇ、５７．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、空気雰囲気下にて室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（８．９ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、８８．９９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６４７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５２】

ステップ７：テトラヒドロフラン（１６０ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）及びテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド（１５．３ｍＬ、１５．３ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中１Ｍ）の溶液を、空気雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．２ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、９０．７３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５３】

ステップ８：アセトニトリル（１２０ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．２ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（６．５ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）の溶液を、空気雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、９７．１４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５４】

ステップ９：１，４－ジオキサン（６０ｍｌ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニル－メトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（６ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）及びＨＣＨＯ（１．０ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１２ｍｌ）中の苛性ソーダ（１．３ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素

雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、続いて、$NaBH_4$（１．７ｇ、４５．２ｍｍｏｌ）を室温で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．２ｇ、５．６８ｍｍｏｌ、５０．３０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５５】

ステップ１０：ジクロロメタン（１０ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びピリジン（３５１ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、空気雰囲気下にて室温でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（７５２ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、［（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（６２０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、８４．３８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５６】

ステップ１１：ジメチルホルムアミド（１６ｍｌ）中の［（３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－フルオロ３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（８００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及び塩化リチウム（１２３ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で水素化ナトリウム（２３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、（１Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ，１２Ｒ）－１０－（クロロメチル）－１２－フルオロ－１１－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－４－メチル－８，１３－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［８．２．１．０｛２，７｝］トリデカ－３，６－ジエン－５－オン（４５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、８２．５９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５５７】

ステップ１２：テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）及び水（１ｍｌ）中の（１Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ，１２Ｒ）－１０－（クロロメチル）－１２－フルオロ－１１－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－４－メチル－８，１３－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［８．２．１．０^｛２，７｝］トリデカ－３，６－ジエン－５－オン（４３０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）及び苛性ソーダ（６１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液を、空気雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して

、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、７８．８７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

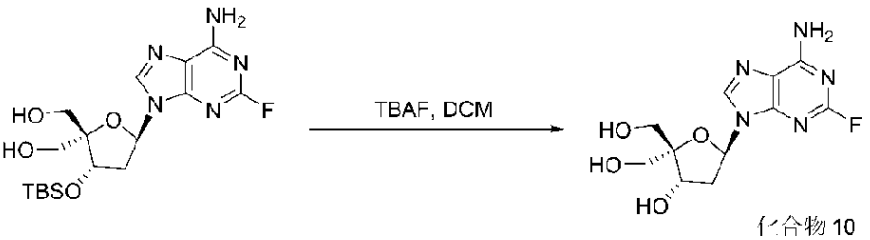
【０５５８】

ステップ１３：水（１ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３３０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及び酢酸（４ｍＬ）の溶液を、空気雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で８％Ｂ～３０％Ｂ、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．２６）、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８５．９ｍｇ、４８．９５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．９９．９％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ａｓｃｅｎｔｉｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　Ｃ１８カラム、５０×３．０ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．１０分で５％Ｂ～１００％Ｂ、１．７５分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、１．８０分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．６７２）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．９０（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｄｔ，Ｊ＝５３．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｔ，Ｊ＝１０．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５９】

実施例９：化合物１０の合成：（（３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ジメタノール

【化１３０】



化合物10

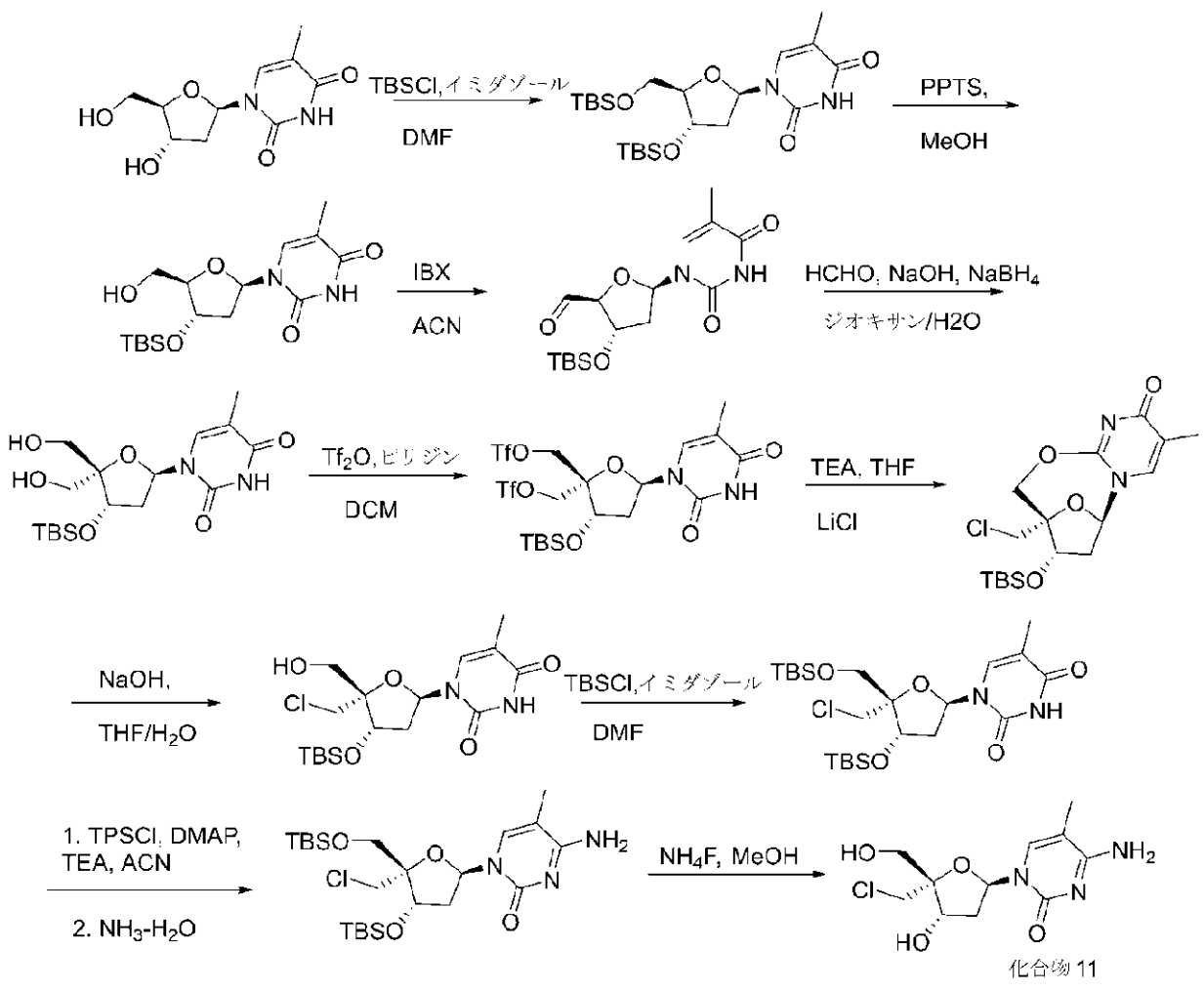
ステップ１：窒素雰囲気下にて室温でＤＣＭ（３ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（１１０ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（１３９．１０ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に。結果として生じる混合物を室温でさらに５時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有

機抽出物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４％Ｂ～１５％Ｂ、１５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．１で、分取ＨＰＬＣによって精製して、（３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１１．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１４．３２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３００（Ｍ＋Ｈ$^+$）；９７．６％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、５０×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／０．０４％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．７０分で０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．２０分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１．００９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，２Ｈ），６．２６（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｔ，Ｊ＝１６．５，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．４８（ｍ，４Ｈ），２．７５（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．４，３．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５６０】

実施例１０：化合物１１の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３１】



化合物 11

ステップ１：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中のチミジン（２５ｇ、１０３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（３５ｇ、５１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＢＳＣｌ（６２ｇ、４１１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、室温で２時間撹拌し、次いで、ＥＡ（５００ｍＬ）で希釈した。混合物を水（５×５００ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ中の３０％ＥＡで溶出）を介して精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４４．５ｇ、９４．５ｍｍｏｌ、８７．０１％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６１】

ステップ２：ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４４．５ｇ、９４．５ｍｍｏｌ）及びＰＰＴＳ（２４ｇ、９５．５ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣をＥＡ（５００ｍＬ）で希釈し、いずれのガスも形成されなくなるまで、水（３×５００ｍＬ）及び飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（３０分でＤＣＭ中の０％～１０％ＭｅＯＨで溶出する）を介して精製し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２２．４ｇ、６２．８ｍｍｏｌ、６３．１５％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６２】

ステップ３：ＡＣＮ（４００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２２．４ｇ、６２．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＩＢＸ（３５ｇ、１２５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で１時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２２．２ｇ、６３．２ｍｍｏｌ、４０．８１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６３】

ステップ４：Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）中のＮａＯＨ（７．６ｇ、１９０ｍｍｏｌ）の溶液を、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２２．４ｇ、６３．２ｍｍｏｌ）、ＨＣＨＯ（１９ｇ、６３３ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）の混合物に添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、ＮａＢＨ$_4$（４．７ｇ、１２４ｍｍｏｌ）を氷／水浴とともに少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を、飽和水性ＮＨ$_4$Ｃｌでクエンチし、次いで、水（５００ｍＬ）に注ぎ入れ、結果として生じる混合物をＥＡ（３×５００ｍＬ）で抽出し、有機層を組み合わせ、ｐＨ値をＨＯＡｃによって５～６に調節し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、有機層を真空下で濃縮して、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５ｇ、４６．７６％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６４】

ステップ５：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）及びピリジン（１９ｇ、２４０ｍｍｏｌ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５ｇ、４０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Tf_2O（３４ｇ、１２１ｍｍｏｌ）を－３０℃で滴加した。結果として生じる混合物を－３０℃で２時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）でクエンチした。混合物をＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（３０分でＰＥ中の０％～５０％ＥＡで溶出する）を介して精製し、［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１３．８ｇ、２１．２ｍｍｏｌ、５２．７３％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６５】

ステップ６：ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３．４ｇ、５．２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３．１ｇ、３１．４ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１０時間撹拌し、次いで、ＬｉＣｌ（２．２ｇ、５２．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を次のステップに直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８７／３８９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６６】

ステップ７：前のステップ溶液に、H_2O（１２．６ｍＬ）中のＮａＯＨ（６３０ｍｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、ＴＨＦとH_2Oとの間で分配した。有機層のｐＨ値を、ＨＯＡｃによって５～６に調整した。結果として生じる混合物をＥＡ（３００ｍＬ）で希釈し、次いで、水（３×２００ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（１：１　ＰＥ／ＥＡで溶出する）を介して精製し、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．０８ｇ、２．６７ｍｍｏｌ、５１．３３％　２ステップ）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５／４０７（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０５６７】

ステップ８：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．７ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＳＣｌ（０．６３ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（１／１　ＰＥ／ＥＡで溶出する）を介して精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．１ｇ、２．１ｍｍｏｌ、８０．７６％）をオフホワイト色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１９／５２１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５６８】

ステップ９：アセトニトリル（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔ

ｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２３５ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３９０ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（８７５ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１５時間撹拌した。その後、$NH_3 \cdot H_2O$（３ｍＬ）を添加し、室温でさらに１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチルピリミジン－２－オン（４０４ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、８６．８２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１８／５２０（$M+H^+$）．

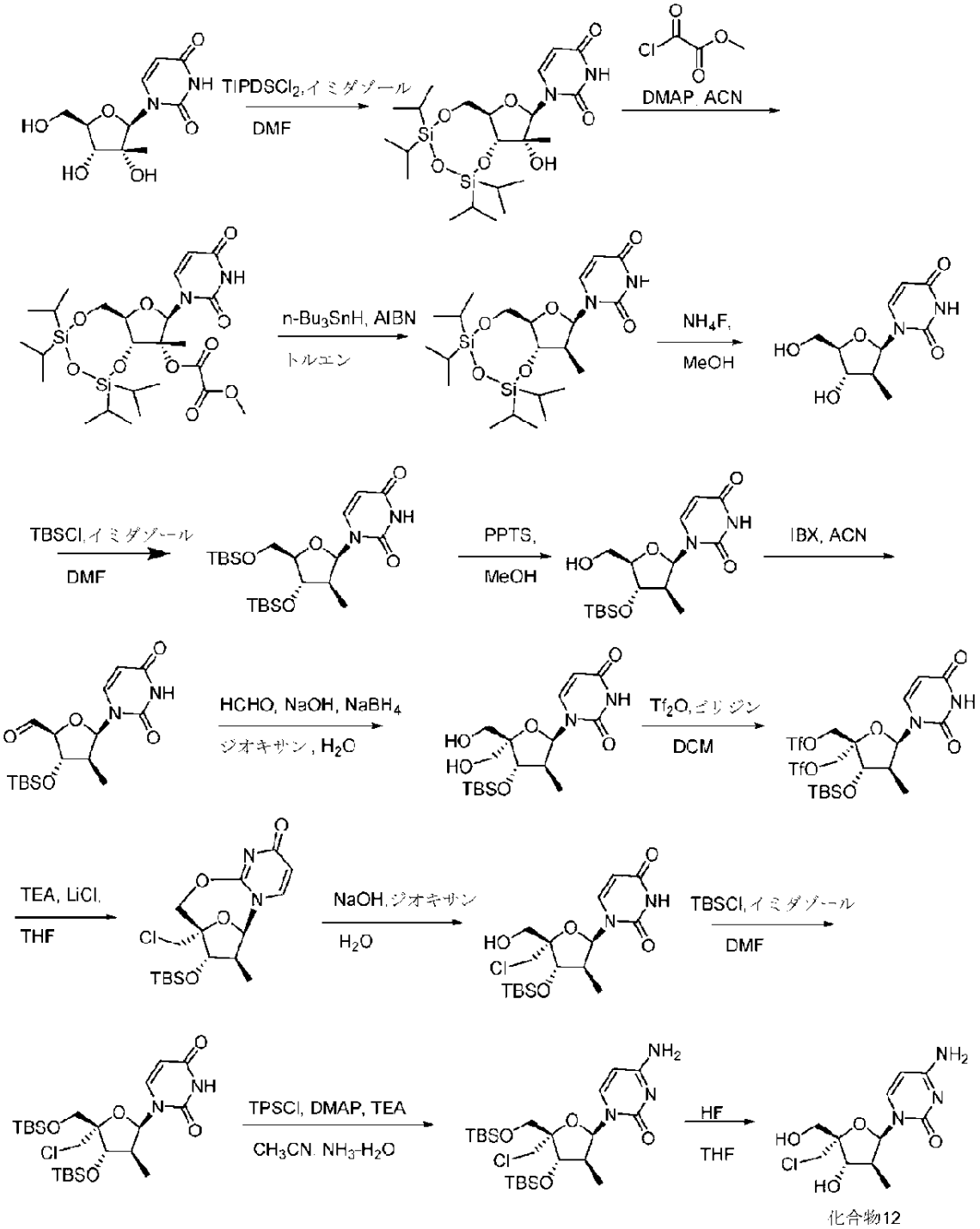
【０５６９】

ステップ１０：メタノール（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－ピリミジン－２－オン（３６０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でNH_4F（７７２ｍｇ、２０．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキを水（２０ｍＬ×３）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相Ａ：水（８ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3を含有する）及びＢ：アセトニトリル；勾配：２５分で０％～３５％Ｂ；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチルピリミジン－２－オン（５１．８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、２４．４５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９０／２９２（$M+H^+$）．９５．０％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８カラム、３３×３．０ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２分で２％Ｂ～９５％Ｂ、１．７８分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．７２１）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ（ｐｐｍ）７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ）．

【０５７０】

実施例１１－化合物１２の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３２】



化合物12

ステップ１：ジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４０ｇ、１５４．９ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（６３．２ｇ、９２９．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃で（クロロオキシ）（｛［（クロロオキシ）ジイソプロピルシリル］オキシ｝）ジイソプロピルシラン（６４．５ｇ、１８５．８ｍｍｏｌ）を滴加した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２／１）で溶出される

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチル－テトラヒドロフロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４１ｇ、８３．８ｍｍｏｌ、５２．８６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７１】

ステップ２：ＡＣＮ（５００ｍＬ）中の１－［（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチル－テトラヒドロフロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４１ｇ、８３．８ｍｍｏｌ）及びメチルオキサロクロリデート（１５．４ｇ、１２５．８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２０．４ｇ、１６７．７ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－８－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチル－テトラヒドロフロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－９－イルメチルオキサレート（４３ｇ、７３．２ｍｍｏｌ、８７．３７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７２】

ステップ３：トルエン（４００ｍＬ）中の（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－８－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチル－テトラヒドロフロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－９－イルメチルオキサレート（４３ｇ、７３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下でＡＩＢＮ（１．８ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）及びｎ－Ｂｕ３ＳｎＨ（４２．６ｇ、１４６．５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＳ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチル－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２９ｇ、５９．８ｍｍｏｌ、８１．６４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７３】

ステップ４：メチルアルコール（３００ｍＬ）中の１－［（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＳ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メチル－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２９ｇ、５９．８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて６０℃でNH_4F（１１．０ｇ、２９９．１ｍｍｏｌ）で一晩処理した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１４．４ｇ、５７．７ｍｍｏｌ、９９．３７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２４３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７４】

ステップ５：ジメチルホルムアミド（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］

－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１４ｇ、５７．７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１５．７ｇ、２３１．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＳＣｌ（２６．１ｇ、１７３．３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が順調であることを示した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１９ｇ、４０．３ｍｍｏｌ、６９．８３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７５】

ステップ６：メチルアルコール（４００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１９ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）及びＰＰＴＳ（３０．４ｇ、１２１．０ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９．５ｇ、２６．６ｍｍｏｌ、６６．０３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７６】

ステップ７：アセトニトリル（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９．５ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（１４．９ｇ、５３．２ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリル（１００ｍｌ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メチルオキソラン－２－カルバルデヒド（９ｇ、２５．３ｍｍｏｌ、９５．２８％）を黄色の油としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７７】

ステップ８：水（２０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メチルオキソラン－２－カルバルデヒド（９ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２００ｍＬ）の溶液を、室温で５時間、ＨＣＨＯ（４．５ｇ、１５２．３ｍｍｏｌ）及び苛性ソーダ（２．２ｇ、５５．８ｍｍｏｌ）で処理した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。上記の混合物に、$NaBH_4$（３．８ｇ、１０１．５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を、室温の飽和NH_4Cl（水性）でクエンチした。水層を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．５ｇ、１４．３ｍｍｏｌ、５６．０５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７８】
ステップ９：ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．５ｇ、９．０ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で５分間、ピリジン（７．１ｇ、９０．５ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、－３５℃でTf_2O（７．６ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）を滴加した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を－２０℃の水／氷でクエンチした。水層を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メチル－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１．５ｇ、２．３ｍｍｏｌ、２５．４６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５７９】
ステップ１０：テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の［（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メチル－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１．５ｇ、２．３ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩、ＴＥＡ（２．３ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、溶液に、６０℃でＬｉＣｌ（２９３ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）を添加した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８０】
ステップ１１：１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）及びH_2O（１５ｍＬ）中の（１Ｒ，１０Ｒ，１１Ｓ，１２Ｓ）－１１－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－１０－（クロロメチル）－１２－メチル－８，１３－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［８．２．１．０$^{\wedge}${２，７}］トリデカ－３，６－ジエン－５－オン（粗製物）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で２時間、ＮａＯＨ（４６５ｍｇ、１１．６ｍｍｏｌ）で処理した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル　１：１）によって精製し、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４７０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、２９．９４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８１】
ステップ１２：ＤＭＦ（７ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩、イミダゾール（２３５ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン（２６０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）で処理した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（３×５０

ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル　１：１）によって精製し、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３８０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、８４．６８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８２】

ステップ１３：アセトニトリル（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３６０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１０分間、ＤＭＡＰ（１６９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１４０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、溶液に、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（４１９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を室温で５時間添加した。最後に、溶液に$NH_3 \cdot H_2O$（１ｍＬ）を室温で１５分間添加した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル　１：１）によって精製し、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２８０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、７７．９３％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８３】

ステップ１４：テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びＨＦ（０．８ｍＬ、８．９ｍｍｏｌ、ピリジン中７０％）の溶液を、室温で２時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをメチルアルコール（３×５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物（４０ｍｇ）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％の$NH_3 \cdot H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～１９％Ｂ、１９％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．０７）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２６．４ｍｇ、５８．１９％）をオフホワイト色の固体として得た。

【０５８４】

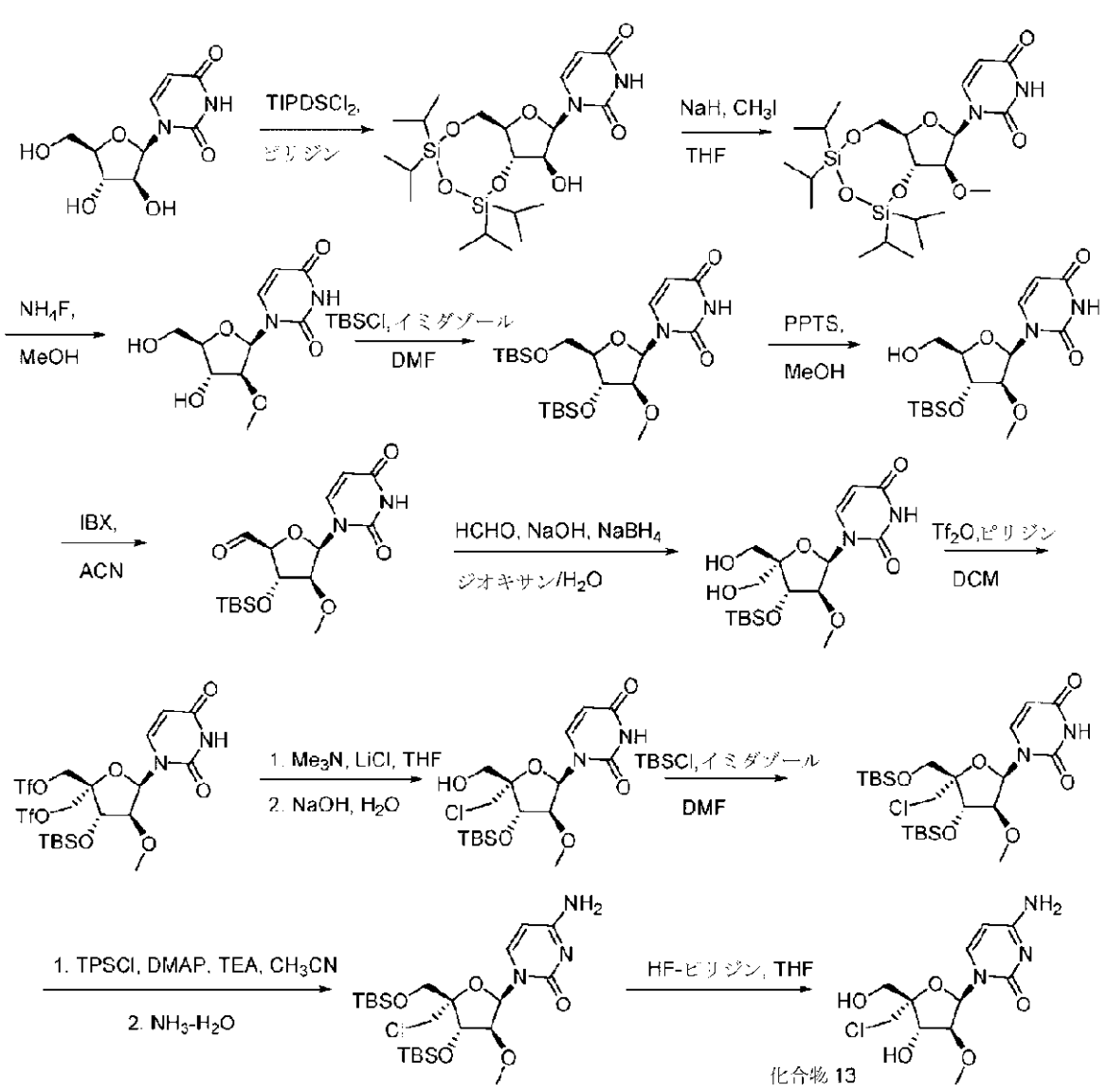
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９０（Ｍ＋Ｈ$^+$）；９８．５％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、３０×３．０ｍｍ、２．０μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：１．３分で５％Ｂ～１００％Ｂ、０．５分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．０３分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．６４７）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２１．６Ｈｚ，２Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．２

Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．５２（ｍ，１Ｈ），０．７４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８５】

実施例１２－化合物１３の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３３】



化合物 13

ステップ１：ピリジン（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．５ｇ、６．１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃でクロロ（［［クロロビス（プロパン－２－イル）シリル］オキシ］）ビス（プロパン－２－イル）シラン（２．３ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：２）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＳ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピル－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．９３ｇ、１２．２ｍ

ｍｏｌ、９４．１６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８６】

ステップ２：テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中の１－［（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＳ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピル－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で水素化ナトリウム（４９３ｍｇ、２０．５ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（８．８ｇ、６１．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。反応物を、０℃で水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メトキシテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．６９ｇ、５．４ｍｍｏｌ、５２．２９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８７】

ステップ３：メチルアルコール（２５０ｍＬ）中の１－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｓ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メトキシテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２１ｇ、４１．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（７．８ｇ、２０９．７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９．６ｇ、３７．２ｍｍｏｌ、８８．６５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２５９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８８】

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０．５ｇ、４０．７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１１．１ｇ、１６２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１８．４ｇ、１２２．０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１９．２ｇ、３９．４ｍｍｏｌ、９７．０１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５８９】

ステップ５：メチルアルコール（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミ

ジン－２，４－ジオン（１９．２ｇ、３９．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（２９．７ｇ、１１８．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３／７）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９．９ｇ、２６．６ｍｍｏｌ、６７．３８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５９０】

ステップ６：アセトニトリル（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．９ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で２－ヨードキシ安息香酸（９．２ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。沈殿した固体をろ過によって収集し、アセトニトリル（２×１０ｍＬ）で洗浄して、（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メトキシオキソラン－２－カルバルデヒド（４．７ｇ、１２．７ｍｍｏｌ、９６．４４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５９１】

ステップ７：ジオキサン（８０ｍＬ）及び水（１６ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メトキシオキソラン－２－カルバルデヒド（４．７ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（１．１ｇ、３８．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＮａＯＨ（１．５ｇ、３８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。次いで、混合物を０℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（１．９ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．１５ｇ、５．３ｍｍｏｌ、４２．１０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０５９２】

ステップ８：ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．８ｇ、７．０ｍｍｏｌ）及びピリジン（２．８ｇ、３５．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３５℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（４．９ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３．５５ｇ、５．３ｍｍｏｌ、７６．０１％）

を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６７（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５９３】

ステップ９：テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の［（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－メトキシ－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（５００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でトリメチルアミン（７５９ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。次いで、塩化リチウム（１２７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で５時間撹拌した。次いで、水酸化ナトリウム（９０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）及び水（２ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、７９．１８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５９４】

ステップ１０：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（６５６ｍｇ、９．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（７２６ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で１８時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７６０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、５８．９５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０５９５】

ステップ１１：アセトニトリル（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７６０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（３４２ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、及びトリメチルアミン（４３１ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼンゼン－１－スルホニルクロリド（８６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。次いで、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）を窒素雰囲気下にて室温で添加した。混合物を１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキ

シ］メチル}－５－（クロロメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（６４５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、８５．０３％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３４（Ｍ＋Ｈ$^+$

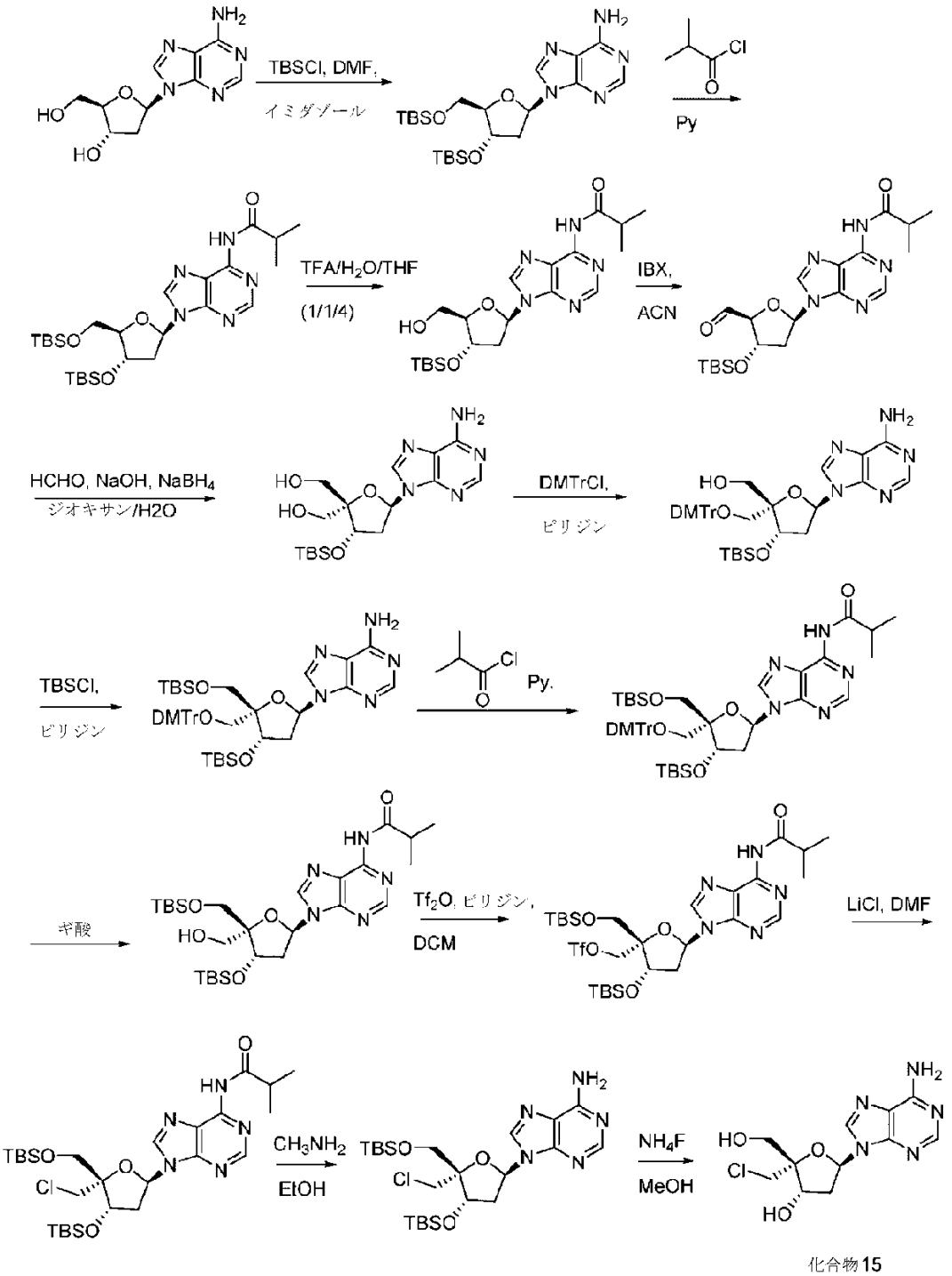
【０５９６】

ステップ１２：テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル}－５－（クロロメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＨＦ－ピリジン（４ｍＬ）を滴加した。混合物を室温で４８時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをメチルアルコール（３×２０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物（１１０ｍｇ）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％のＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～１９％Ｂ、１９％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．２５）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（６１．５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、５３．５２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９９．６％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８、３０×４．６ｍｍ、２．５μｍ粒子；移動相Ａ：水／６．５ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で０％Ｂ～９５％Ｂ、０．５８分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．７６５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝３８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ）．

【０５９７】

実施例１３－化合物１５の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（クロロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１３４】



化合物15

ステップ１：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－デオキシアデノシン（２５ｇ、９９．５ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（４０．６ｇ、５９７．１ｍｍｏｌ）の混合物を、空気雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（４４．８ｇ、２９８．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オ

キシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］プリン－６－アミン（２８ｇ、５８．３ｍｍｏｌ、５８．６５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８０［Ｍ＋Ｈ$^+$］．

【０５９８】

ステップ２：ピリジン（１００ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］プリン－６－アミン（２８ｇ、５８．３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃でプロパノイルクロリド，２－メチル（８．１ｇ、７５．８ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応物を室温の水でクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロルメタン／メチルアルコール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（２４．５ｇ、４４．５ｍｍｏｌ、７６．３５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５０［Ｍ＋Ｈ$^+$］．

【０５９９】

ステップ３：ＴＨＦ（２００ｍＬ）及びH_2O（５０ｍＬ）中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（２４．５ｇ、４４．５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＦＡ（５０ｍＬ）を滴加した。混合物を０℃で４０分間撹拌した。結果として生じる混合物を水（３００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム、次いで、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（１１．６ｇ、２６．６ｍｍｏｌ、５９．７７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３６［Ｍ＋Ｈ$^+$］．

【０６００】

ステップ４：ＡＣＮ（１１０ｍＬ）中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（１１．６ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（１４．９ｇ、５３．２ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（１：５のＡＣＮ／ＥＡで溶出する）を介して精製し、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－ホルミルオキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（９．１ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、７８．８１％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ４（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０１】

ステップ５：ジオキサン（９０ｍＬ）中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－ホルミルオキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（９．１ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）及び$HCHO$（９．４ｇ、３１４．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水（９ｍＬ）中の$NaOH$（２．５ｇ、６２．９ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、$NaBH_4$（１．６ｇ、４１．９ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で３０分間撹拌した。反応物を、飽和水性NH_4Clでクエンチした。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５×１００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層のｐＨを$HOAc$で５

～６に調節し、水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の７％ＭｅＯＨで溶出する）を介して精製し、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（２．６８ｇ、６．０ｍｍｏｌ、２７．４２％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９６［Ｍ＋Ｈ$^+$］.

【０６０２】

ステップ６：ピリジン（２０ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（２．４ｇ、６．１ｍｍｏｌ）及び１－［クロロ（４－メトキシフェニル）ベンジル］－４－メトキシベンゼン（２．６ｇ、７．８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノプリン－９－イル）－２－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］メタノール（１．９ｇ、２．７ｍｍｏｌ、４４．８７％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６０３】

ステップ７：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の［（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノプリン－９－イル）－２－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］メタノール（１．９ｇ、２．７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（５５６ｍｇ、８．１ｍｍｏｌ）の混合物を、空気雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（６１３．３ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、空気雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６０４】

ステップ８：ピリジン（２０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］プリン－６－アミン（２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）に、プロパノイルクロリド，２－メチル（３４１．１ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を滴加し、０℃で３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（１．０２ｇ、１．１ｍｍｏｌ、４６．９５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$.

【０６０５】

ステップ９：ＭｅＯＨでクエンチする前に、H_2O（２ｍＬ）及びギ酸（８ｍＬ）の混合物中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］

プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（１ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で５分間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（６００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、９１．２９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８０［Ｍ＋Ｈ$^+$］．

【０６０６】

ステップ１０：ＤＣＭ（１５）中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（５９０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びピリジン（２４１．４ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Tf_2O（２８７．１ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を－３０℃で滴加し、次いで、混合物を５時間撹拌した。反応物を室温の水でクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮し、さらに精製することなく次のステップで使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０７】

ステップ１１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の［（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－［６－（２－メチルプロパンアミド）プリン－９－イル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（６００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（１０７．１ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５９８／６００［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０８】

ステップ１２：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－イル｝－２－メチルプロパンアミド（５８０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、５ｍＬ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２８／５３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６０９】

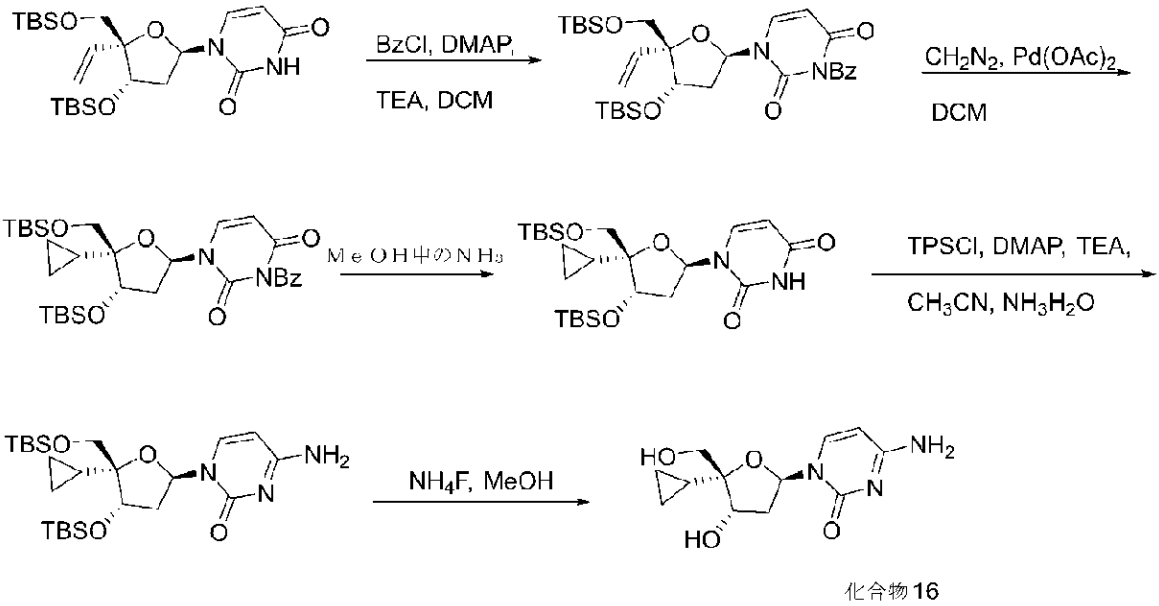
ステップ１３：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］プリン－６－アミン（３００ｍｇ、粗製物）及びNH_4F（６３１ｍｇ、１７．１ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で２日間撹拌した。混合物を、真空下で濃縮する前に、室温まで冷却させた。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水（０．０５％ＦＡ）中のＭｅＣＮ、３０分で０％～３０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍで、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノプリン－９－イル）－２－（クロロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１１．３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）

：３００／３０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$９７．８％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８、５０×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭNH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．１９分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．５８分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．６６１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，２Ｈ），６．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５４－５．３５（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．５２（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．１，２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６１０】

実施例１４－化合物１６の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３５】



化合物16

ステップ１：ジクロロメタン（２０ｍｌ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、２．４ｍｍｏｌ、実施例１に描写される合成）及びＤＭＡＰ（６０７ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）ならびにＴＥＡ（１．５ｍｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で塩化ベンゾイル（６９８ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、２ｍｍｏｌ、８２．２６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８７（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）

【０６１１】

ステップ２：ジクロロメタン（１５ｍｌ）中の３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，

５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び（アセチルオキシ）パラジオアセテート（２３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でエーテル中のジアゾメタン（８０ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をジクロロメタン（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（４４０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、７１．６２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６０１（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０６１２】

ステップ３：３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びアンモニア（４ｍＬ、メチルアルコール中７Ｍ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、５４．４３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９７（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０６１３】

ステップ４：アセトニトリル（２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３０分間、ＤＭＡＰ（４４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、室温で２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド（１０９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、水酸化アンモニウム（１２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、８９．０７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９６（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０６１４】

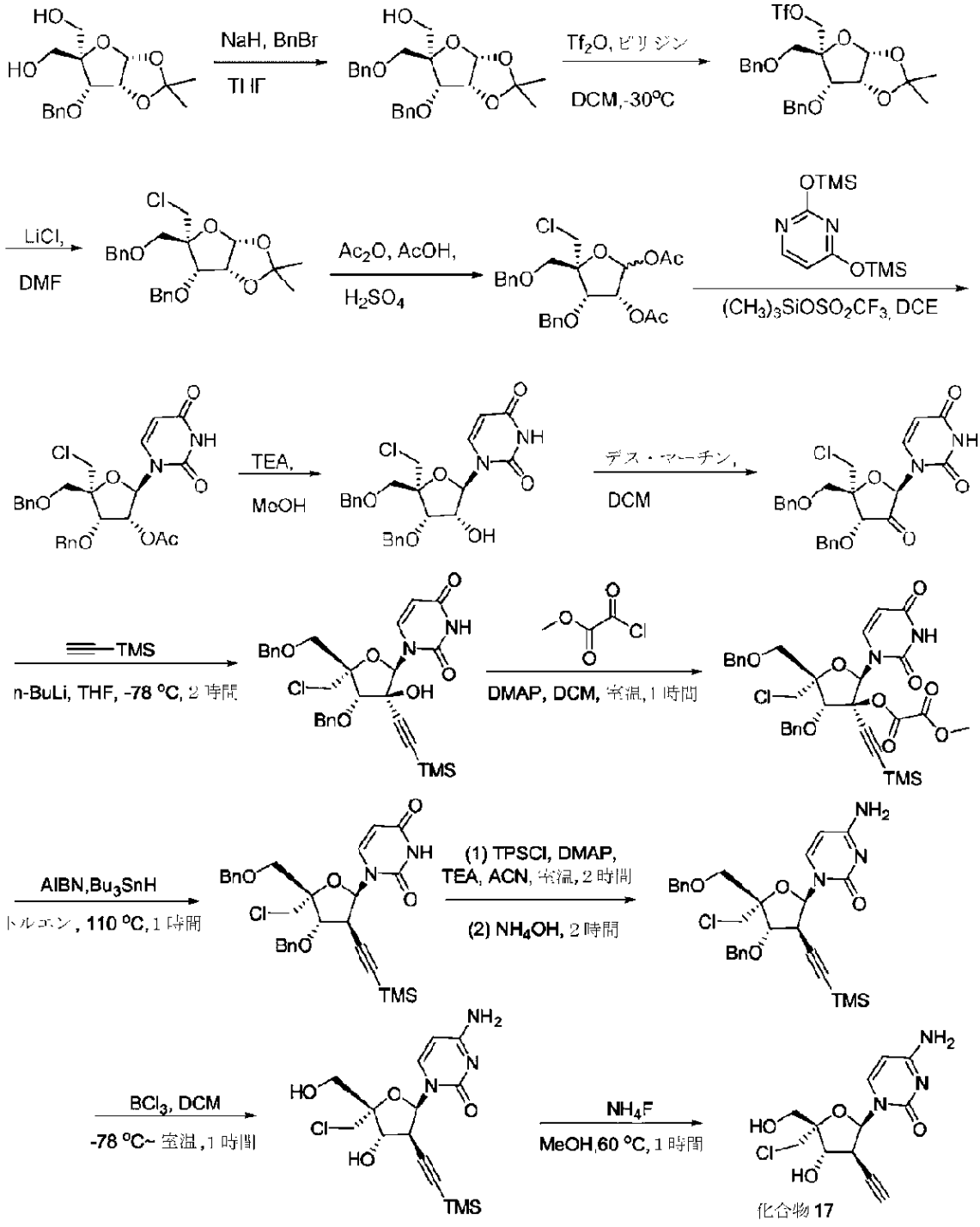
ステップ５：メチルアルコール（５ｍｌ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びNH_4F（１７９ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で２日間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相

Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％のＮＨ３．Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～１４％Ｂ、１４％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．５２）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１７．６ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、４０．２０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）９８．５％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ　Ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８カラム、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／６．５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、１．８０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５１２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．００（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，２Ｈ），５．９３（ｄｄ，Ｊ＝６．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．５８－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９１（ｔｄ，Ｊ＝８．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），０．４７－０．０５（ｍ，４Ｈ）．

【０６１５】

実施例１５－化合物１７の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３６】



ステップ１：ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の（（３ａＲ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５，５－ジイル）ジメタノール（２０ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて０℃で０．５時間、ＮａＨ（２．５ｇ、６４．４ｍｍｏｌ、６０％）で処理し、続いて、０℃でＢｎＢｒ（７．６ｍＬ、６４．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに一晩撹拌した。反応物を、０℃で水（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。反応物を、０℃で水（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（３×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過

後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１７ｇ、４２．４ｍｍｏｌ、６５．８７％）を白色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１８／４２０［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０６１６】

ステップ２：ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１７ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３５℃でＴｆ$_2$Ｏ（２０．３ｇ、７２．１ｍｍｏｌ）及びピリジン（１６．７ｇ、２１２．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を－３５℃でさらに１時間撹拌した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物の混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。これは、（（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチルトリフルオロメタンスルホネート（２２ｇ、４１．３ｍｍｏｌ、９７．３２％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５０／５５２［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０６１７】

ステップ３：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチルトリフルオロメタンスルホネート（２２ｇ、４１．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて６０℃でＬｉＣｌ（７ｇ、１６５．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃でさらに２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（９ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、５２．００％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３６／４３８［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０６１８】

ステップ４：ＡｃＯＨ（８０ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（９ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＡｃ$_2$Ｏ（２９．６ｇ、２９０ｍｍｏｌ）及びＨ$_2$ＳＯ$_4$（２５２．８ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに２時間撹拌した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）でｐＨ７に塩基性化した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ＮａＨＣＯ$_3$（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）オキソラン－３－イルアセテート（７．３ｇ、１５．８ｍｍｏｌ、７３．４０％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８０／４８２［Ｍ＋

ＮＨ$_4$］$^+$．

【０６１９】

ステップ５：ＤＣＥ（２４３ｍＬ）中の２，４－ビス［（トリメチルシリル）オキシ］ピリミジン（７．３ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて０℃で（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）オキソラン－３－イルアセテート（１０．１ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＯＴｆ（５ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下にて３５℃で１８時間撹拌した。反応物をＮａＨＣＯ$_3$の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥＡ（２×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－２－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－３－イルアセテート（７ｇ、１３．６ｍｍｏｌ、８９．９％）を黄色の油として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１５／５１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２０】

ステップ６：ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－２－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－３－イルアセテート（７ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（２．３ｇ、２３０．７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で５時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．３ｇ、１１．２ｍｍｏｌ、８２．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７３／４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２１】

ステップ７：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．３ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス・マーチン（７．５ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を３０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を０℃のＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$でクエンチした。結果として生じる混合物をＥＡ（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－オキソオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．５ｇ、５．３ｍｍｏｌ、８９．６７％）を黄色の油として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７１／４７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２２】

ステップ８：ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のトリメチルシリルアセチレン（３１２．９ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（１．２７ｍＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下にて－７８℃で０．５時間撹拌した。上記の混合物に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－オキソオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加した。結果として生じる混合物を、－７８℃でさらに０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を－７８℃でＮＨ$_4$Ｃｌの水溶液（５ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果

として生じる混合物をＥＡ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１２／１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシ－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、５９．４１％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６９／５７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２３】

ステップ９：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシ－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（１５４．１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及びメチルオキサロクロリデート（１１５．９ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が順調であることを示した。反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチした。結果として生じる混合物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－２－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－３－イルメチルオキサレート（３８０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、９１．９５％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５５／６５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２４】

ステップ１０：トルエン（６ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－２－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－３－イルメチルオキサレート（３８０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下でＡＩＢＮ（２８．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及び$n-Bu_3SnH$（３３８．７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１４．２１％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ９（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５３／５５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６２５】

ステップ１１：ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（３２．９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２６．５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びＴＰＳＣｌ（６５．５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で１８時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3．H_2O$（１９ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１２／１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、８３．４７％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（

ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５２／５５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２６】

ステップ１２：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて－７８℃でBCl_3（０．９ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、反応混合物を室温まで加温した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＡＣＮ；１０ｍＭのNH_4HCO_3；１０分で１０％～５０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、５９．４０％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７２／３７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

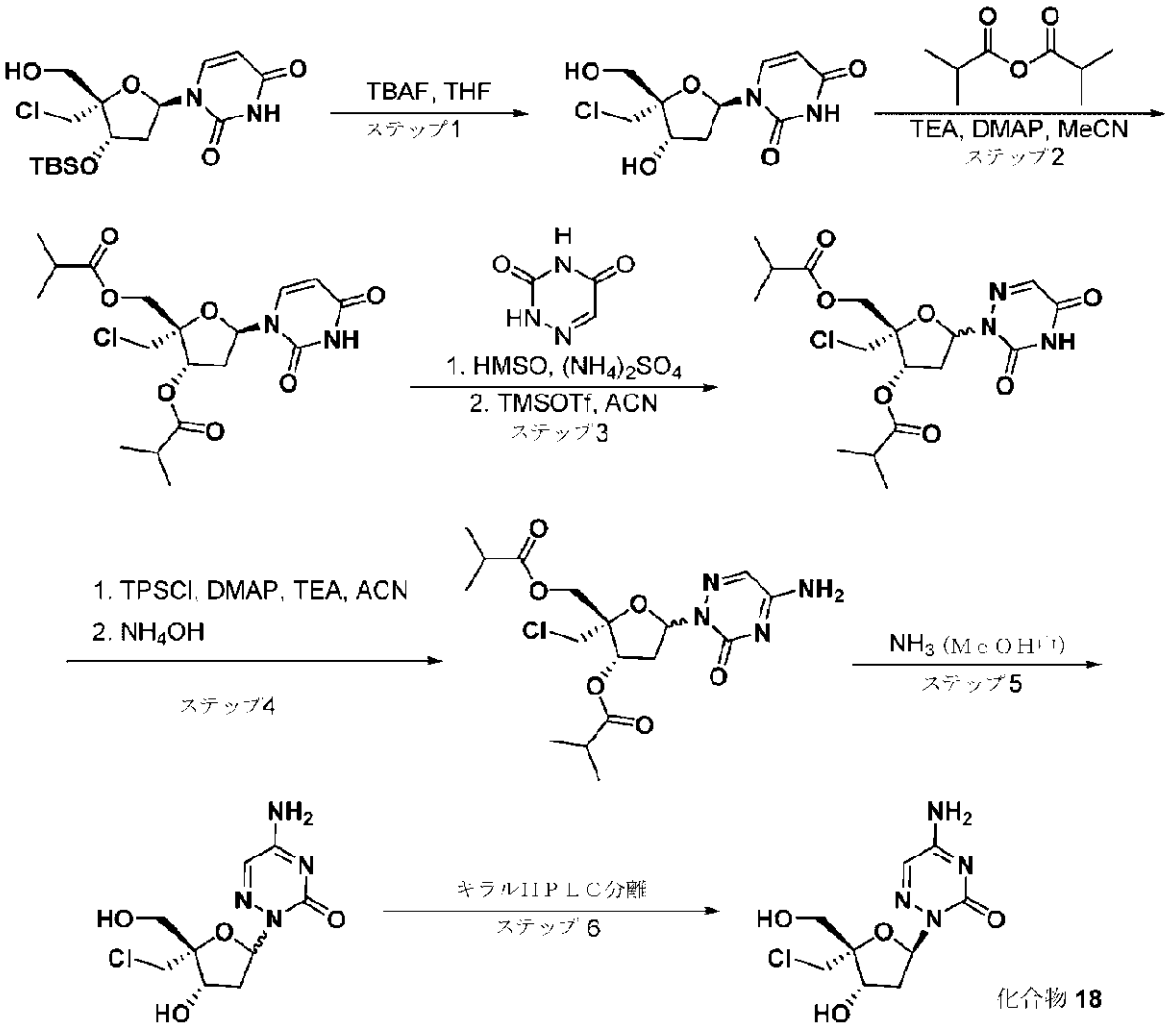
【０６２７】

ステップ１３：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、NH_4F（２９．９ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で３６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％NH_3．H_2O）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で１５％Ｂ～２８％Ｂ、２８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１０．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、８９．００％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３００／３０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．９８．７％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、３０×３ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：水＋０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．９０分で５％Ｂ～４０％Ｂ、０．２０分で４０％Ｂ～１００％Ｂ、０．５０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．１０分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．６６８）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６２８】

実施例１６－化合物１８の合成：５－アミノ－２－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，２，４－トリアジン－３（２Ｈ）－オン

【化１３７】



ステップ１：テトラヒドロフラン（１６ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．８ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラｎブチルアンモニウムの溶液（２４ｍＬ、１．０Ｍ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、４．３ｍｍｏｌ、９７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７７／２７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６２９】

ステップ２：アセトニトリル（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（６１．８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。次いで、２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（３．２ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を添加し、４０℃で一晩撹拌した。反応物を氷水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出した

。組み合わせた有機層を、重炭酸ナトリウム及び塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（１．５ｇ、３．６ｍｍｏｌ、８３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１７／４１９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６３０】

ステップ３：ヘキサメチルジシラザン（２０ｍＬ）中のアザウラシル（１．５ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、硫酸アンモニウム（１９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を１１０℃で一晩撹拌した。ヘキサメチルジシラザンを蒸発させて、粗生成物を生じた。アセトニトリル（２０ｍＬ）中の粗生成物の溶液に、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（６００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（１．６ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を、０℃で水性重炭酸ナトリウムを添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を、塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ）－２－（クロロメチル）－５－（３，５－ジオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（３００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、５０％）を白色の半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１８／４２０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６３１】

ステップ４：アセトニトリル（１５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－（クロロメチル）－５－（３，５－ジオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（３００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（１７５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１４５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（４３５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を２５℃で一晩撹拌した。次いで、濃縮水酸化アンモニウム（３ｍＬ）を添加し、窒素雰囲気下で３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｓ）－５－（５－アミノ－３－オキソ－１，２，４－トリアジン－２－イル）－２－（クロロメチル）－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（２１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、７０％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１７／４１９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６３２】

ステップ５：メタノール（７ｍｌ、７．０Ｍ）中のＮＨ$_3$（ｇ）の溶液に、［（２Ｒ，３Ｓ）－５－（５－アミノ－３－オキソ－１，２，４－トリアジン－２－イル）－２－（クロロメチル）－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（２１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を３０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：１０分で１％Ｂ～４％Ｂ、４％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．７２）、５－アミノ－２－［（４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル

）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－１，２，４－トリアジン－３（２Ｈ）－オン（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、４４％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７７／２７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６３３】

ステップ６：５－アミノ－２－［（４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］－１，２，４－トリアジン－３（２Ｈ）－オン（６５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、以下の条件で分取キラルＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＨ、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：Ｈｅｘ（０．５％２Ｍ　ＮＨ$_3$－ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２３分で２０％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：１５．３３７；ＲＴ２（分）：１９．２０３）、５－アミノ－２－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１，２，４－トリアジン－３－オン（２６．１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７７／２７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９９．０％純度。

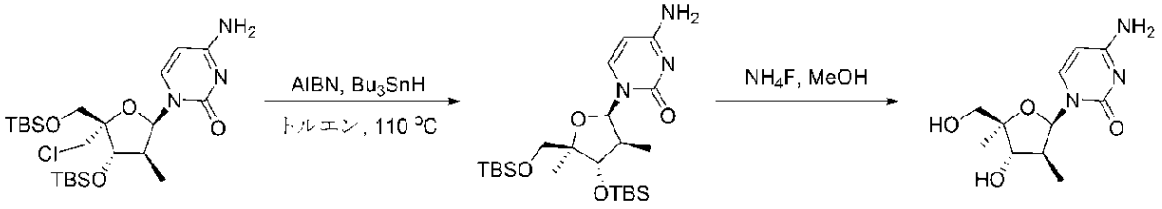
【０６３４】

ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８カラム、３０×３．０ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．４０分で０％Ｂ～９５％Ｂ、１．８０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．７１１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１３－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６３５】

実施例１７－化合物１９の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３８】



化合物19

ステップ１：トルエン（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－３－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温でＡＩＢＮ（０．９ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）及びｎ－Ｂｕ$_3$ＳｎＨ（１６．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて１００℃で４時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。次いで、残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－

（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、９１．７７％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）

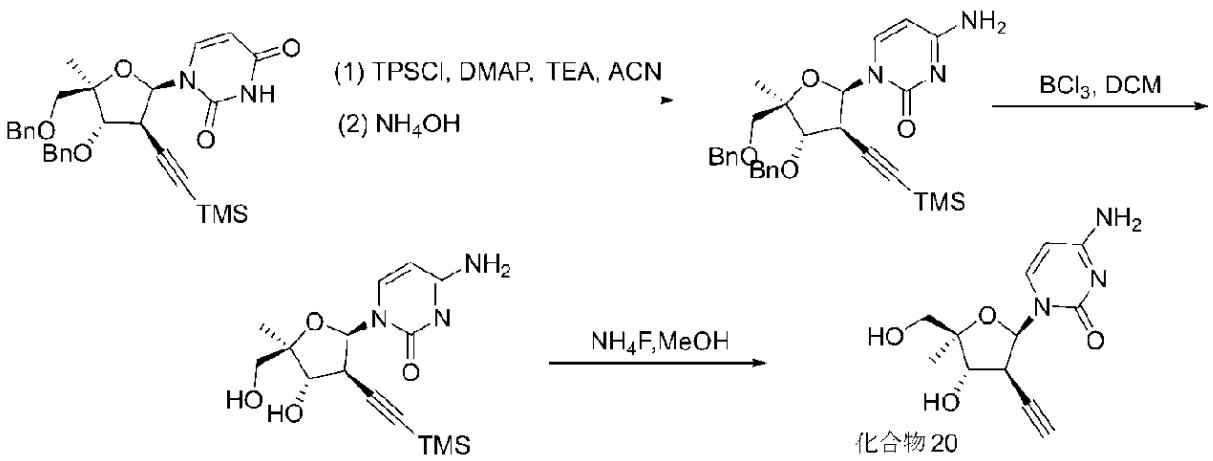
【０６３６】

ステップ２：メタノール（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３，５－ジメチルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（１１４．８ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で５．０日間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％$NH_3．H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～１４％Ｂ、１４％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．８８（分）；実行回数：０）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３，５－ジメチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、３１．４３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２５６（Ｍ＋Ｈ$^+$）９９．９％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８カラム、５０×３．０ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で０Ｂ～１００％Ｂ、０．６２分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．１８分で０％Ｂ～０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．３５３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝３２．９Ｈｚ，２Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．０８（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ），０．７４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６３７】

実施例１８－化合物２０の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１３９】



化合物20

ステップ１：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－メチル－３－［２－（トリメチル

シリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１０分間、ＤＭＡＰ（２７．１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３９．２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１１６．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で５時間撹拌した。最終的に、NH_4OHの溶液（０．５ｍＬ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で１５分間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－メチル－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．１５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１８（Ｍ＋H^+）

【０６３８】

ステップ２：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－メチル－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて－７８℃で２時間、三塩化ホウ素（２７１．６ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）で処理した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。反応物を－２０℃でＭｅＯＨ／ＴＥＡ（２／１）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（３５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、６９．０４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３８（Ｍ＋H^+）

【０６３９】

ステップ３：メタノール（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－３－［２－（トリメチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（３５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びNH_4F（７．７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物（２０ｍｇ）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％の$NH_3.H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～８％Ｂ、８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．５２）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－エチニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１２．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、４３．４６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６６（Ｍ＋H^+）；９８．０％純度。

【０６４０】

ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ ＨＳＳ Ｔ３、３０×２．１ｍｍ、２．５μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭ NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：１．６分で０％Ｂ～５０％Ｂ、０．４分で５０％Ｂ～９５％Ｂ、０．４分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．４分で９５％Ｂ～０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１．０２８）

【０６４１】

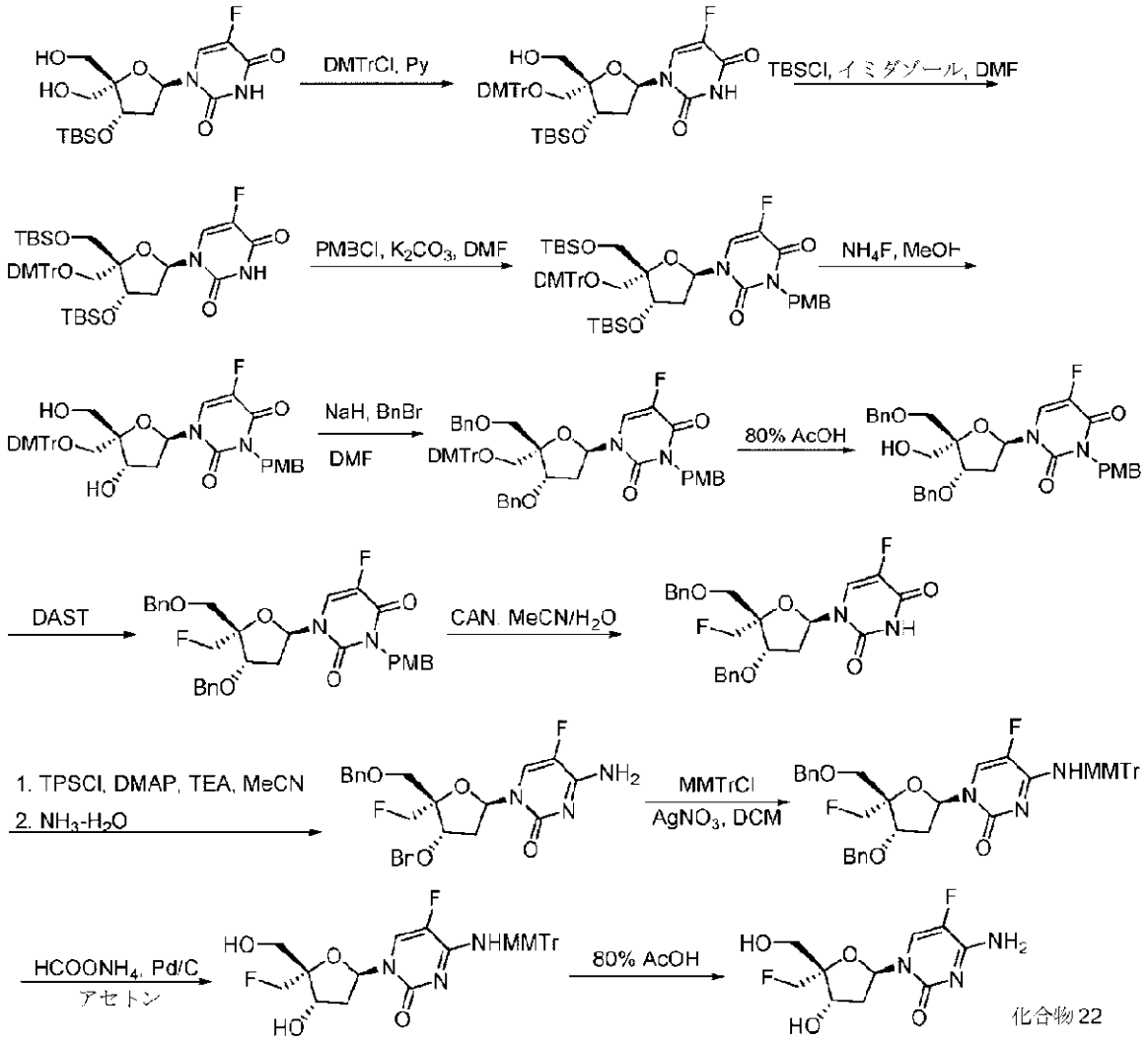
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ

），７．０６（ｄ，Ｊ＝２６．４Ｈｚ，２Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７７－５．５３（ｍ，２Ｈ），５．１３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３４（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．０２（ｓ，３Ｈ）．

【０６４２】

実施例１９－化合物２２の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１４０】



化合物22

ステップ１：ピリジン（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシ－メチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、５１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で１－［クロロ（４－メトキシフェニル）フェニルメチル］－４－メトキシベンゼン（１７．３５ｇ、５１．２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈した。分離された有機層を、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（８：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］

－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３０．５ｇ、８４．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４３】

ステップ２：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３０．０ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（８．８４ｇ、１２９．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（７．８３ｇ、５２．０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（７：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２９．８ｇ、８５．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８０７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４４】

ステップ３：ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２９．８ｇ、３７．２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１０．２７ｇ、７４．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＰＭＢＣｌ（１１．６４ｇ、７４．３ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、０℃で飽和$NaHCO_3$水溶液を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（３１．０ｇ、８７．０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９２７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４５】

ステップ４：ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（３０ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（６．０ｇ、１６１．８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）に溶解させた。結果として生じる溶液を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシ－フェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、７９．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４６】

ステップ５：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＮａＨ（油中６０％、３．０８ｇ、７７．３ｍｍｏｌ）を添加した。２０分間撹拌した後、ＢｎＢｒ（９．６９ｇ、５６．７ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］－ピリミジン－２，４－ジオン（１５ｇ、６６．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ５（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４７】

ステップ６：１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－｛［ビス（４－メトキシ－フェニル）（フェニル）メトキシ］－メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（１５ｇ、１７．１ｍｍｏｌ）を、ＡｃＯＨ／H_2O（４：１、１５０ｍＬ）に溶解させた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（７．１ｇ、７１．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４８】

ステップ７：トルエン（７０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（７ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でＤＡＳＴ（９．７８ｇ、６０．７ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。分離された有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（３．２ｇ、４２．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６４９】

ステップ８：ＭｅＣＮ／H_2O（３：１、５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－２，４－ジオン（３．０ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＡＮ（８．５２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。分離された有機層を

ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、２０分で１０％～８０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．１ｇ、４２．１％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５９（$M+H^+$）．

【０６５０】

ステップ９：ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．６６ｇ、６．５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．５３ｇ、４．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＰＳＣｌ（１．３２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。室温で３０分間撹拌した後、アンモニア溶液（２ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、酢酸エチルで希釈した。結果として生じる溶液を、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、２０分で４０％～１００％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（６００ｍｇ、６０．１％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５８（$M+H^+$）．

【０６５１】

ステップ１０：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（６００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、$AgNO_3$（４４５．６ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、及び２，４，６－コリジン（３１７．９ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（４０５．０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。分離された有機層を、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－４－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝ピリミジン－２－オン（５００ｍｇ、５２．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７３０（$M+H^+$）．

【０６５２】

ステップ１１：アセトン（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－４－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝ピリミジン－２－オン（５００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）及び$HCOONH_4$（０．８６ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却した。固体をろ過によって移動させ、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－４－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］

アミノ}ピリミジン－２－オン（１００ｍｇ、２６．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

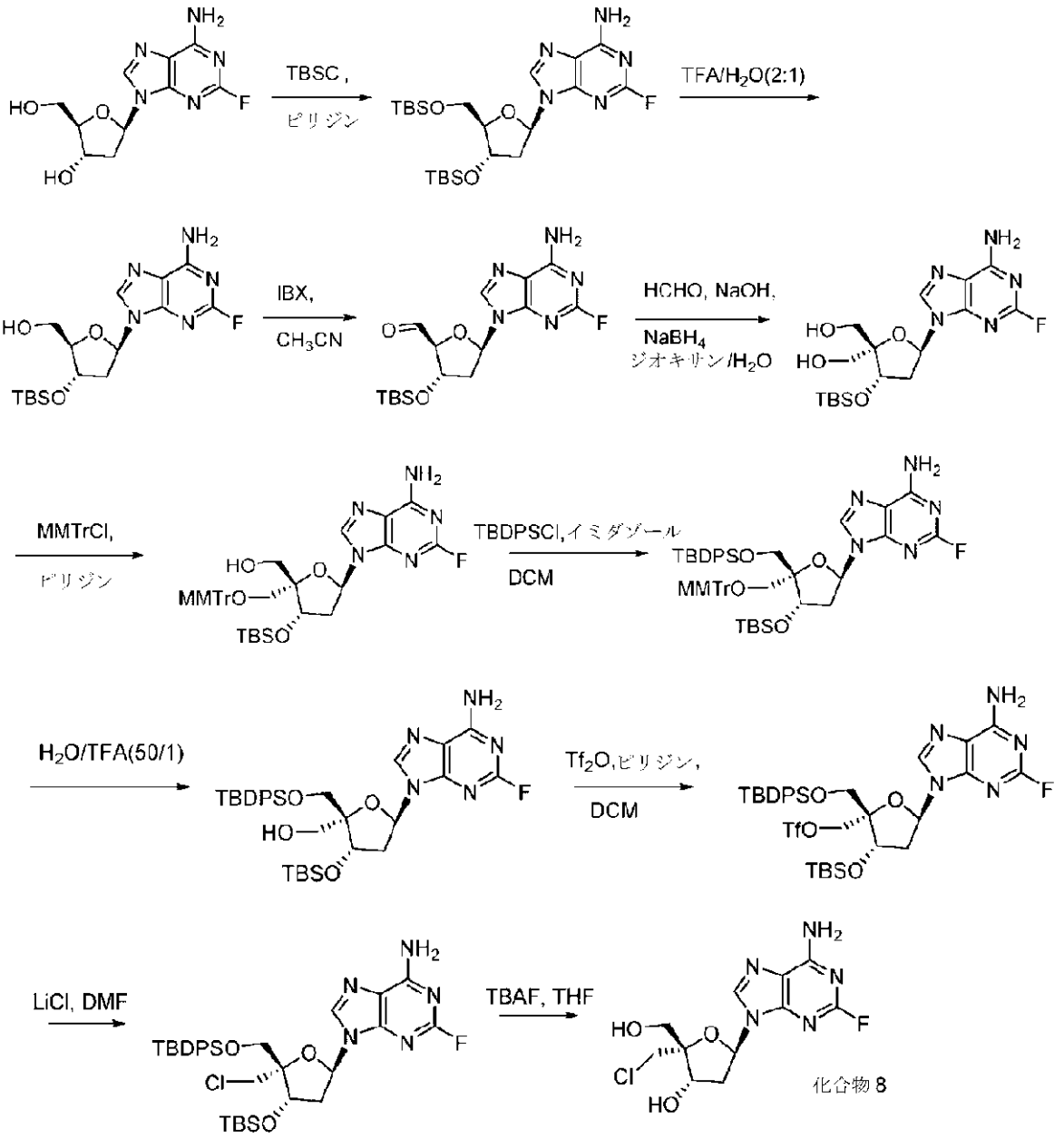
【０６５３】

ステップ１２：ＡｃＯＨ／H_2O（４：１、５ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－４－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝ピリミジン－２－オン（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　ＯＢＤ分取カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH$_4$HCO$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～１７％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．９５。これは、４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（７．３ｍｇ、１４．４％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ－ＲＯＦ－ＲＴ－０４５３－０（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２４－６．１９（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６５４】

実施例２０－化合物８の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（クロロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１４１】



ステップ１：ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の２’－デオキシ－２－フルオロアデノシン（９ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（１５．１ｇ、１００．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でイミダゾール（１１．３ｇ、１６７．１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（１５ｇ、３０．１ｍｍｏｌ、９０．１５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９８（Ｍ＋Ｈ$^+$）

【０６５５】

ステップ２：窒素雰囲気下で０℃のＴＦＡ（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、及びＴＨＦ

（１００ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－２フルオロプリン－６－アミン（１３ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で１時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］メタノール（６．３ｇ、１６．４ｍｍｏｌ、６２．９０％）をオフホワイト色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６５６】

ステップ３：窒素雰囲気下で室温のＡＣＮ（７０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］メタノール（６．３ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（１８．４ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１．５時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、$Na_2S_2O_3$、$NaHCO_3$、ＮａＣｌ（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水（０．１％$NH_3.H_2O$）中のＭｅＣＮ、１０分で５６％～６３％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍで、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（２．７ｇ、７．１ｍｍｏｌ、４１．９９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６５７】

ステップ４：１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（２．７ｇ、７．１ｍｍｏｌ）及びＨＣＨＯ（４．３ｇ、１４１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でH_2O（４ｍｌ）中のＮａＯＨ（０．６ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、０℃で$NaBH_4$（１．７ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに１時間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ、４４．４２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６５８】

ステップ５：ピリジン（２０ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（１．４ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィー

によって精製して、[（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－[（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ]－２－{[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]メチル}オキソラン－２－イル]メタノール（７５０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、３４．７８％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６５９】

ステップ６：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の[（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－[（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ]－２－{[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]メチル}オキソラン－２－イル]メタノール（６００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１７８．６ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＤＰＳＣｌ（３６０．６ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－[（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－[（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ]－５－{[（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル}－５－{[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]メチル}オキソラン－２－イル]－２－フルオロプリン－６－アミン（７５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、９２．７６％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９２４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６６０】

ステップ７：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の９－[（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－[（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ]－５－{[（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル}－５－{[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]メチル}オキソラン－２－イル]－２－フルオロプリン－６－アミン（７５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＦＡ（０．３ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、[（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－[（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ]－２－{[（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル}オキソラン－２－イル]メタノール（４００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、７５．６１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６６１】

ステップ８：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の[（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－[（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ]－２－{[（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル}オキソラン－２－イル]メタノール（４００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びピリジン（１４５．６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でTf_2O（２５９．６ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに１０分間撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６６２】

ステップ９：窒素雰囲気下にて室温でＤＭＦ（５ｍＬ）中の[（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－

５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（４４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（７１．３ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に。結果として生じる混合物を室温でさらに一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル、移動相、水（０．１％NH_3．H_2O）中のＭｅＣＮ、１０分で５２％～５８％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍで、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（１１０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、２９．２４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７０（Ｍ＋H^+）．

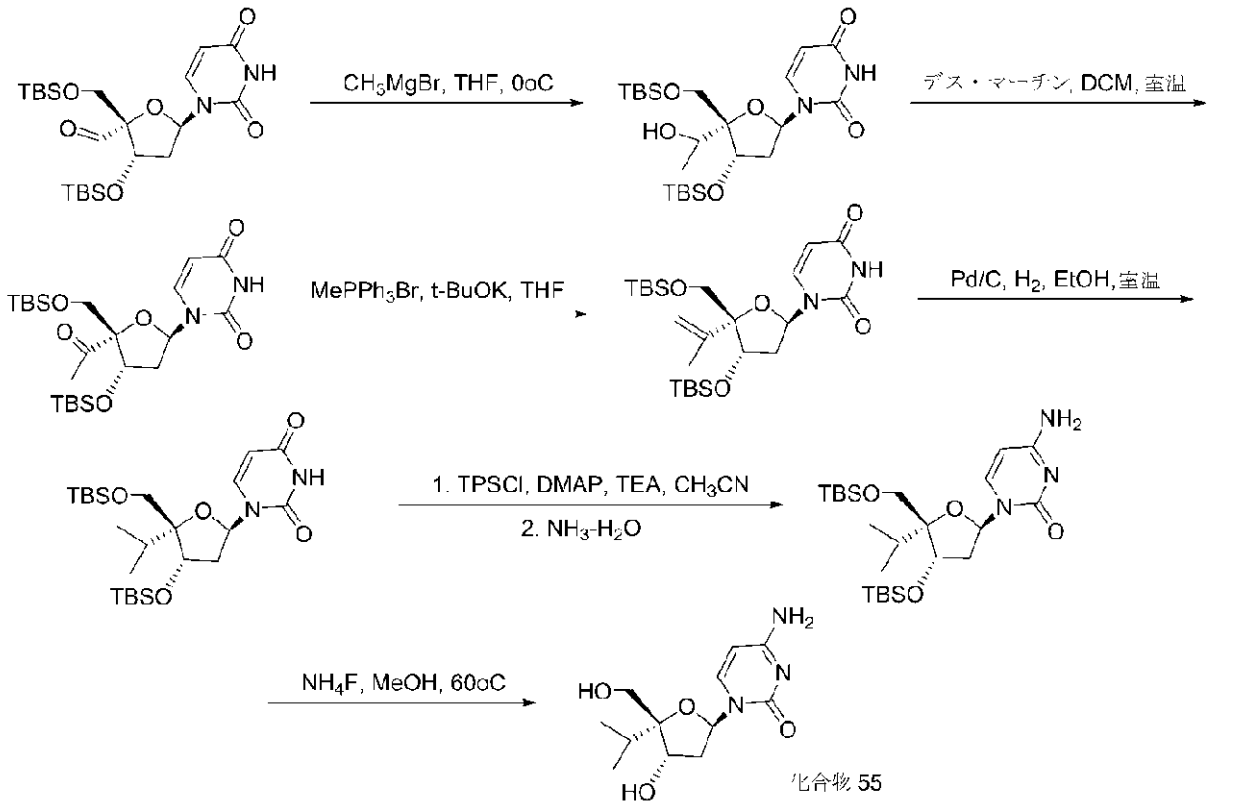
【０６６３】

ステップ１０：窒素雰囲気下にて室温でＤＣＭ（３ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（１１０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（１２８．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に。結果として生じる混合物を室温でさらに一晩撹拌した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。残渣を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～２０％Ｂ、２０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７で、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（クロロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（２２．２ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、４２．５８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１８（Ｍ＋H^+）；９９．９％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８、５０×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．７５分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、１．０５分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０１分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：１．０４０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３２（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，２Ｈ），６．３０（ｄｄ，Ｊ＝７．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｔｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６４】

実施例２１－化合物５５の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－イソプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化１４２】



化合物 55

ステップ１：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でCH_3MgBr（７ｍＬ、５９．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃でNH_4Cl（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（１－ヒドロキシエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１ｇ、２．２ｍｍｏｌ、粗製物）を薄黄色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６６５】

ステップ２：ジクロルメタン（１５ｍＬ、６９２．２ｍｍｏｌ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（１－ヒドロキシエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１ｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチン（４．７ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を３０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アセチル－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６９５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、６３．４４％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（

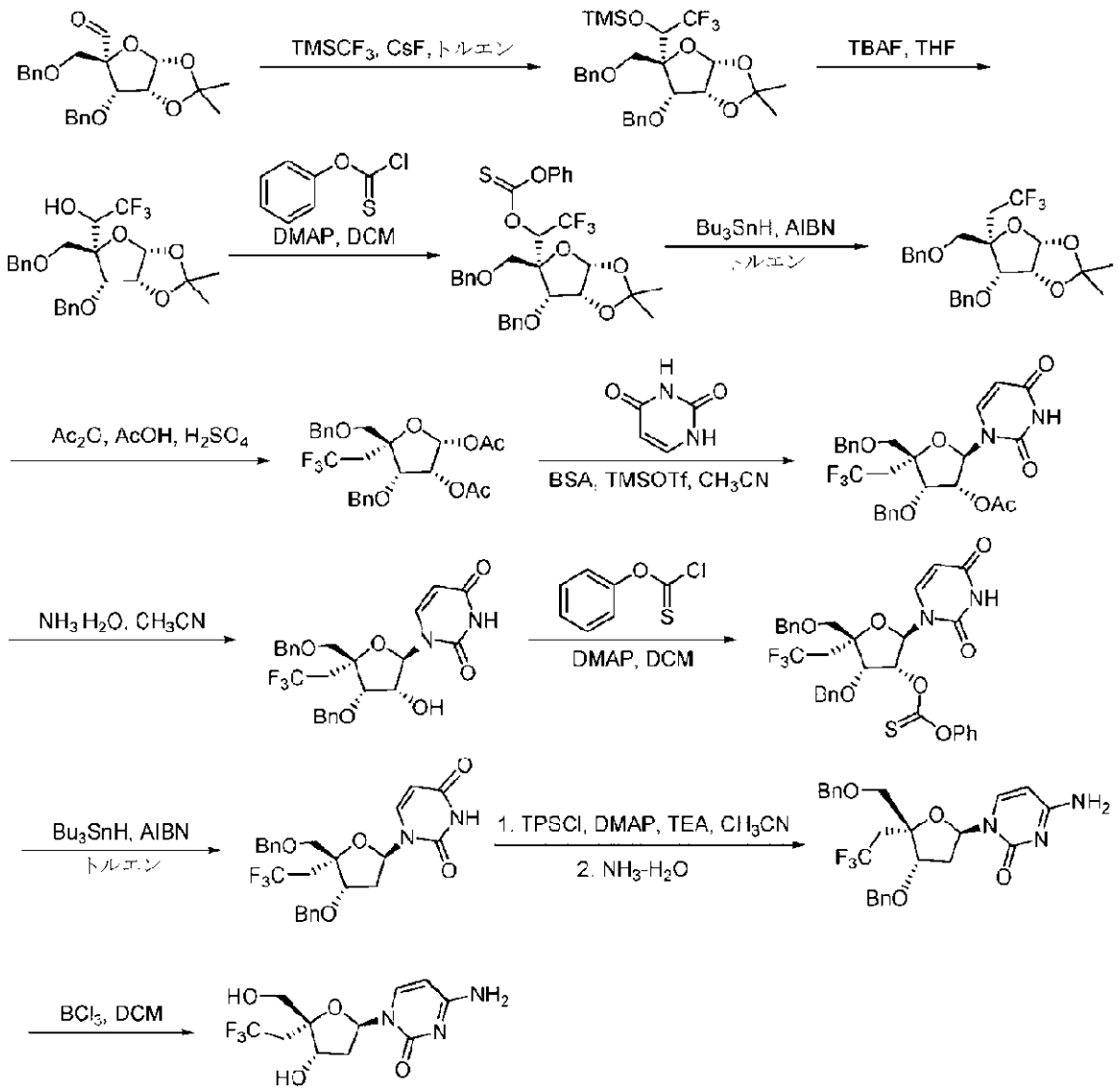
ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９９（Ｍ＋Ｈ＋）．
【０６６６】
ステップ３：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の臭化メチルトリフェニルホスファニウム（２．７ｇ、７．５ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でｔ－ＢｕＯＫ（０．８ｇ、６．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。上記の混合物に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アセチル－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３７５ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を、０℃でＮＨ$_4$Ｃｌを添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル：酢酸エチル（３：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（プロプ－１－エン－２－イル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、６６．９３％）をオフホワイト色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．
【０６６７】
ステップ４：ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アセチル－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（３３ｍｇ、１０％Ｐｄ炭素）を添加した。混合物を、水素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをメタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（プロプ－１－エン－２－イル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．
【０６６８】
ステップ５：ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－イソプロピルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１２２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１０１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、及び２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（３０３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、続いて、室温でＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－イソプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、６０．１２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．
【０６６９】
ステップ６：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－イソプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＮＨ４Ｆ（

６６９ｍｇ、１８．０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％のＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３％Ｂ～２５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．２）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－イソプロピルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１７．９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、２２．０６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７０（Ｍ＋Ｈ$^+$）９７．６％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＳｃｅｐｔｅｒＣ１８カラム、４．６×１００ｍｍ、４．５μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～９５％Ｂ、１０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．５００）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．９４（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２５．０Ｈｚ，２Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｔｄ，Ｊ＝５．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，５．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－１．９１（ｍ，３Ｈ），０．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，７．０Ｈｚ，６Ｈ）．

【０６７０】

実施例２２：化合物６２の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化１４３】



化合物62

ステップ１：トルエン（１５０ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（６．２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）及びフッ化セシウム（４７０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でトリフルオロメチル－トリメチルシラン（８．９ｇ、６２．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１８時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、（（Ｒ）－１－（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２，２，２－トリフルオロエトキシ）トリメチルシラン（８．１ｇ、１５ｍｍｏｌ、粗製物）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０６７１】

ステップ２：テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の（（Ｒ）－１－（（３ａＲ，５Ｒ

，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２，２，２－トリフルオロエトキシ）トリメチルシラン（８．５ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＨＦ中のＴＢＡＦの溶液（１９．６ｍＬ、１．０Ｍ）を滴加した。混合物を室温で２０分間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（３／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－１－（（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（７．２ｇ、１５．４ｍｍｏｌ、９７．１９％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７２】

ステップ３：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（７．２ｇ、１５．４ｍｍｏ）及びＤＭＡＰ（７．５ｇ、６１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でクロロメタンチオ酸フェニル（５．３ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｏ－（（Ｒ）－１－（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２，２，２－トリフルオロエチル）Ｏ－フェニルカルボノチオエート（８．５５ｇ、１４．２ｍｍｏｌ、９２．０１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６０５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７３】

ステップ４：トルエン（１５０ｍＬ）中のＯ－（（Ｒ）－１－（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２，２，２－トリフルオロエチル）Ｏ－フェニルカルボノチオエート（６．６ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）及びトリブチルスズ（１８．９ｇ、６５．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＡＩＢＮ（３．６ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５／２）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）テトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（４ｇ、８．８ｍｍｏｌ、８１．６１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７４】

ステップ５：酢酸（８０ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチル－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）テトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で無水酢酸（１５．８ｇ、１５４．７ｍｍｏｌ）及び硫酸（５４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温で２

時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（５．２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、９４．７８％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７５】

ステップ６：ＡＣＮ（１５０ｍＬ）中の１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－２，４－ジオン（１．８ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で（Ｅ）－（トリメチルシリルＮ－（トリメチルシリル）エテンカルボキシイミデート）（８．５ｇ、４１．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ＡＣＮ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（５．２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（３．７ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下にて室温で添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（３．９４ｇ、７．２ｍｍｏｌ、６８．５８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７６】

ステップ７：ＭｅＯＨ（７Ｍ、５０ｍＬ）中のＮＨ$_3$（ｇ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（３．９ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５／３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－ヒドロキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．６ｇ、７．１ｍｍｏｌ、９８．９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７７】

ステップ８：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－ヒドロキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．８ｇ、３．６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．７ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でクロロメタンチオ酸フェニル（１．２ｇ、７．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［

（ベンジルオキシ）メチル］－３－［（フェノキシメタンエチル）オキシ］－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．４４ｇ、２．２ｍｍｏｌ、６３．０５％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６４３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７８】

ステップ９：トルエン（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－［（フェノキシメタンエチオイル）オキシ］－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．４ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及びトリブチルスズ（３．９ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＡＩＢＮ（７３６ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を９０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８８０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、８０．０７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６７９】

ステップ１０：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８８０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５４５ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１．１ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。次いで、水酸化アンモニウム（４ｍＬ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（７３０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、８３．１２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６８０】

