

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7538047号
(P7538047)

(45)発行日 令和6年8月21日(2024.8.21)

(24)登録日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 H	19/16 (2006.01)	C 0 7 H	19/16	C S P
C 0 7 H	19/06 (2006.01)	C 0 7 H	19/06	
C 0 7 H	19/23 (2006.01)	C 0 7 H	19/23	
A 6 1 K	31/7076(2006.01)	A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/7072(2006.01)	A 6 1 K	31/7072	
請求項の数 90 (全440頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2020-570902(P2020-570902)	(73)特許権者	523096849	
(86)(22)出願日	令和1年6月20日(2019.6.20)		アンテンジーン セラピューティクス リ	
(65)公表番号	特表2021-529172(P2021-529172		ミテッド	
	A)		中華人民共和国 香港, カウルーン,	
(43)公表日	令和3年10月28日(2021.10.28)		クン トン ロード 3 4 8, マニユライ	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/038245		フ プレイス, アールエフシーエム 6	
(87)国際公開番号	WO2019/246403		/エフ	
(87)国際公開日	令和1年12月26日(2019.12.26)	(74)代理人	100078282	
審査請求日	令和4年5月6日(2022.5.6)		弁理士 山本 秀策	
(31)優先権主張番号	62/827,505	(74)代理人	100113413	
(32)優先日	平成31年4月1日(2019.4.1)		弁理士 森下 夏樹	
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100181674	
	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏	
(31)優先権主張番号	62/688,225	(74)代理人	100181641	
(32)優先日	平成30年6月21日(2018.6.21)		弁理士 石川 大輔	
最終頁に続く		最終頁に続く		

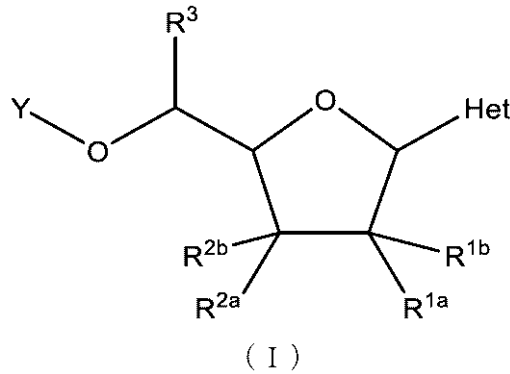
(54)【発明の名称】 エクトヌクレオチダーゼ阻害剤及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

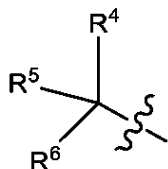
式（I）の化合物：

【化246】



[式中、
Yは

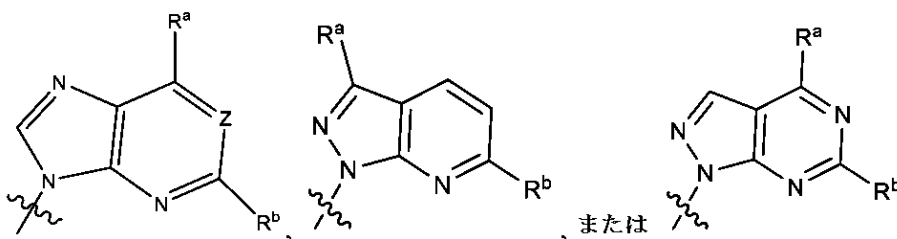
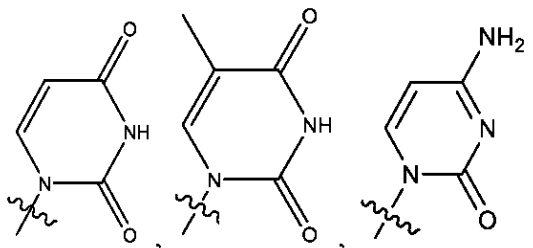
【化 2 7 9】



であり、

Het は、

【化 2 9 6】



, または

から選択され、

式中、

Z が CH または N であり、

R^a が、H、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、チオフェニル、-NR⁷R⁸、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

R^b が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、アミド、カルボニル、及びヘテロアリールから選択され、

R⁷ が、H、ヒドロキシ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択され、かつ

R⁸ が H もしくはアルキルであるか、または

R⁷ 及び R⁸ が、これらが結合される窒素原子と一緒に、4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

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

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

R^{2a} は、ヒドロキシであり、

R^{2b} は、C₂₋₆ アルキニルであり、

R³ は、H 及びアルキルから選択され、

R⁴ は、H、アルキル、CN、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、及び -P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁴) から選択され、

R^5 は、アラルキル、またはヘテロアラルキルから選択され、
 R^6 は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択され、

R^9 は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

R^{10} は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

かつ

各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロシクリルを形成し、

R^{13} は各存在について独立して、Hまたはアルキルであり、

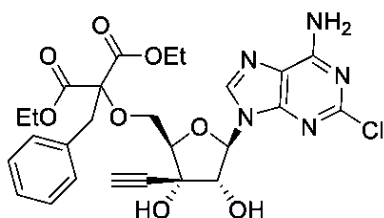
R^{14} は各存在について独立して、アルキルまたはアラルキルであり、

各 R^{16} 及び R^{17} は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロシクリルを形成し、

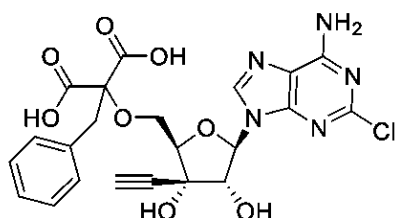
ここで、前記化合物は、

【化280】



でも

【化281】



でもない] またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^{2b} が、置換または非置換の C_2 アルキニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^{2b} が、非置換の C_2 アルキニルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、b) またはc) で

10

20

30

40

50

ある：

b) R^4 及び R^6 が、各 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって置換されているならば、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基が、非置換のまたは置換のピロリジニル、ピペラジノニル、ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジニルから選択され；

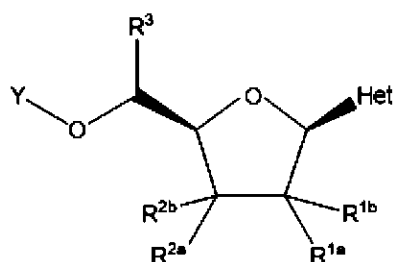
c) R^4 が、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 が、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、第2のフェニル環によって置換されているならば、前記ベンジルフェニル環または前記第2のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ [式中、 R^9 はHまたはアルキルである] で置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項5】

以下の構造を有する請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化282】



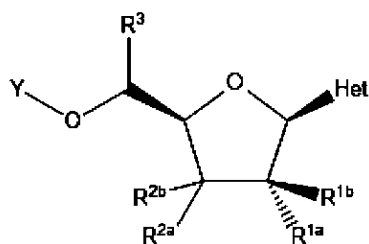
20

。

【請求項6】

前記式(I)の化合物が構造(IA)：

【化283】



30

(IA)

を有する、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^{1a} が β -立体配置にある、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

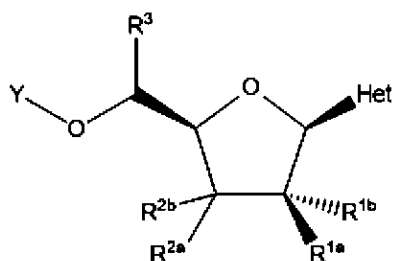
40

【請求項8】

前記式(I)の化合物が、構造(IB)：

50

【化 2 8 4】



(IB)

10

を有する、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

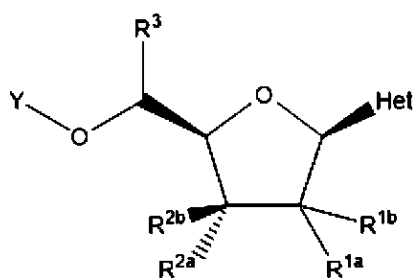
【請求項 9】

R^{2a} が α - 立体配置にある、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記式 (I) の化合物が、構造 (IC) :

【化 2 8 5】



(IC)

20

を有する、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

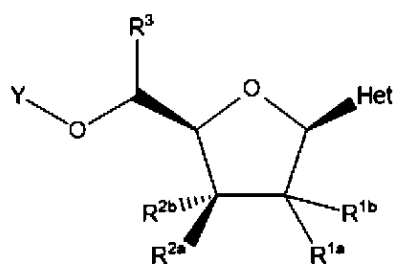
【請求項 11】

R^{2a} が β - 立体配置にある、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

前記式 (I) の化合物が、構造 (ID) :

【化 2 8 6】



(ID)

40

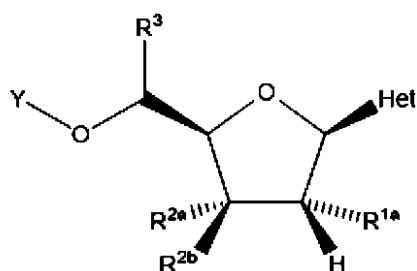
を有する、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記式 (I) の化合物が構造 (IE) :

50

【化 2 8 7】



(IE)

10

を有する、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中

R⁵ が、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びアリールから選択されるアリールまたはヘテロアリール環上のパラ置換基を有する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R⁵ が、アラルキルまたはヘテロアラルキルから選択され、前記アラルキル及びヘテロアラルキルが、非置換であるか、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 6】

R⁵ が、アラルキルまたはヘテロアラルキルから選択され、前記アラルキル及びヘテロアラルキル上の置換基が、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボニル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される、請求項 1 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R⁵ が、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R⁵ が、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によってパラ位で置換されている、そして／あるいは、

前記フェニル環置換基は、置換されたピペリドニル、ピペラジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択され、そして必要に応じて、

40

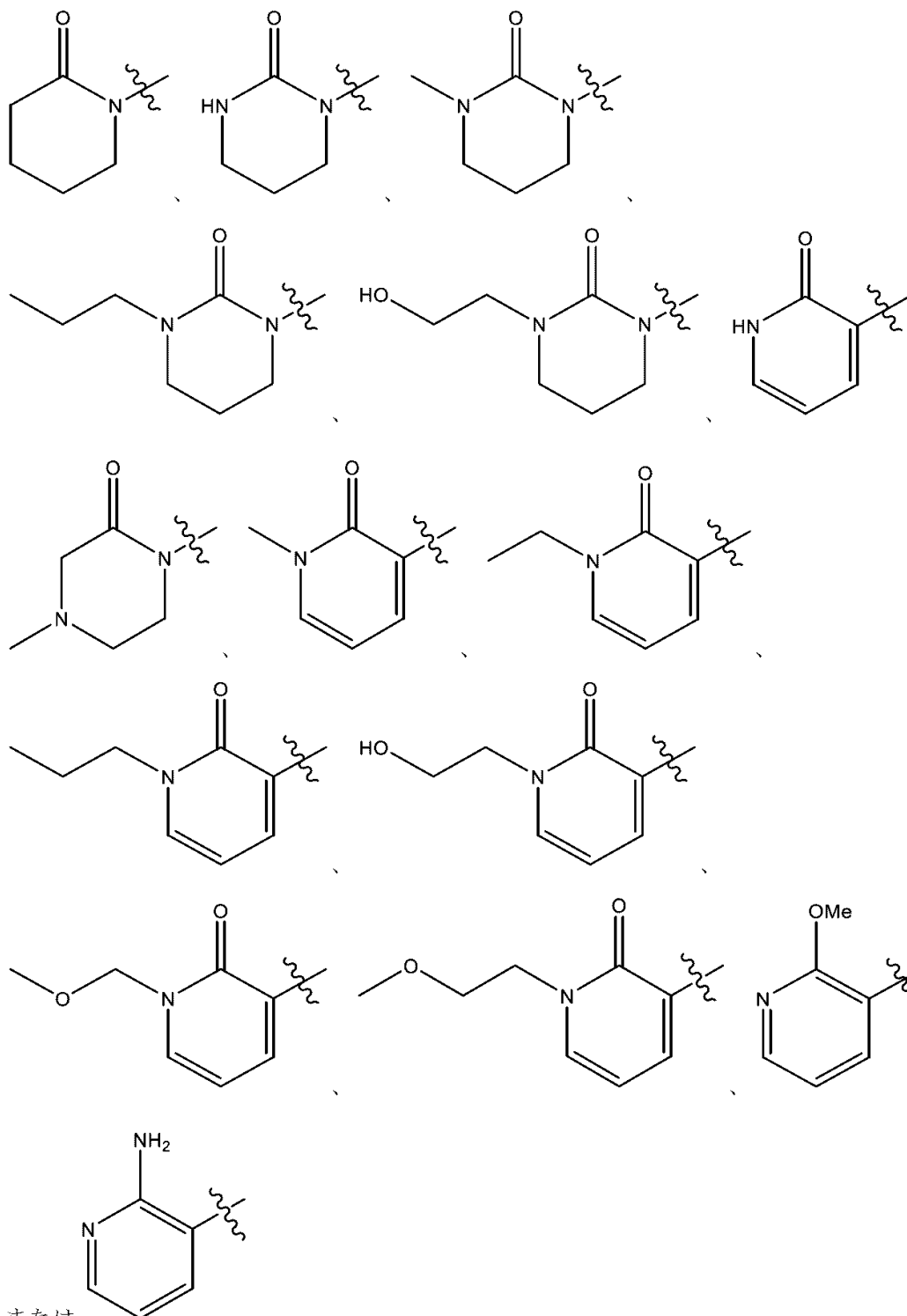
前記ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、またはピリジルが、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルのうちの 1 つまたは複数で置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中 R⁵ が、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、

50

【化 2 5 6】



または

によって置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中 R^5 が、ベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、

10

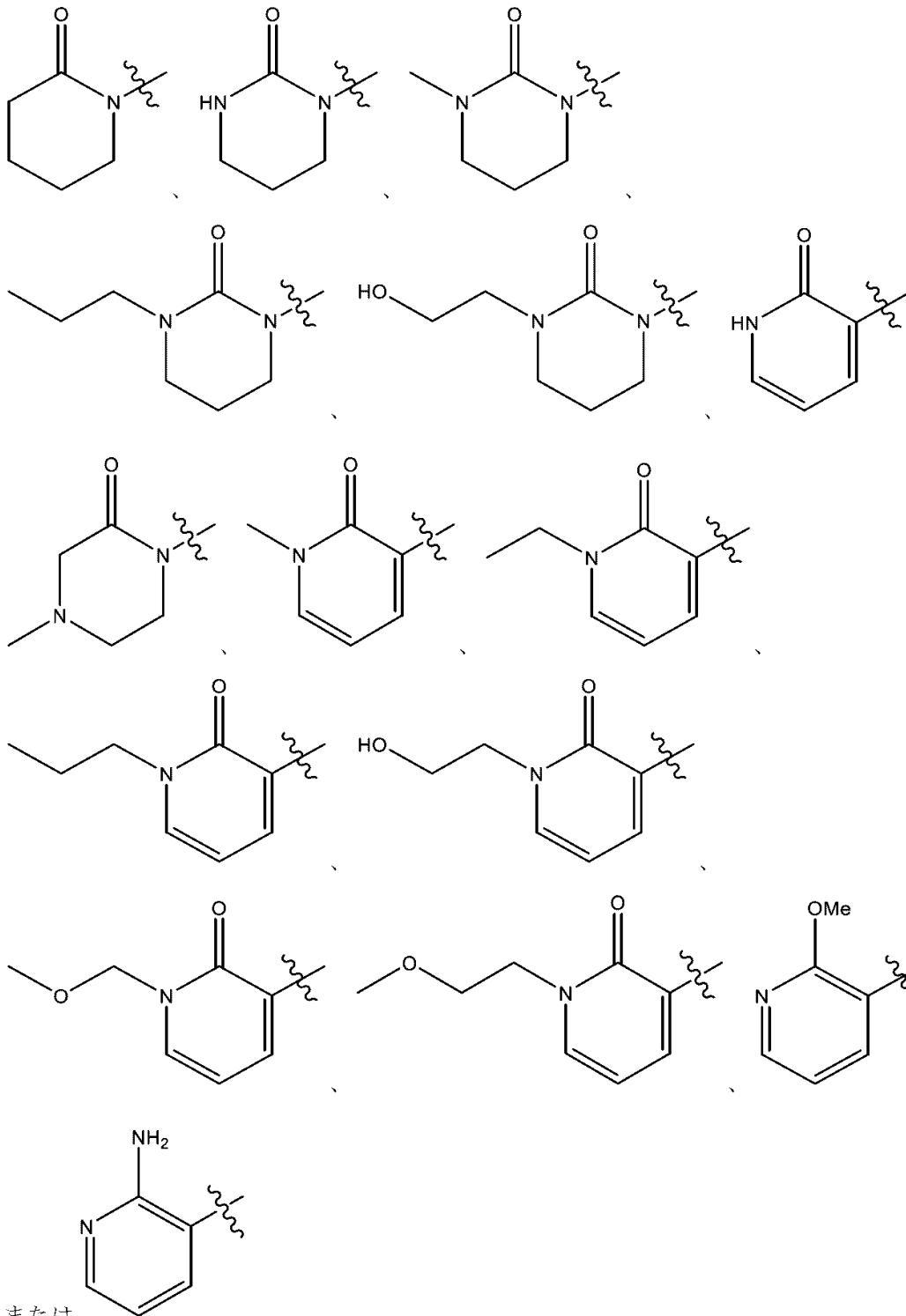
20

30

40

50

【化 2 5 6】



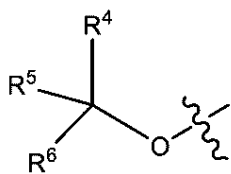
または

によって 4 位で置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

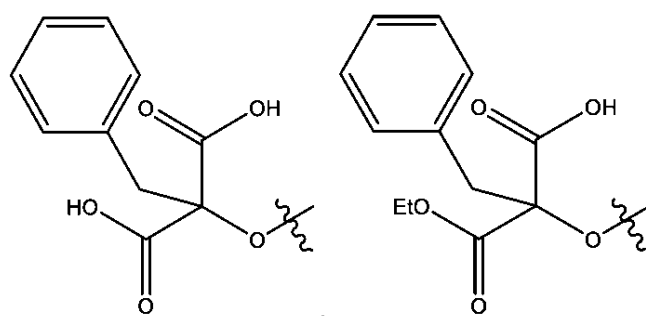
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中

【化 2 5 7】

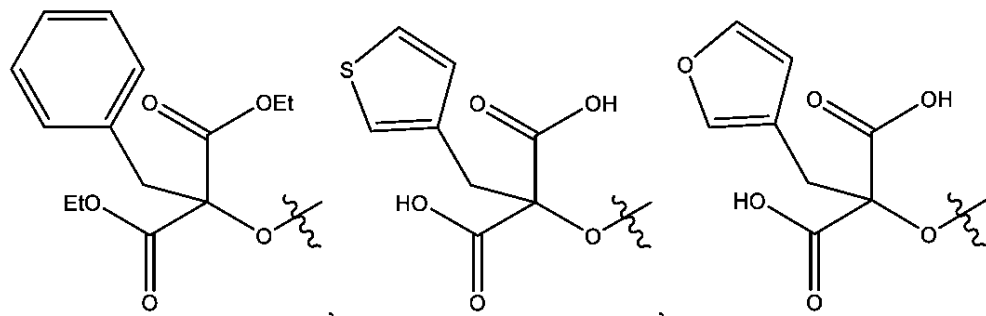


が、

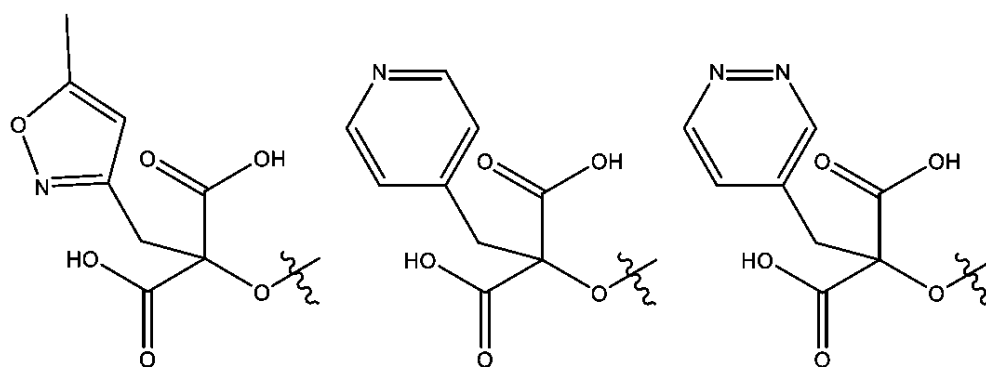
【化 2 9 7 - 1】



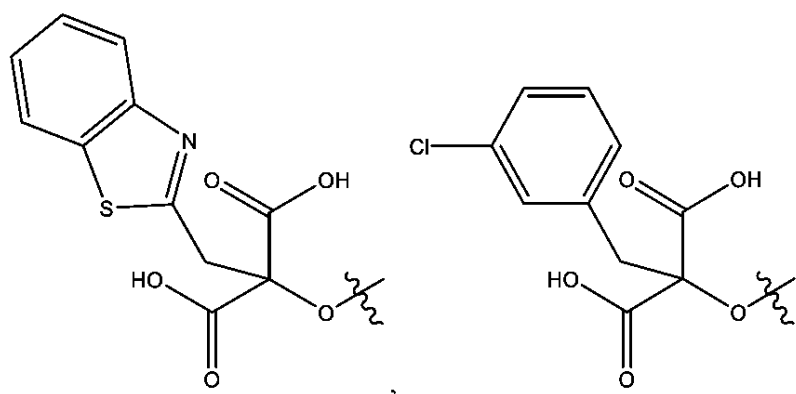
10



20



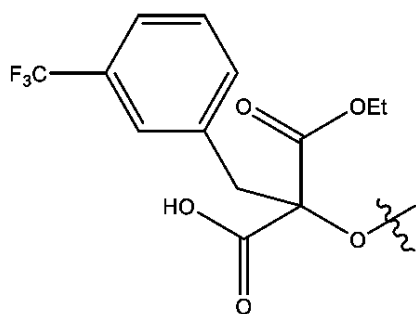
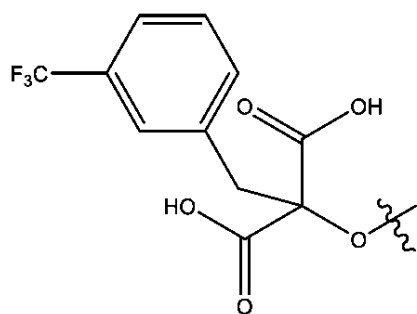
30



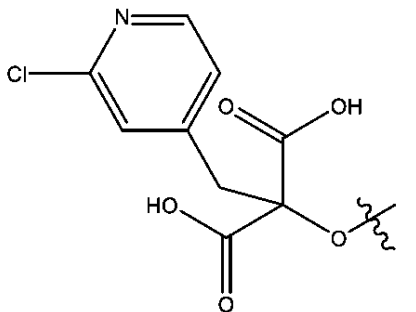
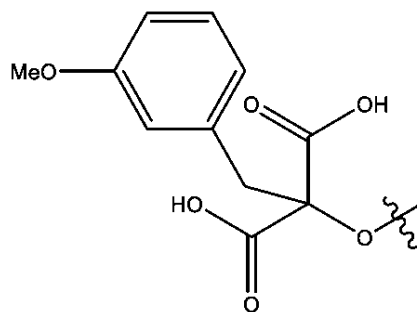
40

50

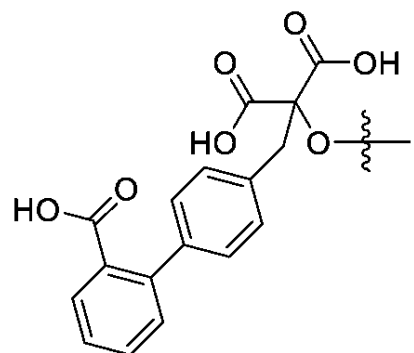
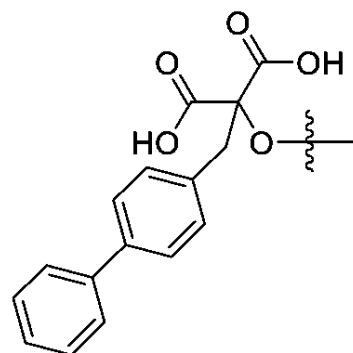
【化 2 9 7 - 2】



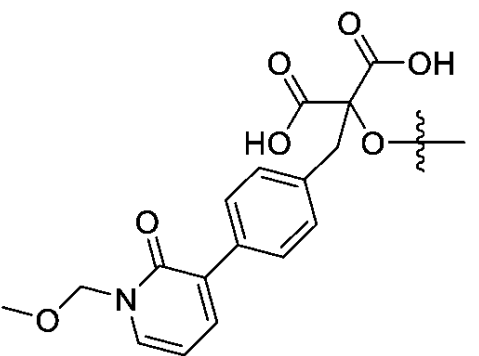
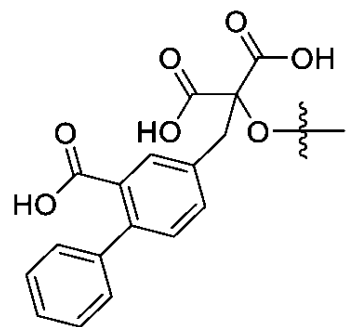
10



20



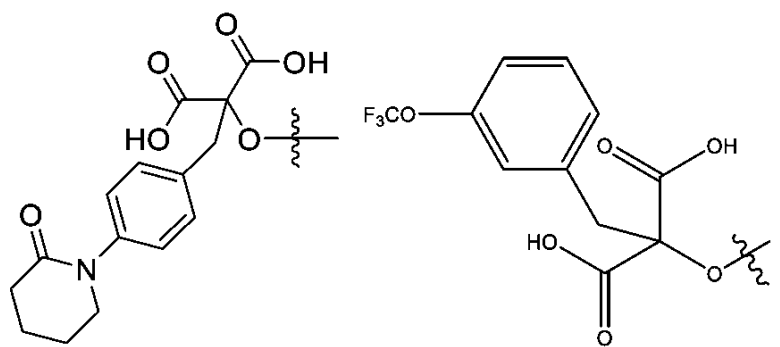
30



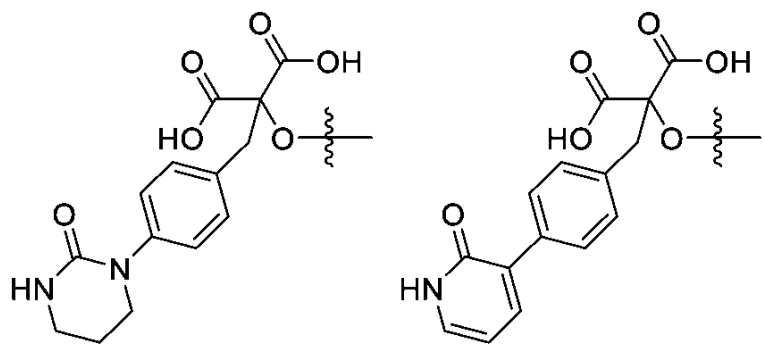
40

50

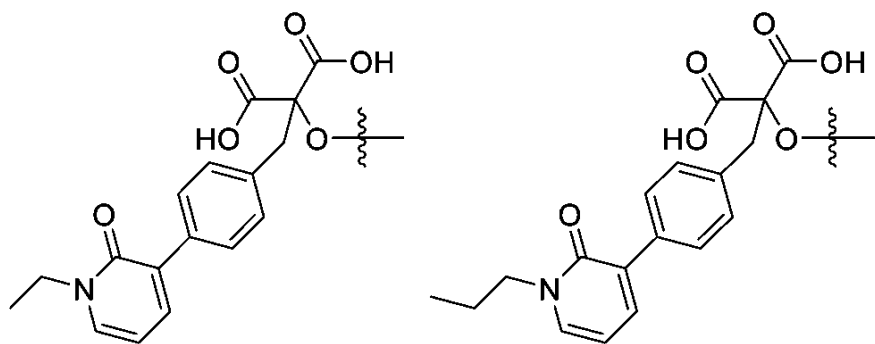
【化 2 9 7 - 3】



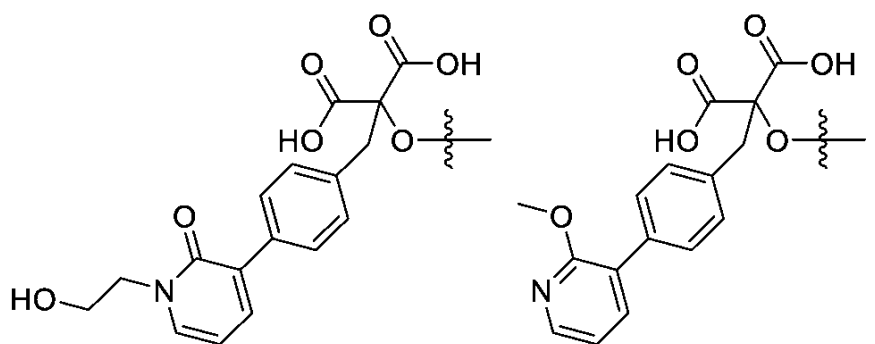
10



20



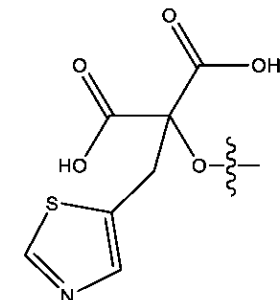
30



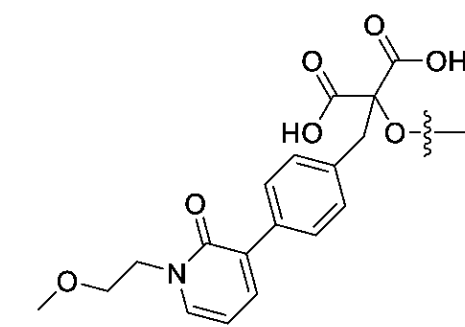
40

50

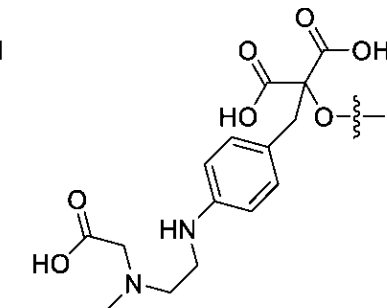
【化 2 9 7 - 4】



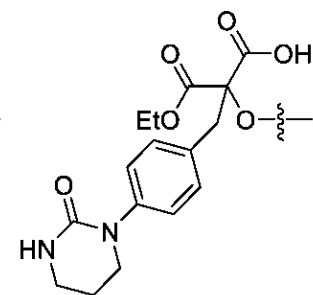
10



20

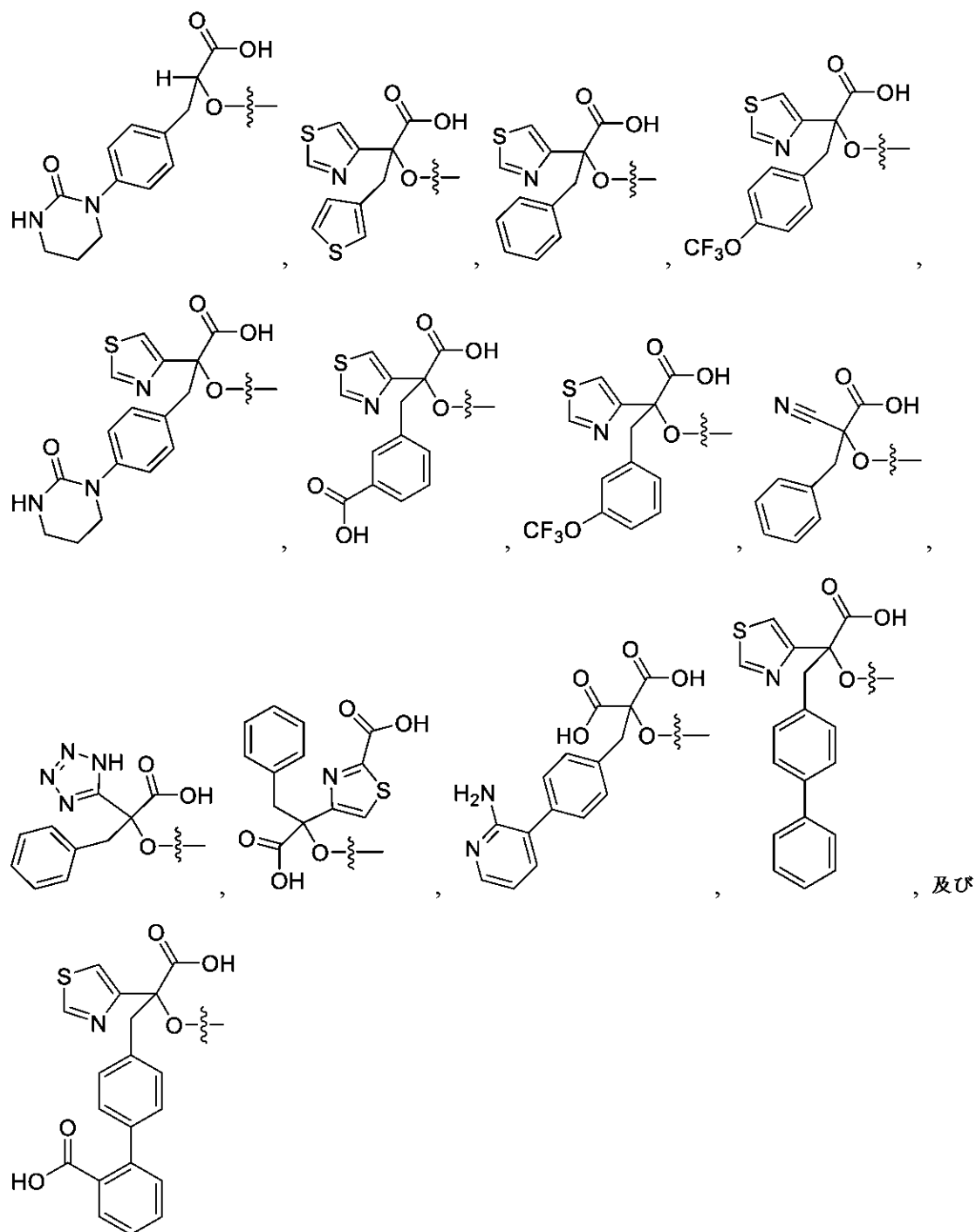


30



40

【化 2 9 7 - 5】



10

20

30

を表す、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

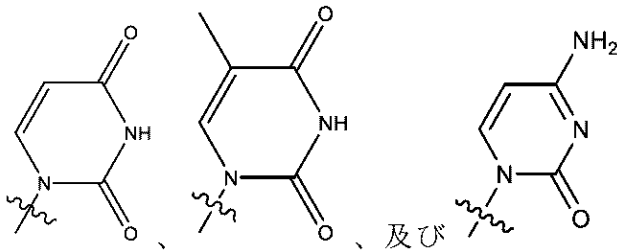
【請求項 2 2】

H e t が、

40

50

【化 2 6 0】



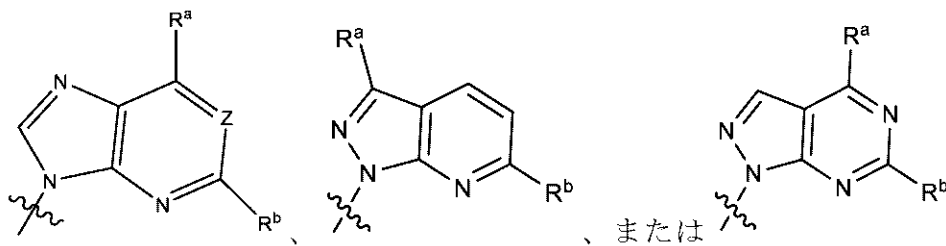
から選択される、請求項 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 3】

請求項 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、Het が、

【化 2 6 1】



20

である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

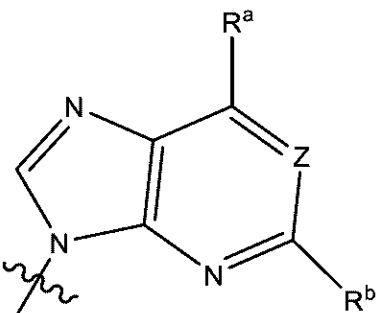
【請求項 2 4】

R^a が、H、Cl、 $-NR^7R^8$ 、及びフェニルから選択される、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

Het が、

【化 2 6 2】



30

である、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

R^a が、H、ハロ、アルキル、チエニル、 $-NR^7R^8$ 、アリール、及びヘテロアリールから選択される、請求項 2 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

R^a が、H、Cl、 $-NR^7R^8$ 、及びフェニルから選択される、請求項 2 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

R^b が、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミド、カルボニル、及びヘテロアリールから選択される、請求項 2 3～2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物ま

50

たはその薬学的に許容される塩。

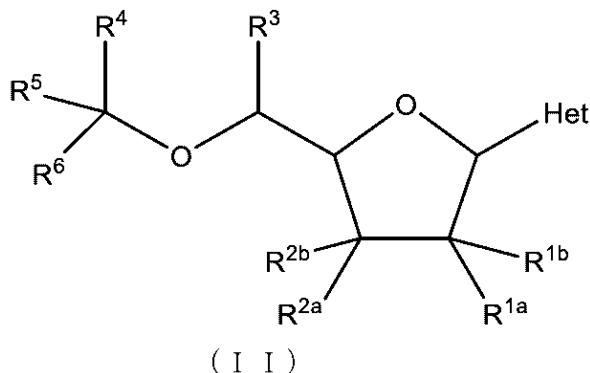
【請求項 29】

R^7 が、H、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される、請求項 23～28 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

式 (II) の化合物：

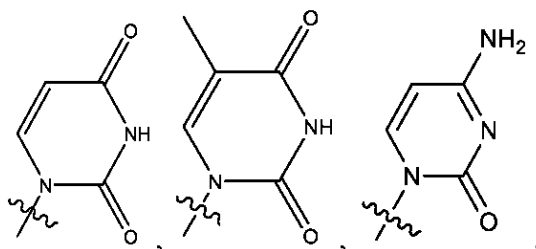
【化 263】



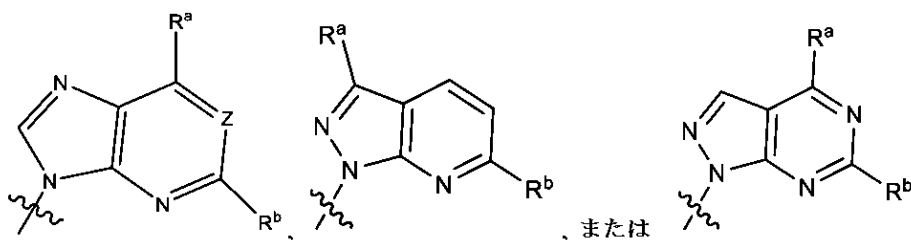
10

【式中、
Het は、
【化 298】

20



30



から選択され、

式中、

Z が CH または N であり、

40

R^a が、H、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、チオフェニル、 $-NR^7R^8$ 、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

R^b が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、アミド、カルボニル、及びヘテロアリールから選択され、

R^7 が、H、ヒドロキシ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択され、かつ

R^8 が H もしくはアルキルであるか、または

R^7 及び R^8 が、これらが結合される窒素原子と一緒に、4～7 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{1a} は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロ

50

キシ C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、 $-O-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、

R^{1b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、

R^{2a} は、ヒドロキシであり、

R^{2b} は、 C_{2-6} アルキニルであり、

R^3 は、H 及び アルキルから選択され、

R^4 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}$ 、 R^{12} 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14})$ から選択され、

R^5 は、アラルキル、またはヘテロアラルキルから選択され、

R^6 は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択され、

R^9 は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

R^{10} は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、かつ

各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒に、5～7 員のヘテロシクリルを形成し、

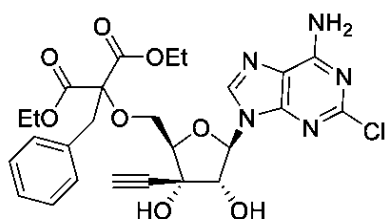
R^{13} は H または アルキルであり、かつ

R^{14} は、アルキルまたはアラルキルであり、

ただし、a) かつ c)、または a) かつ d) である；

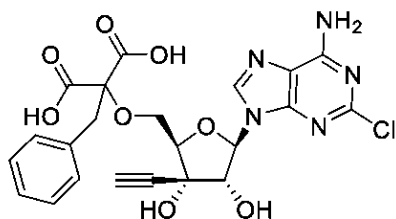
a) 前記化合物は

【化 288】



でも

【化 289】



でもなく、

c) R^4 及び R^6 は、各 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 は、ベンジルであって、前記ベ

ンジルのフェニル環は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって置換されているならば、前記フェニル環置換基は、非置換のまたは置換のピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択され、

d) R^4 は、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 は、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 はベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環は、第2のフェニル環によって置換されているならば、前記ベンジルフェニル環または前記第2のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ で置換されており、 R^9 はHまたはアルキルである]

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

R^{1a} がHまたはヒドロキシである、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項32】

R^{1b} がHである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

R^{1a} がヒドロキシである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

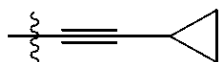
R^{1a} がヒドロキシであり、かつ R^{1b} がHである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項35】

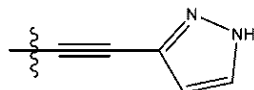
R^{2b} がプロピニル、ブチニル、

【化265】



、または非置換のもしくは置換の

【化266】



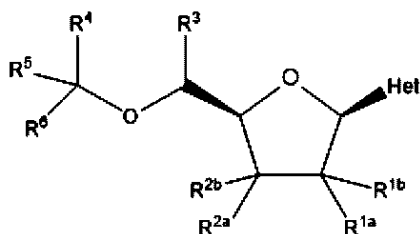
30

である、請求項1または30に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

前記式IIの化合物が構造：

【化290】



40

を有する、請求項30～35のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

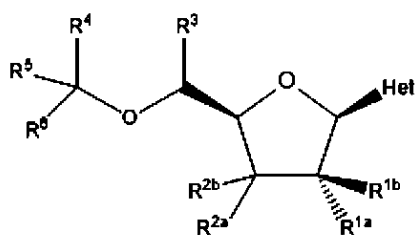
【請求項37】

R^{1a} が α -立体配置にある、請求項30に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項38】

50

前記式 (I I) の化合物が構造 (I I A a) :
【化 2 9 1】



(IIAa)

10

を有する、請求項 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

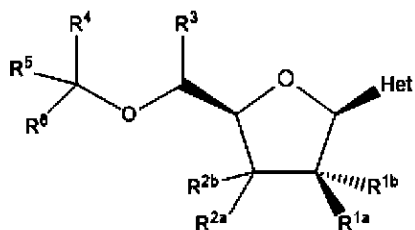
【請求項 3 9】

R^{1a} が β -立体配置にある、請求項 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

前記式 (I I) の化合物が構造 (I I B) :

【化 2 9 2】



(IIBa)

20

を有する、請求項 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

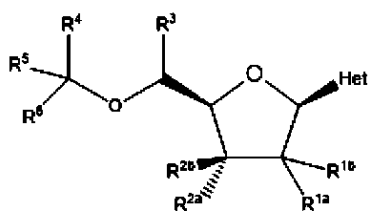
【請求項 4 1】

R^{2a} が α -立体配置にある、請求項 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

前記式 (I I) の化合物が構造 (I I C a) :

【化 2 9 3】



(IICa)

40

を有する、請求項 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

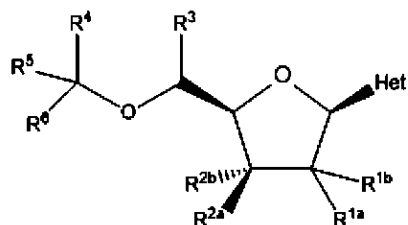
R^{2a} が β -立体配置にある、請求項 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

前記式 (I I) の化合物が、構造 (I I D a) :

50

【化 2 9 4】



(IID)

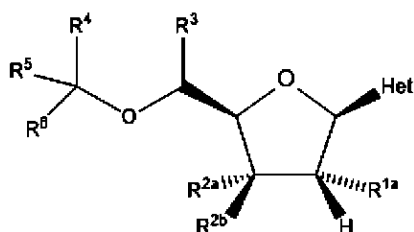
10

を有する、請求項 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

前記式 (I I) の化合物が、構造 (I I E a) :

【化 2 9 5】



(IIEa)

20

を有する、請求項 3 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

R^3 が H である、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

R^4 が、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択される、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

R^4 が、 $-C(O)OR^9$ であり、かつ R^9 が H またはアルキルである、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

R^4 が、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ である、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

各 R^{11} 及び R^{12} が独立して、H 及びアルキルから選択されるか、または R^{11} 及び R^{12} が、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する、請求項 4 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

R^4 が $-S(O)_2R^{10}$ であり、かつ R^{10} が、アルキルまたはアリールである、請求項 4 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

R^5 が、アラルキルまたはヘテロアラルキルから選択され、前記アラルキル及びヘテロアラルキルが、非置換であるか、またはハロ、アルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される 1 つ

30

40

50

または複数の置換基で置換されている、請求項 30～51 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 53】

R⁵ が、アラルキルまたはヘテロアラルキルから選択され、前記アラルキル及びヘテロアラルキルが、非置換であるか、またはハロ、ハロアルキル、アルコキシ、カルボニル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、請求項 30～51 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 54】

R⁵ が、アラルキルであって、前記アラルキルのアリール環が、5～7 員のヘテロシクリルまたは 5～7 員のヘテロアリールによって置換されている、請求項 52 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 55】

R⁵ が、アラルキルであって、前記アラルキルのアリール環が、5～7 員のヘテロシクリルまたは 5～7 員のヘテロアリールによってパラ位で置換されている、請求項 54 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 56】

R⁵ が、ベンジル、 $-CH_2-$ ピリジル、 $-CH_2-$ ピリダジニル、 $-CH_2-$ オキサゾリル、 $-CH_2-$ チオフエニル、 $-CH_2-$ フラニル、 $-CH_2-$ チアゾリル、及び $-CH_2-$ ベンゾチアゾリルから選択される、請求項 30～51 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 57】

R⁵ が、ベンジル及び $-CH_2-$ チオフエニルから選択される、請求項 56 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

R⁵ がベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって置換されている、請求項 30～51 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

前記フェニル環置換基が、置換されたピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択され、かつ、必要に応じて、

30

前記ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、またはピリジルが、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルのうちの 1 つまたは複数で置換されている、請求項 58 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

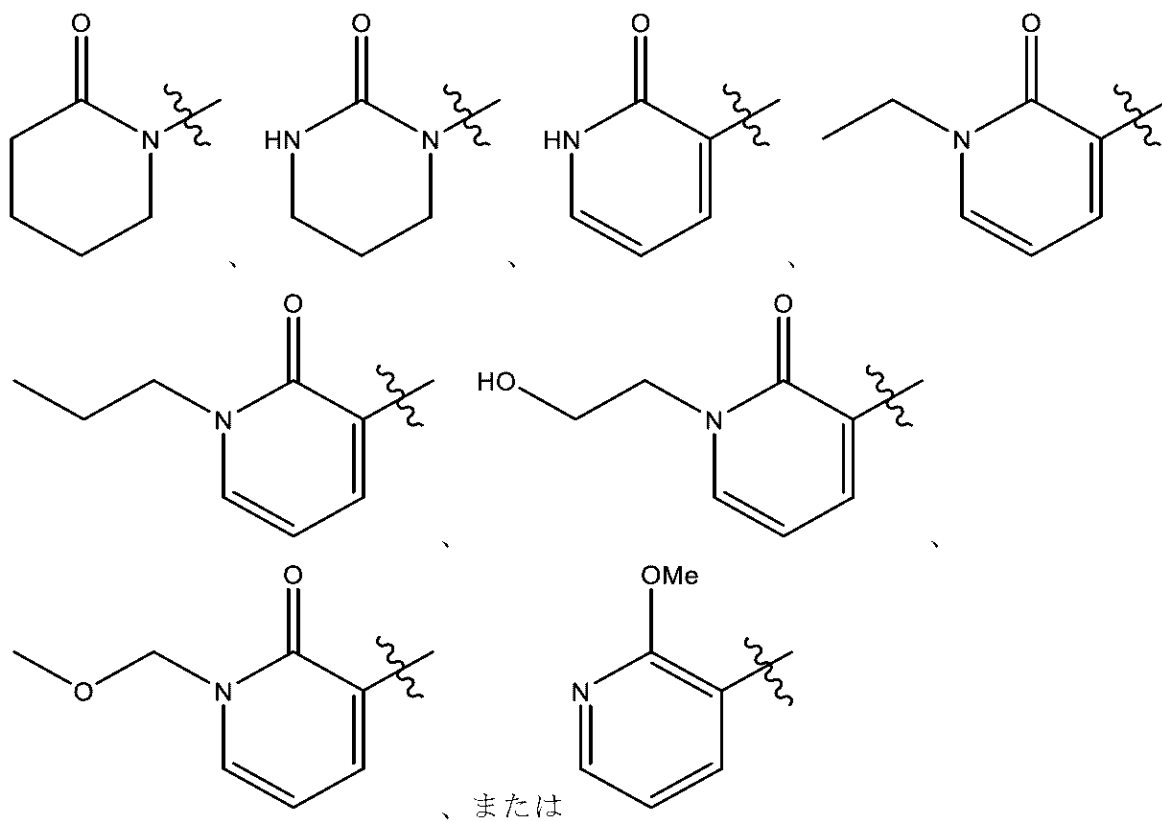
【請求項 60】

請求項 58 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R⁵ がベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、

40

50

【化 2 7 3】

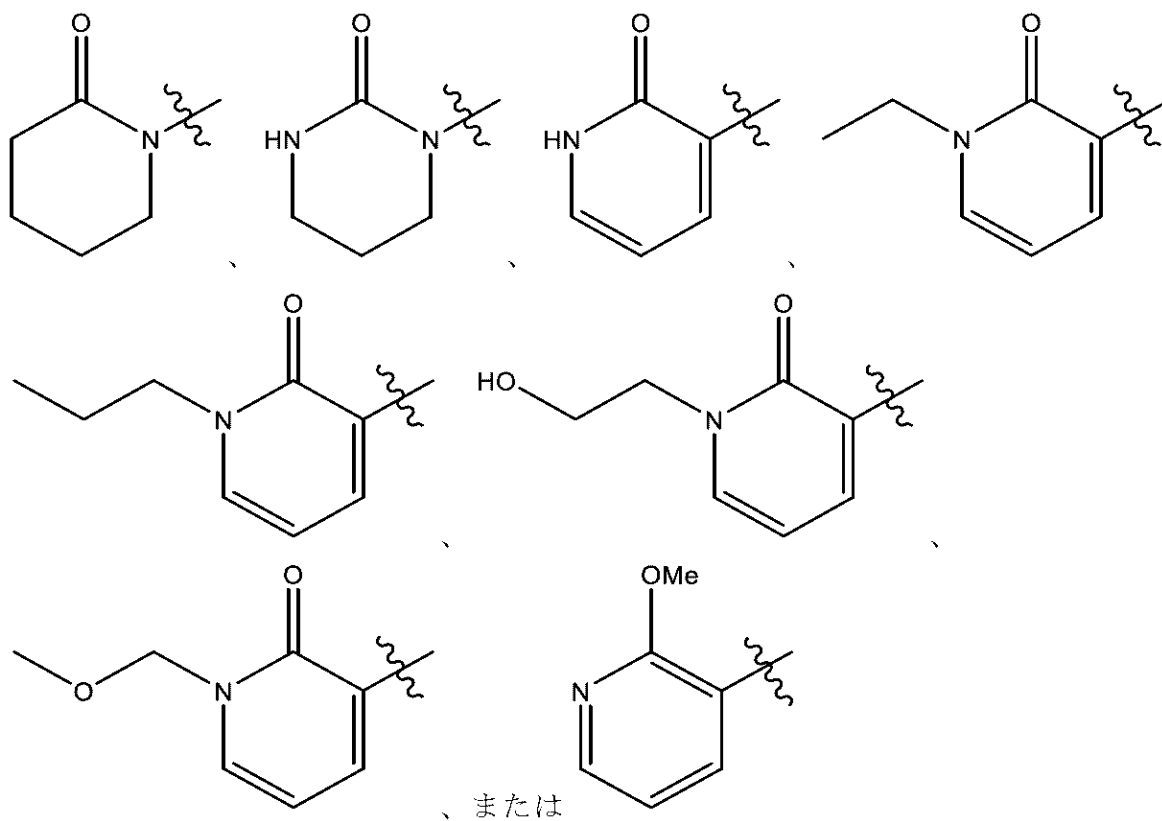


によって置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

請求項 5 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、R⁵ がベンジルであって、前記ベンジルのフェニル環が、

【化 2 7 3】



によって４位で置換されている、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

R^6 が、 $-C(O)OR^9$ であり、かつ R^9 が H またはアルキルである、請求項 1 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

R^6 が、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ である、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

R^4 及び R^6 が、各 $-C(O)OH$ である、請求項 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

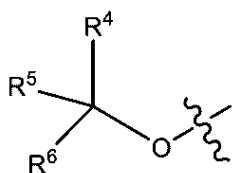
【請求項 6 5】

R^5 がベンジルである、請求項 6 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

請求項 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 2 7 4】



20

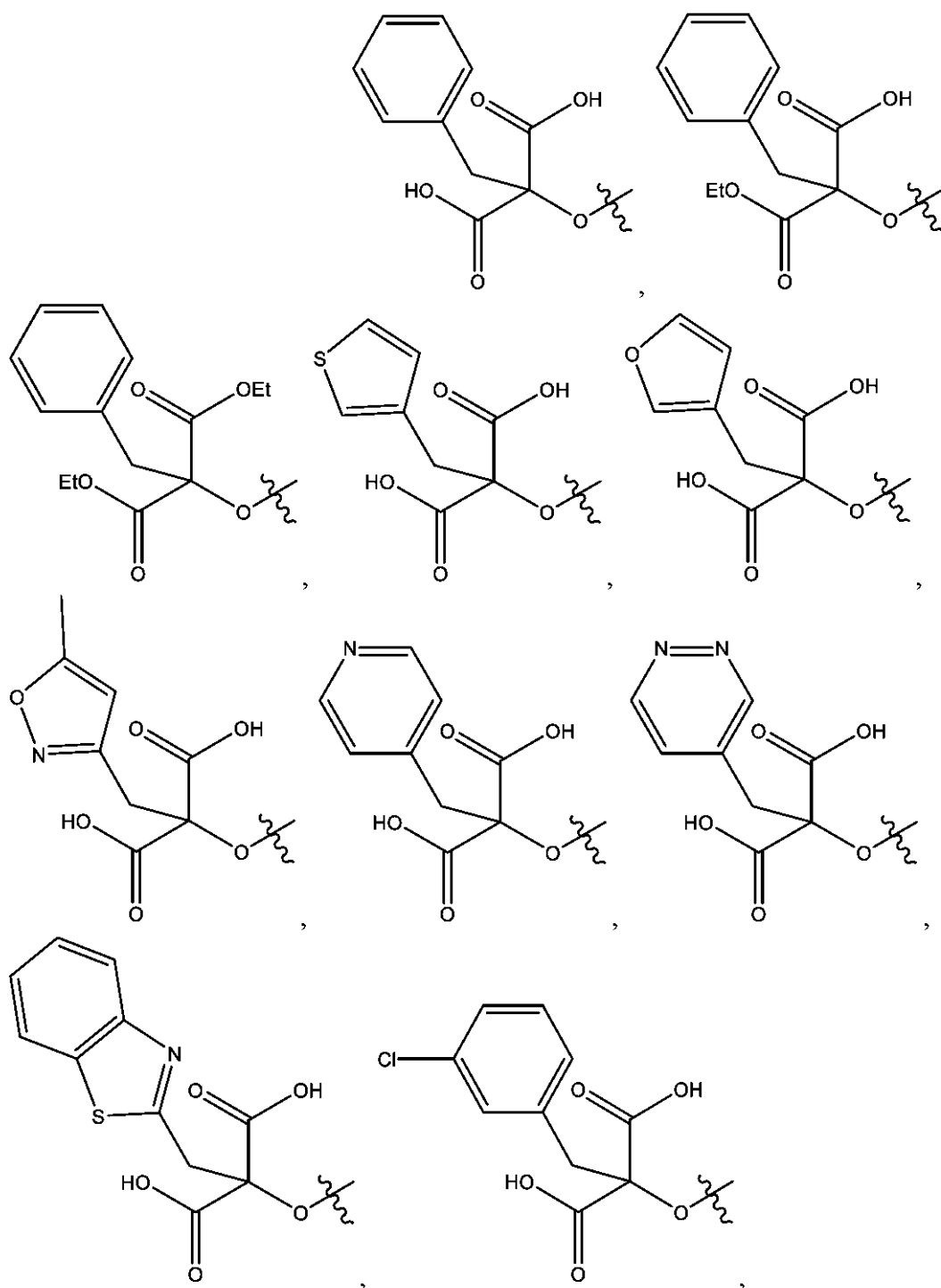
が、

30

40

50

【化 2 9 9 - 1】



10

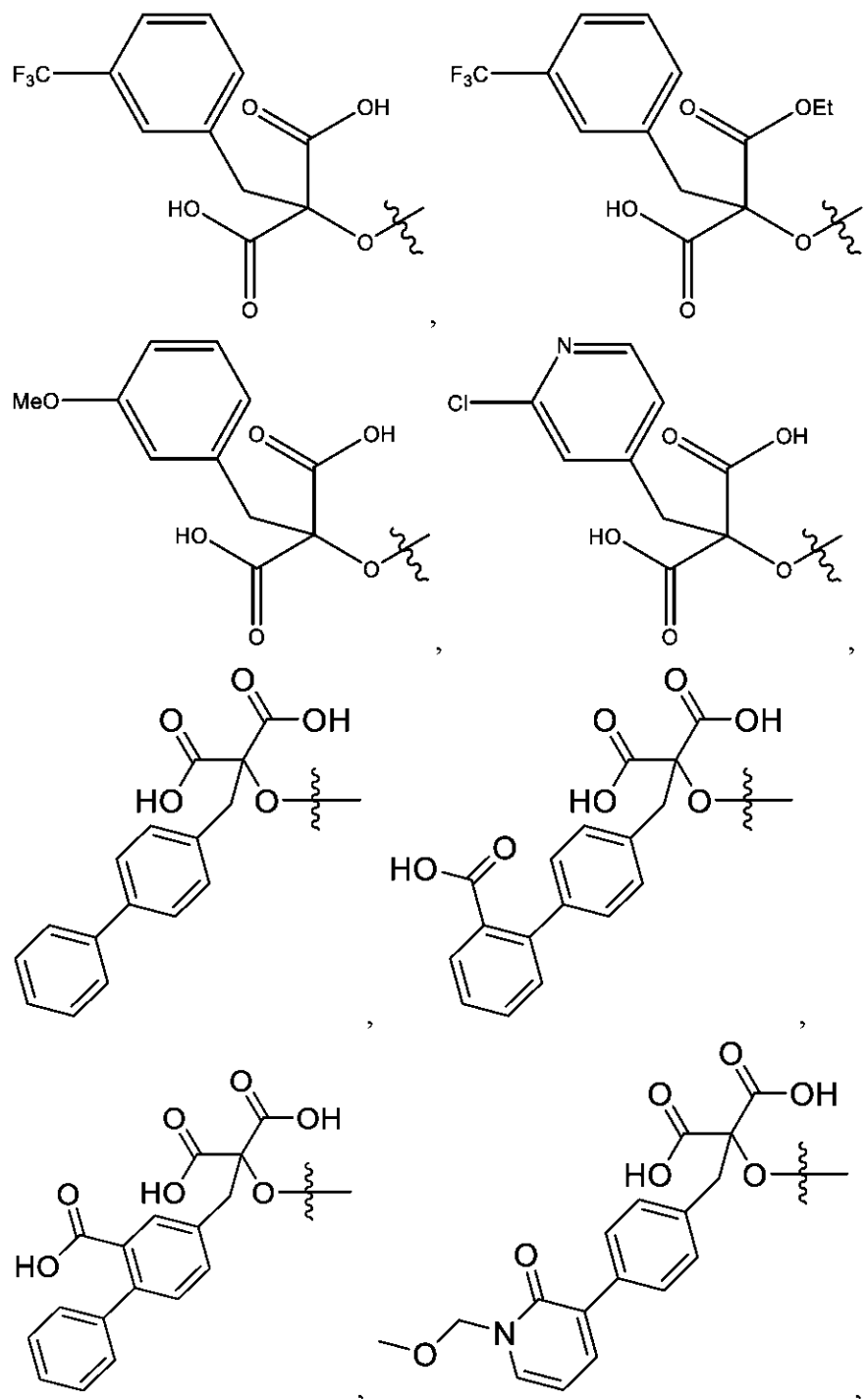
20

30

40

50

【化 2 9 9 - 2】



10

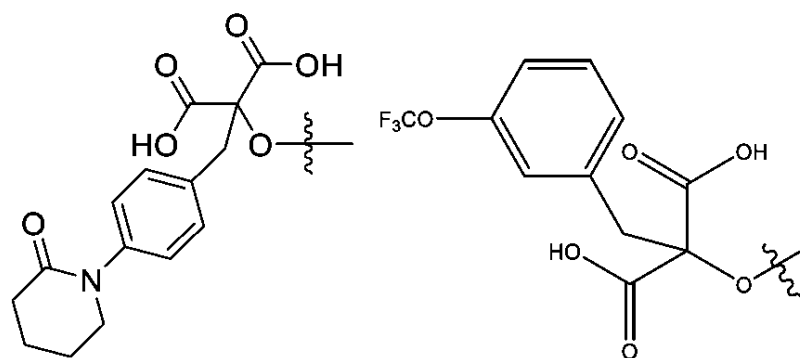
20

30

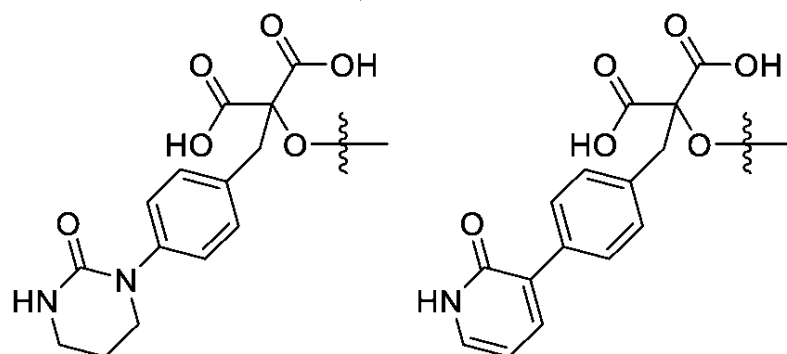
40

50

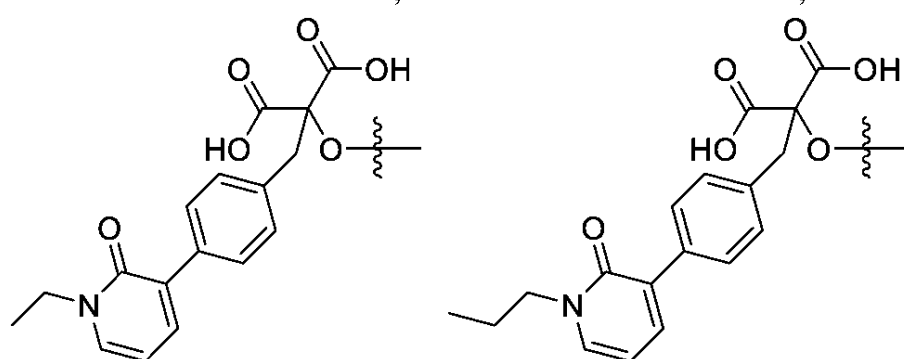
【化 2 9 9 - 3】



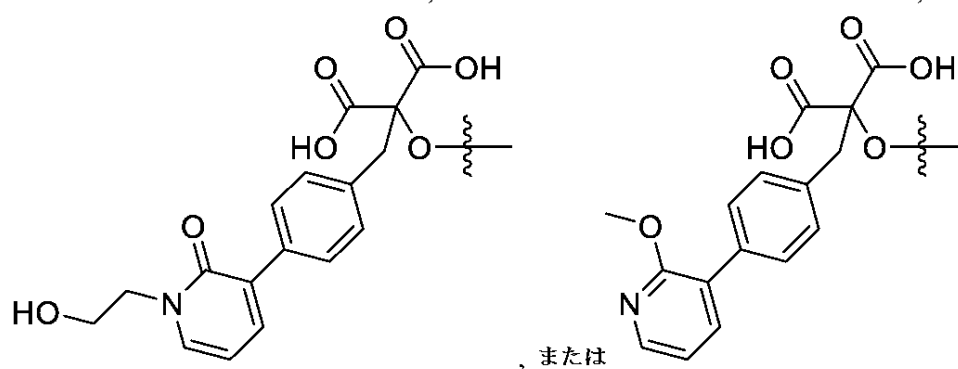
10



20



30



, または

40

を表す、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

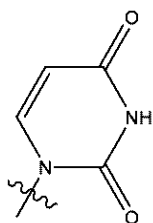
【請求項 6 7】

R^9 が H または C_{1-6} アルキルである、請求項 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

H e t が

【化 2 7 6】



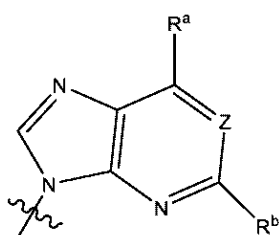
である、請求項 3 0 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 6 9】

請求項 3 0 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、H e t が、

【化 2 7 7】



20

であり、式中

Z が C H または N であり、

R^a が、H、ハロ、アルキル、チオフェニル、-N R⁷ R⁸、アリール、及びヘテロアリールから選択され、

R^b が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アミド、カルボニル、及びヘテロアリールから選択され、

R⁷ が、H、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択され、

R⁸ が H もしくはアルキルであるか、または

R⁷ 及び R⁸ が、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、4 ～ 7 員のヘテロシクリル環を形成する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7 0】

R^a が、H、C l、-N R⁷ R⁸、及びフェニルから選択される、請求項 6 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 1】

Z が C H である、請求項 6 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 2】

Z が N である、請求項 6 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 3】

R^a が -N R⁷ R⁸ である、請求項 6 9 ～ 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 7 4】

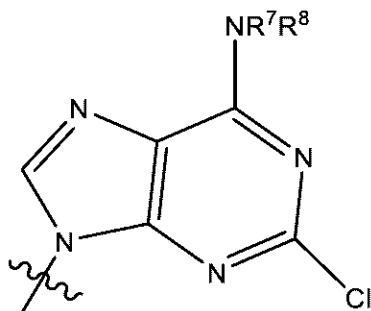
R^b が、C l、-C F₃、カルボニル及び -C O N H₂ から選択される、請求項 6 9 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 5】

H e t が、

50

【化 2 7 8】



10

である、請求項 6 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 6】

R⁷ が、アルキルまたはシクロアルキルであり、ここで前記アルキルまたはシクロアルキルが非置換であるか、またはヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、及びシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、請求項 6 9 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 7】

R⁷ が、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、前記アラルキルまたはヘテロアラルキルが非置換であるか、またはハロもしくはアルキルで置換されている、請求項 6 9 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 7 8】

R⁸ が、H、メチル、及びエチルから選択される、請求項 6 9 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 9】

R⁷ 及び R⁸ が、これらが結合される窒素原子と一緒に、アゼチジニル、モルホリノ、ピロリジニル、及びアゼパニルから選択されるヘテロシクリル環を形成する、請求項 6 9 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 0】

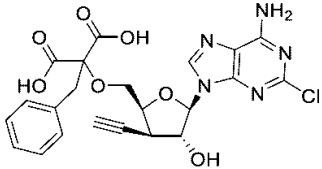
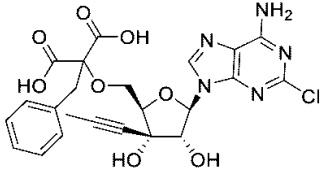
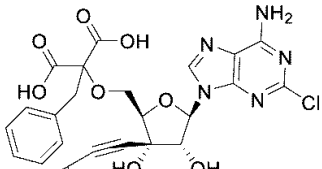
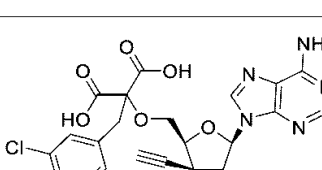
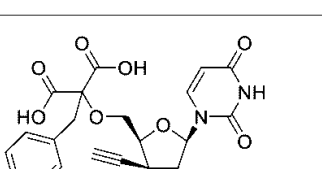
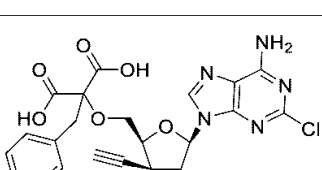
以下から選択される化合物：

30

40

50

【表 3 - 3 6】

実施例番号	化合物
2	
3	
4	
5	
6	
7	

10

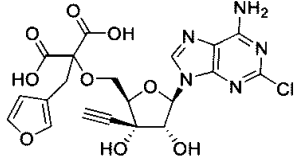
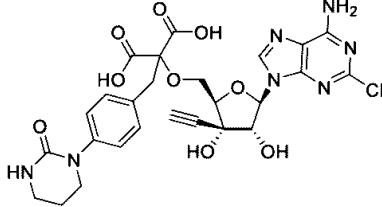
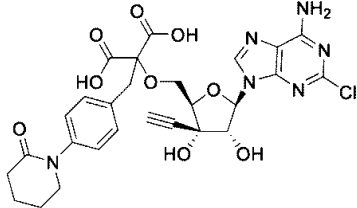
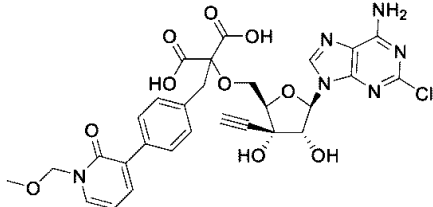
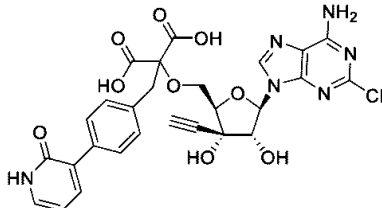
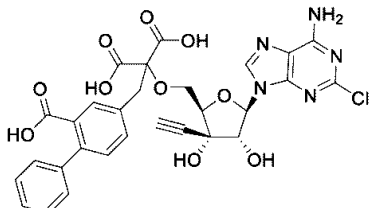
20

30

40

50

【表 3 - 2】

実施例番号	化合物
8	
9	
10	
11	
12	
13	

10

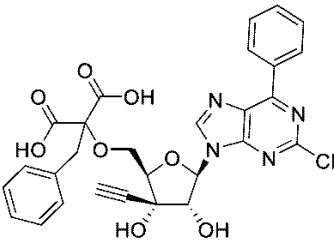
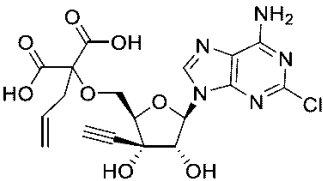
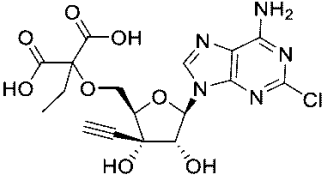
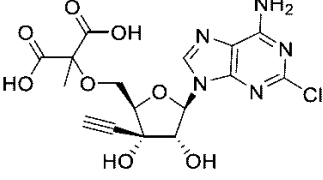
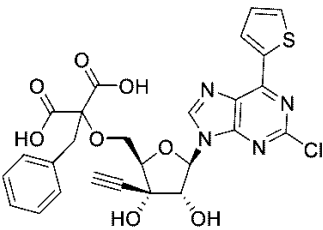
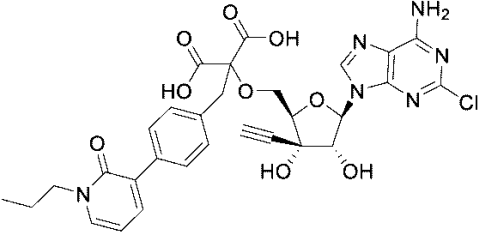
20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施例番号	化合物
14	
15	
16	
17	
18	
19	

10

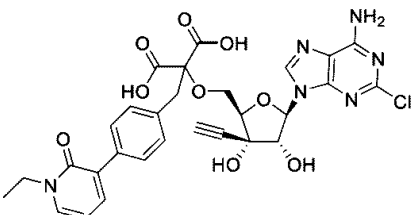
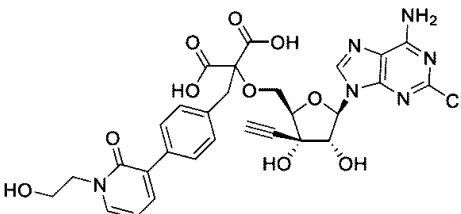
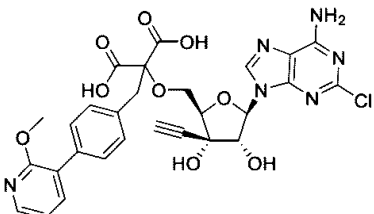
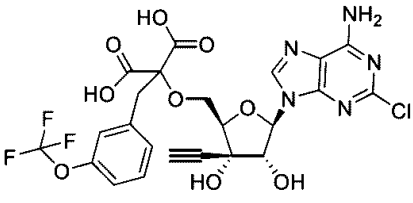
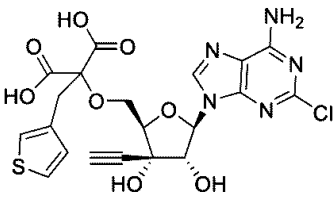
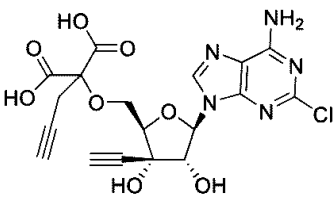
20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施例番号	化合物
20	
21	
22	
23	
24	
25	

10

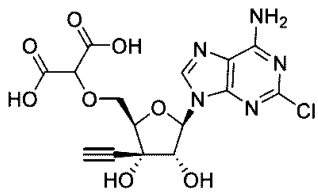
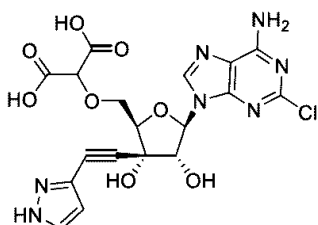
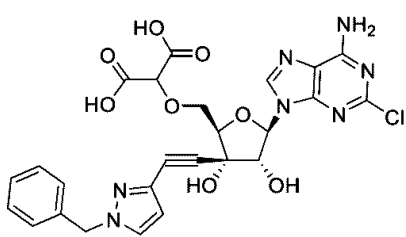
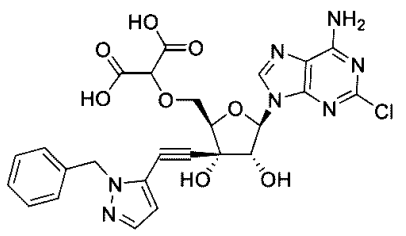
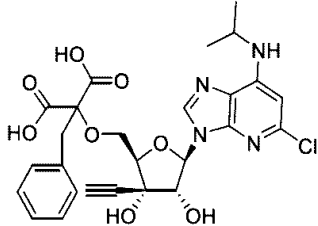
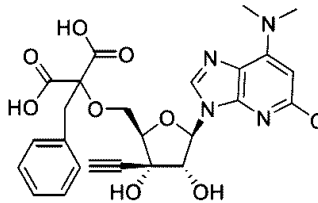
20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施例番号	化合物
26	
27	
28	
29	
30	
31	

10

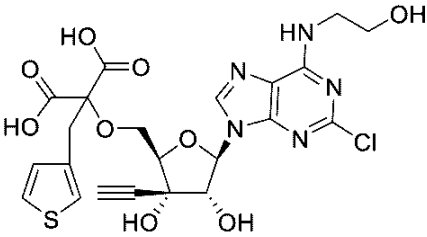
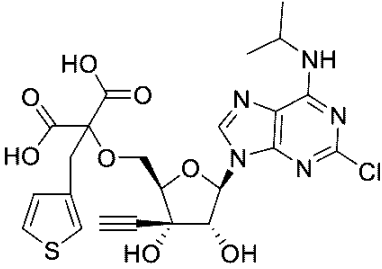
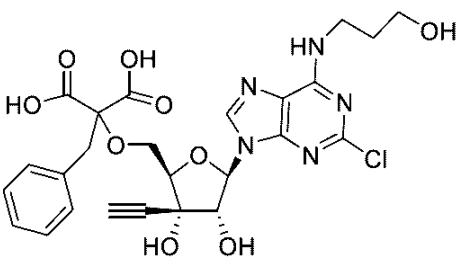
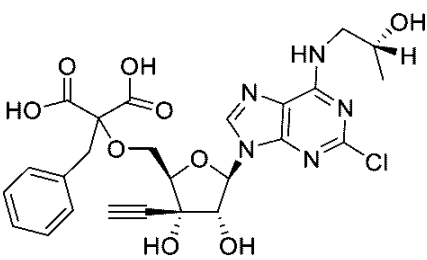
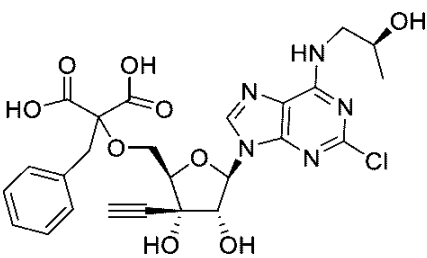
20

30

40

50

【表 3 - 6】

実施例番号	化合物
32	
33	
34	
35	
36	

10

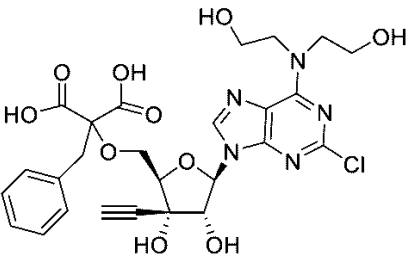
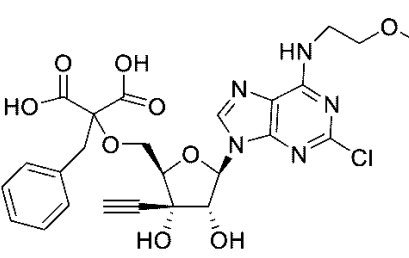
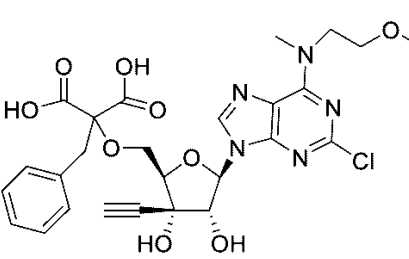
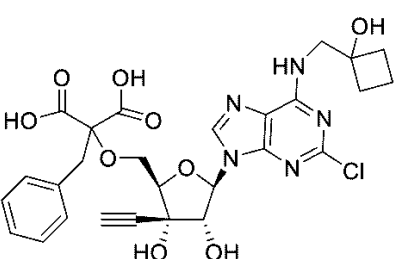
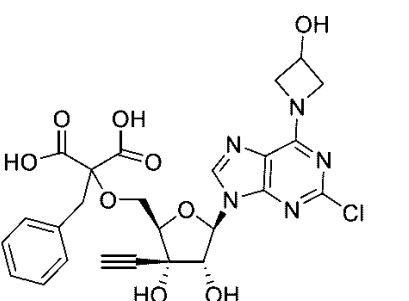
20

30

40

50

【表 3 - 7】

実施例番号	化合物
37	
38	
39	
40	
41	

10

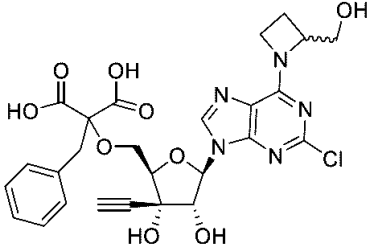
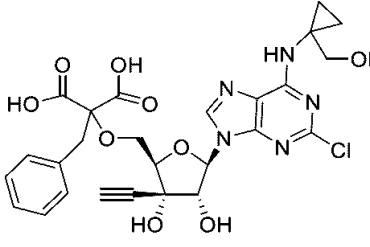
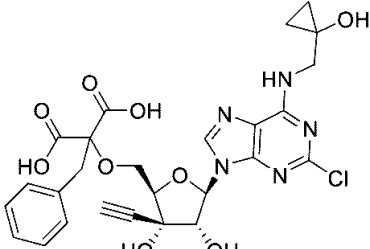
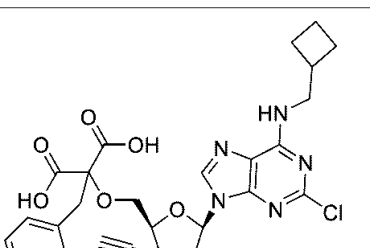
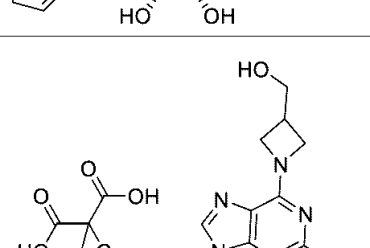
20

30

40

50

【表 3 - 8】

実施例番号	化合物
42	
43	
44	
45	
46	

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

実施例番号	化合物
47	
48	
49	
50	
51	

10

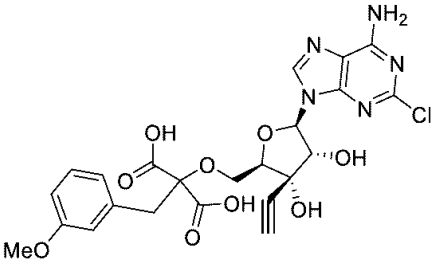
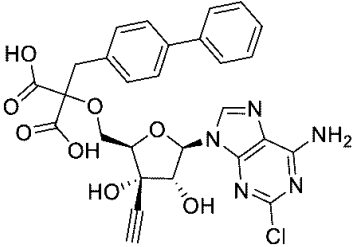
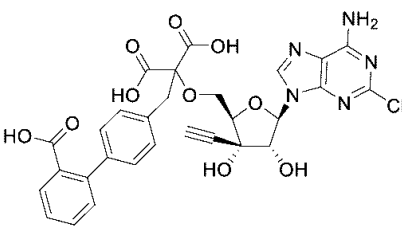
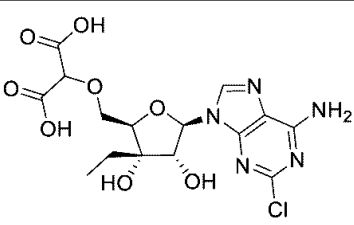
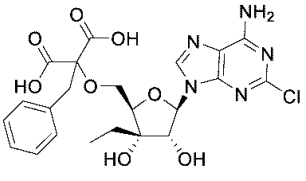
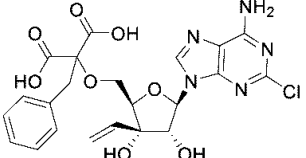
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

実施例番号	化合物
52	
53	
54	
55	
56	
57	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

実施例番号	化合物
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

実施例番号	化合物
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

実施例番号	化合物
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

10

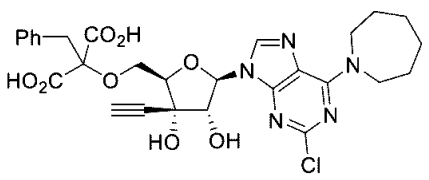
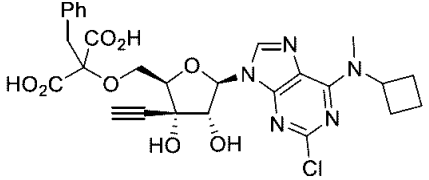
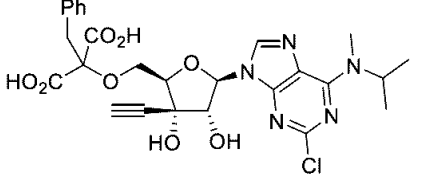
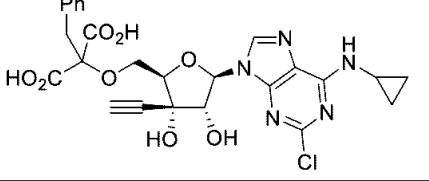
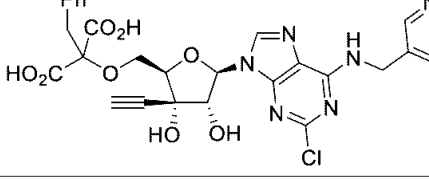
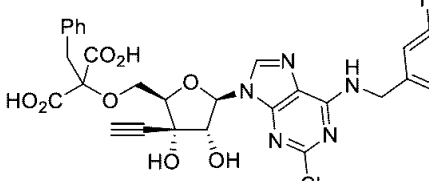
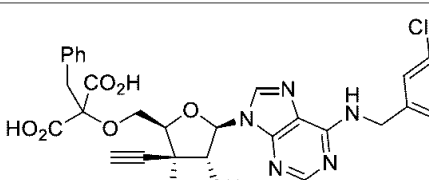
20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

実施例番号	化合物
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

实施例番号	化合物
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

10

20

30

40

50

【表 3-16】

実施例番号	化合物
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 3-18】

実施例番号	化合物
110	
111	
112	
113	
114	
115	

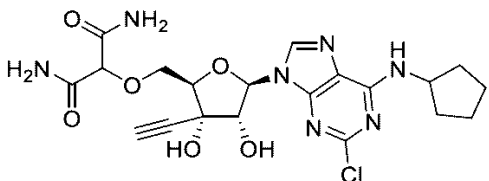
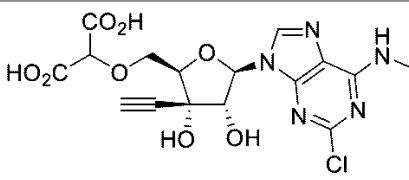
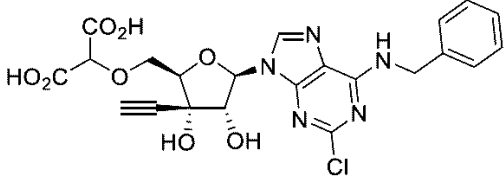
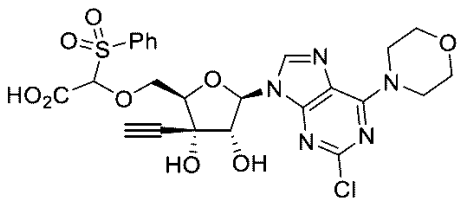
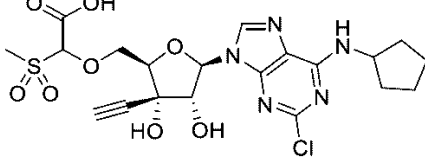
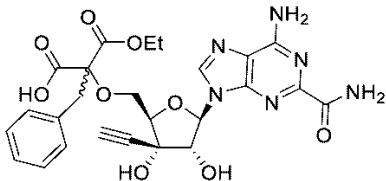
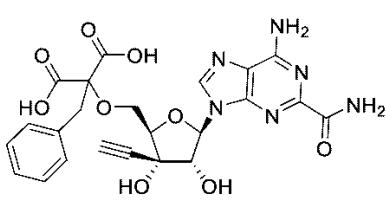
10

20

30

40

【表 3 - 1 9】

実施例番号	化合物
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

10

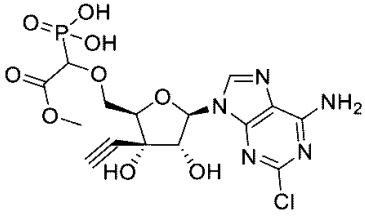
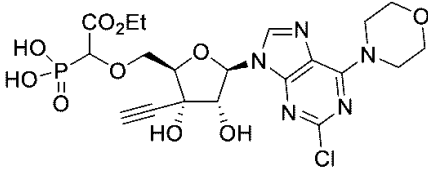
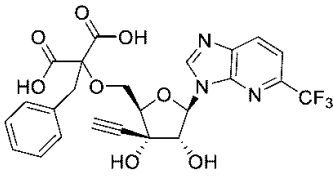
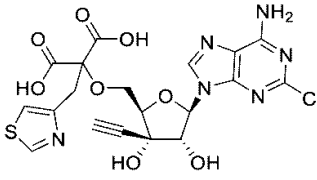
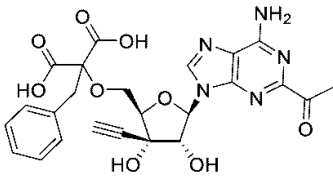
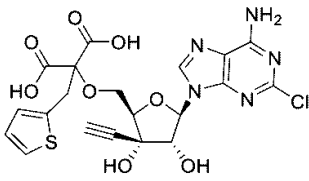
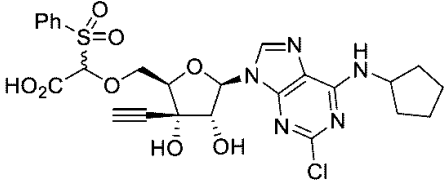
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

実施例番号	化合物
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

実施例番号	化合物
130	
131	
132	
133	
134	

10

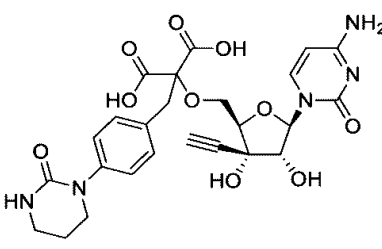
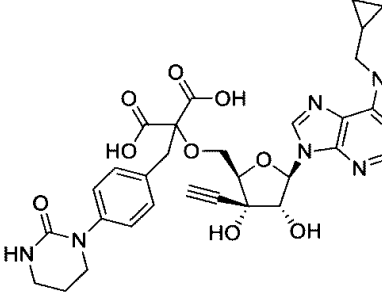
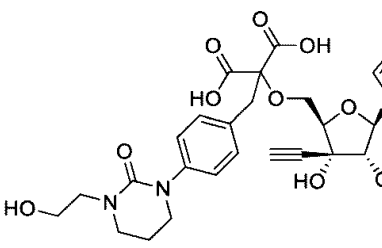
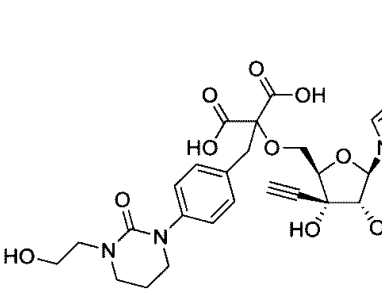
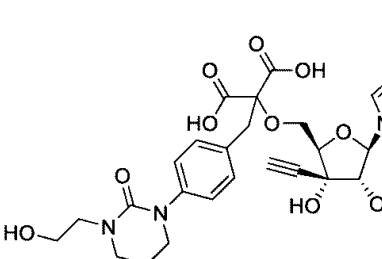
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

実施例番号	化合物
135	
136	
137	
138	
139	

10

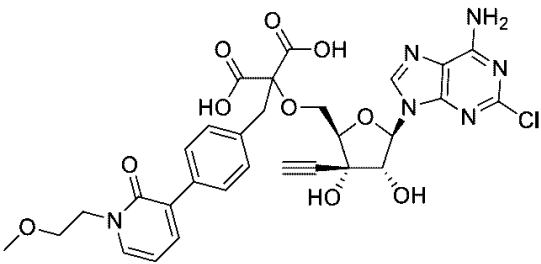
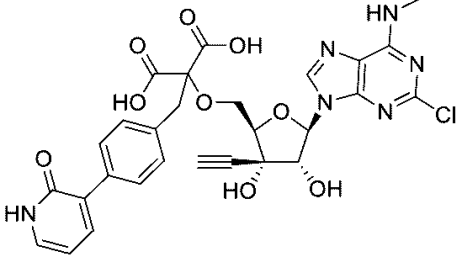
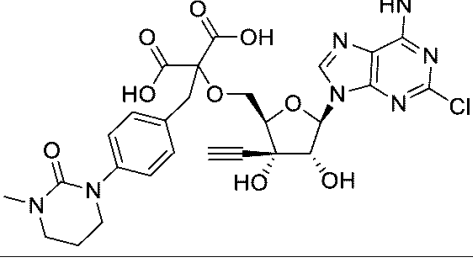
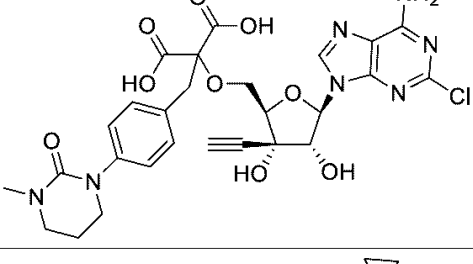
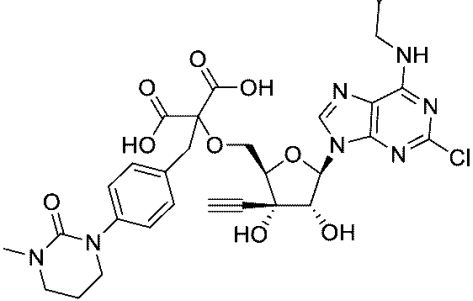
20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

実施例番号	化合物
146	
147	
148	
149	
150	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

実施例番号	化合物
151	
152	
153	
154	
155	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

実施例番号	化合物
156	
157	
158	
159	
160	

10

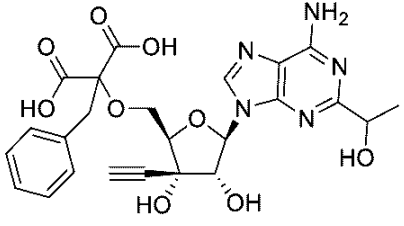
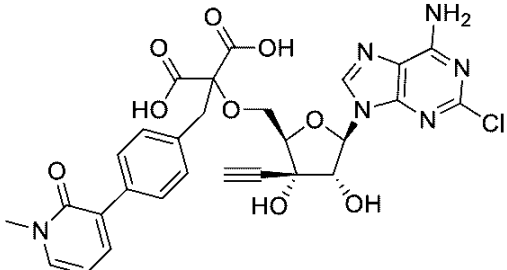
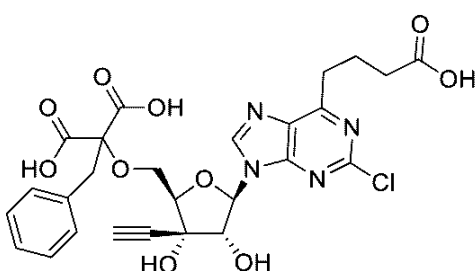
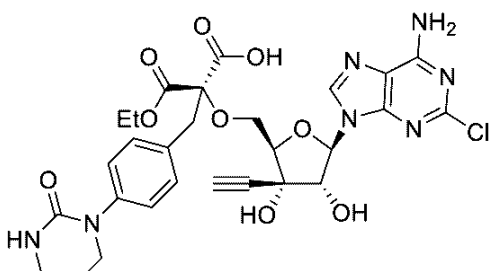
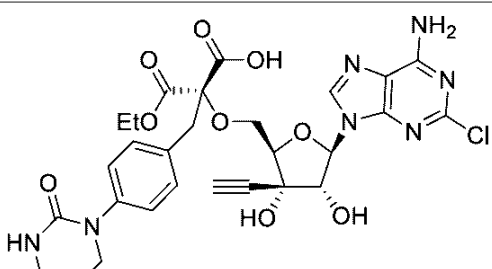
20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

実施例番号	化合物
161	
162	
163	
164	
165	

10

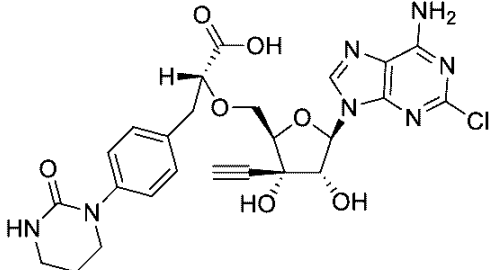
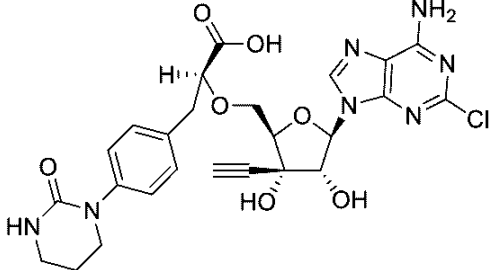
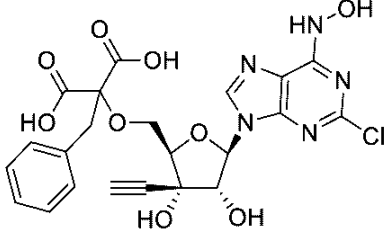
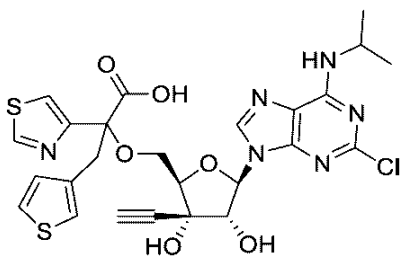
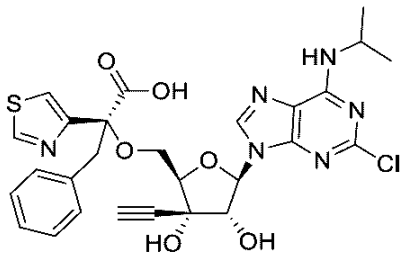
20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

実施例番号	化合物
166	
167	
168	
169	
170	

10

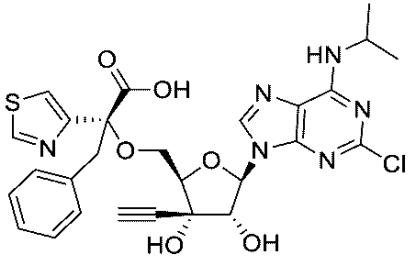
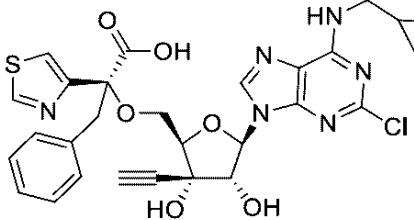
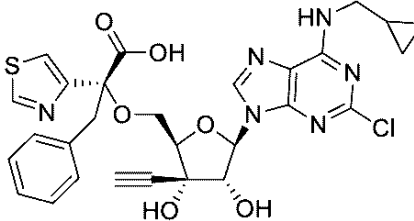
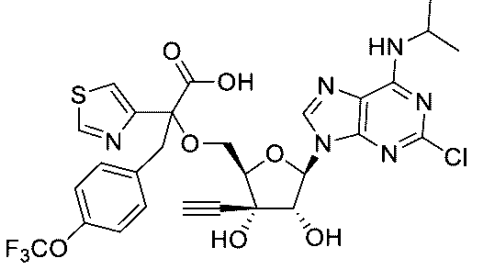
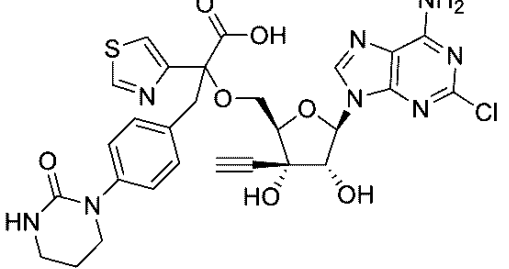
20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

実施例番号	化合物
171	
172	
173	
174	
175	

10

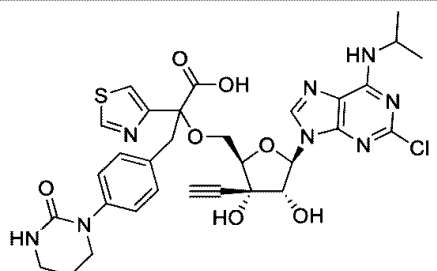
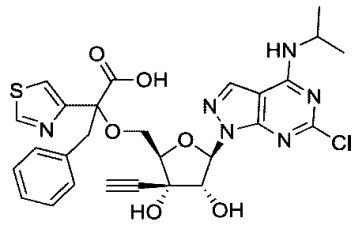
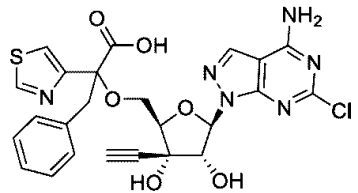
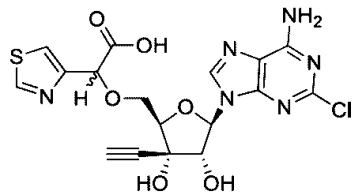
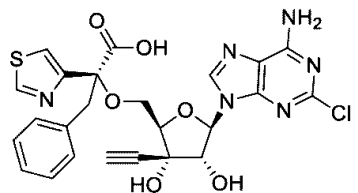
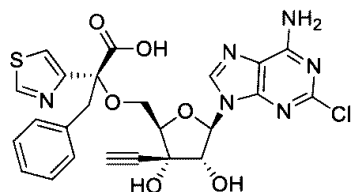
20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

実施例番号	化合物
176	
177	
178	
179	
180	
181	

10

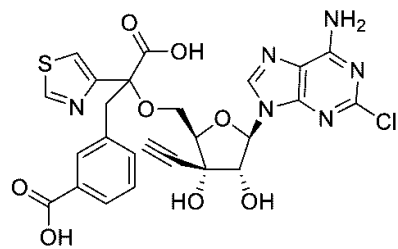
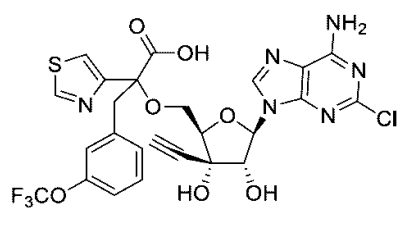
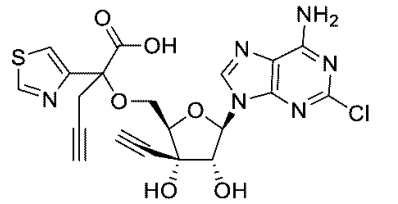
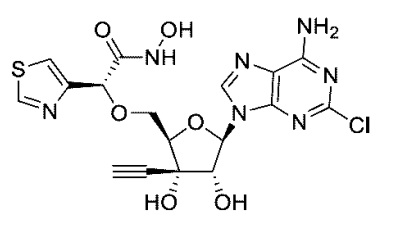
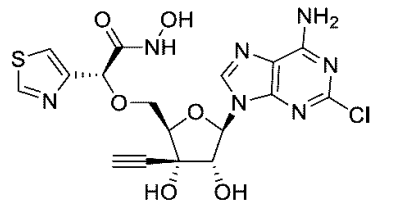
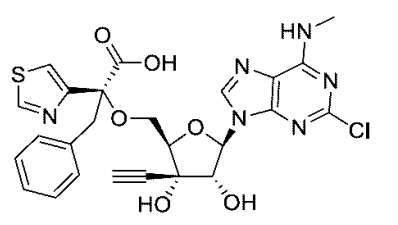
20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

実施例番号	化合物
182	
183	
184	
185	
186	
187	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

実施例番号	化合物
188	
189	
190	
191	
192	
193	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

実施例番号	化合物
194	
195	
196	
197	
198	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

実施例番号	化合物
199	
200	
201	
202	
203	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

実施例番号	化合物
204	
205	

10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 1】

20

請求項 1 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 8 2】

細胞における CD 7 3 を阻害する方法において使用するための、請求項 1 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記方法は、前記細胞を、前記化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、前記組成物。

【請求項 8 3】

がん、脳及び心臓の虚血性疾患、線維症、免疫及び炎症性障害、炎症性腸運動障害、神経学的、神経変性及び CNS の障害及び疾患、うつ病、パーキンソン病、及び睡眠障害から選択される疾患または障害を処置するための、請求項 1 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

30

【請求項 8 4】

前記がんが、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、胃腸癌、頭頸部癌、カポシ肉腫、腎臓癌、白血病、肝癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、膵臓癌、陰茎癌、前立腺癌、精巣胚細胞癌、胸腺腫、及び胸腺癌から選択される、請求項 8 3 に記載の組成物。

【請求項 8 5】

前記がんが、乳癌、脳癌、結腸癌、線維肉腫、腎臓癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、及び前立腺癌から選択される、請求項 8 3 または 8 4 に記載の組成物。

40

【請求項 8 6】

前記がんが乳癌である、請求項 8 3 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 7】

1 つまたは複数の追加の化学療法剤と併用投与されることを特徴とする、請求項 8 3 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 8】

請求項 8 7 に記載の組成物であって、前記 1 つまたは複数の追加の化学療法剤が、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート（アシッドブルー 25）、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート

50

、１－アミノ－４－〔４－アミノフェニルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔１－ナフチルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔４－フルオロ－２－カルボキシフェニルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔２－アントラセニルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、ＡＢＴ－２６３、アフアチニブジマレエート、アキシチニブ、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、ＡＰＣＰ、アスパラギナーゼ、ＡＺＤ５３６３、バシラスカルメット－ゲランワクチン（ｂｃｇ）、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、β－メチレン－ＡＤＰ（ＡＯＰＣＰ）、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カンポテンシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、セリチニブ、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲニスタイン、ゴセレリン、ＧＳＫ１１２０２１２、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イキサベピロン、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、ミルデフォシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ＭＫ－２２０６、ムタマイシン、Ｎ－（４－スルファモイルフェニルカルバモチオイル）ピバラミド、ＮＦ２７９、ＮＦ４４９、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾパニブ、ペメキセトレッド、ペントスタチン、ペリフォシン、ＰＦ－０４６９１５０２、プリカマイシン、ポマリドミド、ボルフィマー、ＰＰＡＤＳ、プロカルバジン、ケルセチン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、リアクティブブルー２、リツキシマブ、ロロフィリン、ロミデプシン、ルカパリブ、セルメチニブ、シロリムス、２，４－ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トナボフィリン、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパリブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルビン及びボリノスタット（ＳＡＨＡ）から選択される、前記組成物。

【請求項８９】

前記１つまたは複数の追加の化学療法剤が、１－アミノ－４－フェニルアミノ－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート（アシッドブルー２５）、１－アミノ－４－〔４－ヒドロキシフェニル－アミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔４－アミノフェニルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔１－ナフチルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔４－フルオロ－２－カルボキシフェニルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、１－アミノ－４－〔２－アントラセニルアミノ〕－９，１０－ジオキソ－９，１０－ジヒドロアントラセン－２－スルホネート、ＡＰＣＰ、β－メチレン－ＡＤＰ（ＡＯＰＣＰ）、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、Ｎ－（４－スルファモイルフェニルカルバモチオイル）ピバル酸アミド、

N F 2 7 9、N F 4 4 9、P P A D S、ケルセチン、リアクティブブルー 2、ロロフィリン ナトリウム 2、4-ジニトロベンゼンスルホン酸、スマリン、及びトナポフィリンから選択される、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 9 0】

前記追加の化学療法剤が免疫腫瘍学剤である、請求項 8 7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本願は、2018年6月21日に出願された米国仮特許出願第62／688,225号、及び2019年4月1日に出願された米国仮特許出願第62／827,505号の利益を主張し、これらの各々は、その全体が参考として本明細書に援用される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

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

【0 0 0 3】

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

【0 0 0 4】

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

【0 0 0 5】

全体的に見れば、CD73は、単剤として、または他のがん療法と組み合わせて、新規がん療法を開発するための重要な標的となってきた。実際に、CD73モノクローナル抗体を、他の化学療法標的に対する抗体と組み合わせることで、動物がんモデルにおいて応答及び生存が増強する(Allard et al., Clin. Cancer Res., 19:5626-35, 2013)。

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

20

30

40

50

【0006】

【文献】Antonioli et al., Nat. Rev. Cancer, 13: 842-857, 2013

【文献】Allard et al., Clin. Cancer Res., 19; 5626-35, 2013

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

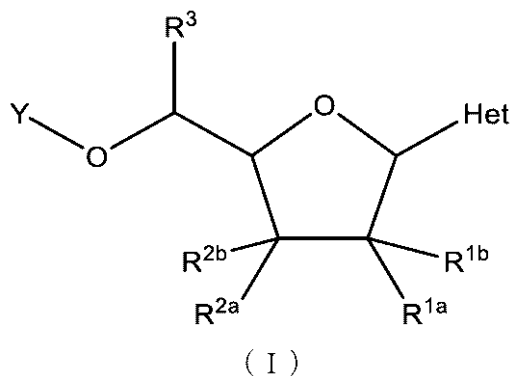
【0007】

概要

式(I)の化合物:

10

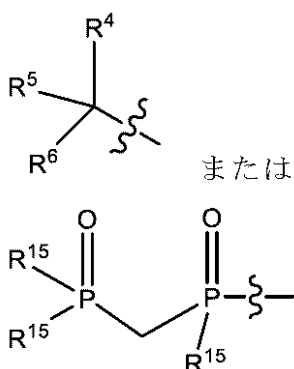
【化1】



20

【式中、Yは、

【化2】



30

であり、

Hetはヘテロシクリルまたはヘテロアリアルであり、

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

40

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

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

R^{2b}は、ハロ、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、及びC₂-6アルキニル、好ましくは置換または非置換のC₂アルキニル、最も好ましくは非置換のC₂アルキニルから選択され、

50

R^3 は、H 及びアルキルから選択され、

R^4 は、H、アルキル、CN、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14})$ から選択され、

R^5 は、H、シアノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、及び $-C(O)OR^9$ から選択され、

R^6 は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択され、

R^9 は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

10

R^{10} は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、
そして

各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7 員のヘテロシクリルを形成し、

20

R^{13} は H または アルキル であり、

R^{14} は アルキル または アラルキル であり、

各 R^{15} は独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ及び $NR^{13}R^{14}$ から選択され、

各 R^{16} 及び R^{17} は、独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7 員のヘテロシクリルを形成する] またはその薬学的に許容される塩及び／またはプロドラッグが本明細書において開示されている。

30

【0008】

式 I の特定の好ましい実施形態では、含まれる化合物は、a) かつ b) の項目；または a) かつ c) という項目を満たし、

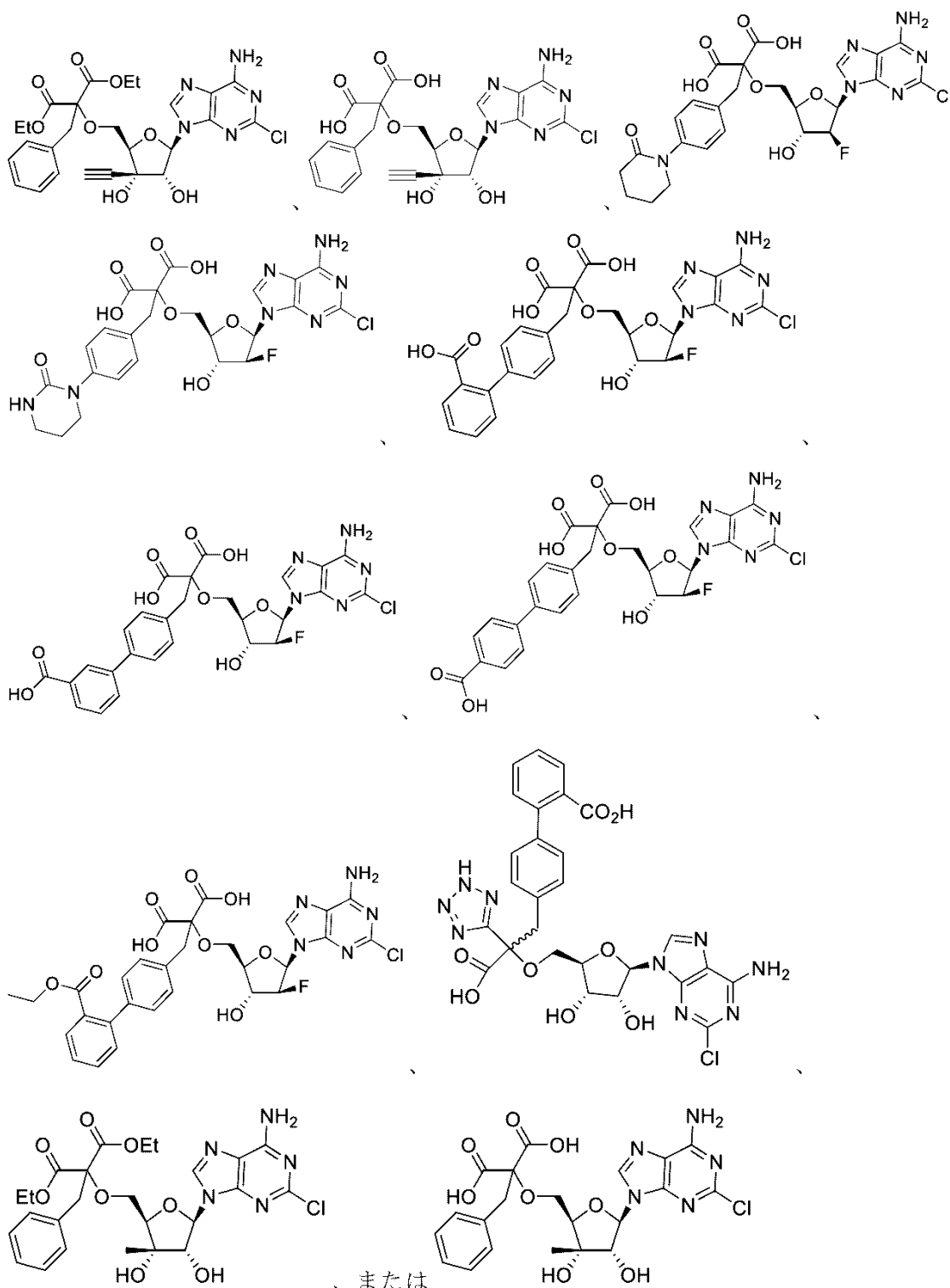
ここで、

a) この化合物は、

40

50

【化 3】



ではない、

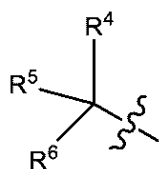
b) R^4 及び R^6 が、各 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 がヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によってフェニル環上で置換されたベンジルであるならば、フェニル環置換基は、非置換のまたは置換のピロリジニル、ピペラジノニル、ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジニルから選択される、及び

c) R^4 は、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 は、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 は、第2のフェニル環によってフェニル環上で置換されたベンジルであるならば、ベンジルフエニル環または第2のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ [式中 R^9 はHまたはアルキルである] で置換されている。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、Yは、