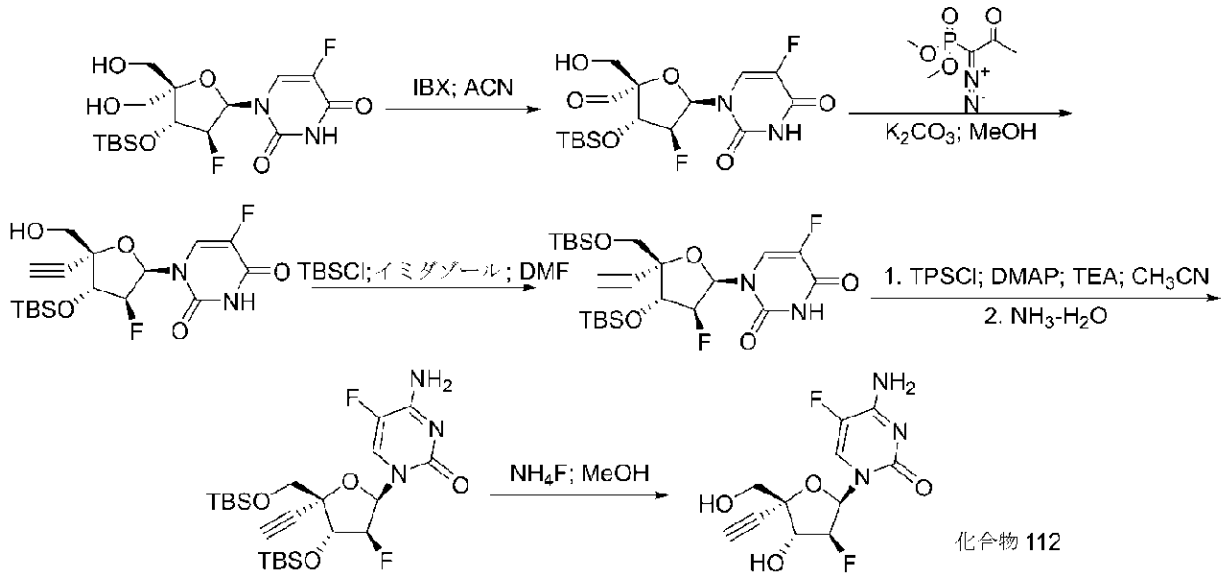
ステップ１１：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（２，２，２－トリフルオロエチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（３４０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃で三塩化ホウ素（１０．４ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１．０Ｍ）を滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を、０℃で溶液ＴＥＡ／ＭｅＯＨ（１／２）（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、１５分で０％～２５％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％のＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４％Ｂ～２８％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８２）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（２，２，２－トリフルオロエチ

ル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（９３．６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、４２．１８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９６．８％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８、３０×３．０ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２０分で０％Ｂ～９５％Ｂ、０．５８分間の９５％Ｂ保持、０．０５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．６１９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．７９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２２．２Ｈｚ，２Ｈ），６．１９（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝８４．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｄｑ，Ｊ＝１５．６，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．９８（ｍ，２Ｈ）．

【０６８１】

実施例２３－化合物１１２の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１４４】



ステップ１：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．５ｇ、３．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＩＢＸ（１．２３ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃で２時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、ろ過によって固体を除去した。ろ過ケーキをＭｅＣＮで洗浄し、組み合わせたろ液を真空下で濃縮して、粗製（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（約１．３ｇ）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６８２】

ステップ２：ＡＣＮ（１０ｍＬ）中のジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（６６５．５ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で

K_2CO_3（８７０．５ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。これに続いて、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．２８ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液を室温で滴加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－エチニル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４１０ｍｇ、２ステップにわたって２７．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６８３】

ステップ３：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－エチニル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４１０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２０８．１ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（２３０．３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３時間撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－エチニル－３－フルオロテトラ－ヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２８０ｍｇ、５３．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６８４】

ステップ４：CH_3CN（５ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－エチニル－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロ－ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２３０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１４６．９ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１１８．２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（２９３．１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。室温で０．５時間撹拌した後、混合物に、アンモニア（０．５ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－エチニル－３－フルオロ－テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１３０ｍｇ、５２．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６８５】

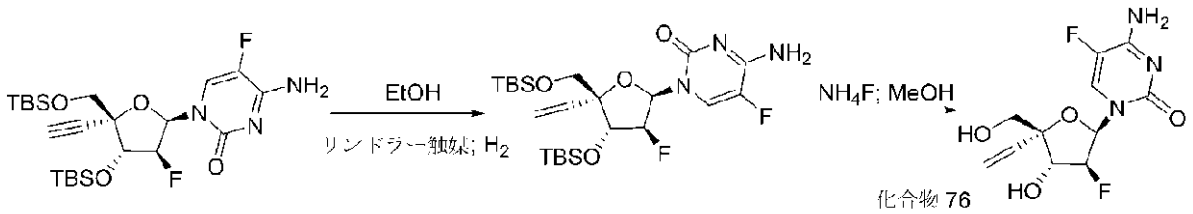
ステップ５：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－エチニル－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１１０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ

）の撹拌溶液に、NH_4F（１４０．０ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：２分で３％Ｂ～３％Ｂ、７．５分で３％Ｂ～１５％Ｂ、１５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．０７分。これは、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（５７．１ｍｇ、７８．９％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．９６－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ）．

【０６８６】

実施例２４：化合物７６の合成

【化１４５】



ステップ１：２０ｍＬのＥｔＯＨ中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エチニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１．０ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、リンドラー触媒（４００．４ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を窒素でスパージし、水素ガスの雰囲気（バルーン）下に置き、次いで、室温で一晩撹拌した。固体をろ過によって除去し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（８００ｍｇ、７９．６９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６８７】

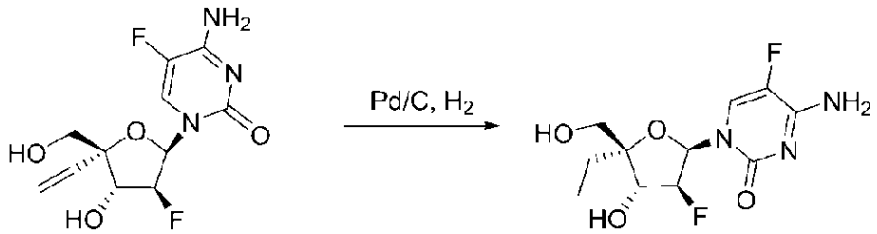
ステップ２：ＭｅＯＨ中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン（８００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、NH_4F（８５８．４ｍｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、ろ過によって固体を除去した。ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、組み合わせたろ液を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％ＴＦＡ）中のＭｅＣＮ、１５分で５％～２０％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。これは、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４

－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３００ｍｇ、純度：９０％）を黄色の固体としてもたらした。１００ｍｇの粗製固体を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによってさらに精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６．５分で３％Ｂ～２０％Ｂ、２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ。一晩の凍結乾燥後、所望の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５６．３ｍｇ）を白色の固体として取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．１７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），６．１４－６．１１（ｍ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９７－５．９０（ｍ，１Ｈ），５．５３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．３２（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．０３－５．００（ｍ，０．５Ｈ），４．８９－４．８７（ｍ，０．５Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，１Ｈ）．

【０６８８】

実施例２５－化合物７７の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化１４６】



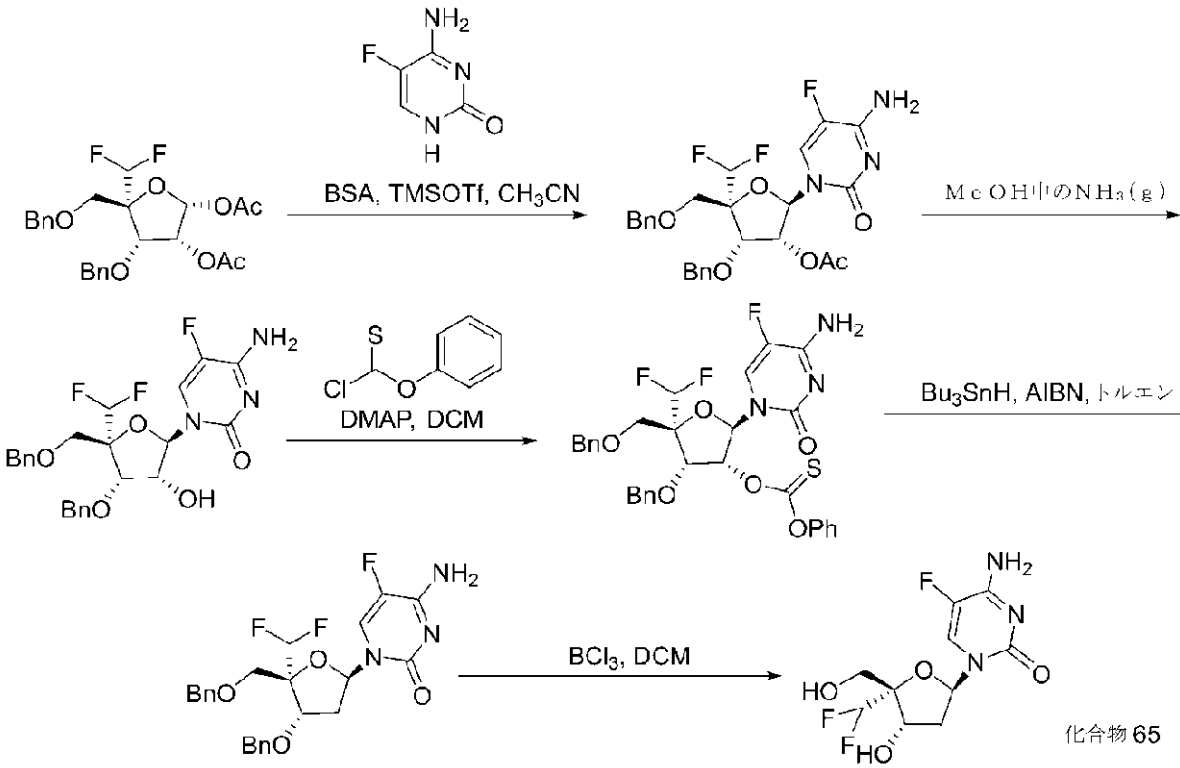
化合物77

ステップ１：５ｍＬのＭｅＯＨ中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（１０％、１００ｍｇ）を添加した。混合物を窒素で脱気し、水素ガスの雰囲気（バルーン）下に置き、次いで、室温で一晩撹拌した。固体をろ過によって除去し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で５％Ｂ～３０％Ｂ、３０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ。一晩の凍結乾燥後、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５１．６ｍｇ、２５．６％）を白色の固体として取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），６．１２－６．０４（ｍ，１Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｂｒｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，０．５Ｈ），５．０３（ｓ，０．５Ｈ），４．３４－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．４０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６８９】

実施例２６－化合物６５の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ジフルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化１４７】



化合物65

ステップ１：ＡＣＮ（５０ｍＬ）中の５－フルオロシトシン（２ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温で（Ｅ）－（トリメチルシリルＮ－（トリメチルシリル）エテンカルボキシイミデート）（８．８ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、上記の混合物に、窒素雰囲気下にて０℃で（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）オキソラン－３－イルアセテート（５ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＯＴｆ（４．８ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を８０℃でさらに３時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、０℃の飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（水性）でクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（ジフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（２．８ｇ、５．２ｍｍｏｌ、６０．９４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９０】

ステップ２：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ、７．０Ｍ）中のＮＨ$_3$（ｇ）の溶液に、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（ジフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（２．８ｇ、５．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出され

るシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２．２ｇ、４．５ｍｍｏｌ、８５．２９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９１】

ステップ３：ジクロロメタン（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でクロロメタンチオ酸フェニル（２１０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（４９７ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）－３－［（フェノキシ－メタネチオイル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、５３．２５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９２】

ステップ４：トルエン（８ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）－３－［（フェノキシメタンエチオイル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＡＩＢＮ（１７８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びトリブチルスタンナン（９４２ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を９０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１８０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、６９．８８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９３】

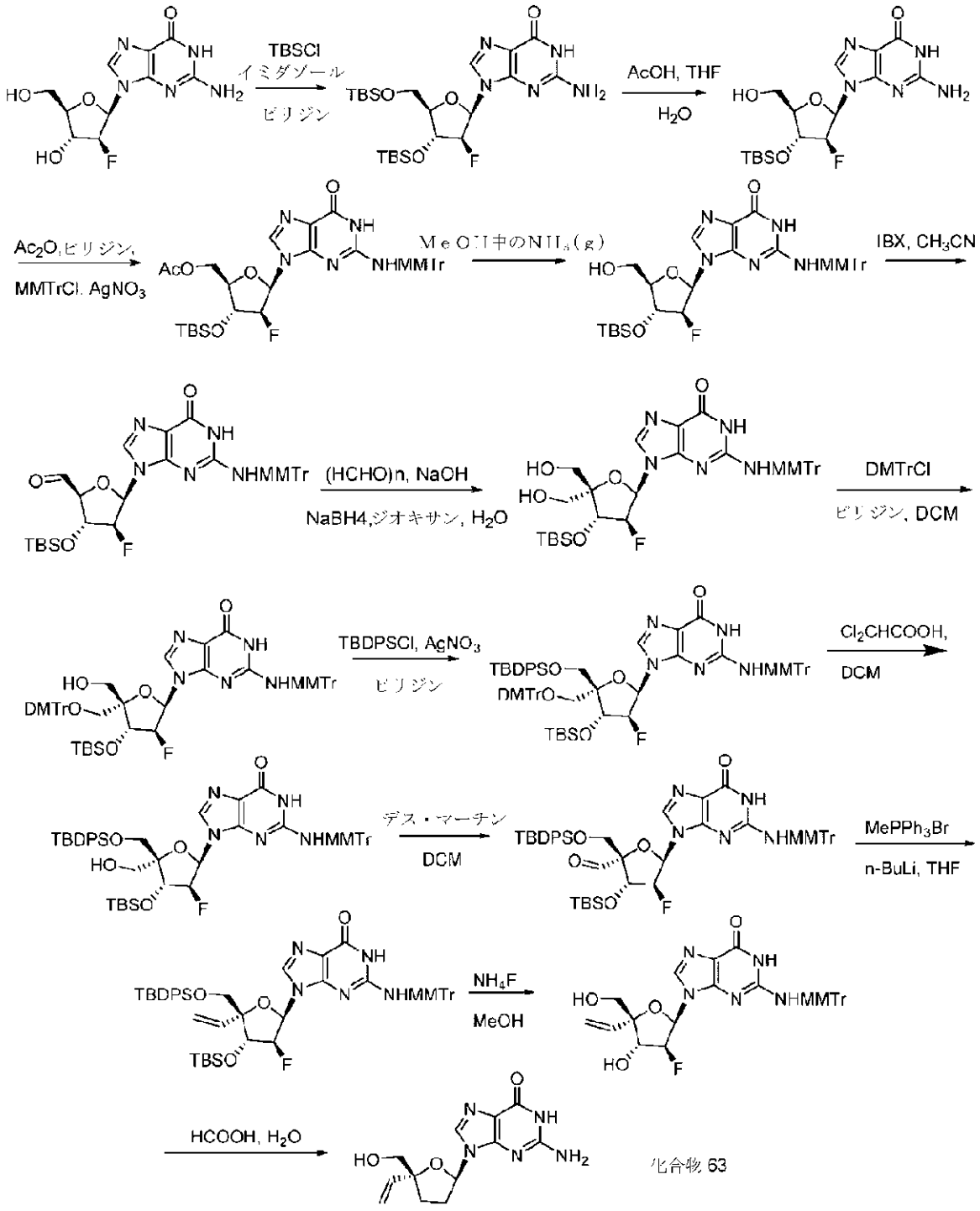
ステップ５：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（ジフルオロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて－７８℃で三塩化ホウ素（０．９ｍＬ、ＤＣＭ中１．０Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応物を－７８℃でメタノールを添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：３分で５％Ｂ～１６％Ｂ、７分で１６％Ｂ～１９％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ジフルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１３．４２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９８．１％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＳｃｅｐｔｅｒＣ１８カラム、４．６×１００ｍｍ、４．５μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：８分で５％Ｂ～９５％Ｂ、１０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５

分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．５００）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．２２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝３１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．４５（ｍ，１Ｈ），６．４３－６．２５（ｍ，１Ｈ），６．０８（ｔ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８０－５．５３（ｍ，１Ｈ），５．４９－５．３７（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６９４】

実施例２７－化合物６３の合成：２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン

【化１４８】



ステップ１：ピリジン（２５０ｍｌ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（１３ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２３ｇ、３４１．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（１７ｇ、１１３．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（１０００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ

，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（２３ｇ、４４．８ｍｍｏｌ、９８．２３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９５】

ステップ２：ＴＨＦ（１０５ｍｌ）及びH_2O（７０ｍＬ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（２３ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（２１０ｍＬ）の溶液を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（１７ｇ、４２．６ｍｍｏｌ、９５．０５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４００（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９６】

ステップ３：ピリジン（３００ｍｌ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（１７ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩、Ac_2O（６．５ｇ、６３．８ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（３９．４ｇ、１２７．６ｍｍｏｌ）及び$AgNO_3$（２１．６ｇ、１２７．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メチルアセテート（２３．８ｇ、３３．３ｍｍｏｌ、７８．３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７１４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９７】

ステップ４：ＭｅＯＨ（２３８ｍＬ、７Ｍ）中のNH_3（ｇ）の溶液に、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メチルアセテート（２４ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１０．４ｇ、１５．４ｍｍｏｌ、４６．４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９８】

ステップ５：アセトニトリル（２００ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシ

メチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１０ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（５．６ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリル（３×２００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０６９９】

ステップ６：ジオキサン（２００ｍｌ）及びH_2O（４０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１０ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、パラホルムアルデヒド（５．５ｇ、６２．１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（９３１ｍｇ、２３．２ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、続いて、０℃で$NaBH_4$（３．５ｇ、９３．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を氷水（５００ｍＬ）でクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（６．５ｇ、９．２ｍｍｏｌ、５９．６５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７００】

ステップ７：ジクロロメタン（２０ｍｌ）及びピリジン（５ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１．３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）及び１－［クロロ（４－メトキシフェニル）フェニルメチル］－４－メトキシベンゼン（６２７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１ｇ、０．９ｍｍｏｌ、５３．７６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１００４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７０１】

ステップ８：ピリジン（２０ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（９５０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及び$AgNO_3$（３２１ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＤＰＳＣｌ（５２０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍ

Ｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（４０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１．１ｇ、０．８ｍｍｏｌ、９３．５８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１２４３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７０２】

ステップ９：ジクロロメタン（１５ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１．１ｇ、０．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でジクロロ酢酸（０．５ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて－１０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチした。結果として生じる混合物をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（３０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、４８．０６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９４０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７０３】

ステップ１０：ジクロロメタン（１０ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（３５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチン（３９４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、窒素雰囲気下にて室温で４時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９３８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７０４】

ステップ１１：テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）中の臭化メチルトリフェニルホスファニウム（３７１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（０．１ｍｌ、１．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．５Ｍ）を添加し、窒素雰囲気下にて－７８℃で１時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（３２５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／

メタノール２０：１）によって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（２００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、６１．６７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９３６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７０５】

ステップ１２：メタノール（５ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１８０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$Ｆ（１６７ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをメタノール（３×５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール１０：１）によって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、５３．４８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ－ＲＯＦ－ＲＴ－０５０３－１２（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

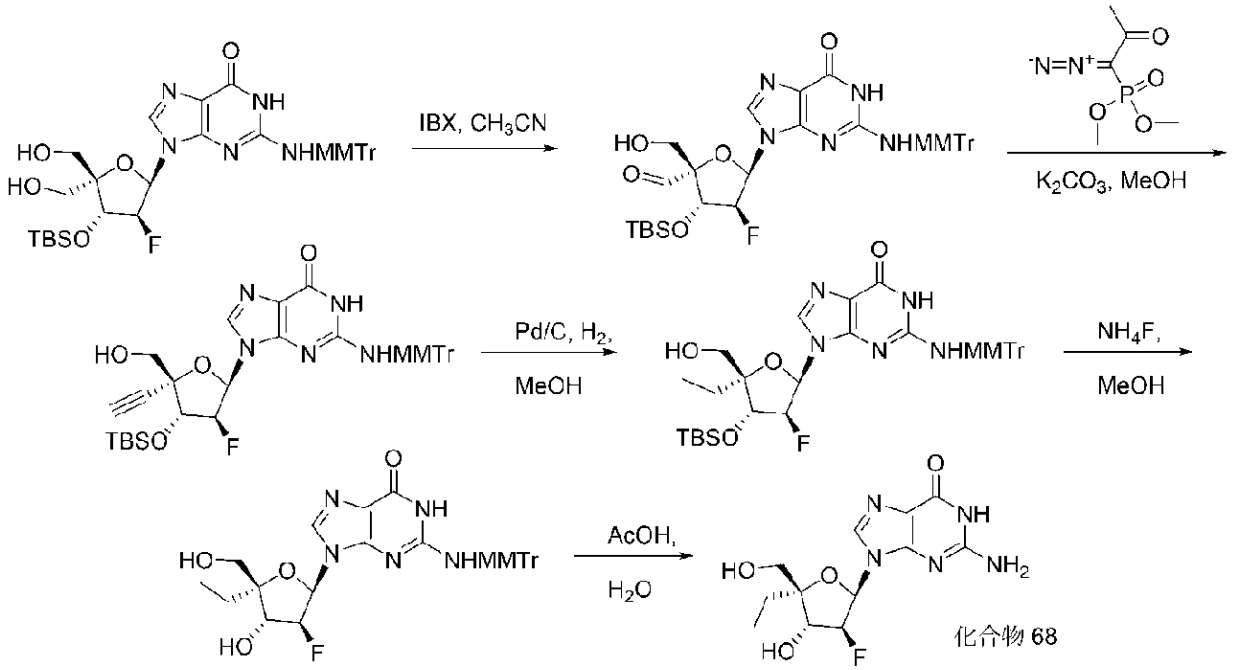
【０７０６】

ステップ１３：ＨＣＯＯＨ（０．８ｍｌ）及び水（０．２ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（５５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％のＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３％Ｂ～１６％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．９２）、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エテニル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（７．７ｍｇ、２６．０１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９９．１％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８－１００Ａ、３０×３．０ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：水／６．５ｍＭＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．３１０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．６８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｓ，２Ｈ），６．２６－５．８５（ｍ，３Ｈ），５．４８－４．９１（ｍ，４Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ）．

【０７０７】

実施例２８－化合物６８の合成：２－アミノ－９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

【化１４９】



ステップ１：アセトニトリル（１００ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１ｇ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＩＢＸ（５９８ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリル（３×２０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７００（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７０８】

ステップ２：メタノール（２０ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１ｇ、１．４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５９２ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（５４９ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エチニル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（３８０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、３８．２２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７０９】

ステップ３：メタノール（１０ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エチニル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（３７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（３７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１０％炭素）の混合物を、水素雰囲気下にて室温で一

晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをメタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。これは、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エチル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（３５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７００（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７１０】

ステップ４：メタノール（１０ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エチル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（３４０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びNH_4F（４２２ｍｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをメタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール　１０：１）によって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、４９．２１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

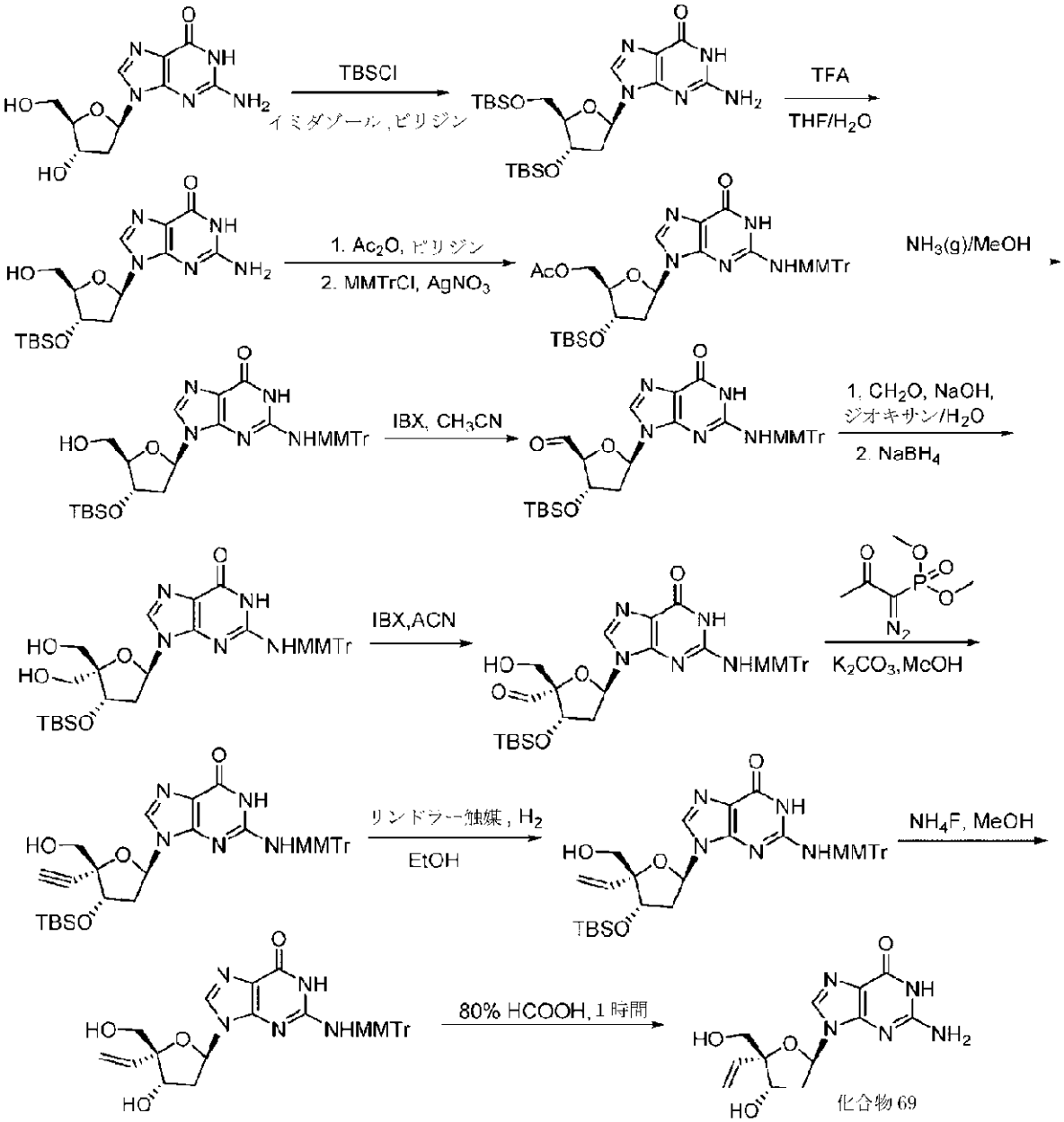
【０７１１】

ステップ５：酢酸（１．６ｍＬ）及び水（０．４ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：６分で５％Ｂ～３０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）、２－アミノ－９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－エチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（３０．１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、４２．９４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９９．２％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＨＳＳ　Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：８．００分で５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５０分で９０％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．７８）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２３（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，２Ｈ），６．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｄｔ，Ｊ＝５３．４，４．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄｄｑ，Ｊ＝４３．７，１４．９，７．５Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７１２】

実施例２９－化合物６９の合成：２－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

【化１５０】



ステップ１：ピリジン（３００ｍＬ）中の２－デオキシグアノシン（２０ｇ、７４．８ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２０．４ｇ、２９９．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（４５．１ｇ、２９９．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。溶液を室温で１２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、２－アミノ－９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（３６ｇ、７２．７ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７１３】

ステップ２：１Ｌの丸底フラスコ内に、ＴＨＦ（２００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシ

リル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（３０ｇ、４８．４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＴＦＡ（１００ｍＬ）を０℃で添加し、１時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－アミノ－９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（１３ｇ、３４．１ｍｍｏｌ、６３．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８２（Ｍ＋H^+）．

【０７１４】

ステップ３：ピリジン（２００ｍＬ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（１３ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）及びAc_2O（５．２ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で６時間撹拌した。上記の混合物に、室温で$AgNO_3$（１７．４ｇ、１０２．２ｍｍｏｌ）及び１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（３１．６ｇ、１０２．２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに６時間撹拌した。次いで、氷水を添加して、反応物をクエンチした。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。結果として生じる混合物を、酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メチルアセテート（２５ｇ、２５．１ｍｍｏｌ、粗製物）を黄色の固体としてもたらしＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９６（Ｍ＋H^+）．

【０７１５】

ステップ４：５００ｍＬの丸底フラスコ内に、ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メチルアセテート（２５ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＭｅＯＨ（１０５．０ｍＬ、７．０Ｍ）中のNH_3（ｇ）の溶液を添加し、室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（７ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、４０．４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５４（Ｍ＋H^+）．

【０７１６】

ステップ５：２５０ｍＬの丸底フラスコ内に、室温でCH_3CN（１００ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（７ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（９ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌し、次いで、室温まで冷却した。沈殿した固体をろ過し、CH_3CN（３×５０ｍＬ）で洗浄した。結果として生じるろ液を真空下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（４．７ｇ、７．２ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体としても

たらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７１７】

ステップ６：ジオキサン（６０ｍＬ）及びH_2O（６ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（４．７ｇ、７．２ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（１．１ｇ、３６．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（０．８ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加し、０℃でさらに１時間撹拌した。反応物を、０℃の飽和NH_4Cl（水性）でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１．５ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、２８．６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７１８】

ステップ７：ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（７００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（１１４６．５ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（７００ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７１９】

ステップ８：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）－５－（２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（７００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４２５．６ｍｇ）、及びジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（３９４．４ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１５：１）によって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エチニル－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４２０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、５４．９％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７２０】

ステップ９：ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エチニル－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４２０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びリンドラー触媒（１２．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、水素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。固体をろ過し、次いで、ろ過を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１５：１）によって精製して、９－［（２Ｒ

，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エテニル－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４１０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、８７．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７２１】

ステップ１０：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－エテニル－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{4}$Ｆ（６５３ｍｇ、１７．６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて６０℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エテニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、４０．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６６（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

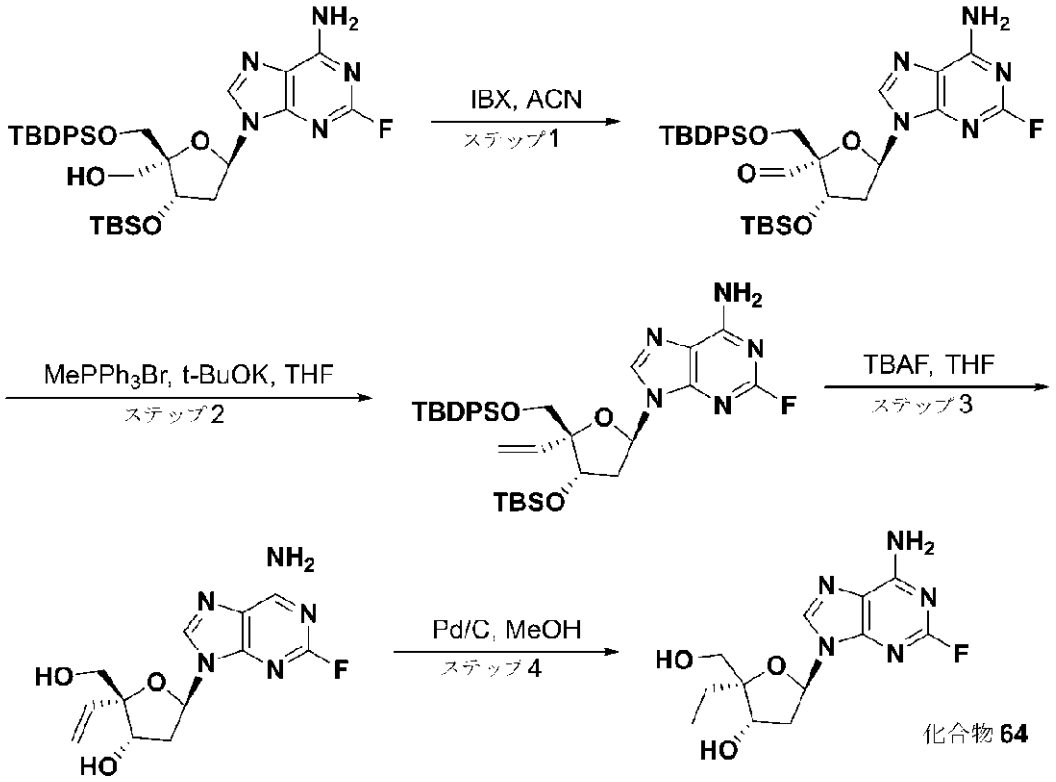
【０７２２】

ステップ１１：ＡｃＯＨ（２ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エテニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（７０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２４時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（２＃ＳＨＩＭＡＤＺＵ（ＨＰＬＣ－０１））：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）及びＡＣＮ（５．５分で５％ＡＣＮ～最大２０％；２５４ｎｍでのＵＶ検出。生成物含有画分を組み合わせ、一晩凍結乾燥させ、２－アミノ－９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エテニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（１３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、３５．７１％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、３０×３ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２０分で５％Ｂ～１００％Ｂ、１．８０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、１．８２分で１００％Ｂ～５％Ｂ、２．００分で５％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．６７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），６．５０（ｓ，２Ｈ），６．１６－６．０８（ｍ，１Ｈ），５．９７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４２－５．０８（ｍ，４Ｈ），４．５９　（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７２３】

実施例３０－化合物６４の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１５１】



ステップ１：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］メタノール（１ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＩＢＸ（１．２ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－カルバルデヒド（９４０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、粗製物）を白色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７２４】

ステップ２：テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブトキシカリウム（５６８ｍｇ、５．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で臭化メチルトリフェニルホスホニウム（２．１ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。上記の混合物に、室温でテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－カルバルデヒド（９４０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を氷水でクエンチし、ＥＡで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－エ

テニルオキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（５７０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、６０．８３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６４８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７２５】

ステップ３：テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（５２０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＨＦ中のＴＢＡＦの溶液（１．２ｍＬ、１．０Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって精製して、粗生成物を得て、ジクロロメタン／メタノール（５／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＡＣＮ中のＮａＨＣＯ$_{3}$（５Ｍ）、１５分で１０％～５０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍで、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－ビニルテトラヒドロフラン－３－オール（１８０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、７４．０７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９６（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

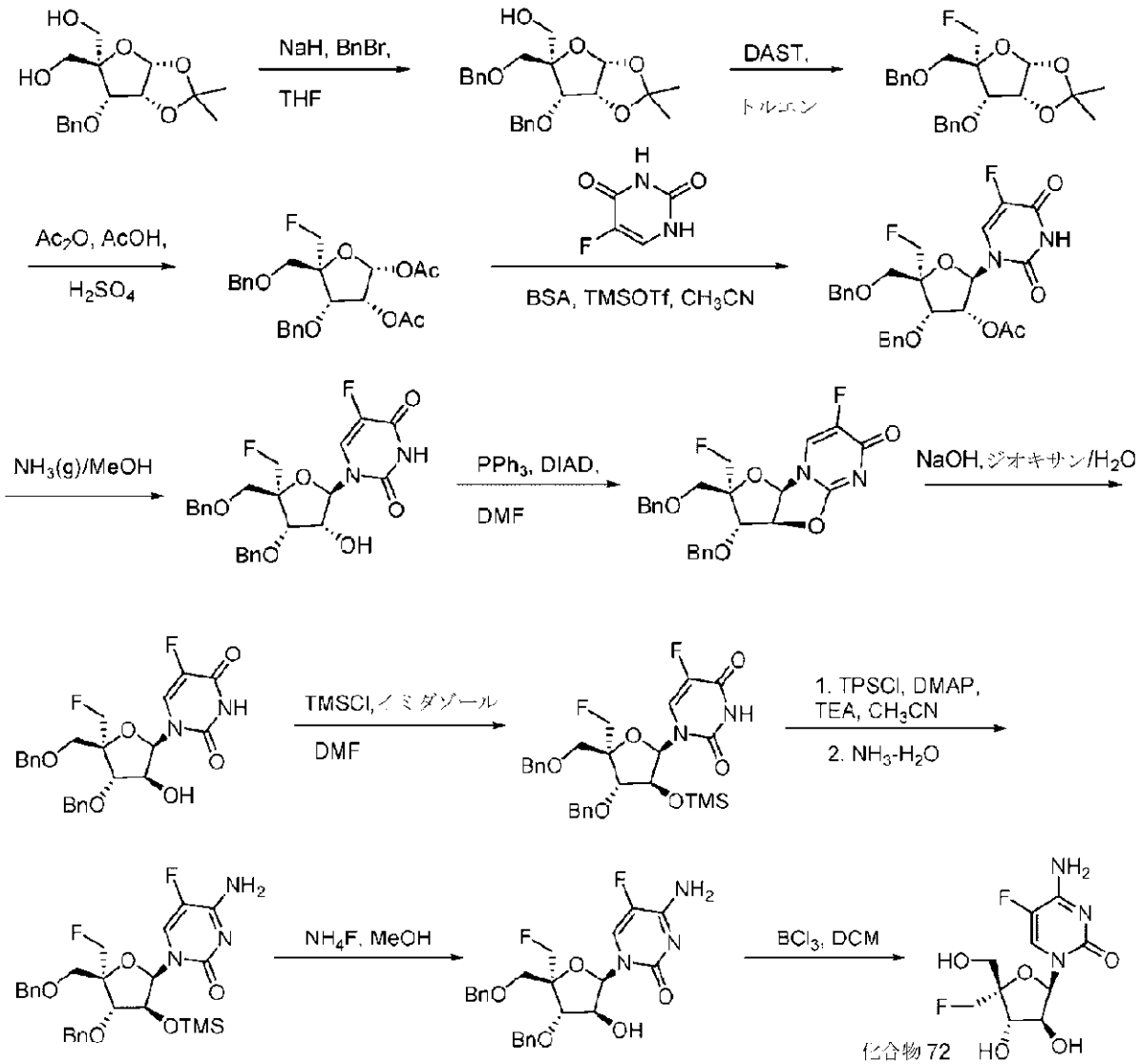
【０７２６】

ステップ４：メタノール（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－ビニルテトラヒドロフラン－３－オール（１８０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で１０％Ｐｄ炭素（３６ｍｇ）を添加した。結果として生じる混合物を、水素雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍｓ；移動相Ａ：水（０．１％ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$＋０．１％ＮＨ$_{3}$･Ｈ$_{2}$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３０Ｂ～６０Ｂ；検出器、ＵＶ２５４／２１０ｎｍ。生成物含有画分を収集し、ロータリーエバポレーター上で減圧下で部分的に蒸発させ、一晩凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エチル－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（９１．５ｍｇ、０．３１ｍｏｌ、５１．６９％）を白色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ：（ネガティブモード、ＥＳ、ｍ／ｚ）：２９６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．９８．９％純度（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８、３３×３ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、１．７８分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５３９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，２Ｈ），６．１９（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．２，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄｄｑ，Ｊ＝２９．０，１４．６，７．３Ｈｚ，２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ－１５．１５）．

【０７２７】

実施例３１－化合物７２の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）

テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン
【化１５２】



ステップ１：テトラヒドロフラン（１０００ｍＬ）中の（（３ａＲ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－２，２－ジメチル－テトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５，５－ジイル）ジメタノール（４０ｇ、１２８．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＮａＨ（５．２ｇ、１２８．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ１５分間添加した。混合物を０℃で１５分間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の臭化ベンジル（２２ｇ、１２８．９ｍｍｏｌ）を添加し、２０℃で１５分間撹拌した。反応物を０℃で飽和ＮＨ４Ｃｌ（１０００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１０００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（２９．５ｇ、７３．８ｍｍｏｌ、５７．１５％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７２８】

ステップ２：トルエン（２００ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（５ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＤＡＳＴ（４ｇ、２５ｍｍｏｌ）を少量ずつ１５分間添加した。混合物を６０℃で５分間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）（３００ｍＬ）を添加することよってクエンチした。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（フルオロメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（３．９１ｇ、９．７ｍｍｏｌ、７７．８１％）を濃黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７２９】

ステップ３：酢酸（１００ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（フルオロメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（３．９ｇ、９．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で無水酢酸（１３．９ｇ、１３６ｍｍｏｌ）及び硫酸（０．５ｍＬ）を５分間滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（２．９１ｇ、６．５ｍｍｏｌ、６７．０９％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４４７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７３０】

ステップ４：ＡＣＮ（３０ｍＬ）中のフルオロウラシル（８５７ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で（Ｅ）－（トリメチルシリルＮ－（トリメチルシリル）エテンカルボキシイミデート）（３．６ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（１．６ｇ、７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下にて室温で添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３／２）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（９００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、３９．６９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７３１】

ステップ５：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、７．０Ｍ）中のＮＨ$_3$（ｇ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－（フルオロメチル）テトラヒドロフラン－３－イルア

セテート（８９５ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６１０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、７４．２０％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７３２】

ステップ６：ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６３０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（１．１ｇ、４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＤＩＡＤ（８０５ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－１１－フルオロ－４－（フルオロメチル）－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^{6,2}］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（粗製物、１．４９ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７３３】

ステップ７：ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－１１－フルオロ－４－（フルオロメチル）－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^{6,2}］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（１．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＮａＯＨ（３８１ｍｇ、９．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４４０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、２９．１９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７３４】

ステップ８：ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４２０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１８１ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でクロロトリメチルシラン（１４４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３７０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、７６．４６％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４７（

Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７３５】

ステップ９：ＡＣＮ（１２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１９４ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（３８８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２４６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、７０．４１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４６（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７３６】

ステップ１０：メタノール（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２３６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（４８０ｍｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１９５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、９５．２２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【０７３７】

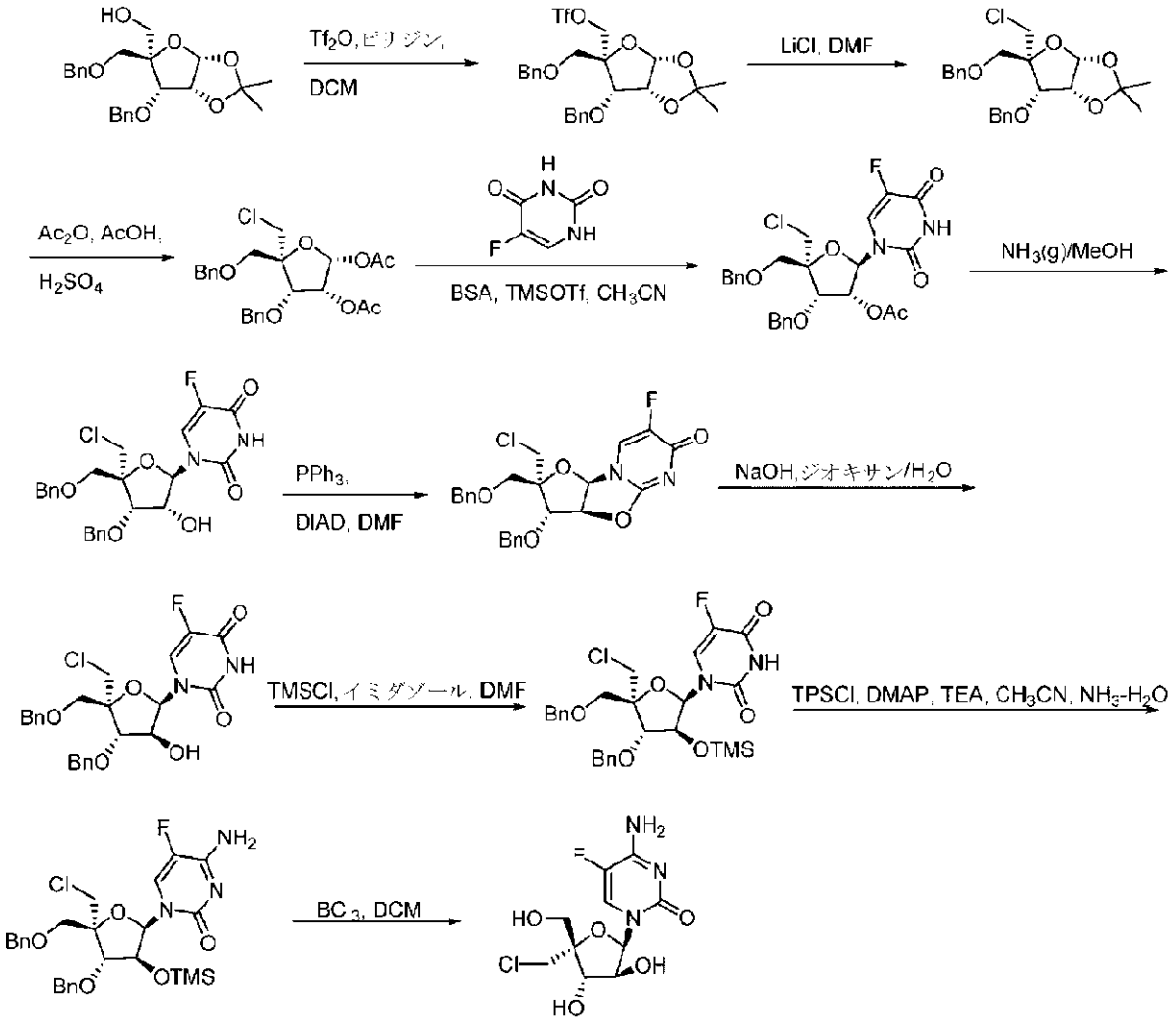
ステップ１１：ＤＣＭ（１２ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（フルオロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１７０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃で三塩化ホウ素（７．２ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１．０Ｍ）を滴加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃でＴＥＡ／ＭｅＯＨ（４０ｍＬ、１／２）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、１５分で０％～１５％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で３％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）。生成物含有画分を一晩凍結乾燥させて、生成物（４８．７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、４４．７８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．９６．８％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ ＨＩＬＩＣ Ｓｉｌｉｃａ、１００×４．６ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：２０ｍｍｏｌの酢酸アンモニウム、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：１．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、６．００分で９５％Ｂ～５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７５（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝

１６．０Ｈｚ，２Ｈ），５．２８（ｓ，１Ｈ），４．６９－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｑ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７３８】

実施例３２－化合物７３の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１５３】



化合物 73

ステップ１：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１ｇ、２．５ｍｍｏｌ）及びピリジン（１．０ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて－３５℃で２時間、Ｔｆ$_2$Ｏ（１．２ｇ、４．２ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５０（Ｍ＋ＮＨ$_4^+$）．

【０７３９】

ステップ２：ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メチルトリフルオロメタンスルホネ

ート（１．５ｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＣｌ（０．５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（９００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、７６．２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３６／４３８（Ｍ＋NH_4^+）．

【０７４０】

ステップ３：ＡｃＯＨ（１１．６ｇ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（９００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（３ｇ、２９ｍｍｏｌ）及びH_2SO_4（１３．７μＬ、０．２ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水性）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８０／４８２（Ｍ＋NH_4^+）．

【０７４１】

ステップ４：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（１ｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて８０℃で３０分間、（Ｅ）－（トリメチルシリルＮ－（トリメチルシリル）エテンカルボキシイミデート）（１．７ｇ、８．６ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、フルオロウラシル（０．４ｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＯＴｆ（０．８ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を８０℃でさらに２時間撹拌した。次いで、室温まで冷却し、氷水でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（６００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、５２．１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３３／５３５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７４２】

ステップ５：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、７．０Ｍ）中のNH_3（ｇ）の溶液に、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（６００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４００ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、７２．３％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９１／４９３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７４３】

ステップ６：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩、PPh_3（６４１ｍｇ

、２．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＡＤ（４９４ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－４－（クロロメチル）－１１－フルオロ－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^{2，6}］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（１．１ｇ、２．３ｍｍｏｌ、粗製物）をオフホワイト色の固体（PPh_3を含む）として得た。粗生成物を次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７３／４７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７４４】

ステップ７：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－４－（クロロメチル）－１１－フルオロ－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^{2，6}］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（１．１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（０．３ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１ｇ、２．０ｍｍｏｌ、８７．６％）をオフホワイト色の固体（PPh_3を含む）として得た。粗生成物を次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９１／４９３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７４５】

ステップ８：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１ｇ、２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩、ＴＭＳＣｌ（３３２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（４１６ｍｇ、６ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、８．７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３／５６５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７４６】

ステップ９：ＡＣＮ（２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１０分間、ＤＭＡＰ（４３．４ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５３．９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１０７．５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で５時間撹拌した。最終的に、$NH_3．H_2O$（０．１ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１５分間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、９０％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６２／５６４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

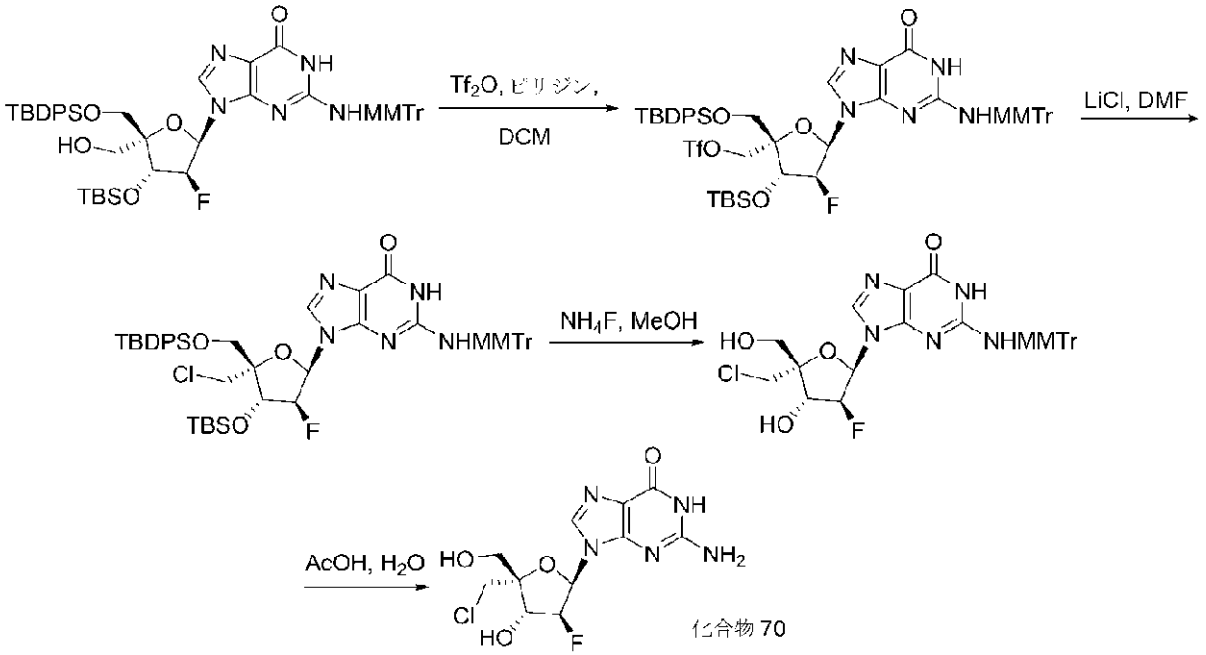
【０７４７】

ステップ１０：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて－７８℃で２時間、三塩化ホウ素（２．７ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１．０Ｍ）で処理した。反応物を、－２０℃でＭＥＯＨ／ＴＥＡ（５ｍＬ、１／１）を添加することによってクエンチし、濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：６分で３％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３１．４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、５６．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１０／３１２（Ｍ＋Ｈ$^+$）；９９．９％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｓｃｅｐｔｅｒ Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．７分で０％Ｂ～９５％Ｂ、１．１分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝２１．１Ｈｚ，２Ｈ），５．２７（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７４８】

実施例３３－化合物７０の合成：２－アミノ－９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

【化１５４】



ステップ１：ジクロロメタン（１０ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－

２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びピリジン（１８９ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴｆ$_2$Ｏ（２２９ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０７２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７４９】

ステップ２：ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）中の（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－フルオロ－５－（２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルトリフルオロメタンスルホネート（４５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（７１ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９５８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７５０】

ステップ３：メタノール（１０ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（４５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$Ｆ（４０８ｍｇ、１１．０ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをメタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール　１０：１）によって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、４５．７０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６０６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７５１】

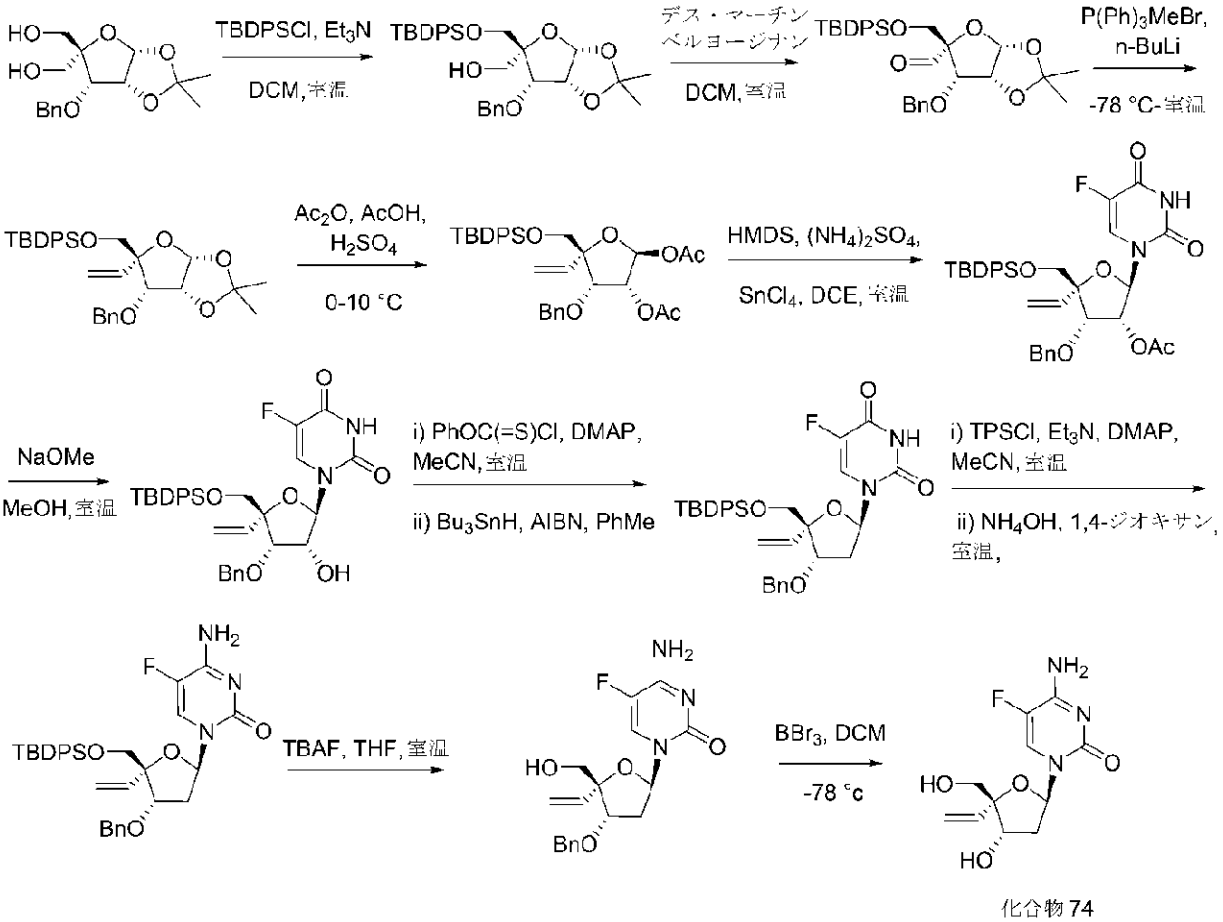
ステップ４：酢酸（１．６ｍＬ）及び水（０．４ｍｌ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－２－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝－１Ｈ－プリン－６－オン（１２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製して（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＳｈｉｅｌｄＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分で５％Ｂ～３０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ）、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（２５．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、３７．８７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９６．６％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＲＰ１８、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．

２０００ｍＬ／分；勾配：８．００分で５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５０分で９０％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｓ，２Ｈ），６．３８－６．１９（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｄｔ，Ｊ＝５３．１，４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７５２】

実施例３４－化合物７４の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１５５】



化合物 74

ステップ１：無水ＤＣＭ（２８０ｍＬ）中の３－Ｏ－ベンジル－４－（ヒドロキシメチル－１，２－Ｏ－イソプロピリデン）－アルファ－ｄ－エリスロペントフラノース（１８ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＥｔ$_{3}$Ｎ（２４．２ｍＬ、１７４．１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル－クロロ－ジフェニルシラン（４２．３ｍＬ、１６２．４ｍｍｏｌ）を連続的に添加し、１８時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空中で蒸発させて、粗残渣を得て、これをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、異性体２ｂ（２０．４ｇ、６４．１％収率、白色の固体）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．６３－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．４９－７．２２（ｍ，１１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝

１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝６．７，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ）．

【０７５３】

ステップ２：無水ＤＣＭ（７５ｍＬ）中の［（５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－ベンジルオキシ－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－６，６ａ－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メタノール２ｂ（２０．４ｇ、３７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（１８．９ｇ、４４．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素雰囲気下にて室温で６時間撹拌した。反応の完了に続いて、ＴＬＣ（ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃ）を行った。反応物を飽和$NaHCO_3$溶液（２００ｍＬ）の添加によってクエンチした。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－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－テトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（１８．３ｇ、９０％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．９０（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．２８（ｍ，１１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）．

【０７５４】

ステップ３：臭化メチルトリフェニルホスホニウム（２０．２ｇ、５６．４ｍｍｏｌ）を、アルゴン下で無水ＴＨＦ（１８８ｍＬ）に懸濁させ、０℃まで冷却した。次いで、ｎ－ブチルリチウム溶液（ヘキサン中２．５Ｍ、１８．８ｍＬ、４７ｍｍｏｌ）を０℃で慎重に添加した。溶液が黄色になり、混合物をこの温度で１０分間撹拌し、次いで、加温し、室温で１時間撹拌した。次いで、溶液を－７８℃までさらに冷却し、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（１０．３ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）を、この温度で無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の溶液として添加した。撹拌を窒素下にて－７８℃で３０分間継続し、その後、反応混合物を室温まで加温させ、さらに１６時間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、５分間撹拌した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）を介して精製して、［（５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－ベンジルオキシ－２，２－ジメチル－５－ビニル－６，６ａ－ジヒドロ－３ａＨ－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（９．１２ｇ、８９％収率）を無色のゴム状物質として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．６８－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．４６－７．２７（ｍ，１１Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．４６（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）．

【０７５５】
ステップ４：酢酸（８４ｍＬ）及び無水酢酸（９．３ｍＬ、９８．９ｍｍｏｌ）の混合物中の［（５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－ベンジルオキシ－２，２－ジメチル－５－ビニル－６，６ａ－ジヒドロ－３ａＨ－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（５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）の冷たい溶液に、濃硫酸（８０．７μＬ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を完了するまで０～１０℃で撹拌した。２時間後、混合物を冷たい飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１．２Ｌ）で慎重に中和し、ｐＨを６～７にした。次いで、水層をＥｔＯＡｃ（５×５００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、粗残渣を、カラムクロマトグラフィー（勾配；ヘキサン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）を介してシリカゲル上で精製して、両方のアノマーを無色のゴム状固体として得た。メジャーアノマー、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート、（３．４ｇ、６４％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．６４（ｔｔ，Ｊ＝５．９，１．５Ｈｚ，４Ｈ），７．４４－７．２８（ｍ，１１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）．マイナーアノマー、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート、（３９２ｍｇ、７％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．６３（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．３，６．６，１．６Ｈｚ，４Ｈ），７．４９－７．２９（ｍ，１１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．３２（ｍ，２Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）．

【０７５６】
ステップ５：ＨＭＤＳ（２１ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）中の５－フルオロウラシル（１．７ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）及び（ＮＨ$_4$）$_2$ＳＯ$_4$（７７．７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を、窒素下にて１３０℃で３時間加熱還流した。次いで、混合物を室温まで冷却し、ＨＭＤＳを蒸発させ、混合物を高真空に３０分間置いた。次いで、混合物を０℃まで冷却し、この混合物に、無水ＤＣＥ（２９ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（３．４６ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）の溶液を窒素下で添加した。５分間撹拌した後、塩化スズ（ＩＶ）（１．４ｍＬ、１１．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩室温まで加温させた。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ）で慎重にクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－ピリミジン－１－イル）－５－ビニル－テトラヒドロフラン－３－イル］アセテート（２．７ｇ、６９．７％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝６．７，３．３，１．６Ｈｚ，４Ｈ），７．４８－７．２９（ｍ，９Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．０Ｈｚ，２Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄｄ，Ｊ＝１７

．４，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｑ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｓ，９Ｈ）．

【０７５７】

ステップ６：無水メタノール（６０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－ピリミジン－１－イル）－５－ビニル－テトラヒドロフラン－３－イル］アセテート（２．５３ｇ、３．８４ｍｍｏｌ）及びナトリウムメトキシド（１．２３ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ、ＭｅＯＨ中の２５重量％溶液）の溶液を、室温で３．５時間撹拌した。反応混合物を１０％ｗ／ｖの水性酒石酸（１０ｍＬ）（ｐＨ＝５）で中和し、混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－３－ヒドロキシ－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．０５ｇ、８６．５％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．３６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．４９－７．３４（ｍ，９Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，２Ｈ），５．９９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝６．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，１Ｈ），１．１０（ｓ，９Ｈ）．

【０７５８】

ステップ７：無水ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－３－ヒドロキシ－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．０５ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（２．４ｇ、１９．９４ｍｍｏｌ）及びクロロチオノギ酸フェニル（０．７ｍＬ、４．９９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を速やかに濃縮して溶媒を除去し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で再希釈し、水性５％クエン酸（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を組み合わせ、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。取得された粗混合物１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－３－フェノキシカルボチオイルオキシ－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．５ｇ、３．３ｍｍｏｌ）を、無水トルエン（３０ｍＬ）に溶解させた。この溶液に、ｎ－Ｂｕ$_{3}$ＳｎＨ（４．５ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）及び触媒量のＡＩＢＮ（１０９．１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１時間還流した。次いで、混合物を室温まで冷却し、蒸発させて溶媒を除去した。粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジオン（８１０．２ｍｇ、２ステップで４１％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．１３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．３０（ｍ，９Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ

，２Ｈ），６．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２，３．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．４１（ｍ，３Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），２．４６（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，７．１，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ）．

【０７５９】

ステップ８：２，４，６－トリイソプロピル－ベンゼンスルホニルクロリド（１．２２ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（４９１．１ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）を１００ｍＬのＲＢフラスコに添加し、続いて、無水ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジオン（８０５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。次いで、Et_3N（０．５７ｍＬ、４．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、その後、出発物質を完全に消費した。アンモニア溶液（２８％ｗ／ｖ、２５ｍＬ、３９．６９ｍｍｏｌ）を、橙色の反応混合物に添加し、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物は、数分間の撹拌後に濁った薄黄色になった。次いで、混合物を蒸発させて、前のステップからのアンモニア及びＭｅＣＮを除去した。結果として生じる残渣をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗残留物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン（６０６．１ｍｇ、７６．４％収率）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．８８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．２０（ｍ，１１Ｈ），６．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝６．３，３．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．３７（ｍ，３Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，７．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，７．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ－１６６．７６，－１６６．７７，－１６６．７８．

【０７６０】

ステップ９：無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシメチル］－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン（６００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下にて室温でフッ化テトラブチルアンモニウム溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～２０％ＭｅＯＨ）によって精製し、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン（３２６．２ｍｇ、９０．２％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．２８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，５Ｈ），６．０２（ｄｔ，Ｊ＝６．３，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１

Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，５．５Ｈｚ，２Ｈ）．

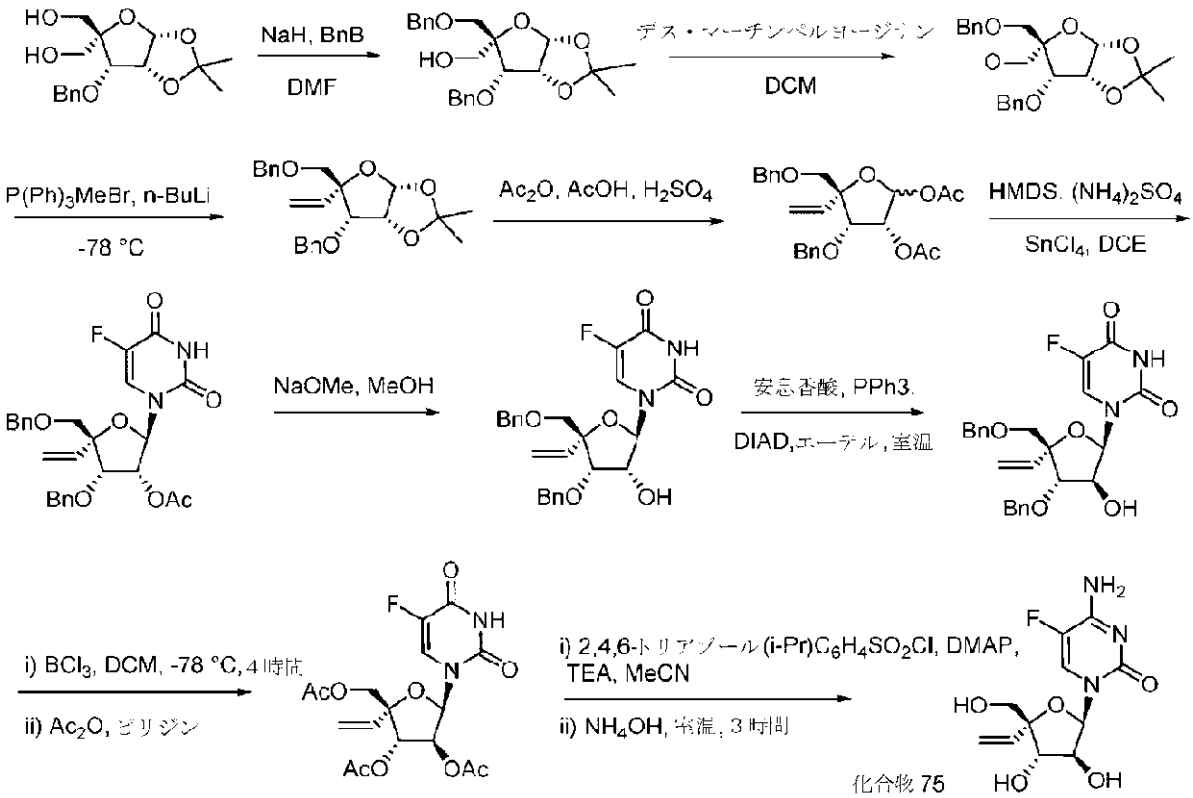
【０７６１】

ステップ１０：無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－（ヒドロキシ－メチル）－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の－７８℃溶液に、ＢＢｒ$_3$溶液（ＤＣＭ中１．０Ｍ、０．５ｍＬ、０．５０００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃で６時間撹拌した。混合物を、－７８℃のピリジン：メタノールの２：１混合物（１０ｍＬ）でクエンチし、３０分間撹拌させた。混合物を室温にし、真空中で蒸発させて溶媒を除去し、トルエン（３回）及びＤＣＭ（３回）を用いた徹底的な同時蒸発により、微量のピリジンを除去した。次いで、粗残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～３０％ＭｅＯＨ）によって精製し、４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（化合物７４）（１２．２ｍｇ、２０．３％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ－１６７．８５，－１６７．８６，－１６７．８７，－１６７．８８；ＨＰＬＣ：＞９９％；ＨＲＭＳ：［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$の計測値５６５．１８３３、実測値５６５．１８３０。

【０７６２】

実施例３５－化合物７５の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１５６】



ステップ１：無水ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の３－Ｏ－ベンジル－４－（ヒドロキシメチル－１，２－Ｏ－イソプロピリデン）－アルファ－ｄ－エリスロペントフラノース（１２．７ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散、１．９７ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で１５分間撹拌し、次いで、室温まで加温した。混合物を室温で３０分間撹拌した後、臭化ベンジル（５．１３ｍＬ、４３．１ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を、氷冷H_2O（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１０．２ｇ、６２％収率）を薄黄色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．３６－７．２４（ｍ，１０Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４３（ｍ，３Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７６３】

ステップ２：無水ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１０．２ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（１２．９ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で６時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）でクエンチした。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾

燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（９．４９ｇ、９３％収率）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．９１（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，８Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，２Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７６４】

ステップ３：アルゴン下の無水ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム（２２．９ｇ、６４．３ｍｍｏｌ）の冷却した（０℃）混合物に、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、３２．７ｍＬ、５２．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５分間撹拌した後、氷浴を除去し、撹拌を室温で１時間続けた。次いで、橙黄色の反応混合物を－７８℃まで冷却し、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（９．４９ｇ、２３．８２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。室温まで加温する前に、撹拌を３０分間続けた。一晩撹拌した後、反応混合物を、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）で０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチル－５－ビニルテトラ－ヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（７．１ｇ、１７．９ｍｍｏｌ、７５％収率）を無色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３８－７．２１（ｍ，１０Ｈ），６．２０（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．３１－１．２７（ｍ，３Ｈ）．

【０７６５】

ステップ４：酢酸（１４０ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチル－５－ビニルテトラ－ヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（７．１ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）の冷却した溶液に、無水酢酸（１８．２ｍＬ、１９２．９ｍｍｏｌ）及び硫酸（０．１６ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０～１０℃（冷水浴）で２時間撹拌した。反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（２００ｍＬ）で中和し（ｐＨ＝７）、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン（３５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（５．９ｇ、７５％収率）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３５－７．２６（ｍ，８Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝

１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ，３Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０７６６】

ステップ５：ヘキサメチルジシラザン（４７．８ｍＬ、２２７．９ｍｍｏｌ）中の５－フルオロウラシル（３．８ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）及び硫酸アンモニウム（１７７ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下で３時間加熱還流した（１３０℃）。混合物を室温まで冷却し、溶媒を除去した。この粗製物に、アルゴン下にて０℃で無水ＤＣＥ（６０ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（５．９ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、続いて、塩化スズ（ＩＶ）（３．１ｍＬ、２６．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－３－イルアセテート（６．１ｇ、８９％収率）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝５１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．９３（ｄ，Ｊ＝３３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２６（ｍ，９Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．１６（ｄｄ，Ｊ＝３．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ）．

【０７６７】

ステップ６：無水メタノール（６０ｍＬ）中の１１ｇ（６．１ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下でナトリウムメトキシド（メタノール中２５％、４．４ｍＬ、１９．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。ＴＬＣによって示される完了時に、反応物を濃縮水性酒石酸（２０ｍＬ、２ｇ／２０ｍＬ）で中和し（ｐＨ＝５）、水（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－ヒドロキシ－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン１２ｇ（５．３ｇ、９５％収率）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．８８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，８Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．０３－５．９９（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７６８】

ステップ７：アルゴン下の無水ジエチルエーテル（２０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（１．１ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の冷却した溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピ

ル（０．８４ｍＬ、４．２７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３０分間撹拌した。この黄色のスラリー懸濁液に、無水ジエチルエーテル（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－ヒドロキシ－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及び安息香酸（５２１ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の冷却した溶液を０℃で添加した。混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した後、ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中のＮａＯＨ（３１６ｍｇ）の溶液を添加し、反応混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、過剰な溶媒を除去した。１Ｎ　ＨＣｌ溶液（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～４５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－ヒドロキシ－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６８０ｍｇ、６８％収率）を白色の固体として生じた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．８４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，１０Ｈ），６．０８（ｄｄ，Ｊ＝６．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０４－５．９２（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｑ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７６９】

ステップ８：無水ＤＣＭ（１７ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－３－ヒドロキシ－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６６６ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下にて－７８℃で三臭化ホウ素（ＤＣＭ中１．０Ｍ、７．１ｍＬ、７．１１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を同じ温度で４時間撹拌した。溶液に、ピリジン（３ｍＬ）及びメタノール（４．４ｍＬ）の混合物を添加し、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。過剰な溶媒を除去し、残渣をピリジンと２回同時蒸発させ、次いで、ピリジン（２０ｍＬ）に溶解させた。無水酢酸（２．０ｍＬ、２１．３ｍｍｏｌ）を薄黄色の溶液に添加し、室温で１８時間撹拌した。反応物を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭの０～２５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－ビニルテトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（２６２ｍｇ、４４％収率）を薄黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．００（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ）．

【０７７０】

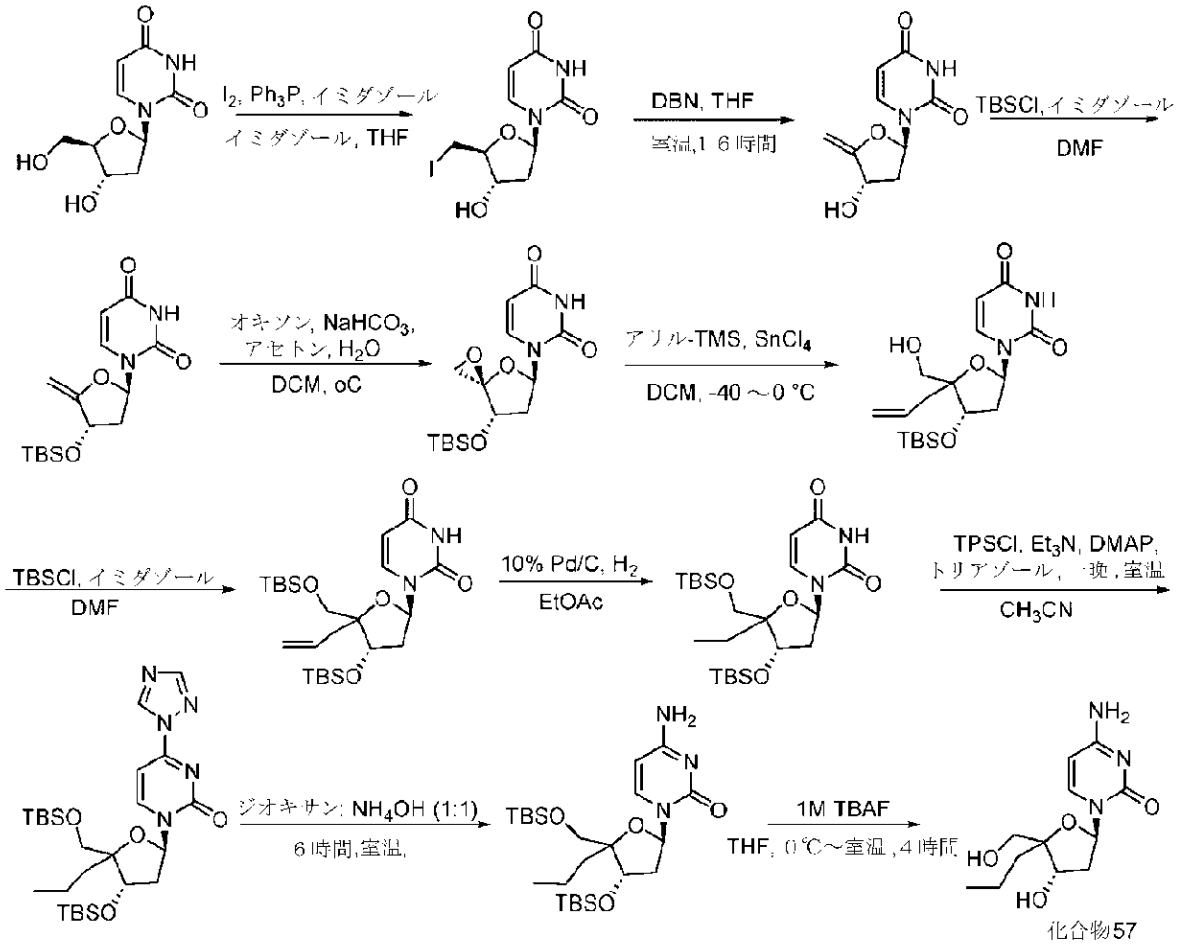
ステップ９：無水アセトニトリル（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリ

ミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－ビニルテトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（２６０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド（５７０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２３０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下でトリエチルアミン（０．２６ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１７時間撹拌した。水酸化アンモニウム（２８％水性、１５ｍＬ）を添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。過剰な溶媒を除去し、粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～１０％ＭｅＯＨ）によって２回精製した。固体をＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨと５回同時蒸発させ、次いで、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨ中に再懸濁させ、真空ろ過によって収集し、ＤＣＭで洗浄し、高真空下で乾燥させて、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（化合物７５）（３７ｍｇ、２０％収率）を象牙色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．４Ｈｚ，２Ｈ），５．３９－５．３０（ｍ，２Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝６．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ）．ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：Ｃ$_{11}$Ｈ$_{14}$ＦＮ$_{3}$Ｏ$_{5}$（２Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$の計測値５９７．１７３０；実測値５９７．１７３２。ＨＰＬＣ純度＝９９％。

【０７７１】

実施例３６－化合物５７及び６０の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－プロピルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１５７】



化合物57

ステップ１：ＴＨＦ（１００ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０ｇ、４３．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（５．９７ｇ、８７．６４ｍｍｏｌ）、続いて、リン酸トリフェニル（１７．２４ｇ、６５．７３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した。これに、I_2（８．３４ｇ、６５．７３ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加し、反応混合物を室温で６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応塊を濃縮し、結果として生じる残渣を氷水で希釈し、重硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、粗生成物を得て、これをＤＣＭ中の３％メタノールで溶出するｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈによって精製して、所望の生成物（４．２ｇ、２８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３６．９０（Ｍ－Ｈ）．

【０７７２】

ステップ２：ＴＨＦ（１００ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６ｇ、１７．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＢＮ（６．６１ｇ、５３．２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を得て、これを、ＤＣＭ中の３％メタノールで溶出するｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（２．１ｇ、５６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２１０．８０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７７３】

ステップ３：ＤＭＦ（９０ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９．０ｇ、４２．８１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（８．７４ｇ、１２８．４５５ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した。これに、ＴＢＳＣｌ（１２．９０７ｇ、８５．６３７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応塊を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを、ＤＣＭ中の１％メタノールで溶出するｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（５．２ｇ、３７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２４．９０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７７４】

ステップ４：ＤＣＭ（４０ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．５００ｇ、７．７０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（９．７０９ｇ、１１５．５８ｍｍｏｌ）及びアセトン（１７．９０１ｇ、３０８．２１４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、１５分間撹拌した。これに、水（７５ｍｌ）中のオキソン（１６．５７９ｇ、５３．９３７ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、０℃で反応混合物を２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応塊を冷たいＤＣＭで希釈し、冷たいチオ硫酸ナトリウム溶液、氷水、及び冷たいブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物（２．７ｇ）を薄黄色の固体として得て、これを精製することなくそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４０．９５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７７５】

ステップ５：ＤＣＭ（４０ｍｌ）中の１－（（３Ｓ，５Ｒ，７Ｓ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１，４－ジオキサスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．５ｇ、７．３４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アリルトリメチルシラン（３．３５６ｇ、２９．３７３ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌した。これに、$SnCl_4$（７．６５２ｇ、２９．３７３ｍｍｏｌ）を－４０℃で滴加し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を$NaHCO_3$溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、淡黄色の固体として粗生成物を得て、これを、ＤＣＭ中の１．２％メタノールで溶出するｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．８５ｇ、３０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８０．８５（Ｍ－Ｈ）．

【０７７６】

ステップ６：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アリル－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．８４０ｇ、２．１９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（０．４４８ｇ、６．５８８ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した。これに、ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（０．６６２ｇ、４．３９２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、泡型固体として粗生成物を得て、これをヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出するｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．８２０ｇ、７５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９５．１０（Ｍ－Ｈ）．

【０７７７】

ステップ７：酢酸エチル（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アリル－

４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－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－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．４ｇ、０．８０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ、１０％ｗｔ／ｗｔ）を室温で添加した。水素バルーン圧力下にて室温で反応混合物を２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物をセライト上でろ過し、ろ液を濃縮し、粗生成物を得て、これをヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．３１０ｇ、７３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４０．２０（Ｍ＋４１，ＭｅＣＮ付加物）。

【０７７８】

ステップ８：CH_3CN（７ｍｌ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－プロピルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．３８０ｇ、０．７６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．３０８ｇ、３．０４７ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．１８６ｇ、１．５２４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した。これに、ＴＰＳＣｌ（０．４６１ｇ、１．５２４ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加し、室温で２時間撹拌した。続いて、０℃で１，２，４－トリアゾール（０．２６３ｇ、３．８０９ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で２時間続けた。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を、氷水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水層を２×２０ｍＬのＥｔＯＡｃで洗浄した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．３１０ｇ、７３％）を無色のゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５０．１５（$M+H^+$）．

【０７７９】

ステップ９：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－プロピルテトラヒドロフラン－２－イル）－４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．３００ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アンモニア溶液（２ｍＬ）を添加し、室温で１５分間撹拌し、次いで、３０℃まで４時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、淡黄色の液体として粗生成物を得て、これを、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．１９０ｇ）を無色の粘着性液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９８．２０（$M+H^+$）．

【０７８０】

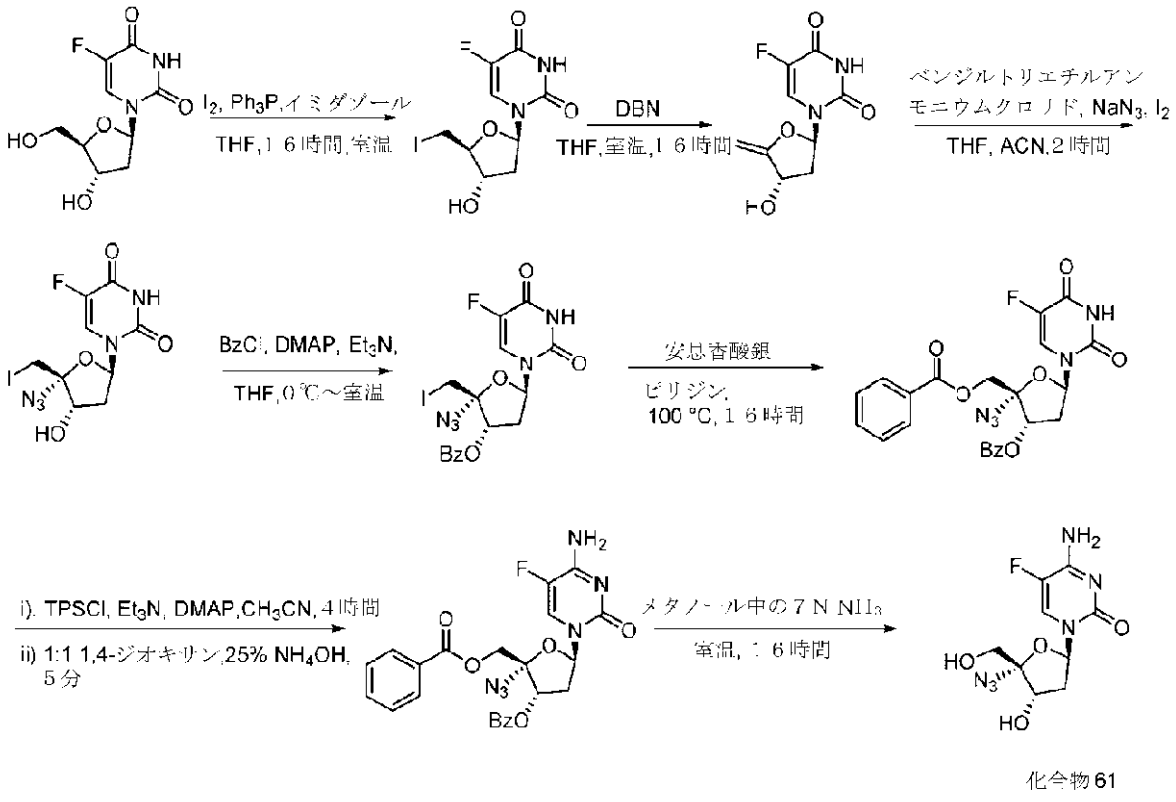
ステップ１０：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－プロピルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１７０ｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（２．０５ｍｌ、２．０４９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を０℃～室温で４時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応塊を真空下で濃縮した。粗製物を、以下の条件：カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；移動相：Ａ　：水中の０．０２％NH_4OH、Ｂ：ＡＣＮ；流量：１８．０ｍｌ／分、勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／２０で、分取ＨＰＬＣによって精製して、２９ｍｇの化合物５７を得て、これはさらに、以下の条件でキラル分取精製を受けた：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＨ、２５０ｍｍ×２１ｍｍ、５μｍ；移動相：ｎ－ヘキサン（Ａ）及びＩＰＡ：ＭｅＯＨ、１：１中のアンモニア：（Ｂ）；流量：１５ｍｌ；アイソクラティック：７５（Ａ）：２５（Ｂ）；希釈剤：ＥｔＯＨ：ＤＣＭ、３

：１．２ｍｌ；注入量－０．５ｍｌ；実行時間－１５分；機器製造型及びモデル：Ａｇｉｌｅｎｔ－１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ。これにより、４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－プロピルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１０ｍｇ、白色の固体として１１％）（化合物６０）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６９．８５，^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．１０－６．０５（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２８（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８１】