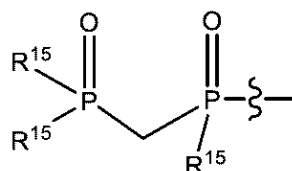
【化4】



である。他の実施形態では、Yは

10

【化5】



である。

【 0 0 1 0 】

特定の好ましい実施形態では、

20

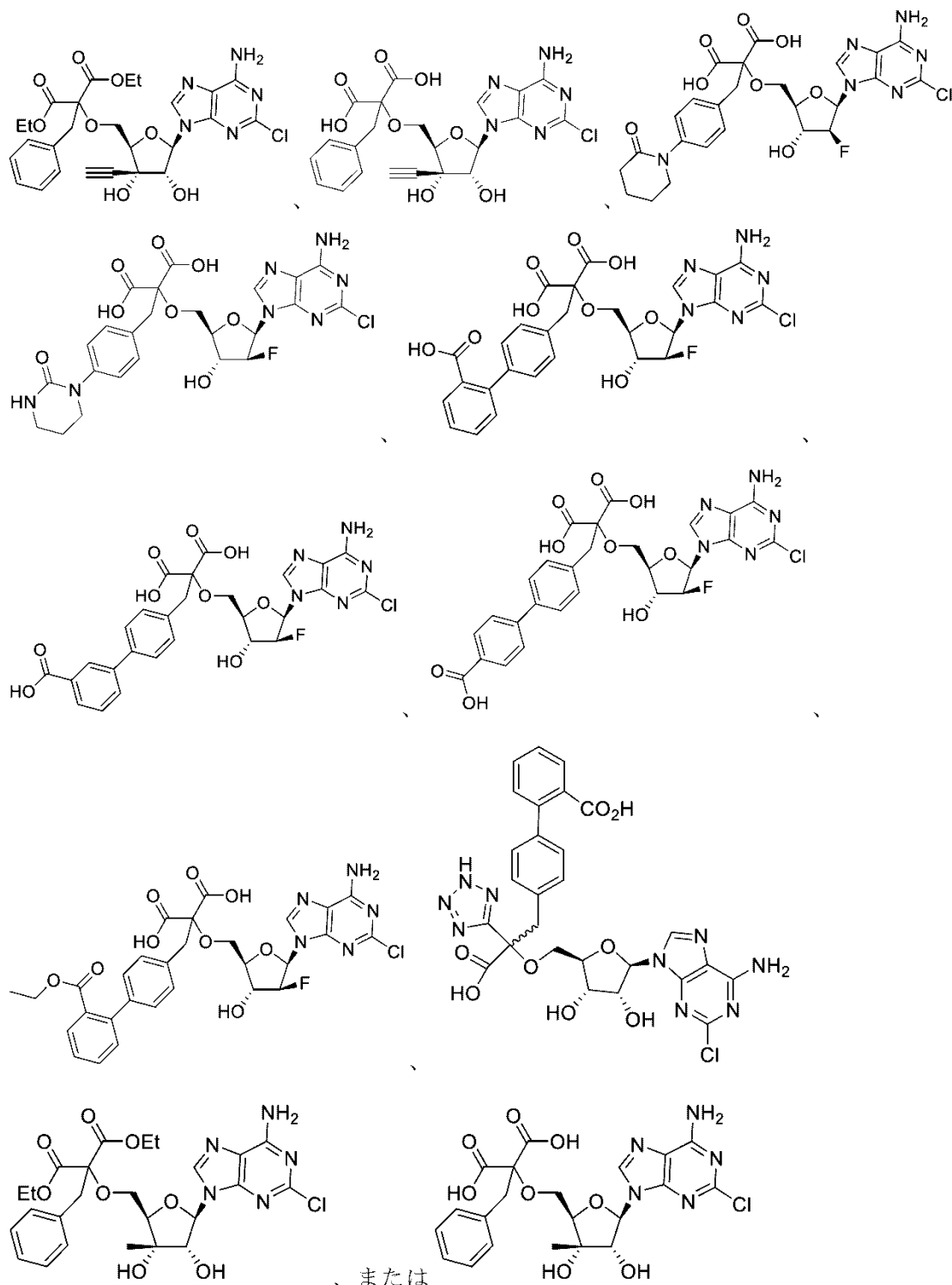
a) この化合物は

30

40

50

【化 6】



ではない、そして

b) R_{2b} は、ハロ、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、好ましくは置換または非置換の C_2 アルキニル、最も好ましくは非置換の C_2 アルキニルから選択され、そして

c) R^5 は、非置換のもしくは置換のピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択される置換基によってフェニル環上で置換されたベンジルであるか、または

d) R^5 は、 $-C(O)OR^9$ [R^9 はHまたはアルキルである] で置換された第2のフェニル環によってフェニル環上で置換されたベンジルである。

【0011】

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

【0012】

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

10

【0013】

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

20

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】化合物9で処置されたマウス由来のEG7腫瘍におけるCD45+細胞の%CD8+細胞の増加を示す。

【図1B】CD8+細胞が抗CD8抗体で枯渇された場合の化合物9を使用した有効性の逆転を示している。

【図2A】CD8+T細胞増殖に関する $EC_{50} = 11.6 \text{ nM}$ を含む、CD73阻害剤化合物9を使用した、AMP媒介性のCD8+T細胞の抑制の逆転を示す。

【図2B】CD8+T細胞活性化の $EC_{50} = 9.6 \text{ nM}$ を示している。

30

【図2C】IFN- γ 産生についての $EC_{50} = 4.5 \text{ nM}$ を示している。

【図2D】グランザイムB生産の $EC_{50} = 5.6 \text{ nM}$ を示している。

【図3A】EG7細胞、マウスT細胞リンパ腫細胞株の同等の細胞生存%を含む、特定の細胞株の増殖に対する化合物9の効果を示す。

【図3B】ヒト黒色腫細胞株であるA375細胞の同等の細胞生存率%を示している。

【図3C】ヒトCD8+T細胞の同等の分割細胞%を示す。

【図4A】CD73及びCD73-発現SK-MEL-28細胞に対して評価された化合物9の効力を示す。

【図4B】ヒト組織換えCD73の $IC_{50} = 0.17 \text{ nM}$ を示す。

【図4C】ヒト血漿CD73の $IC_{50} = 0.38 \text{ nM}$ を示す。

40

【図4D】ヒトCD73細胞表面アッセイのための $IC_{50} = 0.21 \text{ nM}$ を示す。

【図5A】マウス血漿中の化合物9のレベルを示す。

【図5B】マウス血漿におけるCD73の阻害を示す。

【図6A】EG7腫瘍に対する化合物9の有効性を示している。

【図6B】CT26腫瘍に対する化合物9の有効性を示している。

【図7A】単剤化合物9及び抗PD-L1抗体との併用療法による腫瘍容積の減少を示している。

【図7B】各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図7Bはビヒクルである。

【図7C】各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図7Cは抗PD-L1

50

抗体である。

【図 7 D】各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図 7 D は化合物 9 である。

【図 7 E】各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図 7 E は化合物 9 + 抗- PD-L1 である。

【図 8 A】単剤化合物 9 及びオキサリプラチンとの併用療法による腫瘍容積の減少を示している。

【図 8 B】図 8 B ~ 図 8 E は、各投与についてのこの測定値の個々の複製を示している。図 8 B はビヒクルである。

【図 8 C】図 8 B ~ 図 8 E は、各投与についてのこの測定値の個々の複製を示している。図 8 C はオキサリプラチンである。

【図 8 D】図 8 B ~ 図 8 E は、各投与についてのこの測定値の個々の複製を示している。図 8 D は化合物 9 である。

【図 8 E】図 8 B ~ 図 8 E は、各投与についてのこの測定値の個々の複製を示している。図 8 E は化合物 9 + オキサリプラチンである。

【図 9 A】単剤化合物 9 及びドキソルビシンとの併用療法による腫瘍容積の減少を示している。

【図 9 B】図 9 B ~ 9 E は、各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図 9 B はビヒクルである。

【図 9 C】図 9 B ~ 9 E は、各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図 9 C はドキソルビシンである。

【図 9 D】図 9 B ~ 9 E は、各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図 9 D は化合物 9 である。

【図 9 E】図 9 B ~ 9 E は、各投与についてのこの測定の個々の複製を示している。図 9 E は化合物 9 + ドキソルビシンである。

【図 10 A】化合物 9 による頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 血清における CD73 活性のナノモル以下の阻害を示す。

【図 10 B】化合物 9 による卵巣癌血清中の CD73 活性のナノモル以下の阻害を示す。

【図 10 C】化合物 9 による、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) 血清における CD73 活性のナノモル以下の阻害を示す。

【図 10 D】化合物 9 による食道癌血清中の CD73 活性のナノモル以下の阻害を示す。

【図 11】腫瘍及び正常組織における CD73 の正規化された mRNA 発現レベルを示している。

【図 12 A】EG7 腫瘍モデルにおける単剤化合物 9 及びドセタキセルとの併用療法による、腫瘍容積の減少を示している。

【図 12 B】図 12 B ~ 図 12 E は、腫瘍容積の減少の個々の複製を示している。図 12 B は、ビヒクルを示している。

【図 12 C】図 12 B ~ 図 12 E は、腫瘍容積の減少の個々の複製を示している。図 12 C は化合物 9 である。

【図 12 D】図 12 B ~ 図 12 E は、腫瘍容積の減少の個々の複製を示している。図 12 D はドセタキセルである。

【図 12 E】図 12 B ~ 図 12 E は、腫瘍容積の減少の個々の複製を示している。図 12 E は化合物 9 + ドセタキセルである。

【図 13 A】図 13 A は、化合物 9 が樹立された EG7 腫瘍の成長を減少させたことを示す。

【図 13 B】図 13 B ~ 図 13 D は、腫瘍増殖の減少の個々の複製を示している。図 13 B はビヒクルである。

【図 13 C】図 13 B ~ 図 13 D は、腫瘍増殖の減少の個々の複製を示している。図 13 C は、1 日目に開始された化合物 9 の投与である。

【図 13 D】図 13 B ~ 図 13 D は、腫瘍増殖の減少の個々の複製を示している。図 13

10

20

30

40

50

Dは6日目に開始された化合物9である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

定義

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

10

【0016】

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

20

【0017】

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

30

【0018】

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

【0019】

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

【0020】

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

40

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

50

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

【0024】

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

10

【0025】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和している、直鎖または分枝鎖の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分枝鎖のアルキル基は、他に定義されない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは1～約10個の炭素原子を有する。直鎖及び分枝鎖のアルキル基の例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル及びオクチルが挙げられる。 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖または分枝鎖のアルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

20

【0026】

さらに、明細書、実施例、及び特許請求の範囲全体にわたり使用されている「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことを意図しており、このうち後者は、置換基が、炭化水素骨格の1個または複数の炭素上で水素と置き換わっているアルキル部分を指す。このような置換基として、他に特定されていない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。炭化水素鎖上で置換されている部分は、適切な場合、それら自体が置換され得ることは、当業者であれば理解されよう。例えば、置換アルキルの置換基として、置換及び非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む）及びシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CN}$ などを挙げるができる。例示的な置換アルキルが以下に記載されている。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CN}$ などでさらに置換され得る。

30

40

【0027】

「 C_{x-y} 」という用語は、化学部分、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどと併せて使用する場合、鎖内に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意図する。例えば、「 C_{x-y} アルキル」という用語は、鎖内に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分枝鎖アルキル基を含めた、置換もしくは非置換の飽和炭化水素基を指し、これには、ハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチル及び2,2,2-トリフルオロエチル(trifluoroethyl)などが含まれる。 C_0 アルキルは、基が末端位置にある場合には水素を、内部にある場合には結合を示す。「 $\text{C}_2 \sim y$ アルケニル」及び「 $\text{C}_2 \sim y$ アルキニル」という用語は、長さ及び可能な置

50

換において、上に記載されているアルキルと類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有する、置換もしくは非置換の不飽和の脂肪族基を指す。

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

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

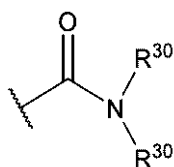
10

【0031】

「アミド」という用語は、本明細書で使用する場合、基

20

【化7】



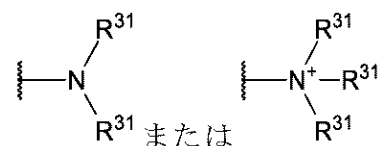
(式中、各 R^{30} は、独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{30} が、これらが結合しているN原子と一緒に、環構造内に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成する)を指す。

30

【0032】

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

【化8】



(式中、各 R^{31} は、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{31} が、これらが結合しているN原子と一緒に、環構造内に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成する)で表すことができる部分を指す。「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、アミノ基で置換されているアルキル基を指す。

40

【0033】

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

【0034】

「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、置換もしくは非置換の単一環芳香族基を含む。好ましくは、環は5～7員環、より好ましくは6員環である。「アリール」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共

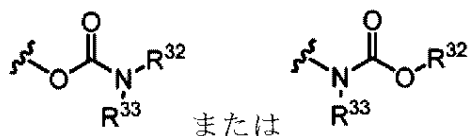
50

通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであってよい。アリール基として、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、及びアニリンなどが挙げられる。

【0035】

「カルバメート」という用語は、当技術分野において承認されており、基

【化9】



10

(式中、 R^{32} 及び R^{33} は、独立して、水素またはヒドロカルビル基、例えば、アルキル基などを表すか、または R^{32} 及び R^{33} は、介在原子(複数可)と一緒に、環構造内に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成する)を指す。

【0036】

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

20

【0037】

「炭素環」という用語は、5～7員の単環式環及び8～12員の二環式環を含む。二環式炭素環の各環は飽和環、不飽和環及び芳香環から選択することができる。炭素環は、1、2、もしくは3個、または3個より多い原子が2つの環の間で共有されている二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環のそれぞれが、もう一方の環と2個の隣接する原子を共有している二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環及び芳香環から選択することができる。例示的实施形態では、芳香環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンと縮合することができる。飽和、不飽和及び芳香族の二環式環の任意の組合せは、原子価が許す場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的「炭素環」として、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン及びアダマンタンが挙げられる。例示的な縮合炭素環として、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン及びビスシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を保有することが可能な任意の1つまたは複数の位置で置換されていてもよい。

30

【0038】

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

40

【0039】

50

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

【0040】

「カーボネート」という用語は、当技術分野において承認されており、基 $-OCO_2-R^{34}$ （式中、 R^{34} はヒドロカルビル基を表す）を指す。

【0041】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、式 $-CO_2H$ で表される基を指す。

【0042】

「エステル」という用語は、本明細書で使用する場合、基 $-C(O)OR^{35}$ （式中、 R^{35} はヒドロカルビル基を表す）を指す。

10

【0043】

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

【0044】

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

20

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

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

30

40

【0048】

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

【0049】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」、及び「ヘテロ環式」という用語は、置換もしくは非置換の非芳香環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を指し、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」及び「ヘテロ環式」という用語はまた、2個以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、この環のうち少なくとも1つはヘテロ環式であり、例えば、

50

他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロシクリル基として、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

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

【0056】

「置換されている」という用語は、置換基が、骨格の1個または複数の炭素上の水素と置き換わっている部分を指す。「置換」または「で置換されている」は、そのような置換は、置換された原子及び置換基の許された原子価に従うものであり、置換により安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離などにより自然に転換が起こらない安定した化合物が結果として生じるという暗黙の条件を含むことは理解されよう。本明細書で使用する場合、「置換されている」という用語は、有機化合物の全ての許容できる置換基を含むことを想定する。広範な態様では、許容できる置換基は、有機化合物の、非環式及び環式の、分枝鎖及び非分枝鎖の、炭素環式及びヘテロ環式の、芳香族及び非芳香族の置換基を含む。許容できる置換基は、適当な有機化合物に対して1つまたは複数であってよく、同じであ

10

20

30

40

50

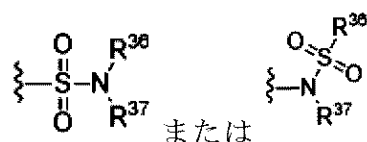
っても異なっているもよい。本発明のために、ヘテロ原子、例えば窒素などは、水素置換基、及び／またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書中に記載されている有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。置換基として、本明細書中に記載されている任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。置換基は、適切な場合、それら自体が置換され得ることは、当業者であれば理解されよう。「非置換」であると具体的に述べられていない限り、本明細書中の化学部分についての言及は、置換されている改変体を含むと理解される。例えば、「アリール」基または部分についての言及は、置換と非置換の改変体の両方を暗に含む。

【0057】

「スルフェート」という用語は、当技術分野において承認されており、基 $-OSO_3H$ 、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0058】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式



（式中、 R^{36} 及び R^{37} は、独立して、水素またはヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、または R^{36} 及び R^{37} は、介在原子（複数可）と一緒に、環構造内に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成する）で表される基を指す。

【0059】

「スルホキンド」という用語は、当技術分野において承認されており、基 $-S(O)-R^{38}$ （式中、 R^{38} はヒドロカルビルを表す）を指す。

【0060】

「スルホネート」という用語は、当技術分野において承認されており、基 SO_3H 、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0061】

「スルホン」という用語は、当技術分野において承認されており、基 $-S(O)_2-R^{39}$ （式中、 R^{39} はヒドロカルビルを表す）を指す。

【0062】

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

【0063】

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用する場合、基 $-C(O)SR^{40}$ または $-SC(O)R^{40}$ （式中、 R^{40} はヒドロカルビルを表す）を指す。

【0064】

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

【0065】

「ウレア」という用語は、当技術分野において承認されており、一般式

10

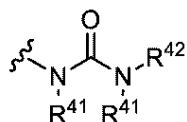
20

30

40

50

【化 1 1】



(式中、 R^{41} 及び R^{42} は、独立して、水素またはヒドロカルビル、例えば、アルキルなどを表すか、または存在する R^{41} のいずれかは、 R^{42} 及び介在原子（複数可）と一緒に、環構造内に 4～8 個の原子を有するヘテロ環を完成する）で表すことができる。

【0066】

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

【0067】

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

【0068】

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

モルパーセントの第1のエナンチオマー及びほんの約2%の第2のエナンチオマーを含有するといわれる。

【0069】

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

【0070】

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

【0071】

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

【0072】

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

【0073】

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

【0074】

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

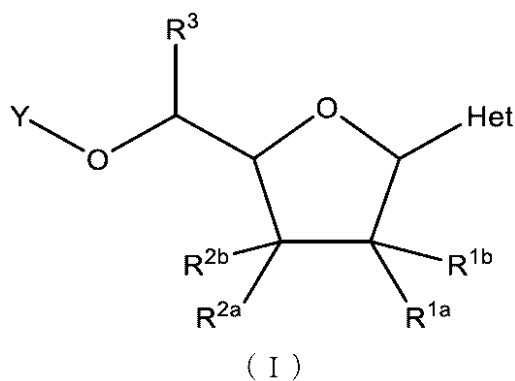
【0075】

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

【0076】

一部の実施形態では、本発明は、式（I）の化合物：

【化 1 2】

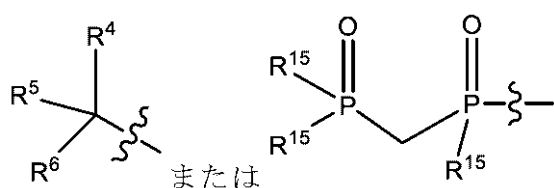


10

〔式中、

Yは

【化 1 3】



20

であり、

Hetは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

R^{1a}は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁–6アルキル、ヒドロキシC₁–6アルキル、アミノ–C₁–6アルキル、–O–C(O)–O–C₁–6アルキル、C₁–6アシルオキシ、C₁–6アルコキシ、C₂–6アルケニル、及びC₂–6アルキニルから選択され；

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

R^{2a}は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、C₁–6アルキル、ヒドロキシ–C₁–6アルキル、アミノ–C₁–6アルキル、C₁–6アシルオキシ、–O–C(O)–O–C₁–6アルキル、C₁–6アルコキシ、C₂–6アルケニル、及びC₂–6アルキニルから選択され、

30

R^{2b}は、ハロ、C₁–6アルキル、C₂–6アルケニル、及びC₂–6アルキニル、好ましくは置換または非置換のC₂アルキニル、最も好ましくは非置換のC₂アルキニルから選択され、

R³は、H及びアルキルから選択され、

R⁴は、H、アルキル、CN、アリール、ヘテロアリール、–C(O)OR⁹、–C(O)NR¹¹R¹²、–S(O)₂R¹⁰、–P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、及び–P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁴)から選択され、

40

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

R⁶は、–C(O)OR⁹、–C(O)NR¹⁶R¹⁷、及び–P(O)(OR¹¹)(OR¹²)から選択され、

R⁹は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

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

50

各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか；または

R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロシクリルを形成し；

R^{13} は、Hまたはアルキルであり、

R^{14} は、アルキルまたはアラルキルであり；

各 R^{15} は独立して、ヒドロキシ、アルコキシ アシルオキシ及び $NR^{13}R^{14}$ から選択され、

各 R^{16} 及び R^{17} は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7員のヘテロシクリルを形成する」、またはその薬学的に許容される塩及び／またはプロドラッグを提供する。

【0077】

式Iの特定の好ましい実施形態では、この含まれる化合物は、a) かつ b) ；または a) かつ c) の項目を満たし、

a) この化合物は、

10

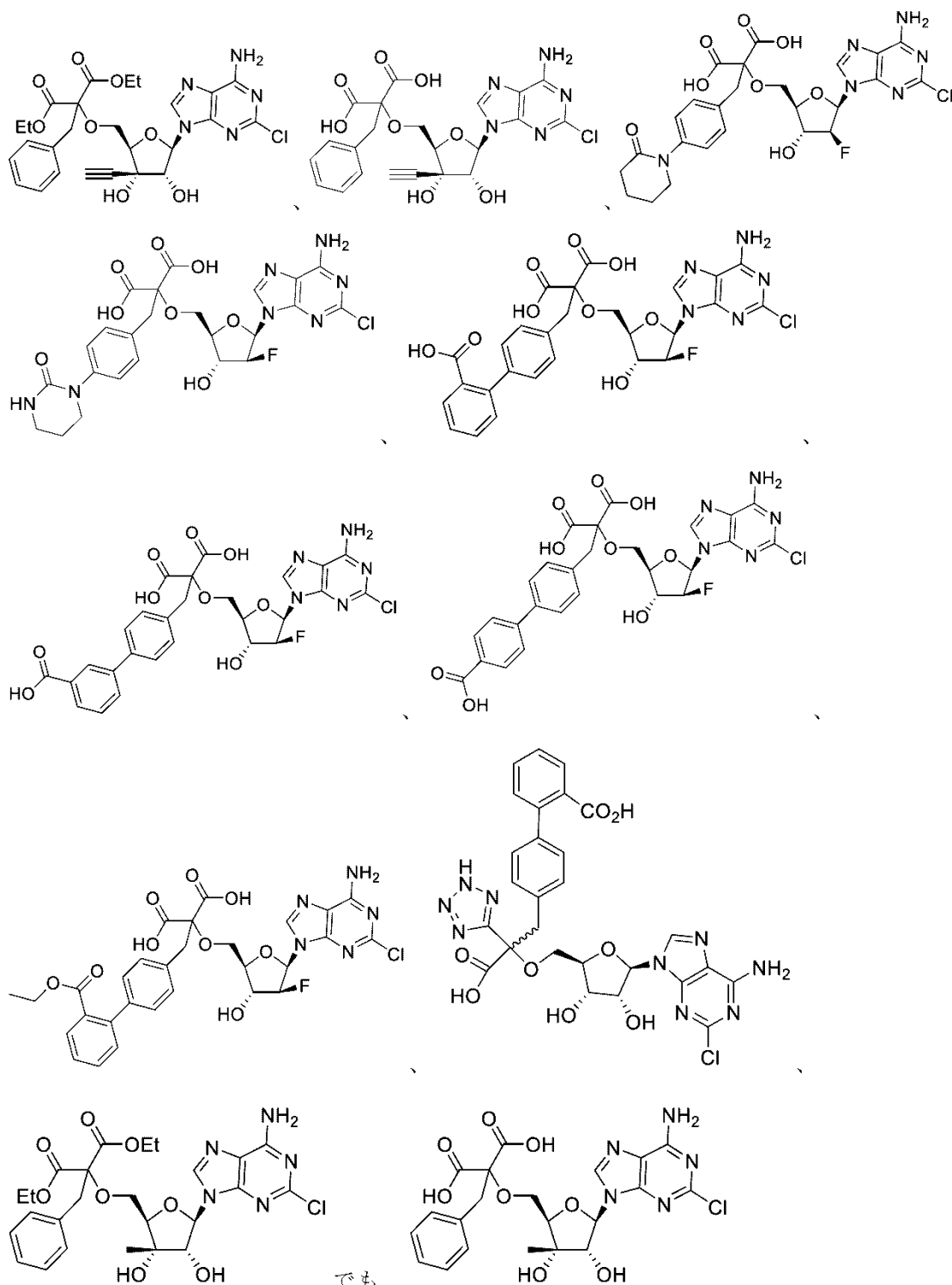
20

30

40

50

【化 1 4】



でもなく、

b) R^4 及び R^6 が、各々 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によってフェニル環上で置換されたベンジルであるならば、このフェニル環置換基は、非置換のまたは置換のピロリジニル、ピペラジノニル、ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジニルから選択される；及び

c) R^4 が、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 が、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が第2のフェニル環によってフェニル環上で置換されたベンジルであるならば、ベンジルフェニル環または第2のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ で置換され、式中 R^9 が H またはアルキルである。

10

20

30

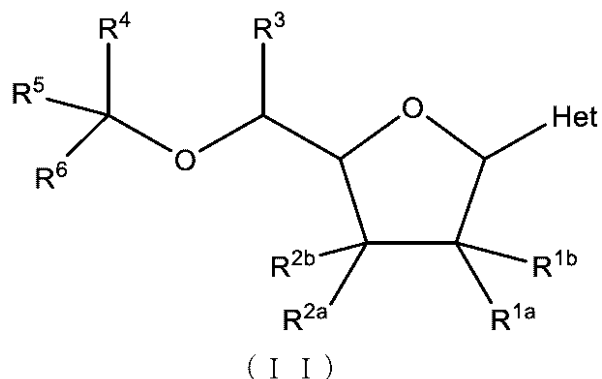
40

50

【0078】

一部の実施形態では、本発明は、式（II）の化合物：

【化15】



10

〔式中、

Hetは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

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

20

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

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

R^{2b}は、H、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルから選択され、

R³は、H及びアルキルから選択され；

R⁴は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、及び-P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁴)から選択され、

30

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

R⁶は、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²及び-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)から選択され、

R⁹は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

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

40

各R¹¹及びR¹²は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R¹¹及びR¹²は、これらが結合される窒素原子と一緒に、5～7員のヘテロシクリルを形成し、

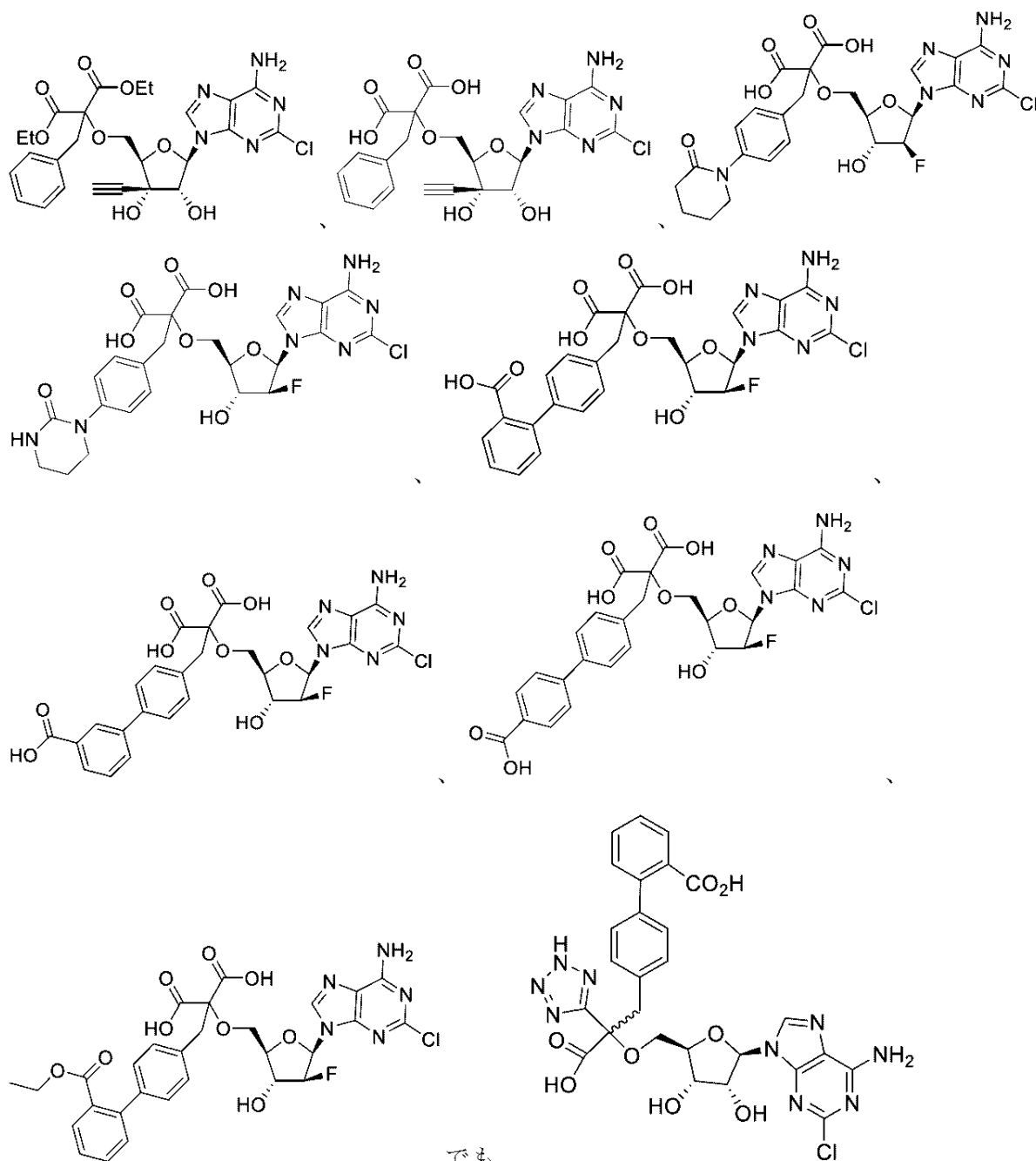
R¹³は、Hまたはアルキルであり、かつ

R¹⁴は、アルキルまたはアラルキルであり、

ただし、a)、b)及びc)；またはa)、b)及びd)であり、

50

a) この化合物は、
【化 16】



でもなく、かつ

b) R_{2b}は、ハロ、C₂₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニル、好ましくは置換または非置換のC₂アルキニル、最も好ましくは非置換のC₂アルキニルから選択される、

c) R⁴及びR⁶が、各々-C(O)OHであり、かつR⁵が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によってフェニル環上で置換されたベンジルであるならば、フェニル環置換基は、非置換のまたは置換のピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択される、そして

d) R^4 が、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 が、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が第2のフェニル環によって、フェニル環上で置換されたベンジルであるならば、このベンジルフェニル環または第2のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ で置換されており、式中 R^9 はHまたはアルキルである]

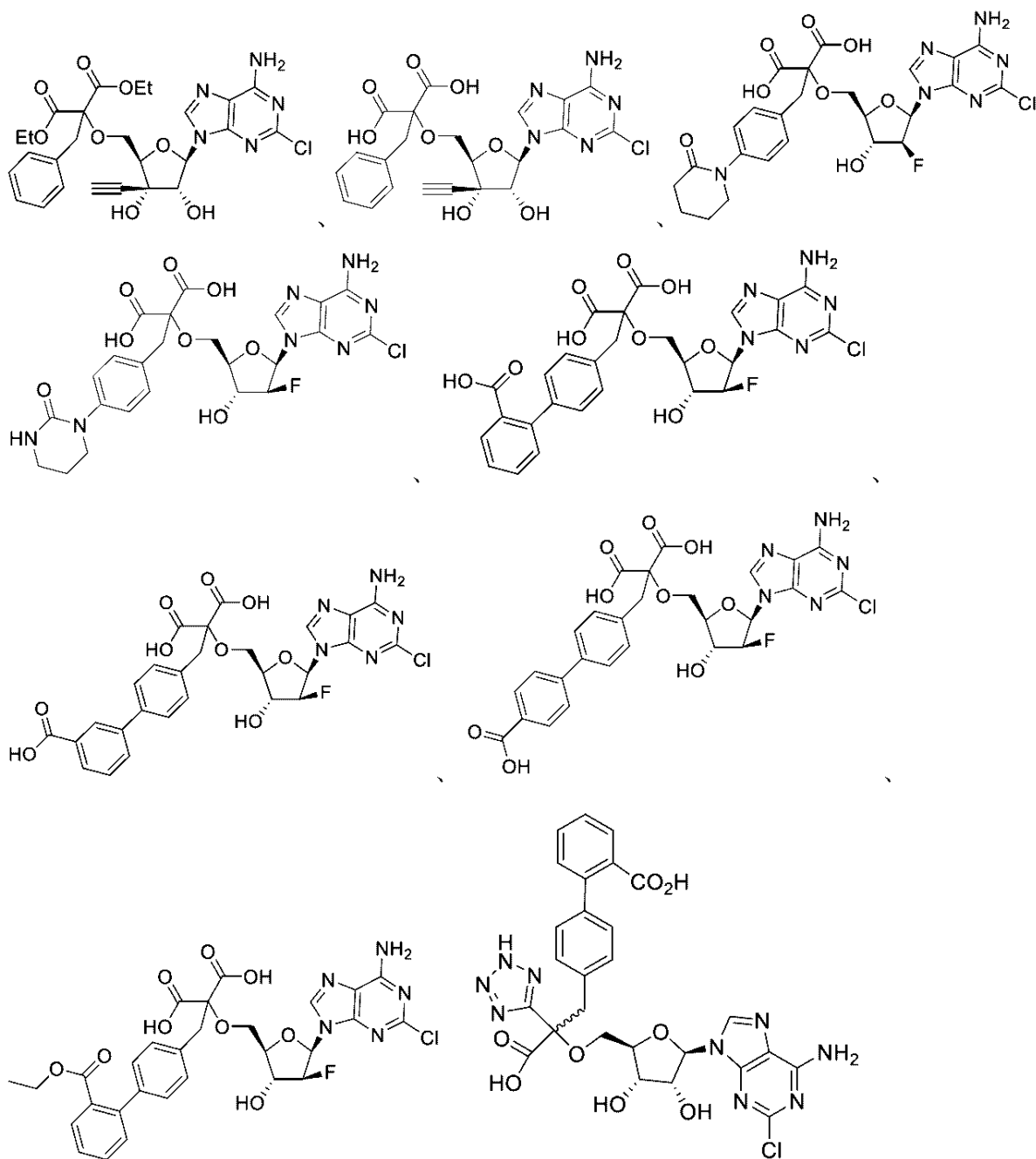
またはその薬学的に許容される塩及び／またはプロドラッグを提供する。

【0079】

特定の好ましい実施形態では：

a) この化合物は、

【化17-1】



10

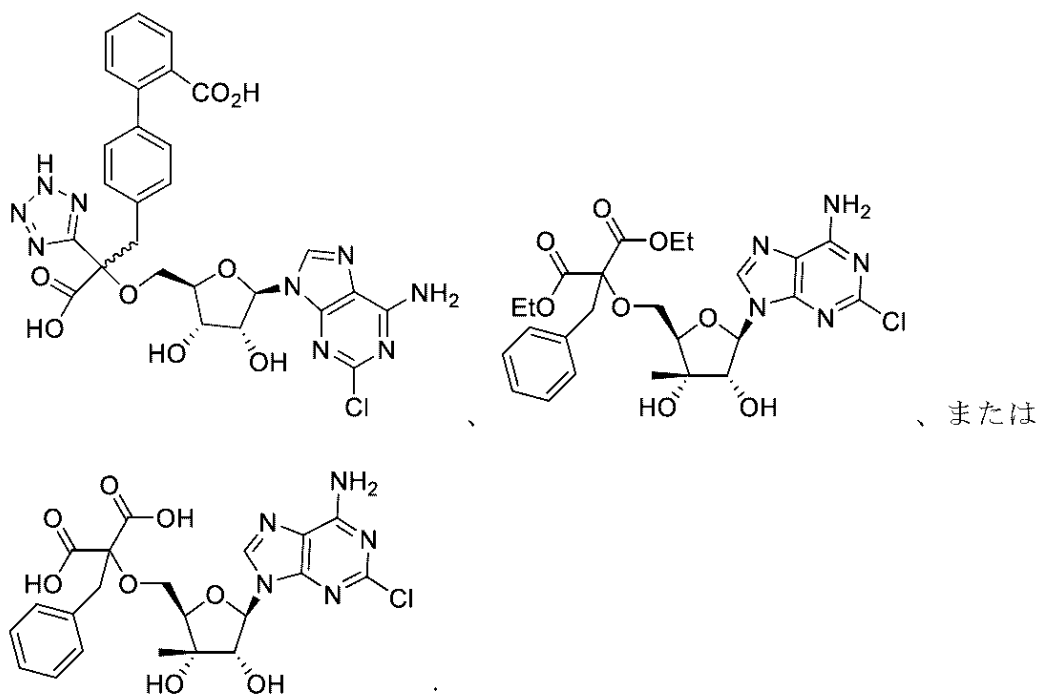
20

30

40

50

【化 17-2】



10

20

ではない、
及び

b) R_{2b} は、ハロ、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、好ましくは置換または非置換の C_2 アルキニル、最も好ましくは非置換の C_2 アルキニルから選択される；そして

c) R^5 は、非置換のまたは置換のピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択される置換基によってフェニル環上で置換されたベンジルであるか、または

d) R^5 は、 $-C(O)OR^9$ [式中、 R^9 は H または アルキルである] によって置換された第 2 のフェニル環によってフェニル環上で置換されたベンジルである。

30

【0080】

以下の段落は、式 I または II の化合物の様々な実施形態を説明しており、これらは、上で定義された式と一致するように任意の組み合わせで組み合わせてもよい。

【0081】

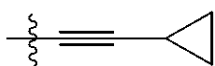
特定の実施形態では、 R^{1a} は H または ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^{1b} は H または ヒドロキシルである。他の実施形態では、 R^{1a} は、ヒドロキシであり、かつ R^{1b} は H である。

【0082】

一部の実施形態では、 R^{2a} は、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{2b} は、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニル、好ましくは置換または非置換の C_2 アルキニル、例えば、エチニルである。特定の好ましい実施形態では、 R^{2a} は、Me であり、かつ R^{2b} はエチニルである。一部の実施形態では、 R^{2a} は、ヒドロキシであり、かつ R^{2b} は、エチルまたはビニルである。他の好ましい実施形態では、 R^{2a} は、ヒドロキシであり、かつ R^{2b} は、エチニルである。一部の実施形態では、 R^{2b} は、プロピニル、ブチニル、

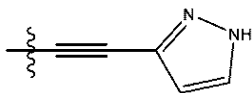
40

【化 18】



50

または非置換のもしくは置換の
【化 1 9】



である。

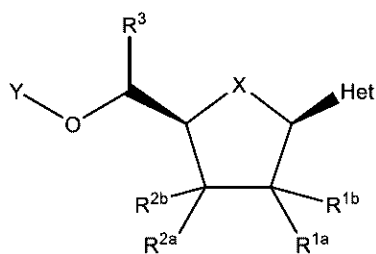
【 0 0 8 3】

特定の好ましい実施形態では、 R^3 は H である。

【 0 0 8 4】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は以下の構造を有する。

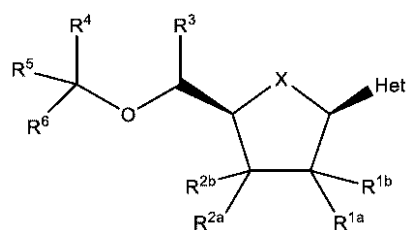
【化 2 0】



【 0 0 8 5】

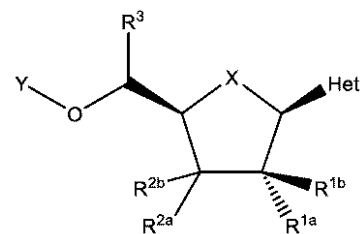
特定の実施形態では、式 (I I) の化合物は、以下の構造を有する。

【化 2 1】



特定のこのような実施形態では、 R^{1a} は、 α -立体配置にある。例えば、式 (I) の化合物は、構造 (I A) を有し得る。

【化 2 2】



(I A)

さらに、式 (I I) の化合物は、構造 (I I A a) を有し得る。

10

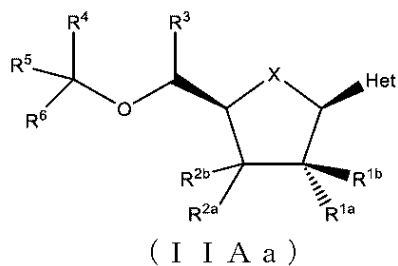
20

30

40

50

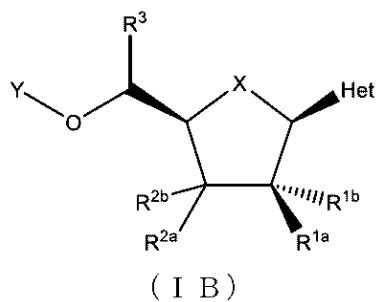
【化 2 3】



【 0 0 8 6】

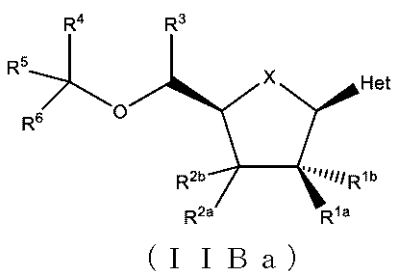
代替的な実施形態では、 R^{1a} は、 β -立体配置にある。いくつかのこのような実施形態では、式 (I) の化合物は、構造 (I B) を有する。

【化 2 4】



いくつかのこのような実施形態では、式 (I I) の化合物は構造 (I I B a) を有する。

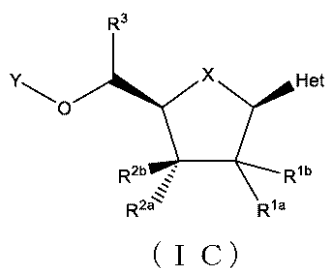
【化 2 5】



【 0 0 8 7】

式 (I) の化合物のさらなる実施形態では、例えば、上記のように、 R^{2a} は、 α -立体配置にある。例えば、式 (I) の化合物は、構造 (I C) を有する。

【化 2 6】



【 0 0 8 8】

さらなる好ましい実施形態では、式 (I I) の化合物は構造 (I I C a) を有する。

10

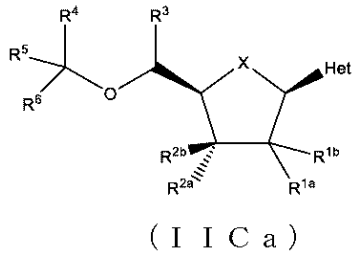
20

30

40

50

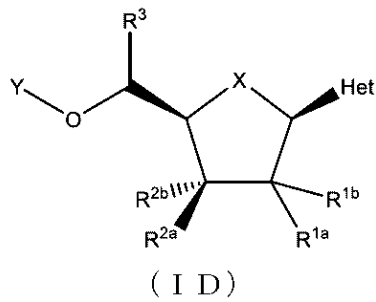
【化 2 7】



【 0 0 8 9 】

代替的な実施形態では、 R^{2a} は β -立体配置である。いくつかのこのような実施形態では、式 (I) の化合物は、構造 (I D) を有する。

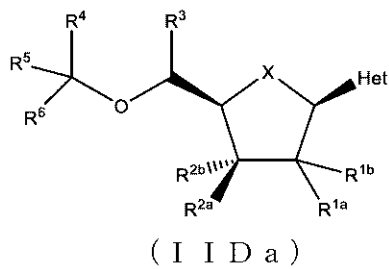
【化 2 8】



【 0 0 9 0 】

さらなる好ましい実施形態では、式 (I I) の化合物は構造 (I I D a) を有する。

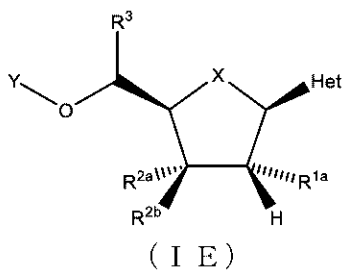
【化 2 9】



【 0 0 9 1 】

特定の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物は構造 (I E) を有する。

【化 3 0】



【 0 0 9 2 】

さらなる好ましい実施形態では、式 (I I) の化合物は構造 (I I E a) を有する。

10

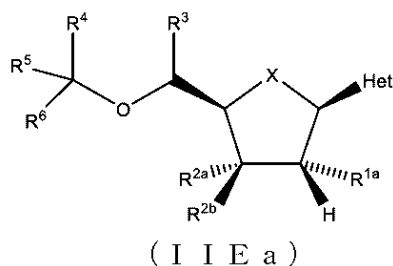
20

30

40

50

【化 3 1】



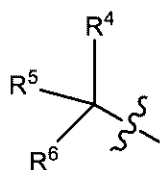
【 0 0 9 3 】

特に好ましいこのような実施形態では、 R^{1a} はヒドロキシであり、かつ R^{2a} はヒドロキシであり、かつ R^{2b} は、メチル、エチル、ビニル、及びエチニル、最も好ましくはエチニルから選択される。式 (I E) の化合物の最も好ましい実施形態では、 R^{1a} はヒドロキシであり、 R^{2a} はヒドロキシであり、かつ R^{2b} は、エチニルである。式 (I I E a) の化合物のいくつかの好ましい実施形態では、 R^{1a} は、ヒドロキシであり、 R^{2a} は、ヒドロキシであり、かつ R^{2b} は、エチニルである。

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態では、Y は

【化 3 2】



である。

【 0 0 9 5 】

特定の実施形態では、 R^4 は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択される。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-C(O)OR^9$ であり、かつ R^9 は H またはアルキルである。他の実施形態では、 R^4 は、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ である。特定の実施形態では、各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H 及びアルキルから選択される；または R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7 員のヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^4 は、 $-S(O)_2R^{10}$ であり、かつ R^{10} は、アルキルまたはアリールである。

【 0 0 9 6 】

一部の実施形態では、 R^6 は、 $-C(O)OR^9$ であり、かつ R^9 は H またはアルキル、例えば、H または C_{1-6} アルキルである。他の実施形態では、 R^6 は、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ である。特定のこのような実施形態では、各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H 及びアルキルから選択されるか、または R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5～7 員のヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 9 7 】

特定の好ましい実施形態では、 R^4 及び R^6 は、各 $-C(O)OH$ であり、最も好ましくはここで R^5 は例えば、下に詳細に考察されるようにベンジルである。

【 0 0 9 8 】

特定の実施形態では、 R^5 は、H、アルキル、アラルキル、及びヘテロアラルキルから選択される。特定のこのような実施形態では、各アルキル、アラルキル及びヘテロアラルキルは、 R^5 において、非置換であるか、またはハロ、アルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている。他の実施形態では、 R^5 におけるアルキル、アラルキル及びヘテロアラルキル上の置換基は、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、

カルボニル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される。特定の実施形態では、 R^5 は、アラルキル、例えば、アリール環上で、5～7員のヘテロシクリルまたは5～7員のヘテロアリールで置換されている。特定の特殊な実施形態では、 R^5 は、H、メチル、エチル、 $-CH_2-$ エチニル、及び $-CH_2-$ ビニルから選択される。他の実施形態では、 R^5 は、ベンジル、 $-CH_2-$ ピリジル、 $-CH_2-$ ピリダジニル、 $-CH_2-$ オキサゾリル、 $-CH_2-$ チオフェニル、 $-CH_2-$ フラニル、 $-CH_2-$ チアゾリル、及び $-CH_2-$ ベンゾチアゾリル、好ましくは、ベンジル及び $-CH_2-$ チオフェニルから選択される。

【0099】

特定の好ましい実施形態では、 R^5 は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって、フェニル環上で（例えば、パラ位で）置換されたベンジルであり、好ましくはここでフェニル環置換基は、置換されているピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択される。一部の実施形態では、フェニル環置換基は、ピペラジノニルである。特定のこのような実施形態では、ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、またはピリジルは、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルのうちの1つまたは複数で置換されている。

【0100】

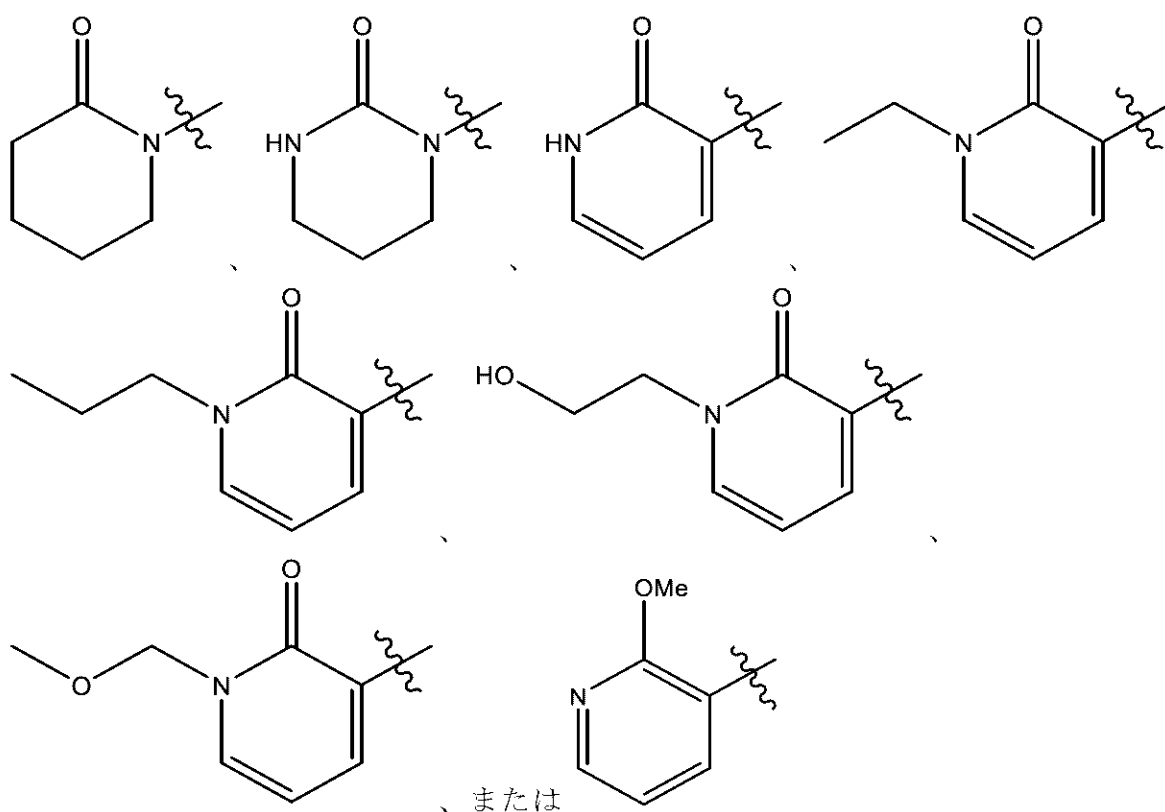
特定の実施形態では、 R^5 は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びアリールから選択されるアリールまたはヘテロアリール環上にパラ置換基を有するアラルキルまたはヘテロアラルキルである；そして

R^{2b} はメチル、エチル、または C_{2-6} アルキニルである。

【0101】

特定の好ましい実施形態では、 R^5 は、フェニル環上で（例えば、4位で）、

【化33】

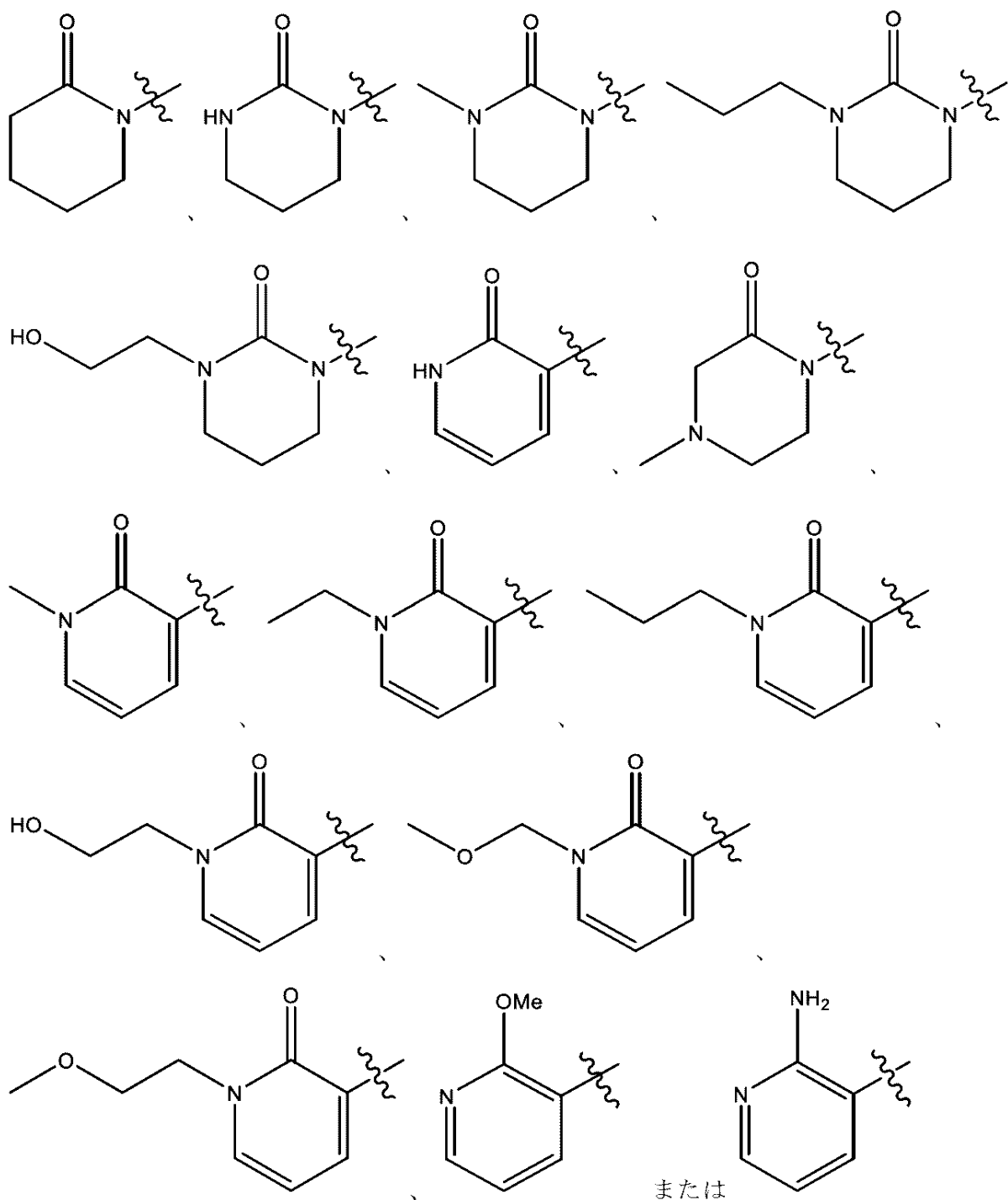


によって置換されたベンジルである。

【0102】

特定の実施形態、特定の好ましい実施形態では、 R^5 は、フェニル環上で（例えば、4位で）

【化 3 4】

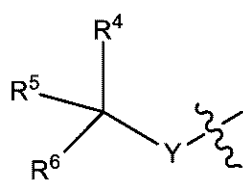


によって置換されたベンジルである。

【0103】

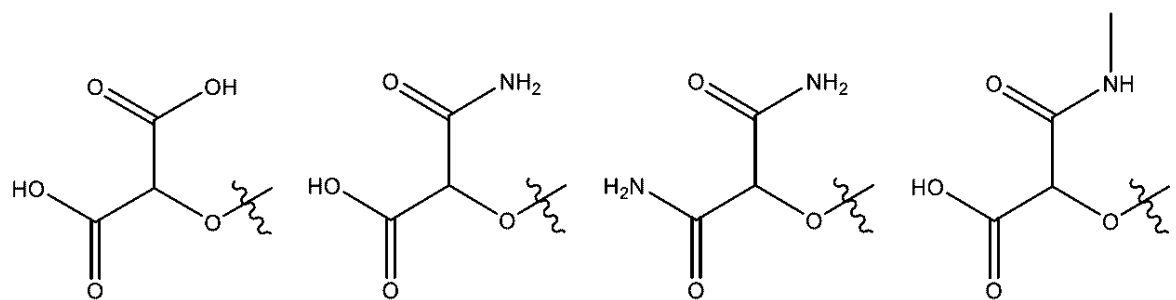
一部の実施形態では、

【化 3 5】

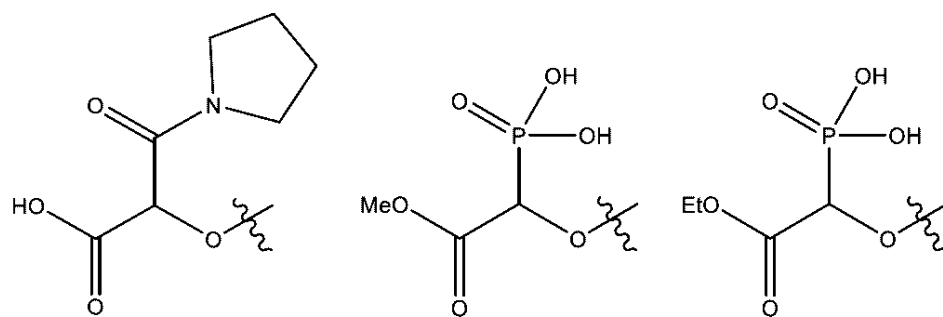


は、

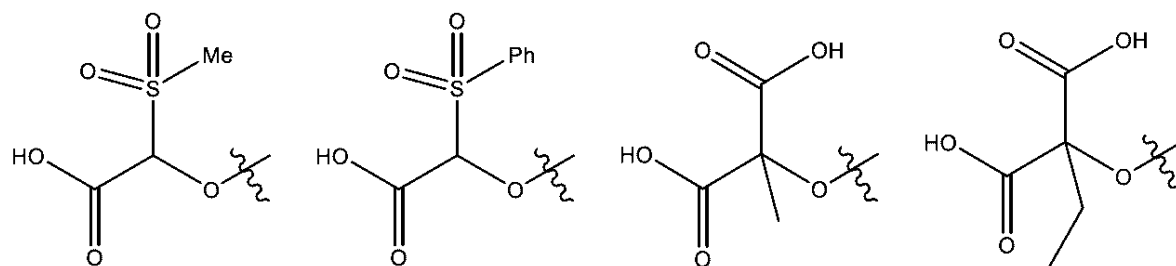
【化 3 6 - 1】



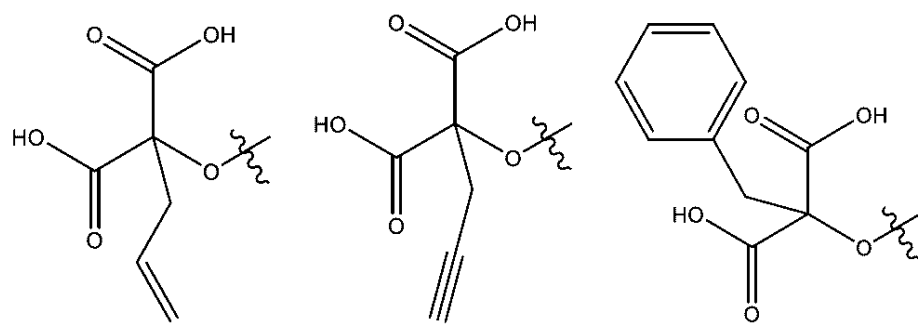
10



20



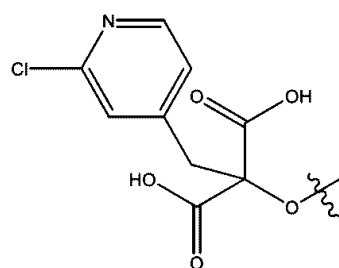
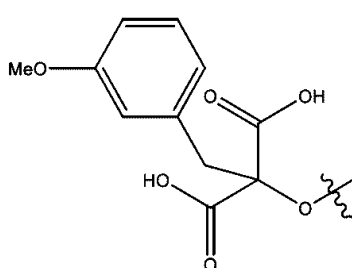
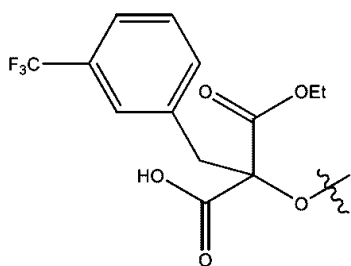
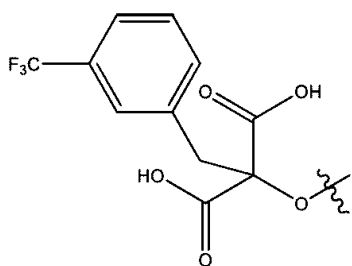
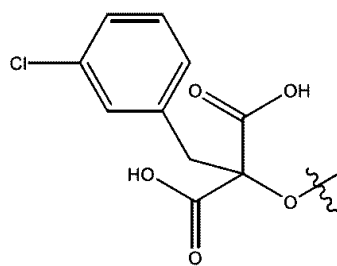
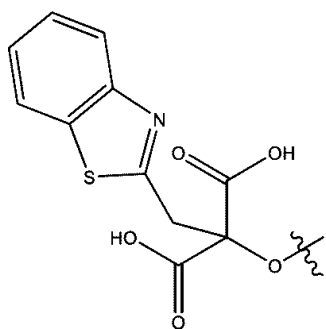
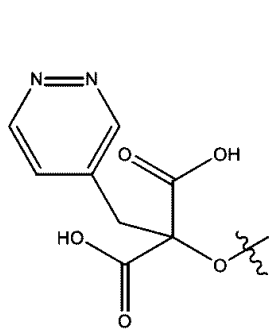
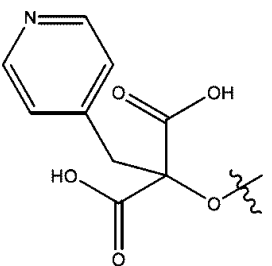
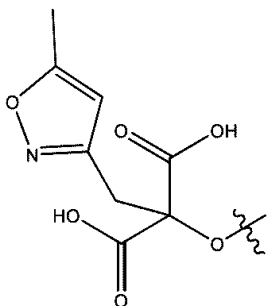
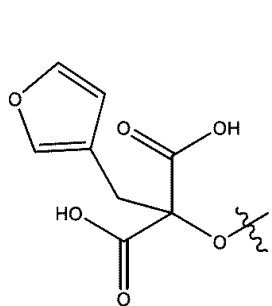
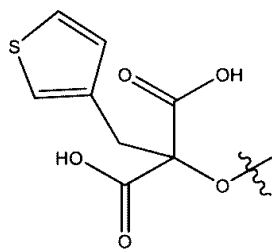
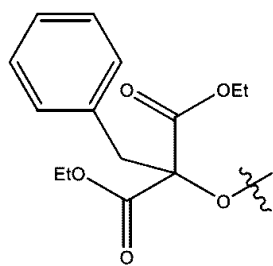
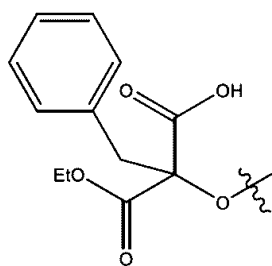
30



40

50

【化 3 6 - 2】



10

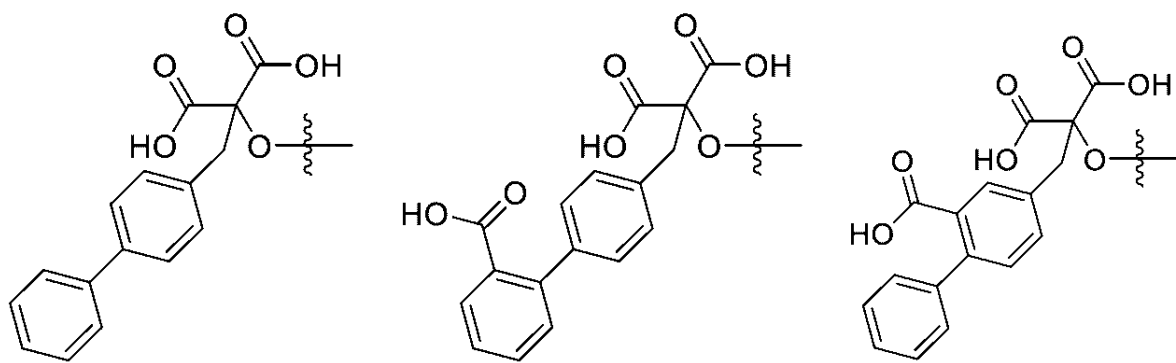
20

30

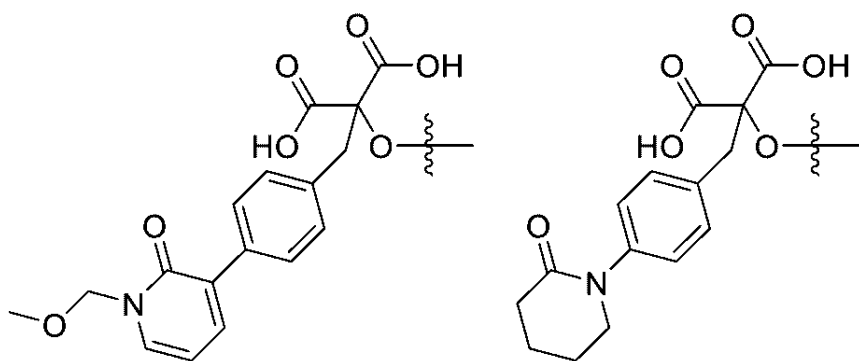
40

50

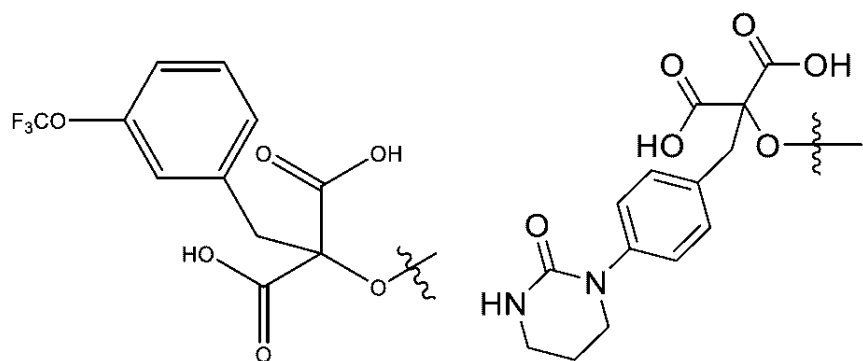
【化 3 6 - 3】



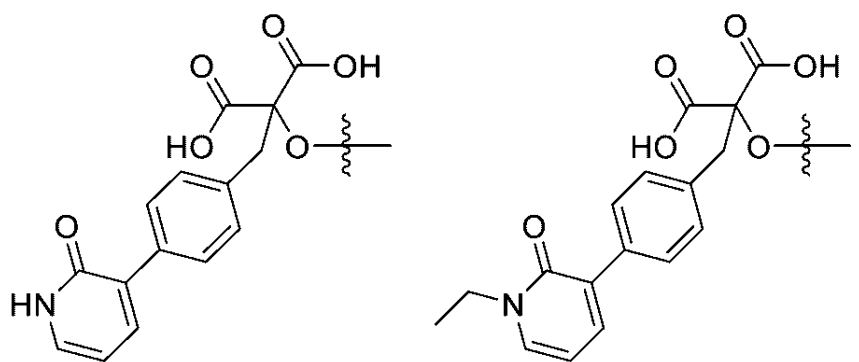
10



20



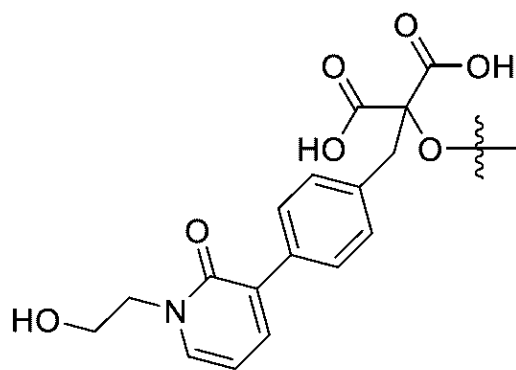
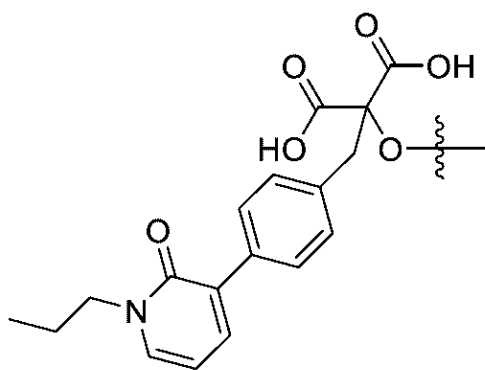
30



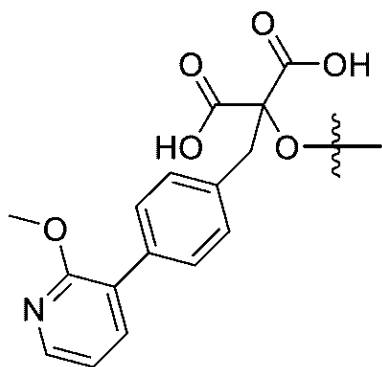
40

50

【化 3 6 - 4】



、または

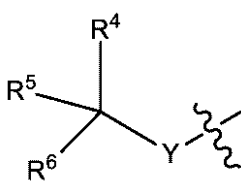


である。

【 0 1 0 4】

一部の実施形態では、

【化 3 7】



は、

10

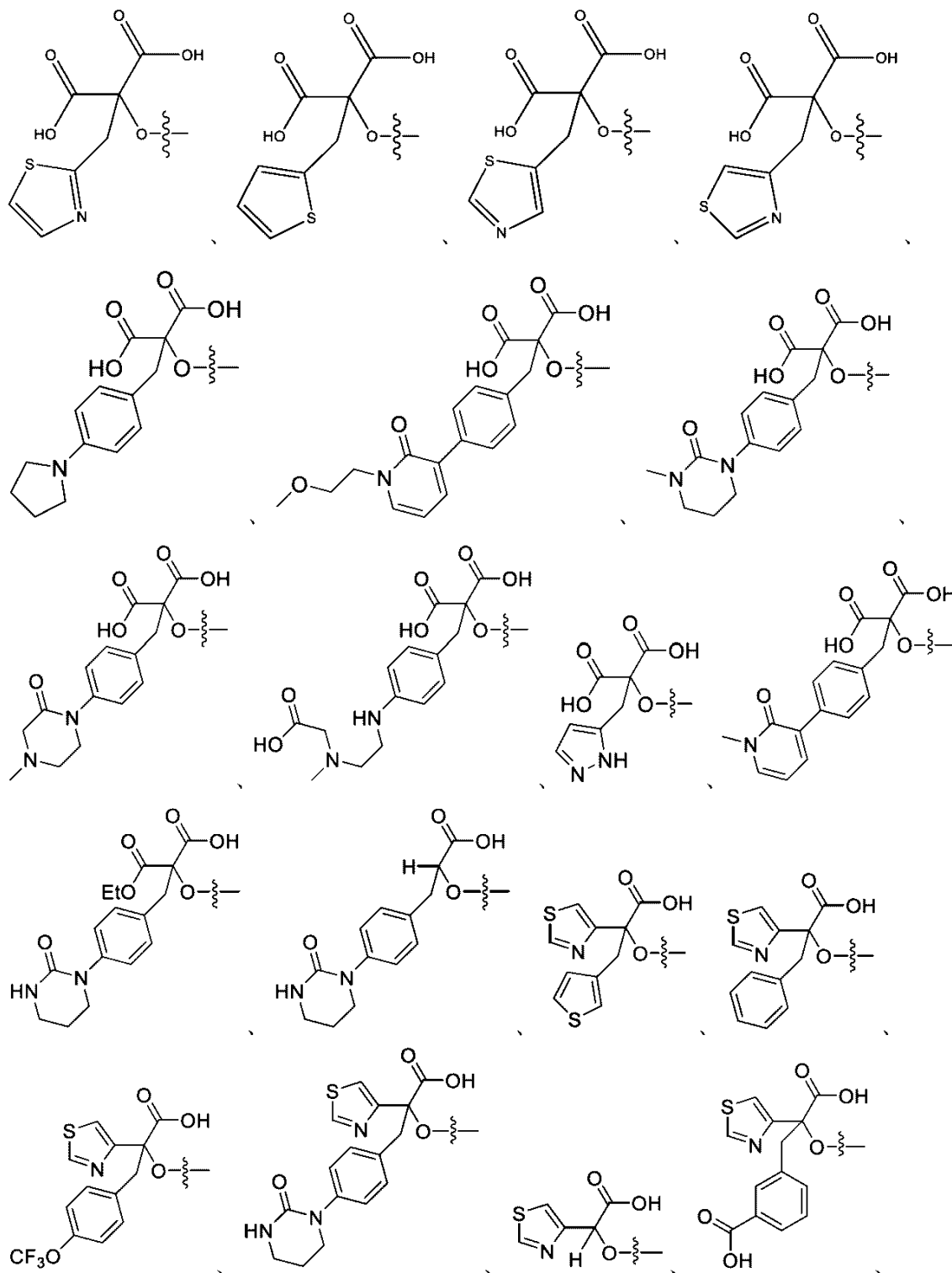
20

30

40

50

【化 3 8 - 1】



10

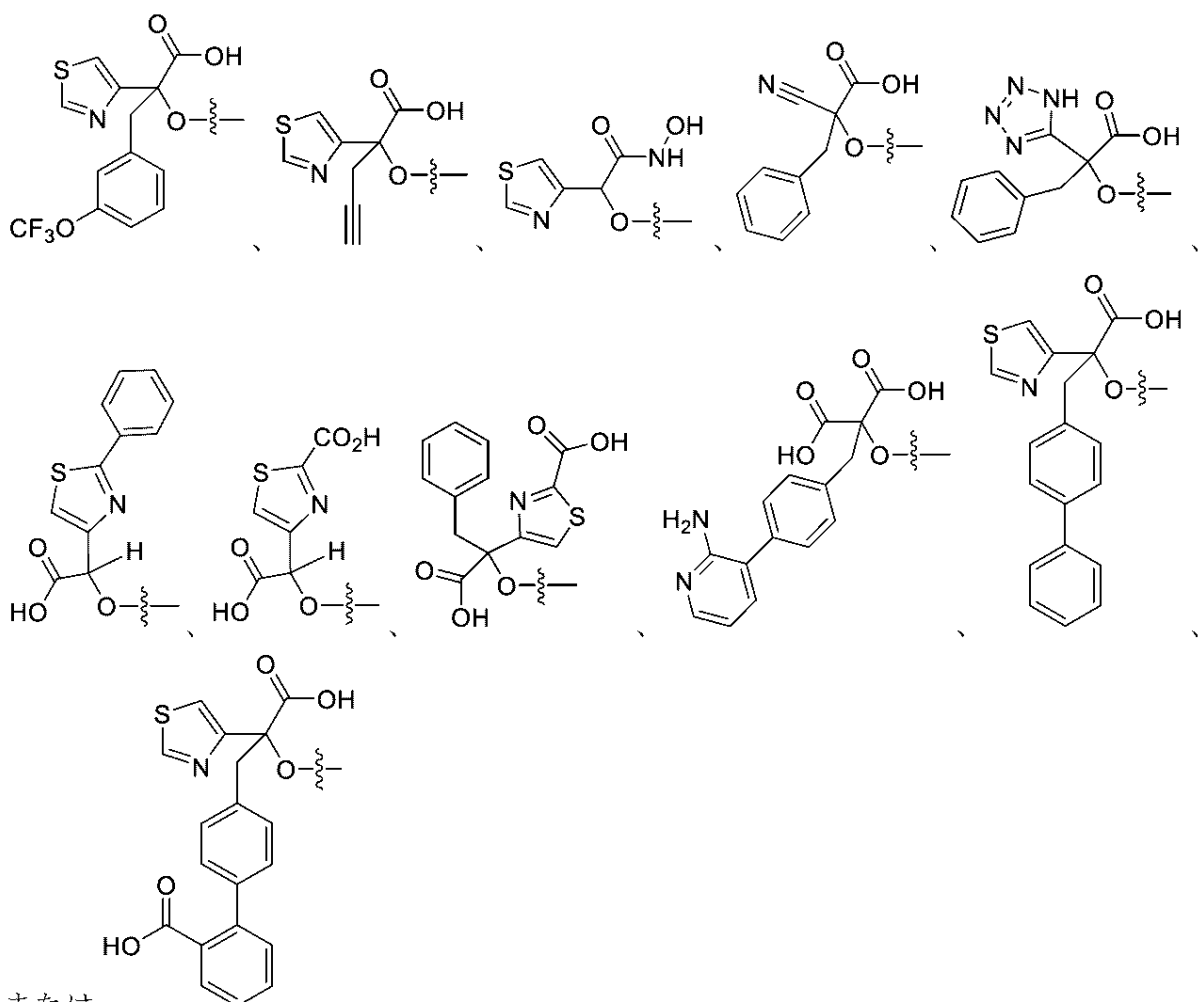
20

30

40

50

【化 3 8 - 2】



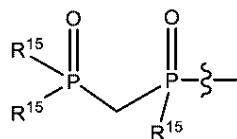
または

である。

【0105】

一部の実施形態では、Yは、

【化 3 9】



である。特定の実施形態では、各 R^{15} は、ヒドロキシである。

【0106】

特定の実施形態では、Hetは、6～10員のアリール、5～8員のヘテロシクリル、5～8員の単環式または5～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、及び非置換であってもよいし、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、アルキルチオ、アルコシカルボニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基で置換されてもよい。一部の実施形態では、Het置換基は、ハロ、ハロアルキル、アミノ、及びヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、Hetは、好ましくはヘテロシクリルまたはヘテロアリール環の窒素原子を介してコア環に連結された、窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Hetは、

10

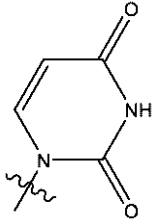
20

30

40

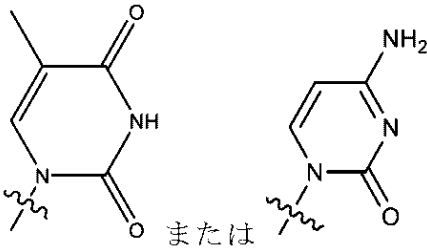
50

【化 4 0】



である。他の実施形態では、H e t は、

【化 4 1】

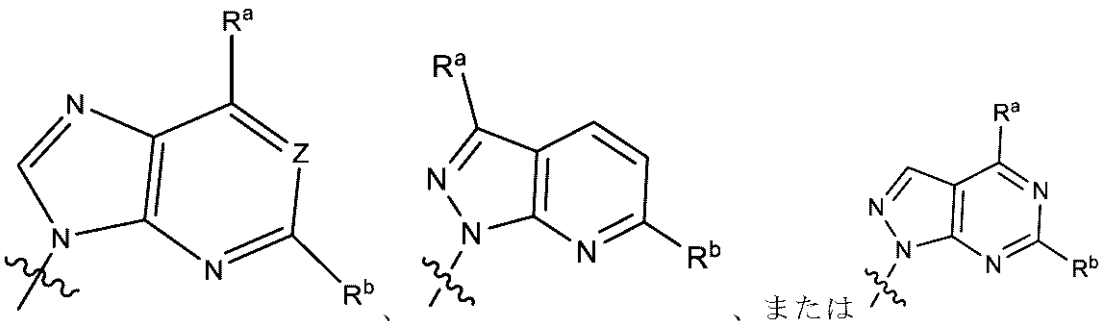


である。

【0 1 0 7】

他の実施形態では、H e t は、

【化 4 2】



〔式中、

Z は C H または N であり、

R^a は、H、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、チオフェニル、-N R⁷ R⁸、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールから、好ましくは H、C l、-N R⁷ R⁸、及びフェニルから選択され、

R^b は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリール、アルキルチオ、アミド、カルボニル、アミド、及びヘテロアリールから選択され、

R⁷ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択され、そして

R⁸ は H もしくはアルキルであるか、または

R⁷ 及び R⁸ は、これらが結合される窒素原子と一緒に、4～7 員のヘテロシクリル環を形成する〕である。

【0 1 0 8】

いくつかの実施形態では、H e t は、

10

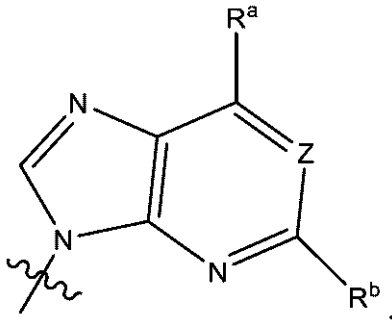
20

30

40

50

【化 4 3】



10

である。

【0109】

特定の実施形態では、ZはCHである。他の実施形態では、ZはNである。

【0110】

特定の実施形態では、 R^a は、H、ハロ、アルキル、チエニル、 $-NR^7R^8$ 、アリール、及びヘテロアリールから、好ましくはH、Cl、 $-NR^7R^8$ 、及びフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^a は、 $-NR^7R^8$ である。

【0111】

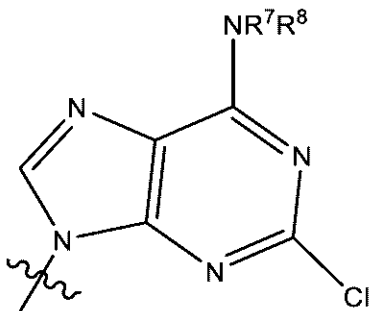
特定の実施形態では、 R^b は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミド、カルボニル、アミド、及びヘテロアリールから選択される。一部の実施形態では、 R^b は、Cl、 $-CF_3$ 、カルボニル及び $-CONH_2$ から選択される。

20

【0112】

一部の実施形態では、Hetは、

【化 4 4】



30

である。

【0113】

一部の実施形態では、 R^7 は、H、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^7 は、アルキルまたはシクロアルキルであり、例えば、このアルキルまたはシクロアルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、及びシクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基で置換されている。他の実施形態では、 R^7 は、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、例えば、このアラルキルまたはヘテロアラルキルは非置換であるか、またはハロまたはアルキルで置換されている。

40

【0114】

一部の実施形態では、 R^8 は、H、メチル、及びエチルから選択される。

【0115】

他の実施形態では、 R^7 及び R^8 は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、例えば、アゼチジニル、モルホリノ、ピロリジニル、及びアゼパニルから選択される、ヘテロシクリル環を形成する。

【0116】

50

使用の方法

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

【0117】

アデノシンにより媒介される疾患または障害を処置する方法であって、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩などを投与することを含む方法もまた本明細書で開示されている。一部の実施形態では、本明細書で開示されるのは、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩などの本発明の化合物を投与することを含む、がんを処置する方法である。

【0118】

アデノシンは様々な免疫細胞に作用して免疫抑制を誘発し、アデノシンレベルを増強するエクトヌクレオチダーゼの免疫抑制効果はまた、寄生生物、真菌、細菌、及びウイルスによる哺乳動物細胞の感染症の増強を伴う。免疫抑制効果とは別に、アデノシンはまた心血管系（血管拡張剤及び心抑制剤として）、中枢神経系（CNS）（鎮静、抗不安及び抗てんかん効果を誘発する）、呼吸器系（気管支収縮を誘発する）、腎臓（二相性作用を有する；低濃度で血管収縮を誘発し、高用量で血管拡張を誘発する）、脂肪細胞（脂肪分解を阻害する）、及び血小板（抗凝集剤として）を調節する役割を有する。さらに、アデノシンはまた様々な組織において線維症（過剰なマトリックス産生）を促進する。したがって、CD73を標的とする改善された処置は、がんに加えて、脳及び心臓の虚血性疾患、線維症、免疫及び炎症性障害（例えば、炎症性腸運動障害）、神経系、神経変性及びCNSの障害及び疾患（例えば、うつ病、パーキンソン病）、ならびに睡眠障害を含めた広範囲な状態を処置するための療法を提供する。

【0119】

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

【0120】

本明細書中に記載されている方法は、様々ながん、例えば、膀胱癌、骨癌、脳癌（神経膠芽細胞腫を含む）、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸結腸癌、食道癌、線維肉腫、胃の癌、消化器癌、頭頸部癌、カポジ肉腫、腎臓がん（腎細胞腺癌を含む）、白血病、肝癌、肺がん（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、及び粘膜表皮性肺癌を含む）、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣がん（卵巣腺癌を含む）、膀胱癌、陰茎癌、前立腺癌、精巣胚細胞性癌、胸腺腫、及び胸腺癌の処置に有用である。

【0121】

一部の実施形態では、対象は、乳癌、脳癌、結腸癌、線維肉腫、腎臓癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、及び前立腺がんから選択されるがんを有する。特定の実施形態では、対象は、乳癌、結腸癌、線維肉腫、黒色腫、卵巣癌、及び前立腺がんから選択されるがんを有する。他の実施形態では、対象は、脳癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、黒色腫、及び卵巣癌から選択されるがんを有する。一部の実施形態では、対象は頭頸部扁平上皮癌、卵巣癌、乳癌または食道癌を有する。他の実施形態では、対象は膀胱癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、結腸癌、肺癌または腎臓癌を有する。さらに他の実施形態では、対象は乳癌を有する。一部の実施形態では、乳癌は乳房腺癌である。特定の実施形態では、乳癌はトリプルネガティブ乳癌である。

【0122】

特定の実施形態では、がんを処置または予防するための方法は、1つまたは複数の応答、例えば、アポトーシスの増加、腫瘍成長の阻害、腫瘍転移の減少、腫瘍転移の阻害、微

10

20

30

40

50

小血管密度の減少、新血管新生の低減、腫瘍移動の阻害、腫瘍退縮、及び対象の生存の増加などにより実証することができる。

【0123】

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

【0124】

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

10

【0125】

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

20

【0126】

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

【0127】

併用処置

一部の実施形態では、がんを処置または予防する方法は、CD39阻害剤を1種または複数種の他の化学療法剤(複数可)と共投与することを含むことができる。一実施形態では、CD73阻害剤は、本発明の化合物、例えば、式(I)の化合物などである。他の化学療法剤は、全体的な免疫系活性の増加により(より低いT調節機能及びより高いTエフェクター機能など)、他の抗体及び療法の効果を増強するCD73特異的モノクローナル抗体を含むことができる(Antoniooli 2016)。

30

【0128】

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

【0129】

本発明の化合物と共投与することができる化学療法剤として、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート(アシッドブルー25)、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、ABT-263、アフチニブジマレイン酸塩、アキシチニブ、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、APCP、アスパラギナーゼ、AZD5363、カルメットゲラン桿菌ワクチ

40

50

ン (b c g)、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、 β -メチレン-ADP (AOPCP)、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カンプト
テシン (campothecin)、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ
、カルムスチン、セリチニブ、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビ
ン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、
シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメト
キシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチ
ルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エリブリン、エルロチ
ニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタ
ン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオ
キシメステロン、フルタミド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン
、GSK1120212、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニ
ブ、インターフェロン、イリノテカン、イクサベピロン、レナリドミド、レトロゾール、
ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン
、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メス
ナ、メトホルミン、メトトレキサート、ミルテホシン、マイトマイシン、ミトタン、ミト
キサントロン、MK-2206、ムタマイシン、N-(4-スルファモイルフェニルカル
バモチオイル)ピバルアミド、NF279、NF449、ニルタミド、ノコダゾール、オ
クトレオチド、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾ
パニブ、ペメトレキセド (pemexetred)、ペントスタチン、ペリホシン、PF
-04691502、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、PPADS、プロ
カルバジン、ケルセチン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、リアクティブブルー2、リ
ツキシマブ、ロロフィリン、ロミデプシン、ルカパリブ、セルメチニブ、シロリムス、2
、4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニ
チニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テ
ニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン
、トナポフィリン、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパ
リブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、及びボリノスタッ
ト (SAHA) が挙げられる。他の実施形態では、本発明の化合物と共投与することができ
る化学療法剤として、ABT-263、デキサメタゾン、5-フルオロウラシル、PF
-04691502、ロミデプシン、及びボリノスタット (SAHA) が挙げられる。他の
実施形態では、本発明の化合物と共投与することができる化学療法剤として、1-アミ
ノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-
スルホネート (アシッドブルー25)、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-ア
ミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-
アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒド
ロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9, 1
0-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-
[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジ
ヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ
]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、APC
P、 β -メチレン-ADP (AOPCP)、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、
フルダラビン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、N-(4-スルファモイルフェニルカル
バモチオイル)ピバルアミド、NF279、NF449、PPADS、ケルセチン、リア
クティブブルー2、ロロフィリン 2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ス
マリリン、及びトナポフィリンが挙げられる。

【0130】

多くの併用療法ががんの処置のために開発されてきた。特定の実施形態では、本発明の
化合物 (例えば、式 (I) の化合物) は、併用療法と共投与することができる。本発明の
化合物と共投与することができる併用療法の例は表1に含まれている。

10

20

30

40

50

【表 1－1】

表 1：がんの処置のための例示的併用療法

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
AC（乳房）	ドキソルビシン、シクロホスファミド
AC（肉腫）	ドキソルビシン、シスプラチン
AC（神経芽腫）	シクロホスファミド、ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
ACe	シクロホスファミド、ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン、ダカルバジン
AP	ドキソルビシン、シスプラチン
ARAC－DNR	シタラビン、ダウノルビシン
B－CAVe	ブレオマイシン、ロムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン、シクロホスファミド、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
BEACOPP	ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、フィルグラスチム
BEP	ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン
BIP	ブレオマイシン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
BOMP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
CA	シタラビン、アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン、メトトレキサート、ブレオマイシン、ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル
CAL－G	シクロホスファミド、ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキサート、プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド、ドキソルビシン、シスプラチン
CAV	シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン
CAVE ADD	CAV 及びエトポシド
CA－VP16	シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド
CC	シクロホスファミド、カルボプラチン
CDDP/VP－16	シスプラチン、エトポシド

10

20

30

40

50

【表 1－2】

名称	治療剤
CEF	シクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシル
CEPP(B)	ブレオマイシンと共にか、またはブレオマイシンなしで、シクロホスファミド、エトポシド、プレドニゾン
CEV	シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン
CF	シスプラチン、フルオロウラシルまたはカルボプラチンフルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミドまたはシクロホスファミド、アルトレタミン、ドキシソルビシン、シスプラチン
Ch1VPP	クロラムブシル、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
CHOP－BLEO	ブレオマイシンを CHOP に加える
CISCA	シクロホスファミド、ドキシソルビシン、シスプラチン
CLD－BOMP	ブレオマイシン、シスプラチン、ビンクリスチン、マイトマイシン
CMF	メトトレキサート、フルオロウラシル、シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、プレドニゾン
CMFVP	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
CMV	シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン
CNF	シクロホスファミド、ミトキサントロン、フルオロウラシル
CNOP	シクロホスファミド、ミトキサントロン、ビンクリスチン、プレドニゾン
COB	シスプラチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン
CODE	シスプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド
COMLA	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサート、ロイコボリン、シタラビン
COMP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサート、プレドニゾン
クーパーレジメン (Cooper Regimen)	シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシル、ビンクリスチン、プレドニゾン
COP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン
COPE	シクロホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、エトポシド
COPP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、ブ

10

20

30

40

50

【表 1－3】

名称	治療剤
	レドニゾン
CP(慢性リンパ性白血病)	クロラムブシル、プレドニゾン
CP (卵巣癌)	シクロホスファミド、シスプラチン
CVD	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン
CVI	カルボプラチン、エトポシド、イホスファミド、メスナ
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン (Prednisone)
CVPP	ロムスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
CYVADIC	シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、ダカルバジン
DA	ダウノルビシン、シタラビン
DAT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DAV	ダウノルビシン、シタラビン、エトポシド
DCT	ダウノルビシン、シタラビン、チオグアニン
DHAP	シスプラチン、シタラビン、デキサメタゾン
DI	ドキシソルビシン、イホスファミド
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン、タモキシフェン
DVP	ダウノルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン
EAP	エトポシド、ドキシソルビシン、シスプラチン
EC	エトポシド、カルボプラチン
EFP	エトポシド、フルオロウラシル、シスプラチン
ELF	エトポシド、ロイコボリン、フルオロウラシル
EMA 86	ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン
EP	エトポシド、シスプラチン
EVA	エトポシド、ビンブラスチン
FAC	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シクロホスファミド
FAM	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、マイトマイシン
FAMTX	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキシソルビシン
FAP	フルオロウラシル、ドキシソルビシン、シスプラチン
F－CL	フルオロウラシル、ロイコボリン
FEC	フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシン
FED	フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン
FL	フルタミド、ロイブロリド
FZ	フルタミド、酢酸ゴセレリン埋込物
HDMTX	メトトレキサート、ロイコボリン
Hexa－CAF	アルトレタミン、シクロホスファミド、メトトレキサート、

10

20

30

40

50

【表 1－4】

名称	治療剤
	フルオロウラシル
IDMTX/6－MP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ロイコボリン
IE	イホスファミド、エトポシド (Etoposie)、メスナ
IfoVP	イホスファミド、エトポシド、メスナ
IPA	イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシン
M－2	ビンクリスチン、カルムスチン、シクロホスファミド、プレドニゾン、メルファラン
MAC－III	メトトレキサート、ロイコボリン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
MACC	メトトレキサート、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ロムスチン
MACOP－B	メトトレキサート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ブレオマイシン、プレドニゾン
MAID	メスナ、ドキソルビシン、イホスファミド、ダカルバジン
m－BACOD	ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、メトトレキサート、ロイコボリン
MBC	メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチン
MC	ミトキサントロン、シタラビン
MF	メトトレキサート、フルオロウラシル、ロイコボリン
MICE	イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド、メスナ
MINE	メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド
mini－BEAM	カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン
MOBP	ブレオマイシン、ビンクリスチン、シスプラチン、マイトマイシン
MOP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン
MOPP	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
MOPP/ABV	メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン
MP（多発性骨髄腫）	メルファラン、プレドニゾン
MP（前立腺癌）	ミトキサントロン、プレドニゾン
MTX/6－MO	メトトレキサート、メルカプトプリン
MTX/6－MP/VP	メトトレキサート、メルカプトプリン、ビンクリスチン、プレドニゾン
MTX－C DDPAdr	メトトレキサート、ロイコボリン、シスプラチン、ドキソルビシン

10

20

30

40

50

【表 1－5】

名称	治療剤
MV（乳癌）	マイトマイシン、ビンブラスチン
MV（急性骨髄性白血病）	ミトキサントロン、エトポシド
M－VAC メトトレキサート	ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン
MVP マイトマイシン	ビンブラスチン、シスプラチン
MVPP	メクロレタミン、ビンブラスチン、プロカルバジン、プレドニゾン
NFL	ミトキサントロン、フルオロウラシル、ロイコボリン
NOVP	ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン
OPA	ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキソルビシン
OPPA	プロカルバジンを OPA に加える。
PAC	シスプラチン、ドキソルビシン
PAC－I	シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド
PA－C I	シスプラチン、ドキソルビシン
PCV	ロムスチン、プロカルバジン、ビンクリスチン
PFL	シスプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン
POC	プレドニゾン、ビンクリスチン、ロムスチン
ProMACE	プレドニゾン、メトトレキサート、ロイコボリン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、ブレオマイシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、ロイコボリン、コトリモキサゾール
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、エトポシド、メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、メトトレキサート、ロイコボリン
Pt/VM	シスプラチン、テニポシド
PVA	プレドニゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ
PVB	シスプラチン、ビンブラスチン、ブレオマイシン
PVDA	プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、アスパラギナーゼ
SMF	ストレプトゾシン、マイトマイシン、フルオロウラシル
TAD	メクロレタミン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシド、プレドニゾン
TTT	メトトレキサート、シタラビン、ヒドロコルチゾン
Topo/CTX	シクロホスファミド、トポテカン、メスナ
VAB－6	シクロホスファミド、ダクチノマイシン、ビンブラスチン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

名称	治療剤
	シスプラチン、ブレオマイシン
VAC	ビンクリスチン、ダクチノマイシン、シクロホスファミド
VACAdr	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダクチノマイシン、ビンクリスチン
VAD	ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン
VATH	ビンブラスチン、ドキソルビシン、チオテパ、フルオキシメステロン (Flouxymesterone)
VBAP	ビンクリスチン、カルムスチン、ドキソルビシン、プレドニゾン
VBCMP	ビンクリスチン、カルムスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VC	ビノレルビン、シスプラチン
VCAP	ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン
VD	ビノレルビン、ドキソルビシン
VelP	ビンブラスチン、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VIP	エトポシド、シスプラチン、イホスファミド、メスナ
VM	マイトマイシン、ビンブラスチン
VMCP	ビンクリスチン、メルファラン、シクロホスファミド、プレドニゾン
VP	エトポシド、シスプラチン
V-TAD	エトポシド、チオグアニン、ダウノルビシン、シタラビン
5+2	シタラビン、ダウノルビシン、ミトキサントロン
7+3	シタラビンと、ダウノルビシンまたはイダルビシンまたはミトキサントロン
"エイトインワン" ("8 in 1")	メチルプレドニゾロン、ビンクリスチン、ロムスチン、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シタラビン、ダカルバジン

【0131】

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

【0132】

他の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式 (I) の化合物などと共投与することができる化学療法剤は、公知の CD73 阻害剤を含む。一部の実施形態では、CD73 阻害剤はアントラキノン誘導体である (Baqui et al., J. Med. Chem., 53 (5) : 2076 ~ 2086, 2010、本明細書中に参照により組み込まれている

）。他の実施形態では、CD73阻害剤はスルホン酸誘導体である（Raza et al., Med. Chem., 8:1133-1139, 2012、本明細書中に参照により組み込まれている）。さらに他の実施形態では、CD73阻害剤は、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート（アシッドブルー25）、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、N-(4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル)ピバルアミド、APCP、 β -メチレン-ADP (AOPCP)、PPADS、NF279、NF449、ケルセチン、リアクティブブルー2、及びスマリンから選択される（Baqi, 2010; Raza, 2012）。

【0133】

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

【0134】

一部の実施形態では、本発明の化合物、例えば、式（I）の化合物などと共投与することができる化学療法剤は、アデノシン受容体阻害剤を含む。他の実施形態では、アデノシン受容体阻害剤は、ロコフィリン、トナポフィリン、ATL-444、イストラデフィリン、MSX-3、プレラデナント、SCH-58, 261、SCH-412, 348、SCH-442, 416、ST-1535、VER-6623、VER-6947、VER-7835、ピパデナント、及びZM-241, 385から選択される。一部の実施形態では、このサブタイプとして、A_{2A}受容体を標的とするアデノシン受容体阻害剤は、主に大部分の免疫細胞において発現する。

【0135】

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

【0136】

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

【0137】

特定の実施形態では、併用療法は、A_{2A}受容体阻害剤及びアントラサイクリンと共投与される本発明の化合物、例えば、式（I）の化合物などを含む。一部の実施形態では、アントラサイクリンはドキソルビシンである。抗CD73抗体、A_{2A}受容体阻害剤、及びドキソルビシンとの併用処置は化学療法効果の増加を実証している（Antoniolì 2013）。

【0138】

特定の実施形態では、本発明の共同療法は、他の種類の化学療法剤、例えば、イムノオンコロジー薬剤などを共投与することを含む。がん細胞は、多くの場合、免疫系により認識することができる特定の細胞表面抗原を有する。したがって、イムノオンコロジー薬剤、例えば、モノクローナル抗体は、がん細胞抗原に選択的に結合し、細胞死をもたらすことができる。他のイムノオンコロジー薬剤は、天然の免疫応答の腫瘍媒介性阻害を抑制するか、またはさもなければ免疫応答を活性化することができ、したがって、免疫系による腫瘍の認識を促進する。例示的な抗体イムノオンコロジー薬剤として、これらに限定されないが、アバゴボマブ、アデカツマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトックス、アポリズマブ、ブリナツモマブ、BMS-936559、カツマキシマブ、デュルバルマブ、エパカドスタット、エブラツズマブ、インドキシモド、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ (intelumumab)、イピリムマブ、イサツキシマブ、ラムプロリズマブ、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ (olatatumab)、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、サマリズマブ、及びトレメリムマブが挙げられる。一部の実施形態では、抗体イムノオンコロジー薬剤は、抗CD73モノクローナル抗体 (mAb)、抗CD39 mAb、抗PD-1 mAb、及び抗CTLA4 mAbから選択される。したがって、一部の実施形態では、本発明の方法は、1種または複数種のイムノオンコロジー薬剤、例えば、上述された薬剤などの共投与を含む。

【0139】

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

【0140】

一部の実施形態では、併用療法は、式(I)の化合物などの本発明の化合物と抗PD-1療法との併用投与を含む。特定の実施形態では、併用療法は、式(I)の化合物などの本発明の化合物とオキサリプラチンとの同時投与を含む。他の実施形態では、併用療法は、式(I)の化合物などの本発明の化合物とドキソルビシンとの併用投与を含む。

【0141】

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

【0142】

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

【0143】

薬学的組成物

特定の実施形態において、本発明は、上記に示される任意の化合物 (例えば、式(I)の化合物などの本発明の化合物、及び1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤) を含む、ヒト患者における使用に適した薬学的調製物を提供する。特定の実施形態では、この薬学的調製物は、本明細書において上記されるような状態または疾患の処置または予防に使用され得る。開示される任意の化合物は、本明細書に開示する任意の疾患または状態の処置のための医薬品の製造に使用され得る。

【0144】

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

10

【0145】

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

20

30

【0146】

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

【0147】

「薬学的に許容される担体」という句は、本明細書で使用する場合、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相容性であり、対象に対し有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の一部の例として、以下が挙げられる：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロースなど；（2）デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなど；（3）セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなど；（4）粉末状トラガカント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えば、ココアバター及び坐剤ワックスなど；（9）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びダイズ油など；（10）グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなど；（12）エステル、例え

40

50

ば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなど；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなど；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンを含まない水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに（２１）薬学的製剤に採用される他の無毒性の相容性物質。

【０１４８】

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

【０１４９】

製剤は、便利よく、単位剤形で与えられてよく、薬学の技術分野で周知の任意の方法により調製されてよい。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置を受けている対象、特定の投与モードに応じて異なる。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、１００パーセントのうち、約１パーセント～約９９パーセントの活性成分、好ましくは約５パーセント～約７０パーセントの活性成分、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの活性成分の範囲におよぶ。

【０１５０】

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

【０１５１】

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

【０１５２】

経口投与のための固体剤形（カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、及び顆粒剤など）を調製するために、活性成分は、１種もしくは複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、及び／または以下のうちのいずれかと混合する：（１）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、

及び／またはケイ酸など；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアカシアなど；（３）保湿剤、例えば、グリセロールなど；（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウムなど；（５）溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど；（６）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど；（８）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土など；（９）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物など；（１０）錯化剤、例えば、修飾及び未修飾のシクロデキストリンなど；ならびに（１１）着色剤。カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤及び丸剤の場合、薬学的組成物はまた緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として採用することができる。

10

【０１５３】

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

20

【０１５４】

薬学的組成物の錠剤及び他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤及び顆粒剤などは、必要に応じて刻みを入れるか、またはコーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び医薬品製剤化技術において周知の他のコーティングなどを用いて調製してもよい。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために異なる割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソーム及び／またはミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の持続性放出または制御性放出を提供するために製剤化されていてもよい。これらは、例えば、細菌保留フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水、もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されていてもよい。これらの組成物はまた、乳化剤を必要に応じて含有してもよく、活性成分（複数可）を、消化管の特定の部分のみにおいて、またはこの部分において優先的に、必要に応じて、遅延型方式で放出する組成物であってよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上に記載された賦形剤の１種または複数種を用いて、マイクロカプセル化した形態にすることができる。

30

【０１５５】

経口投与に対して有用な液体剤形として、薬学的に許容される乳剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤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、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、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ど、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

40

【０１５６】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び

50

懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料ならびに保存剤などを含むことができる。

【0157】

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

【0158】

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

【0159】

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

【0160】

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

【0161】

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

【0162】

局所的または経皮的投与のための剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ及び吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要であり得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と混合することができる。

【0163】

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

【0164】

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

【0165】

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

【0166】

眼用製剤、眼軟膏剤、散剤、及び液剤などもまた本発明の範囲内にあると想定されている。例示的眼用製剤は、米国公開第2005/0080056号、同第2005/005

10

20

30

40

50

9744号、同第2005/0031697号及び同第2005/004074号ならびに米国特許第6,583,124号（これらの内容は、本明細書に参考として援用される）に記載されている。所望する場合、液体眼用製剤は、涙液、房水または硝子体液と同様の特性を有するか、またはこのような流体と相容性である。好ましい投与経路は、局部への投与（例えば、局所的投与、例えば点眼剤など、または埋込物を介した投与）である。

【0167】

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

【0168】

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

【0169】

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

【0170】

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

【0171】

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

【0172】

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

【0173】

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

10

20

30

40

50

【0174】

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

【0175】

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

10

【0176】

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

【0177】

当業者である医師または獣医は、必要とされる薬学的組成物の治療有効量を容易に判定及び処方することができる。例えば、医師または獣医であれば、薬学的組成物または化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルから開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を顕在化させるのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴に従い変わることが一般的に理解されている。有効量に影響を与える他の因子として、これらに限定されないが、対象の状態の重症度、処置を受けている障害、化合物の安定性、及び、所望する場合、本発明の化合物と共に投与されている別のタイプの治療剤を挙げることができる。より多い総用量を、上記剤の複数回投与により送達することができる。効力及び投与量を判定する方法は、当業者に公知である（本明細書に参考として援用される、Isselbacherら（1996年）Harrison's Principles of Internal Medicine、13版、1814～1882頁）。

20

30

【0178】

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

【0179】

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

40

【0180】

特定の実施形態では、投薬は3+3設計に従う。従来の3+3設計は、毒性が用量と共に増加するという細胞障害性薬物に対する古典的な仮定を超えた用量-毒性曲線のモデリングを必要としない。この規則ベースの設計は、3人の患者のコホートと共に進行する。第1のコホートは、動物毒物学的データからの外挿に基づき安全であると考えられる開始用量で処置し、その後のコホートは、事前に固定された、増加する用量レベルで処置する。一部の実施形態では、式（I）の化合物の3つの用量は、経口的に約100mg～約1000mg、例えば、約200mg～約800mg、例えば、約400mg～約700mg、例えば、約100mg～約400mg、例えば、約500mg～約1000mg、さ

50

らに例えば、約500mg～約600mgの範囲である。投薬は、食物と一緒に摂取して
もしなくても、1日3回、または食物と一緒に摂取した場合、1日2回であることがで
きる。特定の実施形態では、式(I)の化合物の3つの用量は、1日2回の、約400mg
～約800mg、例えば、約400mg～約700mg、例えば、約500mg～約800
mg、さらに例えば、約500mg～約600mgの範囲である。特定の好ましい実施
形態では、約600mgより高い用量は1日2回投薬される。

【0181】

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

【0182】

特定の実施形態では、投薬計画は、4週サイクルの3週の間、IVにより約40mg/
 m^2 ～約100mg/ m^2 、例えば、約50mg/ m^2 ～約80mg/ m^2 、さらに例えば
約70mg/ m^2 ～約90mg/ m^2 などであることができる。

【0183】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用してもよいし、別のタイプの治療
剤と共投与してもよい。本明細書で使用する場合、「共投与（*conjoint administration*）」という句は、以前に投与された治療用化合物が体内で依然と
して有効である間に第2の化合物が投与されるような（例えば、この2種の化合物は対象
の体内で同時に有効であり、それは、2種の化合物の相乗効果を含み得る）、2種もしく
は2種より多い異なる治療用化合物の投与の任意の形態を指す。例えば、異なる治療用化
合物は、同じ製剤または別個の製剤のいずれかで、同時にまたは逐次的にのいずれかで投
与することができる。特定の実施形態では、異なる治療用化合物は、互いに1時間以内、
12時間以内、24時間以内、36時間以内、48時間以内、72時間以内、または1週
間以内に投与することができる。したがって、このような処置を受ける対象は、異なる治
療用化合物の併用効果から恩恵を受けることができる。

【0184】

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

【0185】

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

れる塩として、これらに限定されないが、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられる。

【0186】

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

【0187】

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ど、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料、保存剤ならびに抗酸化剤もまた組成物中に存在することができる。

【0188】

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

【0189】

ここで一般的に説明されている本発明は、以下の実施例を参照することにより、さらに容易に理解され、これらは、本発明の特定の態様及び実施形態を説明する目的でのみ含まれ、本発明を限定することを意図しない。

【0190】

一般的合成手順

以下の一般的合成セクションで使用されているような化合物番号1～129は、本セクションの属構造のみを指し、本出願の他の箇所で開示された化合物には適用されない。本明細書で開示されている化合物は、以下の反応スキームで示されている方法によって作製することができる。

【0191】

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

【0192】

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

【0193】

一般的スキーム

以下の構造を有する式（I）の化合物、

10

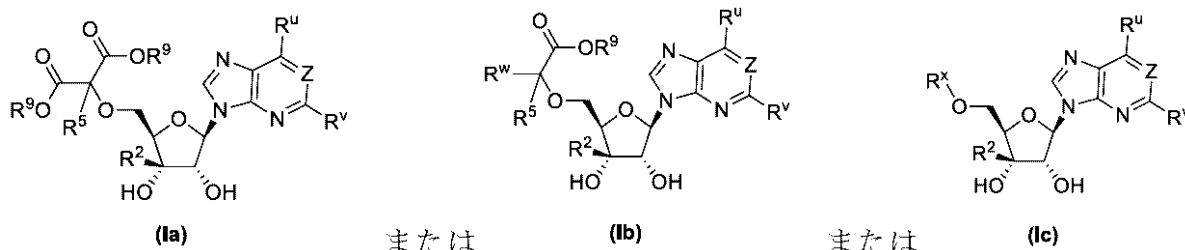
20

30

40

50

【化 4 5】

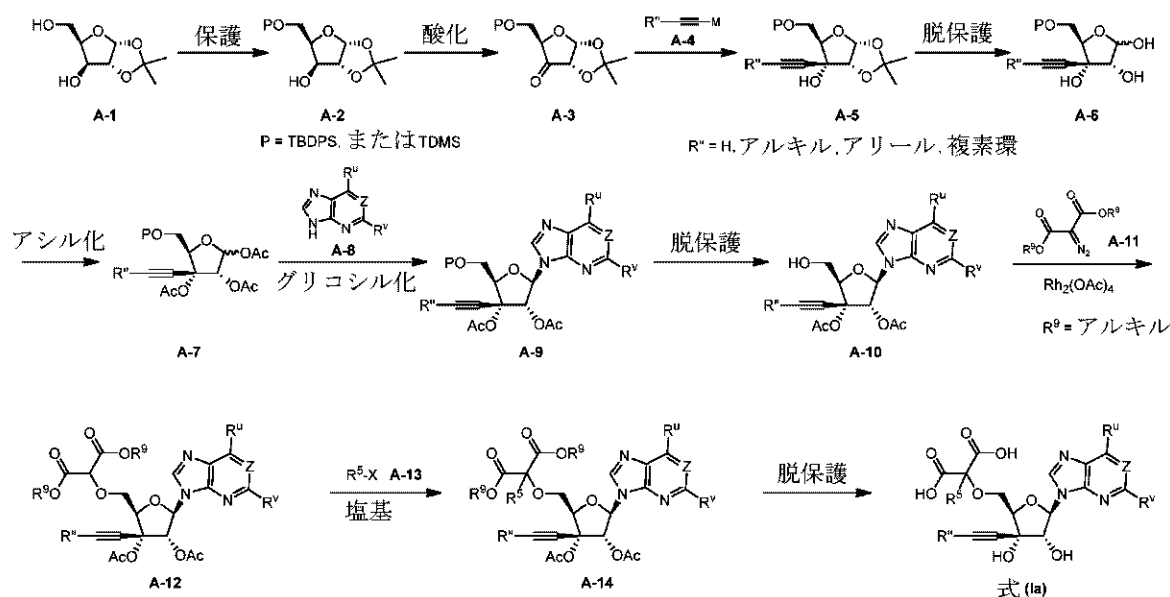


【式中、Z、R^u、R^v、R^w、R^x、R⁵、及びR⁹は、変数Z、R^a、R^b、R^w、R⁵、R⁹及びR^xと類似している】は、発明の概要で記載されている通り-CH₂P(O)(OR¹⁵)₂または-OP(O)(OH)CH₂P(O)(OR¹⁵)₂であり、以下のスキーム1に例示及び記載されている通り合成され得る。