実施例３７－化合物６１の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１５８】



化合物61

ステップ１：乾燥ＴＨＦ（１６０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１４ｇ、５６．８７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（７．７４ｇ、１１３．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（２２．３７ｇ、８５．３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１５分間撹拌し、その後、ヨウ素（２１．６４ｇ、８５．３０ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物をろ過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗物質をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶解させ、水（２００ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３００ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水

Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗残渣を、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出されるｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９ｇ、４４．４６％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５６．７５（$M+H^+$）．

【０７８２】

ステップ２：ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８ｇ、２２．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＢＮ（１１．１０ｍＬ、８９．８６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗生成物を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（３．６ｇ、７０．３１％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２２６．９０（Ｍ－１）．

【０７８３】

ステップ３：アジ化ナトリウム（５３８．４７ｍｇ、８．２８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１２ｍＬ）中の塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（１．８９ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる懸濁液を、シリンジフィルターを備えたシリンジを通して、室温でＴＨＦ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６３０ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）の懸濁液内に通過させた。この混合物に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のヨウ素（７０１．０１ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をさらに２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６００ｍｇ、５５．０４％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９５．７５（Ｍ－Ｈ）．

【０７８４】

ステップ４：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１８．４５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．４２０ｍＬ、３．０２１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化ベンゾイル（０．２１０ｍＬ、１．８１３１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出されるｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－アジド－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（３６０ｍｇ、４７．６１％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９９．８５（Ｍ－Ｈ）．

【０７８５】

ステップ５：ピリジン（３ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－アジド－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（３００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及び安息香酸銀（１．３７ｇ、５．９９ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗残渣を、ＤＣＭ中の６％ＭｅＯＨで溶出されるｃ

ｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－アジド－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（２６０ｍｇ、８７．８３％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３．９５（Ｍ－Ｈ）．

【０７８６】

ステップ６：ＭｅＣＮ（１．０ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－アジド－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（０．０２ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．０２２ｍｌ、０．１６０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．００９ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びＴＰＳＣｌ（０．０２４ｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した後、NH_4OH：１，４－ジオキサン（０．０１ｍｌ）をそれに添加し、室温で１５分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。粗物質を、ＤＣＭ中の５％ＭｅｏＨで溶出する分取ＴＬＣによって精製し、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－アジド－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（０．０１８ｇ、９１．０％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９４．８（$M+H^+$）．

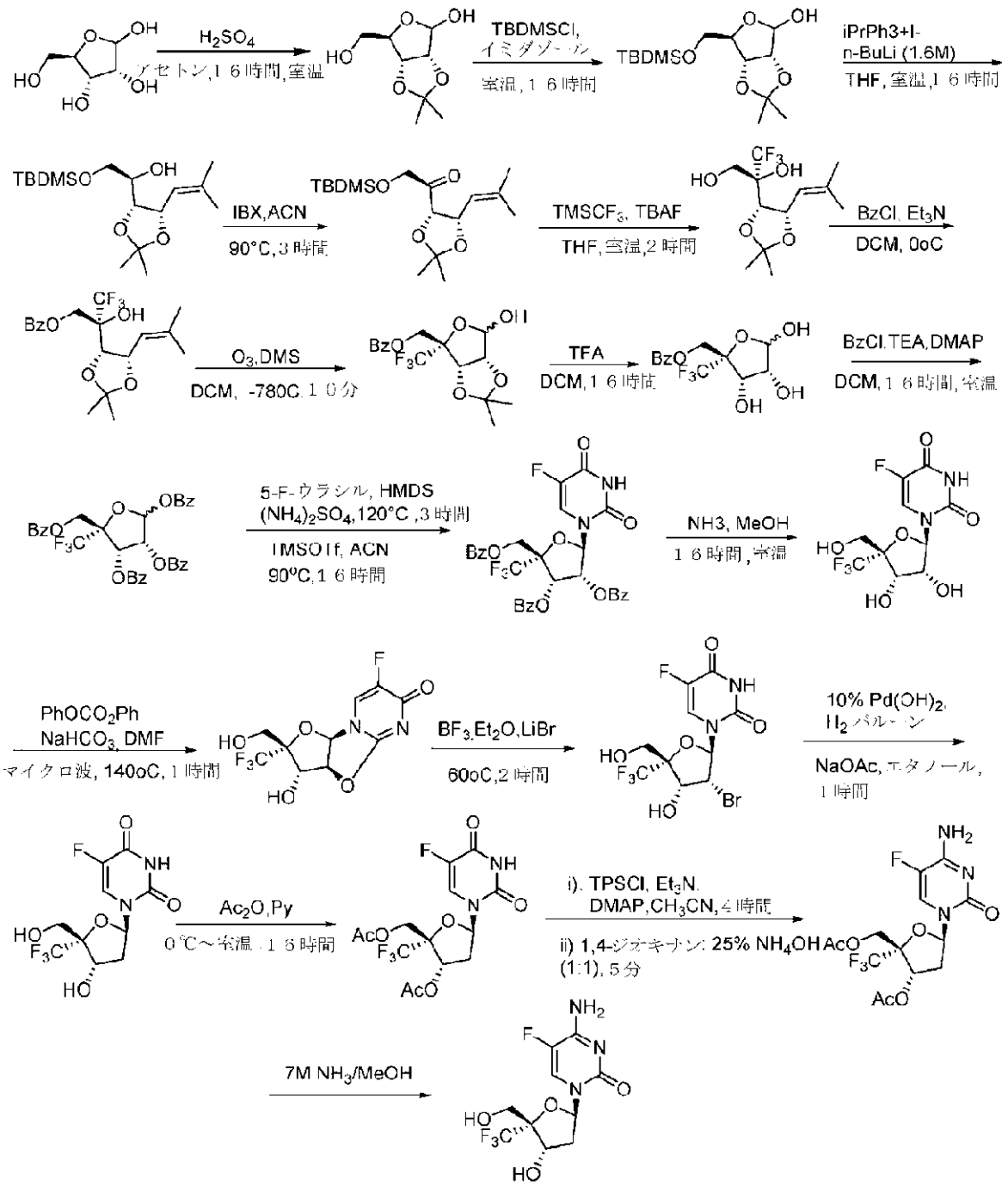
【０７８７】

ステップ７：７Ｎメタノールアンモニア（２．０ｍｌ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－アジド－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート、７（０．０４６ｇ；０．０９３ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。粗生成物を、以下の条件：移動相：Ａ：水中の０．０２％NH_4OH、Ｂ：ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１５ｍｌ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／２５で、分取ＨＰＬＣによって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（８．５ｍｇ、３２％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：（$M+H^+$）＝２８６．９０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），６．３０－６．２５（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０７８８】

実施例３８－化合物６６の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１５９】



ステップ１：アセトン（５００ｍＬ）中のＤ－リボース（５０ｇ、３３３．１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、Ｃ．Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（１．８ｍＬ、３３．３１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、固体ＮａＨＣＯ$_3$を反応混合物に添加し、１時間撹拌した。取得された固体を、セライト床を通してろ過し、ろ液をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の８０％酢酸エチルで溶出するカラム（６０－１２０シリカゲル）クロマトグラフィーによって精製し、（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（５２ｇ、８２．０％）を無色の油として取得した。

【０７８９】

ステップ２：ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシ

メチル）－２，２－ジメチル－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（６２ｇ、３２５．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（３３．２ｇ、４８８．８ｍｍｏｌ）を添加し、０℃まで冷却し、次いで、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のＴＢＤＭＳＣｌ（４９．１ｇ、３２５．９ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物を、ＤＣＭと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の１０～１５％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（６２ｇ、６２．４％）を無色の油として得た。

【０７９０】

ステップ３：ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のヨウ化イソプロピルトリフェニルホスホニウム（２．８ｇ、６．５７０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ｎ－ヘキサン中の１．６Ｍ）（４．１ｍＬ、６．５７ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－オール（１ｇ；３．２８５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃で上記の反応混合物に滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$でクエンチし、結果として生じた固体を、セライト床を通してろ過した。ろ液をジエチルエーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の１０％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．４６ｇ、４２．３％）を無色の油として得て、０．２５ｇの（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（４Ｒ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタン－１－オールを回収した。

【０７９１】

ステップ４：ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（４Ｒ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタン－１－オール（１２ｇ、３６．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（１５．２ｇ、５４．４６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を３時間還流し、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物を、セライト床を通してろ過し、ろ液を、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の１０％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタン－１－オン（９ｇ、７５．４％）を無色の油として得た。

【０７９２】

ステップ５：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）エタン－１－オン（６．３ｇ、１９．１７ｍｍｏｌ）及び$TMSCF_3$（３．４ｍＬ、２３．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＴＢＡＦ（２３ｍＬ、２３．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で３０分間、次いで、室温で２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣をＤＣＭ及び水性重炭酸ナトリウムに分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の３０～４０％ＥＡで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－２－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－

（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジオール（４ｇ、７３．４％）を黄色の油として得た。

【０７９３】

ステップ６：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジオール（０．１８ｇ、０．６３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．０９７ｍＬ、０．６９６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１０ｍｇ）、及び塩化ベンゾイル（０．０７４ｍＬ、０．６３３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物を、ＤＣＭと水性重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の３０～４０％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－２－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピルベンゾエート（０．１８ｇ、７３．２％）を黄色の油として取得した。

【０７９４】

ステップ７：ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（（４Ｓ，５Ｓ）－２，２－ジメチル－５－（２－メチルプロプ－１－エン－１－イル）－１，３－ジオキソラン－４－イル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピルベンゾエート（４ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、－７８℃まで冷却し、混合物が青色になるまでO_3ガスをその中に吹き込んだ。上記の反応混合物に、酸素を泡立て、オゾニドを過剰のＤＭＳ（４．０ｍＬ）でクエンチし、反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、粗物質を、ヘキサン中の３０～４０％酢酸エチルで溶出するｃｏｎｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（３ａＳ，４Ｒ，６ａＲ）－６－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル）メチルベンゾエート（３．６ｇ、９６．４％）を無色の液体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８０．０（Ｍ＋１８）．

【０７９５】

ステップ８：（（３ａＳ，４Ｒ，６ａＲ）－６－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル）メチルベンゾエート（３．６ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）を、０℃でＴＦＡ（１８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）に溶解させ、反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣をトルエンと２回同時蒸留し、精製することなくそのようなものとして次のステップに使用した（３．２ｇ、９９．９％）。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２０．７（Ｍ－Ｈ）．

【０７９６】

ステップ９：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３，４，５－トリヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（３．２ｇ、９．９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（６．９ｍＬ、４９．６５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（６ｇ、４９．６５ｍｍｏｌ）、及び塩化ベンゾイル（５．８ｍｌ、４９．６５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を、ＤＣＭと水性重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗物質を得た。粗生成物を、ヘキサン中の３０～４０％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（４ｇ、６６．４％）を取得した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５２（Ｍ＋１８）．

【０７９７】

ステップ１０：ＨＭＤＳ（１７．５ｍＬ、８４．１５ｍｍｏｌ）中の５－フルオロウラシル（１．３ｇ、１０．４０ｍｍｏｌ）及び硫酸アンモニウム（６０ｍｇ）の懸濁液を、１２０℃で２時間加熱し、反応混合物が透明な溶液になると、それを濃縮し、残渣をＭｅＣＮ（４０ｍｌ）に溶解させ、結果として生じる溶液を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２，３，４－トリイルトリベンゾエート、１０（３．０ｇ、４．７２８ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加した。ＴＭＳＯＴｆ（６．１ｍＬ、３３．０９ｍｍｏｌ）を室温で上記の反応混合物に添加し、反応混合物を９０℃で１６時間加熱した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を冷水で１回洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをｎ－ヘキサン中の３０％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３，４－ジイルジベンゾエート（１．４ｇ、４６．０％）を白色の固体として得て、１ｇの（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２，３，４－トリイルトリベンゾエートを回収した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６４２．７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０７９８】

ステップ１１：７Ｎメタノールアンモニア（２０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３，４－ジイルジベンゾエート（１．４ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。粗物質を、ＤＣＭ中の８％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．６ｇ、８３．４％）を無色の粘着性固体として取得した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３３０．８．

【０７９９】

ステップ１２：ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．３ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で炭酸ジフェニル（０．２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（０．０１９ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＭＷにおいて１４０℃で１時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させて、所望の生成物（０．４５ｇ）を白色の固体として得た。粗物質をそのようなものとして次のステップに使用した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３１２．８．

【０８００】

ステップ１３：１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，９ａＲ）－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（トリフルオロメチル）－２，３，３ａ，９ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［２’，３’：４，５］オキサゾロ［３，２－ａ］ピリミジン－６－オン（０．３５ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＬｉＢｒ（０．１２ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及び$BF_3.Et_2O$（０．１５ｍｌ、１．２３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。反応混合物を濃縮し、粗物質を得て、これを、ＤＣＭ中の８％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し

て、１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．３５ｇ、７９．４％）を白色の固体として取得した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３９４．７．

【０８０１】

ステップ１４：エタノール（１０．０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１８ｇ；０．４５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液をアルゴンで５分間脱気し、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．０４ｇ）、続いて、ＮａＯＡｃ（０．０５６ｇ；０．６８７ｍｍｏｌ）をそれに添加した。Ｈ$_2$ガス雰囲気下にて室温で反応混合物を２時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応塊を、セライト床を通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、ＤＣＭ中の８％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１２ｇ、８３．４％）を無色の粘着性物質として取得した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３１４．７．

【０８０２】

ステップ１５：ピリジン（５．０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１２ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酢酸（０．１ｍＬ、１．１４６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として生じる残渣を、ＥｔＯＡｃ及び水性重炭酸ナトリウムとの間に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗化合物を得て、これをヘキサン中の２０％酢酸エチルで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトキシ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ－ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルアセテート（０．１２ｇ、７８．８％）を白色の固体として取得した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３９８．８．

【０８０３】

ステップ１６：ＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトキシ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルアセテート（０．０３５ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（０．０４８ｍＬ、０．３４８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０２１ｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、及びＴＰＳＣｌ（０．０５３ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、ＮＨ$_4$ＯＨ：１，４－ジオキサン（０．２ｍｌ）をＲＭに添加し、室温で１５分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。粗物質を、１００％ＥｔＯＡｃで溶出する分取ＴＬＣによって精製して、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトキシ－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルアセテート（０．０２５ｇ；７２．３％）を黄色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３９７．４５．

【０８０４】

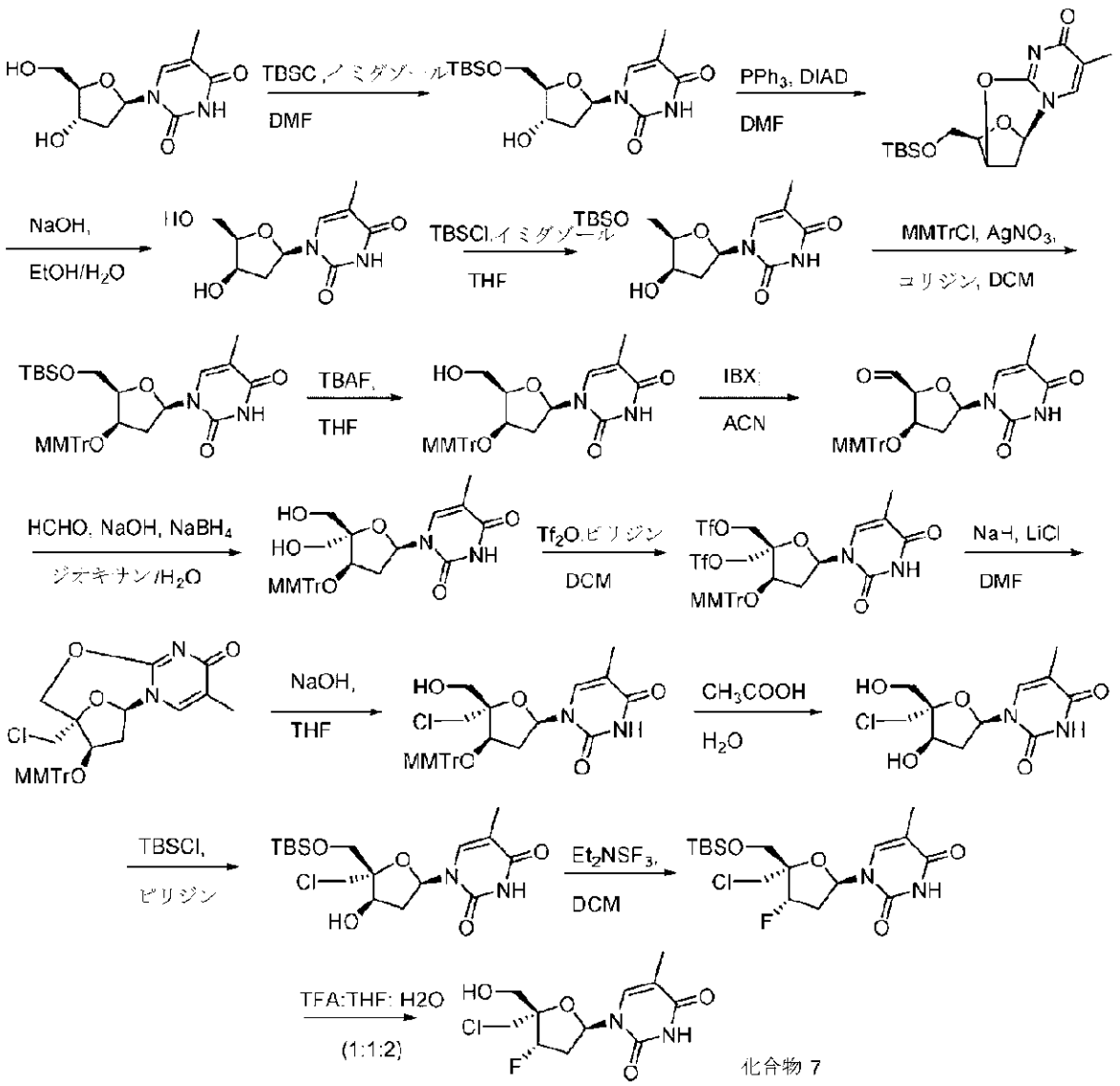
ステップ１７：７Ｎメタノールアンモニア（２．０ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトキシ－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルアセテ

ート（０．１２５ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。粗化合物を、以下の条件：移動相：Ａ＝水中の０．０２％NH_4OH；Ｂ＝ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１８ｍｌ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／３０で、分取ＨＰＬＣによって精製して、４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２０ｍｇ、２０％）を白色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：Ｍ＋１＝３１３．９５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），６．３５－６．２９（ｍ，１Ｈ），５．８０－５．７３（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．５７（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６４（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１８（ｍ，２Ｈ）．

【０８０５】

実施例３９－化合物７：１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化１６０】



ステップ１：ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中のチミジン（１４．２ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（１１．９ｇ、１７５．８ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（９．７ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した後。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和食塩水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５ｇ、４３．４ｍｍｏｌ、７４．１７％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０８０６】

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．５

ｇ、４３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でＰＰｈ$_3$（３４．２ｇ、１３０．４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２６．３ｇ、１３０．４ｍｍｏｌ）を水氷下で添加した。窒素雰囲気下にて室温で１．５時間撹拌した後。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和食塩水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（１Ｒ，１０Ｒ）－１０－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－メチル－８，１１－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－３，６－ジエン－５－オン（１４．５ｇ、４２．８ｍｍｏｌ、９８．５３％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８０７】

ステップ３：エタノール（１４０ｍＬ）及び水（１４ｍＬ）中の（１Ｒ，１０Ｒ）－１０－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－メチル－８，１１－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－３，６－ジエン－５－オン（１４．５ｇ、４２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下で水酸化ナトリウム（３．４ｇ、８５．６ｍｍｏｌ）を添加した。窒素雰囲気下にて４５℃で２時間撹拌した後、所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し：（カラム、シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１５分で１０％～２０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ）、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７．６ｇ、３１．３ｍｍｏｌ、７３．２４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８０８】

ステップ４：ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．５ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて水氷でイミダゾール（５．４８ｇ、８０．５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（４．４ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）を添加した。窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した後、所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を、以下の条件で逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製し：（カラム、シリカゲル；移動相、水中のＭｅＣＮ、１５分で１０％～８０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ）、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．５ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、８８．８６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８０９】

ステップ５：ジクロロメタン（８０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．５ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下で２，４，６－トリメチルピリジン（１１．５ｇ、９５．３ｍｍｏｌ）及び硝酸銀（１６．２ｇ、９５．３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（３６．８ｇ、１１９．２ｍｍｏｌ）を水氷下で添加した。窒素雰囲気下にて室温で撹拌した後。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和食塩水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－［（４－メト

キシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１４ｇ、２２．２ｍｍｏｌ、９３．３７％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１０】

ステップ６：テトラヒドロフラン（１４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１４ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でフッ化テトラブチルアンモニウム（４４．５ｍＬ、４４．５２６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した後、所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。結果として生じる混合物を濃縮し、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１ｇ、２１．３ｍｍｏｌ、９６．０２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１１】

ステップ７：アセトニル（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（２３．９ｇ、８５．５ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で０．５時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリル（３×１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ、９１．２７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１２】

ステップ８：ジオキサン（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）及びＨＣＨＯ（４．８ｇ、１２６．９ｍｍｏＬ）の混合物を、H_2O（２０ｍＬ）中のＮａＯＨ　１．５ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）に添加し、混合物を室温で１５時間撹拌し、次いで、$NaBH_4$（３．３ｇ、８７．７ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２０分間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和食塩水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．６ｇ、９．５ｍｍｏｌ、５２．７１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１３】

ステップ９：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．２ｇ、９．５ｍｍｏｌ）及びピリジン（３．７ｇ、４７．９ｍｍｏ）の混合物を、－３０℃でTf_2O（５．４１ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１．５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出さ

れるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、[（３Ｒ，５Ｒ）－３－[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－[（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル]オキソラン－２－イル]メチルトリフルオロメタンスルホネート（４ｇ、４．９ｍｍｏｌ、５１．６０％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８０９[Ｍ＋Ｈ]$^+$.

【０８１４】

ステップ１０：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の[（３Ｒ，５Ｒ）－３－[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－[（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル]オキソラン－２－イル]メチルトリフルオロメタンスルホネート（３．５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（０．１０ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＣｌ（１．１ｇ、２５．９ｍｍｏＬ）を添加し、室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和食塩水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（１Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ）－１０－（クロロメチル）－１１－[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]－４－メチル－８，１３－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ[８．２．１．０{２，７}]トリデカ－３，６－ジエン－５－オン（１．２ｇ、２．２ｍｍｏｌ、５０．８７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４５／５４７[Ｍ＋Ｈ]$^+$.

【０８１５】

ステップ１１：ＴＨＦ中の（１Ｒ，１０Ｒ，１１Ｒ）－１０－（クロロメチル）－１１－[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]－４－メチル－８，１３－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ[８．２．１．０{２，７}]トリデカ－３，６－ジエン－５－オン（１．２ｇ、２．２ｍｍｏｌ）の混合物を、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．１８ｇ、４．４ｍｍｏｌ）に添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－[（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]オキソラン－２－イル]－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７５０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、６０．５０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３／５６５[Ｍ＋Ｈ]$^+$.

【０８１６】

ステップ１２：H_2O（２ｍＬ）中の１－[（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－[（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ]オキソラン－２－イル]－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７５０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びCH_3COOH（８ｍＬ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－[（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル]－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、９０．３９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９１／２９３[Ｍ＋Ｈ]$^+$.

【０８１７】

ステップ１３：ピリジン（５ｍＬ）中の１－[（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル]－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（１５９．６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１）の混合物を、室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１）

で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３１０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、７９．４８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５／４０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８１８】

ステップ１４：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３１０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＡＳＴ（３．１ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１Ｍ）を０℃で滴加し、室温で１０分間撹拌した。残渣を、$CHCl_2$／ＭｅＯＨ（１０／１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－フルオロオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５ｍｇ、０．０７５、１１．２４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０７／４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

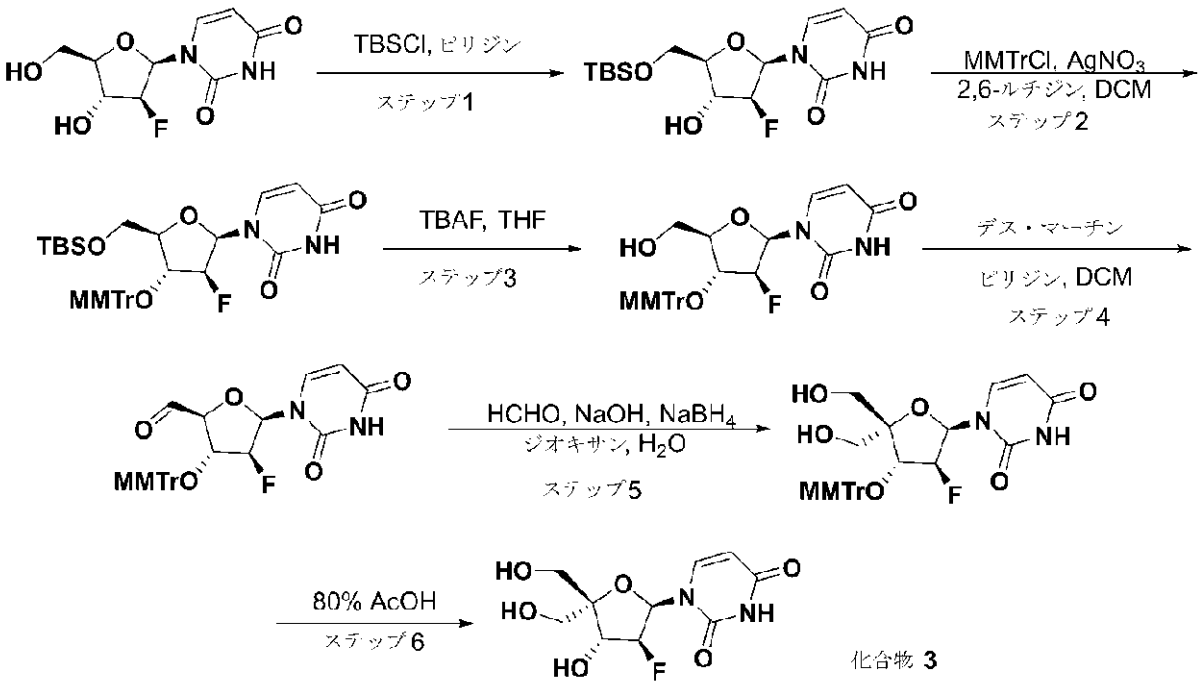
【０８１９】

ステップ１５：ＴＨＦ（２．１ｍＬ）及びH_2O（０．７ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－フルオロオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．７ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０／１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０．９ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、５０．３２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９３／２９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．９９．６％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｌｕｎａ　Ｏｍｅｇａ、５０×３ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：水／０．０９％ＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル／０．１％ＦＡ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．８９分で２０％Ｂ～５０％Ｂ、０．１０分で５０％Ｂ～１００％Ｂ、０．７０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．０５分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．８４２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２５（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．６３（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２０】

実施例４０－化合物３：１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化１６１】



化合物 3

ステップ１：ピリジン（２５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でｔ－ブチルジメチルキオロシラン（２．７ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．３４ｇ、１４．８ｍｍｏｌ、９１．１８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０８２１】

ステップ２：ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．３ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）、硝酸銀（５．１ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）、及び２，６－ルチジン（４．８ｇ、４４．４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（５ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタンで洗浄した。ろ液を水性塩酸水（１Ｍ）及びブラインで希釈した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタンで洗浄した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．８４ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、９４．３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６３３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０８２２】

ステップ３：テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）

－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．８４ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチル－アンモニウムの溶液（１６．８ｍＬ、１．０Ｍ）を、窒素雰囲気下にて室温で滴加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．３ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、８６．９４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０８２３】

ステップ４：ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．３ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて０℃でピリジン（３．４ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）及びデス・マーチン（６．７ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。反応物を、室温で４％水性チオ硫酸ナトリウム及び４％水性炭酸ナトリウムを添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをジクロロメタンで洗浄した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（５．７２ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、９１．２０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０８２４】

ステップ５：ジオキサン（５０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロ－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（５．７ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、窒素雰囲気下にて室温でホルムアルデヒド（９９８ｍｇ、３３．３ｍｍｏｌ）及び水酸化ナトリウム（１．３ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却させ、水素化ホウ素ナトリウム（１．７ｇ、４４．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を、室温の飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。結果として生じる混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．３５ｇ、４．３ｍｍｏｌ、３８．７８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【０８２５】

ステップ６：水（１ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１７０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及び酢酸（４ｍＬ）の溶液を室温で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）を用いた分取ＴＬＣに

よって精製した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、３０×１００ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：２分で２％Ｂ～２％Ｂ、９分で２％Ｂ～７％Ｂ、７％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．６５）。生成物含有画分を収集し、ロータリーエバポレーター上で減圧下で部分的に蒸発させ、一晩凍結乾燥させて、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１２．４０％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９８．３％純度（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

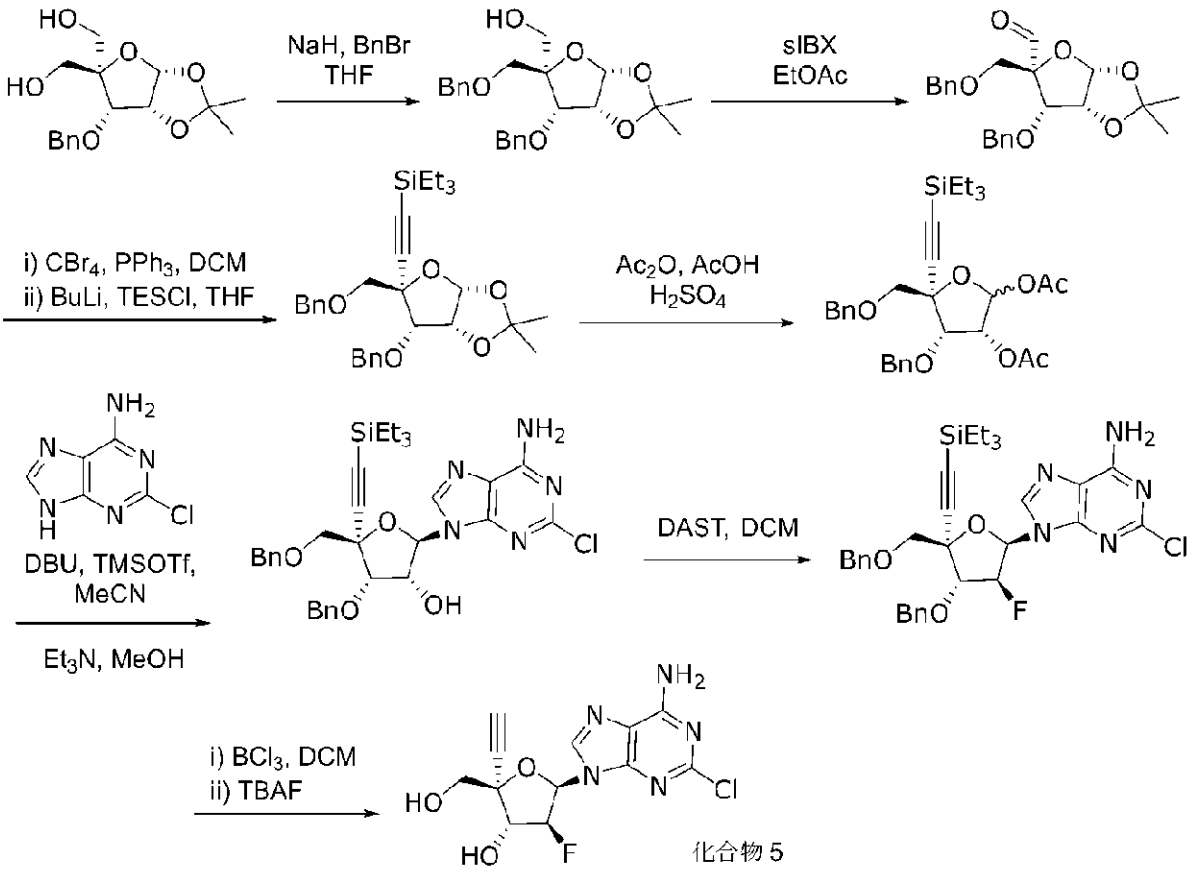
【０８２６】

ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ａｓｃｅｎｔｉｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　Ｃ１８、５０×３．０ｍｍ；２．７μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：０．８０分で２％Ｂ～１００％Ｂ、０．６５分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．０５分で１００％Ｂ～２％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５７９）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．５１（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄｔ，Ｊ＝５７．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝２７．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８２７】

実施例４１－化合物５：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１６２】



化合物５

ステップ１：アルゴン下にて０℃のテトラヒドロフラン（２３０ｍＬ）中の水素化ナトリウム（鉱油中の３．２２ｇの６０％分散、８０．６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、（（３ａＲ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５，５－ジイル）ジメタノール（２５ｇ、８０．６ｍｍｏｌ）を１５分にわたって少量ずつ添加した。結果として生じる白色の懸濁液を０℃で１５分間撹拌し、次いで、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の臭化ベンジル（９．５８ｍＬ、８０．６ｍｍｏｌ）の溶液を１０分にわたって添加した。結果として生じる白色の懸濁液を２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を、塩化アンモニウム飽和溶液（２５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水溶液を酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色の油として生じた。シリカ上の乾燥フラッシュクロマトグラフィーによる精製、及びヘプタン－酢酸エチル（９：１）～（４：１）～（２：１）～（１：１）による溶出、続いて、回転蒸発が、混合画分の２つのバッチを生じた。混合画分を、順相シリカクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ、１２０ｇ　ＳｉｌｉａＳｅｐカートリッジ、１２カラム体積にわたるヘプタンを含む２～６０％酢酸エチル）によって再精製して、（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１９．２ｇ、５９％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：７．３６－７．２２（ｍ，１０Ｈ），５．７８（ｄ，１Ｈ），４．７７（ｄ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，３Ｈ），４．２７（ｄ，１Ｈ），３．９２（ｄｄ，１Ｈ），３．８２（ｄｄ，１Ｈ），３．５９（ｄ，１Ｈ），３．５３（ｄ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１Ｈは観察されなかった。ＵＰＬＣ－ＭＳ（塩基性、２～９５％、１．２分、ＢＥＨ Ｃ１８）：９９．７％

、Ｒｔ＝０．９６分、［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$４２３．２．

【０８２８】

ステップ２：酢酸エチル（１００ｍＬ）中の（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）メタノール（１０．３ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）及び２－ヨードキシ安息香酸（安息香酸及びイソフタル酸で安定化された、２４．０ｇの４５重量％混合物、３８．６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液を、アルゴン下にて６０℃で２４時間加熱した。結果として生じる懸濁液を室温まで冷却した。懸濁液を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（３×１００ｍＬ）ですすいだ。ろ液を、炭酸水素ナトリウム（２×１００ｍＬの飽和水溶液）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を生じた。材料を第２のバッチ（２２．１ｍｍｏｌ）と組み合わせ、シリカクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ、１２０ｇ　ＳｉｌｉａＳｅｐカートリッジ、１３カラム体積にわたってヘプタンを含む２～３０％の酢酸エチル）によって精製して、ＩＢＸ不純物を含有する黄色の油を生じた。材料を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解させ、炭酸水素ナトリウム（２×１００ｍＬの飽和水溶液）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（１２．４ｇ、６５％）を淡黄色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：９．９０（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２０（ｍ，１０Ｈ），５．８３（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．６１－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｑ，２Ｈ），４．３６（ｄ，１Ｈ），３．６７（ｄ，１Ｈ），３．６０（ｄ，１Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ）．ＵＰＬＣ－ＭＳ（塩基性、２～９５％、１．２分、ＢＥＨ Ｃ１８）：８７．２％、Ｒｔ＝１．０３分。質量イオンは観察されなかった。

【０８２９】

ステップ３（ｉ）：０℃のジクロロメタン（４２ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（２．００ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、四臭化炭素（３．３２ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、続いて、トリフェニルホスフィン（５．２７ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。トリエチルアミン（４．５ｍＬ、３０．１ｍｍｏｌ、６当量）を添加し、混合物をヘプタン（２１０ｍＬ）に添加した。沈殿物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。材料を、ヘプタン：酢酸エチル（２：１、３００ｍＬ）を含むシリカプラグに通過させることによって精製し、減圧下で濃縮して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（２，２－ジブロモビニル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（２．４１ｇ、８７％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：７．３７－７．２２（ｍ，１０Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｔ，１Ｈ），４．４２（ｄ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ），３．８２（ｄ，１Ｈ），３．４０（ｄ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ）．ＵＰＬＣ－ＭＳ（長塩基性、５０～９５％、ＢＥＨ Ｃ１８）：８９．７％、Ｒｔ＝０．９６分。質量イオンは観察されなかった。

【０８３０】

ステップ３（ｉｉ）：アルゴン下にて－７８℃でテトラヒドロフラン（３６ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（２，２－ジブロモビニル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（１．８０ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ｎ－ブチルリチウム（ヘプタン中１．６Ｍ）（５．０７ｍＬ、８．１１ｍｍｏｌ、２

．５当量）をゆっくりと添加し、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。クロロトリエチルシラン（０．６５ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物を室温まで加温し、１５分間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×７０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、５００ｍｇの（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（２，２－ジブロモビニル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソールから取得された粗生成物の第２のバッチと組み合わせて、（（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エチニル）トリエチルシラン（２．１０ｇ、９９％）を黄色の油として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２０（ｍ，８Ｈ），５．７０（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．６７－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｄ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２２（ｄ，１Ｈ），３．７０（ｄ，１Ｈ），３．５７（ｄ，１Ｈ），１．７２（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），０．９７（ｔ，９Ｈ），０．５９（ｑ，６Ｈ）．ＵＰＬＣ－ＭＳ（短塩基性、５０～９５％、ＢＥＨ Ｃ１８）：Ｒｔ＝１．２４分。

【０８３１】

ステップ４：室温の無水酢酸（５．３ｍＬ）及び酢酸（２１．２ｍＬ）中の（（（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロフロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）エチニル）トリエチルシラン（２．１０ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、硫酸（２６．６μＬ）を添加した。結果として生じる溶液を、室温で４時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（１００ｍＬ）、ヘプタン（１００ｍＬ）、及び水（２００ｍＬ）に注ぎ入れた。有機層を分離し、有機物を水（２×１５０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（２×１５０ｍＬの飽和水溶液）、及びブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物（２．０５ｇ）を生じた。出発物質が存在した。粗物質は、同じ条件を受け、一晩撹拌された。混合物を、酢酸エチル（１００ｍＬ）、ヘプタン（１００ｍＬ）、及び水（２００ｍＬ）に注ぎ入れた。有機層を分離し、有機物を水（２×１５０ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム（２×１５０ｍＬの飽和水溶液）、及びブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（（トリエチルシリル）エチニル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（１．７８ｇ）を淡黄色の油として生じ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０８３２】

ステップ５：アセトニトリル（１５ｍＬ）中の２－クロロ－９Ｈ－プリン－６－アミン（１．０５ｇ、６．２０ｍｍｏｌ、１．５当量）の撹拌懸濁液に、室温で１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン（１．２３ｍＬ、８．２６ｍｍｏｌ、２当量）及びスルホン酸トリメチルシリルトリフルオロメタン（４．５ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ、６当量）を連続的に添加し、混合物を６０℃で２０分間撹拌した。結果として生じる黄色の溶液に、アセトニトリル（１５ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（（トリエチルシリル）エチニル）テトラヒドロフラン－２，３－ジイルジアセテート（１．７８ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を５分にわたって添加した。６０℃で３０分間撹拌した後、混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、粗生成物を生じ、次いで、これをメタノール（４１ｍＬ）に溶解させた。溶液に、トリエチルアミン（１０．４ｍＬ）を室温で添加し、混合物を６０℃で１８時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。溶液を水（５０ｍＬ×３）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を順相シリカクロ

マトグラフィー（Ｉｓｏｌｅｒａ、４０ｇ ＳｉｌｉａＳｅｐカートリッジ、１５カラム体積にわたってヘプタンを含む２～８０％酢酸エチル）によって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（６－アミノ－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（（（トリエチルシリル）エチニル）テトラヒドロフラン－３－オール（９９６ｍｇ、３ステップで３９％）をオフホワイト色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：８．０２（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．２４（ｍ，１０Ｈ），６．１３（ｄ，１Ｈ），５．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），４．９６（ｄ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｑ，２Ｈ），４．４３（ｄ，１Ｈ），３．８３（ｄ，１Ｈ），３．７１（ｄ，１Ｈ），３．２４（ｂｒｓ，１Ｈ），０．９８（ｔ，９Ｈ），０．６１（ｑ，６Ｈ）．ＵＰＬＣ－ＭＳ（長塩基性、５０～９５％、ＢＥＨ Ｃ８）：９４．５％、ＲＴ＝０．９７分、［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$６２０．３．

【０８３３】

ステップ６：アルゴン下のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（６－アミノ－２－クロロ－プリン－９－イル）－４－ベンジルオキシ－５－（ベンジルオキシメチル）－５－（２－トリエチルシリルエチニル）テトラヒドロフラン－３－オール（５００ｍｇ、８０６μｍｏｌ）及びピリジン（３８３ｍｇ、４．８３ｍｍｏｌ、３９１μＬ）の溶液を、－７８℃まで冷却し、ＤＡＳＴ（５２０ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ、４２６μＬ）を添加した。反応物を３時間にわたって室温まで加温させ、次いで、室温で１６時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３０ｍｌ）でクエンチした。ＤＣＭ層を、相分離器を通して収集し、水性物を、ＤＣＭ（２×１０ｍｌ）でさらに抽出した。ＤＣＭ層を褐色のゴム状物質に濃縮した。材料を、順相クロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、２５ｇ Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅカートリッジ；ヘプタン中の溶出液０～８０％酢酸エチル）によって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－（ベンジルオキシメチル）－３－フルオロ－５－（２－トリエチルシリルエチニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－クロロ－プリン－６－アミン（２３８ｍｇ、３８３μｍｏｌ、４７％収率、１００％純度）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝８．２６（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，１０Ｈ），６．６３（ｄｄ，１Ｈ），５．４５（ｄｔ，１Ｈ），４．７４（ｄｄ，２Ｈ），４．６５－４．５７（ｍ，３Ｈ），３．８３（ｄｄ，１Ｈ），３．７３（ｄ，１Ｈ），１．０２（ｔ，９Ｈ），０．６６（ｑ，６Ｈ），２Ｈは観察されなかった。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ［ｐｐｍ］＝－１９６．９－－１９７．１（ｍ，１Ｆ）．ＵＰＬＣ－ＭＳ：（ＢＥＨ Ｃ１８ 長塩基性 ５０～９５％）Ｒｔ＝２．６８分（１００％）、ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$６２２．２．

【０８３４】

ステップ７（ｉ）：アルゴン下のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－（ベンジルオキシメチル）－３－フルオロ－５－（２－トリエチルシリルエチニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－クロロ－プリン－６－アミン（２８７ｍｇ、４６１μｍｏｌ）の溶液を－７８℃まで冷却し、三塩化ホウ素（１Ｍ、４．６１ｍＬ）をゆっくりと添加した。反応物を、－７８℃で３．５時間、次いで、－３０℃で３０分間撹拌した。反応物を－７８℃まで冷却し、メタノール（６ｍｌ）及びトリエチルアミン（３ｍｌ）の冷却した混合物でクエンチし、次いで、加温させた。混合物をスラリーに濃縮し、逆相クロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、６０ｇ Ｂｉｏｔａｇｅ Ｃ１８カートリッジ；９ＣＶにわたって勾配２５～８５％（水＋０．１％ＮＨ$_{4}$ＯＨ）中の（アセトニトリル＋０．１％ＮＨ$_{4}$ＯＨ））によって精製した。生成物画分を組み合わせて、凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－クロロ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（２－トリエチルシリルエチニル）テトラヒドロフラン－３－オール（１５２ｍｇ、３０８μｍｏｌ、６７％収率、８９．７％純度）を生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ

（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ［ｐｐｍ］＝８．８６（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，１Ｈ），５．４６－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．０４（ｄ，１Ｈ），３．９５（ｄ，１Ｈ），１．０４（ｔ，９Ｈ），０．６９（ｑ，６Ｈ），４Ｈは観察されなかった。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ［ｐｐｍ］＝－２００．２．ｎＵＰＬＣ－ＭＳ：（ＢＥＨ Ｃ１８ 単塩基性 ２～９５％）Ｒｔ＝０．９５分（８９．７％）、ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４２．１．

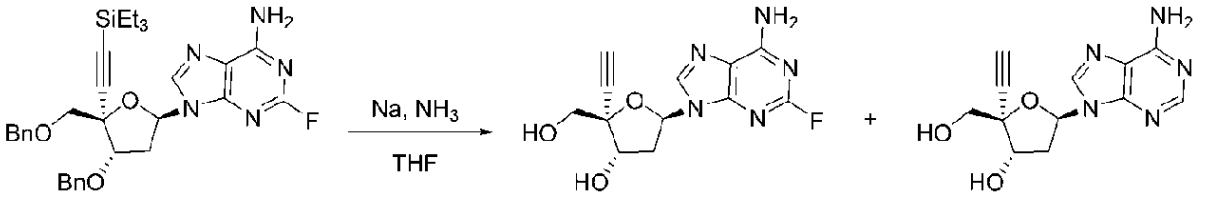
【０８３５】

ステップ７（ｉｉ）：室温でテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－クロロ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（２－トリエチルシリルエチニル）テトラヒドロフラン－３－オール（１５０ｍｇ、３３９μｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１７７ｍｇ、５０９μｍｏｌ、１９７μＬ、７５％純度）を添加した。反応物を２時間撹拌し、逆相クロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、６０ｇ Ｂｉｏｔａｇｅ Ｃ１８カートリッジ；８ＣＶにわたって勾配２～４０％（水＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ）中の（アセトニトリル＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ））によって精製し、生成物画分を凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－クロロ－プリン－９－イル）－２－エチニル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（９８ｍｇ、２９９μｍｏｌ、８８％収率、１００％純度）を白色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝８．２５（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｓ，２Ｈ），６．４０（ｄｄ，１Ｈ），６．２９（ｄ，１Ｈ），５．５０（ｔ，１Ｈ），５．３９（ｄｔ，１Ｈ），４．６５（ｄｔ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，３Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ［ｐｐｍ］＝－１９９．２（ｄｄｄ，１Ｆ）．ＵＰＬＣ－ＭＳ：（ＣＳＨ Ｃ１８ 長酸性２～５０％）Ｒｔ＝１．１５分（１００％）、ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／＝［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２８．０．

【０８３６】

実施例４２－化合物２７の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１６３】



化合物 27

ステップ１：－７８℃のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（（トリエチルシリル）エチニル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－アミン（３４０ｍｇ、５７８μｍｏｌ）（実施例４１に示す合成）の溶液に、アンモニア（１５ｍｌ）を添加し、続いて、ナトリウム（６６．５ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を１０分間撹拌し、０℃の塩化アンモニウム（１５５ｍｇ、５当量）でクエンチした。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、メタノール中でスラリー化し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ、３０ｇ Ｂｉｏｔａｇｅ Ｃ１８カートリッジ；１０ＣＶにわたって勾配０～２０％（水＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ）中の（アセトニトリル＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ））によって精製し、生成物画分を凍結乾燥させ、白色の固体として２つの生成物を生じた。

【０８３７】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（３０ｍｇ、１０２μｍｏｌ、１８％収率、８５．３％純度）。ＵＰＬＣ－ＭＳ：（ＢＥＨ Ｃ１８短塩基２～２０％）Ｒｔ＝０．６９分（８５．３％）、ＭＳ（ＥＳＩｎｅｇ）：ｍ／ｚ＝［Ｍ－Ｈ］－．２９２．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ３）：δ ８．２５（ｓ，１Ｈ），６．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．７１（ｔ，１Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，３Ｈ），２．７６（ｄｄｄ，１Ｈ），２．５９（ｔｄ，１Ｈ）．

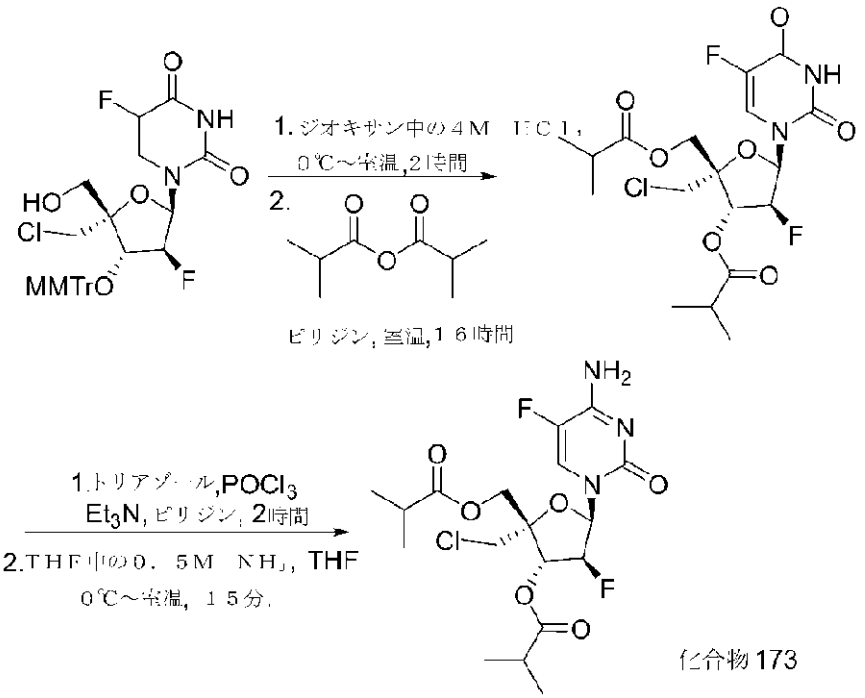
【０８３８】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（５２ｍｇ、１８９μｍｏｌ、９４．７％純度）。ＵＰＬＣ－ＭＳ：（ＢＥＨ Ｃ１８ 長塩基２～９５％）Ｒｔ＝０．９４分（９４．７％），ＭＳ（ＥＳＩｐｏｓ）：ｍ／ｚ＝［Ｍ＋Ｈ］＋２７６．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ３）：δ ８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，１Ｈ），４．７３（ｔ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，２Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，１Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，１Ｈ）．

【０８３９】

実施例４３－化合物１７３の合成：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート

【化１６４】



ステップ１：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０ｇ、３４．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中の４Ｍ ＨＣｌを添加し、０℃～室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、トルエンと同時蒸留した。結果として生じる残渣をピリジン（１００ｍＬ）に溶解させ、続いて、室温で無水イソ酪酸（１２．４ｍＬ、７５．２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、粗生成物を得て、これをヘキサン中の２０％

ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（３．９ｇ、２５．１９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５１．００　（Ｍ－１）．

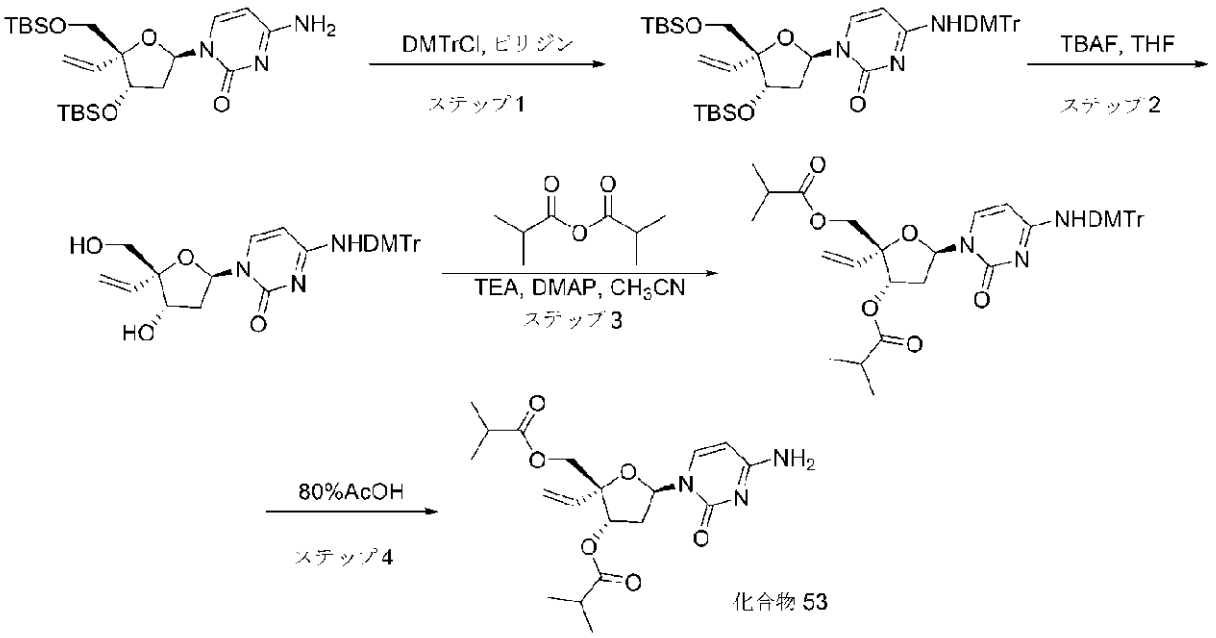
【０８４０】

ステップ２：ピリジン（１５ｍＬ）中の１，２，４－トリアゾール（４．９ｇ、７１．５５ｍｍｏｌ、９当量）の撹拌溶液に、$POCl_3$（１．１８ｍＬ、１５．９０ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。次いで、Et_3N（１０ｍＬ、７１．５５ｍｍｏｌ、９当量）を添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌した。これに、ピリジン（１５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（３．６ｇ、７．９５ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、トルエンと同時蒸留した。結果として生じる残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解させ、ブライン溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して乾燥させた。結果として生じる物質をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の０．５Ｍ　NH_3を添加し、混合物を０℃～室温で１５分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物を、氷水及び酢酸エチル（各々５０ｍＬ）で希釈した。有機物を後で分離し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ中の０．９％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製した。結果として生じる物質を、ＭＴＢＥを使用して再結晶化し、所望の生成物（１．７ｇ、４７．３５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４４９．９５（Ｍ－１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，２Ｈ），６．３４（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝３．２，１７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．０９（ｍ，１２Ｈ）．

【０８４１】

実施例４４－化合物５３の合成：［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エテニル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート

【化１６５】



ステップ１：ピリジン（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１ｇ、２．１ｍｍｏｌ）及びＤＭＴｒ－Ｃｌ（０．９ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解させた。結果として生じる溶液を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］アミノ｝－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２ｇ、１．７ｍｍｏｌ、８６．０２％）を黄色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７８４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８４２】

ステップ２：ＴＨＦ中の４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］アミノ｝－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１．９ｇ、１．７ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＦ（０．５ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解させた。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］アミノ｝－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エテニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１ｇ、１．８ｍｍｏｌ、９０．２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８４３】

ステップ３：CH_3CN中の４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］アミノ｝－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エテニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．４ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２１．９ｍｇ、０．２ｍｍｏ

ｌ）の撹拌溶液に、無水イソ酪酸（１．１ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］アミノ｝－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エテニル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（９００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、６６．８％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

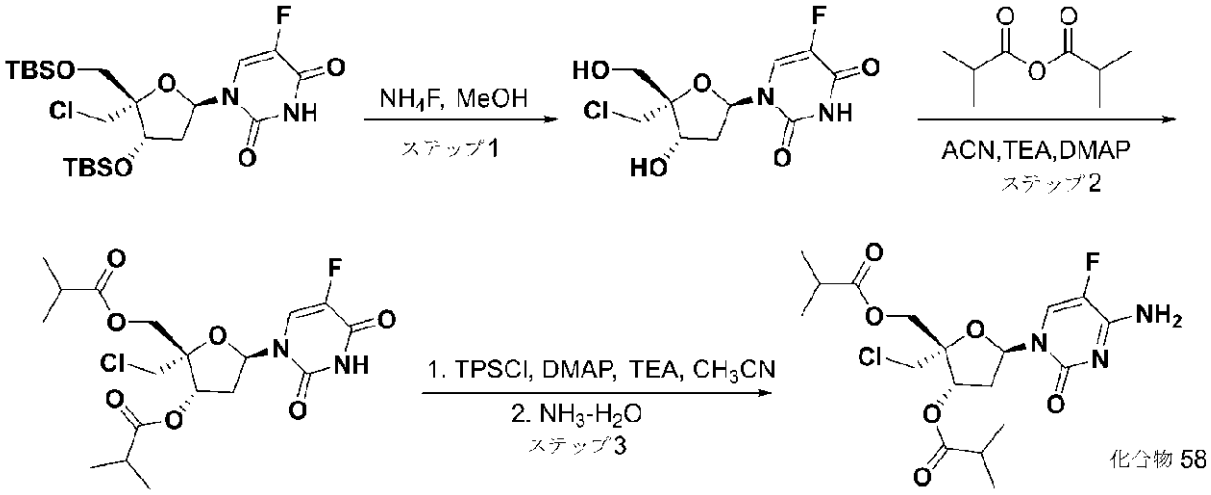
【０８４４】

ステップ４：ＡｃＯＨ（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル］アミノ｝－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エテニル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で精製した：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮH_4HCO_3＋０．１％ＮH_3．H_2O）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３４％Ｂ～４４％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）。生成物含有画分を収集し、一晩凍結乾燥させて、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エテニル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、７６．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．ＬＣＭＳ条件：（ＨＡＬＯ　Ｃ１８、３０×３．０ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：アセトニトリル（０．０５％ＴＦＡ）；流速：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．９０分で５％Ｂ～７０％Ｂ、２．０５分で７０％Ｂ～１００％Ｂ、２．６０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、２．７０分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），６．１９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｑ，Ｊ＝１０．３，９．６Ｈｚ，２Ｈ），５．４９－５．３０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．０５（ｍ，１２Ｈ）．

【０８４５】

実施例４５－化合物５８の合成：（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート）

【化１６６】



ステップ１：ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でNH_4F（６３７．１ｍｇ、１７．２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、ろ過によって固体を除去した。ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水（０．１％ＴＦＡ）中のＭｅＣＮ、１０分で５％～３０％勾配；検出器、ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３００ｍｇ、８８．８％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８４６】

ステップ２：ＭｅＣＮ中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０６．０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２４８．８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で２－メチルプロパン酸２－メチルプロパノイル（４０２．７ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（４００ｍｇ、９０．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８４７】

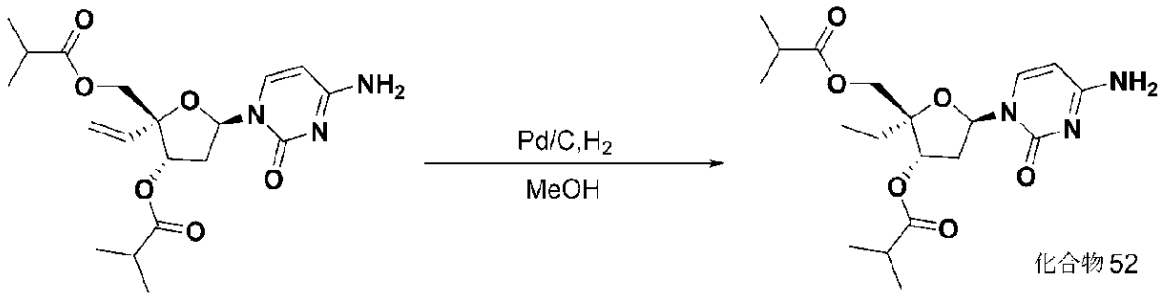
ステップ３：CH_3CN（１０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（４００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２７９．２ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２２４．７６ｍｇ、１．８４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド

（５５７．２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。これに続いて、アンモニア（１ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに４時間撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、ＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２８％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ；波長：２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．６２分。生成物含有画分を収集し、一晩凍結乾燥させて、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（１０２ｍｇ、２５．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－５．４８（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．１２（ｍ，１２Ｈ）．

【０８４８】

実施例４６－化合物５２の合成：［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エチル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート

【化１６７】



化合物52

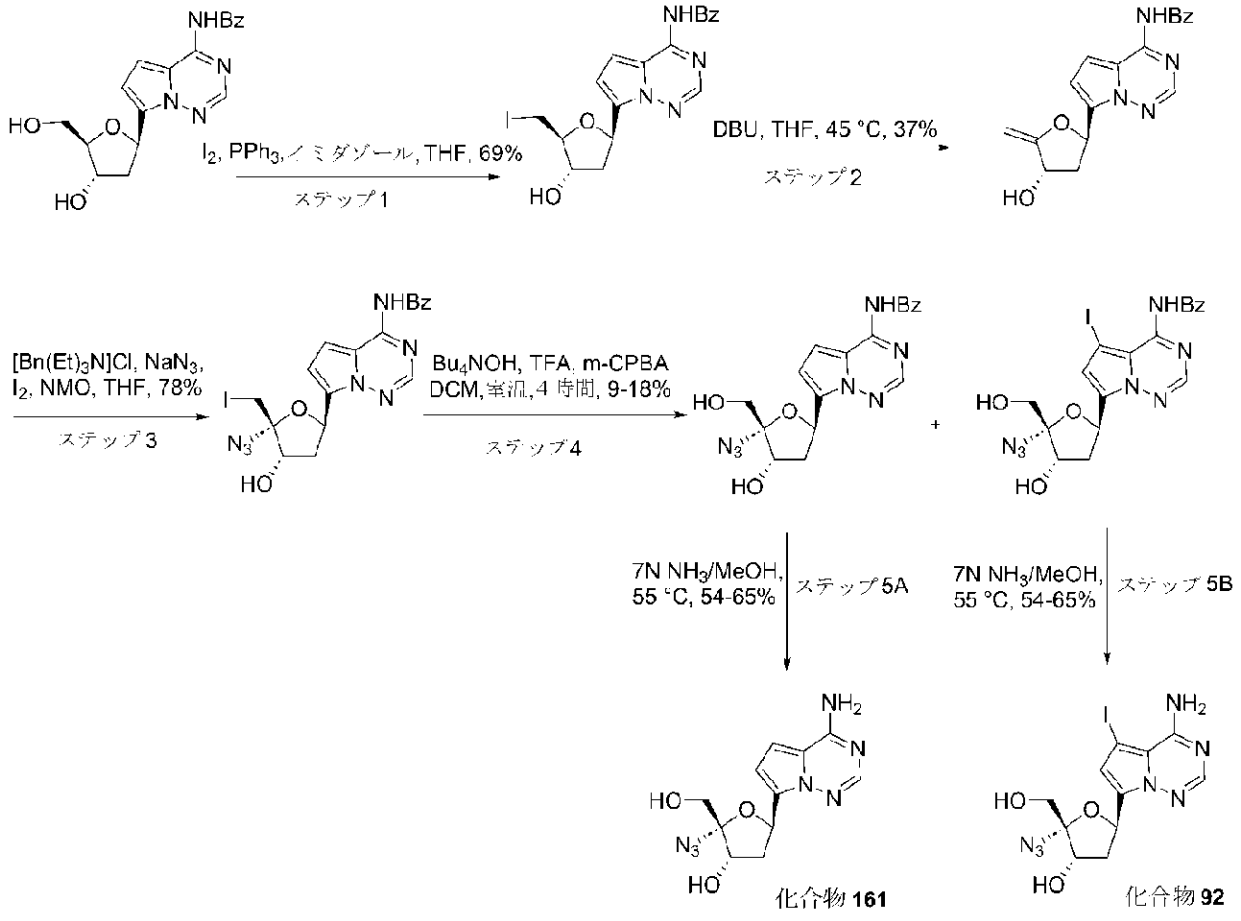
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エテニル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ、１０％Ｐｄ炭素）の溶液を、水素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％の$NH_3．H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３４％Ｂ～４４％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ）。生成物含有画分を収集し、一晩凍結乾燥させて、［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エチル－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（８８．９ｍｇ、４２．８１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９６．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．ＬＣＭＳ条件：（ＨＡＬＯ　Ｃ１８、３０×３．０ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：水＋０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル＋０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．９０分で２０％Ｂ～７０％Ｂ、２．００分で７０％Ｂ～１００％Ｂ、２．６０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、２．７０分で１００％Ｂ～５％Ｂ、

波長：２５４／２２０ｎｍ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．６２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），６．１２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｐ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄｑ，Ｊ＝１４．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｔｄ，Ｊ＝７．３，２．７Ｈｚ，１２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８４９】

実施例４７－化合物１６１及び化合物９２の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－アジド－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール及び（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－アジド－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１６８】



ステップ１：無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のＮ－［７－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル］ベンズアミド（４．２３ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）、イミダゾール（９７５ｍｇ、１４．３ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（３．７５ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）の混合物を氷浴中で冷却し、無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のヨウ素（３．６３ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）の溶液を１０分にわたって滴加した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで、室温まで加温し、１８時間撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、飽和水性ＮａＨＣＯ$_{3}$（２００ｍＬ）中の０．５Ｍ Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$で洗浄した。水層をＤＣＭで洗浄し、組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗油を、シリカゲル上のカラムクロマトグ

ラフィー（勾配：ヘキサン中の０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ｎ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（３．８４ｇ、６９％収率）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．１７（ｄ，Ｊ＝７７．１Ｈｚ，３Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．６７（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｔｄ，Ｊ＝６．０，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），２．３６（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，１０．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８５０】

ステップ２：無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＮ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（３．９６ｇ、８．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、２，３，４，６，７，８，９，１０－オクタヒドロピリミド［１，２－ａ］アゼピン（３．１３ｍＬ、２２．６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌し、次いで、４５℃まで加熱し、６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨ）によって２回精製して、Ｎ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（１．０６ｇ、３７％収率）を薄黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝９９．５Ｈｚ，３Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８５１】

ステップ３：無水ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（１．０４ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（２９８ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０分間超音波処理し、次いで、アルゴン下にて室温で１６時間撹拌した。溶液をろ過し、シリンジを介して、無水ＴＨＦ（８ｍＬ）中のＮ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（７００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。モルホリン，４－メチル－（０．５５ｍＬ、４．９９ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる溶液を０℃まで冷却し、次いで、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のヨウ素（１．０５ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の溶液を３０分にわたって滴加した。撹拌を氷浴中で４時間続け、次いで、ガスの発生が観察可能ではなくなるまで、（過剰なアジ化物を破壊するために）Ｎ－アセチルシステインを添加し、続いて、溶液が薄黄色になるまで飽和Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$水溶液（１５ｍＬ）を添加した。溶媒を真空中で除去し、残渣をＨ$_{2}$Ｏ（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ヘキサン中の０～２５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ｎ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（８２５ｍｇ、７８％収率）を黄色の固体として生じた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．８［Ｍ＋Ｈ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１２３．８Ｈｚ，

３Ｈ），７．６９－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３９．３Ｈｚ，２Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．５９－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，６．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８５２】

ステップ４：丸底フラスコ内の水酸化テトラブチルアンモニウム（１９ｍＬ、３９．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加し、ｐＨを４．０に調節した。無水ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＮ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（８２５ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を溶液に添加し、続いて、３－クロロ過安息香酸（１．８３ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）を１時間間隔で３回の少量ずつ添加した。さらに３．５時間激しく撹拌した後、反応物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液でクエンチした。有機層を分離し、飽和水性$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、Ｎ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（１１４ｍｇ、１８％収率）及びＮ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（７４ｍｇ、９％収率）を黄色の固体として生じた。

【０８５３】

Ｎ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド：ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6））δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），８．５７－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．７４－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝４６．６Ｈｚ，２Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８５４】

Ｎ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．２２（ｓ，１Ｈ），８．５１－７．８４（ｍ，３Ｈ），７．６４－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０８５５】

ステップ５Ａ：ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中のＮ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（６７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、７Ｎメタノールアンモニア溶液（０．５５ｍＬ、３．８６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５５℃で一晩加熱した。過剰な溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨ）によって精製して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－アジド－２－（ヒドロ

キシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（３５ｍｇ、６５％収率）を象牙色の固体として生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９０（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，２Ｈ）；ＨＰＬＣ純度：９８．９％；ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：Ｃ$_{11}$Ｈ$_{12}$ＩＮ$_{7}$Ｏ$_{3}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$の計測値４１８．０１２５；実測値４１８．０１２６。

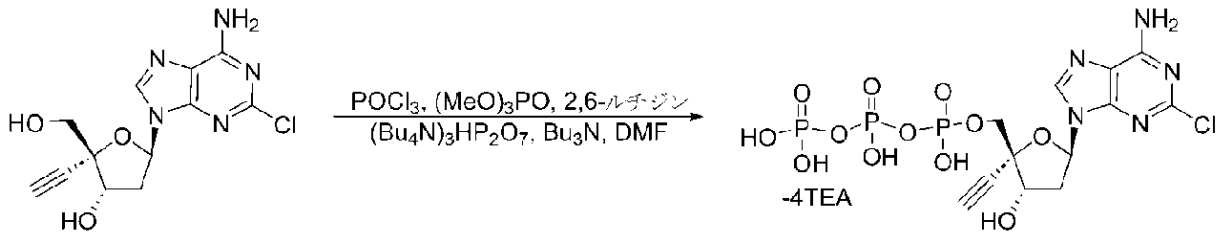
【０８５６】

ステップ５Ｂ：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のＮ－（７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アジド－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル）ベンズアミド（１１１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、７Ｎメタノールアンモニア溶液（１．２ｍＬ、８．４２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５５℃で一晩加熱した。過剰な溶媒を真空下で除去し、粗製物をシリカゲル上のクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ中の０～６％ＭｅＯＨ）によって、黄色の固体としての（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－アジド－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（４５ｍｇ、５４％収率）に精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７７－５．７２（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．５，５．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＨＰＬＣ 純度：９８％；ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：Ｃ$_{11}$Ｈ$_{13}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$の計測値２９２．１１５８；実測値２９２．１１５６。

【０８５７】

実施例４８－化合物２５の合成：（｛［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－クロロプリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル｝オキシ（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシホスホン酸ＴＥＡ塩

【化１６９】



化合物 **25**

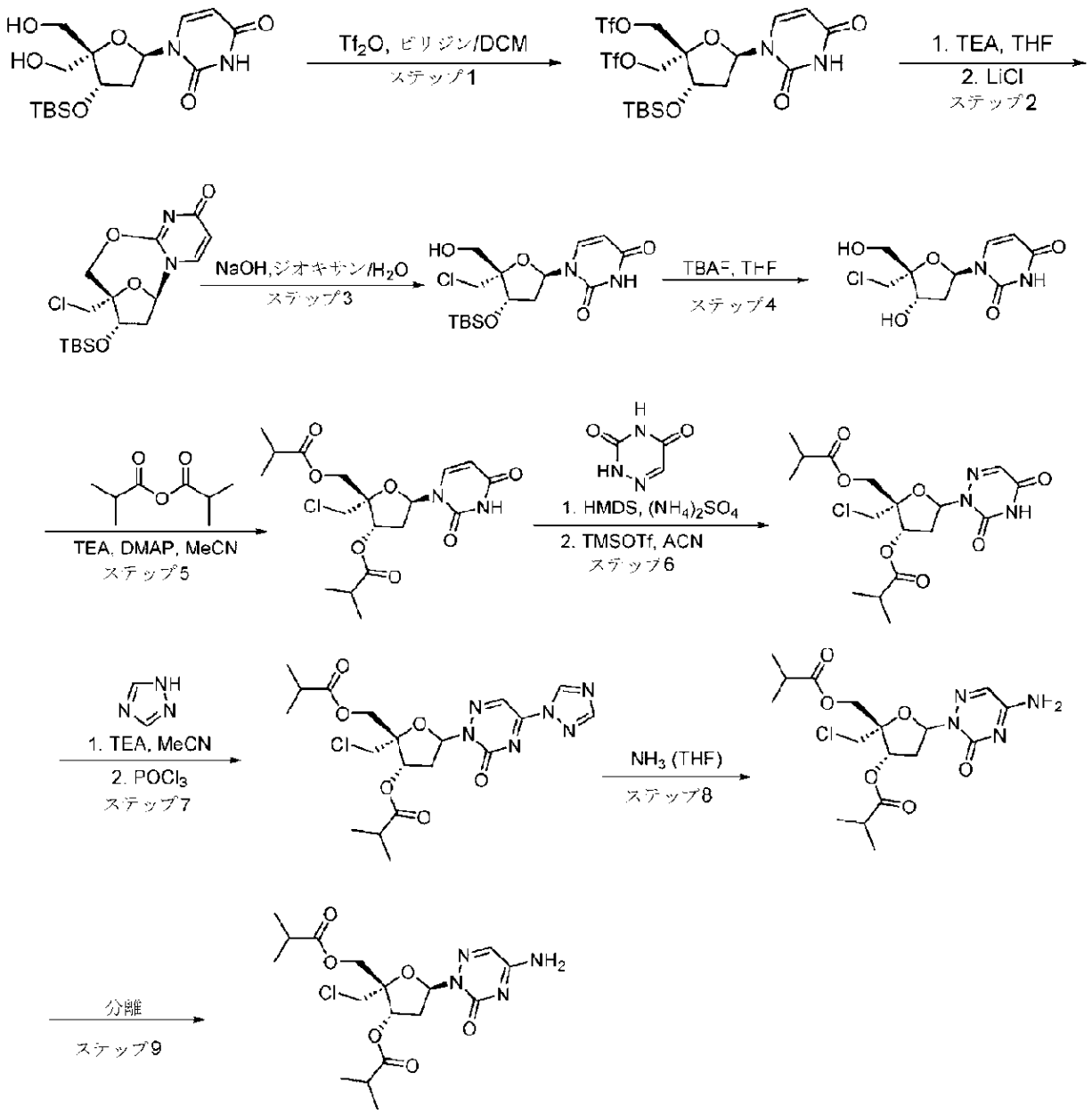
ステップ１：（ＭｅＯ）$_{3}$ＰＯ（２ｍＬ）中のスタブジン（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＰＯＣｌ$_{3}$（３４２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１０分間撹拌した後、２，６－ルチジン（１７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。次いで、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の（Ｂｕ$_{4}$Ｎ）$_{3}$ＨＰ$_{2}$Ｏ$_{7}$（７２８ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及びＢｕ$_{3}$Ｎ（１４９ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の溶液を上記の溶液に添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。混合物を０℃のＴＥＡＢ（１Ｍ、緩衝液）でクエンチした。混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（７×２０ｍＬ）で洗浄した。水相を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件でイオン交換

カラムによって精製して（カラム：ＨｉＴｒａｐ　ＤＥＡＥ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦ、５ｍＬ；移動相Ａ：水、移動相Ｂ：水（０．５Ｍ　ＴＥＡＢ）；流量：５ｍＬ／分；勾配：１５分で２５％Ｂまで；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：１２）、２７ｍｇの粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｐｒｅｐ　Ｔ$_3$　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ　１０μｍ；移動相Ａ：水（２０ｍＭ　ＴＥＡＢ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：８分で１５％Ｂまで；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．５）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－エチニル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩（３．９ｍｇ、７ｍｍｏｌ、３．２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４８／５５０［Ｍ－Ｈ］$^-$、９５．１％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＨＳＳ　Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：２０ｍＭ　ＴＥＡＡ＋Ｈ$_2$Ｏ、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：６分で０％Ｂ～３０％Ｂ、２分で３０％Ｂ～９５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．６６５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ　８．３４（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝５９．８，１１．４，５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２４Ｈ），２．６３（ｄｄｐ，Ｊ＝２１．４，１４．１，７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３６Ｈ）．^{31}Ｐ　ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ－６．６４（ｄ，Ｊ＝２１．２Ｈｚ），－１２．０５（ｄ，Ｊ＝１９．７Ｈｚ），－２２．４１（ｔ，Ｊ＝２０．０Ｈｚ）．

【０８５８】

実施例４９－化合物１７４の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（５－アミノ－３－オキソ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート

【化１７０】



化合物**174**

ステップ１：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５，５－ビス（ヒドロキシ－メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．７１ｇ、１２．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でピリジン（５ｇ、６３．１２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、溶液に、Tf_2O（７．８２ｇ、２７．８３ｍｍｏｌ）を－３５℃で添加し、反応物を１時間撹拌した。反応物を、０℃で氷水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（３Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスル

ホネート）（５．４２ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、６７．１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８５９】

ステップ２：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジ－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスルホネート）（５．４２ｇ、８．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＴＥＡ（１３．８ｇ、１２７．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で２日間撹拌した。次いで、反応物に、ＬｉＣｌ（７．２３ｇ、１６９．６１ｍｍｏｌ）を添加した。６０℃で１日間撹拌した後、結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（６Ｒ，８Ｓ，９Ｒ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－９－（クロロメチル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ，６Ｈ－６，９－エポキシピリミド［２，１－ｂ］［１，３］オキサゾシン－２－オン（２．８２ｇ、７．５１ｍｍｏｌ、８８．２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７３／３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６０】

ステップ３：１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の（６Ｒ，８Ｓ，９Ｒ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－９－（クロロメチル）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ，６Ｈ－６，９－エポキシピリミド［２，１－ｂ］［１，３］オキサゾシン－２－オン（２．８２ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で$NaOH$（１．２２ｇ、３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を、飽和NH_4Cl溶液でｐＨ約７に中和し、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．３３ｇ、３．３１ｍｍｏｌ、４３．１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１／３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６１】

ステップ４：ＴＨＦ（１６ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．８２ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＴＢＡＦ（３３ｍＬ、３３ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．２２ｇ、４．３１ｍｍｏｌ、９７．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７７／２７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６２】

ステップ５：ＡＣＮ（５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．４２ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＴＥＡ（１ｇ、１０．１２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物に、２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（３．２３ｇ、２０．２１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４０℃で一晩撹拌した。反応物を氷水の添加によってクエンチし、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$溶液及びブラインで洗浄

し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（１．７２ｇ、４．１１ｍｍｏｌ、８３．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１７／４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６３】

ステップ６：ＨＭＤＳ（２０ｍＬ）中の１，２，４－トリアジン－３，５（２Ｈ，４Ｈ）－ジオン（１．５２ｇ、１３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で$(NH_4)_2SO_4$（１９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で一晩撹拌した。混合物を蒸発させて、粗生成物を生じた。ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の粗生成物の溶液に、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（６００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＯＴｆ（１．６４ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加した。混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を室温まで冷却し、０℃で飽和$NaHCO_3$溶液を添加することよってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ）－２－（クロロメチル）－５－（３，５－ジオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（３００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、５０．１％）を白色の半固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１８／４２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６４】

ステップ７：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－（クロロメチル）－５－（３，５－ジオキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（１４０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で１，２，４－トリアゾール（１．５１ｇ、２１．８２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、０℃でＴＥＡ（１９４ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、$POCl_3$（１ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２４時間撹拌した。反応物を、０℃で氷水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、ろ液を濃縮し、（２Ｒ，３Ｓ）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）－５－（３－オキソ－５－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（１４０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、８９．１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６９／４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０８６５】

ステップ８：ＴＨＦ（３０ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）中の０．５Ｍ　NH_3中の（２Ｒ，３Ｓ）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）－５－（３－オキソ－５－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（１４０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２４時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）を用いた分取ＴＬＣによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ）－５－（５－アミノ－３－オキソ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、６４．２％）を黄色の固

体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１７／４１９［Ｍ＋Ｈ$^{+}$．

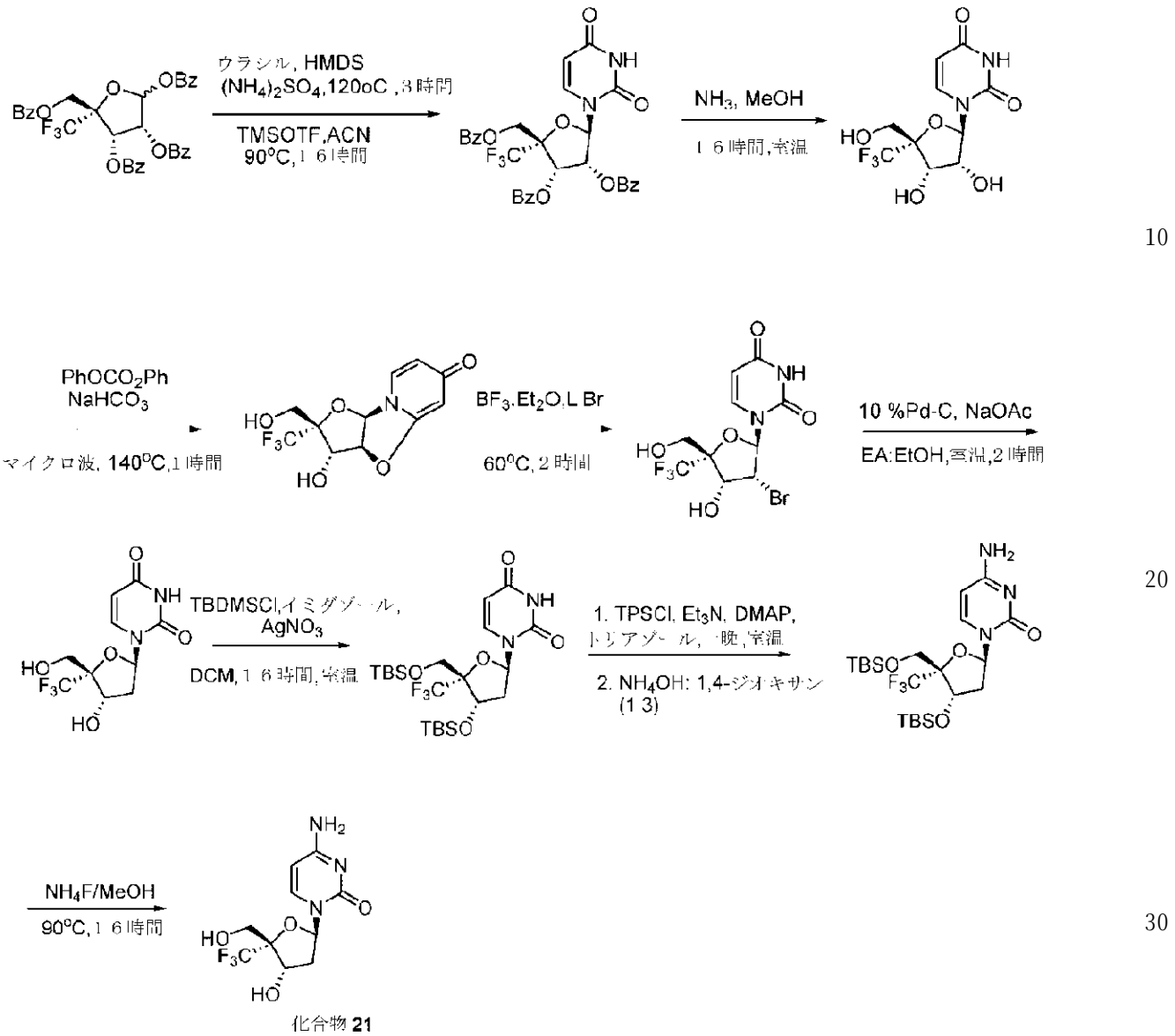
【０８６６】

ステップ９：（２Ｒ，３Ｓ）－５－（５－アミノ－３－オキソ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で４０％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８３）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（５－アミノ－３－オキソ－１，２，４－トリアジン－２（３Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－２－（（イソブチリルオキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルイソブチレート（３．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１７／４１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、９９．７％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８カラム、３０×３．０ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、１．７８分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１．８３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．９８８）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１１－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），６．５２（ｍ，Ｊ＝７．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｍ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｍ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．７７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｍ，Ｊ＝１３．７，７．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｍ，Ｊ＝１３．５，７．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１３－１．０７（ｍ，Ｊ＝７．０，１．８Ｈｚ，１２Ｈ）．

【０８６７】

実施例５０－化合物２１の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１７１】



化合物 **21**

ステップ１：ＨＭＤＳ（７．０ｍＬ、３３．６５ｍｍｏｌ）中のウラシル（０．４６ｇ、４．１６０ｍｍｏｌ）及び硫酸アンモニウム（１０ｍｇ）の懸濁液を、１２０℃まで２時間加熱し、その時点で、反応混合物は透明な溶液となった。次いで、反応物を濃縮し、残渣をアセトニトリル（１５．０ｍＬ）に溶解させた。次いで、この溶液に、アセトニトリル（５．０ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２，３，４－トリイルトリベンゾエート（１．２ｇ、１．８９１ｍｍｏｌ）溶液を添加し、続いて、ＴＭＳＯＴｆ（１．７ｍＬ、９．４６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、反応混合物を９０℃で１６時間加熱し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって決定されるように、反応が完了した。次いで、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機物を冷水で１回洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、結果として生じる残渣を、ＭＰＬＣ（ｎ－ヘキサン中の２０％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｓｉｌｉａｓｅｐ　１２ｇカラムによって精製して、表題生成物（０．５ｇ、４２．３％）を取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２５．０（Ｍ＋１）．

【０８６８】

ステップ２：７Ｎメタノールアンモニア（１６．０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３，４－ジイルジベンゾエート（０．７５ｇ、１．２００ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応物を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視し、完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の８％ＭｅＯＨで溶出するＭＰＬＣ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｓｉｌｉａｓｅｐ　４０ｇカラム）によって精製して、所望の生成物（０．３５ｇ、９３．４％）を取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１２．８（Ｍ＋１）．