【0194】

【化 4 6】

スキーム 1



ケトンA-3は、市販のジオールA-1から、第一級アルコールをTBDPS、TBDMS、Ac、Bzなどの適切な基で選択的に保護し、続いてA-2の第二級アルコールを酸化することにより調製され、ここでR^uは、H、アルキル、TMS、または複素環である。グリニャール試薬またはLi試薬などの対応するエチニル求核試薬A-4をケトンA-3に立体選択的に付加して、プロパルギルアルコールA-5を生成する。アセトニド保護基の除去は、TFA、HCl、H₂SO₄、HClO₄、PPTS、CSAまたは他のルイス酸などの希釈された酸性水溶液で達成される。ピリジンなどの塩基及び触媒的4-DMAPの存在下でのAc₂O、塩化アセチル、BzClなどの試薬によるトリオールA-6のアシル化によって、トリアセテートA-7などのトリエステルを生成する。溶媒(MeCN、ジクロロエタンまたはトルエン)中の条件(N,O-ビス(トリメチルシリル)-アセトアミド及びTMSOTf)または(TfOH及びDBU)下での、供与体A-7と受容体A-8(例えば、2-クロロアデニン、6-アミノ-2-クロロアデニン、2,6-ジクロロアデニン、5,7-ジクロロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、5-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ウラシル、チミン、シトシンまたはグアニンなど)との間のグリコシル化によって、ヌクレオシド生成物A-9を得る。R^uがNH₂の場合、TEA及び触媒4-DMAPの存在下でBoc₂OによりN(Boc)₂として保護される。A-9の保護基の除去、Pの場合はTBDMSまたはTBDPS基で

あり、TBAFで処理して第一級アルコールA-10を生成し、次いでこれを、 $Rh_2(OAc)_4$ または $Cu(OAc)_2$ などの触媒の存在下で、ジアゾ試薬A-11との挿入反応を行い、A-12を得る。 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $LiHMDS$ 、 DBU 、または NaH などの塩基の存在下でのハロゲン化アルキル、トリフラート、トシレート、またはメシレートなどの求電子試薬A-13によるアルキル化により、A-14が得られる。A-14のエステル基は、最終的に水中の $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH などの塩基によって除去され、式(Ia)のA-15が得られる。

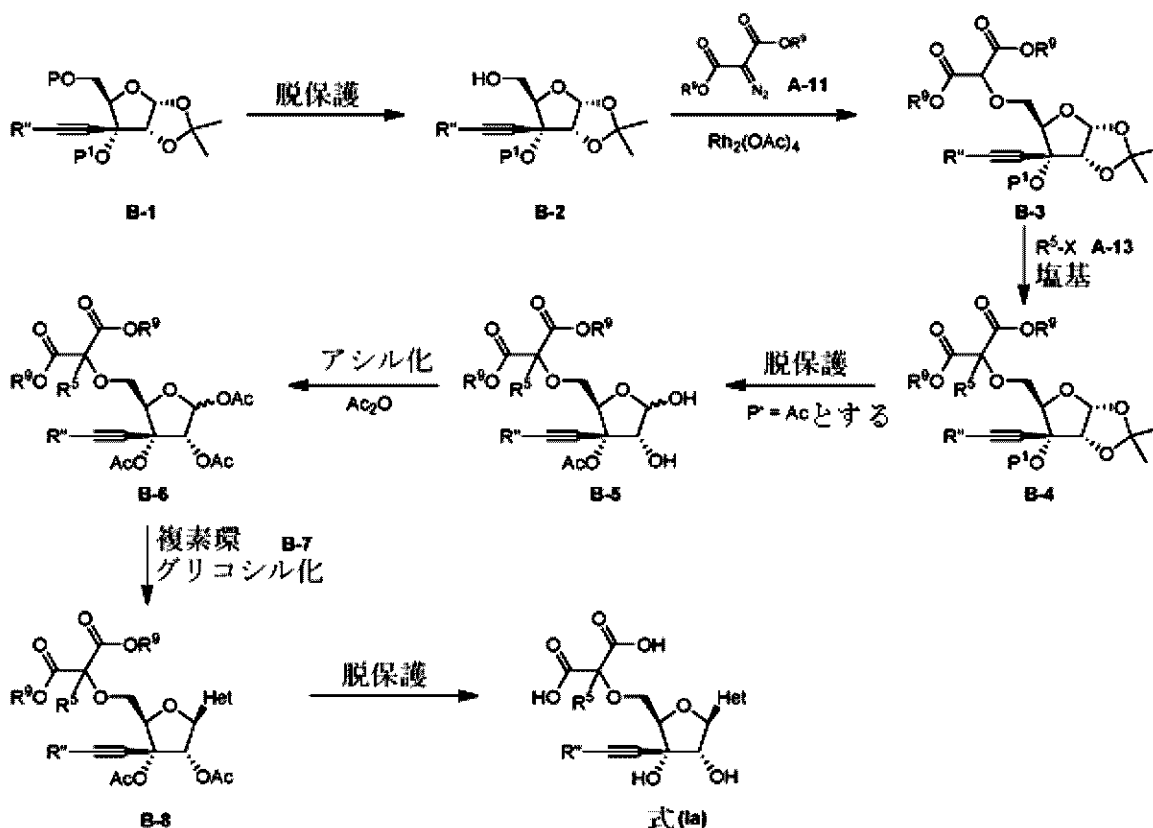
【0195】

代わりに、中間体A-5における3'位のアルキニル基は、スキーム1のステップ3で対応するアルキルまたはビニルリチウム及びグリニャール試薬を用いることによって、アルキル基またはビニル基のいずれで置換されてもよい。

【0196】

【化47】

スキーム2



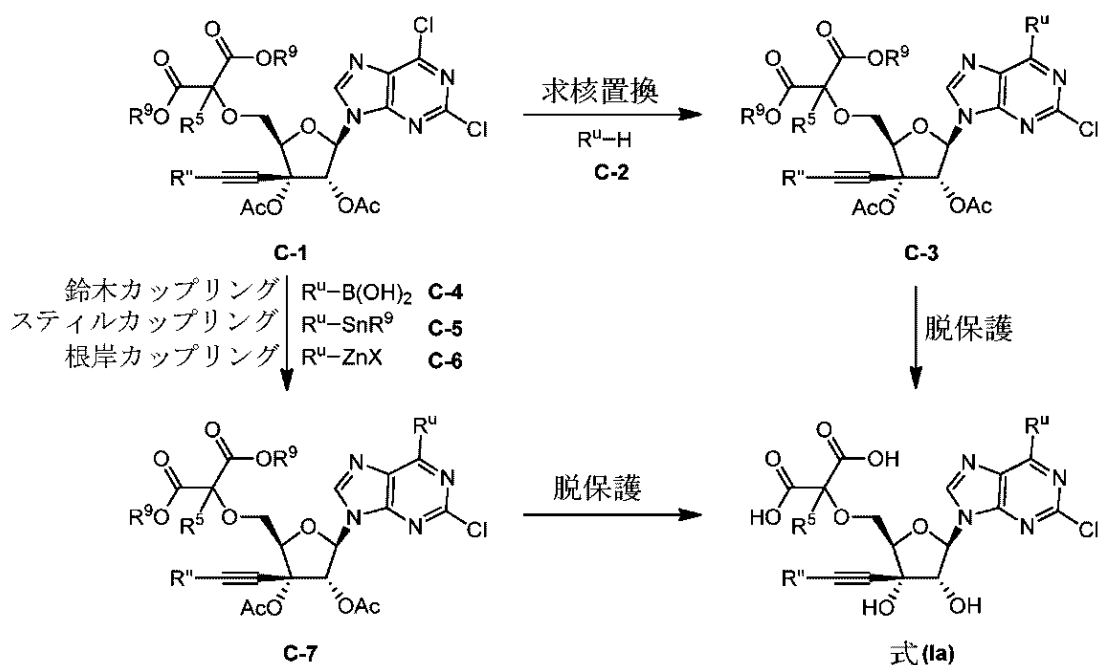
式(Ia)の化合物はまた、スキーム2によって調製してもよい。Pなどの適切な保護基は、前駆体B-1のシリル基(TBDPSまたはTBDMS)であり、Ac、Bz、及びMOM基などの P^1 保護基を残したまま、THF中のTBAFまたはHFなどの試薬によって選択的に除去され得る。得られた第一級アルコールB-2は、ベンゼン、トルエン、DCM、及びジクロロエタンなどの溶媒中で、 $Rh_2(OAc)_4$ などの金属触媒の存在下で、ジアゾ試薬A-11と反応して、中間体B-3を生成し得る。ハロゲン化物、トリフラート、メシル酸塩、スルホン酸塩などの求電子試薬A-13によるB-3のアルキル化は、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $LiHMDS$ 、 NaH 、及び DBU などの塩基の存在下で行われ、中間体B-4が得られる。B-4のアセトニド保護基の除去は、DCM、アセトン、THF、またはジオキサンなどの溶媒中のTFA、HCl、 H_2SO_4 、または $HClO_4$ 水溶液などの酸性処理によって行い、ジオールB-5を得る。ピリジン、TEAまたはDIPEA及び触媒4-DMAPの存在下で、 Ac_2O または塩化アセチルなどの試薬を用いてB-5をアシル化し、グリコシル化供与体としてトリアセテートB-6

(P1=OAc用)を得る。この中間体B-6を、2-クロロアデニン、6-アミノ-2-クロロアデニン、2,6-ジクロロアデニン、5,7-ジクロロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、5-クロロ-3H-イミダゾール[4,5-b]ピリジン、ウラシル、チミン、シトシン及びグアニンなどのグリコシル化受容体複素環B-7と、溶媒(MeCN、ジクロロエタンまたはDME)中の[N,O-ビス(トリメチルシリル)-アセトアミド及びTMSOTf]または(TfOH及びDBU)などの条件の影響下で反応させて、ヌクレオシド中間体B-8を得る。最後に、THF、ジオキサン、MeOHまたはEtOHなどの溶媒中のLiOH、NaOH、及びKOHの水溶液での処理によるB-8のエステル保護基の除去によって、式(Ia)の所望の最終生成物を得る。

【0197】

【化48】

スキーム3



式(Ia)の化合物は、スキーム3に従って調製してもよい。スキーム1に従って調製された2,6-ジクロロアデニンC-1は、いくつかの合成変換に進められ得る。DMF、THF、ジオキサン、アルコール、またはNMPなどの溶媒中のアミン、アルコキシド、チオレートなどの求核試薬R^u-H(C-2)による前駆体1の6-クロロ基の選択的求核置換により、中間体C-3を得る。前駆体C-1はまた、ボロン酸(C-4)、ボロン酸エステル、スズ試薬(C-5)または亜鉛試薬(C-6)などの対応する試薬と鈴木反応、スティール反応または根岸反応などのカップリング反応を受けて、それぞれ中間C-7を得てもよい。中間体C-3とC-7の両方を、THF、ジオキサン、MeOHまたはEtOHなどの溶媒中のLiOH、NaOH、KOH、NaOMe、NaOEtまたはKOEt水溶液で処理して、式(Ia)において所望の最終生成物を得る。

【0198】

10

20

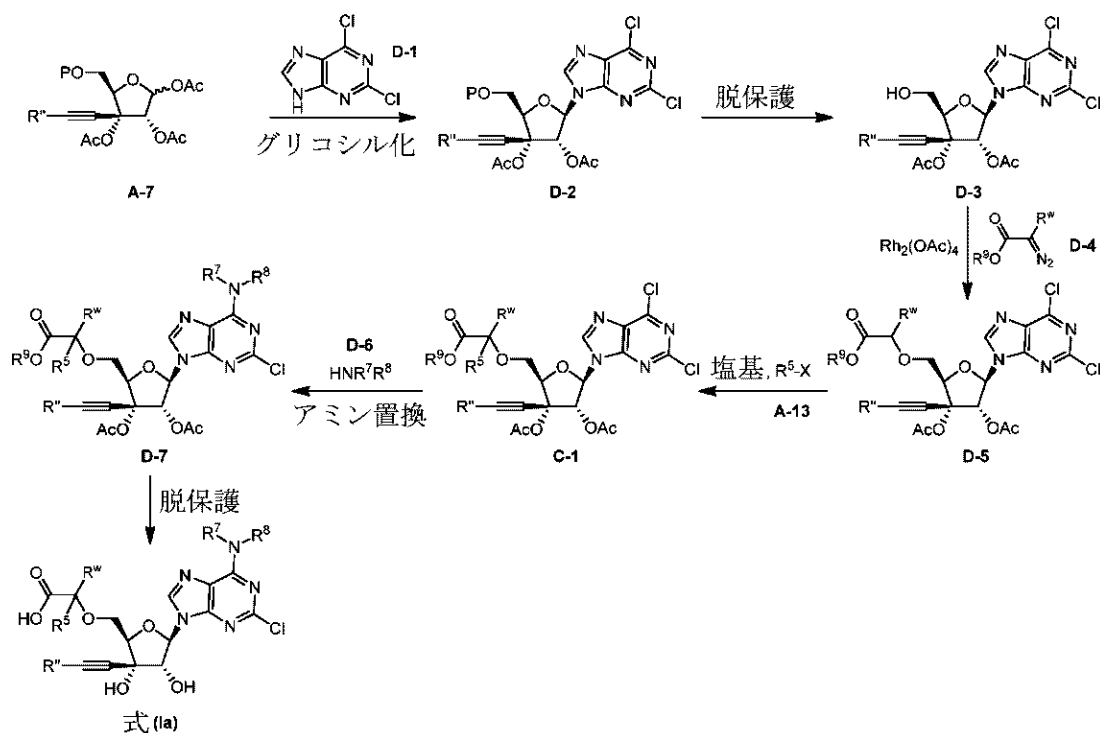
30

40

50

【化 4 9】

スキーム 4

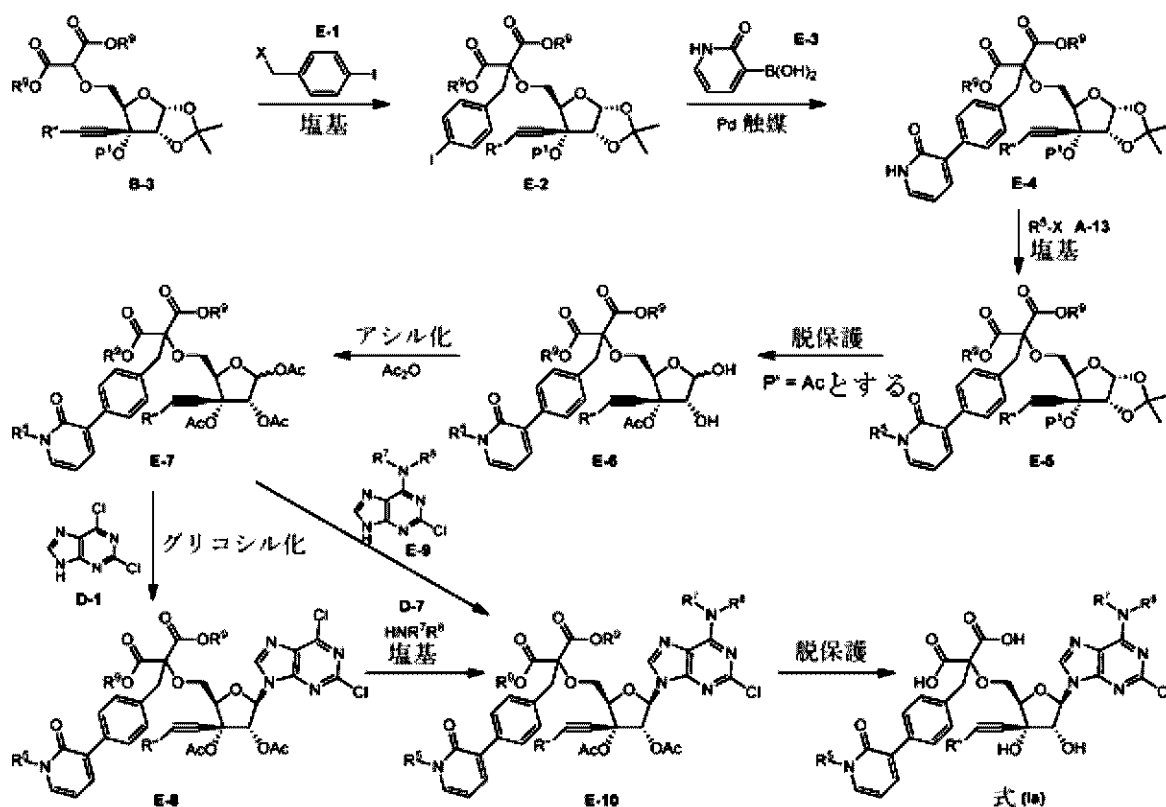


式 (Ia) の化合物はまた、スキーム 4 による C-1 を介して調製してもよい。この方法では、Vorbruggen 反応を介して A-7 を 2, 6-ジクロロプリン、TMSOTf、及び N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドで処理して、保護されたヌクレオシド D-2 を得る。5'-ヒドロキシ基から tert-ブチルジフェニルシリル部分を選択的に除去すると、アルコール D-3 が得られる。所望の置換アシルジアゾ試薬 D-4 とのカップリングによって、置換ヌクレオシド D-5 が得られる。この反応では、様々なジアゾ試薬が使用され得る。いくつかの例としては、R^W が CO₂R⁹、SOR⁹、SO₂R⁹、P(O)(OR⁹)₂、及び CN であり、R⁹ が概要のように定義されているものが挙げられる。アルキル置換基 R⁵ が望ましい場合は、THF または DMF のような極性非プロトン性溶媒中の炭酸セシウムなどの塩基と共に、R⁵-X (X = ハロゲン化物、OTf、OMs または OTs) などの求核試薬を使用するアルキル化反応を使用して便利に導入して、重要な中間体 C-1 を生成し得る。アミンなどの置換基を、6 位の塩素を置換することによってプリン塩基に付加して、EtOH、THF、またはジオキサンなどの溶媒中で様々なアミン D-6 と中間体 D-7 を生成してもよい。水酸化リチウムなどの塩基を用いた水性加水分解を用いた D-7 の最終脱保護により、式 (1) の構造の標的化合物が得られる。

【0199】

【化50】

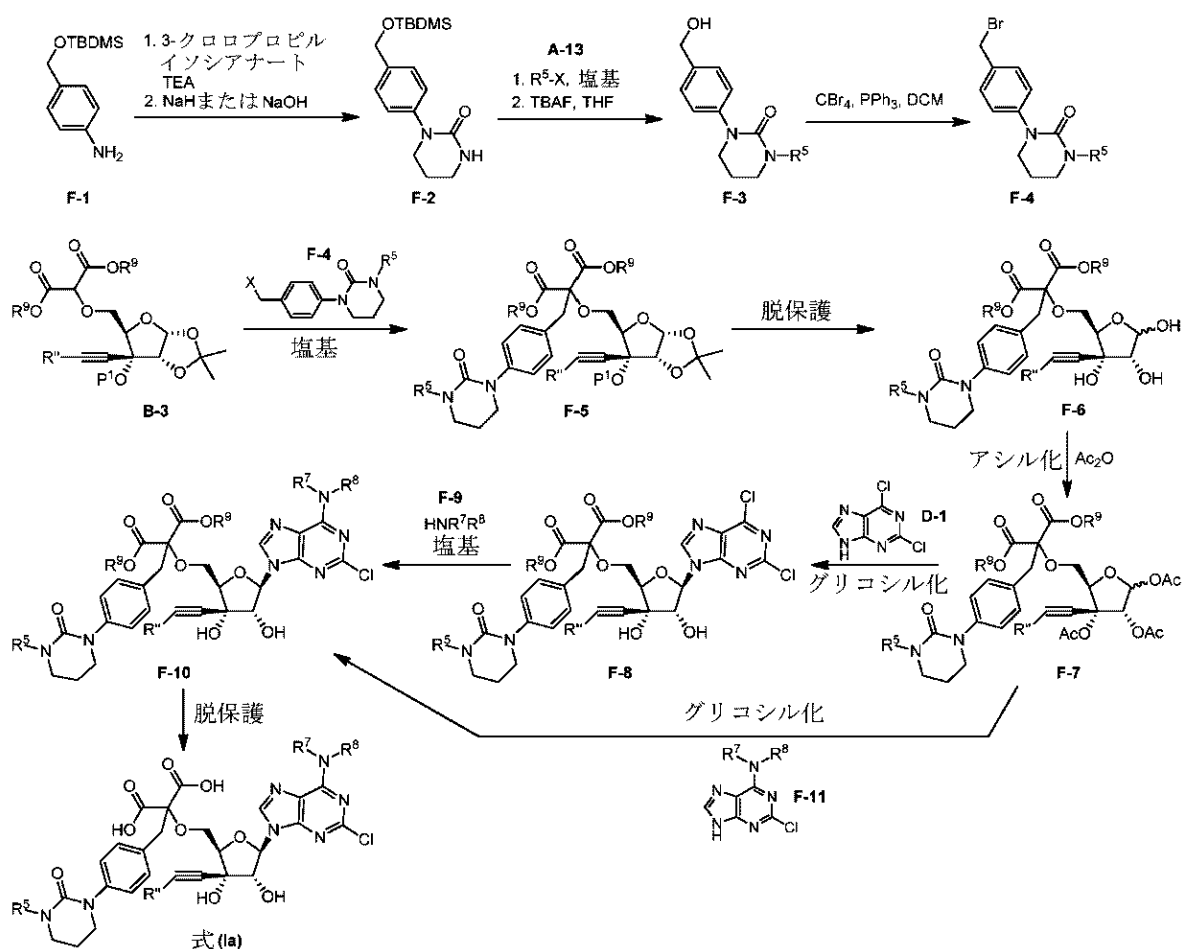
スキーム5



式 (I a) の化合物はまた、スキーム5によって調製してもよい。4-ヨードハロゲン化ベンジル (Br、Cl、またはI) などの求電子試薬 E-1 との上記のスキーム2由来の前駆体-3、またはDMFもしくはTHFなどの溶媒中のK₂CO₃、Cs₂CO₃、NaHもしくはLiHMDSなどの塩基との対応するOTf、OMs、もしくはOTsとのアルキル化によって、中間体E-2を得て、これを、ここで例示される(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ボロン酸(E-3)などの様々なボロン酸とカップリングしてもよい。得られたピリドン生成物E-4を、DMF及びTHFのような溶媒の中で、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaHまたはLiHMDSなどの塩基の存在下で様々なハロゲン化アルキル(A-13)とアルキル化してE-5を得る。E-5中のアセトニド保護基を、DCM、アセトン、ジオキサンまたはTHFなどの溶媒中のTFA、HCl、H₂SO₄またはAcOH水溶液での処理によって除去して、ジオールE-6を得て、これをDCMなどの溶媒中の触媒量の4-DMAP及びピリジン、TEAまたはDIPEAなどの塩基によって、Ac₂Oまたは塩化アセチルとアセチル化して、芳香族混合物E-7をグリコシル化供与体として得る。中間体E-7は、複素環式受容体2,6-ジクロロアデニン(D-1)またはN-置換の6-アミノ-2-クロロアデニン(E-9)のいずれかと反応させてもよく、これは、D-1の6-クロロ基を、適切なアミン(D-7)と置き換えることから形成される。両方のグリコシル化とも、供与体E-7と受容体D-1またはE-9との間で溶媒(MeCN、ジクロロエタンまたはトルエン)中の[(N, O-ビス(トリメチルシリル)-アセトアミド及びTMSOTf]または(TfOH及びDBU)などの活性化条件下で行って、それぞれ対応するヌクレオシド生成物、E-8またはE-10を得てもよい。ヌクレオシドE-8は、様々なアミン(D-7)での求核置換を介してE-10に変換される。最終的に、式(I a)の所望の化合物は、THF、ジオキサン、MeOHまたはEtOHなどの溶媒中でのLiOH、NaOH、及びKOHの水溶液の処理による、その全てのエステル基の脱保護を介してE-10から生成する。

【0200】

スキーム 6



式(1a)の化合物はまた、スキーム6によって調製してもよい。DMFまたはTHFなどの適切な溶媒中の K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $LiHMDS$ または NaH などの塩基の存在下における、様々なアルキル側鎖(R^5)及び前駆体B-3によるハロゲン化ベンジルF-4とのアルキル化によって、中間体F-5をもたらす。トリアセテートF-7は、上述のスキームに記載のように、脱保護(TFA含有DCM水溶液)及びアシル化(Ac_2O または塩化アセチル含有ピリジン)を介してF-5からの2段階変換によって形成する。E-7と、2,6-ジクロロアデニン(D-1)などの様々な受容体(D-1)との間の、溶媒($MeCN$ 、ジクロロエタンまたはトルエン)中の活性化条件[(N, O-ビス(トリメチルシリル)-アセトアミド及び $TMSOTf$]または($TfOH$ 及び DBU)のもとでのグリコシル化によって、ヌクレオシドF-8を得て、これを、ジオキサン、DMF、またはTHFなどの適切な溶媒中でのピリジン、TEAまたはDIEAなどの塩基の存在下で、様々なアミン(F-9)によって、アミノ類似体F-10に変換する。最終的に、式(1)の所望の分子を、THF、ジオキサン、 $MeOH$ または $EtOH$ などの溶媒中での $LiOH$ 、 $NaOH$ 、及び KOH の水溶液の処理によってF-10から得る。代わりに、中間体F-10はまた、供与体F-7と他の受容体、例えば、N-置換の6-アミノ-2-クロロアデニン(F-11)との間のグリコシル化から直接生成してもよい。

必要なハロゲン化ベンジルF-4は、5段階の変換によって、4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-メチル)アニリン(F-1)から調製される。環状の尿素環を最初に、3-クロロプロピルイソシアネートと反応するアニリンF-1から形成し、続いてDMFまたはTHFなどの溶媒中のNaH、NaOHまたはLiHMDSなどの

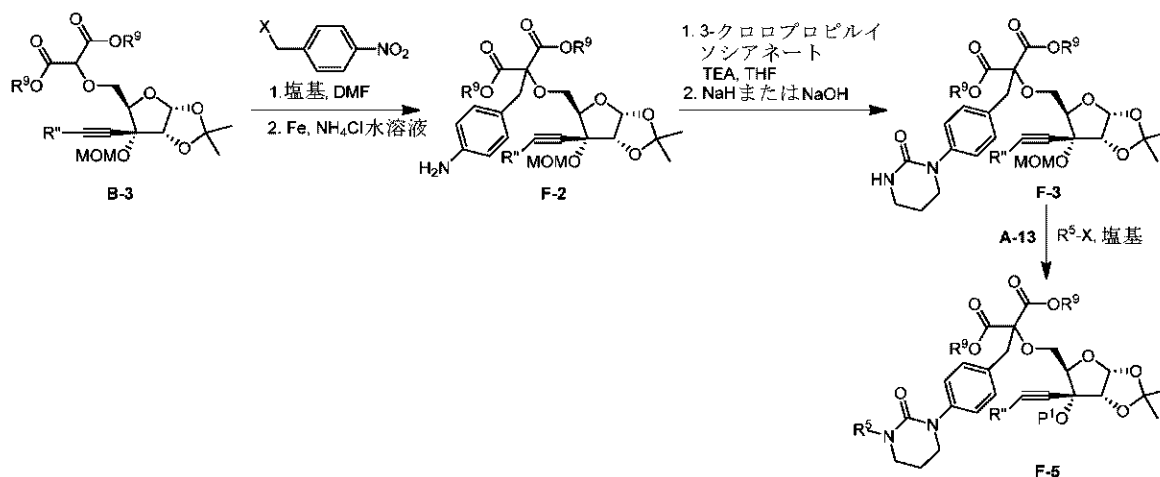
塩基の影響下で環化して、F-2を生成する。次いで、中間体F-2を、TBAFを用いたTBDMS基の除去によってF-3にさせ、DCMまたはTHFなどの溶媒中でCB₄及びPPh₃を用いた第一級アルコールの臭化物への変換によって最終生成物へ進行させる。

【0202】

代わりに、重要な中間体F-5をまた、スキーム7によって前駆体B-3から調製する。DMF中のK₂CO₃またはCs₂CO₃などの塩基の存在下での4-ニトロベンジルブロミドなどのハロゲン化物による前駆体B-3のアルキル化によって、ニトロ中間体を得て、次いで、これをNH₄Cl水溶液中のFeを用いてアニリンに還元する。環状尿素形成は、THF中のTEAなどの塩基の存在下で3-クロロプロピルイソシアネートによってアニリンから行い、その後、NaHまたはLiHMDSなどの塩基の処理を用いて分子間の環を閉鎖する。N-アルキル側鎖の導入を、A-13のような求電子試薬を用いて達成して、重要な中間体F-5を得る。

【化52】

スキーム7



【0203】

式(Ib)は、スキーム8に従って調製してもよい。R^Wがアリールまたはヘテロアリール基である、必要なジアゾ試薬G-2は、エステルG-1から、適切なスルホニルアジド試薬、例えば、4-アセトミドベンゼンスルホニルアジドを、MeCNまたはジオキサン中のEt₃N及びDBUなどの塩基の存在下で用いて調製してもよい。トルエン、DCMまたはジクロロエタンなどの溶媒中で、RhまたはCu触媒、例えば、Rh₂(OAc)₄によって触媒される挿入反応を介した、スキーム1のジアゾ試薬G-2及びアルコールA-9のカップリングにより、生成物G-3が得られる。Cs₂CO₃、K₂CO₃、LiHMDS、DBUまたはNaHなどの塩基の存在下での、ハロゲン化アルキル、トリフレート、トシレートまたはメシレートなどの求電子試薬A-13によるG-3のアルキル化により、G-4が得られる。G-4のエステル基は最終的にLiOH、NaOH、及びKOHなどの水性の塩基によって除去され、式(Ib)の所望の生成物が得られる。

10

20

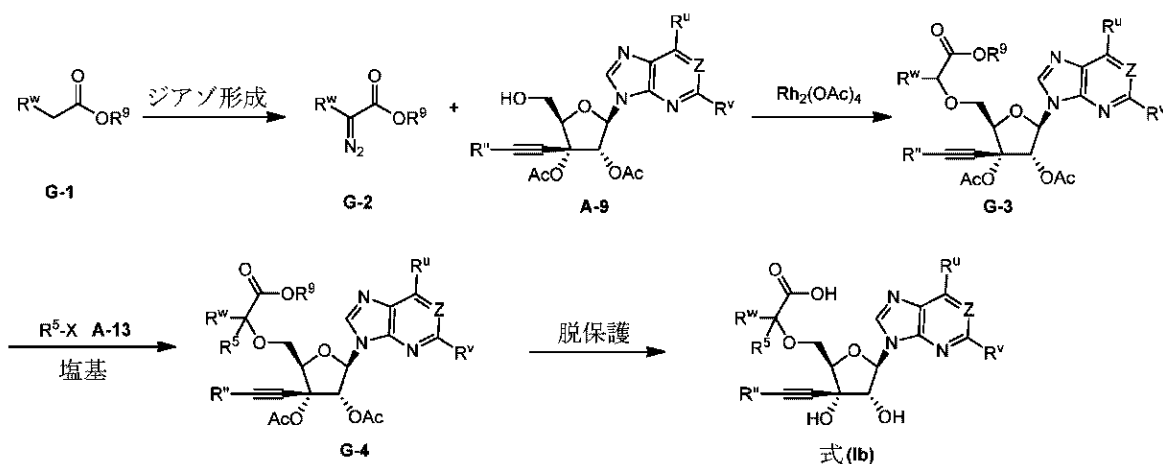
30

40

50

【化 5 3】

スキーム 8



10

【 0 2 0 4】

式 (I b) の化合物はまた、スキーム 9 に従って調製され得る。第一級アルコール B-2 を、ベンゼン、トルエン、DCM またはジクロロエタンなどの溶媒中の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ などの金属触媒の存在下で、スキーム 8 由来のジアゾ試薬 G-2 と反応して、中間体 H-1 を得てもよい。ハロゲン化物、トリフラート、メシレートまたはスルホネートなどの求電子試薬 A-13 による H-1 のアルキル化を、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 LiHMDS 、 NaH 、及び DBU などの塩基の存在下で達成して、中間体 H-2 を得る。H-2 のアセトニド保護基の除去を、DCM、アセトン、THF、またはジオキサンなどの溶媒中の TFA、HCl、 H_2SO_4 、 HClO_4 、または CSA 水溶液などの酸処理によって行い、ジオール H-3 を得る。ピリジン、TEA または DIPEA 及び触媒 4-DMAP の存在下での Ac_2O または塩化アセチルなどの試薬による H-3 のアシル化により、グリコシル化供与体としてトリアセテート H-4 を得る。この中間体 H-4 を、2-クロロアデニン、6-アミノ-2-クロロアデニン、2,6-ジクロロアデニン、5,7-ジクロロ-1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン、5-クロロ-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン、ウラシル、チミン、シトシン、及びグアニンなどのグリコシル化受容体複素環 B-7 と、溶媒 (MeCN、ジクロロエタンまたは DME) 中で [N, O-ビス (トリメチルシリル) -アセトアミド及び TMSOTf] または (TfOH 及び DBU) などの条件下で反応して、ヌクレオシド中間体 H-5 を得る。最後に、THF、ジオキサン、MeOH または EtOH などの溶媒中の LiOH 、 NaOH 、及び KOH の水溶液の処理による H-5 中のエステル保護基の除去によって、式 (I b) の所望の最終生成物を得る。

20

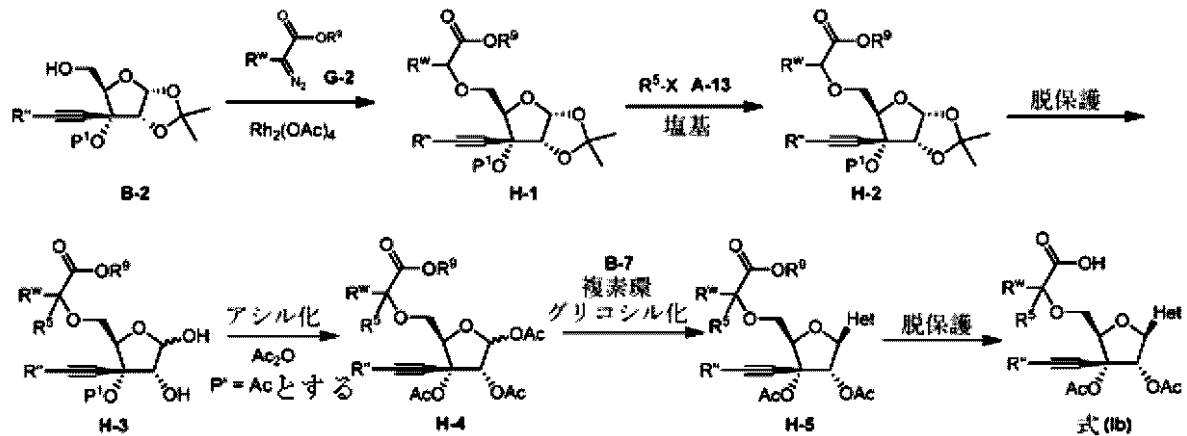
30

40

50

【化 5 4】

スキーム 9



【0205】

式 (I c) の化合物はまた、スキーム 10 に従って調製してもよい。R¹ がメチルである第三級アルコール I-2 (Franchetti, P. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 4983-4989 によって報告された手順に従って調製) または他のアルキル基; エチニル (Hulpia, F. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 1970-1972 による手順に従って調製) または他のアルキニル基; 及びビニル基を、アセチル化試薬、例えば、Ac₂O 及び触媒量の H₂SO₄ 含有 AcOH 中の処理によって直接、または最初に TFA 水溶液もしくは他の酸を含有する DCM の処理によるアセトニド基の脱保護、続いて Ac₂O または塩化アセチルなどの試薬で、得られたジオール I-3 をアセチル化することを含む 2 段階プロセスのいずれかによって、I-4 に変換した。スキーム 2 に記載の複素環 B-7 などの複素芳香族グリコシル受容体による I-4 のグリコシル化 (R⁴ が、溶媒 (MeCN、ジクロロエタンまたは DME) 中の [N, O-ビス (トリメチルシリル) -アセトアミド及び TMSOTf] または (TfOH 及び DBU) などの条件下で、2-クロロアデニン、6-アミノ-2-クロロアデニン、2, 6-ジクロロアデニン、5, 7-ジクロロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、5-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、ウラシル、チミン、シトシン、及びグアニンなど、H、Cl、NH₂、A-アルキル基である場合) により、ヌクレオシド中間体 1-5 が得られる。THF 中の TBAF などのフッ化物源による 1-5 のシリル保護基の除去により、第一級アルコール I-6 が得られ、これはさらに、THF、MeOH、または EtOH などの溶媒中の LiOH または NaOH の水溶液でトリオール 1-7 に変換された。最後に、I-7 をメチレンビス (ホスホン酸ジクロリド) 及びリン酸トリメチルで処理した後、炭酸トリエチルアンモニウムで処理して、式 (I c) の所望の最終生成物を得る。

スキーム 10



式 (I c) の化合物は、スキーム 11 に従って調製してもよい。第一級アルコール 1-6 ($R^4 = Cl$) を、THF、DMF、ジオキサンまたは NMP などの溶媒中の TEA、DIPEA、NaH 及び Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で、(ジエトキシホスホリル)メチルトリフルオロメタンスルホネートまたはジエチル (ヨードメチル) ホスホネートなどの求電子試薬 J-1 でアルキル化して、中間体 J-2 を得る。ジオキサン、THF、または DMF などの溶媒中の TEA または DIPEA などの塩基の存在下で、 R^7 及び R^8 が H またはアルキル基である R^7R^8NH (J-3) による J-2 のクロロ基の求核置換を介した J-4 のアミノ基の挿入。J-4 を式 (I c) の所望の生成物に変換するには、2 段階の脱保護シーケンス (TMSBr 及び LiOH または NaOH 水溶液) が必要である。

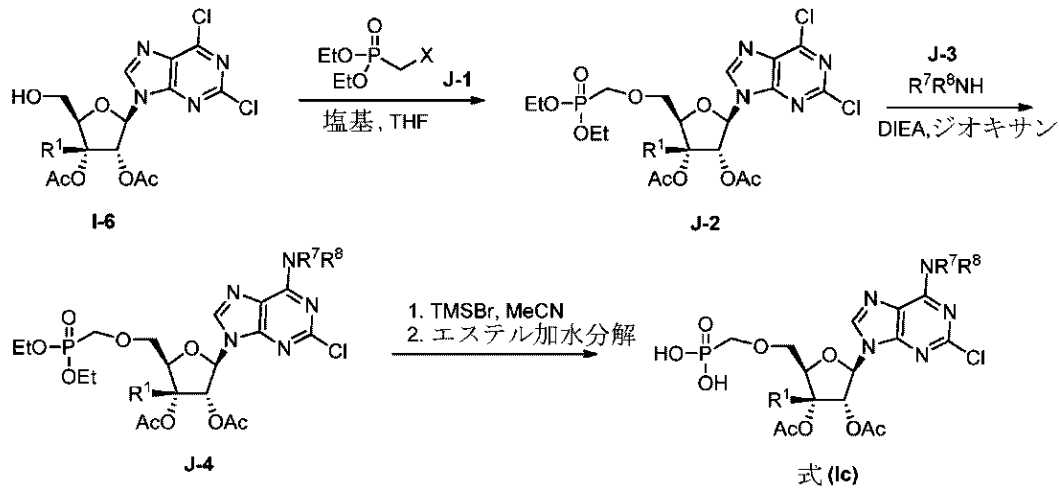
30

40

50

【化 5 6】

スキーム 1 1



10

【 0 2 0 7 】

当業者は、以下の実施例によって示されるように、出発物質及び反応条件が変化し得、反応の順序が変化し、そして本発明に含まれる化合物を生成するために追加のステップが採用され得ることを認識するであろう。場合によっては、上記の変換のいくつかを達成するために、特定の反応性官能基の保護が必要になる場合がある。一般に、そのような保護基の必要性、ならびにそのような基を付着及び除去するために必要な条件は、経験豊富な有機化学者には明らかであろう。特許を含む、本出願で言及された全ての記事及び参考文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 0 2 0 8 】

本発明の化合物の調製は、以下の実施例によってさらに説明され、これらは、本発明の範囲または趣旨をそれらに記載される特定の手順及び化合物に限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【 0 2 0 9 】

合成の実施例

実施例 1

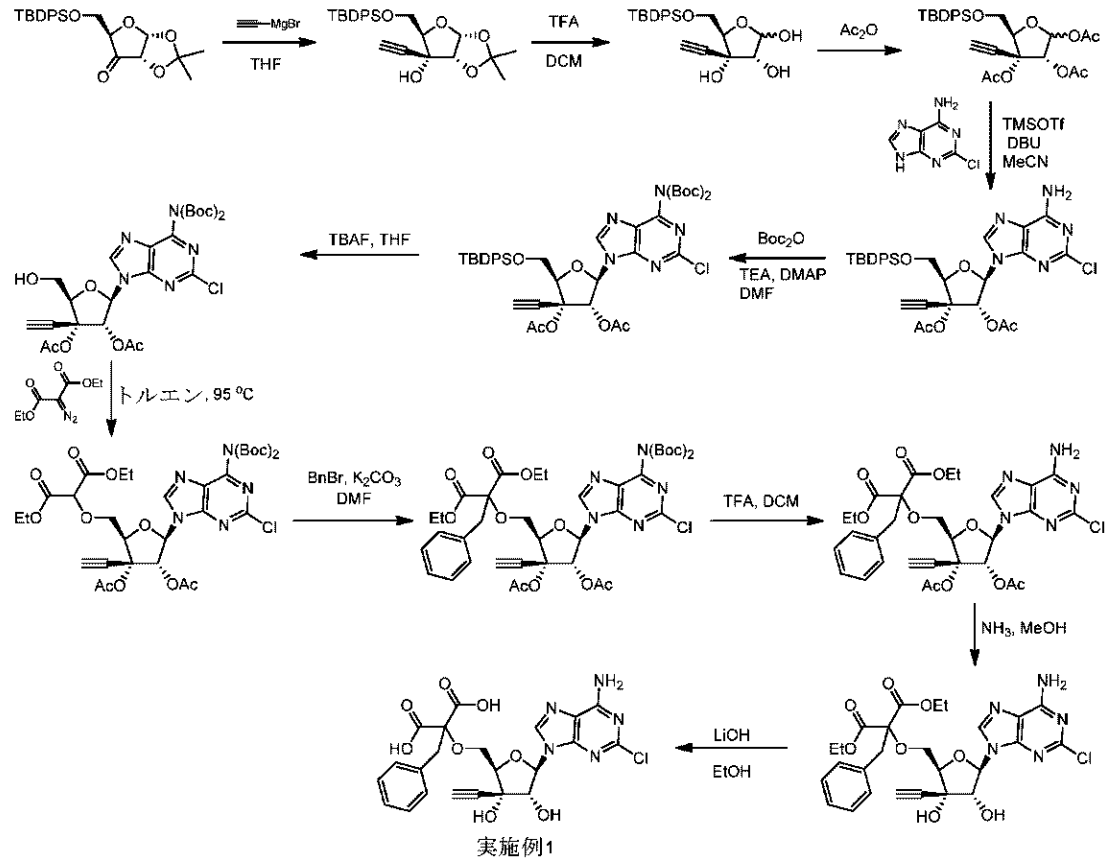
2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロン酸の合成

30

40

50

【化 5 7】



10

20

【0210】

ステップ1:

THF (100 mL) 中の (3 a R, 5 R, 6 a S) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2-ジメチルジヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6 (3 a H) - オン (10 g, 23.44 mmol, 1 当量) の混合物に、臭化エチニルマグネシウム (0.5 M, 328.19 mL, 7 当量) を 15 °C で N₂ 雰囲気下で添加した。その混合物を 16 時間攪拌した後、追加の臭化エチニルマグネシウム (0.5 M, 125 mL, 3 当量) を添加した。その混合物をさらに 3 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (250 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-4:1) で精製して、(3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 6-エチニル-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-6-オール (19.47 g, 収率 92%) を黄色の固体として得た。

30

40

【0211】

ステップ2:

DCM (100 mL) 中の (3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 6-エチニル-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-6-オール (9.47 g, 20.92 mmol, 1 当量) の溶液に H₂O (10 mL) 及び TFA (100 mL) を 0 °C で添加した。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7 にクエンチし、次いで DCM (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。この粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-0

50

：1)で精製して、(3R, 4S, 5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリオール (5.17 g、収率60%)を黄色のガム状物として得た。

【0212】

ステップ3:

ピリジン(50 mL)中の(3R, 4S, 5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリオール(5.17 g、12.53 mmol、1当量)の溶液に、15℃で4-DMAP(4.59 g、37.60 mmol、3当量)及びAC₂O(11.74 mL、125.32 mmol、10当量)を添加した。その混合物を15℃で16時間攪拌した後、H₂O(500 mL)をこの混合物に添加した。その反応混合物をEtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=1:0-1:1)で精製して、(3R, 4R, 5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイソトリアセテート(7.19 g、収率79%)を黄色のガム状物として得た。

【0213】

ステップ4:

MeCN(5 mL)中の(3R, 4R, 5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイソトリアセテート(6.89 g、12.79 mmol、1当量)の溶液に、0℃で2-クロロアデニン(2.39 g、14.07 mmol、1.1当量)、DBU(5.78 mL、38.37 mmol、3当量)及びTMSOTf(11.56 mL、63.96 mmol、5当量)を添加した。その混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで65℃で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)で希釈した。その水相をEtOAc(2×350 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(350 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。その粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=1:0-0:1)で精製して、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート(4.52 g、収率44%)を黄色の固体として得た。

【0214】

ステップ5:

DMF(50 mL)中の(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート(4.5 g、6.94 mmol、1当量)の溶液に20℃でTEA(4.83 mL、34.71 mmol、5当量)、4-DMAP(254 mg、2.08 mmol、0.3当量)及びBoc₂O(7.58 g、34.71 mmol、5当量)を添加した。その混合物を20℃で1時間攪拌した後、H₂O(250 mL)をこの混合物に添加した。その反応混合物をEtOAc(3×230 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(250 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=1:0-1:1)で精製して、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート(3.26 g、収率46%)を黄色の泡状物質として得た。

【0215】

ステップ6:

THF (35 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (3.24 g, 3.82 mmol, 1 当量) の溶液に、0°C で TB AF (1 M, 5.73 mL, 1.5 当量) を添加した。その反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した後、H₂O (150 mL) で希釈した。その反応混合物を EtOAc (3 × 130 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-1:2) で精製して、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (1.51 g, 収率 54%) を黄色の泡状物として得た。

【0216】

ステップ7:

トルエン (10 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (1.48 g, 2.43 mmol, 1 当量) の溶液に、20°C、N₂ 雰囲気下でトルエン (3 mL) 中の Rh₂(OAc)₄ (214 mg, 485.24 μmol, 0.2 当量) 及びジエチルジアゾマロネート (903 mg, 4.85 mmol, 2 当量) を添加した。その混合物を 95°C で 2 時間攪拌して、緑色の懸濁液を得た後、室温に冷却し、濃縮乾固させた。粗生成物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-3:1) で精製して、ジエチル 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセトキシ - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (517 mg, 収率 20%) を黄色の泡状物として得た。

【0217】

ステップ8:

DMF (5 mL) 中のジエチル 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセトキシ - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (497.00 mg, 647.00 μmol, 1 当量) の溶液に 25°C で K₂CO₃ (178.84 mg, 1.29 mmol, 2 当量) を添加した。その反応混合物を 30 分間攪拌し、続いて臭化ベンジル (221.32 mg, 1.29 mmol, 153.69 μL, 2 当量) を添加した。その混合物を 25°C で 15.5 時間攪拌した後、追加の K₂CO₃ (100 mg) 及び BnBr (100 μL) をこの混合物に添加した。得られた混合物を 25°C で 24 時間攪拌した後、H₂O (50 mL) をこの反応に添加した。その反応混合物を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-3:1) で精製して、ジエチル 2 - ベンジル - 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジアセトキシ - 5 - (6 - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - マロネート (266 mg, 37% 収率) を黄色の泡状物として得た。

【0218】

ステップ9:

DCM (3 mL) 中のジエチル 2 - ベンジル - 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R) -

3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート(266mg、309.92 μmol 、1当量)の溶液に0℃でTFA(0.45mL)を添加した。その混合物を25℃で16時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液でpH7に処理した。その反応混合物をDCM(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(195mg)を黄色の泡状物として得た。

10

【0219】

ステップ10:

MeOH(3mL)中の飽和NH₃中の粗ジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(195mg、296.33 μmol 、1当量)の混合物を0℃で16時間攪拌した後、直接濃縮乾固した。粗生成物を分取TLC(EtOAc)によって精製して、ジエチル2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート(91.7mg、49%収率)を黄色の泡状物として得た。

20

【0220】

ステップ11:

EtOH(2mL)中のジエチル2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート(81mg、141.12 μmol 、1当量)の溶液に、H₂O(0.2mL)中のLiOH·H₂O(30mg、705.60 μmol 、5当量)を10℃で添加した。その混合物を50℃で4時間攪拌した後、これを濃縮乾固させた。その残渣をH₂O(50mL)に溶解し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層を廃棄し、水相を1NのHCl水溶液でpH約2.5に酸性化した。その水相をEtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(55.4mg、74%収率)を白色固体として得た。

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39(s, 1H), 7.79(br s, 2H), 7.20(br d, J=7.03Hz, 2H), 7.01-7.12(m, 3H), 5.82(d, J=7.53Hz, 1H), 4.87(d, J=7.78Hz, 1H), 4.16(dd, J=5.27, 2.51Hz, 1H), 3.99-4.07(m, 2H), 3.83(br d, J=8.03Hz, 1H), 3.56(s, 1H), 3.25(dd, J=6.78Hz, 2H); LC/MS [M+H] = 518.0。

【0221】

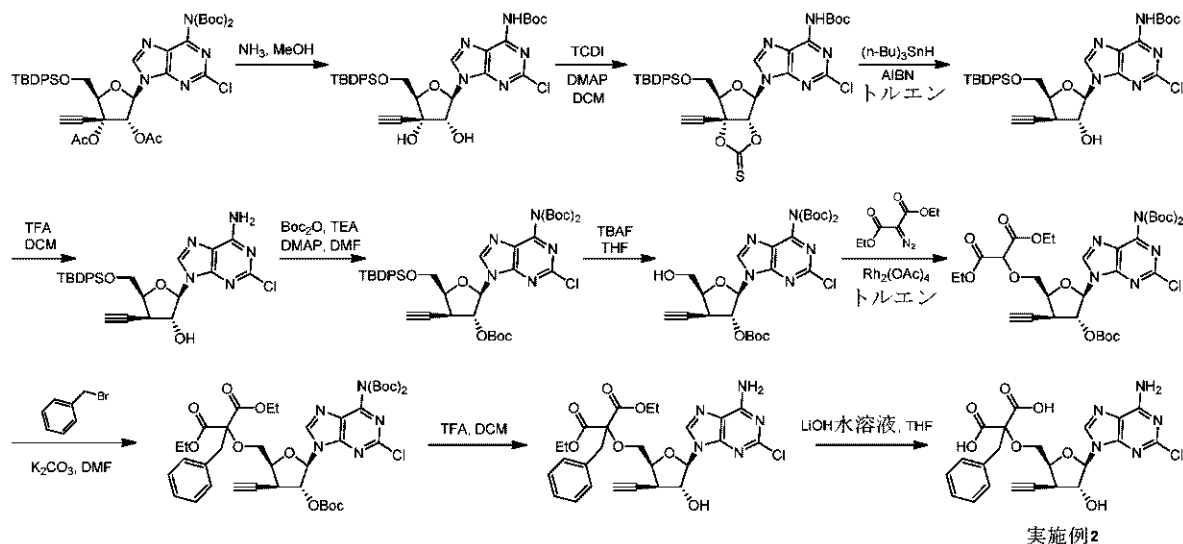
40

実施例2

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

50

【化 5 8】



10

【0 2 2 2】

ステップ1：

(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ビス - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (5 g、5.89 mmol、1当量) の溶液に 0℃で MeOH (50 mL) 中の 2 M の NH₃ を添加した。その反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した後、濃縮した。その粗製物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 50 % EtOAc) で精製して、tert-ブチル (9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 4-エチニル-3, 4-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル) - 2-クロロ-9H-プリン-6-イル) カルバメート (3.78 g、収率 90 %) を黄色の泡状物として得た。

20

【0 2 2 3】

ステップ2：

DCM (40 mL) 中の tert-ブチル (9 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - メチル) - 4-エチニル-3, 4-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル) - 2-クロロ-9H-プリン-6-イル) カルバメート (3.78 g、5.29 mmol、1当量) の溶液に、0℃で、N₂ 雰囲気下で、4-DMAP (258.63 mg、2.12 mmol、0.4 当量) 及び TCDI (4.72 g、26.46 mmol、5 当量) を添加した。その反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した後、濃縮した。その粗製物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 33 % EtOAc) によって精製して、tert-ブチル (9 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 6a-エチニル-2-チオキソテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) - 2-クロロ-9H-プリン-6-イル) カルバメート (1.4 g、37 % 収量) を黄色の泡状物として得た。

30

40

【0 2 2 4】

ステップ3：

トルエン (5 mL) 中の tert-ブチル (9 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - メチル) - 6a-エチニル-2-チオキソテトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) - 2-クロロ-9H-プリン-6-イル) カルバメート (500 mg、707.93 μmol、1 当量) の溶液に AIBN (11.62 mg、70.79 μmol、0.1 当量)、20 ~ 25℃) を添加した。次に、反応混合物を 60℃に加熱し、続いて (n-Bu)₃S

50

nH (561.96 uL、2.12 mmol、3 当量) を添加した。その反応混合物を、60℃で1.5時間攪拌した後、これを濃縮した。この粗製物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0~33% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル (9-((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル) カルバメート (220 mg、収率47%) を白色泡状物として得た。

【0225】

ステップ4:

DCM (1.4 mL) 中の tert-ブチル (9-((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-メチル)-4-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-イル) カルバメート (220 mg、339.39 umol、1 当量) の溶液に0℃でTFA (0.7 mL、9.45 mmol、28 当量) を添加した。その反応混合物を25℃で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃ 溶液 (15 mL) 水溶液で希釈し、DCM (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 (2R, 3R, 4R, 5S)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-3-オール (260 mg) を黄色の泡状物として得た。

【0226】

ステップ5:

DMF (2.5 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5S)-2-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-3-オール (260 mg、474.36 umol、1 当量、粗製) の溶液に、Boc₂O (931.75 mg、4.27 mmol、9 当量)、TEA (660.25 uL、4.74 mmol、10 当量) 及び4-DMA P (5.80 mg、47.44 umol、0.1 当量) を0℃で添加した。その反応混合物を、25℃で1.5時間攪拌した後、それをH₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-(N, N'-ビス-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル tert-ブチルカーボネート (560 mg) をオレンジ色ガム状物として得た。

【0227】

ステップ6:

THF (6 mL) 中の粗 (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-(N, N'-ビス-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-3-イル tert-ブチルカーボネート (560 mg、660.02 umol、1 当量、粗製) の溶液に0℃で、THF中のTBAFを添加した (1M、1 mL、1.52 当量)。その反応混合物を0℃で1時間攪拌した。その反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、濃縮した。粗製物を分取TLC (石油エーテル: EtOAc = 2:1) によって精製して (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(6-(N, N'-ビス-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-エチニル-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル tert-ブチルカーボネート (93 mg、3 ステップで45%の収率) を黄色の泡状物として得た。

【0228】

ステップ7:

トルエン (1 mL) 中、(2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (6 - (N, N' - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - エチニル - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル tert - ブチルカーボネート (93 mg、152.45 μ mol、1 当量) の溶液に、25℃で、N₂ 雰囲気下で Rh₂ (OAc)₄ (6.74 mg、15.24 μ mol、0.1 当量) を添加した。反応混合物を 90℃に加熱した後、トルエン (1 mL) 中のジエチル 2 - ジアゾマロネート (85.14 mg、457.34 μ mol、3 当量) を添加した。その反応混合物を 90℃で 3 時間攪拌した後、これを濃縮した。その粗残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 2 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (N, N' - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (180 mg) をガム状物として得た。

10

【0229】

ステップ8:

DMF (3 mL) 中の粗ジエチル 2 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (N, N' - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (117.11 mg、152.45 μ mol、1 当量) の溶液に K₂CO₃ (421.39 mg、3.05 mmol、20 当量) を 20~25℃で添加した。その反応混合物を 0.5 時間攪拌し、続いて臭化ベンジル (271.61 μ L、2.29 mmol、15 当量) を添加した。次いで、その反応物を、さらに 16 時間攪拌した後、これを H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。粗製物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0 - 2:1 勾配) により精製して、ジエチル 2 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (N, N' - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (90 mg) を、オフホワイトのガム状物として得た。

20

30

【0230】

ステップ9:

DCM (0.6 mL) 中のジエチル 2 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (N, N' - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) - アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) オキシ) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (90 mg、104.86 μ mol、1 当量) の溶液に 0℃で、TFA (0.3 mL、4.05 mmol、39 当量) を添加した。その反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で希釈し、DCM (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって精製して、ジエチル 2 - ((2S, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ベンジルマロネート (19 mg、3 ステップで 13% 収率) を黄色のガム状物として得た。

40

【0231】

ステップ10:

THF (0.2 mL) 中のジエチル 2 - ((2S, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 4 - ヒドロキシテトラ

50

ヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート(19mg、34.05 μ m、1当量)の溶液に、25℃でH₂O(70 μ L)中のLiOH・H₂O(7.14mg、170.26 μ m、5当量)を添加した。その反応混合物を5.5時間攪拌した後、H₂O(5mL)で希釈し、次いで1NのHCl水溶液でpH2~3に酸性化した。その混合物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。その粗残渣をH₂O(3mL)及びMeCN(2mL)の混合物に溶解し、次いで凍結乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た。

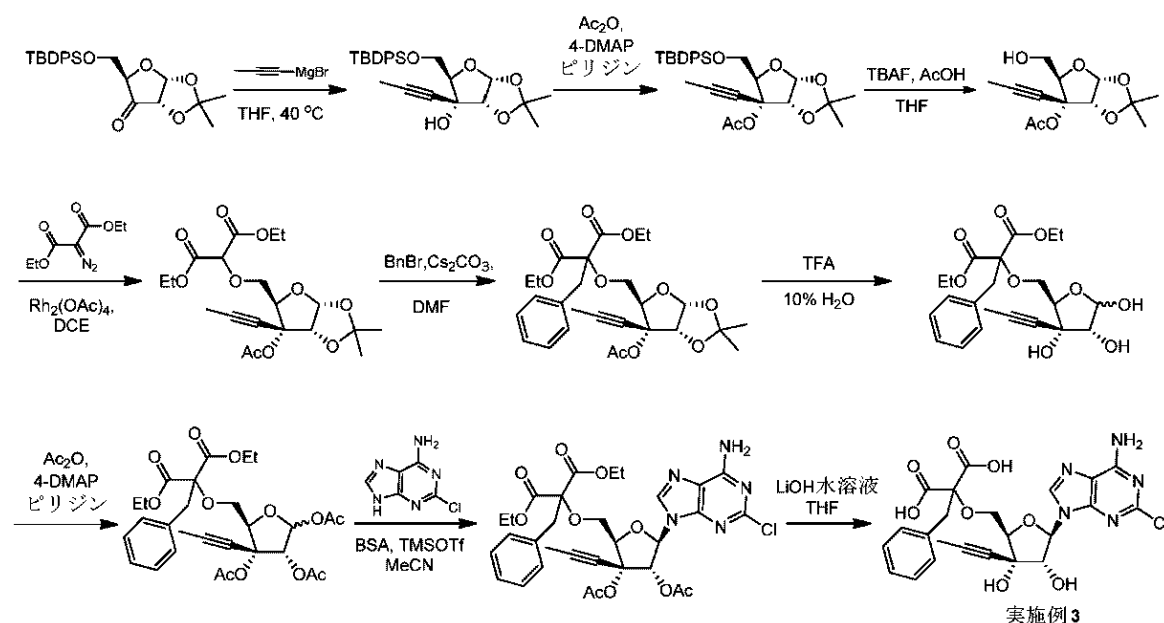
¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30(s, 1H) 7.27(b r d, J=5.27Hz, 2H) 7.17-7.24(m, 1H) 7.15(b r d, J=6.78Hz, 2H) 5.87-5.96(m, 1H) 4.94(b r s, 1H) 4.68(b r s, 1H) 3.96-4.11(m, 2H) 3.34-3.40(m, 2H) 2.57(d, J=2.51Hz, 1H) 2.32(s, 1H); LC/MS [M+H]=502.0.

【0232】

実施例3

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3, 4-ジヒドロキシ-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸の合成

【化59】



【0233】

ステップ1:

THF(100mL)中の(3aR, 5R, 6aS)-5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 2-ジメチル-ジヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6(3aH)-オンの溶液(10g、23.44mmol、1当量)に20℃でN₂雰囲気下で(プロプ-1-イニル)臭化マグネシウム(0.5M、93.77mL、2当量)を添加した。その混合物を40℃で2時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液(250mL)で希釈した。その水相をEtOAc(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗(3aR, 5R, 6R, 6aR)-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-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-6-オール(11.81g)を黄色のガム状物として得た。

【0234】

ステップ2:

ピリジン (120 mL) 中の粗 (3aR, 5R, 6R, 6aR) - 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- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-オール (12.2 g、26.14 mmol、1 当量) の溶液に 20℃ で 4-DMAP (3.51 g、28.76 mmol、1.1 当量) 及び Ac₂O (4.90 mL、52.29 mmol、2 当量) を添加した。その混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した後、H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。その濾液を濃縮して、粗 (3aR, 5R, 6R, 6aR) - 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- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イルアセテート (15 g) を黄色のガム状物として得た。

10

【0235】

ステップ3:

THF (300 mL) 中の粗 (3aR, 5R, 6R, 6aR) - 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- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イルアセテート (15 g、29.49 mmol、1 当量) の溶液に、0℃、N₂ 雰囲気下で、TBAF (1M、44.23 mL、1.5 当量) 及び AcOH (1.26 mL、22.12 mmol、0.75 当量) の混合物を添加した。その混合物を 20℃ で 7 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-1:1) によって精製して、(3aR, 5R, 6R, 6aR) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2-ジメチル-6- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イルアセテート (5.78 g、72.5% 収率) を白色固体として得た。

20

【0236】

ステップ4:

ジクロロエタン (60 mL) 中の (3aR, 5R, 6R, 6aR) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2-ジメチル-6- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-6-イルアセテート (5.78 g、21.39 mmol、1 当量) の溶液に、15℃ で、N₂ 雰囲気下で、Rh₂(OAc)₄ (945.21 mg、2.14 mmol、0.1 当量) 及び ジエチルジアゾマロネート (7.96 g、42.77 mmol、2 当量) を添加した。その混合物を 40℃ で 7 時間攪拌した後、これを濃縮乾固させた。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~25% EtOAc) によって精製して、ジエチル 2- ((3aR, 5R, 6R, 6aR) - 6-アセトキシ-2, 2-ジメチル-6- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] -ジオキソール-5-イル) メトキシ) マロネートを黄色のガム状物として得た。

40

【0237】

ステップ5:

DMF (70 mL) 中のジエチル 2- ((3aR, 5R, 6R, 6aR) - 6-アセトキシ-2, 2-ジメチル-6- (プロプ-1-イン-1-イル) テトラヒドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) メトキシ) マロネート (7.28 g、16.99 mmol、1 当量) の溶液に 20℃ で、Cs₂CO₃ (11.07 g、33.98 mmol、2 当量) 及び BnBr (3.03 mL、25.49 mmol、1.5 当量) を添加した。その混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した後、H₂O (300 mL) で希釈し、

50

EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-3:1) によって精製して、ジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-2,2)-ジメチル-6-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-5-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート (7.67 g、収率 87%) を黄色のガム状物として得た。

【0238】

ステップ 6:

TFA (80 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-2,2)-ジメチル-6-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフロ [2,3-d] [1,3] ジオキソール-5-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート (7.67 g、14.79 mmol、1 当量) の溶液に 20℃ で H₂O (6.97 mL、387.05 mmol、26 当量) を添加した。その混合物を 20℃ で 8 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて pH 7 にクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で分配した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮乾固して、粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R)-3,4,5-トリヒドロキシ-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (5.95 g) を黄色のガム状物として得た。

【0239】

ステップ 7:

ピリジン (60 mL) 中の粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R)-3,4,5-トリヒドロキシ-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (5.95 g、13.63 mmol、1 当量) の溶液に 20℃ で 4-DMAP (5.00 g、40.90 mmol、3 当量) 及び Ac₂O (6.38 mL、68.16 mmol、5 当量) を添加した。その混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した後、H₂O (300 mL) で希釈し、EtOAc (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0-3:1) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (5.76 g、収率 66%) を黄色のガム状物として得た。

【0240】

ステップ 8:

MeCN (10 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1 g、1.78 mmol、1 当量) の溶液に、20℃ で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (1.32 mL、5.33 mmol、3 当量) 及び 2-クロロ-アデニン (301.43 mg、1.78 mmol、1 当量) を添加した。その混合物を 65℃ で 30 分間攪拌した後、0℃ に冷却し、続いて TMSOTf (642 µL、3.56 mmol、2 当量) を滴下添加した。その混合物を 0℃ で 10 分間、次いで 65℃ で 2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ (100 mL) 水溶液でクエンチし、EtOAc (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~33% の EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (218 mg、18% 収率) を黄色の泡状物質として得た。

【0241】

ステップ9：

THF (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(プロプ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (218 mg、324.37 μ mol、1 当量) の溶液に、H₂O (2 mL) 中の LiOH $\cdot$ H₂O (136.12 mg、3.24 mmol、10 当量) を 20℃ で添加した。その混合物を 45℃ で 2 時間加熱した後、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL) で抽出した。その有機層を廃棄し、水相を 2 N の HCl 水溶液で pH 2~3 に酸性化した。次いで、水相を EtOAc (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (39.8 mg、23% 収率) を白色固体として得た。

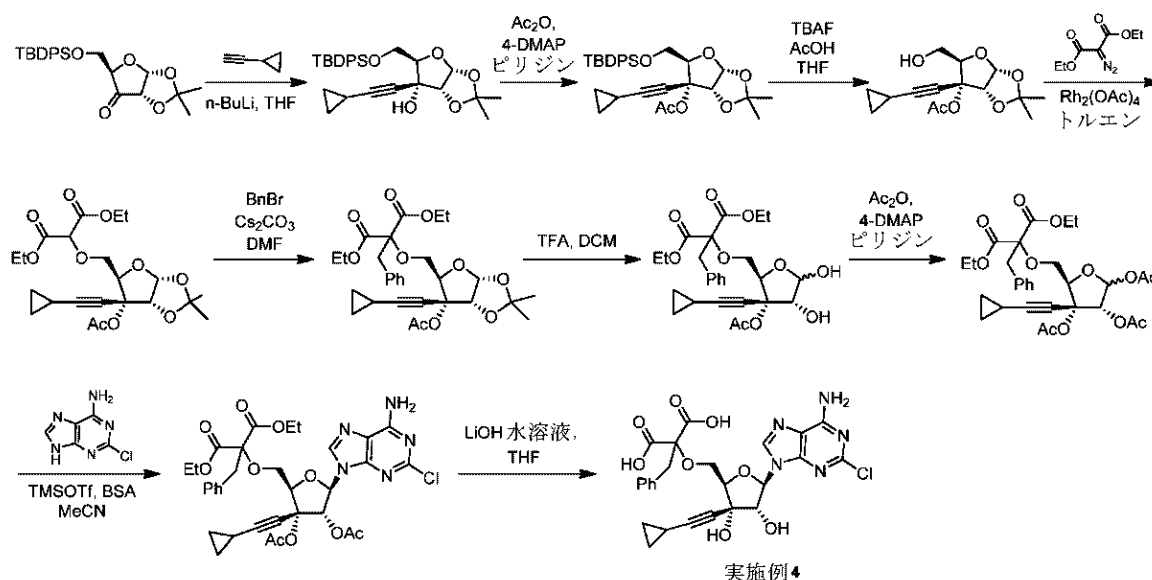
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 12.70–14.12 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.19 (br d, J=7.03 Hz, 2H), 7.00–7.11 (m, 3H), 5.88–6.03 (m, 2H), 5.81 (d, J=7.53 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.12 (dd, J=4.52, 3.01 Hz, 1H), 3.95 (br dd, J=9.91, 4.89 Hz, 1H), 3.82 (br d, J=8.53 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.81 (s, 3H); LC/MS [M+H] = 532.0.

【0242】

実施例 4

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

【化60】



【0243】

ステップ1：

THF (80 mL) 中のエチニルシクロプロパン溶液 (4.96 g、75.02 mmol、6.22 mL、2 当量) に、-78℃ で N₂ 雰囲気下で、n-BuLi (2.5 M、30.01 mL、2 当量) を滴下添加した。その溶液を -78℃ で 0.5 時間攪拌した後、THF (60 mL) 中の (3aR, 5R, 6aS)-5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 2-ジメチルジヒドロフロ [2, 3-d] [1,

3] ジオキソール-6 (3 a H) -オン (16.0 g、37.51 mmol、1 当量) の溶液を滴下添加した。次いで、その溶液を 20℃ に温めさせ、1 時間攪拌した後、0℃ に冷却し、水 (120 mL) でクエンチした。その混合物を EtOAc (2×120 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 0~15% 酢酸エチル) によって精製して、(3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) -メチル) -6 - (シクロプロピルエチニル) -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-6-オール (15.8 g、収率 86%) をシロップとして得た。

【0244】

ステップ 2:

ピリジン (160 mL) 中の (3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) -6 - (シクロプロピルエチニル) -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-6-オール (15.8 g、32.07 mmol、1 当量) の溶液に 20℃ で 4-DMAP (4.70 g、38.48 mmol、1.2 当量) 及び Ac₂O (9.01 mL、96.21 mmol、3 当量) を添加した。その溶液を 3 時間攪拌した後、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を、シリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 0~15% 酢酸エチル) によって精製して、(3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) -6 - (シクロプロピルエチニル) -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-6-イルアセテート (14.7 g、収率 86%) を透明なシロップとして得た。

【0245】

ステップ 3:

THF (150 mL) 中の (3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) -6 - (シクロプロピルエチニル) -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-6-イルアセテート (14.7 g、27.49 mmol、1 当量) の溶液に、0℃ で、TBAF (1 M、41.24 mL、1.5 当量) 及び AcOH (1.18 mL、20.62 mmol、0.75 当量) の溶液を添加した。その溶液を 20℃ で 16 時間攪拌した後、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (400 mL)、ブライン (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗製物をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 20~60% 酢酸エチル) によって精製して、(3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -6 - (シクロプロピルエチニル) -5 - (ヒドロキシメチル) -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-6-イルアセテート (8.15 g、100% 収率) を白色固体として得た。

【0246】

ステップ 4:

ジクロロエタン (80 mL) 中の (3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -6 - (シクロプロピルエチニル) -5 - (ヒドロキシメチル) -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-6-イルアセテート (8.15 g、27.50 mmol、1 当量) の溶液に、N₂ 雰囲気下 20℃ で Rh₂ (OAc)₄ (1.00 g、2.26 mmol、0.08 当量) 及びジアゾマロン酸ジエチル (10.24 g、55.01 mmol、2 当量) のジクロロエタン (20 mL) 溶液を添加した。緑色の溶液を 16 時間攪拌した後、これを濃縮した。粗製物をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 15~50% 酢酸エチル) によって精製して、ジエチル 2 - (((3 a R, 5 R, 6 R, 6 a R) -6 -アセトキシ-6 - (シクロプロピルエチニル)))

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) メトキシ) マロネート (9.52 g、収率 76%) を黄色の油状物として得た。

【0247】

ステップ 5 :

DMF (50 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-(シクロプロピルエチニル)-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-5-イル) メトキシ) マロネート (4.50 g、9.90 mmol、1 当量) の溶液に 20°C で Cs_2CO_3 (9.68 g、29.71 mmol、3 当量) 及び臭化ベンジル (1.76 mL、14.85 mmol、1.5 当量) を添加した。懸濁液を 16 時間攪拌した後、水 (80 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 15~50% 酢酸エチル) によって精製して、ジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-(シクロプロピルエチニル)-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-5-イル) メトキシ) -2-ベンジル-マロネート (4.10 g、収率 76%) を無色のシロップとして得た。

【0248】

ステップ 6 :

DCM (50 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-(シクロプロピルエチニル)-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-5-イル) メトキシ) -2-ベンジルマロネート (4.10 g、7.53 mmol、1 当量) の溶液に 0°C で、 H_2O (10 mL) 及び TFA (50 mL) を添加した。その溶液を 20°C で 2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 (80 mL) 水溶液で pH 約 7 にクエンチした。その反応混合物を DCM (100 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-(シクロプロピルエチニル)-4, 5-ジヒドロキシテトラヒドロフラン)-2-イル) メトキシ) -2-ベンジルマロネート (3.80 g) を黄色のガム状物として得た。

【0249】

ステップ 7 :

ピリジン (40 mL) 中の粗ジエチルジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-(シクロプロピル-エチニル)-4, 5-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2-ベンジルマロネート (3.80 g、7.53 mmol、1 当量) の溶液に 20°C で 4-DMAP (2.76 g、22.60 mmol、3 当量) 及び Ac_2O (5.64 mL、60.25 mmol、8 当量) を添加した。その溶液を 16 時間攪拌した後、水 (80 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 10~50% 酢酸エチル) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-(シクロプロピルエチニル)-テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (2.91 g、収率 66%) を黄色のガム状物として得た。

【0250】

ステップ 8 :

MeCN (24 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-(シクロプロピルエチニル) テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (980 mg、1.66 mmol、1 当量) の溶液に 25°C で 2-クロロアデニン (338.80 mg、2.00 mmol、1.2 当量) 及び BSA (987.71 μL 、4.00 mmol、2.4 当量) を添加した。懸濁液を 65°C で 0

10

20

30

40

50

． 5 時間攪拌し、それにつれて懸濁液は透明になった。得られた溶液を 0℃に冷却し、続いて TMSOTf (444.06 mg、2.00 mmol、361.03 μ L、1.2 当量) を滴下添加した。その反応混合物を 40℃で 4 時間攪拌した後、それを室温まで放冷した。その反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 30～80% 酢酸エチル) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(シクロプロピルエチニル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (270 mg、23% 収率) を黄色のガム状物として得た。

【0251】

ステップ 9：

THF (8 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-(シクロプロピルエチニル)テトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロネート (270 mg、386.75 μ mol、1 当量) の溶液に、LiOH 水溶液 (1 M、5.80 mL、15 当量) を添加した。その混合物を 20℃で 16 時間攪拌した後、1 N HCl で処理して pH を 5 に調整した。その混合物を濃縮した。その粗残渣を、分取 HPLC により精製して、表題化合物 (23 mg、11% 収率) を白色固体として得た。

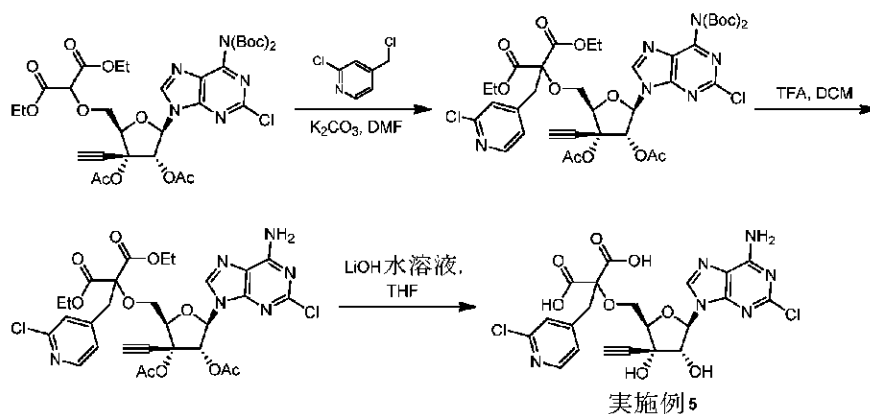
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.04 (s, 1H) 7.14–7.27 (m, 2H) 7.01–7.08 (m, 3H) 5.92 (d, J = 6.63 Hz, 1H) 4.70–4.83 (m, 1H) 4.24 (t, J = 3.50 Hz, 1H) 4.02 (t, J = 3.31 Hz, 2H) 3.31–3.45 (m, 2H) 1.25–1.33 (m, 1H) 0.72–0.79 (m, 2H) 0.63–0.71 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 559.0.

【0252】

実施例 5

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

【化 61】



【0253】

上記の実施例 1 に記載のように、BnBr を 2-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジンで置換することにより進行させ、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 5.0

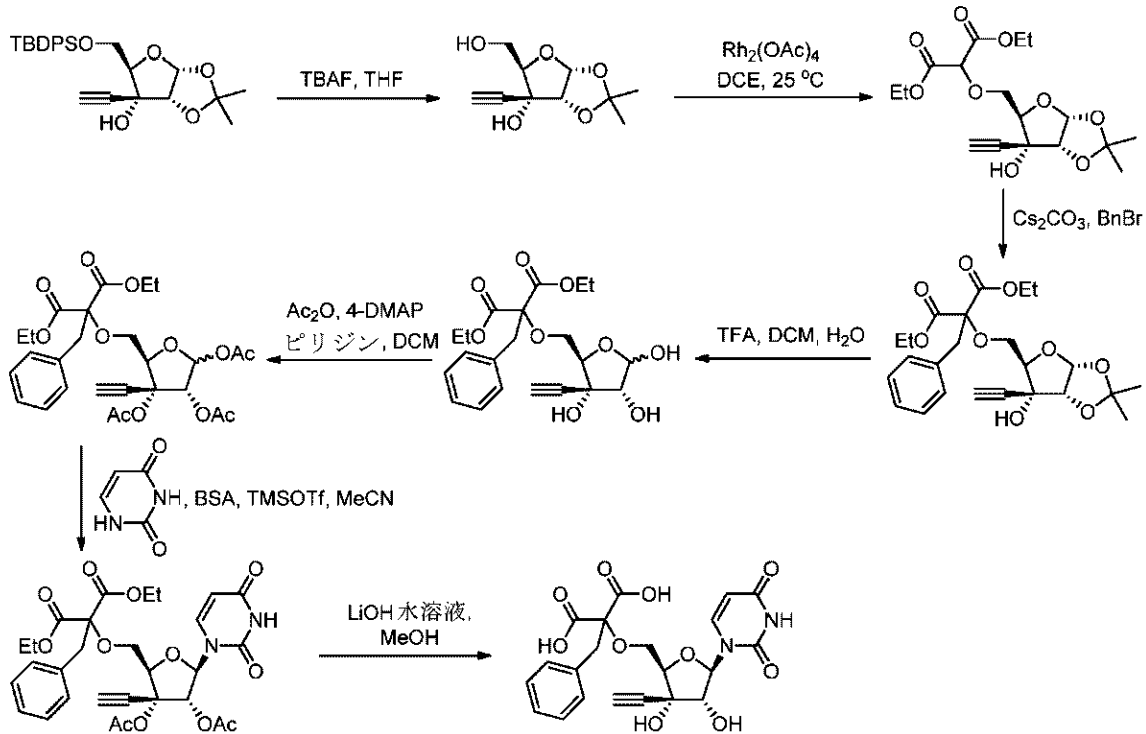
8 (d, $J=7.63\text{ Hz}$, 1H), 4.39 (dd, $J=4.88$, 2.75 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=10.07$, 5.19 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=10.01$, 2.63 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (s, 1H); LC/MS $[M+H]=553.1$.

【0254】

実施例6

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化62】



実施例6

【0255】

ステップ1:

THF (250 mL) 中の (3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-6-エチニル-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-6-イルアセテート (27.4 g、55.39 mmol、1当量) の混合物に 0℃で、TBAF (1M、83.09 mL、1.5当量) 中の AcOH (2.38 mL、41.54 mmol、0.75当量) を添加した。その混合物を 15℃で 15 時間攪拌した後、水 (800 mL) と EtOAc (300 mL) との間で分配した。その水相をさらに EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣を SiO₂ (石油エーテル中 11~33% の EtOAc) のカラムクロマトグラフィーによって精製して、(3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-5-(ヒドロキシメチル)-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-6-イルアセテート (15.2 g、91% 収率) を淡黄色の固体として得た。

【0256】

ステップ2:

ジクロロエタン (150 mL) 中の (3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-

5-（ヒドロキシメチル）-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-6-イルアセテート（15.2 g、59.32 mmol、1当量）の混合物に、0℃で $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ （1.31 g、2.97 mmol、0.05当量）及びジエチルジアゾマロネート（13.25 g、71.18 mmol、1.2当量）含有ジクロロエタン（30 mL）を添加した。その混合物を N_2 雰囲気下で15℃で15時間攪拌した後、追加量のジエチルジアゾマロネート（6 g）含有ジクロロエタン（15 mL）を添加した。その混合物を15℃でさらに2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中11~33%のEtOAc）によって精製して、ジエチル2-（（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル）メトキシ）マロネート（15 g、収率61%）を白色固体として得た。

【0257】

ステップ3:

DMF（140 mL）中のジエチル2-（（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル）メトキシ）マロネート（14 g、33.78 mmol、1当量）の混合物に25℃で Cs_2CO_3 （22.01 g、67.57 mmol、2当量）及びBnBr（6.02 mL、50.68 mmol、1.5当量）を添加した。その混合物を25℃で3時間攪拌した後、これを濾過し、フィルターケーキを、EtOAc（50 mL）で洗浄した。その濾液を水（400 mL）で希釈し、EtOAc（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（200 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0~33%のEtOAc）によって精製して、ジエチル2-（（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル）メトキシ）-2-ベンジルマロネート（13.3 g、収率78%）を無色の油状物として得た。

【0258】

ステップ4:

DCM（100 mL）及び H_2O （20 mL、1.11 mol、42当量）の中のジエチル2-（（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル）メトキシ）-2-ベンジルマロネート（13.20 g、26.16 mmol、1当量）の混合物に、TFA（100 mL、1.35 mol、52当量）を添加した。その混合物を15℃で12時間攪拌した後、水（200 mL）を添加した。その水相をDCM（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和 NaHCO_3 （2×100 mL）水溶液、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル=10:1~1:3）によって精製して、ジエチル2-ベンジル-2-（（（2R, 3S, 4R）-3-エチニル-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）マロネート（7.8 g、71%収率）を無色の油状物として得た。

【0259】

ステップ5:

ピリジン（70 mL）中のジエチル2-ベンジル-2-（（（2R, 3S, 4R）-3-エチニル-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）マロン酸（7.8 g、18.46 mmol、1当量）の混合物に、15℃で4-DMAP（6.77 g、55.39 mmol、3当量）及び Ac_2O （17.29 mL、184.65 mmol、10当量）を添加した。その混合物を15時間攪拌した後、水（400 mL）を添加した。その混合物をEtOAc（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl水溶液（2×200 mL）で洗浄し、飽和 NaHCO_3 水溶液（300 mL）、ブライン（300 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、減圧

下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０から２：１）により精製して、所望の生成物（７ｇ）を得た。この生成物を、EtOH（１０ｍＬ）で粉碎し、濾過して、ジエチル２－ベンジル－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－３－エチニルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－マロネート（３．７９ｇ、３７％収率）を白色固体として得た。その濾液を減圧下で濃縮して、わずかに不純な追加の生成物（３ｇ）を得た。

【０２６０】

ステップ６：

MeCN（３ｍＬ）中のジエチル２－ベンジル－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３，４，５－トリアセトキシ－３－エチニルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）マロネート（１１６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２５℃でウラシル（２８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、続いてN，O－ビス（トリメチルシリル）－アセトアミド（BSA）（１２４μＬ、０．５１ｍｍｏｌ、２．４当量）を添加した。得られた懸濁液を、６５℃で３０分間加熱し、それにつれてこの懸濁液は透明になった。その反応混合物を０℃に冷却し、続いてTMSOTf（４６μＬ、０．２５ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を温め、６５℃で３時間加熱させ、それにつれて全ての出発物質が消費された。その反応を冷飽和NaHCO₃水溶液（３ｍＬ）でクエンチし、EtOAc（１５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、H₂O（２×１０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０～７５％のEtOAc）によって精製して、生成物のジエチル２－ベンジル－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジアセトキシ－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－エチニル－テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）マロネート（１０４ｍｇ、８２％収率）を得た。

【０２６１】

ステップ７：

THF（１ｍＬ）及びMeOH（２ｍＬ）の混合物中のジエチル２－ベンジル－２－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジアセトキシ－５－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－エチニルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－マロネート（１００ｍｇ、０．１６６μｍ、１当量）の溶液に、LiOH水溶液（１Ｍ、３ｍＬ）を添加した。その混合物を、４０℃で２４時間攪拌した後、有機揮発性物質を、減圧下で除去した。その残渣を水（２ｍＬ）で希釈し、１ＮのHClで処理して、pHを４に調整した。その混合物をEtOAc（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濃縮して、表題化合物（６７ｍｇ）を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.09 (bs, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 6.01 (d, J=7Hz, 1H), 5.07 (d, J=8Hz, 1H), 4.45 (d, J=7Hz, 1H), 4.22 (bs, 1H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.55-3.31 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), ; LC/MS [M+H]
= 461.0.

【０２６２】

実施例７

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

10

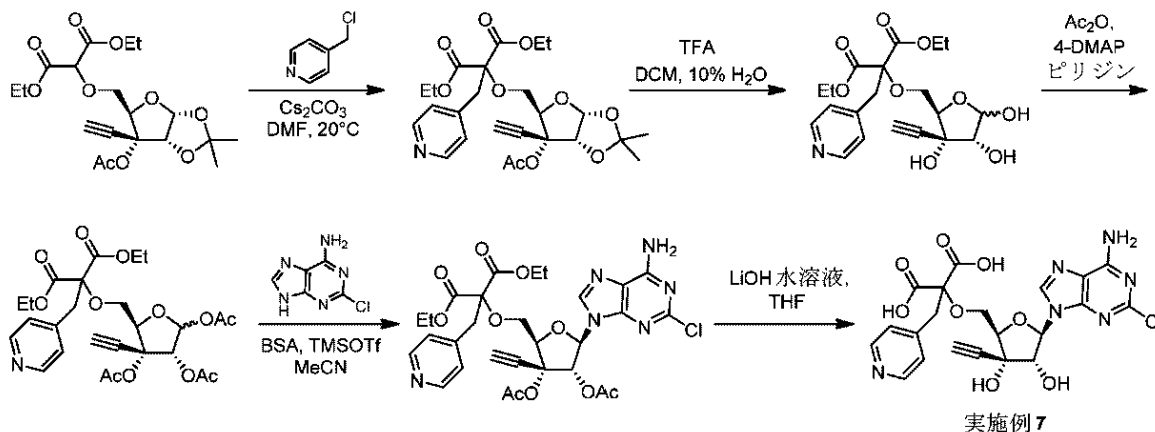
20

30

40

50

【化 6 3】



10

【0 2 6 3】

ステップ 1 :

DMF (20 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)マロネート (1.2 g、2.90 mmol、1 当量) の混合物に 20℃で、Cs₂CO₃ (6.60 g、20.27 mmol、7 当量) 及び 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (1.90 g、11.58 mmol、4 当量) を添加した。その混合物を 2 時間攪拌した後、それを濾過し、フィルターケーキを EtOAc (20 mL) で洗浄した。その濾液を水 (60 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (2×50 mL)、飽和 NH₄Cl (50 mL) 水溶液、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を SiO₂ でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 14-33% EtOAc) により精製して、ジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(ピリジン-4-イルメチル)マロネート (900 mg、収率 61%) を黄色の油状物として得た。

20

【0 2 6 4】

ステップ 2 :

DCM (5 mL) 及び H₂O (1 mL、55.51 mmol、31.18 当量) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(ピリジン-4-イルメチル)マロネート (900 mg、1.78 mmol、1 当量) の混合物に、TFA (5 mL、67.53 mmol、37.93 当量) を添加した。その混合物を 20℃で 12 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その粗残渣を、減圧下で DCM (3×10 mL) で共沸混合させて、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ピリジン-4-イルメチル)マロネート (1.1 g) を褐色油状物として得た。

40

【0 2 6 5】

ステップ 3 :

ピリジン (8 mL) 中の粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ピリジン-4-イルメチル)マロネート (1.1 g、2.60 mmol、1 当量) の混合物に 20℃で 4-DMAP (952.17 mg、7.79 mmol、3 当量) 及び Ac₂O (2.43 mL、25.98 mmol、10 当量) を添加した。その混合物を 12 時間攪拌した後、水 (30 mL) と EtOAc (20 mL) との間で分配した。その水相をさらに

50

EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (20 mL)、0.5 N の HCl 水溶液 (2×10 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を SiO₂ でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 25～50% EtOAc) により精製して、ジエチル 2- (ピリジン-4-イルメチル)-2- (((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (640 mg、収率 45%) を褐色シロップとして得た。

【0266】

ステップ 4 :

MeCN (1.5 mL) 中のジエチル 2- (ピリジン-4-イルメチル)-2- (((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (40 mg、72.79 μmol、1 当量) 及び 2-クロロアデニン (13.58 mg、80.07 μmol、1.1 当量) の混合物に BSA (44.98 μL、181.98 μmol、2.5 当量) を 25℃ で、N₂ 雰囲気下で添加した。その混合物を 65℃ で 0.5 時間攪拌した後、これを 0℃ に冷却し、続いて TMSOTf (26.31 μL、145.58 μmol、2 当量) を滴下添加した。その混合物を 0℃ で 0.5 時間、次いで 65℃ で 2 時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ (6 mL) 水溶液でクエンチした。その混合物を EtOAc (3×8 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 TLC (EtOAc) によって精製して、ジエチル 2- (((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5- (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2- (ピリジン-4-イルメチル)-マロネート (13 mg、収率 26%) を黄色のガム状物として得た。

【0267】

ステップ 5 :

THF (1 mL) 中のジエチル 2- (((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5- (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2- (ピリジン-4-イルメチル)-マロネート (50 mg、75.87 μmol、1 当量) の混合物に、1 N の LiOH 水溶液 (1 mL) を添加した。その混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した後、室温に冷却し、2 N の HCl 水溶液で pH 6～7 に調整した。その混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物 (34 mg) を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.50 (bs, 1H), 8.32 (d, J=4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=5 Hz, 2H), 6.01 (d, J=7 Hz, 1H), 4.80 (d, J=6 Hz, 1H), 4.38 (q, J=3 Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.45 (bs, 2H), 3.06 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 519.0.

【0268】

実施例 8

2- (((2R, 3S, 4R, 5R)-5- (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2- (フラン-3-イルメチル) マロン酸の合成

10

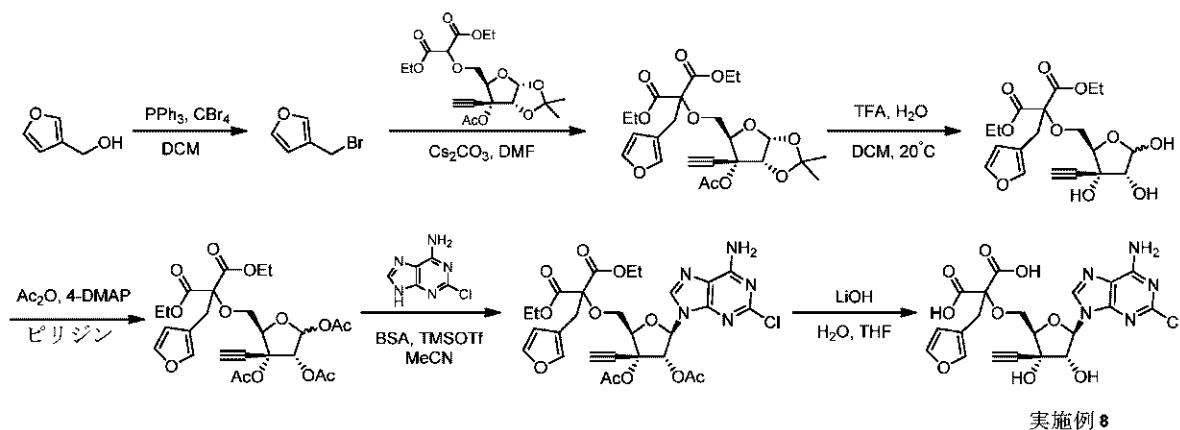
20

30

40

50

【化 6 4】



【 0 2 6 9 】

ステップ 1 :

DCM (20 mL) 中の PPh_3 (4.28 g、16.31 mmol、1.6 当量) 及び CBr_4 (4.06 g、12.23 mmol、1.2 当量) の混合物に、0°C で N_2 雰囲気下で、DCM (5 mL) 中のフラン-3-イルメタノール (1 g、10.19 mmol、1 当量) を滴下添加した。その混合物を 20°C で 2 時間攪拌した後、飽和 $NaHCO_3$ (30 mL) 水溶液でクエンチし、次いで $EtOAc$ (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗 3- (プロモメチル) フラン (2.9 g) を黄色のガム状物として得、これをさらに精製せずに次のステップで直接使用した。

【 0 2 7 0 】

ステップ 2 :

DMF (5 mL) 中のジエチル 2- (((3aR, 5R, 6R, 6aR) -6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル) メトキシ) マロネート (1 g、2.41 mmol、1 当量) の溶液に 20°C で Cs_2CO_3 (2.36 g、7.24 mmol、3 当量)、及び粗 3- (プロモメチル) フラン (2.9 g) 含有 DMF (6 mL) を添加した。その混合物を 2 時間攪拌した後、水 (30 mL) と $EtOAc$ (30 mL) との間で分配した。その水相を $EtOAc$ (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (20 mL)、飽和 NH_4Cl (2×20 mL) 水溶液、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を SiO_2 (石油エーテル中 10~25% $EtOAc$) のカラムクロマトグラフィーで精製して、ジエチル 2- (((3aR, 5R, 6R, 6aR) -6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル) メトキシ) -2- (フラン-3-イルメチル) マロネート (375 mg、収率 31%) を淡黄色の油状物として得た。

【 0 2 7 1 】

ステップ 3 :

DCM (2 mL) 及び H_2O (0.4 mL、22.20 mmol、29 当量) 中のジエチル 2- (((3aR, 5R, 6R, 6aR) -6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル) メトキシ) -2- (フラン-3-イルメチル) マロネート (375 mg、758.36 μ mol、1 当量) の混合物に、TFA (2 mL、27.01 mmol、36 当量) を添加した。その混合物を 20°C で 12 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、粗ジエチル 2- (((2R, 3S, 4R) -3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (フラン-3-イルメチル) マロネート (420 mg) を油状物として得、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。

【 0 2 7 2 】

ステップ4:

ピリジン (4 mL) 中の粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(フラン-3-イルメチル)マロネート (420 mg、1.02 mmol、1 当量) の混合物に、20℃で Ac₂O (954 μ L、10.18 mmol、10 当量) 及び 4-DMAP (373 mg、3.06 mmol、3 当量) を添加した。その混合物を 12 時間攪拌した後、水 (15 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。その水相を EtOAc (2 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (10 mL)、0.5 N の HCl 水溶液 (2 $\times$ 5 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、濃縮した。その残渣を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 3:1) によって精製して、ジエチル 2-(フラン-3-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (95 mg、17% 収率) を黄色の油状物として得た。

【0273】

ステップ5:

MeCN (1.2 mL) 中のジエチル 2-(フラン-3-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (50 mg、92.85 μ mol、1 当量) 及び 2-クロロアデニン (17.32 mg、102.14 μ mol、1.1 当量) の混合物に BSA (57.38 μ L、232.13 μ mol、2.5 当量) を 25℃、N₂ 雰囲気下で添加した。その混合物を、65℃で 0.5 時間攪拌した後 0℃に冷却し、続いて TMSOTf (33.56 μ L、185.70 μ mol、2 当量) を滴下添加した。その混合物を 0℃で 0.5 時間、次いで 65℃で 2 時間攪拌した後、それを室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) でクエンチした。その混合物を EtOAc (3 $\times$ 2 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(フラン-3-イルメチル)マロネート (17 mg、収率 29%) を黄色のガム状物として得た。

【0274】

ステップ6:

THF (1 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(フラン-3-イルメチル)マロネート (33 mg、50.92 μ mol、1 当量) の混合物に 1 N の LiOH 水溶液 (1 mL) を添加した。その混合物を 20℃で 3 時間攪拌した後、EtOAc (2 mL) で抽出した。有機層を廃棄した。その水相を、2 N の HCl 水溶液で pH 2~3 に調整した後、EtOAc (4 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (3 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を MeCN (1 mL) 及び H₂O (1 mL) の混合物に溶解し、次いで凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物 (10.0 mg、37% 収率) を白色固体として得た。

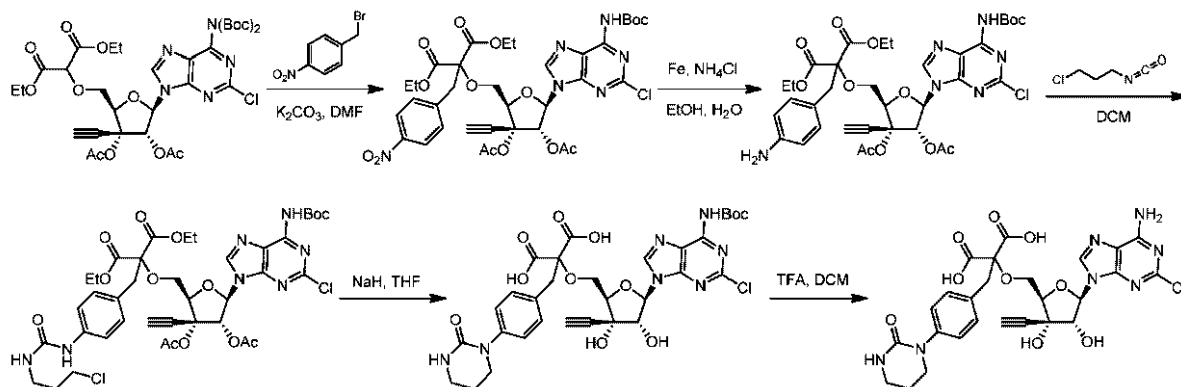
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.48 (s, 1H) 7.81 (br s, 2H) 7.35 (s, 2H) 6.29 (s, 1H) 6.22 (br s, 1H) 6.02 (br d, J = 6.50 Hz, 1H) 5.83 (d, J = 7.50 Hz, 1H) 4.75-4.90 (m, 1H) 4.16 (dd, J = 4.75, 2.75 Hz, 1H) 3.92 (br dd, J = 10.07, 5.07 Hz, 1H) 3.77 (br d, J = 8.00 Hz, 1H) 3.48 (s, 1H) 3.08 (s, 2H); LC/MS [M+H] = 507.9.

【0275】

実施例 9

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化65】



実施例 9

【0276】

ステップ 1:

DMF (80 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (7.26 g, 4.92 mmol, 1 当量) の溶液に、25℃で K_2CO_3 (13.60 g, 98.40 mmol, 20 当量) を添加した。その反応混合物を 0.5 時間攪拌し、続いて 1-(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン (15.94 g, 73.80 mmol, 15 当量) を添加した。その反応混合物を、24 時間攪拌した後、それを H_2O (300 mL) で希釈し、そして $EtOAc$ (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: $EtOAc$ = 10:1-2:1) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ニトロベンジル)マロネート (2.36 g) を茶色のガム状物として得た。

【0277】

ステップ 2:

$EtOH$ (23 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ニトロベンジル)マロネート (2.26 g, 2.81 mmol, 1 当量) の溶液に 0℃で Fe (786 mg, 14.07 mmol, 5 当量) 及び NH_4Cl (151 mg, 2.81 mmol, 1 当量) 含有の H_2O (8.5 mL) を添加した。その反応混合物を、50℃で 4 時間攪拌した後、それを濾過し、濾液を濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: $EtOAc$ = 1:0-1:1) によって精製して、ジエチル 2-(4-アミノベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (280 mg) を黄色の泡状物として得た。

【0278】

ステップ 3 :

DCM (3 mL) 中のジエチル 2- (4-アミノベンジル) -2- (((2R, 3R, 4R, 5R) -3, 4-ジアセトキシ-5- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) -メトキシ) マロネート (280 mg、362.14 μ mol、1 当量) の溶液に 0°C で 1-クロロ-3-イソシアナトプロパン (86.59 mg、724.28 μ mol、2 当量) を添加した。その反応混合物を、25°C で 16 時間攪拌した後、これを濃縮した。その粗残渣を、分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 1:0-1:1) によって精製して、ジエチル 2- (4- (3- (3-クロロプロピル) ウレイド) -ベンジル) -2- (((2R, 3R, 4R, 5R) -3, 4-ジアセトキシ-5- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (120 mg、33% 収率) を泡状物として得た。

10

【0279】

ステップ 4 :

THF (1.2 mL) 中のジエチル 2- (4- (3- (3-クロロプロピル) ウレイド) ベンジル) -2- (((2R, 3R, 4R, 5R) -3, 4-ジアセトキシ-5- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (120 mg、134.42 μ mol、1 当量) の溶液に 0°C で NaH (11 mg、268.84 μ mol、鉱油中 60%、2 当量) を添加した。その反応混合物を 25°C で 2 時間攪拌した後、それを 0°C で H₂O (0.2 mL) でクエンチした。次に、反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。その反応混合物を 1N の HCl 水溶液で pH 3~4 に酸性化し、次いで EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 2- (((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロン酸 (77 mg、73% 収率) を白色固体として得た。

20

【0280】

ステップ 5 :

DCM (0.5 mL) 中の粗 2- (((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (6- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロン酸 (76 mg、106.13 μ mol、1 当量) の溶液に、0°C で TFA (0.25 mL、3.38 mmol、32 当量) を添加した。その反応混合物を 25°C で 2 時間攪拌した後、これを濃縮した。その残渣を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で再溶解し、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物 (8.6 mg、12% 収率) を白色固体として得た。

30

40

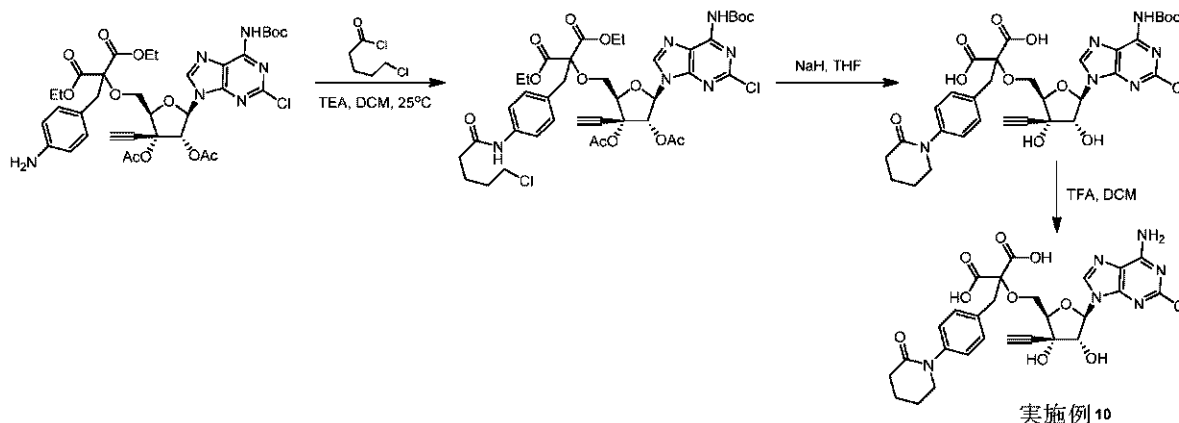
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.52 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.52 Hz, 2H), 5.99 (d, J=7.44 Hz, 1H), 4.79 (d, J=7.41 Hz, 1H), 4.29 (t, J=2.76 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 616.2.

【0281】

実施例 10

50

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンジル)マロン酸の合成
【化66】



10

【0282】

ステップ1:

DCM (2 mL) 中の粗ジエチル 2-(4-アミノベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロネート (140 mg、160 μ mol、1 当量) の溶液に 25°C で TEA (107 mg、1.06 mmol、147 μ L、6.59 当量)、続いて 5-クロロペンタノイルクロリド (24.9 μ L、192 μ mol、1.2 当量) を添加した。その混合物を 1 時間攪拌した後、DCM (20 mL) と H₂O (20 mL) との間で分配した。有機相を、H₂O (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。その残渣を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって精製して、ジエチル 2-(4-(5-クロロペンタナミド)-ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (130 mg、69% 収率) を黄色いガム状物として得た。

20

30

【0283】

ステップ2:

THF (2 mL) 中のジエチル 2-(4-(5-クロロペンタナミド)-ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (104 mg、105 μ mol、1 当量) の溶液に、25°C で NaH (25.2 mg、630 μ mol、鉱油中 60%、6 当量) を添加した。その混合物を 4 時間攪拌した後、これを、H₂O (1 mL) でクエンチした。その反応混合物を 20°C で 14 分間攪拌した後、それを EtOAc (10 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。この水相を 2 N の HCl 水溶液で pH 5~6 に酸性化した後、これを EtOAc (20 mL) とブライン (10 mL) との間で分配し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソピペリジン)-1-イル)ベンジル)マロン酸 (58 mg) を無色のガム状物として得た。

40

【0284】

ステップ3:

50

DCM (500 μ L) 中の粗 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)ベンジル)マロン酸 (58 mg、81 μ mol、1 当量) の混合物に、TFA (400 μ L、5.40 mmol、67 当量) を添加した。その混合物を 20 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した後、2N の LiOH 水溶液 (500 μ L) でクエンチした。その混合物を EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水相は 2M の HCl 水溶液で pH 5~6 に調整した。その水相を EtOAc (2 $\times$ 20 mL) とブライン (5 mL) との間で分配し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製し、凍結乾燥して、表題化合物 (6.9 mg、14% 収率) を白色固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.32 (s, 1H) 7.33 (d, J=8.53 Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.28 Hz, 2H) 5.98 (d, J=7.53 Hz, 1H) 4.79 (m, 1H) 4.28 (t, J=2.76 Hz, 1H) 4.04 (br s, 2H) 3.39-3.54 (m, 4H) 3.05 (s, 1H) 2.43 (m, 2H) 1.88 (br t, J=2.89 Hz, 4H); LC/MS [M+H] = 615.3.

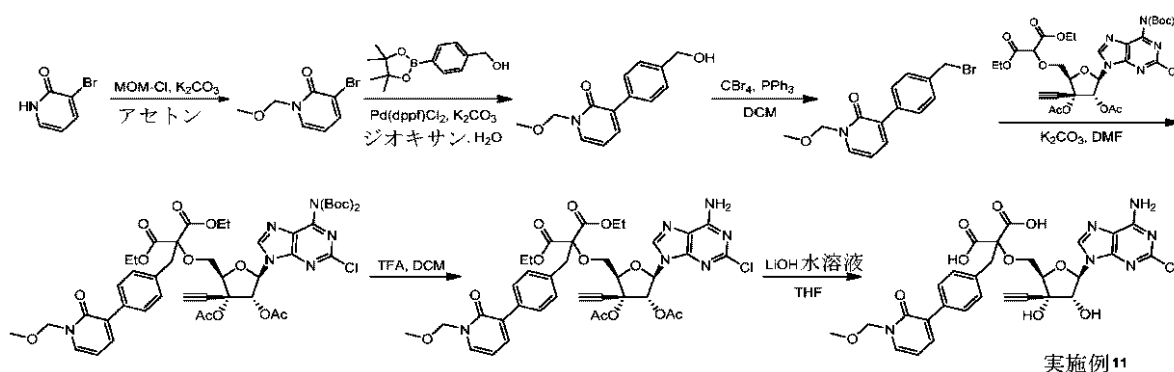
【0285】

実施例 11

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

20

【化 67】



30

実施例 11

【0286】

ステップ 1:

アセトン (40 mL) 中の 3-ブロモピリジン-2(1H)-オン (2.25 g、12.93 mmol、1 当量) の溶液に 25 $^{\circ}$ C で、K₂CO₃ (4.47 g、32.33 mmol、2.5 当量) を添加した。その懸濁液を 0.5 時間攪拌し、続いて MOM-Cl (2.79 mL、36.76 mmol、2.84 当量) を滴下添加した。その混合物を 25 $^{\circ}$ C で 15 時間攪拌した後、水 (40 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combi-flash) (石油エーテル中の 20~60% 酢酸エチル) によって精製して、3-ブromo-1-(メトキシメチル)-ピリジン-2(1H)-オン (1.22 g、43% 収率) を透明な油状物として得た。

40

【0287】

ステップ 2:

ジオキサン (12 mL) 中の 3-ブromo-1-(メトキシメチル)ピリジン-2(1H

50

)-オン (1.38 g、6.33 mmol、1当量) 及び (4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (1.06 g、6.96 mmol、1.1当量) の溶液に K_2CO_3 (2.62 g、18.99 mmol、3当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (463 mg、632.89 μ mol、0.1当量) 及び H_2O (4 mL) を添加した。その混合物を N_2 で10分間脱気した後、 N_2 雰囲気下で80℃で16時間加熱した。その反応物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の50~100%酢酸エチル) によって精製して、3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-(メトキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン (1.30 g、84%の収率) を黄色のガム状物として得た。

【0288】

ステップ3:

-25℃のDCM (50 mL) 中の PPh_3 (8.34 g、31.80 mmol、6当量) の溶液に、 CBr_4 (10.55 g、31.80 mmol、6当量) を添加した。黄色の懸濁液を-25℃で1時間攪拌した後、DCM (10 mL) 中の3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-(メトキシメチル)-ピリジン-2(1H)-オン (1.30 g、5.30 mmol、1当量) の溶液を滴下添加した。黄色の懸濁液を、-25℃で0.5時間攪拌した後、MTBE (180 mL) で希釈した。沈殿物を濾別し、濾液を濃縮して、粗製物 (2.8 g) を黄色のガム状物として得た。その粗残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の30~100%酢酸エチル) によって精製して、3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1-(メトキシメチル)-ピリジン-2(1H)-オン (760 mg、46%収率) を白色固体として得た。

【0289】

ステップ4:

DMF (1.5 mL) 中のジエチル2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-(N,N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-マロネート (100 mg、130.18 μ mol、1当量) の溶液に20℃で K_2CO_3 (53.97 mg、390.54 μ mol、3当量) を添加した。その懸濁液を0.5時間攪拌し、続いて3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1-(メトキシメチル)ピリジン-2(1H)-オン (44.13 mg、143.20 μ mol、1.1当量) を添加した。その懸濁液を20℃で16時間攪拌した後、水 (2 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×2 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した。その粗残渣を、分取TLC (石油エーテル:酢酸エチル=1:1) によって精製して、ジエチル2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-(N,N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-(1-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)-マロネート (71 mg、55%収率) を透明なシロップとして得た。

【0290】

ステップ5:

DCM (1.7 mL) 中のジエチル2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-(N,N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-(1-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)-マロネート (68 mg、68.31 μ mol、1当量) の溶液に0℃でTFA (0.3 mL、4.05 mmol、59当量) を添加した。その混合物を20℃で2時間攪拌した後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチしてpHを9に調整した。その混合物を酢酸エチル (3×8 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し

10

20

30

40

50

て、粗製物（98mg）を黄色のガム状物として得た。その粗残渣を分取TLC（酢酸エチル）によって精製して、ジエチル2-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジアセトキシ-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）-メトキシ）-2-（4-（1-（メトキシメチル）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ベンジル）-マロネート（21mg、38%収率）を無色のシロップとして得た。

【0291】

ステップ6：

THF（1mL）の中のジエチル2-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジアセトキシ-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（4-（1-（メトキシメチル）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ベンジル）マロネート（20mg、25.15 μ mol、1当量）の溶液に1MのLiOH水溶液（503 μ L、20当量）を添加した。その混合物を、18℃で22時間撹拌した後、これを1NのHCl水溶液でpH2に酸性化して濃縮した。その粗残渣を分取HPLCにより精製し、その画分を凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物（2.1mg、13%収率）を白色固体として得た。

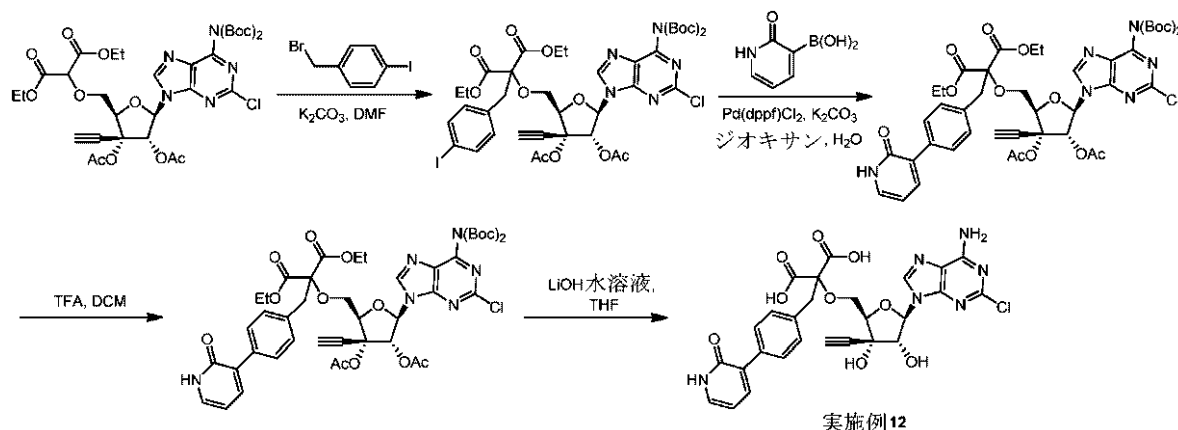
^1H NMR（400MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 8.45（br s, 1H）, 7.81（br s, 2H）, 7.67（dd, $J=6.75$, 1.75 Hz, 1H）, 7.51（br d, $J=6.75$ Hz, 1H）, 7.36（br d, $J=6.88$ Hz, 2H）, 7.20（br d, $J=7.50$ Hz, 2H）, 6.33（t, $J=6.75$ Hz, 1H）, 6.20（br s, 1H）, 6.01（br d, $J=6.88$ Hz, 1H）, 5.82（d, $J=7.50$ Hz, 1H）, 5.28（s, 2H）, 4.65-4.89（m, 1H）, 4.06-4.23（m, 1H）, 3.88-4.06（m, 1H）, 3.67-3.86（m, 1H）, 3.40-3.52（m, 3H）, 3.18-3.30（m, 2H）; LC/MS [M+H] $^+$ = 655.1.

【0292】

実施例12

2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（4-（2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）ベンジル）マロン酸の合成

【化68】



【0293】

ステップ1：

DMF（120mL）中のジエチル2-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジアセトキシ-5-（6-N, N'-（ビス-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）

)-メトキシ)-マロネート (12.59 g、16.39 mmol、1当量) 及び 1-(ブロモメチル)-4-ヨードベンゼン (48.67 g、163.90 mmol、10当量) の溶液に 20℃で K_2CO_3 (33.98 g、245.85 mmol、15当量) を添加した。その溶液を 16 時間攪拌した後、水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (400 mL)、ブライン (400 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 15~40% 酢酸エチル) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)-マロネート (2.94 g、18% 収率) を黄色の固体として得た。

【0294】

ステップ 2:

ジオキサン (12 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート (1.10 g、1.12 mmol、1当量) 及び (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ボロン酸 (310.53 mg、2.24 mmol、2当量) の溶液に、 K_2CO_3 (463.41 mg、3.35 mmol、3当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (81.78 mg、111.77 μ mol、0.1当量) 及び H_2O (4 mL) を添加した。その混合物を N_2 で 10 分間脱気し、次いで N_2 雰囲気下で 80℃で 1 時間攪拌した。暗色の混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュ (Combiflash) (石油エーテル中の 40~100% 酢酸エチル) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート (220 mg、21% 収率) を黄色のガム状物として得た。

【0295】

ステップ 3:

DCM (2.4 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート (180 mg、189.20 μ mol、1当量) の溶液に TFA (0.6 mL、8.10 mmol、43当量) を添加した。黄色の溶液を 20℃で 2.5 時間攪拌した後、飽和 $NaHCO_3$ (5 mL) 水溶液でクエンチし、酢酸エチル (3×4 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製物 (108 mg) を黄色のガム状物として得た。その粗残渣を、分取 TLC (酢酸エチル) により精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)-マロネート (23 mg、16% 収率) を黄色の固体として得た。

【0296】

ステップ 4:

THF (2.5 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート(23mg、30.62 μ m、1当量)の溶液に、1MのLiOH水溶液(0.6mL、20当量)を添加した。その反応混合物を20℃で4時間攪拌した後、これを、1NのHCl水溶液でpH6に酸性化し濃縮して、粗製物(32mg)を黄色のガム状物として得た。その粗残渣を、分取HPLC(カラム:YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7 μ m;移動相:[水(0.225%FA)-CAN];B%:15%-35%、10分)によって精製した。その生成物を凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物(2.1mg、11%収率)を白色固体として得た。

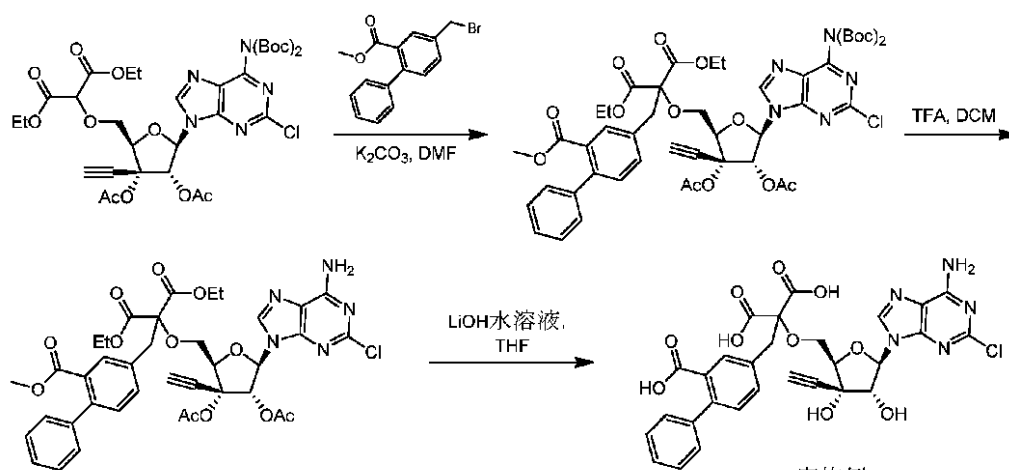
^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24(s, 1H), 7.46(dd, $J=6.88$, 1.63Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 5H), 6.39(t, $J=6.75$ Hz, 1H), 5.96(d, $J=7.38$ Hz, 1H), 4.77-4.84(m, 1H), 4.29(t, $J=2.88$ Hz, 1H), 4.03(d, $J=2.75$ Hz, 2H), 3.38-3.51(m, 2H), 3.04(s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}]=611.0$.

【0297】

実施例13

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)マロネートの合成

【化69】



実施例13

【0298】

ステップ1:

DMF(0.5mL)中のジエチル2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート(99.87mg、130.01 μ mol、1当量)の混合物に、 K_2CO_3 (53.90mg、390.03 μ mol、3当量)を添加した。その混合物を40℃で0.5時間攪拌し、続いてメチル4-(ブROMOMETHYL)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート(79.35mg、260.02 μ mol、2当量)を添加し、これは、D. Stoermer et al(J. of Med. Chem. 2012, 55, 5922-5932)によって報告された手順に従って調製した。その混合物を40℃で15.5時間攪拌した後、水(4mL)で希釈し、EtOAc(3 $\times$ 5mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2 $\times$ 5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取TLC(石油エーテル:

EtOAc=1:1) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-(メトキシカルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)マロネート (70mg、53%収率) を無色のシロップとして得た。

【0299】

ステップ 2:

DCM (2mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-(メトキシカルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)マロネート (70mg、70.53 μ mol、1当量) の溶液に TFA (0.5mL、6.75mmol、96当量) を添加した。その混合物を 20℃で 2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7~8 にクエンチし、EtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×8mL) 及びブライン (8mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc=1:1) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-((2-(メトキシカルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)マロネート (40mg、71%収率) を無色のシロップとして得た。

【0300】

ステップ 3:

THF (1mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((2-(メトキシカルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)マロネート (30mg、37.87 μ mol、1当量) の溶液に、1M の LiOH (568 μ L、15当量) 水溶液を添加した。その混合物を 25℃で 20 時間攪拌した後、水 (1mL) で希釈し、EtOAc (3×2mL) で抽出した。有機層を廃棄した。水相の pH を 2N の HCl 水溶液で 2 に調整して沈殿物を生成した。その沈殿物を濾過により収集して、最初の取得物として所望の生成物 (28mg) を得た。その水相をさらに EtOAc (4×2mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、第 2 の取得物 (10mg) を白色の固体として得た。これらの 2 つの取得物を合わせて、分取 HPLC によって精製し、その画分を凍結乾燥して、表題化合物 (8.0mg、33%収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.12 (dd, J=7.1, 2.3Hz, 2H), 7.07 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.02-4.16 (m, 2H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.03 (s, 1H); LC/MS [M+H]⁺=638.2.

【0301】

実施例 14

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

10

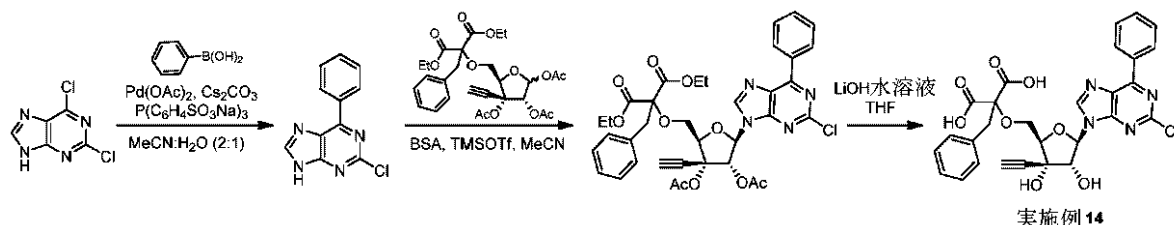
20

30

40

50

【化 70】



【0302】

ステップ 1 :

H₂O (10 mL) 及び MeCN (5 mL) 中の 2, 6-ジクロロアデニン (0.8 g、4.23 mmol、1 当量) の溶液に、フェニルボロン酸 (464.49 mg、3.81 mmol、0.9 当量)、Cs₂CO₃ (3.45 g、10.58 mmol、2.5 当量)、Pd(OAc)₂ (47.51 mg、211.64 μmol、0.05 当量) 及び三ナトリウム；3-ビス (3-スルホナトフェニル) ホスファニルベンゼンスルホネート (601.50 mg、1.06 mmol、0.25 当量) を、20℃で、N₂ の雰囲気下で添加した。その混合物を 110℃で 2 時間撹拌した後、放冷し、H₂O (50 mL) で希釈させた。その反応混合物を、EtOAc (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を石油エーテル (9 mL) 及び EtOAc (3 mL) の混合物で粉砕して、2-クロロ-6-フェニル-9H-プリン (140 mg、14% 収率) を黄色の固体として得た。

【0303】

ステップ 2 :

MeCN (0.5 mL) 中の 2-クロロ-6-フェニル-9H-プリン (321.05 mg、585.30 μmol、1 当量) の溶液に、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (135 mg、585.30 μmol、1 当量) 及び BSA (347 μL、1.40 mmol、2.4 当量) を、15℃で添加した。その混合物を 65℃で 30 分間撹拌し、それにつれてその混合物は透明になった。その混合物を 0℃に冷却し、続いて TMSOTf (126.91 μL、702.35 μmol、1.2 当量) を滴下添加した。その混合物を 0℃で 10 分間、次いで 65℃で 3 時間撹拌した後、それを冷却し、飽和 NaHCO₃ (40 mL) 水溶液でクエンチした。その反応混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を最初にフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油：EtOAc=1:0-1:1) で精製し、次いで分取 TLC (石油：EtOAc=1:1) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-フェニル-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (135 mg) を黄色のガム状物として得た。

【0304】

ステップ 3 :

THF (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-フェニル-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (135 mg、187.73 μmol、1 当量) の溶液に、H₂O (0.2 mL) 中の LiOH・H₂O (78.77 mg、1.88 mmol、10 当量) を 20℃で添加した。その混合物を 45℃で 2 時間撹拌した後、H₂O (10 mL) 及び EtOAc (2 mL) で希釈した。その有機層を廃棄し、水相を 2 N の HCl 水溶液で pH 2~3 に酸性化した。次に、その水相を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製し

て、表題化合物（27.6mg、24%収率）を白色固体として得た。

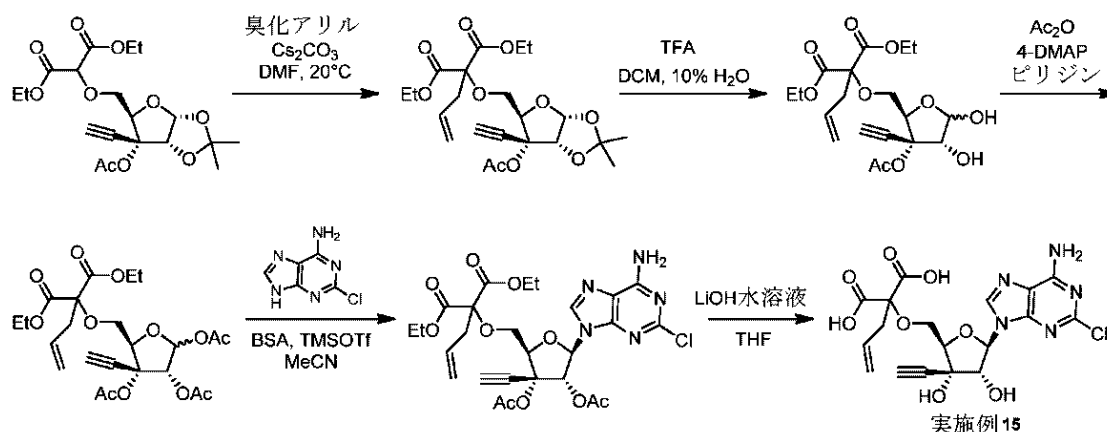
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.75–8.81 (m, 2H), 7.61–7.68 (m, 3H), 7.07–7.22 (m, 5H), 6.03 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J=6.90, 2.64\text{Hz}$, 1H), 3.72 (br dd, $J=9.91, 7.15\text{Hz}$, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.03 (br d, $J=1.51\text{Hz}$, 2H); LC/MS $[M+H]=579.1$.

【0305】

実施例15

2-アリル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化71】



【0306】

ステップ1:

DMF (1mL) 中のジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)マロネート (600mg、1.45mmol、1当量) の溶液に、臭化アリル (263mg、2.17mmol、1.5当量) 及び Cs_2CO_3 (943mg、2.90mmol、2当量) を添加した。その混合物を20℃で2時間攪拌した後、水 (15mL) で希釈し、 EtOAc (4×10mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (10mL)、ブライン (10mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-アリルマロネート (685mg) を無色のガム状物として得た。

【0307】

ステップ2:

DCM (5mL) 中の粗ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-アリルマロネート (685mg、1.51mmol、1当量) の溶液に TFA (5mL、67.53mmol、45当量) 及び H_2O (1mL、55.51mmol、37当量) を添加した。その混合物を20℃で16時間攪拌した後、水 (15mL) で希釈し、固体の NaHCO_3 で pH を7~8に調整した。その反応混合物を DCM と MeOH の混合物 (4×12mL; 10:1 v/v) で抽出した。合わせた抽出物を、飽和 NaHCO_3 (8mL) 水溶液、ブライン (8mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ジエチル2-((2R

， 3 S， 4 R）－ 3－アセトキシ－ 3－エチニル－ 4， 5）－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－ 2－イル）メトキシ）－ 2－アリルマロネート（ 580 mg）を、黄色のガム状物として得た。

【 0308】

ステップ 3：

ピリジン（ 5 mL）中の粗ジエチル 2－（（（ 2 R， 3 S， 4 R）－ 3－アセトキシ－ 3－エチニル－ 4， 5－ジヒドロキシテトラ－ヒドロフラン－ 2－イル）メトキシ）－ 2－アリルマロネート（ 580 mg、 1.40 mmol、 1 当量）の溶液に Ac_2O （ 1.31 mL、 14.00 mmol、 10 当量）及び 4－DMAP（ 513 mg、 4.20 mmol、 3 当量）を添加した。その混合物を 20℃で 15 分間攪拌した後、水（ 15 mL）で希釈し、 EtOAc （ 3× 10 mL）で抽出した。合わせた抽出物を 0.5 N の HCl 水溶液（ 2× 8 mL）、 NaHCO_3 （ 2× 8 mL）、ブライン（ 8 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル： EtOAc ＝ 5： 1－ 2： 1）によって精製して、無色のガム状物として得た（ 420 mg、 収率 60%）。

【 0309】

ステップ 4：

MeCN （ 5 mL）中のジエチル 2－アリル－ 2－（（（ 2 R， 3 R， 4 R）－ 3， 4， 5－トリアセトキシ－ 3－エチニルテトラ－ヒドロフラン－ 2－イル）メトキシ）マロネート（ 360 mg、 722.20 μmol 、 1 当量）及び 2－クロロ－ 9 H－プリン－ 6－アミン（ 135 mg、 794.42 μmol 、 1.1 当量）の混合物に BSA（ 446.28 μL 、 1.81 mmol、 2.5 当量）を 25℃、 N_2 雰囲気下で添加した。その混合物を 65℃で 0.5 時間攪拌した。その反応混合物を 0℃に冷却し、続いて MeCN （ 1 mL）中の TMSOTf （ 261.00 μL 、 1.44 mmol、 2 当量）を滴下添加した。その混合物を 65℃で 3 時間攪拌した後、放冷し、飽和 NaHCO_3 水溶液（ 15 mL）でクエンチした。次に、その混合物を EtOAc （ 4× 10 mL）で抽出し、飽和ブライン（ 8 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のコンビフラッシュ（ Combiflash ）（石油エーテル中の 20～ 40% EtOAc ）によって精製して、ジエチル 2－アリル－ 2－（（（ 2 R， 3 R， 4 R， 5 R）－ 3， 4－ジアセトキシ－ 5－（ 6－アミノ－ 2－クロロ－ 9 H－プリン－ 9－イル）－ 3－エチニルテトラ－ヒドロフラン－ 2－イル）メトキシ）マロネート（ 190 mg）を無色のガム状物として得た。

【 0310】

ステップ 5：

THF （ 0.5 mL）中のジエチル 2－アリル－ 2－（（（ 2 R， 3 R， 4 R， 5 R）－ 3， 4－ジアセトキシ－ 5－（ 6－アミノ－ 2－クロロ－ 9 H－プリン－ 9－イル）－ 3－エチニルテトラヒドロフラン－ 2－イル）メトキシ）マロネート（ 100 mg、 164.47 μmol 、 1 当量）の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （ 6.90 mg、 164.47 μmol 、 1 当量）を添加した。その混合物を 50℃で 1 時間攪拌した後、水（ 6 mL）で希釈し、 EtOAc （ 3× 4 mL）で抽出した。有機層は廃棄した。水相の pH は 2 N の HCl 水溶液を用いて 2 に調整した。次いで、水相を EtOAc （ 4× 6 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（ 6 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、固体を得た。その固体を MeCN （ 1 mL）及び水（ 1 mL）の混合物に溶解し、次いで直接凍結乾燥して、表題化合物（ 65.2 mg、 83% 収率）を白色固体として得た。

^1H NMR（ 400 MHz， CD_3OD ） δ ppm 8.83（ s， 1 H） 6.05（ d， J ＝ 7.5 Hz， 1 H） 5.84（ br dd， J ＝ 17.2， 10.2 Hz， 1 H） 5.15（ dd， J ＝ 17.2， 1.6 Hz， 1 H） 4.99－ 5.05（ m， 2 H） 4.27（ t， J ＝ 2.5 Hz， 1 H） 4.00（ dd， J ＝ 10.2， 2.6 Hz， 1 H） 3.79（ dd， J ＝ 10.3， 2.8 Hz， 1 H） 3.06

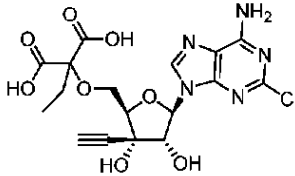
(s, 1H) 2.88 (d, $J=7.3$ Hz, 2H); LC/MS $[M+H] = 467.9$.

【0311】

実施例 16

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

【化72】



実施例 16

【0312】

上記の実施例 15 に記載されているように進行させるが、ただし臭化アリルを EtBr で置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

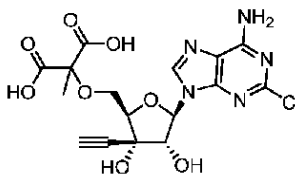
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.53–8.83 (m, 1H) 7.81 (br s, 2H) 5.91–6.40 (m, 2H) 5.83 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 4.91 (d, $J=7.75$ Hz, 1H) 4.14 (t, $J=2.88$ Hz, 1H) 3.75 (dd, $J=10.26, 3.25$ Hz, 1H) 3.56 (s, 1H) 3.47–3.51 (m, 1H) 1.93–2.04 (m, 2H) 0.76 (t, $J=7.38$ Hz, 3H); LC/MS $[M+H] = 455.9$.

【0313】

実施例 17

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

【化73】



実施例 17

【0314】

上記の実施例 15 に記載のように進行させるが、ただし臭化アリルを臭化メチルで置き換えることで、表題化合物が白色の固体として得られた。

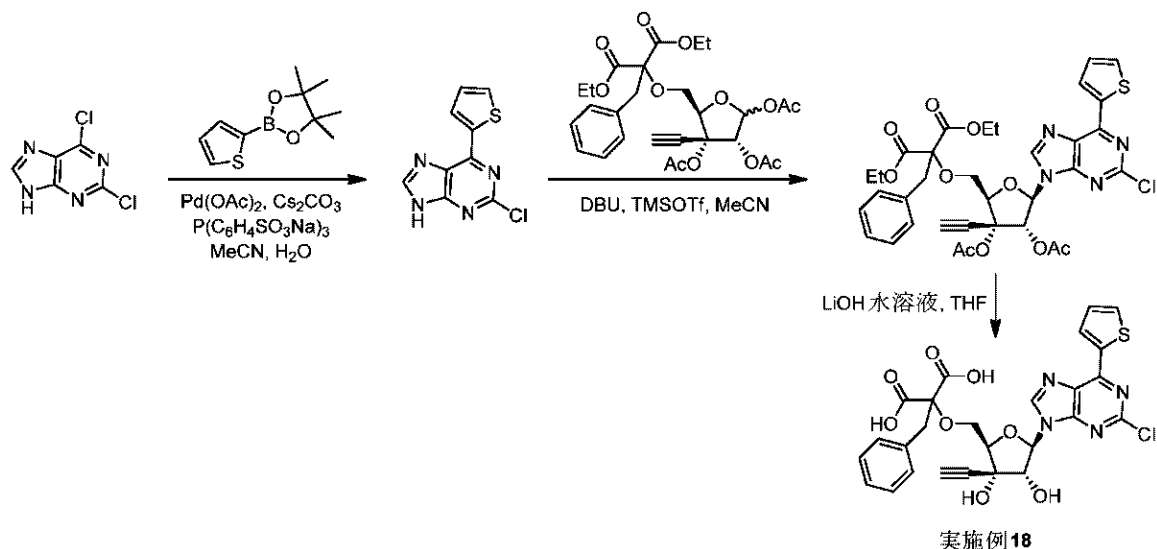
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.38 (br s, 2H) 8.69 (s, 1H) 7.82 (br s, 2H) 6.17 (br s, 1H) 5.98 (br d, $J=7.25$ Hz, 1H) 5.82 (d, $J=7.63$ Hz, 1H) 4.85 (br t, $J=6.94$ Hz, 1H) 4.15 (t, $J=2.75$ Hz, 1H) 3.83 (dd, $J=10.13, 3.25$ Hz, 1H) 3.53–3.65 (m, 2H) 1.52 (s, 3H); LC/MS $[M+H] = 441.8$.

【0315】

実施例 18

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシ

テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化74】



【0316】

ステップ1:

MeCN (5 mL) 及び H₂O (10 mL) 中の2-クロロアデニン (800 mg、4.23 mmol、1当量) の混合物に、N₂ 雰囲気下 20℃ で、4,4,5,5-テトラメチル-2-(チオフェン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (800.37 mg、3.81 mmol、0.9当量)、Pd(OAc)₂ (47.51 mg、211.64 μmol、0.05当量)、Cs₂CO₃ (3.45 g、10.58 mmol、2.5当量) 及びトリフェニルホスフィン-3,3'-3"-トリスルホン酸三ナトリウム塩 (601.50 mg、1.06 mmol、0.25当量) を添加した。その混合物を 110℃ で3時間攪拌した後、放冷して、EtOAc (3×20 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配した。合わせた有機相を H₂O (2×10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物を (石油エーテル: EtOAc = 3:1) で粉碎し、14時間放置した。その沈殿物を吸引濾過により収集し、乾燥させて、2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)-9H-プリン (190 mg、19%収率) を黄色の固体として得た。

【0317】

ステップ2:

MeCN (3 mL) 中の2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)-9H-プリン (140 mg、591.51 μmol、1当量) 及びジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (324.47 mg、591.51 μmol、1当量) の混合物に、0℃ で DBU (267 μL、1.77 mmol、3当量) を添加した。その混合物を 0℃ で10分間攪拌し、続いて TMSOTf (481 μL、2.66 mmol、4.5当量) を滴下添加した。その混合物を 0℃ で30分間、次いで 65℃ で N₂ 雰囲気下で14時間攪拌した。その反応混合物を放冷し、EtOAc (3×20 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) との間で分配した。合わせた有機相をブライン (2×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 2:1) によって精製して、ジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (150 mg、31%収率) を白色固体として得た。

【0318】

ステップ3:

THF (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (150 mg、206.85 μ m、1 当量) の混合物に、LiOH $\cdot$ H₂O (2 M、2 mL、19.34 当量) を添加した。その混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した後、それを EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。その水相を 2 M の HCl 水溶液で pH 約 2 に調整した。その水相を EtOAc (40 mL) とブライン (20 mL) との間で分配し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 7 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 43%-63%、10 分) で精製し、凍結乾燥して表題化合物 (31.6 mg、26% 収率) を白色固体として得た。

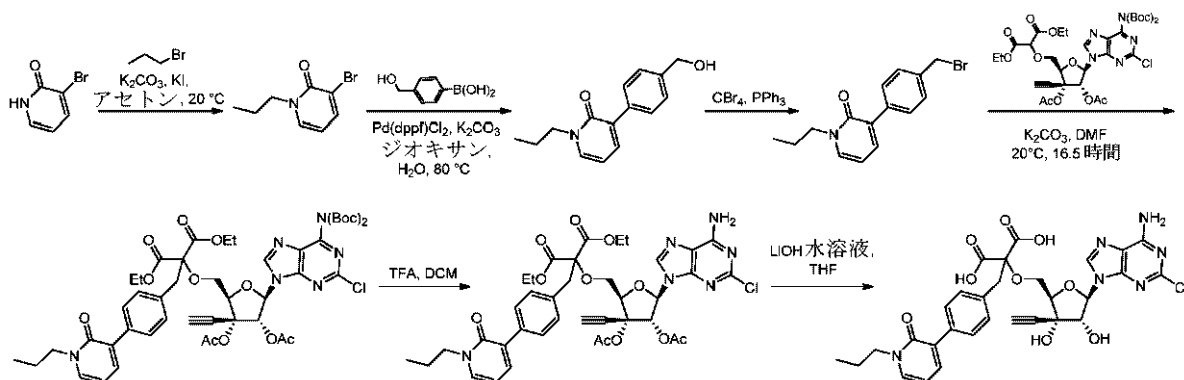
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.87 (s, 1H) 8.60 (dd, J=3.76, 1.25 Hz, 1H) 8.02 (dd, J=5.02, 1.00 Hz, 1H) 7.36 (dd, J=4.89, 3.89 Hz, 1H) 7.16-7.28 (m, 2H) 6.93-7.10 (m, 3H) 6.31 (br s, 1H) 6.11 (br d, J=6.02 Hz, 1H) 5.99 (d, J=7.53 Hz, 1H) 4.88-4.97 (m, 1H) 4.23 (dd, J=4.27, 2.76 Hz, 1H) 3.99 (br dd, J=10.42, 4.39 Hz, 1H) 3.84 (br d, J=8.53 Hz, 1H) 3.56 (s, 1H) 3.26 (s, 2H); LC/MS [M+H] = 585.0.

【0319】

実施例 19

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化 75】



実施例 19

【0320】

ステップ 1:

アセトン (100 mL) 中の 3-ブロモピリジン-2 (1H)-オン (3 g、17.24 mmol、1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (11.91 g、86.21 mmol、5 当量) を添加した。その懸濁液を 20℃ で 0.5 時間攪拌し、続いて 1-ブロモプロパン (4.71 mL、51.73 mmol、3 当量) 及び KI (859 mg、5.17 mmol、0.3 当量) を添加した。その混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。追加量の 1-ブロモプロパン (1.0 g) を反応混合物に加え、その混合物を 20℃ でさらに 3 時間攪拌した。その反応物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 $\times$ 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣をコンビフラッシュ (Combi-flash) (シリカゲル、石

油エーテル中20～60% EtOAc) によって精製して、3-ブロモ-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(1.23g、33%収率)を透明な油状物として得た。

【0321】

ステップ2:

ジオキサン(18mL)中の3-ブロモ-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(1.79g、8.28mmol、1当量)及び(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(1.38g、9.11mmol、1.1当量)の溶液に K_2CO_3 (3.43g、24.84mmol、3当量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (606mg、828.00 μ mol、0.1当量)及び H_2O (6mL)を添加した。その混合物を、 N_2 で10分間脱気し、次いで N_2 雰囲気下で80℃で16時間撹拌した。その反応混合物を冷却して濾過した。その濾液を濃縮した。その残渣をコンビフラッシュ(Combi-Flash)(シリカゲル、石油エーテル中のEtOAcの30～50%)によって精製して、3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(1.84g、収率91%)を褐色の固体として得た。

【0322】

ステップ3:

DCM(15mL)中の PPh_3 (1.94g、7.40mmol、6当量)の溶液に、-25℃で CBr_4 (2.45g、7.40mmol、6当量)を添加した。黄色の溶液を-25℃で1時間撹拌した後、DCM(3mL)中の3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(300mg、1.23mmol、1当量)を滴下添加した。黄色の懸濁液を-25℃で0.5時間撹拌して、黄色の懸濁液を生成した。その反応混合物を、MTBE(50mL)で希釈して、より多くの沈殿物を生成した。その沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をCombiFlash(登録商標)(シリカゲルカラム、石油エーテル中10～100%のEtOAc)によって精製して、3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(243mg、収率64%)を透明な油状物として得た。

【0323】

ステップ4:

DMF(5mL)中のジエチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート(554mg、721.20 μ mol、1当量)の溶液に K_2CO_3 (299.03mg、2.16mmol、3当量)を添加した。その混合物を、20℃で0.5時間撹拌し、続いて3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1-プロピルピリジン-2(1H)-オン(242.91mg、793.32 μ mol、1.1当量)を添加した。その混合物を20℃で16時間撹拌した後、これを水(30mL)で希釈し、EtOAc(4×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をコンビフラッシュ(Combi-Flash)(シリカゲル、石油エーテル中の20～30%のEtOAc)で精製して、ジエチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)-マロネート(209mg)を無色のガム状物として得た。

【0324】

ステップ5:

DCM(2mL)中のジエチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1-プロピル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イ

ル) ベンジル) マロネート (209 mg、210.38 μmol 、1 当量) の溶液に、0 $^{\circ}\text{C}$ で、TFA (0.7 mL、9.45 mmol、44.94 当量) を添加した。その溶液を 20 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した後、これを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (4 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣をコンビフラッシュ (Combi Flash (登録商標)) (シリカゲル、石油エーテル中の 30~70% の EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート (91 mg、55% 収率) を白色固体として得た。

【0325】

ステップ 6 :

THF (1 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート (91 mg、114.72 μmol 、1 当量) の溶液に、1 N の LiOH 水溶液 (1 mL) を添加した。その混合物を 20 $^{\circ}\text{C}$ で 2.5 時間攪拌した後、これを水 (5 mL) で希釈し、得られた溶液を EtOAc (2 $\times$ 10 mL) で洗浄した。有機抽出物は廃棄した。水層を 2 N の HCl 水溶液で pH 2 に酸性化し、次いで EtOAc (4 $\times$ 8 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣を MeOH (5 mL) と水 (20 mL) の混合物に溶解し、凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物 (51 mg、収率 67%) を白色の固体として得た。

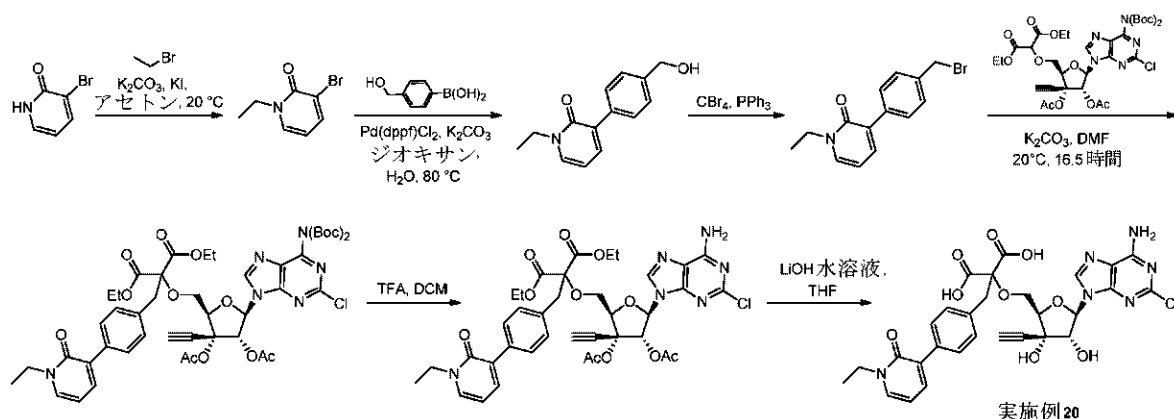
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.53 (dd, J=6.80, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 6.34 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.01 (dd, J=10.3, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.39-3.58 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.65-1.80 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H); LC/MS [M+H] = 653.1.

【0326】

実施例 20

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化 76】



10

20

30

40

50

【0327】

上記の実施例19に記載のように進行されるが、臭化プロピルを臭化エチルで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

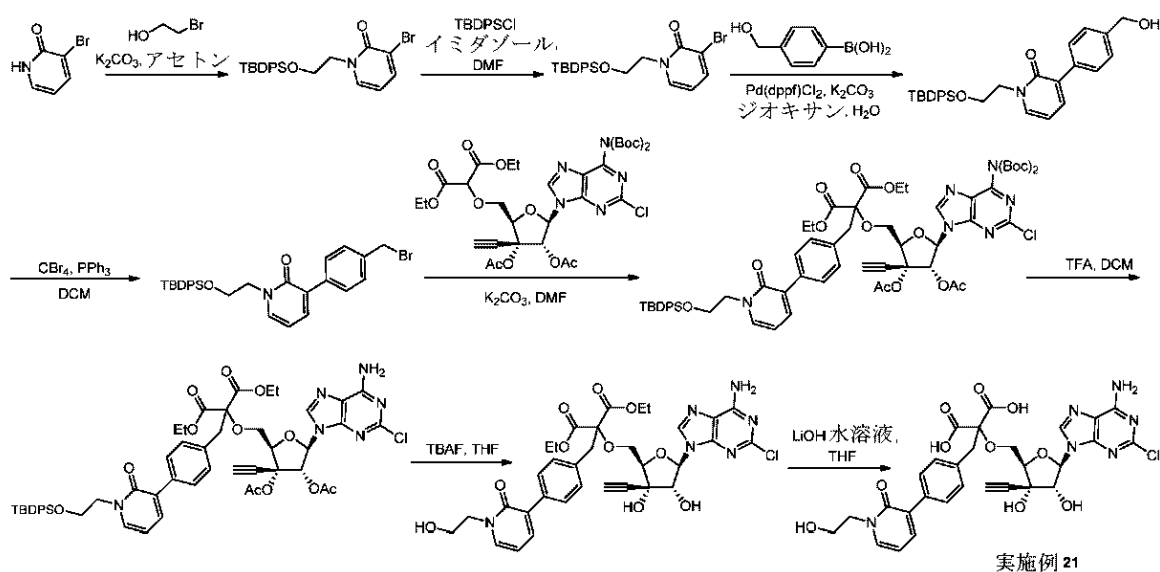
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=6.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H), 6.32 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09–4.15 (m, 1H), 3.95–4.04 (m, 3H), 3.39–3.58 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.28–1.32 (m, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 639.1$.

【0328】

実施例21

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化77】



実施例21

【0329】

ステップ1:

アセトン (100 mL) 中の3-ブロモピリジン-2 (1H)-オン (3 g, 17.24 mmol, 1当量) の混合物に、20℃で、KI (859 mg, 5.17 mmol, 0.3当量)、 K_2CO_3 (5.96 g, 43.10 mmol, 2.5当量) 及び2-ブロモエタノール (4.90 mL, 68.97 mmol, 4当量) を添加した。その混合物を4分間攪拌した後、濾過し、フィルターケーキをEtOAc (100 mL) で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 5:1 ~ 0:1) によって精製して、3-ブロモ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2 (1H)-オン (2.2 g, 収率59%) を黄色のガム状物として得た。

【0330】

ステップ2:

DMF (15 mL) 中の3-ブロモ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2 (1H)-オン (2.2 g, 10.09 mmol, 1当量) の混合物に、20℃でイミダゾール (1.72 g, 25.22 mmol, 2.5当量) 及びTBDPSCl (5.18 mL, 20.18 mmol, 2当量) を添加した。その混合物を2時間攪拌した後、 H_2O (

60 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (2×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:0~6:1) によって精製して、3-ブromo-1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-ピリジン-2(1H)-オン (3.75 g、収率 79%) を淡黄色の油状物として得た。

【0331】

ステップ 3~8:

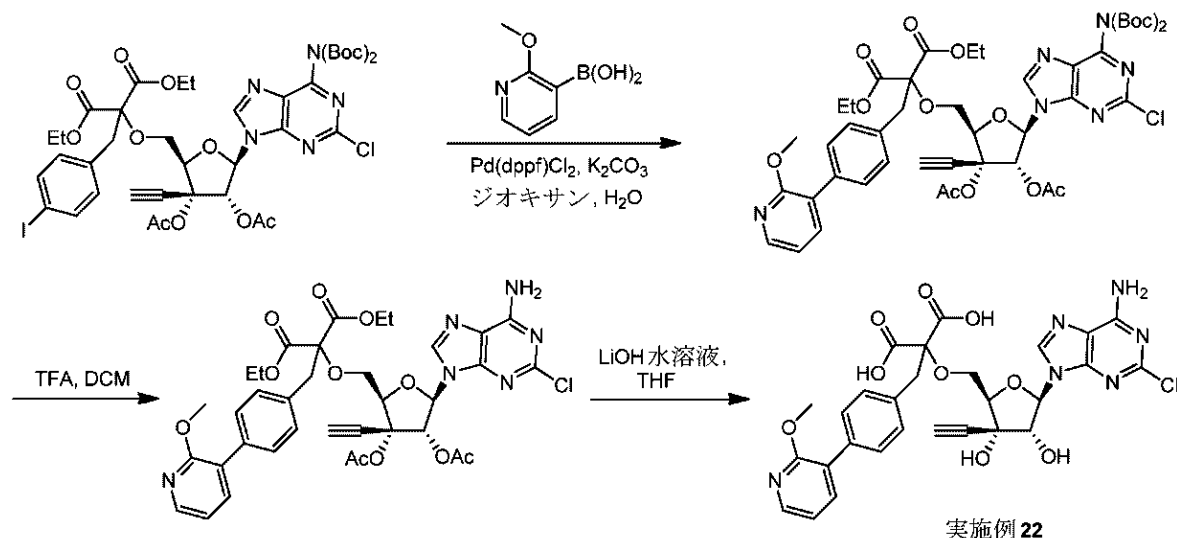
上記の実施例 19 に記載のように進行させるが、ただし 3-(4-(ブromoメチル)-フェニル)-1-プロピルピリジン-2(1H)-オンを、3-ブromo-1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-ピリジン-2(1H)-オンで置き換え、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.13 Hz, 2H), 7.29 (br d, J=8.13 Hz, 2H), 6.35 (t, J=6.88 Hz, 1H), 5.98 (d, J=7.13 Hz, 1H), 4.71 (d, J=7.00 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.93-4.16 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.05 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 655.1.

【0332】

実施例 22

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成【化 78】



【0333】

ステップ 1:

ジオキサン (9 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート (900 mg、914.47 μmol、1 当量) 及び (2-メトキシ-3-ピリジル) ボロン酸 (168 mg、1.10 mmol、1.2 当量) の溶液に、25℃で K₂CO₃ (379 mg、2.74 mmol、3 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (67 mg、91.45 μmol、0.1 当量) 及び H₂O (3 mL) を添加した。その混合物を N₂ でしばらく脱気し、次いでこれを 80

℃で16時間加熱した後、水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュ(Combi-flash)(シリカゲル、石油エーテル中のEtOAcの10~50%)によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート(117mg、13%収率)を黄色のガム状物として得た。

【0334】

ステップ2:

DCM(3mL)中のジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)-2-(4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート(90mg、93.23μmol、1当量)の溶液に、TFA(0.4mL、5.40mmol、58当量)を添加した。その溶液を20℃で2時間攪拌した後、これを、飽和NaHCO₃水溶液(4mL)でクエンチし、EtOAc(3×4mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル)-マロネート(42mg)を黄色のガム状物として得た。

【0335】

ステップ3:

THF(2.5mL)中の粗ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート(42mg、54.89μmol、1当量)の溶液に、1MのLiOH水溶液(0.8mL、15当量)を添加した。その反応混合物を20℃で4時間攪拌した後、それを、1NのHCl水溶液でpH6に酸性化し、濃縮した。その粗生成物を分取HPLCにより精製し、画分を凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物(6mg、17%収率)を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.10(s, 1H), 8.01(dd, J=4.94, 1.69Hz, 1H), 7.48(dd, J=7.25, 1.63Hz, 1H), 7.24-7.35(m, 4H), 6.93(dd, J=7.32, 5.07Hz, 1H), 5.97(d, J=7.50Hz, 1H), 4.89-4.96(m, 1H), 4.29(br s, 1H), 4.05(br d, J=5.00Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.51(br d, J=14.76Hz, 1H), 3.42(br d, J=14.51Hz, 1H), 3.01(s, 1H); LC/MS [M+H]⁺=625.1.

【0336】

実施例23

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

10

20

30

40

50

Chemical structure of compound 10: A nucleoside derivative. The structure features a 2-chloro-6-aminopurine base linked to a ribose sugar. The ribose sugar is substituted with a side chain containing a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group and a carboxylic acid moiety.

实施例 23

10

上記の実施例 1 に記載のように進行させるが、ただし臭化ベンジルを 1-（ブロモメチル）-4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.09–7.25 (m, 3H), 6.95–6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.01–6.04 (d, J=7.32 Hz, 1H), 5.00–5.03 (d, J=7.41 Hz, 1H), 4.35–4.37 (t, J=3.33 Hz, 1H), 4.05–4.15 (m, 2H), 3.38–3.53 (q, J=15 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 602.0.

20

实施例 24

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸の合成

NC1=NC=NC2=C1N=CN2[C@H]3O[C@@H](C[C@H](O)[C@H]3C#C)[C@@H](OC(=O)C(=O)O[C@H](C#N)C4=CC=CC=C4S4)O

实例 24

30

上記の実施例 1 に記載のように進行させるが、ただし臭化ベンジルを 3-（ブロモメチル）チオフェンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 6.98–7.00 (d, J=5.04 Hz, 1H), 6.01–6.04 (d, J=7.47 Hz, 1H), 5.00–5.02 (d, J=7.29 Hz, 1H), 4.32–4.34 (t, J=2.76 Hz, 1H), 4.01–4.11 (m, 2H), 3.41–3.54 (q, J=15 Hz, J=9.03 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 524.0.

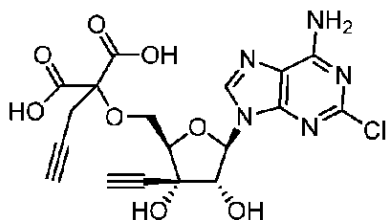
40

实施例 25

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(プロプ-2-イン-1-イル)マロン酸の合成

50

【化 8 1】



実施例 25

10

【0341】

上記の実施例 1 に記載のように進行させるが、ただし臭化ベンジルを臭化プロパルギルで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.96 (s, 1H), 6.07–6.09 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 5.01–5.04 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 4.29–4.30 (m, 1H), 3.92–4.05 (m, 2H), 3.01–3.15 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.28–2.30 (t, $J=2.58\text{Hz}$, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 467$.

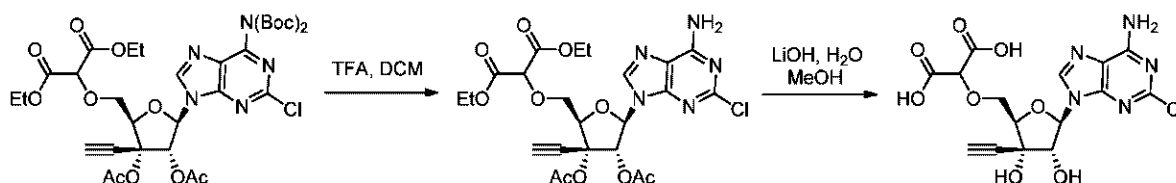
【0342】

実施例 26

20

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

【化 8 2】



実施例 26

30

【0343】

ステップ 1:

CH_2Cl_2 (1mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (200mg, 0.26mmol) の溶液に、 0°C でアルゴン雰囲気下で TFA (0.5mL) を添加した。その混合物を 5 分間攪拌して温め、そして 1 時間攪拌した。追加量の TFA (0.4mL) を反応混合物に加え、これをさらに 1.5 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を減圧下で DCM ($5 \times 5\text{mL}$) と共沸混合させて、粗ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得て、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。

40

【0344】

ステップ 2:

MeOH (8.5mL) 及び水 (1.5mL) の混合物中の、前のステップ由来の粗ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (0.26mmol) の溶液に、粉末状の水酸化リチウム水和

50

物（86mg、2.08mmol）を添加した。得られた混合物を16時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣を追加の水（11mL）で希釈し、EtOAc（12mL）で抽出した。有機層は廃棄した。その水相を1NのHCl水溶液でpH約2.5に酸性化し、EtOAc（3×12mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過して濃縮して、表題化合物（45.5mg）を薄茶色の固体として得た。

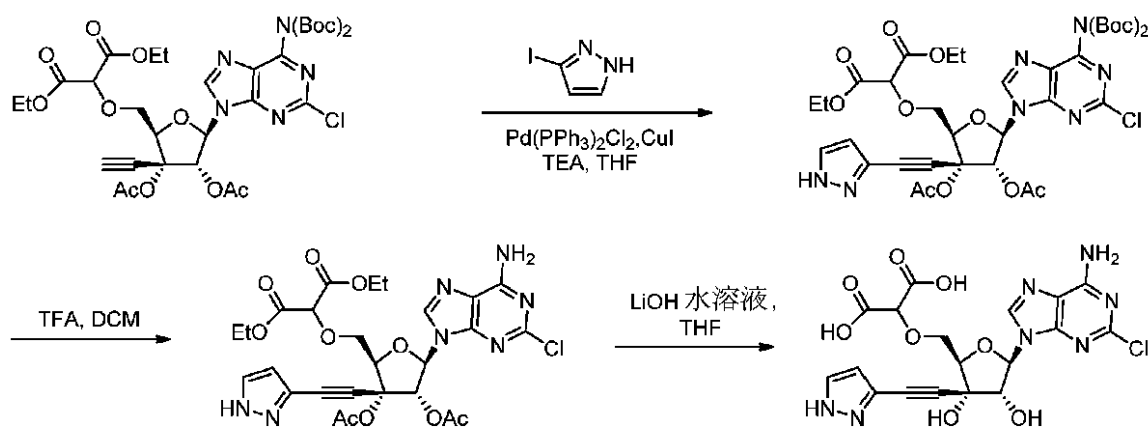
¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 8.94 (s, 1H), 6.08 (d, J=7.52Hz, 1H), 5.05 (d, J=7.52Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.29 (t, J=2.40Hz, 1H), 4.06 (dd, J=10.7, 2.5Hz, 1H), 3.93 (dd, J=10.64, 2.50Hz, 1H), 3.12 (s, 1H) ; LC/MS [M+H] = 428.

【0345】

実施例27

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

【化83】



実施例27

【0346】

ステップ1:

THF（10mL）中の3-ヨード-1H-ピラゾール（407mg、2.1mmol）、PdCl₂(PPh₃)₂（82mg、0.12mmol）、CuI（22mg、0.12mmol）、及びEt₃N（10mL）の混合物に、アルゴン雰囲気下でジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-N,N'-bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-chloro-9H-purin-9-yl)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート（1g、1.2mmol）を添加した。得られた混合物を60℃で一晩攪拌した後、これを室温まで放冷し、有機揮発性物質を減圧下で除去した。得られた粗残渣を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中60～100%のEtOAc）によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-5-(6-N,N'-bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-chloro-9H-purin-9-yl)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを固体として得た。

【0347】

ステップ2:

DCM（3mL）中のジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-5-(6-N,N'-bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-chloro-9H-purin-9-yl)

テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(100mg、0.12mmol)の溶液に、TFA(1mL)を添加した。得られた混合物を25℃で4時間攪拌した後、これを濃縮して、粗ジエチル2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを

【0348】

ステップ3:

THF(5mL)及びH₂O(2mL)の混合物中の粗ジエチル2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートの溶液に、LiOH・H₂O(50mg、1.2mmol)を添加した。得られた混合物を25℃で24時間攪拌した後、それを0℃に冷却し、1NのHCl水溶液でpH6.5に酸性化した。その反応混合物を濃縮した。その粗残渣を分取逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 8.96(s, 1H), 7.56-7.76(m, 1H), 6.50-6.57(m, 1H), 6.12-6.14(d, J=7.14Hz, 1H), 5.13-5.15(d, J=6.78Hz, 1H), 4.63-4.70(m, 1H), 4.38(s, 1H), 3.99-4.13(m, 2H); LC/MS [M+H] = 495.

【0349】

実施例28及び29

2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸

及び

2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

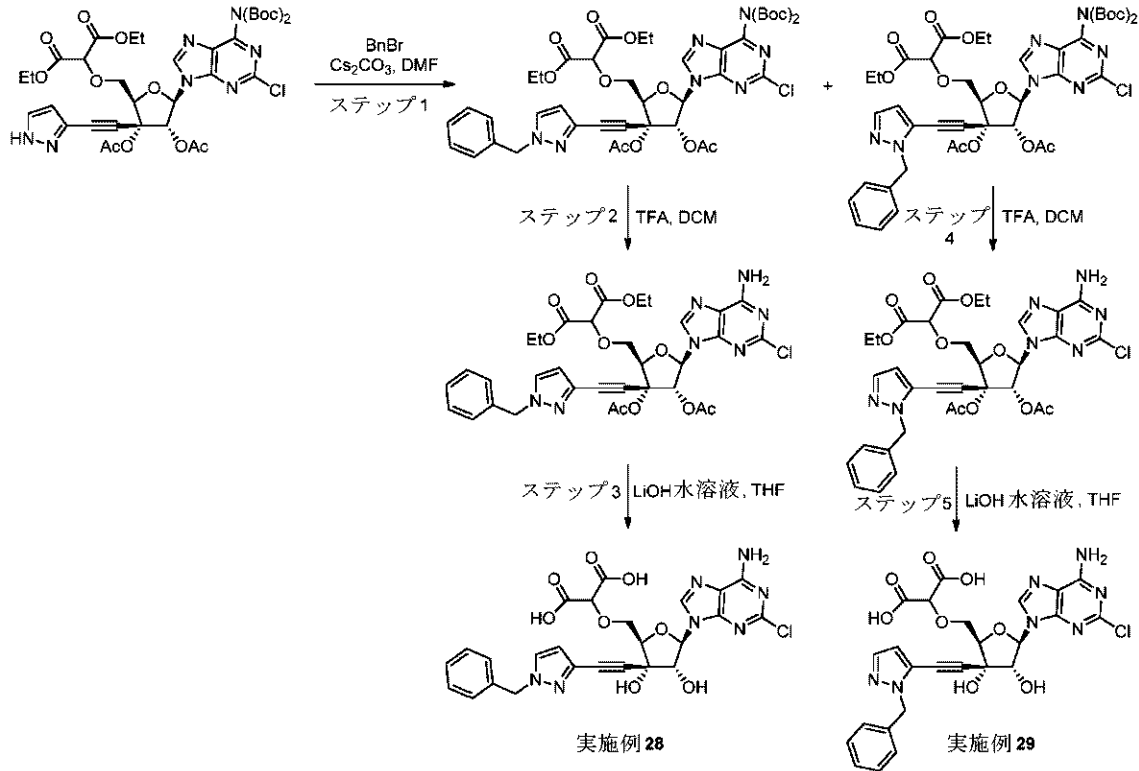
20

30

40

50

【化 8 4】



10

20

【0350】

ステップ 1:

無水 DMF (2 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (100 mg, 0.12 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気、0℃で、オープン乾燥した Cs_2CO_3 (78 mg, 0.24 mmol) を添加した。その混合物を室温で 20 分間攪拌し、続いて臭化ベンジル (29 μL , 0.24 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、それを EtOAc (15 mL) 及び H_2O (5 mL) で希釈した。有機層を分離し、 H_2O (20 mL)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% の EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート及びジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得た。

30

40

【0351】

ステップ 2-3:

上記の実施例 27 に記載のように進行させるが、ただしジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)エチニル)-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得た。

50

tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -マロネートで置き換えたところ、表題化合物 (実施例 28) の酸が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 7.685 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.10-6.13 (d, $J=7.05\text{ Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.16-5.18 (d, $J=7.35\text{ Hz}$, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.96-4.16 (dd, $J=9.84\text{ Hz}$, $J=17\text{ Hz}$, 2H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 585$.

【0352】

ステップ 4~5:

上記の実施例 27 に記載されているように進行させるが、ただしジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-((1H-ピラゾール-3-イル) エチニル)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネートを、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-3-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル) エチニル)-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -マロネートで置き換えたところ、表題化合物 (実施例 29) が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.10-6.13 (d, $J=6.09\text{ Hz}$, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.15-5.17 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 3.71-4.01 (dd, $J=10.71$, $J=33$, 2H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 585$.

【0353】

実施例 30 及び 31

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(イソプロピルアミノ)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸

及び

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

10

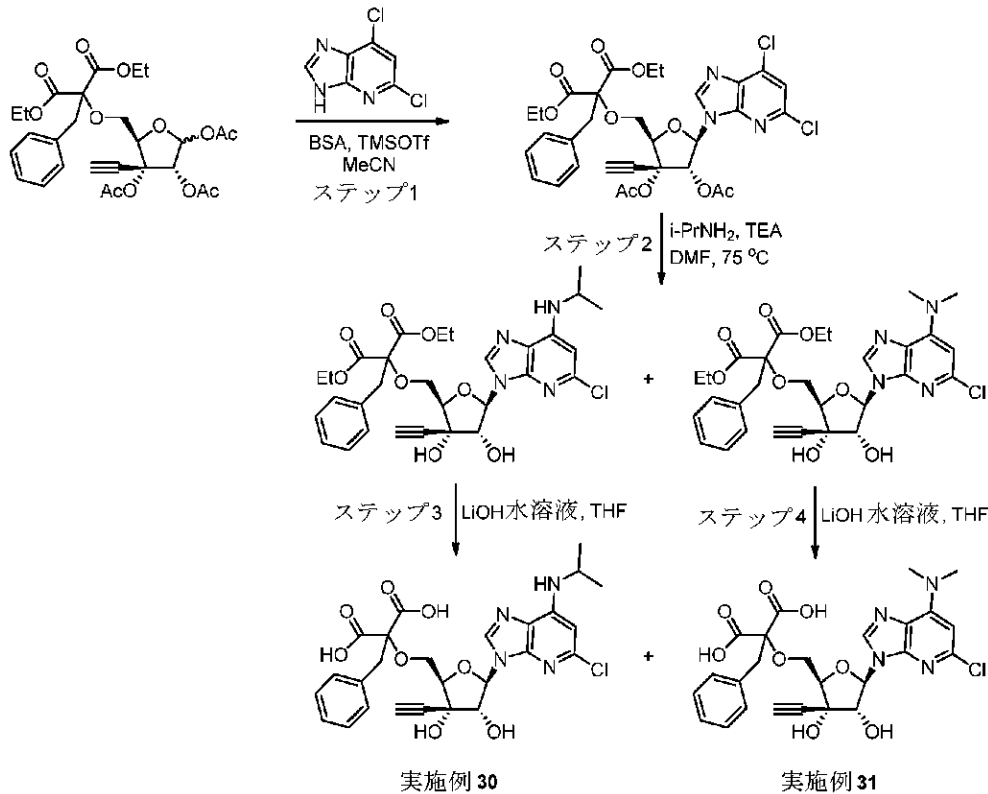
20

30

40

50

【化 8 5】



【0354】

ステップ1：

MeCN (6 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (500 mg、0.91 mmol) の溶液に、25 °C で 5, 7-ジクロロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (223 mg、1.18 mmol) を添加し、続いて N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (BSA) (535 μ L、2.19 mmol) を添加した。得られた懸濁液を、85 °C で 15 分間加熱し、それにつれて透明になった。その反応混合物を室温まで放冷した後、TMSOTf (262 mg、1.18 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を 85 °C で 3 時間還流し、それにつれて全ての出発物質が消費された。その反応を冷飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (15 mL) で希釈した。有機層を分離し、H₂O (20 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5, 7-ジクロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを泡状物として得た。

【0355】

ステップ2：

無水 DMF (1 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5, 7-ジクロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (80 mg、0.12 mmol) を含む封管に、イソプロピルアミン (0.5 mL、5.9 mmol) 及び Et₃N (1 mL、7.1 mmol) を添加した。その反応混合物を 75 °C で 72 時間加熱した後、放冷して、EtOAc (15 mL) 及び H₂O (5 mL) で希釈した。その有機層を分離し、H₂O (20 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン中0～50%のEtOAc)によって精製して、ジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(イソプロピルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート及びジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(ジメチルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]-ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを泡状物として得た。

【0356】

ステップ3:

THF (3mL) 及びH₂O (1mL) の混合物中のジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(イソプロピルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (10mg、0.016mmol) の溶液にLiOH・H₂O (10mg、0.24mmol) を添加した。得られた混合物を25℃で24時間攪拌した後、これを0℃に冷却し、1NのHCl水溶液でpH 6.5に酸性化した。その粗残渣を分取逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥により乾燥させて、2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(イソプロピルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.06-6.08 (d, J=7.17Hz, 1H), 4.95-4.98 (d, J=7.05Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.30-1.33 (m, 6H); LC/MS [M+H] = 560.

【0357】

ステップ4:

THF (3mL) 及びH₂O (1mL) の混合物中のジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(ジメチルアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (21mg、0.035mmol) の溶液にLiOH・H₂O (30mg、0.71mmol) を添加した。得られた混合物を25℃で24時間攪拌した後、それを0℃に冷却し、1NのHCl水溶液でpH 6.5に酸性化した。その反応混合物を濃縮した。その粗残渣を分取逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.68 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.15-6.17 (d, J=7.08Hz, 1H), 4.99-5.02 (d, J=7.17Hz, 1H), 4.35-4.37 (t, J=3.12Hz, 1H), 4.07-4.08 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 8H), 2.99 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 546.

【0358】

実施例32

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸の合成

10

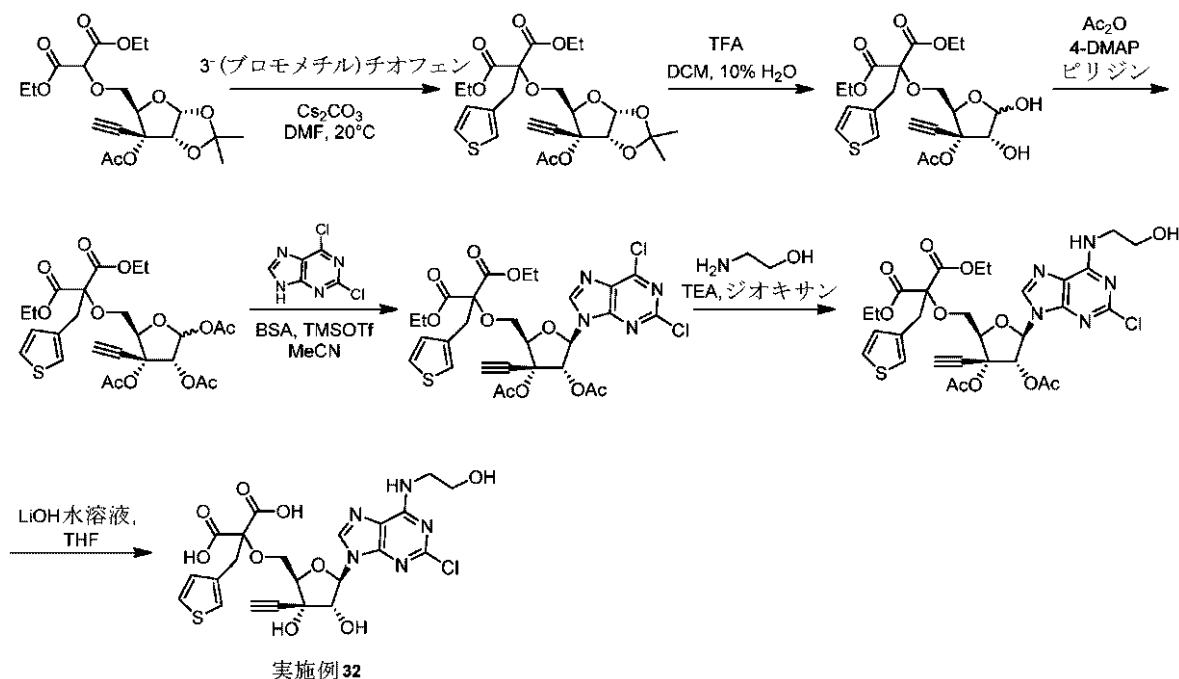
20

30

40

50

【化 8 6】



10

20

【0359】

ステップ 1～3：

上記の実施例 15 に記載のように進行させるが、ただし臭化アリルを 3-（ブロモメチル）チオフェンで置き換え、ジエチル 2-（チオフェン-3-イルメチル）-2-（（（2R, 3R, 4R）-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）マロネートを固体として得た。

【0360】

ステップ 4：

MeCN（6 mL）中の 5, 7-ジクロロ-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン（238 mg、1.26 mmol）の溶液に、25℃で、N, O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（BSA）（571 μ L、2.34 mmol）を添加した。得られた懸濁液を 85℃で 15 分間加熱し、それにつれて透明になった。その反応混合物を室温まで放冷した後、ジエチル 2-（チオフェン-3-イルメチル）-2-（（（2R, 3R, 4R）-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）-メトキシ）マロネート（540 mg、0.97 mmol）及び TMSOTf（228 μ L、1.26 mmol）を滴下添加した。次いで、反応混合物を 85℃で 2.5 時間還流させ、それにつれて全ての出発物質が消費された。その反応を冷飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc（15 mL）で希釈した。その有機層を分離し、H₂O（20 mL）、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～50% の EtOAc）によって精製して、ジエチル 2-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジアセトキシ-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（チオフェン-3-イルメチル）マロネートを泡状物として得た。

30

40

【0361】

ステップ 5：

1, 4-ジオキサン（2 mL）中のジエチル 2-（（（2R, 3R, 4R, 5R）-3, 4-ジアセトキシ-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（チオフェン-3-イルメチル）マロネート（100 mg、0.146 mmol）の溶液に、TEA（20 μ L、0.146 mmol）、続いてエタノールアミン（13 μ L、0.219 mmol）を添加した。得

50

られた混合物を 25℃で 2 時間攪拌した後、それを EtOAc (15 mL) 及び H₂O (5 mL) で希釈した。その有機層を分離し、H₂O (20 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロネートを得て、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。

【0362】

ステップ 6:

THF (4 mL) 及び H₂O (1 mL) の混合物中の粗ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロネートの溶液に、LiOH・H₂O (80 mg, 1.91 mmol) を添加した。得られた混合物を 25℃で 24 時間攪拌した後、それを 0℃に冷却し、1 N の HCl 水溶液で pH 6.5 に酸性化した。その反応混合物を濃縮した。その粗残渣を、分取逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。

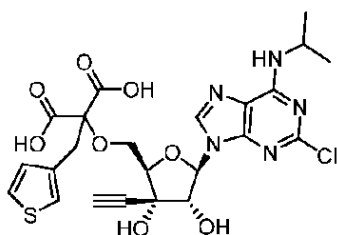
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.09–7.16 (m, 2H), 6.97–6.99 (m, 1H), 6.00–6.03 (d, J=7.41 Hz, 1H), 4.99–5.02 (d, J=7.38 Hz, 1H), 4.32–4.34 (t, J=3.03 Hz, 1H), 4.00–4.11 (m, 2H), 3.65–3.79 (m, 4H), 3.40–3.53 (q, J=15.42 Hz, J=5.79 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 568.0.

【0363】

実施例 33

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)マロン酸の合成

【化 87】



実施例 33

【0364】

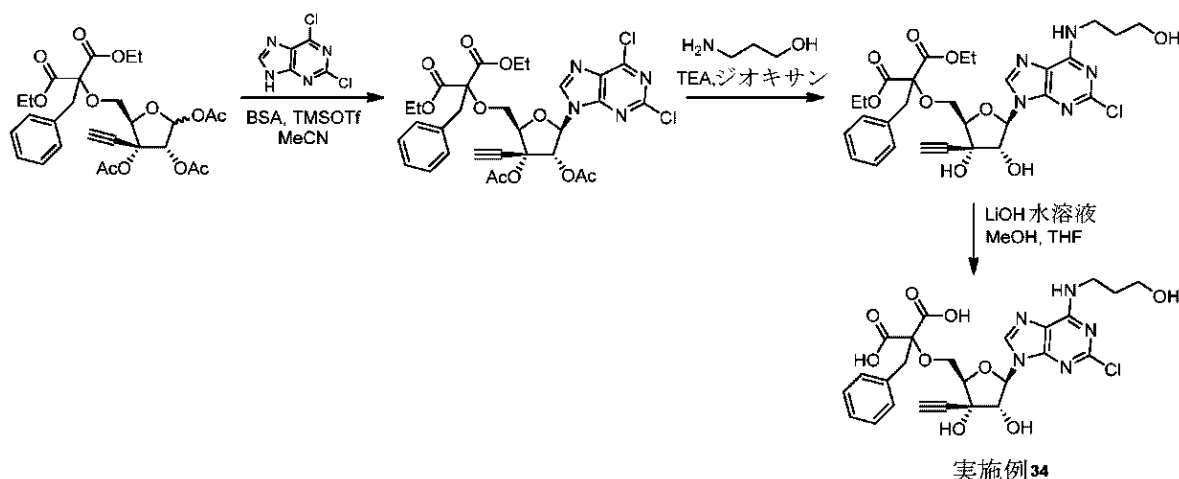
上記の実施例 32 に記載されているように進行させるが、ただしエタノールアミンを i-PrNH₂ で置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.08–7.16 (m, 2H), 6.97–6.99 (m, 1H), 5.99–6.02 (d, J=7.38 Hz, 1H), 5.00–5.02 (d, J=7.35 Hz, 1H), 4.31–4.43 (m, 2H), 4.00–4.12 (m, 2H), 3.40–3.53 (q, J=15.63 Hz, J=5.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.27–1.32 (m, 6H); LC/MS [M+H] = 566.0.

【0365】

実施例 3 4

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化 8 8】



10

【0366】

ステップ 1 :

乾燥 CH_3CN (15 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-9H-プリン (690 mg、3.65 mmol) の溶液に、注射器を介して N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (0.28 mL、1.12 mmol) を添加した。その混合物をアルゴン雰囲気下で 5 分間 95℃ に加熱し、次いで周囲温度に冷却した。この混合物に、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (2 g、3.65 mmol) を添加し、続いて TMSOTf (0.09 mL、0.494 mmol) を添加した。得られた混合物を 95℃ で 2.5 時間加熱した後、これを周囲温度に冷却し、水 (60 mL) 及び EtOAc (60 mL) で希釈した。有機相を、等量の飽和 NaHCO_3 溶液及びブラインで連続して洗浄した。その水相をさらに EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を、乾燥させ (MgSO_4)、濾過して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5~60% EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1.61 g) をオフホワイト色の固体として得た。

30

【0367】

ステップ 2 :

乾燥ジオキサン (1 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (102 mg、0.15 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.02 mL、0.15 mmol) 及び 3-アミノプロパノール (16 mg、0.212 mmol) を添加した。得られた混合物を 1.5 時間攪拌した後、これを水 (15 mL) 及び DCM (15 mL) で希釈して有機相を集めた。その有機層をブライン (15 mL) で洗浄した。その水相をさらに EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを透明な粘稠な油状物として得た。

40

【0368】

50

ステップ 3 :

H₂O (0.2 mL)、MeOH (1 mL) 及び THF (0.28 mL) 中の粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (0.15 mmol) の溶液に、粉末 LiOH-水和物 (43 mg、1.05 mmol) を添加した。その混合物を 4 時間攪拌し、次いで 30 分間超音波処理した。追加の LiOH-水和物 (7 mg) を添加し、超音波処理を 1 時間続けた後、有機揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水 (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) で希釈した。その混合物を 0℃ で冷却し、1 N の HCl 水溶液で pH 約 3 に酸性化した。その有機相を収集し、水相をさらに EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。

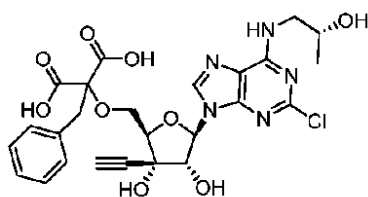
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.19 (bs, 1H), 7.21–7.3 (m, 2H), 7.00–7.10 (m, 3H), 6.00 (d, J=7.36 Hz, 1H), 4.98 (d, J=7.36 Hz, 1H), 4.33 (t, J=3.18 Hz, 1H), 4.02–4.15 (m, 2H), 3.68 (t, J=6.18 Hz, 2H), 3.59–3.72 (m, 2H), 3.47 (d, J=14.95 Hz, 1H), 3.38 (d, J=14.95 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.84–1.95 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 576.0.

【0369】

実施例 35

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

【化 89】



実施例 35

【0370】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを (R)-1-アミノプロパン-2-オールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色固体として得られた。

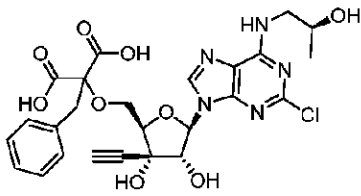
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.19 (bs, 1H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.02–7.10 (m, 3H), 6.01 (d, J=7.38 Hz, 1H), 4.98 (d, J=7.38 Hz, 1H), 4.33 (t, J=3.17 Hz, 1H), 3.99–4.13 (m, 3H), 3.58–3.69 (m, 1H), 3.43 (qt, J=14.64 Hz, 2H), 3.41–3.55 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.24 (d, J=6.30 Hz, 3H); LC/MS [M+H] = 576.0.

【0371】

実施例 36

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-

3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成
【化90】



実施例 36

【0372】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを (S) -1-アミノプロパン-2-オールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色固体として得られた。

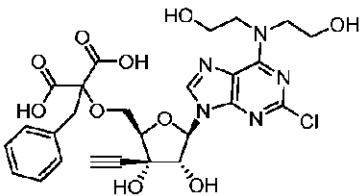
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.19 (bs, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.03–7.10 (m, 3H), 6.00 (d, $J=7.35\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=7.35\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J=3.30\text{ Hz}$, 1H), 3.98–4.13 (m, 3H), 3.59–3.68 (m, 1H), 3.35–3.55 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 1.25 (d, $J=6.30\text{ Hz}$, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 576.0$.

【0373】

実施例 37

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

【化91】



実施例 37

【0374】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンをジエタノールアミンで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 7.22–7.29 (m, 2H), 6.99–7.09 (m, 3H), 6.02 (d, $J=7.33\text{ Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=7.33\text{ Hz}$, 1H), 4.00–4.37 (m, 2H), 4.29–4.34 (m, 2H), 4.03–4.13 (m, 3H), 3.84–3.91 (m, 4H), 3.46 (d, $J=14.92\text{ Hz}$, 1H), 3.37 (d, $J=14.92\text{ Hz}$, 1H), 2.98 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 606.0$.

【0375】

実施例 38

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

10

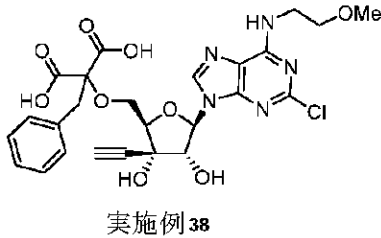
20

30

40

50

【化 9 2】



【0376】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを 2-メトキシエチルアミンで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色固体として得られた。

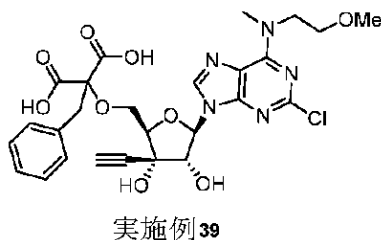
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.17 (bs, 1H), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.01–7.09 (m, 3H), 6.01 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J=3.20$ Hz, 1H), 4.03–4.13 (m, 2H), 3.69–3.79 (m, 2H), 3.62 (t, $J=5.13$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J=14.89$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (d, $J=14.89$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 576.0$.

【0377】

実施例 39

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

【化 9 3】



【0378】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを (2-メトキシエチル)メチルアミンで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

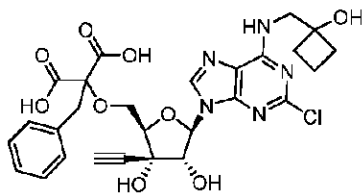
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.18 (bs, 1H), 7.22–7.29 (m, 2H), 6.99–7.09 (m, 3H), 6.02 (d, $J=7.21$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.21$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=3.41$ Hz, 1H), 4.03–4.14 (m, 2H), 3.68 (t, $J=5.42$ Hz, 2H), 3.34–3.49 (m, 7H), 3.36 (s, 3H), 2.99 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 590.0$.

【0379】

実施例 40

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-((1-ヒドロキシシクロブチル)-メチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 9 4】



実施例 40

【0380】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを 1- (アミノメチル) シクロブタノールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色固体として得られた。

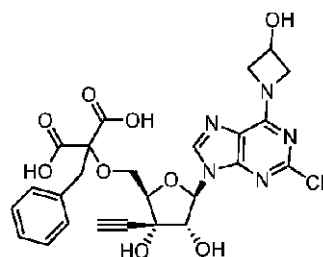
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.18 (bs, 1H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.01–7.09 (m, 3H), 6.01 (d, $J=7.36$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.36$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=3.21$ Hz, 1H), 4.03–4.11 (m, 2H), 3.73–3.79 (m, 2H), 3.36–3.50 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.03–2.21 (m, 4H), 1.59–1.85 (m, 2H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 602.0$.

【0381】

実施例 41

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 9 5】



実施例 41

【0382】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンをアゼチジン-3-オールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

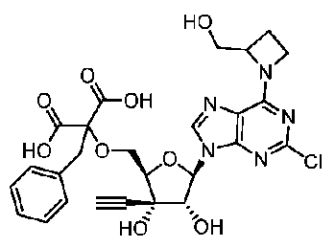
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.29 (bs, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 6.99–7.11 (m, 3H), 6.01 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 4.57–4.82 (m, 3H), 4.33 (t, $J=3.39$ Hz, 1H), 4.14–4.27 (m, 2H), 4.07 (qd, $J=4.04$, 2.92 Hz, 2H), 3.30–3.50 (m, 2H), 2.98 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 574.0$.

【0383】

実施例 42

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニ

ル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成
【化96】



実施例 42

10

【0384】

上記の実施例34に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンをアゼチジン-2-イルメタノールで置き換え、続いてLiOHでエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.17–8.29 (m, 1H), 7.22–7.28 (m, 2H), 7.01–7.12 (m, 3H), 5.98–6.03 (m, 1H), 4.98 (d, $J=7.30\text{Hz}$, 1H), 4.27–4.45 (m, 3H), 4.00–4.13 (m, 3H), 3.83–3.92 (m, 1H), 3.33–3.50 (m, 3H), 2.99 (s, 0.5H), 2.97 (s, 0.5H), 2.49–2.63 (m, 1H), 2.31–2.64 (m, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 588.0$.

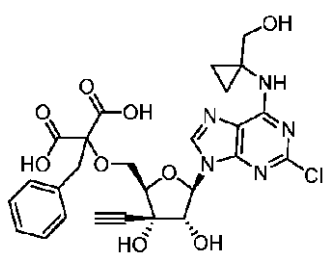
20

【0385】

実施例 43

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(1-(ヒドロキシメチル)-シクロプロピル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成

【化97】



実施例 43

30

【0386】

上記の実施例34に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを(1-アミノシクロプロピル)メタノールで置き換え、続いてLiOHでエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.22–7.32 (m, 2H), 7.02–7.11 (m, 3H), 6.01 (d, $J=7.36\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=7.36\text{Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J=3.24\text{Hz}$, 1H), 4.02–4.14 (m, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.46 (d, $J=15.04\text{Hz}$, 1H), 3.38 (d, $J=15.04\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 1H), 0.88–1.03 (m, 4H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 588.0$.

40

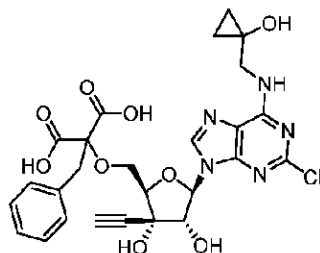
【0387】

50

実施例 4 4

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)-メチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 9 8】



実施例 44

【0388】

上記の実施例 3 4 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを 1-(アミノメチル)シクロプロパノールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

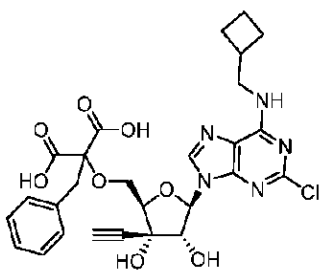
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.08–7.25 (m, 5H), 5.98–6.02 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.93–4.97 (m, 2H), 4.30 (bs, 1H), 3.98–4.10 (m, 2H), 3.71 (bs, 2H), 3.39–3.51 (m, 2H), 3.00–3.13 (s, 1H), 0.71–0.80 (m, 4H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 588.2$.

【0389】

実施例 4 5

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロブチルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 9 9】



実施例 45

【0390】

上記の実施例 3 4 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンをシクロブチルメタンアミンで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.05–7.07 (m, 3H), 5.98–6.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 4.93–4.95 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.31–4.33 (bs, 1H), 4.01–4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.39–3.48 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.66–2.71 (m, 1H), 2.12–2.15 (m, 2H), 1.84–1.97 (m

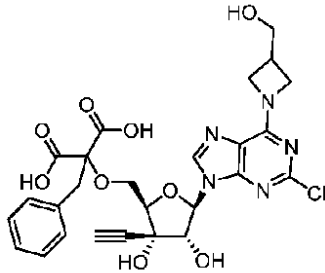
, 4 H) ; LC/MS [M+H] = 586.2.

【0391】

実施例 46

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化100】



実施例 46

【0392】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンをアゼチジン-3-イルメタノールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

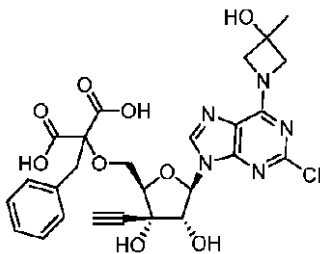
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.05–7.25 (m, 5H), 6.00–6.02 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.93–4.97 (m, 1H), 4.33 (bs, 1H), 3.96–4.11 (m, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.36–3.40 (m, 6H), 2.99 (bs, 2H); LC/MS [M+H] = 588.2.

【0393】

実施例 47

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(3-(ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化101】



実施例 47

【0394】

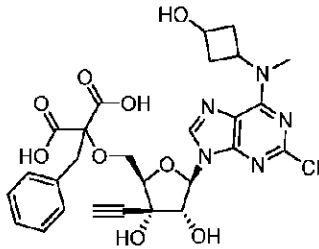
上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを 3-メチルアゼチジン-3-オールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.08–7.25 (m, 5H), 6.00–6.03 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.98–5.01 (m, 1H), 4.33 (bs, 4H), 4.01–4.09 (m, 2H), 3.73 (bs, 1H), 3.35–3.47 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.57 (s, 3H); LC/MS [M+H] = 588.2.

【0395】

実施例 48

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((3-ヒドロキシシクロブチル)-(メチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化102】



実施例 48

10

【0396】

上記の実施例 34 に記載のように進行させるが、ただしプロパノールアミンを 3-(メチルアミノ)シクロブタノールで置き換え、続いて LiOH でエステルを加水分解すると、表題化合物が白色の固体として得られた。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.26 (s, 1H), 6.96–7.28 (m, 5H), 6.02–6.04 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.98–5.02 (m, 1H), 4.33 (bs, 2H), 3.95–4.15 (m, 3H), 3.36–3.51 (m, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.67–2.69 (m, 2H), 2.22–2.25 (m, 2H); LC/MS $[M+H] = 602.2$.

20

【0397】

実施例 49 及び 50

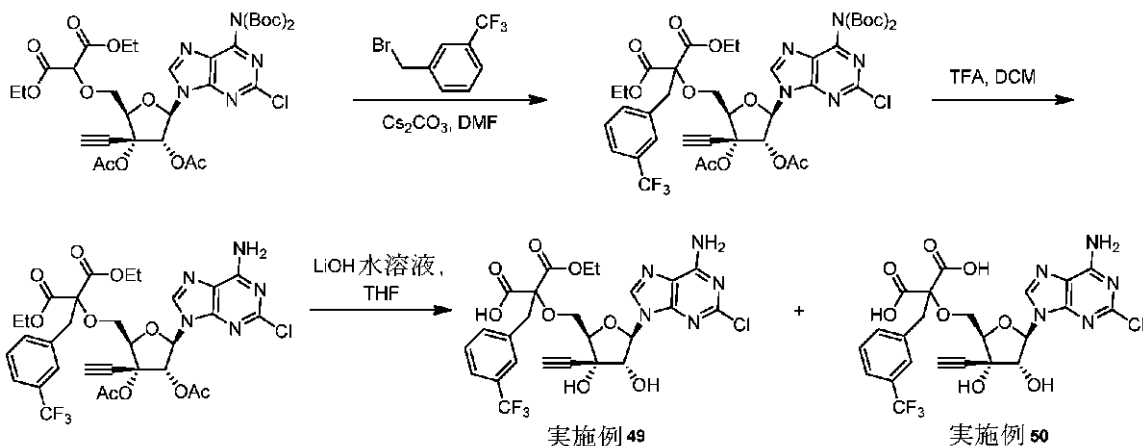
2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)-ベンジル)プロパン酸

30

及び

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

【化103】



実施例 49

実施例 50

40

【0398】

50

上記の実施例 8 に記載のように進行させるが、ただしフランを（3-トリフルオロメチル）ベンゼンで置き換え、分取逆相 HPLC 精製により、両方とも白色固体として表題化合物を得た。

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)-ベンジル)プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.33 (bs, 1H), 7.51-7.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.38-7.40 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 7.21-7.26 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.00-6.04 (m, 1H), 4.98-5.02 (dt, $J=4.7, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.02-4.22 (m, 4H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.02-3.12 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 1.18-1.24 (m, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 614.2$.

10

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

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.52-7.54 (d, $J=9\text{ Hz}$, 2H), 7.37-7.39 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.23-7.25 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.01-6.03 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.97-5.00 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 2H), 3.01 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 586.2$.

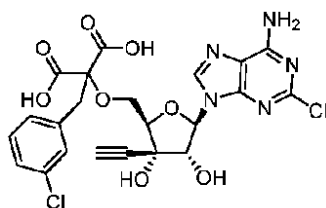
20

【0399】

実施例 51

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

【化104】



実施例 51

30

【0400】

上記の実施例 8 に記載のように進行させるが、ただしフランを 3-クロロベンゼンで置き換えて、分取逆相 HPLC 精製により、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.14-7.15 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.02-6.05 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5.03-5.06 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.35-4.39 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.48-2.54 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 552.1$.

40

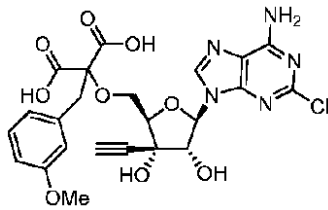
【0401】

実施例 52

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メ

50

トキシ) - 2 - (3-メトキシベンジル) マロン酸の合成
【化105】



実施例 52

【0402】

上記の実施例 8 に記載のように進行させるが、ただしフランを 3-メトキシベンゼンで置き換えて、分取逆相 HPLC 精製により、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 8.40 (s, 1H), 6.96–7.02 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (bs, 2H), 6.59–6.62 (m, 1H), 6.02–6.04 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5.01–5.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.35–4.39 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45–3.50 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.48–2.54 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) 2.22–2.32 (m, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 548.1$.

【0403】

実施例 53

2 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-イルメチル) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成

【化106】



実施例 53

【0404】

上記の実施例 8 に記載のように進行させるが、ただしフランを 3-ビフェニルで置換することにより、分取逆相 HPLC 精製により、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.28–7.43 (m, 9H), 5.99–6.02 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.96–4.98 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.08–4.15 (m, 2H), 3.41–3.57 (m, 2H), 3.04 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 594.2$.

【0405】

実施例 54

2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2 - ((2'-カルボキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) メチル) マロン酸の合成

10

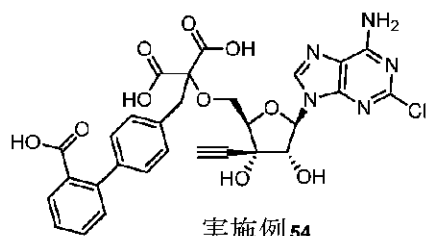
20

30

40

50

【化107】



【0406】

上記の実施例 8 に記載のように進行させるが、ただしフランを 3-メチル [1, 1'-ビフェニル]-2-カルボキシレートで置き換えて、分取逆相 HPLC 精製により、表題化合物を白色固体として得た。

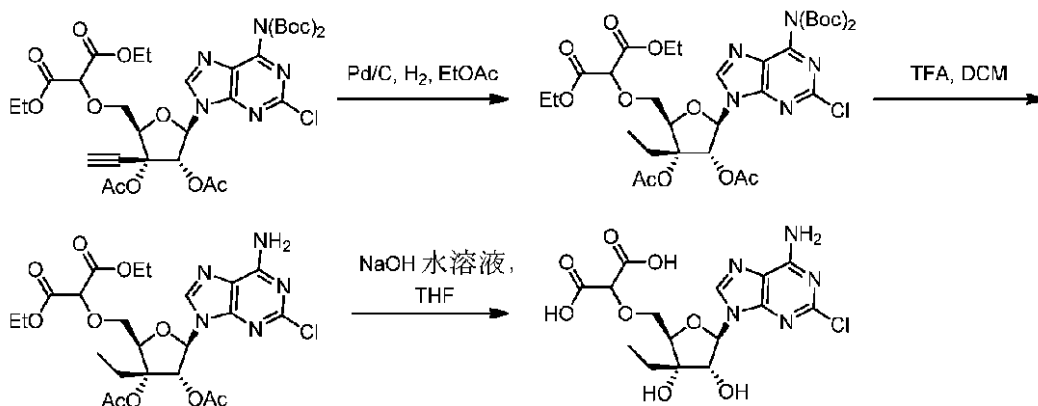
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.71–7.73 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.29–7.48 (m, 4H), 7.14–7.16 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.08–7.10 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 5.99–6.01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 4.88–4.91 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 4.03–4.12 (m, 2H), 3.39–3.57 (m, 2H), 2.99 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 638.2$.

【0407】

実施例 55

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

【化108】



【0408】

ジエチル 2-(((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(N6, N6-ビス-Boc-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (100 mg、0.13 mmol) を、EtOAc (2 mL) に溶解した。その溶液をアルゴンガスで 3 回パージした後、パラジウム炭素 (20 mg、10 重量%) を注意深く添加した。得られたスラリーをアルゴンガスで 3 回パージし、次いで H_2 (バルーン中 1 気圧) 下に置いた。その反応を周囲温度で 70 時間保持した。懸濁液を珪藻土で濾過し、EtOAc (3 × 2 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して油状物にし、次いで、それを DCM (1 mL) に溶解し、続いて TFA (100 μL) を添加した。得られた溶液を一晩保持した後、濃縮した。淡黄色の油状物残渣を THF (1 mL) に溶解し、0 °C で冷却した。この反応混合物

に4MのNaOH(100 μ L)を添加し、その反応物を14時間かけて周囲温度まで温めさせた後濃縮した。その粗残渣を分取逆相HPLCによって精製して、表題化合物を白色固体として得た。

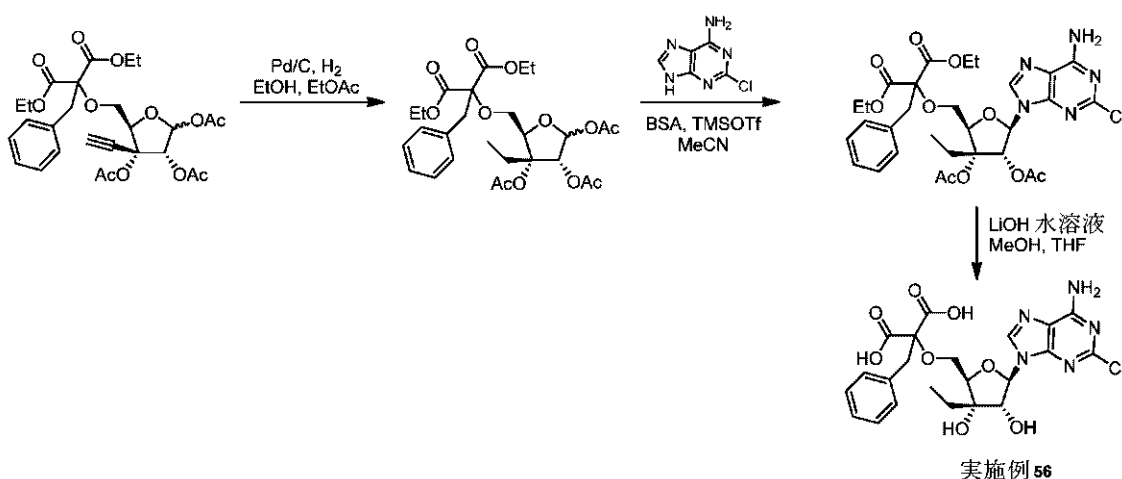
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.90 (s, 1H), 6.09–6.11 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.69–4.72 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.83 (bs, 3H), 1.88–1.95 (m, 3H), 1.06–1.11 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 432.2$.

【0409】

実施例56

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

【化109】



【0410】

ステップ1:

EtOH(5mL)及びEtOAc(5mL)中のジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(1.0mmol, 549mg)及びパラジウム炭素(100mg, 10重量%)の混合物を、 H_2 雰囲気下で24時間攪拌した後、珪藻土で濾過し、EtOAc(3 $\times$ 5mL)ですすいだ。濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得た。

【0411】

ステップ2-3:

上記の実施例7に記載されているように進行させるが、ただしジエチル2-(ピリジン-4-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを、ジエチル2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネートで置き換え、続いてエステルの加水分解により、表題化合物を、分取逆相HPLC精製によって白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H), 7.04–7.09 (m, 3H), 6.01–6.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.63–4.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.21 (bs, 1H), 3.76–3.96 (m, 2H), 3.39–3.52 (m,

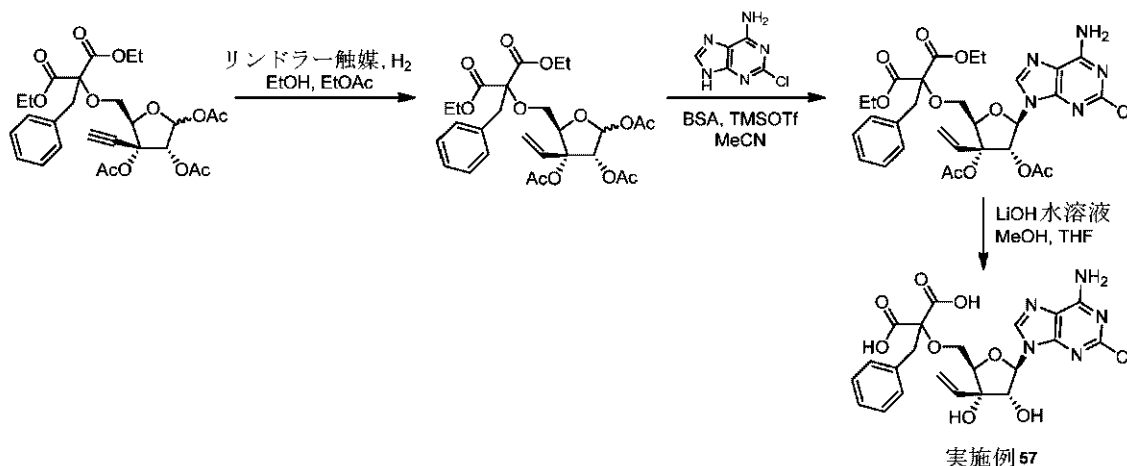
2 H), 1.76–1.83 (m, 2 H), 0.98–1.03 (t, J = 7 Hz, 3 H); LC/MS [M+H] = 522.2

【0412】

実施例 57

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

【化110】



【0413】

ステップ 1:

EtOH (5 mL) 及び EtOAc (5 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (525 mg, 0.96 mmol) 及び Lindlar 触媒 (105 mg, 5 重量%) の混合物を、H₂ 雰囲気下で 24 時間攪拌した後、珪藻土で濾過し、EtOAc (3×5 mL) ですすいだ。その濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを得た。

【0414】

ステップ 2-3:

上記の実施例 7 に記載されているように進行させるが、ただしジエチル 2-(ピリジン-4-イルメチル)-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-ビニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネートと置き換え、続いてエステルの加水分解により、表題化合物を分取逆相 HPLC 精製によって白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.21–7.22 (m, 2H), 7.06–7.11 (m, 3H), 6.14–6.23 (m, 1H), 6.08–6.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.55–5.61 (m, 1H), 5.25–5.29 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.14 (bs, 1H), 3.91–3.94 (m, 1H), 3.62–3.65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.50–3.55 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 520.1.

【0415】

実施例 58

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラ

10

20

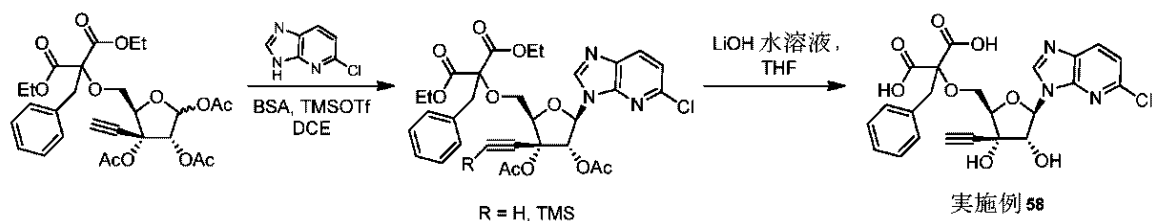
30

40

50

ヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化111】



【0416】

ステップ1:

乾燥ジクロロエタン (3.5 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (175 mg、0.319 mmol) のアノマー混合物の溶液に、5-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (65 mg、0.422 mmol) を添加し、続いてN, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA) (0.28 mL、1.12 mmol) を、シリンジで添加した。その混合物をアルゴン雰囲気下で95℃で1時間加熱した後、周囲温度に冷却し、続いてシリンジを介してTMSOTf (0.09 mL、0.494 mmol) を添加した。得られた混合物を、95℃で5時間加熱した後、これを放冷し、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。その有機相を等量の飽和NaHCO₃溶液及びブラインで連続して洗浄した。その水相をさらにEtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取TLC (ヘキサン中55% EtOAc) により精製して、極性の低いジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-3-((トリメチルシリル)エチニル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (44 mg) を粘稠な油状物として、及び所望のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (22 mg) を粘性油状物として得た。

【0417】

ステップ2:

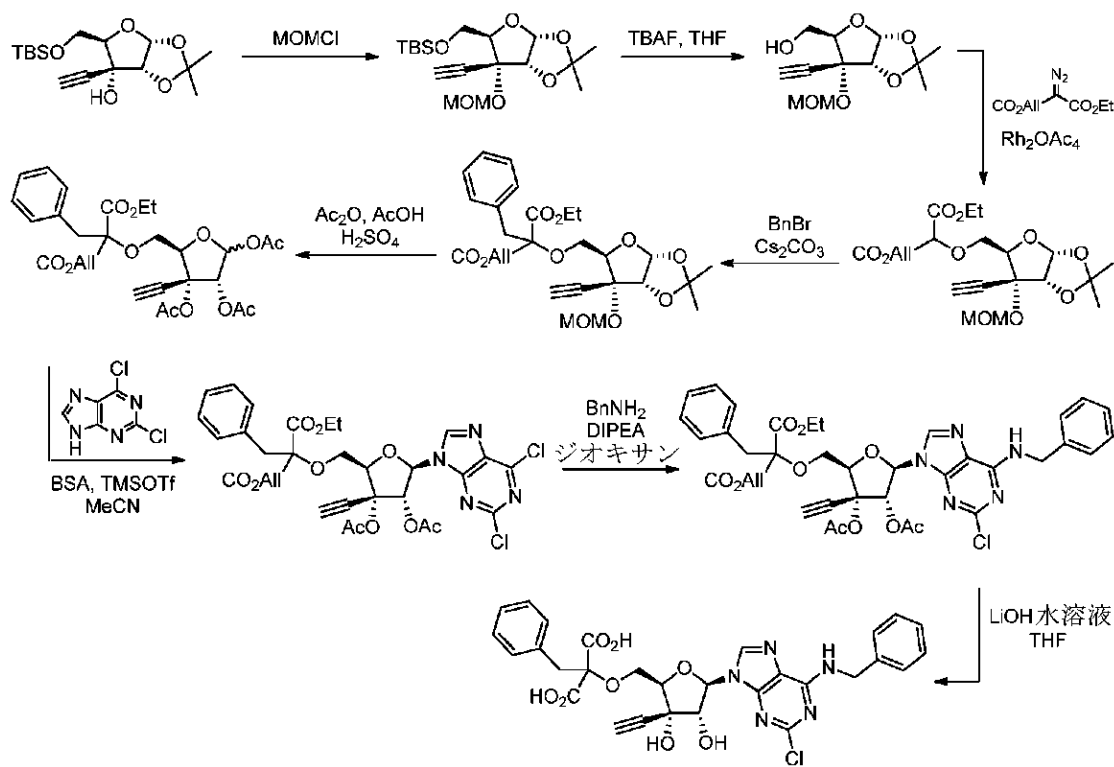
THF (0.6 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (22 mg、0.034 mmol) の溶液に、1NのLiOH水溶液 (0.24 mL) を添加した。追加の1NのLiOH水溶液 (0.58 mL) は、定期的な超音波処理と撹拌とを組み合わせ、2日間にわたって適用した。その反応混合物を濃縮し、水 (10 mL) 及びEtOAc (10 mL) で希釈した。その反応混合物を0℃で冷却し、1NのHCl水溶液でpH約3に酸性化した。その層を分離し、水層をさらにEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。その粗残渣を、分取逆相HPLCによって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.63 (bs, 1H), 8.01 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.21 (d, J=7.33 Hz, 1H), 5.04 (d, J=7.33 Hz, 1H), 4.34 (t, J=3.02 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.48 (d, J=12.53 Hz, 1H), 3.37 (d, J=12.53 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 502.0.

【0418】

実施例 59

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

【化112】



実施例 59

【0419】

ステップ 1:

無水THF (150 mL) 中の水素化ナトリウム (60%、ミネラル分散液; 1.91 g、47.7 mmol) の懸濁液を0℃に冷却し、THF (50 mL) 中の (3aR, 5R, 6R, 6aR)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-エチニル-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキサソール-6-オール (10 g、30.4 mmol) の第2の溶液で15分にわたって処理した。0℃で15分間攪拌した後、その混合物を室温に温め、さらに1.5時間攪拌した。次に、混合物を0℃に冷却し、MOMCl (6.81 mL、80.7 mmol、2.6当量) で処理し、滴下添加した。一旦、添加が完了したら、冷却浴を取り外し、室温で2時間攪拌を続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) をゆっくりと加えることにより反応をクエンチし、水で洗浄し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の30%酢酸エチル) により精製して、tert-ブチル-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-6-(メトキシ-メトキシ)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキサソール-5-イル)メトキシ)ジメチルシラン (9.95 g、収率88%) を白色固体として得た。

【0420】

ステップ 2:

上記のアルコール (9.8 g、26.3 mmol) の無水THF (100 mL) 溶液を0℃に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1NのTHF溶液 (37 mL、36.8 mmol、1.4当量) で15分にわたって処理した。添加が完了した後、その反応物を室温に温め、3時間攪拌した。反応が完了したら (3時間)、揮発性物質を濃縮して粘

稠な残留油状物を得、これをジクロロメタン（5 mL）に溶解し、シリカゲルカラム（約 300 cc）に直接ロードし、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン～50%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出して（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-エチニル-6-（メトキシメトキシ）-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-イル）メタノール（6.18 g、91%収率）を白色固体として得た。

【0421】

ステップ3：

上記のアルコール（175 mg、0.678 mmol）の無水ベンゼン（8 mL）及び1-エチル3-（プロプ-1-エン-1-イル）2-ジアゾマロネート（188 mg、0.949 mmol）の溶液を、酢酸ロジウム（II）（5.8 mg、0.013 mmol、0.02当量）で処理して、60～65℃に2時間温める。一旦、完了すれば、溶液を濃縮し、ジクロロメタン（1.5 mL）に溶解し、シリカゲルカラム（約100 cc）に直接ロードし、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、（ヘキサン中0-50%酢酸エチル）で溶出して、1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-（（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-エチニル-6-（メトキシメトキシ）-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-イル）メトキシ）マロネート（252 mg、87%）（異性体の混合物）を淡黄色の油状物として得た。

【0422】

ステップ4：

窒素下で、無水DMF（8 mL）中の、前のステップ由来のマロネート（250 mg、0.583 mmol）及び臭化ベンジル（0.42 mL、3.5 mmol、6当量）の溶液を、炭酸セシウム（760 mg、2.33 mmol）で処理し、室温で4時間撹拌した。完了したら、その反応物をセライトパッドで濾過し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残留油状物をジクロロメタン（2 mL）に溶解し、ヘキサン中の30%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラム（約100 cc）にロードして、1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-ベンジル-2-（（（3aR, 5R, 6R, 6aR）-6-エチニル-6-（メトキシメトキシ）-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-イル）メトキシ）マロネート（261 mg、86%）（異性体の混合物）を、淡黄色の油状物として得た。

【0423】

ステップ5：

窒素下で、酢酸（3.9 mL）中の最後のステップ（500 mg、0.964 mmol）由来のアセトニドの水冷（14～17℃）溶液を、無水酢酸（0.965 mL、10.3 mmol、10.7当量）、及び濃硫酸（410 μ L、0.326 mmol、0.34当量）で処理した。得られた溶液を4時間撹拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機溶液を重炭酸ナトリウム（水性、飽和；100 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過して真空中で濃縮した。残留油状物を、ジクロロメタン（2 mL）に溶解し、Biotageフラッシュクロマトグラフィーシステムで精製し、ヘキサン～50%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出した。1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-ベンジル-2-（（（2R, 3R, 4R）-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-マロネート（420 mg、8%）のジアステレオマー混合物（シリカゲルクロマトグラフィー、40Gシリカゲルカラムで分離可能なアノマー）を透明な油状物として単離した。

【0424】

ステップ6：

無水アセトニトリル（5 mL）中の2, 6-ジクロロアデニン（143 mg、0.76 mmol、1.01当量）及びN, O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（0.24 mL、0.97 mmol、1.29当量）の懸濁液を、無水アセトニトリル（15 mL

10

20

30

40

50

）中の1-エチル3-((E)-プロプ-1-エン-1-イル)2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロネート(143mg、0.75mmol)の第2の溶液で処理し、続いてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(0.18mL、1.0mmol、1.33当量)を滴下添加した。添加が完了した後、反応物を50℃に18時間温め、次いで室温に冷却した。(反応は淡黄色で始まり、4時間後に透明な琥珀色に変わる)。一旦、完了したら、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、その混合物を10分間攪拌した。次いで、粗生成物を酢酸エチル(3×30mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して濃縮する。その残渣をジクロロメタンに溶解し、Biotageフラッシュクロマトグラフィースystemで精製し、ヘキサン〜50%酢酸エチル含有ヘキサンで溶出し、1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(異性体の混合物として)を、白色固体として得た(400mg、77%収率)。

【0425】

ステップ7:

無水ジオキサン(2mL)中の1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート(80mg、0.116mmol)の溶液を0℃に冷却し、DIPEA(30μL、0.174mmol、1.5当量)及びベンジルアミン(13μL、0.116mmol、1当量)で処理した。添加が完了したら、一晩(18時間)攪拌を続けながら、溶液を室温まで温めた。その混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。その有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の50%酢酸エチルで溶出するBiotageフラッシュクロマトグラフィにより精製して、1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(異性体の混合物として、約1:1)を、白色固体として得た(75mg、85%収率)。

【0426】

ステップ8:

THF(1mL)中の、最後のステップ由来の1-エチル3-プロプ-1-エン-1-イル2-ベンジル-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(70mg、0.092mmol)の溶液を、LiOH溶液(31mg、1.35mmol、15当量; 1mLの水中)で処理し、一晩攪拌した。得られた溶液を、2N HClでpH3に酸性化し、得られた懸濁液を10分間攪拌し、次いで濾過し、冷水で洗浄して乾燥させた。表題化合物を白色固体として単離した(50mg、89%収率)。

^1H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 7.98(s, 1H), 7.25-6.84(m, 10H), 5.85(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.63(s, 2H), 4.54(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.17(t, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.88(qd, $J=10.3, 3.3\text{Hz}$, 2H), 3.36-3.16(m, 2H), 2.49(s, 1H). HPLC: 9.97分、97.0%. ESI-MS(m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する[M] $^+$ 計算値608.15; 実測値608.1.

【0427】

実施例60

10

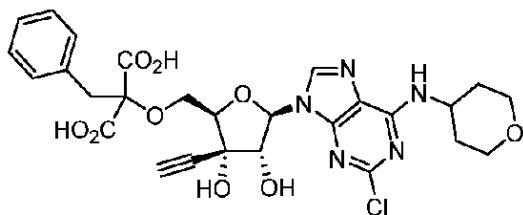
20

30

40

50

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成【化113】



実施例 60

【0428】

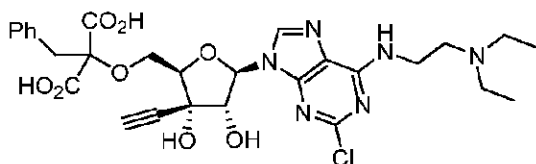
ステップ7で、ベンジルアミンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.09 (s, 1H), 7.18–7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=12.1$, 7.2 Hz, 3H), 5.90 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=3.1$ Hz, 2H), 4.00–3.89 (m, 4H), 3.51 (td, $J=11.6$, 2.2 Hz, 2H), 3.42–3.330 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.94 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.57 (td, $J=11.2$, 3.5 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する $[\text{M}]^+$ の計算値 602.16; 実測値 602.5.

【0429】

実施例 61

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((2-(ジエチルアミノ)エチル)-アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロン酸の合成【化114】



実施例 61

【0430】

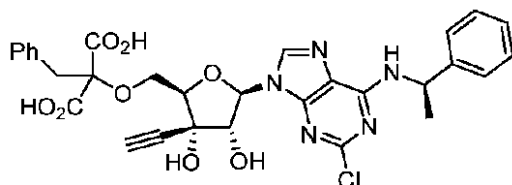
ステップ7で、ベンジルアミンの代わりにN1, N1-ジエチルエタン-1, 2-ジアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載した方法と同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.23–7.03 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.96 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J=6.7$, 2.7 Hz, 1H), 3.83–3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.30–3.15 (m, 6H), 3.06–2.97 (m, 2H), 1.26–1.12 (m, 6H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 617.20; 実測値 617.5.

【0431】

実施例 6 2

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((R)-1-フェニルエチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化115】



実施例 62

【0432】

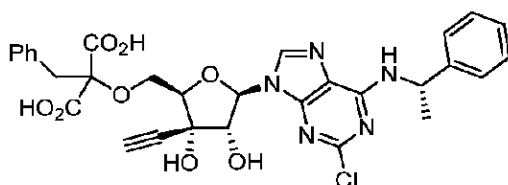
ステップ7においてベンジルアミンの代わりに(R)-1-フェニルエタン-1-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.25 (s, 1H), 7.44–7.27 (m, 4H), 7.23–6.94 (m, 6H), 5.91 (dd, $J=6.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.98–3.83 (m, 2H), 3.32 (dd, $J=6.3, 1.7$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 1.59 (dd, $J=6.9, 1.7$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 622.16; 実測値 622.1.

【0433】

実施例 6 3

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-1-フェニルエチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化116】



実施例 63

【0434】

ステップ7においてベンジルアミンの代わりに(S)-1-フェニルエタン-1-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

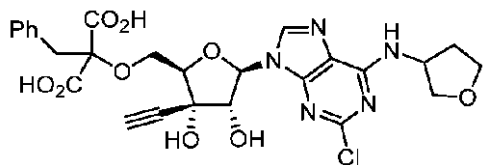
^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.11 (s, 1H), 7.40–7.28 (m, 4H), 7.23–6.93 (m, 6H), 5.90 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.35–4.22 (m, 1H), 3.99 (t, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.42–3.25 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.58 (d, $J=6.9$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 622.16; 実測値 622.2.

【0435】

実施例64

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

【化117】



実施例 64

10

【0436】

ステップ7で、ベンジルアミンの代わりにテトラヒドロフラン-3-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.10 (s, 1H), 7.19–6.92 (m, 5H), 5.90 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.94 (tp, $J=7.0, 4.0, 3.3$ Hz, 3H), 3.70 (dt, $J=9.4, 3.6$ Hz, 2H), 3.43–3.24 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.29 (dq, $J=13.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.93 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 588.14; 実測値 588.3.

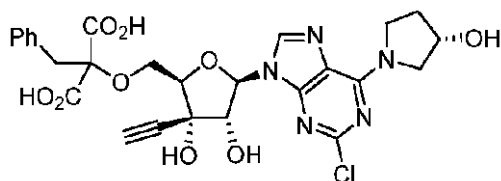
20

【0437】

実施例65

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロン酸の合成

【化118】



実施例 65

30

【0438】

ステップ7において、ベンジルアミンの代わりに(S)-ピロリジン-3-オールを使用したことを除いて、実施例59に記載されたものと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.10 (s, 1H), 7.22–6.92 (m, 5H), 5.92 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.55–4.48 (m, 2H), 4.29 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.25–3.85 (m, 4H), 3.80–3.65 (m, 2H), 3.35–3.24 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.08–1.98 (m, 2H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 588.14; 実測値 588.2.

40

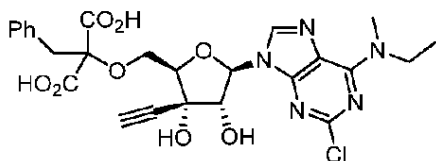
【0439】

実施例66

50

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

【化119】



実施例 66

10

【0440】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにN-メチルエタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.05 (s, 1H), 7.24–7.02 (m, 5H), 5.92 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=4.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=8.5, 4.0$ Hz, 2H), 3.44–3.30 (m, 2H), 3.10–2.85 (m, 7H), 2.53 (s, 1H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 560.15; 実測値 560.5.

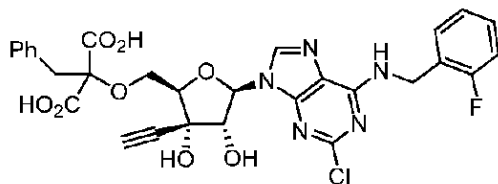
20

【0441】

実施例 67

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

【化120】



実施例 67

30

【0442】

ステップ7でベンジルアミンの代わりに(2-フルオロフェニル)メタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.29 (s, 1H), 7.47–7.36 (m, 1H), 7.26–6.94 (m, 8H), 5.94 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.82–4.76 (m, 2H), 4.60 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.35–4.23 (m, 1H), 3.98–3.84 (m, 2H), 3.44–3.30 (m, 2H), 2.46 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 626.14; 実測値 626.7.

40

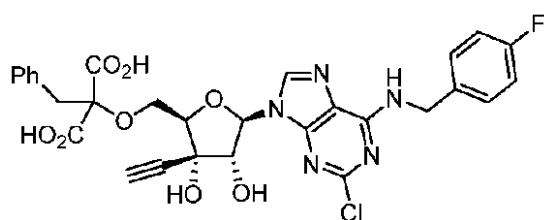
【0443】

実施例 68

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(4-フルオロベンジル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジ

50

ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化121】



実施例68

【0444】

ステップ7でベンジルアミンの代わりに(4-フルオロフェニル)メタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

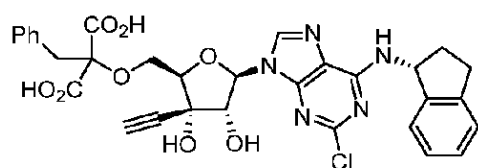
^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.49 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=8.4, 5.3$ Hz, 2H), 7.24–6.89 (m, 7H), 5.97 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.63 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.7–4.28 (m, 1H), 4.06–3.87 (m, 2H), 3.46–3.26 (m, 2H), 2.54 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 626.14; 実測値 626.4.

【0445】

実施例69

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化122】



実施例69

【0446】

ステップ7においてベンジルアミンの代わりに(R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.30 (s, 1H), 7.29–6.97 (m, 9H), 5.95 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.94–3.73 (m, 2H), 3.40–3.31 (m, 2H), 3.07 (ddd, $J=14.0, 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.89 (dt, $J=15.8, 7.7$ Hz, 1H), 2.69–2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.00 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 634.16; 実測値 634.8.

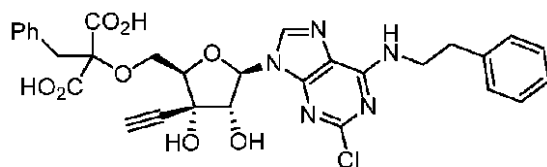
【0447】

実施例70

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(フェ

ネチルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成

【化123】



実施例 70

【0448】

ステップ7でベンジルアミンの代わりに2-フェニルエタン-1-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

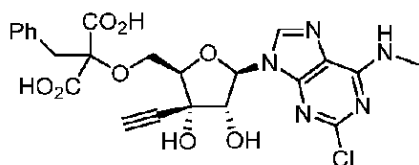
^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=5:1$) δ 8.14 (s, 1H), 7.26–6.91 (m, 10H), 5.91 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.45–3.29 (m, 2H), 2.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.52 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 622.16; 実測値 622.5.