【０８６９】

ステップ３：ＤＭＦ（２．０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．２８ｇ、０．８９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸ジフェニル（０．２１ｇ、０．９８６ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、$NaHCO_3$（０．０１８ｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を、マイクロ波反応器を使用して１４０℃で１時間加熱した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の８％ＭｅＯＨで溶出するＭＰＬＣ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｓｉｌｉａｓｅｐ　４０ｇカラム）によって精製して、所望の生成物（０．２１ｇ；７９．６％）を取得した。ＬＣ－ＭＳ－ＡＰＳＬ－０５７４－０５１－Ｐ１（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４．７（Ｍ＋１）．

【０８７０】

ステップ４：１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，９ａＲ）－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（トリフルオロメチル）－２，３，３ａ，９ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［２’，３’：４，５］オキサゾロ［３，２－ａ］ピリミジン－６－オン（０．２１ｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＢｒ（０．０８０ｇ、０．９２８ｍｍｏｌ）及び$BF_3.Et_2O$（０．０９６ｍＬ、０．７８５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の８％ＭｅＯＨで溶出するＭＰＬＣ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ、Ｓｉｌｉａｓｅｐ４０ｇカラム）によって精製して、所望の生成物（０．１９ｇ；７０．９％）を取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７６．７（Ｍ＋１）．

【０８７１】

ステップ５：メタノール（１０．０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－ブロモ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１９ｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴンで５分間脱気した。溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０７５ｇ）、続いて、ＮａＯＡｃ（０．０６２ｇ、０．７５９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を、H_2ガス（１気圧）下にて室温で２時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。反応混合物を、セライト床を通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物（０．１３ｇ、８６．７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４０．８（Ｍ＋４５＿ギ酸塩付加物）。

【０８７２】

ステップ６：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１３ｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（０．２９ｇ、４．３８０ｍｍｏｌ）、ＴＢＤＭＳＣｌ（０．６６ｇ、４．３８０ｍｍｏｌ）、及び$AgNO_3$（０．１４ｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌し、この時点で、反応は、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって完了したことが示された。反応混合物をＥｔＯＡｃ及び水性重炭酸ナトリウムで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し

た。結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の１０～１５％ＥｔＯＡｃで溶出するＭＰＬＣ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ、Ｓｉｌｉａｓｅｐ　４０ｇカラム）によって精製して、所望の生成物（０．１５ｇ、６５．２％）を取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２４．９（Ｍ＋１）．

【０８７３】

ステップ７：アセトニトリル（５．０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１ｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．０５３ｍＬ、０．３８１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０４６ｇ；０．３８１ｍｍｏｌ）、及びＴＰＳＣｌ（０．１１５ｇ；０．３８１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、この時点で、反応は、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって完了した。次いで、溶液に、水性アンモニア（０．４ｍｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するＭＰＬＣ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ、Ｓｉｌｉａｓｅｐ　４０ｇカラム）によって精製して、所望の生成物（０．０８ｇ、８０．３％）を取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２４．１（Ｍ＋１）．

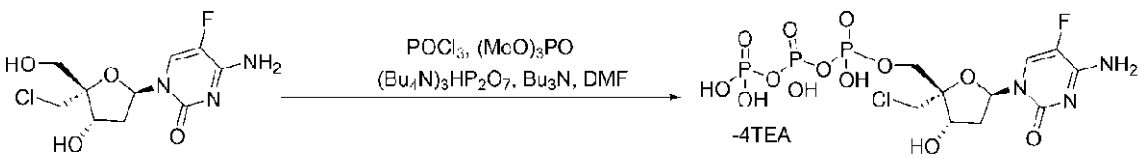
【０８７４】

ステップ８：メタノール（１０．０ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１３５ｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、NH_4F（０．０９５ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を９０℃で撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応塊を、セライト床を通してろ過し、ろ液を濃縮した。結果として生じる残渣を、以下の条件：移動相：Ａ＝水中の０．０２％NH_4OH；Ｂ＝ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１８ｍｌ／分；勾配プログラム：時間％Ｂ０／５、２／１０、８／３０で、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（０．０２６ｇ、２１．６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ－ＡＰＳＬ－０５７４－０６２－Ｐ１（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９５．９（Ｍ＋１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），５．５６－５．４３（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０８７５】

実施例５１－化合物１４の合成：（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩

【化１７２】



化合物14

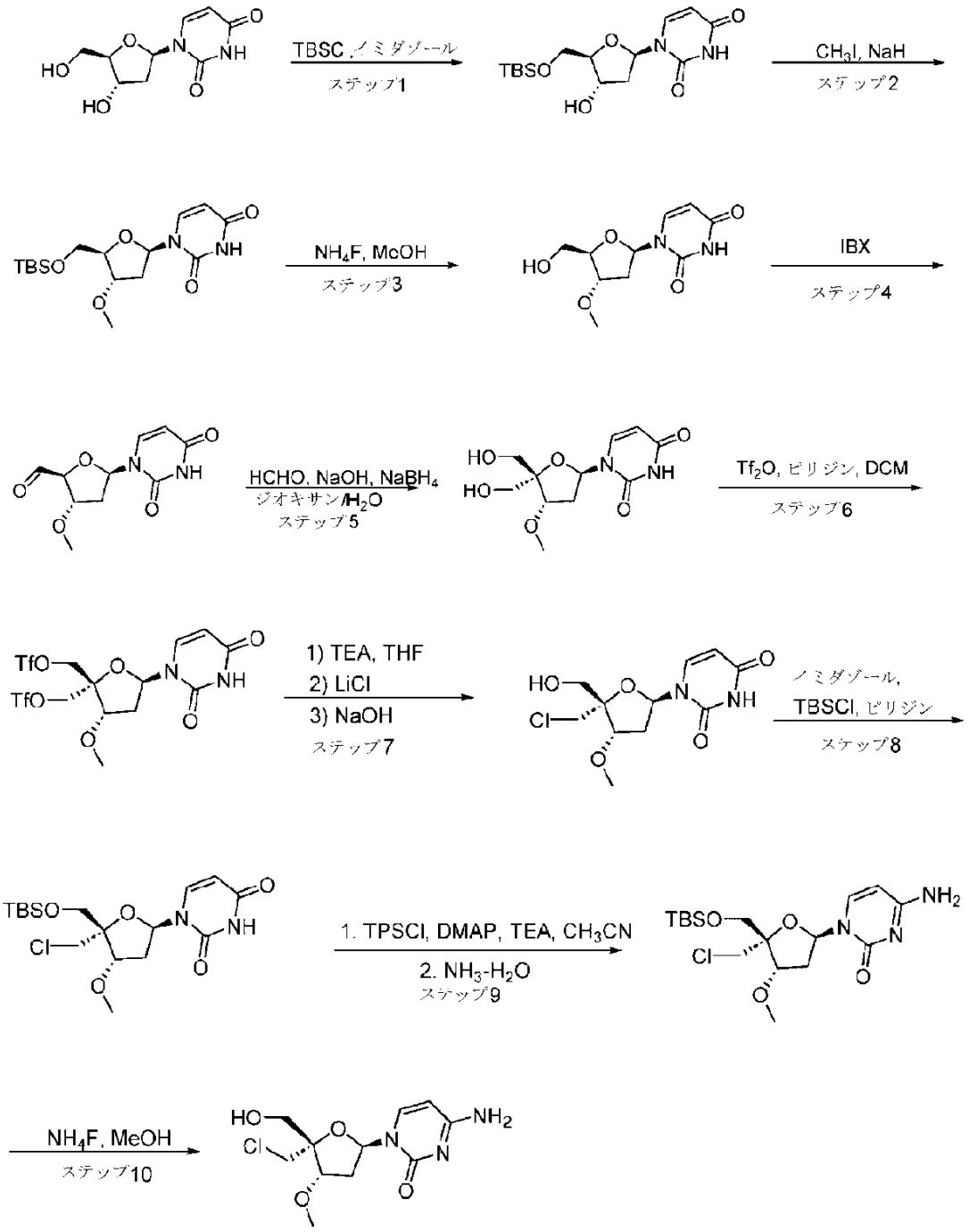
（ＭｅＯ）$_3$ＰＯ（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶

液に、$POCl_3$（６６７ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。次いで、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の$(Bu_4N)_3HP_2O_7$（３．９３ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）及びBu_3N（０．６ｍＬ）の溶液を上記の溶液に添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。混合物を０℃のＴＥＡＢ緩衝液（１Ｍ）でクエンチした。混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（７×４０ｍＬ）で洗浄した。水相を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件でイオン交換カラムによって精製して（カラム：ＨｉＴｒａｐ　ＤＥＡＥ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦ、５ｍＬ；移動相Ａ：水、移動相Ｂ：水（０．５Ｍ　ＴＥＡＢ）；流量：５ｍＬ／分；勾配：１０分で０％～５０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；RT_1（分）：６．３）、４０ｍｇの粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（５０ｍＭ　ＴＥＡＢ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：７分で２％Ｂ～２５％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；RT_1（分）：５．７）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（クロロメチル）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩（１１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、８．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ０（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３２／５３４［Ｍ－Ｈ］$^-$、９６．６％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＥＶＯ　Ｃ１８、１５０ｍｍ、４．６ｍｍ；移動相Ａ：２０ｍｍｏｌ　ＴＥＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：６分で０％Ｂ～９５％Ｂ、７．９分で９５％Ｂ～９５％Ｂ保持；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．３５８）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ ７．９４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３３－６．０７（ｍ，１Ｈ），４．６９８－４．７３５（ｍ，１Ｈ），４．２９－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２４Ｈ），２．３８（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３６Ｈ）．^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，D_2O）δ－７．６１，－１１．８１，－２２．７５．

【０８７６】

実施例５２－化合物５４の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３，４－ジヒドロピリミジン－２－オン

【化１７３】



化合物 **54**

ステップ１：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２’－デオキシウリジン（１０ｇ、４３．８２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（５．９ｇ、８７．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（６．６ｇ、４３．８２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。次いで、結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、結果として生じる混合物をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２．０ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで

直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８７７】

ステップ２：ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２．０ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＮａＨ（１．７ｇ、７０．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いで、CH_3I（１４．９ｇ、１０５．１２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、氷水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．０ｇ、２２．４４ｍｍｏｌ、２ステップで５１．３％収率）を白色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８７８】

ステップ３：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．０ｇ、２２．４４ｍｍｏｌ）及びNH_4F（１６．６ｇ、４４８．８２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮し、１－［（４Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ、粗製物）を白色の固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８７９】

ステップ４：ＡＣＮ（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ、粗製物）の溶液に、ＩＢＸ（１１．６ｇ、４１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－メトキシオキソラン－２－カルバルデヒド（３．０ｇ、粗製物）を白色の固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８０】

ステップ５：１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－メトキシオキソラン－２－カルバルデヒド（３．０ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１２．５ｍＬ、２Ｍ）を添加した。これに続いて、ＨＣＨＯ（５ｍＬ、水中３７％）を窒素雰囲気下にて室温で滴加した。混合物を室温で１５時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却した。上記の混合物に、$NaBH_4$（０．９ｇ、２４．９７ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン；メタン（３００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、

３ステップで７．９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８１】

ステップ６：ピリジン（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３０℃でTf_2O（６２１．０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌し、水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　１：１）によって精製し、［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－メトキシ－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、５０．８％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８２】

ステップ７：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の［（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－メトキシ－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N（５６６．０ｍｇ、５．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。上記の混合物に、ＬｉＣｌ（４６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。これに続いて、水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（８２．０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を、室温でさらに３時間撹拌し、真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－アセチル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］尿素（１２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、７５．０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９１／２９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８３】

ステップ８：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－アセチル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］尿素（１２０．０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（５６．２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（１２３．０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で３時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。結果として生じる溶液をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５０．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、８９．９％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０５／４０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８４】

ステップ９：ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５０．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１３５．０ｍｇ、１０．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でEt_3N（１１１．０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びＴＰＳＣｌ（３３６．０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（１２９．０ｍｇ、

３．６９ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を、室温で４時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３，４－ジヒドロピリミジン－２－オン（８０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、５３．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０４／４０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

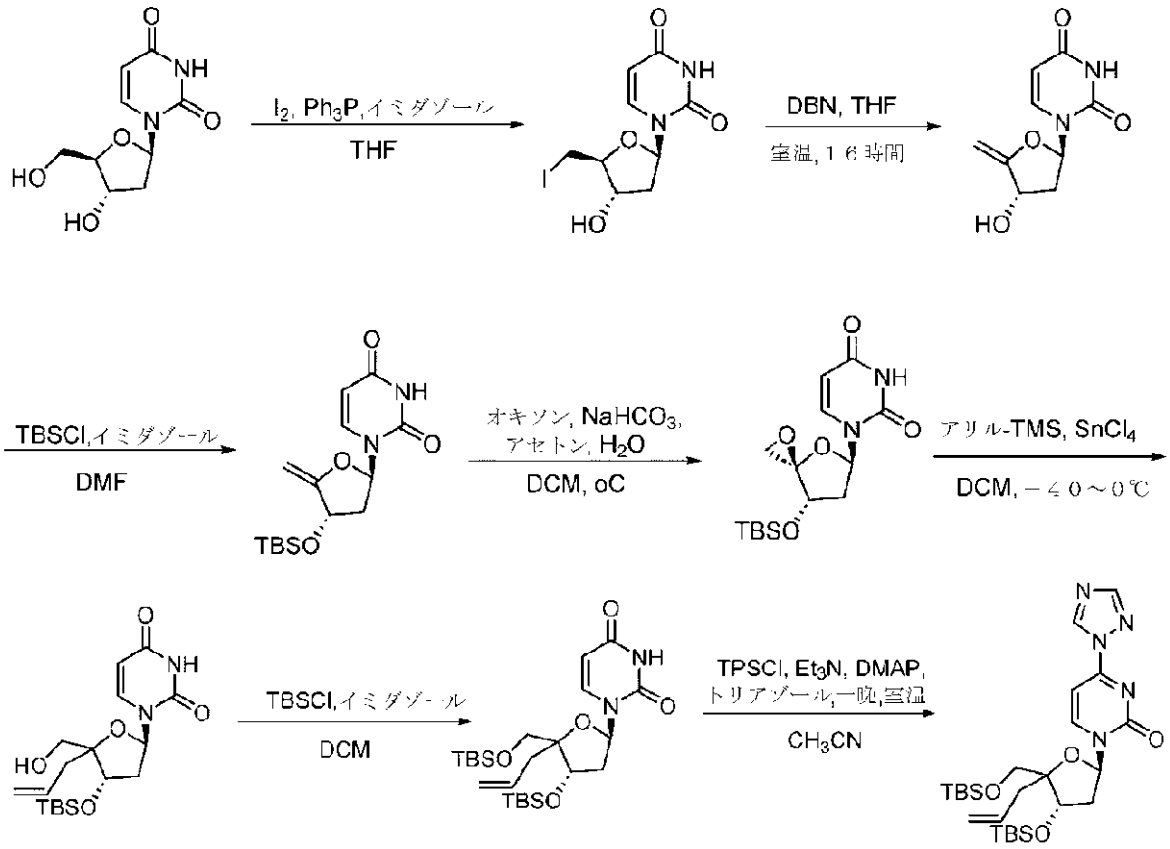
【０８８５】

ステップ１０：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３，４－ジヒドロピリミジン－２－オン（８０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びNH_4F（７２．０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で１日撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－メトキシオキソラン－２－イル］－３，４－ジヒドロピリミジン－２－オン（３５．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、６２．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９０／２９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$、９９．２％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｓｃｅｐｔｅｒ Ｃ１８－１２０、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭNH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．１９分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５６４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．１６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，１Ｈ）．

【０８８６】

実施例５３－化合物５６の合成：１－（（２Ｒ，４Ｓ）－５－アリル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－アミノピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１７４】



化合物 **56**

ステップ１：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０．００ｇ、４３．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（５．９６ｇ、８７．６４ｍｍｏｌ）及びＴＰＰ（１７．２４ｇ、６５．７３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を１５分間撹拌し、次いで、I_2（８．３４ｇ、６５．７３ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で少量ずつ添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、ＴＬＣは完全な反応を示した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。粗物質をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶解させ、水（２００ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３００ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗残渣を、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（４．２ｇ、２８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３６．９０（Ｍ－Ｈ）．

【０８８７】

ステップ２：ＴＨＦ（１８０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１９．８０ｇ、１５９．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＢＮ（１９．８０ｇ、１５９．７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の３％ＭｅＯＨで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１０．０ｇ、５５．５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２１０．８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８８】

ステップ３：ＤＭＦ（９０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－メチレン－テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９．０ｇ、４２．８１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（８．７４４ｇ、１２８．４５５ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、室温でＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（１２．９０７ｇ、８５．６３７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間の反応混合物であって、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗残渣を、ＤＣＭ中の１％メタノールで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、５．２ｇ（収率：３７％）の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２４．９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８９】

ステップ４：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．５０ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（９．７１ｇ、１１５．５８ｍｍｏｌ）及びアセトン（１７．９０ｇ、３０８．２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃まで冷却し、１５分間撹拌した。この冷たい溶液に、水（７５ｍＬ）中のオキソン（１６．５８ｇ、５３．９４ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応物を、冷たいＤＣＭで希釈し、冷たいチオ硫酸ナトリウム溶液、氷水、及び冷たい塩水で洗浄した。有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物を淡黄色の固体（２．７ｇ）として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４０．９５（Ｍ＋Ｈ）．

【０８９０】

ステップ５：ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の１－（（３Ｓ，５Ｒ，７Ｓ）－７－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１，４－ジオキサスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．５０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アリルトリメトキシシラン（３．３６ｇ、２９．３７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１５分間撹拌し、次いで、－４０℃まで冷却した。次いで、この冷却した溶液に、$SnCl_4$（７．６５ｇ、２９．３７ｍｍｏｌ）を－４０℃で滴加した。反応物を０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応物を$NaHCO_3$溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をろ過し、濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中の１．２％メタノールで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、０．８５ｇ（３０％）の表題生成物を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８０．８５（Ｍ－Ｈ）．

【０８９１】

ステップ６：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アリル－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．８４０ｇ、２．１

９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（０．４４８ｇ、６．５８８ｍｍｏｌ）、続いて、ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（０．６６２ｇ、４．３９２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で４時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を氷水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をろ過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中の３０％のＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、０．８２ｇ（７５％）の表題化合物を固体泡として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９５．１０（Ｍ－Ｈ）．

【０８９２】

ステップ７：ＭｅＣＮ（７ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アリル－４－（（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ）－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－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．３００ｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｅｔ３Ｎ（０．２４４ｇ、２．４１５ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．１４８ｇ、１．２０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を１５分間撹拌し、０℃まで冷却した。反応物を、０℃で少量ずつ添加したＴＰＳ－Ｃｌ（０．３７ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）で処理し、撹拌を室温で２時間続けた。反応物を０℃まで冷却し、１，２，４－トリアゾール（０．２０９ｇ、３．０１９ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応物を氷水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をろ過し、濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、０．２６ｇ（７３％）の表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７０．２０（Ｍ＋Ｎａ）．

【０８９３】

ステップ８：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アリル－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－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－２－イル）－４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．２１０ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アンモニア溶液（２ｍＬ）を添加した。反応物を室温で１５分間撹拌し、３０℃まで４時間加熱した。この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応塊を濃縮して、淡黄色の液体として表題化合物（０．２１０ｇ）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９６．１０（Ｍ＋１）．

【０８９４】

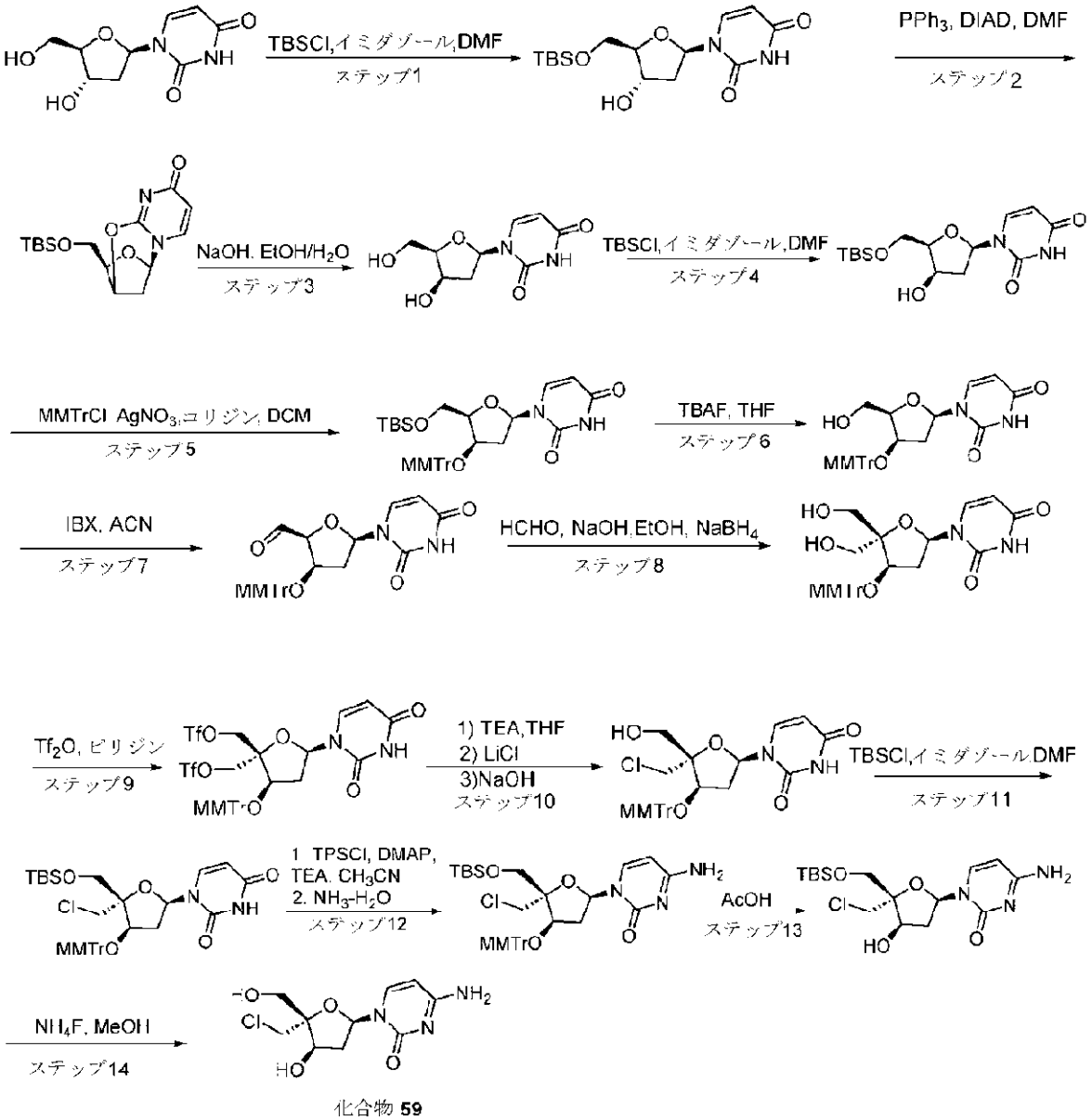
ステップ９：ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－アリル－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－アミノピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１９５ｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ）（２．３６ｍＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＨＰＬＣは完全な反応を示す。反応混合物を濃縮し、残渣を以下の条件下で分取ＨＰＬＣによって精製した：移動相：Ａ＝水中の０．０２％NH_4OH、Ｂ＝CH_3CN、カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ　流量：１８．０ｍＬ／分；勾配：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／２０。上記の取得された物質を、上記と同じ条件に従うことによる分取ＨＰＬＣによって再精製し、１０ｍｇの表題化合物を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６７．８０（Ｍ＋１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．００（ｍ，２Ｈ），６．１１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．９８（ｍ，３Ｈ），４．２７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｔｄ

，Ｊ＝６．７，１３．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８９５】

実施例５４－化合物５９の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化１７５】



化合物 **59**

ステップ１：ＤＭＦ（８００ｍＬ）中の２’－デオキシウリジン（４０．０ｇ、１７５．２８ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１７．９ｇ、２６２．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（２６．４ｇ、１７５．２８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。反応物を、１００ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－

イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５０．０ｇ、１４６．０ｍｍｏｌ、８３．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８９６】

ステップ２：ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５０．０ｇ、１４６．００ｍｍｏｌ）及びPPh_3（１１４．９ｇ、４３７．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＤＩＡＤ（８８．６ｇ、４３８．００ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を０℃で水（２２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、$CHCl_2$／ＭｅＯＨ（３０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（１Ｒ，１０Ｒ）－１０－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－８，１１－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－３，６－ジエン－５－オン（３５．０ｇ、１０７．８ｍｍｏｌ、７３．９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８９７】

ステップ３：H_2O（７０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（３５０ｍＬ）中の（１Ｒ，１０Ｒ）－１０－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－８，１１－ジオキサ－２，６－ジアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－３，６－ジエン－５－オン（３５．０ｇ、１０７．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１Ｍ水性ＮａＯＨ（２２０ｍＬ、２２０．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却した。結果として生じる混合物をＡｃＯＨ（水性）でｐＨ７に中和し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（３０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、８７．６ｍｍｏｌ、８１．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８９８】

ステップ４：ＤＭＦ（４００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、８７．６４ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（８．９ｇ、１３１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（１３．２ｇ、８７．６４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$（水性）（５０ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５．０ｇ、７３．０ｍｍｏｌ、８３．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８９９】

ステップ５：ＤＣＭ（６００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－ヒドロキソオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５．０ｇ、７３．００ｍｍｏｌ）及び$AgNO_3$（２４．７ｇ、１４６．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でｓ－コリジン（８８．０ｇ、７３０．００ｍｍｏｌ）及びＭＭＴｒＣｌ（９８．７ｇ、２９２

．００ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＤＣＭ（３×３００ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×３００ｍＬ）、$NaHCO_3$（水性）（１００ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５．０ｇ、粗製物）を得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６１５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９００】

ステップ６：ＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３５．０ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、室温でＴＢＡＦ（１７．８ｇ、６８．３１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣をブライン（１００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、４０．０ｍｍｏｌ、２ステップで５４．８％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９９（Ｍ－Ｈ）$^-$．

【０９０１】

ステップ７：ＡＣＮ（４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、３９．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＩＢＸ（２２．４ｇ、７９．９１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリル（３×５ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を真空下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（１８．０ｇ、粗製物）を白色の固体として生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９０２】

ステップ８：１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（１８．０ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、ＨＣＨＯ（９ｍＬ、水中３７％）及びＮａＯＨ水溶液（４０ｍＬ、２Ｍ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を窒素で３回脱気し、次いで、窒素雰囲気下で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（５．８ｇ、１５１．６５ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水性）（２００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２．６ｇ、２３．７６

ｍｍｏｌ、２ステップで３４．０％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２９（Ｍ－Ｈ）$^{-}$．

【０９０３】

ステップ９：ピリジン（４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシ－フェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ、９．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、－３０℃でTf_2O（８．０ｇ、２８．２７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$（水性）（２００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（４．０ｇ、５．０ｍｍｏｌ、５３．４１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９０４】

ステップ１０：ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の［（３Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（４．０ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＥＡ（５．１ｇ、５０．３３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で３時間撹拌した。上記の混合物に、ＬｉＣｌ（４９３．０ｍｇ、１１．６３ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物に、水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（２２６．０ｍｇ、５．６５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３時間撹拌した。完了後、２０ｍＬの水を添加し、ＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００．０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、２１．７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４９／５５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９０５】

ステップ１１：ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００．０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１１２．０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（１６５．０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$（水性）（１００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロ－メチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７００．０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、９６．５７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６３／６６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９０６】
ステップ１２：ＡＣＮ（２４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００．０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３３２．０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＥＡ（２７５．０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）及びＴＰＳＣｌ（８２２．０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（１２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（４００．０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、６６．７７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６２／６６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９０７】
ステップ１３：酢酸（８ｍＬ、８０％）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（４００．０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて５０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、飽和$NaHCO_3$（水溶性）でｐＨ７に中和した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２００．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、８４．９２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９０／３９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

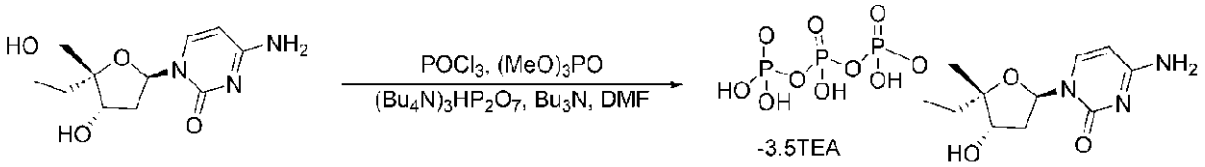
【０９０８】
ステップ１４：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２００．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でNH_4F（２００．０ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で２％Ｂ～１６％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（５９．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、４２．１５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ ２７６／２７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．９９．２％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．０００ｍＬ／分；勾配：８．００分で３％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５０分で９０％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．５４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．

１７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．１６－６．１３（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８６（ｍ，１Ｈ）．

【０９０９】

実施例５５－化合物４４の合成：（（［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－エチル－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メトキシ（ヒドロキシ）ホスホリルオキシ（ヒドロキシ）ホスホリル）オキシホスホン酸；テトラキス（トリエチルアミン）

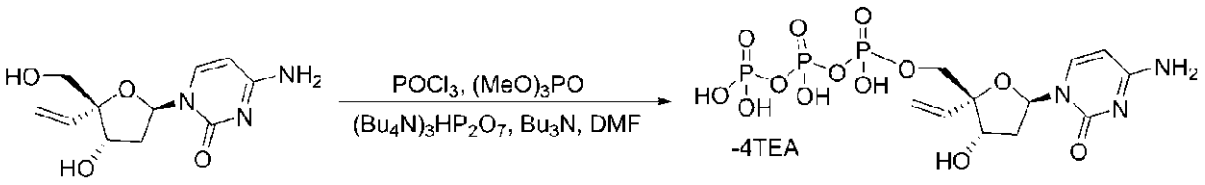
【化１７６】



化合物 **44**

（ＭｅＯ）$_3$ＰＯ（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて０℃でＰＯＣｌ$_3$（４８０ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｂｕ$_4$Ｎ）$_3$ＨＰ$_2$Ｏ$_7$（２．８２ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）及びＢｕ$_3$Ｎ（５８０ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｎ$_2$雰囲気下にて０℃で滴加した。結果として生じる混合物をＮ$_2$雰囲気下にて室温で１８時間撹拌した。混合物を０℃のＴＥＡＢ緩衝液（１Ｍ）でクエンチし、水で希釈し、ＤＣＭ（７×４０ｍＬ）で洗浄した。水相を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件でイオン交換カラムによって精製して（カラム：ＨｉＴｒａｐ　ＤＥＡＥ　Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　ＦＦ、５ｍＬ；移動相Ａ：水、移動相Ｂ：水（０．５Ｍ　ＴＥＡＢ）；流量：５ｍＬ／分ｍＬ／分；勾配：１５分で６０％Ｂ～８０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．７）、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲｓ　５ｍｍ、２０×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（５０ｍＭ　ＴＥＡＢ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で３％Ｂ～２０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．８）。生成物を含有する画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－エチル－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩（１７．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１１．９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９４［Ｍ－Ｈ］$^-$、９８．３％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ、１００×４．６ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：２０ｍＭ　ＴＥＡＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８．００分で０％Ｂ～９５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．３８２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－２．８０（ｍ，２１Ｈ），２．３０（ｐ，Ｊ＝８．２，７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝４４．３，１４．７，７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．６Ｈｚ，３１Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．３１Ｐ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ－９．９１（ｄ，Ｊ＝２０．７Ｈｚ），－１１．５２（ｄ，Ｊ＝２０．１Ｈｚ），－２３．１７（ｔ，Ｊ＝１９．８Ｈｚ）．

【０９１０】
実施例５６－化合物４４の合成：（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩
【化１７７】



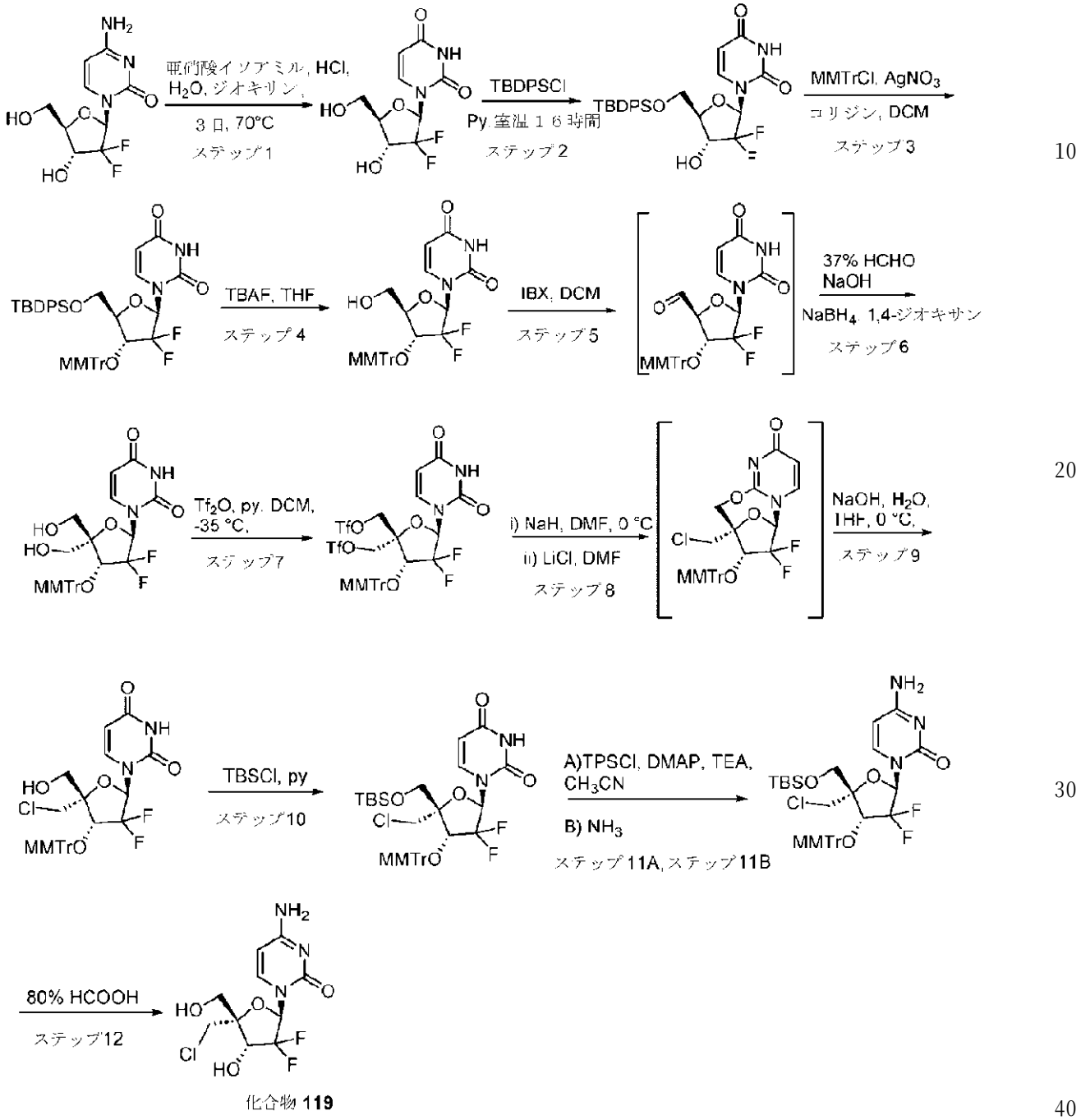
化合物 **44**

（ＭｅＯ）$_3$ＰＯ（６ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エテニル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて０℃でＰＯＣｌ$_3$（６０５ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物をＮ$_2$雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。次いで、上記の溶液に、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（Ｂｕ$_4$Ｎ）$_3$ＨＰ$_2$Ｏ$_7$（３．６ｇ、３．９２ｍｍｏｌ）及びＢｕ$_3$Ｎ（１．２ｍＬ）の溶液をＮ$_2$雰囲気下にて０℃で滴加した。結果として生じる混合物をＮ$_2$雰囲気下にて室温で１４時間撹拌した。混合物を、０℃のＴＥＡＢ緩衝液（１Ｍ）でｐＨ１１に塩基性化した。結果として生じる混合物をＤＣＭ（７×４０ｍＬ）で抽出した。水溶液を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件でイオン交換カラムによって精製して（カラム：ＨｉＴｒａｐ ＤＥＡＥ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ＦＦ、５ｍＬ；移動相Ａ：水、移動相Ｂ：水（０．５Ｍ ＴＥＡＢ）；流量：５ｍＬ／分；勾配：１５分で２％Ｂ～５０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．７）、５０ｍｇの粗生成物を得た。粗生成物（５０ｍｇ）を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって再精製した（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（５０ｍＭ ＴＥＡＢ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で２％Ｂ～２０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８）。生成物を含有する画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－ヒドロキシ－２－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩（１６ｍｇ、１８ｍｍｏｌ、８．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９２［Ｍ－Ｈ］$^-$、９７．１％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ ＥＶＯ、１００×４．６ｍｍ、２．６μｍ；移動相Ａ：２０ｍＭ ＴＥＡＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：１．０分で０％Ｂ～０％Ｂ、７．０分で０％Ｂ～９５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．４８７）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２４Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３６Ｈ）．^{31}Ｐ ＮＭＲ（１２１ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ－６．４０（ｄ，Ｊ＝２１．０Ｈｚ），－１１．７０（ｄ，Ｊ＝１９．７Ｈｚ），－２２．５５（ｔ，Ｊ＝２０．５Ｈｚ）．

【０９１１】
実施例５７－化合物１１９の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ク

ロロメチル）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１７８】



化合物 **119**

ステップ１：１，４－ジオキサン（６５ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１３ｇ、４９．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１Ｎ　ＨＣｌ（６．５ｍＬ）を添加し、反応物を室温で１５分間撹拌した。これに、亜硝酸イソアミル（５７．８６ｇ、４９３．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を７０℃で１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＳＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣をｎ－ヘキサンで粉砕し、真空下で乾燥させて、所望の化合物（１３．１ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６４．８０（Ｍ＋Ｈ）．

【０９１２】
ステップ２：ピリジン（１５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２．８ｇ、４８．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＴＢＤＰＳＣｌ（１４．６４９ｇ、５３．２９７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、氷水（２５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１００ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（１０．８ｇ、５１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０２．８５（Ｍ＋Ｈ）．

【０９１３】
ステップ３：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０．８０ｇ、２１．４８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$AgNO_3$（４．０２ｇ、２３．６４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、室温で２，４，６－コリジン（２．８６４ｇ、２３．６３８ｍｍｏｌ）を添加した。１５分間撹拌した後、ＭＭＴｒ－Ｃｌ（７．３０ｇ、２３．６３８ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。６時間撹拌した後、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完全な反応を示した。反応混合物を氷水（２５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（１２．７ｇ、７６％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７７２．８５（Ｍ－Ｈ）．

【０９１４】
ステップ４：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３，３－ジフルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２．５０ｇ、１６．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ）（６４．５ｍＬ、６４．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した後、ＴＬＣは完全な反応を示した。反応混合物を氷水（２５０ｍＬ）で希釈し、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（７．６ｇ、８７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３５．００（Ｍ－Ｈ）．

【０９１５】
ステップ５及び６：CH_3CN（３０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３．０ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（１．８７９ｇ、６．７１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して乾燥させ、粗アルデヒドを得た。アルデヒドを、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）に溶解させ、ＨＣＨＯ（１．８２ｍＬ、２２．３７ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、２Ｍ　ＮａＯＨ（５．６ｍＬ、１１．１８ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、反

応物に、$NaBH_4$（１．２６９ｇ、３３．５４９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物をブライン（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の７０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．９５ｇ、２９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６６．８５（Ｍ＋Ｈ）．

【０９１６】

ステップ７：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．５５０ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．７６８ｇ、９．７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１５分間撹拌し、－３０℃まで冷却し、Tf_2O（０．６０３ｇ、２．１３６ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を－３０℃で１時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応塊を－３０℃の水（１５０ｍＬ）でクエンチし、０℃で１０分間撹拌し、次いで、ＤＣＭ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。混合物をろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の２５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．９５ｇ、２９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３０．７０（Ｍ＋Ｈ）．

【０９１７】

ステップ８及び９：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（（３Ｒ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４，４－ジフルオロ－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスルホネー）（０．６０ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＨ（０．０３１ｇ、０．７９５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。次いで、反応物をＬｉＣｌ（０．０９２ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）で処理し、室温で４時間撹拌した。次いで、反応物に、１Ｍ　ＮａＯＨ（１．１ｍＬ、１．０８３ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応物を１時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、１０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の５５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．３１ｇ、７３％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８３．１５（Ｍ－Ｈ）．

【０９１８】

ステップ１０：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３，３－ジフルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．３０ｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（０．１０５ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、続いて、室温でＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（０．１５５ｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の５５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィ

ーによって精製し、所望の生成物（０．２７０ｇ、７５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９６．７５（Ｍ－１）．

【０９１９】

ステップ１１Ａ：CH_3CN（５ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－３，３－ジフルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．２００ｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．１１６ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０７０ｇ、０．５７２ｍｍｏｌ）、続いて、０℃でＴＰＳ－Ｃｌ（０．１７３ｇ、０．５７２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却した。次いで、反応物に、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．０７９ｇ、１．１４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物をろ過し、濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の５５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．１７５ｇ、８１％）をゴム状液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７４９．８５（Ｍ－１）．

【０９２０】

ステップ１１Ｂ：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－３，３－ジフルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１７０ｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アンモニア溶液（２ｍＬ）を添加し、室温で１５分間撹拌、次いで、３０℃まで２時間加熱した。反応の進行は、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって完了したことが示された。反応物を濃縮し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、所望の化合物（１３．１ｇ、粗製物）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９７．８０（Ｍ＋Ｈ）．

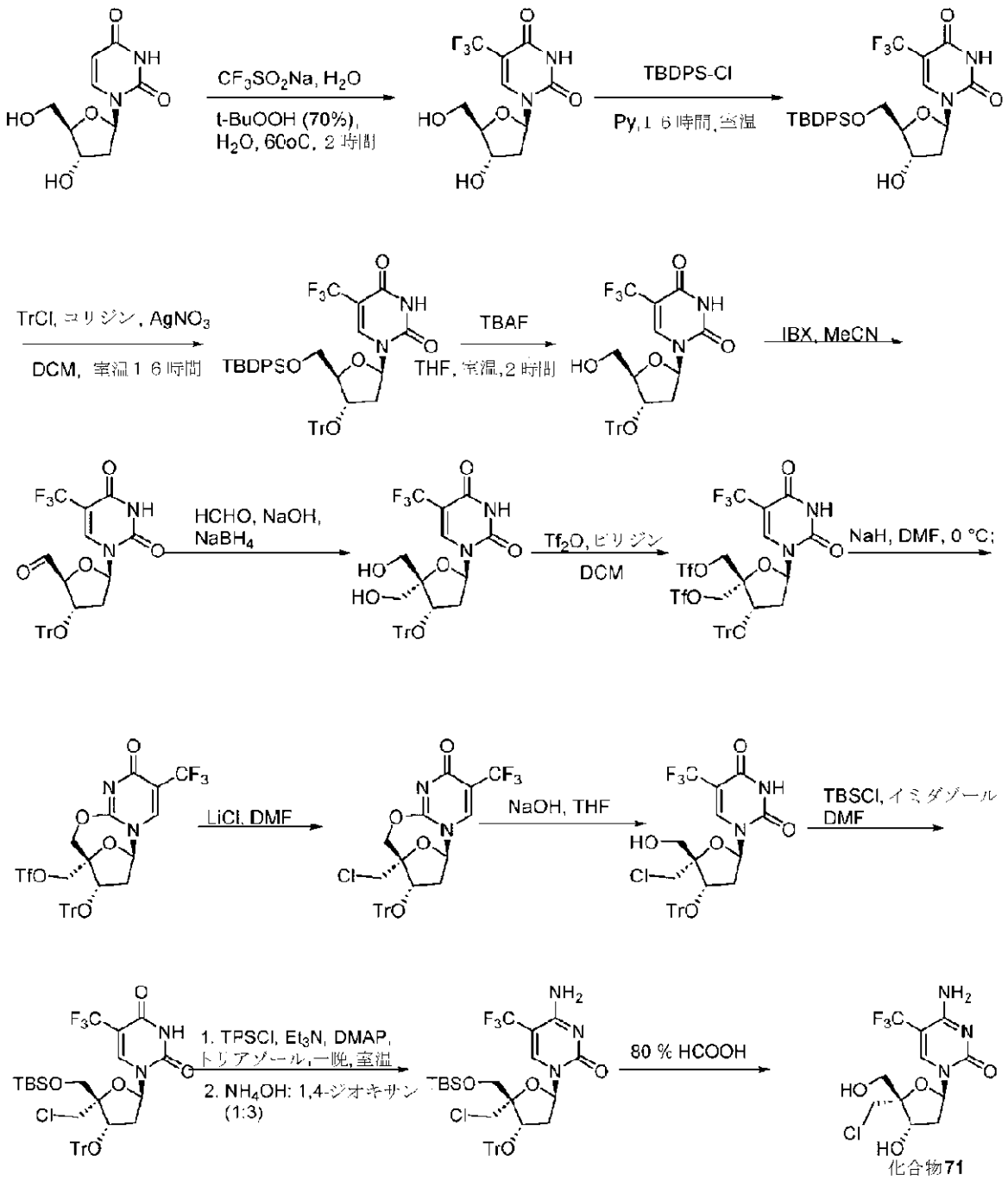
【０９２１】

ステップ１２：８０％ＨＣＯＯＨ（１．６ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－３，３－ジフルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．１６０ｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、０℃～室温で１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、残渣を、以下の条件：移動相：Ａ＝水中の０．０１％ＨＣＯＯＨ、Ｂ＝ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１８．０ｍｌ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／２５を使用して、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（１０ｍｇ、１０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１１．６０（Ｍ＋Ｈ）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９２２】

実施例５８－化合物７１の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１７９】



ステップ１：Ｎ$_2$下の水（１００ｍＬ）中のＣＦ$_3$ＳＯ$_2$Ｎａ（２０．５１ｇ、１３１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４－（１Ｈ，３Ｈ）ジオン（２０．０ｇ、８７．６４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－５℃～５℃まで冷却し、ｔ－ＢｕＯＯＨ（７０％水溶液、３４ｍＬ、２３．６８ｇ、２６２．９２ｍｍｏｌ）を２０分の期間にわたってゆっくりと添加した。（１３～１５℃発熱）。反応混合物を２０～３０℃まで加温させ、次いで、７０℃まで２時間加熱した。２時間後、淡黄色の不均一な塊が形成された。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、８０ｇカラムを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製し、生成物を、ｎ－ヘキサン中の７０％ＥｔＯＡｃで溶出することによって精製し、所望の生成物（８ｇ、３０．８０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４．７５（Ｍ－Ｈ）．

【０９２３】
ステップ２：ピリジン（５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．８ｇ、１６．８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＤＰＳＣｌ（６．８ｇ、１７．７３２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を高真空下で蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ｎ－ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃで溶出することによって８０ｇカラムを使用することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（６．８ｇ、７５．３５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３２．８５（Ｍ－Ｈ）．

【０９２４】
ステップ３：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．５ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、コリジン（０．４ｍＬ、３．０９ｍｍｏｌ）、$AgNO_3$（０．５２ｇ、３．０８５ｍｍｏｌ）、次いで、塩化トリチル（０．８６ｇ、３．０８５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗物質を、ｎ－ヘキサン中の４５％ＥｔＯＡｃで溶出することによる、４０ｇカラムを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製し、所望の生成物（２．０ｇ、９１．７９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７７４．９５（Ｍ－Ｈ）．

【０９２５】
ステップ４：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．０ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ）（１０．３０ｍＬ、１０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を蒸発させ、結果として生じる残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の４５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（１ｇ、７２．１４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３６．７５（Ｍ－Ｈ）．

【０９２６】
ステップ５：ＡＣＮ（１０．０ｍＬ）中の１１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．４５ｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（０．２８ｇ、１．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を９０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、粗アルデヒドを得た。アルデヒドを１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解させ、ホルムアルデヒド（０．４５ｍＬ）で処理し、続いて、室温で１Ｎ　ＮａＯＨ（１．０ｍＬ）で処理した。反応物を１２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を０℃まで冷却し、$NaBH_4$（０．１２ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（１００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。結果として生じる残渣をｎ－ペンタンで粉砕し、１５分間撹拌した。ペンタン層をデカンテーションし、取得された固体を

真空下で乾燥させて、所望の生成物（０．４ｇ、８４．２５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６６．８０（Ｍ－Ｈ）．

【０９２７】

ステップ６：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．４ｇ、２．４６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（１．９ｍＬ、２４．６２ｍｍｏｌ）、続いて、Tf_2O（０．９ｍＬ、５．４１ｍｍｏｌ）を－３０℃で添加した。反応物を同じ温度で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣは完全な反応を示した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の３５％ＥｔＯＡｃで溶出することによる、１２ｇカラムを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製し、所望の生成物（１．０ｇ、４８．７８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３０．１０（Ｍ－Ｈ）．

【０９２８】

ステップ７：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジオキソ－５－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスルホネート）（１ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＨ（０．０３４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣは完全な反応を示した。次いで、反応物をＬｉＣｌ（０．１５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）で処理し、撹拌を室温で２時間続けた。反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の粗化合物（１．０ｇ、粗製物）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６８．８５（Ｍ－Ｈ）．

【０９２９】

ステップ８：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（６Ｒ，８Ｓ，９Ｒ）－９－（クロロメチル）－３－（トリフルオロメチル）－８－（トリチルオキシ）－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ，６Ｈ－６，９－エポキシピリミド［２，１－ｂ］［１，３］オキサゾシン－２－オン（１ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で１Ｎ　ＮａＯＨ（１．４ｍＬ、０．１．４ｍｍｏｌを添加した。反応物を室温で１時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の粗化合物を得た。粗生成物を、ｎ－ヘキサン中の３５％ＥｔＯＡｃで溶出する２４ｇカラムを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．３８ｇ、５３．９９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８４．６５（Ｍ－Ｈ）．

【０９３０】

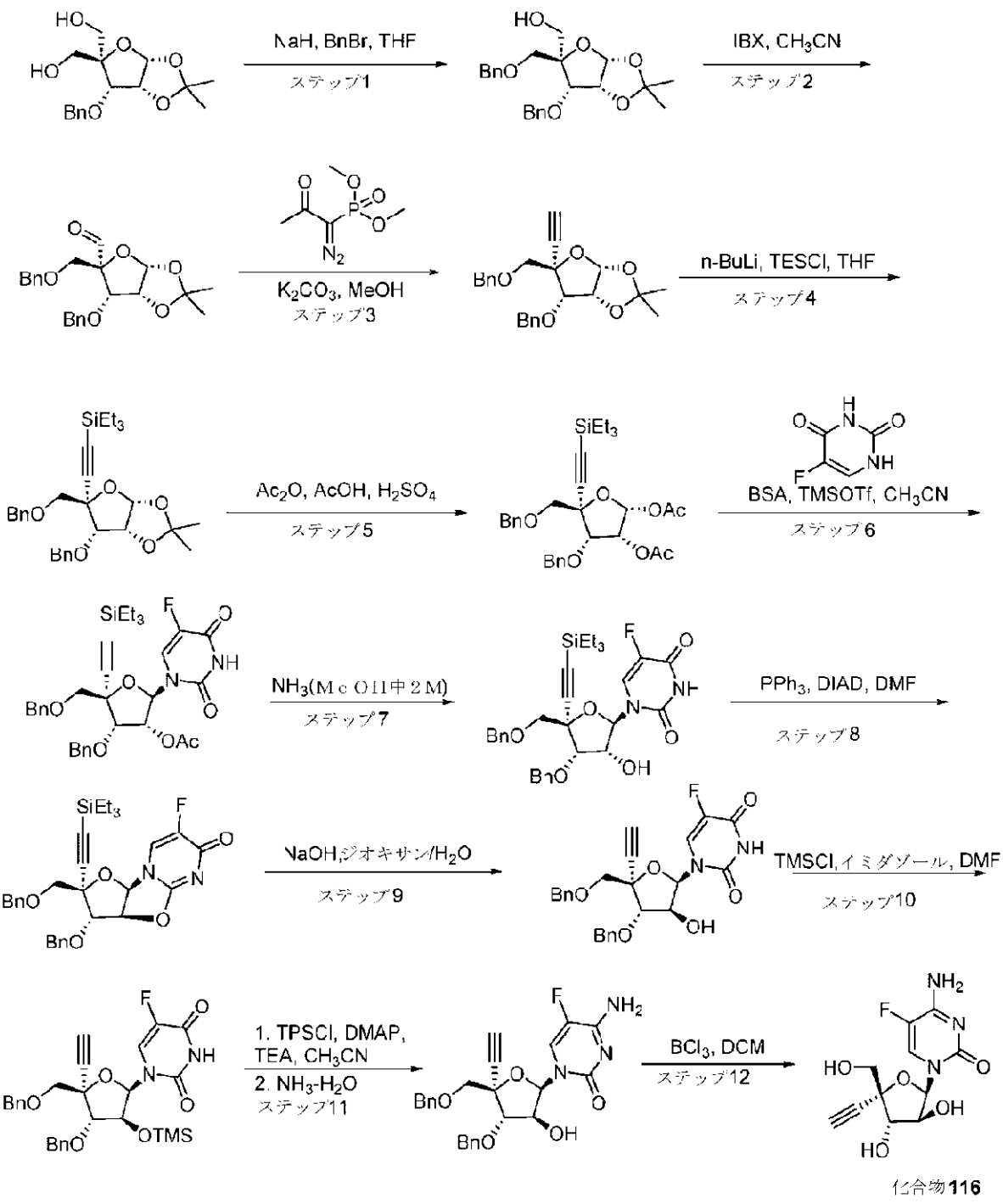
ステップ９：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１６０ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）の溶液に、イミダゾール（５５ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ）、ＴＢＳＣｌ（８２ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）、続いて、硝酸銀（９３ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で１２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の３５％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１００ｍｇ、５２．２０％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９９．０５（Ｍ－Ｈ）．

【０９３１】
ステップ１０：ＡＣＮ（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（０．０６ｍＬ、０．４５６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（６９ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＴＰＳＣｌ（１７ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応物を室温で２時間撹拌し、NH_4OH：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）で処理した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の５０％ＥｔＯＡｃで溶出することによる分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（２０ｍｇ、２５．０５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９７．９５（Ｍ－Ｈ）．

【０９３２】
ステップ１１：ＤＣＭ（２ｍＬ）の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（７０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で８０％ギ酸（０．７ｍＬ）を添加した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視しながら、反応物を室温で６時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、以下の条件下：移動相：Ａ＝水中の０．０２％　０．１％ＨＣＯＯＨ；Ｂ＝ＡＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ　流量：１５ｍＬ／分　勾配プログラマー：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／４０で、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（０．６ｍｇ、１９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３４３．９０（Ｍ＋Ｈ）．１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．１３－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．１４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．３９（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ）．

【０９３３】
実施例５９－化合物１１６の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１８０】



化合物116

ステップ１：ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の［（３ａＲ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メタノール（３０ｇ、９６．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＮａＨ（３．８６ｇ、９６．６１ｍｍｏｌ、油中６０％）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌した。上記の溶液に、臭化ベンジル（１６ｇ、９６．６１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温まで加温させ、一晩撹拌した。反応混合物を、氷水によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、［（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－

［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メタノール（２８ｇ、６９．８３ｍｍｏｌ、７２．１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１８［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０９３４】

ステップ２：ＡＣＮ（３００ｍＬ）中の［（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メタノール（２８ｇ、６９．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて室温でＩＢＸ（２９ｇ、１０４．８１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で１２時間撹拌し、室温まで冷却した。反応混合物中の固体をろ過して取り除き、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（２０ｇ、５０．１３ｍｍｏｌ、７１．２％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１６［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０９３５】

ステップ３：ＣＨ$_3$ＯＨ（２００ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルバルデヒド（２０ｇ、５０．１３ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２１ｇ、１５０．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（１９ｇ、１００．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物中の固体をろ過して取り除き、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：４）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（１６ｇ、４０．６１ｍｍｏｌ、８０．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１２［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０９３６】

ステップ４：ＴＨＦ（１６０ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（１６ｇ、４０．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｎ－ブチルリチウム（４１ｍＬ、１０１．５２ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）をＮ$_2$雰囲気下にて－７８℃で添加した。反応物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のＴＥＳＣｌ（９ｇ、６０．９１ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加した。結果として生じる混合物を－７８℃でさらに３０分間撹拌した。反応を物を、０℃で氷水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチし、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：５）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、｛２－［（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］エチニル｝トリエチルシラン（９．５ｇ、１８．７ｍｍｏｌ、４６．２％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２６［Ｍ＋ＮＨ$_4$］$^+$．

【０９３７】

ステップ５：ＡｃＯＨ（４０ｍＬ）中の｛２－［（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］エチニル｝トリエ

チルシラン（４ｇ、７．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ac_2O（１０ｇ、１０６．１２ｍｍｏｌ）及び濃縮H_2SO_4（１．５４ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を、０℃で飽和$Na_2S_2O_3$（１００ｍＬ、水性）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－［２－（トリエチルシリル）エチニル］オキソラン－３－イルアセテート（４．３ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７０［Ｍ＋NH_4］$^+$．

【０９３８】

ステップ６：ＡＣＮ（４０ｍＬ）中のフルオロウラシル（１ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で（Ｅ）－（トリメチルシリルＮ－（トリメチルシリル）エテンカルボキシイミデート）（６ｇ、３１．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で３０分間撹拌し、次いで、０℃まで冷却した。（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－［２－（トリエチルシリル）エチニル］オキソラン－３－イルアセテート（４．３ｇ、７．７９ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＯＴｆ（２ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：７）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－５－［２－（トリエチルシリル）エチニル］オキソラン－３－イルアセテート（３．５ｇ、５．６２ｍｍｏｌ、７２．１％）を黄色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９３９】

ステップ７：NH_3（ｇ）の溶液（３５ｍＬ、ＭｅＯＨ中２Ｍ）に、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－５－［２－（トリエチルシリル）エチニル］オキソラン－３－イルアセテート（３．５ｇ、５．６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：３）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－ヒドロキシ－５－［２－（トリエチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．３ｇ、２．２４ｍｍｏｌ、４１．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９４０】

ステップ８：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－ヒドロキシ－５－［２－（トリエチルシリル）エチニル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．３ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でPPh_3（１．８ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＡＤ（１．４ｇ、６．７２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（３：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－１１－フルオロ－４－［２－（トリエチルシリル）エチニル］－３，７－ジオキサ－１

，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^｛２，６｝］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（９００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、６８．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４１】

ステップ９：水（７ｍＬ）及びジオキサン（７ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（ベンジルオキシ）－４－［（ベンジルオキシ）メチル］－１１－フルオロ－４－［２－（トリエチルシリル）エチニル］－３，７－ジオキサ－１，９－ジアザトリシクロ［６．４．０．０^｛２，６｝］ドデカ－８，１１－ジエン－１０－オン（８００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＮａＯＨ（２２７ｍｇ、５．６７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４５０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、６７．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４２】

ステップ１０：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４５０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下でイミダゾール（１９７ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（１５７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（２：３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、８６．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４３】

ステップ１１：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＭＡＰ（６８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（６４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１０分間撹拌した。上記の溶液に、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１６８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、濃縮水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を添加し、３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－３－［（トリメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、６６．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４４】

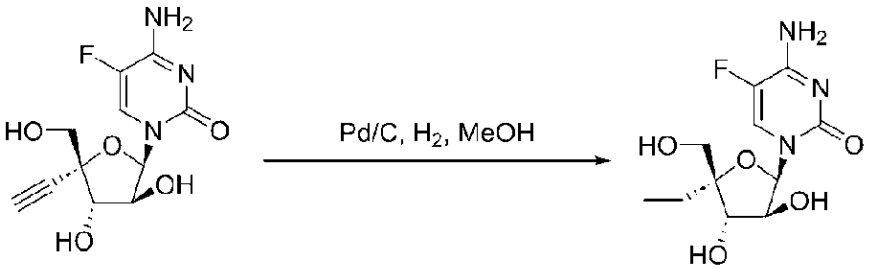
ステップ１２：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）

－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－エチニル－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて－７８℃でＢＣｌ３（３ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ、ヘキサン中１Ｍ）を滴加した。混合物を室温まで加温させ、２時間撹拌した。反応物を、－７８℃でＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＴＥＡ（５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、１０分間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で３％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．８５）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２４．４ｍｇ、８５ｍｍｏｌ、３９．１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．９９．１％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭ ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８分で０％Ｂ～９５％Ｂ、１０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．２４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．７８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９４５】

実施例６０－化合物７８の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１８１】



化合物 **78**

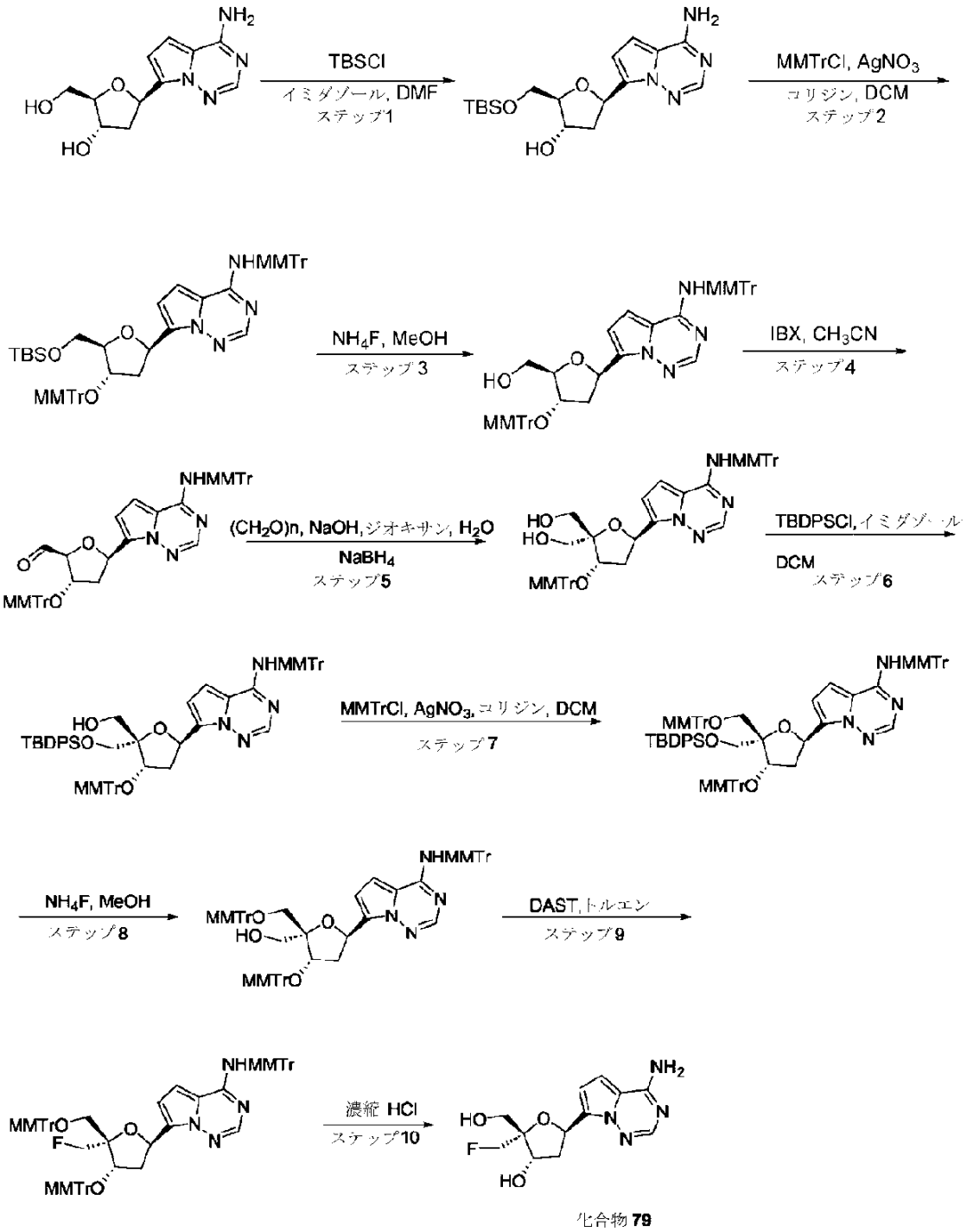
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチニル－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＰｄ／Ｃ（６ｍｇ、１０％Ｐｄ炭素）を添加した。結果として生じる混合物を、Ｈ$_2$雰囲気下で１時間撹拌した。反応混合物をろ過して取り除き、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で３％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．２８）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて

、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１８．６ｍｇ、６４μｍｏｌ、３０．１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、純度：９５．２％。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：水＋５ｍＭ　ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８分で０％Ｂ～９５％Ｂ、１０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．６７）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９５－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．４７（ｍ，１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４６】

実施例６１－化合物７９の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（フルオロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール

【化１８２】



化合物 **79**

ステップ１：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（２．７ｇ、１０．８１ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２．２ｇ、３２．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（１．８ｇ、１１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ

］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（（（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－オール（３．６ｇ、９．９１ｍｍｏｌ、９１．５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４７】

ステップ２：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（（（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－オール（１．８ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で２，４，６－トリメチルピリジン（３．６ｇ、２９．６１ｍｍｏｌ）及び$AgNO_3$（４．２ｇ、２４．７２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ＭＭＴｒＣｌ（７．６ｇ、２４．７１ｍｍｏｌ）を氷水下で添加した。N_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した後、結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、次いで、クエン酸で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－Ｎ－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（４．２ｇ、４．６ｍｍｏｌ、９３．５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４８】

ステップ３：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－Ｎ－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（４．２ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でNH_4F（５．１ｇ、１３８．６ｍｍｏｌ）を添加した。N_2雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した後。結果として生じる混合物を濃縮し、残渣を、ＰＥ／ＥＡ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（３ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、８１．７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９４９】

ステップ４：ＡＣＮ（５０ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（３ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＩＢＸ（２．１ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）を添加した。N_2雰囲気下にて６０℃で１時間撹拌した後。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（２．８ｇ、３．５２ｍｍｏｌ、９３．６％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０９５０】

ステップ５：１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（３．４ｇ、９．６

１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でパラホルムアルデヒド（１．４ｇ、４７．９２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（３４３ｍｇ、８．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。次いで、$NaBH_4$（４８７ｍｇ、１２．９３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。N_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した後。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NH_4Cl溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ジメタノール（１．９６ｇ、２．４１ｍｍｏｌ、５２．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５１】

ステップ６：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ジメタノール（２．３ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（５７０ｍｇ、８．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＴＢＤＰＳＣｌ（９１９ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を添加した。N_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した後、結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（１．５８ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、５３．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５２】

ステップ７：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（１．６ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下で２，４，６－トリメチルピリジン（５４０ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）及び$AgNO_3$（５０５ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ＭＭＴｒＣｌ（６８８ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を０℃下で添加した。N_2雰囲気下にて室温で撹拌した後。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を、飽和NH_4Cl溶液及びクエン酸で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－Ｎ－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（１．９ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、９５．７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１３３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５３】

ステップ８：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－Ｎ－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（１．９ｇ、１．５２ｍ

ｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下にて室温でNH_4F（１．６ｇ、４３．８３ｍｍｏｌ）を添加した。N_2雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した後、結果として生じる混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（１．４７ｇ、１．３１ｍｍｏｌ、９１．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５４】

ステップ９：トルエン（５ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）－５－（４－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（４４０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＤＡＳＴ（１９４ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃で飽和$NaHCO_3$溶液を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）によって精製して、７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－Ｎ－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（３５５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、８０．５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９５５】

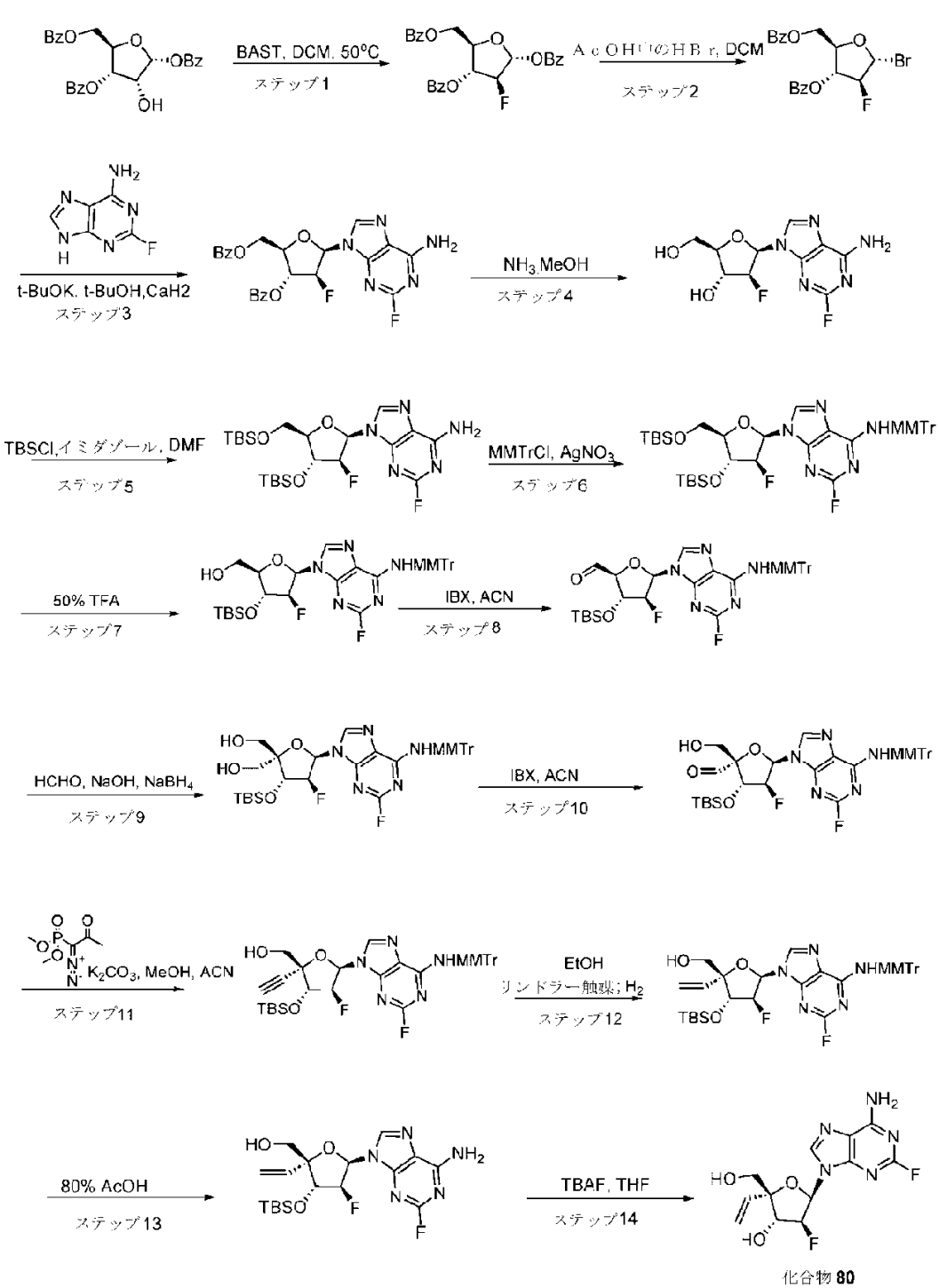
ステップ１０：濃塩酸（１０ｍＬ）中の７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（フルオロメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－Ｎ－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（３００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて０℃で６時間撹拌した。反応物を、０℃でＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：２分で５％Ｂ～１０％Ｂ、７分で１０％Ｂ～２０％Ｂ、波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８２）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（フルオロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（５．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、６．９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９５．５％純度。ＬＣ－ＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．４１７）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ

），４．８１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，３．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９５６】

実施例６２－化合物８０の合成：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エテニル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール

【化１８３】



化合物 80

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（２０．０ｇ、４

３．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＢＡＳＴ（１９．１ｇ、８６．４９ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を５０℃でさらに２日間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ＮａＨＣＯ$_3$の飽和溶液で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（１６．０ｇ、３４．４０ｍｍｏｌ、７９．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９５７】

ステップ２：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（１５．０ｇ、３２．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＡｃＯＨ中のＨＢｒ（４５ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（１２．０ｇ、２８．４３ｍｍｏｌ、８７．８％）を黄褐色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９５８】

ステップ３：ＡＣＮ（８３ｍＬ）及びｔ－ＢｕＯＨ（８４ｍＬ）中の２－フルオロ－９Ｈ－プリン－６－アミン（５．２ｇ、３４．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（４．８ｇ、４２．６１ｍｍｏ）及び水素化カルシウム（１．８ｇ、４２．６１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（１２．０ｇ、２８．４３ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＡｃで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（２．１ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、２４．９％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９５９】

ステップ４：ＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中のＮＨ$_3$（ｇ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（２．１ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で６時間撹拌した。混合物を濃ＨＣｌでｐＨ７に調節した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で逆相フラッシュによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相Ａ：水（０．１％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：１５分で０％Ｂ～５０％、２５４ｎｍでのＵＶ検出。これは、（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１．０ｇ、３．４８ｍｍｏｌ、８２．１％）を薄黄色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８７（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０９６０】

ステップ５：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラ

ン－３－オール（１．０ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２．８ｇ、４１．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＢＳＣｌ（２．１ｇ、１３．９２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（１．６ｇ、３．１０ｍｍｏｌ、８９．１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９６１】

ステップ６：ＤＣＭ（１６ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロプリン－６－アミン（１．６ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で２，４，６－コリジン（１．１ｇ、９．３０ｍｍｏｌ）及び$AgNO_3$（１．１ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（１．９ｇ、６．２０ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＡｃで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（２．２ｇ、２．７９ｍｍｏｌ、８９．９％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９６２】

ステップ７：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（２．２ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（３ｍＬ、４０．３８ｍｍｏｌ）のH_2O溶液（３ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和水性$NaHCO_3$でｐＨ７に調節した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．６ｇ、２．３７ｍｍｏｌ、８５．０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９６３】

ステップ８：ＡＣＮ（１６ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．６ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（１３３１．４ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（

ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．４ｇ、粗製物）を薄黄色の油としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９６４】

ステップ９：１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．４ｇ、粗製物）の混合物に、ＨＣＨＯ（１ｍＬ、水中３７％）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（３２３．７ｍｇ、８．７４ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに２時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（６００．０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、２ステップで３５．９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９６５】

ステップ１０：ＡＣＮ（８ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（６００．０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（２８６．８ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６５℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－カルバルデヒド（５５０ｍｇ、粗製物）を薄黄色の油としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９６６】

ステップ１１：ＡＣＮ（５ｍＬ）中のジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（１６５．７ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（２１６．４ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を窒素雰囲気下にて０℃で３０分間撹拌した。上記の混合物に、０℃でＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－カルバルデヒド（５５０ｍｇ、粗製物）の溶液を滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチニル－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（２２０．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、２ステップで３６

．９％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９６７】

ステップ１２：ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチニル－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（２２０．０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でリンドラー触媒（６５．７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。フラスコを排気し、窒素で３回フラッシュし、続いて、水素でフラッシュした。混合物を水素の雰囲気（バルーン）下にて室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをエタノールで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エテニル－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（２００ｍｇ、粗製物）を無色の油としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９６８】

ステップ１３：ＡｃＯＨ（３ｍＬ、８０％）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（プロプ－１－エン－２－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（２００ｍｇ、粗製物）の溶液を、窒素雰囲気下にて０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、$NaHCO_3$の飽和溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エテニル－４－フルオロオキソラン－２－イル］メタノール（１００．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、２ステップで７４．２％収率）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９６９】

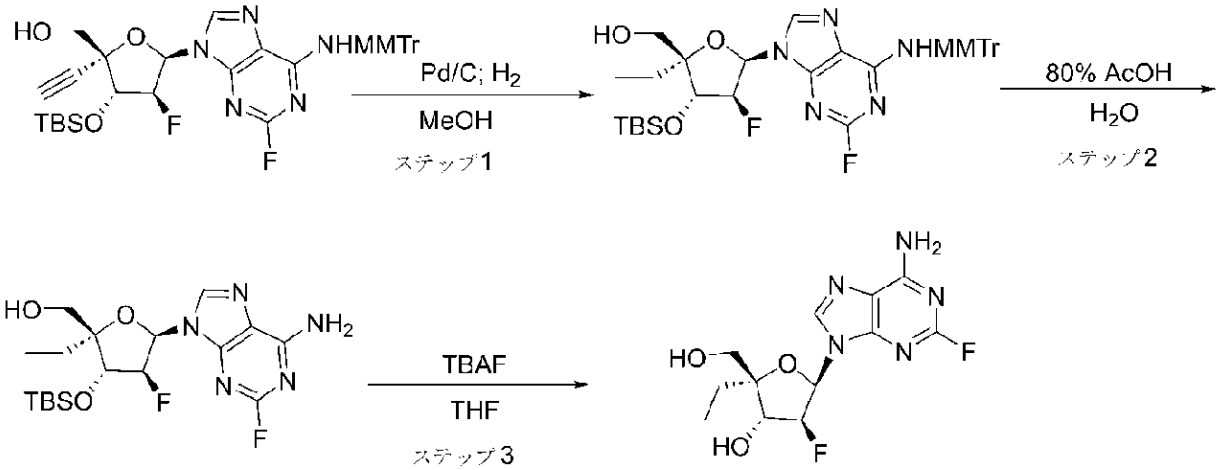
ステップ１４：ＴＨＦ（２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－２－（プロプ－１－エン－２－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１００．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｎ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エテニル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（６０ｍｇ、粗製物）を薄黄色の油として得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによってさらに精製した　カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ分取カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で４０％Ｂ～６０％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エテニル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１６．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、２２．２３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；９９．５％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％NH_4CO_3、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２０００ｍＬ

／分；勾配：０．０１分で１０％Ｂ～１０％Ｂ、１．６９分で１０％Ｂ～４０％Ｂ、０．５分で４０％Ｂ～９５％Ｂ、０．５分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ、波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．８１２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．３６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｂｒｓ，２Ｈ），６．３６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．７１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．４１（ｍ，１Ｈ）．

【０９７０】

実施例６３－化合物８１の合成：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エチル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール

【化１８４】



ステップ１：ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチニル－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（２００．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ、１０％）を添加した。フラスコを排気し、窒素で３回フラッシュし、続いて、水素でフラッシュした。混合物を水素の雰囲気（バルーン）下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをエタノールで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチル－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１９０ｍｇ、粗製物）を無色の油としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９７１】

ステップ２：ＡｃＯＨ（３ｍＬ、水中８０％）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチル－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１８０．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、飽和水性Ｎ

ａＨＣＯ$_3$で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチル－４－フルオロオキソラン－２－イル］メタノール（１００．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、２ステップで８１．３％収率）を無色の油としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

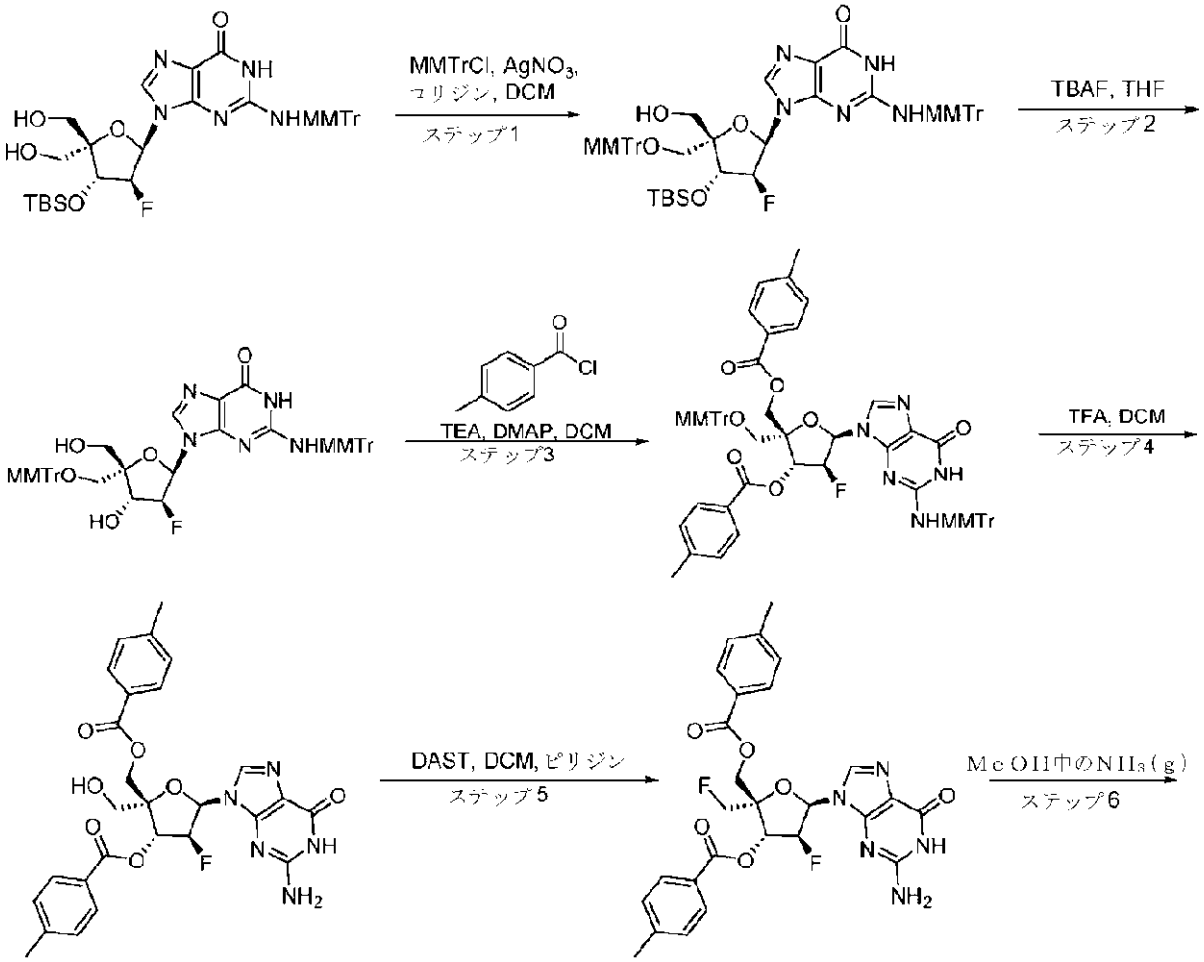
【０９７２】

ステップ３：ＴＨＦ（２ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－エチル－４－フルオロオキソラン－２－イル］メタノール（１００．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＢＡＦ（０．４ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｎ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エチル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１００ｍｇ、粗製物）を薄黄色の固体として得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによってさらに精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ分取カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で４０％Ｂ～６０％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エチル－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１７．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、２３．４３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１６（Ｍ＋Ｈ）．９９．４％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：１．１９分で５％Ｂ～９５％Ｂ、０．６分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９０％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５１７）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．２９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒｓ，２Ｈ），６．３２－６．２８（ｍ，１Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，０．５Ｈ），５．２５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４６（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９７３】

実施例６４－化合物８３の合成：２－アミノ－９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン

【化１８５】



化合物**83**

ステップ１：ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（２．５１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）、２，４，６－コリジン（１．２ｇ、１０．５３ｍｍｏｌ）、及び$AgNO_3$（１．２ｇ、７．０２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でＭＭＴｒＣｌ（１．２ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９７４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０９７４】

ステップ２：ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＴＢＡＦ（１０ｍＬ、３．８２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）の溶液に、９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメ

チルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（２．５ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（１．６ｇ、１．８２ｍｍｏｌ、７２．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９７５】

ステップ３：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（１．６ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．６ｇ、１６．７３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３４０ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温で４－メチル－ベンゾイルクロリド（８６２ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×８０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）－５－（２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（８７０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、４２．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９７６】

ステップ４：ＤＣＭ（９ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）－５－（２－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル）アミノ）－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（８７０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．３ｍＬ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相、ＡＣＮ及び水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、５分で６５％～７５％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。これは、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（２５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、５７．１％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０９７７】

ステップ５：ＤＣＭ（２ｍＬ）及びピリジン（０．３ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＤＡＳＴ（８７ｍｇ、０．５１ｍｍ

ｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて４０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水でクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相、ＡＣＮ及び水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、５分で７５％～８５％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。これは、[（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－オキソ－１Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（フルオロメチル）－３－（４－メチルベンゾイルオキシ）オキソラン－２－イル]メチル４－メチルベンゾエート（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、２９．９％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