【0449】

実施例 71

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

【化124】



実施例 71

【0450】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにメチルアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.29–7.20 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 3H), 5.99 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.11–4.01 (m, 2H), 3.49–3.34 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 532.12; 実測値 532.1.

【0451】

実施例 72

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成

10

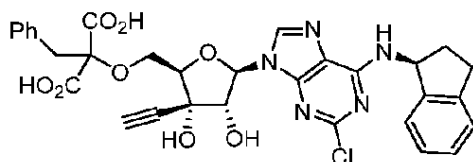
20

30

40

50

【化 1 2 5】



実施例 72

【0 4 5 2】

ステップ 7 においてベンジルアミンの代わりに (S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

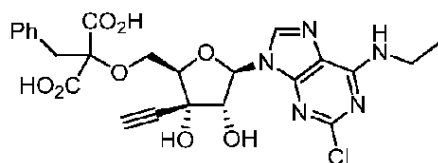
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.41–7.13 (m, 6H), 7.04 (t, $J=3.5$ Hz, 3H), 6.01 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.88–5.76 (m, 1H), 4.99 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=5.5, 3.3$ Hz, 2H), 3.53–3.34 (m, 2H), 3.13–3.05 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.99–2.87 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=12.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=12.8, 7.7$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 634.16; 実測値 634.5.

【0 4 5 3】

実施例 73

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

【化 1 2 6】



実施例 73

【0 4 5 4】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにエチルアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

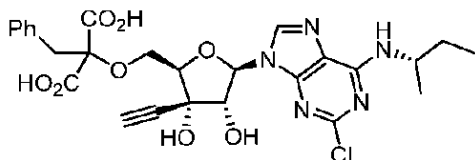
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.40–7.19 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 3H), 5.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.14–3.98 (m, 2H), 3.57 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.49–3.33 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 546.13; 実測値 546.1.

【0 4 5 5】

実施例 74

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

【化 1 2 7】



実施例 74

【0 4 5 6】

ステップ 7 においてベンジルアミンの代わりに (S) -ブタン-2-アミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載されたものと同様の方法で表題化合物を調製した。

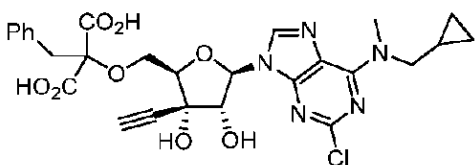
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.32–7.15 (m, 2H), 7.14–6.98 (m, 3H), 5.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.14–3.97 (m, 2H), 3.53–3.33 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.63 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 574.16; 実測値 574.1.

【0 4 5 7】

実施例 75

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((シクロプロピルメチル)-(メチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 2 8】



実施例 75

【0 4 5 8】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに 1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.36–7.18 (m, 2H), 7.03 (dd, $J=5.2, 2.0$ Hz, 3H), 6.00 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=4.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.07 (qd, $J=10.2, 3.5$ Hz, 2H), 3.52–3.31 (m, 7H), 2.98 (s, 1H), 1.20–1.12 (m, 1H), 0.54 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 2H), 0.45–0.30 (m, 2H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 586.16; 実測値 586.9

【0 4 5 9】

実施例 76

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

10

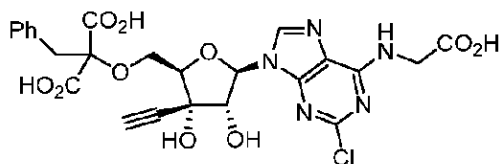
20

30

40

50

【化 1 2 9】



実施例 76

【0 4 6 0】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに 2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミドを使用したことを除いて、実施例 59 に記載の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。

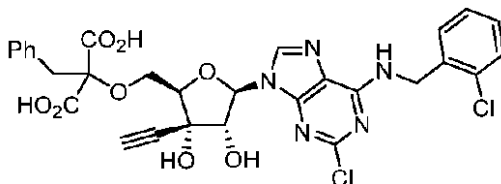
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.38–7.14 (m, 2H), 7.12–6.98 (m, 3H), 6.11 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=4.7$, 4.0 Hz, 2H), 4.09–4.02 (m, 2H), 3.54–3.33 (m, 2H), 2.97 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_{10}$ に対する $[M]^+$ 計算値 574.11; 実測値 574.1.

【0 4 6 1】

実施例 77

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

【化 1 3 0】



実施例 77

【0 4 6 2】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに (2-クロロフェニル)-メタンアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.99 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.98 (s, 1H). LC-MS: $m/z=597$ ($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$); $m/z=292$ (M -リボースフラグメント)。

【0 4 6 3】

実施例 78

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

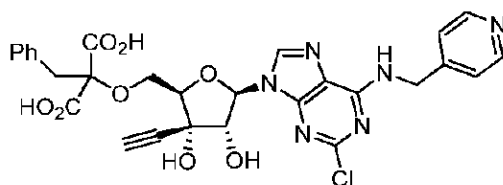
20

30

40

50

【化 1 3 1】



実施例 78

【0 4 6 4】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにピリジン-4-イルメタンアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

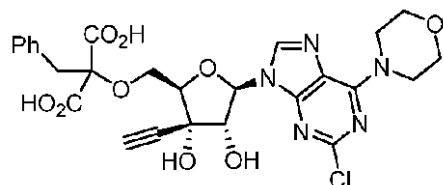
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.08 (bs, 1H), 8.73 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 5.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.27 (m, 2H). HPLC: 室温 = 5.74 分、97.7%. LC-MS: $m/z = 610$ (M^+); $m/z = 261$ (M -リボースフラグメント)。

【0 4 6 5】

実施例 79

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-モルホリノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 3 2】



実施例 79

【0 4 6 6】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにモルホリンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 2.99 (s, 1H). HPLC: 8.16 分、98.2%. LC-MS: $m/z = 588$ (M^+), 544 ($M-\text{CO}_2\text{H}$), $m/z = 240$ (M -リボースフラグメント)。

【0 4 6 7】

実施例 80

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(アゼパン-1-イル)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸の合成

10

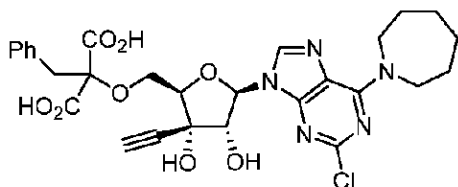
20

30

40

50

【化 1 3 3】



実施例 80

【0 4 6 8】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにアゼパンを使用したことを除いて、実施例 5 9 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

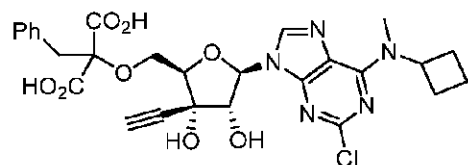
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 5.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.29 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.59 (m, 4H). HPLC: 9.67 分, 98.1%. LC-MS: $m/z=600$ (M^+), $m/z=556$ ($M-\text{CO}_2\text{H}$), $m/z=252$ (M -リボースフラグメント)。

【0 4 6 9】

実施例 8 1

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

【化 1 3 4】



実施例 81

【0 4 7 0】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに N-メチルシクロブタンアミンを使用したことを除いて、実施例 5 9 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

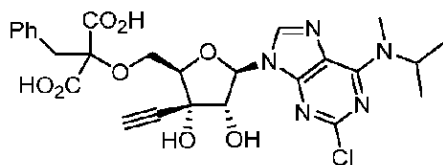
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.0$, 2.6 Hz, 2H), 6.99 (m, 3H), 5.99 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.96 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=4.1$, 2.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=10.2$, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=10.2$, 2.9 Hz, 1H), 3.45-3.31 (m, 5H), 2.96 (s, 1H), 2.35 (q, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.87-1.63 (m, 2H); HPLC: 9.45 分, 98.9%. LC-MS: $m/z=587$ (M^+), 543 ($M-\text{CO}_2\text{H}$), $m/z=238$ (M -リボースフラグメント)。

【0 4 7 1】

実施例 8 2

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピル(メチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 3 5】



実施例 82

【0 4 7 2】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにN-メチルプロパン-2-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

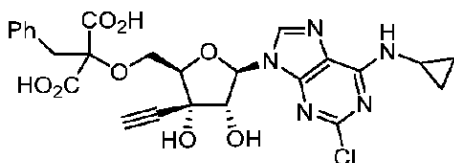
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=7.3$, 2.2 Hz, 2H), 7.03–6.94 (m, 3H), 5.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=4.0$, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (qd, $J=10.2$, 3.5 Hz, 2H), 3.45–3.31 (m, 6H), 2.96 (s, 1H), 1.25 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); HPLC: 9.08分、99.9%. LC-MS: $m/z=575$ (M+H), 531 (M-CO₂H), $m/z=226$ (M-リボースフラグメント)。

【0 4 7 3】

実施例 83

2-ベンジル-2-(((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2-クロロ-6 - (シクロプロピルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成

【化 1 3 6】



実施例 83

【0 4 7 4】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにシクロプロパンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=6.7$, 2.8 Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.10–3.97 (m, 2H), 3.49–3.30 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 0.92–0.78 (m, 2H), 0.66–0.54 (m, 2H); HPLC: 7.83分、99.1%. LC-MS: $m/z=559$ (M+H)。

【0 4 7 5】

実施例 84

2-ベンジル-2-(((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2-クロロ-6 - ((ピリジン-3-イルメチル) アミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成

10

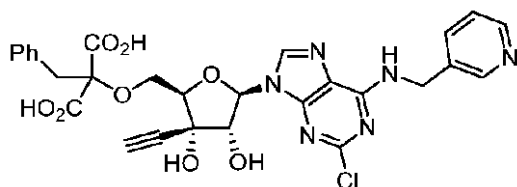
20

30

40

50

【化 1 3 7】



実施例 84

【0 4 7 6】

ステップ 7 において、ベンジルアミンの代わりにピリジン-3-イルメタンアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で、表題化合物を調製した。

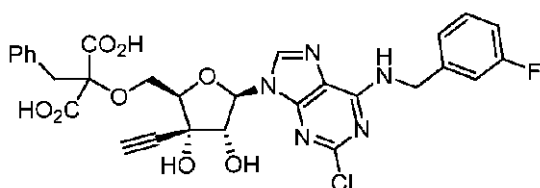
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.1, 5.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=6.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.07–6.90 (m, 3H), 5.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.29 (t, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.04 (qd, $J=10.2, 3.4$ Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.97 (s, 1H); HPLC: 5.82 分、99.9%. LC-MS: $m/z=261$ (M-リボースフラグメント)。

【0 4 7 7】

実施例 85

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

【化 1 3 8】



実施例 85

【0 4 7 8】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに (3-フルオロフェニル)メタンアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

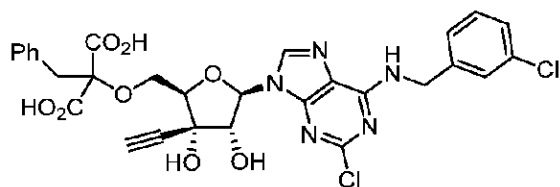
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.32 (td, $J=8.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.24–7.16 (m, 3H), 7.12 (dd, $J=9.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.06–6.78 (m, 4H), 5.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.29 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.03 (qd, $J=10.3, 3.5$ Hz, 2H), 3.47–3.26 (m, 2H), 2.97 (s, 1H); HPLC: 9.04 分、99.5%. LC-MS: $m/z=627$ (M+H), 583 (M-CO₂H), $m/z=278$ (M-リボースフラグメント)。

【0 4 7 9】

実施例 86

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((3

ークロロベンジル) アミノ) - 9 H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロン酸の合成
【化139】



実施例 86

10

【0480】

ステップ7でベンジルアミンの代わりに(3-クロロフェニル)メタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34–7.05 (m, 5H), 6.98 (m, 3H), 5.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.29 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.09–3.87 (m, 2H), 3.46–3.31 (m, 2H), 2.97 (s, 1H); HPLC: 9.45分、98.3%. LC-MS: $m/z=643$ (M+H), 598 (M-CO₂H), $m/z=294$ (M-リボースフラグメント).

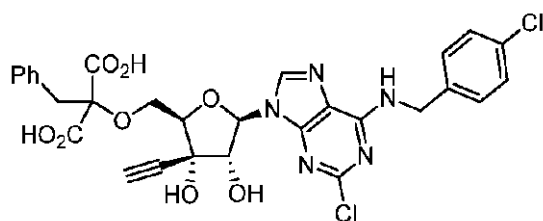
20

【0481】

実施例 87

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

【化140】



実施例 87

30

【0482】

ステップ7でベンジルアミンの代わりに(4-クロロフェニル)メタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=6.8, 2.8$ Hz, 2H), 7.02–6.96 (m, 3H), 5.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.29 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.03 (qd, $J=10.2, 3.4$ Hz, 2H), 3.46–3.30 (m, 2H), 2.96 (s, 1H); HPLC: 9.50分、98.7%. LC-MS: $m/z=643$ (M+H), 598 (M-CO₂H), $m/z=294$ (M-リボースフラグメント).

40

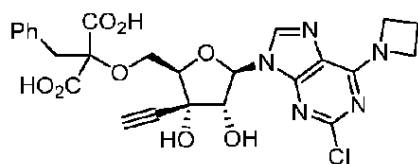
【0483】

実施例 88

50

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(アゼチジン-1-イル)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸の合成

【化141】



実施例 88

10

【0484】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにアゼチジンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.24–7.08 (m, 2H), 7.10–6.85 (m, 3H), 5.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.29 (dd, $J=4.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=10.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=10.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.51 (q, $J=7.7$ Hz, 2H); HPLC: 7.58分、99.5%. LC-MS: $m/z=558$ (M+H), 554 (M-CO₂H), $m/z=210$ (M-リボースフラグメント).

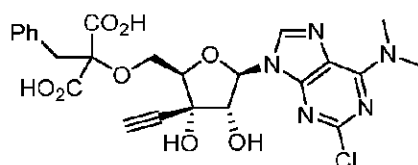
20

【0485】

実施例 89

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

【化142】



実施例 89

30

【0486】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにジメチルアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 2H), 7.05–6.89 (m, 3H), 5.98 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=4.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.04 (qd, $J=10.2, 3.5$ Hz, 2H), 3.55–3.31 (m, 8H), 2.95 (s, 1H); HPLC: 8.16分、99.9%. LC-MS: $m/z=546$ (M+H), 502 (M-CO₂H), $m/z=198$ (M-リボースフラグメント).

40

【0487】

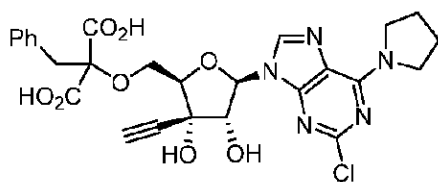
実施例 90

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシ

50

テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化143】



実施例 90

【0488】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにピロリジンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

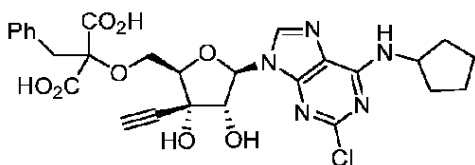
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=7.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.03–6.76 (m, 3H), 5.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=4.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.15–3.86 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.41 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.02 (m, 4H); HPLC: 8.42分、95.6%. LC-MS: $m/z=573$ ($M+H$), 529 ($M-\text{CO}_2\text{H}$), $m/z=224$ (M -リボースフラグメント)。

【0489】

実施例 91

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化144】



実施例 91

【0490】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにシクロペンタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=6.7, 2.9$ Hz, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.96 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.28 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.43 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.19–1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.72–1.64 (m, 2H), 1.62–1.52 (m, 2H); HPLC: 9.06分、98.9%. LC-MS: $m/z=587$ ($M+H$), 543 ($M-\text{CO}_2\text{H}$), $m/z=238$ (M -リボースフラグメント)。

【0491】

実施例 92

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

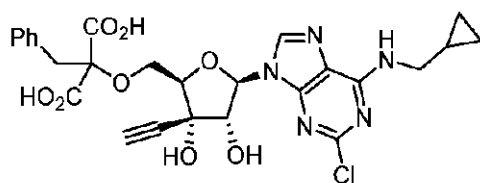
20

30

40

50

【化 1 4 5】



実施例 92

【0 4 9 2】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにシクロプロピルメタンアミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

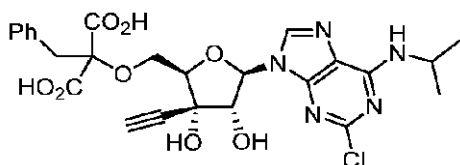
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.18 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.12–6.68 (m, 3H), 5.92 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.98 (qd, $J=10.3, 3.2$ Hz, 2H), 3.50–3.04 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.52 (m, 2H), 0.26 (m, 2H); HPLC: 8.52 分、97.7%. LC-MS: $m/z = 572$ (M+H), 528 (M-CO₂H), $m/z = 224$ (M-リボースフラグメント)。

【0 4 9 3】

実施例 93

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 4 6】



実施例 93

【0 4 9 4】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにプロパン-2-アミンを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.23–7.12 (m, 2H), 7.09–6.78 (m, 3H), 5.91 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.42 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.35–3.22 (m, 3H), 2.56 (s, 1H), 1.24 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); HPLC: 8.39 分、98.9%. LC-MS: $m/z = 560$ (M+H), 516 (M-CO₂H), $m/z = 212$ (M-リボースフラグメント)。

【0 4 9 5】

実施例 94

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

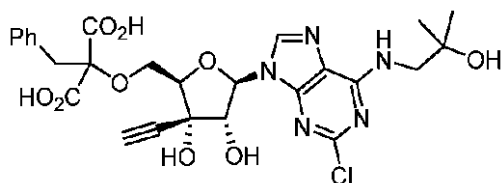
20

30

40

50

【化 1 4 7】



実施例 94

【0 4 9 6】

10

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに 1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H) 7.24–7.22 (m, 2H) 7.03–7.01 (m, 3H) 5.97 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.95 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.28 (t, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H) 4.05–4.03 (m, 2H) 3.72–3.69 (m, 2H) 3.48–3.31 (m, 2H) 2.97 (s, 1H) 1.24 (s, 6H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する $[\text{M}]^-$ 計算値 589.98; 実測値 588.4.

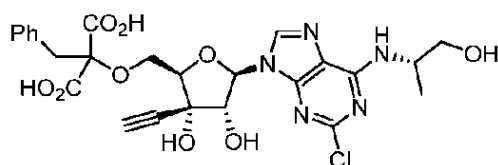
【0 4 9 7】

20

実施例 95

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 4 8】



実施例 95

【0 4 9 8】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに (S)-2-アミノプロパン-1-オールを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H) 7.24–7.22 (m, 2H) 7.03–7.01 (m, 3H) 5.97 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.93 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.42–4.35 (m, 1H) 4.32–4.26 (m, 1H) 4.04 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 2H) 3.62–3.60 (m, 2H) 3.48–3.32 (m, 2H) 2.96 (s, 1H) 1.29 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する $[\text{M}]^-$ 計算値 575.96; 実測値 574.2.

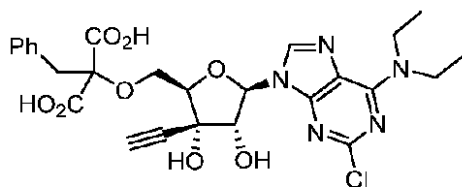
【0 4 9 9】

実施例 96

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

50

【化 1 4 9】



実施例 96

【0 5 0 0】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにジエチルアミンを使用したことを除いて、実施例 5 9 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

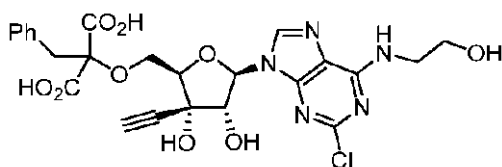
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H) 7.23–7.20 (m, 2H) 7.00–6.98 (m, 3H) 5.98 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 4.97 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 4.29 (m, 1H) 4.15–3.83 (m, 6H) 3.43–3.33 (m, 2H) 2.96 (s, 1H) 1.24 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 6H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{S}_9$ に対する $[\text{M}]^-$ 計算値 573.98; 実測値 572.3.

【0 5 0 1】

実施例 9 7

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

【化 1 5 0】



実施例 97

【0 5 0 2】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに 2-アミノエタン-1-オールを使用したことを除いて、実施例 5 9 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H) 7.24–7.22 (m, 2H) 7.04–7.02 (m, 3H) 5.97 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.91 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 4.29 (t, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H) 4.06–3.98 (m, 2H) 3.76–3.73 (m, 2H) 3.66–3.63 (m, 2H) 3.43–3.33 (m, 2H) 2.96 (s, 1H). ESI-MS (m/z): $[\text{M}]^- \text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する計算値 561.93; 実測値 560.2.

【0 5 0 3】

実施例 9 8

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

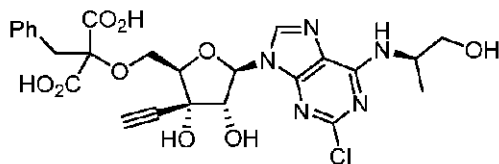
20

30

40

50

【化 1 5 1】



実施例 98

【0 5 0 4】

ステップ 7 においてベンジルアミンの代わりに (R) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを使用したことを除いて、実施例 59 に記載されたものと同様の方法で表題化合物を調製した。

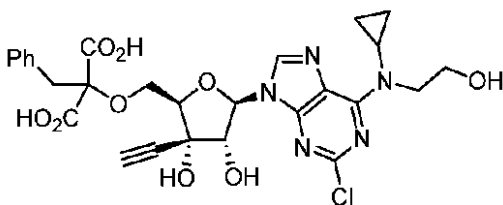
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H) 7.24–7.22 (m, 2H) 7.03–7.01 (m, 3H) 5.96 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.95 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.42–4.32 (m, 1H) 4.28 (t, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H) 4.08–4.00 (m, 2H) 3.66–3.58 (m, 2H) 3.45–3.33 (m, 2H) 2.97 (s, 1H) 1.27 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_9$ に対する $[M]^+$ 計算値 575.96; 実測値 574.2

【0 5 0 5】

実施例 99

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 5 2】



実施例 99

【0 5 0 6】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりに 2-(シクロプロピルアミノ)エタン-1-オールを使用したことを除いて、実施例 59 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H) 7.24–7.22 (m, 2H) 7.04–7.01 (m, 3H) 6.02 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 4.96 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 4.30–4.28 (m, 1H) 4.10–4.04 (m, 4H) 3.78 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H) 3.44–3.32 (m, 2H) 3.23–3.19 (m, 1H) 2.96 (s, 1H) 1.01–0.97 (m, 2H) 0.78–0.74 (m, 2H).

【0 5 0 7】

実施例 100

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

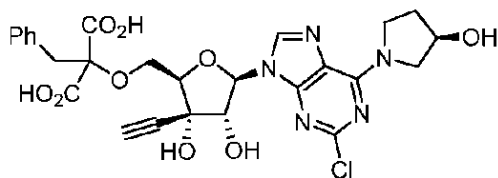
20

30

40

50

【化 1 5 3】



実施例 100

【0 5 0 8】

ステップ 7 においてベンジルアミンの代わりに (R) -ピロリジン-3-オールを使用したことを除いて、実施例 59 に記載されたものと同様の方法で表題化合物を調製した。

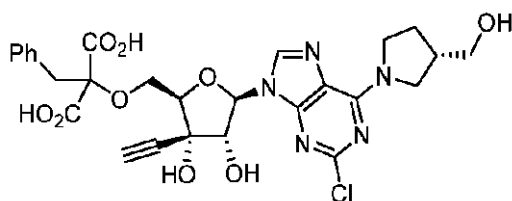
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.06–6.96 (m, 3H), 6.01 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.56 (d, $J=26.1$ Hz, 1H), 4.33–4.31 (m, 1H), 4.20 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.10–4.00 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.50–3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.14–2.05 (m, 2H).

【0 5 0 9】

実施例 101

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-3-(ヒドロキシメチル)-ピロリジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 5 4】



実施例 101

【0 5 1 0】

ステップ 7 においてベンジルアミンの代わりに (S) -ピロリジン-3-イルメタノールを使用したことを除いて、実施例 59 に記載されたものと同様の方法で表題化合物を調製した。

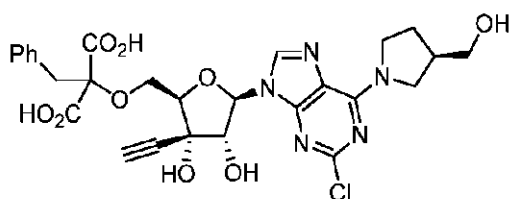
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.16 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.18–4.08 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H); HPLC: 7.22 分, 97.7%.

【0 5 1 1】

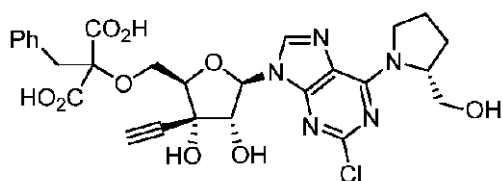
実施例 102

2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-((R)-3-(ヒドロキシメチル)-ピロリジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン

【化 1 5 5】



实施例 102

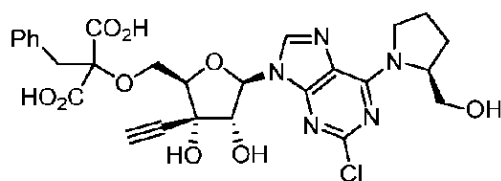


实施例 103

实施例 104

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-ピロリジン-1-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化157】



実施例104

【0516】

ステップ7でベンジルアミンの代わりに(S)-ピロリジン-2-イルメタノールを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

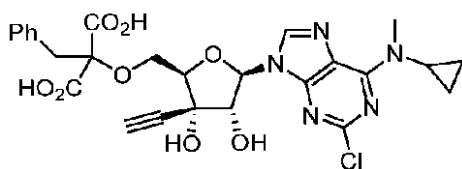
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07–6.88 (m, 3H), 5.99 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.29 (dd, $J=4.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.05 (qd, $J=10.2, 3.5$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J=11.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=11.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.07 (m, 4H); HPLC: 7.77分、99.3%; ESI-MS: $m/z = 642$ ($M + \text{ACN}$).

【0517】

実施例105

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化158】



実施例105

【0518】

ステップ7でベンジルアミンの代わりにN-メチルシクロプロパンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

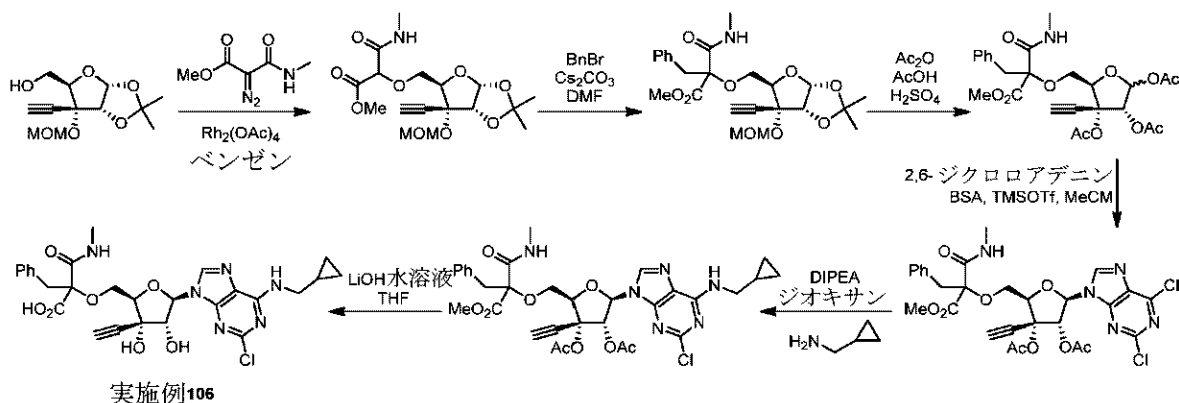
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.26–7.12 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 6.03 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=3.9, 2.8$ Hz, 1H), 4.19–3.97 (m, 2H), 3.57–3.29 (m, 5H), 3.21 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 1.05–0.85 (m, 2H), 0.83–0.62 (m, 2H); HPLC: $R_t = 8.41$ 分、98.6%; ESI-MS: $m/z = 224$ (M -リボースフラグメント).

【0519】

実施例106

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロパン酸の合成

【化159】



【0520】

ステップ1:

無水ベンゼン (20 mL) 中の [(3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-6-(メトキシメトキシ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-フロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-5-イル]メタノール (480 mg、1.87 mmol) 及びメチル2-ジアゾ-2-(メチルカルバモイル)アセテート (440 mg、2.8 mmol、文献に従って調製: *European Journal of Organic Chemistry*, 2014 (24), 5302-5311) の攪拌溶液を、窒素下で、四酢酸ロジウム (16 mg、0.04 mmol) で処理し、60℃で4時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却して濃縮した。得られた油状物をジクロロメタンに溶解し、ヘキサン中の10-100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムにロードして、メチル2-[(3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-6-(メトキシメトキシ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-フロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-5-イル]メトキシ)-2-(メチルカルバモイル)アセテート (455 mg、63%収率) をジアステレオマー対として得た。

【0521】

ステップ2:

無水DMF (4 mL) 中のメチル2-[(3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-6-(メトキシメトキシ)-2,2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-フロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-5-イル]メトキシ)-2-(メチルカルバモイル)アセテート (450 mg、1.16 mmol) 及び臭化ベンジル (0.97 mL、8.13 mmol) の溶液を炭酸セシウム (757 mg、2.32 mmol) で処理した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応を水 (10 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (70 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で2回洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して黄色の油状物を得た。その残渣をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン中の10~70%酢酸エチルで溶出して、ジアステレオマー混合物メチル2-ベンジル-2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-6-(メトキシ-メトキシ)-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-イル)メトキシ)-3-(メチルアミノ)-3-オキソプロパノエート (500 mg、収率90%) を透明な油状物として得た。

【0522】

ステップ3:

窒素下で、酢酸 (4 mL) 中のメチル2-ベンジル-2-((3aR, 5R, 6R,

6 a R) - 6 - エチニル - 6 - (メトキシメトキシ) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ
ロ [2, 3 - d] [1, 3] - ジオキソール - 5 - イル) メトキシ) - 3 - (メチルアミ
ノ) - 3 - オキソプロパノエート (500 mg、1.05 mmol) の氷冷攪拌溶液を、
無水酢酸 (1 mL、11.15 mmol) 及び濃硫酸 (0.02、0.35 mmol) で
処理した。反応溶液をゆっくりと室温まで温めた。4 時間後、反応物を水で希釈し、酢酸
エチル (各 80 mL) で抽出した。有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) で洗
浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留油状物をジクロロメタンに溶解し、フラ
ッシュクロマトグラフィーにより精製して、(3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (((2 - ベン
ジル - 1 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル) オ
キシ) メチル) - 4 - エチニルテトラヒドロフラン - 2, 3, 4 - トリイルトリアセテート
をアノマー / ジアステレオマー混合物として得た。

10

【0523】

ステップ 4 :

無水アセトニトリル (7 mL) 中の 2 - 6 - ジクロロアデニン (48 mg、0.25 m
mol) 及び N, O - ビス (トリメチルシリル) - アセトアミド (0.08 mL、0.3
2 mmol) の懸濁液を、無水アセトニトリル (10 mL) 中の (3 R, 4 R, 5 R) -
5 - (((2 - ベンジル - 1 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 1, 3 - ジオキソプロ
ロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 4 - エチニルテトラヒドロフラン - 2, 3, 4 -
トリイルトリアセテート (130 mg、0.25 mmol) の第 2 の溶液で処理し、続い
てトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.06 mL、0.33 mmol)
(20) を滴下添加した。添加が完了したら、反応物を 50 °C に 18 時間加熱し、室温に冷却し
、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (80 mL) でクエンチした。5 分間攪拌した後、溶液を酢
酸エチル (3 × 80 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。その残渣をジク
ロロメタンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2 R, 3 R, 4
R, 5 R) - 2 - (((2 - ベンジル - 1 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 1, 3 -
ジオキソプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - 9 H - プ
リン - 9 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (1
35 mg、83 % 収率) を泡沫状固体 (ジアステレオマー対) として得た。

20

【0524】

ステップ 5 :

窒素下で、ジオキサン (2 mL) 中の (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2 - (((2 - ベ
ンジル - 1 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) オキシ
) メチル) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - テ
トラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (70 mg、0.11 mmol) の溶液を
0 °C に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.16 mmol) 及びシ
クロプロピルアミン (0.01 mL、0.13 mmol) で処理し、一晩攪拌しながら室
温に温めた。その反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、水 (50 mL) 及び飽
和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、
次いで濾過して濃縮した。その残渣をジクロロメタンに溶解し、フラッシュカラムクロ
マトグラフィーにより精製して、(2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2 - (((2 - ベンジル -
1 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル) オキシ)
メチル) - 5 - (2 - クロロ - 6 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 9 H - プリン
- 9 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (70 m
g、95 % 収率) を、オフホワイト色の固体 (ジアステレオマー対) として得た。

30

40

【0525】

ステップ 6 :

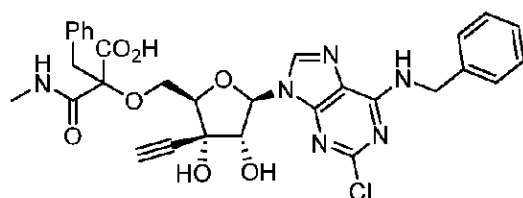
THF (1 mL) 中の (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2 - (((2 - ベンジル - 1 - メ
トキシ - 3 - (メチルアミノ) - 1, 3 - ジオキソプロパン - 2 - イル) オキシ) メチ
ル) - 5 - (2 - クロロ - 6 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 9 H - プリン - 9
- イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (70 mg、

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD=5:1) δ 8.01 (s, 0.45H), 7.48 (s, 0.55H), 7.22–7.03 (m, 5H), 5.86 (dd, J=4.7, 3.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.31–4.06 (m, 2H), 3.84–3.72 (m, 1H), 3.45–3.21 (m, 4H), 2.62 (d, J=40.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J=8.1 Hz, 3H), 1.05 (dq, J=8.0, 3.7 Hz, 1H), 0.51 (ddd, J=8.1, 4.0, 1.6 Hz, 2H), 0.31–0.18 (m, 2H). ESI-MS (m/z): C₂₇H₂₉ClN₆O₇ に対する [M]⁺ 計算値 585.18; 実測値 585.9.

实施例 107

【化 1 6 0】



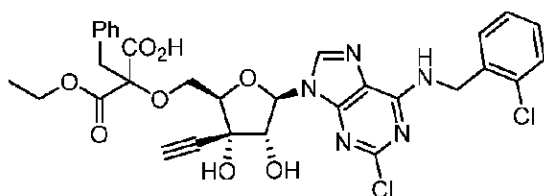
实施例 107

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD=5:1) δ 8.03 (s, 0.46 H), 7.52 (d, J=2.7 Hz, 0.54 H), 7.42–7.04 (m, 10 H), 5.89 (t, J=4.3 Hz, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.44 (dd, J=6.0, 4.5 Hz, 1 H), 4.33–4.15 (m, 2 H), 3.79 (dd, J=10.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.45–3.27 (m, 2 H), 2.62 (d, J=36.6 Hz, 1 H), 2.48 (d, J=13.2 Hz, 3 H). ESI-MS (m/z): C₃₀H₂₉ClN₆O₇ に対する [M]⁺ の計算値 621.18; 実測値 621.4.

实施例 108

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((2-クロロベンジル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸の合成

【化 1 6 1】



実施例 108

【0 5 2 9】

ステップ 8 で 5 当量しか水酸化リチウムを使用しないことを除いて、実施例 5 9 に記載されたものと同様の方法で表題化合物を調製する。

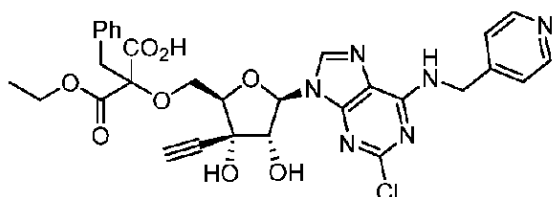
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 5.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 1H) 1.29 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). HPLC: 9.43 分、96.2%. LC-MS: $m/z=642$, 597 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$); $m/z=292$ (M -リボースフラグメント)。

【0 5 3 0】

実施例 1 0 9

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸の合成

【化 1 6 2】



実施例 109

【0 5 3 1】

ステップ 8 で 5 当量しか水酸化リチウムを使用しないことを除いて、実施例 5 9 に記載の方法と同様の方法で表題化合物を調製する。化合物をジアステレオマーの約 2 : 1 混合物として単離した。

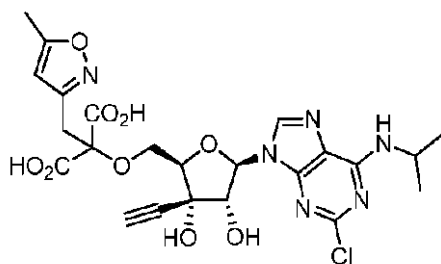
主要な異性体の ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.73 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.15 (s, 0.61H), 7.98 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (s, 0.80H), 1.17 (m, 3H). 微量の異性体の ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.73 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.31 (s, 0.32H), 7.98 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.01 (s, 0.41H), 1.17 (m, 3H). HPLC: 6.25 分、94.8%. LC-MS: $m/z=638$ (M^+), 594 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$), $m/z=259$ (M -リボースフラグメント)。

【0532】

実施例110

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)マロン酸の合成

【化163】



実施例110

【0533】

ステップ4で臭化ベンジルの代わりに3-(ブロモメチル)-5-メチルイソキサゾールを使用し、ステップ7でベンジルアミンの代わりにプロパン-2-アミンを使用したことを除いて、実施例59に記載の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。

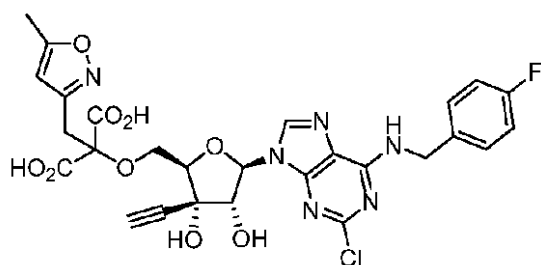
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H) 5.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 5.95 (s, 1H) 5.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 4.41-4.38 (m, 1H) 4.31-4.29 (m, 1H) 4.07-4.05 (m, 1H) 3.99-3.88 (m, 1H) 3.50-3.38 (m, 2H) 2.95 (s, 1H) 2.05 (s, 3H) 1.27 (d, $J=6.5$ Hz, 6H). ESI-MS (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_9$ に対する $[\text{M}]^+$ 計算値 564.93; 実測値 566.1

【0534】

実施例111

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(4-フルオロベンジル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)マロン酸の合成

【化164】



実施例111

【0535】

ステップ4で臭化ベンジルの代わりに3-(ブロモメチル)-5-メチルイソキサゾールを使用し、ステップ7でベンジルアミンの代わりに(4-フルオロフェニル)メタンアミンを使用することを除いて、実施例59に記載の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62–8.58 (br s, 1H) 7.41–7.38 (m, 2H) 7.07–7.01 (m, 2H) 6.01 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H) 5.96 (s, 1H) 5.09 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 4.82–4.71 (m, 2H) 4.31–4.29 (m, 1H) 4.06 (dd, $J=10.0, 3.8\text{ Hz}$, 1H) 3.97 (dd, $J=10.1, 3.1\text{ Hz}$, 1H) 3.44–3.32 (m, 2H) 3.18 (s, 3H) 2.96 (s, 1H).

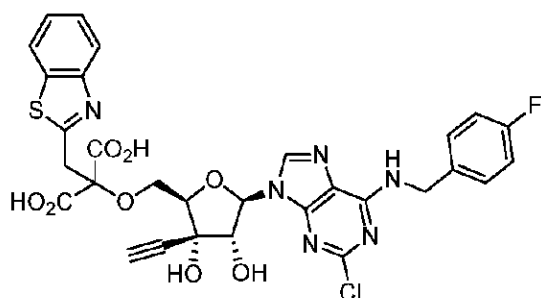
【0536】

実施例112

2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((4-フルオロベンジル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

10

【化165】



20

実施例112

【0537】

ステップ4で臭化ベンジルの代わりに2-(ブロモメチル)ベンゾ[d]チアゾールを使用し、ステップ7でベンジルアミンの代わりに(4-フルオロフェニル)メタンアミンを使用したことを除いて、実施例59に記載の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57–8.54 (br s, 1H) 7.74–7.70 (m, 2H) 7.45–7.41 (m, 2H) 7.23–7.20 (m, 1H) 7.12–7.16 (m, 1H) 7.09–7.04 (m, 2H) 5.94 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H) 5.15 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H) 4.77–4.72 (m, 2H) 4.35–4.32 (m, 1H) 4.20 (dd, $J=10.1, 2.7\text{ Hz}$, 1H) 4.11 (dd, $J=10.1, 3.1\text{ Hz}$, 1H) 3.99–3.86 (m, 2H) 2.77 (s, 1H).

30

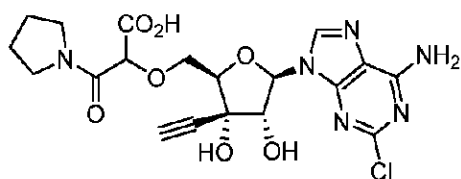
【0538】

実施例113

2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン酸の合成

40

【化166】



実施例113

【0539】

50

ステップ3で1-エチル3-(プロプ-1-エン-1-イル)2-ジアゾマロネートの代わりにエチル2-ジアゾ-3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパノエートを使用し、ステップ7でベンジルアミンの代わりにアンモニアを使用したことを除いて、実施例59と同様の方法で表題化合物を調製した。生成物はジアステレオマーの55/45混合物として単離される。

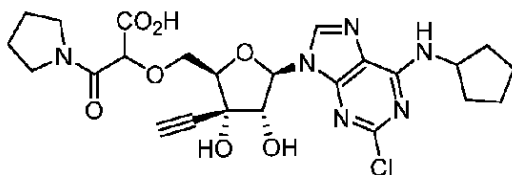
主要なジアステレオマー¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H) 5.99 (d, J=7.4 Hz, 1H) 5.05 (d, J=7.4 Hz, 1H) 4.88 (s, 1H) 4.28-4.26 (m, 1H) 4.13 (dd, J=10.7, 2.5 Hz, 1H) 4.00 (dd, J=10.7, 3.9 Hz, 1H) 3.66-3.39 (m, 4H) 3.17 (s, 1H) 1.89-1.79 (m, 4H)。微量のジアステレオマー¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.89 (s, 1H) 6.03 (d, J=7.4 Hz, 1H) 5.05 (d, J=7.4 Hz, 1H) 4.86 (s, 1H) 4.28-4.26 (m, 1H) 3.90-3.86 (m, 2H) 3.66-3.39 (m, 4H) 3.16 (s, 1H) 1.89-1.79 (m, 4H)。ESI-MS (m/z): C₁₉H₂₁ClN₆O₇に対する[M]⁺計算値480.86;実測値479.1

【0540】

実施例114

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン酸の合成

【化167】



実施例114

【0541】

ステップ3で1-エチル3-(プロプ-1-エン-1-イル)2-ジアゾマロネートの代わりにエチル2-ジアゾ-3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパノエートを使用し、ステップ7でベンジルアミンの代わりにシクロペンタンアミンを使用したことを除いて、実施例59と同様の方法で表題化合物を調製した。その生成物をジアステレオマーの55/45混合物として単離する。

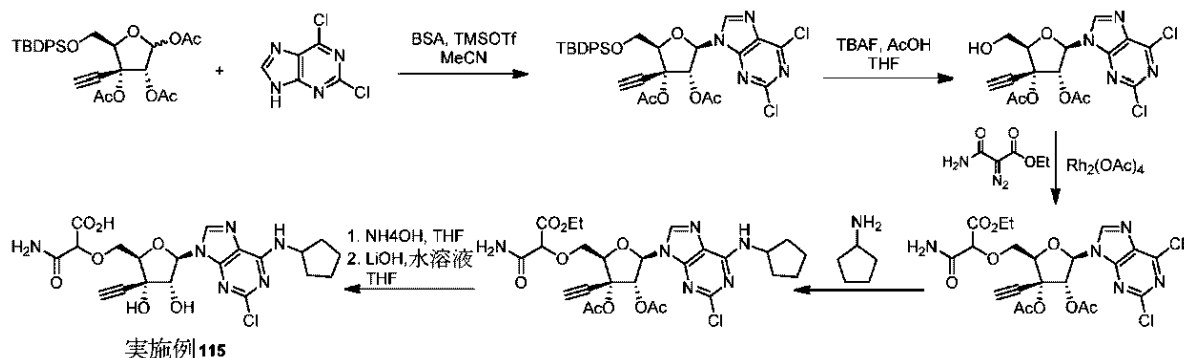
主要なジアステレオマー¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1H) 5.96 (d, J=7.4 Hz, 1H) 5.04 (d, J=7.4 Hz, 1H) 4.87 (s, 1H) 4.52-4.48 (m, 1H) 4.28-4.25 (m, 1H) 4.14 (d, J=10.5 Hz, 1H) 4.01 (dd, J=10.6, 5.2 Hz, 1H) 3.60-3.36 (m, 4H) 3.17 (s, 1H) 2.10-2.04 (m, 2H) 1.84-1.77 (m, 6H) 1.69-1.58 (m, 4H)。微量のジアステレオマー¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H) 6.00 (d, J=7.4 Hz, 1H) 5.01 (d, J=7.4 Hz, 1H) 4.85 (s, 1H) 4.52-4.48 (m, 1H) 4.28-4.25 (m, 1H) 3.92-3.86 (m, 2H) 3.60-3.36 (m, 4H) 3.16 (s, 1H) 2.10-2.04 (m, 2H) 1.84-1.77 (m, 6H) 1.69-1.58 (m, 4H)。ESI-MS (m/z): C₂₄H₂₉ClN₆O₇に対する[M]⁺計算値548.98;実測値547.3。

【0542】

実施例115

3-アミノ-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-オキソプロパン酸の合成

【化168】



【0543】

ステップ1:

窒素下で、2,6-ジクロロアデニン(2.91g、15.4mmol、1.01当量)及びN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(4.87mL、19.6mmol、1.29当量)を含有する無水アセトニトリル(90mL)懸濁液。次に、無水アセトニトリル(10mL)中の(2R, 3R, 4R, 5R)-2,4-ビス(アセチルオキシ)-5-{[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル}-4-エチニルオキソラン-3-イルアセテートの溶液を添加し、続いてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(3.67mL、20.3mmol、1.33当量)を滴下添加した。その反応物を50℃に18時間温め、次いで室温に冷却した。(反応は淡黄色で始まり、4時間後に透明な琥珀色に変わる)。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)を添加し、その混合物を10分間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン/酢酸エチル(約3mL、1:1)に溶解し、シリカゲルカラム(約300cc)にロードし、ヘキサン中の0-30%酢酸エチルで溶出して(2R, 3R, 4R, 5R)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-(2,6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセテート(8.2g、81%)を白色固体として得た。

【0544】

ステップ2:

無水THF(25mL)中の(2R, 3R, 4R, 5R)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-(2,6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセテート(1.6g、2.4mmol)の溶液を、0℃に冷却し、酢酸(0.192mL、3.36mmol、1.4当量)1N溶液のテトラブチルアンモニウムフルオリド含有THF(3.36mL、3.36mmol、1.4当量)で処理した。添加が完了した後、反応物を3時間攪拌しながら室温に温めた。その反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%酢酸エチル)で精製して(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセテート(0.88g、86%)を白色泡状物として得た。

【0545】

ステップ3:

10

20

30

40

50

窒素下で、無水トルエン（3 mL）中の（（2 R, 3 R, 4 R, 5 R）-5-（2, 6-ジクロロ-9 H-プリン-9-イル）-3-エチニル-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（172 mg、0.40 mmol）及び3-（アミノオキシ）-2-ジアゾ-3-オキソプロパン酸エチル（160 mg、1.02 mmol、2.5当量）の溶液を、酢酸ロジウム（II）二量体（5 mg、0.011 mmol、2.8 mol%）で処理して、80℃で5時間温めた。反応物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の25-75%酢酸エチル）によって精製して（2 R, 3 R, 4 R, 5 R）-2-（（（1-アミノ-3-エトキシ-1, 3-ジオキソプロパン-2-イル）オキシ）メチル）-5-（2, 6-ジクロロ-9 H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（101 mg、ジアステレオマーの約85:15混合物中45%）を無色のガラスとして得た。

【0546】

ステップ4:

窒素下で、ジオキサン（2.5 mL）中の（2 R, 3 R, 4 R, 5 R）-2-（（（1-アミノ-3-エトキシ-1, 3-ジオキソプロパン-2-イル）オキシ）メチル）-5-（2, 6-ジクロロ-9 H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（157 mg、0.28 mmol）の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン（0.100 mL、0.61 mmol、2.2当量）及びシクロペンチルアミン（0.065 mL、0.066 mmol、2.33当量）で処理した。室温で18時間攪拌した後、その混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、水（10 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過して濃縮して、粗（2 R, 3 R, 4 R, 5 R）-2-（（（1-アミノ-3-エトキシ-1, 3-ジオキソプロパン-2-イル）オキシ）メチル）-5-（2-クロロ-6-（シクロペンチルアミノ）-9 H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテートを得た。

【0547】

ステップ5:

前のステップで得られた残渣を、水酸化アンモニウム及びエタノール（1:1/v:v、10 mL）中で、室温で一晩攪拌した。その混合物を濃縮し、THF（2.5 mL）に溶解し、水（2.5 mL）に溶解した水酸化リチウム（23 mg、0.96 mmol、3.4当量）で処理した。その混合物を室温で時々穏やかに加熱しながら約3時間攪拌し、次いで1 N HClでpH約6に中和し、そして真空中で濃縮した。粗生成物を水に溶解し、逆相HPLCによって精製し、凍結乾燥によって乾燥させて、表題化合物（52 mg、3ステップで37%）を大量の白色固体として得た。

主要な異性体の¹H NMR（400 MHz, D₂O）: δ 8.30 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.88 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.20 (bs, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.49 (m, 6H)。微量の異性体の¹H NMR（400 MHz, D₂O）: δ 8.39 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.88 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.20 (bs, 1H), 3.83 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.49 (m, 6H)。HPLC: Rt=7.08分、93.0%。C₂₀H₂₃ClN₆O₇のESI-MS、計算値494.13、実測値493.2 (M⁻)；C₁₀H₁₁ClN₅のESI-MS、計算値236.07、実測値236.0 (M-リボースフラグメント)。

【0548】

実施例116

2-（（（2 R, 3 S, 4 R, 5 R）-5-（2-クロロ-6-（シクロペンチルアミノ）-9 H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）マロンアミドの合成

10

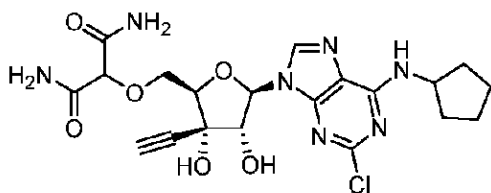
20

30

40

50

【化 1 6 9】



実施例 116

【0 5 4 9】

表題化合物は、実施例 1 1 5 の合成におけるステップ 5 由来の第 2 の生成物として調製された。これは、大量の白色固体 (8.5 mg、6%) として単離された。

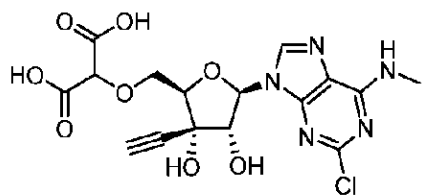
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.57 (s, 0.5H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (m, 1.5H), 7.21 (m, 1.5H), 7.05 (m, 0.5H), 6.87 (m, 0.5H), 6.20 (m, 1H), 6.02 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.49 (m, 6H). HPLC: Rt = 6.64 分、97.1%. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_6$ の ESI-MS、計算値 493.15、実測値 492.3 (M-); $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_5$ の ESI-MS、計算値 236.1、実測値 236.1 (M-リボースフラグメント)。

【0 5 5 0】

実施例 1 1 7

2-((2R,3S,4R,5R)-5-((2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 1 7 0】



実施例 117

【0 5 5 1】

ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにメチルアミンを使用し、ステップ 4 を排除したことを除いて、実施例 5 9 に記載したのと同様の方法で表題化合物を調製した。

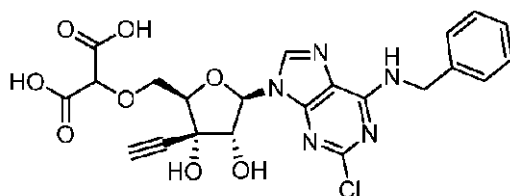
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 6.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.07 (s, 3H). HPLC: Rt = 5.92 分、97.9%. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_8$ の ESI-MS 計算値 441.07、実測値 442.5 (M+); $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_5$ の ESI-MS 計算値 182.02、実測値 184.2 (M-リボースフラグメント)。

【0 5 5 2】

実施例 1 1 8

2-((2R,3S,4R,5R)-5-((6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-

2-イル)メトキシ)マロン酸の合成
【化171】



実施例18

【0553】

ステップ4が排除されたことを除いて、実施例59に記載されたものと類似の方法で、表題化合物を調製した。

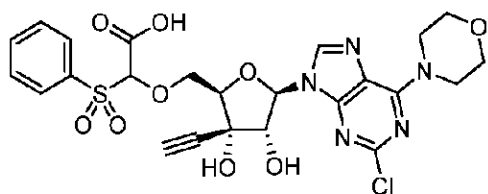
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.10 (s, 1H). HPLC: $R_t=7.83$ 分、98.2%. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_8$ のESI-MS 計算値517.10、実測値516.7 (M $^-$); $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_5$ のESI-MS 計算値258.05、実測値258 (M-リボースフラグメント)。

【0554】

実施例119

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-モルホリノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(フェニルスルホニル)酢酸の合成

【化172】



実施例119

【0555】

ステップ3において、1-エチル3-(プロプ-1-エン-1-イル)2-ジアゾマロネートの代わりにエチル2-ジアゾ-2-(フェニルスルホニル)アセテートを使用し、ステップ7でベンジルアミンの代わりにモルホリンを使用し、ステップ4を排除したことを除いて、実施例59と同様の方法で表題化合物を調製した。

主要な異性体の ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.40 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 1H). 微量の異性体の ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.61 (s, 1H). HPLC: $R_t=7.83$ (マイナー), 8.18 分 (メジャー),

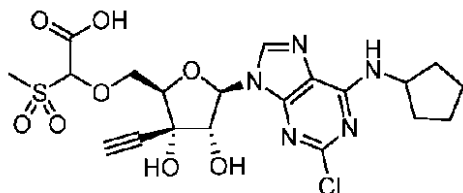
99.6% (40:60). $C_{26}H_{26}ClN_5O_9$ の ESI-MS 計算値 587.14、実測値 588 (M+); $C_{24}H_{24}ClN_5O_9S$ の ESI-MS 計算値 593.10、実測値 592 (M-); $C_{23}H_{23}ClN_5O_7S$ の ESI-MS 計算値 548.10、実測値 548 (M-CO₂H); $C_9H_9ClN_5O$ の ESI-MS 計算値 238.05、実測値 240 (M-リボースフラグメント)。

【0556】

実施例 120

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(メチルスルホニル)酢酸の合成

【化 173】



実施例 120

【0557】

ステップ 3 において、1-エチル 3-(プロブ-1-エン-1-イル) 2-ジアゾマロネートの代わりにエチル 2-ジアゾ-2-(メチルスルホニル)アセテートを使用し、ステップ 7 でベンジルアミンの代わりにシクロペンタンアミンを使用し、かつステップ 4 を排除したことを除いて、実施例 59 と同様の方法で表題化合物を調製した。

主要な異性体の ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.47 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.57 (m, 4H). 微量の異性体の ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.39 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.57 (m, 4H). HPLC: Rt=8.02 分、98.4%. $C_{20}H_{24}ClN_5O_8S$ の ESI-MS 計算値 529.10、実測値 530 (M+); $C_{10}H_{11}ClN_5$ の ESI-MS 計算値 236.07、実測値 238 (M-リボースフラグメント)。

【0558】

実施例 121 及び 122

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-カルバモイル-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジル-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸及び
2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-カルバモイル-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸の合成

10

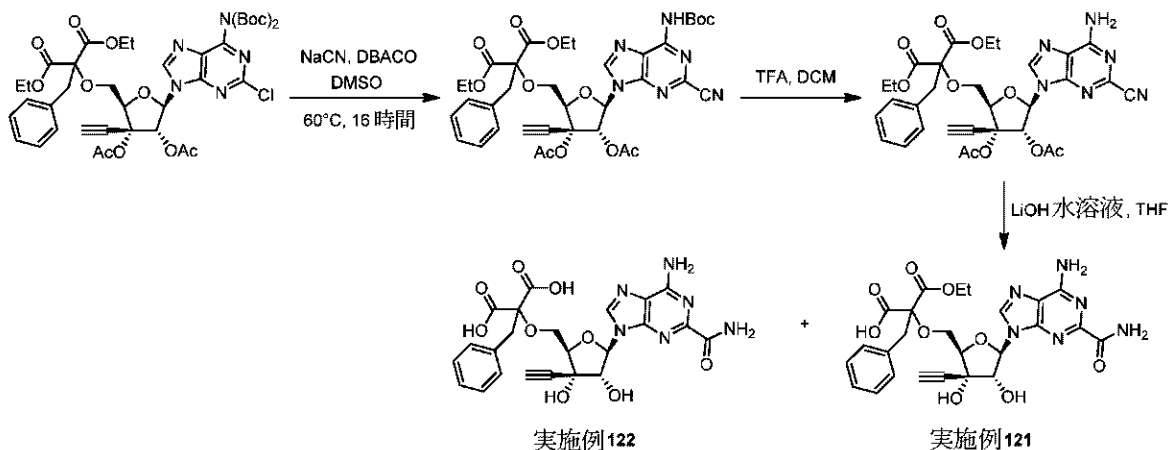
20

30

40

50

【化 174】



10

【0559】

ステップ 1:

DMSO (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1.00 g、1.17 mmol、1 当量) の溶液に、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (128 μ L、1.17 mmol、1 当量) 及び NaCN (114.20 mg、2.33 mmol、2 当量) を添加した。その溶液を 60°C で 3 時間撹拌した後、水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をコンビフラッシュ (Combi-flash) (シリカゲル、石油エーテル中 30~70% EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シアノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (312 mg、40% 収量) を黄色のガム状物として得た。

20

30

【0560】

ステップ 2:

DCM (1.7 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(N, N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シアノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (50 mg、75.23 μ mol、1 当量) の溶液に TFA (0.3 mL) を 0°C で添加した。その溶液を 20°C で 1 時間撹拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈して pH を 9 に調整した。その混合物を酢酸エチル (3 $\times$ 3 mL) で抽出した。有機物を濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート (45 mg) を黄色のガム状物として得た。

40

【0561】

ステップ 3:

MeCN (2 mL) 中の粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロネート (65 mg、115.14 μ mol、1 当量) の溶液に、3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]-ピリミジン (TBD) (1 M 水溶液、461 μ L、4 当量

50

を添加した。その反応混合物を20℃で18時間攪拌した後、これを濃縮した。その粗残渣を、分取HPLCにより精製し、その画分を凍結乾燥により乾燥させて、2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-カルバモイル-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジル-3-エトキシ-3-オキソプロパン酸(実施例121)(4.1mg、5%収率)を白色固体として、及び2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-カルバモイル-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸(実施例122)(2.2mg、3%収率)を白色固体として得た。

【0562】

実施例121: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19~8.39 (m, 1H) 7.26 (br d, $J=5.88\text{Hz}$, 2H) 7.03~7.12 (m, 3H) 6.20 (dd, $J=9.69$, 7.19Hz, 1H) 4.91~4.97 (m, 1H) 4.29 (br s, 1H) 3.98~4.24 (m, 4H) 3.41~3.53 (m, 1H) 3.31~3.40 (m, 1H) 2.97~3.08 (m, 1H) 1.18 (q, $J=7.25\text{Hz}$, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 555.1$.

【0563】

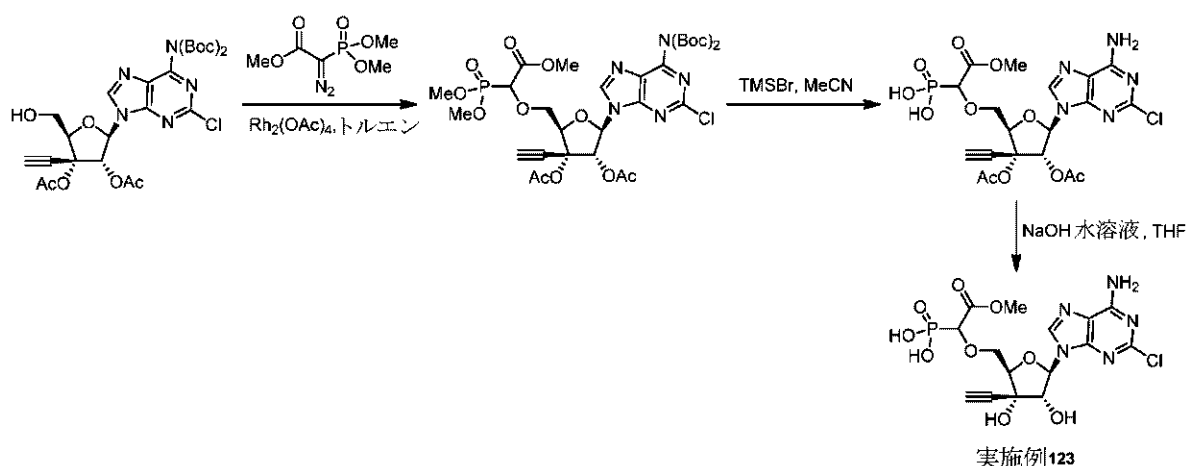
実施例122: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.504 (s, 1H) 7.16~7.28 (m, 2H) 7.07 (br s, 3H) 6.20 (d, $J=5.88\text{Hz}$, 1H) 4.92~4.99 (m, 1H) 4.37 (br s, 1H) 3.97 (br d, $J=3.63\text{Hz}$, 2H) 3.32~3.48 (m, 2H) 3.01 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 527.0$.

【0564】

実施例123

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

【化175】



【0565】

ステップ1:

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセテート(565mg、0.926mmol、1.0当量)及びメチル2-ジアゾ-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート(247mg、1.20mmol、1.3当量)の混合物をトルエンで2回共沸混合し、得られた油状物をトルエン(5.7mL)に再溶解した。反応溶液をアルゴン雰囲気

下、周囲温度で攪拌し、ジャケット付き還流冷却器を取り付けた。酢酸ロジウム (I I) (0.185 mmol, 82 mg, 0.2 当量) を添加し、反応物を 75℃ で 9 時間加熱した後、室温に冷却した。その反応混合物を濃縮し、得られた油状物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - (N, N' - ビス (tert - ブトキシ - カルボニル) アセトアミド) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((1 - (ジメトキシホスホリル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテートを得た。

【0566】

ステップ 2 ~ 3 :

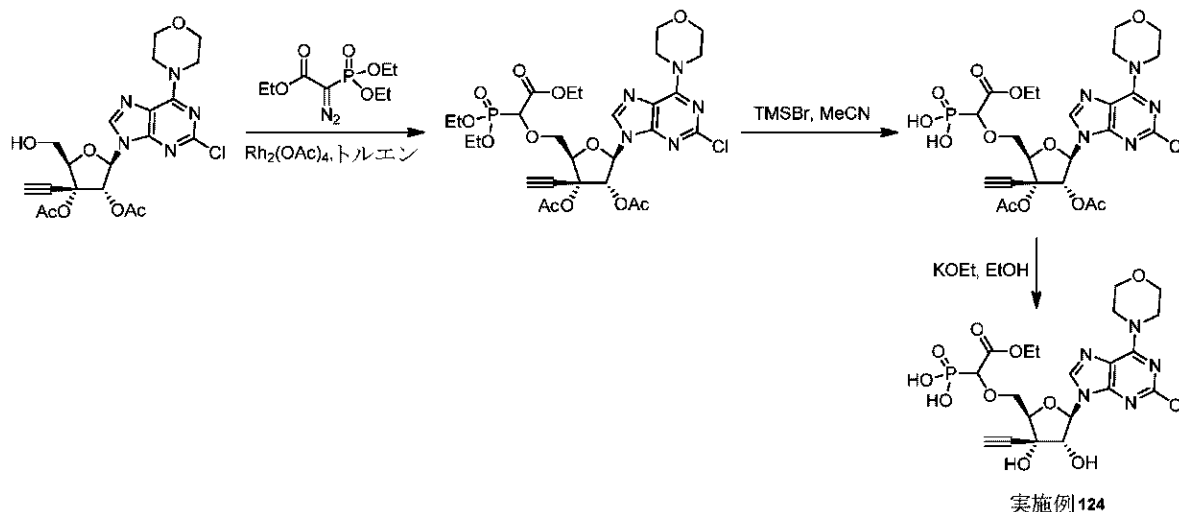
前のステップ由来の生成物の脱保護は、実施例 121 のステップ 4 について記載された手順に従って実施した。KOE t の代わりに NaOH 水溶液を使用することによって、カルボン酸につながった。分取逆相 HPLC から、表題化合物を白色固体として単離した。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.06 - 5.08 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.90 - 4.10 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (bs, 2H), 3.13 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 478.2.

【0567】

実施例 124

(1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸の合成

【化 176】



【0568】

(1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸は、ステップ 3 で 2 - ジアゾマロネートの代わりにエチル 2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート、ステップ 7 において、ベンジルアミンの代わりにモルホリンを使用し、かつステップ 4 を排除することを除いて、実施例 59 に記載の方法と同様の方法で調製する。化合物は、ジアステレオマーの 1 : 1 混合物として単離した。

主要な異性体の ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.59 (s, 1H), 5.90 (m, 1H) 5.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.01 (s, 1H) 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 微量の異性体の ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) :

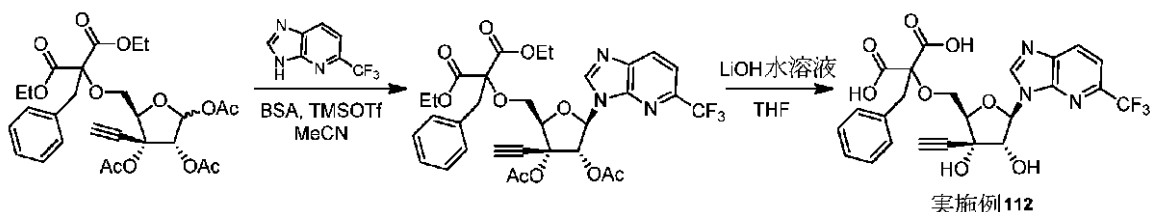
δ 8.48 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.94 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.99 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HPLC: 微量の異性体=6.63分; 主要な異性体=6.65分、98.6%. LC-MS: $m/z=562$ (M^+); $m/z=240$ (M -リボースフラグメント).

【0569】

実施例125

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシ-5-(5-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化177】



【0570】

上記の実施例15に記載のように進行させるが、ただし6-アミノ-2-クロロアデニンを、5-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンで置き換え、表題化合物を白色固体として得た。

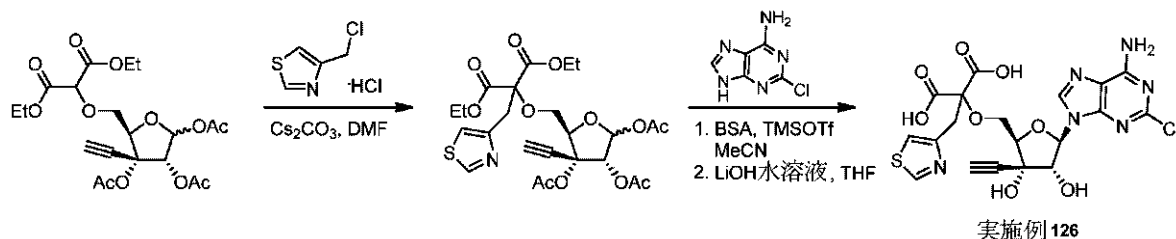
^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.82 (bs, 1H), 8.23 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.32 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.08 (d, $J=3$ Hz, 2H), 3.42 (dd, $J=15, 28$ Hz, 2H), 2.98 (s, 1H); LC/MS [$M+H$] = 535.2.

【0571】

実施例126

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イルメチル)マロン酸の合成

【化178】



【0572】

上記の実施例15に記載のように進行させるが、ただし臭化アリルを4-(クロロメチル)チアゾールで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.76 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H), 7.36 (bs, 1H), 6.00 (d, $J=7$ Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 2.98 (s, 1H); LC

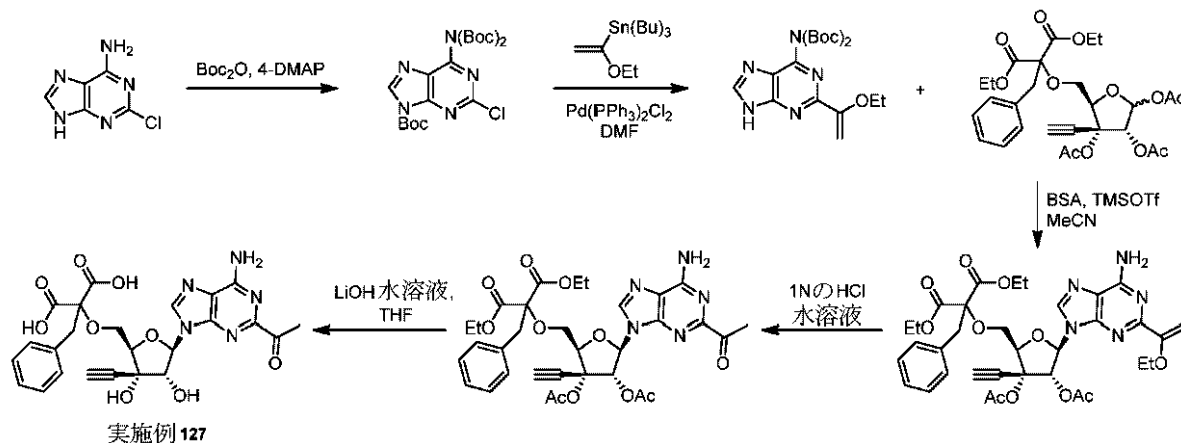
／MS [M+H] = 524.9.

【0573】

実施例127

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

【化179】



【0574】

ステップ1:

DCM (60 mL) 中の6-アミノ-2-クロロアデニン (3.0 g、17.69 mmol、1当量) の懸濁液に、4-DMAP (2.16 g、17.69 mmol、1当量)、TEA (21.48 g、212.30 mmol、29.55 mL、12当量) 及び (Boc)₂O (30.89 g、141.53 mmol、8当量) を添加した。この懸濁液を20℃で18時間攪拌した後、飽和NH₄Cl (100 mL) 水溶液で希釈し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をコンビフラッシュ (Combi-flash) (シリカゲル、石油エーテル中0~20% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル6-(N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-カルボキシレート (904 mg、11%収率) を黄色のガム状物として得た。

【0575】

ステップ2:

DMF (12 mL) 中のtert-ブチル6-(N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-カルボキシレート (900 mg、1.92 mmol、1当量) の溶液に、N₂雰囲気下で、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (134.43 mg、191.52 μmol、0.1当量) 及びトリブチル(1-エトキシビニル)スタナン (832 μL、2.46 mmol、1.29当量) を添加した。その懸濁液を95℃で3時間攪拌した後、飽和KF水溶液 (8 mL) で希釈し、20℃で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチル (2×8 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をコンビフラッシュ (Combi-flash) (シリカゲル、石油エーテル中30~70% EtOAc) によって精製して、tert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-(2-(1-エトキシビニル)-9H-プリン-6-イル)カルバメート (256 mg、33%収率) を白色固体として得た。

【0576】

ステップ3:

MeCN (1 mL) 中の、最後のステップ由来の生成物 (60 mg、109.38 μmol)

ol、1当量)及びジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート(53.22mg、131.26 μ mol、1.2当量)の溶液にBSA(65 μ L、262.52 μ mol、2.4当量)を添加した。その溶液を65℃で0.5時間攪拌した後、25℃に冷却し、続いてTMSOTf(24 μ L、131.26 μ mol、1.2当量)を添加した。得られた溶液を、65℃で1時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液(5mL)で希釈しEtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。その粗残渣を分取TLC(EtOAc)によって精製して、ジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(1-エトキシビニル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)-メトキシ)マロネート(42mg、55%収率)を無色のガム状物として得た。

【0577】

ステップ4:

THF(1.5mL)中のジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(1-エトキシビニル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート(40mg、57.66 μ mol、1当量)の溶液に、1MのHCl水溶液(0.5mL、8.67当量)を添加した。その混合物を20℃で21攪拌した後、飽和NaHCO₃(5mL)水溶液で希釈し、その混合物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗ジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(2-アセチル-6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(40mg)を淡黄色のガム状物として得た。

【0578】

ステップ5:

THF(4mL)中の粗ジエチル2-ベンジル-2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(2-アセチル-6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(30mg、45.07 μ mol、1当量)の溶液に、1MのLiOH水溶液(901 μ L、20当量)を添加した。その混合物を20℃で6分間攪拌した後、1NのHCl水溶液でpH6に酸性化し、濃縮した。その粗残渣を分取HPLCにより精製し、その画分を凍結乾燥により乾燥させて、表題化合物(1.4mg、収率6%)を白色固体として得た。

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 8.43(bs, 1H), 7.14-6.98(m, 5H), 6.06(d, J=6.4Hz, 1H), 4.89(d, J=6.8Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.94-3.91(m, 2H), 3.30-3.21(m, 2H), 2.91(s, 1H), 2.61(s, 3H); LC/MS [M+H] = 526.0.

【0579】

実施例128

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チオフェン-2-イルメチル)マロン酸の合成

10

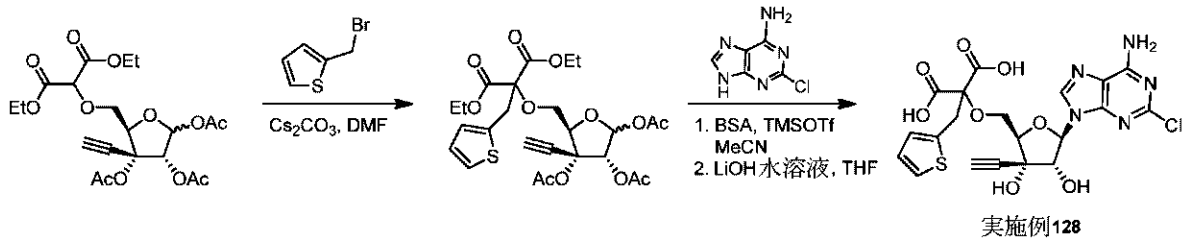
20

30

40

50

【化180】



【0580】

上記の実施例15に記載のように進行させるが、ただし臭化アリルを2-(ブロモメチル)チオフェンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

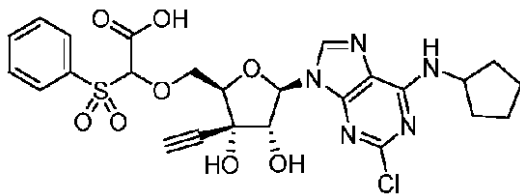
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.37 (bs, 1H), 7.10 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 6.93–6.72 (m, 2H), 6.00 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.06 (bs, 2H), 3.62–3.58 (m, 2H), 2.94 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 523.9$.

【0581】

実施例129

2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(フェニルスルホニル)酢酸の合成

【化181】



実施例129

【0582】

ステップ3において1-エチル3-(プロブ-1-エン-1-イル)2-ジアゾマロネートの代わりにエチル2-ジアゾ-2-(フェニルスルホニル)アセテートを使用し、ステップ7において、ベンジルアミンの代わりにシクロペンタンアミンを使用し、ステップ4は排除することを除いて、実施例59と同様の方法で表題化合物を調製した。

LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 592.0$.

【0583】

実施例130

2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

10

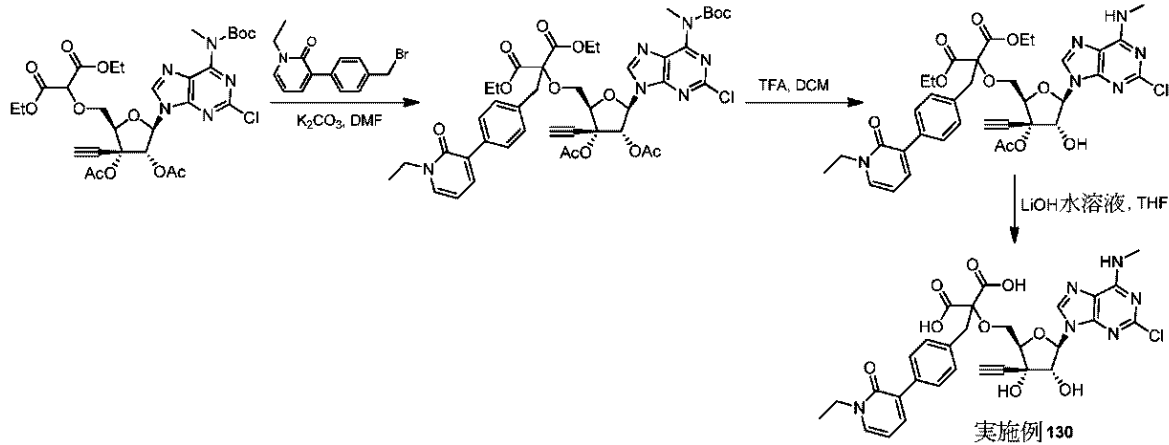
20

30

40

50

【化 1 8 2】



10

【0 5 8 4】

上記の実施例 20 に記載されているように進行させるが、ただしジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートと置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=6.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.27–7.38 (m, 5H), 6.35 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.96–4.13 (m, 4H), 3.38–3.57 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.99 (m, 3H), 1.32 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 653.1$.

30

【0 5 8 5】

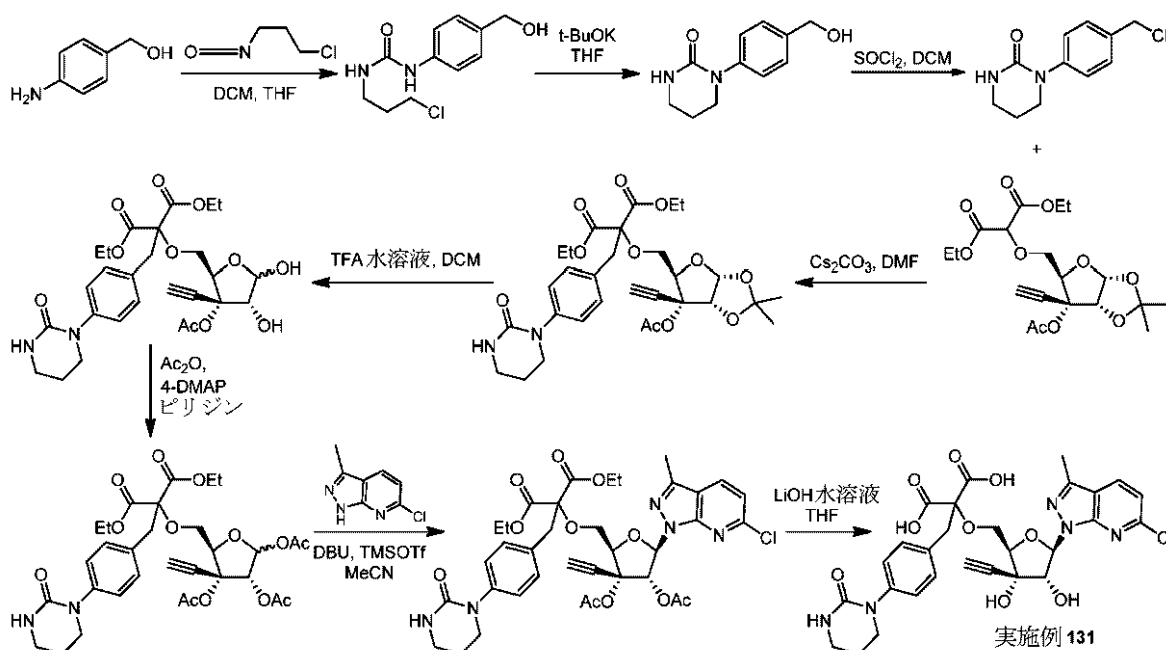
実施例 131

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

40

50

【化 183】



【0586】

ステップ1：

無水DCM（100mL）及び無水THF（50mL）の混合物中の（4-アミノフェニル）メタノール（27.65g、224.44mmol、1当量）の25℃に維持した溶液に、1-クロロ-3-イソシアナトプロパン（26.83g、224.44mmol、1当量）を滴下添加した。反応混合物はわずかに発熱し、15分以内に沈殿物が形成されると黄色に変わった。その混合物を1.5時間攪拌した後、ヘキサン（50mL）を添加した。その混合物をさらに15分間攪拌した後、固体生成物を濾過により収集し、DCMとヘキサンの混合物（5：1＝v：v）ですすぎた。乾燥すると、1-（3-クロロプロピル）-3-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素（38.45g）が淡黄色の固体として得られた。

【0587】

ステップ2：

THF（300mL）中の1-（3-クロロプロピル）-3-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素（30.00g、123.6mmol、1.0当量）の25℃の溶液に、THF中の1Mのt-BuOKの溶液（247.2mL、247.2mmol、2.0当量）を、メカニカルスターラーで激しく攪拌しながら、滴下添加した。得られた不均一混合物を25℃で6時間攪拌した後、0℃に冷却し、2NのHCl水溶液でpH5～6に酸性化した。次に、有機揮発性物質を減圧下で除去した。粗固体をMeOH（75mL）に採取して濃縮した。得られた固体混合物を穏やかに加熱しながらDCM（220mL）中の7%MeOHの溶液ですすぎ、固体を濾別した。その固体をDCM（150mL）中の7%MeOHで再度すすぎ、濾過した。合わせたすすぎ液を濃縮して、所望の粗1-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）テトラヒドロピリミジン-2（1H）-オンを黄色がかった固体（27.68g）として得た。

【0588】

ステップ3：

DCM（250mL）中の粗1-（4-（ヒドロキシメチル）フェニル）テトラヒドロピリミジン-2（1H）-オン（15.00g、72.74mmol、1当量）の懸濁液に、塩化チオニルの溶液（10.61mL、145.48mmol、2当量）を、25℃、N₂雰囲気下で添加した。その混合物を25℃で8時間攪拌した後、それをEtOAc（250mL）で希釈し、30分間攪拌した。その固体を濾過により収集し、EtOAc

10

20

30

40

50

ですすぎ、乾燥させて、粗 1 - (4 - (クロロメチル) フェニル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (15.0 g) を得た。

【0589】

ステップ 4 :

DMF (70 mL) 中のジエチル 2 - (((3aR, 5R, 6R, 6aR) - 6 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチル - 6 - (プロプ - 1 - イン - 1 - イル) テトラヒドロフロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) メトキシ) マロネート (7.04 g、16.99 mmol、1 当量) の溶液に Cs_2CO_3 (11.07 g、33.98 mmol、2 当量) 及び粗 1 - (4 - (クロロメチル) フェニル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (5.09 g、25.49 mmol、1.5 当量) を、20℃で添加した。その混合物を 20℃で 5 時間攪拌した後、 H_2O (300 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 10 ~ 40 % アセトン) によって精製して、ジエチル 2 - (((3aR, 5R, 6R, 6aR) - 6 - アセトキシ - 6 - エチニル - 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 - 5 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンジル) マロネート (9.62 g、94 % 収率) を固体として得た。

10

【0590】

ステップ 5 :

DCM (90 mL) 中のジエチル 2 - (((3aR, 5R, 6R, 6aR) - 6 - アセトキシ - 6 - エチニル - 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 - 5 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンジル) マロネート (17.31 g、28.72 mmol、1 当量) の溶液に H_2O (18 mL) 及び TFA (90 mL、1.22 mol、42 当量) を 0℃で添加した。その反応混合物を 20 ~ 25℃で 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その残渣を減圧下で DCM (2 × 50 mL) で共沸混合させて、粗生成物ジエチル 2 - (((2R, 3S, 4R) - 3 - アセトキシ - 3 - エチニル - 4, 5 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンジル) マロネートを得て、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。

20

30

【0591】

ステップ 6 :

DCM (170 mL) 中の粗ジエチル 2 - (((2R, 3S, 4R) - 3 - アセトキシ - 3 - エチニル - 4, 5 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンジル) マロネート (17.23 g、粗製) の溶液に、4 - DMAP (374 mg、3.06 mmol、0.1 当量)、 Ac_2O (17.21 mL、183.77 mmol、6 当量) 及びピリジン (19.78 mL、245.02 mmol、8 当量) を、0℃で添加した。その反応混合物を 20 ~ 25℃で 16 時間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。その残渣を EtOAc (200 mL) に再溶解し、1N の HCl (150 mL) 水溶液、10 % の Cu_2SO_4 水溶液 (150 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロ - ピリミジン - 1 (2H) - イル) ベンジル) - 2 - (((2R, 3R, 4R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (19.24 g) を泡状物として得て、これをさらに精製することなく次のステップに持ち越した。

40

【0592】

ステップ 7 :

MeCN (4 mL) 中の粗ジエチル 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン -

50

1 (2 H) - イル) ベンジル) - 2 - ((((2 R, 3 R, 4 R) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロネート (450 mg、0.70 mmol、1 当量) 及び 6 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン (128 mg、0.77 mmol、1.1 当量) の溶液に、0 °C で DBU (315 μ L、2.09 mmol、3.0 当量) を添加した。その溶液を 0 °C で 5 分間攪拌した後、MeCN (2 mL) 中の TMSOTf (566 μ L、3.13 mmol、4.5 当量) の溶液を滴下添加した。その溶液を 0 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで 70 °C で 16 時間攪拌した後、25 °C に放冷し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH を 9 に調整した。その混合物を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルのコンビフラッシュ (Combiflash) (DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) によって精製して、ジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 3, 4 - ジアセトキシ - 5 - (6 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンジル) - マロネート (255 mg、49 % 収率) を黄色のガム状物として得た。
【0593】

ステップ 8 :

THF (6 mL) 中のジエチル 2 - (((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 3, 4 - ジアセトキシ - 5 - (6 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロ - ピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンジル) マロネート (296 mg、392 μ mol、1 当量) の溶液に、LiOH 水溶液 (2 M、1.96 mL、10 当量) を添加した。その溶液を 50 °C で 2 時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。水層に 1 N の HCl を加えて、pH を 5 ~ 6 に調整した。その混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC (カラム : YMC - Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μ m ; 移動相 : [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B% : 25 % - 45 %、10 分) で精製した。この生成物を凍結乾燥により単離して、2 - (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンジル) マロン酸 (32 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 8.27 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.13 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.98 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 8.41, 2.64 Hz, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.42 - 3.52 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.17 - 3.23 (m, 2H), 3.05 - 3.16 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (m, 2H) ; LC/MS [M+H] = 614.3.

【0594】

実施例 132

2 - (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 9 (6 H) - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンジル) マロン酸の合成

10

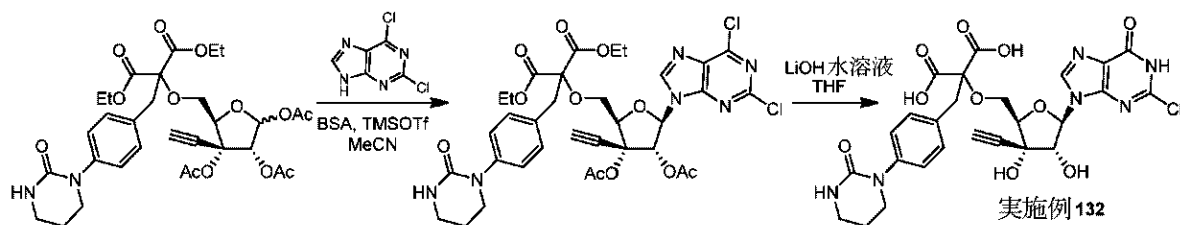
20

30

40

50

【化 184】



【0595】

ステップ 1：

MeCN (5 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-9H-プリン (379.97 mg、2.01 mmol) の溶液に、25℃で BSA (956 μ L、3.87 mmol) を添加した。その反応混合物を、65℃で 0.5 時間攪拌し、次いで 25℃に冷却して戻した。この混合物に、ジエチル 2-((2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1 g) 含有の MeCN (5 mL) 及び TMSOTf (419 μ L、2.32 mmol) を 25℃で添加し、さらに 65℃で 5 時間攪拌した。その反応混合物を 25℃まで放冷した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~10% MeOH) によって精製して、ジエチル 2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (365 mg) を、泡状物として得た。

【0596】

ステップ 2：

THF (2 mL) 中のジエチル 2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (180 mg) の溶液に、LiOH·H₂O (97.39 mg、2.32 mmol、10 当量) 含有の H₂O (1 mL) を 25℃で添加した。その反応混合物を 40℃で 2 時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その水相を 1 N の HCl 水溶液で pH 5~6 に酸性化し、減圧下で濃縮した。その粗残渣を分取 HPLC (カラム：YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μ m；移動相：[水 (0.225% FA)-ACN]；B%：13%-33%、10 分) で精製し、凍結乾燥によって乾燥して、2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-((4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸 (15 mg) を白色固体として得た。

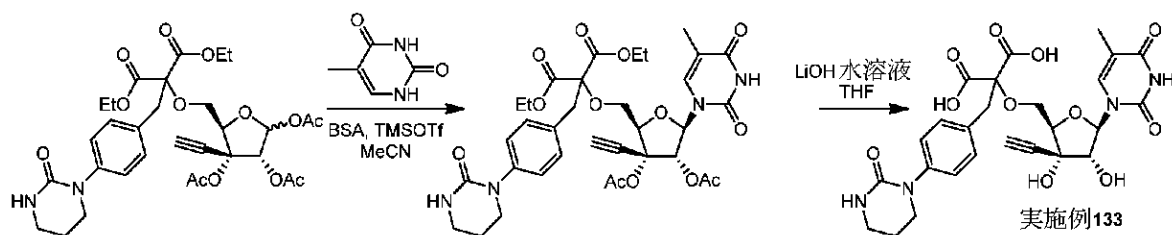
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.31 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.31 Hz, 2H), 6.32 (d, J=6.48 Hz, 1H), 4.61 (d, J=6.48 Hz, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 4H), 3.02 (s, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H)；LC/MS [M+H]⁺=617.2。

【0597】

実施例 133

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシ-5-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化185】



10

【0598】

ステップ1:

MeCN (2 mL) 中の5-メチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (100 mg, 792.94 μ mol, 1当量) の混合物に、BSA (490 μ L, 1.98 mmol, 2.5当量) を添加した。その混合物を85℃で0.5時間攪拌した。その混合物を0℃に冷却し、続いてMeCN (2 mL) 及びTMSOTf (430 μ L, 2.38 mmol, 3.0当量) 中のジエチル2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (385 mg) の溶液を滴下添加した。その混合物をN₂雰囲気下、65℃で5時間攪拌した後、これを25℃に冷却し、飽和NaHCO₃ (10 mL) 水溶液でクエンチした。その混合物をEtOAc (3×5 mL) で抽出した。その有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中0~5% MeOH) によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-3-エチニル-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-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (208 mg, 37%収率) を固体として得た。

20

【0599】

ステップ2:

THF (2 mL) 中のジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-3-エチニル-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-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (200 mg, 280.62 μ mol, 1当量) の溶液に、20~25℃でH₂O (1 mL) 中のLiOH·H₂O (58.88 mg, 1.40 mmol, 5当量) を添加した。その反応混合物を40℃で1時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その水相を、1NのHCl水溶液でpHが5~6になるように酸性化し減圧下で濃縮した。その粗残渣を分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 13%-33%、10分) で精製し、続いて凍結乾燥により2-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシ-5-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸 (49 mg) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.83 (d, J=0.75 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.28 Hz, 2H), 6.06 (d, J=7.78 Hz, 1H), 4.44 (d,

50

$J = 7.78 \text{ Hz}$, 1 H), $4.16 \text{ (t, } J = 2.26 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.92 - 4.05 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $3.47 - 3.65 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $3.33 - 3.41 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $2.98 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $2.04 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.62 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$; LC/MS $[M+H] = 573.1$.

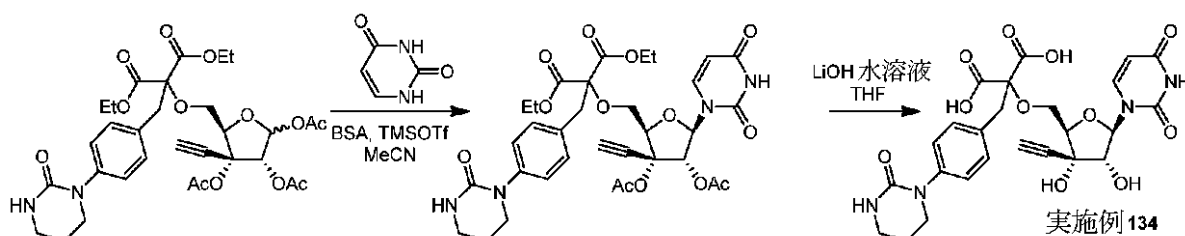
【0600】

実施例 134

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【0601】

【化186】



【0602】

上記の実施例 133 に記載されているように進行させるが、ただしチミンをウラシルで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

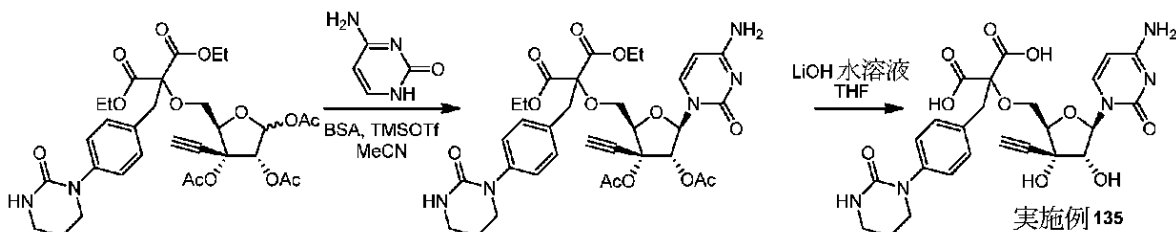
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.91 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H), 7.15 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H), 6.01 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 5.20 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.36 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.17 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.99 (dd, $J = 18.8, 2.5 \text{ Hz}$, 2 H), 3.55-3.66 (m, 2 H), 3.44-3.52 (m, 1 H), 3.33-3.38 (m, 3 H), 3.01 (s, 1 H), 1.99-2.10 (m, 2 H); LC/MS $[M+H] = 559.1$.

【0603】

実施例 135

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化187】



【0604】

上記の実施例 133 に記載されているように進行させるが、ただしチミンをシトシンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.92-8.05 (m, 1 H), 7.76-7.92 (br s, 1 H), 7.45-7.62 (s, 1 H),

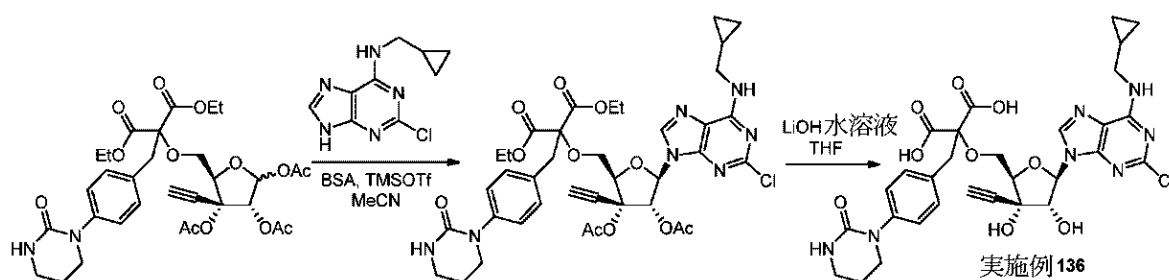
7.03–7.19 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.91–5.99 (m, 1H), 5.87 (d, $J=6.80$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=6.00$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J=6.80$ Hz, 1H), 4.02–4.08 (m, 1H), 3.68–3.82 (m, 2H), 3.50–3.57 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.19–3.22 (m, 3H), 1.82–1.99 (m, 2H); LC/MS $[M+H] = 558.3$.

【0605】

実施例136

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-((シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化188】



【0606】

上記の実施例133に記載されているように進行させるが、ただしチミンを2-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン-6-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.28 (br d, $J=8.03$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 4.72–4.77 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.95–4.05 (m, 2H), 3.34–3.52 (m, 8H), 3.05 (s, 1H), 1.92–2.02 (m, 2H), 1.11–1.20 (m, 1H), 0.51–0.59 (m, 2H), 0.34 (q, $J=4.85$ Hz, 2H); LC/MS $[M+H] = 670.1$.

【0607】

実施例137

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

10

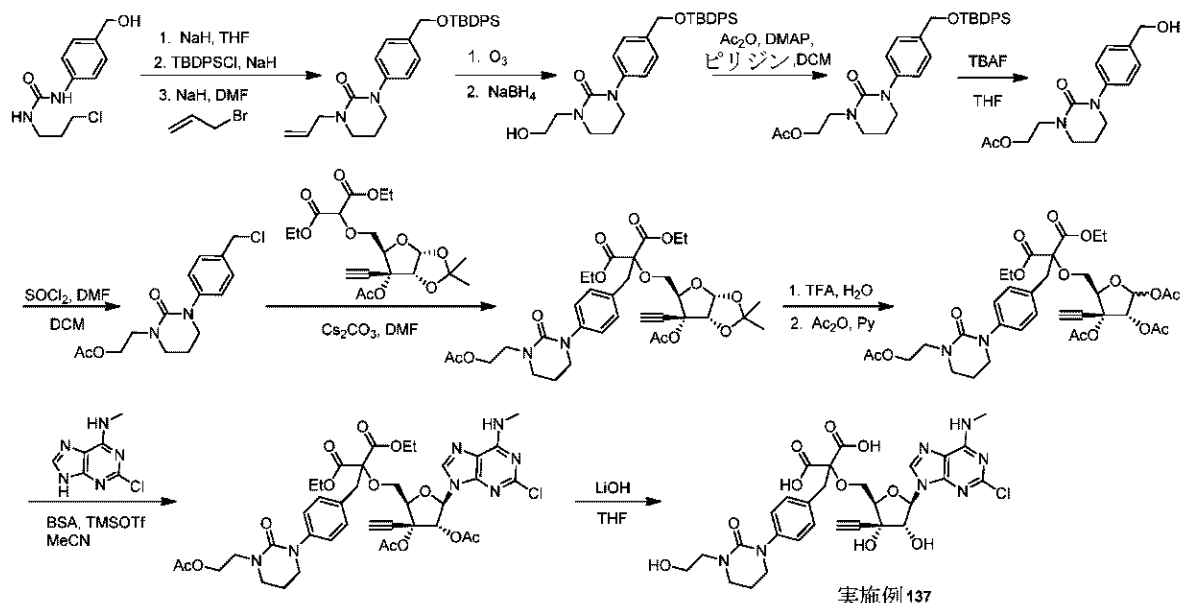
20

30

40

50

【化 1 8 9】



10

【0 6 0 8】

ステップ 1 :

THF (100 mL) 中の化合物 1-(3-クロロプロピル)-3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)尿素 (5 g、20.60 mmol、1 当量) 溶液に、0℃で NaH (9.89 g、247.22 mmol、鉱油中 60%、12 当量) を添加した。その反応混合物を 25℃で 1.5 時間攪拌した後、TBSPSCI (6.80 g、24.72 mmol、1.2 当量) を添加し、さらに 1.5 時間攪拌した。次に、その反応混合物に臭化アリル (9.97 g、82.41 mmol、4 当量) を添加し、さらに 16 時間攪拌した。その反応混合物に H₂O (50 mL) を添加し、得られた混合物を EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル (0~30%) 中の EtOAc で溶出して、1-アリル-3-(4-((tert-butylidene)phenylsilyl)oxy)メチル)フェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (6 g、収率 60%) を油状物として得た。

30

【0 6 0 9】

ステップ 2 :

MeOH (60 mL) 及び DCM (30 mL) の混合物中の化合物 1-アリル-3-(4-((tert-butylidene)phenylsilyl)oxy)メチル)フェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (6 g、12.38 mmol、1 当量) の溶液に -78℃で、溶液の青色が 20 分間持続するまでオゾン (15 psi) を導入した。窒素ガスを 10 分間バブリングすることにより、過剰なオゾンを除去了。この反応混合物に NaBH₄ (937 mg、24.76 mmol、2 当量) を添加し、その混合物を 0℃に到達させ、25℃で 15 時間攪拌した。その混合物を 1N の HCl (50 mL) 水溶液に注いで、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過して濃縮して、粗 1-(4-((tert-butylidene)phenylsilyl)oxy)メチル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (6.6 g) を油状物として得て、これを次のステップで直接使用した。

40

【0 6 1 0】

ステップ 3 :

DCM (40 mL) 及びピリジン (3.00 mL、37.14 mmol、3 当量) 中の粗 1-(4-((tert-butylidene)phenylsilyl)oxy)メチル)フェニル)-

50

3-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(12.38 mmol、1当量)の溶液に25℃で、Ac₂O(2.32 mL、24.76 mmol、2当量)及び4-DMAP(151 mg、1.24 mmol、0.1当量)を添加した。その混合物を2時間攪拌した後、H₂O(60 mL)でクエンチした。その混合物をEtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗2-(3-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)酢酸エチルを得て、これを次のステップで直接使用した。

【0611】

ステップ4:

THF(40 mL)中の粗2-(3-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)酢酸エチル(6.57 g、12.38 mmol、1当量)の溶液に、THF中の1MのTBAF溶液(18.57 mL、1.5当量)を0℃で添加した。その混合物を25℃で1時間攪拌した後、H₂O(100 mL)を添加した。その反応混合物をEtOAc(4×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その水相をCH₂Cl₂(4×100 mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、より多くの生成物を得た。粗生成物の両方のバッチを組み合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中40~100%のEtOAc)でさらに精製して、2-(3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)酢酸エチル(3.14 g)を白色の固体として得た。

【0612】

ステップ5:

DCM(25 mL)中の2-(3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)酢酸エチル(1.28 g、4.38 mmol、1当量)及びDMF(3.37 µL、43.79 µmol、0.01当量)の混合物に、0℃でSOCl₂(5 mL、68.92 mmol、15.74当量)を添加した。その混合物を50℃で2時間攪拌した後、濃縮して、粗2-(3-(4-(クロロメチル)フェニル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)酢酸エチル(1.51 g)を得て、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。

【0613】

ステップ6:

DMF(8 mL)中の粗2-(3-(4-(クロロメチル)フェニル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)酢酸エチル(1.51 g、4.38 mmol、1当量)及びジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-2, 2-ジメチル-6-(プロブ-1-イン-1-イル)テトラヒドロフロ[2, 3-d][1, 3]ジオキソール-5-イル)メトキシ)-マロネート(1.91 g、4.60 mmol、1.05当量)の溶液にCs₂CO₃(4.28 g、13.14 mmol、3当量)を添加した。その混合物を25℃で16時間攪拌した後、それをH₂O(40 mL)で希釈し、そしてEtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NH₄Cl(2×15 mL)水溶液、水(2×15 mL)、ブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中25~70%のEtOAc)によって精製して、ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-(3-(2-アセトキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート(2.20 g、68%収率)を黄色のガム状物として得

た。

【0614】

ステップ7：

DCM (7.5 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-(3-(2-アセトキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (2.20 g, 3.19 mmol, 1当量) の溶液に TFA (7.5 mL, 101.30 mmol, 32当量) 及び H₂O (1.5 mL) を添加した。その混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した後、水 (20 mL) で希釈し、次いで混合物の pH を NaHCO₃ 固体で 7~8 に調整した。次いで、その混合物を CH₂Cl₂ (4×20 mL) で抽出した。次いで、有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシ)-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(3-(2-アセトキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (2.1 g) を黄色のガム状物として得た。

10

【0615】

DCM (15 mL) 中の上記の粗生成物 (2.1 g, 3.19 mmol, 1当量) の溶液に、Ac₂O (1.79 mL, 19.14 mmol, 6当量)、ピリジン (2.06 mL, 25.52 mmol, 8当量) 及び 4-DMAP (38.97 mg, 319.00 μmol, 0.1当量) を添加した。その混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した後、それを EtOAc (100 mL) で希釈し、1N の HCl 水溶液 (2×30 mL) で洗浄した。その有機層を水 (20 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×20 mL)、水 (20 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄した。その有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、粗ジエチル 2-(4-(3-(2-アセトキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロン酸 (2.3 g) を黄色の泡状物として得た。

20

【0616】

ステップ8：

MeCN (3 mL) 中の 2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミン (151.59 mg, 825.68 μmol, 1.1当量) の溶液に、BSA (408.19 μL, 1.65 mmol, 2.2当量) を添加した。その混合物を 65℃ で 0.5 時間攪拌した後、0℃ に冷却し、続いて MeCN (3 mL) 及び TMSOTf (406.91 μL, 2.25 mmol, 3当量) 中のジエチル 2-(4-(3-(2-アセトキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (550 mg, 粗製) を添加した。その混合物を 65℃ で 3 時間攪拌した後、25℃ に放冷し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) でクエンチした。その反応混合物を、EtOAc (4×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を最初にシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 30~70% EtOAc) で精製し、次いで分取 TLC (DCM 中 7% MeOH) でさらに精製して、ジエチル 2-(4-(3-(2-アセトキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (180 mg, 22% 収率) を泡状物として得た。

30

40

【0617】

ステップ9：

50

THF (1 mL) 中のジエチル 2- (4- (3- (2-アセトキシエチル) -2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) -2- ((2R, 3R, 4R, 5R) -3, 4-ジアセトキシ-5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) -9H-プリン-9-イル) -3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (180 mg、210.21 μ mol、1 当量) の溶液に、飽和 LiOH 水溶液 (1.5 mL) を添加した。その混合物を 50°C で 2 時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。混合物の pH は、6 N の HCl 水溶液で 2~3 に調整し、次いで濃縮した。その粗残渣を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus ODS-AQ 150*305 μ ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 15%-35%、15 分) によって精製して、2- ((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) -9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (3- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロン酸 (71.8 mg、50% 収率) を白色固体として得た。

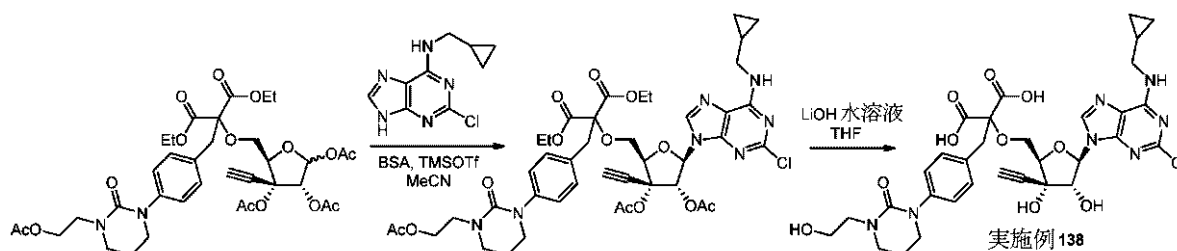
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.66 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.36-3.55 (m, 8H), 3.05 (m, 4H), 1.96-2.04 (m, 2H); LC/MS $[M+H] = 674.1$.

【0618】

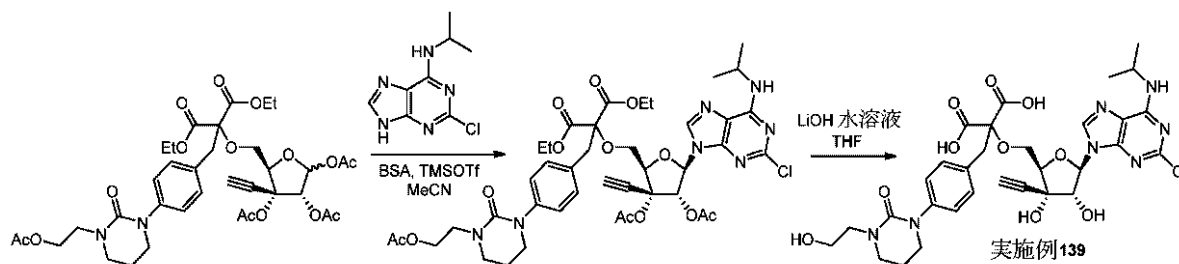
実施例 138

2- ((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (2-クロロ-6- (シクロプロピルメチル) アミノ) -9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (3- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロン酸の合成

【化190】



)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成
【化191】



10

【0621】

上記の実施例137に記載のように進行させるが、ただし2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミンを2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.26 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.37-3.52 (m, 9H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.3$ Hz, 6H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 702.1$.

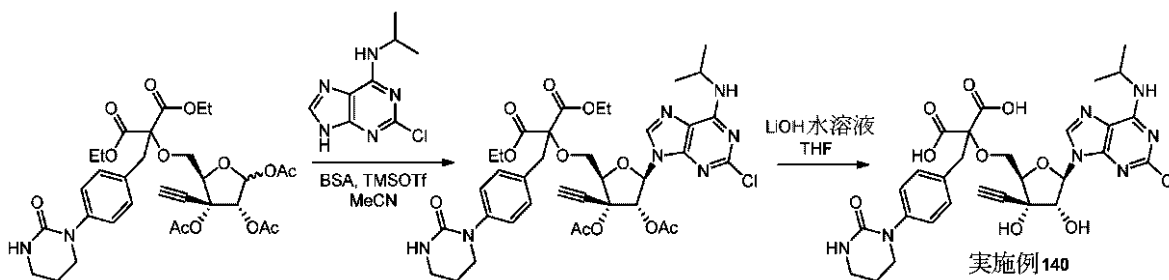
20

【0622】

実施例140

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化192】



30

【0623】

上記の実施例133に記載されているように進行させるが、ただしチミンを2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H) 7.32 (d, $J=8.44$ Hz, 2H) 7.08 (br d, $J=8.31$ Hz, 2H) 5.99 (d, $J=7.46$ Hz, 1H) 4.81 (d, $J=7.46$ Hz, 1H) 4.41 (br s, 1H) 4.26-4.31 (m, 1H) 3.97-4.12 (m, 2H) 3.40-3.57 (m, 4H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (m, 6H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 658.3$.

40

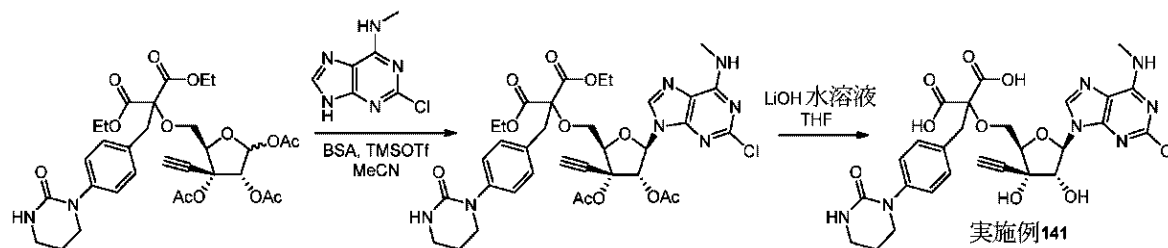
50

【0624】

実施例141

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化193】



10

【0625】

上記の実施例133に記載されているように進行させるが、ただしチミンを2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.13$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J=7.38$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=7.38$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.37-3.50 (m, 4H), 3.31 (d, $J=1.13$ Hz, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H); LC/MS $[M+H] = 630.2$.

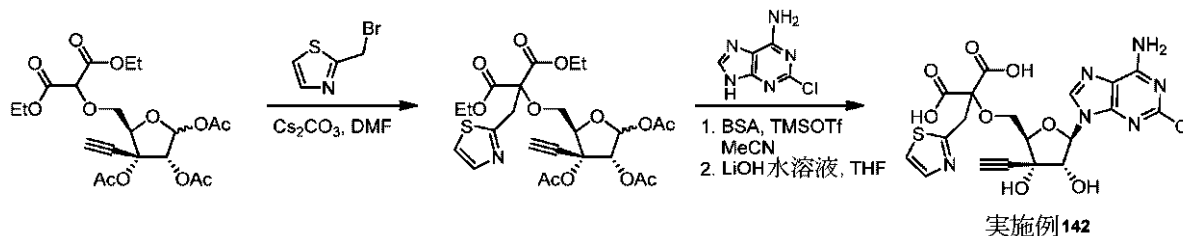
20

【0626】

実施例142

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-2-イルメチル)マロン酸の合成

【化194】



実施例142

30

【0627】

上記の実施例15に記載のように進行させるが、ただし臭化アリルを2-(プロモメチル)チアゾールで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.56 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.38 (dd, $J=6.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.00 (s, 1H); LC/MS $[M+H] = 524.9$.

40

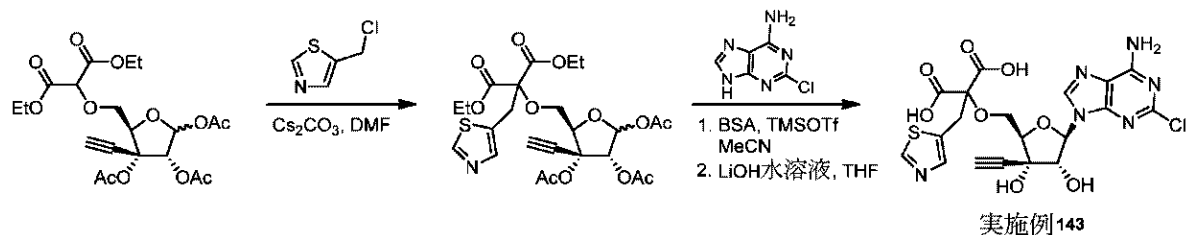
【0628】

実施例143

50

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-5-イルメチル)マロン酸の合成

【化195】



10

【0629】

上記の実施例15に記載のように進行させるが、ただし臭化アリルを5-(クロロメチル)チアゾールで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.03 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=4.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H), 3.00 (s, 1H); LC/MS [$M+H$]=524.9.