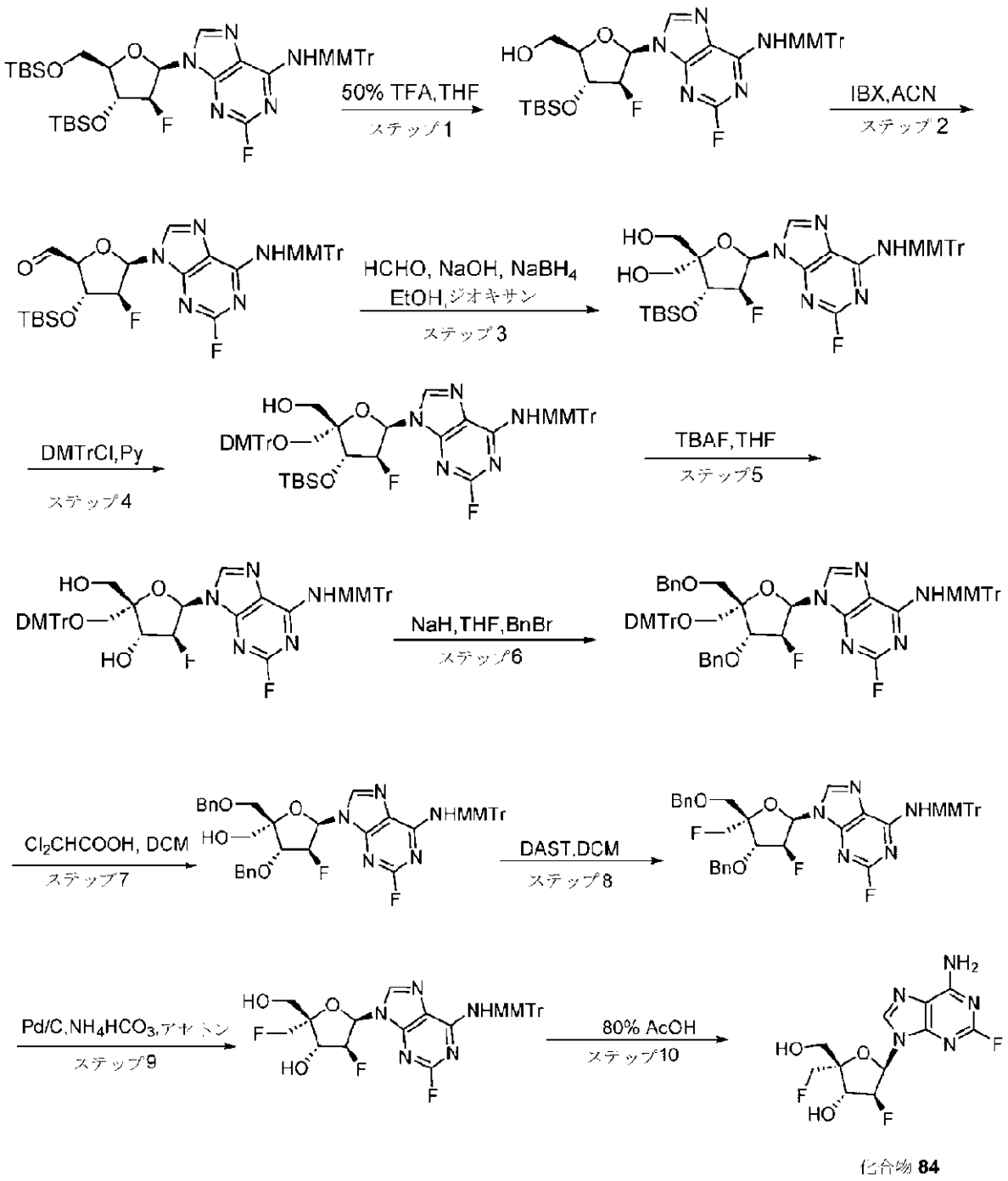
【０９７８】

ステップ６：ＭｅＯＨ（１ｍＬ、７Ｍ）中のＮＨ３（ｇ）の溶液に、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（フルオロメチル）－２－（（４－メチルベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゾエート（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で５％Ｂ～２５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．７）。画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、凍結乾燥させて、２－アミノ－９－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（２．４ｍｇ、７ｍｍｏｌ、１３．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１８［Ｍ＋Ｈ］＋、９７．６％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、１００×４．６ｍｍ；移動相Ａ：Ｈ２Ｏ＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８分で０％Ｂ～９５％Ｂ、１０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、１０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．４５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｓ，２Ｈ），６．３０－６．１７（ｍ，２Ｈ），５．３６－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９７９】

実施例６５－化合物８４の合成：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（フルオロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール）

【化１８６】



化合物 **84**

ステップ１：ＴＨＦ（８ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（２．０ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＦＡ（８ｍＬ、水中５０％）を滴加した。結果として生じる混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）（５０ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによっ

て精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．５ｇ、２．２ｍｍｏｌ、８７．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８０】

ステップ２：ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．５ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（１１．２ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６５℃で２時間撹拌し、室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＣＮ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．４ｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８１】

ステップ３：１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．４ｇ、粗製物）及びＨＣＨＯ（０．７ｍＬ、水中３７％）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２．８ｍＬ、２Ｍ）を室温で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を窒素で３回脱気し、次いで、窒素雰囲気下で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（３３１．０ｍｇ、８．７５ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．０ｇ、１．４ｍｍｏｌ、２ステップで６４．１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８２】

ステップ４：ピリジン（２０ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］メタノール（１．０ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＤＭＴｒＣｌ（４８０．０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、０℃でＭｅＯＨ（１ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（９００．０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、６２．９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ

－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１００６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８３】

ステップ５：ＴＨＦ（９ｍＬ）中の［（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（９００．０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＴＢＡＦ（４７０．０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（７００．０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、８７．７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８４】

ステップ６：ＴＨＦ（１４ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（７００．０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下にて０℃でＮａＨ（３８ｍｇ、油中６０％、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間撹拌した後、ＢｎＢｒ（２６８．０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下にて０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（７１０．０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、８３．１９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８５】

ステップ７：CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（７００．０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でCH_2Cl_2（３．５ｍＬ）中の$Cl_2CHCOOH$（０．３５ｍＬ）の溶液を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて０℃で３０分間撹拌し、飽和$NaHCO_3$（水性）（１００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をCH_2Cl_2（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）－２－［（ベンジルオキシ）メチル］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メ

トキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（３０５．０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、５９．６９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８６】

ステップ８：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）－２－［（ベンジルオキシ）メチル］－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）オキソラン－２－イル］メタノール（３００．０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でＤＡＳＴ（６２８．０ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて０℃で一晩撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：２）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（２５０．０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、８３．１４％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８７】

ステップ９：アセトン（５ｍＬ）中の９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）オキソラン－２－イル］－２－フルオロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］プリン－６－アミン（２５０．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$（９１９．０ｍｇ、１４．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（３４５．０ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（５×５ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（フルオロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１７０．０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、８８．７２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９８８】

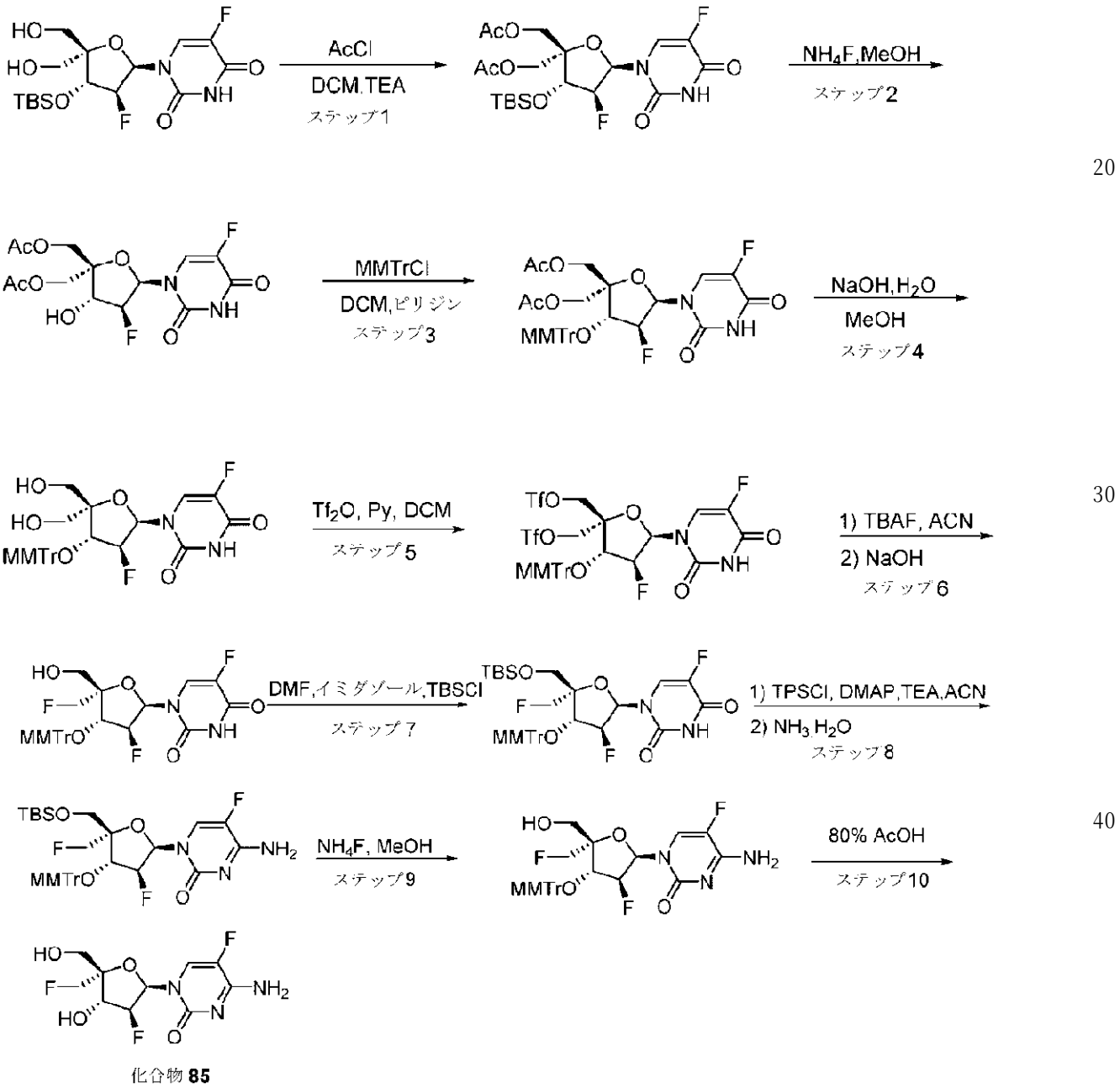
ステップ１０：ＡｃＯＨ（４ｍＬ、８０％）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（２－フルオロ－６－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミノ｝プリン－９－イル）－２－（フルオロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１７０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）でｐＨ７に中和した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：５．３分で６５％Ｂ～９０％Ｂ；波長：２１０／２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．３。これは、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（フルオロメチル）－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（２７．７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、２５．６７％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．９９．５％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｌｕｎａ　Ｏｍｅｇａ　ＰＳ　Ｃ１８、３０×２．１ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．１％ＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．１％ＦＡ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配

：１．２．００分で５％Ｂ～１００％Ｂ、０．６分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．２分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．４３）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．２５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｂｒｓ，２Ｈ），６．４１－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３７－５．２４（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ）．

【０９８９】

実施例６６－化合物８５の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化１８７】



化合物 **85**

ステップ１：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ

－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．０ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７４０．０ｍｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で塩化アセチル（４８０．０ｍｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をＤＣＭで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］ｍＥｔＯＡｃ（１．０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ、８２．９３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９９０】

ステップ２：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］ｍＥｔＯＡｃ（１．０ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下でNH_4F（２３０．０ｍｇ、６．０９ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］ｍＥｔＯＡｃ）（８００．０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９９１】

ステップ３：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］ｍＥｔＯＡｃ（８００．０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）及びピリジン（５ｍＬ、６．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（７８４．０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl（水性）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（８：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］ｍＥｔＯＡｃ（１．０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ、７２．６８％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９９２】

ステップ４：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－［（アセチルオキシ）メチル］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］ｍＥｔＯＡｃ（１．０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、H_2O（５ｍＬ）中のＮａＯＨ（１８０．０ｍｇ、４．６１ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。結果として生じる混合物を、室温で３時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相Ａ：水（０．１％NH_3．H_2O）及びＢ：CH_3CN；勾配：２０分で５％～１００％Ｂ；２５４／２２０ｎｍでのＵＶ検出。これは、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－

フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７００．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、８０．３９％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９３】

ステップ５：ＤＣＭ（７ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７００．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でピリジン（２９３．０ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）を滴加した。これに続いて、－３０℃でＴｆ$_{2}$Ｏ（８７１．０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに２時間撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（７１０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、６８．２０％）を黄色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９４】

ステップ６：ＡＣＮ（７ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（７００．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（３３１．０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。上記の混合物に、水性ＮａＯＨ（１Ｍ、２０ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４０５．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、８３．４９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９５】

ステップ７：ＤＭＦ（４ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４００．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１４４．０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（１１７．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相Ａ：水（０．１％ＮＨ$_{3}$．Ｈ$_{2}$Ｏを含有する）及びＢ：ＣＨ$_{3}$ＣＮ；勾配：２０分で１０％～１００％Ｂ；２５４／２２０ｎｍでのＵＶ検出。これは、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５

－（フルオロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３８０．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、７９．１０％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９６】

ステップ８：ＡＣＮ（４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（フルオロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３８０．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１７２．０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２１３．０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（４２５．０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、上記の混合物に、$NH_3 \cdot H_2O$（２ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を、室温でさらに３時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（フルオロメチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２００．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、５２．７３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９７】

ステップ９：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２００．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でNH_4F（３３．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相Ａ：水（０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）及びＢ：CH_3CN；勾配：１０分で１０％～１００％Ｂ；２５４／２２０ｎｍでのＵＶ検出。これは、４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１００．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、６０．０７％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９８】

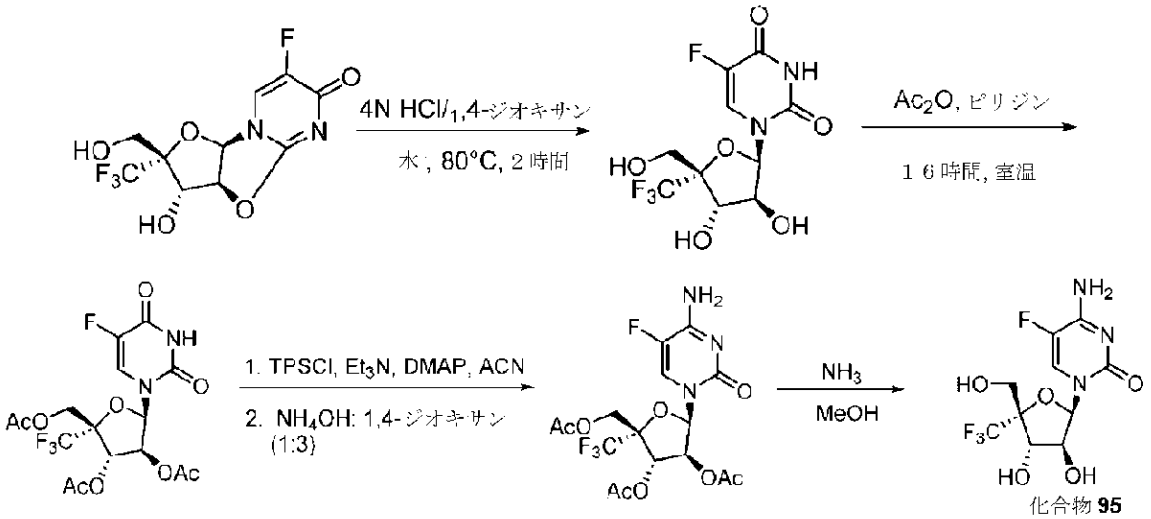
ステップ１０：ＡｃＯＨ（１ｍＬ）中の４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１００．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で一晩撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：６分で５％Ｂ～１８％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：４．８７。これは、４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（フルオロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（３４．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、４０．８４％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．９５．０％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　３ｍｍ　４．６×１００ｍｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流

量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：８．００分で５％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５０分で９０％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．２２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０３－８．００（ｍ，３Ｈ），６．２２－６．１７（ｍ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝５３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，２Ｈ）．

【０９９９】

実施例６７－化合物９５の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１８８】



ステップ１：０℃の１，４ジオキサン（２．０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（２．０ｍＬ）中の４Ｎ ＨＣｌの混合物に、（２Ｒ，３Ｓ，３ａＳ，９ａＲ）－７－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－（トリフルオロメチル）－２，３，３ａ，９ａ－テトラヒドロ－６Ｈ－フロ［２’，３’：４，５］オキサゾロ［３，２－ａ］ピリミジン－６－オン（０．４ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で２時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．２８ｇ、６６．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３１．１（Ｍ＋Ｈ）．

【１０００】

ステップ２：ピリジン（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．２８ｇ、０．８４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酢酸（０．４ｍＬ、４．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた後、溶液を濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の２０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．２２ｇ、５６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５４．９（Ｍ－Ｈ）．

【１００１】

ステップ３：アセトニトリル（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセ

トキシメチル）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（０．１５ｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．１８ｍＬ、１．３１２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０８ｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＴＰＳＣｌ（０．１９ｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した後、NH_4OH：１，４－ジオキサン（０．６ｍＬ）を上記の反応混合物に添加し、室温で１５分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、溶出液として１００％ＥｔＯＡｃを使用する分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（０．１２ｇ、８０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５６．１（Ｍ＋Ｈ）．

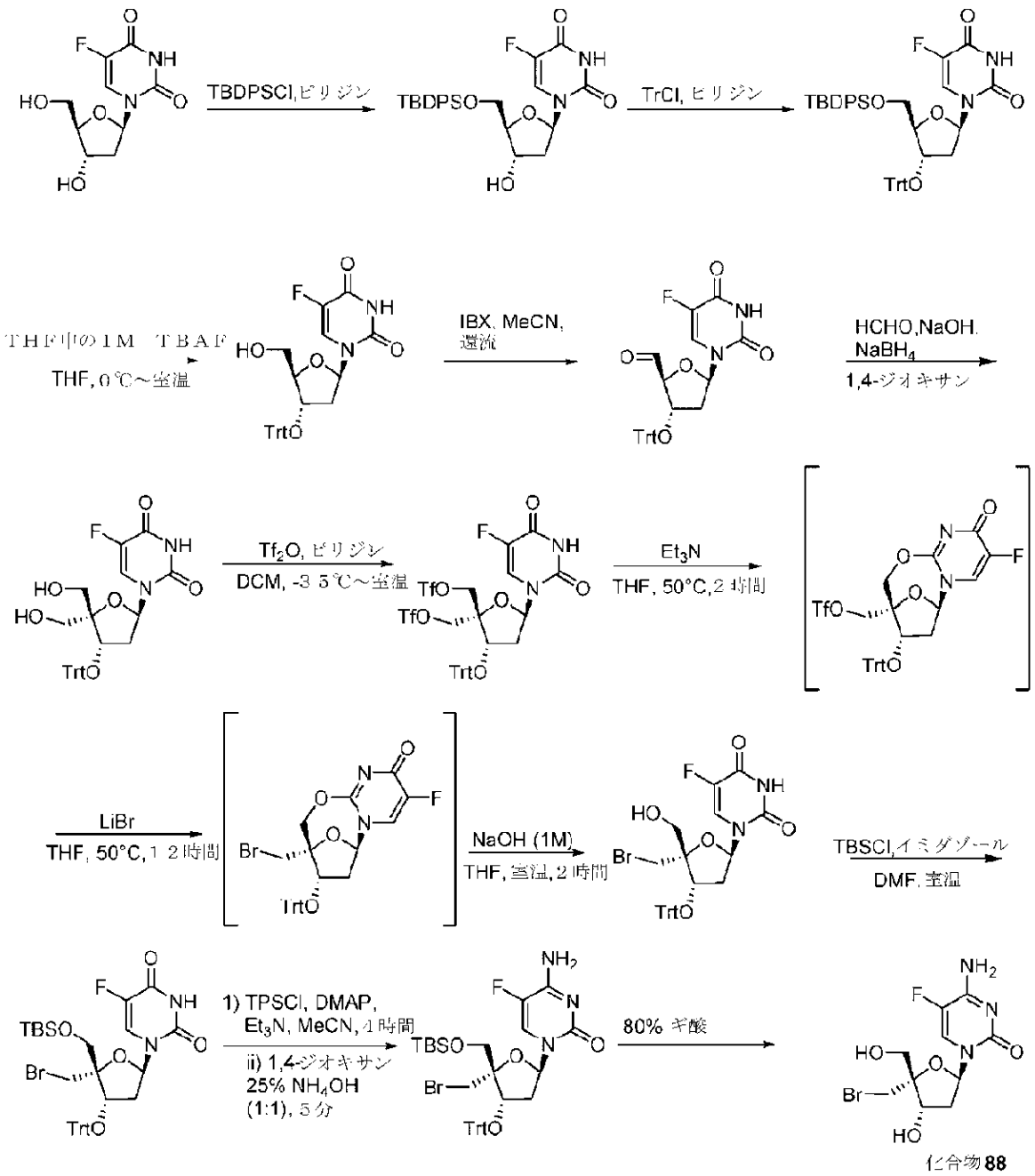
【１００２】

ステップ４：ＭｅＯＨ（０．３ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（０．０８ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の７Ｎ　NH_3を添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、以下の条件に従うことによる分取ＨＰＬＣによって精製し；移動相：Ａ＝水中の０．０２％NH_4OH、Ｂ＝CH_3CN、カラム：ｗａｔｅｒｓ　Ｘ　ＢＲＩＤＧＥ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ．、流量：１５．０ｍＬ／分、勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／３０）で、所望の生成物（０．０２５ｇ、４３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３０．０５（Ｍ＋Ｈ）．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，２Ｈ）．

【１００３】

実施例６８－化合物８８の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１８９】



化合物88

ステップ１：ピリジン（４００ｍＬ）中の５－フルオロ１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０．０ｇ、８１．２３８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＴＢＤＰＳＣｌ（２３．４４ｍＬ、８５．２９９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。完了後、反応混合物を蒸発させ、結果として生じる残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を、ｎ－ヘキサン中の４０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムによって精製して、所望の生成物（３０ｇ、７６．２０％）をオフホワイト色の固体として取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８４．８０（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１００４】

ステップ２：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒ

ｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．５ｇ、１．０３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、コリジン（０．１４ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）、$AgNO_3$（０．１９ｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）、続いて、塩化トリチル（０．３１ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１６時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を蒸発させ、結果として生じる残渣をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を、ｎ－ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムによって精製して、所望の生成物（０．７ｇ、９３．４０％）をオフホワイト色の固体として取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７２４．８０（Ｍ－１）．

【１００５】

ステップ３：ＴＨＦ（４ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（１．１ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で４時間撹拌し、この時点で、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完全な反応を示した。反応混合物を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を、ｎ－ヘキサン中の５５％ＥｔＯＡｃで溶出することによる１２ｇカラムを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製して、所望の生成物（６０ｍｇ、４４．６６％）をオフホワイト色の固体として取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８６．７５（Ｍ－１）．

【１００６】

ステップ４及び５：ＡＣＮ（５０．０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．７ｇ、５．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（１．８５ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を８５℃で２時間撹拌し、室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮して、粗アルデヒド物質を得た。アルデヒドを、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解させ、ホルムアルデヒド（２．７ｍＬ）で処理し、続いて、室温の２Ｎ　ＮａＯＨ（５．４ｍＬ）で処理した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、$NaBH_4$（０．８４ｇ、２２．１１ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を高真空下で蒸発させて、所望の粗化合物を得た。粗生成物を、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製し、所望の生成物（１．４ｇ、４８．８５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１７．２０（Ｍ－１）．

【１００７】

ステップ６：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオネトリフルオロメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．１ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．３１ｍＬ、３．８５ｍｍｏｌ）、続いて、Tf_2O（０．１５ｍＬ、０．８４８ｍｍｏｌ）を－３０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物に氷冷水を添加し、混合物をＤＣＭで２回抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗物質を、ｎ－ヘキサン中の３５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈによって精製して、所望の生成物（０．１６ｇ、５３．０９％）をオフホワイト色の固体として取得した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７８０．９５（Ｍ－１）．

【１００８】

ステップ７、８、及び９：ＴＨＦ（４ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－（トリ

チルオキシ）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスルホネート）（１５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．２６ｍＬ、１．９１６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を５０℃で３時間撹拌し、０℃まで冷却し、ＬｉＢｒ（４９ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を５０℃で１２時間撹拌し、０℃まで冷却し、１Ｎ　ＮａＯＨ（０．５７ｍＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、反応混合物を、各々２０ｍＬの氷冷水とＤＣＭとの間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、所望の生成物（１１０ｍｇ、粗製物）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７９．００（Ｍ－１）．

【１００９】

ステップ１０：ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－（ヒドロキシ－メチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．６ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イミダゾール（０．３５ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）、ＴＢＳＣｌ（０．４６ｇ、３．０９５ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、硝酸銀（０．３５ｇ、２．０６２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で４８時間撹拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃと水との間で分配した（各２０ｍＬ）。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を、ｎ－ヘキサン中の４５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムによって精製して、生成物（０．４２ｇ、５８．５５％）を淡黄色の粘着性として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９５．１０（Ｍ＋１）．

【１０１０】

ステップ１１及び１２：ＡＣＮ（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．０３ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１７ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ＴＰＳＣｌ（４３ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、トリアゾール（１９ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）で処理した。さらに２時間撹拌した後、NH_4OH：１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）を上記の反応混合物に添加し、２時間撹拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮して、所望の粗化合物を得た。粗化合物を、ｎ－ヘキサン中の１００％ＥｔＯＡｃで溶出することによる分取ＴＬＣによって精製して、所望の生成物（２０ｍｇ、４０．５４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９４．２０（Ｍ＋１）．

【１０１１】

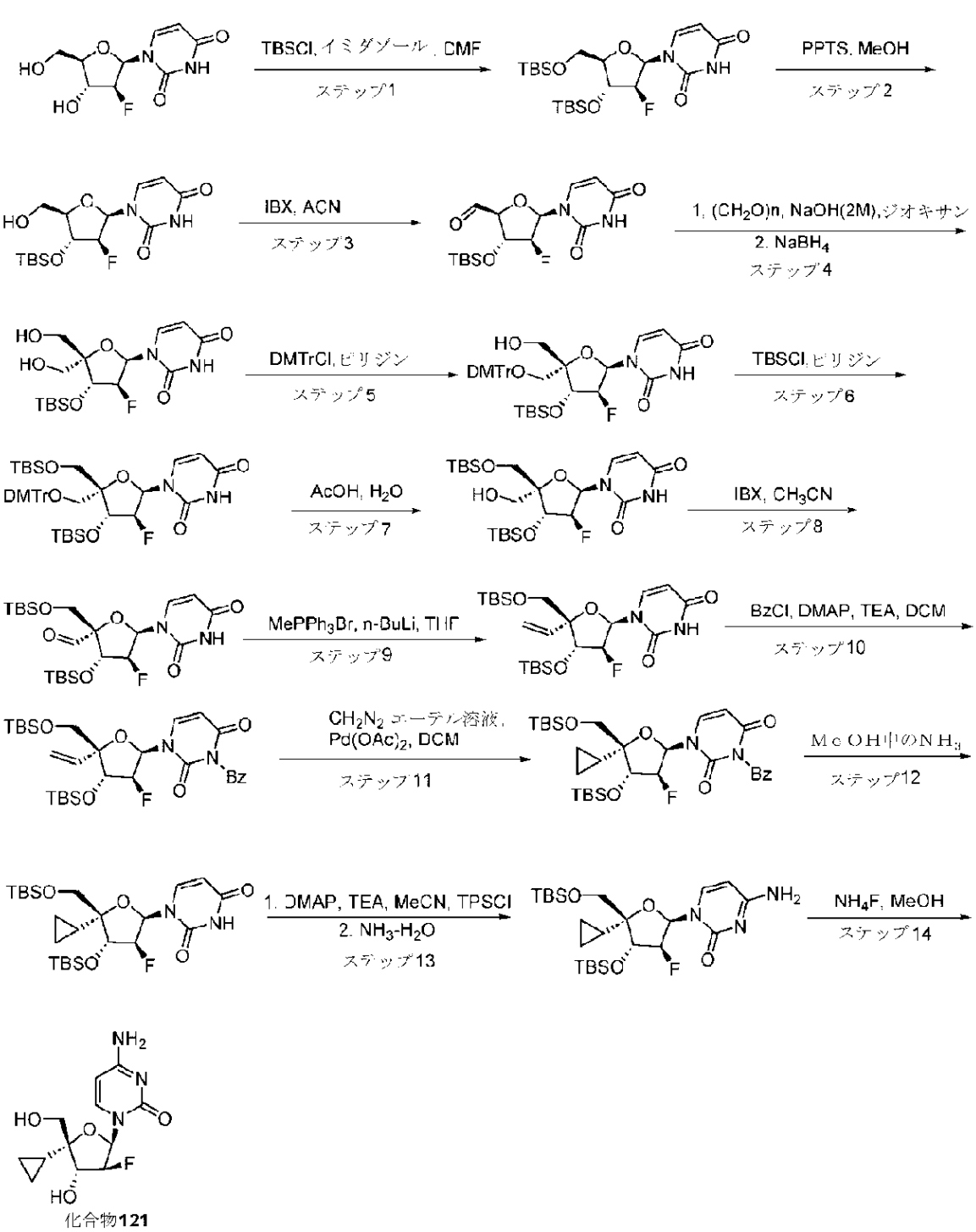
ステップ１３：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－（トリチルオキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、０℃の８０％ギ酸（０．４ｍＬ）で処理した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、以下の条件：移動相：Ａ：水中の０．０２％NH_4OH．；Ｂ：ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１５ｍＬ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／３０で、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（９ｍｇ、１２．１７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３８．０（Ｍ＋１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ＝８．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．４７（ｍ，２Ｈ），６．２２－６．１７（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）

，５．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，２Ｈ）．

【１０１２】

実施例６９－化合物１２１の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化１９０】



化合物**121**

ステップ１：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリ

ミジン－２，４－ジオン（１０ｇ、４０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でイミダゾール（１３．８ｇ、２０２．４５ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（１８．３ｇ、１２１．４７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物（２２ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１３】

ステップ２：ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２２ｇ、４６．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＰＰＴＳ（３４．９ｇ、１３８．９６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて５０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮し、水で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．８ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１４】

ステップ３：ＡＣＮ（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．８ｇ、３２．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（２７．３ｇ、９８．０７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロオキソラン－２－カルバルデヒド（１０．２ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１５】

ステップ４：ジオキサン（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロオキソラン－２－カルバルデヒド（１０．２ｇ、２８．４１ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（４．３ｇ、１４２．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で水（１０ｍＬ）中のＮａＯＨ（２．３ｇ、５６．８２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で１５時間撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（３．２ｇ、８５．２３ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。反応物を０℃の飽和NH_4Cl（水性）でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．２ｇ、１３．３ｍｍｏｌ、４６．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１６】

ステップ５：ピリジン（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒ

ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３ｇ、７．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＤＭＴｒＣｌ（３．９ｇ、１１．５１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１７】

ステップ６：上記の混合物に、ＴＢＳＣｌ（３．４ｇ、２２．５６ｍｍｏｌ）を室温で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６０℃でさらに１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．２ｇ、２．７３ｍｍｏｌ、３６．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１８】

ステップ７：ＡｃＯＨ（１６ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．２ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、８７．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０１９】

ステップ８：ＡＣＮ（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８２０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（１．３ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロオキソラン－２－カルバルデヒド（６８０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、８３．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０２０】

ステップ９：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のブロモ（メチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファン（３．２ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（３ｍＬ、７．５５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．５Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。上記の混合物に、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－４－フルオロオキソラン－２－カルバルデヒ

ド（７６０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１５時間撹拌した。反応物を０℃の氷水でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、７９．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０２１】

ステップ１０：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５９０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１４３ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＴＥＡ（３５７ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）及び塩化ベンゾイル（２４８ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　２０：１）によって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、７０．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０２２】

ステップ１１：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（５００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温で$Pd(OAc)_2$（１８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。上記の混合物に、CH_2N_2エーテル溶液（１００ｍＬ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１５時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＤＣＭで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　５：１）によって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（３１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、６０．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０２３】

ステップ１２：ＭｅＯＨ（６ｍＬ、７Ｍ）中のNH_3（ｇ）の溶液に、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（３１０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　２０：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２

，４－ジオン（２４０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、９３．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０２４】

ステップ１３：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＤＭＡＰ（１０４ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（８６ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて室温で１０分間撹拌した。上記の混合物に、ＴＰＳＣｌ（２５８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）少量ずつ添加し、室温でさらに１５時間撹拌した。上記の混合物に、室温で濃縮水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１００％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

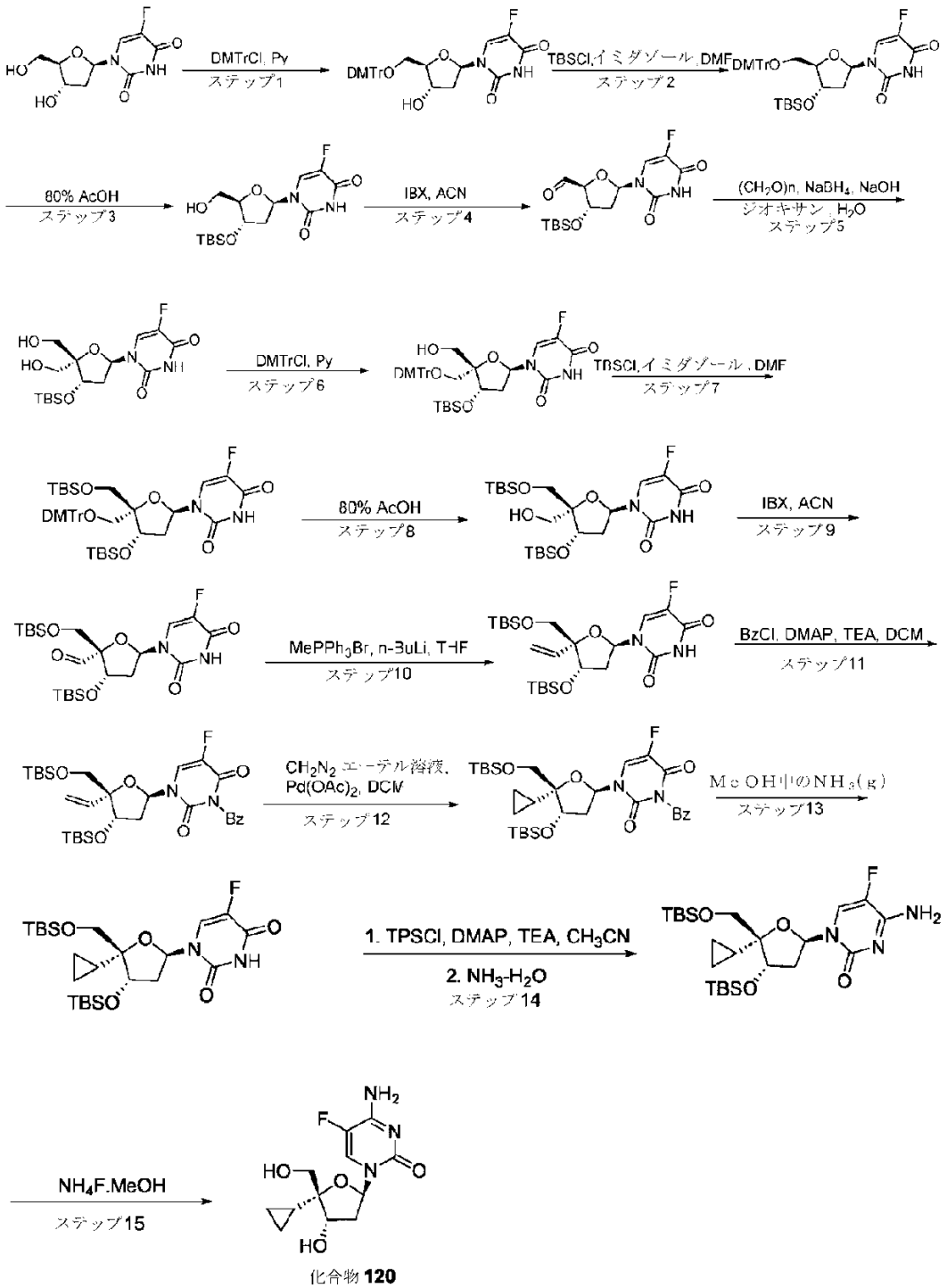
【１０２５】

ステップ１４：ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（２２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でNH_4F（４７５ｍｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて６０℃で４８時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％NH_3．H_2O）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：６分で５０％Ｂ～７０％Ｂ、波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（４２．４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、３４．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、純度９６．３％。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．８２８）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｔ，Ｊ＝５４．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｔｔ，Ｊ＝８．５，５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．４６－０．３８（ｍ，１Ｈ），０．３７－０．２８（ｍ，１Ｈ），０．２４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【１０２６】

実施例７０－化合物１２０の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－

フルオロピリミジン－２－オン
【化１９１】



化合物 **120**

ステップ１：ピリジン（２００ｍＬ）中のフロキシウリジン（２０ｇ、８１．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＤＭＴｒＣｌ（２７．５ｇ、８１．２１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で４時間撹拌した。反応物を濃縮し、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４３．

８ｇ、粗製物）を黄色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０２７】

ステップ２：ＤＭＦ（４５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４３．８ｇ、７９．８１ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて０℃で５分間、イミダゾール（１６．３ｇ、２３９．５ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、０℃でＴＢＳＣｌ（１８ｇ、１１９．８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃の氷水でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×８００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４９ｇ、粗製物）を黄色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０２８】

ステップ３：水（１００ｍＬ）及びＡｃＯＨ（４００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４９ｇ、７３．９１ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（水性）でｐＨ７に中和した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１７．２ｇ、４７．７１ｍｍｏｌ、６４．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０２９】

ステップ４：ＡＣＮ（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１７．２ｇ、４７．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（２６．７ｇ、９５．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－フルオロ－２－オキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１６．８ｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０３０】

ステップ５：１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１６．８ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）の溶液を、水（３２ｍＬ）中のパラホルムアルデヒド（１３．１ｇ、４３６．９２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２．６２ｇ、６４ｍｍｏｌ）で処理した。反応物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（３．４３ｇ、８９．３１ｍｍｏｌ）を０℃で５分にわたって少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌した。反応物を、０℃の飽和NH_4Cl（水性）でクエンチした。結果

として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．５２ｇ、１４．１２ｍｍｏｌ、３１．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０３１】

ステップ６：ピリジン（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．５２ｇ、１４．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＤＭＴｒＣｌ（５．７２ｇ、１６．９３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、０℃の飽和NH_4Cl（水性）でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０．８ｇ、１５．６４ｍｍｏｌ、９９．７％）を黄色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０３２】

ステップ７：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のイミダゾール（３．２２ｇ、４６．８３ｍｍｏｌ）及び１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０．８ｇ、１５．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（３．５４ｇ、２３．４２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を０℃の氷水でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１３．２ｇ、粗製物）を黄色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０３３】

ステップ８：水（２６ｍＬ）及びＡｃＯＨ（１０４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１３．２ｇ、１６．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、飽和$NaHCO_3$（水性）でｐＨ７に中和した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝

－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５ｇ、９．９１ｍｍｏｌ、６１．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０３４】

ステップ９：ＡＣＮ（５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５ｇ、９．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（８．３３ｇ、２９．７２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（５ｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０３５】

ステップ１０：ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の臭化メチルトリフェニルホスファニウム（３．９１ｇ、１０．９２ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて０℃で５分間、ｎ－ＢｕＬｉ（４ｍＬ、１０．９２ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）で処理し、続いて、N_2雰囲気下にて０℃でＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－チルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（５ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応物を０℃の氷水でクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　５／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２ｇ、３．９９ｍｍｏｌ、４０．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０３６】

ステップ１１：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＴＥＡ（１．２ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．５ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ）及び塩化ベンゾイル（８４２ｍｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を順次添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で希釈した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　１０／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（７００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、２８．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０３７】

ステップ１２：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニルオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（７００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温で$Pd(OAc)_2$（２６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。上記の混合物に、CH_2N_2エーテル溶液（２０ｍＬ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１５時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＤＣＭで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　５／１）によって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（５４０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、７５．４％）を黄色の固体として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０３８】

ステップ１３：ＭｅＯＨ中のNH_3（ｇ）の溶液（１０ｍＬ、７Ｍ）に、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（５４０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１５／１）によって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３４０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、７７．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０３９】

ステップ１４：ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３２０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１５２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１８９ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でＴＰＳＣｌ（３７７ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１５時間撹拌した。次いで、濃縮水酸化アンモニウム（５ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８／１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、９３．９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０４０】

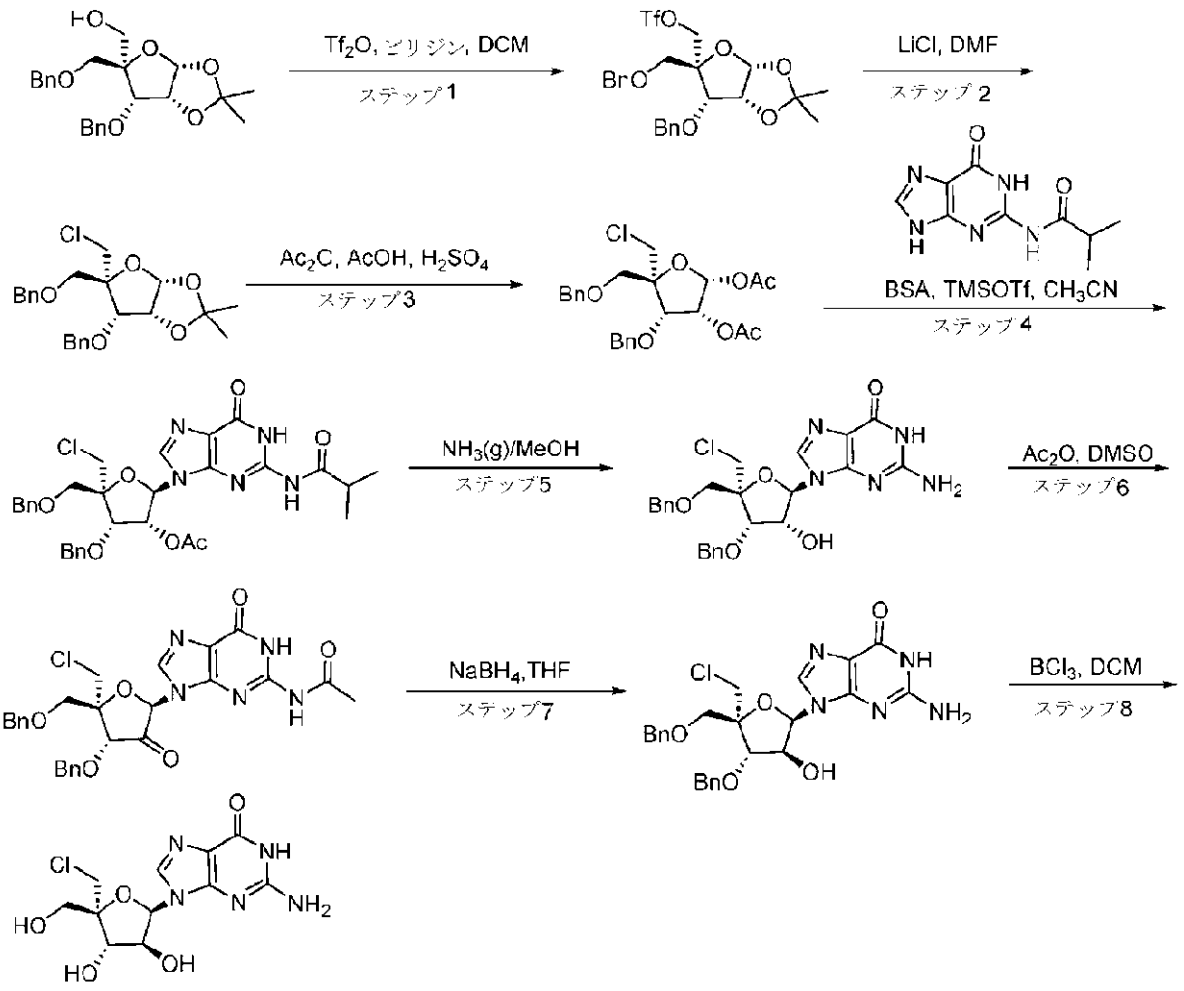
ステップ１５：ＭｅＯＨ（１４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピルオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でNH_4F（６４９ｍｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８：１）によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｘｓｅｌｅｃ

ｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム　３０×１５０ｍｍ　５μｍ、ｎ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７分で２％Ｂ～１５％Ｂ；波長：２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．６３）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１４．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、８．４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９６．２％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、１００×４．６ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８．００分で０％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５０分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．８５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．３７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝９３．１Ｈｚ，２Ｈ），５．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝６．４，４．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．２８－１．９９（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），０．４５－０．３５（ｍ，１Ｈ），０．２６（ｑ，Ｊ＝６．０，５．５Ｈｚ，２Ｈ），０．１８－０．０８（ｍ，１Ｈ）．

【１０４１】

実施例７１－化合物９４の合成：２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン

【化１９２】



化合物 **94**

ステップ１：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の［（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メタノール（８ｇ、１９．９１ｍｍｏｌ）及びピリジン（６．３ｇ、７９．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて－３５℃でTf_2O（７．３ｇ、２５．８８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（３／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１０．４ｇ、１９．５１ｍｍｏｌ、９７．８％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５０［Ｍ＋NH_4］$^+$．

【１０４２】

ステップ２：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の［（３ａＲ，５Ｓ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（１０．４ｇ、１９．５１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて

室温でＬｉＣｌ（８．３ｇ、１９７．６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（３／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相、水及びＡＣＮ、２０分で５％～１００％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。これにより、（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（５．１ｇ、１２．２１ｍｍｏｌ、６２．４％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３６／４３８［Ｍ＋NH_4］$^+$．

【１０４３】

ステップ３：ＡｃＯＨ（６０ｍＬ）中の（３ａＲ，５Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－２，２－ジメチル－ジヒドロ－３ａＨ－フロ［２，３－ｄ］［１，３］ジオキソール（５．１ｇ、１２．２１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、Ac_2O（１７．４ｇ、１７０．７８ｍｍｏｌ）を添加し、N_2雰囲気下にて０℃で濃縮H_2SO_4（１ｍＬ）を滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、氷水でクエンチした。残渣を飽和$NaHCO_3$（水性）でｐＨ８に調節した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）オキソラン－３－イルアセテート（４．４ｇ、９．５１ｍｍｏｌ、７８．１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８０／４８２［Ｍ＋NH_4］$^+$．

【１０４４】

ステップ４：ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の２－メチル－Ｎ－（６－オキソ－１，９－ジヒドロプリン－２－イル）プロパンアミド（１．７ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温で（Ｅ）－（トリメチルシリルＮ－（トリメチルシリル）エタンイミデート）（４．２ｇ、２０．５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、ＡＣＮ（１０ｍＬ）中のＴＭＳＯＴｆ（１．８ｇ、８．２ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（アセチルオキシ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）オキソラン－３－イルアセテート（２．４ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２－（２－イソブチラミド－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（２．９ｇ、４．６２ｍｍｏｌ、８９．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２４／６２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０４５】

ステップ５：ＭｅＯＨ（１５ｍＬ、２Ｍ）中のNH_3（ｇ）の溶液に、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－２－（２－イソブチラミド－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イルアセテート（１．２ｇ、１．９１ｍｍｏｌ

）を室温で添加し、N_2雰囲気下で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（８６０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、８８．４％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１２／５１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０４６】

ステップ６：ＤＭＳＯ（２４ｍＬ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（８６０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でAc_2O（１７ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、Ｎ－｛９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－オキソオキソラン－２－イル］－６－オキソ－１Ｈ－プリン－２－イル｝アセトアミド（４９０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ、５２．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５２／５５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０４７】

ステップ７：ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＮ－｛９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－オキソオキソラン－２－イル］－６－オキソ－１Ｈ－プリン－２－イル｝アセトアミド（４９０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃で$NaBH_4$（１６８ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、３００ｍｇの粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取キラルＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：６．３４分で４０％Ｂ～６０％Ｂ、波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（４５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、９．９％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１２／５１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０４８】

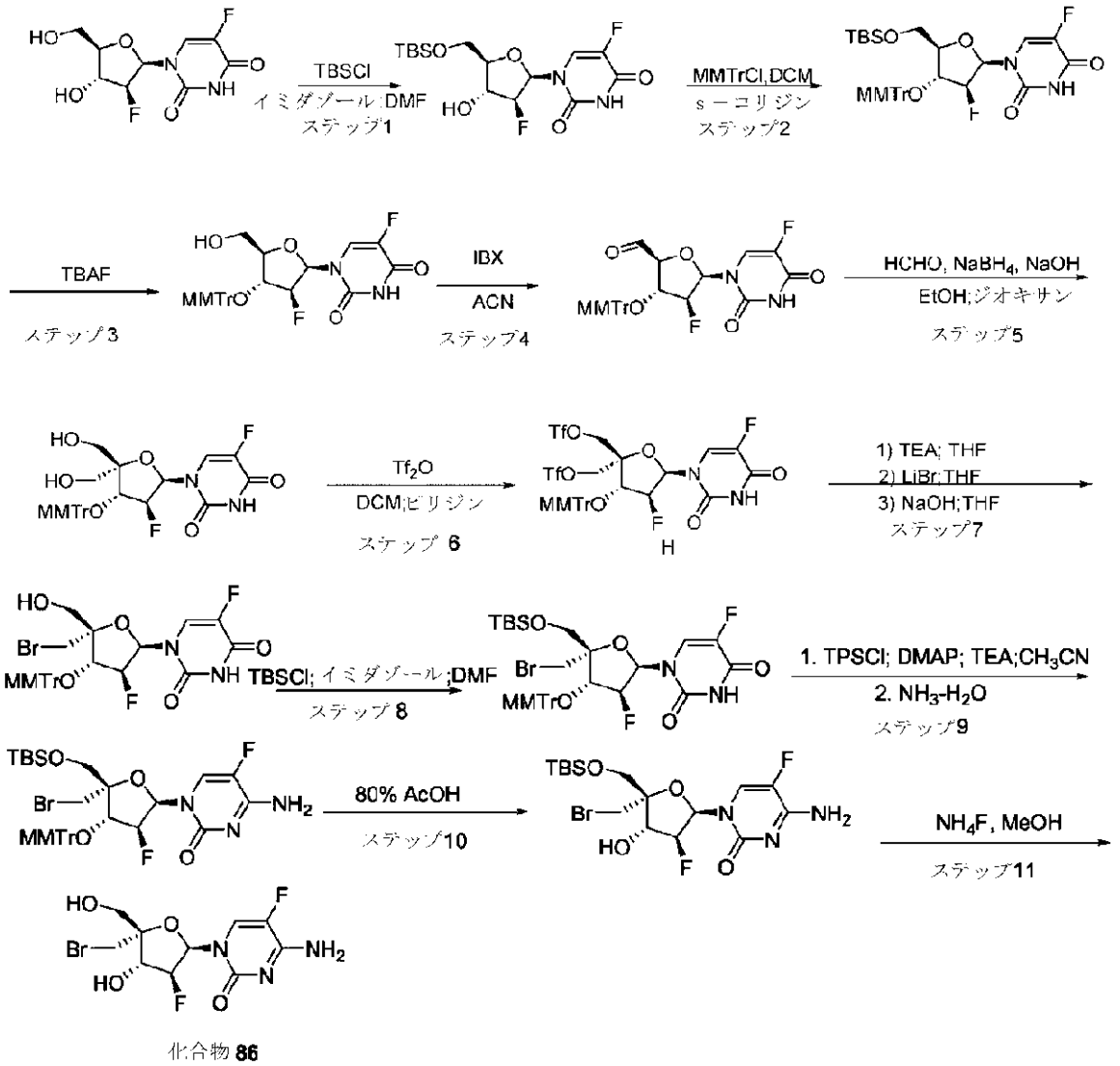
ステップ８：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］－５－（クロロメチル）－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて－７８℃でBCl_3（１．８ｍＬ、１．８２ｍｍｏｌ、ヘキサン中１Ｍ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を０℃のＭｅＯＨ／ＴＥＡ＝２：１の溶液によってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：

水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：７分で３％Ｂ～９％Ｂ、波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．３５）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、一晩凍結乾燥させて、２－アミノ－９－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－プリン－６－オン（２３．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、６０．２％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３２／３３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９９．１％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、１００×４．６ｍｍ、２．７μｍ；移動相Ａ：Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８．００分で０％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５０分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．５１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．９２（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｓ，２Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｍ，２Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．６１（ｍ，２Ｈ）．

【１０４９】

実施例７２－化合物８６の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化１９３】



化合物 **86**

ステップ１：ＤＭＦ（４００ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、７５．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でイミド（１２．８ｇ、１８９．２６ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、ＴＢＳＣｌ（２２．８ｇ、１５１．４１ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、０℃で氷水（４００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ、３９．６３ｍｍｏｌ、５２．３６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋H^+）．

【１０５０】

ステップ２：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０

ｇ、３９．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下で２，４，６－トリメチルピリジン（１４．４ｇ、１１８．９０ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（２４．４ｇ、７９．２７ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、０℃で氷水（１５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をCH_2Cl_2（３×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２１．０ｇ、３２．２６ｍｍｏｌ、８１．４１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１０５１】

ステップ３：ＴＨＦ（２１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２１．０ｇ、３２．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１６．９ｇ、６４．５３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌し、水性ＨＣｌ（１Ｍ、１００ｍｌ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×７０ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ、２７．９５ｍｍｏｌ、８６．６４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

ステップ４：ＡＣＮ（１５０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ、２７．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（１５．７ｇ、５５．９１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を真空下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（１４ｇ、粗製物）を生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０５２】

ステップ５：１，４－ジオキサン（１４０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（１４．０ｇ、粗製物）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＨＣＨＯ（２８ｍＬ、水中３７％）を添加した。これに続いて、水性ＮａＯＨ（２８ｍＬ、２Ｍ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（４．２ｇ、１１０．５３ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌し、飽和水性NH_4Clを０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：２）で溶出するシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．０ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、２ステップで３７．９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１０５３】

ステップ６：ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．５ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて室温でピリジン（１．６ｇ、２１．１８ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、窒素雰囲気下にて－３０℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（１．９ｇ、６．６２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、水性$NaHCO_3$を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２．１ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、９５．４９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１０５４】

ステップ７：ＴＨＦ（２１ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２．１ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（２．５ｇ、２５．２８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、ＬｉＢｒ（０．６５ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．２ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温で２時間添加するために撹拌し、０℃で氷水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９５０．０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、５９．７％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２９／６３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１０５５】

ステップ８：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９５０．０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、イミド（２５６．０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。これに続いて、ｔ－ブチルジメチルクロロシラン（３４１．０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた

。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９５５．０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、８４．６４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７４３／７４５（Ｍ＋Ｈ）．$^{+}$

【１０５６】

ステップ９：CH_3CN（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（９５０．０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３８７．０ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（４６８．０ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１．２ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（２０ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を、室温でさらに１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（７２０．０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ、７５．８９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７４２／７４４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【１０５７】

ステップ１０：ＡｃＯＨ（７ｍＬ、水中８０％）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（７００．０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を０℃で水／氷を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ　８：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２２５．０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、５０．７５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７０／４７２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【１０５８】

ステップ１１：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２００．０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4F（４００．０ｍｇ、１０．８０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：Ｃ１８；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：１５分で１０％Ｂ～５０％；検出器：ＵＶ　２５４ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５９．２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、３９

．１０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５６／３５８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．９９．０％純度。

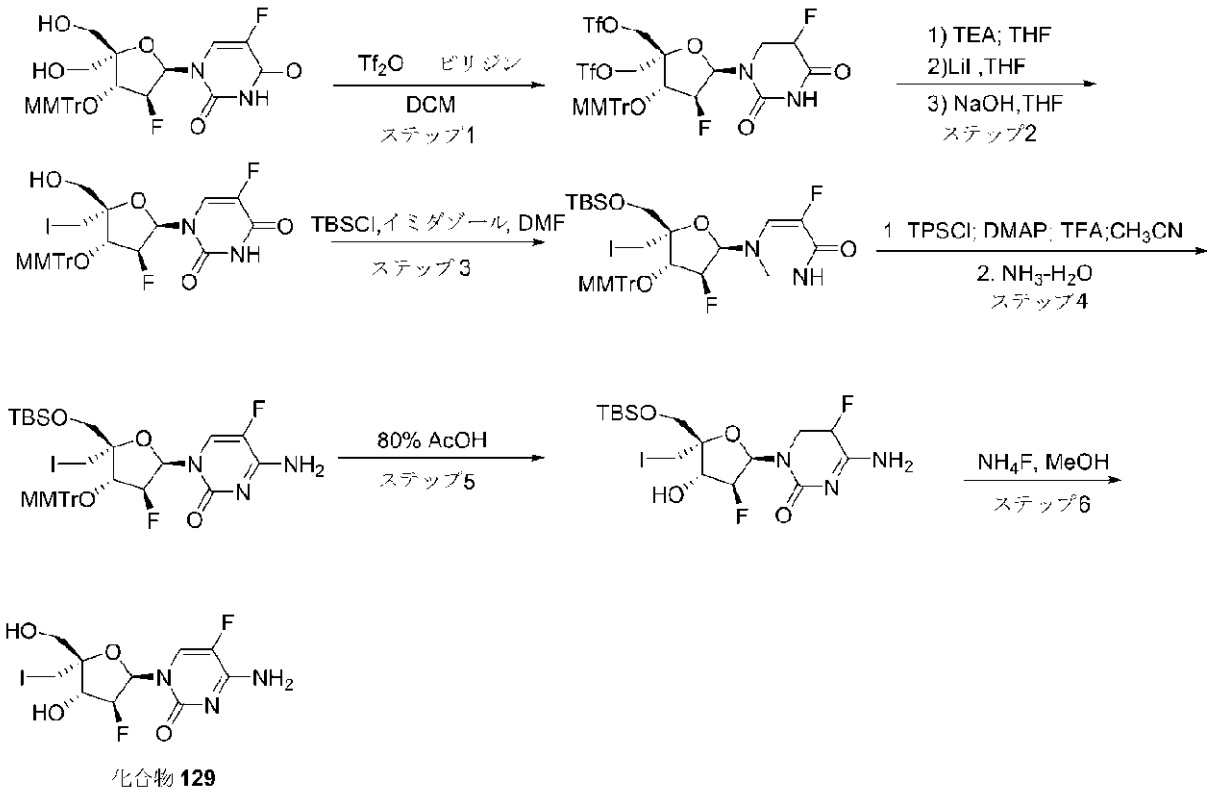
【１０５９】

ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．４６０）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．９３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２５－６．２４（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１７（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，２Ｈ）．

【１０６０】

実施例７３－化合物１２９の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化１９４】



化合物 **129**

ステップ１：ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．０ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でピリジン（２．２ｇ、２８．２４ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、窒素雰囲気下にて－３０℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（２．５ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍｌ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×７０ｍｌ）で抽出した。組み合わ

せた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２．０ｇ、２．４０ｍｍｏｌ、６８．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１０６１】

ステップ２：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２．０ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（２．４ｇ、２４．０８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、ＬｉＩ（９４６．０ｍｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１８２．０ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈した。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（ヨードメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、１．７７ｍｍｏｌ、７３．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

ステップ３：ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（ヨードメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、イミド（３０１．０ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（４０１．０ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヨードメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８１０．０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、５７．０３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１０６２】

ステップ４：CH_3CN（１０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヨードメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８００．０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（３７０．０ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３０７．１ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。これに続いて、室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（９１９．０ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下に

て室温で４時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（１０ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を、室温でさらに１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（ヨードメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニル－メトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（７０５．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、８７．６１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【１０６３】

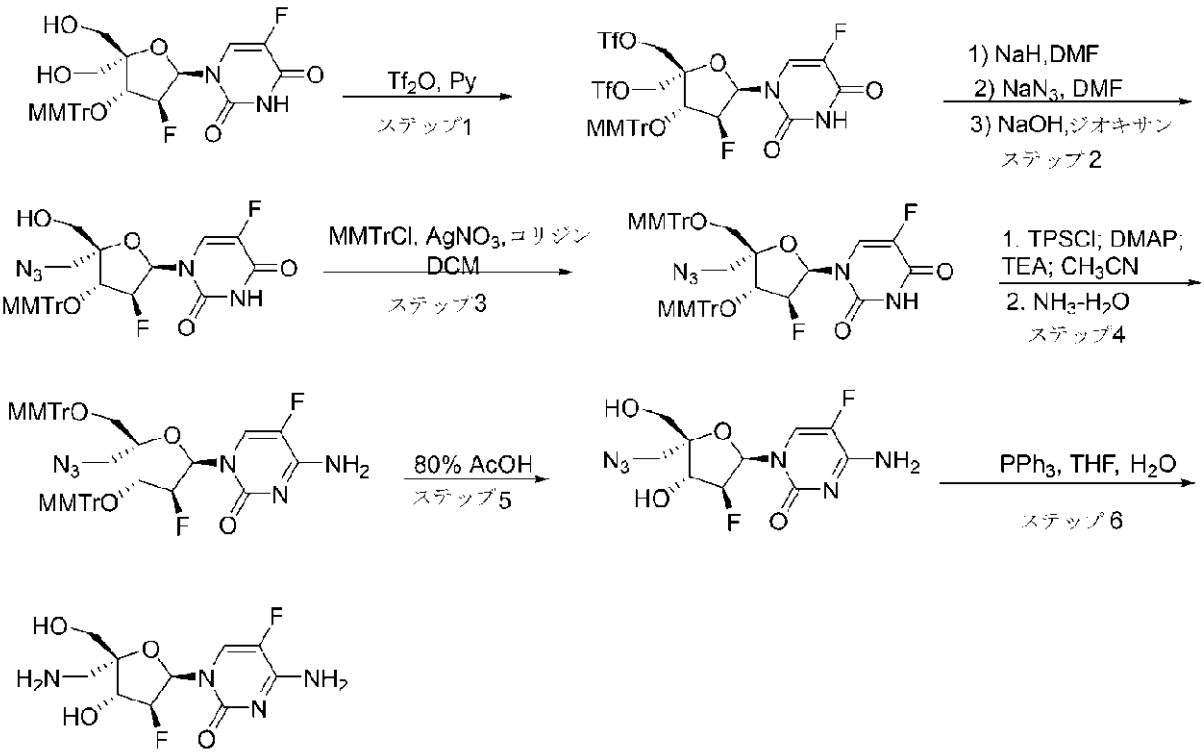
ステップ５：ＡｃＯＨ（１５ｍＬ、水中８０％）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヨードメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（７００．０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を０℃で氷水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和水性$NaHCO_3$で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（５０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４０５．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、８７．２２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＲＯＦ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１８（Ｍ＋Ｈ$^+$）.

ステップ６：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４００．０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4F（８００．０ｍｇ、２１．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７分で５％Ｂ～１５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン４（５１．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１５．９２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９７．３％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．４９５。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２１－６．２０（ｍ，１Ｈ），６．１８－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．３２（ｍ，１Ｈ）．

【１０６４】

実施例７４－化合物１３９の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アミノメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化１９５】



化合物139

ステップ１：ピリジン（３０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．０ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３０℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（３．７ｇ、１３．２４ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（３００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３．１ｇ、３．７３ｍｍｏｌ、６８．２％）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３１（Ｍ＋Ｈ＋）．

【１０６５】

ステップ２：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（３．０ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＮａＨ（１５２．２ｍｇ、鉱油中６０％、３．９７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気

下にて室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、アジドナトリウム（１．２ｇ、１７．６３ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。これに続いて、ＮａＯＨ水溶液（３．５ｍＬ、２Ｍ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる溶液を、ブライン（３×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、２．０３ｍｍｏｌ、５６．２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５９２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０６６】

ステップ３：ＤＣＭ（２４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．２ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、$AgNO_3$（１．０ｇ、６．０８ｍｍｏｌ）、及びＳ－コリジン（７４０．０ｍｇ、６．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（１．３ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、０℃で氷水（１５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をCH_2Cl_2（３×１００ｍｌ）で抽出した。組み合わせた有機層をクエン酸水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．３ｇ、１．５１ｍｍｏｌ、７４．１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８６４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０６７】

ステップ４：CH_3CN（４２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．３ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（５５２．０ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＥＡ（４５７．０ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ）及びＴＰＳＣｌ（１．４ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（２６．０ｍＬ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を、室温でさらに１時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（３０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１．０ｇ、１．１６ｍｍｏｌ、７７．０１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８６１（Ｍ－Ｈ$^-$）．

【１０６８】

ステップ５：ＡｃＯＨ（１０ｍＬ、８０％）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１．０ｇ、１．１６ｍｍ

ｏｌ）の溶液を、室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：Ｃ１８カラム；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）及びＢ：ＣＨ$_3$ＣＮ；勾配：１５分で１０％～６０％Ｂ；２５４／２２０ｎｍでのＵＶ検出。これにより、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、６７．７５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

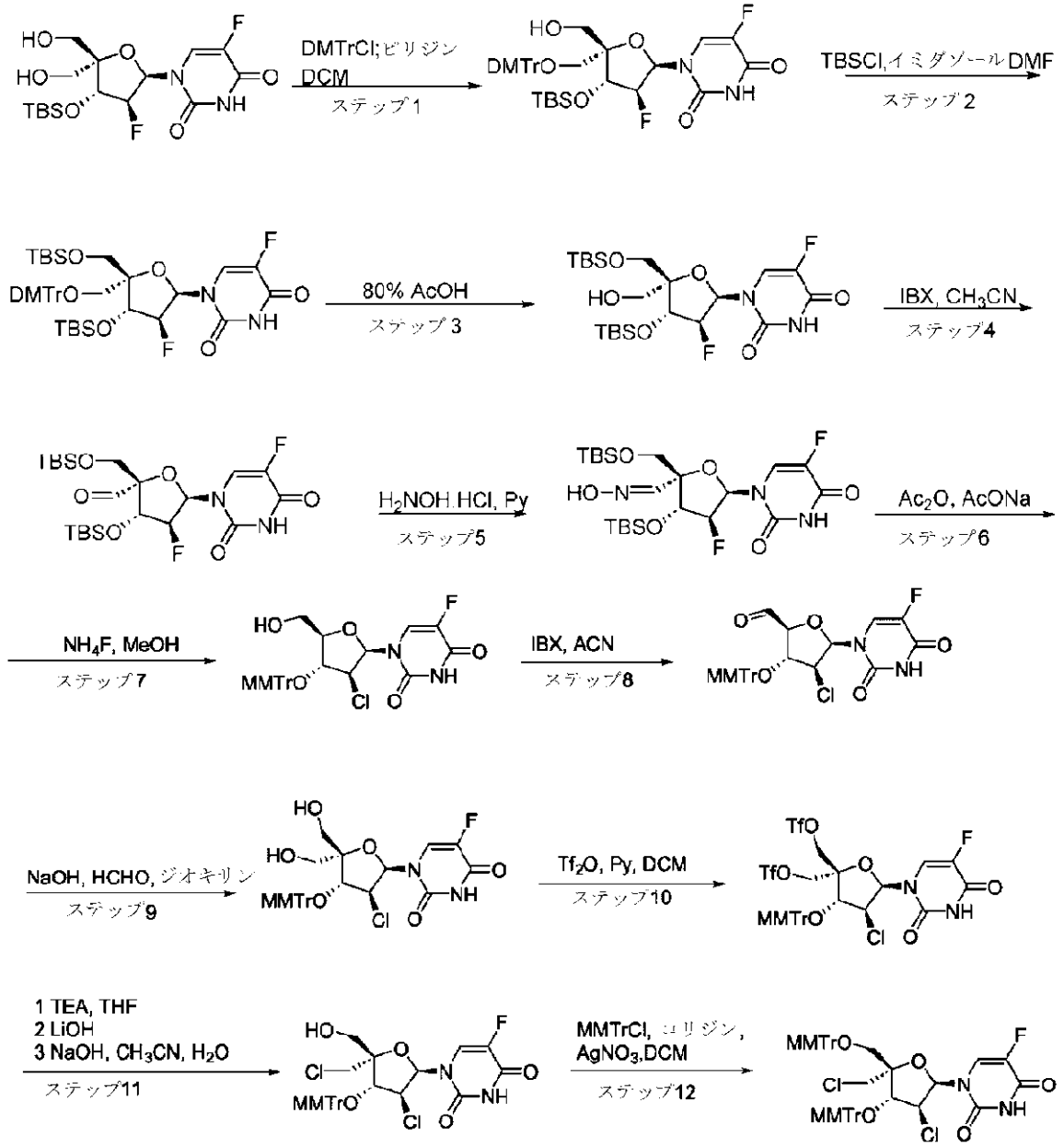
【１０６９】

ステップ６：Ｈ$_2$Ｏ（０．３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２５０．０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でＰＰｈ$_3$（１２３６．３ｍｇ、４．７２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ａｍｉｄｅ　ＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：７分で５０％Ｂ～９０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ。これにより、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（アミノメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１８．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、７．８８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９８．９％純度。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．０５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３４－６．２９（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．２４（ｍ，０．５Ｈ），５．１２－５．１１（ｍ，０．５Ｈ），４．４７－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０７０】

実施例７５－化合物１３８の合成：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－カルボキサミド

【化１９６】



ステップ１：ＤＣＭ（３２ｍＬ中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．０ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）及びピリジン（８ｍＬ）の溶液に、０℃で１－［クロロ（４－メトキシフェニル）フェニル－メチル］－４－メトキシベンゼン（４．０ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．５ｇ、７．７３ｍｍｏｌ、７９．０１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７１１（Ｍ

＋Ｈ$^{+}$）．
【１０７１】
ステップ２：ＤＭＦ（５５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．５ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、イミド（１．６ｇ、２３．２１ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、ＴＢＳＣｌ（１．８ｇ、１１．６０ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、粗［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．０ｇ、７．２７ｍｍｏｌ、９３．９８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２３（Ｍ－Ｈ$^{-}$）．
【１０７２】
ステップ３：ＡｃＯＨ（６０ｍＬ、水中８０％）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．０ｇ、７．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水性）でｐＨ７に調節した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．８ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、７３．６６％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．
【１０７３】
ステップ４：ＡＣＮ（２８ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．８ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（３．０ｇ、１０．７１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる溶液を、窒素雰囲気下にて８０℃で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これにより、粗（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２．６ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）を薄黄色の油として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．
【１０７４】
ステップ５：ピリジン（２６ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミ

ジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２．６ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（０．７ｇ、９．９８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－［（ヒドロキシイミノ）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．７ｇ、３．１７ｍｍｏｌ、６３．５５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０７５】

ステップ６：Ac_2O（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－［（ヒドロキシイミノ）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．０ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＡｃＯＮａ（６１２．５ｍｇ、７．４６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を１２０℃で４時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルボニトリル（５１０．０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、５１．７４％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０７６】

ステップ７：ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルボニトリル（５００．０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４００．４ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる混合物を０℃で２０分間撹拌した。上記の混合物に、H_2O_2（１．５ｍＬ、水中３０％）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに４時間撹拌し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルボキサミド（３１０．０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、５７．９８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０７７】

ステップ８：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルボキサミド（３００．０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２７３．７ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３４０．０ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリ

ド（６７８．４ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で４時間撹拌した。これに続いて、$NH_3 \cdot H_2O$（６ｍＬ）を添加し、次いで、混合物を室温でさらに２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロオキソラン－２－カルボキサミド（２２０．０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、７３．４７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３５（$M+H^+$）．

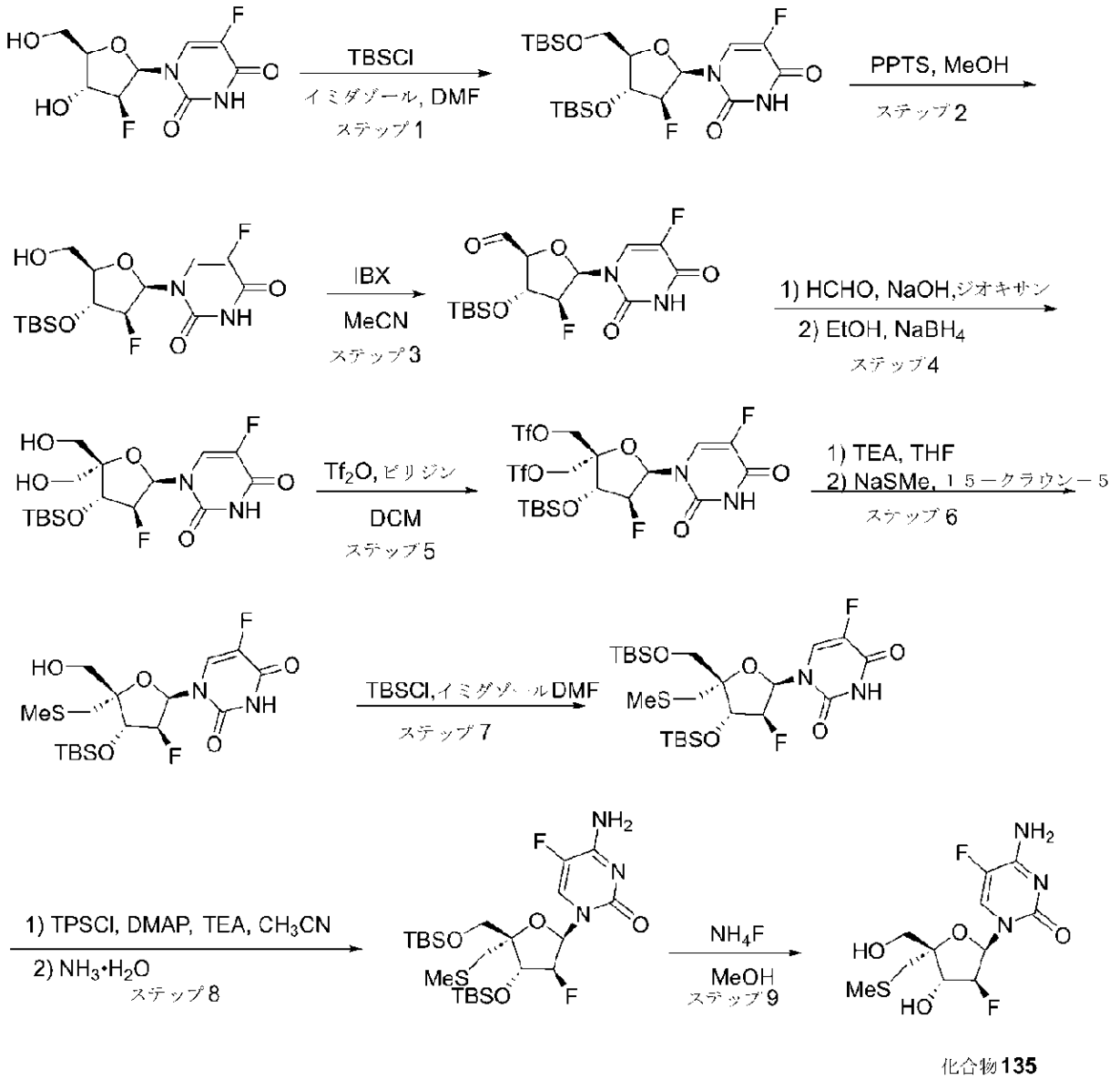
【１０７８】

ステップ９：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロオキソラン－２－カルボキサミド（１８０．０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4F（４０９．０ｍｇ、１１．０５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）に溶解させた。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：Ｃ１８；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：１８分で０％Ｂ～３０％、検出器：ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－カルボキサミド（２７．９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、２７．０６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０７（$M+H^+$）９６．５％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　３ｍｍ、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．２０００ｍＬ／分；勾配：７．９９分で０％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．５３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．０３（ｄ，Ｊ＝７．２，１Ｈ），７．８５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．２６－６．２０（ｍ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－５．１９（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．８８（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．５２（ｍ，１Ｈ）．

【１０７９】

実施例７６－化合物１３５の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化１９７】



化合物135

ステップ１：ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２．０ｇ、４５．４２ｍｍｏｌ）及びイミド（１５．５ｇ、２２７．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（３４．２ｇ、２２７．１２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、０℃で水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８０】

ステップ２：ＭｅＯＨ（１８０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［

（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１８ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、室温でＰＰＴＳ（１７．９ｇ、７１．０４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応混合物を６０℃で３時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．９ｇ、３１．４４ｍｍｏｌ、２ステップで６９．３％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８１】

ステップ３：アセトニトリル（１２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．９ｇ、３１．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（１７．６ｇ、６２．８９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６５℃で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮し、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１１ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８２】

ステップ４：１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１１ｇ、粗製物）の溶液に、ＨＣＨＯ（２２．００ｍＬ、水中３７％）及び水性ＮａＯＨ（２Ｍ、２２．１ｍＬ、４４．１３ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（４．６ｇ、１２２．７３ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌し、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．６ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ、２ステップで４３．６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８３】

ステップ５：ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）及びピリジン（４．７ｇ、５８．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３０℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（５．２ｇ、１８．３６ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として

生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（４．３ｇ、６．３９ｍｍｏｌ、８７．０５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ－Ｒ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８４】

ステップ６：ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（４．３ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下でＴＥＡ（６．５ｇ、６３．９３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却した後、窒素雰囲気下で（メチルスルファニル）ナトリウム（２．６ｇ、３６．７５ｍｍｏｌ）及び１５－クラウン－５（１．６ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、水の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８４０．０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、３０．０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８５】

ステップ７：ＤＭＦ（９ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８２３．０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）及びイミド（４４７．２ｍｇ、６．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（７０７．１ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌し、室温で水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７１０．０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、６７．４８％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５３（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１０８６】

ステップ８：CH_3CN（１６ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３８５．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（５１０．５ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４２２．８ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（１．３ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）を少

量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で５時間撹拌した。上記の混合物に、ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ（７．７ｍＬ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに２時間撹拌した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン（２６４．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、６８．６９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

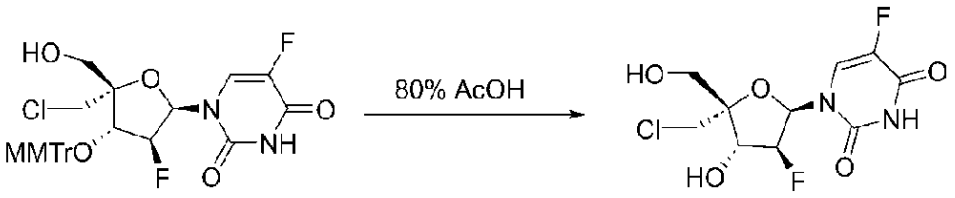
【１０８７】

ステップ９：メタノール（３ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２６４．０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＨ$_4$Ｆ（１．１ｇ、２８．６２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる溶液を６０℃で４３時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラムＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）及びＡＣＮ（７分で１１％ＡＣＮ～最大１７％）；２５４／２２０ｎｍでのＵＶ検出。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－［（メチルスルファニル）メチル］オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（５８．４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、２０．９１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２４（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９８．８％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０６分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．４５３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．０８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２３－６．１９（ｍ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１７（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ）．

【１０８８】

実施例７７－化合物１６３の合成：１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【化１９８】



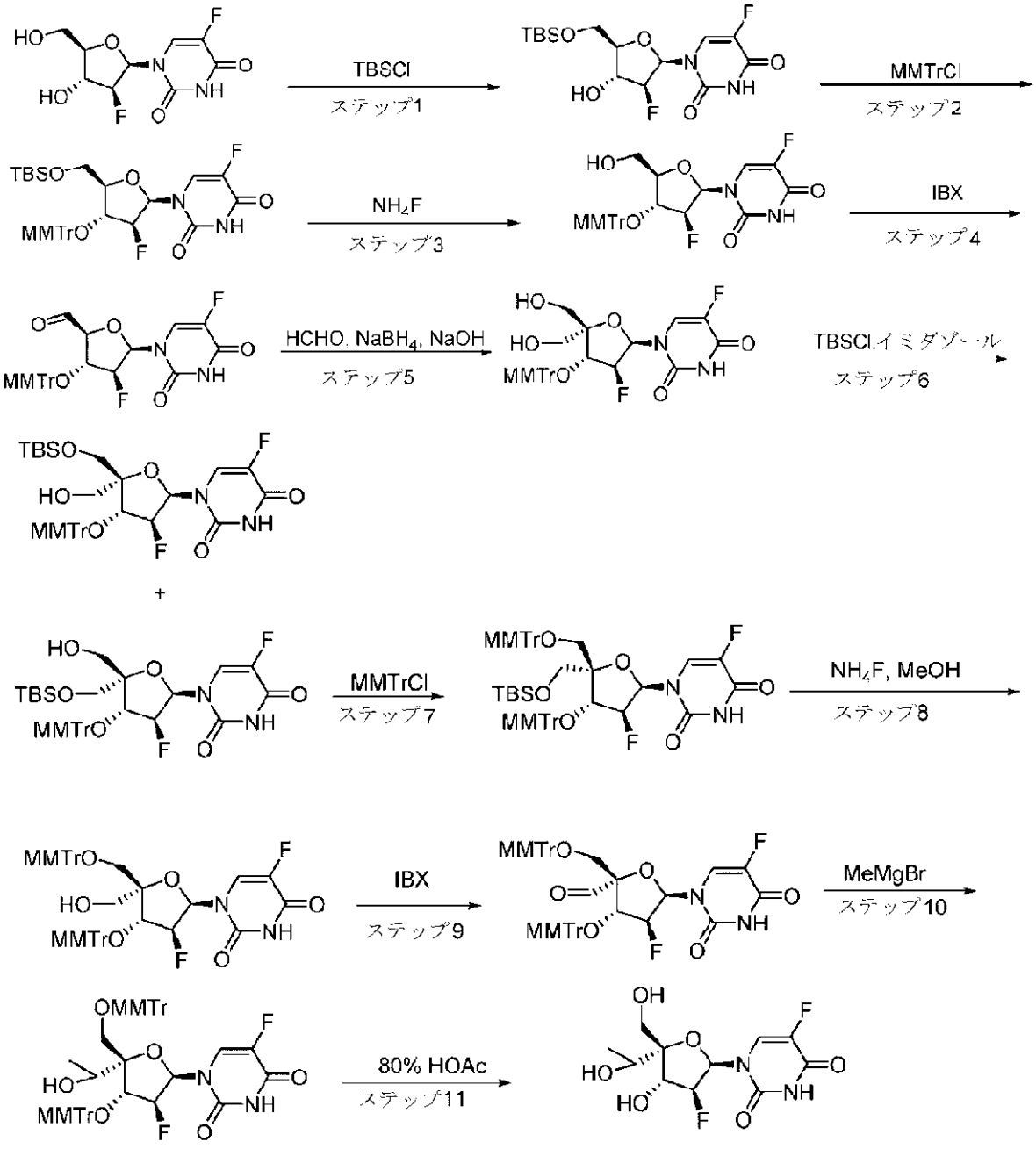
化合物 **163**

ＡｃＯＨ（４ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：９分で５％Ｂ～８％Ｂ、波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．７５）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．３ｍｇ、６５ｍｍｏｌ、７２．１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１３／３１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９５．１％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３ ３ｍｍ ４．６×１００ｍｍ；移動相Ａ：H_2O＋０．１％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８分で０％Ｂ～９５％Ｂ、２分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４；ＲＴ１（分）：３．３８）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．６，４．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｔ，Ｊ＝５３．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝１９．５，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．７０（ｍ，４Ｈ）．

【１０８９】

実施例７８－化合物１６２の合成：５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（１－ヒドロキシエチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【化１９９】



化合物 **162**

ステップ１：ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．０ｇ、４１．６ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１４．２ｇ、２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（７．５３ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．２ｇ、２９．６ｍｍ

ｏｌ、７１．０８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０９０】

ステップ２：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．２ｇ、２９．６ｍｍｏｌ）及び２，４，６－コリジン（７．１７ｇ、５９．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（１８．３ｇ、５９．２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ、粗製物）を生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０９１】

ステップ３：ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、室温でNH_4F（４．２７ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却させ、水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．３ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、２ステップで７１．２％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０９２】

ステップ４：ＭｅＣＮ（６０．０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．００ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（３．７６ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を７５℃で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＭｅＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（６．００ｇ、粗製物）を生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１０９３】

ステップ５：１，４－ジオキサン（６０．０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（６．００ｇ、粗製物）及びホルマリン（６．００ｍＬ、３７％）の撹拌溶液に、室温でH_2O中のＮａＯＨの溶液（１２．０ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ、２Ｎ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、ＥｔＯＨ（２０．０ｍＬ）を添加し、続いて、$NaBH_4$（１．２７ｇ、３３．７ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添

加した。結果として生じる混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、NH_4Clの飽和水溶液の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液を、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、ブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．１０ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、２ステップで３３．０２％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９４】

ステップ６：ピリジン（２５．０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシ－メチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．１０ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＢＳＣｌ（６７０ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４８０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、１９．０２％）を白色の固体として、及び１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４８０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、１９．０２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$及びＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９５】

ステップ７：ＤＣＭ（５．００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４８０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及び２，４，６－コリジン（２５６ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（６５３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）によって希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、粗製物）を生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９６】

ステップ８：ＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル－３－フルオロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６００ｍｇ、粗製物）の撹拌溶液に、室温でNH_4F（２３３ｍｇ、６．２９

ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水（３０ｍＬ）によって希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、２ステップで７５．９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９７】

ステップ９：ＭｅＣＮ（２．００ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチルオキソラン－２－カルバルデヒド（１８０ｍｇ、粗製物）を生じた。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９８】