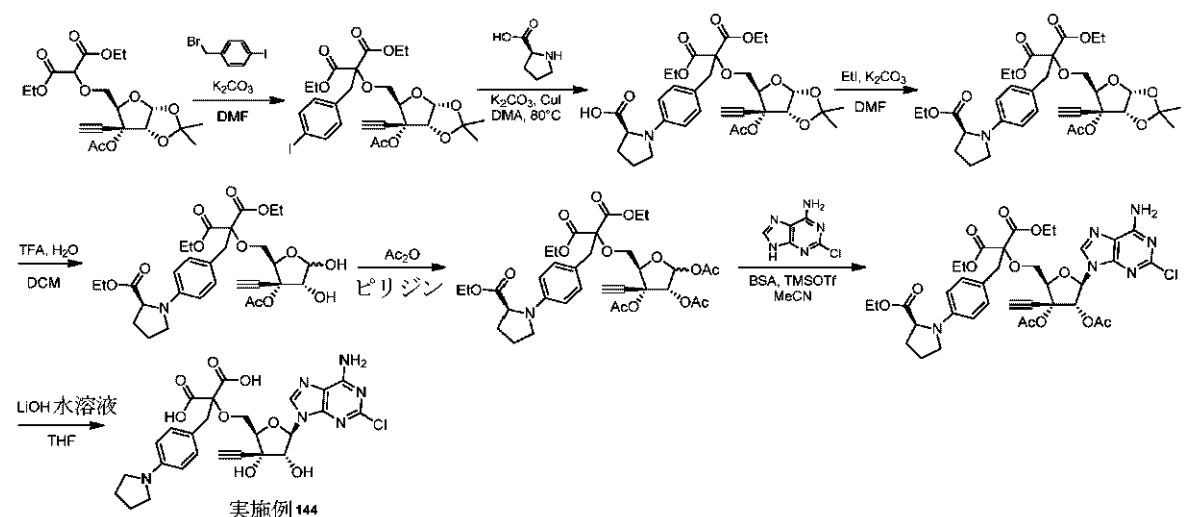
20

【0630】

実施例144

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化196】



30

【0631】

ステップ1:

DMF (100 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)マロネート (10.0 g、24.13 mmol、1 当量) の溶液に、 Cs_2CO_3 (23.59 g、72.39 mmol、3 当量) 及び 1-(ブロモメチル)-4-ヨードベンゼン (10.75 g、36.20 mmol、1.5 当量) を添加した。その懸濁液を 20°C で 1 時間攪拌した後、水 (200 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×

50

200 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中のEtOAcの5~20%)によって精製して、ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート(11.83 g、収率74%)を白色固体として得た。

【0632】

ステップ2:

DMA(22 mL)中のジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート(2.00 g、3.17 mmol、1当量)の溶液に K_2CO_3 (1.32 g、9.52 mmol、3当量)、CuI(120.84 mg、634.50 μmol 、0.2当量)及びプロリン(438.30 mg、3.81 mmol、1.2当量)を添加した。緑色の懸濁液を N_2 雰囲気下80℃で16時間攪拌した後、冷却し、水(40 mL)及び2NのLiOH(1 mL)水溶液に注いだ。その混合物を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。得られた水層を1NのHCl水溶液でpH5に酸性化し、次いで酢酸エチル(2×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(80 mL)、ブライン(80 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗(S)-1-(4-(2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-3-エトキシ-2-(エトキシカルボニル)-3-オキソプロピル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(390 mg)を黄色のガム状物として得た。

【0633】

ステップ3:

DMF(5 mL)中の粗(S)-1-(4-(2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-3-エトキシ-2-(エトキシカルボニル)-3-オキソプロピル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(420 mg、680.01 μmol 、1当量)の溶液に、 K_2CO_3 (282 mg、2.04 mmol、3当量)及びEtI(81.58 μL 、1.02 mmol、1.5当量)を添加した。その混合物を、20℃で0.5時間攪拌した後、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-(S)-2-(エトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)ベンジル)マロネート(330 mg)を黄色の泡状物として得た。

【0634】

ステップ4:

DCM(4 mL)中の粗ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-(S)-2-(エトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)ベンジル)マロネート(330 mg、粗製)の溶液に、 H_2O (0.8 mL)及びTFA(4 mL)を0℃を添加した。その溶液を20℃で4.5時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチしてpHを9に調整した。その混合物を酢酸エチル(2×8 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(S)-2-(エトキシカルボニル)ピロリジン-1-イ

ル) ベンジル) マロネート (285 mg) を黄色の泡状物として得た。

【0635】

ステップ5:

ピリジン (4 mL) 中の粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-((S))-2-(エトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル) ベンジル) マロネート (285 mg) の溶液に、4-DMAP (172 mg、1.41 mmol、3 当量) 及び Ac₂O (352.60 μ L、3.76 mmol、8 当量) を添加した。その溶液を 20°C で 16 時間攪拌した後、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチルの 20~50%) によって精製して、ジエチル 2-(4-((S))-2-(エトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル) ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-マロネート (220 mg、4 ステップで収率 51%) を黄色のガム状物として得た。

10

【0636】

ステップ6:

MeCN (1 mL) 中のジエチル 2-(4-((S))-2-(エトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル) ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (50 mg、72.50 μ mol、1 当量) 及び 6-クロロプリン (15 mg、86.99 μ mol、1.2 当量) の懸濁液に、BSA (44.80 μ L、181.24 μ mol、2.5 当量) を添加した。その懸濁液を 65°C で 0.5 時間攪拌した後、0°C に冷却し、続いて TMSOTf (32.75 μ L、181.24 μ mol、2.5 当量) を添加した。その混合物を 65°C で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) に注いだ。その反応混合物を酢酸エチル (3 $\times$ 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。その粗残渣を分取 TLC (石油エーテル: EtOAc = 2:1) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-((S))-2-(エトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル) ベンジル) マロネート (33 mg、57% 収率) を黄色のガム状物として得た。

20

30

【0637】

ステップ7:

THF (2 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-((S))-2-(エトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル) ベンジル) マロネート (28 mg、35.03 μ mol、1 当量) の溶液に 1 M の LiOH 水溶液 (701 μ L、20 当量) を添加した。その混合物を 20°C で 4.5 時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その水層を 1 N の HCl 水溶液で pH 6 に酸性化した後、これを濃縮した。その粗残渣を分取 HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 7 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 15%-35%、10 分) により精製し、凍結乾燥により乾燥させて、2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-(ピロリジン-1-イル) ベンジル) マロン酸 (2.6 mg) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 8.53 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H),

50

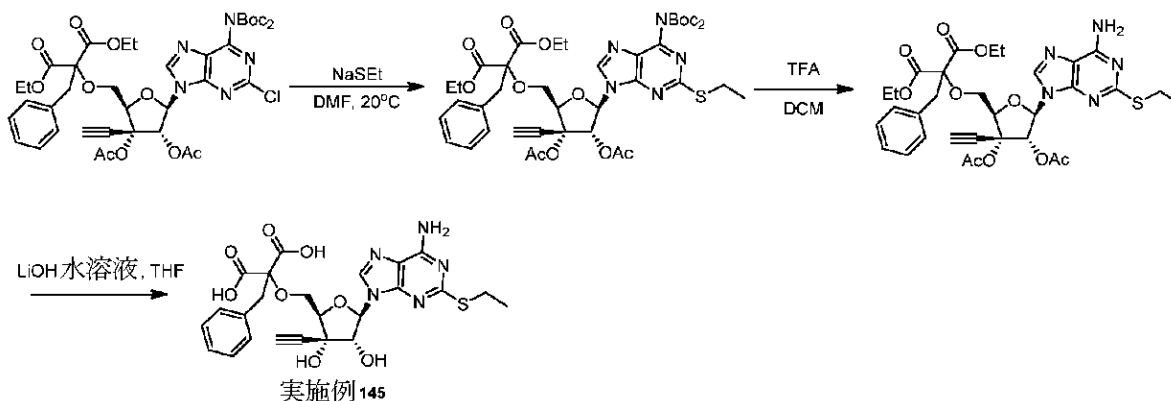
4.29–4.33 (m, 1H), 4.09 (dd, $J=10.16$, 2.38 Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=10.04$, 3.01 Hz, 1H), 3.38 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 3.02–3.09 (m, 4H), 3.00 (s, 1H), 1.89–1.97 (m, 4H); LC/MS $[M+H] = 587.1$.

【0638】

実施例145

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

【化197】



【0639】

ステップ1:

DMF (3 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (300 mg、349.53 μ mol、1 当量) の混合物に NaSEt (88.20 mg、1.05 mmol、3 当量) を添加した。その混合物を 20 °C で 20 時間攪拌した後、水 (15 mL) と EtOAc (15 mL) との間で分配した。その水相を EtOAc (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (310 mg) を油状物として得て、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0640】

ステップ2:

DCM (3 mL) 中の粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (310 mg) の混合物に TFA (1.5 mL、20.26 mmol) を添加した。その混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7~8 に中和した。その反応混合物を EtOAc (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを泡状物として得た。

【0641】

ステップ 3 :

THF (3 mL) 中の粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (280 mg、粗製) の混合物に、飽和 LiOH 水溶液 (3 mL) を添加した。その混合物を 55℃ で 1 時間攪拌した後、室温に冷却した。その反応混合物を EtOAc (3×8 mL) で抽出した。その水相を 2 M の HCl 水溶液で pH 2~3 に調整した後、これを EtOAc (4×10 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150×40 mm×7 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 23%-43%, 11 分) で精製し、凍結乾燥により乾燥させて 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸 (4.4 mg) を白色粉末として得た。

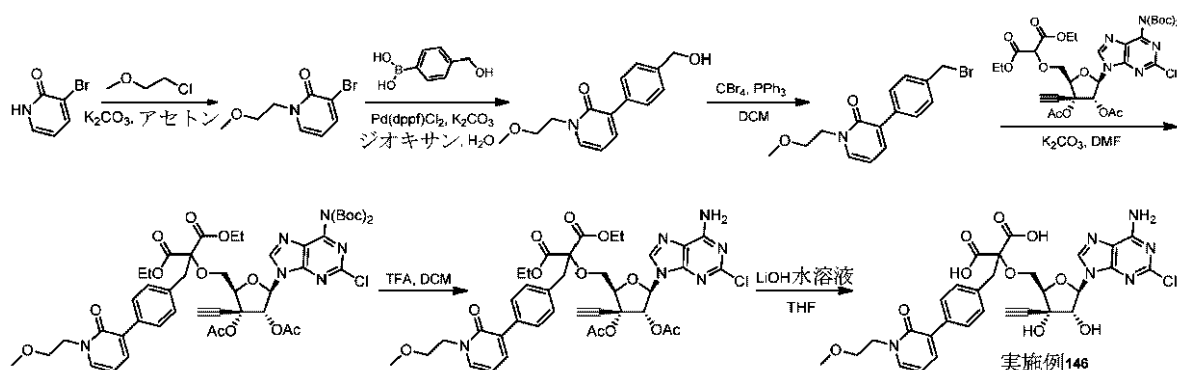
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.59-14.32 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.00-7.21 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 6.00 (d, J=6.78 Hz, 1H), 5.82 (d, J=7.53 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.14 (dd, J=6.40, 2.64 Hz, 1H), 3.99 (d, J=13.05 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.17-3.18 (m, 2H), 2.99-3.13 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.28 Hz, 3H); LC/MS [M+H] = 544.0.

【0642】

実施例 146

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化 198】



【0643】

上記の実施例 11 に記載のように進行させるが、ただしクロロ(メトキシ)-メタンを 1-クロロ-2-メトキシエタンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.60 (dd, J=6.78, 2.01 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=7.03, 2.01 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 6.26-6.31 (m, 1H), 5.82 (d, J=7.78 Hz, 1H), 4.86 (d, J=7.78 Hz, 1H), 4.17 (d, J=1.76 Hz, 1H), 4.10 (t, J=5.14 Hz, 2H), 4.

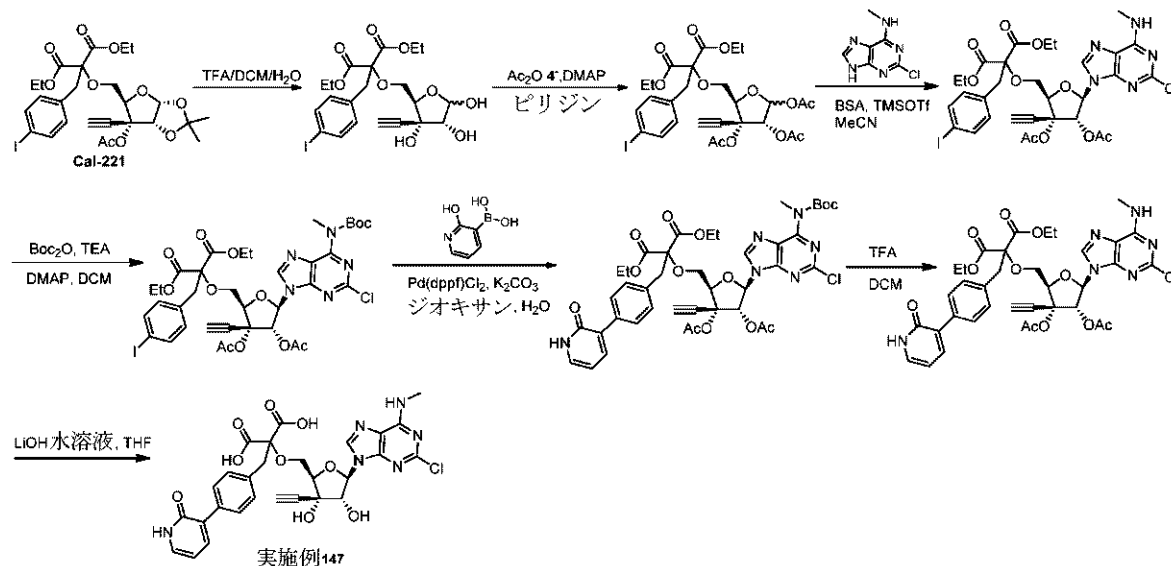
0.2 (dd, $J=10.29$, 4.77 Hz, 1 H), $3.78-3.85$ (m, 1 H), $3.54-3.64$ (m, 3 H), 3.29 (d, $J=2.01$ Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H); LC/MS $[M+H]=669.0$.

【0644】

実施例147

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化199】



【0645】

ステップ1:

DCM (15 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキサール-5-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート (2.0 g、 3.17 mmol、1 当量) の溶液に、 H_2O (3 mL) 及び TFA (15 mL) を $0^\circ C$ で添加した。その溶液を $25^\circ C$ で 16 時間攪拌した後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (150 mL) でクエンチした。その混合物を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート (1.74 g) を黄色の泡状物として得た。

【0646】

ステップ2:

ピリジン (20 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート (1.74 g、 3.17 mmol、1 当量) の溶液に、4-DMAP (1.16 g、 9.52 mmol、3 当量) 及び Ac_2O (2.38 mL、 25.39 mmol、8 当量) を添加した。その溶液を $25^\circ C$ で 3 時間攪拌した後、水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチルの 10~50%) によって精製して、ジエチル 2-(4-ヨードベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニル-テトラヒドロ

フラン-2-イル)メトキシ)マロネート(1.85g、2段階で86%の収率)を黄色の泡状物として得た。

【0647】

ステップ3:

MeCN(12mL)中のジエチル2-(4-ヨードベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニル-テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(1.00g、1.48mmol、1当量)の溶液に、2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミン(327mg、1.78mmol、1.2当量)及びBSA(916μL、3.71mmol、2.5当量)を添加した。その懸濁液を65℃で0.5時間攪拌した後、0℃に冷却し、続いてTMSOTf(804μL、4.45mmol、3当量)を添加した。得られた混合物を、65℃で1.5時間攪拌した後、飽和NaHCO₃(10mL)水溶液で希釈し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の10~50%酢酸エチル)により精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート(595mg、収率50%)を黄色の固体として得た。

【0648】

ステップ4:

DCM(8mL)中のジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート(592mg、741.88μmol、1当量)の溶液に、4-DMAP(18mg、148.38μmol、0.2当量)、TEA(413μL、2.97mmol、4当量)及び(Boc)₂O(324mg、1.48mmol、2当量)を添加した。その溶液を20℃で2時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の15~50%の酢酸エチル)によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート(560mg、84%収率)を泡状物として得た。

【0649】

ステップ5:

ジオキサン(6mL)及びH₂O(2mL)中の、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-ヨードベンジル)マロネート(660mg、734.89μmol、1当量)及び(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)ボロン酸(204.18mg、1.47mmol、2当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(53.77mg、73.49μmol、0.1当量)及びK₂CO₃(304.70mg、2.20mmol、3当量)を添加した。黄色の混合物を、N₂ガスで10分間脱気した後、その混合物を70℃で2.5時間攪拌した。その混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の50~100%の酢酸エチル)によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカル

ボニル) (メチル) アミノ) - 2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2- (4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ベンジル) マロネート (146 mg) を泡状物として得た。

【0650】

ステップ6:

DCM (6 mL) 中のジエチル 2- (((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4-ジアセトキシ-5- (6- (tert-ブトキシカルボニル) - (メチル) アミノ) - 2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2- (4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ベンジル) マロネート (145 mg、167.58 μmol 、1当量) の溶液に TFA (1.5 mL、20.26 mmol、121 当量) を添加した。その溶液を 25°C で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。その混合物を、酢酸エチル (3 × 12 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、分取 TLC (酢酸エチル) により精製して、ジエチル 2- (((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4-ジアセトキシ-5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2- (4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ベンジル) マロネート (110 mg) を固体として得た。

【0651】

ステップ7:

THF (4.5 mL) 中のジエチル 2- (((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4-ジアセトキシ-5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2- (4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ベンジル) マロネート (105 mg、137.23 μmol 、1当量) の溶液に、LiOH 水溶液 (1M、1.5 mL、11 当量) を添加した。その混合物を、25°C で 4 時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その水層を 1N の HCl 水溶液で pH 6 に酸性化して濃縮した。その粗残渣を、分取 HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150 × 40 mm × 7 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN] ; B% : 20% - 40%、10 分) で精製し、凍結乾燥により乾燥して 2- (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) - メトキシ) - 2- (4- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ベンジル) マロン酸 (6.6 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.75 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.63 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.00 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.63 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 6.15-6.29 (m, 2H), 6.00 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 7.38 Hz, 1H), 4.71-4.89 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 4.94, 2.56 Hz, 1H), 3.86-4.05 (m, 1H), 3.53-3.83 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.48-3.30 (m, 5H 水ピーク下のオーバーラップ), 2.90 (d, J = 4.38 Hz, 3H); LC/MS [M+H] = 624.9.

【0652】

実施例 148

2- (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2- (4- (3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロン酸の合成

10

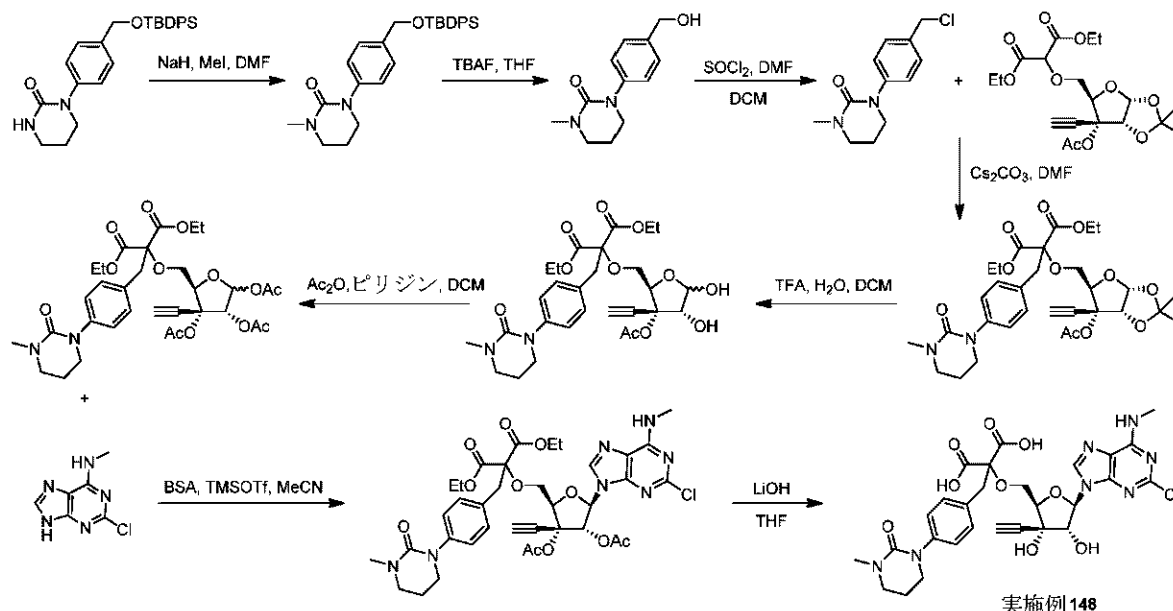
20

30

40

50

【化200】



10

【0653】

ステップ1:

DMF中の1-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)フェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(7.33g、16.48mmol、1当量)の溶液に、0℃で、NaH(725mg、鉍油中60%、18.13mmol、1.1当量)を添加した。その混合物を15分間攪拌し、続いてCH₃I(4.10mL、65.92mmol、4当量)を添加した。その反応混合物を、0~25℃で16時間攪拌した後、H₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~50%のEtOAc)によって精製して、1-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-メチル)フェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(3.68g、収率48%)を無色のガム状物として得た。

30

【0654】

ステップ2:

THF(35mL)中の1-(4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(3.68g、8.02mmol、1当量)の溶液に、THF中のTBAF(1.5M、10.70mL、2当量)を0℃で添加した。その反応混合物を、25℃で1.5時間攪拌した後、それをH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中0~5%MeOH)によって精製して、1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(1.06g、60%収率)を黄色の固体として得た。

40

【0655】

ステップ3:

DCM(10mL)及びDMF(0.1mL)中の1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(1.06g、4.81mmol、1当量)の溶液に、SOCl₂(698μL、9.62mmol、2当量)を、20~25℃で添加した。その反応混合物を、0.5時間攪拌し、追加量のSOCl₂(419μL、5.77mmol、1.2当量)を添加した。得られた混合物を40℃

50

で1時間攪拌した後、それを濃縮した。その残渣を減圧下で、DCM (3×10 mL) で共沸混合させて、粗1-(4-(クロロメチル)フェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを得て、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。

【0656】

ステップ4:

DMF (20 mL) 中のジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)マロネート (1.78 g, 4.30 mmol, 1当量) の溶液に25℃でCs₂CO₃ (4.21 g, 12.91 mmol, 3当量) を添加した。その反応混合物を、0.5時間攪拌し、続いて粗1-(4-(クロロメチル)フェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (1.13 g) を添加した。その反応混合物を、25℃で16時間攪拌した後、H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~10%のMeOH) によって精製して、ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (2.63 g, 78%収率) を茶色の泡状物として得た。

【0657】

ステップ5:

DCM (25 mL) 中のジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (2.62 g, 4.25 mmol, 1当量) の溶液に、0℃で、TFA (25 mL, 337.65 mmol, 79当量) 及びH₂O (2.5 mL, 138.77 mmol, 33当量) を添加した。その反応混合物を、20~25℃で16時間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。その残渣を、減圧下でDCM (3×20 mL) で共沸混合させて、粗ジエチル2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (2.57 g) をシロップとして得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0658】

ステップ6:

DCM (25 mL) 中の粗ジエチル2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (2.57 g) の溶液に、20~25℃で、Ac₂O (2.39 mL, 25.50 mmol, 6当量)、4-DMAP (51.92 mg, 425.00 μmol, 0.1当量) 及びピリジン (2.74 mL, 34.00 mmol, 8当量) を添加した。その反応混合物を25℃で16時間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。その残渣を、EtOAc (50 mL) に再溶解し、1NのHCl水溶液 (40 mL)、10%のCu₂SO₄ (40 mL) 水溶液、飽和NaHCO₃水溶液 (40 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗ジエチル2-(4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (2.62 g, 2ステップで53%の収率) を得て、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。

【0659】

ステップ7:

MeCN (2.5 mL) 中の2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミン (181 mg、983.86 μ mol、1.3 当量) の溶液にN₂雰囲気下で、BSA (468 μ L、1.89 mmol、2.5 当量) を20~25℃で添加した。その反応混合物を65℃で0.5時間攪拌した後、25℃に冷却した。この混合物に、MeCN (2.5 mL) 及びTMSOTf (205 μ L、1.14 mmol、1.5 当量) 中の粗ジエチル2- (4- (3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) -2- (((2R, 3R, 4R) -3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (500 mg、756.81 μ mol、1 当量) を添加し、65℃で5時間攪拌した後、それを飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) でクエンチした。次に、その混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中0~10% MeOH) によって精製して、ジエチル2- (((2R, 3R, 4R, 5R) -3, 4-ジアセトキシ-5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) -9H-プリン-9-イル) -3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロネート (530 mg、60% 収率) を泡状物として得た。

【0660】

ステップ8:

THF (6 mL) 中のジエチル2- (((2R, 3R, 4R, 5R) -3, 4-ジアセトキシ-5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) -9H-プリン-9-イル) -3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロネート (540 mg、688.59 μ mol、1 当量) の溶液に、25℃でH₂O (3 mL) 中のLiOH·H₂O (288.96 mg、6.89 mmol、10 当量) を添加した。その反応混合物を、40℃で2時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。水相は、1NのHCl水溶液でpH 2~3に酸性化し、次いで濃縮した。粗製物を分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN] ; B%: 23%-43%、10分) で精製し、凍結乾燥によって乾燥させ、2- (((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (2-クロロ-6- (メチルアミノ) -9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2- (4- (3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) ベンジル) マロン酸 (77.6 mg、17% 収率) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00-13.93 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.01 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.31 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.19 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.81 (d, J=7.58 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.15 (dd, J=4.34, 3.00 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H 溶媒水ピークとオーバーラップ), 2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.95 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 644.1.

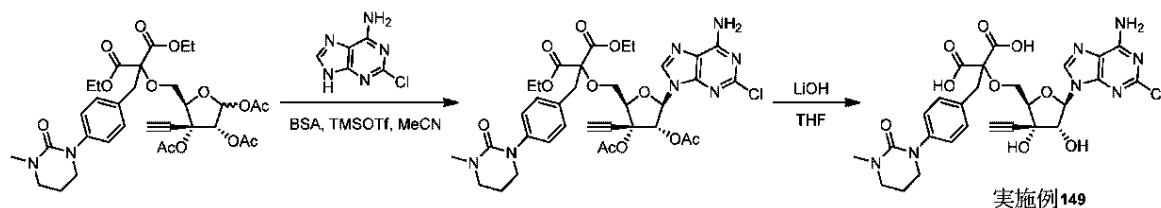
【0661】

実施例149

2- (((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メ

トキシ) - 2 - (4 - (3 - メチル - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンジル) マロン酸の合成

【化 2 0 1】



10

【0 6 6 2】

上記の実施例 1 4 8 に記載されているように進行させるが、ただし 2 - クロロ - N - メチル - 9 H - プリン - 6 - アミンを 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.26 (m, $J=8.28$ Hz, 2H), 6.96 (m, $J=8.28$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 4.27 (t, $J=2.76$ Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 6H), 3.05 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.00 (五重線, $J=5.83$ Hz, 2H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 630.2$.

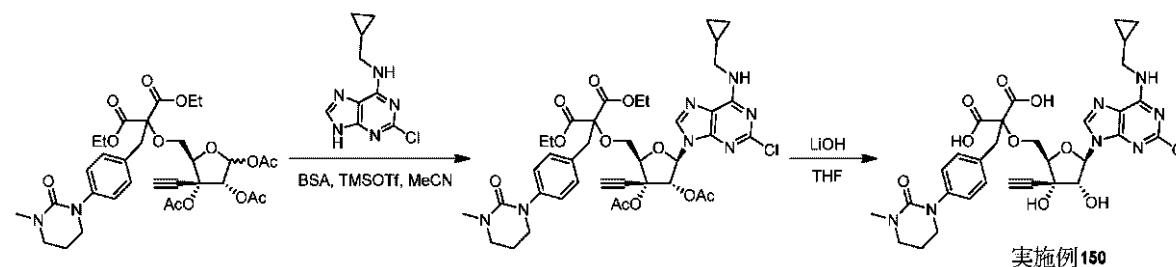
20

【0 6 6 3】

実施例 1 5 0

2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (4 - (3 - メチル - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) ベンジル) マロン酸の合成

【化 2 0 2】



30

【0 6 6 4】

上記の実施例 1 4 8 に記載のように進行させるが、ただし 2 - クロロ - N - メチル - 9 H - プリン - 6 - アミンを、2 - クロロ - N - (シクロプロピルメチル) - 9 H - プリン - 6 - アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

40

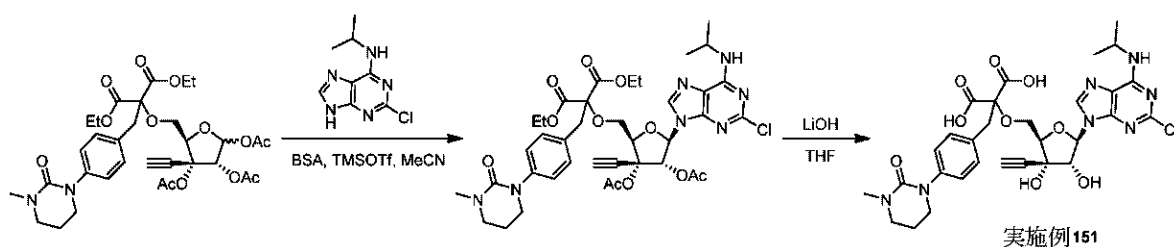
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=7.68$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J=2.89$ Hz, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.33-3.54 (m, 8H), 3.05 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 1H), 0.53-0.59 (m, 2H), 0.34 (m, 2H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 684.3$.

【0 6 6 5】

実施例 1 5 1

50

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成
【化203】



10

【0666】

上記の実施例148に記載のように進行させるが、ただし2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミンを2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.53$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 4.32-4.48 (m, 1H), 4.25 (t, $J=2.89$ Hz, 1H), 4.00-4.08 (m, 2H), 3.34-3.53 (m, 6H), 3.05 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.94-2.06 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 6H); LC/MS $[M+H] = 672.1$.

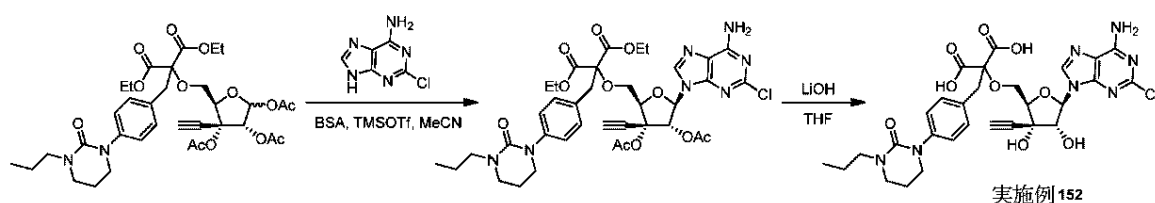
20

【0667】

実施例152

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-3-プロピルテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化204】



実施例152

30

【0668】

上記の実施例148に記載のように進行させるが、ただしMe I及び2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミンを、1-ブロモプロパン及び2-クロロ-9H-プリン-6-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 4H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); LC/MS $[M+H] = 658.1$.

40

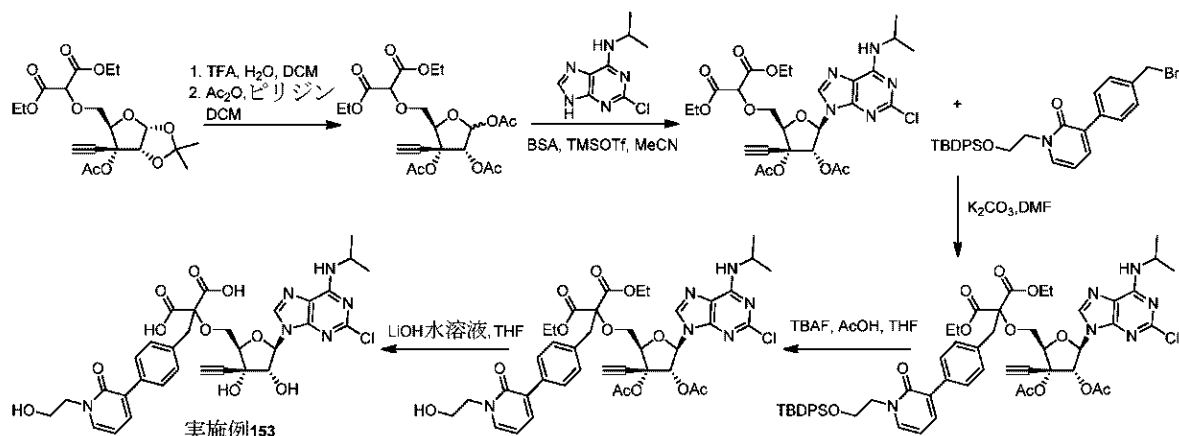
50

【0669】

実施例153

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化205】



10

20

【0670】

ステップ1:

DCM (40 mL) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)マロネート (4.13 g、9.97 mmol、1 当量) の溶液に 20℃で、TFA (40 mL、540.24 mmol、54 当量) 及び H₂O (4 mL、222.03 mmol、22 当量) を添加した。その混合物を 20℃で 15 時間攪拌した後、これを飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (4.14 g) を淡黄色のシロップとして得て、これを次のステップで直接使用した。

30

【0671】

ピリジン (40 mL) 中の上記の粗生成物 (4.14 g、12.46 mmol、1 当量) の溶液に、Ac₂O (9.33 mL、99.67 mmol、8 当量) 及び 4-DMAP (3.81 g、31.15 mmol、2.5 当量) を添加した。その混合物を 20℃で 16 時間攪拌した後、水 (150 mL) でクエンチし、得られた溶液を EtOAc (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を 0.5 N の HCl 水溶液 (120 mL) 及び水 (2×100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 30~50% EtOAc) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (2.60 g) をシロップとして得た。

40

【0672】

ステップ2:

MeCN (15 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1.2 g、2.62 mmol、1 当量) 及び 2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミン (665 mg、3.14 mmol、1.2 当量) の溶液に BSA (1.62 m

50

L、6.54 mmol、2.5当量)を添加した。その懸濁液を65℃で0.5時間攪拌した後、0℃に冷却した。この溶液に、TMSOTf (1.45 g、6.54 mmol、1.18 mL、2.5当量)を添加した。次いで、その混合物を65℃で2.5時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)でクエンチし、得られた溶液をEtOAc (4×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中のEtOAcの30~50%)によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(814 mg、51%収率)を得た。

10

【0673】

ステップ3:

DMF (1 mL) 中のジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(120 mg、197 μmol、1当量)の溶液に、K₂CO₃ (81.56 mg、590.15 μmol、3当量)及び3-(4-(ブromoメチル)フェニル)-1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン(161 mg、295 μmol、1.5当量)を添加した。その混合物を20℃で1.5時間攪拌した後、水(10 mL)で希釈し、EtOAc (4×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中のEtOAcの30~60%)によって精製して、ジエチル2-(4-(1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(154 mg)を無色の油状物として得た。

20

【0674】

ステップ4:

THF (1 mL) 中のジエチル2-(4-(1-(2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)エチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(150 mg、139 μmol、1当量)の溶液に、TBAF (1 M、209 μL、1.5当量)及びAcOH (5.98 μL、104.59 μmol、0.75当量)を0℃で添加した。その混合物を20℃で16時間攪拌した後、水(5 mL)で希釈し、得られた溶液をEtOAc (3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣を、分取TLC (石油エーテル:EtOAc=1:4)によって精製して、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロネート(51 mg、32%収率)を白色固体として得た。

30

40

【0675】

ステップ5:

THF (0.5 mL) 中のジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)

50

マロネート（50 mg、60 μ mol、1当量）の溶液に、飽和LiOH水溶液（2.51 mg、60 μ mol、0.5 mL、1当量）を添加した。その混合物を20℃で2.5時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。得られた水溶液を2 NのHCl水溶液でpH2に酸性化して濃縮した。その残渣を分取HPLC（カラム：YMC-Triart Prep C18 150×40 mm×7 μ m；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：28%-48%、10分）でさらに精製して、2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（2-クロロ-6-（イソプロピルアミノ）-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（4-（1-（2-ヒドロキシエチル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）ベンジル）マロン酸（10.8 mg、26%収率）を白色固体として得た。

10

^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ ppm 8.08（s, 1H）, 7.55（dd, $J=6.7$, 1.9 Hz, 1H）, 7.21-7.42（m, 5H）, 6.34（t, $J=6.8$ Hz, 1H）, 5.95（d, $J=7.3$ Hz, 1H）, 4.74（d, $J=7.3$ Hz, 1H）, 4.24-4.39（m, 2H）, 4.00-4.14（m, 4H）, 3.76-3.87（m, 2H）, 3.40-3.54（m, 2H）, 3.06（s, 1H）, 1.24（dd, $J=6.4$, 2.9 Hz, 6H）；LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 697.0$ 。

【0676】

実施例154及び155

20

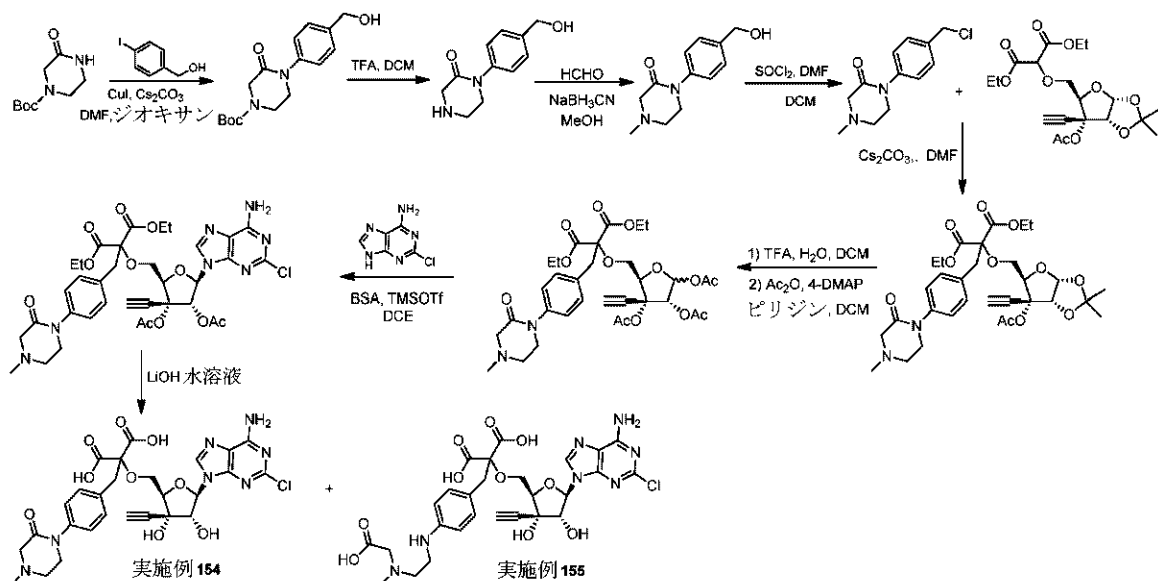
2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（4-（4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル）ベンジル）マロン酸

及び

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

【化206】

30



40

【0677】

ステップ1：

DMF（10 mL）及びジオキサン（90 mL）中のtert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート（8.7 g、43.45 mmol、1.2当量）及び（4

50

ーヨードフェニル)メタノール(8.5 g、36.32 mmol、1当量)の混合物に対して、CuI(1.03 g、5.43 mmol、0.15当量)、2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(653 mg、5.43 mmol、0.15当量)及びCs₂CO₃(35.39 g、108.62 mmol、3当量)を添加した。その混合物を、N₂雰囲気下で110℃で14時間攪拌した後、冷却した。無機固体を濾別し、濾液を真空で濃縮した。その残渣を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10%のEtOAc)によって精製して、tert-ブチル4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(6.1 g、55%収率)を白色固体として得た。

10

【0678】

ステップ2:

DCM(10 mL)中のtert-ブチル4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート(2 g、6.53 mmol、1当量)の溶液に、TFA(5.00 mL、67.53 mmol、10.34当量)を0℃で添加した。その混合物を25℃で3時間攪拌した後、濃縮した。その残渣を水(20 mL)で希釈し、DCMとMeOHの混合物(50:1=v:v、2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-2-オン(2.45 g)を無色の油状物として得た。

20

【0679】

ステップ3:

MeOH(15 mL)中の粗1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-2-オン(2.45 g、11.88 mmol、1当量)の溶液に、HCHO(720 µL、26.12 mmol、2.2当量)、AcOH(5 mL、87.42 mmol、7.4当量)を添加した。その混合物をN₂雰囲気下で25℃で15時間攪拌した後、NaBH₃CN(2.05 g、32.65 mmol、2.75当量)を添加し、得られた混合物を2時間攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc中のMeOHの10~40%)によって精製して、1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン(1.23 g)を無色の油状物として得た。

30

【0680】

ステップ4:

DCM(2 mL)中の1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン(1.23 g、5.58 mmol、1当量)の溶液に、DMF(0.2 mL)及びSOCl₂(810 µL、11.17 mmol、2当量)を添加した。その混合物を25℃で30分間攪拌して白色懸濁液を得た後、それを減圧下で濃縮して粗1-(4-(クロロメチル)フェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン(1.27 g、収率95%)を白色固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

【0681】

ステップ5:

DMF(15 mL)中のジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)マロネート(1.4 g、3.38 mmol、1当量)の溶液に、Cs₂CO₃(3.30 g、10.14 mmol、3当量)及び粗1-(4-(クロロメチル)フェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン(1.21 g、5.07 mmol、1.5当量)を添加した。その混合物を25℃で1時間攪拌した後、それを濾過して、濾液を濃縮した。その粗残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc中0~50%MeOH)によって精製して、ジエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-2,2-ジメチルテトラヒ

40

50

ドロフロ [2, 3-d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) メトキシ) -2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) マロネート (1.02 g) を得た。

【0682】

ステップ6:

DCM (5 mL) 及び水 (1 mL、55.51 mmol、34 当量) 中のジエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル) メトキシ) -2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) -マロネート (1.02 g、1.65 mmol、1 当量) の溶液に、TFA (4.99 mL、67.36 mmol、41 当量) を添加した。その混合物を 25℃で 20 時間攪拌した後、濃縮して、粗ジエチル 2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) マロネート (1.13 g) を油状物として得た。

【0683】

DCM (10 mL) 中のジエチル 2-[[(2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル] メトキシ] -2-[[4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) フェニル] メチル] プロパンジオエート (1.13 g、2.11 mmol、1 当量) の溶液に、4-DMAP (25.78 mg、211.00 µmol、0.1 当量)、ピリジン (1.07 mL、13.2 mmol、6.3 当量) 及び Ac₂O (927 µL、9.9 mmol、4.7 当量) を添加した。その混合物を 25℃で 16 時間攪拌した後、それを濃縮した。その残渣を EtOAc (20 mL) 及び 1N の HCl 水溶液 (10 mL) で希釈した。その有機層を分離し、水層を EtOAc (4×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ジエチル 2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) -2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (674 mg) をシロップとして得た。

【0684】

ステップ7:

ジクロロエタン (3 mL) 中の 2-クロロ-9H-プリン-6-アミン (76 mg、450.46 µmol、1.2 当量) の溶液に、BSA (204 µL、825.84 µmol、2.2 当量) を添加した。その混合物を、65℃で 0.5 時間攪拌した後、0℃に冷却し、ジクロロエタン (1 mL) 及び TMSOTf (102 µL、563.07 µmol、1.5 当量) 中の粗ジエチル 2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) -2-((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) マロネート (248 mg、375.38 µmol、1 当量) を添加した。その混合物を N₂ 雰囲気下、65℃で 2 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (4×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc 中の MeOH の 0~30%) によって精製して、ジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) マロネート (62 mg) を白色固体として得た。

【0685】

ステップ8:

THF (2 mL) 中のジエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) -2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジ

ン-1-イル) ベンジル) マロネート (171 mg、222.02 μmol 、1 当量) の溶液に、LiOH 水溶液 (5.32 mg、222.02 μmol 、2 mL、1 当量) を添加した。その混合物を 25℃で 2.5 時間攪拌した後、2 N の HCl 水溶液で pH 2~3 に酸性化した。その混合物を減圧下で濃縮した。その粗残渣を、分取 HPLC によりさらに精製して、2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル)-マロン酸 (3.3 mg) を、オフホワイト色の固体として、及び 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-((2-((カルボキシメチル) (メチル) アミノ) エチル)-アミノ) ベンジル) マロン酸 (3.7 mg) を、白色固体として得た。

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) ベンジル) マロン酸: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 4.33 (dd, $J=9.0$, 3.3 Hz, 1H), 3.96-4.14 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.83 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.32-2.48 (m, 3H), 1.89 (s, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 630.2$.

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-((2-((カルボキシメチル) (メチル) アミノ) エチル) アミノ) ベンジル) マロン酸:
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.34 (br d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=9.7$, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=9.9$, 2.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 649.3$.

【0686】

実施例 156

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-((2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) ベンジル) マロン酸の合成

10

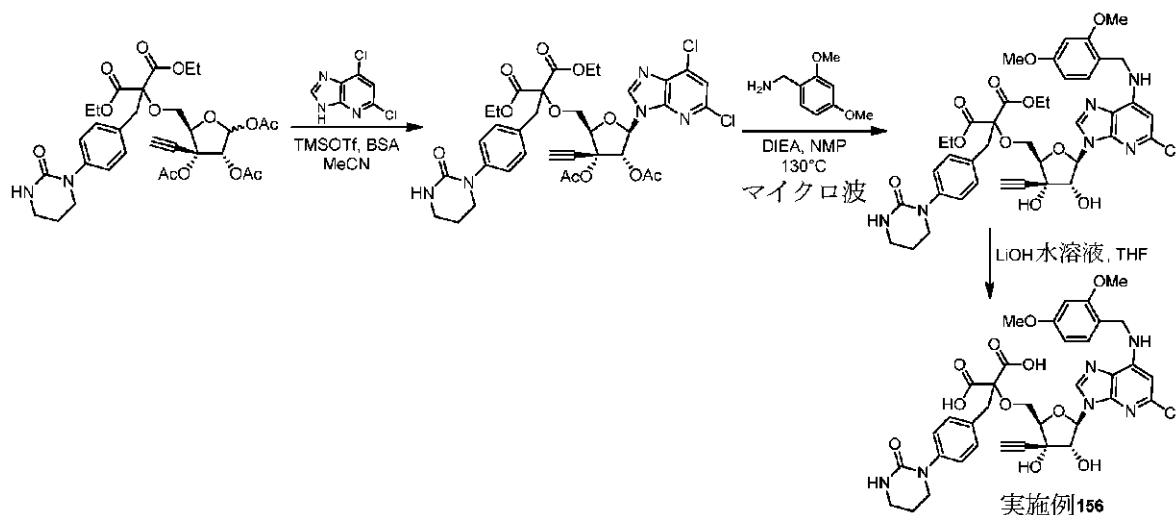
20

30

40

50

【化 207】



10

【0687】

ステップ1：

MeCN (6 mL) 中の5, 7-ジクロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (317 mg、1.69 mmol、1当量) の混合物に、BSA (1.04 mL、4.22 mmol、2.5当量) を添加した。その混合物を、N₂ 雰囲気下、65℃で0.5時間攪拌した後、これを0℃に冷却した。この混合物にジエチル2-((4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-(((2R, 3R, 4R)-3, 4, 5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1.20 g、1.85 mmol、1.1当量) 及びTMSOTf (913.99 μ L、5.06 mmol、3当量) を添加した。その混合物をN₂ 雰囲気下、65℃で6時間攪拌した後、NaHCO₃ (15 mL) でクエンチした。その反応混合物を、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2×5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中のEtOAcの0~100%) によって精製して、ジエチル2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5, 7-ジクロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (752 mg) を泡状物として得た。

20

30

【0688】

ステップ2：

ジエチル2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(5, 7-ジクロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート (752 mg、970.82 μ mol、1当量) 及び2, 4-ジメトキシベンジルアミン (292 μ L、1.94 mmol、2当量) 及びDIEA (507 μ L、2.91 mmol、3当量) の混合物を、NMP (4 mL) のマイクロ波管に取り込んだ。封管をマイクロ波反応器で130℃で2時間照射した後、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油中のEtOAcの0~100%) によって精製して、ジエチル2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-((2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒド

40

50

ロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート(249mg、収率26%)を泡状物として得た。

【0689】

ステップ3:

THF(4mL)及びH₂O(3mL)中のジエチル2-((2R,3S,4R,5R)-5-(5-クロロ-7-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート(239mg、291.01μmol、1当量)の混合物に、LiOH(69.69mg、2.91mmol、10当量)を添加した。その混合物を、25℃で20時間攪拌した後、2NのHCl水溶液でpH6~7に酸性化し、減圧下で濃縮した。その粗残渣を、分取HPLC(カラム:Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm;移動相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:25%-65%、10分)で精製し、凍結乾燥によって乾燥して2-((2R,3S,4R,5R)-5-(5-クロロ-7-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸(9.5mg)を白色固体として得た。

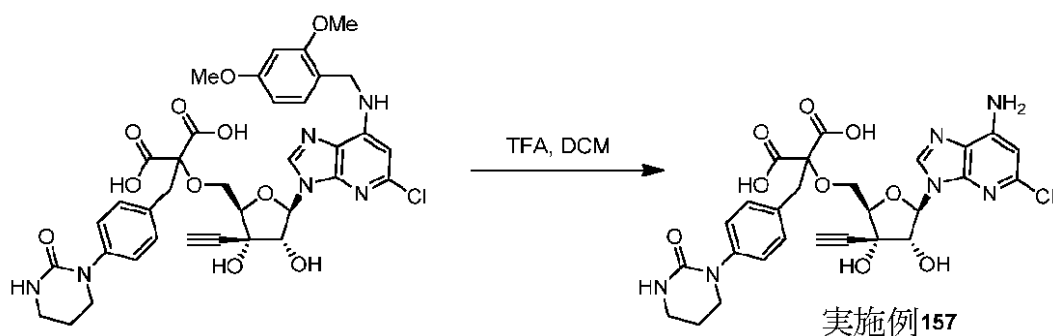
¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.23(s, 1H), 7.27(d, J=8.44Hz, 2H), 7.21(d, J=8.31Hz, 1H), 7.00(d, J=8.44Hz, 2H), 6.58(d, J=2.32Hz, 1H), 6.46-6.51(m, 2H), 6.04(d, J=7.34Hz, 1H), 4.73(d, J=7.34Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 4.27(t, J=3.06Hz, 1H), 4.01(d, J=2.93Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.37-3.47(m, 2H), 3.31-3.37(m, 2H), 3.22(t, J=5.87Hz, 2H), 3.03(s, 1H), 1.78-1.85(m, 2H); LC/MS [M+H]⁺=765.1.

【0690】

実施例157

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(7-アミノ-5-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化208】



【0691】

DCM(3mL)の中の2-((2R,3S,4R,5R)-5-(5-クロロ-7-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

－3－イル）－3－エチニル－3，4－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－2－イル）メトキシ）－2－（4－（2－オキソテトラヒドロピリミジン－1（2H）－イル）ベンジル）マロン酸（160mg、209.11 μ mol、当量）の混合物にTFA（1mL、13.51mmol、64.59当量）を添加した。その混合物を25℃で2時間攪拌した後、これを濃縮した。その残渣を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5 μ m；移動相：[水（0.225%FA）－ACN]；B%：20%－40%、10分）で精製し、凍結乾燥によって乾燥して2－（（2R，3S，4R，5R）－5－（7－アミノ－5－クロロ－3H－イミダゾ[4，5-b]ピリジン－3－イル）－3－エチニル－3，4－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－2－イル）－メトキシ）－2－（4－（2－オキソテトラヒドロピリミジン－1（2H）－イル）ベンジル）マロン酸（5.4mg）を白色固体として得た。

10

^1H NMR（400MHz， CD_3OD ） δ ppm 8.34（s，1H），7.28（d， $J=8.31\text{Hz}$ ，2H），7.02（d， $J=8.44\text{Hz}$ ，2H），6.49（s，1H），6.07（d， $J=7.21\text{Hz}$ ，1H），4.78（d， $J=7.21\text{Hz}$ ，1H），4.30（t， $J=3.18\text{Hz}$ ，1H），3.93－4.08（m，2H），3.45－3.54（m，2H），3.35－3.49（m，4H），3.04（s，1H），1.94－2.00（m，2H）；LC/MS [M+H] = 615.1.

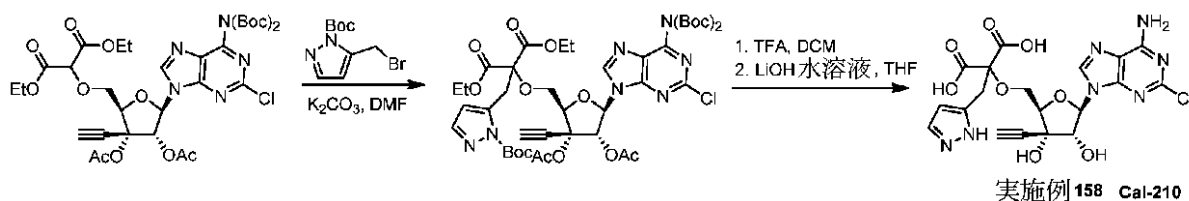
【0692】

実施例158

20

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

【化209】



実施例 158 Cal-210

30

【0693】

上記の実施例1に記載のように進行させるが、ただし臭化ベンジルをtert-ブチル5－（ブロモメチル）－1H－ピラゾール－1－カルボキシレートで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR（400MHz， CD_3OD ） δ ppm 8.46（s，1H），7.32（s，1H），6.17（s，1H），6.02（d， $J=7.13\text{Hz}$ ，1H），4.83（s，1H），4.34（s，1H），3.98－4.11（m，2H），3.43－3.54（m，2H），2.95（s，1H）；LC/MS [M+H] = 508.1.

【0694】

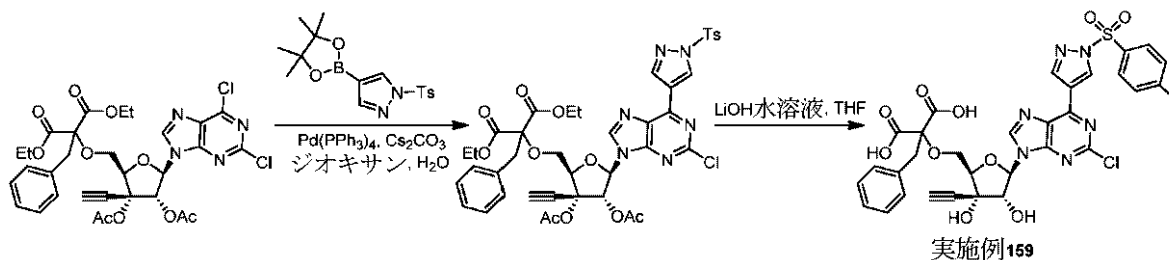
40

実施例159

2－ベンジル－2－（（2R，3S，4R，5R）－5－（2－クロロ－6－（1－トシル－1H－ピラゾール－4－イル）－9H－プリン－9－イル）－3－エチニル－3，4－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－2－イル）メトキシ）マロン酸の合成

50

【化 2 1 0】



【0 6 9 5】

ステップ 1 :

ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (3 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (1.3 g、1.92 mmol、1 当量) 及び 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサンボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピラゾール (669 mg、1.92 mmol、1 当量) の混合物に、N₂ 雰囲気下で Pd(PPh₃)₄ (222 mg、192 μmol、0.1 当量) 及び Cs₂CO₃ (1.88 g、5.76 mmol、3 当量) を添加した。その混合物を、100℃で3時間攪拌してから濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の EtOAc の 0~50%) によって精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(1-トシル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (170 mg) を泡状物として得た。

【0 6 9 6】

ステップ 2 :

THF (1 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(1-トシル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (50 mg、58 μmol、1 当量) の溶液に 1 M の LiOH 水溶液 (1 mL、18 当量) を添加した。その混合物を 25℃で14時間攪拌した後、EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。その水相を 2 M の HCl 水溶液で pH 2~3 に調整し、EtOAc (2×40 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗残渣を、分取 HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150×40 mm×7 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - AC]; B% : 40%-60%、10 分) によって精製して、2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(1-トシル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸 (2.0 mg) を白色固体として得た。

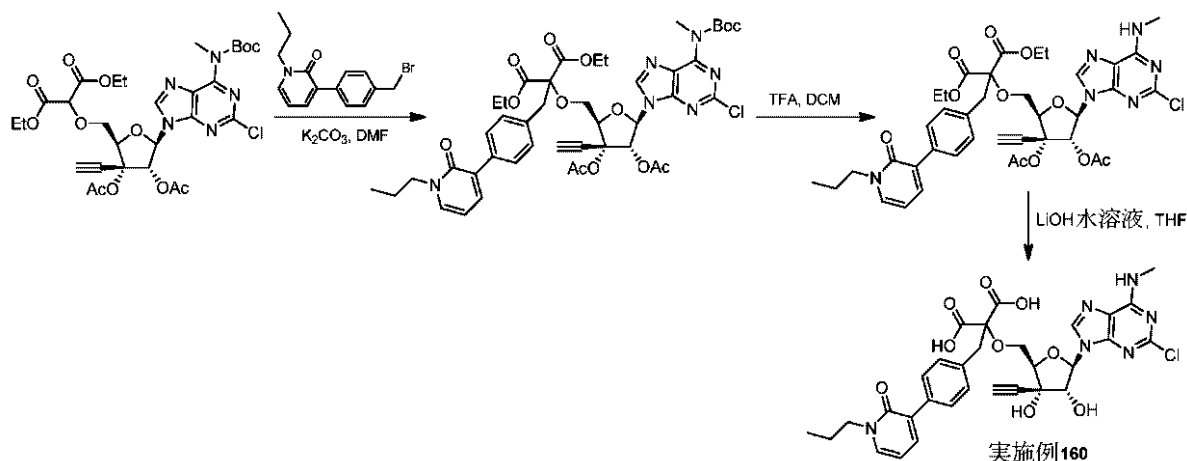
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.69 (s, 2H) 7.47 (d, J=8.25 Hz, 2H), 7.30 (d, J=6.88 Hz, 2H), 7.07-7.19 (m, 4H), 6.92 (d, J=8.00 Hz, 2H), 6.24 (d, J=7.63 Hz, 1H), 5.85 (d, J=7.63 Hz, 1H), 4.35 (t, J=2.56 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.90 (d, J=10.63 Hz, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.05 (s, 3H); LC/MS [M+H] = 723.2.

【0 6 9 7】

実施例 160

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

【化211】



【0698】

上記の実施例19に記載されているように進行させるが、ただしジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-N, N'-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートを、ジエチル2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネートで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

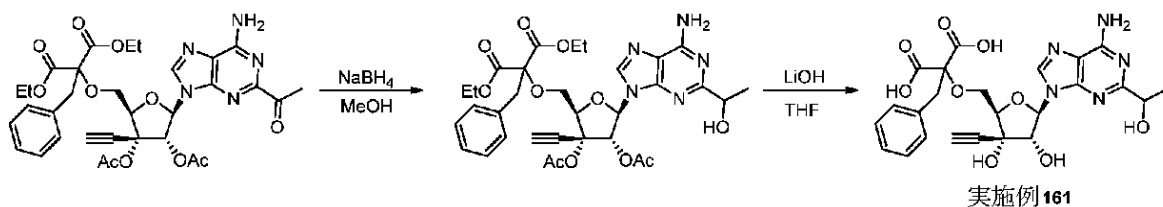
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=6.7, 1.8Hz, 1H), 7.29-7.51 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.28 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.01 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.17 (dd, J=5.1, 2.6Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.89 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.90 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.67 (sxt, J=7.3Hz, 2H), 0.88 (t, J=7.4Hz, 3H); LC/MS [M+H] = 667.1.

【0699】

実施例161

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-(1-ヒドロキシエチル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸の合成

【化212】



【0700】

ステップ 1 :

MeOH (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-アセチル-6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (48 mg、72.11 μ mol、1 当量) の溶液に、0°C で NaBH₄ (4.09 mg、108.17 μ mol、1.5 当量) を添加した。その溶液を 0°C で 1 時間攪拌した。追加の NaBH₄ (4.1 mg) を反応混合物に加え、0°C で 0.5 時間攪拌した後、これを水 (6 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 6 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。その粗残渣を、分取 TLC (酢酸エチル) により精製して、ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(1-ヒドロキシエチル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (20 mg) をシロップとして得た。

【0701】

ステップ 2 :

THF (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-(1-ヒドロキシエチル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (16 mg、23.96 μ mol、1 当量) の溶液に、1M の LiOH (0.5 mL、2.1 当量) 水溶液を添加した。その混合物を 20°C で 3 時間攪拌した後、1N の HCl 水溶液で pH 5 に酸性化した。その混合物を酢酸エチル (5 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。その粗残渣を分取 HPLC (カラム: YMC-Triart Prep C18 150 × 40 mm × 7 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 13% - 33%、10 分) で精製し、凍結乾燥によって乾燥して 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-(1-ヒドロキシエチル)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ベンジルマロン酸 (4.0 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.49 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 9.82, 6.94 Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 2H), 4.29-4.36 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.02 (d, J = 10.13 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.50 Hz, 3H); LC/MS [M+H] = 528.1.

【0702】

実施例 162

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンジル)マロン酸の合成

10

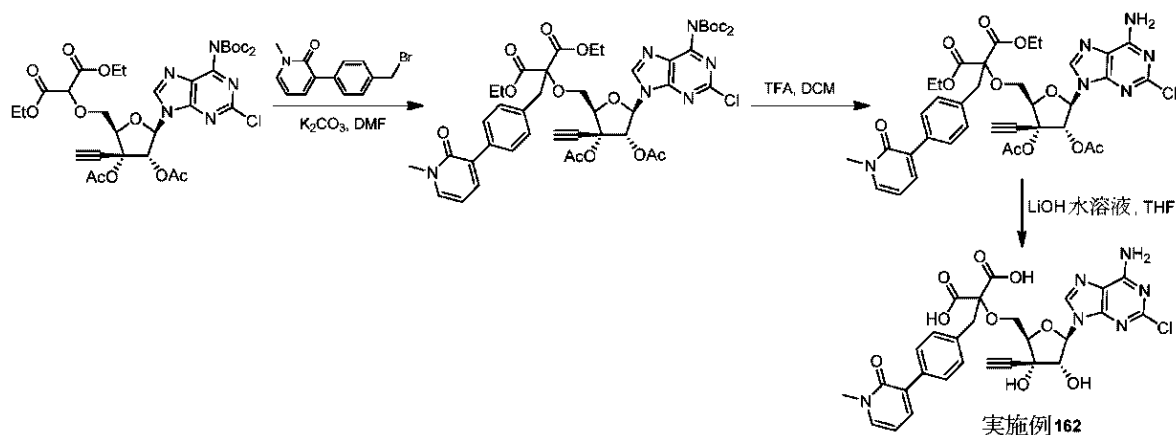
20

30

40

50

【化 2 1 3】



10

【0 7 0 3】

上記の実施例 19 に記載のように進行させるが、ただし 3-(4-(ブロモメチル)-フェニル)-1-プロピルピリジン-2(1H)-オンを 3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンで置き換え、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.55–7.53 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 5H), 6.33 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.27–4.26 (m, 1H), 4.09–4.01 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.05 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 625.0$.

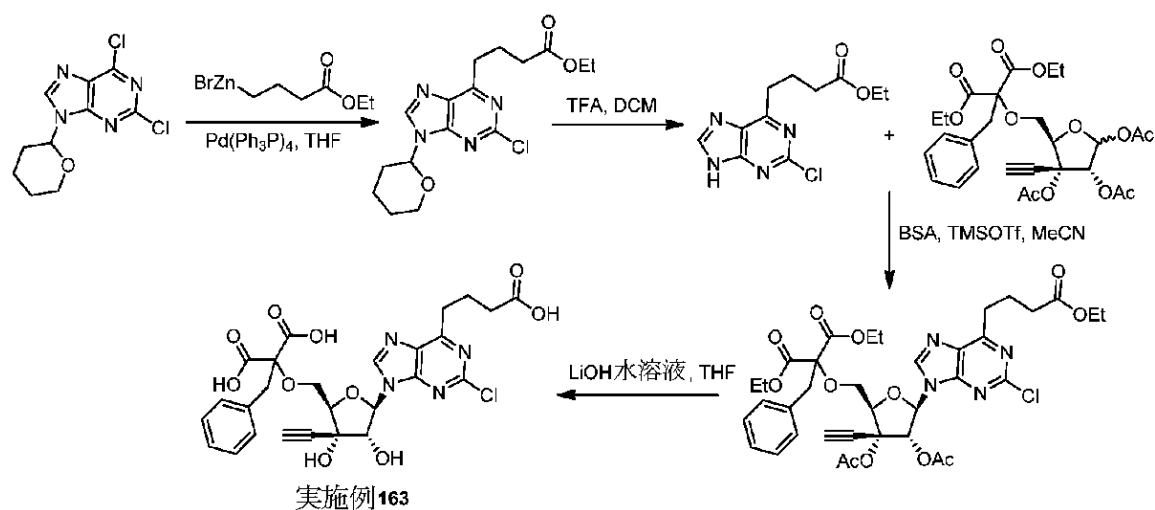
20

【0 7 0 4】

実施例 163

2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(3-カルボキシプロピル)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸の合成

【化 2 1 4】



30

40

【0 7 0 5】

ステップ 1:

THF (30 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-9-(テトラヒドロフラン-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン (4.00 g、14.65 mmol、1 当量) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.69 g、1.46 mmol、0.1 当量) の溶液に、 N_2 雰囲気下、0℃で、0.5 M (4-エトキシ-4-オキソブチル) 亜鉛 (II) 臭化物 (73.23 m

50

L、36.61mmol、2.5当量)の溶液を滴下添加した。その混合物を0~25℃で16時間攪拌した後、0℃に冷却し、0.5NのHCl水溶液でクエンチした。その反応混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O(100mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の10~75%EtOAc)によって精製して、エチル4-(2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ブタノエート(2.83g)を得た。

【0706】

ステップ2:

DCM(15mL)中のチル4-(2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)-ブタノエート(1.50g、4.25mmol)の溶液にTFA(10mL)を添加した。その混合物を25℃で7時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その残渣をH₂O(50mL)に再取り込みし、飽和NaHCO₃水溶液でpH7に中和した。得られた混合物をEtOAc(3×75mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル4-(2-クロロ-9H-プリン-6-イル)ブタノエート(1.05g)を得た。

【0707】

ステップ3-4:

上記の実施例5に記載のように進行させるが、ただしウラシルをエチル4-(2-クロロ-9H-プリン-6-イル)ブタノエートで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.74(s, 1H), 7.27-7.24(m, 2H), 7.09-7.08(m, 3H), 6.09(d, J=7.6Hz, 1H), 5.05(d, J=7.6Hz, 1H), 4.31-4.14(m, 1H), 4.10-4.06(m, 2H), 3.18-3.16(m, 3H), 2.41(t, J=7.2Hz, 2H), 2.17-2.15(m, 2H), 1.22(t, J=7.6Hz, 2H); LC/MS [M+H]⁺=589.1.

【0708】

実施例164及び165

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)プロパン酸

及び

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)プロパン酸の合成

10

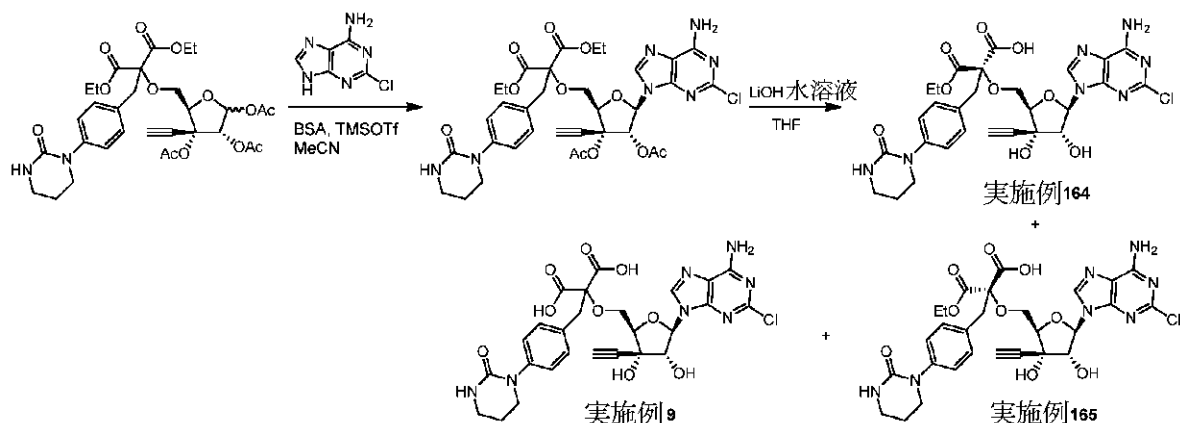
20

30

40

50

【化 2 1 5】



10

【0709】

ステップ 1 :

25℃のMeCN(10mL)中の2-クロロ-9H-プリン-6-アミン(1.04g、6.15mmol、1.7当量)の懸濁液に、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(BSA)(3.1mL、0.0127mol、3.5当量)を添加した。得られた懸濁液を、透明になったときに85℃で30分間加熱した。その反応混合物を25℃に放冷した後、MeCN(10mL)及びTMSOTf(1.12mL、0.00615mol、1.7当量)中のジエチル2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-2-(((2R,3R,4R)-3,4,5-トリアセトキシ-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート(2.34g、0.0036mol、1.0当量)の溶液を滴下添加した。次に、反応混合物を70~80℃で一晩加熱し、それにつれて全ての出発物質を消費した。反応物を25℃に放冷した後、MeCN(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(150mL)でクエンチした。不溶性物質を濾過により除去した。濾液の有機層を分離し、H₂O(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中0~5%MeOH)によって精製して、ジエチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート(1.1g、40%収量)を白色固体として得た。

20

30

【0710】

ステップ 2 :

THF(4mL)及びH₂O(4mL)中のジエチル2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジアセトキシ-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)マロネート(400mg、0.53mmol、1当量)の溶液に、0℃でLiOH-水和物(89mg、2.12mmol、4当量)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その混合物を0℃に冷却し、1NのHCl水溶液でpH6に酸性化し減圧下で濃縮した。その粗残渣を分取逆相HPLCにより精製して、立体配置が任意に割り当てられた、一対のジアステレオマー：(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)-プロパン酸及び(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(2-オキソテ

40

50

ラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)プロパン酸を白色固体として得た。
さらに、実施例9も白色固体として単離された。

(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)プロパン酸: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=7.5$, 1H), 4.28-4.06 (m, 3H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 6H), 3.08 (s, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.21 (t, $J=7.1$, 3H); LC/MS $[M+H]=644.05$.

10

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-エトキシ-3-オキソ-2-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ベンジル)プロパン酸: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.26-7.29 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.03-7.01 (d, $J=7.23$ Hz, 2H), 5.96-5.99 (d, $J=7.14$ Hz, 1H), 4.75-4.77 (d, $J=7.5$, 1H), 4.02-4.24 (m, 5H), 3.32-3.66 (m, 6H), 3.15 (s, 1H), 1.95-2.19 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 3H); LC/MS $[M+H]=644.05$.

20

【0711】

実施例166及び167

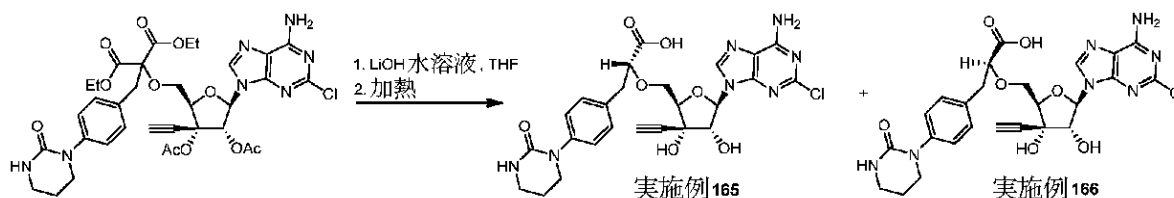
(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)プロパン酸

及び

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)プロパン酸の合成

30

【化216】



40

【0712】

ワークアップ由来の実施例9の粗生成物を60℃の真空オーブンで2日間乾燥させた後、これを分取HPLCにより精製して、立体配置が任意に割り当てられた、一対のジアステレオマー: (R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン)-1(2H)-イル)フェニル)-プロパン酸及び(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-プロパン酸を得た。。両方とも

50

白い固体として単離された。

(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)プロパン酸:¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.92 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.17 (t, J=2.3 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 572.0.

10

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)プロパン酸:¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.97 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J=3.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J=3.4 Hz, 1H), 3.65 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 572.0.

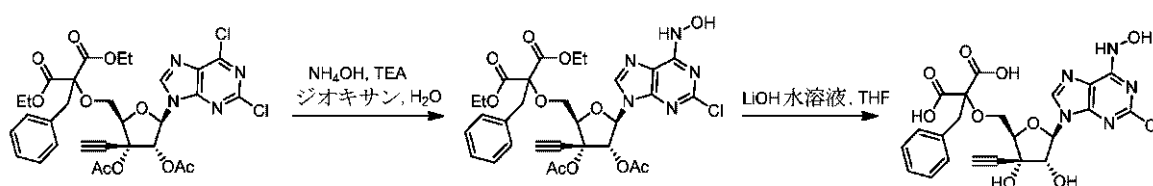
20

【0713】

実施例168

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

【化217】



実施例168

30

【0714】

ステップ1:

ジオキサン (2 mL) 中のジエチル 2-ベンジル-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(5-クロロ-7-(ヒドロキシアミノ)-3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (98 mg、0.144 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン (0.1 mL、1.6 mmol、16 M) 及び Et₃N (35 µL、0.16 mmol) の水溶液を添加した。その反応混合物を 2.5 時間攪拌し、次いでそれを EtOAc (15 mL) 及び H₂O (5 mL) で希釈した。その有機層を分離し、H₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R,3R,4R,5R)-3,4)-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(ヒドロキシアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-マロネート (88 mg) を、オフソリッド (off-solid) 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使用した。

40

50

【0715】

ステップ2:

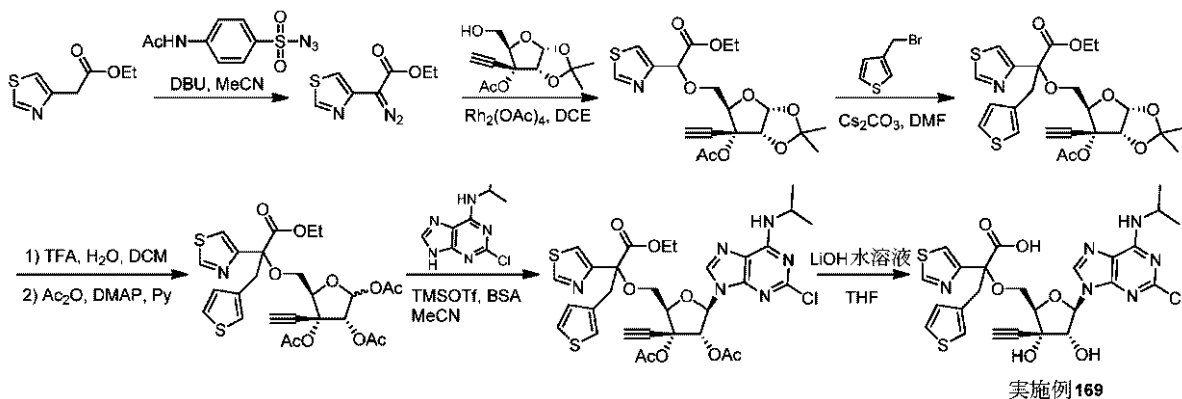
THF (0.2 mL)、MeOH (0.62 mL) 及び H₂O (0.15 mL) の混合物中の粗ジエチル 2-ベンジル-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアセトキシ-5-(2-クロロ-6-(ヒドロキシアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロネート (88 mg、0.14 mmol) の溶液に、LiOH・H₂O (31 mg、0.75 mmol) を添加した。得られた混合物を、25℃で5.5時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その水層を0℃に冷却し、1NのHCl水溶液でpH6.5に酸性化した後、これを濃縮した。その粗残渣を分取逆相HPLCにより精製して、2-ベンジル-2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5-クロロ-7-(ヒドロキシアミノ)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)マロン酸 (17 mg) を、赤みがかった固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.06-6.08 (d, J=7.17 Hz, 1H), 4.95-4.98 (d, J=7.05 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 1.30-1.33 (m, 6H); LC/MS [M+H]⁺=533.1.

【0716】

実施例 169

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)-3-(チオフェン-3-イル)プロパン酸の合成

【化218】



【0717】

ステップ1:

CH₃CN (15 mL) 中のエチル 2-(チアゾール-4-イル)アセテート (2 g、11.7 mmol) の溶液に、0℃で、DBU (2.62 mL、17.6 mmol) 及び 4-アセトアミジベンゼンスルホニルアジド (3.4 g、14.1 mmol) を含有する CH₃CN (10 mL) を添加した。その反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、減圧下で濃縮乾固した。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~40%のEtOAc) によって精製して、エチル 2-ジアゾ-2-(チアゾール-4-イル)アセテート (2.0 g) を得た。

【0718】

ステップ2:

DCE (15 mL) 中の (3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-エチニル-5-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソ

ールー6-イルアセテート(7 g、27.32 mmol、1当量)の混合物にRh(OAc)₂(603.69 mg、2.73 mmol、0.1当量)及びエチル2-ジアゾ-2-(チアゾール-4-イル)アセテート(6.46 g、32.78 mmol、1.2当量)を含有するDCE(15 mL)を、0℃で滴下添加した。その混合物をN₂雰囲気下、25℃で14時間攪拌した後、不溶性物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中のEtOAcの0~50%)によって精製して、エチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)アセテート(10.81 g、93%収率)を油状物として得た。

【0719】

ステップ3:

DMF(5 mL)中のエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)アセテート(2.69 g、6.33 mmol、1当量)の混合物に、Cs₂CO₃(6.18 g、18.98 mmol、3当量)を添加した。その混合物を、N₂雰囲気下、25℃で0.5時間攪拌した後、3-(プロモメチル)チオフエン(2.8 g、15.81 mmol、2.5当量)を添加した。得られた混合物を25℃で14時間攪拌した後、不溶性物を濾過し、その濾液をH₂O(15 mL)で希釈し、EtOAc(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和NH₄Cl水溶液(3×15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油中の0~50%のEtOAc)によって精製して、エチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)-3-(チオフエン-3-イル)プロパノエート(2.27 g、69%収率)を石油状物として得た。

【0720】

ステップ4:

DCM(5 mL)及びH₂O(0.5 mL)中のエチル2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-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-5-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)-3-(チオフエン-3-イル)プロパノエート(2.27 g、4.35 mmol、1当量)の混合物にTFA(5 mL、67.53 mmol、15.5当量)を添加した。その混合物をN₂雰囲気下で15℃で14時間攪拌した後、これを飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)で7~8のpHに調整し、減圧下で濃縮した。その残渣をH₂O(5 mL)で希釈し、そしてEtOAc(4×15 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗エチル2-[[(2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-2-チアゾール-4-イル-3-(3-チエニル)プロパノエート(1.82 g)をシロップとして得た。

【0721】

ピリジン(8 mL)中のエチル2-[[(2R, 3S, 4R)-3-アセトキシ-3-エチニル-4, 5-ジヒドロキシーテトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-2-チアゾール-4-イル-3-(3-チエニル)プロパノエート(1.82 g、3.78 mmol、1当量)の溶液に、N₂雰囲気下0℃で、4-DMAP(1.39 g、11.34 mmol、3当量)及びAc₂O(2.83 mL、30.24 mmol、8当量)を添加した。その混合物を15℃で15分間攪拌した後、H₂O(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を10%CuSO₄溶液(2×15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗(3R, 4R,

10

20

30

40

50

5 R) - 5 - (((1-エトキシ-1-オキソ-2- (チアゾール-4-イル) - 3- (チオフェン-3-イル) プロパン-2-イル) オキシ) メチル) - 4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイルトリアセテート (2.42 g) をシロップとして得た。

【0722】

ステップ5:

DCE (20 mL) 中の2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミン (606.20 mg、2.86 mmol、1当量) の混合物に、BSA (1.77 mL、7.16 mmol、2.5当量) を添加した。その混合物をN₂雰囲気下85℃で0.5時間攪拌した後、0℃に放冷し、続いて粗 (3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (((1-エトキシ-1-オキソ-2- (チアゾール-4-イル) - 3- (チオフェン-3-イル) - プロパン-2-イル) オキシ) メチル) - 4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイルトリアセテート (1.62 g、2.86 mmol、1当量) 及びTMSOTf (1.55 mL、8.59 mmol、3当量) を添加した。得られた混合物を、N₂下で65℃で14時間攪拌した後に、飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) でクエンチした。その反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0~50%のEtOAc) によって精製して、(2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (2-クロロ-6- (イソプロピルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 2- (((1-エトキシ-1-オキソ-2- (チアゾール-4-イル) - 3- (チオフェン-3-イル) プロパン-2-イル) オキシ) メチル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (402 mg、粗製) をシロップとして得た。

【0723】

ステップ6:

THF (2 mL) 及びH₂O (1 mL) 中の (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (2-クロロ-6- (イソプロピルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 2- (((1-エトキシ-1-オキソ-2- (チアゾール-4-イル) - 3- (チオフェン-3-イル) プロパン-2-イル) オキシ) メチル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (384 mg、粗製) の混合物にLiOH (128 mg、5.35 mmol) を添加した。その混合物を50℃で6時間攪拌した後、H₂O (40 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL) で抽出した。その水相を、2 NのHCl水溶液でpH 2~3になるまで酸性化し、次いで減圧下で濃縮した。その粗残渣を分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN] ; B%: 40%-60%、10分) で精製し、凍結乾燥により乾燥させて、2- (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2-クロロ-6- (イソプロピルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2- (チアゾール-4-イル) - 3- (チオフェン-3-イル) プロパン酸 (17.5 mg) のジステレオマー混合物 (約1:1) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.92-9.01 (m, 1H), 8.04-8.28 (m, 1H), 7.60-7.71 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 6.77-6.94 (m, 1H), 5.90-6.02 (m, 1H), 4.91-5.06 (m, 2H), 4.40 (br s, 1H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.65-3.87 (m, 3H), 2.89-3.02 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 6H); LC/MS [M+H] = 605.2.

【0724】

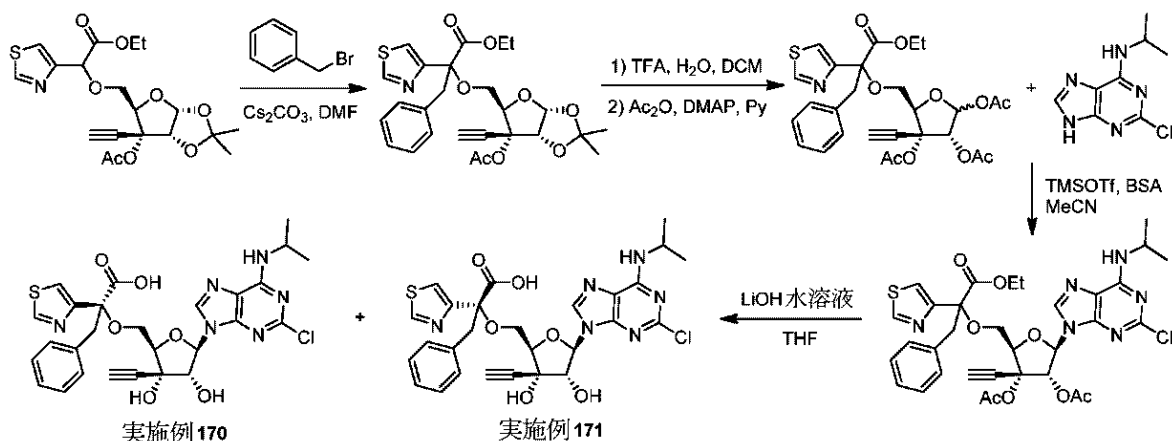
実施例170及び171

(S) - 2- (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2-クロロ-6- (イソプロピ

ルアミノ) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル) プロパン酸及び

(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル) プロパン酸の合成

【化219】



【0725】

上記の実施例 169 に記載されているように進行させるが、ただし 3-(ブロモメチル)チオフェンを臭化ベンジルで置き換えると、立体配置が任意に割り当てられた一対のジアステレオマー生成物が得られた。両方の生成物とも分取 HPLC によって精製し、白色固体として単離した。

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル) プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.07-7.23 (m, 5H), 5.91-5.94 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.87-4.90 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.21-4.45 (m, 2H), 3.59-3.94 (m, 4H), 3.02 (s, 1H), 1.29-1.31 (d, $J=6.48$ Hz, 6H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 599.0$.

(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル) プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.97-8.98 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.573-7.579 (d, $J=1.86$ Hz, 1H), 6.94-7.09 (m, 5H), 5.97-5.99 (d, $J=7.17$ Hz, 1H), 4.98-5.00 (d, $J=7.23$ Hz, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.27-4.29 (t, $J=3.84$ Hz, 1H), 3.93-3.97 (m, 2H), 3.59-3.81 (q, $J=14.31$, 37.47 Hz, 2H), 2.95 (s, 1H), 1.29-1.33 (d, $J=6.39$ Hz, 6H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 599.0$.

【0726】

実施例 172 及び 173

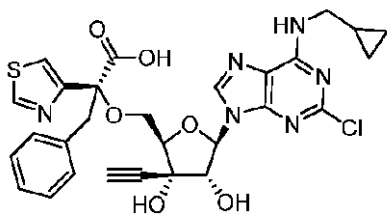
(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロ

キシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸

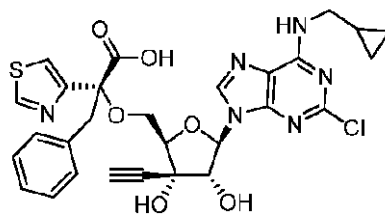
及び

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸の合成

【化220】



実施例 172



実施例 173

【0727】

上記の実施例 170 及び 171 に記載されているように進行させるが、ただし 2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミンを 2-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)-9H-プリン-6-アミンで置き換えると、立体配置が任意に割り当てられた、一対のジアステレオマー生成物が得られた。両方の生成物を分取 HPLC によって精製し、白色固体として単離した。

(S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸:

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.99-8.99 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69-7.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.03-7.23 (m, 5H), 5.92-5.94 (d, $J=6.96$ Hz, 1H), 4.87-4.89 (d, $J=7.11$ Hz, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 3.59-3.94 (m, 4H), 3.42-3.43 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.12-1.22 (m, 1H), 0.54-0.61 (m, 2H), 0.32-0.37 (m, 2H); LC/MS $[M+H] = 611.0$.

(R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸:

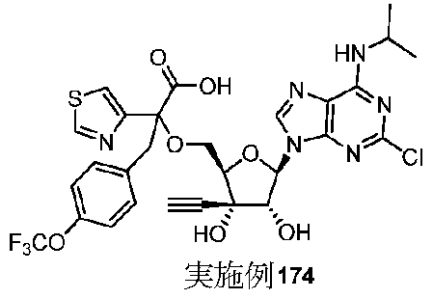
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.96-8.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55-7.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.94-7.11 (m, 5H), 5.97-5.99 (d, $J=7.17$ Hz, 1H), 4.98-5.00 (d, $J=7.29$ Hz, 1H), 4.27-4.29 (t, $J=3.66$ Hz, 1H), 3.94-3.95 (m, 2H), 3.59-3.80 (q, $J=14.64$, 32.46 Hz, 2H), 3.39-3.50 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.55-0.62 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H); LC/MS $[M+H] = 611.0$.

【0728】

実施例 174

2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ

) - 9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2-(チアゾール-4-イル) - 3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸の合成
【化221】



10

【0729】

上記の実施例 169 に記載のように進行させるが、ただし 3-(ブロモメチル)チオフェンを 1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンで置き換え、表題化合物をジアステレオマーの混合物(約 1:1)として得て、白い固体として単離した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.95-9.02 (m, 1H), 8.05-8.27 (m, 1H), 7.59-7.74 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 2H), 6.78-6.98 (m, 2H), 5.89-6.00 (m, 1H), 4.92-5.10 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 6H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 682.8$.

20

【0730】

実施例 175

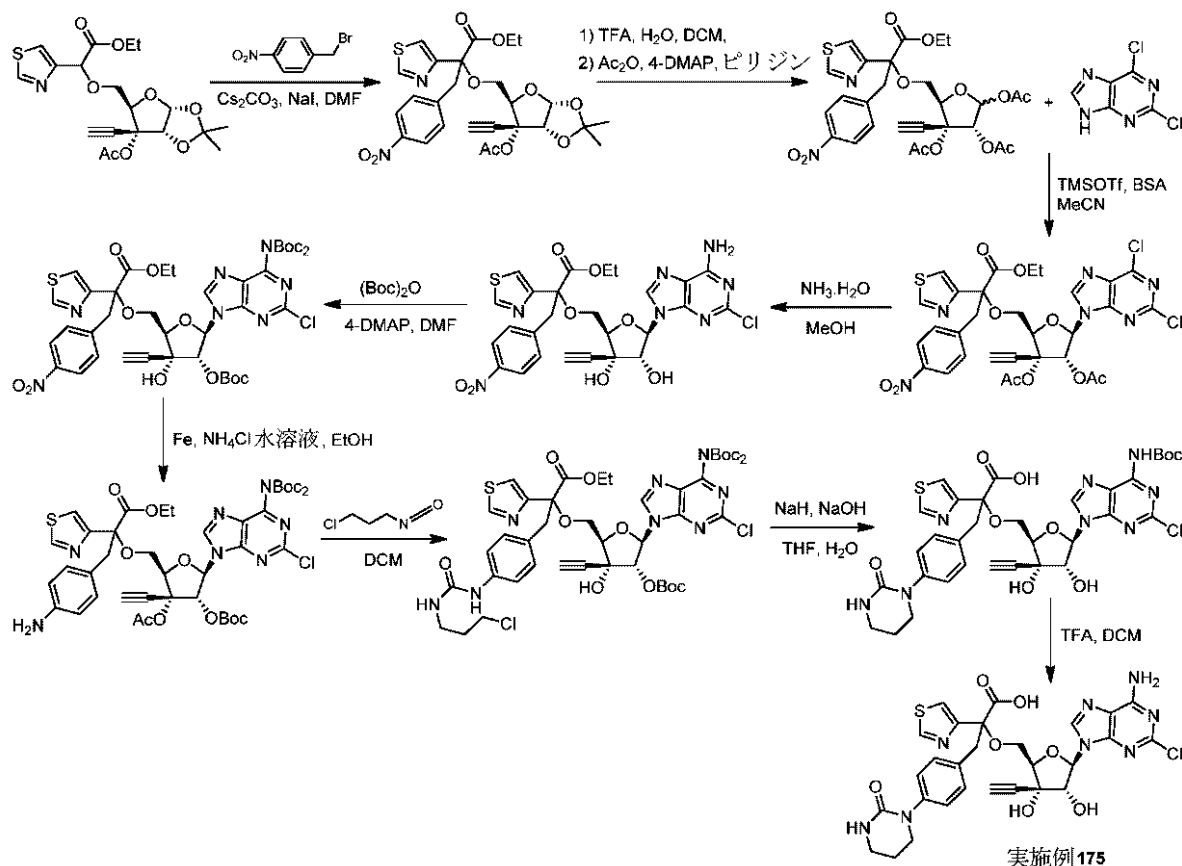
2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸の合成

30

40

50

【化 2 2 2】



【0 7 3 1】

ステップ 1 :

DMF (50 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン (7.62 g、35.26 mmol、3 当量) 及び NaI (352.31 mg、2.35 mmol、0.2 当量) の混合物を 15℃ で 30 分間撹拌した。次いで、この混合物を、DMF (50 mL) 中のエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキサール-5-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)アセテート (5 g、11.75 mmol、1 当量) 及び Cs₂CO₃ (19.15 g、58.76 mmol、5 当量) の溶液に、15℃ で添加し、30 分間撹拌した。得られた混合物を 8 時間撹拌した後、水 (200 mL) でクエンチした。その混合物を EtOAc (4×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の EtOAc の 0~40%) によって精製して、エチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-2,2-ジメチル-テトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキサール-5-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (4.89 g) をシロップとして得た。

【0 7 3 2】

ステップ 2 :

DCM (25 mL) 及び H₂O (2.5 mL) 中のエチル 2-((3aR, 5R, 6R, 6aR)-6-アセトキシ-6-エチニル-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキサール-5-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (4.89 g、不純) の溶液に、TFA (25 mL、337.65 mmol) を添加した。その混合物を 30℃ で 23 時間撹拌した後、水 (100 mL) で希釈し、得られた混合物を、DCM (6×30 mL) で抽出

10

20

30

40

50

した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗エチル2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (4.56 g) を褐色油状物として得た。

【0733】

DCM (50 mL) 中の粗エチル2-((2R, 3S, 4R)-3-エチニル-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (4.56 g) の溶液に、4-DMAP (232.86 mg、1.91 mmol)、ピリジン (6.15 mL、76.24 mmol) 及び Ac_2O (8.93 mL、95.30 mmol) を滴下添加した。その混合物を 15°C で19時間攪拌した後、水 (100 mL) でクエンチし、得られた混合物をDCM ($4 \times 30 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を水 ($3 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の10~55% EtOAc) によって精製して、(3R, 4R, 5R)-5-(((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイルトリアセテート (1.02 g) を黄色の油状物として得た。

【0734】

ステップ3:

MeCN (5 mL) 中の2, 6-ジクロロ-9H-プリン (382.64 mg、2.02 mmol) の溶液に、BSA (1.04 mL、4.22 mmol) を添加した。懸濁液を、 65°C で0.5時間攪拌し、それにつれて、透明になった。得られた溶液を 0°C に冷却し、続いて、MeCN (5 mL) 及びTMSOTf (4.22 mmol、762.15 μL) 中の(3R, 4R, 5R)-5-(((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイルトリアセテート (1.02 g) の溶液を添加した。次いで、混合物を 65°C で1時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) でクエンチし、得られた混合物をEtOAc ($4 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.71 g) を、黄色の固体として得た。

【0735】

ステップ4:

封管中のMeOH (20 mL) 中の粗(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.0 g) の溶液に、 $\text{NH}_4\cdot\text{OH}$ (28.04 mmol、4.00 mL、27%濃度) を添加した。その混合物を密封し、 100°C で1.5時間攪拌した後、放冷して水 (20 mL) で希釈し、得られた混合物をEtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗エチル2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (752 mg) を黄色の固体として得た。

【0736】

ステップ5:

DMF (8 mL) 中の粗エチル 2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)-プロパノエート (752 mg)、4-DMAP (58.33 mg、477.44 μ mol) 及び Et₃N (7.16 mmol、996.81 μ L) の溶液に、0℃で Boc₂O (1.04 g、4.77 mmol) を添加した。その混合物を 20℃で 2 時間攪拌した後、水 (40 mL) で希釈し、得られた混合物を、EtOAc (4×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗エチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-3-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (911 mg) を褐色の固体として得た。

【0737】

ステップ 6:

EtOH (7 mL) 中の粗エチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-3-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-ニトロフェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (711 mg) の溶液に、飽和 NH₄Cl 水溶液 (764.21 μ mol、7 mL) 及び鉄 (426.77 mg、7.64 mmol) を添加した。その混合物を、50℃で 2 時間攪拌した後、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。次いで、粗残渣を水 (20 mL) に取り、得られた混合物を、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗エチル 3-(4-アミノフェニル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-3-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (552 mg) を茶色の固体として得た。

【0738】

ステップ 7:

DCM (5 mL) 中の粗エチル 3-(4-アミノフェニル)-2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-3-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸塩 (552 mg) の溶液に、1-クロロ-3-イソシアネート-プロパン (109.94 mg、919.60 μ mol) を添加した。その混合物を 15℃で 16 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その粗残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の 20~100% EtOAc) により精製して、エチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-3-エチニル-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(3-(3-クロロプロピル)ウレイド)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (283 mg) をオフホワイト色の固体として得た。

【0739】

ステップ 8:

THF (3 mL) 中のエチル 2-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-4-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-3-エチニル-3-ヒドロキシテ

10

20

30

40

50

トラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(3-(3-クロロプロピル)ウレイド)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート(283mg、277.47 μ m、1当量)の溶液に、NaH(55.49mg、1.39mmol、鉱油中60%、5当量)を添加した。その混合物を15℃で5時間攪拌した後、H₂O(1.5mL)でクエンチした。この混合物にNaOH(166.48mg、4.16mmol、1.5当量)を添加し、得られた混合物を40℃で48時間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。水層を、2NのHCl水溶液(1mL)で酸性化し、減圧下で濃縮して、粗2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸(238mg)を黄色の固体として得た。

【0740】

ステップ9:

DCM(2mL)中の粗2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸(238mg)の混合物に、TFA(9.45mmol、0.7mL)を添加した。その混合物を、15℃で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その粗残渣を分取HPLC([水(0.225%FA)-ACN]; B%:20%-40%、10分)によって精製して、2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸(22.9mg)のジアステレオマー混合物(約1:1)を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.01(m, 1H), 7.98-8.32(m, 1H), 7.59-7.83(m, 1H), 6.91-7.34(m, 4H), 5.88-6.07(m, 1H), 4.72-4.96(m, 1H), 4.13-4.32(m, 1H), 3.60-4.00(m, 4H), 3.43-3.56(m, 2H), 3.35-3.42(m, 2H), 2.96-3.14(m, 1H), 1.89-2.08(m, 2H); LC/MS [M+H] = 655.3.

【0741】

実施例176

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸の合成

10

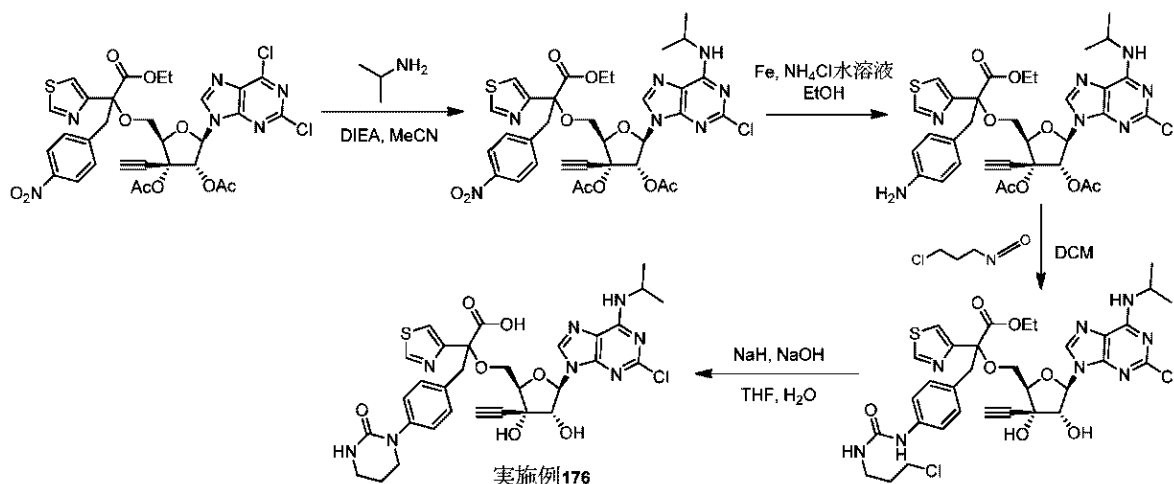
20

30

40

50

【化 2 2 3】



10

【0 7 4 2】

ステップ 1 :

MeCN (10 mL) 中の粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.17 g) の溶液に、プロパン-2-アミン (1.0 mL、11.64 mmol) 及び DIEA (0.9 mL) を添加した。その混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した後、水 (30 mL) で希釈し、得られた混合物を、EtOAc (4 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.16 g) を黄色の固体として得た。

20

【0 7 4 3】

ステップ 2 :

EtOH (5 mL) 中の粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((1-エトキシ-3-(4-ニトロフェニル)-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.16 g) の溶液に、Fe 粉末 (856.75 mg、15.34 mmol) 及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (1.53 mmol、5 mL) を添加した。その混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した後、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - ((3-(4-アミノフェニル)-1-エトキシ-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル - 5 - (2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.05 g) を黄色の固体として得た。

40

【0 7 4 4】

ステップ 3 :

DCM (10 mL) 中の粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - ((3-(4-アミノフェニル)-1-エトキシ-1-オキソ-2-(チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル - 5 - (2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (1.05 g) の溶液に、1-クロロ-3-イソシアナトプロパン (172.85 mg、1.45 mmol) を添加した。その混合物を 15℃ で 16 時間攪拌した後、水 (20 mL)

50

でクエンチし、得られた混合物をDCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗エチル2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(3-(3-クロロプロピル)-ウレイド)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (1.33 g) を黄色の固体として得た。

【0745】

ステップ4:

THF (12 mL) 中の粗エチル2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(3-(3-クロロプロピル)-ウレイド)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパノエート (1.23 g) の溶液にNaH (290.84 mg, 7.27 mmol, 鉱油中60%) を添加した。その混合物を15℃で5時間攪拌した後、これをH₂O (6 mL) でクエンチし、続いてNaOH (290.85 mg, 7.27 mmol) を添加した。その混合物を15℃で16時間、次いで40℃で8時間攪拌した。追加のNaOH (600 mg) をこの混合物に加え、その混合物を40℃で4時間攪拌した後、これを水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液を、EtOAc (15 mL) で抽出した。水層を2NのHCl水溶液 (15 mL) で酸性化して、沈殿物を生成した。固体を濾過により収集し、分取HPLCにより精製して (カラム: YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN] ; B%: 30%-50%、10分)、2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-(4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)フェニル)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸 (245 mg) のジアステレオマー混合物 (約1:1) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.99 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.88-8.18 (m, 1H), 7.53-7.79 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.83-6.03 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.09-4.29 (m, 1H), 3.72-4.01 (m, 3H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.91-3.14 (m, 1H), 1.83-2.05 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 6H); LC/MS [M+H] = 697.4.

【0746】

実施例177

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸の合成

10

20

30

40

50

DBU, TMSOTf, MeCN

isopropylamine, DIEA, EtOH

LiOH 水溶液, THF

实施例177

ステップ 1 :

【 0 7 4 8 】

ステップ 2 :

EtOH (2 mL) 中の (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (4, 6 - ジクロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 - (((1 - エトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (260 mg、377.61 μ mol、1 当量) に、プロパン - 2 - アミン (64.89 μ L、755.23 μ mol、2 当量) 及び DIEA (131.55 μ L、755.23 μ mol、2 当量) を添加した。その混合物を 15°C で 4 時間攪拌した後、それを EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (8 mL)、ブライン (8 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を分取 TLC (EtOAc : 石油エーテル = 2 : 1) によって精製して、(2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 - (((1 - エトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (70 mg) を泡状物として得た。

【0749】

ステップ3:

THF (1 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (70 mg、98.43 μ mol、1 当量) の溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (4.13 mg) を添加した。その混合物を、50℃で14時間攪拌した後、これを濃縮乾固させた。その粗残渣を分取HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 43% - 63%、10分) で精製し、凍結乾燥により乾燥させて、2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) - 1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン酸 (15.7 mg) のジアステレオマー混合物 (約1:1) を白色固体として得た。

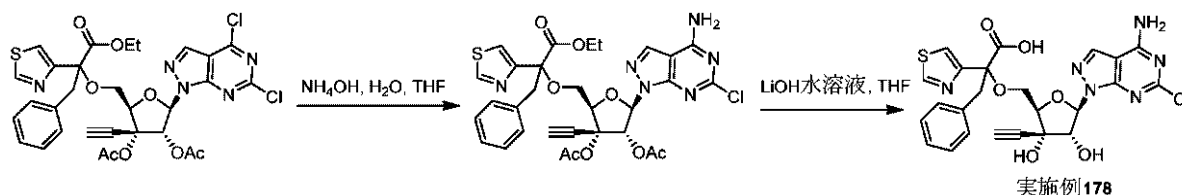
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.76 - 9.10 (m, 1H), 7.93 - 8.08 (m, 1H), 7.40 - 7.65 (m, 1H), 6.89 - 7.08 (m, 4H), 6.80 - 6.88 (m, 1H), 6.11 - 6.20 (m, 1H), 5.14 - 5.28 (m, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 4.29 - 4.37 (m, 1H), 3.93 - 4.11 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.47 - 3.63 (m, 2H), 2.97 - 3.09 (m, 1H), 1.25 - 1.31 (m, 6H); LC/MS [M+H] = 598.7.

【0750】

実施例178

2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン酸の合成

【化225】



【0751】

ステップ1:

THF (1 mL) 中に (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (4, 6 - ジクロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (100 mg、145.24 μ mol、1 当量) の溶液に、NH₄OH (199.76 μ L、1.45 mmol、10 当量) を添加した。その混合物を15℃で14時間攪拌した後、これを濃縮乾固して粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (120 mg) を白色固体として得た。

【0752】

ステップ 2 :

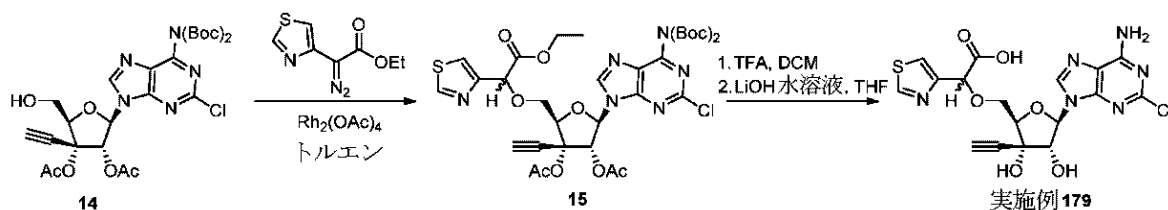
THF (4 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の粗 (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 - ((1 - エトキシ - 1 - オキソ - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (145.24 μmol, 1 当量) の溶液に、LiOH · H₂O (60.94 mg, 1.45 mmol, 10 当量) を添加した。その混合物を、50 °C で 16 時間攪拌した後、これを濃縮乾固させた。その粗残渣を分取 HPLC (カラム: YMC - Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B % : 28 % - 48 %、10 分) によって生成し、凍結乾燥により乾燥させて 2 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) - プロパン酸 (32.8 mg) のジアステレオマー混合物 (約 1 : 1) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.87 - 9.01 (m, 1 H), 7.91 - 8.06 (m, 1 H), 7.47 - 7.67 (m, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 6.93 - 7.00 (m, 2 H), 6.84 - 6.90 (m, 1 H), 6.12 - 6.20 (m, 1 H), 5.14 - 5.27 (m, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 3.76 - 4.03 (m, 2 H), 3.48 - 3.70 (m, 2 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H); LC/MS [M + H] = 557.0.

【0753】

実施例 179

2 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (チアゾール - 4 - イル) 酢酸の合成

【化 226】



【0754】

ステップ 1 :

トルエン (10 mL) 中の (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - ((6 - N, N' - ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (2 g, 3.28 mmol) の溶液に、エチル 2 - ジアゾ - 2 - (チアゾール - 4 - イル) アセテート (841 mg, 4.26 mmol) 及び Rh₂(OAc)₄ (145 mg, 0.328 mmol) を、アルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した後、室温まで放冷した。有機揮発性物質を減圧下で除去した。得られた粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 40 % の EtOAc) によって精製して、(2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (チアゾール - 4 - イル) エトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (1.78 g) をシロップとして得た。

【0755】

ステップ 2 :

DCM (3 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (チアゾール - 4 - イル) エトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテートの溶液に、25℃で TFA (2 mL) を添加した。その混合物を 2 時間攪拌した後、それを減圧下で濃縮して、粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (チアゾール - 4 - イル) エトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテートを得た。

【0756】

THF (1 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の粗 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (チアゾール - 4 - イル) エトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテートの溶液に、0℃で LiOH - 水和物 (100 mg) を添加した。得られた混合物を 25℃で一晩攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その混合物を 0℃に冷却した後、1 N の HCl 水溶液で pH 約 6 に酸性化し、減圧下で濃縮した。その粗残渣を、分取逆相 HPLC により精製して、2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (チアゾール - 4 - イル) 酢酸のジアステレオマー混合物 (約 1 : 1) を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.84 - 9.00 (m, 2H), 7.67 - 7.68 (m, 1H), 6.02 - 6.06 (m, 1H), 5.28 - 5.32 (d, J = 12.27 Hz, 1.5H), 5.14 - 5.16 (d, J = 7.56 Hz, 0.5H), 4.24 - 4.28 (m, 1H), 3.69 - 4.09 (m, 2H), 3.16 (s, 0.5H), 2.95 (s, 0.5H); LC/MS [M+H] = 467.0.

【0757】

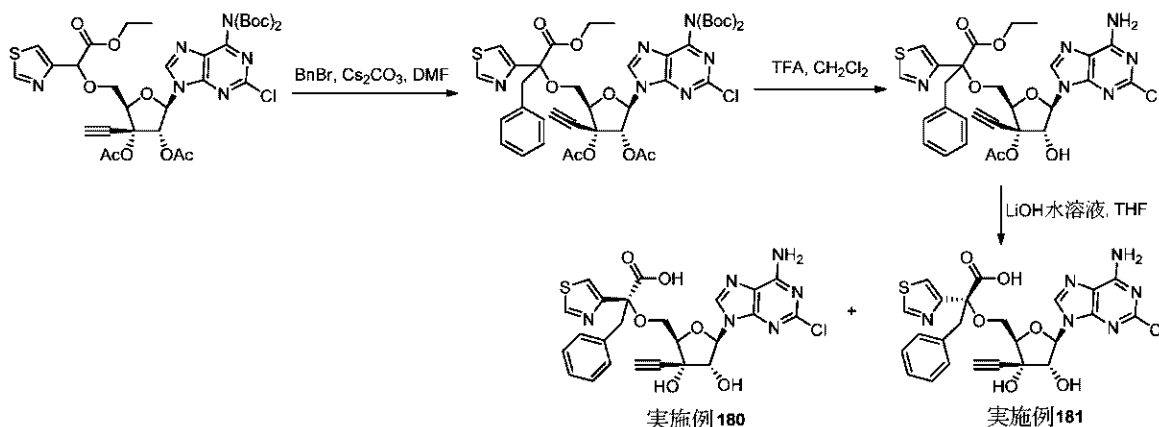
実施例 180 及び 181

(S) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン酸

及び

(R) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 3 - フェニル - 2 - (チアゾール - 4 - イル) プロパン酸の合成

【化 227】



【0758】

上記の実施例 169 に記載のように進行させるが、ただし 3 - (ブロモメチル) チオフェン及び 2 - クロロ - N - イソプロピル - 9 プリン - 6 - アミンを臭化ベンジル及び 2 -

クロロアデニンで置き換えると、立体配置が任意に割り当てられた一対のジアステレオマー生成物が得られた。両方の生成物を分取HPLCによって精製し、白色固体として単離した。

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.95-8.96 (d, $J=2.01\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54-7.55 (d, $J=2.01\text{ Hz}$, 1H), 6.97-7.12 (m, 5H), 5.97-5.99 (d, $J=6.99\text{ Hz}$, 1H), 4.97-4.99 (d, $J=7.08\text{ Hz}$, 1H), 4.27-4.29 (t, $J=4.23$, 3.18 Hz, 1H), 3.88-3.99 (m, 2H), 3.62-3.79 (q, $J=14.82$, 39.24 Hz, 2H), 2.97 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 557.0$.

10

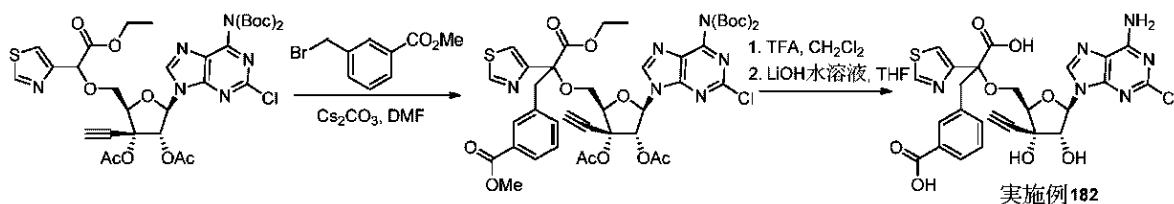
(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.95-8.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70-7.71 (d, $J=1.98\text{ Hz}$, 1H), 7.05-7.25 (m, 5H), 5.92-5.94 (d, $J=7.02\text{ Hz}$, 1H), 4.85-4.87 (d, $J=7.29\text{ Hz}$, 1H), 4.20-4.22 (q, $J=2.64\text{ Hz}$, 1H), 3.58-3.90 (m, 4H), 3.02 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 557.0$.