ステップ１０：ＴＨＦ（３．００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニル－メトキシ］メチルオキソラン－２－カルバルデヒド（１８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でＴＨＦ中のブロモ（メチル）マグネシウムの溶液（０．９ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ、１Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（１－ヒドロキシエチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニル－メトキシ］メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、粗製物）を生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１０９９】

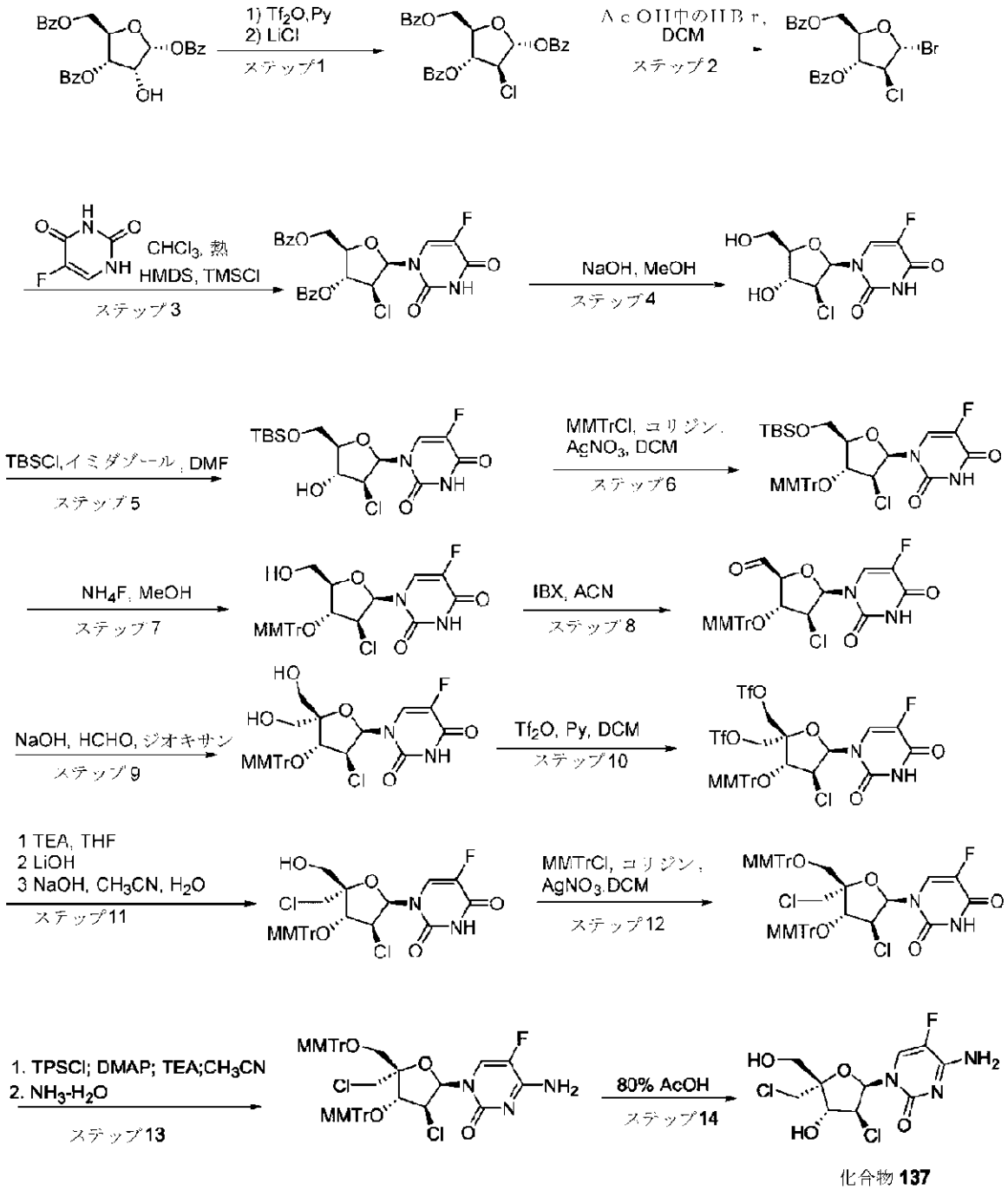
ステップ１１：ＡｃＯＨ（０．８０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（１－ヒドロキシエチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－（［（４－メトキシフェニル）ジフェニル－メトキシ］メチルオキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１００ｍｇ、粗製物）の撹拌溶液に、室温でH_2O（０．２０ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相クロマトグラフィーによって精製した（カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分ｍＬ／分；勾配：７分で３０％Ｂ～５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ　ｎｍ）。生成物含有画分を収集し、真空下で濃縮して溶媒の大部分を除去し、次いで、凍結乾燥させて、５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４

Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（１－ヒドロキシエチル）－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、３ステップで８．７％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、９９．０８％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｘ－ｂｒｉｄｇｅ　ＲＰ１８　３．５ｍｍ、１００×４．６ｍｍ、２．２μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．００ｍＬ／分；勾配：６．００分で０％Ｂ～６０％Ｂ、２．００分で６０％Ｂ～９５％Ｂ、１．５分で９５％保持、０．２分で９５％Ｂ～０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．８３、ＲＴ２（分）：３．０４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２５（ｍ，１Ｈ），６．３０－６．２５（ｍ，１Ｈ），５．９５－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．２３（ｍ，２Ｈ），４．９６－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．４５（ｍ，２Ｈ），１．１８－０．９９（ｍ，３Ｈ）．

【１１００】

実施例７９－化合物１３７の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化２００】



化合物 **137**

ステップ１：ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（８０．０ｇ、０．１７ｍｏｌ）の溶液に、０℃でピリジン（４１．１ｇ、５．１９ｍｏｌ）を添加した。０℃で１５分間撹拌した後、Tf_2O（５８．６ｇ、０．２１ｍｏｌ）を０℃で上記の混合物に添加した。０℃でさらに４５分間撹拌した後、結果として生じる混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（３×４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をＮＭＰ（４００ｍＬ）で希釈し、次いで、室温でＬｉＣｌ（３６．７ｇ、０．８７ｍｏｌ）を上記の混合物に添加した。室温で一晩撹拌した後、結果として生じる混合物を水（１Ｌ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１．０Ｌ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残

渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－クロロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（６４．０ｇ、０．１３ｍｏｌ、７６．９％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５９／３６１［Ｍ－ＯＢｚ］$^{+}$．

【１１０１】

ステップ２：ＤＣＭ（６４０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，５－ビス（ベンゾイルオキシ）－４－クロロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（６４．０ｇ、０．１３ｍｏｌ）の溶液に、氷／水浴中で冷却したＡｃＯＨ中のＨＢｒの溶液（２２０ｍＬ、３３％）を添加した。室温で一晩撹拌した後、結果として生じる混合物を水（２×３００ｍＬ）及び飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、結果として生じる混合物を真空下で濃縮し、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－クロロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（６４．０ｇ、粗製物）を黄色の油として得た。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４３９／４４１［Ｍ－Ｈ］$^{+}$．

【１１０２】

ステップ３：ＨＭＤＳ（１００ｍＬ）中のフルオロウラシル（２８．４ｇ、０．２２ｍｏｌ）の溶液に、室温でＴＭＳＣｌ（１５．８ｇ、０．１５ｍｏｌ）を添加した。１２０℃で４時間撹拌した後、結果として生じる混合物を室温まで冷却し、次いで、真空下で濃縮した。残渣に、ＣＨＣｌ$_3$（６４０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－クロロオキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（６４．０ｇ、粗製物）の溶液を添加した。６０℃で一晩撹拌した後、混合物を室温まで冷却させ、０℃でＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＡＣＮ／水（１：１０）及びＭｅＯＨで粉砕することにより精製し、ろ過し、収集した固体を空気中で乾燥させて、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－クロロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（５０．０ｇ、０．１０ｍｏｌ、２ステップで７８．８％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８９／４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１０３】

ステップ４：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－クロロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］メチルベンゾエート（５０．０ｇ、０．１０ｍｏｌ）の混合物に、ＮａＯＨ（８．２０ｇ、２０５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、結果として生じる混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、０．７ｍｏｌ、６９．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８１／２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１０４】

ステップ５：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、０．０７ｍｏｌ）の混合物に、イミダゾール（９７．０ｇ、７１４ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（１６．１ｇ、１０７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後。反応物をＭｅＯＨ（５０．０ｍＬ）で０℃でクエンチした。結果として生じる混合物を水（４００ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ

，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－クロロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０．０ｇ、５０．７ｍｍｏｌ、７１．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９５／３９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１０５】

ステップ６：ＤＣＭ（１４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－クロロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１４．０ｇ、３５．５ｍｍｏｌ）、１－（クロロジフェニルメチル）－４－メトキシベンゼン（３２．８ｇ、１０６ｍｍｏｌ）、$AgNO_3$（６．００ｇ、３５．５ｍｍｏｌ）、及び２，４，６－トリメチルピリジン（８．６０ｇ、７０．９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＤＣＭで洗浄した。結果として生じる混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－クロロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５．０ｇ粗製物）を薄橙色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６６７／６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１０６】

ステップ７：ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－クロロ－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５．０ｇ、粗製物）及びNH_4F（８．００ｇ、２１６ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、ろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮して、溶媒の大部分を除去し、次いで、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニル－メトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１３．０ｇ、２３．５ｍｍｏｌ、２ステップで６６．２％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５３／５５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

ステップ８：ＡＣＮ（４０．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．００ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、室温でＩＢＸ（２．６０ｇ、９．２８ｍｍｏｌ）を添加した。７５℃で２時間撹拌した後、結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭｅＣＮで洗浄した。ろ液を真空下で濃縮して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－クロロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（４．００ｇ、粗製物）を黄色の油として生じた。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５１／５５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１０７】

ステップ９：ジオキサン（４０．０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－クロロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（４．００ｇ、粗製物）の溶液に、ＮａＯＨ（０．８８ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（０．８８ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を窒素で３回脱気し、次いで、窒素雰囲気下で一晩撹拌した。上記の混合物に、$NaBH_4$（１．６４ｇ、４３．３ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって少量ずつ添加した。結果として

生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌した。反応物を０℃で飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－クロロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．００ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、２ステップで４７．２％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８３／５８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１０８】

ステップ１０：ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－クロロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．００ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．５４ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴｆ$_2$Ｏ（２．４２ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。結果として生じる混合物をＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－クロロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタン－スルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２．００ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、６８．８％）を薄黄色の油として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８４７／８４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１０９】

ステップ１１：ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中の［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－クロロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－２－［（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）メチル］オキソラン－２－イル］メチルトリフルオロメタンスルホネート（２．００ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、室温でＴＥＡ（２．３９ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で３時間撹拌した。上記の混合物に、ＬｉＣｌ（０．５０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物に、水（２．００ｍＬ）中のＮａＯＨ（０．１９ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．００ｇ、１．６６ｍｍｏｌ、６９．４％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６０１／６０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１０】

ステップ１２：ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．００ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＡｇＮＯ$_3$（０．２８ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、及び２，４，６－トリメチルピリジン（０．４０ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物をろ過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルクロマト

グラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．００ｇ、１．１４ｍｍｏｌ、６７．４％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８７３／８７５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【１１１１】

ステップ１３：ＭｅＣＮ（１０．０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．００ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、室温でＤＭＡＰ（０．２８ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．３５ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１０分間撹拌した後、２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．６９ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で１２時間撹拌し、アンモニア（１．００ｍＬ、３０％）で滴加処理した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（０．４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、４１．７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８７２／８７４［Ｍ＋Ｈ］＋．

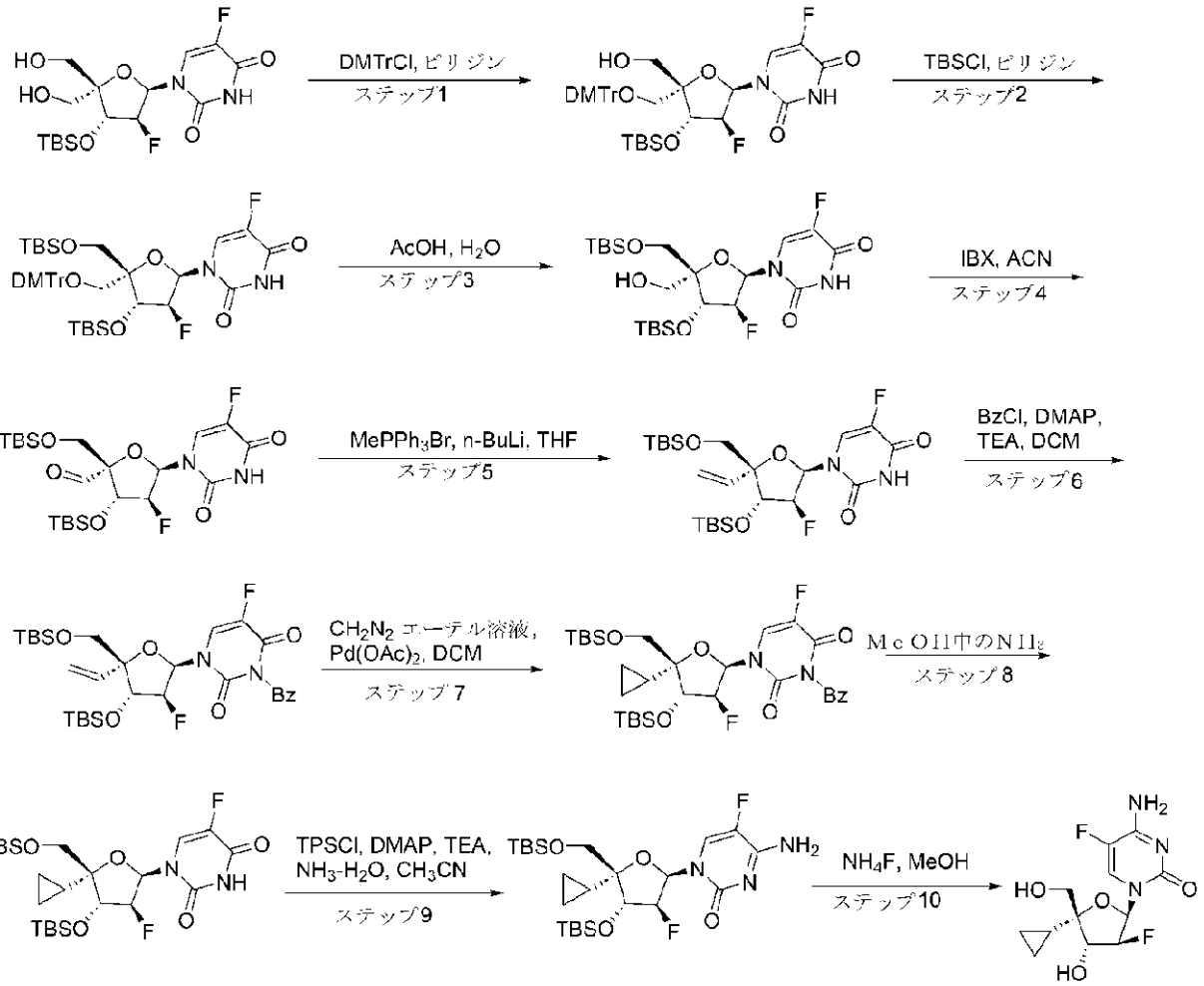
【１１１２】

ステップ１４：ＡｃＯＨ（４．００ｍＬ）／ＴＨＦ（１．００ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］－５－｛［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］メチル｝オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（０．４０ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％NH_3．H_2O）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：９分で１１％～１６％Ｂ、１６％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－クロロ－５－（クロロメチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（３４．９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２３．０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２８／３３０［Ｍ＋Ｈ］＋．９９．２％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：ＨＡＬＯ　Ｃ１８、３０×３．０ｍｍ、２．０μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２分で５％Ｂ～９５％Ｂ、０．６分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５２４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．３４－６．２９（ｍ，２Ｈ），５．５９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．３３（ｍ，１Ｈ）．

【１１１３】

実施例８０－化合物１２２の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化２０１】



ステップ１：ピリジン（６０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．０ｇ、１４．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて室温でＤＭＴｒＣｌ（６．４ｇ、１８．９９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１４】

ステップ２：上記の混合物に、Ｎ$_2$雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（３．８ｇ、２５．３５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物（１２ｇ）を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１５】

ステップ３：ＡｃＯＨ（９６ｍＬ）及び水（２４ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４

－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１２．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．５ｇ、８．６ｍｍｏｌ、５９．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１６】

ステップ４：ＡＣＮ（４５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．５ｇ、８．６ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（７．２ｇ、２５．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮ（３×４５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物（４．５ｇ、粗製物）を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１７】

ステップ５：ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の臭化メチルトリフェニルホスファニウム（９．２ｇ、２５．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（１０ｍＬ、２５．９ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて－５０℃で２時間撹拌した。上記の混合物に、N_2雰囲気下にて－５０℃でＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（４．５ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．６ｇ、５．０１ｍｍｏｌ、５８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１８】

ステップ６：ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．６ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（６１２ｍｇ、５．０１ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．５ｇ、１５．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温で塩化ベンゾイル（１ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌した。混合物を水でクエンチし、ＤＣＭ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５

－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（２．１ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、６７．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１１９】

ステップ７：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（７２０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でCH_2N_2．Et_2O溶液（６０ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　２０：１）によって精製して、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（６２０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、８４．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１２０】

ステップ８：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、７Ｍ）中のNH_3（ｇ）の溶液に、３－ベンゾイル－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２，４－ジオン（６２０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　２０：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４４０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、８４．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１２１】

ステップ９：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４４０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２０１ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１６７ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液を、２，４，６－ＴＰＳＣｌ（５００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）で処理し、N_2雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、続いて、室温で濃縮水酸化アンモニウム（２ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて室温で３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４３０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、９７．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１２２】

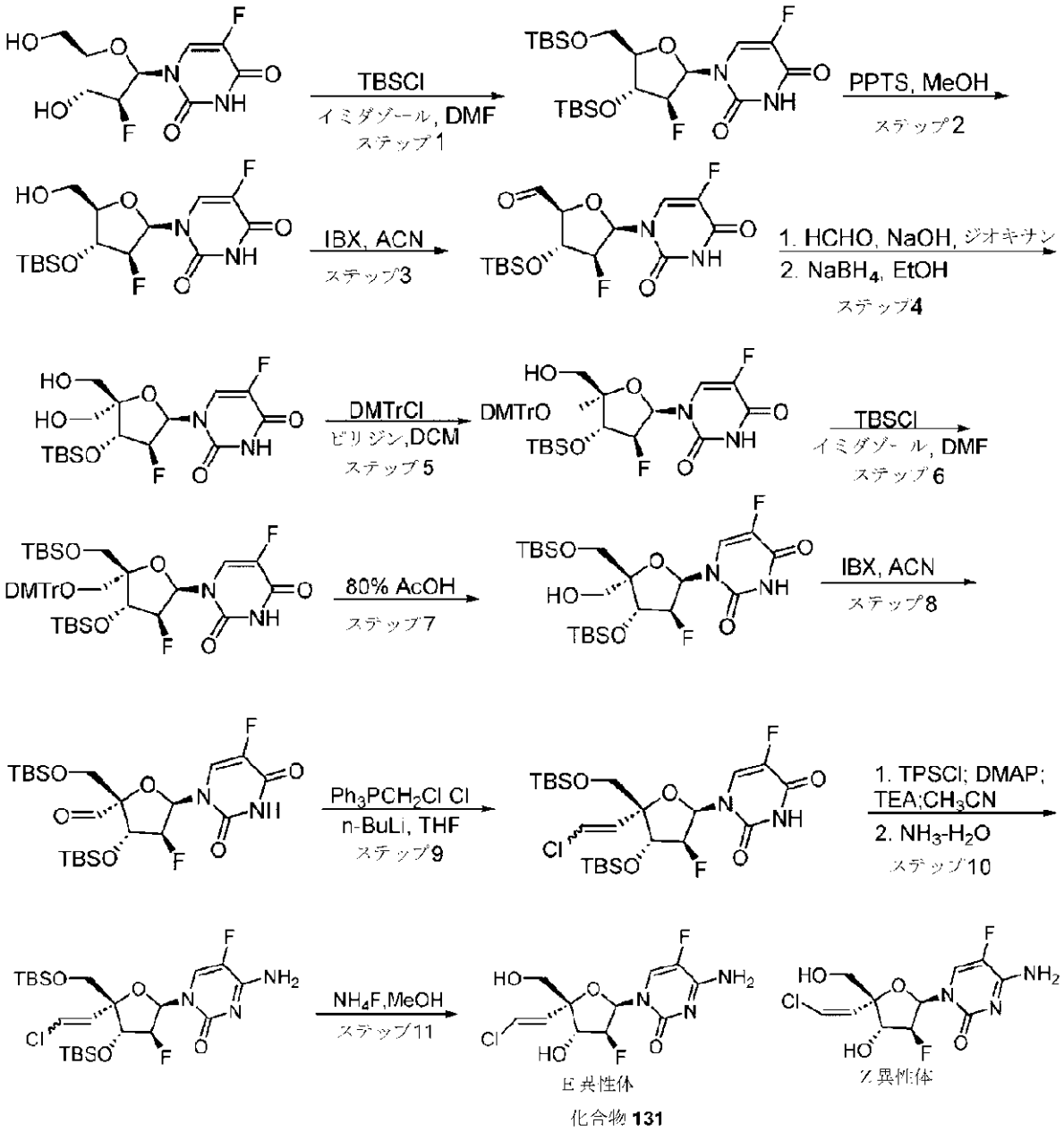
ステップ１０：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチ

ルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－シクロプロピル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４３０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びNH_4F（７０３ｍｇ、２０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3＋０．１％$NH_3.H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：９分で１３％Ｂ～１８％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．５５）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－シクロプロピル－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５３．８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、２１．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９９．９％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．７０分で１０％Ｂ～４０％Ｂ、２．３０分で４０％Ｂ～９５％Ｂ、２．８０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、２．８３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５７２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝９１．９Ｈｚ，２Ｈ），６．０６（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｄｔ，Ｊ＝５４．６，６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄｔ，Ｊ＝２３．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．４４（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．４９－０．１７（ｍ，４Ｈ）．

【１１２３】

実施例８１－化合物１３１の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５（Ｅ）－（２－クロロエテニル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化２０２】



化合物 131

ステップ１：ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２５．０ｇ、９４．６３ｍｍｏｌ）及びイミド（３２．２ｇ、４７３．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でｔ－ブチルジメチルクロロシラン（７１．３ｇ、４７３．１６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で３時間撹拌し、０℃で水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３６．０ｇ、７３．１７ｍｍｏｌ、７７．２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１２４】
ステップ２：ＭｅＯＨ（３４０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３４．０ｇ、６９．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＰＰＴＳ（３４．７ｇ、１３８．０１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で３時間撹拌し、次いで、０℃まで冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２２．０ｇ、５８．１３ｍｍｏｌ、８４．２％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１２５】
ステップ３：ＡＣＮ（２２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２２．０ｇ、５８．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（３２．６ｇ、１１６．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を８０℃で５時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２０．６ｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１２６】
ステップ４：１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２０．６ｇ、粗製物）の溶液に、ＨＣＨＯ（４１．０ｍＬ、水中３７％）及びＮａＯＨ（水性）（２Ｍ、４１．０ｍＬ、８２．００ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、ＮａＢＨ$_4$（８．７ｇ、２２９．８４ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１１．５ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ、２ステップで３１．３％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１２７】
ステップ５：ピリジン（４８ｍＬ）及びＤＣＭ（１２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（６．０ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＤＭＴｒＣｌ（５．５ｇ、１６．１６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じ

る混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、室温でＭｅＯＨを添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８．０ｇ、１１．２７ｍｍｏｌ、７６．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１２８】

ステップ６：ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７．５ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ）及びイミド（２．２ｇ、３１．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（３．２ｇ、２１．１０ｍｍｏ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、次いで、０℃で水を添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７．６ｇ、粗製物）を黄色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１２９】

ステップ７：ＡｃＯＨ（１５０ｍＬ、水中８０％）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ］メチル｝－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７．６ｇ、粗製物）の溶液を、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。溶液を、飽和$NaHCO_3$（水性）でｐＨ７に調節した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．６ｇ、６．９０ｍｍｏｌ、２ステップで６５．３％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１３０】

ステップ８：ＡＣＮ（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．５ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（１．０ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を７５℃で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］

－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．５ｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１１３１】

ステップ９：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のクロロ（クロロメチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファン（２．８ｇ、８．０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、３．８ｍＬ、９．４１ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を窒素雰囲気下にて－７８℃で５０分間撹拌した。これに続いて、窒素雰囲気下にて－７８℃で（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．４ｇ、粗製物）を添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエテニル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８１０．０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、５７．８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５３／５５５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１１３２】

ステップ１０：CH_3CN（３２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエテニル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（８１０．０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（４４５．０ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＭＡＰ（５３６．０ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．２ｇ、７．３２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（１６．２ｍｌ、４１５．９５ｍｍｏｌ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を、水性ＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ７に中和した。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエテニル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（７３０．０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、９０．２８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５２／５５４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１１３３】

ステップ１１：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエテニル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１８０．０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_4F（３６０．０ｍｇ、９．７２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製

した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：９分で１１％Ｂ～１６％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．６８、ＲＴ２（分）：８．６８。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５（Ｅ）－（２－クロロエテニル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（９．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、８．９９％）を白色の固体として、及び４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－クロロエテニル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５（Ｚ）－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２０．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１９．２２％）を得た。化合物１３１：ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２４／３２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．９９．８％純度。化合物１３２：ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２４／３２６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９９．９％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．４９）。

【１１３４】

化合物１３１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，２Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．９６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４５（ｍ，１Ｈ）．

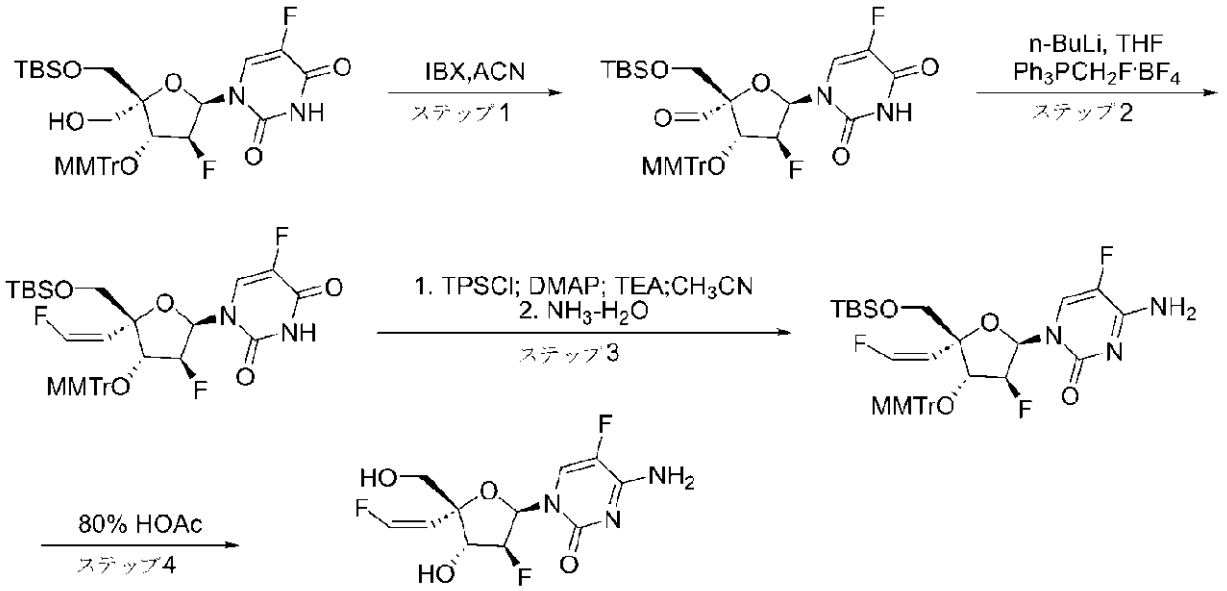
【１１３５】

化合物１３２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２１－６．２０（ｍ，１Ｈ），６．１１－６．０８（ｍ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．５３（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．９４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４８－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．５０（ｍ，１Ｈ）．

【１１３６】

実施例８２－化合物１２３の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（Ｚ）－２－フルオロビニル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２０３】



化合物 **123**

ステップ１：無水ＡＣＮ（７．００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４８７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＩＢＸ（２６０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の混合物を、７５℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ヘキサン（３／１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（３９０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、８０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７７［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【１１３７】

ステップ２：無水ＴＨＦ（５．８０ｍＬ）中のテトラフルオロホウ酸（フルオロメチル）トリフェニルホスファニウム（８７８ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉの溶液（０．９０ｍＬ、２．５Ｍ）を、窒素雰囲気下にて－７０℃で滴加した。反応物を－７０℃で５０分間撹拌した。無水ＴＨＦ（２．００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）－３－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ］オキソラン－２－カルバルデヒド（３９０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液を－７０℃で添加し、反応物を０℃で３時間撹拌し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　２：１）によって精製し、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（（Ｚ）－２－フルオロビニル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、３７％）を無色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ｍ／ｚ　６９３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

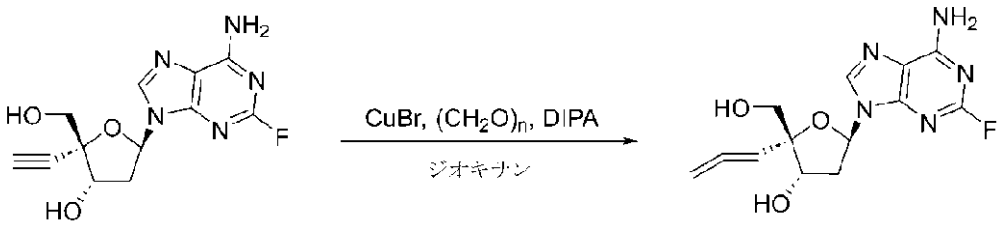
【１１３８】
ステップ３：CH_3CN（３．００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（（Ｚ）－２－フルオロビニル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１３０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＤＭＡＰ（４５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で３回脱気し、室温で１０分間撹拌した。この混合物に、ＴＰＳＣｌ（１１３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、出発物質が完全に消費されるまで室温で撹拌し、次いで、$NH_3.H_2O$（４．００ｍＬ、３０％）を添加し、中間体が所望の生成物に完全に変換されるまで、室温で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）によって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（（Ｚ）－２－フルオロビニル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、６１％）をオフホワイト色の固体として生じた。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：ｍ／ｚ ６９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１３９】
ステップ４：ＡｃＯＨ（８．０ｍＬ、８０％）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（（Ｚ）－２－フルオロビニル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（７０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて室温で４日間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、最初に、以下の条件で逆相クロマトグラフィーによって精製した（カラム：C_{18}シリカゲル；移動相Ａ：水（０．０５％ＦＡを含有する）及びＢ：CH_3CN；勾配：１５分で０％～２０％Ｂ；検出器：２５４／２２０ｎｍ）。生成物含有画分を収集し、真空下で濃縮し、約４０ｍｇの粗生成物を生じた。粗生成物を、以下の条件下で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分ｍＬ／分；勾配：７分で３０％Ｂ～５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ　ｎｍ）。生成物含有画分を収集し、真空下で濃縮していくつかの溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（Ｚ）－２－ルオロビニル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１３．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、２８％）を無色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．９７．４％純度。ＨＰＬＣ条件：（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＨＳＳ　Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：８．００分で０％Ｂ～６０％Ｂ、２．００分で６０％Ｂ～９５％Ｂ、０．５分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：４．２１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．０９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１５－６．０８（ｍ，２Ｈ），５．５８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．１４－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝４８．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝２３．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【１１４０】
実施例８３－化合物１６４の合成：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フル

オロプリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－３－オール

【化２０４】

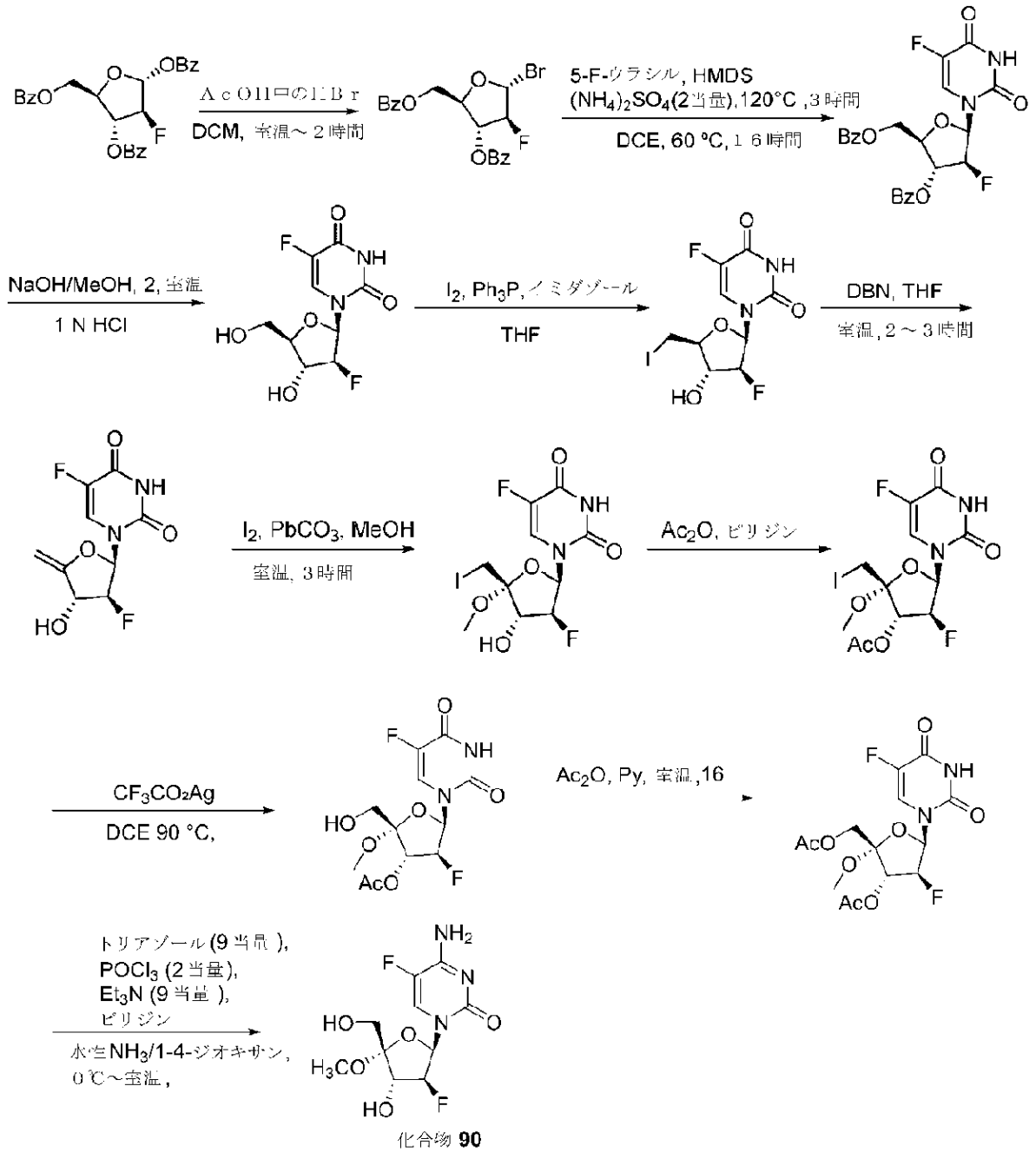


ステップ１：１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－エチニル－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－オール（１５０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＣｕＢｒ（３６．７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ＰＯＭ（３０．９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＡ（１２９．４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。結果として生じる混合物を１４０℃で２時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、飽和NH_4Cl水溶液を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０ｘ１５０ｍｍ、５μｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）及びＡＣＮ（６．５分で１０％～最大１４％のＡＣＮ）；２５４ｎｍでのＵＶ検出。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－２－フルオロプリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－３－オール（３２．４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、２０．５９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．９９．９％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｓｃｅｐｔｅｒ Ｃ１８、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．６９分で１０％Ｂ～４０％Ｂ、０．６０分で４０％Ｂ～９５％Ｂ、０．５０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０３分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．７８３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３３（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｂｒｓ，２Ｈ），６．１９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．６３（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ）．

【１１４１】

実施例８４－化合物９０の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２０５】



化合物 **90**

ステップ１：ＤＣＭ（１０００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイルジベンゾエート（１００ｇ、２１５．３０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で酢酸中のＨＢｒ（３００ｍＬ）を滴加した。反応物を２時間撹拌した後、ＴＬＣは完全な反応を示した。完了後、反応混合物を氷水（５００ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ３溶液で塩基性にしたＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を水（３×５００ｍＬ）及びブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物（４８ｇ）を白色の泡型粘着性固体として得て、これを精製することなくそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２３．９０（Ｍ＋１）．

【１１４２】

ステップ２：ＨＭＤＳ（５００ｍＬ）中の５－フルオロウラシル（５０ｇ、３８４．３

７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、硫酸アンモニウム（１０１．５８ｇ、７６８．７５７ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる反応混合物を１２０℃で３時間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。上記の残渣に、ＤＣＥ（７００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（８９．４７ｇ、２１１．４０８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、ブライン溶液（５００ｍＬ）とＤＣＭ（５００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、組み合わせた有機物を水（２×５００ｍＬ）及びブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解させ、これに、ｎ－ヘキサン（７５０ｍＬ）を撹拌しながら添加した。取得された固体をろ過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物（８０ｇ、８０．１１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７３．２（Ｍ＋１）．

【１１４３】

ステップ３：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（１０ｇ、２１．１６８５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＮａＯＨ（２．１１ｇ、５２．９２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行を監視し、完了後、１Ｎ　ＨＣｌで中和し、後に真空下で濃縮して、粗物質（６．０ｇ）を白色の固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６５．１０（Ｍ＋１）．

【１１４４】

ステップ４：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５ｇ、１８．９３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２．５７ｇ、３７．８５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でトリフェニルホスフィン（７．４４ｇ、２８．３８９７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１５分間撹拌し、その後、０℃でヨウ素（７．２０ｇ、２８．３９ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、混合物をろ過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗物質をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶解させ、水（２００ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３００ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗物質を、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（２．５ｇ、３５．３１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７４．６５（Ｍ＋Ｈ）．

【１１４５】

ステップ５：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．７ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＢＮ（２．２４ｍＬ、１８．１８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。結果として生じる透明な溶液を室温で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．９ｇ、８１．８１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２４４．９５（Ｍ－１）．

【１１４６】

ステップ６：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１００ｍｇ、０．４０６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、

ＰｂＣＯ$_3$（２１７．０９ｍｇ、０．８１２４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のヨウ素（２３０．５８ｍｇ、０．８１２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１５０ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０３．０（Ｍ－１）．

【１１４７】

ステップ７：ピリジン（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）－５－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．５０ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、氷冷条件下で無水酢酸（０．４４２ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）を滴加し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出されるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（４５０ｍｇ、８５．７０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４４６．２５（Ｍ＋Ｈ）．

【１１４８】

ステップ８：ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ヨードメチル）－２－メトキシテトラヒドロフラン－３－イルアセテート（０．３００ｇ、０．６７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸銀（１．４８ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ分析及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物（３００ｍｇ）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３３６．６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１４９】

ステップ９：ピリジン（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシテトラヒドロフラン－３－イルアセテート（０．２０ｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酢酸（０．２４３ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、室温で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（２００ｍｇ、８８．８２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７６．９０（Ｍ－１）．

【１１５０】

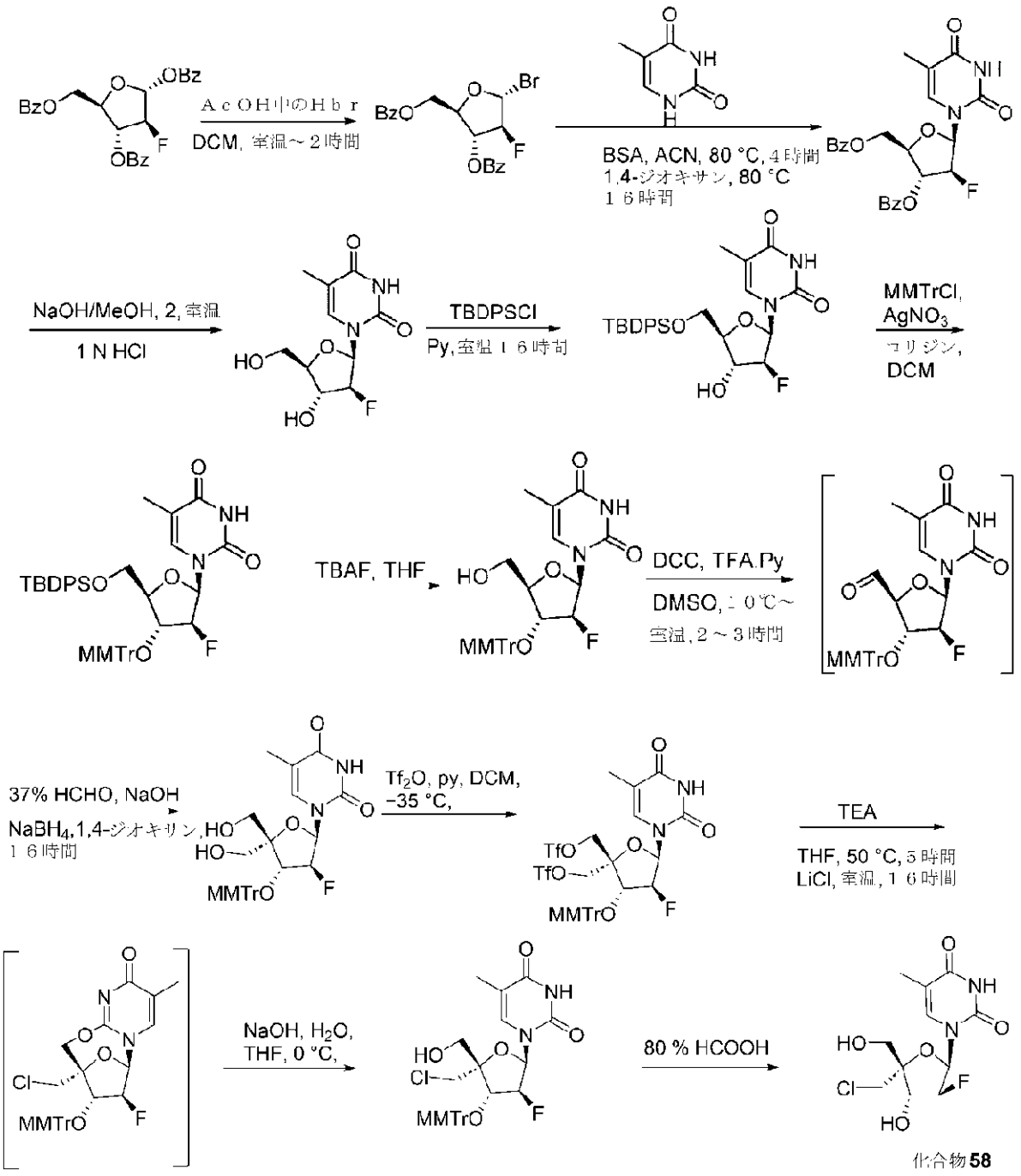
ステップ１０：ピリジン（３ｍＬ）中のトリアゾール（０．３３ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でオキシ塩化リン（０．１６２ｇ、１．０５８ｍｍｏｌ）を添加した。５分後、トリエチルアミン（０．４８１ｇ、４．７６１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、上記の溶液を同じ温度で３０分間撹拌した。乾燥ピリジン（２ｍＬ）に溶解させたウラシル誘導体（０．２０ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を滴加し、上記の反応混合物に０℃で滴加した。反応物を０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、トルエン（２×２０ｍＬ）と同時蒸発させた。粗生成物をＤＣＭ（１００ｍＬ）と溶解させ、ブライン（６０ｍＬ）で２回洗浄した。水層をＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。結果として生じる残渣を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）に溶解させ、０℃まで冷却し、２５％のアンモニア水（２０ｍＬ）を添加した。結果として生じる溶液を室温で２時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、溶液を蒸発させ、トルエン（３×２０ｍＬ）と同時蒸発させた。粗生成物を、以下の条件：移動相：Ａ：水中の０．０２％ＮＨ$_4$ＯＨ、Ｂ：ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１５ｍＬ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／２５に従うことにより、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（８．５ｍｇ、３２％）を白色の固体として得た。

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４．１（Ｍ＋１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．１３－７．７８（ｍ，３Ｈ），６．２５－６．１９（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，１１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ）．

【１１５１】

実施例８５－化合物５８の合成：１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化２０６】



ステップ１：ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイルジベンゾエート

（６ｇ、１２．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＡｃＯＨ中のＨＢｒ（１８ｍＬ）を滴加した。反応物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷でクエンチし、次いで、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（２×１００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２３．９０（Ｍ＋２）．

【１１５２】

ステップ２：ＡＣＮ（３０ｍＬ）中のチミン（３ｇ、２３．７８８７ｍｍｏｌ）及びＢＳＡ（１２．７９ｍＬ、５２．３３５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、８０℃で４時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。上記の残渣に、１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（５．５３ｇ、１３．０８ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で添加した。反応物を８０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水及びＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗生成物をＤＣＭ及びｎ－ヘキサンから再結晶させ、所望の生成物（５．６ｇ、５０．２６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６９．２（Ｍ＋１）．

【１１５３】

ステップ３：ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロ－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（２８ｇ、５９．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＮａＯＨ（５．９７ｇ、１４９．４３２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、真空下で濃縮し、粗物質（１５．１ｇ）を白色の固体として得て、そのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６１．１５（Ｍ＋Ｈ）．

【１１５４】

ステップ４：ピリジン（１５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１５．１ｇ、５８．０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＤＰＳＣｌ（１９．７４ｍＬ、７５．４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応物を低圧で濃縮し、氷水（５００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水（３×５００ｍＬ）及びブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１９．３ｇ、６６．７１％）を白色の固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９９．２（Ｍ＋Ｈ）．

【１１５５】

ステップ５：ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２２ｇ、４４．１２０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、コリジン（６．８９ｍＬ、５２．９４ｍｍｏｌ）、続いて、$AgNO_3$（８．９９ｇ、５２．９５ｍｍｏｌ）及びＭＭＴｒＣｌ（１６．３４ｇ、５２．９５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応混合物をメタノールでクエンチし、２０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（２３ｇ、６７．６４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７７１．４０（Ｍ＋１）．

【１１５６】

ステップ６：ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２４．５ｇ、３１．７７８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（７９．４４ｍＬ、７９．４４５３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる反応混合物を室温で１６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応塊を濃縮し、氷水（５００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈した。有機物を後で分離し、水（３×５００ｍＬ）及びブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１４ｇ、８２．７４％）を白色の固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３３．１５（Ｍ＋１）．

【１１５７】

ステップ７：ＤＭＳＯ（１３０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１３ｇ、２４．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＣ（１５．１０ｇ、７３．２３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、ＴＦＡ．Ｐｙ（４．７１ｇ、２４．４１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる反応混合物を室温で２時間撹拌し、反応混合物を室温の水及びＥｔＯＡｃで希釈した。取得された固体をろ過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗アルデヒド（１３ｇ）を取得し、これをそのようなものとして次のステップに使用した。

【１１５８】

ステップ８：ジオキサン（１３０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（１３ｇ、２４．５０２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３７％ＨＣＨＯ（１３ｍＬ）を添加し、続いて、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液（２６ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、$NaBH_4$（２．３１ｇ、６１．２６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、別の反応混合物の撹拌を室温で１時間続けた。

【１１５９】

反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を０℃のNH_4Cl溶液でクエンチし、結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３×５００ｍＬ）及びブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１０ｇ、７６．９２％）を白色の固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６１．１０（Ｍ－１）．

【１１６０】

ステップ９：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３．５ｇ、６．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（２．５ｍＬ、３１．１１ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（３．１５ｍＬ、１８．６６ｍｍｏｌ）を－３５℃で添加した。結果として生じる反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３×２００ｍＬ）及びブライン（２×２００ｍＬ）

で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（２．０ｇ、３８．９１％）を白色の固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２６．７（Ｍ＋１）．

【１１６１】

ステップ１０：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－３－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスルホネート）（２ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（３．３６ｍＬ、２４．２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を５０℃で５時間撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで、ＬｉＣｌ（３０７．６ｍｇ、７．２６ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を室温で１６時間続けた。

【１１６２】

完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、所望の生成物（１．５ｇ）を白色の固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【１１６３】

ステップ１１：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（６Ｒ，７Ｓ，８Ｒ，９Ｒ）－９－（クロロメチル）－７－フルオロ－８－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－３－メチル－７，８，９，１０－テトラヒドロ－２Ｈ，６Ｈ－６，９－エポキシピリミド［２，１－ｂ］［１，３］オキサゾシン－２－オン（１．５ｇ、２．６６４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（６．６６ｍＬ、６．６６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。結果として生じる反応混合物を室温で３時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。反応混合物を０℃のNH_4Cl溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３×２００ｍＬ）及びブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．８ｇ、５１．９４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７８．９５（Ｍ－１）．

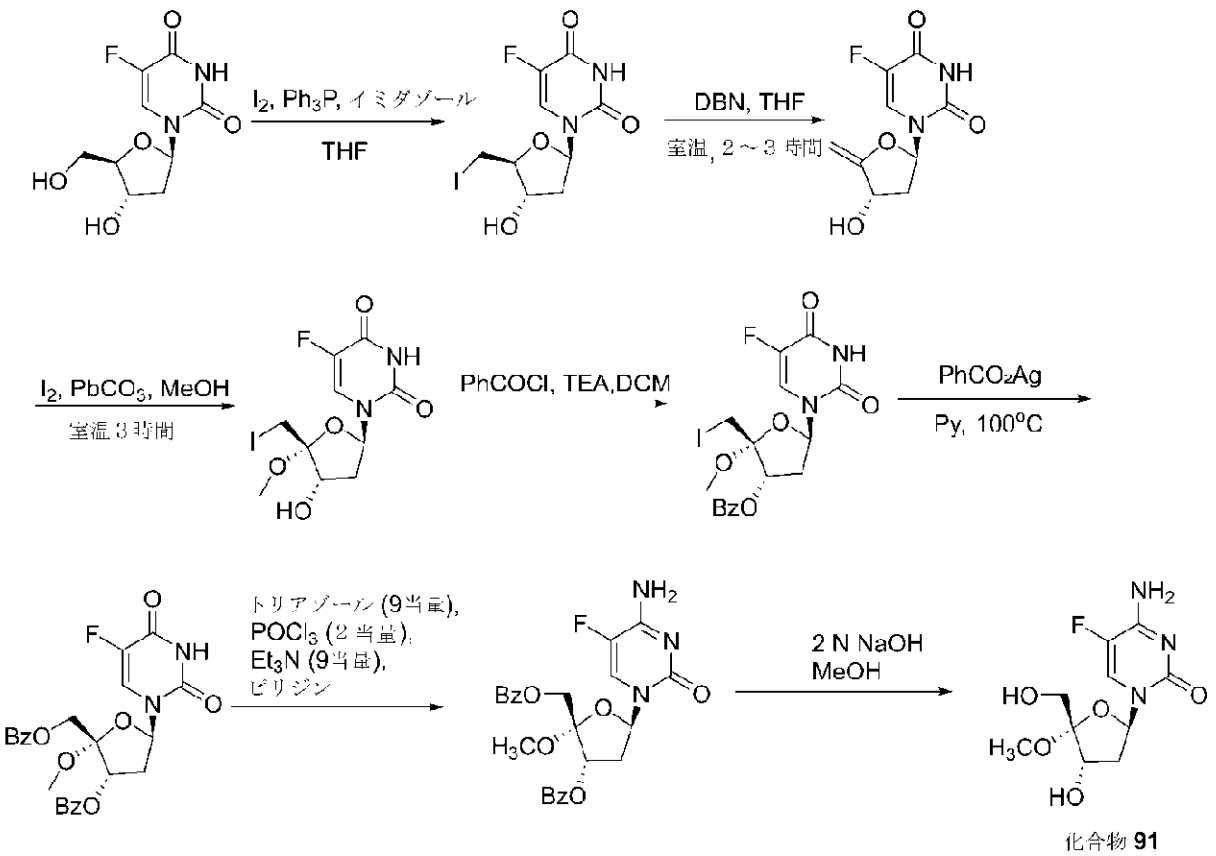
【１１６４】

ステップ１２：ＤＣＭ（４ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、８０％ＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）を０℃で添加した。結果として生じる反応混合物を室温で３時間撹拌し、反応物を濃縮し、残渣を以下の条件：移動相：Ａ＝水中の０．１％ＨＣＯＯＨ、Ｂ＝ＣＡＮ；カラム：Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ（２５０ｍｍ×２１．２ｍｍ）、５．０μ；流量：１８ｍＬ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／１０、２／２０、８／４０で、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（３０ｍｇ、２９．１２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０９．０（Ｍ＋１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．４８－１１．３８（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），６．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２９－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【１１６５】

実施例８６－化合物９１の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メトキシテトラヒドロフラン－２

－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン
【化２０７】



化合物 91

ステップ１：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）ジオン（１０ｇ、４０．６１９ｍｍｏｌの撹拌溶液に、０℃でイミダゾール（５．６ｇ、１０１．５４ｍｍｏｌ）、続いて、トリフェニルホスフィン（１６ｇ、６０．９２８ｍｍｏｌ）、及びヨウ素（７．７３ｇ、６０．９２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、反応混合物を水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）との間で分配した。有機物を分離し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶液をろ過し、溶媒を減圧下で除去して、粗化合物を得た。粗残渣を、ヘキサン中の２０～３０％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を白色の固体（６．３ｇ）として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３５６．９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１１６６】

ステップ２：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．３ｇ、１７．６９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＢＮ（６．５９ｇ、５３．０７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で６時間撹拌し、濃縮して、粗生成物を褐色の液体として得た。粗残渣を、ＤＣＭ中の３％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を褐色の液体（３ｇ）として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２２７．０（Ｍ－Ｈ）．

【１１６７】

ステップ３：メタノール（２０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－メチレン－テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、アルゴンでパージした。反

応物を、室温で$PbCO_3$（４．６８ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）、続いて、ヨウ素（４．５ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で６時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍＬ）で希釈し、重亜硫酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を褐色の固体として得た。（０．７ｇ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８４．９０（Ｍ－Ｈ）．

【１１６８】

ステップ４：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）－５－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．７ｇ、１．８１２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．６ｍＬ、５．４４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１５分間撹拌し、これに、ＢｚＣｌ（０．３ｍＬ、１．９９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、撹拌を室温で２時間続けた。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を氷水（２５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の７０％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を褐色の固体（０．３ｇ）として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８９．２０（Ｍ－Ｈ）．

【１１６９】

ステップ５：ピリジン（５ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ヨードメチル）－２－メトキシテトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（０．６５ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、安息香酸銀（１．８２ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１１０℃で４時間撹拌した後、反応混合物を氷水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の５５％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（０．５５ｇ、８５．６７％）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８３．３０（Ｍ－Ｈ）．

【１１７０】

ステップ６：ピリジン（４ｍＬ）中の１，２，４－トリアゾール（０．２５７ｇ、３．７１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$POCl_3$（０．１２７ｇ、０．８２６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。これに、Et_3N（０．３７６ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）を添加し、同じ温度で３０分間撹拌した。これに、ピリジン（４ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－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（０．２５０ｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによって監視し、完了後、反応混合物を濃縮して乾燥させ、トルエンと同時蒸留した。粗製物をＤＣＭに溶解させ、ブライン溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。上記の粗物質を、水性NH_4OH：１，４－ジオキサン（１：３）（４ｍＬ）に０℃で溶解させ、反応混合物を室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、結果として生じる残渣を、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出することによる分取ＴＬＣ精製によって精製して、所望の生成物（０．１５０ｇ、５８．５９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８２．０５（Ｍ－Ｈ）．

【１１７１】

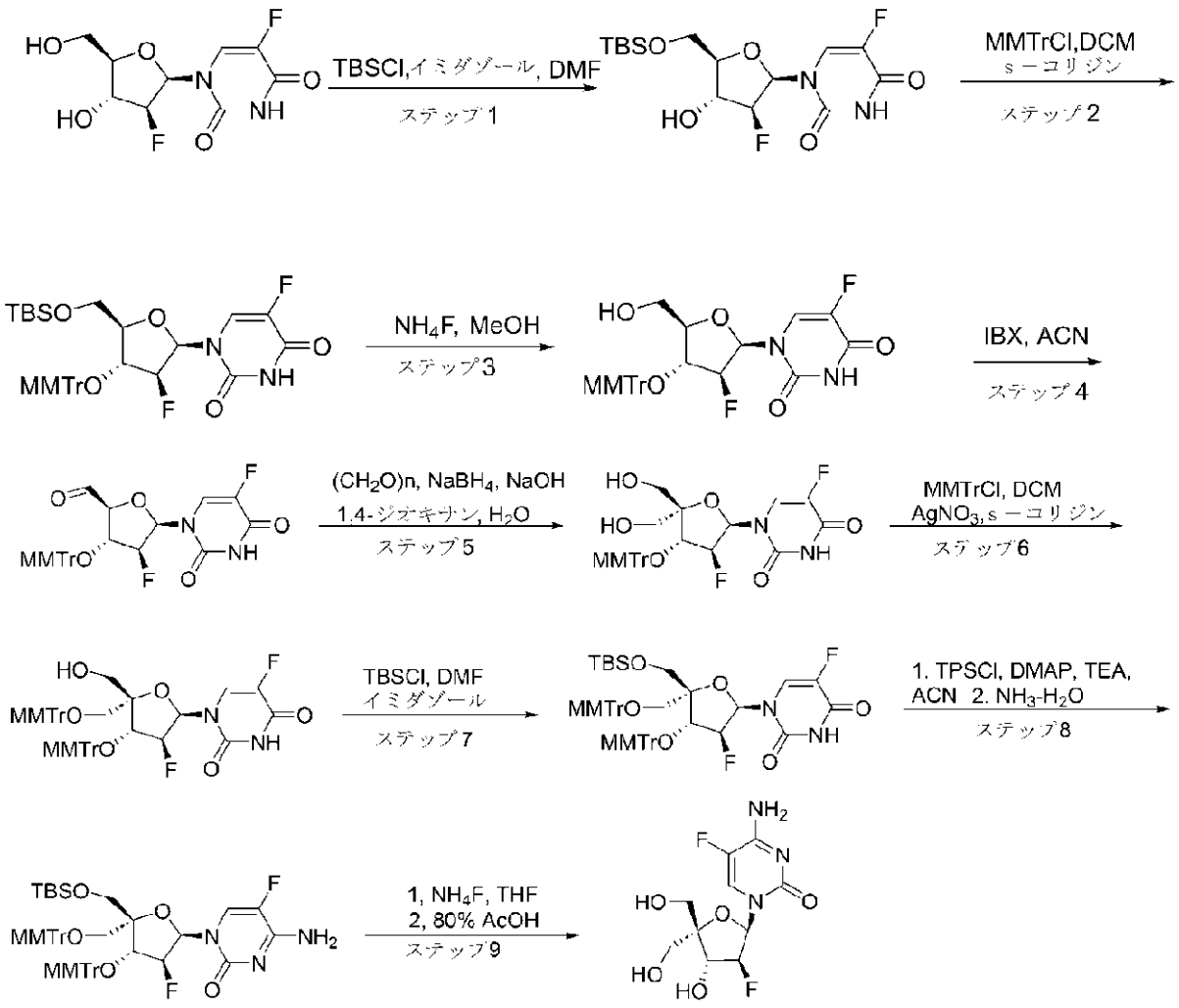
ステップ７：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－２－メトキシテトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（０．１５０ｇ、０．３１０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２Ｍ　ＮａＯＨ（０．５ｍＬ）を添加した。反応物を１５分間撹拌し、ｐＨを約５に調節した。反応混合物を濃縮した。結果として生じる残渣

を、以下の条件；カラム：Ｒｅｇｉｓ （Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－０１、２５０ｍｍ×２１．１ｍｍ、５μｍ；移動相：ｎ－ヘキサン（Ａ）及びＥｔＯＨ（Ｂ）；流量：１５ｍＬ；勾配：時間；溶媒（Ｂ）０／３０、１０／５０；希釈剤：ＥｔＯＨ：ＤＣＭ、３：１、５ｍＬ；注入量－０．７５０ｍＬ；実行時間－１５分による、キラル分取精製によって精製して、所望の化合物（８ｍｇ、９．４１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７６．１０（Ｍ＋１）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．２２－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．０４－６．０１（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｄｄ，Ｊ＝２．５，８．１，１３．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【１１７２】

実施例８７－化合物１７７の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２０８】



化合物 177

ステップ１：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のイミダゾール（７．７ｇ、１１４ｍｍｏｌ）及び５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，

３Ｈ）－ジオン（１０ｇ、３７．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（６．９ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、生成物（１０．６ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１７３】

ステップ２：ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０．６ｇ、２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でｓ－コリジン（１０．２ｇ、８４ｍｍｏｌ）及びＭＭＴｒＣｌ（１７．３ｇ、５６．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して、生成物（１５ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１７４】

ステップ３：ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中のNH_4F（３．４ｇ、９２．４ｍｍｏｌ）及び１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１５ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて４５℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥＡで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、生成物（１０．２ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１７５】

ステップ４：ＡＣＮ（９８ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０．２ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（１０．２ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を５０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、生成物（９．８ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１１７６】

ステップ５：１，４－ジオキサン（９８ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－（（４メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（９．８ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でパラホルムアルデヒド（２．８ｇ、９１．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。次いで、H_2O（９．８ｍＬ）中の$NaOH$（２．２ｇ、５５ｍｍｏｌ）を、N_2雰囲気下にて０℃で添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。次いで、$NaBH_4$（２．１ｇ、５５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下にて０℃で添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて室温でさらに３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を０℃の水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧

下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９．８ｇ、１７．３ｍｍｏｌ、９４．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１７７】

ステップ６：ＤＣＭ（９８ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９．８ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温で$AgNO_3$（５．９ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）及びｓ－コリジン（８．４ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ＭＭＴｒＣｌ（８ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下にて０℃で添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて４０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（４：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４ｇ、４．８１ｍｍｏｌ、２７．６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１７８】

ステップ７：ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（１．４ｇ、９．６２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．６ｇ、２４．１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．３ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、９４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１１７９】

ステップ８：ＡＣＮ（１１ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８００ｍｇ、８４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＤＭＡＰ（６１５ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５０９ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を１０分間撹拌した。次いで、ＴＰＳＣｌ（７６３ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をN_2雰囲気下にて室温で１５時間撹拌した。次いで、濃縮$NH_3．H_2O$（２ｍＬ）を添加し、反応物をN_2雰囲気下にて

室温で３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（５３０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、６６．３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：９５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

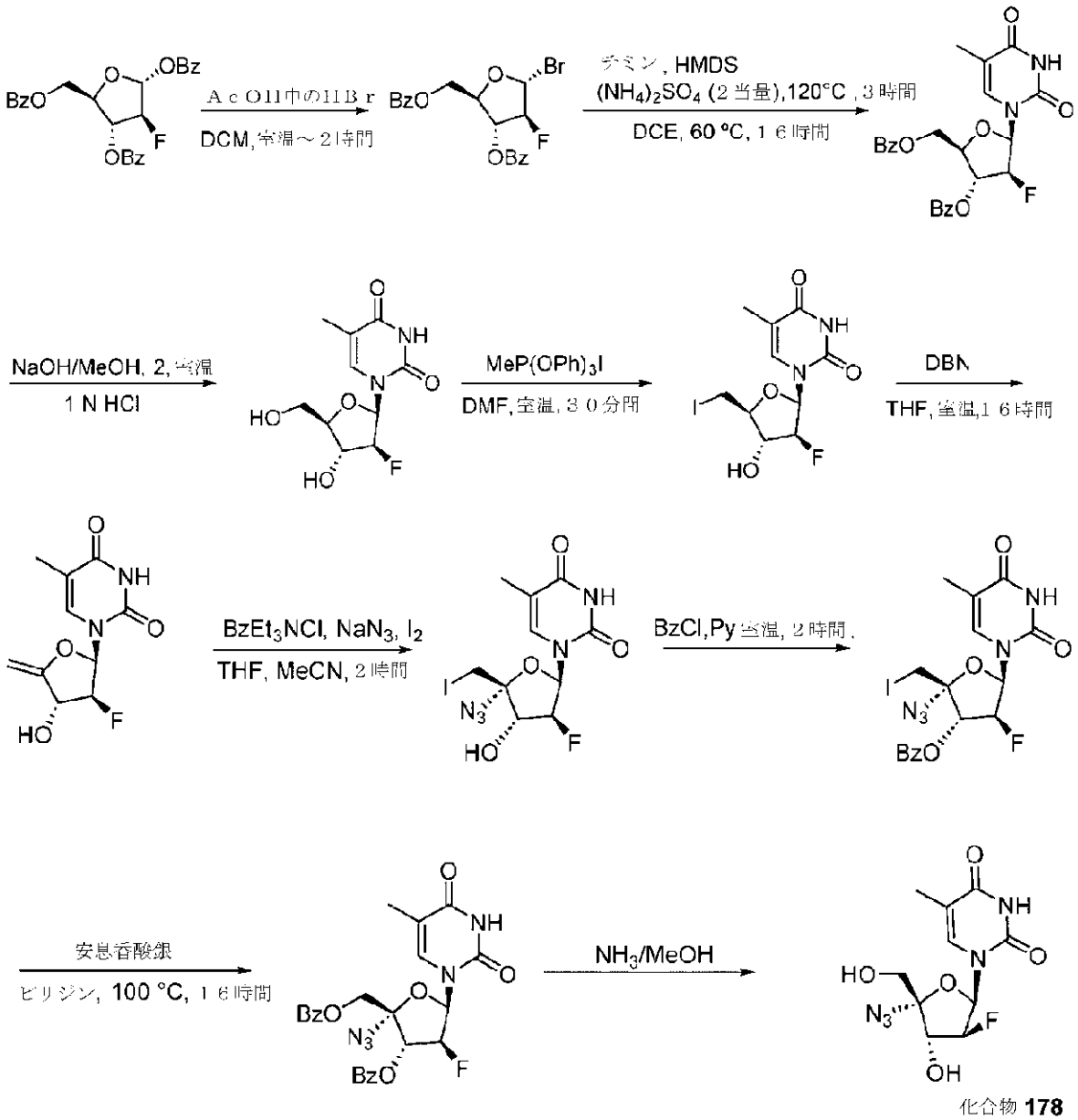
【１１８０】

ステップ９：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）－５－（（（４－メトキシフェニル）ジフェニルメトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１６０ｍｇ、１６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でNH_4F（１８７ｍｇ、５．０４ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、結果として生じる混合物をろ過した。ろ過ケーキをＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。上記の残渣に、N_2雰囲気下にて室温でＡｃＯＨ（０．８ｍＬ）及びH_2O（０．２ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を、N_2雰囲気下にて４０℃で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：９分で７１％Ｂ～７６％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．９）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２３．６ｍｇ、８１ｍｍｏｌ、５０．３％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９９．８％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ　ＨＩＬＩＣ　Ｓｉｌｉｃａ、１００×４．６ｍｍ、３．０ｍｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：ＭｅＯＨ；流量：１．２０ｍＬ／分；勾配：５分で０％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．３０分で９５％Ｂ～０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：３．３６７）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，５．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｄｔ，Ｊ＝５７．０，５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝２７．５，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【１１８１】

実施例８８－化合物１７８の合成：１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－アジド－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化２０９】



化合物 **178**

ステップ１：ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイルジベンゾエート（３０ｇ、６４．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で酢酸中のＨＢｒ（９０ｍＬ）を滴加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。粗物質をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶解させ、水（２００ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機物を、水（３００ｍＬ）、ブライン（３００ｍＬ）、及び重炭酸ナトリウム（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（２７ｇ）を白色の泡／粘着性固体として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。

【１１８２】

ステップ２：アセトニトリル（１５０．０ｍＬ）中のチミン（１５ｇ、１１８．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＢＳＡ（２９０ｍＬ、１１８９ｍｍｏｌ）を添加した。反

応混合物を１００℃で４時間撹拌した。透明な反応混合物を濃縮して乾燥させ、結果として生じる残渣を１－４ジオキサン（１５０．０ｍＬ）に溶解させ、（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（２５ｇ、５９．４７ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。反応混合物を、ブライン溶液（５００ｍＬ）とＤＣＭ（５００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、組み合わせた有機物を水（２×５００ｍＬ）及びブライン（２×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解させ、ヘキサン（７５０ｍＬ）に添加し、撹拌した。沈殿物が形成され、これをろ過によって単離し、ヘキサンで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物（２５ｇ、９０．２５％）をオフホワイト色の固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４６９．２（Ｍ＋１）．

【１１８３】

ステップ３：メタノール（３００ｍＬ）中（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－４－フルオロ－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（２９．０ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温で水酸化ナトリウム（４．２ｇ、１０．６８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌し、１Ｎ　ＨＣｌで中和し、真空下で濃縮して、所望の生成物（１７ｇ）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６０．９０（Ｍ＋Ｈ）．

【１１８４】

ステップ４：ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１０ｇ、３８．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＭｅＰ（ＯＰｈ）$_3$Ｉ（３４ｇ、７６．８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、２．０ｍＬのメタノールを室温で添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（３．０ｇ、２１．０９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７０．９５（Ｍ＋１）．

【１１８５】

ステップ５：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３．０ｇ、８．０９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＢＮ（３．０ｍＬ、２４．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ｎ－ヘキサン中の６０％ＥｔＯＡｃで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（９００ｍｇ、４５．９１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２４３（Ｍ＋１）．

【１１８６】

ステップ６：塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（２．５ｇ、１１．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アセトニトリル（１０．０ｍＬ）中のアジ化ナトリウム（７２５ｍｇ、１１．１５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を、０℃の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－メチレンテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９００ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、０℃のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中のヨウ素（９４１ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）を処理した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマト

グラフィーによって精製して、所望の生成物（７００ｍｇ、４６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１１．９０（Ｍ＋２）．

【１１８７】

ステップ７：ピリジン（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－アジド－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヨードメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化ベンゾイル（０．５ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を、ＤＣＭ中の４％ＭｅＯＨで溶出されるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（８００ｍｇ、７１．４２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１４．１０（Ｍ－Ｈ）．

【１１８８】

ステップ８：ピリジン（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－アジド－４－フルオロ－２－（ヨードメチル）－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（８００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で安息香酸銀（３．５ｇ、１５．５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応の完了をＴＬＣによって観察した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗残渣を、ＤＣＭ中の６％ＭｅＯＨで溶出されるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物（４００ｍｇ、５０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０８．１（Ｍ－Ｈ）．

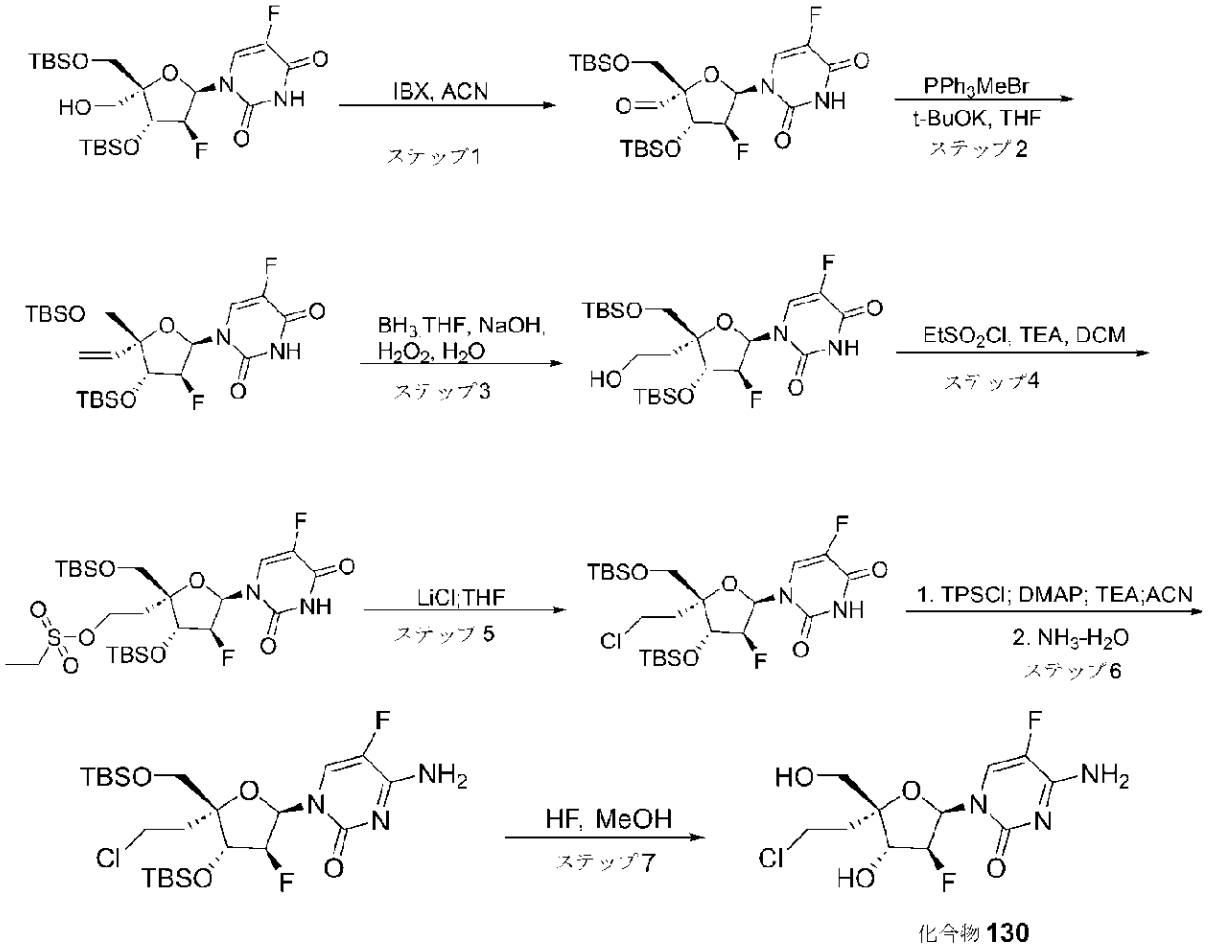
【１１８９】

ステップ９：アンモニア（２．０ｍＬ）中の７Ｎメタノール中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－アジド－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－４－フルオロ－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させた。粗生成物を、以下の条件：移動相：Ａ：水中の０．０２％NH_4OH、Ｂ：ＭｅＣＮ；カラム：Ｘ　ＳＥＬＥＣＴ（２５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１５ｍＬ／分；勾配プログラム：時間／％Ｂ：０／５、２／１０、８／２５を使用する、分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（２２ｍｇ、３７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０１．８５（Ｍ＋１）．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．５６－１１．４３（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）．

【１１９０】

実施例８９－化合物１３０の合成：４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－クロロエチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化２１０】



化合物 **130**

ステップ１：ＡＣＮ（３８ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．９ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＩＢＸ（１．３ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を７５℃で２時間撹拌し、次いで、室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトニトリルで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．８ｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【１１９１】

ステップ２：ＴＨＦ（３６ｍＬ）中のブロモ（メチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファン（３．７ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ）及びｔ－ブトキシドカリウム（１．２ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下にて６０℃で１時間撹拌した。上記の混合物に、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（１．８ｇ、粗製物）を室温で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌し、次いで、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機

層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で逆相フラッシュによって精製した：カラム：Ｃ１８；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：２０分で１０％Ｂ～８０％；２５４ｎｍでのＵＶ検出。これは、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．１ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、６１．３４％）を黄色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１１９２】

ステップ３：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－エテニル－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．１ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でBH_3－ＴＨＦ（１Ｍ、６．４ｍＬ、６．４０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。上記の混合物に、H_2O（１．０ｍＬ、６１．０６ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに１５分間撹拌した。次いで、上記の混合物に、水性ＮａＯＨ（２．１ｍＬ、６．３０ｍｍｏｌ、３ｍｏｌ／Ｌ）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに１５分間撹拌した。これに続いて、H_2O_2（２．１ｍＬ、２７．２０ｍｍｏｌ、３０％）を０℃で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに２時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシエチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４５０．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、３９．５４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１１９３】

ステップ４：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシエチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４５０．０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２１２．０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で塩化エタンスルホニル（１６２．０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これは、２－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］エチルエタンスルホネート（５００ｍｇ、粗製物）を褐色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６２９（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１１９４】

ステップ５：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］エチルエタンスルホネート（５００ｍｇ、粗製物）の撹拌溶液に、ＬｉＣｌ（３３７．０ｍｇ、７．９５ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を５０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、水の添加によって

クエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３００．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、６７．９６％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５５／５５７（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１１９５】

ステップ６：ＡＣＮ（１２ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３００．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１６４．０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（１９８．０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（８１８．０ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、$NH_3.H_2O$（６．０ｍＬ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を、室温でさらに１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２８０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、９３．５０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５４／５５６（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

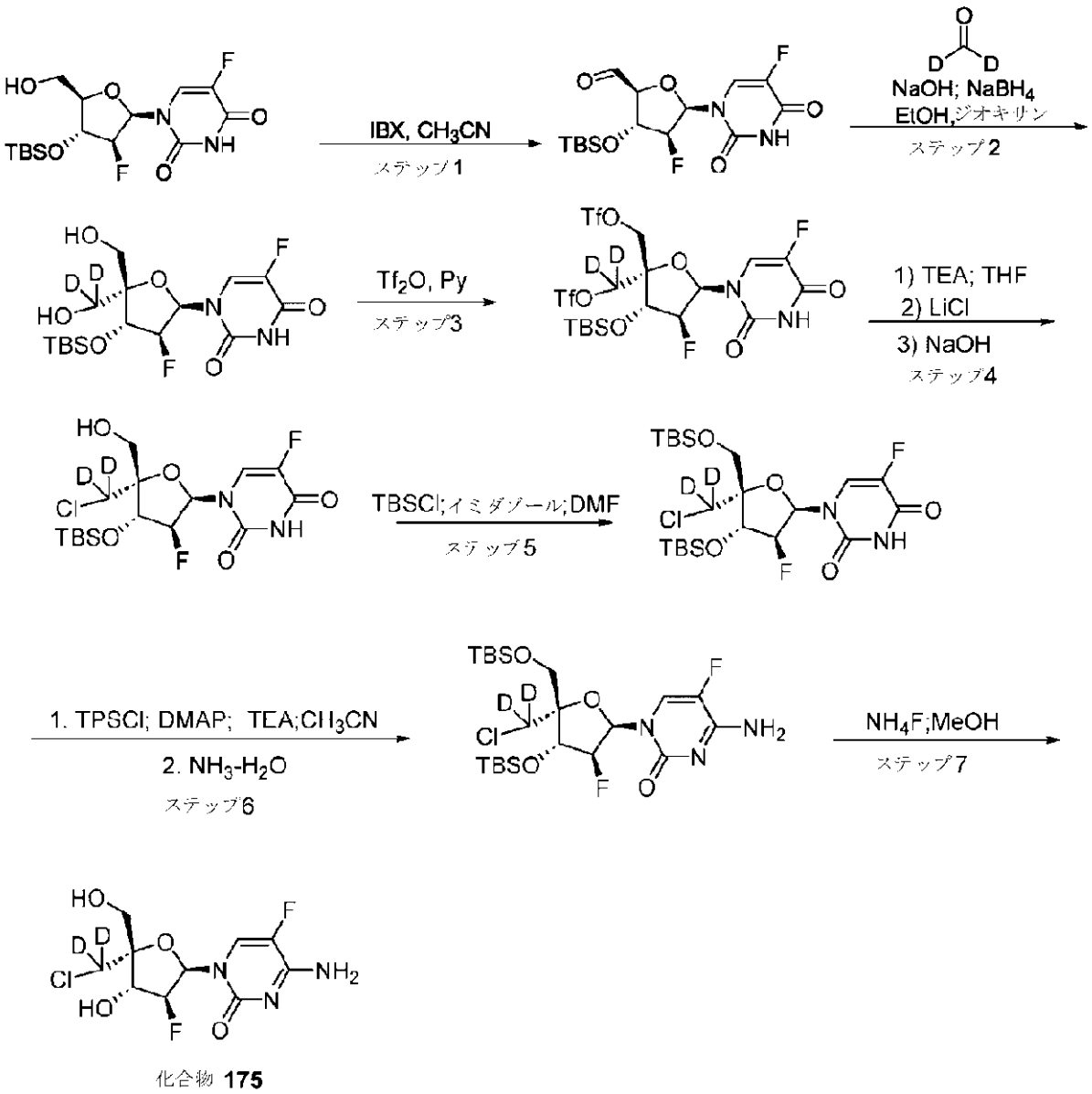
【１１９６】

ステップ７：ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（２－クロロエチル）－３－フルオロオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃で水性ＨＦ（０．５ｍＬ、１４．６２ｍｍｏｌ、５０％）を滴加した。結果として生じる混合物を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相Ａ：水（０．１％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＭｅＣＮ、１５分で０％Ｂ～５０％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。生成物含有画分を混合し、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－クロロエチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（４．６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、１４．９８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３２６／３２８（Ｍ＋Ｈ$^+$）．ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｓｃｅｐｔｅｒ　Ｃ１８、３０×３．０ｍｍ、２．０μｍ；移動相Ａ：水／０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１．７０分で５％Ｂ～４０％Ｂ、０．６０分で４０％Ｂ～１００％Ｂ、０．５０分で１００％Ｂ～１００％Ｂ、０．０３分で１００％Ｂ～５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．７１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２４－６．１９（ｍ，１Ｈ），５．２２（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ）．

【１１９７】

実施例９０－化合物１７５の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５

－（クロロメチル－ｄ２）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン
【化２１１】



化合物 **175**

ステップ１：ＡＣＮ（６０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．０ｇ、７．９３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（４．４ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて７０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、ろ過した。ろ過ケーキをＭｅＣＮ（５×１０ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２．９ｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．
【１１９８】
ステップ２：１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－

［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２．９ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド－ｄ$_2$（３ｍＬ、水中３７％）の撹拌溶液に、水性ＮａＯＨ（６ｍＬ、２Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、ＥｔＯＨ（９ｍＬ）及びＮａＢＨ$_4$（１．２２ｇ、３２．３６ｍｍｏｌ）を０℃で少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌し、次いで、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（水性）（２００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（３×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（ヒドロキシメチル－ｄ$_2$）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．５ｇ、３．６２ｍｍｏｌ、２ステップで４６．１％収率）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４１１（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１１９９】

ステップ３：ピリジン（１２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（ヒドロキシメチル－ｄ$_2$）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．５ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－３０℃でＴｆ$_2$Ｏ（２．５５ｇ、９．０５ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）（２００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル－ｄ$_2$トリフルオロメタンスルホネート（１．７ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、８６．２％）を褐色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６７５（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１２００】

ステップ４：ＴＨＦ（１７ｍＬ）中の（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル－ｄ$_2$トリフルオロメタンスルホネート（１．７ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＥＡ（２．５５ｇ、２５．２０ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で３時間撹拌した。上記の混合物に、ＬｉＣｌ（１．３ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）を添加し、結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。これに続いて、室温で水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１９５．０ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３時間撹拌し、次いで、水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（２０：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（クロロメチル－ｄ$_2$）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオ

ン（７０５．０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、６７．４８％）を褐黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【１２０１】

ステップ５：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（クロロメチル－ｄ$_{2}$）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７００．０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１５９．０ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＴＢＳＣｌ（９９１．０ｍｇ、６．５６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１００ｍＬ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル－ｄ$_{2}$）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５１０．０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ、７８．９％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－ＰＨ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４３（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【１２０２】

ステップ６：ＣＨ$_{3}$ＣＮ（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル－ｄ$_{2}$）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５００．０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２７９．０ｍｇ、２．７６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＭＡＰ（３３７．０ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）及びＴＰＳＣｌ（１３９４．０ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。上記の混合物に、ＮＨ$_{3}$．Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１時間撹拌し、次いで、水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル－ｄ$_{2}$）－３－フルオロ－テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（４００．０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ、８０．４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）．