20

【0759】

実施例182

3-(2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-カルボキシ-2-(チアゾール-4-イル)エチル)安息香酸の合成
【化228】



30

【0760】

上記の実施例179に記載されているように進行させるが、ただしBnBrをメチル3-(ブロモメチル)ベンゾエートで置き換えて、表題化合物をジアステレオマーの混合物(約1:1)として得て、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.99-9.01 (m, 1H), 8.33 (s, 0.5H), 8.14 (s, 0.5H), 7.66-7.88 (m, 3H), 7.45-7.48 (d, $J=7.29\text{ Hz}$, 0.5H), 7.36-7.39 (d, $J=7.86\text{ Hz}$, 0.5H), 7.17-7.22 (t, $J=7.56\text{ Hz}$, 0.5H), 7.00-7.05 (d, $J=7.47\text{ Hz}$, 0.5H), 5.99-6.01 (d, $J=7.29\text{ Hz}$, 0.5H), 5.93-5.95 (d, $J=6.87\text{ Hz}$, 0.5H), 5.00-5.03 (d, $J=7.38\text{ Hz}$, 0.5H), 4.90-4.95 (d, $J=6.80\text{ Hz}$, 0.5H), 4.23-4.31 (m, 1H), 3.80-4.01 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.01 (s, 0.5H), 2.92 (s, 0.5H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 601.0$.

40

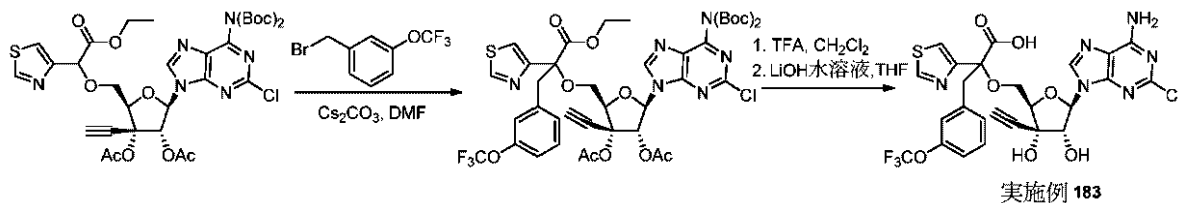
【0761】

50

実施例 183

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)-3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸の合成

【化229】



10

【0762】

上記の実施例 179 に記載されているように進行させるが、ただし BnBr を 1-(プロモメチル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンで置き換え、表題化合物をジアステレオマーの混合物(約 1:1)として得て、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.97–9.00 (m, 1H), 8.41 (s, 0.5H), 8.26 (s, 0.5H), 7.68–7.69 (d, $J=1.92$ Hz, 0.5H), 7.62–7.63 (d, $J=1.83$ Hz, 0.5H), 6.88–7.21 (m, 4H), 6.00–6.02 (d, $J=7.14$ Hz, 0.5H), 5.94–5.96 (d, $J=6.78$ Hz, 0.5H), 5.04–5.07 (d, $J=7.44$ Hz, 0.5H), 4.91–4.94 (d, $J=6.87$ Hz, 0.5H), 4.28–4.33 (m, 1H), 3.62–3.96 (m, 4H), 2.98 (s, 0.5H), 2.96 (s, 0.5H); LC/MS [$M+H$] = 641.0.

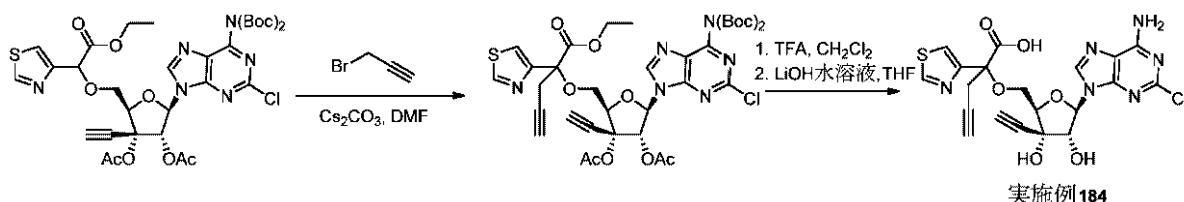
20

【0763】

実施例 184

2-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)ペント-4-イン酸の合成

【化230】



30

【0764】

上記の実施例 179 に記載されているように進行させるが、ただし BnBr を臭化プロパルギルで置き換え、表題化合物をジアステレオマーの混合物(約 1:1)として得て、白色固体として単離した。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.79–8.83 (d, $J=13.95$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.04–6.06 (d, $J=7.05$ Hz, 1H), 4.97–5.05 (dd, $J=7.29$, 17.91 Hz, 1H), 4.24–4.30 (m, 1H), 3.69–3.94 (m, 2H), 3.34–3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 0.5H), 2.93 (s, 0.5H), 2.22–2.30 (dt, $J=1.74$, 19.62 Hz, 1H); LC/MS [$M+H$] = 505.0.

40

【0765】

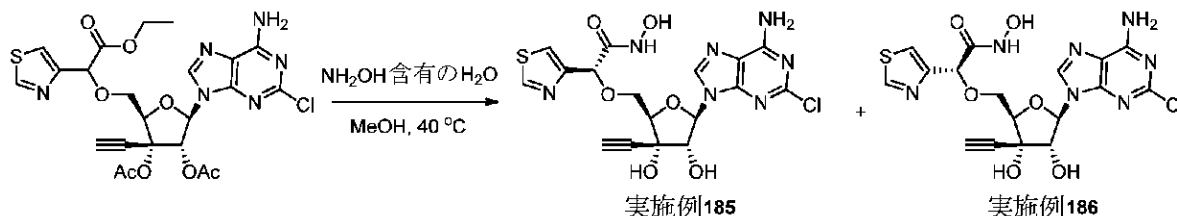
50

実施例 185 及び 186

(S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-N-ヒドロキシ-2-(チアゾール-4-イル)アセトアミド

及び

(S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-N-ヒドロキシ-2-(チアゾール-4-イル)アセトアミドの合成【化231】



【0766】

MeOH (20 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-((2-エトキシ-2-オキソ-1-(チアゾール-4-イル)エトキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (2 g, 3.45 mmol) の溶液に、50% NH₂OH 含有の H₂O (30 mL) を添加した。その反応混合物を 40 °C で 1 時間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。その粗残渣を、分取逆相 HPLC によって精製して、立体配置が任意に割り当てられた一対のジアステレオマーの表題生成物を得た。両方の生成物を白色の固体として単離した。

(S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-N-ヒドロキシ-2-(チアゾール-4-イル)アセトアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.02–9.03 (d, J=1.77 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.68–7.69 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.98–6.01 (d, J=6.96 Hz, 1H), 4.92–4.95 (d, J=6.93 Hz, 1H), 4.29–4.32 (q, J=2.82, 2.28 Hz, 1H), 3.91–4.10 (m, 2H), 3.18 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 482.0.

(R)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-N-ヒドロキシ-2-(チアゾール-4-イル)アセトアミド: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.97–6.00 (d, J=6.96 Hz, 1H), 4.88–4.90 (d, J=6.93 Hz, 1H), 4.33–4.35 (m, 1H), 3.96–4.08 (m, 2H), 3.12 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 482.0.

【0767】

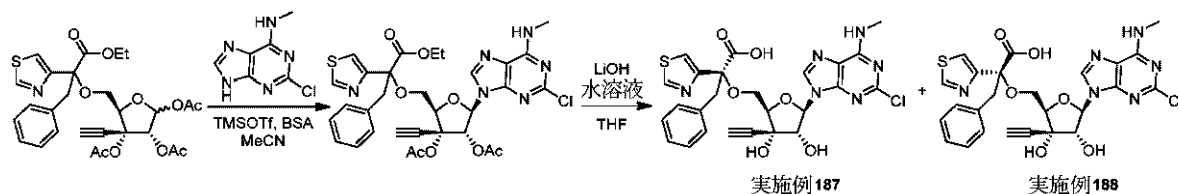
実施例 187 及び 188

(S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸及び

(R)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフ

ラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸
の合成

【化232】



【0768】

上記の実施例170及び171に記載されているように進行させるが、ただし2-クロロ-N-イソプロピル-9H-プリン-6-アミンを2-クロロ-N-メチル-9H-プリン-6-アミンで置き換え、表題化合物を一对のジアステレオマー(約1:1)として得て、白色固体として単離した。

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸:¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 8.99(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.08-7.22(m, 5H), 5.93-5.95(d, J=6.9Hz, 1H), 4.96-4.98(d, J=6.0Hz, 1H), 3.59-4.22(m, 5H), 3.01-3.06(m, 4H); LC/MS [M+H]=571.0.

(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-3-フェニル-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸:¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 8.97-8.98(d, J=1.83Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.58-7.59(d, J=1.77Hz, 1H), 6.94-7.09(m, 5H), 5.98-6.00(d, J=7.17Hz, 1H), 4.98-5.01(d, J=7.26Hz, 1H), 4.27-4.29(t, J=3.48Hz, 1H), 3.93(m, 2H), 3.58-3.80(q, J=14.46, 38.7Hz, 2H), 3.07(s, 3H), 2.94(s, 1H); LC/MS [M+H]=571.0.

【0769】

実施例189及び190

(S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-シアノ-3-フェニルプロパン酸

及び

(R)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-シアノ-3-フェニルプロパン酸の合成

10

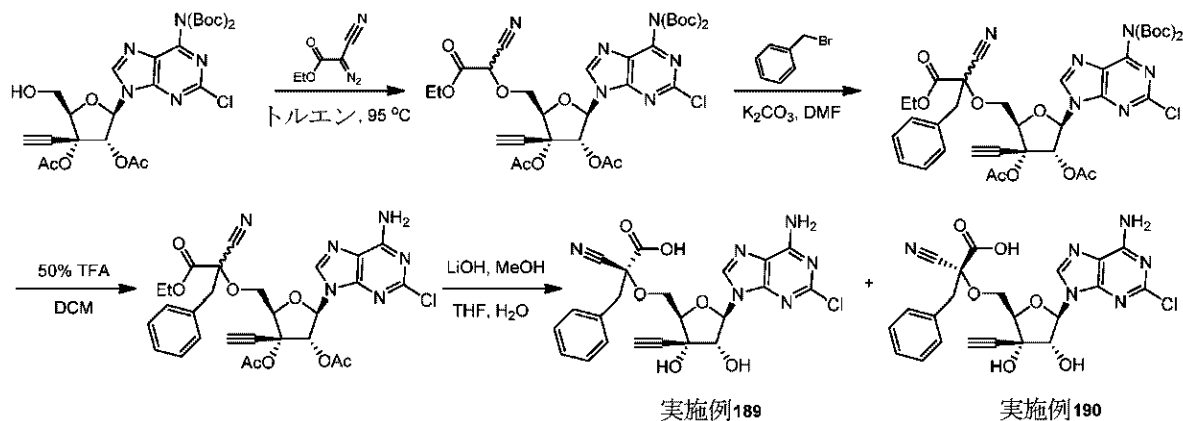
20

30

40

50

【化 2 3 3】



10

【0 7 7 0】

ステップ 1 :

トルエン (5 mL) 中の R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (510 mg、0.836 mmol) の溶液に、エチル 2 - シアノ - 2 - ジアゾアセテート (134 mg、0.961 mmol) を添加した。その混合物を、真空中で濃縮した。その混合物を乾燥トルエン (2 mL) に採取し、続いてアルゴン雰囲気下で Rh₂ (OAc)₄ (8 mg、17 μmol) を添加した。その材料を攪拌し、80 °C で 30 分間加熱した後、追加のエチル 2 - シアノ - 2 - ジアゾアセテート (254 mg、1.82 mmol) を 80 °C で 60 分かけて添加した。その反応物をさらに 80 °C で 80 分間加熱した後、室温に冷却して、濃縮した。粗生成物を Combiflash (登録商標) シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 ~ 65 % の EtOAc) によって精製して、(2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキシエトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテートのジアステレオマー混合物 (230 mg、38 % 収率) を、オフホワイト泡状物として得た。

20

30

【0 7 7 1】

ステップ 2 :

オープン乾燥フラスコに ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキシエトキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート (230 mg、0.319 mmol) を入れて、乾燥 DMF (4 mL) に取り込む。この混合物に Cs₂CO₃ (208 mg、0.639 mmol) を添加し、続いて臭化ベンジル (109 mg、0.639 mmol) を添加した。その混合物を 25 °C で 30 分間攪拌した後、冷飽和 NH₄Cl 水溶液 (40 mL) で希釈して EtOAc (40 mL) で抽出した。その水相を、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物を、Combiflash (登録商標) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 70 % の EtOAc) によって精製して (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - N, N' - (ビス - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((2 - シアノ - 1 - エトキシ - 1 - オキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテートを、ジアステレオマーの対 (215 mg、83 % 収率) として、オフホワイト色の固体として得た。

40

【0 7 7 2】

50

ステップ 3 :

TFA (1 mL) 含有 DCM (1 mL) の溶液中の (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-N, N' - (ビス - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - (((2-シアノ-1-エトキシ-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル) オキシ) メチル) - 3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート (215 mg、0.265 mmol) 溶液を 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その残渣を、減圧下で DCM (8 × 8 mL) で共沸混合した。その残渣を、H₂O (2.2 mL、5 : 1 = v : v) 中の MeOH の混合物に取り、続いて LiOH · H₂O (77 mg、1.86 mmol、7 当量) 及び THF (0.5 mL) を添加した。その混合物を周囲温度で 40 分間攪拌した後、これを濃縮乾固させた。その残渣を H₂O (15 mL) に溶解した。その水相を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。その水相を 1 N の HCl 水溶液で pH 2.5 に酸性化した。その水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣を、分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を、立体配置が任意に割り当てられた一対のジアステレオマー : (S) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2-シアノ-3-フェニルプロパン酸 (33.7 mg、収率 26%) 及び (R) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2-シアノ-3-フェニルプロパン酸 (30 mg、23% 収率) として得た。両方ともオフホワイト色の固体として単離した。

(S) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2-シアノ-3-フェニルプロパン酸 : ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.32 (bs, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H), 6.02 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 9.91, 3.96 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 9.94, 2.19 Hz, 1H), 3.41 (bs, 2H), 3.03 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 499.1.

(R) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2-シアノ-3-フェニルプロパン酸 : ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.04 (bs, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H), 5.99 (d, J = 6.90 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.93 Hz, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 10.07, 4.34 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.10, 3.30 Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.09 (s, 1H); LC/MS [M+H] = 499.1.

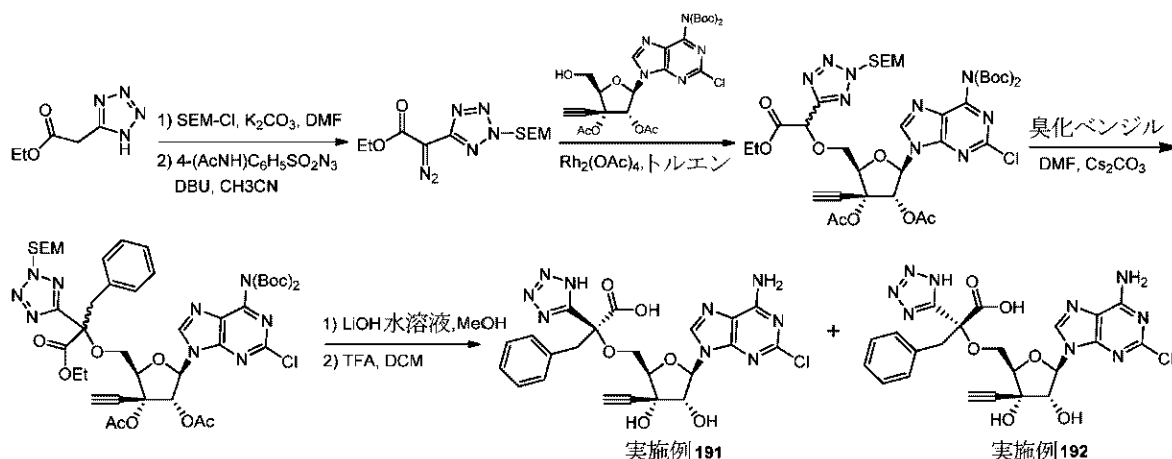
【0773】

実施例 191 及び 192

(S) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 3-フェニル-2- (1H-テトラゾール-5-イル) プロパン酸
及び

(R) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 3-フェニル-2- (1H-テトラゾール-5-イル) プロパン酸の合成

【化 2 3 4】



10

【0 7 7 4】

ステップ 1 :

DMF (40 mL) 中のエチル 1H-テトラゾール-5-アセテート (3 g、19.2 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下、25℃で、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (4.1 mL、23.05 mmol) 及び粉末炭酸カリウム (5.31 g、38.42 mmol) を添加した。その反応混合物を一晩撹拌した後、ブライン (70 mL) 及び EtOAc (70 mL) で希釈した。その水相を EtOAc (2×70 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (70 mL) 及び水 (70 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 15~48% の EtOAc) によって精製して、エチル 2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アセテート (2.379 g) を淡黄色の油状物として得た。

20

【0 7 7 5】

ステップ 2 :

乾燥アセトニトリル (25 mL) 中のエチル 2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アセテート (2.379 g、8.31 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下、DBU (1.87 mL、12.47 mmol) を添加した。この混合物に、4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド (2.395 g、9.96 mmol) を 5 分間にわたって 3 等分で添加した。その反応混合物を 3.5 時間撹拌し、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% EtOAc) によって精製して、エチル 2-ジアゾ-2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アセテート (2.316 g) を油状物として得た。

30

【0 7 7 6】

ステップ 3 :

トルエン (8 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジイルジアセテート (2 g、3.28 mmol) の溶液に 20℃で、N₂ 雰囲気下、Rh₂(OAc)₄ (29 mg、0.066 mmol、0.066 当量) 及びエチル 2-ジアゾ-2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アセテート (1.08 g、3.44 mmol、1.05 当量) を添加した。その混合物を 75℃で 1 時間撹拌した後、追加のエチル 2-ジアゾ-2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-テトラゾール-5-イル)アセテート (720 mg) を 80 分にわたって添加した。その反応混合物を周囲温度に冷却して濃縮した。粗物質をコンビフラッシュ (Combi-Flash) シリカゲルカラム (ヘキサン中 5~80% EtOAc

40

50

）によって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－（ビス－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（２－エトキシ－２－オキソ－１－（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エトキシ）メチル）－３－エチニルテトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（１．６０８ｇ）のジアステレオマー混合物をガム状物として得た。

【０７７７】

ステップ４：

乾燥トルエン（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－（ビス－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（２－エトキシ）－２－オキソ－１－（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）エトキシ）メチル）－３－エチニルテトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（１．５５５ｇ、１．７３９ｍｍｏｌ）の溶液に。混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を乾燥ＤＭＦ（１０ｍＬ）に取り、続いて臭化ベンジル（１．１８９ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）及び乾燥Ｃｓ₂ＣＯ₃（１．１３３ｇ、３．４７８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を２５℃で５．５時間攪拌した後、飽和ＮＨ₄Ｃｌ水溶液（６０ｍＬ）で希釈した。その水相をＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５～６５％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－（ビス－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（１－エトキシ－１－オキソ－３－フェニル－２－（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロパン－２－イル）オキシ）メチル）－３－エチニルテトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（１．０４１ｇ）のジアステレオマー混合物を泡状物として得た。

【０７７８】

ステップ５：

ＭｅＯＨ及びＨ₂Ｏの混合物（１２ｍＬ、６：１＝ｖ：ｖ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－（ビス－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（１－エトキシ－１－オキソ－３－フェニル－２－（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロパン－２－イル）オキシ）メチル）－３－エチニルテトラヒドロフラン－３，４－ジイルジアセテート（１．０４１ｇ、１．０５７ｍｍｏｌ）の溶液に、粉末のＬｉＯＨ・Ｈ₂Ｏ（３４９ｍｇ、８．５ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を２３℃で１６時間攪拌した後、これを濃縮乾固させた。その残渣をＨ₂Ｏ（４０ｍＬ）に溶解し、それをＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。その水相を１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ２．５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－３－エチニル－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－３－フェニル－２－（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロパン酸（７８４ｍｇ）のジアステレオマー混合物を油状物として得た。

【０７７９】

ステップ６：

ＤＣＭ（０．９ｍＬ）中の２－（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－３－エチニル－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－３－フェニル－２－（２－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロパン酸（１３８ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）の溶液に、アルゴン雰囲気

下、0℃でTFA（0.9mL）を添加した。その混合物を0℃で5時間攪拌し、次いで周囲温度まで15分間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去した。その残渣を減圧下でDCM（3×15mL）で共沸混合した。その粗残渣を分取逆相HPLCによって精製して、2つの表題生成物を、一対のジアステレオマーである：第1の画分由来の（S）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-3-フェニル-2-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン酸、及び後の画分由来の（R）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-3-フェニル-2-（1H-テトラゾール-5-イル）プロ

10

パン酸として得た。両方ともオフホワイト色の固体として単離された。
（S）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-3-フェニル-2-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン酸：¹H NMR（CD₃OD, 300MHz）；δ 8.37（s, 1H）, 7.11-7.23（m, 5H）, 5.96（d, J=6.57Hz, 1H）, 4.81（d, J=6.57Hz, 1H）, 4.25-4.30（m, 1H）, 4.01（dd, J=10.19, 2.29Hz, 1H）, 3.78（d, J=13.90Hz, 1H）, 3.67（d, J=13.90Hz, 1H）, 3.72-3.79（m, 1H）, 3.06（s, 1H）；LC/MS [M+H]⁺=542.2.

20

（R）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-3-フェニル-2-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン酸：¹H NMR（CD₃OD, 300MHz）；δ 8.37（s, 1H）, 6.92-7.11（m, 5H）, 6.01（d, J=7.11Hz, 1H）, 5.06（d, J=7.11Hz, 1H）, 4.35-4.39（m, 1H）, 4.11（dd, J=10.06, 2.52Hz, 1H）, 4.01（dd, J=10.06, 5.49Hz, 1H）, 3.80（d, J=14.75Hz, 1H）, 3.67（d, J=14.75Hz, 1H）, 2.96（s, 1H）；LC/MS [M+H]⁺=542.2.

30

【0780】

実施例193及び194

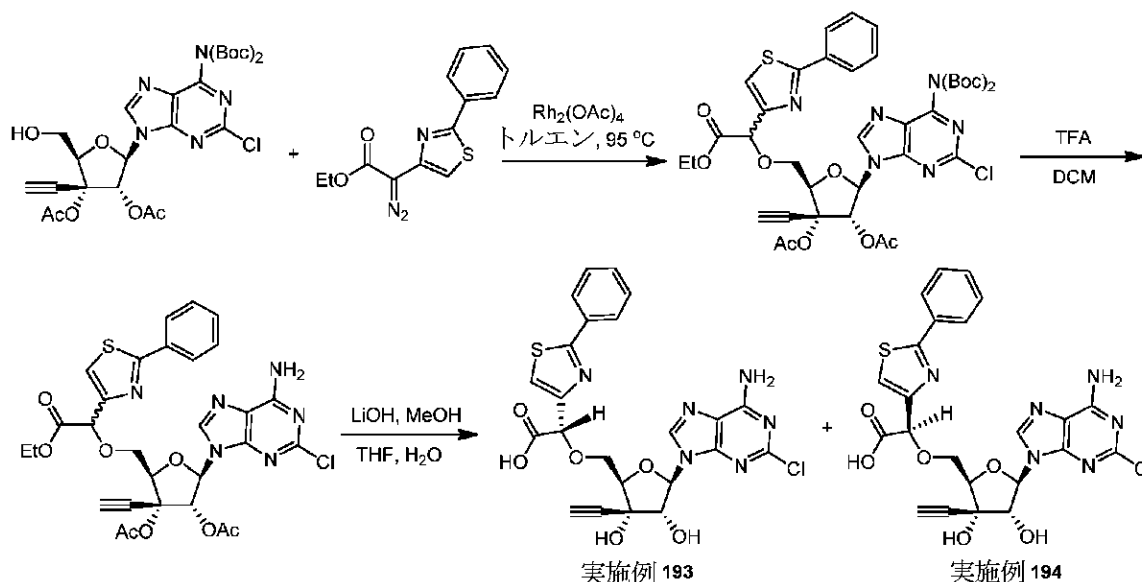
（S）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（2-フェニルチアゾール-4-イル）酢酸

及び

（R）-2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-（2-フェニルチアゾール-4-イル）酢酸の合成

40

【化 2 3 5】



【0 7 8 1】

実施例 179 に記載されているように進行させるが、ただしエチル 2-ジアゾ-2-(チアゾール-4-イル) アセテートを、Lefebvre, Quentin, et al., (Chemical Communications 2014, 50, 6617-6619) に記載された手順を介して調製されたエチル (2-フェニルチアゾール-4-イル) ジアゾアセテートで置換して、表題の化合物を一对のジアステレオマー (約 1 : 1) として得た。その立体配置は任意に割り当てられた。両方ともオフホワイト色の固体として単離された。

(S)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) 酢酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz); δ 9.03 (bs, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 6.06 (d, $J=7.45$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.92 (d, $J=7.45$ Hz, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=10.45$, 2.51 Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=10.46$, 2.56 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H); LC/MS $[M+H] = 543.1$.

(R)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(2-フェニルチアゾール-4-イル) 酢酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz); δ 9.15 (s, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 3H), 6.09 (d, $J=7.48$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=7.48$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=10.67$, 2.18 Hz, 1H), 3.76 (dd, $J=10.64$, 2.48 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H); LC/MS $[M+H] = 543.2$.

【0 7 8 2】

実施例 195

4-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ) (カルボキシ) メチル) チアゾール-2-カルボン酸の合成

10

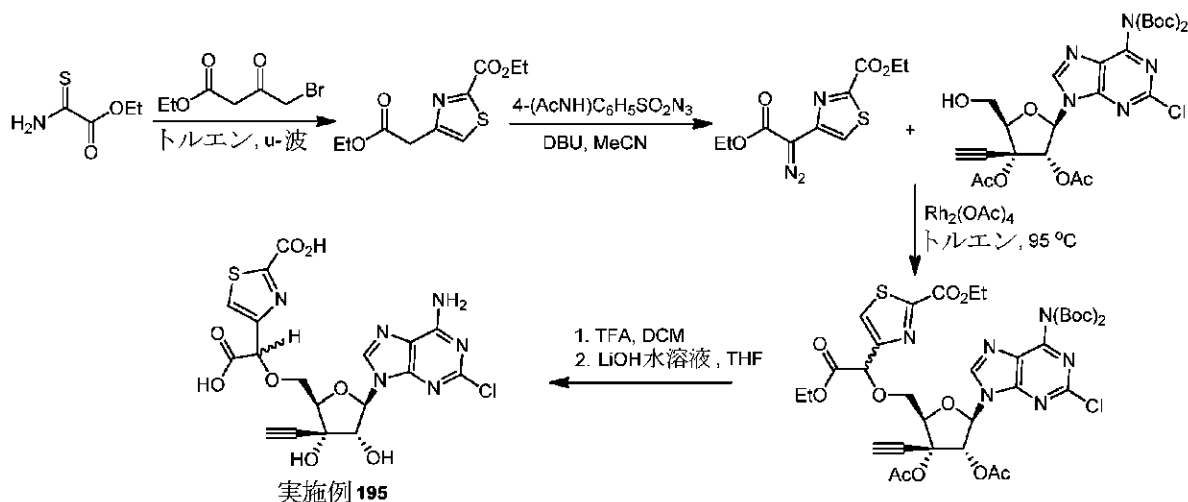
20

30

40

50

【化 2 3 6】



【0 7 8 3】

ステップ 1：

マイクロ波バイアルに、乾燥トルエン（27 mL）中のチオオキサミン酸エチル（1.91 g、14.36 mmol）及びエチル 4-ブromoアセトアセテート（3 g、14.36 mmol）を入れた。その混合物をマイクロ波反応器内で 90 °C で 1 時間照射した。その反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒をデカントし、次いで濃縮した。その粗残渣を Combiflash（登録商標）シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 2～56 % の EtOAc）によって精製して、エチル 4-（2-エトキシ-2-オキソエチル）チアゾール-2-カルボキシレート（890 mg、収率 26 %）を濃厚な油状物として得た。

【0 7 8 4】

ステップ 2：

乾燥アセトニトリル（12 mL）中のエチル 4-（2-エトキシ-2-オキソエチル）チアゾール-2-カルボキシレート（890 mg、3.66 mmol）の溶液に、アルゴン雰囲気下で、DBU（0.82 mL、5.49 mmol）及び 4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド（1.055 g、4.39 mmol）を添加した。その反応混合物を 1.5 時間攪拌した後、それを減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 20 % EtOAc）によって精製して、エチル 4-（1-ジアゾ-2-エトキシ-2-オキソエチル）チアゾール-2-カルボキシレート（894 mg、収率 90 %）を黄色がかった固体として得た。

【0 7 8 5】

ステップ 3：

実施例 179 に記載のように進行させるが、ただしエチル 2-ジアゾ-2-（チアゾール-4-イル）アセテートを、エチル 4-（1-ジアゾ-2-エトキシ-2-オキソエチル）チアゾール-2-カルボキシレートで置き換えて、表題化合物を、ジアステレオマーの混合物（約 1：1）として得て、オフホワイト色の固体として単離した。

異性体 1：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) : δ 8.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.06 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.13 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 4.24–4.31 (m, 1H), 4.03–4.09 (m, 1H), 3.75–3.83 (m, 1H), 2.95 (s, 1H) ; LC/MS [M+H] = 511.1.

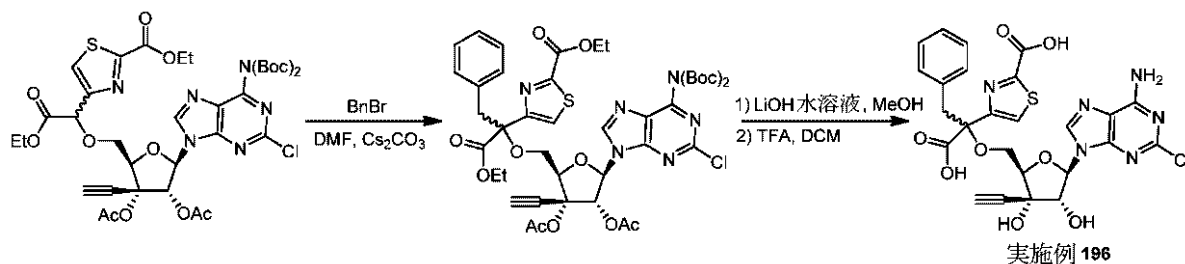
異性体 2：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) : δ 8.87 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.04 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.91 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 4.24–4.31 (m, 1H), 3.92–4.01 (m, 2H), 3.19 (s, 1H) ; LC/MS [M+H] = 511.1.

【0786】

実施例196

4-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル)チアゾール-2-カルボン酸の合成

【化237】



10

【0787】

上記の実施例179に記載されているように進行させるが、ただし(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-N, N'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-2-(ヒドロキシル-メチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテートを、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-N, N'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ))-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-((2-エトキシ-1-(2-(エトキシカルボニル)チアゾール-4-イル)-2-オキソエトキシ)メチル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテートで置き換え、ジアステレオマーの混合物(約1:1)として表題化合物を得て、オフホワイト色の固体として単離した。

20

異性体1: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.17 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.92-7.25 (m, 5H), 5.95 (d, $J=7.02$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=7.02$ Hz, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.59-4.05 (m, 4H), 3.01 (s, 1H); LC/MS $[M+H] = 601.1$.

30

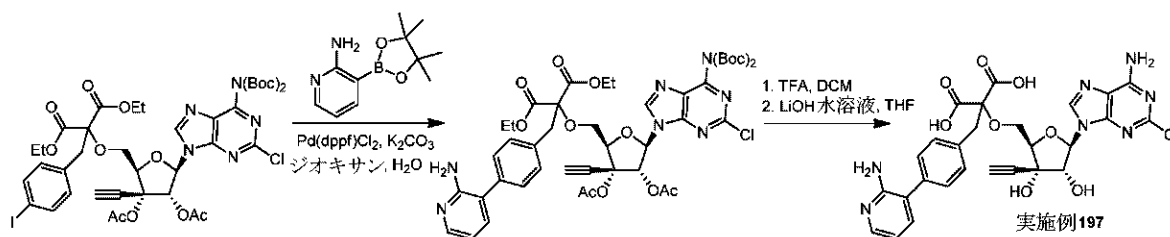
異性体2: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.05 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.92-7.25 (m, 5H), 6.00 (d, $J=7.41$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=7.42$ Hz, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.59-4.05 (m, 4H), 3.06 (s, 1H); LC/MS $[M+H] = 601.1$.

【0788】

実施例197

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

【化238】



40

【0789】

50

上記の実施例 22 に記載のように進行させるが、ただし (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) ボロン酸を 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-アミンで置き換えて、表題化合物を白色の固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.85–7.87 (dd, $J=1.5$, 6.42 Hz, 1H), 7.65–7.68 (dd, $J=1.53$, 7.38 Hz, 1H), 7.37–7.40 (d, $J=8.13$ Hz, 2H), 7.09–7.12 (d, $J=8.07$ Hz, 2H), 6.88–6.93 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.99–6.01 (d, $J=6.72$ Hz, 1H), 4.77–4.79 (d, $J=7.0$, 1H), 4.37–4.40 (m, 1H), 3.98–4.12 (m, 2H), 3.34–3.42 (m, 2H), 3.09 (s, 1H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 610.1$.

【0790】

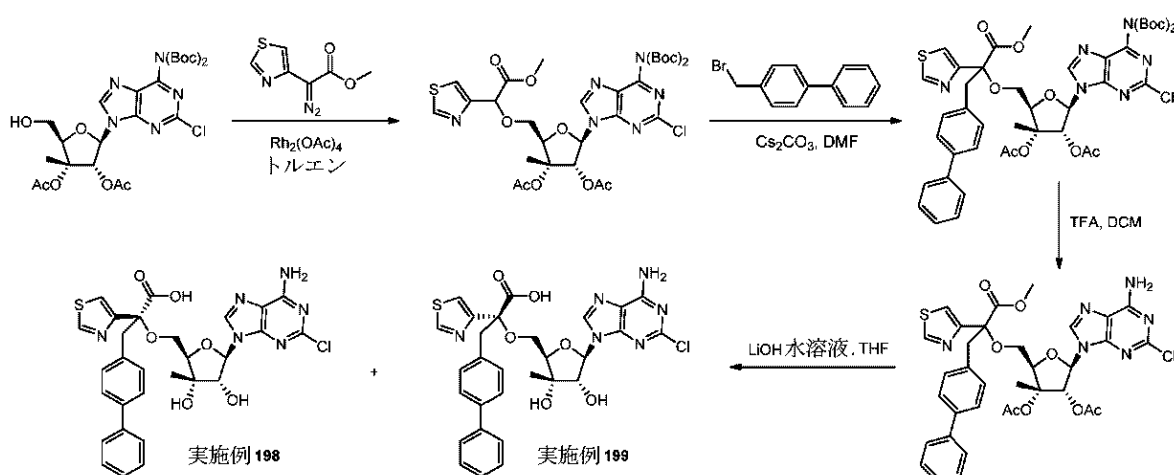
実施例 198 及び 199

(S)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸

及び

(R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(チアゾール-4-イル)プロパン酸の合成

【化 239】



【0791】

上記の実施例 1 に記載されているように進行させるが、ただし (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-メチル)-3-エチルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート及びジエチル 2-ジアゾマロネートを、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2-(ヒドロキシルメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート及びメチル 2-ジアゾ-2-(チアゾール-4-イル)アセテートで置き換えて、立体配置が任意に割り当てられた一対のジアステレオマーの表題の生成物 (約 1:1) を得た。両方の生成物を、分取 HPLC によって精製し、白色固体として単離した。

(S)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(((2R, 3S, 4R,

5 R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2 - (チアゾール-4-イル) プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21-7.45 (m, 9H), 6.00-6.03 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 4.67-4.70 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.62-3.66 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 3.44-3.47 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 1.37 (s, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 623.2$.

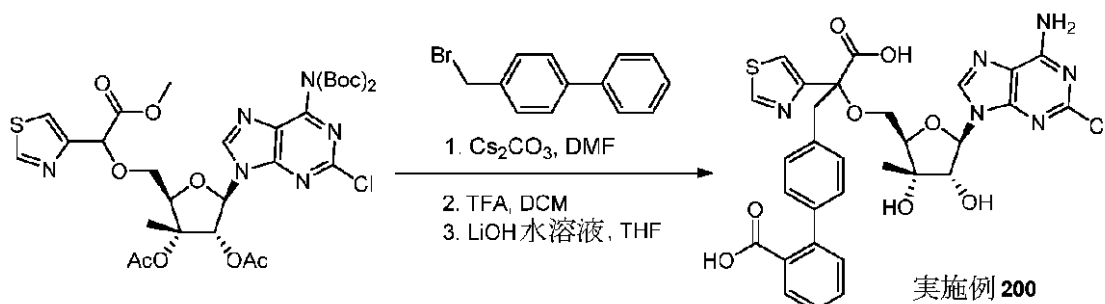
(R) - 3 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2 - (チアゾール-4-イル) プロパン酸: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27-7.69 (m, 10H), 5.93-5.95 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.52-4.55 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.79-3.85 (m, 3H), 1.36 (s, 3H); LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 623.2$.

【0792】

実施例200

4' - (2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2 - カルボキシ-2 - (チアゾール-4-イル) エチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2 - カルボン酸の合成

【化240】



【0793】

上記の実施例179に記載されているように進行させるが、ただし(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((6-N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3-エチニル-2-(ヒドロキシル-メチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート及びBnBrを、(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-(N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((2-メトキシ-2-オキソ-1-(チアゾール-4-イル)エトキシ)メチル) - 3-メチルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート及び4-(プロモメチル) - 1, 1'-ビフェニルで置き換えて、ジアステレオマーの混合物(約1:1)として表題化合物を得て、オフホワイト色の固体として単離した。

LC/MS $[\text{M}+\text{H}] = 667.2$.

【0794】

実施例201

4' - (2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) - 3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) - 2 - カルボキシ-2 - (1H-テトラゾール-5-イル) エチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 2 - カルボン酸の合成

10

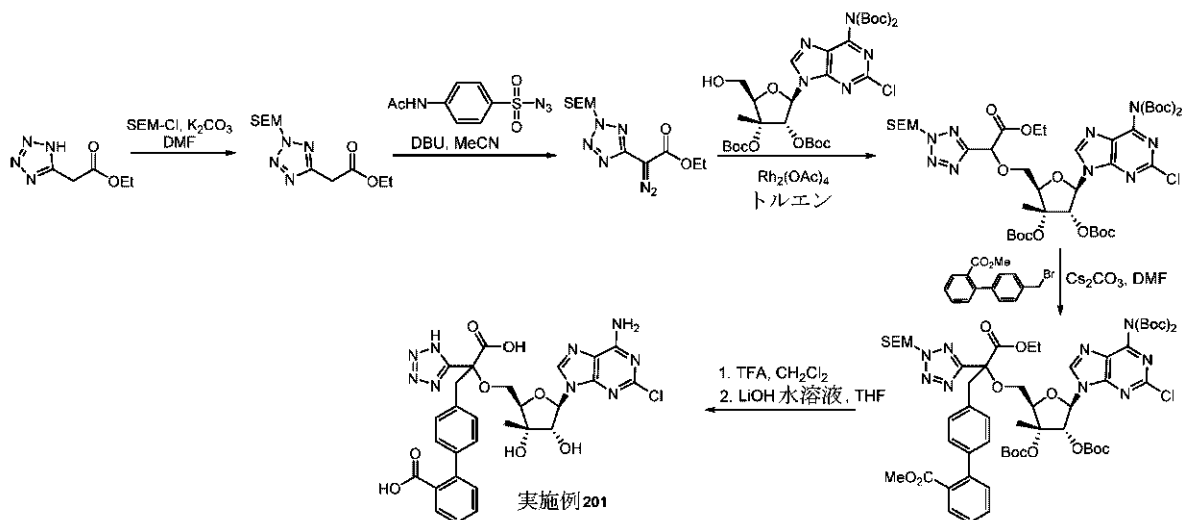
20

30

40

50

【化 2 4 1】



10

【0 7 9 5】

ステップ 1 :

乾燥 DMF (7 mL) 中のエチル 2- (1H-テトラゾール-5-イル) アセテート (500 mg、3.24 mmol) 及びトリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (0.69 mL、3.89 mmol) の溶液に、25℃でアルゴン雰囲気下で、粉末炭酸カリウム (896 mg、6.48 mmol) を添加した。その反応混合物を一晩攪拌した後、それを H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) 及び水 (30 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。その残渣を、CombiFlash (登録商標) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 8~58% の EtOAc) によって精製して、エチル 2- (2- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -2H-テトラゾール-5-イル) アセテート (200 mg) を油状物として得た。

20

【0 7 9 6】

ステップ 2~6 :

上記の実施例 1 に記載されているように進行させるが、ただしメチル 2- (チアゾール-4-イル) アセテートを、エチル 2- (2- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -2H-テトラゾール-5-イル) アセテートで置き換えると、立体配置が任意に割り当てられた、ジアステレオマーの表題生成物の対 (約 1:1) を得た。両方の生成物を分取 HPLC によって精製し、オフホワイト色の固体として単離した。

30

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) : 異性体 1 : δ 8.50 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.31-7.56 (m, 3H), 7.01-7.24 (m, 4H), 6.04 (d, J=7.87 Hz, 1H), 4.64 (d, J=7.88 Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.46-4.00 (m, 4H), 1.35 (s, 3H) ; 異性体 2 : δ 8.31 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.31-7.56 (m, 3H), 7.01-7.24 (m, 4H), 5.99 (d, J=7.75 Hz, 1H), 4.48 (d, J=7.72 Hz, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 3.46-4.00 (m, 4H), 1.42 (s, 3H) ; LC/MS [M+H] = 652.2.

40

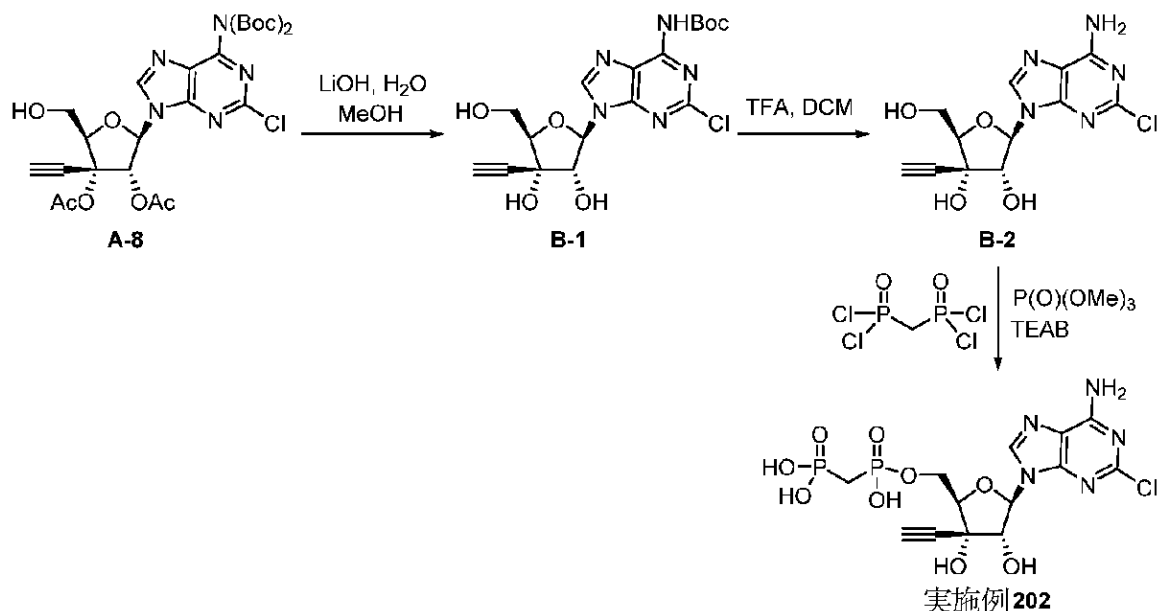
【0 7 9 7】

実施例 202

(((((2R, 3S, 4R, 5R) -5- (6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル) -3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メトキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル) メチル) ホスホン酸の合成

50

【化 2 4 2】



10

【0798】

ステップ 1 :

i-PrOH (1.6 mL)、MeOH (1.1 mL) 及び H₂O (0.8 mL) 中の (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-(bis-(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-chloro-9H-purin-9-yl)-3-ethynyl-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diethylacetate (329 mg、0.539 mmol) の溶液に、粉末 LiOH (111 mg、2.69 mmol) を添加した。その混合物を 30 分間攪拌した後、有機揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を H₂O (12 mL) で希釈した。水層の pH を、1 N の HCl 水溶液で約 3 に調整し、EtOAc (3×12 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、tert-butyl (2-chloro-9-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-ethynyl-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-yl)carbamate 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。

20

【0799】

ステップ 2 :

tert-butyl (2-chloro-9-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-ethynyl-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-9H-purin-6-yl)carbamate (0.539 mmol) を、DCM (1 mL) と TFA (0.5 mL) の混合物に取り込んだ。その反応混合物を 3 時間攪拌した後、これを濃縮した。その残渣を DCM (10 mL) に取り、再び濃縮した (5 サイクルを繰り返した)。その残渣を、真空オーブンでさらに 18 時間乾燥させて、粗 (2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-amino-2-chloro-9H-purin-9-yl)-3-ethynyl-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol をオフホワイト色の固体として得た。

30

40

【0800】

ステップ 3 :

オーブン乾燥したフラスコに、粗 (2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-amino-2-chloro-9H-purin-9-yl)-3-ethynyl-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol 及び乾燥リン酸トリメチル (2.5 mL) をアルゴン雰囲気下で入れた。その混合物を 0 °C で冷却し、続いて、メチレンビス(ホスホン酸ジクロリド) (673 mg、2.7 mmol) の乾燥リン酸トリメチル (1.1 mL) 溶液を、

50

10分間にわたって滴下添加した。その反応混合物を、0℃で3時間攪拌した後、炭酸トリエチルアンモニウムの溶液(1M、1.9mL)を滴下添加した。その混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで周囲温度で2時間攪拌した。粗混合物を分取逆相HPLCによって精製して、不純な生成物を得た。この不純な生成物を逆相HPLCによってさらに2回精製して、所望の(((((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル) メチル) - ホスホン酸 (34mg) を薄茶色の固体として得た。

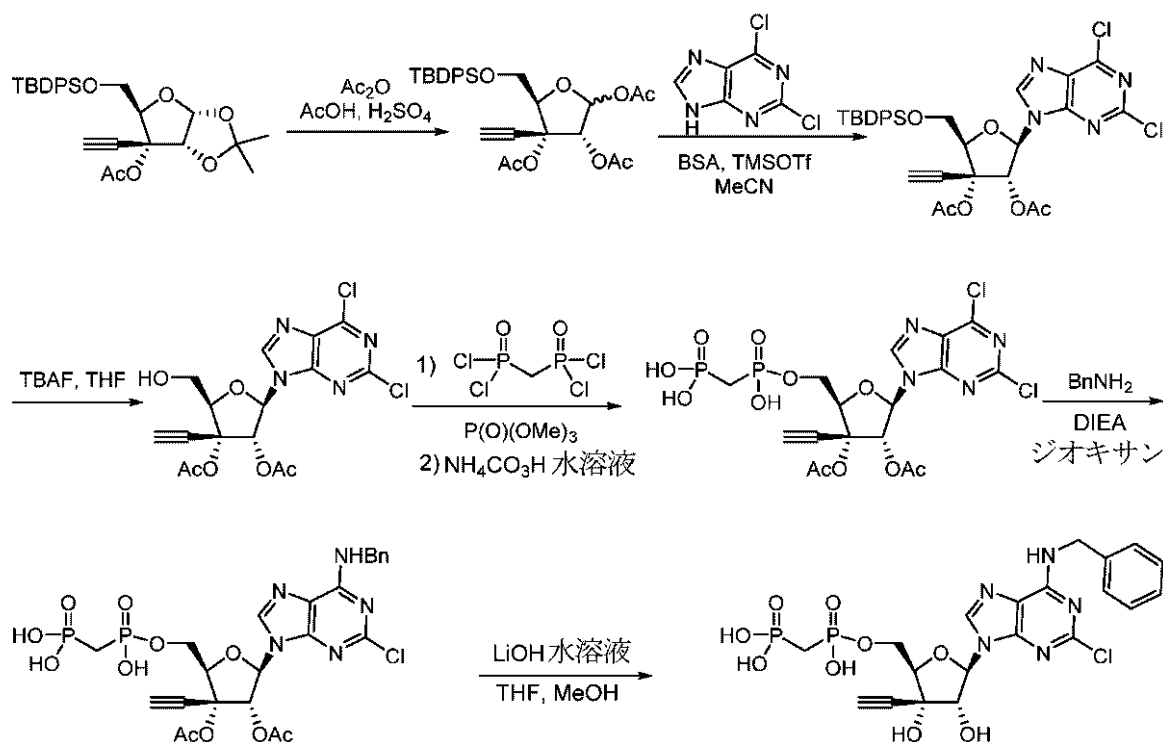
¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 8.75 (bs, 1H), 6.07 (br, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.31-4.61 (m, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.54 (br, 1H); LC/MS [M+H] = 484.0.

【0801】

実施例203

(((((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル) メチル) ホスホン酸の合成

【化243】



実施例203

【0802】

ステップ1:

窒素下で、酢酸(130mL)中の(3aR, 5R, 6R, 6aR) - 5 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) - オキシ) メチル) - 6 - エチニル - 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-6-オール(14.48g、32mmol)の溶液(Hulpia, F. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 1970-1972に記載されている方法を使用して調製)を、14~17℃に冷却し、無水酢酸(32.01mL、341mmol、10.7当量)及び濃硫酸(576uL、10.8mmol、0.34当量)で処理した。2.5時間攪拌した後。その混合物を酢酸エチル(各200mL)で希釈し、水で洗浄した。そ

の水相を、酢酸エチル（25 mL）で抽出し、合わせた有機溶液を重炭酸ナトリウム（水性、飽和、200 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留油状物を、シリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の0～3%酢酸エチル）により精製して、(3R, 4R, 5R)-5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-エチニルテトラヒドロフラン-2, 3, 4-トリイルトリアセテートをアノマーの混合物として得て、白色固体として良好な収率（9.5 g、55%）で単離した。

【0803】

ステップ2：

窒素下で、無水アセトニトリル（90 mL）中の2, 6-ジクロロアデニン（2.91 g、15.4 mmol、1.01当量）及びN, O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（4.87 mL、19.6 mmol、1.29当量）を室温で撹拌した。次に、無水アセトニトリル（10 mL）中の(2R, 3R, 4R, 5R)-2, 4-ビス（アセチルオキシ）-5-{[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル}-4-エチニルオキソラン-3-イルアセテート（8.2 g、15.22 mmol）の溶液を添加し、続いてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（3.67 mL、20.3 mmol、1.33当量）を滴下添加した。その反応物を50℃に18時間温め、次いで室温に冷却した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）を添加し、その混合物を10分間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過して濃縮した。その残渣を、シリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製して、(2R, 3R, 4R, 5R)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテートを白色固体として得た（8.2 g、81%）。

【0804】

ステップ3：

無水THF（25 mL）中の(2R, 3R, 4R, 5R)-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（1.6 g、2.4 mmol）の溶液を0℃に冷却し、THF中の酢酸（0.192 mL、3.36 mmol）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（1N、3.36 mL、3.36 mmol）で処理した。添加が完了した後、反応物を3時間撹拌を続けながら室温に温めた。その反応混合物を濃縮した。その粗残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）によって精製して、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（0.88 g、86%）を白色泡状物として得た。

【0805】

ステップ4：

リン酸トリメチル（4 mL）中の(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル)-3-エチニル-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（100 mg、0.233 mmol）の溶液を0℃に冷却し、リン酸トリメチル（4 mL）中のメチレンビス（ホスホン酸ジクロリド）（116 mg、0.467 mmol、2当量）の第2の溶液で処理した。添加が完了した後、撹拌を2時間続け、次いで冷却浴を取り外し、撹拌を18時間続けた。重炭酸アンモニウム（0.7 M TEAB水溶液、pH 8.5）を、ガスの発生が観察されなくなるまで激しく撹拌しながらゆっくりと添加した。一旦、クエンチし、 NaHCO_3 （飽和水溶液；5 mL）を添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。その反応混合物を、ジクロロメタンで洗浄し、2NのHClでpH約1に酸性化し、酢酸エチル（10×50 mL）で抽

出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留油状物をトルエン（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で共沸混合して、（（（（ $2R, 3R, 4R, 5R$ ）-3, 4-ジアセトキシ-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）-メチル）ホスホン酸を、オフホワイト色の固体として得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【0806】

ステップ5：

ステップ4由来の（（（（ $2R, 3R, 4R, 5R$ ）-3, 4-ジアセトキシ-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）メチル）ホスホン酸（約 90 mg ）の溶液を無水ジオキサン（ 8 mL ）に溶解し、 0°C に冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（ 0.085 mL 、 0.513 mmol 、2.2当量）及びベンジルアミン（ 0.036 mL 、 0.33 mmol 、1.4当量）で処理した。添加が完了した後、反応物を室温で18時間攪拌し、濃縮して、（（（（ $2R, 3R, 4R, 5R$ ）-3, 4-ジアセトキシ-5-（6-（ベンジルアミノ）-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニルテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（ヒドロキシ）-ホスホリル）メチル）ホスホン酸を得た。粗生成物を、さらに精製することなく、その後の加水分解に直接使用した。

【0807】

ステップ5由来の粗生成物を、1：1の MeOH/THF （ 2 mL ）に溶解し、水（ 1 mL ）中の LiOH （ 84 mg 、 3.5 mmol 、15当量）で処理した。添加が完了した後、反応物を室温で18時間攪拌した後に、 2 N の HCl で pH 約1に酸性化し、濃縮した。得られた反応混合物を、 0.1% TFA （ 4 mL ）を含む水中の1：1アセトニトリルで希釈し、逆相 HPLC を介して精製して、（（（（ $2R, 3S, 4R, 5R$ ）-5-（6-（ベンジルアミノ）-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）（ヒドロキシ）ホスホリル）メチル）ホスホン酸を、白色固体として（ 9.2 mg 、7%）凍結乾燥後に得た。 $^1\text{H NMR}$ （ D_2O ） δ 8.63（s, 1 H）, 7.41（m, 5 H）, 6.07（d, $J=6.9 \text{ Hz}$, 1 H）, 4.96（d, $J=7.0 \text{ Hz}$, 1 H）, 4.46（s, 1 H）, 4.37（d, $J=12.0 \text{ Hz}$, 1 H）, 4.25（d, $J=11.5 \text{ Hz}$, 1 H）, 3.21（s, 1 H）, 2.38（t, $J=20.0 \text{ Hz}$, 2 H）。 HPLC ： $R_t=17.2$ 分、97.9%。 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_9\text{P}_2$ の ESI-MS 計算値587.07、実測値586.8（ M^- ）； $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_5$ の ESI-MS 計算値258.05、実測値258.4（ M-リボースフラグメント ）。

【0808】

実施例204

（（（（ $2R, 3S, 4R, 5R$ ）-5-（6-（ベンジルアミノ）-2-クロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）メチル）ホスホン酸の合成

10

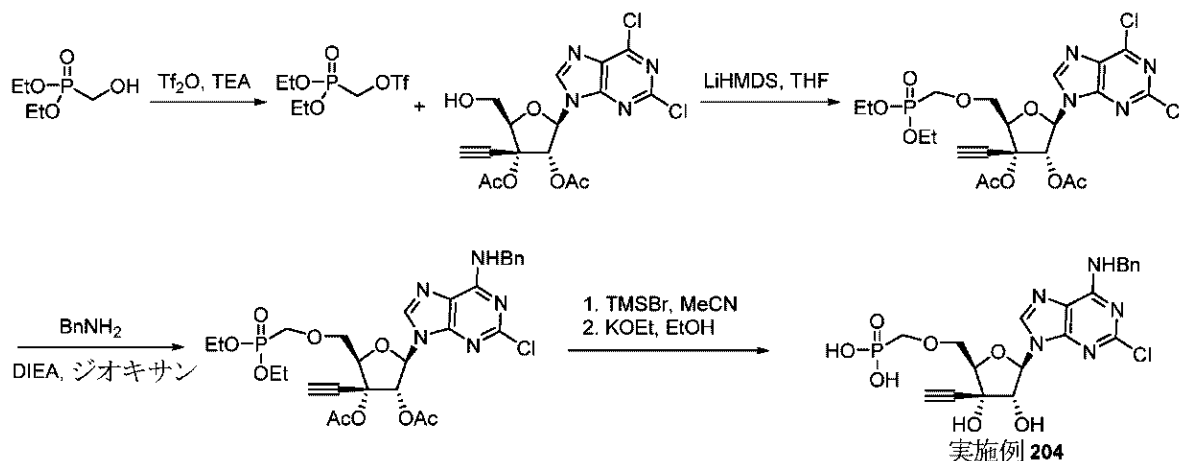
20

30

40

50

【化 2 4 4】



【0809】

ステップ 1 :

火炎乾燥した丸底フラスコに、ジエチルヒドロキシメチルホスホネート（780 mg、4.64 mmol）、及びトリエチルアミン（0.838 mL、6.031 mmol、1.3 当量）含有の無水ジクロロメタン（20 mL）を入れて、 -78°C に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（0.847 mL、5.10 mmol、1.3 当量）を滴下して処理した。その反応物を 0°C に温めながら、反応物を 10 分間攪拌した。30 分後、反応混合物をエーテル（ 0°C に予冷）に注ぎ、結晶性沈殿物を濾過した。次に、濾液を水（ $1 \times 100 \text{ mL}$ ）、1 M の HCl（ $1 \times 100 \text{ mL}$ ）、及び飽和塩化ナトリウム水溶液（ $1 \times 125 \text{ mL}$ ）で順次洗浄した。その有機層を乾燥し（ MgSO_4 ）、濾過し、濃縮して、黄色の油状物として得られた粗（ジエトキシホスホリル）メチルトリフルオロメタンスルホネートを得て、無水 THF に溶解し、この溶液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。

20

【0810】

ステップ 2 :

THF（20 mL）中の（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-3-エチニル-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（350 mg、0.815 mmol）及び（ジエトキシホスホリル）-メチルトリフルオロメタンスルホネート（294 mg、0.978 mmol、1.2 当量）の溶液を -78°C に冷却し、LiHMDS（THF 中 1 M；0.980 mL、0.978 mmol、1.2 当量）を滴下して処理した。1.5 時間攪拌した後、反応を固体 NH_4Cl でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過して濃縮した。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0~100% 酢酸エチル）による精製により、（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-2-（（ジエトキシホスホリル）メトキシ）メチル-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（140 mg、30%）を淡黄色の油状物として得た。

30

【0811】

ステップ 3 :

無水ジオキサン（8 mL）中の（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（2, 6-ジクロロ-9H-プリン-9-イル）-2-（（ジエトキシホスホリル）メトキシ）メチル-3-エチニルテトラヒドロフラン-3, 4-ジイルジアセテート（85 mg、0.147 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（40 μL 、0.235 mmol、1.6 当量）の溶液を 0°C に冷却し、ベンジルアミン（19 μL 、0.176 mmol、1.2 当量）で処理した。添加が完了した後、その反応物を室温に温め、18 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾

40

50

過して濃縮して、粗(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ジエトキシホスホリル)メトキシ)メチル) - 3 - エチニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジアセテート(93mg, 96%)を白色固体として得て、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。

【0812】

ステップ4:

前のステップ由来の粗生成物を、無水アセトニトリル(10mL)に溶解し、プロモトリメチルシラン(0.24mL, 1.8mmol, 12当量)を滴下して処理した。添加が完了した後、溶液を室温で22時間攪拌し、水(5mL)でクエンチした。さらに2~3分間攪拌した後、その溶液を酢酸エチル(4x100mL)で抽出した。その有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して濃縮して、((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)メチル)ホスホン酸をオフホワイト色の固体として得た。この粗固体を0℃で無水EtOHに溶解し、KOEt(51mg, 0.61mmol, 4当量)で一度に処理した。この反応物を室温で20分間攪拌した後、AcOH(0.52mL, 0.91mmol, 6当量)で酸性化し、さらに10分間攪拌した。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥により乾燥させて、(((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3 - エチニル - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)メチル)ホスホン酸(6mg, 7%)を白色固体として得た。

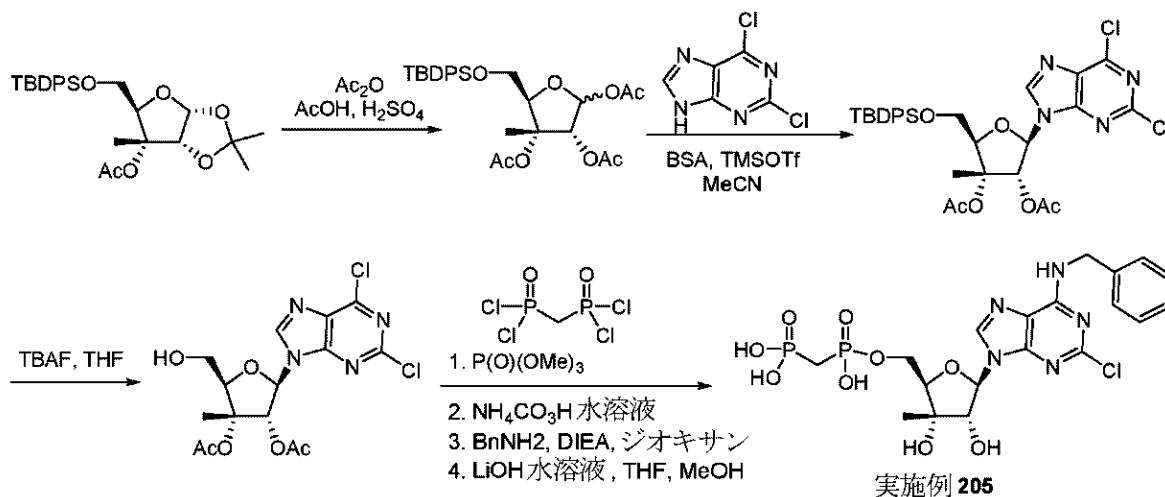
^1H NMR (D_2O) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 5.84 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.79 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.98 (s, 1H). HPLC: Rt=7.19分, 97.5%. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$ のESI-MS、計算値509.09、実測値509(M+); $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6$ のESI-MS計算値258.05、実測値259(M-リボースフラグメント)。

【0813】

実施例205

((((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - (ベンジルアミノ) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル)メチル)ホスホン酸の合成

【化245】



【0814】

ステップ1:

窒素下で無水THF(100mL)中の(3aR, 5R, 6aS) - 5 - ((ter

tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6(5H)-オン(6g、14.1mmol)の氷冷溶液を、THF中の3Mメチルマグネシウムクロリド(5.9mL、1.4当量)で滴下処理した。添加が完了した後、冷却浴を取り外し、攪拌を1時間続けた。その混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(80mL)で洗浄した。水性物を、酢酸エチル(1×50mL)で再抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残留油状物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%酢酸エチル)により精製して、(3aR,5R,6R,6aR)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,2,6-トリメチルテトラヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-オール(4.2g、67%)を淡い粘稠の油状物として得た。

10

【0815】

ステップ2:

窒素下で、ジクロロメタン(35mL)及び水(3.5mL)中の(3aR,5R,6aS)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-メチル)-2,2-ジメチルジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6(5H)-オン(2.25g、5.08mmol)の溶液を0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸(15mL)で処理した。2.5時間後、溶液がpH約8になるまで飽和NaHCO₃水溶液を添加し、混合物をジクロロメタン(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。粗油状物をトルエン(3×5mL)で共沸混合し、ジクロロメタン(45mL)で希釈し、ピリジン(12mL)、無水酢酸(4.77mL、50.83mmol)及び触媒4-DMAP(142mg、1.17mmol)で処理した。18時間攪拌した後、反応物を、酢酸エチル(各200mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(3×100mL)、0.5NのHCl(2×100mL)、及び飽和塩化ナトリウム水溶液(1×120mL)で順次洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残留油状物を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%酢酸エチル)によって精製して、(3R,4R,5R)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2,3,4-トリイソトリアセテート(2.1g、78%)を無色の固体として得た。

20

30

【0816】

ステップ3~6:

上記の実施例203に記載されているように進行させるが、ただし(3aR,5R,6R,6aR)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)-オキシ)メチル)-6-エチニル-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-6-オールを、(3aR,5R,6aS)-5-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルジヒドロフロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6(5H)-オンで置き換えて、表題化合物(8mg、3%)を白色の固体として得た。

40

¹H NMR(D₂O:DMSO-d₆, 6:1) 8.46(bs, 1H), 7.23(m, 5H), 5.84(d, J=6.9Hz, 1H), 4.45(d, J=7.0Hz, 1H), 4.12(s, 1H), 3.95(m, 3H), 3.54(m, 1H), 2.18(bs, 2H), 1.31(s, 3H). C₁₉H₂₄ClN₅O₉P₂のESI-MS計算値563.1、実測値562.1(M⁻).

【0817】

実施例206

アッセイ1: in vitroでのCD73酵素の阻害

可溶性CD73酵素活性の測定のために、組換えCD73は、R&D Systems

50

、カタログ番号5795-EN-010から入手した。試験化合物の段階希釈物を、反応緩衝液(25mM Tris HCl pH7.5、5mM MgCl₂、50mM NaCl、0.25mM DTT、0.005% Triton X-100)中の組換えCD73及びAMPと共にインキュベートした。最終反応容積は25μLで、組換えCD73及びAMPの最終濃度はそれぞれ0.5nM及び50μMであった。反応を室温で30分間進行させた後、100μLのMalachite Green (Cell Signaling Technology, カタログ番号12776)を添加した。室温で5分後、マイクロプレート分光光度計で630nmの吸光度を測定した。無機リン酸塩の濃度は、リン酸塩標準曲線を使用して決定した。

【0818】

アッセイ2: *in vitro*でのCD73酵素の阻害

可溶性CD73酵素活性の測定のために、組換えCD73は、R&D Systems、カタログ番号5795-EN-010から入手した。試験化合物の段階希釈物を、反応緩衝液(25mM Tris HCl pH7.5、5mM MgCl₂、50mM NaCl、0.25mM DTT、0.005% Triton X-100)中の組換えCD73及びAMPと共にインキュベートした。最終反応容積は25μLで、組換えCD73及びAMPの最終濃度はそれぞれ0.05nM及び50μMであった。反応を37℃で1時間進行させた後、100μLのMalachite Green (Cell Signaling Technology, カタログ番号12776)を添加した。室温で5分後、マイクロプレート分光光度計で630nmの吸光度を測定した。無機リン酸塩の濃度は、リン酸塩標準曲線を使用して決定した。

【0819】

両方のアッセイのIC₅₀データを以下の表2に示した。NDは未決定を示した。

10

20

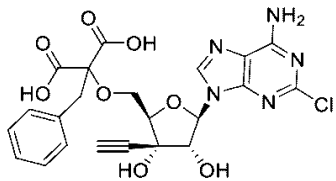
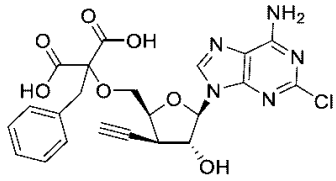
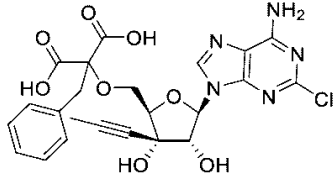
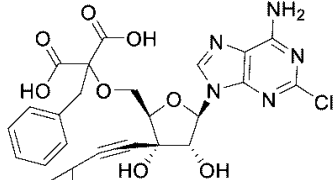
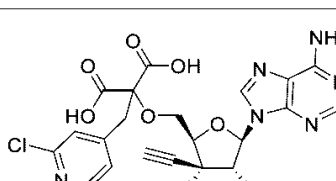
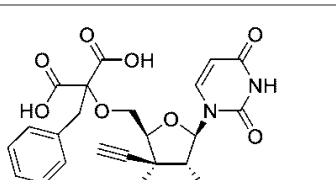
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
1		ND	1.7
2		ND	147
3		ND	1
4		ND	0.5
5		ND	4
6		52	ND

10

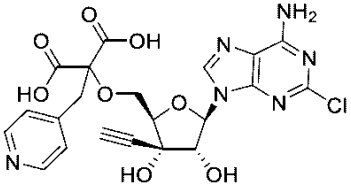
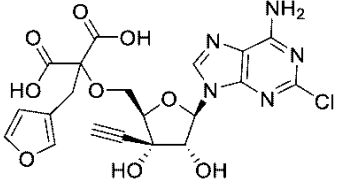
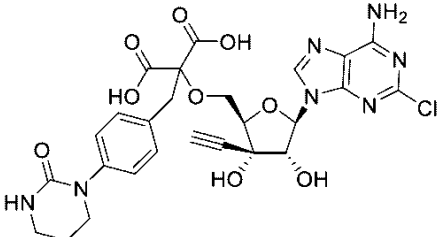
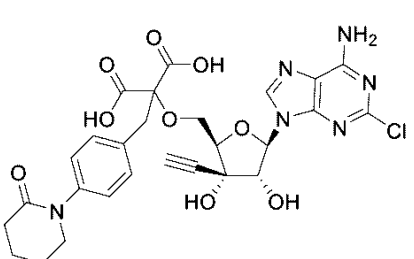
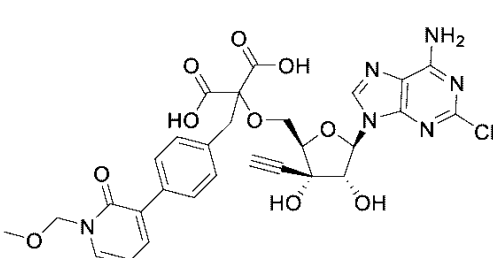
20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
7		ND	8
8		ND	2
9		ND	0.17
10		ND	0.26
11		ND	0.06

10

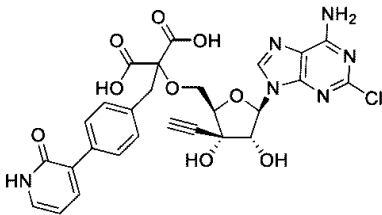
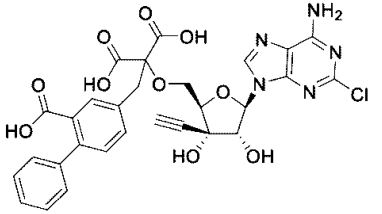
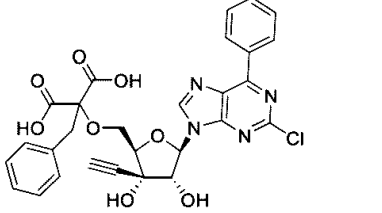
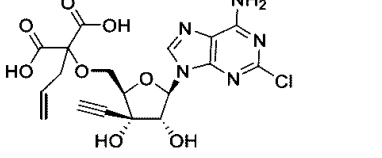
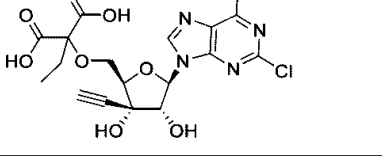
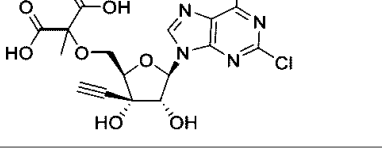
20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
12		ND	0.1
13		ND	0.3
14		ND	0.6
15		ND	20
16		ND	24
17		ND	347

10

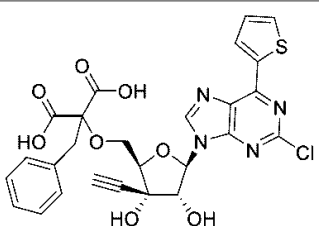
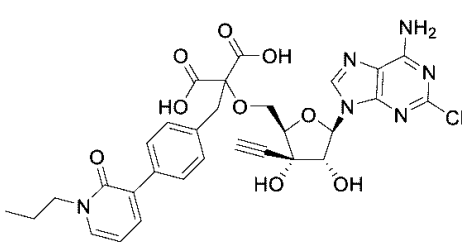
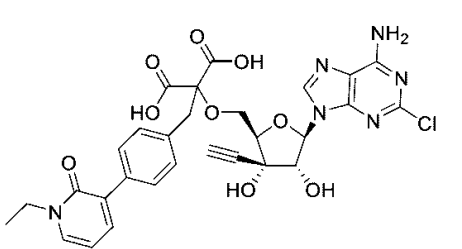
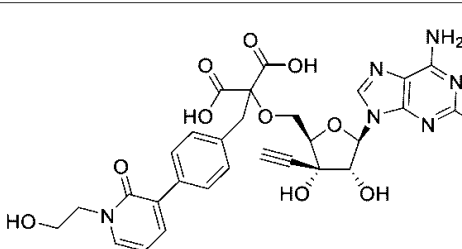
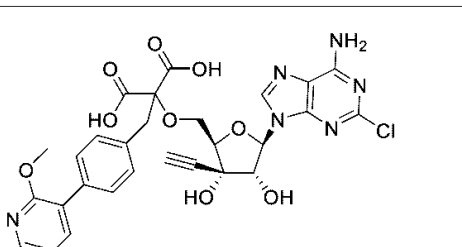
20

30

40

50

【表 2 - 4】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
18		ND	0.3
19		ND	0.2
20		ND	0.2
21		ND	0.3
22		ND	0.3

10

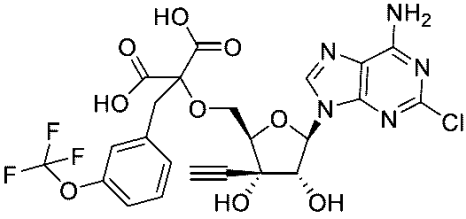
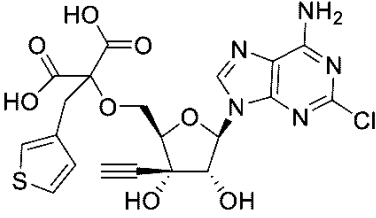
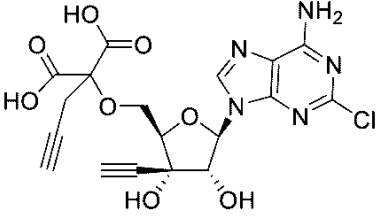
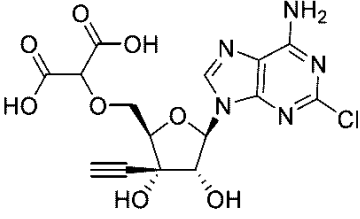
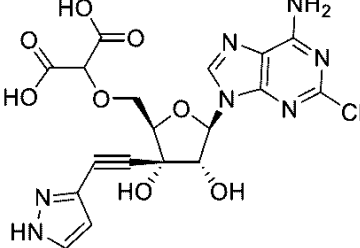
20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
23		5	ND
24		1.8	ND
25		7	ND
26		58	ND
27		18	ND

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
28		3	ND
29		2	ND
30		ND	5
31		ND	2
32		ND	3

10

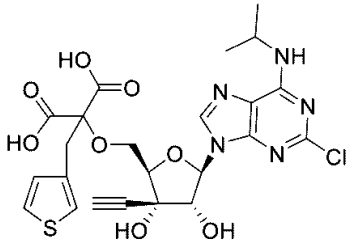
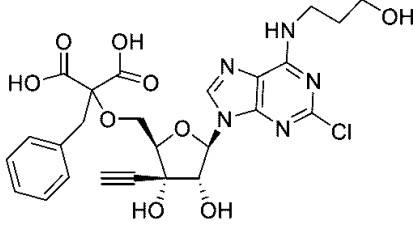
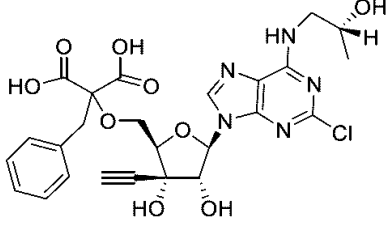
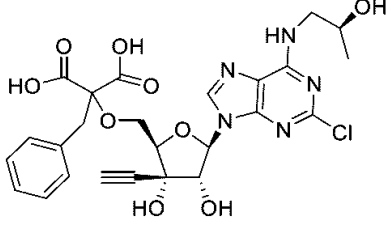
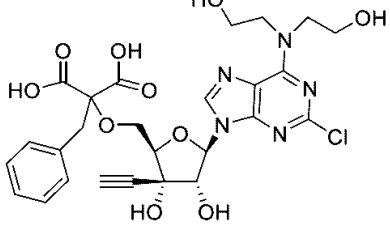
20

30

40

50

【表 2 - 7】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
33		ND	2
34		ND	2
35		ND	4
36		ND	4
37		ND	6

10

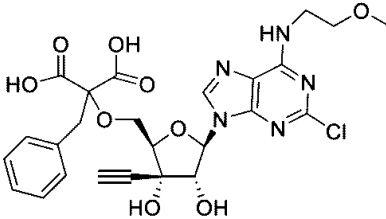
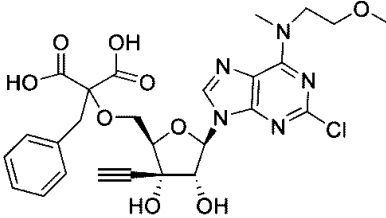
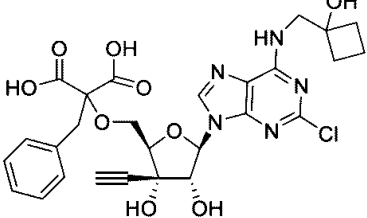
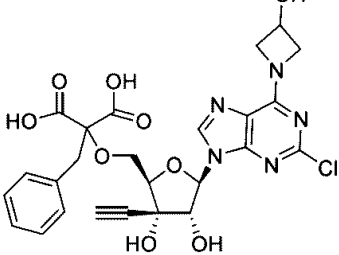
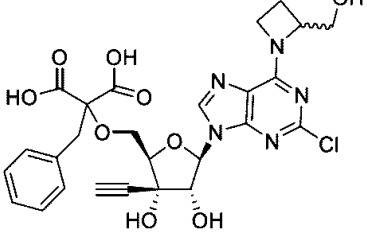
20

30

40

50

【表 2 - 8】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
38		ND	3
39		ND	3
40		ND	3
41		ND	0.6
42		ND	1

10

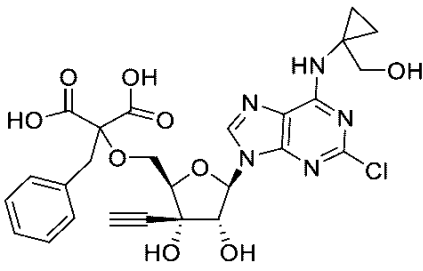
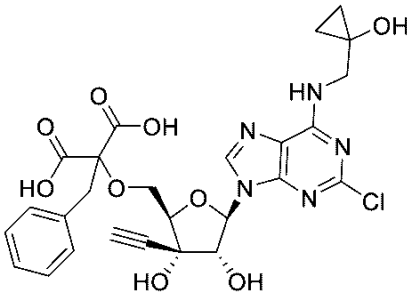
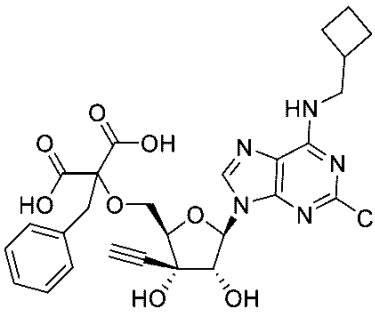
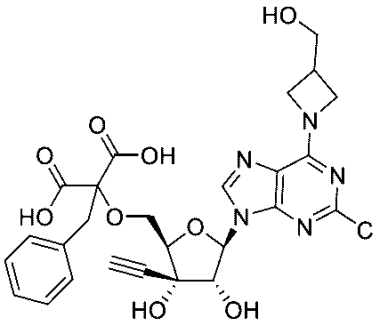
20

30

40

50

【表 2 - 9】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
43		ND	2
44		ND	62
45		ND	1
46		ND	1

10

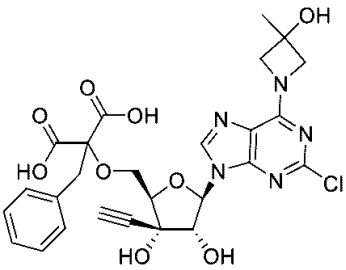
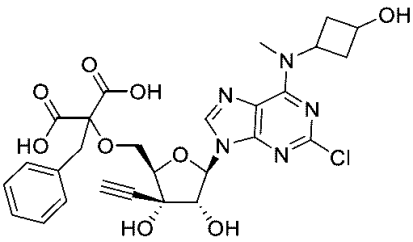
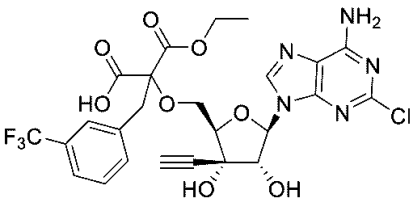
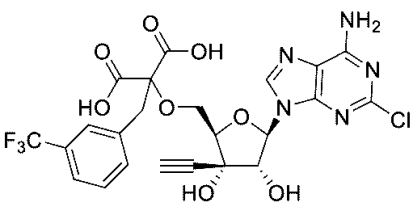
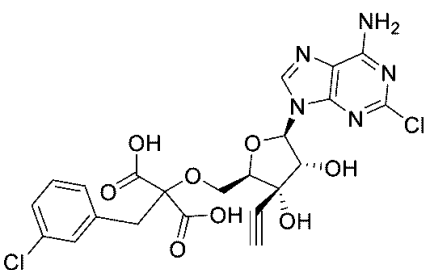
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
47		ND	2
48		ND	0.5
49		273	ND
50		3	ND
51		3	ND

10

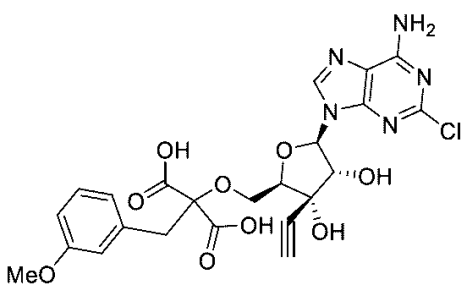
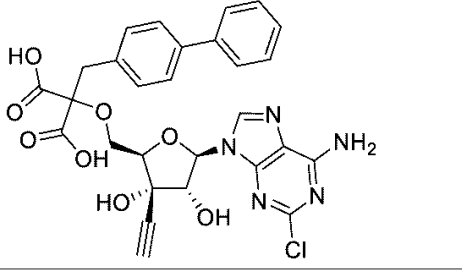
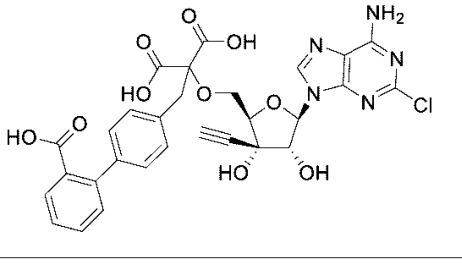
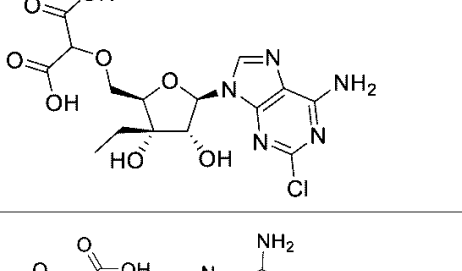
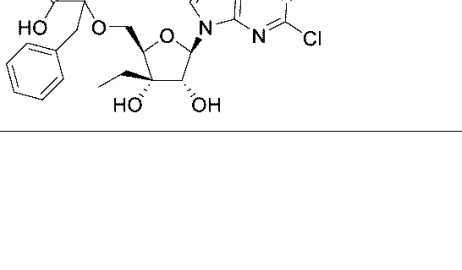
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
52		4	ND
53		ND	0.3
54		ND	0.2
55		35	ND
56		ND	>200

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
57		ND	103
58		ND	1. 6
59		1	ND
60		3	ND
61		1. 5	ND
62		ND	2
63		ND	1

10

20

30

40

50

【表 2-13】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
64		ND	3
65		ND	1
66		ND	0.3
67		ND	0.8
68		ND	0.8
69		ND	3
70		ND	1

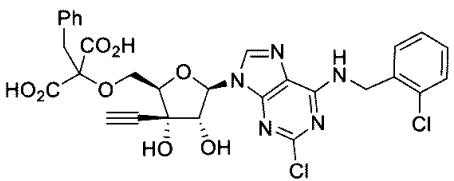
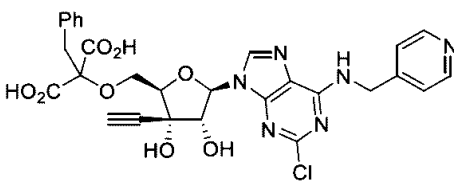
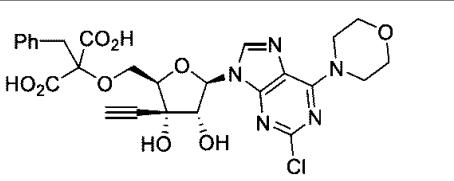
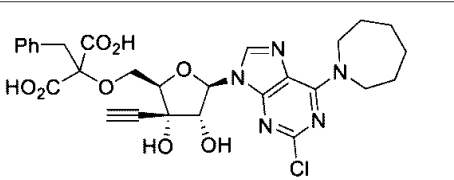
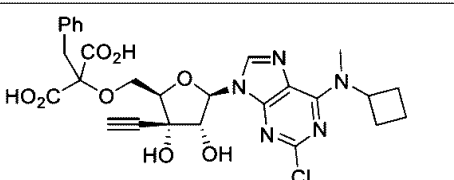
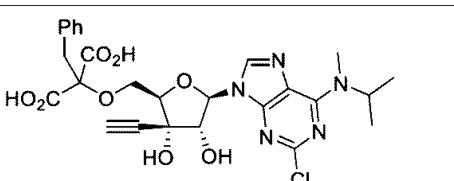
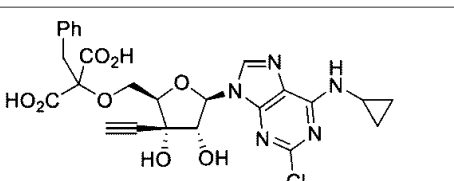
40

【表 2-14】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
71		ND	6
72		ND	3
73		ND	1
74		ND	2
75		ND	0.6
76		ND	6

40

【表 2 - 1 5】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
77		ND	2
78		ND	2
79		ND	4
80		ND	2
81		ND	0.4
82		ND	2
83		ND	1

10

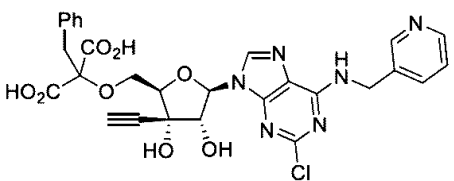
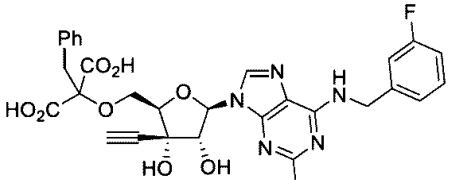
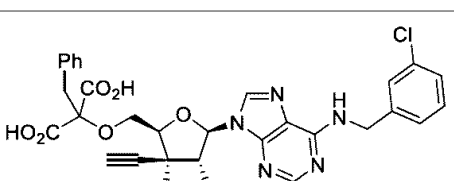
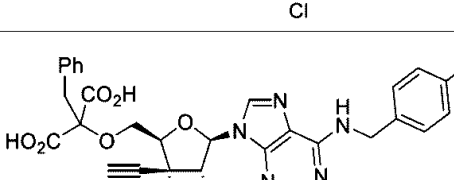
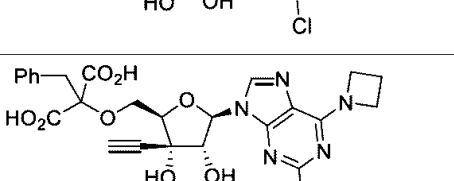
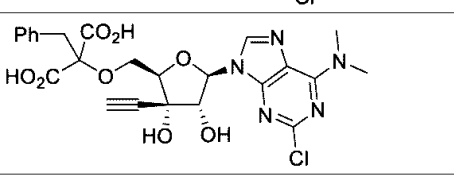
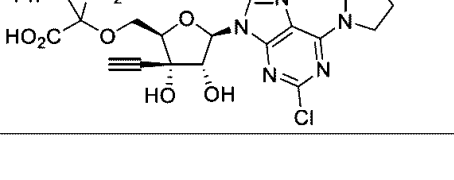
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
84		ND	3
85		ND	2
86		ND	1
87		ND	0.6
88		ND	1.2
89		ND	1.1
90		0.9	ND

10

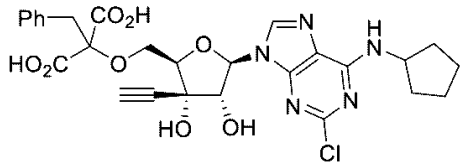
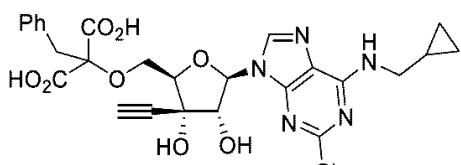
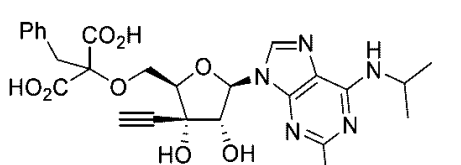
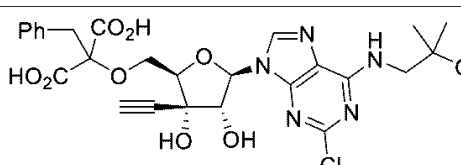
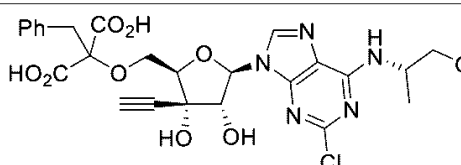
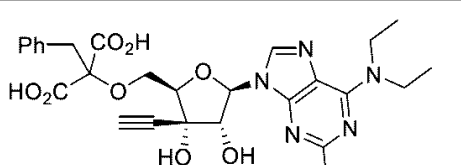
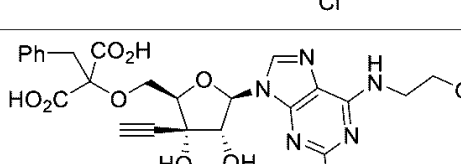
20

30

40

50

【表 2 - 17】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
91		0.3	ND
92		0.8	ND
93		1.7	ND
94		ND	5
95		ND	7
96		ND	3
97		ND	2

10

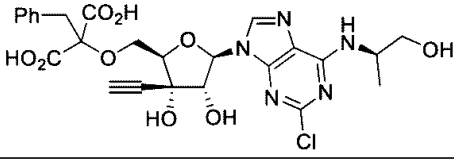
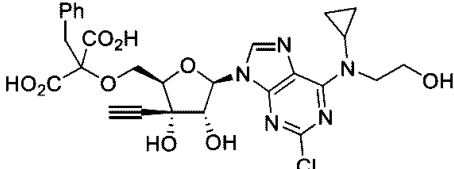
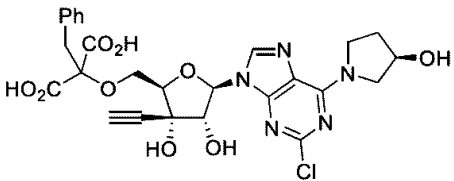
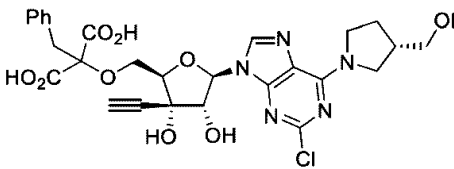
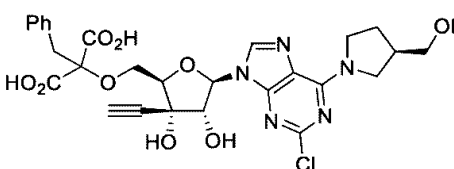
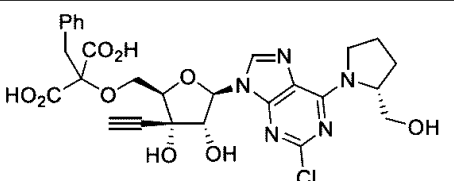
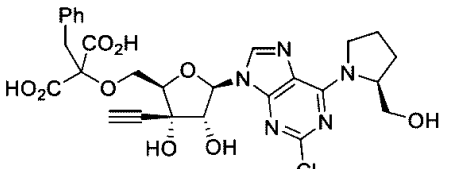
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
98		ND	2
99		ND	6
100		ND	2
101		ND	1
102		ND	1
103		ND	3
104		ND	2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
105		ND	2
106		ND	296
107		ND	506
108		ND	3
109		ND	284
110		ND	3

10

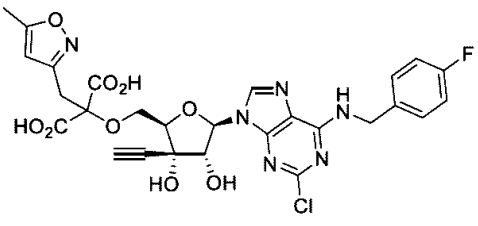
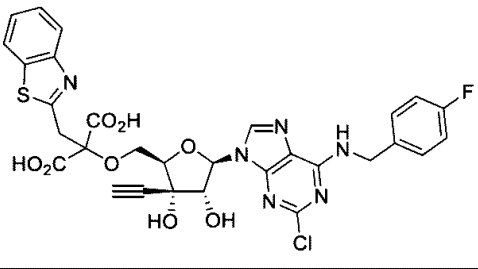
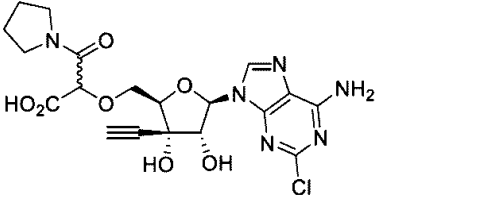
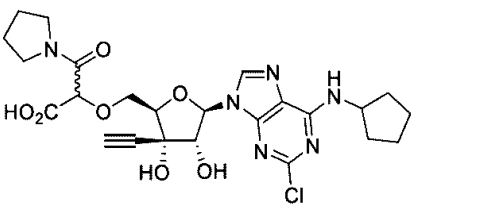
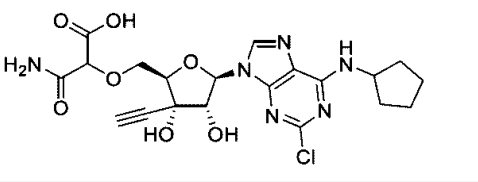
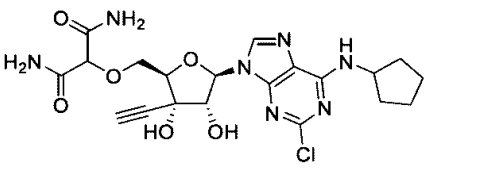
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
111		ND	2,666
112		ND	1,357
113		331	ND
114		177	ND
115		135	ND
116		8,049	ND

10

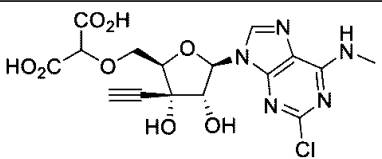
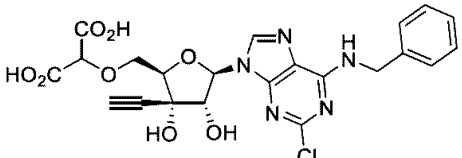
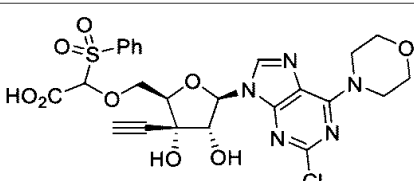
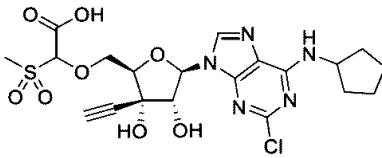
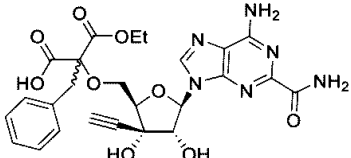
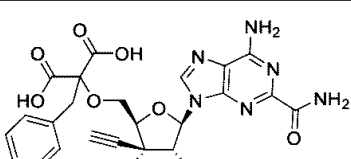
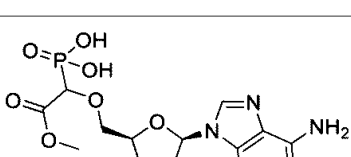
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
117		ND	58
118		ND	48
119		ND	4, 612
120		4, 628	ND
121		ND	1, 711
122		ND	40
123		71	ND

10

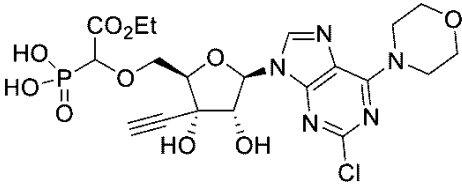
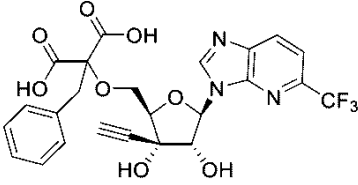
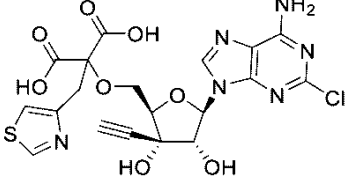
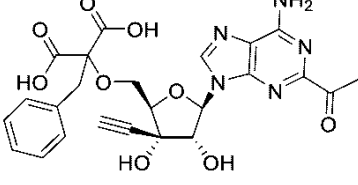
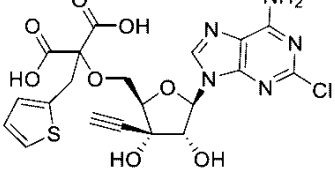
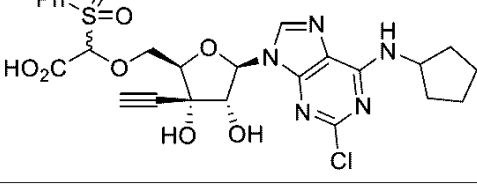
20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
124		27	ND
125		ND	235
126		ND	9
127		ND	170
128		ND	6
129		1,580	ND

10

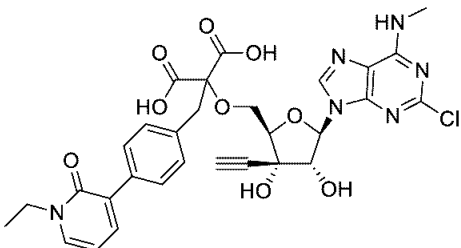
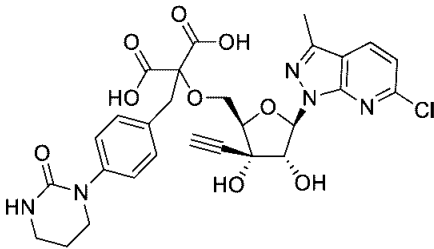
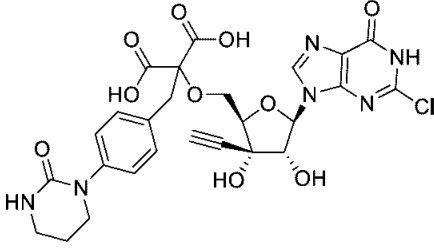
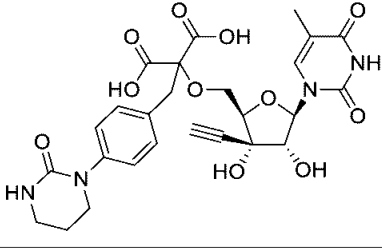
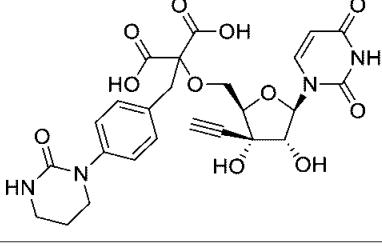
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
130		ND	0.36
131		ND	>100
132		ND	ND
133		ND	7
134		ND	16

10

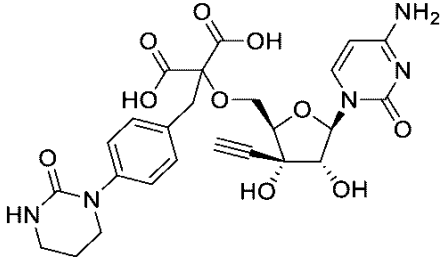
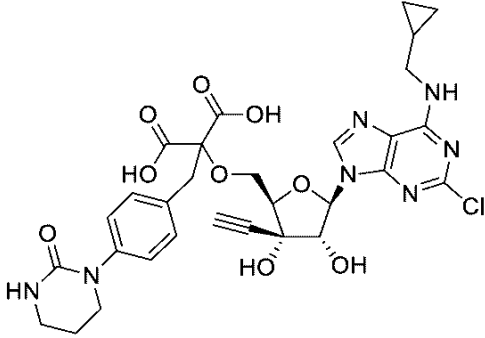
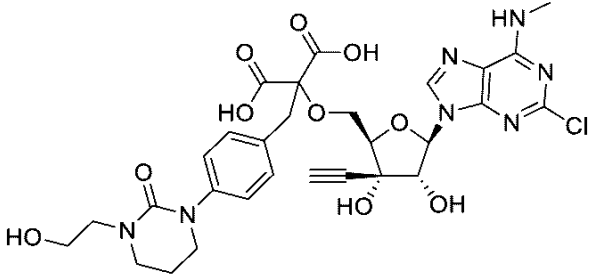
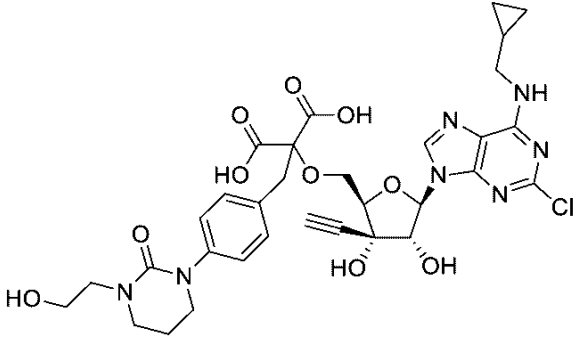
20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
135		ND	91
136		ND	0.24
137		ND	0.31
138		ND	0.15

10

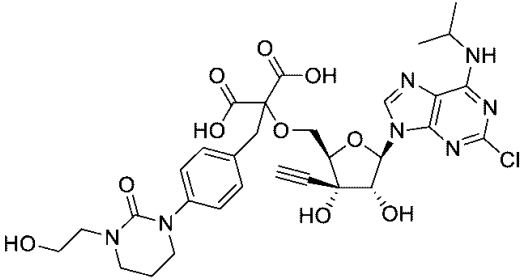
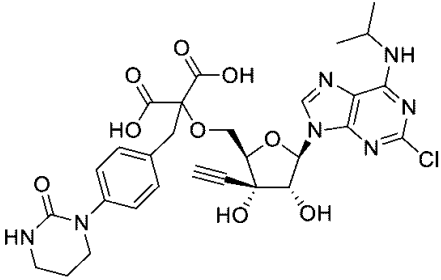
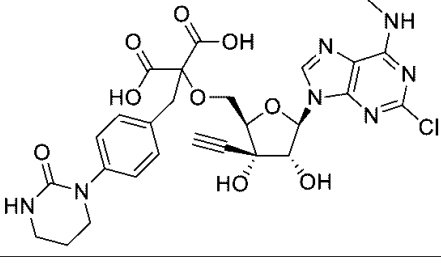
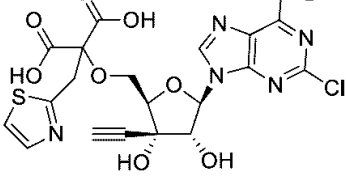
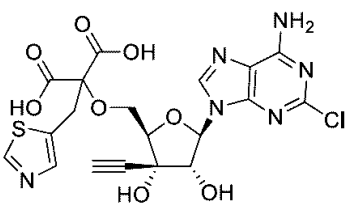
20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
139		ND	0.13
140		ND	0.29
141		ND	0.23
142		ND	5
143		ND	13

10

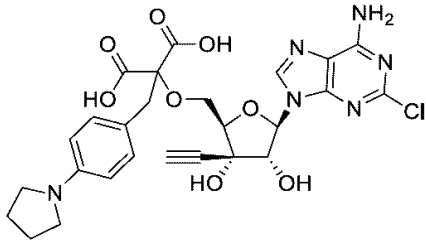
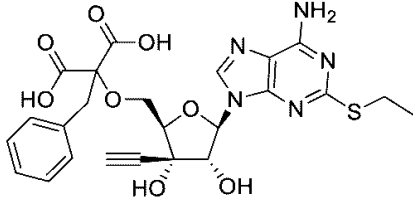
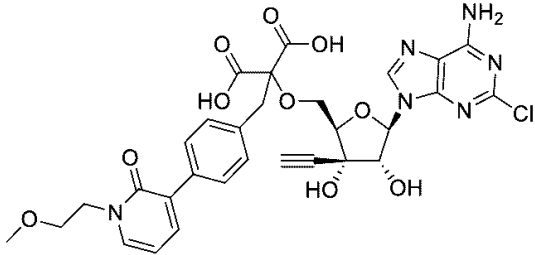
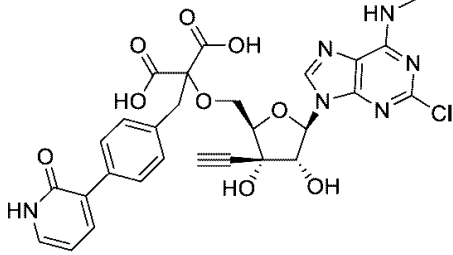
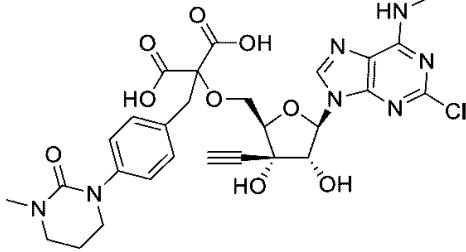
20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
144		ND	1
145		ND	108
146		ND	0.41
147		ND	0.58
148		ND	0.08

10

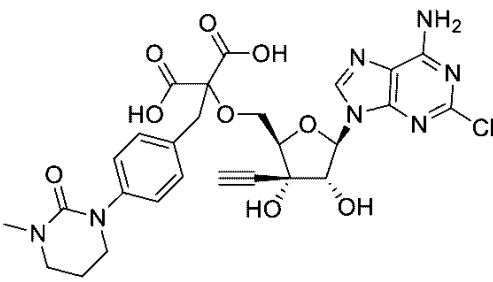
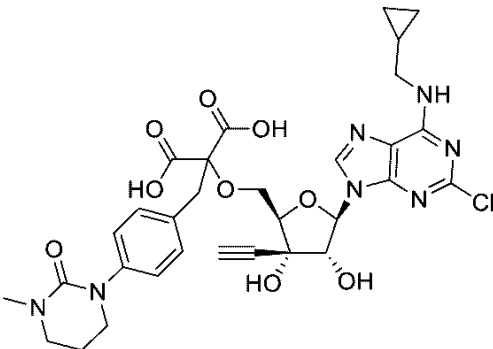
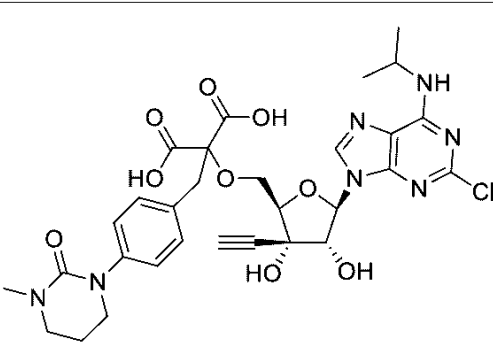
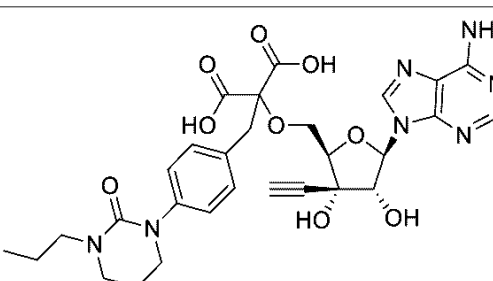
20

30

40

50

【表 2 - 2 7】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
149		ND	0.11
150		ND	0.16
151		ND	0.25
152		ND	0.05

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 8】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
153		ND	0.48
154		ND	2
155		ND	2
156		ND	0.14

10

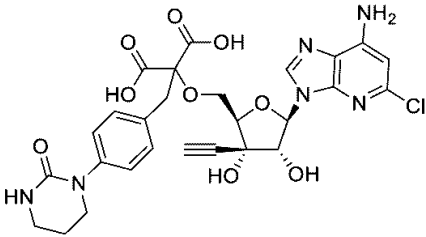
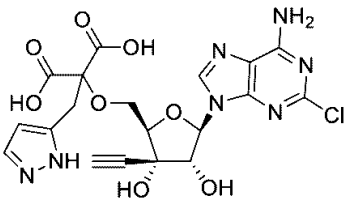
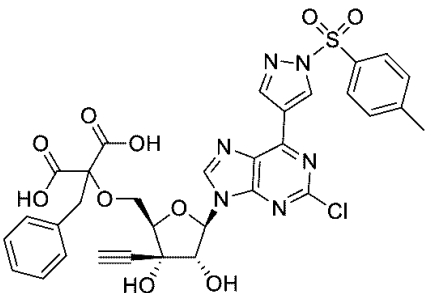
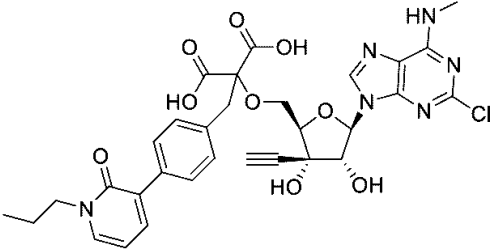
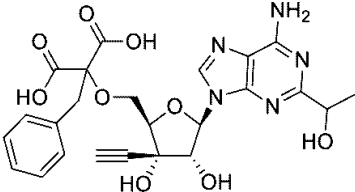
20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
157		ND	0.37
158		ND	8
159		ND	476
160		ND	0.31
161		ND	561

10

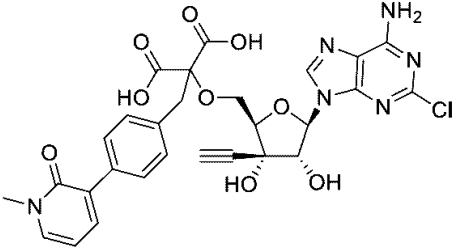
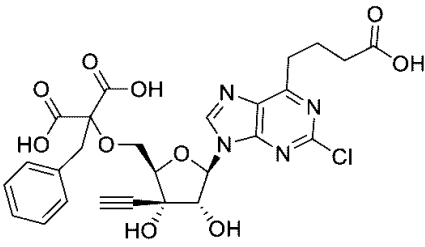
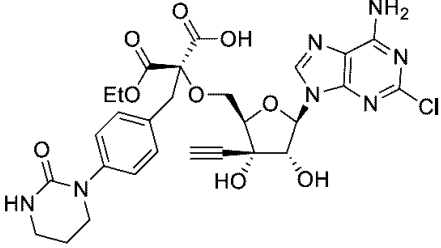
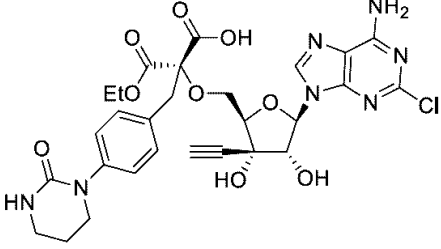
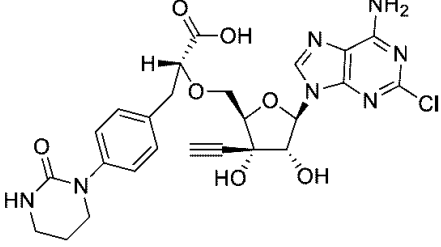
20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
162		ND	0.42
163		ND	>100
164		ND	261
165		ND	45
166		ND	145

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
167		ND	139
168		ND	14
169		ND	162
170		ND	8
171		ND	96

10

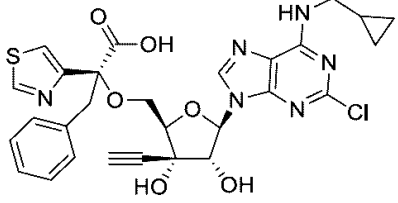
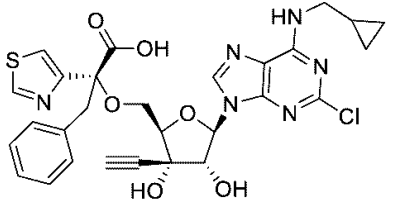
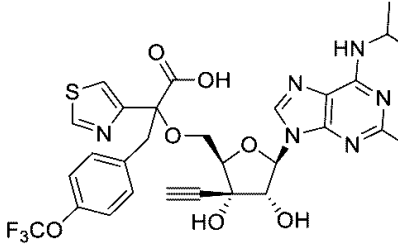
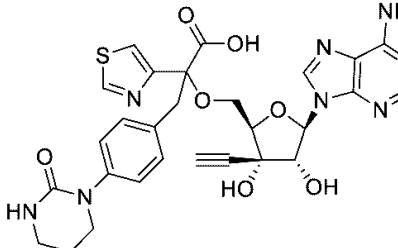
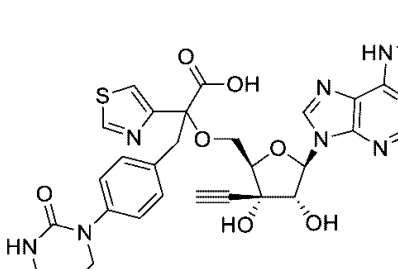
20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
172		ND	6
173		ND	112
174		ND	17
175		ND	1
176		ND	5