【１２０３】

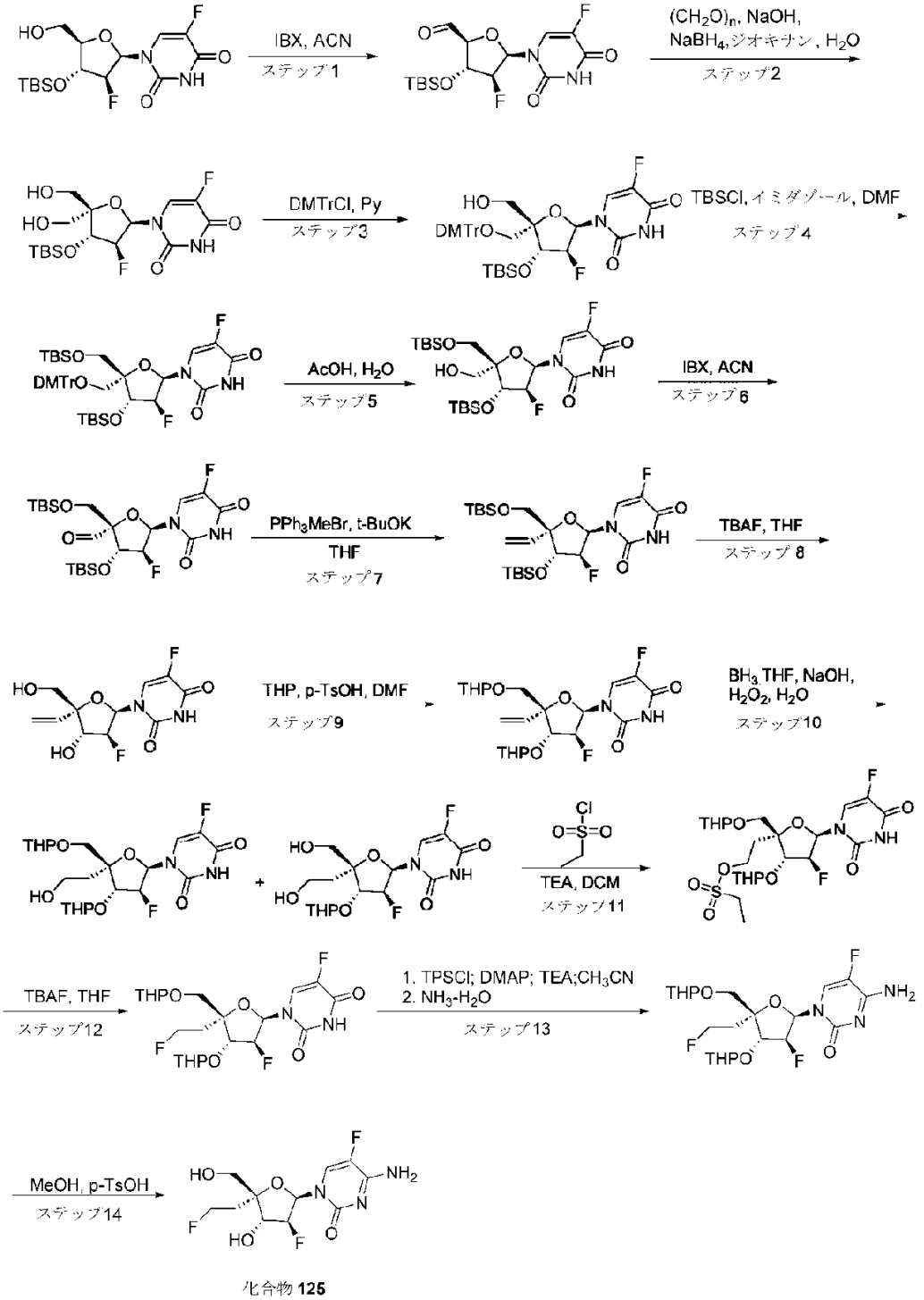
ステップ７：ＭｅＯＨ（８．００ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル－ｄ$_{2}$）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（４００．０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＮＨ$_{4}$Ｆ（８００．０ｍｇ、２１．６０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（５×５ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件で分取ＨＰＬＣフラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：２０分で１０％Ｂ～７０％Ｂ；波長：

２５４ｎｍ／２２０ｎｍ。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル－ｄ$_2$）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（４８．２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、２０．２１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１４（Ｍ＋Ｈ$^+$）；９９．９％純度。ＨＰＬＣの条件：（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ　Ｃ１８、１００×４．６ｍｍ、２．２μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１．５０００ｍＬ／分；勾配：１０．００分で０％Ｂ～３０％Ｂ、２．００分で３０％Ｂ～９５％Ｂ、１．７分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．３分で９５％Ｂ～９５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：４．６３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．２５－６．２０（ｍ，１Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．２３（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，０．５Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，０．５Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，２Ｈ）．

【１２０４】

実施例９１－化合物１２５の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－フルオロエチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２１２】



化合物 **125**

ステップ１：ＡＣＮ（３００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０ｇ、５２．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（３７ｇ、１３２．１ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６０℃で２時間撹拌し、室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、生成物（１２ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２０５】
ステップ２：ジオキサン（１５０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（１２ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）及びパラホルムアルデヒド（４．８ｇ、１５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でH_2O（１５ｍＬ）中のＮａＯＨ（３．８ｇ、９５．６ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で１５時間撹拌した。上記の混合物に、N_2雰囲気下にて０℃で$NaBH_4$（３．６ｇ、９５．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を、０℃の飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．５ｇ、１５．９ｍｍｏｌ、４４．９％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２０６】
ステップ３：ピリジン（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．５ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）及びＤＭＴｒＣｌ（５．４ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で１２時間撹拌した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。次いで、残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。結果として生じる混合物をブラインで洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９．４ｇ、１３．３ｍｍｏｌ、７５．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：７０９［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【１２０７】
ステップ４：ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７．５ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（３．６ｇ、５２．７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でＴＢＳＣｌ（３．９ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌し、次いで、混合物を室温まで冷却した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．１ｇ、７．３９ｍｍｏｌ、６９．５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：８２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２０８】

ステップ５：水（８ｍＬ）及びＡｃＯＨ（３２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．１ｇ、７．３９ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．２ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、５７．４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２０９】

ステップ６：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．２ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて室温でＩＢＸ（３．５ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、生成物（２．１ｇ、粗製物）を得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２１０】

ステップ７：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のPPh_3MeBr（４．５ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、N_2雰囲気下にて０℃でｔ－ＢｕＯＫ（１．４ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－カルバルデヒド（２．２ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温でさらに１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を０℃の水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．３ｇ、２．５１ｍｍｏｌ、５９．３％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２１１】

ステップ８：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロ－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．３ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＴＢＡＦ（５ｍＬ、５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－

ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７２８ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、９９．９％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２１２】

ステップ９：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８００ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）及びＴＨＰ（８ｍＬ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でｐ－ＴｓＯＨ（５１２ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で４時間撹拌した。混合物をＴＥＡでｐＨ７に中和した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）によって精製し、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８５０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、６７．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２１３】

ステップ１０：ＴＨＦ（８ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－５－ビニルテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２００ｍｇ、４４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でBH_3－ＴＨＦ（ＴＨＦ中１．３ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ、１．０Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。上記の混合物に、０℃で水（２ｍＬ）を滴加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに１０分間撹拌した。上記の混合物に、０℃でＮａＯＨ溶液（１ｍＬ、H_2O中３．０Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物を０℃でさらに２分間撹拌した。上記の混合物に、０℃でH_2O_2（９２８ｍｇ、８．１９ｍｍｏｌ、H_2O中３０％）を滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに２時間撹拌した。混合物を、０℃の飽和$Na_2S_2O_3$溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシエチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２７５ｍｇ、５７８ｍｍｏｌ、３３．１％）及び５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシエチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３７０ｍｇ、９４４ｍｍｏｌ、３５．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２１４】

ステップ１１：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシエチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２７５ｍｇ、５７８μｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃でＴＥＡ（１４６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）及び塩化エタンスルホニル（１１１ｍｇ、８６７μｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で１時間撹拌した。結果とし

て生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＥＡ）によって精製して、２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチルエタンスルホネート（２７０ｍｇ、４７０μｍｏｌ、９６．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ－Ｐ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２１５】

ステップ１２：ＴＨＦ（８ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）エチルエタンスルホネート（２７０ｍｇ、４７０μｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＴＢＡＦ（１．９ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を滴加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で１５時間撹拌した。結果として生じる混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－フルオロエチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２６０ｍｇ、５４０μｍｏｌ、９６．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２１６】

ステップ１３：ＡＣＮ（８ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－フルオロエチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２６０ｍｇ、５４０μｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＴＥＡ（１０９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１３２ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温で１０分間撹拌した。上記の混合物に、ＴＰＳＣｌ（３２９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１５時間撹拌した。上記の混合物に、濃縮NH_3．H_2O溶液（１ｍＬ）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－フルオロエチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２４０ｍｇ、５０３μｍｏｌ、９２．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２１７】

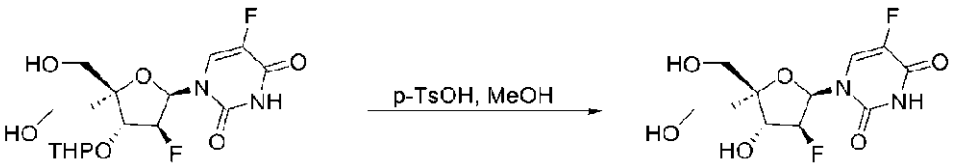
ステップ１４：ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－フルオロエチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２４０ｍｇ、５０３μｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でｐ－ＴｓＯＨ（２０７ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をN_2雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｈｅｎｙｌ　ＯＢ

Ｄカラム、１９×１５０ｍｍ、５ｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２０分で８％Ｂ～２５％Ｂ；ＲＴ１（分）：９．８９）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、４－アミノ－５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－フルオロエチル）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（８ｍｇ、２６μｍｏｌ、４．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９８．９％純度。ＨＰＬＣの条件：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＳｈｉｅｌｄＲＰ　Ｃ１８、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１０．００分で０％Ｂ～３０％Ｂ、２．００分で３０％Ｂ～９５％Ｂ、１．７０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：４．３８１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．０５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，４．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．０５－５．９５（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．３０（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｄｔ，Ｊ＝５３．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－１．８４（ｍ，２Ｈ）．

【１２１８】

実施例９２－化合物１７９の合成：５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（２－ヒドロキシエチル）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化２１３】



化合物 179

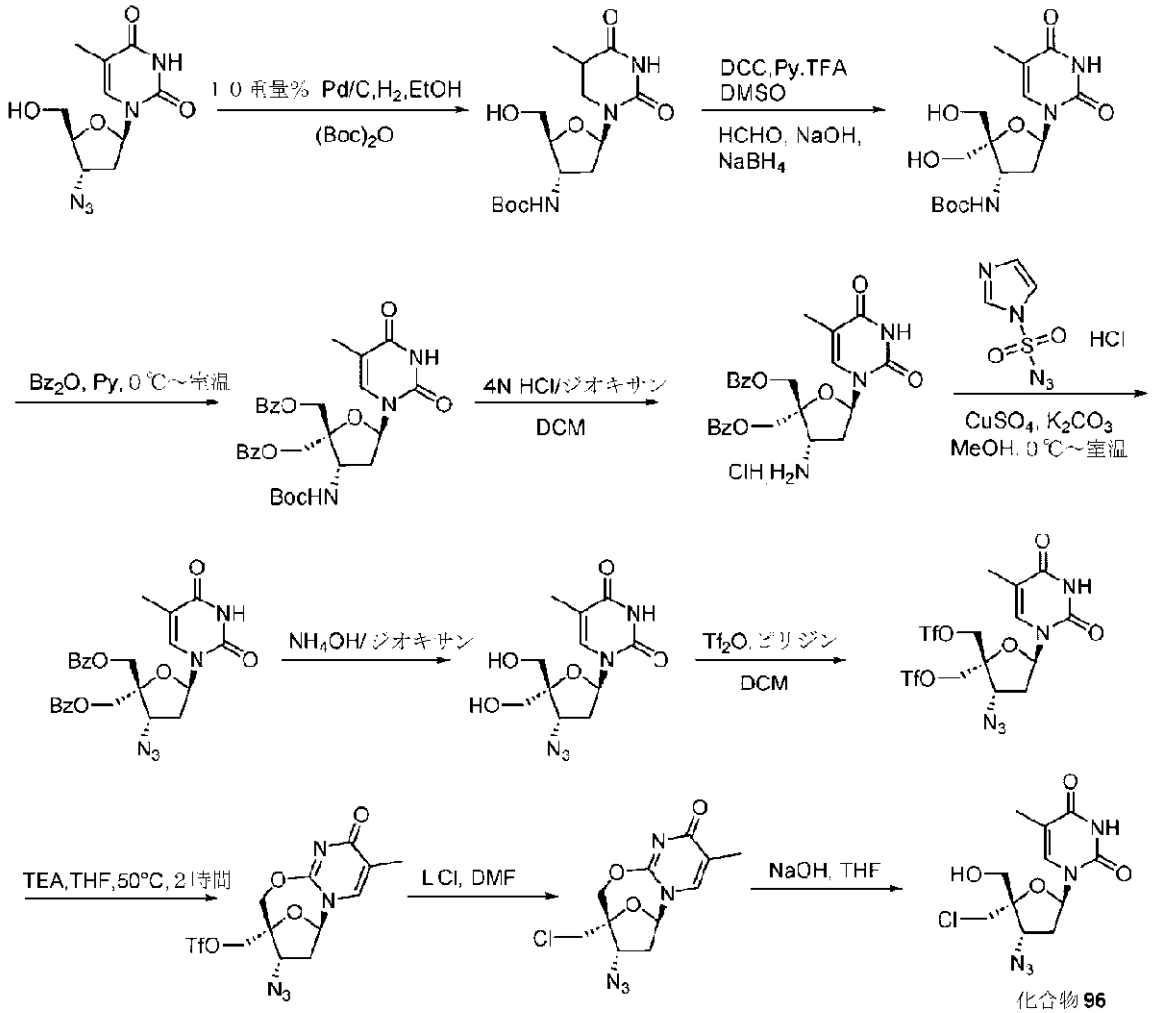
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシエチル）－５－（ヒドロキシメチル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３７０ｍｇ、９４４μｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下にて室温でｐ－ＴｓＯＨ（２４３ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物をＮ$_2$雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５：１）によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＰｈｅｎｙｌＯＢＤカラム、１９×１５０ｍｍ、５ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：２０分で８％Ｂ～２５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：９．８９）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をＣＨ$_3$ＣＮ及びＨ$_2$Ｏに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、５－フルオロ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（２－ヒドロキシエチル）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０．１ｍｇ、６５μｍｏｌ、６．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９７．６％純度。ＨＰＬＣの条件：（Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：Ｈ$_2$Ｏ＋０．０５％ＴＦＡ、移動相Ｂ：ｃａｎ＋０．０５％ＴＦＡ；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：８．００分で０％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．５０分で９５％

Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．４８）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．３４（ｄ，Ｊ＝２１２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｄｔ，Ｊ＝５３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝２３．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．６１（ｍ，２Ｈ）．

【１２１９】

実施例９３－化合物９６の合成：１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－アジド－５－（クロロメチル）－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化２１４】



化合物 96

ステップ１：エタノール（２５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－アジド－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５０ｇ、１８７．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｂｏｃ無水物（９４ｍＬ、４１１．５ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１０重量％のＰｄ／Ｃ（５．０ｇ）を０℃で添加した。反応混合物をオートクレーブ（１Ｌ）内で水素雰囲気（６０ｐｓｉ）下にて室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を、セライト床を通してろ過し、セライト床をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、所望の生成物（３５ｇ、５４．８０％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８

６．２（Ｍ＋４５）．
【１２２０】
ステップ２：ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）カルバメート（２０ｇ、５８．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＩＢＸ（５０ｇ、１７５．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９０℃で２時間撹拌した。反応経過をＴＬＣによって監視した。完了後、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、粗アルデヒド物質を得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。粗アルデヒド物質を、１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）及びホルムアルデヒド（２０ｍＬ、５８５．８ｍｍｏｌ）で希釈し、続いて、０℃で２Ｎ　ＮａＯＨ（４０ｍＬ、２３４．３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１２時間撹拌した。反応経過をＴＬＣによって監視した。完了後、水素化ホウ素ナトリウム（４．５ｇ、１１７．７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を塩化アンモニウムでクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）で分配した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残渣を、ｎ－ヘキサン中の６５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１３ｇ、５９．７５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７２．１０（Ｍ＋Ｈ）．
【１２２１】
ステップ３：ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ，５Ｒ）－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）カルバメート（１３ｇ、３５．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（１３ｍＬ、１７５．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１５分間撹拌した。上記の反応混合物に、ＢｚＣｌ（９．３８ｍＬ、８７．５０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、撹拌を室温で２時間続けた。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、反応混合物を水（１００ｍＬ）とＤＣＭ（２５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、結果として生じる残渣を、ｎ－ヘキサン中の３８％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（１８ｇ、８８．７２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５８０．１５（Ｍ＋Ｈ）．
【１２２２】
ステップ４：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ジベンゾエート（１８ｇ、３１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ、９３．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルと同時蒸留して、過剰なＨＣｌガスを除去した。残渣をｎ－ヘキサンで粉砕し、粗化合物を淡いピンク色の固体（１６ｇ）として得て、これをそのようなものとして次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４８０．１５（Ｍ＋Ｈ）．
【１２２３】
ステップ５：メタノール（１２０ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－３－アミノ－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ジベンゾエート（１２．５ｇ、２６．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８．４ｇ、６５．１７ｍｍｏｌ）、続いて、$CuSO_4.5H_2O$（６２０ｍｇ、２．６０６ｍｍｏｌ）、次いで、１Ｈ－イミダゾール－１－スルホニルアジドＨＣｌ（７．６ｇ、３９．１０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）とＤＣＭ（２５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残渣を、ｎ

－ヘキサン中の３５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（６ｇ、４８．９８％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５０４．０５（Ｍ－Ｈ）．

【１２２４】

ステップ６：メタノール（１０ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－３－アジド－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ジベンゾエート（６ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、メタノールアンモニア（１５ｍＬ、３５．６０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣を、ｎ－ヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（２．４５ｇ、６９．４１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９５．９０（Ｍ－Ｈ）．

【１２２５】

ステップ７：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－アジド－５，５－ビス（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．５ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン（０．６６７ｍＬ、８．４０９ｍｍｏｌ）を添加し、－３５℃まで冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．８５２ｍＬ、５．０４５ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、反応物を－３５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮し、残渣を、ｎ－ヘキサン中の５５％ＥｔＯＡｃで溶出することによるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（０．５ｇ、５２．９７％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５５９．９０（Ｍ－Ｈ）．

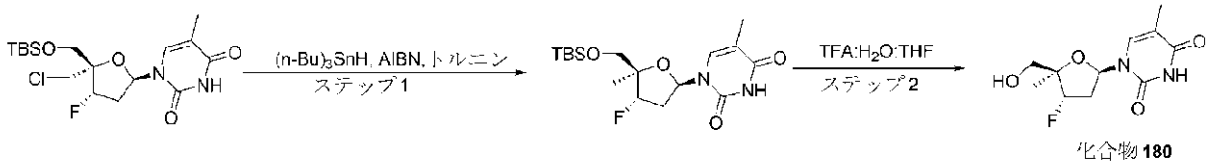
【１２２６】

ステップ８：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（（３Ｓ，５Ｒ）－３－アジド－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２，２－ジイル）ビス（メチレン）ビス（トリフルオロメタンスルホネート）（２５０ｍｇ、０．４２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて室温でEt_3N（０．６ｍＬ、４．２６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で３時間撹拌した後。反応混合物を室温まで冷却し、これに、ＬｉＣｌ（６０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる反応混合物を室温で１６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによって監視した。完了後、１Ｎ　ＮａＯＨ（０．５ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応混合物を３時間撹拌した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣を、これらの条件；移動相：Ａ＝水中の０．１％ＨＣＯＯＨ；Ｂ＝ＭｅＣＮ；カラム：ＷａｔｅｒｓＸ　ＢＲＩＤＧＥ（１５０ｍｍ×２０．０ｍｍ）、５．０μ；流量：１５ｍＬ／分　勾配プログラム：時間％Ｂ：０／２０、２／３０、８／６０を使用することによる分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（６ｍｇ、４．２６％（３ステップにわたる全体的収率））をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１６．１（Ｍ－Ｈ）．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【１２２７】

実施例９４－化合物１８０の合成：１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン

【化２１５】



ステップ１：トルエン（２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－５－（クロロメチル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４７ｍｇ、１１６μｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて室温でＡＩＢＮ（３８ｍｇ、２３２μｍｏｌ）及び$n-Bu_3SnH$（２０２ｍｇ、６９６μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製して、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－フルオロ－５－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３１ｍｇ、８３μｍｏｌ、７２．１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

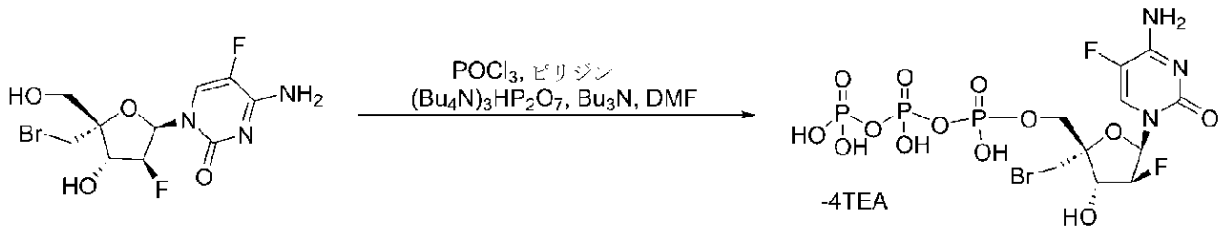
【１２２８】

ステップ２：ＴＨＦ（４ｍＬ）及びH_2O（１．２ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－フルオロ－５－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３１ｍｇ、８３μｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．８ｍＬ）を添加した。反応物をN_2雰囲気下にて室温で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮し、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：２０ｍｍのＮａＯＨ＋１０％ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７分で３０％Ｂ～５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．５６）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２．７ｍｇ、１０μｍｏｌ、１２．５％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、９９．７％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｓｃｅｐｔｅｒ Ｃ１８カラム、３３×３．０ｍｍ、３．０μｍ；移動相Ａ：水／５ｍＭ NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：１．２０分で１０％Ｂ～９５％Ｂ、０．６０分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．０２分で９５％Ｂ～１０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：０．５１７）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．３４（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２７－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【１２２９】

実施例９５－化合物８６－ＴＰの合成：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ブロモメチル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェート；テトラキス（トリエチルアミン）

【化２１６】



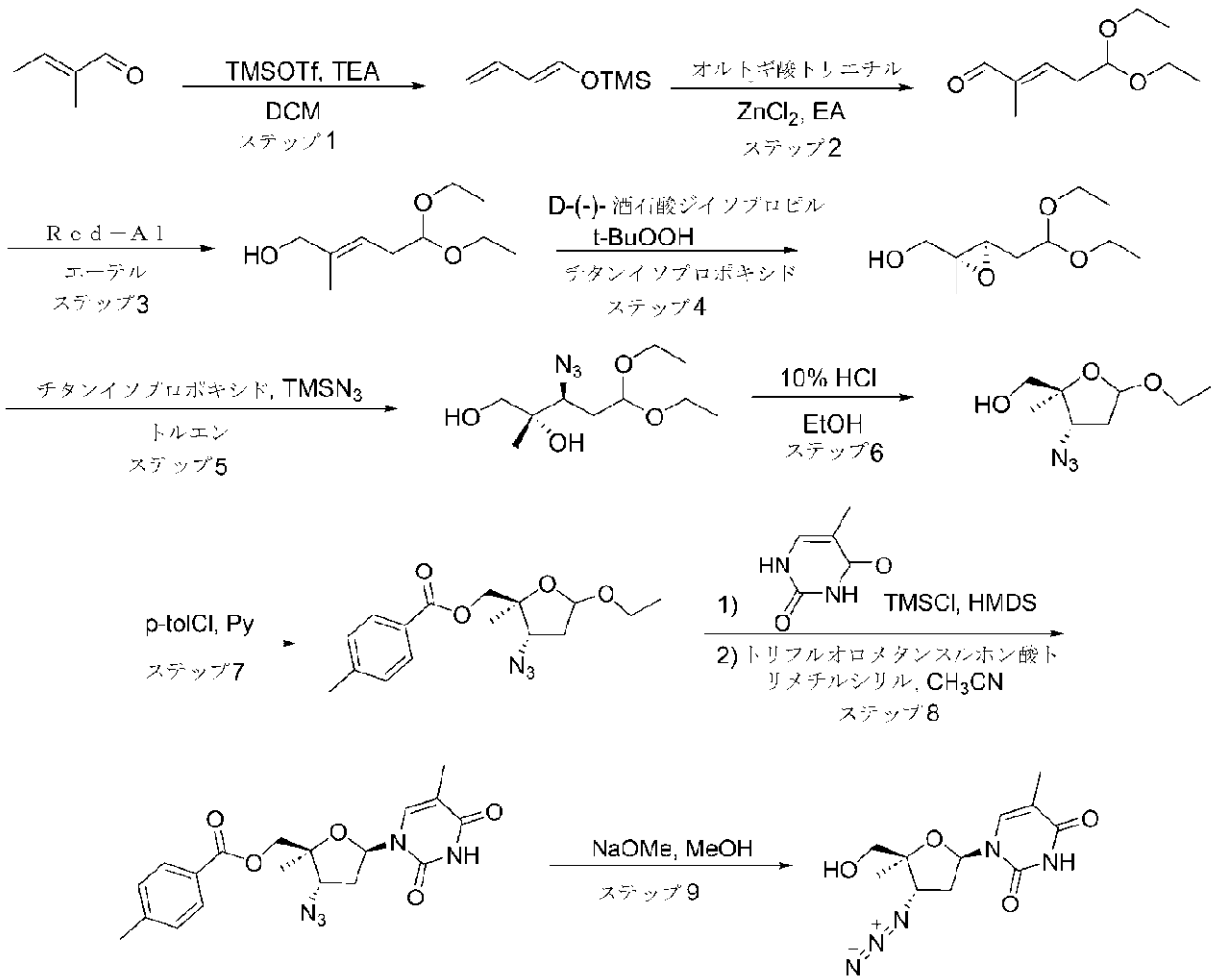
化合物 **86-TP**

ピリジン（２ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（ブロモメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３０ｍｇ、８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2雰囲気下にて０℃で$POCl_3$（１９４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を０℃で２０分間撹拌し、次いで、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の$(Bu_4N)_3HP_2O_7$（１．１ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及びBu_3N（３１２ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2雰囲気下にて０℃で添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。反応物を０℃のＴＥＡＢ緩衝液（H_2O中１．０Ｍ）でクエンチし、ＤＣＭ（７×１０ｍＬ）で洗浄した。水相を組み合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を生じた。粗生成物を、以下の条件を用いたイオン交換カラム精製によって精製し（カラム：ＨｉＴｒａｐ ＤＥＡＥ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ＦＦ、５ｍＬ；移動相Ａ：水、移動相Ｂ：水（０．５Ｍ ＴＥＡＢ）；流量：５ｍＬ／分；勾配：１５分で６０％Ｂ～８０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２４６ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．７）、粗生成物を得た。粗生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによって精製した（カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲｓ ５ｍｍ、２０×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（５０ｍＭ ＴＥＡＢ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２５ｍＬ／分；勾配：１０分で３％Ｂ～２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：８．８）。画分を収集し、真空下で濃縮し、残渣をCH_3CN及びH_2Oに再溶解させ、次いで、凍結乾燥させて、（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（ブロモメチル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルテトラヒドロゲントリホスフェートＴＥＡ塩（２．９ｍｇ、５ｍｍｏｌ、６．１％）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５９４／５９６［Ｍ－Ｈ］$^-$、９５．４％純度。ＬＣＭＳの条件：（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ ＨＳＳ Ｔ３、１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ；移動相Ａ：２０ｍＭ ＴＥＡＡ、移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１．５０ｍＬ／分；勾配：６．００分で０％Ｂ～３０％Ｂ、２．００分で３０％Ｂ～９５％Ｂ、２．００分で９５％Ｂ～９５％Ｂ、０．２０分で９５％Ｂ～０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：２．５５５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ ８．０２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄｔ，Ｊ＝５３．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄｄ，Ｊ＝２４．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝３４．１，１１．２，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２６Ｈ），１．１１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３９Ｈ）．^{31}Ｐ ＮＭＲ（１６２ＭＨｚ，D_2O）δ－９．２１，－１１．８５（ｄ，Ｊ＝２０．７Ｈｚ），－２２．８１．

【１２３０】

実施例９６－化合物１８１の合成：１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－アジド－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチルオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン

【化２１７】



化合物 **181**

ステップ１：ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のトランス－２－メチル－２－ブテナール（２０．０ｇ、２３７．７６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３６．１ｇ、３５６．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＭＳＯＴｆ（５８．１ｇ、２６１．５５ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。混合物を４時間撹拌し、次いで、一晩、０℃で撹拌した。反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（水性）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を減圧下の蒸留によって精製し、画分を６８～７２℃で収集し、トリメチル（｛［（１Ｅ）－２－メチルブタ－１，３－ジエン－１－イル］オキシ｝）シラン（２２．５ｇ、１４４．２３ｍｍｏｌ、６０．５５％）を薄黄色の油としてもたらした。ＧＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１５６（Ｍ）．

【１２３１】

ステップ２：ＥｔＯＡｃ（２２０ｍＬ）中の（ジエトキシメトキシ）エタン（２０．９ｇ、１４０．７６ｍｍｏｌ）及びＺｎＣｌ$_2$（２９．７ｇ、２１８．１７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、室温でトリメチル（｛［（１Ｅ）－２－メチルブタ－１，３－ジエン－１－イル］オキシ｝）シラン（２２．０ｇ、１４０．７６ｍｍｏｌ）を滴加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをエチルエーテルで洗浄した。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。結果として生じる混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーによって精製して、（２Ｅ）－５，５－ジエトキシ－２－メチルペント－２－エナル（１８．０ｇ、９６．６４ｍｍｏｌ、６８．６６％）を薄黄色の油として得た。ＧＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１８６（Ｍ）．

【１２３２】

ステップ３：エーテル（１８０ｍＬ）中の（２Ｅ）－５，５－ジエトキシ－２－メチルペント－２－エナル（１８．０ｇ、９６．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて０℃でＲｅｄ－Ａｌ（９０ｍＬ、トルエン中７０％）を滴加した。結果として生じる混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、ろ過し、ろ過ケーキをエチルエーテルで洗浄した。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$（水性）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｅ）－５，５－ジエトキシ－２－メチルペント－２－エン－１－オール（１０．５ｇ、５５．８５ｍｍｏｌ、５７．７１％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ５．３６－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｔｄ，Ｊ＝５．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝５．６，２Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．

【１２３３】

ステップ４：ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の粉末活性化４Ａ ＭＳ（５．２９ｇ）の混合物を－２０℃まで冷却した。１，４－ビス（プロパン－２－イル）（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシブタンジオエート（１．２４４ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）、テトラキス（プロパン－２－イルオキシ）チタン（１．５ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（９．６ｇ、１０６．２３ｍｍｏｌ）を－２０℃で添加した。－２０℃で３０分間撹拌した後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（２Ｅ）－５，５－ジエトキシ－２－メチルペント－２－エン－１－オール（１０．０ｇ、５３．１２ｍｍｏｌ）の溶液を－２０℃で滴加した。結果として生じる混合物を－２０℃で８時間撹拌し、次いで、－２０℃で飽和ブライン中のＮａＯＨの溶液（１０％）を添加することによってクエンチした。上記の混合物に、無水Na_2SO_4及びセライトを添加した。１５分間撹拌し、さらに１時間放置した後、結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをエーテルで洗浄した。組み合わせたろ液を、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルオキシラン－２－イル］メタノール（６．５ｇ、３１．８６ｍｍｏｌ、５９．９１％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ４．７９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．１０（ｍ，６Ｈ）．

【１２３４】

ステップ５：アジドトリメチルシラン（５．０ｇ、４３．４０ｍｍｏｌ）及びチタン（ＩＶ）イソプロポキシド（１３．５ｇ、４７．４９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下にて室温で６０分間撹拌した。次いで、トルエン（２００ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ）－３－（２，２－ジエトキシエチル）－２－メチルオキシラン－２－イル］メタノール（５．０ｇ、２４．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、上記の系に添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$（水性）の添加によってクエンチした。室温で１時間撹拌した後、結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキを$CHCl_3$で洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2C

ｌ$_2$／ＭｅＯＨ（５０：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－５，５－ジエトキシ－２－メチルペンタン－１，２－ジオール（２．１ｇ、８．４９ｍｍｏｌ、３４．６９％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ４．７３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５１（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１３（ｍ，６Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）．

【１２３５】

ステップ６：ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－５，５－ジエトキシ－２－メチルペンタン－１，２－ジオール（２．１ｇ、８．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥｔＯＨ中のＨＣｌ（０．２ｍＬ、１０％）を添加した。結果として生じる混合物を室温で３０分間撹拌し、続いて、室温でＫ$_2$ＣＯ$_3$を添加した。結果として生じる混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＡｃで洗浄し、組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。これは、［（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－５－エトキシ－２－メチルオキソラン－２－イル］メタノール（１．５ｇ、粗製物）を薄黄色の油としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１５６（Ｍ－４５）$^+$．

【１２３６】

ステップ７：ピリジン（１５ｍＬ）中の［（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－５－エトキシ－２－メチルオキソラン－２－イル］メタノール（１．５ｇ、粗製物）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下にて－１５℃で４－メチベンゾイルクロリド（１．４ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をＣＨＣｌ$_3$に溶解させた。結果として生じる混合物を、水、飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$、及びブラインで洗浄した。結果として生じる溶液を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（４０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－５－エトキシ－２－メチルオキソラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１．９ｇ、５．９６ｍｍｏｌ、７９．８１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２７４（Ｍ－４５）$^+$．

【１２３７】

ステップ８：ＨＭＤＳ（１０ｍＬ）中のチミン（７８９．８ｍｇ、６．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＴＭＳＣｌ（６８０．４ｍｇ、６．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を１２０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をＡＣＮ（２０ｍＬ）に溶解させ、次いで、［（２Ｓ，３Ｓ）－３－アジド－５－エトキシ－２－メチルオキソラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（１．０ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＯＴｆ（１．４ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を室温でさらに１２時間撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水性）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＣＨＣｌ$_3$で抽出した。組み合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。これは、［（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アジド－２－メチル－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（８５０ｍｇ、粗製物）を薄黄色の油としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４００（Ｍ＋Ｈ$^+$）．

【１２３８】

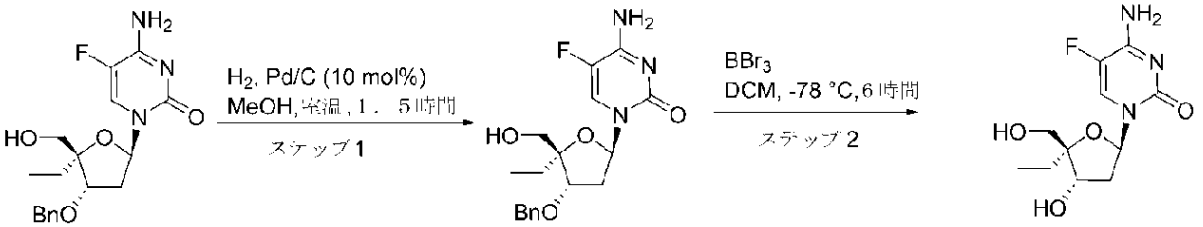
ステップ９：ＭｅＯＨ中の［（２Ｓ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アジド－２－メチル－５－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－イル］メチル４－メチルベンゾエート（８５０．０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＭｅ．ＭｅＯＨ（５．５ｍＬ、３０％）を添加した。結果として生じる混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、Ｄｏｗｅｘ　５０ｗＸ８でｐＨ７に調節した。結果として生じ

る混合物をろ過し、ろ過ケーキをＤＣＭで洗浄した。組み合わせたろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（３０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、粗生成物を得て、次いで、粗生成物を、以下の条件下で逆相フラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；１０分で１０％Ｂ～５０％勾配；２５４ｎｍでのＵＶ検出。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－アジド－５－（ヒドロキシメチル）－５－メチルオキソラン－２－イル］－５－メチル－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（７．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１．４３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２８２（Ｍ＋Ｈ$^+$）．９９．０％純度。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０７－６．０４（ｍ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１１（ｓ，３Ｈ）．

【１２３９】

実施例９７－化合物８２の合成：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２１８】



ステップ１２：４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－エチル－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１６ｂ）の合成。４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ベンジルオキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－ビニル－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－ピリミジン－２－オン１５ｂ（実施例３４において上記で合成された）（１６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を無水ＭｅＯＨ（６ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素上（１０重量％装填、４７．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をアルゴン下で添加した。混合物を排気し、３サイクルにわたって水素でパージし、次いで、水素バルーン下で２時間撹拌した。混合物を、セライトプラグを通してろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中勾配０～２０％ＭｅＯＨ）によって精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－エチル－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン１６ｂ（１３１．２ｍｇ、８２％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．１７（ｍ，５Ｈ），６．００（ｔｄ，Ｊ＝６．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄｑ，Ｊ＝１５．０，７．

５Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄｑ，Ｊ＝１４．６，７．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．

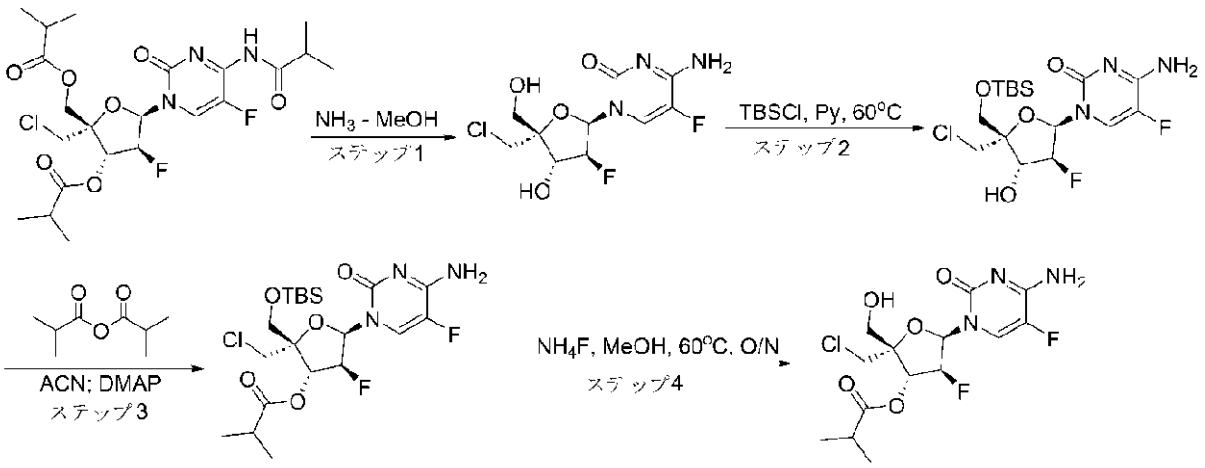
【１２４０】

ステップ１３：－７８℃まで冷却した無水ＤＣＭ（８ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－５－エチル－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン１６ｂ（１３０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン下で三臭化ホウ素溶液（ＤＣＭ中１Ｍ、０．８９ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃で５時間撹拌した。完了後、混合物を－７８℃のメタノール：ピリジン（２：１、８ｍＬ）の溶液でクエンチし、同じ温度で１時間撹拌した。室温に加温した後、混合物を真空中で濃縮し、粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中の勾配０～２０％ＭｅＯＨ）によって２回精製して、４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１４．６ｇ、１５％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），６．００（ｔｄ，Ｊ＝６．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｔｄ，Ｊ＝５．１，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．１，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄｑ，Ｊ＝１５．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｄｑ，Ｊ＝１４．６，７．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１６７．５８，－１６７．５９，－１６７．６０，－１６７．６１．ＨＰＬＣ：９９．２％；ＨＲＭＳ：Ｃ$_{11}$Ｈ$_{16}$ＦＮ$_{3}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$の計測値２９６．１０２２、実測値２９６．１０２０。

【１２４１】

実施例９８－化合物１８２の合成：４－アミ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン

【化２１９】



化合物 182

ステップ１：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－［５－フルオロ－４－（２－メチルプロパンアミド）－２－オキシピリミジン－１－イル］－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（５００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の溶

液に、NH_3．ＭｅＯＨ（７Ｎ、３ｍＬ）を添加した。結果として生じる溶液を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム：Ｃ１８；移動相Ａ：水（０．１％NH_3HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：１５分で１０％Ｂ～１００％、検出器：ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ、８３．７３％）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１２４２】

ステップ２：ピリジン（４ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２５０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（２５０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素下にて６０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。溶液をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮し、４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１２４３】

ステップ３：ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシオキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（２５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下にて０℃でＤＭＡＰ（１５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、２－メチルプロパノイル２－メチルプロパノエート（９５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を窒素下にて０℃で１時間撹拌し、水の添加によってクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮し、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－２－（クロロメチル）－４－フルオロオキソラン－３－イル２－メチルプロパノエート（２４０ｍｇの粗製物）を黄色の固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１２４４】

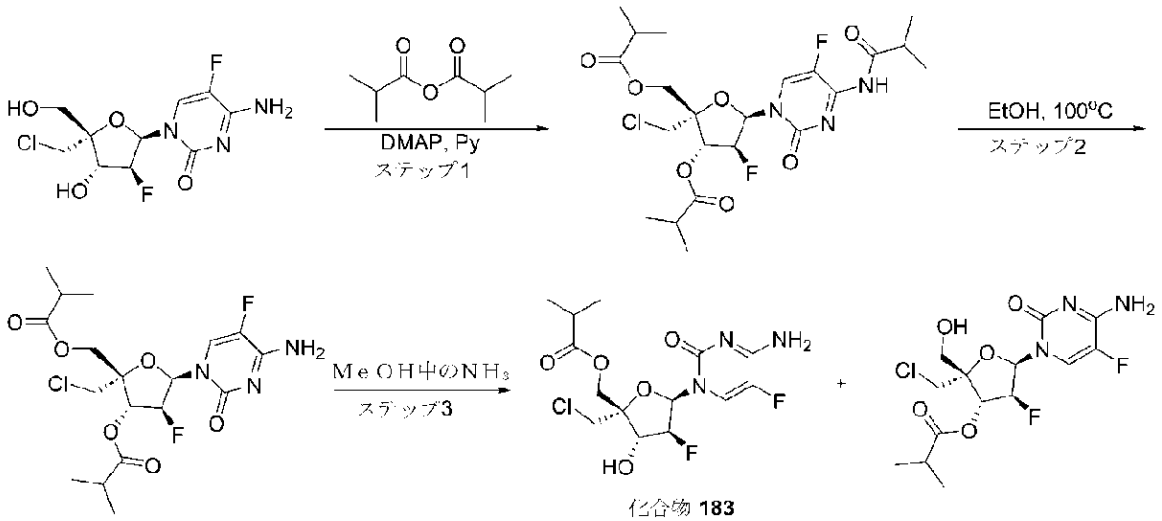
ステップ４：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－２－（クロロメチル）－４－フルオロオキソラン－３－イル２－メチルプロパノエート（２４０ｍｇ、粗製物）の溶液に、NH_4F（２７０ｍｇ、７．２６ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を窒素下にて６０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトンで洗浄した。組み合わせたろ液を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム：Ｃ１８；移動相Ａ：水（０．１％NH_3HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：１５分で１０％Ｂ～１００％、検出器：ＵＶ　２５４ｎｍ。これは、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－イル２－メチルプロパノエート（８５．５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、２ステップで３８．０３％収率）を白色の固体としてもたらした。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$９８．２％純度。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．００（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），６．３３－６．２８（ｍ，１Ｈ），５．６２－５．５７（ｍ，２Ｈ），５．３９－５．２５（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６５（ｍ，１Ｈ），１．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．２Ｈｚ，６Ｈ）．

【１２４５】

実施例９９－化合物１８３の合成：［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート

【化２２０】



ステップ１：ピリジン（５０ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（クロロメチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（５．５ｇ、１７．６８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（４．０ｇ、３５．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下にて０℃で無水イソ酪酸（１７．０ｇ、１０６．１１ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を８０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、クエン酸及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過後、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－［５－フルオロ－４－（２－メチルプロパンアミド）－２－オキソピリミジン－１－イル］－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（６．６ｇ、１２．６５ｍｍｏｌ、７１．５５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１２４６】

ステップ２：ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－５－［５－フルオロ－４－（２－メチルプロパンアミド）－２－オキシピリミジン－１－イル］－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（１．０ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下にて１００℃で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－３－［（２－メチルプロパノイル）オキシ］オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（８００ｍｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製すること

なく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：４５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

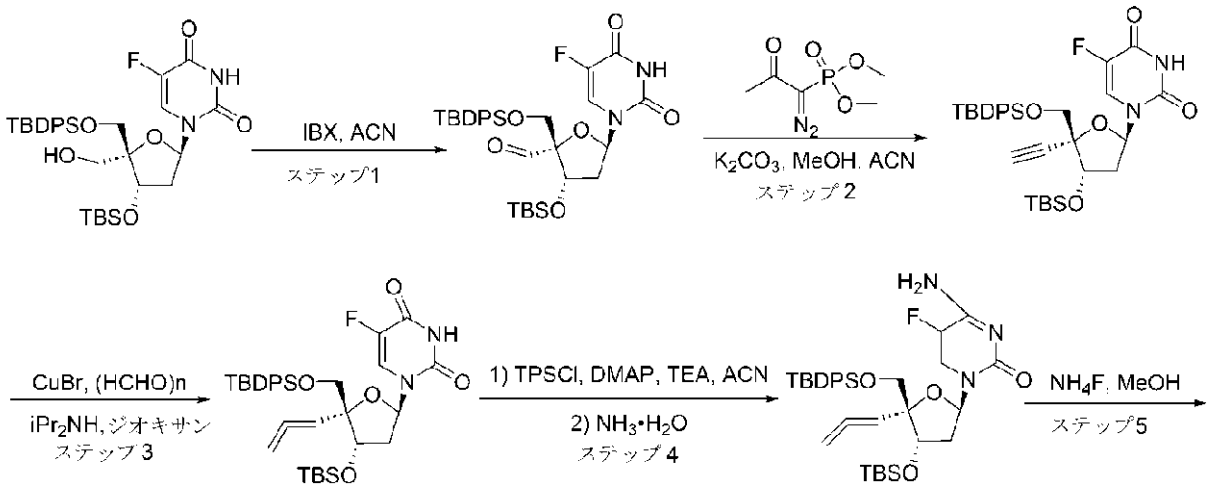
【１２４７】

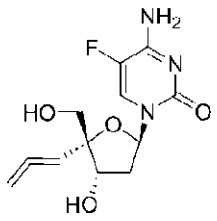
ステップ３：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－３－（プロパノイルオキシ）オキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート（８００ｍｇ、粗製物）の溶液に、NH_3．ＭｅＯＨ（７Ｎ、２ｍＬ）を添加した。溶液を窒素下にて室温で２０分間撹拌し、溶液をＡｃＯＨで中和した。結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：カラム：C_{18}；移動相Ａ：水（０．１％NH_3HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：１００ｍＬ／分；勾配：１５分で１０％Ｂ～１００％、検出器：ＵＶ　２５４ｎｍ。クロマトグラフィーによって、２つの生成物、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）オキソラン－３－イル２－メチルプロパノエート（粗製物、６０ｍｇ）を白色の固体として、及び［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－５－フルオロ－２－オキソピリミジン－１－イル）－２－（クロロメチル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル］メチル２－メチルプロパノエート１２６．１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、２ステップで１７％収率）を白色の固体として分離することに成功した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$９８．６％純度。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，２Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２８－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【１２４８】

実施例１００－化合物１８４の合成：４－アミノ－５－フルオロ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン

【化２２１】





化合物184

ステップ１：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．０ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＩＢＸ（１．０７ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を６５℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させ、次いで、ろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮで洗浄した。組み合わせたろ液を真空下で濃縮した。これは、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２．０ｇ、粗製物）を白色の固体としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６４９（Ｍ＋Ｎａ$^+$）．

【１２４９】

ステップ２：ＡＣＮ（２０ｍＬ）中のセイファース・ギルバート増炭反応（６７４．８ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（８８１．８ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を添加した。これに続いて、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（５－フルオロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－ピリミジン－１－イル）オキソラン－２－カルバルデヒド（２．０ｇ、粗製物）の溶液を室温で滴加した。結果として生じる混合物を、室温で２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈した。結果として生じる溶液をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（４０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－エチニルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．３５

ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、２ステップで６８．２４％収率）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６４５（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

【１２５０】

ステップ３：ジオキサン（１５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－エチニルオキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．３５ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）及びＣｕＢｒ（３１１．５ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、パラホルムアルデヒド（１３０．２ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルアミン（５４９．１ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を１４０℃で一晩撹拌し、次いで、室温まで冷却し、飽和NH_4Cl（水性）の添加によってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８０．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、２０．２８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５９（Ｍ＋Ｎａ$^{+}$）．

【１２５１】

ステップ４：ＡＣＮ（５ｍＬ）中の１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロ－３Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２８０．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１６１．１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下でＴＥＡ（１３３．３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及び２，４，６－トリス（プロパン－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリド（３９８．６ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を、窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。次いで、$NH_3.H_2O$（５．６ｍＬ、２５％）を室温で滴加した。結果として生じる混合物を室温でさらに２時間撹拌し、次いで、飽和ＨＣｌ（４Ｍ）を０℃で添加することによってクエンチした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１６０＼．ｍｇ、０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、５７．２７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：６５８（Ｍ＋Ｎａ$^{+}$）．

【１２５２】

ステップ５：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］メチル｝－５－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－２－イル］－５－フルオロピリミジン－２－オン（１６０．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、NH_4F（６４０．０ｍｇ、１７．３０ｍｍｏｌ）を添加した。結果として生じる混合物を６５℃で２日間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣をアセトンで希釈した。結果として生じる混合物をろ過し、ろ過ケーキをアセトンで洗浄した。組み合わせたろ液を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件で逆相フラッシュによって精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／ＬのNH_4HCO_3）及びＡＣＮ（９．０分で０％ＡＣＮ～５％）；２５４ｎｍでのＵＶ検出。生成物含有画分を組み合わせ、部分的に蒸発させて溶媒を除去し、次いで、一晩凍結乾燥させて、４－アミノ－５－

フルオロ－１－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－５－（プロパ－１，２－ジエン－１－イル）オキソラン－２－イル］ピリミジン－２－オン（１９．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、２７．５５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５６７（２Ｍ＋１$^{+}$）．９８．４％純度。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．４５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１０－６．０７（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝８．０，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．２０（ｍ，１Ｈ）．

【１２５３】

実施例１０１－追加の化合物の合成

表１及び表２に含まれる化合物を、上記の実施例１～３及び４～７に列挙されるものに類似する方法、報告された合成手順、ならびに有機合成の当業者に既知の関連方略及び手順を使用して合成した。表１及び表２の化合物のうちのいくつかのための詳細な合成手順もまた、上記の実施例８～１００で提供される。例示的な化合物の質量スペクトルデータが、表３に列挙される。

【表１２－１】

表３.

化合物	名称	MS データ
1	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-2-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-3-オール	M-1:306.12
2	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:276.05
3	1-((2R,3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5,5-ビス(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+1:276.95
4	1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M-1:289.10
5	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:328.02
6	1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-(ヒドロキシアミノ)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:292.00
7	1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+1:293.20
8	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-(クロロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:318
9	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+23:330.90
10	((3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2,2-ジイル)ジメタノール	M+1:300.10
11	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン	M+1:290.10
12	4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:290.05

【表１２－２】

13	4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:306.00
14	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2(1H)-オン	M+1:294
15	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-(クロロメチル)-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:300
16	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:268.05
17	4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(クロロメチル)-3-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:300.05
18	5-アミノ-2-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン	M+1:277.15
19	4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:256.1
20	4-アミノ-1-((2R,3S,4S,5R)-3-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:266.1
21	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:295.90
22	4-アミノ-5-フルオロ-1-((2R,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:278.10
23	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+23:316.05
24	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-2-(クロロメチル)-4-フルオロ-2-((イソブチリルオキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3-イルイソブチレート	M+1:434.10
25	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:310.05

【表１２－３】

26	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル	M-1:393.18
27	(2R,3S,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:276.15
28	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-4-(ヒドロキシアミノ)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:310.00
29	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M-1:293.05
30	1-((2R,4S,5R)-5-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	判定せず
31	4-アミノ-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:294.15
32	4-アミノ-1-((2R,3R,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:270.05
33	1-((2R,3R,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+1:271.20
34	1-((2R,4S,5R)-5-(クロロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+1:277
35	4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:270
36	1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+23:292.90
37	(2R,3S,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:275
38	1-((2R,4S,5R)-5-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M-1:265.05

【表１２－４】

39	1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチニル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	M+1:285.20
40	4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:293.95
41	4-アミノ-((2R,4S,5R)-5-エチニル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:252
42	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2-エチニル-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-オール	M+1:312.10
43	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:254.05
44	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-エチル-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:256.05
45	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:260.20
46	2-アミノ-9-((2R,4S,5R)-5-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	M+1:300.20
47	4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:272.05
48	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:257.95
49	4-アミノ-1-((2R,4S,5R)-5-アジド-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+:268.30
50	4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-アジド-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	市販されている

【表１２－５】

51	4-アミノ-1-((2R,3S,4R,5R)-5-エチル-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2(1H)-オン	M+1:274.10

【１２５４】

表４は、上記の表３に列挙される選択された化合物の^{1}Ｈ　ＮＭＲ特性評価データを列挙する。

【表１３－１】

表４.

化合物番号	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.80(br s, 2H), 6.17(q, J = 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 6.5, 5.8 Hz, 1H), 4.48(q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58(q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.48(q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.83 (s, 3H).
21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24(br s, 1H), 7.20(br s, 1H), 6.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 4.69(br t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 2.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H)
24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.93 (dd, J = 21.8, 2.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 2H), 5.59 (ddd, J = 53.5, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 2.63 (dp, J = 35.5, 7.1 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 6H).
25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.28 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.70 (ddd, J = 13.2, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 2.44(dt, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H).
26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.85(br s, 2H), 6.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H).
27	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_3): δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 2.83 (ddd, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 4Hは観察されなかった。
28	**^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 14.5, 5.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22(dt, J = 53.5, 5.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 4H).**
29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.18 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42(dt, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (m, 2H).
31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.13(dt, J = 53.4, 4.9 Hz, 1H), 4.42(dt, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H).
32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.01 (dd, J = 19.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 17.8, 7.1 Hz, 2H), 5.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 53.9, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 1H).

【表１３－２】

化合物番号	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.36(dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 2.32 - 2.05 (m, 2H).
34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.58 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.31 (ddd, J = 13.7, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 13.4, 6.1, 3.2 Hz, 1H).
35	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.81 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.12 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.4, 1.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H).
36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 5.68 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.19(dt, J = 54.3, 5.6 Hz, 1H), 4.39(dt, J = 24.9, 4.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 3H).
37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.35(dt, J = 12.3, 7.4 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.4, 7.3, 5.0 Hz, 1H).
38	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.75(q, J = 1.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.44(dt, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J = 13.5, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
39	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 7.64 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.18(dt, J = 54.4, 5.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 24.6, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
41	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.29 - 5.86 (m, 3H), 5.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.24(dt, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.7, 7.2, 4.8 Hz, 1H).
42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (s, 2H), 6.36 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.49(dt, J = 27.2, 6.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.40 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65(dt, J = 22.5, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 1H).
43	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 6.06 (dd, J = 6.7, 4.4 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 17.4, 2.3 Hz, 1H), 5.19 (dq, J = 5.4, 2.8 Hz, 3H), 4.39(q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 47.3, 11.8, 5.4 Hz, 2H), 2.16 - 1.92 (m, 2H).

【表１３－３】

化合物番号	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (s, 2H), 6.25 (td, J = 7.1, 6.4, 2.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 5.18(dt, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (qd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (qd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.12(dt, J = 13.1, 6.4 Hz, 2H).
46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 5.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.45 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.26 (s, 1H).
47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.66 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 4H), 6.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82 - 5.58 (m, 2H), 4.17 - 3.83 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H).
51	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 6.09 (dd, J = 16.3, 4.3 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.16 - 4.89 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 20.0, 3.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【１２５５】

実施例１０２－追加の化合物の合成

以下の表５に列挙される化合物を、実施例１～７、実施例８～１００、詳細な説明に記載される実験手順及び方略、ならびに有機合成の当業者に既知の関連方略及び手順を使用して合成した。表５の化合物のうちのいくつかのための詳細な合成手順もまた、上記の実施例８～１００で提供される。表５はまた、ＬＣ／ＭＳによって観察された各化合物の^{1}Ｈ　ＮＭＲ特性評価データ及び質量対電荷比も列挙する。化学構造は、上記の表１－Ａ、１－Ｂ、２－Ａ、及び２－Ｂに提示される。

【表１４－１】

表５.

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
52	396	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 6.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 2H), 1.69 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.11 (td, J = 7.3, 2.7 Hz, 12H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
53	394	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.77(q, J = 10.3, 9.6 Hz, 2H), 5.49 - 5.30 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 4.17 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.57(dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 2.39(q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.45 - 1.05 (m, 12H).
54	290	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.73 (m, 1H), 5.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.07 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H).
56	267.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.11 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.86(br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 3H), 4.27(br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (td, J = 6.7, 13.2 Hz, 1H).
57	269.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 6.07 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.14(dt, J = 3.8, 6.6 Hz, 1H), 2.04 (td, J = 6.6, 13.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.29 (m, 4H), 0.90 - 0.85 (m, 3H).
58	434	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67(brs, 1H), 6.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 16.0, 11.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 12H).
59	**276**	**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.16 - 6.13 (m, 1H), 5.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49(brs, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H).**

【表１４－２】

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
71	**343.90**	**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 6.14 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H)**
78	290	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 7.7 Hz, 3H).
79	283	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 2.27 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 13.6, 3.1 Hz, 1H).
80	314	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91(brs, 2H), 6.37 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.99 - 5.95 (m, 1H), 5.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H).
81	316	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88(brs, 2H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 5.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.25 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
82	296.10 $(M+Na)^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.10 (td, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.23(q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 13.1, 6.1, 4.3 Hz, 1H), 2.08(dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.58 (dq, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
83	318	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.33 - 6.10 (m, 2H), 5.37 - 5.04 (m, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H).

【表１４－３】

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
84	320	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91(brs, 2H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 6.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 2H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H).
85	296	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03(brs, 1H), 8.01(brs, 2H), 6.25 - 6.21 (m, 2H), 5.16 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 2H).
106	242	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.08 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.07 (s, 3H).
107	270	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79(brs, 1H), 7.55(brs, 1H), 6.07 - 6.06 (m, 1H), 5.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.14 (m, 1H).
108	308.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.27 (dd, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 5.95 - 5.71 (m, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H)
109	294 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.23 (dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 17.3, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 6.3, 5.3 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.59 (ddd, J = 13.1, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 2.26(dt, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H).
110	278	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.16 (s, 2H), 6.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55(q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.73-3.58 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H).
113	278	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 25.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, J = 16.4, 4.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.35 (m, 3H), 3.60 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H).

【表１４－４】

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
114	291.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 2H), 6.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.69 - 5.63 (m, 2H), 5.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H)
115	296	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.43(q, J = 9.1, 6.2 Hz, 2H), 2.66(dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
116	286	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H).
2-TP	514 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (300 MHz,酸化重水素) δ 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.11(q, J = 7.3 Hz, 24H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 36H).
25-TP	548 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 8.34 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 59.8, 11.4, 5.0 Hz, 2H), 3.03(q, J = 7.5 Hz, 24H), 2.63 (ddp, J = 21.4, 14.1, 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 36H).
35-TP	508.98 $(M-H)^-$	判定せず
40-TP	532 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz,酸化重水素) δ 7.82 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.35 (m, 1H), 6.01 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.32(dt, J = 53.2, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.08 (qd, J = 7.3, 2.3 Hz, 24H), 1.31 - 0.84 (m, 36H).
43-TP	492 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (300 MHz,酸化重水素) δ 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.08(q, J = 7.3 Hz, 24H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 36H).

【表１４－５】

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
44-TP	494 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz,酸化重水素) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.23 - 2.95 (m, 21H), 2.30 (p, J = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 1.58 (ddd, J = 44.3, 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.23 - 1.01 (m, 32H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【１２５６】

実施例１０３－追加の化合物の合成

以下の表５－Ａに列挙される化合物を、実施例１～１００、詳細な説明に記載される実験手順及び方略、ならびに有機合成の当業者に既知の関連方略及び手順を使用して合成した。表５－Ａはまた、ＬＣ／ＭＳによって観察された各化合物の^{1}Ｈ　ＮＭＲ特性評価データ及び質量対電荷比も列挙する。化学構造は、上記の表１－Ａ、１－Ｃ、及び２－Ｃに提示される。

【表１５－１】

表５－A.

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
86	356/358	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.25 - 6.19 (m, 1H), 6.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 - 5.05 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H).
88	338.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H).
92	292.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.41(q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 1H), 2.43(dt, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 7.6, 5.8 Hz, 1H).
94	332	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H).
95	330.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 6.25 - 6.21 (m, 1H), 6.07 - 6.04 (m, 1H), 5.87 - 5.83 (m, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H).
120	286	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 93.2 Hz, 2H), 5.86 (ddd, J = 6.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.41(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 2.23(dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 13.0, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 1H), 0.26(q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 0.19 - 0.09 (m, 1H).
121	286	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 28.5 Hz, 2H), 6.10 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.11(dt, J = 54.3, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 22.0, 5.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.02 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 1H), 0.37 - 0.28 (m, 1H), 0.24 (d, J = 5.2 Hz, 2H).

【表１５－２】

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
122	607(2M+H+)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 91.9 Hz, 2H), 6.06 (td, J = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18(dt, J = 54.6, 6.3 Hz, 1H), 4.49(dt, J = 23.1, 5.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.44 (m, 2H), 1.40 - 0.72 (m, 1H), 0.49 - 0.12 (m, 4H).
123	308	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 0H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.89 - 6.66 (m, 1H), 6.15 - 6.08 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.14 - 4.91 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H).
129	404	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88(brs, 1H), 7.64(brs, 1H), 6.21-6.14 (m, 2H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.16 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H).
131	324	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87(brs, 1H), 7.63(brs, 1H), 6.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.19-6.14 (m, 2H), 6.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H).
132	324	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89(brs, 1H), 7.64(brs, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20(brs, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54(brs, 1H), 5.08 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H) 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H).
135	324	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 7.2, Hz, 1H), 7.85(brs, 1H), 7.61(brs, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 6.01(brs, 1H), 5.42(brs, 1H), 5.32-5,17 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.13 (s, 3H).
137	328	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.63 (m, 2H), 6.34 - 6.29 (m, 2H), 5.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.45 (m, 1H), 3.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 1H).
138	307	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86(brs, 1H), 7.60(brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 0.5H), 4.89 (m, 0.5H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H).

【表１５－３】

化合物番号	質量スペクトル m/z(M+H)+	^{1}H NMR 化学シフトデータ(ppm)
139	293	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.25-5.11 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H).
161	418.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.37(q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H).
162	309	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.20 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 6.29 - 6.26 (m, 1H), 5.95 - 5.80 (m,1H), 5.53 - 5.27 (m, 2H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 1.24 - 0.98 (m, 3H).
163	313	^{1}H NMR (400 MHz,メタノール-d_4) δ 8.04 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 14.6, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 5.24(dt, J = 53.3, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 19.5, 3.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 4H).
164	308	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.82(brs, 2H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 2H), 5.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02-4.91(m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H).
165	304.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.96(br s, 1H), 7.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72(br s, 1H), 6.35-5.89 (m, 3H), 5.18(dt, J = 5.2, 52 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 4.9, 24 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H).
166	289	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02(brs, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75(brs, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m,1 H), 5.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29-5.09 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H).
172	339	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 3H).
174	415(M-H)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15(q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.84 - 3.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 13.7, 7.0, 4.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 1.13 - 1.07 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 12H).

【１２５７】

実施例１０４－ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための安定した細胞アッセイ

例示的な化合物を、安定した人工イントロンＣｉｓ　ＬＩＮＥ１レポーターアッセイを使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害する能力について試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１２５８】

Ｉ部－安定した人工イントロンＣｉｓ　ＬＩＮＥ１レポーターアッセイの手順

双方向誘導性ＬＩＮＥ１構築物を発現する安定したＨｅＬａ　Ｔｅｔ－Ｏｎ　３Ｇ（Ｔａｋａｒａ、カタログ番号６３１１８３）細胞株を、Ｘｉｅ，Ｙ．ｅｔ　ａｌ．“Ｃｅｌ

ｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｒｅｔｒｏｔｒａｎｓｐｏｓｉｔｉｏｎ ｉｎ ａ ｓｔａｂｌｅ Ｌ１ ｒｅｐｏｒｔｅｒ ｃｅｌｌ ｌｉｎｅ，”Ｍｏｂｉｌｅ ＤＮＡ（２０１３）４：１０に記載されるように生成した。単一細胞クローンを高ルシフェラーゼ発現についてスクリーニングし、最高発現のホタル発現クローンを化合物試験のために選択した。

【１２５９】

試験化合物をＤＭＳＯ中で連続的に希釈し、９６ウェルプレート内にスポッティングした。続いて、ＨｅＬａ Ｌ１人工イントロンレポーター細胞を、化合物含有ウェル（８，０００細胞／ウェル）に播種し、細胞を、５００ｎｇ／ｍＬの最終濃度でドキシサイクリン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号Ｄ９８９１）を用いてレポーター発現のために誘導した。発光を、製造業者の指示に従ってＤｕａｌ－Ｇｌｏ Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ Ａｓｓａｙ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｐｒｏｍｅｇａカタログ番号Ｅ２９４０）を使用して、播種から７２時間後に測定した。ホタルルシフェラーゼ活性を使用して、ＬＩＮＥ１活性を報告した。

【１２６０】

ＩＩ部－結果

結果が、表６、６－Ａ、及び６－Ｂに列挙される。以下の表６、６－Ａ、及び６－Ｂでは、Ａは、≦０．０５０μＭの値を表し、Ｂは、＞０．０５０μＭ～≦０．１００μＭの値を表し、Ｃは、＞０．１００μＭ～≦０．２５０μＭ以下の値を表し、Ｄは、＞０．２５０μＭ～≦１μＭの値を表し、Ｅは、＞１μＭの値を表し、ＮＴ＝未試験である。

【表１６】

表６.

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
1	NT
2	A
3	E
4	E
5	B
6	C
7	E
8	C
9	E
10	E
11	E
12	D
13	D
14	A
15	D
16	D
17	>30
18	E
19	D
20	E
21	D
22	A
23	A
24	D
25	A
26	NT

【表１７－１】

表６－A.

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
27	A
28	E
29	E
30	E
31	A
32	E
33	E
34	>30
35	A
36	E
37	A
38	E
39	D
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	B
46	B
47	A
48	B
49	B
50	A
51	A
52	C
53	D
54	>30
55	E
56	C
57	E
58	B
59	E
60	E

【表１７－２】

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
61	A
62	D
63	D
64	B
65	A
66	D
67	A
68	C
69	A
70	E
71	>30
72	D
73	A
74	A
75	C
76	A
77	A
78	B
79	>30
80	C
81	C
82	A
83	E
84	E
85	B
86	A
88	A
92	A
94	>30
95	>30
106	A
107	A
108	B
109	A
110	D

【表１７－３】

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
111	A
112	A
113	B
114	C
115	A
116	C
119	B
120	D
121	C
122	D
123	B
129	E
131	C
132	E
135	E
137	D
138	>30
139	>30
161	B
162	>30
163	>30
164	D
166	>30
172	A
173	D
174	>30

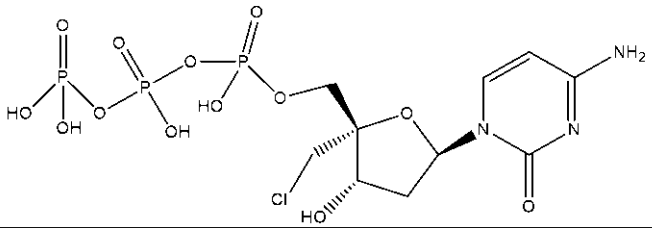
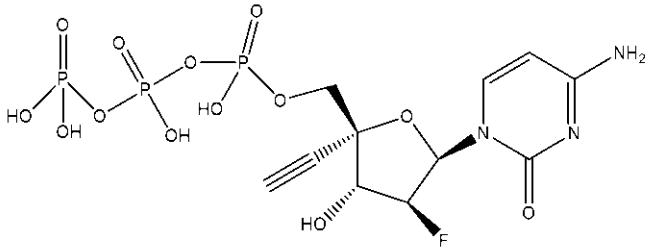
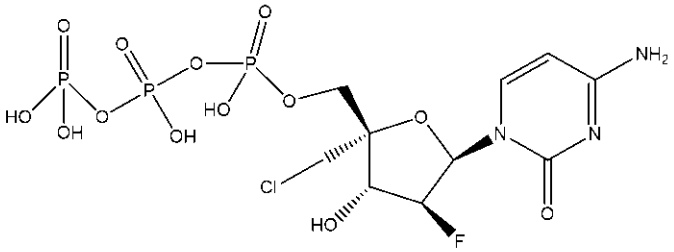
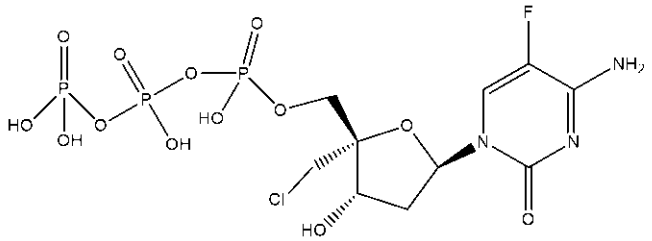
【表１８】

表６－Ｂ：

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
175	A
176	E
177	E
178	B
179	E
180	E

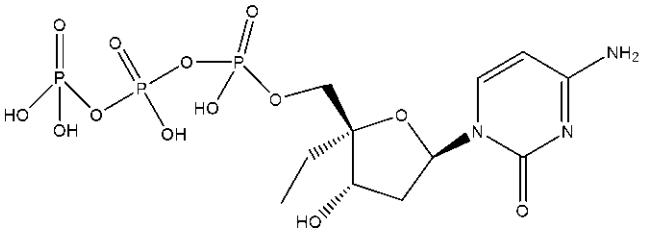
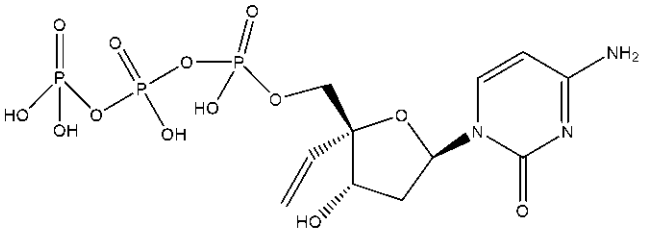
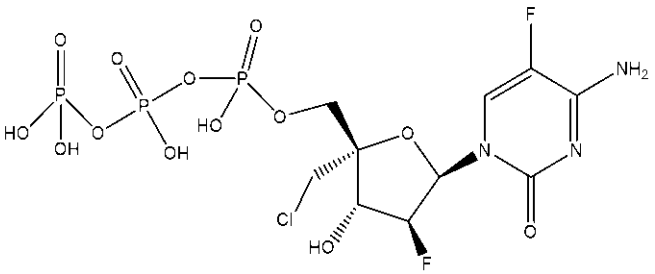
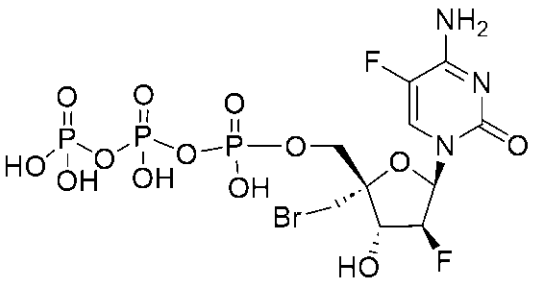
【１２６１】
実施例１０５－ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害するための生化学アッセイ
例示的な三リン酸類似体を、均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを使用して、ＬＩＮＥ１逆転写酵素を阻害する能力について試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。
【１２６２】
Ｉ部－均一時間分解蛍光ＬＩＮＥ１　ＲＴアッセイの手順
ＬＩＮＥ１逆転写酵素均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを、３８４ウェルフォーマットで組換えＭＢＰタグ付きＬＩＮＥ１タンパク質（２３８－１０６１）（Ｄａｉ　Ｌ．ｅｔ　ａｌ．ＢＭＣ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１１；１２：１８の手順に従って生成及び精製された）を用いて実施した。試験化合物をＤＭＳＯ中で連続的に希釈し、アッセイ緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、５０ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭの$MgCl_2$、１０ｍＭのＤＴＴ、ｐＨ８．１）中でさらに希釈して、１％の最終ＤＭＳＯ濃度を達成した。連続的に希釈した化合物を、アッセイ緩衝液中で６４ｎｇ／ウェルのＬＩＮＥ１酵素、５ｎＭの事前アニールされたテンプレート／ビオチン－プライマー対（Ｇｅｎｅｒａｙ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙで合成された）、１０ｎＭのフルオレセイン－１２－ｄＣＴＰ蛍光プローブ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）、及び１μＭのｄＧＴＰ／ｄＡＴＰ／ｄＴＴＰ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と混合した。テンプレート／ビオチン－プライマー配列は、以下のとおりであった：
５’から３’までＧＵＡＡＣＵＡＧＡＧＡＵＣＣＣＵＣＡＧＡＣＣＣＵＵＵＵＡＧＵＣＡＧＡＡＵ（配列番号１）
５’から３’までビオチン－ＴＴＣＴＧＡＣＴＡＡＡＡＧＧＧＴＣＴＧＡＧＧＧＡＴ（配列番号２）。
【１２６３】
２５℃で６０分間インキュベートした後、ＰＰＩ緩衝液（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙ）中の検出試薬（ストレプトアビジン－テルビウムクリプテートを含む２０ｍＭのＥＤＴＡ、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙ）を添加し、混合物を２５℃で３０分間インキュベートした。インキュベーションの終了時に、蛍光を、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０４プレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）上でｅｘ／ｅｍ＝３３７／４８５ｎｍ及びｅｘ／ｅｍ＝３３７／５２０ｎｍにおいて読み取った。５２０／４８５ｎｍでの蛍光比を計算に使用した。０％阻害としてＤＭＳＯ試料、及び１００％阻害として酵素なしを用いて、阻害率を計算した。化合物用量阻害曲線を４パラメータ非線形回帰方程式と適合させることによって、IC_{50}を計算した。
【１２６４】
ＩＩ部－結果
以下の化合物をこのアッセイで試験した：

【表１９】

化合物番号	三リン酸構造	IC_{50}(μM)
2-TP		0.0475
35-TP		0.0137
40-TP		0.831
14-TP		0.272

【１２６５】
以下の追加の三リン酸化合物を作製及び試験した：

【表２０】

化合物番号	三リン酸構造	IC_{50}(μM)
44-TP		0.108
43-TP		0.081
67-TP		0.43
86-TP		1.61

【１２６６】

実施例１０６－ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害するための生化学アッセイ

例示的な三リン酸類似体を、均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを使用して、ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素を阻害する能力について試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１２６７】

Ｉ部－均一時間分解蛍光ＨＥＲＶ－Ｋ　ＲＴアッセイの手順

ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを、３８４ウェルフォーマットでＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素（２－５９６）－８Ｈｉｓタンパク質を用いて実施した。Ｂａｃ－ｔｏ－Ｂａｃ技術（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用して、バキュロウイルスを生成した。ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素配列を含むｐＦａｓｔＢａｃドナープラスミド（ＮＣＢＩ　ＧｅｎＢａｎｋ番号ＡＡＣ６３２９１．１，Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ（１９９９）Ｖｏｌ．７３，Ｎｏ．３，ｐｐ．２３６５－２３７５）を、製造業者の指示に従ってＤＨ１０　Ｂａｃ細胞に形質転換した。次いで、組換えバクミドをクローン的に単離し、リポフェクチンでＳＦ９細胞にトランスフェクトした。ＨＥＲＶ－Ｋ逆転写酵素をＳＦ９昆虫

細胞において発現させ、次いで、固定化金属アフィニティークロマトグラフィー（ＩＭＡＣ）、続いてサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）を使用して精製した。

【１２６８】

試験化合物をＤＭＳＯ中で連続的に希釈し、アッセイ緩衝液（５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、５０ｍＭのＫＣｌ、１０ｍＭの$MgCl_2$、１０ｍＭのＤＴＴ、ｐＨ８．１）中でさらに希釈して、１％の最終ＤＭＳＯ濃度を達成した。連続的に希釈した化合物を、アッセイ緩衝液中で１６ｎｇ／ウェルのＨＥＲＶ－Ｋ酵素、５ｎＭの事前アニールされたテンプレート／ビオチン－プライマー対（Ｇｅｎｅｗａｙ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙで合成された）、１０ｎＭのフルオレセイン－１２－ｄＣＴＰ蛍光プローブ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）、ならびに１ｍＭのｄＧＴＰ、ｄＡＴＰ、及びＤＴＴＰ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）と混合した。テンプレート／ビオチン－プライマー配列は、以下であった：

５’から３’までＧＵＡＡＣＵＡＧＡＧＡＵＣＣＣＵＣＡＧＡＣＣＣＵＵＵＵＡＧＵＣＡＧＡＡＵ（配列番号１）

５’から３’までビオチン－ＴＴＣＴＧＡＣＴＡＡＡＡＧＧＧＴＣＴＧＡＧＧＧＡＴ（配列番号２）。

【１２６９】

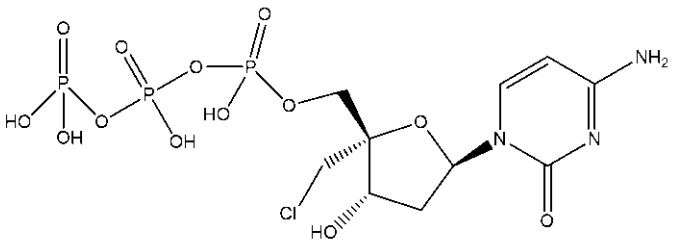
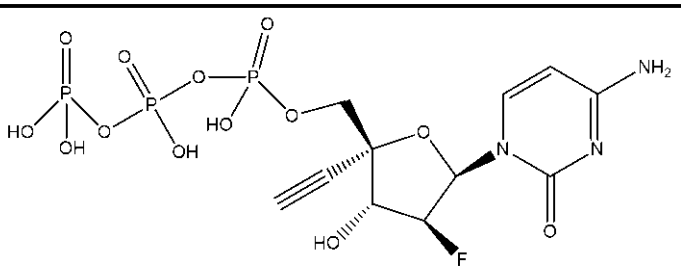
２５℃で３０分間インキュベートした後、ＰＰＩ緩衝液（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙ）中の検出試薬（ストレプトアビジン－テルビウムクリプテートを含む２０ｍＭのＥＤＴＡ、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙ）を添加し、混合物を２５℃で６０分間インキュベートした。インキュベーションの終了時に、蛍光を、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０４プレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）上でｅｘ／ｅｍ＝３３７／４８５ｎｍ及びｅｘ／ｅｍ＝３３７／５２０ｎｍにおいて読み取った。５２０／４８５ｎｍでの蛍光比を計算に使用した。０％阻害としてＤＭＳＯ試料、及び１００％阻害として酵素なしを用いて、阻害率を計算した。化合物用量阻害曲線を４パラメータ非線形回帰方程式と適合させることによって、IC_{50}を計算した。

【１２７０】

ＩＩ部－結果

以下の三リン酸類似体をこのアッセイで試験した。結果が以下の表に示される：＼

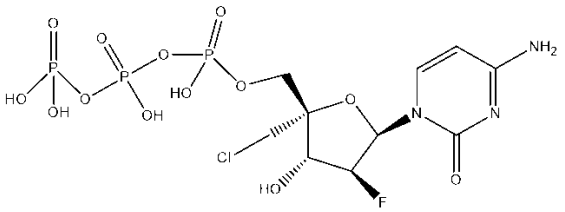
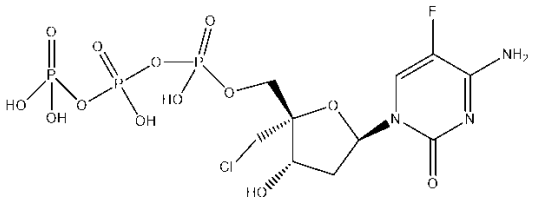
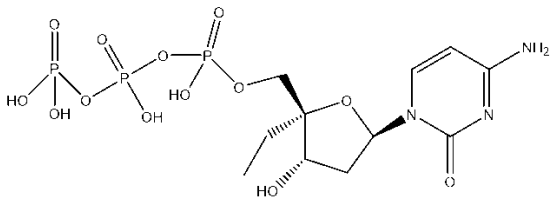
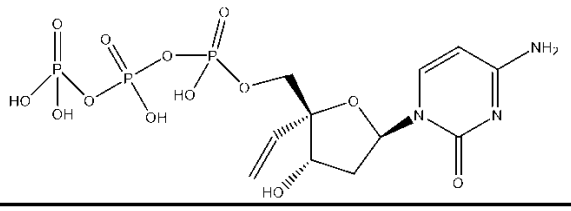
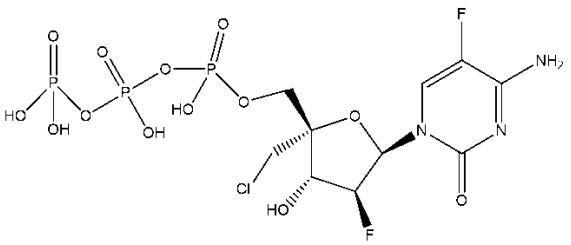
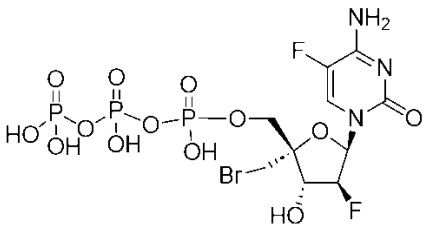
【表２１】

化合物番号	三リン酸構造	IC_{50}(μM)
2-TP		16.97
35-TP		0.013

【１２７１】

以下の追加の三リン酸化合物を作製及び試験した：

【表２２】

化合物番号	三リン酸構造	IC_{50}(μM)
40-TP		>10
14-TP		>10
44-TP		>10
43-TP		4.01
67-TP		>10
86-TP		>10

【１２７２】

実施例１０７－ＴＨＰ１　ＴＲＥＸ１　ＫＯ阻害アッセイ

例示的な化合物を、５－アザ－２’－デオキシシチジンで処理されたＴＨＰ１　Ｄｕａｌ　ＴＲＥＸ１　ＫＯ細胞における１型インターフェロン応答を変化させる能力について試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１２７３】

Ｉ部－手順

ＴＨＰ１　Ｄｕａｌ　ＴＲＥＸ１　ＫＯ細胞をＩｎｖｉｖｏｇｅｎから購入した。ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、ＲＰＭＩ　１６４０、１０％熱不活性

化ウシ胎仔血清、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ、１０μｇ／ｍＬのブラストサイジン、及び１００μｇ／ｍＬのゼオシン中で培養した。ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、試験化合物単独の用量滴定で、または１μＭの５－アザ－２’－デオキシシチジン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号１８９８２５）の存在下で処理した。１型インターフェロン及び細胞生存率を、６日間の処理後に評価した。

【１２７４】

試験化合物のストック溶液をＤＭＳＯ中で調製し、続いて、ＤＭＳＯ中で３倍希釈した。追加の５０倍希釈液を、各希釈液について細胞培地中で調製した。次いで、１０μＬの希釈した試験化合物を９６ウェルプレートに添加した。

【１２７５】

ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、１ｘＰＢＳまたは１μＭの５－アザ－２’－デオキシシチジンのいずれかで処理した。いずれかの処理からの１９０μＬのＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、５０，０００細胞／ウェルで試験化合物滴定を含む９６ウェルプレートの各ウェルに添加した。細胞を、加湿インキュベーター内で３７℃、５％CO_2で６日間インキュベートした。１μＭの５－アザ－２’－デオキシシチジンで処理された細胞を、上記と同じ密度で添加し、加湿インキュベーター内で３７℃、５％CO_2で６日間インキュベートした。６日目に、２５μＬの細胞上清を９６ウェル白壁プレートに移し、続いて、安定剤を含有する５０μＬのＱｕａｎｔｉ－Ｌｕｃ溶液を各ウェルに添加した。発光を、製造業者の指示に従ってプレートリーダー上で検出した。

【１２７６】

２５μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９６８３）溶液を各ウェルに添加し、シェーカー上に室温で１０分間置くことによって、残りの細胞を細胞生存率について評価した。発光を、製造業者の指示に従ってプレートリーダー上で検出した。

【１２７７】

ＩＩ部－結果

結果が以下の表に示される。表において、「Ａ」は、≦０．０５０μＭの値を表し、「Ｂ」は、＞０．０５０μＭ～≦０．１００μＭの値を表し、「Ｃ」は、＞０．１００μＭ～≦０．２５０μＭの値を表し、「Ｄ」は、＞０．２５０μＭ～≦１μＭの値を表し、「Ｅ」は、＞１μＭの値を表し、「ＮＴ」＝未試験である。

【表２３】

表７－Ａ

化合物番号	Ic_{50}(Mm)	化合物番号	Ic_{50}(MM)
1	E	27	E
2	B	28	E
3	NT	29	E
4	E	30	NT
5	E	31	E
6	E	32	E
7	E	33	E
8	E	34	E
9	E	35	D
10	NT	36	NT
11	E	37	E
12	E	38	E
13	E	39	E
14	C	40	E
15	E	41	E
16	E	42	E
17	E	43	E
18	E	44	E
19	E	45	E
20	E	46	E
21	NT	47	E
22	B	48	NT
23	E	49	NT
24	E	50	D
25	E	51	E
26	E		

【表２４－１】

表７－Ｂ

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
52	E
53	E
55	E
56	E
57	E
58	E
60	E
61	E
62	E
63	E
64	E
65	D
66	E
67	D
68	E
69	E
70	E
72	E
73	E
74	E
75	E
76	E
77	E
78	E
80	E
81	E
82	E
85	D
86	E
88	D
92	E
106	D
107	E
108	D

【表２４－２】

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
109	E
110	E
111	B
112	E
113	E
114	E
115	E
116	E
119	E
120	E
121	E
122	E
123	E
131	E
137	E
161	B
164	E
165	D
172	E
173	E
175	D
176	E
177	E
178	E
179	E
180	E

【１２７８】
実施例１０８－Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおけるインビボデシタビンチャレンジモデル
　例示的な化合物を、デシタビンで治療されたＣ５７ＢＬ／６マウスにおけるインターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）応答を変化させる能力について試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。
【１２７９】
Ｉ部－化合物２３の手順
　２０匹の９～１１週齢Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、少なくとも５日間実験室に馴化させた。化合物２３を、経口投与のために０．５％メチルセルロース溶液中で調製した。デシタビン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を滅菌ＰＢＳ（ｐＨ７．４）に溶解させ、溶液の調製の３０分以内に投与した。化合物及びデシタビンの両方の用量を、０日目から４日目まで毎日、１日１回投与した。
【１２８０】

０日目に、マウスを５匹のマウスの５つの群に分け、第１の用量のデシタビン（腹腔内、５ｍｇ／ｋｇ）及び化合物２３を与えた。投与群は、以下であった：

【表２５】

群	化合物23用量 (mg/kg)	デシタビン用量(mg/kg)
PBS	0	0
デシタビン対照	0	5
1	0.6	5
2	2.0	5
3	6.0	5

【１２８１】

デシタビン及び化合物２３を、０日目から４日目まで毎日投与した。すべてのマウスを、４日目の最後の用量投与から１時間後に安楽死させた。脾臓、肝臓、及び末端結腸を、各動物から血漿とともに収集した。Ｄｅｌｔａ　ＣＴ法を使用してＧＡＰＤＨ遺伝子に最初に正規化することによって、インターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）発現の倍率変化を計算した。ＣＴ（目的の遺伝子）－ＣＴ（参照遺伝子）を計算して、すべての試料についてデルタＣＴを生成した。次いで、Ｌｏｇ２（デルタＣＴ（対照）－デルタＣＴ（実験）を求めることによって、倍率変化を計算した。この実施例における対照は、ＰＢＳ対照動物群であった。Ｔａｑｍａｎデュプレックスアッセイを使用して、ＧＡＰＤＨ対ＩＦＩＴ２のレベルを決定した。

【１２８２】

ＩＩ部－化合物２のための手順

２０匹の９～１１週齢Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、少なくとも５日間実験室に馴化させた。化合物２を、経口投与のためにＰＢＳ（最終ｐＨ４．５）中の２０％ＰＥＧ４００中で調製した。デシタビン（Ｓｉｇｍａ）を滅菌ＰＢＳ（ｐＨ７．４）に溶解させ、溶液の調製の３０分以内に投与した。化合物２及びデシタビンの両方の用量を１日１回投与した。

【１２８３】

０日目に、マウスを５匹のマウスの５つの群に分け、第１の用量のデシタビン及び化合物２を与えた。投与群は、以下であった：

【表２６】

群	化合物2用量(mg/kg)	デシタビン用量(mg/kg)
PBS	0	0
デシタビン対照	0	5
1	1	5
2	10	5
3	100	5

【１２８４】

デシタビン（腹腔内、５ｍｇ／ｋｇ）及び化合物２を、１日目から４日目まで毎日投与した。すべてのマウスを、４日目の最後の用量投与から１時間後に安楽死させた。腎臓を採取し、液体窒素中で瞬間凍結させ、血漿（ＥＤＴＡ）を生物分析のために収集した。Ｄ

ｅｌｔａ　ＣＴ法を使用してＧＡＰＤＨ遺伝子に最初に正規化することによって、インターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ、具体的にはＩＲＦ７及びＭＸ１）発現の倍率変化を計算した。ＣＴ（目的の遺伝子）－ＣＴ（参照遺伝子）を計算して、すべての試料についてデルタＣＴを生成した。次いで、Ｌｏｇ２（デルタＣＴ（対照）－デルタＣＴ（実験）を求めることによって、倍率変化を計算した。この実施例における対照は、ＰＢＳ対照動物群であった。個々のプライマーを使用して標的遺伝子を増幅した。

【１２８５】

ＩＩＩ部－結果

デシタビンの反復投与は、対照動物の脾臓においてインターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）応答を誘導する（図１Ａ及び図１Ｂを参照されたい）。化合物２の投与は、ＩＳＧ応答の変化を示す（図２Ａを参照されたい）。化合物２の投与はまた、ＩＳＧ応答の変化も示す（図２Ｂ及び２Ｃを参照されたい）。

【１２８６】

ＩＶ部－ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるインビボデシタビンチャレンジモデル

３０匹の９～１１週齢ＢＡＬＢ／ｃマウスを、少なくとも５日間実験室に馴化させた。化合物２、４０、及び６７を、経口投与のために２０％ＰＥＧ４００（ｐＨ３．５）溶液中で調製し、化合物を毎日の投与の３０分以下前に調製した。デシタビン（Ｓｉｇｍａ）を滅菌ＰＢＳ（ｐＨ７．４）に溶解させ、溶液の調製の３０分以内に投与した。化合物及びデシタビンの両方の用量を、０日目から４日目まで毎日、１日１回投与した。

【１２８７】

０日目に、マウスを５匹のマウスの７つの群に分け、第１の用量のデシタビン（腹腔内、５ｍｇ／ｋｇ）及び化合物を与えた。投与群は、以下の表のとおりであった（すべての用量はｍｇ／ｋｇ単位）：

【表２７】

群	デシタビン	化合物 2	化合物 40	化合物 67
PBS	0	0	0	0
対照	5	0	0	0
1	5	0	0	0
2	5	100	0	0
3	5	0	100	0
4	5	0	0	30
5	5	0	0	100

【１２８８】

デシタビン（腹腔内、５ｍｇ／ｋｇ）及び化合物２、４０、または６７を、１日目から４日目まで毎日投与した。すべてのマウスを、４日目の最後の用量投与から１時間後に安楽死させた。脾臓及び腎臓を採取し、液体窒素中で瞬間凍結させ、血漿（ＥＤＴＡ）を生物分析のために収集した。総ＲＮＡを、ＰｕｒｅＬｉｎｋ　ＲＮＡ　Ｍｉｎｉキット（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して単離し、ＴｒｕＳｅｑ　Ｓｔｒａｎｄｅｄ　ｍＲＮＡプラットフォーム（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）を使用してＲＮＡｓｅｑのために調製した。５０Ｍ鎖リードを、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＨｉＳｅｑシステム上で収集した。データを以下のように分析した：ＲＮＡ配列決定リードを、ＳＴＡＲ　ＲＮＡ－ｓｅｑアライナーを使用してｈｇ３８参照ゲノムに整列させた（Ｄｏｂｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１３）。各転写産物の発現を、各転写産物についてＳａｌｍｏｎ（Ｐａｔｒｏ，ｅｔ　ａｌ．２０１５）ＴＰＭ値を使用して定量化した。これらの転写産物レベルのＴＰＭ値を遺伝子によって集計して、遺伝子レベルのＴＰＭ値を得て、これらの値をログ変換した。ＢｉｏＭａｒｔ（

Ｋｉｎｓｅｌｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２０１１）を使用して、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９からのヒトゲノムにおけるＩＳＧ関連遺伝子のリスト内の各遺伝子のマウスオルソログを同定した。各試料のＩＳＧスコアを、このＩＳＧ遺伝子セット内のすべての遺伝子にわたる対数変換ＴＰＭ値の中央値として計算した。

【１２８９】

Ｖ部－結果

デシタビンの反復投与は、対照動物の脾臓においてインターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）応答を誘導する（図１Ａ及び図１Ｂを参照されたい）。Ｃ５７ＢＬ／６マウスでは、化合物２３の投与は、ＩＳＧ応答の変化を示す（図２Ａを参照されたい）。Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおける化合物２の投与はまた、ＩＳＧ応答の変化も示す（図２Ｂ及び２Ｃを参照されたい）。

【１２９０】

ＢＡＬＢ／ｃマウスでは、化合物２（図２Ｄ）、化合物４０（図２Ｅ）、３０ｍｇ／ｋｇにおける化合物６７（図２Ｆ）、及び１００ｍｇ／ｋｇにおける化合物６７（図２Ｇ）の投与は、脾臓及び腎臓におけるＩＳＧスコアの変化を示す。

【１２９１】

実施例１０９－Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスモデル

例示的な化合物を、Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスモデルにおけるインターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）応答を変化させる能力について試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１２９２】

Ｉ部－化合物２のための手順

９匹の８～１０週齢Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスを、少なくとも５日間実験室に馴化させた。化合物２を、経口投与のために２０％ＰＥＧ４００（ｐＨ３．５）溶液中で毎日調製した。化合物２を５日間投与した。

【表２８】

群	株	化合物２ (mg/kg)	ビヒクルを受領したか?
対照	C57BL/6	0	はい
1	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	0	はい
2	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	100	はい

【１２９３】

化合物２を、１日目から５日目まで毎日投与した。すべてのマウスを、５日目の最後の用量投与から１時間後に安楽死させた。心臓及び皮膚を採取し、液体窒素中で瞬間凍結させ、血漿（ＥＤＴＡ）を生物分析のために収集した。総ＲＮＡを単離し、各試料のＩＳＧスコアを実施例１０８のＩＩＩａ部のように決定した。

【１２９４】

ＩＩ部－化合物６７のための手順

１５匹の６～８週齢Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／Ｇｐｔマウスを、少なくとも５日間実験室に馴化させた。化合物６７を、経口投与のために２０％ＰＥＧ４００（ｐＨ３．５）溶液中で毎日調製した。化合物２を５日間投与した。

【表２９】

群	株	化合物 67mg/kg	ビヒクルを受領したか?
対照	C57BL/6	0	はい
1	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	0	はい
2	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	100	はい

【１２９５】
化合物６７を、１日目から５日目まで毎日投与した。すべてのマウスを、５日目の最後の用量投与から１時間後に安楽死させた。心臓及び皮膚を採取し、液体窒素中で瞬間凍結させ、血漿（ＥＤＴＡ）を生物分析のために収集した。総ＲＮＡを単離し、各試料のＩＳＧスコアを実施例１０８のＩＩＩａ部のように決定した。
【１２９６】
ＩＩＩ部－結果
Ｂ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／ＧｐｔはＩＳＧスコアを有する（図８Ａ）。化合物２の反復投与は、心臓及び皮膚においてＢ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／ＧｐｔのＩＳＧスコアを低下させる（図８Ｂ）。化合物６７の反復投与は、心臓及び皮膚においてＢ６／ＪＧｐｔ－Ｔｒｅｘ１ｅｍ１Ｃｄ１１９４／ＧｐｔのＩＳＧスコアを低下させる（図８Ｃ）。
【１２９７】
実施例１１０－デシタビン刺激ヒトＰＢＭＣアッセイ
Ｉ部－手順
ＥａｓｙＳｅｐ緩衝液（３２ｍＬ、ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号２０１４４）を使用して、穏やかに混合しながら８ｍＬのＬＲＳＣバフィーコート（新鮮なＬｅｕｋｏｐａｋ由来）を希釈した。希釈したバフィーコート（２０ｍＬ）を２本のＳｅｐＭａｔｅ ５０チューブの各々の中に移し、チューブを１５ｍＬのＬｙｐｈｏｐｒｅｐ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ、カタログ番号０７８５１）密度勾配で充填した。次いで、ブレーキをオンにした状態で、ＳｅｐＭａｔｅチューブを室温で１２００Ｇにおいて１０分間遠心分離した。新しい５０ｍＬの円錐形チューブに迅速に注ぎ入れることによって、上清の最上層をＳｅｐＭａｔｅチューブ内に収集した。ＰＢＭＣを、３００Ｇで５分間遠心分離することによってＥａｓｙＳｅｐ緩衝液で２回洗浄した。細胞を３０ｍＬのＥａｓｙＳｅｐに再懸濁させ、ブレーキをオフにした状態で１００Ｇで５分間遠心分離し、血小板を除去した。次いで、細胞を６ｍＬの１ｘ ＲＢＣ溶解緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に再懸濁させ、３７℃で５分間インキュベートした。次いで、２５ｍＬのＥａｓｙＳｅｐ緩衝液をチューブの中に混合し、３００Ｇで５分間遠心分離した。細胞を１０ｍＬのＥａｓｙＳｅｐ緩衝液に再懸濁させ、次いで、細胞をＣｅｌｌｏｍｅｔｅｒ（ＡＯ／ＰＩ）で計数した。ＰＢＭＣを、3×10^{6}／ｍＬでＲＰＭＩ１６４０（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）＋１０％ＦＢＳ（ＨｙＣｌｏｎｅ）＋ｐ／ｓに再懸濁させた。次いで、ＰＢＭＣ（１００μＬ、３００，０００個のＰＢＭＣ）を、アッセイが開始される１日前に、４℃の１００μＬの抗ＣＤ３抗体（ＰＢＳ中１０μｇ／ｍＬ、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）またはＰＢＳでプレコーティングされた９６ウェル平底マイクロプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に播種した。
【１２９８】
各ウェルに、以下の溶液を添加した。１）１００μＬの細胞（ウェル当たりの最終細胞数は3×10^{5}細胞／ウェルである）；２）２５μＬの抗ＣＤ２８抗体（５μｇ／ｍＬの最終濃度、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）を６回、３）２５μＬのデシタビン（１０μＭの最終濃度）を６回、及び４）ＤＭＳＯ中の化合物を、ｄ３００ｅデジタルディスペンサー（Ｔｅ

ｃａｎ）を用いて各ウェルに直接分注した。各ウェルのＤＭＳＯの最終濃度を、０．３％に正規化した。プレートを、撹拌することなく３７℃で５日間インキュベートした。試料をインキュベーションから１２０時間後に収集し、Ｕ－ＰＬＥＸ　Ｈｕｍａｎ　ＩＦＮ－β　Ａｓｓａｙ　Ｓｅｃｔｏｒ（５ＰＬ）（ＭＳＤ、カタログ番号Ｋ１５１ＶＩＫ－２）を使用して、ＩＦＮ－β及びＩＬ－２レベルを決定した。

【１２９９】

５日後、プレートを１００ｘＧで５分間回転させた。上清（１００μＬ）を、上記のＭＳＤアッセイを使用したインターフェロンβ（ＩＦＮ－β）分析のために収集し、任意の残留上清を－８０℃で保存した。細胞生存率をチェックして、細胞死が検出されたＩＦＮ－βレベルに影響を及ぼしたかどうかを決定した。

【１３００】

ＩＩ部－結果

化合物２、２３、２５、及び４０を、この実験で試験した。結果が図３Ａ及び３Ｂに示される。化合物４０が、より高い濃度でいくつかの細胞生存率損失を示したため、チャートに示されているＩＦＮ－βの低減は、この細胞生存率損失の影響を受ける。図３Ａは、高いレスポンダー（試験された５人のドナーのうちの２人からのＰＢＭＣを表す）を表し、図３Ｂは、中等度のレスポンダー（試験された５人のドナーのうちの２人からのＰＢＭＣを表す）を表す。１人のＰＢＭＣドナーは、デシタビンによるインターフェロン応答の励起から効果をほとんどまたはまったく示さなかった（データは示されていない）。化合物２及び４０は、ＩＦＮ－βの阻害を示したが、化合物４０はまた、より高い用量で細胞死も示した。これらの結果は、自己免疫障害の治療における当該化合物の使用のための支持を提供する。化合物２３及び２５は、免疫系の活性化を示すＩＦＮ－βの産生を活性化した。これらの結果は、がんの治療における当該化合物の使用のための支持を提供する。

【１３０１】

実施例１１１－ＨａＣａＴ細胞におけるＵＶＢ誘導ｐＴＢＫ１の分析

Ｉ部－手順

ｐＴＢＫ１は、炎症応答を調節する際に重要なシグナル伝達分子である。ＨａＣａＴ細胞を、ＨａＣａＴ培地（ＤＭＥＭ、最適化された１ｘ（Ａｄｄｅｘ　Ｂｉｏ）＋１％ペニシリンストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ）＋５％熱不活性化ウシ胎仔血清（Ｇｉｂｃｏ））中で約１００ｋ／ウェルの密度において６ウェルプレートに播種した。次いで、細胞を３７℃で一晩培養した。翌日、細胞を試験化合物で処理した。各試験化合物を希釈し、培地アリコートに添加して、所望の濃度を提供した。試験化合物＋培地混合物を添加するために、各ウェルから等量の培地を吸引し、次いで、試験化合物を投与した培地で補充した。次いで、細胞を、ＵＶＢ曝露の前に化合物処理を伴ってさらに７２時間培養した。

【１３０２】

次いで、培地をウェルから吸引し、残りの細胞は各ウェル内で少なくとも８０％コンフルエントであった。次いで、１ｍＬのＰＢＳを各ウェルに添加し、次いで、プレートをＵＶＢランプの下に配置した。ＵＶＢセンサーをプレートの近くに位置付けて、プレートの曝露を位置合わせした。細胞を、０．１ｍＪ／ｃｍ２に達するまでＵＶＢ光に曝露した。次に、プレートを覆い、処理のために滅菌フードに移した。

【１３０３】

ＰＢＳをウェルから吸引し、ウェルを３ｍＬの新鮮培地で補充した。次いで、細胞をさらに２４時間培養し、試料をＵＶＢ曝露の２４時間後に処理した。試料を処理するために、培地を吸引し、プレートを氷の上に置き、細胞を冷たいＰＢＳで洗浄し、次いで、これを吸引した。さらに１ｍＬの冷ＰＢＳを各ウェルに添加した。次いで、細胞を冷たいＰＢＳ溶液中で擦り落とし、氷上の円錐形チューブに移した。次いで、細胞を≧１０００ＲＣＦにおいて４℃で５分間回転させた。次いで、細胞を１ｍＬの冷たいＰＢＳに再懸濁させ、微小遠心管に移した。細胞を≧１０００ＲＣＦにおいて４℃でさらに５分間回転させ、ＰＢＳを吸引した。細胞ペレットを溶解のために調製した。

【１３０４】

ＲＩＰＡ溶解緩衝液＃ＢＰ－１１５、Ｂｏｓｔｏｎ ＢｉｏＰｒｏｄｕｃｔｓ）を、Ｈａｌｔプロテアーゼ及びリン酸阻害剤カクテル（＃７８４４０、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）に添加し、混合物を氷上で冷却した。約３０μＬの溶解緩衝液混合物を細胞に添加した。試料を簡潔にボルテックスし、次いで、氷上で少なくとも１５分間インキュベートした。次いで、細胞を≧１０００ＲＣＦにおいて４℃で５分間回転させ、上清を清潔なチューブに移した。Ｐｉｅｒｃｅ（商標）Ｒａｐｉｄ Ｇｏｌｄ ＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ ＃ＡＦ３２２５（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）を使用して、細胞溶解物のタンパク質濃度を測定した。ＥＬＩＳＡ分析を、以下のキットのうちの１つを使用して、選択された試料上で実行した：

ａ．ＦａｓｔＳｃａｎ（商標）Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＴＢＫ１／ＮＡＫ（Ｓｅｒ１７２）ＥＬＩＳＡキット＃４６９４８（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

ｂ．ＦａｓｔＳｃａｎ（商標）Ｔｏｔａｌ ＴＢＫ１／ＮＡＫ ＥＬＩＳＡキット＃１５８１６（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

ｃ．ＦａｓｔＳｃａｎ（商標）Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＳＴＩＮＧ（Ｓｅｒ３６６）ＥＬＩＳＡキット＃８２０８３（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

ｄ．ＦａｓｔＳｃａｎ（商標）Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＩＲＦ－３（Ｓｅｒ３９６）ＥＬＩＳＡキット＃５０３８６（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

ｅ．ＦａｓｔＳｃａｎ（商標）Ｔｏｔａｌ ＩＲＦ－３ ＥＬＩＳＡキット＃２９７７１（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）

ｆ．Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＮＡＫ／ＴＢＫ１（Ｓ１７２）ＥＬＩＳＡキット（ａｂ２７９５２）（Ａｂｃａｍ）

ｇ．Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＩＲＦ３（Ｓ３８６）ＥＬＩＳＡキット（ａｂ２７９８３３）（Ａｂｃａｍ）

【１３０５】

ＩＩ部－結果

図４Ａは、ＵＶＢ曝露の有無別、及びｃＧＡＳ阻害剤Ｇ１４０（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）の投与の有無別のベースラインｐＴＢＫ１ Ｓｅｒ１７２アッセイ読み取り値を示す。化合物２、１４、４０、及び４４もこのアッセイで試験され、結果として生じた用量反応曲線が図４Ｂ及び４Ｃに示される。化合物１４は、３０μＭ以上の濃度で細胞毒性を示した。試験されたすべての化合物は、処理から７２時間後に、ベースライン及びＵＶＢ誘導リン酸化ＴＡＮＫ結合キナーゼ１（ｐＴＢＫ１）の両方の用量依存性調節を示した。ＴＢＫ１産生のＵＶＢ刺激あり及びＵＶＢ刺激なしの両方で見られる、本発明の化合物との接触後のｐＴＢＫ１レベルの低減は、本発明の化合物の投与時の炎症の低減、したがって、本明細書に記載される自己免疫疾患の治療を支持する。

【１３０６】

IC_{50}値が決定応答曲線に基づいて決定され、それらのデータが以下の表８に提示される。表において、「Ａ」は、≦０．５０μＭの値を表し、「Ｂ」は、＞０．５０μＭ～≦２．０μＭの値を表し、「Ｃ」は、＞２．０μＭ～≦５．０μＭの値を表し、「Ｄ」は、＞５．０μＭ～≦１０μＭの値を表し、「Ｅ」は、＞１０μＭの値を表す。

【表３０】

表８．

化合物番号	$IC_{50}(\mu M)$
2	A
14	B
67	C
40	C
85	D
72	D
12	E
13	E
15	E
16	E
19	E
21	E
51	E
61	E
88	E
44	E

【１３０７】
実施例１１２－デシタビン誘導ＩＦＮを用いたＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＴＲＥＸ１ＫＯ異種移植片の生成
デシタビン依存性ＩＦＮ誘導を示したマウスにおいてＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片を生成する能力を試験した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。
【１３０８】
Ｉ部－デシタビン誘導ＩＦＮを用いてＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＴＲＥＸ１　ＫＯ異種移植片を生成するための手順
ＣＢ－１７　ＳＣＩＤ雌マウスに、マトリゲルを含む２００μｌのＰＢＳ（１：１）中の１０００万個のＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を皮下接種した。腫瘍体積が３５０～４００mm^3に達したときにマウスを無作為化し、試料採取時点当たりＮ＝３でグループ化した。次いで、ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片腫瘍を保有するマウスに、ビヒクルまたはデシタビン（ＤＡＣ）を、１日目に開始して４日間、５ｍｇ／ｋｇ　ＩＰで１日１回投与した。デシタビンを、ｐＨ７．４の滅菌ＰＢＳ中で製剤化した。腫瘍を２日目に開始して４日間毎日採取し、ＰＢＳで５０Ｈｚにおいて５分間粉砕し、５分毎にボルテックスしながら氷の上で３０分間保持した。次いで、腫瘍溶解物を遠心分離し、Ｐｉｅｒｃｅ（商標）ＢＣＡタンパク質アッセイキットを使用してタンパク質濃度を測定した。等量のタンパク質を９６ウェル黒色プレートに添加し、ルシフェラーゼシグナルを、製造業者の指示に従ってＱＵＡＮＴＩ－Ｌｕｃ（商標）検出培地を使用して測定した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）２１０５マルチモードプレートリーダーを使用して、発光を測定した。
【１３０９】

ＩＩ部－結果

実験結果が図５に描写される。データを２日目のインターフェロンシグナルに対して正規化した。図５では、「２日目　４時間」は、腫瘍がデシタビン投与から４時間後に採取された、２日目からのインターフェロンデータを描写し、「３日目　４時間」は、腫瘍がデシタビン投与から４時間後に採取された、３日目からのインターフェロンデータを描写し、「４日目　４時間」は、腫瘍がデシタビン投与から４時間後に採取された、４日目からのインターフェロンデータを描写し、「４日目　２４時間」は、腫瘍が４日目の最終デシタビン投与から２４時間後に採取された、５日目からのインターフェロンデータを描写する。

【１３１０】

マウスへのデシタビン投与は、経時的にＴＨＰ１腫瘍におけるインターフェロンシグナルの増加につながる。

【１３１１】

実施例１１３－ＴＨＰ１　ＴＲＥＸ１　ＫＯ異種移植片におけるＩＦＮ産生を変化させるためのアッセイ

例示的な化合物２、２５、及び４０を、マウスのＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片におけるＩＦＮレベルを変化させる能力について試験した。アッセイ手順が以下に記載される。

【１３１２】

Ｉ部－ＴＨＰ１　ＴＲＥＸ１　ＫＯ異種移植片におけるＩＦＮ産生を変化させるための手順

ＣＢ－１７　ＳＣＩＤ雌マウスに、マトリゲルを含む２００μｌのＰＢＳ（１：１）中の１０００万個のＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を皮下接種し、腫瘍体積が３５０～４００ｍｍ^{3}に達したときにグループ化した。次いで、ＴＨＰ１　Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片腫瘍を保有するマウスを５つの群に分離した。３つの群に、（１）デシタビン（ＤＡＣ）を５ｍｇ／ｋｇ　ＩＰで、１日１回、４日間、及び（２）試験化合物を１０、３０、または１００ｍｇ／ｋｇで、ＰＯ、１日１回、４日間投与した。１つの群に、デシタビン（ＤＡＣ）を、５ｍｇ／ｋｇ　ＩＰで、１日１回、４日間投与し、試験化合物ビヒクル対照を投与した。最後の群に、試験化合物からのビヒクル対照及びデシタビンからのビヒクル対照の両方を投与した。デシタビンを、ｐＨ７．４の滅菌ＰＢＳ中で製剤化し、化合物２、２５、及び４０を、ＰＢＳ中の２０％ＰＥＧ４００中で製剤化した。

【１３１３】

腫瘍を４日目に投与された最後の用量の２４時間後に採取し、ＰＢＳ中で５０Ｈｚにおいて５分間粉砕し、５分毎にボルテックスしながら氷の上で３０分間保持した。次いで、腫瘍を遠心分離し、Ｐｉｅｒｃｅ（商標）ＢＣＡタンパク質アッセイキットを使用してタンパク質濃度を測定した。等量のタンパク質を９６ウェル黒色プレートに添加し、ルシフェラーゼシグナルを、製造業者の指示に従ってＱＵＡＮＴＩ－Ｌｕｃ（商標）検出培地を使用して測定した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）２１０５マルチモードプレートリーダーを使用して、発光を測定した。

【１３１４】

ＩＩ部－結果

実験結果が図６に描写される。データをビヒクル群からのインターフェロンシグナルに対して正規化した。図６では、「４日目　２４時間」は、腫瘍が４日目の最終デシタビン及び試験化合物投与から２４時間後に採取された、５日目からのインターフェロンデータを描写する。

【１３１５】

化合物２及び４０は、ＴＨＰ１腫瘍におけるＤＡＣ誘導ＩＦＮシグナルの強力な阻害を示した。

【１３１６】

実施例１１４－ＴＨＰ１　ＴＲＥＸ１　ＫＯ阻害アッセイ－併用投与

例示的な化合物を試験して、５－アザ－２’－デオキシシチジンで処理されたＴＨＰ１Ｄｕａｌ　ＴＲＥＸ１　ＫＯ細胞における１型インターフェロン応答に対する２つの化合物の併用投与の効果を決定した。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１３１７】

Ｉ部－手順

ＴＨＰ１　Ｄｕａｌ　ＴＲＥＸ１　ＫＯ細胞をＩｎｖｉｖｏＧｅｎから購入した。ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、ＲＰＭＩ　１６４０、１０％熱不活性化ウシ胎仔血清、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ、１０μｇ／ｍＬのブラストサイジン、及び１００μｇ／ｍＬのゼオシン中で培養した。ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、１μＭの５－アザ－２’－デオキシシチジン（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号１８９８２５）の存在下で試験化合物の用量滴定で処理した。１型インターフェロン及び細胞生存率を、５日間の処理後に評価した。

【１３１８】

試験化合物スタンピジン及び化合物２のストック溶液をＤＭＳＯ中で調製し、続いて、ＤＭＳＯ中で３倍希釈した。プレートを、ｙ軸上にスタンピジン（最終濃度３μＭ～０．０００３μＭ）、ｘ軸上に化合物２（最終濃度０．３μＭ～０．０００００３μＭ）がある試験化合物濃度のマトリックスを用いて調製した。追加の５０倍希釈液を、各希釈液について細胞培地中で調製した。次いで、１０μＬの希釈した試験化合物を３８４ウェルプレートに添加した。

【１３１９】

ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を、１μＭの５－アザ－２’－デオキシシチジンで処理した。ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞（５０μＬ）を、１０，０００細胞／ウェルで試験化合物滴定を含む３８４ウェルプレートの各ウェルに添加した。細胞を、加湿インキュベーター内で３７℃、５％CO_2で５日間インキュベートした。５日目に、２０μＬの細胞上清を３８４ウェル白壁プレートに移し、続いて、安定剤を含有する５０μＬのＱＵＡＮＴＩ－ＬＵＣ溶液を各ウェルに添加した。発光を、製造業者の指示に従ってプレートリーダー上で検出した。インターフェロンの阻害率を、以下の分析を使用して計算した：（平均ＤＭＳＯ－試料）／（平均ＤＭＳＯ平均３０μＭのスタンピジン）×１００。

【１３２０】

３０μｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９６８３）溶液を各ウェルに添加し、シェーカー上に室温で１０分間置くことによって、残りの細胞を細胞生存率について評価した。発光を、製造業者の指示に従ってプレートリーダー上で検出した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏを使用した細胞生存率の阻害率を、以下の分析を使用して計算した：（平均ＤＭＳＯ－試料）／（平均ＤＭＳＯ－平均２０μＭの生存率制御試薬）×１００。

【１３２１】

ＩＩ部－結果

併用分析を、Ｔｗａｒｏｇ，Ｎ．Ｒ．，ｅｔ　ａｌ．Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｒｅｐｏｒｔｓ　６：２５５２３　（ＤＯＩ：１０．１０３８／ｓｒｅｐ２５５２３）によるＢｉｖａｒｉａｔｅ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｔｏ　Ａｄｄｉｔｉｖｅ　ＩｎｔｅｒａｃｔｉｎｇＤｏｓｅ（ＢＲＡＩＤ）を使用して実施した。最良のＢＲＡＩＤ適合は、ｋ２．００（０．５８３～３．６４）であると決定され、ｋ＞０は相乗作用を示し、ｋ＝０は相加作用を示し、ｋ＜０は拮抗作用を示す。増強モデリング曲線は、スタンピジンの４つの濃度における化合物２の増強について（図７Ａ）、及び化合物２の４つの濃度におけるスタンピジンの増強について（図７Ｂ）提供される。追加的に、EC_{50}シフトが計算され、以下の表に提示される。

【表３１】

スタンピジン(μM)	化合物２の EC_{50}(μM)
0	0.040
0.001	0.0335
0.01	0.0203
0.1	0.00015

【表３２】

化合物２(μM)	スタンピジンの EC_{50}(μM)
0	0.115
0.0001	0.103
0.001	0.080
0.01	0.029

【１３２２】
実施例１１５－ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１マウス異種移植片におけるＩＦＮ産生を変化させるためのアッセイ
例示的な化合物６７を、マウスのＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片におけるＩＦＮレベルを変化させる能力について試験した。アッセイ手順が以下に記載される。
【１３２３】
Ｉ部－ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１異種移植片におけるＩＦＮ産生を変化させるための手順
ＣＢ－１７　ＳＣＩＤ雌マウスに、マトリゲルを含む２００μｌのＰＢＳ（１：１）中の１０００万個のＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＥＸ１細胞を皮下接種し、腫瘍体積が平均３４０mm^3に達したときに試料採取時点当たりＮ＝５でグループ化した。６つの群に、（１）デシタビン（ＤＡＣ）を５ｍｇ／ｋｇ　ＳＣで、１日回、５日間、及び（２）化合物６７を６回用量（０．３ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ、１ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ、３ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ、１０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ、３０ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ、１００ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ）のうちの１つで、１日１回、５日間同時投与した。２つの追加の群に、（１）デシタビン及び試験化合物ビヒクル対照をＳＣ＋ＰＯで、１日１回、５日間、及び（２）デシタビンを５ｍｇ／ｋｇ　ＳＣで、１日１回、５日間投与した。デシタビンを、ｐＨ７．４の滅菌ＰＢＳ中で製剤化した。試験化合物を、５０ｍＭのクエン酸緩衝液（ｐＨ４．５）中の２０％ＨＰＢＣＤ中で製剤化した。
【１３２４】
腫瘍を５日目に投与された最後の用量の４時間後に採取し、ＰＢＳ中で５０Ｈｚにおいて５分間粉砕し、５分毎にボルテックスしながら氷の上で３０分間保持した。次いで、腫瘍を遠心分離しＰｉｅｒｃｅ（商標）ＢＣＡタンパク質アッセイキットを使用してタンパク質濃度を測定した。等量のタンパク質を９６ウェル黒色プレートに添加し、ルシフェラーゼシグナルを、製造業者の指示に従ってＱＵＡＮＴＩ－Ｌｕｃ（商標）検出培地を使用して測定した。ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）２１０５マルチモードプレートリーダーを使用して、発光を測定した。
【１３２５】
ＩＩ部－結果

実験結果が図９に描写される。データをビヒクル群からのインターフェロンシグナルに対して正規化した。図９では、ＩＦＮシグナルを、５日目の最終デシタビン及び試験化合物投与から４時間後にマウスから採取された腫瘍において測定した。

【１３２６】

化合物６７は、ＴＨＰ１腫瘍におけるＤＡＣ誘導ＩＦＮシグナルの用量応答阻害を示した。

【１３２７】

実施例１１６－ヒトＤＮＡポリメラーゼγを阻害するための生化学アッセイ

例示的な化合物を、均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを使用して、ヒトＤＮＡポリメラーゼγを阻害する能力について試験した。ＮＲＴＩによるＤＮＡポリメラーゼγの標的外阻害は、望ましくないミトコンドリア毒性をもたらし得る。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１３２８】

Ｉ部－均一時間分解蛍光ヒトＤＮＡポリメラーゼγアッセイの手順

ヒトＤＮＡポリメラーゼγ均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイを、３８４ウェルフォーマットでヒトＤＮＡポリメラーゼγタンパク質（Ｇｅｎｔａｕｒ）を用いて実施した。試験化合物を水中で連続的に希釈し、アッセイ緩衝液（２８ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、１４ｍＭのＮａＣｌ、０．５６ｍＭの$MgCl_2$、０．０１１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、０．１１ｍｇ／ｍｌのＢＳＡ、１．１ｍＭのＤＴＴ、ｐＨ８．１）中でさらに希釈した。連続的に希釈した化合物を、アッセイ緩衝液中で１０ｎＭの事前アニールされたテンプレート／ビオチン－プライマー対（Ｇｅｎｅｗａｙ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙで合成された）、１００ｎＭのフルオレセイン－１２－ｄＣＴＰ蛍光プローブ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）、及び１０μＭのｄＧＴＰ／ｄＡＴＰ／ｄＴＴＰ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）と混合した。テンプレート／ビオチン－プライマー配列は、以下のとおりであった：

５’から３’までＴＣＣＣＡＧＡＣＴＣＣＣＴＡＧＡＧＡＴＣＡＡＴＣＡＡＣ（配列番号３）

５’から３’までビオチン－ＡＧＧＧＴＣＴＧＡＧＧＧＡＴ（配列番号４）。

【１３２９】

室温で３０分間インキュベートした後、ＰＰＩ緩衝液（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙ）中の検出試薬（ストレプトアビジン－テルビウムクリプテートを含む５ｍＭのＥＤＴＡ、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙ）を添加し、混合物を室温で６０分間インキュベートした。インキュベーションの終了時に、蛍光を、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０４プレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）上でｅｘ／ｅｍ＝３３７／４８５ｎｍ及びｅｘ／ｅｍ＝３３７／５２０ｎｍにおいて読み取った。５２０／４８５ｎｍでの蛍光比を計算に使用した。０％阻害としてＤＭＳＯ試料、及び１００％阻害として酵素なしを用いて、阻害率を計算した。化合物用量阻害曲線を４パラメータ非線形回帰方程式と適合させることによって、IC_{50}を計算した。

【１３３０】

上記の手順を使用して、例示的な化合物を試験した。結果が以下に示される。表において、「Ａ」は、≦５０．０μＭの値を表し、「Ｂ」は、＞５０．０μＭ～≦１００．０μＭの値を表し、「Ｃ」は、＞１００．０μＭ～≦２００．０μＭの値を表し、「Ｄ」は、＞２００．０μＭ～≦３００．０μＭの値を表し、「Ｅ」は、＞３００μＭの値を表す。

【表３３】

表５９Ｂ

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
2-TP	A
14-TP	B
35-TP	D
40-TP	D
43-TP	D
44-TP	E
67-TP	D

【１３３１】

実施例１１７－生化学的テロメラーゼアッセイ

例示的な化合物を、ＰＣＲ　ＥＬＩＳＡアッセイを使用して、ヒトテロメラーゼを阻害する能力について試験した。ヒトテロメラーゼの標的外阻害は、望ましくない細胞毒性をもたらし、例えば、複製老化及び／またはアポトーシス細胞死を誘起し得る。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１３３２】

Ｉ部－ヒトテロメラーゼＰＣＲ　ＥＬＩＳＡアッセイの手順

ヒトテロメラーゼアッセイを、製造業者の指示に従ってＴｅｌｏ　ＴＡＧＧＧ　Ｔｅｌｏｍｅｒａｓｅ　ＰＣＲ　ＥＬＩＳＡ^{plus}キット（Ｒｏｃｈｅ）を使用して、ＭＣＦ－７細胞溶解物中のテロメラーゼを用いて実施した。ＭＣＦ－７細胞を溶解緩衝液に溶解させ、上清をアッセイに使用した。試験化合物を水中で連続的に希釈し、ＰＣＲチューブ内で０．２μｇのＭＣＦ－７溶解物と混合し、室温で１５分間インキュベートした。次いで、ＰＣＲ反応混合物を添加し、チューブをサーマルサイクラー（Ａｎａｌｙｔｉｋｊｅｎａ）に移し、テロメラーゼ伸長反応を３０分間実施し、続いて、以下のプロトコルを用いて３０回のＰＣＲサイクルを行った。

【表３４】

ステップ	時間	温度	サイクル
プライマー伸長	30 分	25℃	1
テロメラーゼ不活性化	5 分	94℃	1
増幅			
変性	30 秒	94℃	30
アニーリング	30 秒	50℃	
重合	90 秒	72℃	
最終重合	10 分	72℃	1
保留		4℃	1

【１３３３】

ＰＣＲプレートの各ウェルに、上記からの２．５μＬのＰＣＲ増幅生成物を１０μｌの変性試薬に混合し、室温で１０分間インキュベートする。１００μｌのハイブリダイゼーション緩衝液Ｔを添加し、十分に混合する。ウェル当たり１００μｌの反応混合物をプレコーティングされたＭＰモジュールに移し、３７℃で２時間インキュベートする。ハイブリダイゼーション溶液を除去し、洗浄緩衝液で３回洗浄し、抗ＤＩＧ－ＨＲＰ溶液を添加し、室温で３０分間インキュベートする。抗ＤＩＧ－ＨＲＰ溶液を除去し、洗浄緩衝液で５回洗浄する。ＴＭＢ基質を添加し、室温で１０分間インキュベートする。Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用して、４５０ｎｍでの吸光度を測定する。

【１３３４】

上記の手順を使用して、例示的な化合物を試験した。結果が表９に示される。表において、「Ａ」は、≦１．０μＭの値を表し、「Ｂ」は、＞１．０μＭ～≦２５．０μＭの値を表し、「Ｃ」は、＞２５．０μＭ～≦５０．０μＭの値を表し、「Ｄ」は、＞５０．０μＭ～≦１００．０μＭの値を表し、「Ｅ」は、＞１００．０μＭの値を表す。

【表３５】

表９．

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
2-TP	A
14-TP	A
35-TP	E
40-TP	E
43-TP	B
44-TP	C
67-TP	E

【１３３５】

実施例１１８－ＰＣ３細胞を用いたミトコンドリア毒性アッセイ

例示的な化合物を、ミトコンドリアＤＮＡにコードされたタンパク質ＣＯＸ－１（シクロオキシゲナーゼ－１）の発現の阻害について試験した。ＳＤＨ－Ａ（コハク酸デヒドロゲナーゼ－Ａ）は、核ＤＮＡによってコードされる対照ミトコンドリアタンパク質である。ＣＯＸ－１発現の低減は、ミトコンドリア毒性につながるミトコンドリアＤＮＡ合成の標的外阻害を示す。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。

【１３３６】

Ｉ部－手順

ＰＣ３細胞をＡＴＣＣから購入し、Ｆ－１２　Ｋａｉｇｈｎ改変培地（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、１０％熱不活性化ウシ胎仔血清（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、１％ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で培養した。ＰＣ３細胞を、加湿インキュベーター内で、３７℃、５％CO_2で５日間、９６ウェルプレート上の試験化合物の用量滴定で処理した。処理プレートは複製され、１つは、ミトコンドリアタンパク質の細胞内ＥＬＩＳＡ用であり、１つは、細胞毒性用である。

【１３３７】

細胞内ＥＬＩＳＡを実施して、製造業者の指示に従ってＭｉｔｏＢｉｏｇｅｎｅｓｉｓ　Ｉｎ－Ｃｅｌｌ　ＥＬＩＳＡキット（Ａｂｃａｍ）を使用してミトコンドリアタンパク質を測定した。培地を化合物で処理した細胞から吸引し、ウェル当たり１００μｌの４％パラホルムアルデヒド（Ｓｏｌａｒｂｉｏ）を添加し、細胞を室温で２０分間インキュベートした。細胞をＰＢＳで３回洗浄した。細胞当たり１００μｌの０．５％酢酸を添加し、細胞を室温で５分間インキュベートした。細胞をＰＢＳで１回洗浄した。１ウェル当たり

１００μｌの透過化緩衝液を添加し、細胞を室温で３０分間インキュベートした。透過化緩衝液を除去し、ウェル当たり２００μｌの２×ブロッキング緩衝液を添加し、細胞を室温で２時間インキュベートした。ブロッキング緩衝液を除去した後、ＳＤＨ－ＡまたはＣＯＸ－１に対するウェル当たり１００μｌの一次抗体を添加し、細胞を４℃で一晩インキュベートした。一次抗体溶液を除去し、細胞を洗浄緩衝液で３回洗浄した。ウェル当たり１００μｌのＡＰ及びＨＲＰ標識二次抗体を添加し、細胞を室温で１時間インキュベートした。次いで、細胞を洗浄緩衝液で４回洗浄した。ＳＤＨ－Ａ検出については、１ウェル当たり１００μｌのＡＰ現像溶液を添加し、細胞を室温で１０分間インキュベートした。次いで、細胞を、４０５ｎｍで５分間の動態読み取り値のためにＣＬＡＲＴＯ　ｓｔａｒｐｌｕｓマイクロプレートリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）上で読み取った。ＣＯＸ－１検出については、ＡＰ現像溶液を除去し、ウェル当たり１００μｌのＨＲＰ現像溶液を添加し、細胞を室温で２分間インキュベートした。次いで、細胞を、６００ｎｍで１５分間の動態読み取り値のためにＣＬＡＲＴＯ　ｓｔａｒｐｌｕｓマイクロプレートリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）上で読み取った。

【１３３８】

細胞毒性アッセイについては、細胞生存率プレートから培地を除去し、ウェル当たり５０μＬのＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９６８３）を添加した。次いで、細胞を室温で３０分間インキュベートした。発光をＥｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　２１０５）によって読み取った。

【１３３９】

上記の手順を使用して試験された化合物の結果が、以下の表１０に現れる。表において、「Ａ」は、≦１．０μＭの値を表し、「Ｂ」は、＞１．０μＭ～≦１０．０μＭの値を表し、「Ｃ」は、＞１０．０μＭ～≦５０．０μＭの値を表し、「Ｄ」は、＞５０．０μＭ～≦１００．０μＭの値を表し、「Ｅ」は、＞１００．０μＭの値を表す。

【表３６－１】

表１０.

化合物番号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
2	A	E	E
4	E	E	E
5	C	E	E
7	E	E	E
8	B	B	B
9	E	E	E
10	B	C	B
11	E	E	E
12	E	E	E
13	E	E	E
14	E	E	E
15	E	E	E
16	E	E	E
19	C	D	C
21	E	E	E
22	E	E	E
23	C	C	D
24	E	E	E
25	D	E	E
26	D	E	E
27	E	E	E
30	E	E	E
31	C	C	C
35	A	A	E
37	B	C	B
38	E	E	E
39	E	E	E
41	B	C	B
42	C	D	C
43	B	E	B
44	E	E	E
45	A	B	A
46	B	B	B

【表３６－２】

化合物番号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
47	B	B	B
48	B	C	B
49	A	A	A
50	A	A	A
51	C	E	E
52	E	E	E
53	E	E	E
54	E	E	E
55	E	E	E
56	E	E	E
57	E	E	E
58	C	E	E
59	E	E	E
60	E	E	E
61	E	E	E
62	C	C	C
63	C	C	C
64	A	A	A
65	E	E	E
66	E	E	E
67	E	E	E
68	C	C	C
69	B	B	B
70	C	C	C
71	E	E	E
72	D	D	E
73	E	E	E
74	E	E	E
75	E	E	E
76	B	E	B
77	E	E	E
78	E	E	E
79	E	E	E
80	D	E	E

【表３６－３】

化合物番号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
81	E	E	E
82	E	E	E
83	C	C	C
84	C	C	D
85	E	E	E
86	E	E	E
88	C	E	E
92	A	B	B
94	E	E	E
95	E	E	E
106	A	A	A
107	E	E	E
108	B	B	C
109	B	B	B
110	E	E	E
111	A	A	A
112	A	E	A
113	A	A	A
114	E	E	E
115	B	B	B
116	E	E	E
119	B	B	B
120	E	E	E
121	E	E	E
122	E	E	E
123	E	E	E
129	E	E	E
131	E	E	E
132	E	E	E
135	B	C	C
137	E	E	E
138	E	E	E
139	E	E	E
161	B	B	B

【表３６－４】

化合物番号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
162	E	E	E
163	E	E	E
164	E	E	E
165	A	E	A
166	E	E	E
172	E	E	E
173	D	E	E
175	E	E	E
40	E	E	E
176	E	E	E
177	E	E	E
178	C	E	E
179	E	E	E
180	E	E	E

【１３４０】
実施例１１９－ＰＣ３細胞を用いたミトコンドリアＤＮＡアッセイ
例示的な化合物を、７Ｓミトコンドリア ＤＮＡ、ならびにハウスキーピング遺伝子１８Ｓ及びＧＡＰＤＨのＤＮＡのレベルに対するその効果について試験した。７Ｓミトコンドリア ＤＮＡの低減は、ミトコンドリア毒性につながるミトコンドリアＤＮＡ合成の標的外阻害を示す。アッセイ手順及び結果が以下に記載される。
【１３４１】
Ｉ部－手順
ＰＣ３細胞をＡＴＣＣから購入し、Ｆ－１２ Ｋａｉｇｈｎ改変培地（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、１０％熱不活性化ウシ胎仔血清（Ｇｉｂｃｏ）、１％ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で培養した。ＰＣ３細胞を、加湿インキュベーター内で、３７℃、５％CO_2で５日間、６ウェルプレート上の試験化合物の用量滴定で処理した。
【１３４２】
細胞を採取し、ミトコンドリアＤＮＡ抽出を、製造業者の指示に従ってＤＮｅａｓｙ Ｂｌｏｏｄ＆Ｔｉｓｓｕｅ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ）を使用して実施した。
【１３４３】
ミトコンドリア７ＳならびにハウスキーピングＤＮＡ遺伝子１８Ｓ及びＧＡＰＤＨ ＤＮＡを、ＰｏｗｅｒＵｐ（商標）ＳＹＢＲ（商標）Ｇｒｅｅｎシステム（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を用いた多重ｑＰＣＲによって定量した。５μｌの２×ＰｏｗｅｒＵｐ（商標）ＳＹＢＲ（商標）Ｇｒｅｅｎ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ、７Ｓ、１８Ｓ、またはＧＡＰＤＨのための１μｌの５μＭプライマー、上記のＤＮＡ抽出からの４μｌのＤＮＡテンプレートからなる反応混合物を調製する。プライマー配列は、以下である。

【表３７】

7S DNA のフォワードプライマー	GTGGCTTTGGAGTTGCAGTT(配列番号 5)
7S DNA のリバースプライマー	CAGCCACCATGAATATTGTAC(配列番号 6)
mtDNA のフォワードプライマー	GTGGCTTTGGAGTTGCAGTT(配列番号 7)
mtDNA のリバースプライマー	GAAGCAGATTTGGGTACCAC(配列番号 8)
18S のフォワードプライマー	CGGGTGACGGGGAATCAG(配列番号 9)
18S のリバースプライマー	CACTACCTCCCCGGGTC(配列番号 10)
GAPDH のフォワードプライマー	AGATCCCTCCAAAATCAAGTGG(配列番号 11)
GAPDH のリバースプライマー	GGCAGAGATGATGACCCTTTT(配列番号 12)

【１３４４】

ｑＰＣＲを、以下に記載されるように、ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ（商標）７　ＦｌｅｘＲｅａｌＴｉｍｅ　ｑＰＣＲシステム（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）上で実施した。

ａ．５０℃で２分間、次いで、

ｂ．９５℃で２分間、次いで、

ｃ．９５℃で１５秒間、次いで、

ｄ．６０℃で６０秒間、

次いで、ステップ（ｃ）及び（ｄ）を６０回繰り返した。

【１３４５】

デフォルト設定を使用するＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ（商標）７　Ｆｌｅｘ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によって、閾値を計算した。Ｃｔ値を使用して、相対ミトコンドリアＤＮＡ（ｍｔＤＮＡ）レベルを、以下の式を使用して評価した：ΔＣｔ＝Ｃｔ（７Ｓ標的遺伝子）－Ｃｔ（１８Ｓ）またはΔＣｔ＝Ｃｔ（７Ｓ標的遺伝子）－Ｃｔ（ＧＡＰＤＨ）。相対ｍｔＤＮＡレベル＝$2^{-\Delta Ct}$。ＤＭＳＯ対照と比べた発現倍率＝$2^{-\Delta Ct}$（化合物治療群）／$2^{-\Delta Ct}$（ＤＭＳＯ群）

【１３４６】

上記の手順を使用して試験された化合物の結果が、以下の表１１に現れる。表において、「Ａ」は、≦０．１μＭの値を表し、「Ｂ」は、＞０．１μＭ～≦１．０μＭの値を表し、「Ｃ」は、＞１．０μＭ～≦１０．０μＭの値を表し、「Ｄ」は、＞１０．０μＭ～≦１００．０μＭの値を表し、「Ｅ」は、＞１００．０μＭの値を表す。

【表３８】

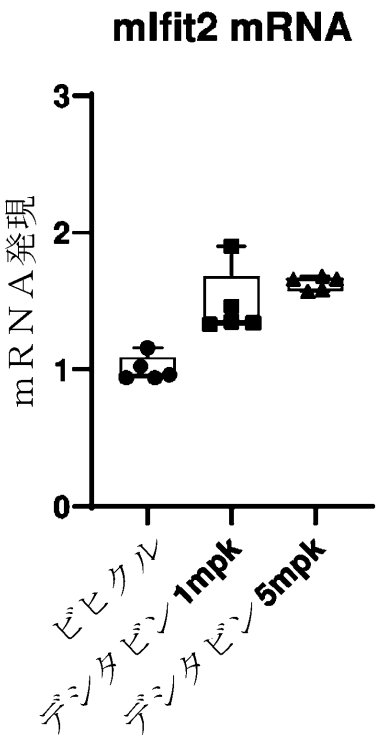
表１１.

化合物番号	Ic_{50}(Mm)
2	A
14	A
24	E
25	E
31	B
44	E
61	E
67	E
73	E
77	E
86	E
88	A
116	E
161	E
173	E
40	E

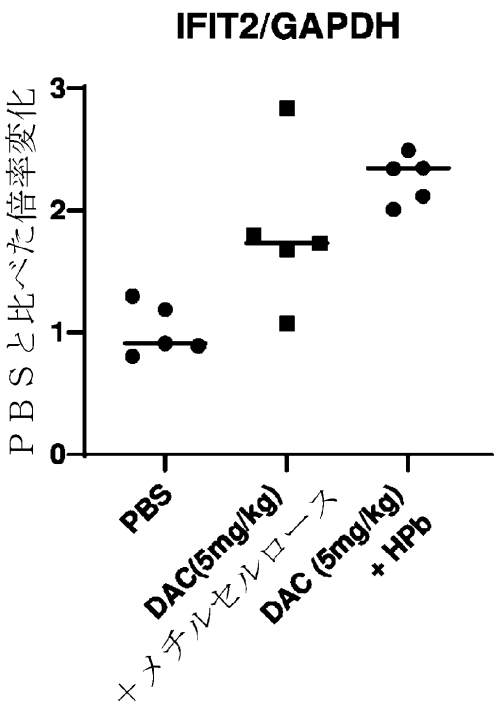
【１３４７】
参照による組み込み
本明細書で参照される特許文献及び科学論文の各々の開示全体は、あらゆる目的のために参照により組み込まれる。
【１３４８】
均等物
本発明は、その趣旨または本質的特性から逸脱することなく、他の具体的な形態で具現化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載される本発明を限定するのではなく、あらゆる点に関して例証的とみなされるものである。したがって、本発明の範囲は、前述の説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味及び均等性の範囲内に入るすべての変更は、その中に包含されることを意図している。

【図面】

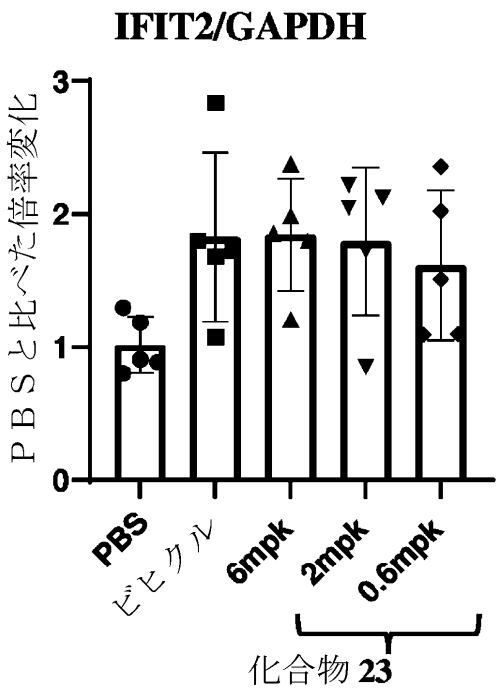
【図１Ａ】



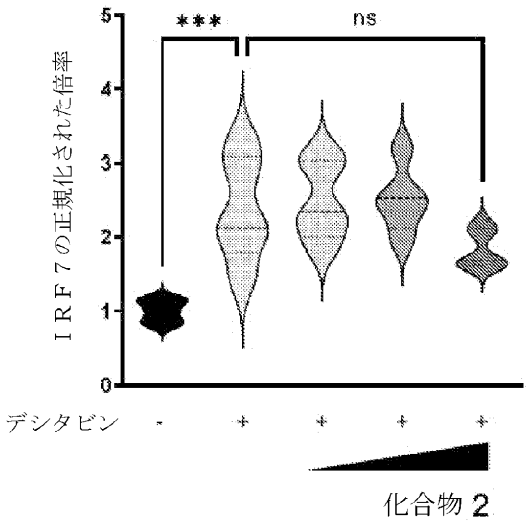
【図１Ｂ】



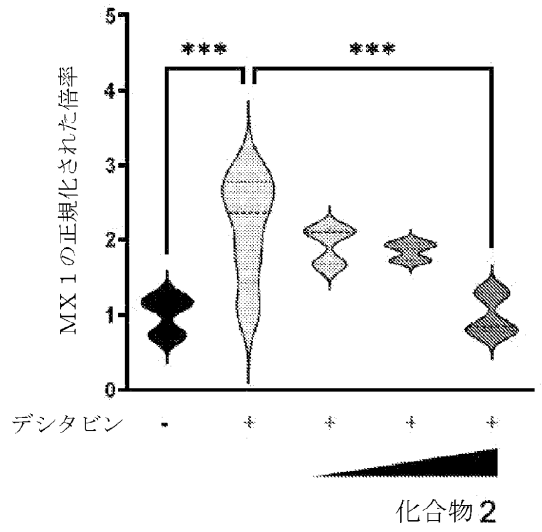
【図２Ａ】



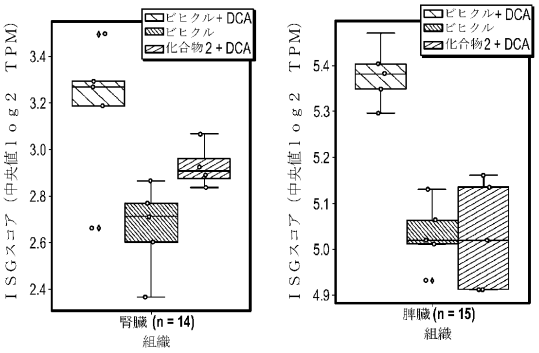
【図２Ｂ】



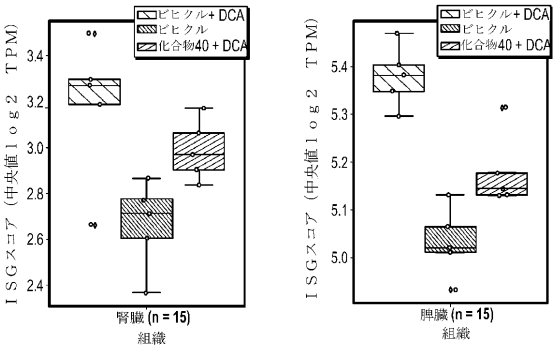
【図２Ｃ】



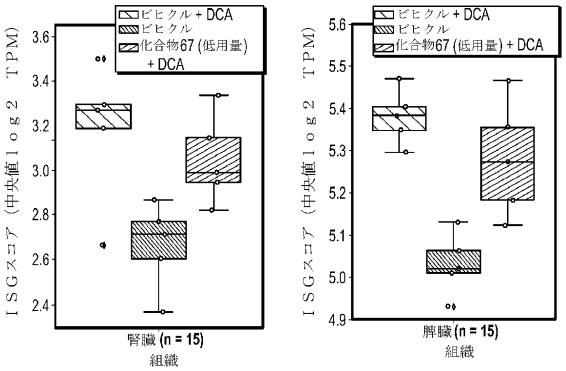
【図２Ｄ】



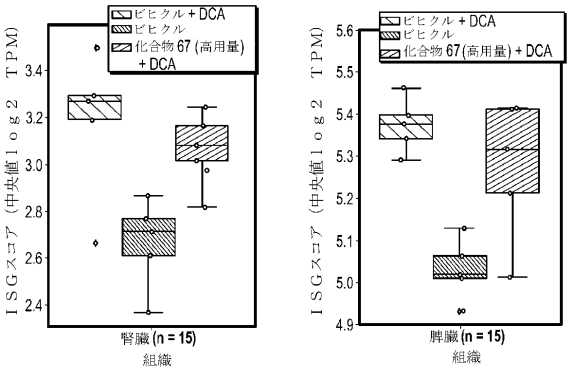
【図２Ｅ】



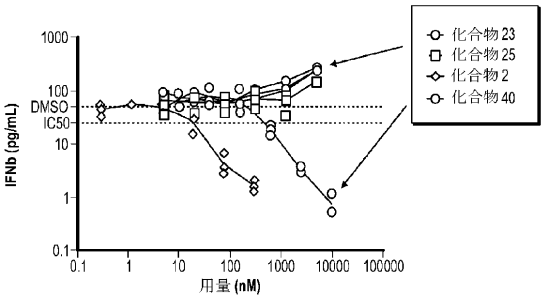
【図２Ｆ】



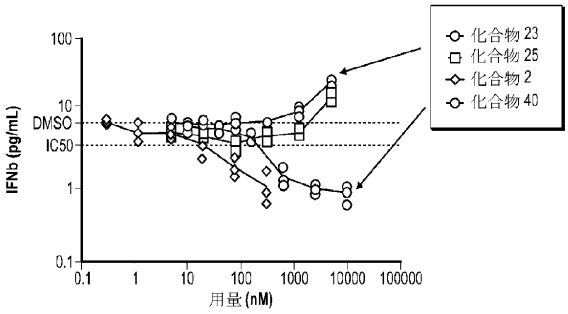
【図２Ｇ】



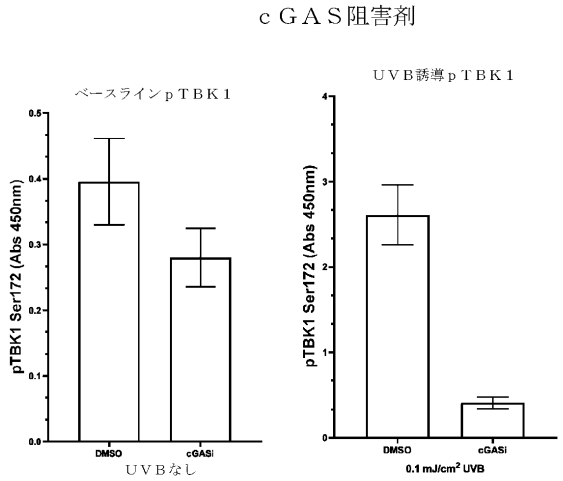
【図３Ａ】



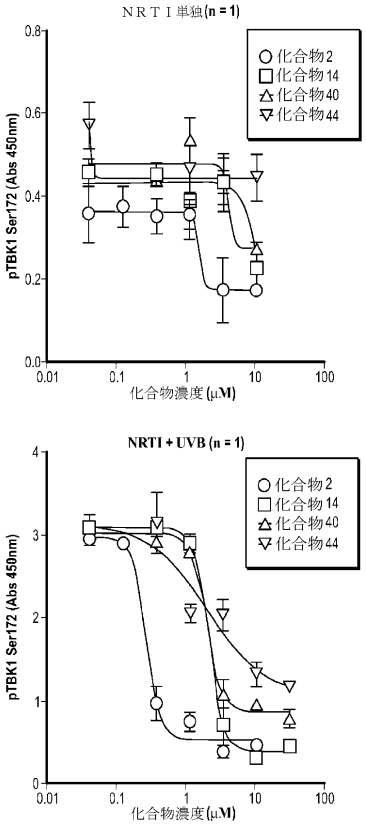
【図３Ｂ】



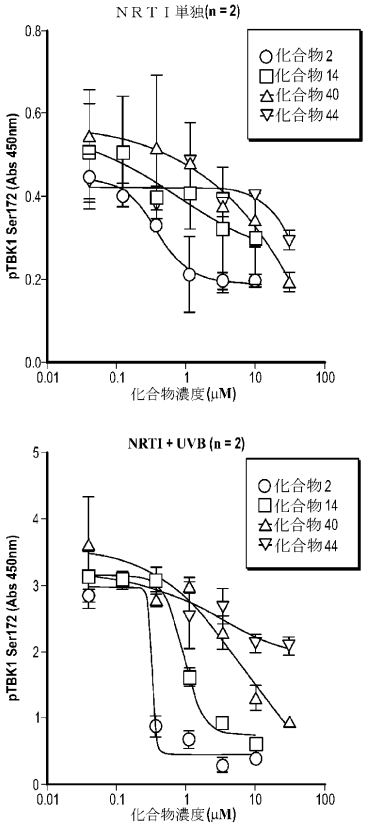
【図４Ａ】



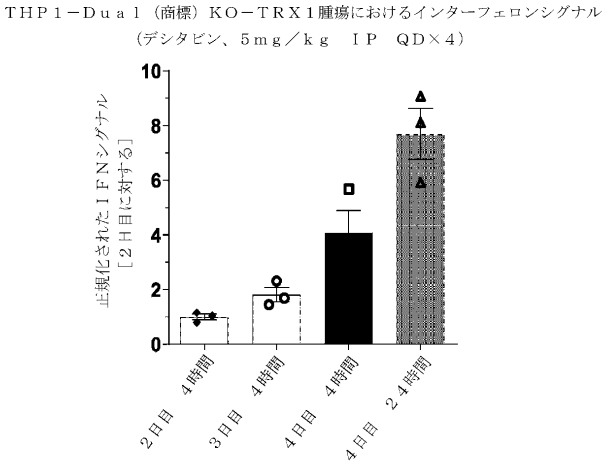
【図４Ｂ】


ＮＲＴＩ単独(n = 1)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
化合物濃度(μM)
NRTI + UVB (n = 1)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
化合物濃度(μM)

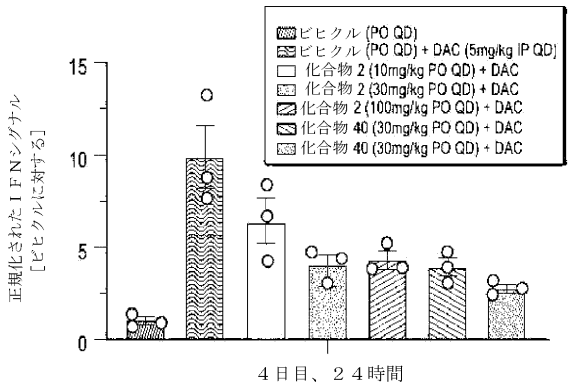
【図４Ｃ】


ＮＲＴＩ単独(n = 2)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
化合物濃度(μM)
NRTI + UVB (n = 2)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
化合物濃度(μM)

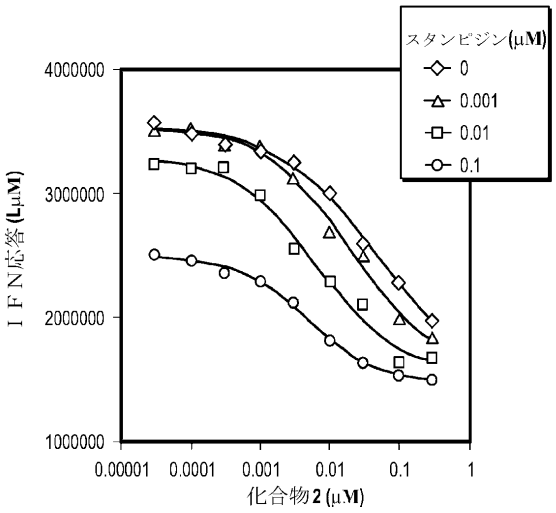
【図５】


ＴＨＰ１－Ｄｕａｌ（商標）ＫＯ－ＴＲＸ１腫瘍におけるインターフェロンシグナル
（デシタビン、５ｍｇ／ｋｇ　ＩＰ　ＱＤ×４）
正規化されたＩＦＮシグナル
［２Ｈ目に対する］
２日目　４時間
３日目　４時間
４日目　４時間
４日目　２４時間

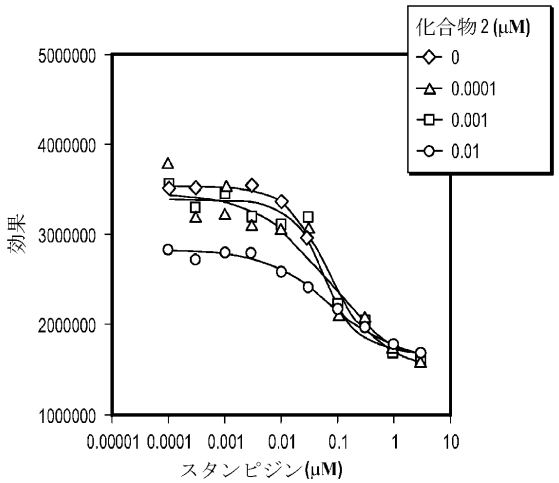
【図６】


ビヒクル (PO QD)
ビヒクル (PO QD) + DAC (5mg/kg IP QD)
化合物 2 (10mg/kg PO QD) + DAC
化合物 2 (30mg/kg PO QD) + DAC
化合物 2 (100mg/kg PO QD) + DAC
化合物 40 (30mg/kg PO QD) + DAC
化合物 40 (30mg/kg PO QD) + DAC
正規化されたＩＦＮシグナル
［ビヒクルに対する］
４日目、２４時間

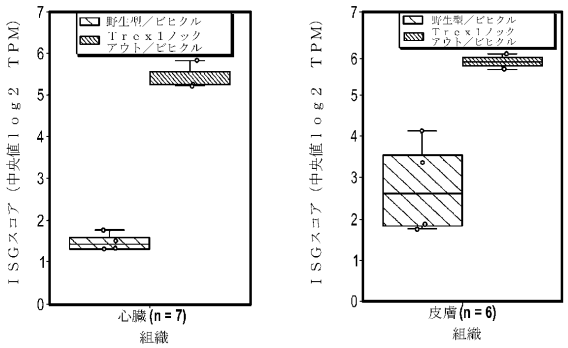
【図７Ａ】



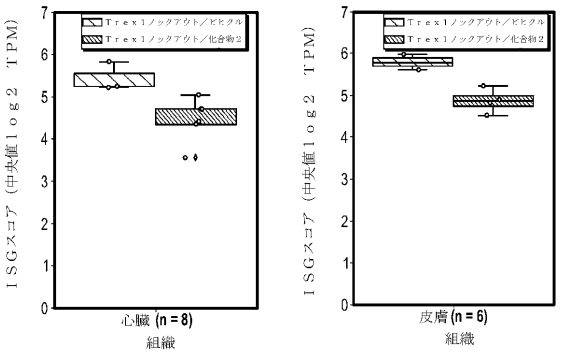
【図７Ｂ】



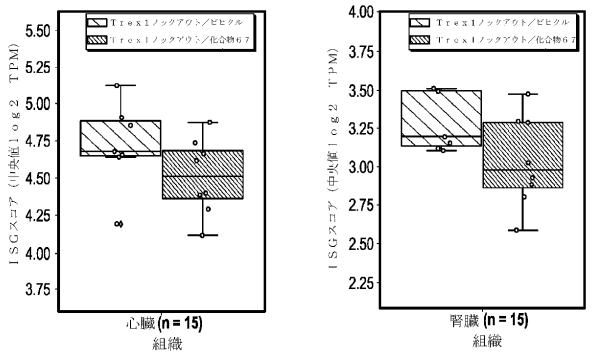
【図８Ａ】



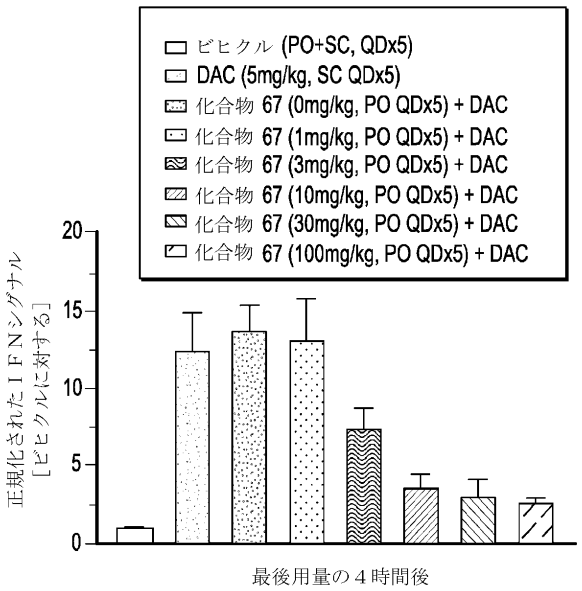
【図８Ｂ】



【図８Ｃ】



【図９】



【配列表】

<u>２０２５０９６３５０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 19/06 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01) A61K 31/7076 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01) C07H 19/10 (2006.01) C07H 19/12 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01) C07H 19/20 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN: Chemical Abstract Registry and CAplus. Substructure search based on Formulae (I), (I-A).

Applicant(s)/ Inventor(s) search: IP Australia Internal Database; DOCDB and DWPI (OPI databases)

- **Applicant:** ROME THERAPEUTICS, INC.

Inventor(s): ROMERO, Donna L.; SAUNDERS, Oliver; BISACCHI, Gregory Stuart; ZALLER, Dennis; KAPELLER-LIBERMANN, Rosana

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 June 2023	19 June 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Clarissa Ng AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2347

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2023/064373
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAS: 1053245-79-6; Entry date: 26.9.2008 Whole document	1-4, 71-72, 76-77
X	Zhang, Y. *et al.*; "FNC efficiently inhibits mantle cell lymphoma growth"; *PLoS ONE*, 12(3): e0174112 (2017); DOI: 10.1371/journal.pone.0174112 Whole document	1-5, 86-88, 90, 92-98, 104-106
X	WO 2010/030858 A1 (Enanta Pharmaceuticals, Inc.) 18 March 2010 Abstract; p.1, ln 15-16; Example 10 (p.58)	1-5, 9, 17, 23-31, 35-47, 54-65, 75-79, 86-88-90-98, 104-106
X	WO 2010/132513 A1 (Southern Research Institute) 18 November 2010 Abstract; Cpds 13-14, 17, 24 (p.10); Table 2 (p.15)	1-4, 86-88, 90, 92-98, 104-106
X	WO 2015/120237 A2 (Riboscience LLC) 13 August 2015 Cpd I-132 (p.131)	1-4, 8, 10, 12-14, 16, 18, 22, 86
X	EP 2177527 A1 (Zhengzhou University; Analyse Testing and Research Centre) 21 April 2010 Cpds 2, 16 (p.4, [0007])	1-6, 8, 10, 12-17, 22, 86
X	WO 2013/142525 A1 (Alios Biopharma, Inc.) 26 September 2013 p.1, [0003]; Cpd 47a (p.176); Cpd 48a (p.177)	1, 3-7, 86-88, 90-98, 104-106
P,X	WO 2022/066880 A1 (Transposon Therapeutics, Inc.) 31 March 2022 Whole document	1-7, 86-88, 90-106

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064373

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

2. ☒ Claims Nos.: **85, 89**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box

3. ☐ Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2023/064373

Supplemental Box

Continuation of Box II

Claims 85 and 89 do not comply with Rule 6.2(a) because they rely on reference to "Table 1, 1-A, 1-B, 2-C, 3-D" and "Table 1, 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 2, 2-A, 2-B, or 2-C" in the description, respectively.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2023/064373

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2010/030858 A1	18 March 2010	WO 2010030858 A1	18 Mar 2010
		US 2010074889 A1	25 Mar 2010
		US 8163707 B2	24 Apr 2012
WO 2010/132513 A1	18 November 2010	WO 2010132513 A1	18 Nov 2010
		AU 2010249119 A1	01 Dec 2011
		BR PI1010809 A2	13 Oct 2015
		CA 2761880 A1	18 Nov 2010
		CN 102459297 A	16 May 2012
		EA 201190269 A1	30 Jul 2012
		EP 2430034 A1	21 Mar 2012
		JP 2012526831 A	01 Nov 2012
		KR 20120007077 A	19 Jan 2012
		MX 2011012068 A	08 Jun 2012
		US 2012149657 A1	14 Jun 2012
WO 2015/120237 A2	13 August 2015	WO 2015120237 A2	13 Aug 2015
		AR 099312 A1	13 Jul 2016
		AU 2015213791 A1	08 Sep 2016
		AU 2015213791 B2	14 Nov 2019
		CA 2945693 A1	13 Aug 2015
		CL 2016001973 A1	17 Feb 2017
		CN 105979951 A	28 Sep 2016
		CN 105979951 B	25 Dec 2020
		CR 20160400 A	07 Nov 2016
		EA 201691554 A1	30 Dec 2016
		EA 033866 B1	03 Dec 2019
		EP 3102215 A2	14 Dec 2016
		EP 3102215 B1	16 Jun 2021
		HK 1225617 A1	15 Sep 2017
		IL 246929 B	26 Sep 2019
		JP 2017506229 A	02 Mar 2017
		JP 6581100 B2	25 Sep 2019
		KR 20160145542 A	20 Dec 2016
		KR 102327464 B1	16 Nov 2021

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2023/064373

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		MA 39317 A1	31 Jan 2018
		MX 2016010105 A	15 Nov 2016
		NZ 723551 A	25 Sep 2020
		PE 20170203 A1	16 Mar 2017
		PH 12016501567 A1	14 Sep 2016
		SG 11201606368W A	29 Sep 2016
		TW 201538517 A	16 Oct 2015
		TW I620755 B	11 Apr 2018
		US 2015225441 A1	13 Aug 2015
		US 9370569 B2	21 Jun 2016
		US 2017296664 A1	19 Oct 2017
		US 10092649 B2	09 Oct 2018
EP 2177527 A1	21 April 2010	EP 2177527 A1	21 Apr 2010
		EP 2177527 B1	18 Dec 2013
		CN 101177442 A	14 May 2008
		CN 101407534 A	15 Apr 2009
		CN 101407534 B	29 Jun 2011
		CN 101434627 A	20 May 2009
		CN 101434627 B	20 Jul 2011
		JP 2010533659 A	28 Oct 2010
		KR 20100102089 A	20 Sep 2010
		US 2010234584 A1	16 Sep 2010
		US 8835615 B2	16 Sep 2014
		WO 2009009951 A1	22 Jan 2009
WO 2013/142525 A1	26 September 2013	WO 2013142525 A1	26 Sep 2013
		AR 089408 A1	20 Aug 2014
		AU 2012358803 A1	07 Aug 2014
		AU 2012358803 B2	15 Feb 2018
		AU 2013235220 A1	23 Oct 2014
		AU 2013235220 B2	08 Mar 2018
		AU 2018203423 A1	07 Jun 2018
		AU 2018203423 B2	30 Apr 2020
		AU 2018204024 A1	21 Jun 2018
		BR 112014014740 A2	13 Jun 2017
		BR 112014014740 B1	24 Aug 2021

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2023/064373

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		CA 2860289 A1	27 Jun 2013
		CA 2866901 A1	26 Sep 2013
		CA 3107640 A1	27 Jun 2013
		CL 2014001641 A1	12 Dec 2014
		CL 2014002392 A1	13 Mar 2015
		CN 104114568 A	22 Oct 2014
		CN 104114568 B	01 Sep 2017
		CN 104203253 A	10 Dec 2014
		CN 107459544 A	12 Dec 2017
		CN 107459544 B	16 Mar 2021
		CN 110917205 A	27 Mar 2020
		CO 6990737 A2	10 Jul 2014
		EA 201491493 A1	29 May 2015
		EA 035159 B1	06 May 2020
		EA 201491040 A1	30 Jan 2015
		EA 035493 B1	25 Jun 2020
		EC SP14010277 A	31 Aug 2015
		EP 2794627 A1	29 Oct 2014
		EP 2794627 B1	26 Sep 2018
		EP 2827875 A1	28 Jan 2015
		EP 2827875 B1	14 Nov 2018
		EP 3466959 A1	10 Apr 2019
		GE P20166496 B	27 Jun 2016
		GE P201706721 B	25 Aug 2017
		HK 1203076 A1	16 Oct 2015
		HK 1203142 A1	23 Oct 2015
		HK 1203143 A1	23 Oct 2015
		HK 1203204 A1	23 Oct 2015
		HK 1248239 A1	12 Oct 2018
		IL 233152 B	31 Mar 2020
		IL 234546 B	30 Apr 2018
		IL 272953 A	30 Apr 2020
		IL 272953 B	31 Oct 2021
		JP 2015503506 A	02 Feb 2015
		JP 6385825 B2	05 Sep 2018
		JP 2015510946 A	13 Apr 2015

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2023/064373

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		JP 6430364 B2	28 Nov 2018
		JP 2018188468 A	29 Nov 2018
		JP 6718487 B2	08 Jul 2020
		KR 20140108287 A	05 Sep 2014
		KR 102072041 B1	31 Jan 2020
		KR 20140138977 A	04 Dec 2014
		KR 102172040 B1	30 Oct 2020
		ME 03502 B	20 Apr 2020
		MX 2014007480 A	30 Jul 2014
		MX 356509 B	30 May 2018
		MX 2014011238 A	15 Oct 2014
		MX 361460 B	06 Dec 2018
		MX 2018006658 A	08 Dec 2021
		MX 2018015050 A	14 Sep 2020
		NZ 627179 A	29 Jul 2016
		NZ 629428 A	28 Oct 2016
		PH 12014501436 A1	08 Oct 2014
		PH 12014501436 B1	08 Oct 2014
		PH 12014502094 A1	24 Nov 2014
		PH 12014502094 B1	24 Nov 2014
		PH 12015502273 A1	11 Dec 2017
		RS 58099 B1	28 Feb 2019
		RS 58437 B1	30 Apr 2019
		SG 10201610936R A	27 Feb 2017
		SG 10201804571T A	30 Jul 2018
		SG 10201913554Y A	30 Mar 2020
		SG 11201402826Y A	30 Dec 2014
		SG 11201405351R A	30 Oct 2014
		TW 201343664 A	01 Nov 2013
		TW I639612 B	01 Nov 2018
		TW 201333027 A	16 Aug 2013
		TW I659963 B	21 May 2019
		TW 201821084 A	16 Jun 2018
		TW I663978 B	01 Jul 2019
		US 2013165400 A1	27 Jun 2013
		US 9073960 B2	07 Jul 2015

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2023/064373

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		US 2015051167 A1	19 Feb 2015
		US 9441007 B2	13 Sep 2016
		US 2015315228 A1	05 Nov 2015
		US 10464965 B2	05 Nov 2019
		US 2016331770 A1	17 Nov 2016
		US 10485815 B2	26 Nov 2019
		US 2020024297 A1	23 Jan 2020
		US 11021509 B2	01 Jun 2021
		US 2019381081 A1	19 Dec 2019
		US 2021179656 A1	17 Jun 2021
		UY 34536 A	31 Jul 2013
		WO 2013096679 A1	27 Jun 2013
		ZA 201404486 B	30 Mar 2022
WO 2022/066880 A1	31 March 2022	WO 2022066880 A1	31 Mar 2022
		AU 2021347247 A1	08 Jun 2023
		CA 3193512 A1	31 Mar 2022
		TW 202228723 A	01 Aug 2022

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P	*9/14*	*(2006.01)*	A61P	9/14		
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P	*25/14*	*(2006.01)*	A61P	25/14		
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/16		
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	25/08		
A61P	*25/22*	*(2006.01)*	A61P	25/22		
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	25/24		
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	31/12		
A61P	*31/00*	*(2006.01)*	A61P	31/00		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
C07H	*19/12*	*(2006.01)*	C07H	19/12		
A61K	*31/706*	*(2006.01)*	A61K	31/706		
C07H	*19/23*	*(2006.01)*	C07H	19/23		
C07H	*19/10*	*(2006.01)*	C07H	19/10		

(32)優先日　令和4年11月11日(2022.11.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

ニュー２０１、スウィート１００１、ローム・セラピューティクス・インコーポレイテッド内
(72)発明者　ソーンダース，オリバー
アメリカ合衆国９３７２７カリフォルニア州フレスノ、ノース・クロービス・アベニュー１４０１、ナンバー１０６
(72)発明者　ビサッキ，グレゴリー　スチュアート
アメリカ合衆国０２３６０マサチューセッツ州プリマス、シービュー・ドライブ９５
(72)発明者　ツェラー，デニス
アメリカ合衆国０２４２１マサチューセッツ州レキシントン、ケイ・ティファニー・ウェイ１０

(72)発明者　カペラ－リーベルマン，ロザナ
アメリカ合衆国０２４６７マサチューセッツ州チェスナット・ヒル、ビーコン・ストリート８６

Ｆターム（参考）　4C057　BB05 CC03 DD01 DD03 LL10 LL17 LL19 LL22 LL25 LL29
LL34 LL42 LL50
4C084　AA19 NA05 ZA011 ZA021 ZA061 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA331
ZA361 ZA661 ZA681 ZA891 ZA941 ZA961 ZB071 ZB081 ZB151 ZB261 ZB271
ZB321 ZB331 ZC201 ZC351 ZC752
4C086　AA01 AA02 AA03 EA16 EA17 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA02 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA66 ZA68 ZA89
ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZC20 ZC35