10

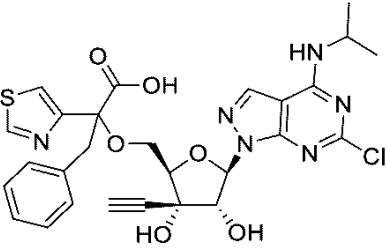
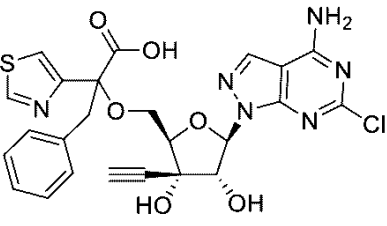
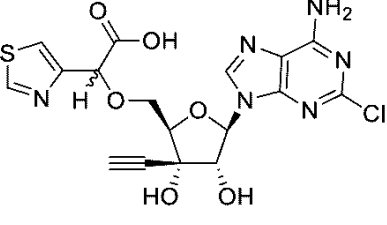
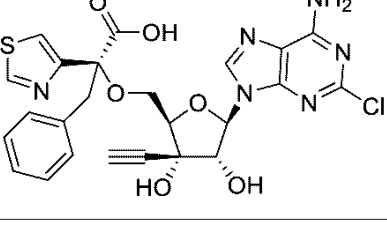
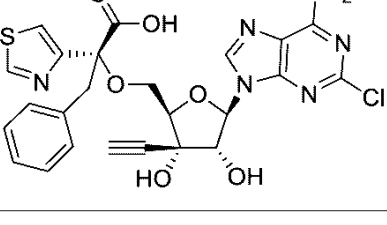
20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
177		ND	ND
178		ND	ND
179		320	ND
180		9	ND
181		21	ND

10

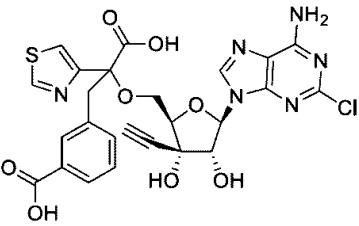
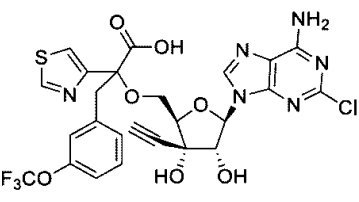
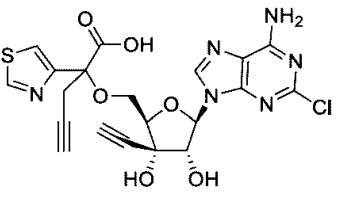
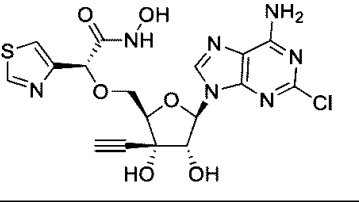
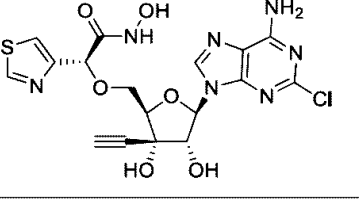
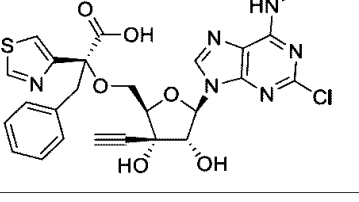
20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
182		24	ND
183		56	ND
184		102	ND
185		11748	ND
186		8833	ND
187		10	ND

10

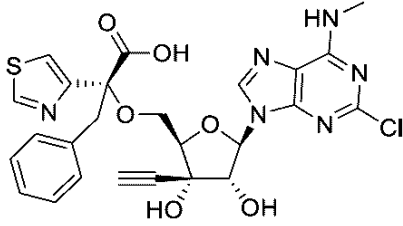
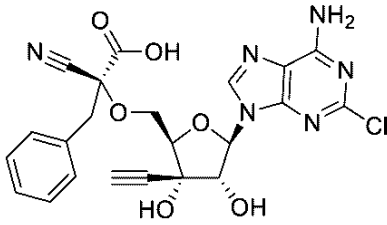
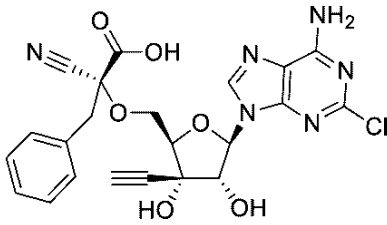
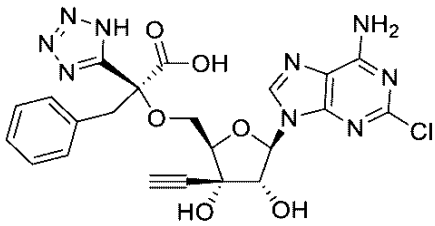
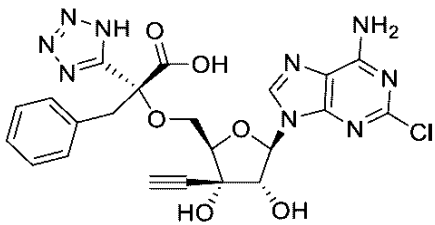
20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
188		134	ND
189		1851	ND
190		9316	ND
191		7	ND
192		25	ND

10

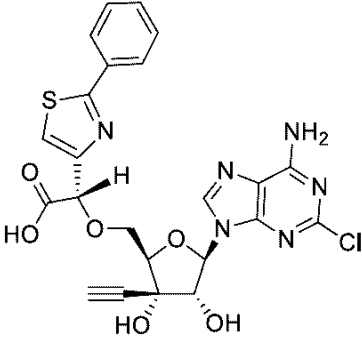
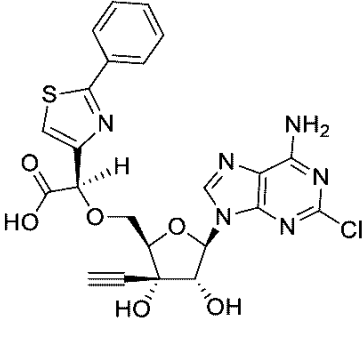
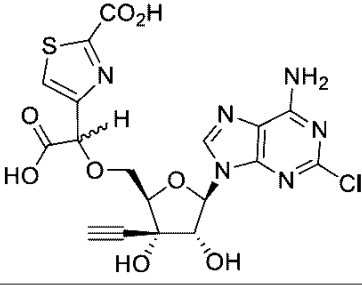
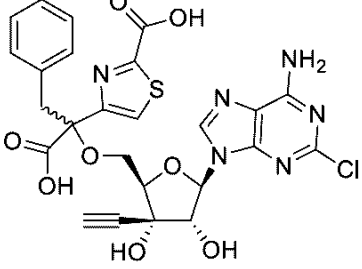
20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
193		263	ND
194		336	ND
195		236	ND
196		82	ND

10

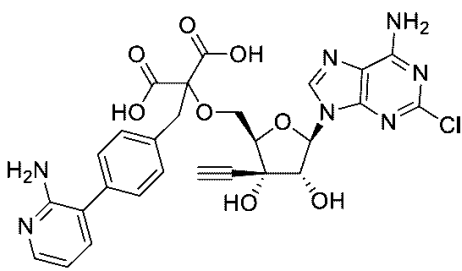
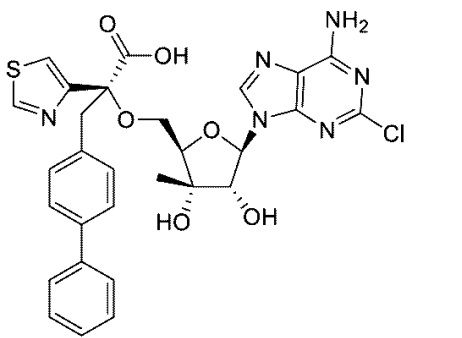
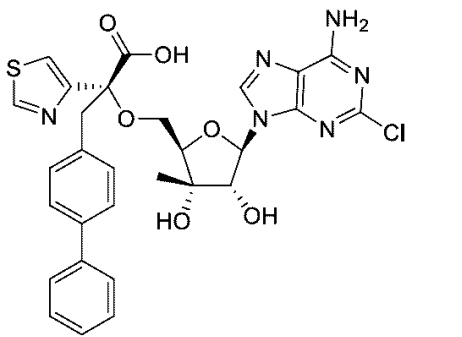
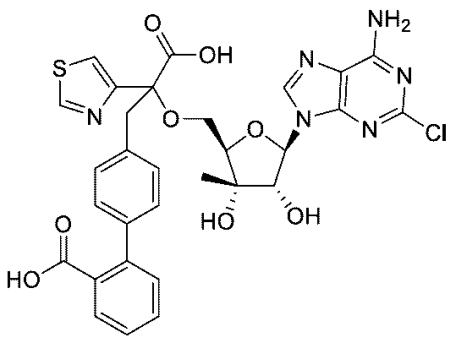
20

30

40

50

【表 2 - 3 7】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
197		ND	0.73
198		2268	ND
199		5757	ND
200		6091	ND

10

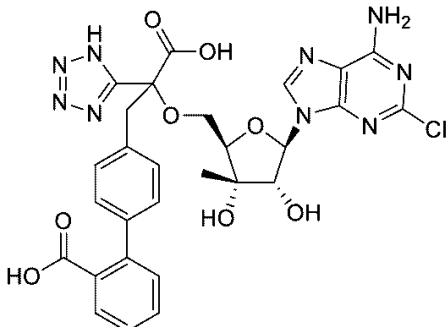
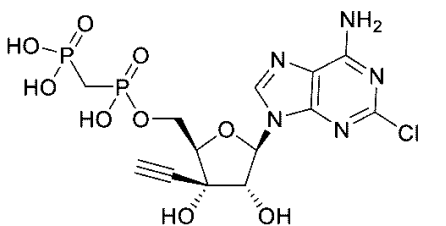
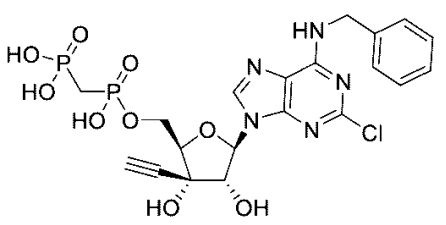
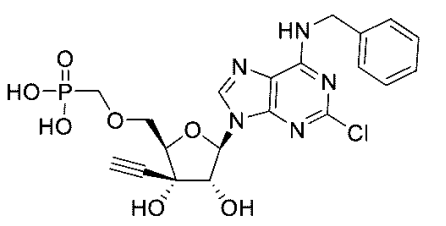
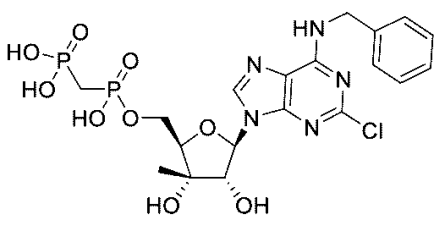
20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

実施例 番号	化合物	アッセイ 1 CD73 IC50 (nM)	アッセイ 2 CD73 IC50 (nM)
201		204	ND
202		148	ND
203		4.2	ND
204		100	ND
205		12	ND

【 0 8 2 0 】

実施例 2 0 7

C D 7 3 阻害剤による腫瘍指向性免疫応答の活性化

E G 7 細胞を、C 5 7 B L / 6 マウスの皮下に移植した。化合物 9 (5 0 m g / k g) またはビヒクルを、移植後 1 日目に開始して B I D で経口投与した (1 群あたり N = 1 0) 。 1 4 日目に腫瘍を切除し、フローサイトメトリーで分析した。化合物 9 は、図 1 A に示されるように、C D 4 5 + 細胞の C D 8 + 細胞 % を増大させた (* は p < 0 . 0 5 を示す) 。 E G 7 細胞を、C 5 7 B L / 6 マウスの皮下に移植した。抗 C D 8 抗体を、 - 1 、 0 、 5 、及び 1 0 日目に腹腔内投与した。化合物 9 (5 0 m g / k g) またはビヒクルを

、1日目に開始してB I Dで経口投与した。図1 Bは、C D 8 + T細胞の枯渇が有効性を逆転させることを示している（****は、化合物9 + 抗C D 8に対して $p < 0.0001$ を示す）。化合物9単独では、抗C D 8抗体と化合物9の組み合わせよりも腫瘍容積の減少が示された。

【0821】

実施例208

C D 7 3 阻害剤を使用したC D 8 + T細胞のAMPを介した抑制の逆転

ヒトC D 8 + T細胞を、C e l l T r a c e C F S Eで標識し、次いで、アデノシンデアミナーゼ阻害剤及び化合物9またはビヒクルと20分間プレインキュベートした。T細胞の増殖及びC D 2 5の発現を評価するために、20 μ MのAMPを添加した。サイトカイン産生を評価するために10 μ MのAMPを添加した。T細胞は α -C D 3、 α -C D 2 8、及びh I L 2で活性化された。4日後、増殖及びC D 2 5発現を、フローサイトメトリーで評価し、上清中のサイトカインレベルを、E L I S Aで測定した。E C ₅₀は、4パラメーターの用量反応曲線方程式を使用して決定された。図2 Aは、C D 8 + T細胞増殖のE C ₅₀ = 11.6 nMを示している。図2 Bは、C D 8 + T細胞活性化についてE C ₅₀ = 9.6 nMを示す。図2 Cは、I F N γ 産生についてのE C ₅₀ = 4.5 nMを示している。図2 Dは、グランザイムB生産のE C ₅₀ = 5.6 nMを示している。

【0822】

実施例209

C D 7 3 阻害剤の選択性

本発明の化合物は、C D 7 3に対して選択的であり、増殖効果を示さない。化合物9を使用して、細胞表面C D 3 9の活性を、ヒトC D 3 9及びキナーゼ-G l oを発現するK 5 6 2細胞を使用して評価した。組換えヒトE N T P D 2及びE N T P D 3の活性は、マラカイトグリーンアッセイを使用して評価した。酵素C D 3 9、E N T P D 2及びE N T P D 3のそれぞれが、全て $> 10,000$ nMというI C ₅₀を示した。化合物9は、E u r o f i n s S a f e t y S c r e e n P a n e l及びE u r o f i n s E x p r e s s D i v e r s i t y K i n a s e P r o f i l e P a n e lでスクリーニングされた。安全パネルでは、1/87の標的が10 μ Mの化合物9で50%を超えて阻害された。P D E 3酵素は、59%で阻害された。キナーゼパネルでは、45の標的のいずれも $> 50\%$ で阻害されなかった。

【0823】

さらに、化合物9は、3つの細胞株に対して抗増殖効果を示さなかった。100 μ Mの化合物9で処理したE G 7及びA 3 7 5細胞の生存率を、3日後にC e l l T i t e r - G l oを使用して測定した。C e l l T r a c e C F S E C e l l P r o l i f e r a t i o n K i tを使用して、100 μ Mの化合物9で4日間処理した後、フローサイトメトリーにより、ヒトC D 8 + T細胞の増殖を測定した。図3 Aは、マウスT細胞リンパ腫細胞株であるE G 7細胞の同等の細胞生存率%を示している。図3 Bは、ヒト黒色腫細胞株であるA 3 7 5細胞の同等の細胞生存率%を示している。図3 Cは、ヒトC D 8 + T細胞の同等の分割細胞%を示している。

【0824】

実施例210

C D 7 3 阻害

化合物9の効力は、マラカイトグリーンアッセイを使用して、組換えC D 7 3及びC D 7 3を発現するS K - M E L - 2 8細胞に対して評価した。血漿中のC D 7 3の阻害は、L C / M Sを使用して測定し、 ^{15} N₅-AMPから ^{15} N₅-ADOへの変換を評価した。図4 Aは、ヒト及びマウスの両方の供給源由来のC D 7 3細胞のナノモル阻害を示している。図4 Bは、ヒト組換えC D 7 3細胞についてのI C ₅₀ = 0.17 nMを示す。図4 Cは、ヒト血漿C D 7 3細胞についてI C ₅₀ = 0.38 nMを示す。血漿中のC D 7 3の阻害は、L C / M Sを使用して測定して、 ^{15} N₅-AMPから ^{15} N₅-ADOへの変換を評価した。図4 Dは、ヒトC D 7 3細胞表面についてI C ₅₀ = 0.21 nMを示

している。

【0825】

実施例211

CD73阻害剤経口投与の薬物動態

単回投与の化合物9 (50 mg/kg) をマウスに経口投与し、示された時点で血漿を収集した。化合物9のレベルを、LC/MSで測定した。図5Aに5A示すように、マウス血漿中のIC₅₀は1 nMであった。投与の2時間後にマウスから血漿を採取し、¹⁵N₅-AMP及びTNAP阻害剤でスパイクした。¹⁵N₅-ADOレベルは、LC/MSで測定した。図5Bは、マウス血漿CD73細胞の92%阻害を示す。

【0826】

実施例212

経口投与されたCD73阻害剤の単剤の有効性

本発明の化合物は、強力な抗腫瘍効果を示し、マウスモデルにおいて腫瘍容積を減少させることが証明された。1つのモデルでは、EG7細胞を、C57BL/6マウスの皮下に移植した。化合物9またはビヒクルは、移植後1日目に開始してBIDで経口投与した(1群あたりN=10)。図6Aは、化合物9の用量の増大に伴う腫瘍容積のさらなる減少を示す。別のモデルでは、EG7細胞を、C57BL/6マウスの皮下に移植した。化合物9は、移植後1日目に開始してBIDで経口投与した(100 mg/kg)(1群あたりN=10)。ビヒクルは、移植後1日目(N=20)に開始して移植後5日目までBID(100 mg/kg)で経口投与し、その時点で、マウスを、腫瘍容積によって2つの群に無作為化した。化合物9(100 mg/kg)またはビヒクルを、移植後6日目に開始して1群あたりN=10になるようにBIDで経口投与した。図13Aは、確立された腫瘍を有するマウスへの化合物9の投与による腫瘍容積の減少を示す。図13B~Dは、各投薬についてのこの測定の個々の複製を示している。図13Bはビヒクルである。図13Cは、1日目に開始された化合物9の投与である。13Dは、6日目に開始された化合物9である。別のモデルでは、CT26細胞を、Balb/cマウスの皮下に移植した。100 mg/kgの化合物9またはビヒクルを、移植後1日目に開始してBIDで経口投与した(1群あたりN=10)。図6Bは、ビヒクルと比較した腫瘍容積の減少を示す。****は、ビヒクルに対してp<0.0001を示す。NSは有意ではないことを示す(二元ANOVA)。

【0827】

実施例213

免疫腫瘍学及び化学療法剤と組み合わせたCD73阻害剤の有効性

EG7細胞を、各実験でC57BL/6マウスの皮下に移植した。抗PD-L1抗体(5 mg/kg)を、試験日3、5、7、9、11、13日目に腹腔内投与した。化合物9(100 mg/kg)またはビヒクルを、移植の1日後に開始してBIDで経口投与した。図7Aは、単剤及び併用療法による腫瘍容積の減少を示している。**は、p<0.01を示す。****は、p<0.0001(二元ANOVA)を示す。図7B~7Eは、各投薬についてのこの測定の個々の複製を示している。図7Bはビヒクルであり、図7Cは抗PD-L1抗体であり、図7Dは化合物9であり、図7Eは化合物9+抗PD-L1である。

【0828】

オキサリプラチンを、試験7日目及び14日目に、腹腔内に6 mg/kg投与した。化合物9(100 mg/kg)またはビヒクルを、移植の1日後に開始してBIDで経口投与した。図8Aは、単剤及び併用療法による腫瘍容積の減少を示している。****はp<0.0001(二元ANOVA)を示す。図8B~8Eは、各投薬についてのこの測定の個々の複製を示している。図8Bはビヒクルであり、図8Cはオキサリプラチンであり、図8Dは化合物9であり、図8Eは化合物9+オキサリプラチンである。

【0829】

ドキシソルピシンを、試験7日目及び14日目に、静脈内に2.5 mg/kg投与した。

10

20

30

40

50

化合物 9 (50 mg / kg) またはビヒクルを、移植の 1 日後に開始して B I D で経口投与した。図 9 A は、単剤及び併用療法による腫瘍容積の減少を示している。* は $p < 0.05$ を示し、*** は $p < 0.001$ (二元 A N O V A) を示す。図 9 B ~ 9 E は、各投薬についてのこの測定の個々の複製を示している。図 9 B はビヒクルであり、図 9 C はドキソルビシンであり、図 9 D は化合物 9 であり、図 9 E は化合物 9 + ドキソルビシンである。

【0830】

ドセタキセルを試験の 5、12、及び 19 日目に腹腔内に 5 mg / kg 投与した。化合物 9 (100 mg / kg) またはビヒクルを、移植の 1 日後に開始して B I D で経口投与した。図 12 A は、単剤及び併用療法による腫瘍容積の減少を示している。* は $p < 0.05$ を示し、**** は $p < 0.0001$ (二元 A N O V A) を示す。図 12 B ~ 12 E は、各投薬についてのこの測定の個々の複製を示している。図 12 B は、ビヒクルであり、図 12 C はドセタキセルであり、図 12 D は化合物 9 であり、そして図 12 E は化合物 9 + ドセタキセルである。

【0831】

実施例 214

複数の腫瘍における CD73 阻害剤の有効性

血清は Discovery Life Sciences から調達した。頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC)、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌及び食道癌患者由来の血清を、TNAP 阻害剤の存在下で化合物 9 の段階希釈と共にインキュベートした。 $^{15}\text{N}_5\text{-AMP}$ から $^{15}\text{N}_5\text{-ADO}$ への変換は LC / MS で測定した。図 10 A は、HNSCC 血清のナノモル以下の阻害を示す。図 10 B は、卵巣癌血清のナノモル以下の阻害を示す。図 10 C は、TNBC 血清のナノモル以下の阻害を示す。図 10 D は、食道癌血清のナノモル以下の阻害を示す。

【0832】

実施例 215

複数のヒト腫瘍における CD73 の発現

図 11 は、腫瘍及び正常組織における CD73 の正規化された mRNA 発現レベルを示している。CD73 (NT5E) の発現レベルは、UCSC Xena プラットフォームを使用する TCGA (腫瘍) または GTEX (正常) データベースから得て、対応のない t 検定を使用して解析した。CD73 の発現は、 Log_2 (正常化カウント + 1) によって測定した通り、脾臓、食道、胃、頭頸部、結腸、肺及び腎臓明細胞腫瘍に関してビヒクルよりも大きかった。

【0833】

参照による組み込み

本明細書中に記述されている全ての刊行物及び特許は、それぞれ個々の刊行物または特許が具体的及び個々に、参考として援用されていると示されているかのように、これらの全体が参考として本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、本明細書中のあらゆる定義を含めて、本出願が優先されるものとする。

【0834】

等価物

本発明の具体的な実施形態が論じられているが、上記明細書は例証となるものであり、限定するものではない。本発明の多くの変形が、本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討した際に当業者には明らかとなろう。等価物の全範囲と共に特許請求の範囲を参照し、そしてこのような変形と共に明細書を参照して、本発明の全範囲が判定されるべきである。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I) の化合物：

10

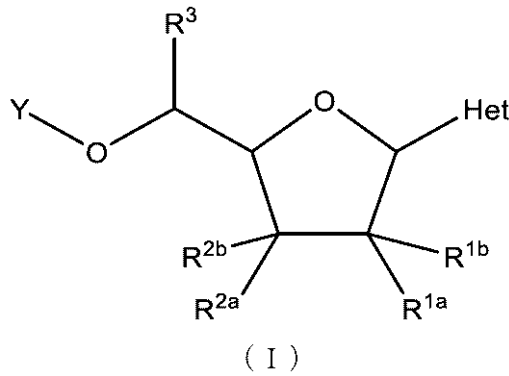
20

30

40

50

【化 2 4 6】

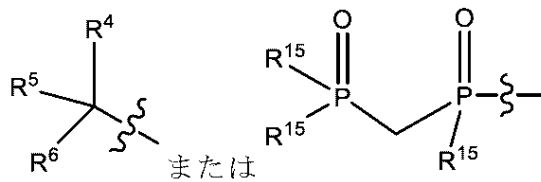


10

〔式中、

Yは

【化 2 4 7】



20

であり、

Hetは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

R^{1a} は、H、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、 $-O-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び

C_{2-6} アルキニルから選択され、

R^{1b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、

R^{2a} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アジド、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシルオキシ、 $-O-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、

30

R^{2b} は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、好ましくは置換または非置換の C_2 アルキニル、最も好ましくは非置換の C_2 アルキニルから選択され、

R^3 は、H及びアルキルから選択され、

R^4 は、H、アルキル、CN、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{14})$ から選択され、

40

R^5 は、H、シアノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、及び $-C(O)OR^9$ から選択され、

R^6 は、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択され、

R^9 は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

R^{10} は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

50

かつ

各 $R^{1.1}$ 及び $R^{1.2}$ は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

$R^{1.1}$ 及び $R^{1.2}$ は、これらが結合される窒素原子と一緒に、5～7員のヘテロシクリルを形成し、

$R^{1.3}$ は各存在について独立して、Hまたはアルキルであり、

$R^{1.4}$ は各存在について独立して、アルキルまたはアラルキルであり、

各 $R^{1.5}$ は独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ及び $NR^{1.3}R^{1.4}$ から選択され、

各 $R^{1.6}$ 及び $R^{1.7}$ は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

$R^{1.6}$ 及び $R^{1.7}$ は、これらが結合される窒素原子と一緒に、5～7員のヘテロシクリルを形成する] またはその薬学的に許容される塩及び/またはプロドラッグ。

(項目2)

項目1に記載の化合物であって、a) かつ b)、または a) かつ c) である：

a) 前記化合物は

10

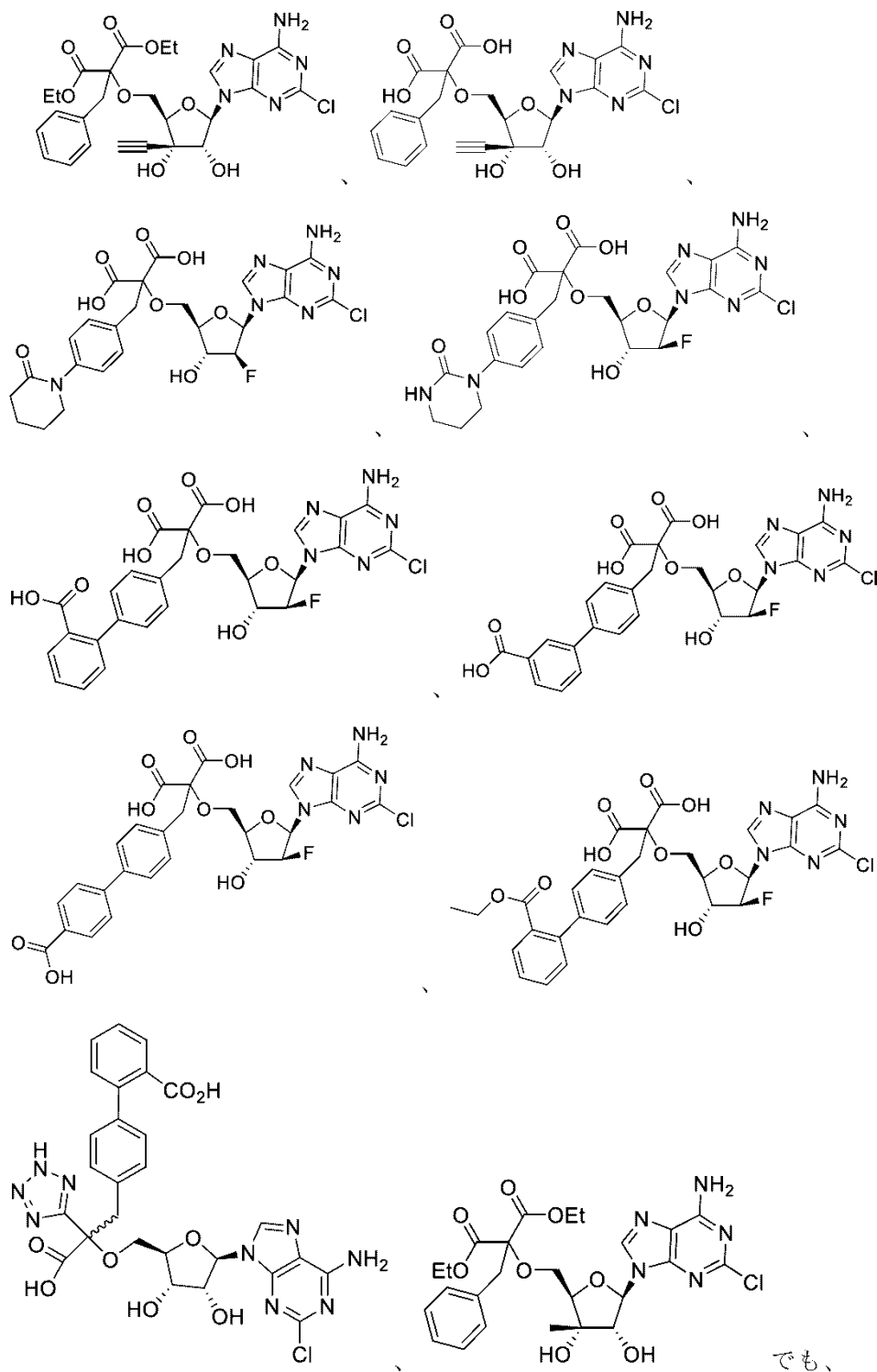
20

30

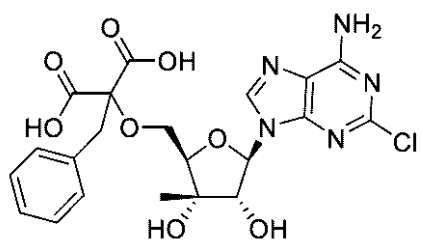
40

50

【化 2 4 8 - 1】



【化 2 4 8 - 2】



10

20

30

40

50

でもなく、

b) R^4 及び R^6 が、各 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって前記フェニル環上で置換されたベンジルであるならば、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基が、非置換のまたは置換のピロリジニル、ピペラジノニル、ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジニルから選択され；かつ

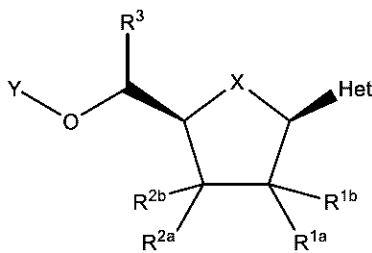
c) R^4 が、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 が、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 が、第 2 のフェニル環によって前記フェニル環上で置換されたベンジルであるならば、前記ベンジルフェニル環または前記第 2 のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ [式中、 R^9 は H またはアルキルである] で置換されている、
前記化合物。

10

(項目 3)

以下の構造を有する項目 1 または 2 に記載の化合物：

【化 2 4 9】



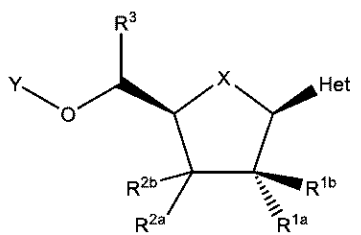
20

。

(項目 4)

前記式 (I) の化合物が構造：

【化 2 5 0】



(I A)

30

を有する、項目 3 に記載の化合物。

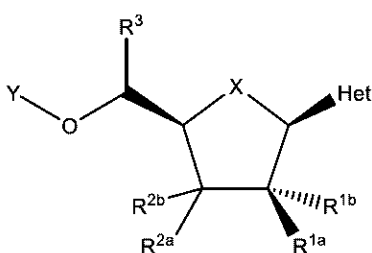
(項目 5)

R^{1a} が β -立体配置にある、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

前記式 (I) の化合物が、構造 (I B)：

【化 2 5 1】



(I B)

40

50

を有する、項目 5 に記載の化合物。

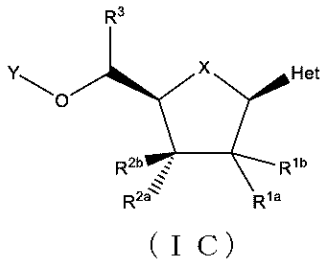
(項目 7)

R^{2a} が α -立体配置にある、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 8)

前記式 (I) の化合物が、構造 (I C) :

【化 2 5 2】



10

を有する、項目 7 に記載の化合物。

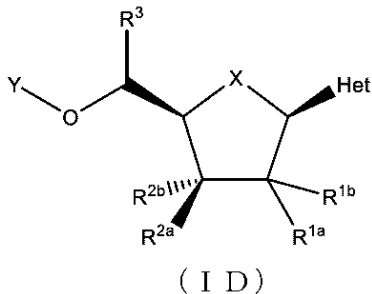
(項目 9)

R^{2a} が β -立体配置にある、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

前記式 (I) の化合物が、構造 (I D) :

【化 2 5 3】



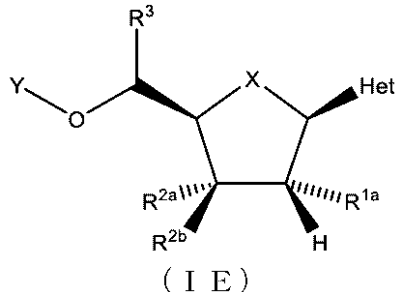
20

を有する、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

前記式 (I) の化合物が構造 (I E) :

【化 2 5 4】



30

40

を有する、項目 3 に記載の化合物

(項目 12)

項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中

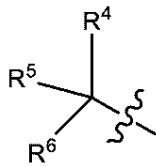
R^5 が、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びアリールから選択されるアリールまたはヘテロアリール環上のパラ置換基を有し；
かつ

R^{2b} がメチル、エチル、または C_{2-6} アルキニルである、前記化合物。

(項目 13)

50

Y が、
【化 2 5 5】



である、項目 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4)

R⁵ が、H、アルキル、アラルキル及びヘテロアラルキルから選択される、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 1 5)

各アルキル、アラルキル及びヘテロアラルキルが R⁵ で、非置換であるか、またはハロ、アルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

前記アルキル、アラルキル及びヘテロアラルキル上の置換基が、R⁵ で、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボニル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、R⁵ が、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって、前記フェニル環上で（例えば、パラ位で）置換されたベンジルであり、例えば、ここで：

前記フェニル環置換基は、置換されたピペリドニル、ピペラジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択され、かつ必要に応じて、

前記ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、またはピリジルが、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルのうちの 1 つまたは複数で置換されている、前記化合物。

(項目 1 8)

項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中 R⁵ が

10

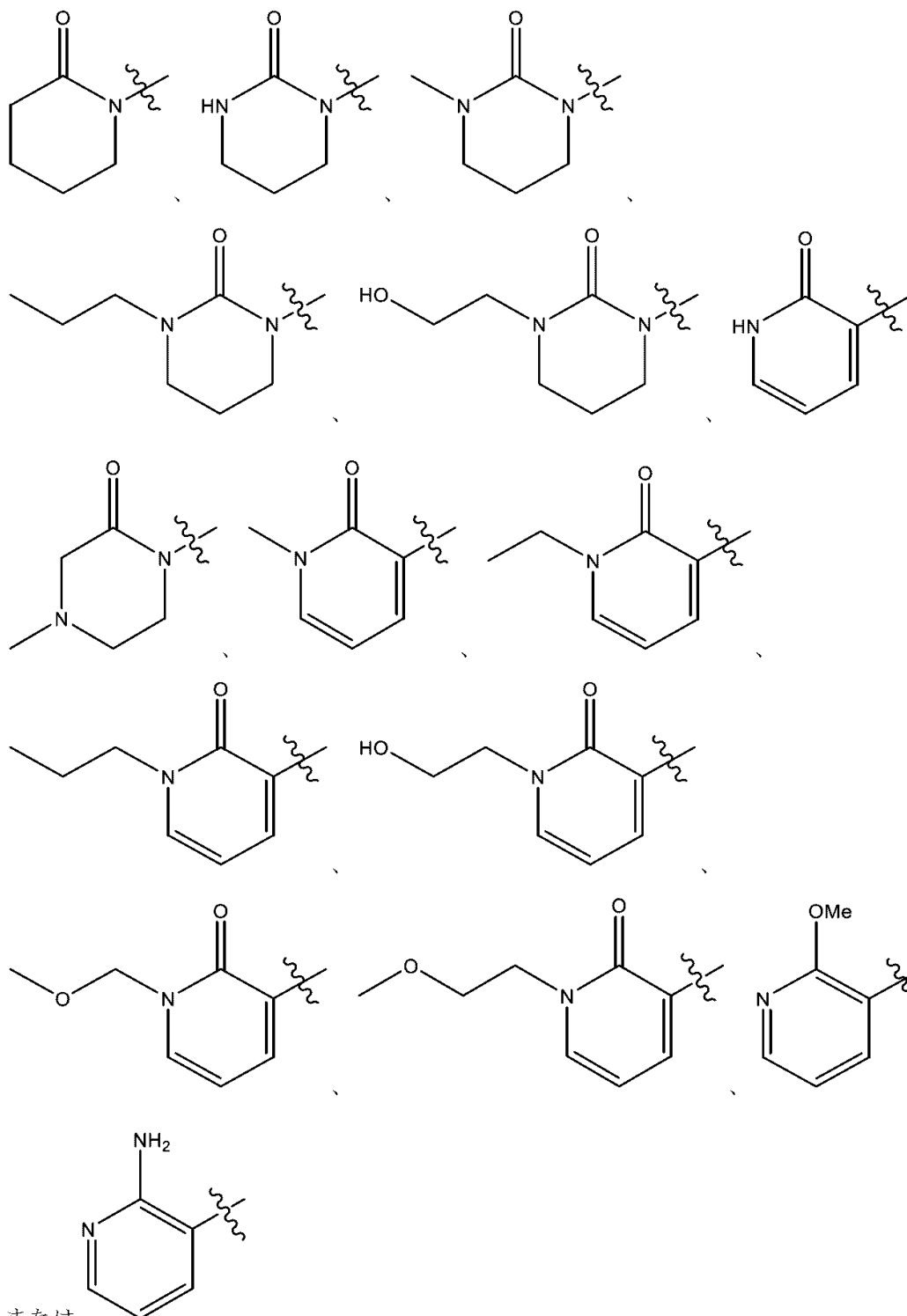
20

30

40

50

【化 2 5 6】



によって前記フェニル環上で（例えば、4 位で）置換されたベンジルである、前記化合物。

（項目 1 9）

項目 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式中

10

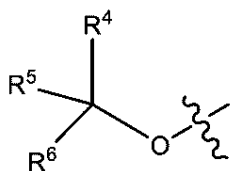
20

30

40

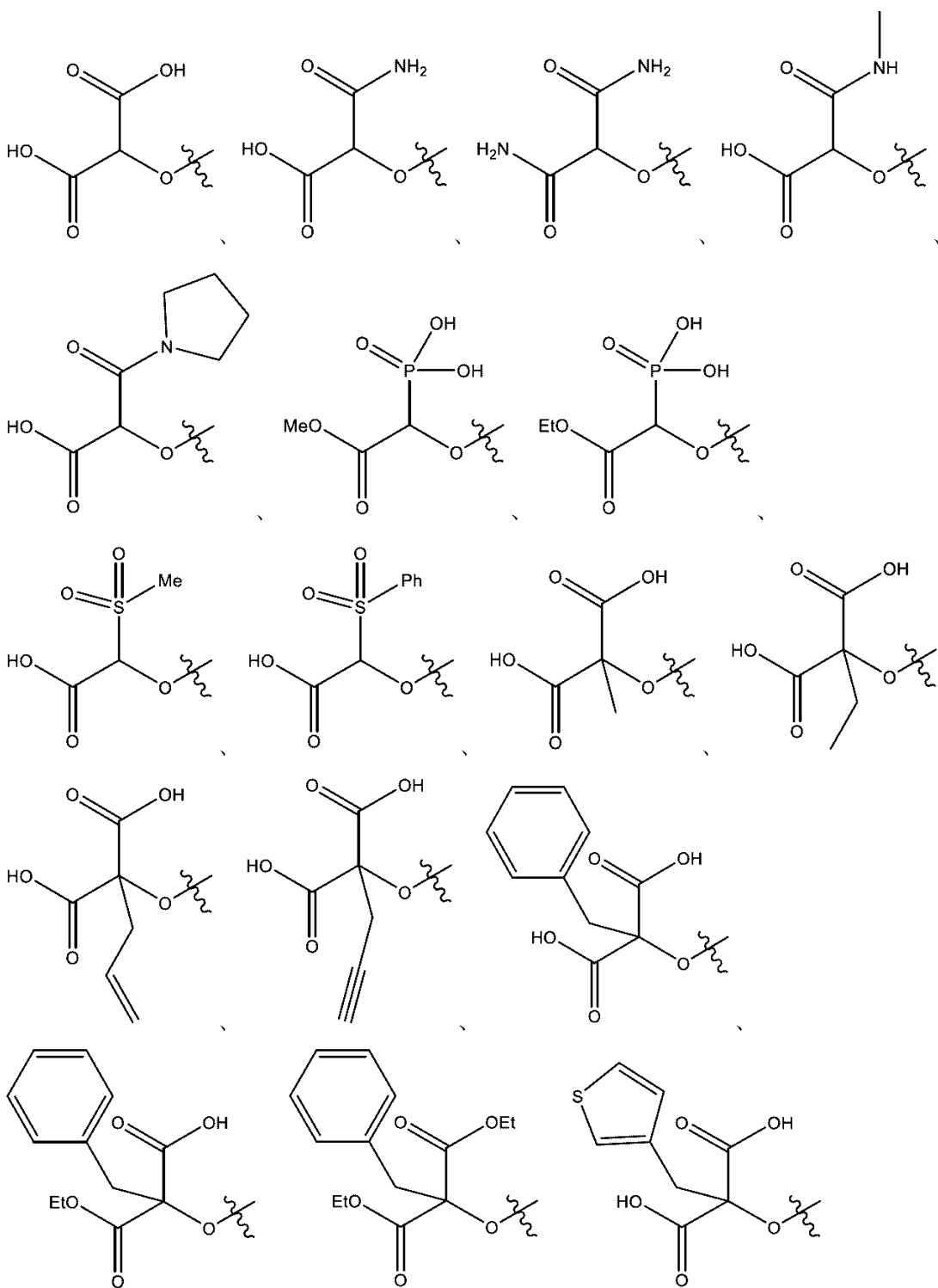
50

【化 2 5 7】



が、

【化 2 5 8 - 1】



10

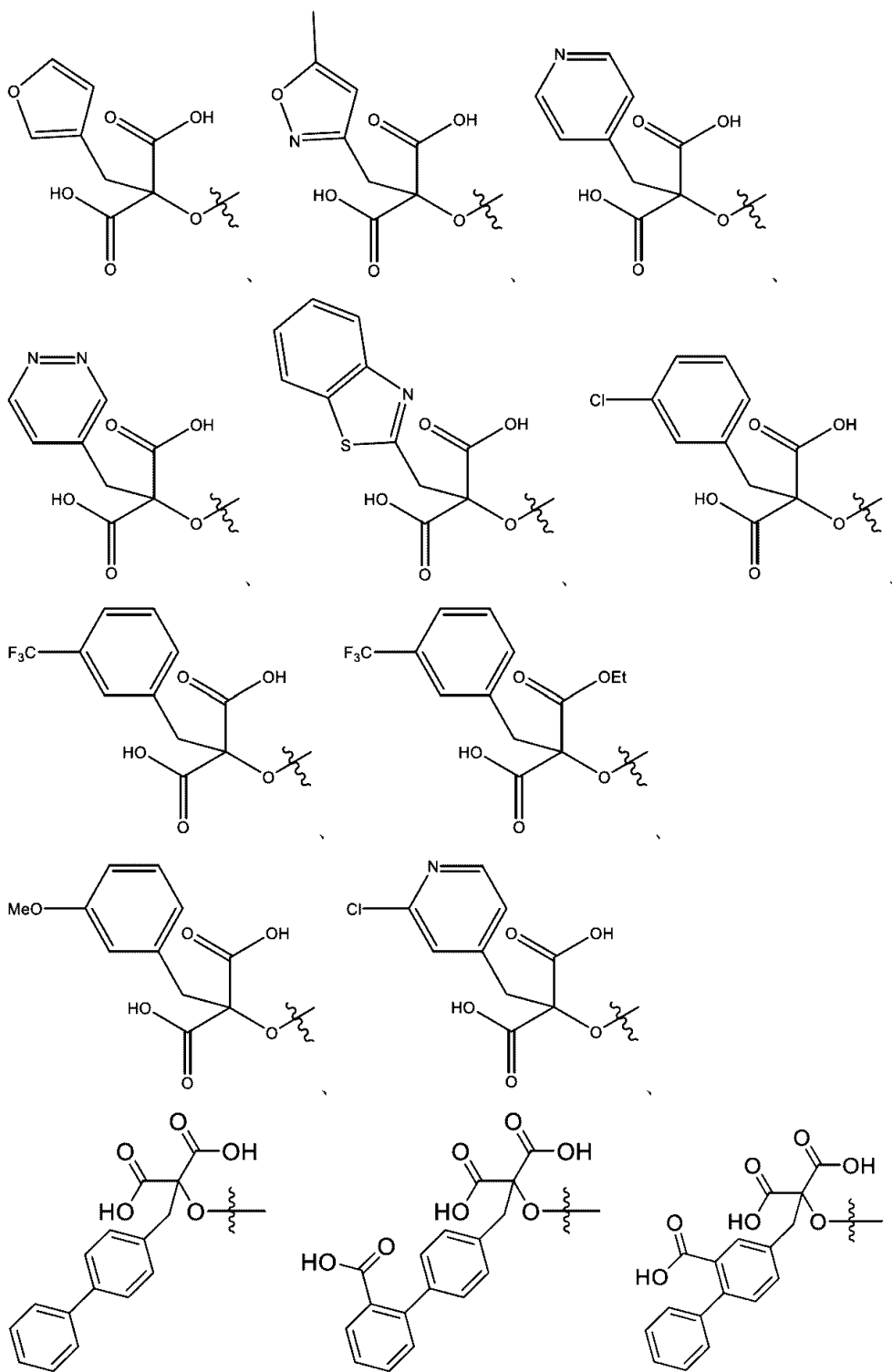
20

30

40

50

【化 2 5 8 - 2】



10

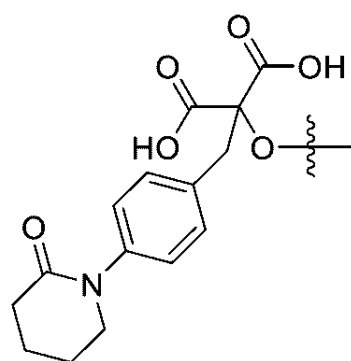
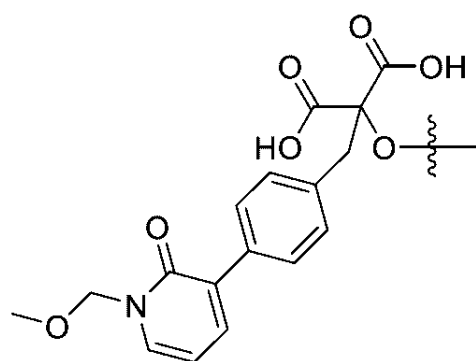
20

30

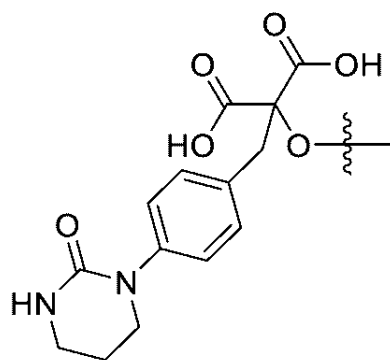
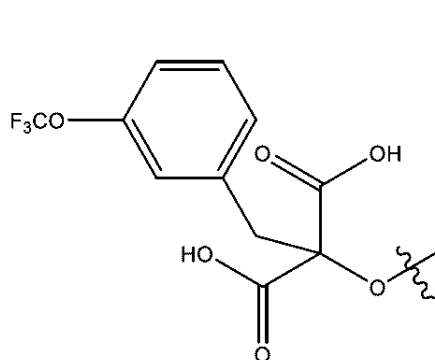
40

50

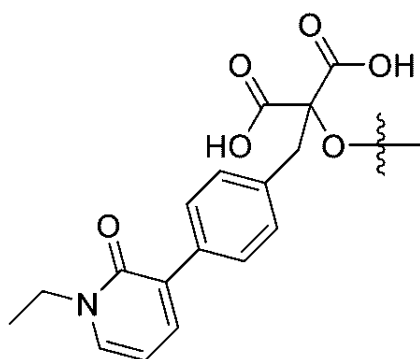
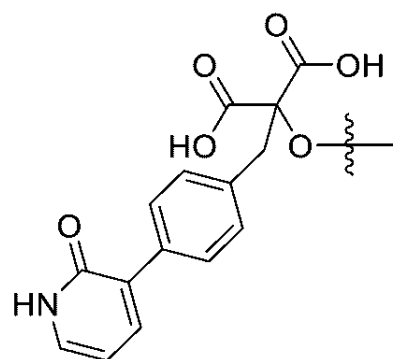
【化 2 5 8 - 3】



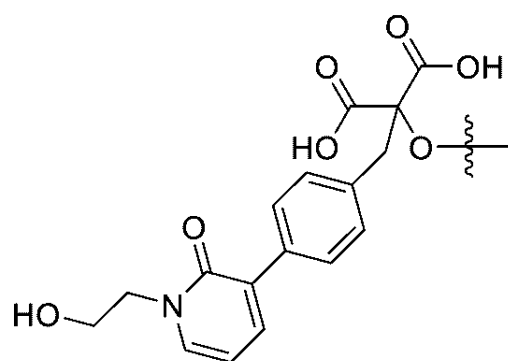
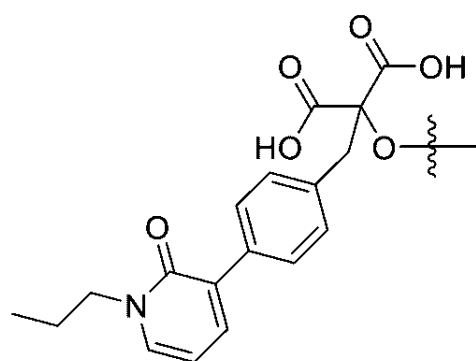
10



20



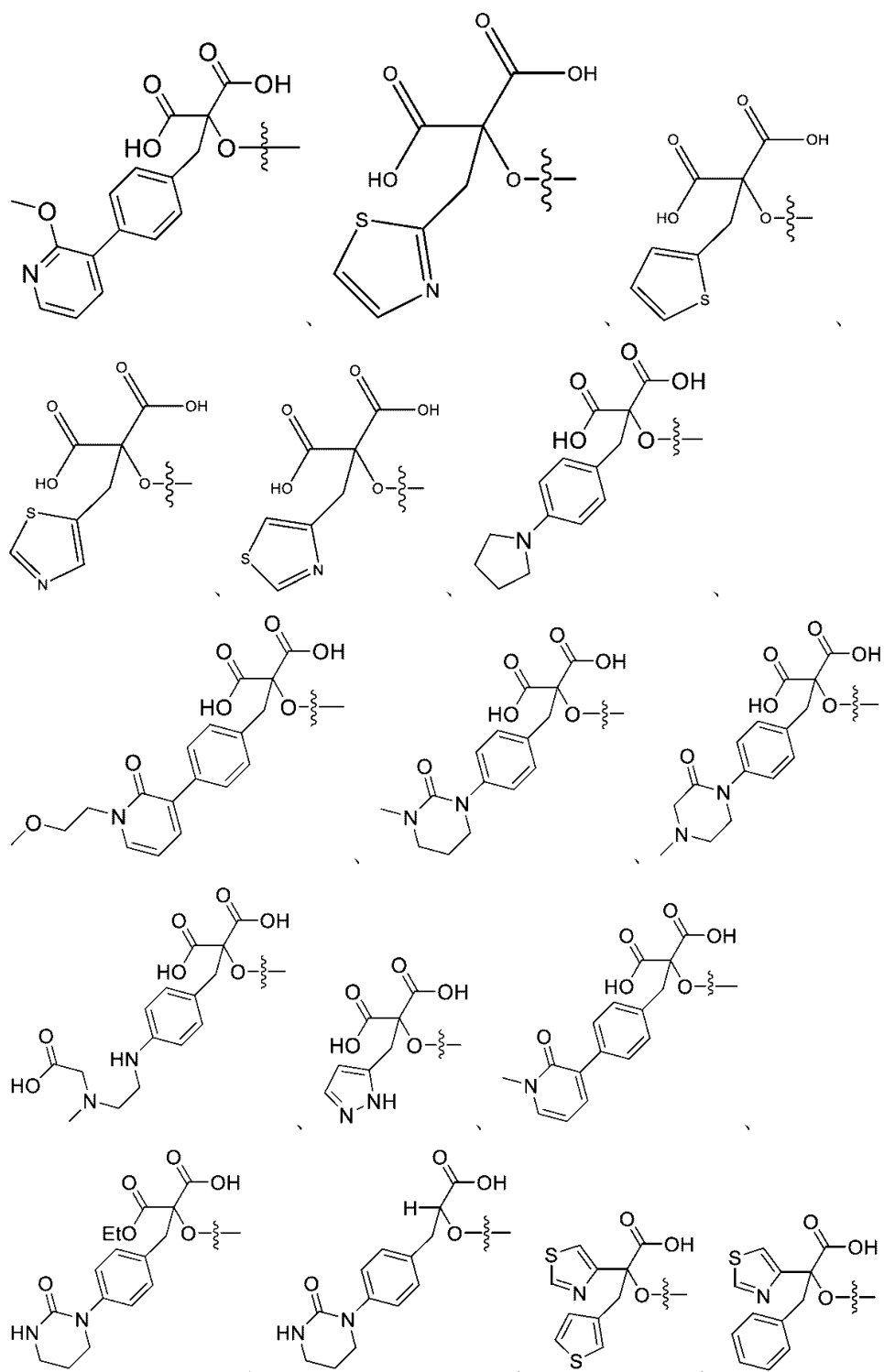
30



40

50

【化 2 5 8 - 4】



10

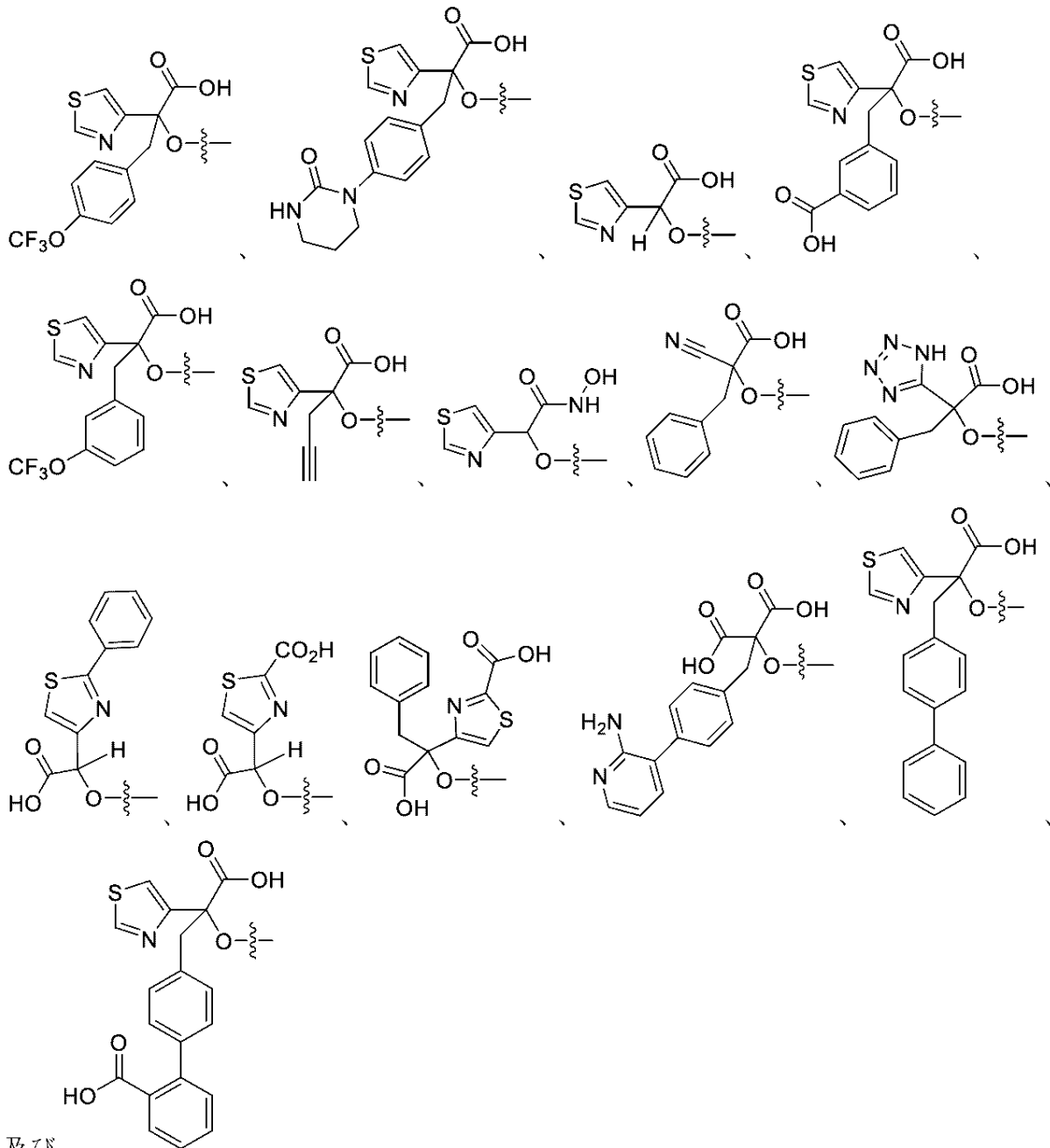
20

30

40

50

【化 2 5 8 - 5】

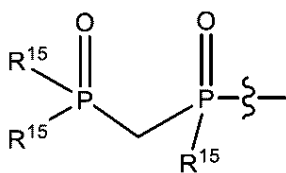


である、前記化合物。

(項目 2 0)

Y が、

【化 2 5 9】



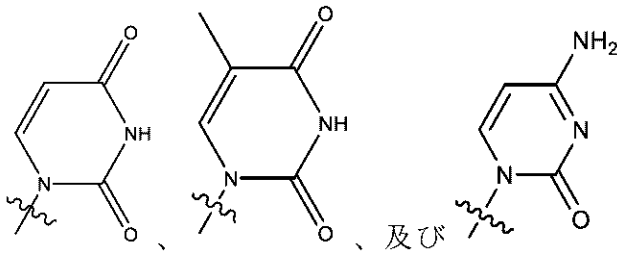
である、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

各 R¹⁵ が、ヒドロキシである、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

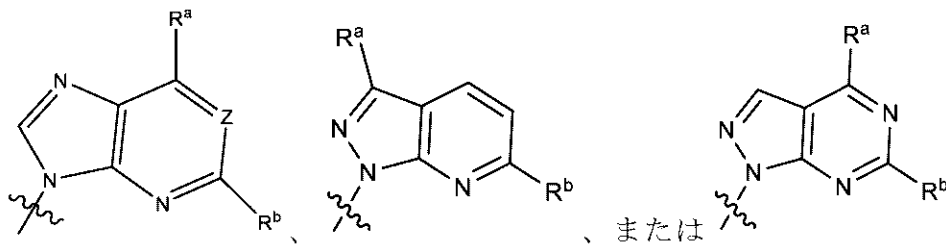
H e t が、
【化 2 6 0】



10

から選択される、項目 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。
(項目 2 3)

項目 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、H e t が、
【化 2 6 1】



20

であり、
式中、

Z が C H または N であり、

R^a が、H、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、チオフェニル、-N R⁷ R⁸、アラルキル、
アリール、及びヘテロアリールから、好ましくはH、C l、-N R⁷ R⁸、及びフェニル
から選択され、

R^b が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、アミド
、カルボニル、アミド、及びヘテロアリールから選択され、

30

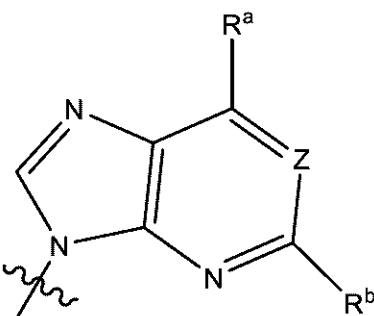
R⁷ が、H、ヒドロキシ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル
、及びヘテロシクリルから選択され；かつ

R⁸ が H もしくはアルキルであるか、または

R⁷ 及び R⁸ が、これらが結合される窒素原子と一緒に、4 ～ 7 員のヘテロシクリ
ル環を形成する、前記化合物。

(項目 2 4)

H e t が、
【化 2 6 2】



40

である、項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 2 5)

R^a が、H、ハロ、アルキル、チエニル、-N R⁷ R⁸、アリール、及びヘテロアリール

50

から、好ましくはH、C₁、-NR⁷R⁸、及びフェニルから選択される、項目23または24に記載の化合物。

(項目26)

R^bが、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミド、カルボニル、アミド、及びヘテロアリールから選択される、項目23～25に記載の化合物。

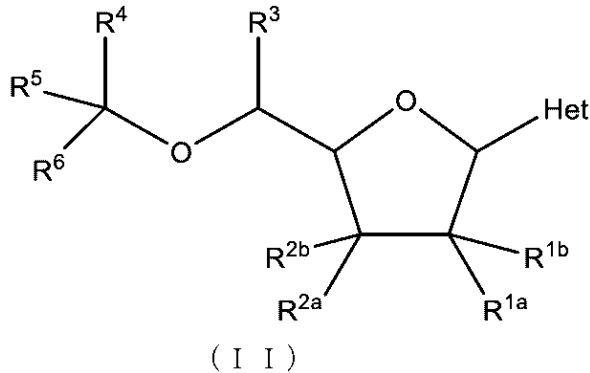
(項目27)

R⁷が、H、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される、項目23～26に記載の化合物。

(項目28)

式(I I)の化合物：

【化263】



[式中、

Hetは、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、

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

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

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

R^{2b}は、H、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルから選択され、

R³は、H及びアルキルから選択され、

R⁴は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)、及び-P(O)(OR¹¹)(NR¹³R¹⁴)から選択され、

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

R⁶は、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹¹R¹²及び-P(O)(OR¹¹)(OR¹²)から選択され、

R⁹は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルから選択され、

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

各 R^{11} 及び R^{12} は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選択されるか、または

R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合される窒素原子と一緒に、5～7員のヘテロシクリルを形成し、

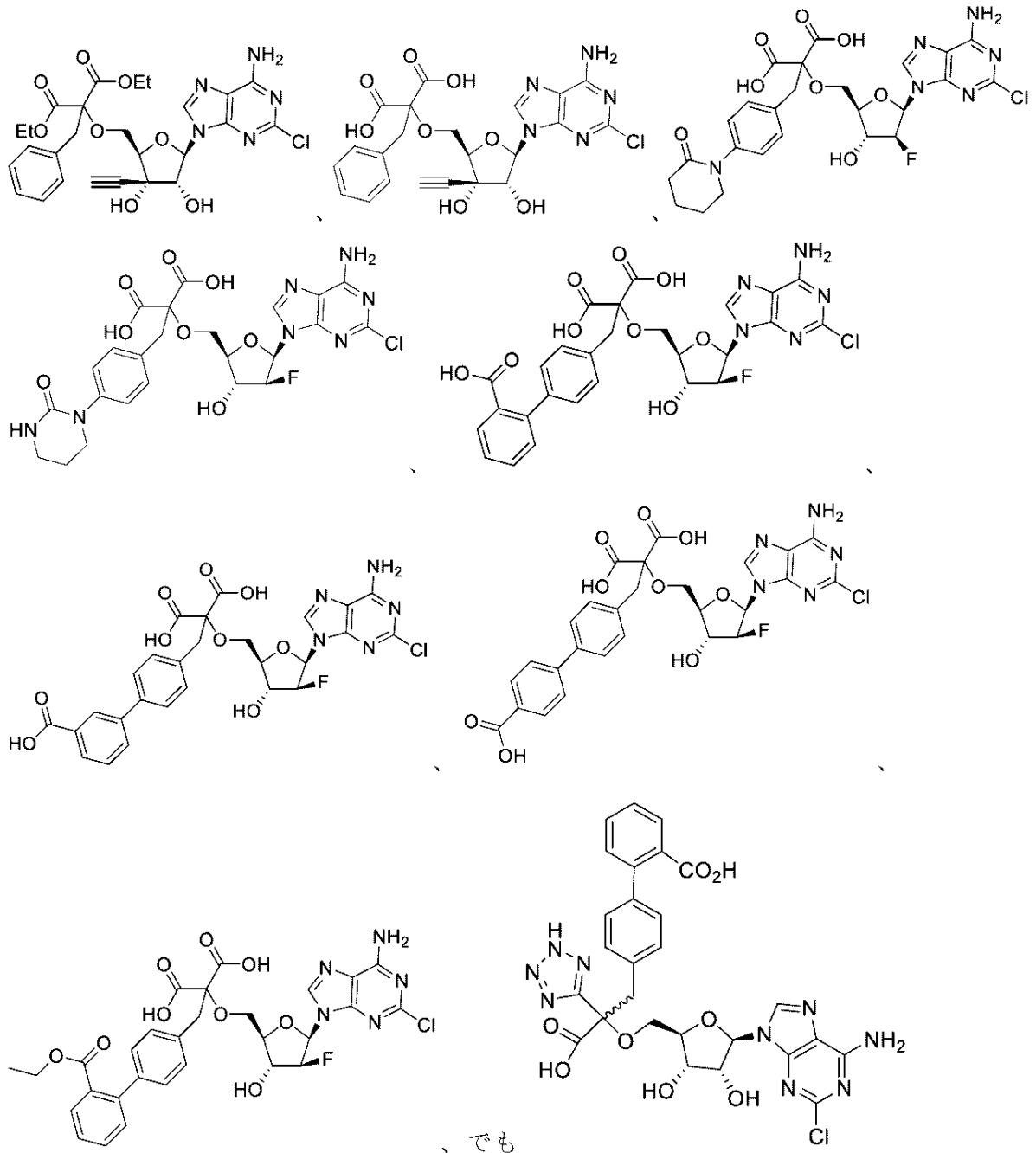
R^{13} はHまたはアルキルであり、かつ

R^{14} は、アルキルまたはアラルキルであり、

ただし、a)、b) かつ c)、または a)、b) かつ d) である；

a) 前記化合物は

【化 2 6 4】



でもなく、かつ

b) R_{2b} は、ハロ、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、好ましくは置換または非置換の C_2 アルキニル、最も好ましくは非置換の C_2 アルキニルから選択され、

c) R^4 及び R^6 は、各 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって前記フェニル環上で置換されたベンジルであるならば、前記フェニル環置換基は、非置換のまたは置換のピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択され、かつ

d) R^4 は、 $-C(O)OH$ またはテトラゾリルであり、 R^6 は、 $-C(O)OH$ であり、かつ R^5 は第2のフェニル環によって前記フェニル環上で置換されたベンジルであるならば、前記ベンジルフェニル環または前記第2のフェニル環のいずれかが、 $-C(O)OR^9$ で置換されており、 R^9 はHまたはアルキルである]

またはその薬学的に許容される塩及び／またはプロドラッグ。

(項目29)

R^{1a} がHまたはヒドロキシである、項目1～28のいずれか1項に記載の化合物。

(項目30)

R^{1b} がHまたはヒドロキシである、項目1～29のいずれか1項に記載の化合物。

(項目31)

R^{1a} 及び R^{2a} が各々ヒドロキシである、項目1～29のいずれか1項に記載の化合物。

(項目32)

R^{1a} がヒドロキシであり、かつ R^{1b} がHである、項目1～29のいずれか1項に記載の化合物。

(項目33)

R^{2a} がヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルである、項目1～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

R^{2b} が C_{2-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルである、項目1～33のいずれか1項に記載の化合物。

(項目35)

R^{2b} がMeであり、かつ R^{2b} がエチニルである、項目1～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目36)

R^{2a} がヒドロキシであり、かつ R^{2b} がエチニルまたはビニルである、項目1～32のいずれか1項に記載の化合物。

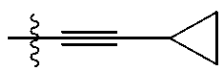
(項目37)

R^{2a} がヒドロキシであり、かつ R^{2b} がエチニルである、項目1～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目38)

R^{2a} がプロピニル、ブチニル、

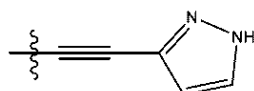
【化265】



、

または非置換のもしくは置換の

【化266】



である、項目34に記載の化合物。

(項目39)

前記式IIの化合物が構造：

10

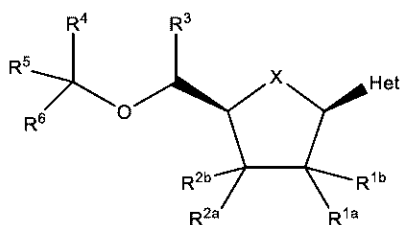
20

30

40

50

【化 2 6 7】



を有する、項目 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

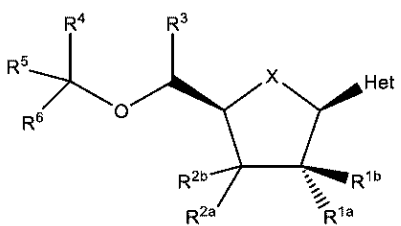
(項目 4 0)

R^{1a} が α - 立体配置にある、項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 1)

前記式 I I の化合物が構造 (I I A a) :

【化 2 6 8】



(I I A a)

を有する、項目 4 0 に記載の化合物。

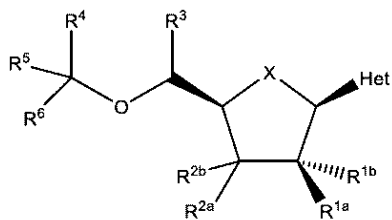
(項目 4 2)

R^{1a} が β - 立体配置にある、項目 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 3)

前記式 I I の化合物が構造 (I I B) :

【化 2 6 9】



(I I B a)

を有する、項目 4 2 に記載の化合物。

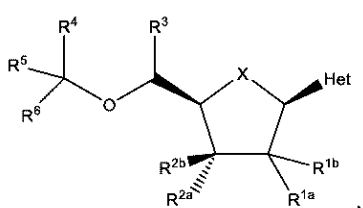
(項目 4 4)

R^{2a} が α - 立体配置にある、項目 1 ～ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 5)

前記式 (I I) の化合物が構造 (I I C a) :

【化 2 7 0】



(I I C a)

10

20

30

40

50

を有する、項目 4 4 に記載の化合物。

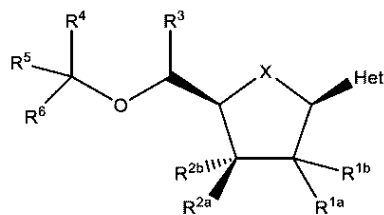
(項目 4 6)

R^{2a} が β -立体配置にある、項目 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 7)

前記式 (I I) の化合物が、構造 (I I D) :

【化 2 7 1】



(I I D)

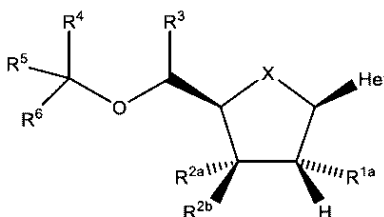
10

を有する、項目 4 6 に記載の化合物。

(項目 4 8)

前記式 (I I) の化合物が、構造 (I I E a) :

【化 2 7 2】



(I I E a)

20

を有する、項目 3 9 に記載の化合物。

(項目 4 9)

R^3 が H である、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 5 0)

R^4 が、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、及び $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ から選択される、項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 1)

R^4 が、 $-C(O)OR^9$ であり、かつ R^9 が H またはアルキルである、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 2)

R^4 が、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ である、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 3)

各 R^{11} 及び R^{12} が独立して、H 及びアルキルから選択されるか、または R^{11} 及び R^{12} が、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 4)

R^4 が $-S(O)_2R^{10}$ であり、かつ R^{10} が、アルキルまたはアリールである、項目 5 0 に記載の化合物。

(項目 5 5)

R^5 が、H、アルキル、アラルキル及びヘテロアラルキルから選択される、項目 2 8 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 6)

各アルキル、アラルキル及びヘテロアラルキルが R^5 で、非置換であるか、またはハロ

30

40

50

、アルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、項目55に記載の化合物。

(項目57)

前記R⁵でのアルキル、アラルキル及びヘテロアラルキル上の前記置換基が、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、カルボニル、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される、項目56に記載の化合物。

(項目58)

R⁵が、5～7員のヘテロシクリルまたは5～7員のヘテロアリールによってアリール環上で(例えば、パラ位で)置換されたアラルキルである、項目56に記載の化合物。

(項目59)

R⁵が、H、メチル、エチル、-CH₂-エチニル、及び-CH₂-ビニルから選択される、項目28～58のいずれか1項に記載の化合物。

(項目60)

R⁵が、ベンジル、-CH₂-ピリジル、-CH₂-ピリダジニル、-CH₂-オキサゾリル、-CH₂-チオフェニル、-CH₂-フラニル、-CH₂-チアゾリル、及び-CH₂-ベンゾチアゾリルから、好ましくはベンジル及び-CH₂-チオフェニルから選択される、項目55に記載の化合物。

(項目61)

R⁵がヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基によって前記フェニル環上で置換されたベンジルである項目55に記載の化合物であって、例えば、ここで：

前記フェニル環置換基が、置換されたピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、及びピリジルから選択され、かつ、必要に応じて、

前記ピペリドニル、テトラヒドロピリミドニル、ピリドニル、またはピリジルが1つまたは複数のアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルで置換される、前記化合物。

(項目62)

項目61に記載の化合物であって、R⁵が

10

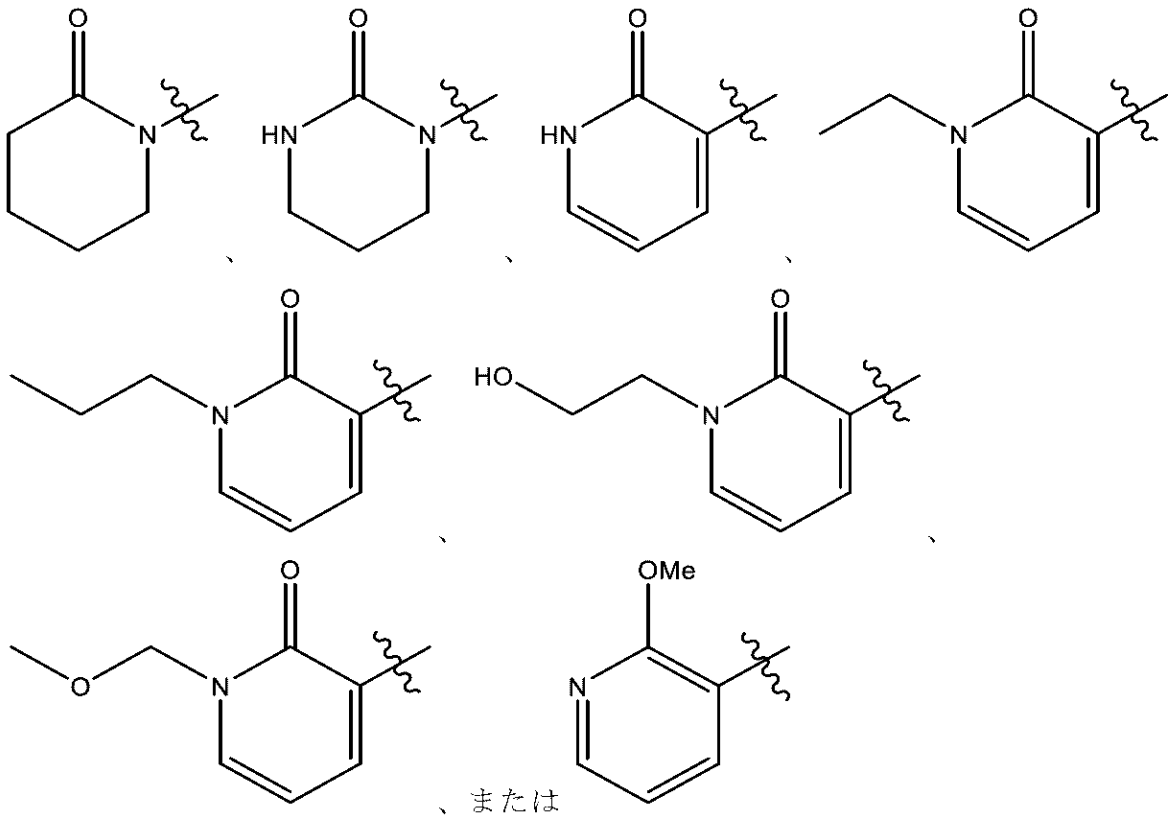
20

30

40

50

【化 2 7 3】



10

20

によって

前記フェニル環上で（例えば、4 位で）置換されたベンジルである、前記化合物。

(項目 6 3)

R^6 が、 $-C(O)OR^9$ であり、かつ R^9 が H またはアルキルである、先行項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 6 4)

R^6 が、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ である、項目 1 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

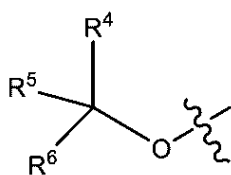
(項目 6 5)

R^4 及び R^6 が、各 $-C(O)OH$ であり、好ましくは R^5 がベンジルである、項目 1 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 6)

項目 2 8 ～ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

【化 2 7 4】

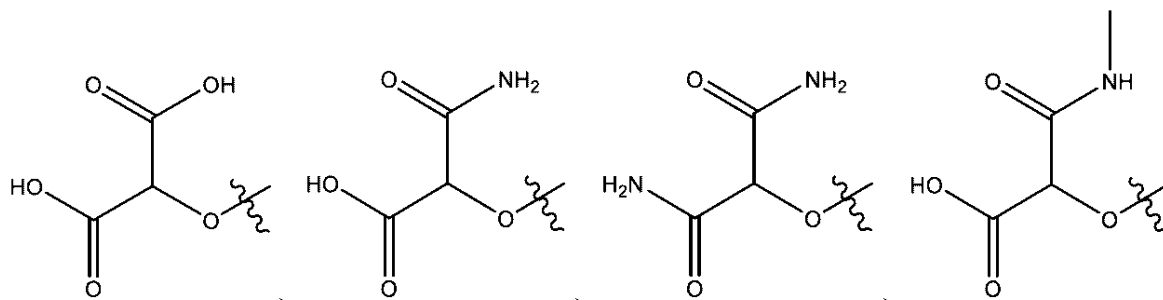


40

が、

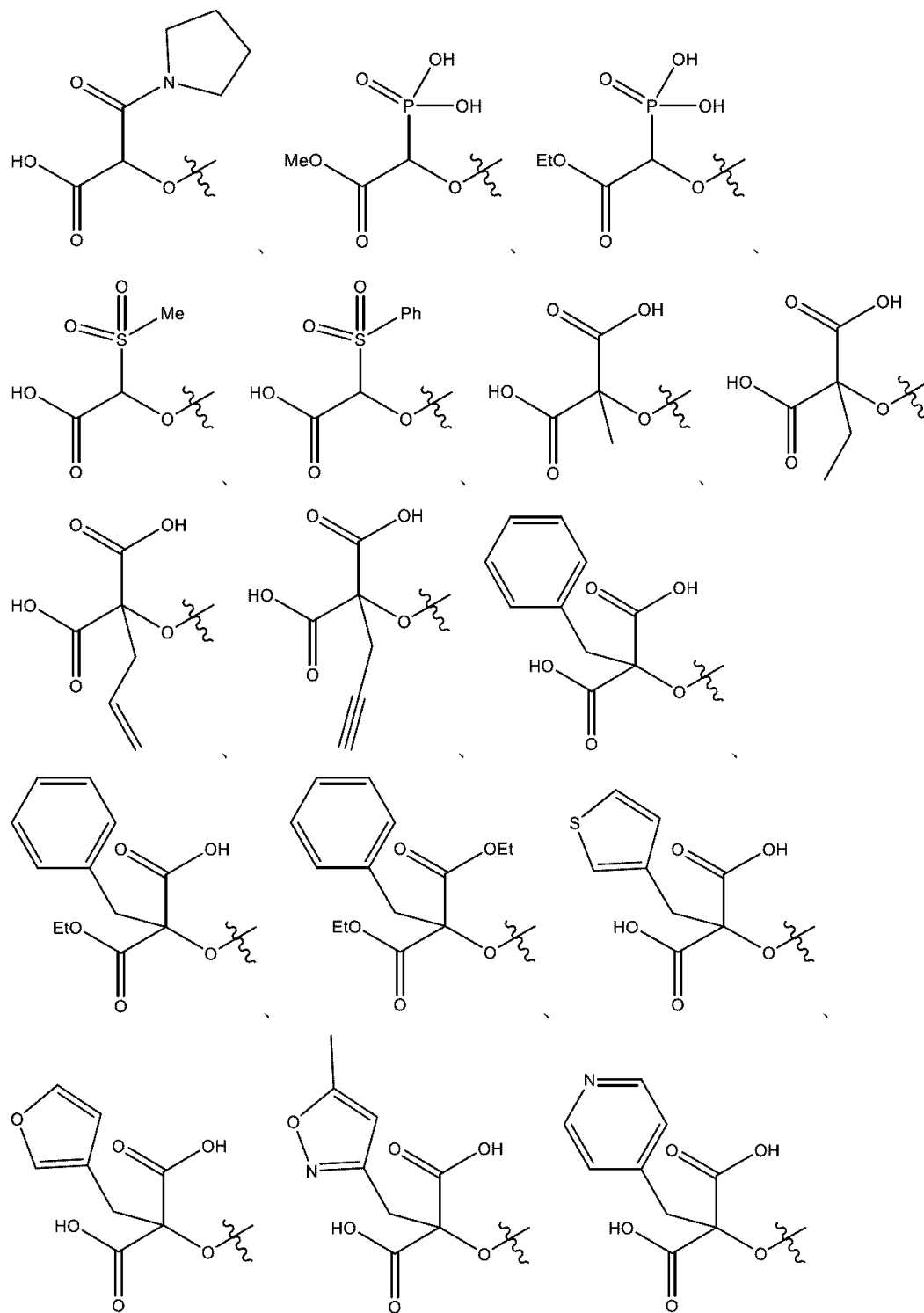
50

【化 2 7 5 - 1】



10

【化 2 7 5 - 2】



20

30

40

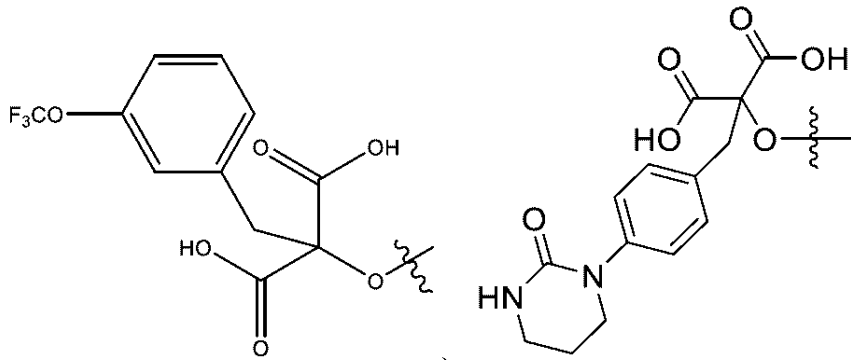
50

The image displays 12 chemical structures, each featuring a 1,3-dihydroxybutane-2,3-diol core. The structures are arranged in a 4x3 grid. Each molecule has a central carbon atom bonded to two hydroxyl groups and two other groups. One of these groups is a carboxylic acid group, and the other is a chiral center bonded to a hydroxyl group and a carboxylic acid group. The substituents on the chiral center vary across the molecules:

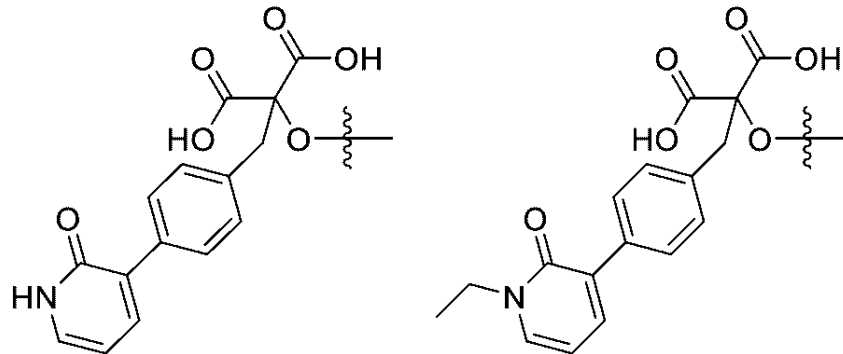
- Top row: 1,3,4-pyridazine-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 4-chlorophenyl.
- Second row: 4-(trifluoromethyl)phenyl, 4-(trifluoromethyl)phenyl (with an ethyl ester group), 4-methoxyphenyl.
- Third row: 4-chloropyridin-2-yl, 4-phenylphenyl, 4-(2-phenylphenyl)phenyl.
- Bottom row: 4-(2-methoxy-1H-pyridin-2-yl)phenyl, 4-(2-phenylphenyl)phenyl, 4-(2-phenylphenyl)phenyl.

40

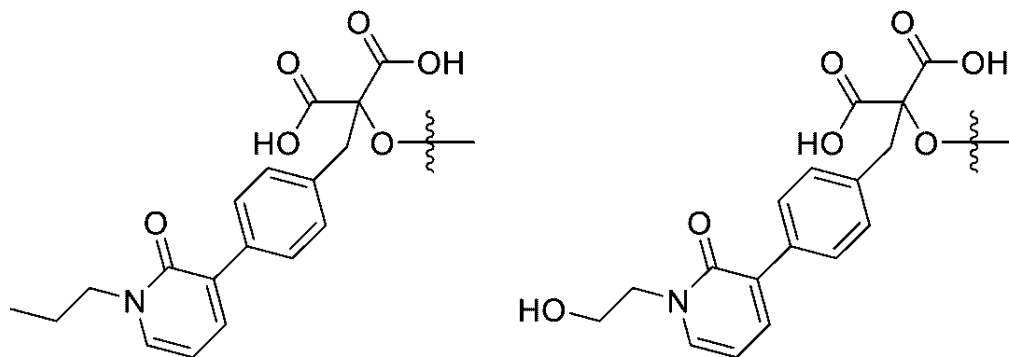
【化 2 7 5 - 4】



10

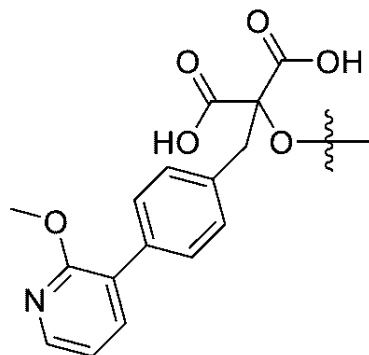


20



30

、または



40

である、前記化合物。

(項目 6 7)

 R^9 が H または C_{1-6} アルキルである、先行項目のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 8)

H e t が、6 ～ 10 員のアリール、5 ～ 8 員のヘテロシクリル、5 ～ 8 員の単環式または 5 ～ 10 員の二環式ヘテロアリールから選択され、かつ非置換であるか、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボニル、アミノ、アミド、アルキルチオ、アルコシカルボニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、項目 2 8 ～ 6 7 のいずれか 1 項

50

に記載の化合物。

(項目 6 9)

前記 H e t 置換基がハロ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、及びヘテロシクリルから選択される、項目 6 8 に記載の化合物。

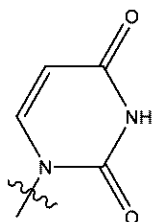
(項目 7 0)

H e t が、窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルである、項目 6 8 に記載の化合物。

(項目 7 1)

H e t が

【化 2 7 6】



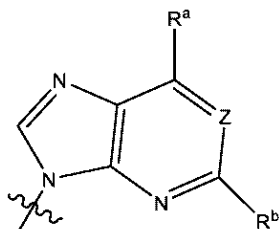
10

である、項目 6 8 に記載の化合物。

(項目 7 2)

項目 1 ～ 6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、H e t が、

【化 2 7 7】



20

であり、式中

Z が C H または N であり、

R^a が、H、ハロ、アルキル、チオフェニル、-N R⁷ R⁸、アリアル、及びヘテロアリアルから、好ましくは H、C l、-N R⁷ R⁸、及びフェニルから選択され、

R^b が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アミド、カルボニル、アミド、及びヘテロアリアルから選択され、

R⁷ が、H、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択され、

R⁸ が H もしくはアルキルであるか、または

R⁷ 及び R⁸ が、これらが結合される窒素原子と一緒に、4 ～ 7 員のヘテロシクリル環を形成する、前記化合物。

(項目 7 3)

Z が C H である、項目 7 2 に記載の化合物。

(項目 7 4)

Z が N である、項目 7 2 に記載の化合物。

(項目 7 5)

R^a が -N R⁷ R⁸ である、項目 7 2 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 6)

R^b が、C l、-C F₃、カルボニル及び -C O N H₂ から選択される、項目 7 2 ～ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 7)

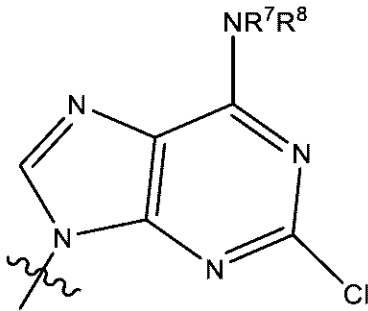
H e t が、

30

40

50

【化 2 7 8】



10

である、項目 7 2 ～ 7 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 8)

R^7 が、アルキルまたはシクロアルキルであり、ここで前記アルキルまたはシクロアルキルが非置換であるか、またはヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、及びシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されている、項目 7 2 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7 9)

R^7 が、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、前記アラルキルまたはヘテロアラルキルが非置換であるか、またはハロもしくはアルキルで置換されている、項目 7 4 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 8 0)

R^8 が、H、メチル、及びエチルから選択される、項目 7 4 ～ 7 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 1)

R^7 及び R^8 が、これらが結合される窒素原子と一緒に、アゼチジニル、モルホリノ、ピロリジニル、及びアゼパニルから選択されるヘテロシクリル環を形成する、項目 7 4 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 2)

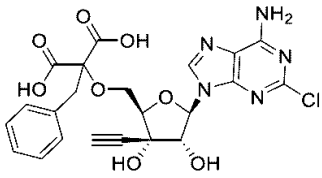
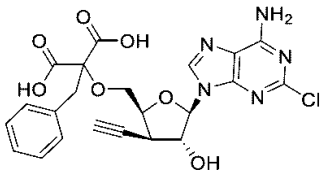
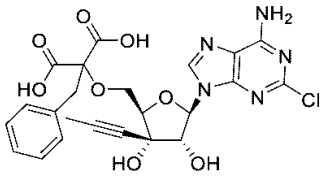
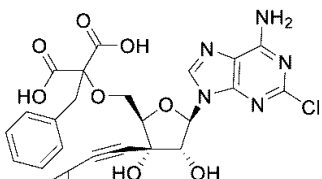
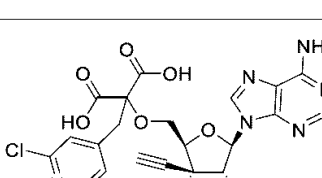
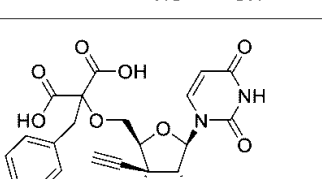
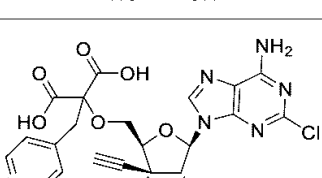
以下から選択される化合物：

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例番号	化合物
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

10

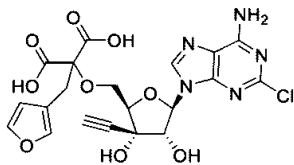
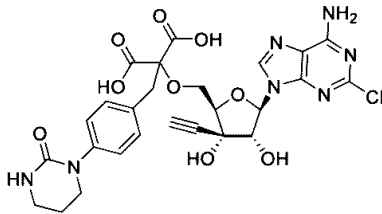
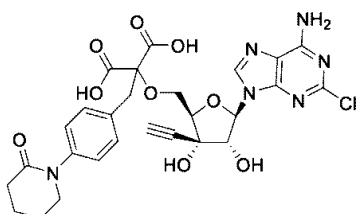
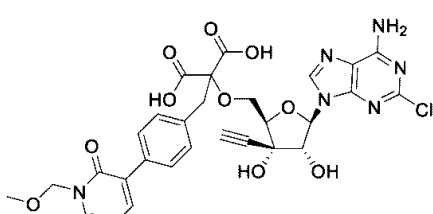
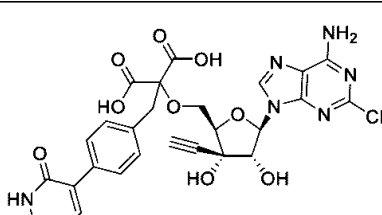
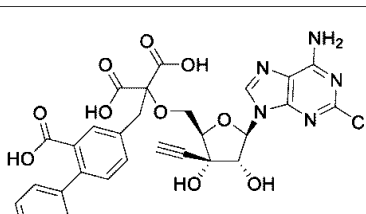
20

30

40

50

【表 3 - 2】

実施例番号	化合物
8	
9	
10	
11	
12	
13	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施例番号	化合物
14	
15	
16	
17	
18	
19	

10

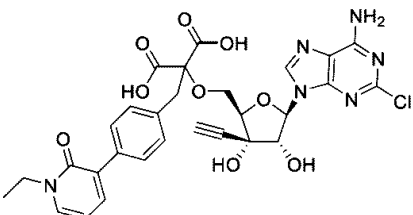
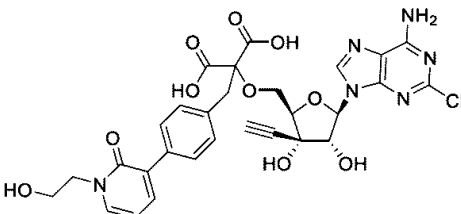
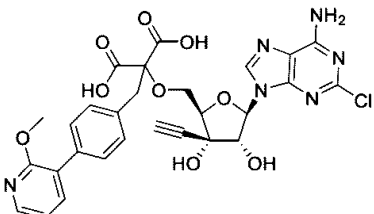
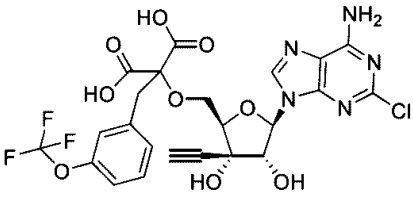
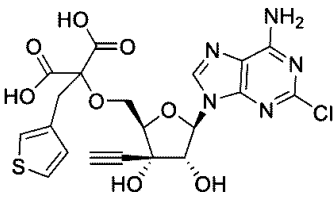
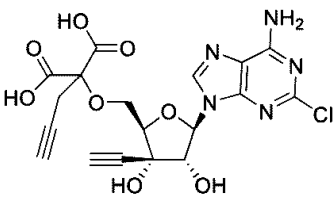
20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施例番号	化合物
20	
21	
22	
23	
24	
25	

10

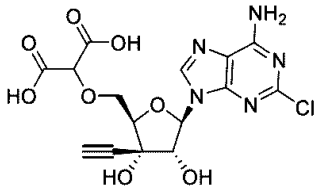
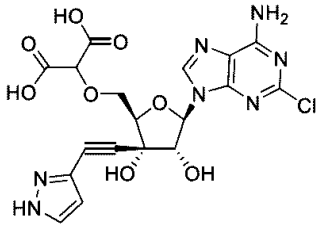
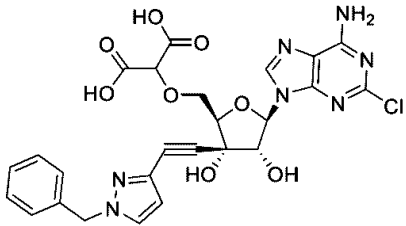
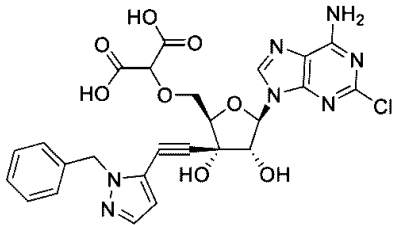
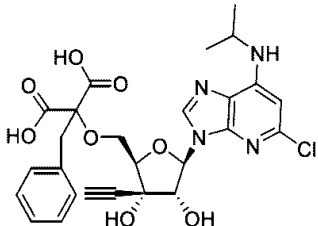
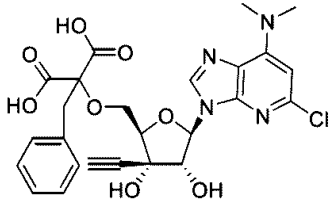
20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施例番号	化合物
26	
27	
28	
29	
30	
31	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

実施例番号	化合物
32	
33	
34	
35	
36	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

実施例番号	化合物
37	
38	
39	
40	
41	

10

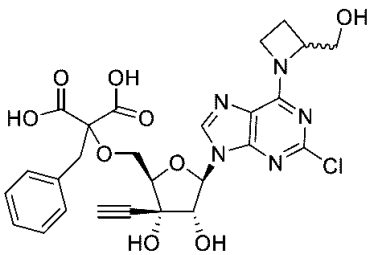
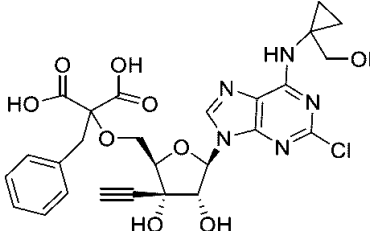
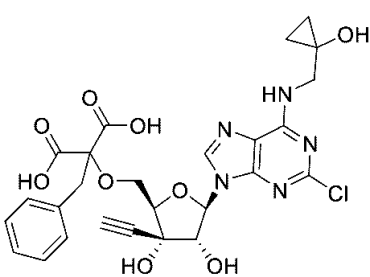
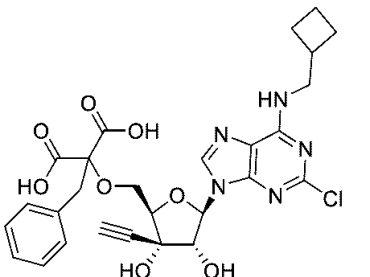
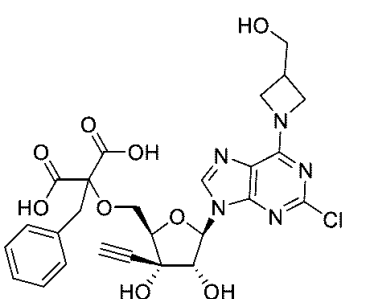
20

30

40

50

【表 3 - 8】

実施例番号	化合物
42	
43	
44	
45	
46	

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

実施例番号	化合物
47	
48	
49	
50	
51	

10

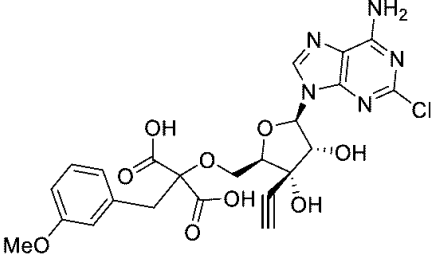
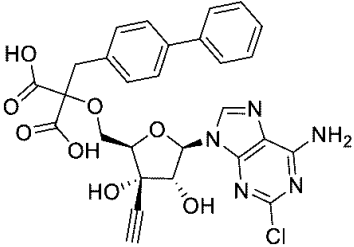
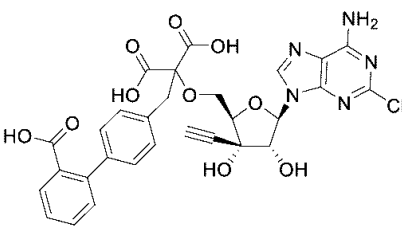
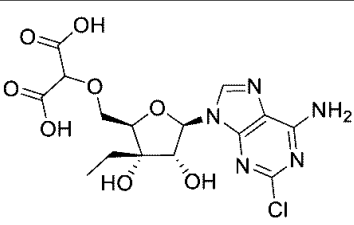
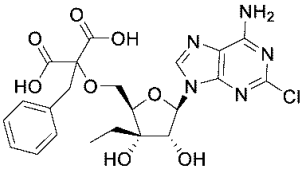
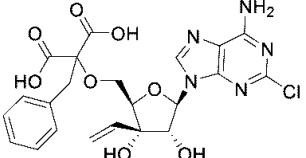
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

実施例番号	化合物
52	
53	
54	
55	
56	
57	

10

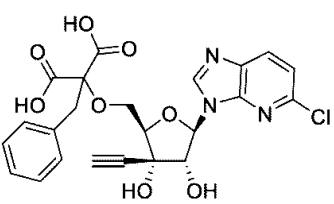
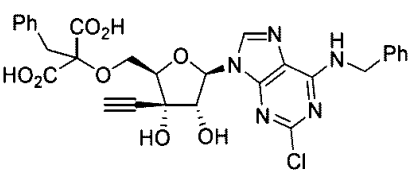
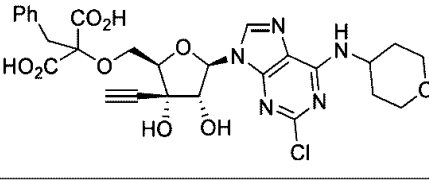
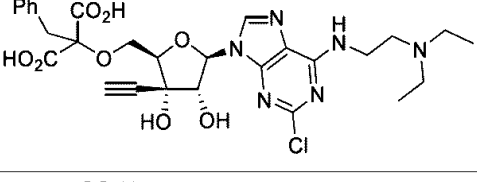
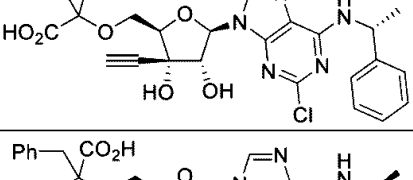
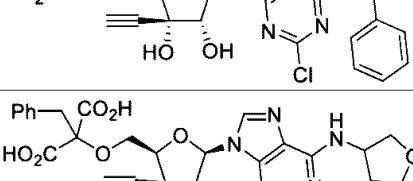
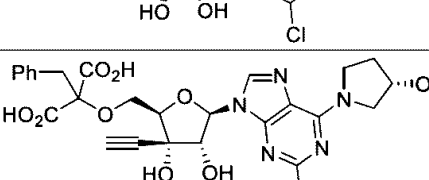
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

実施例番号	化合物
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

10

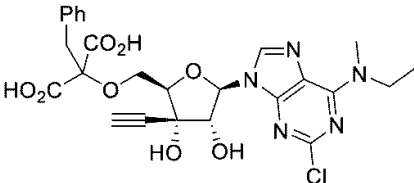
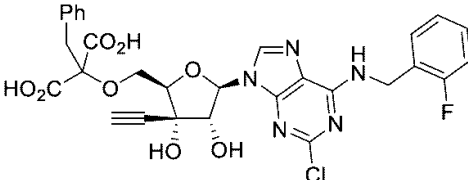
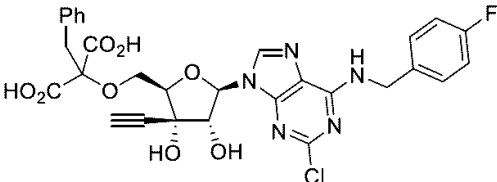
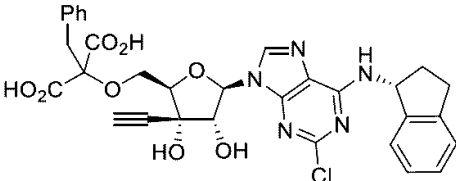
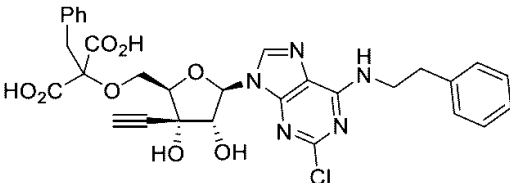
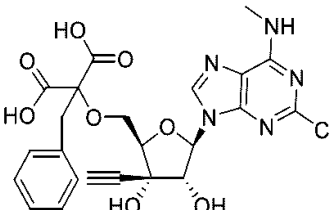
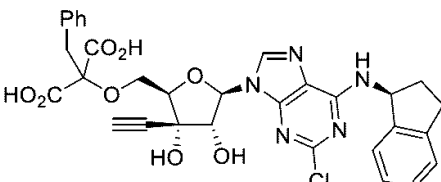
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

实施例番号	化合物
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

10

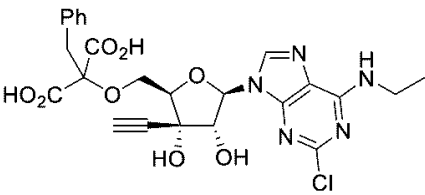
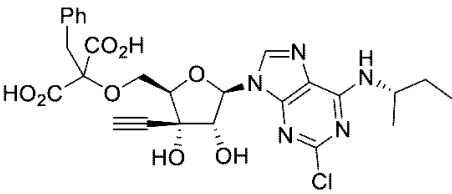
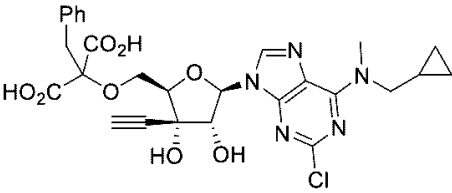
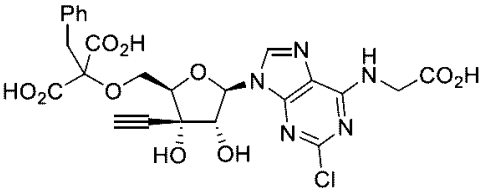
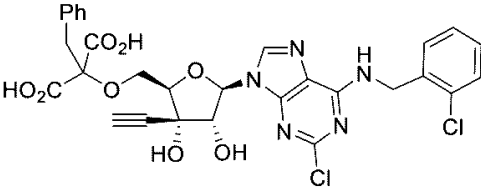
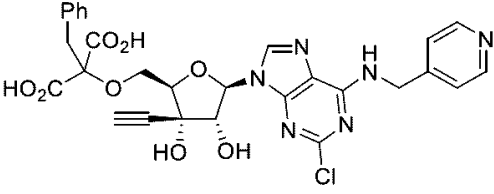
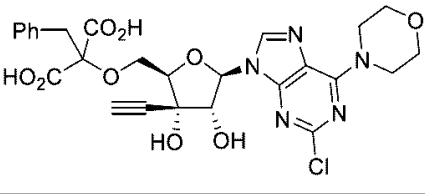
20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

実施例番号	化合物
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

実施例番号	化合物
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

10

20

30

40

50

【表 3-15】

实施例番号	化合物
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

10

20

30

40

50

【表 3-16】

実施例番号	化合物
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

10

20

30

40

50

【表 3 - 17】

実施例番号	化合物
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

10

20

30

40

50

【表 3-18】

実施例番号	化合物
110	
111	
112	
113	
114	
115	

10

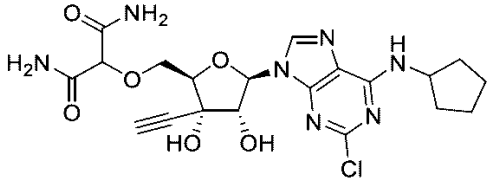
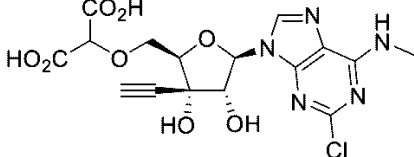
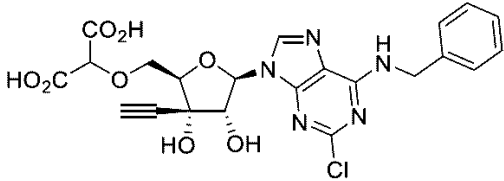
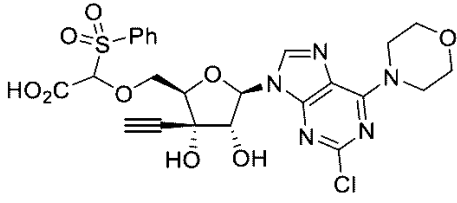
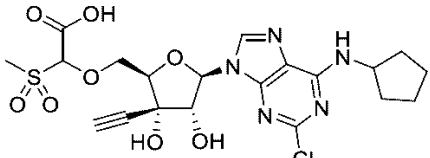
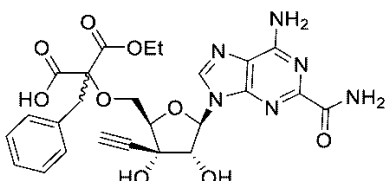
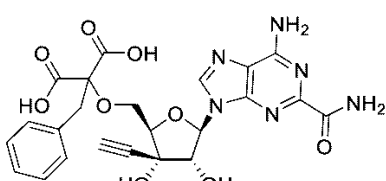
20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

実施例番号	化合物
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

10

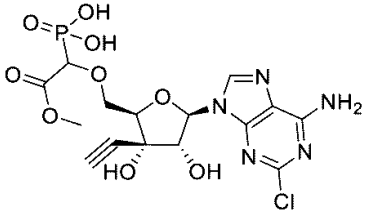
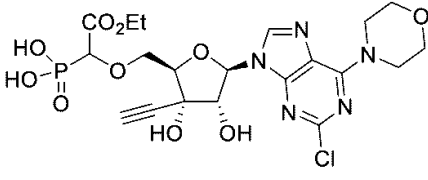
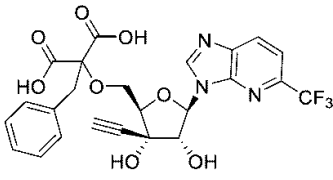
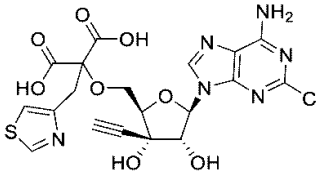
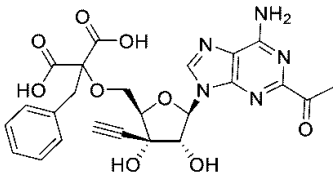
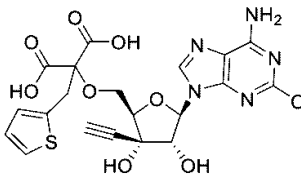
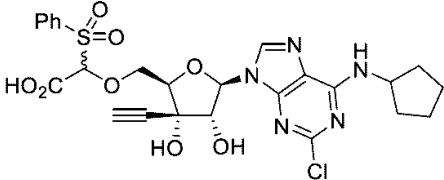
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

実施例番号	化合物
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

10

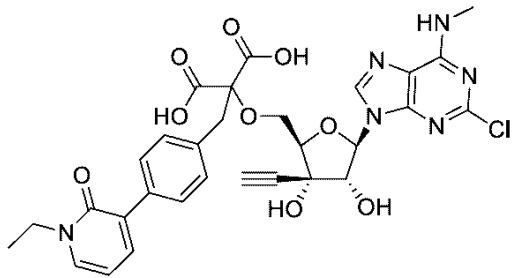
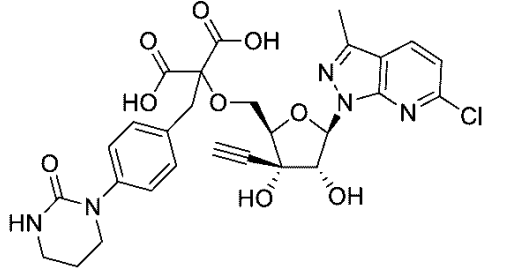
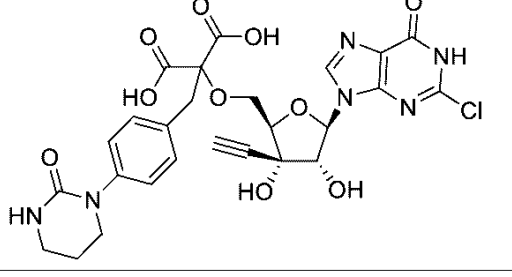
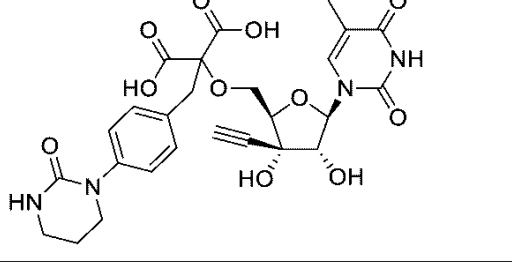
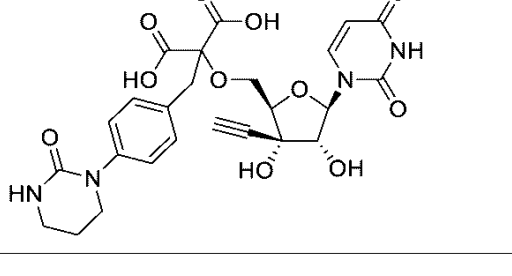
20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

実施例番号	化合物
130	
131	
132	
133	
134	

10

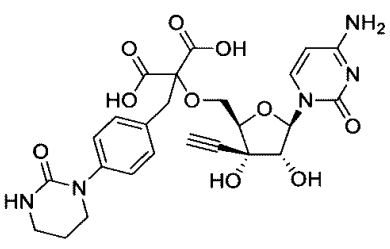
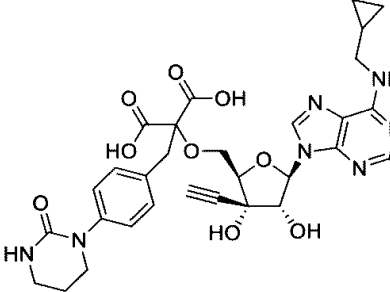
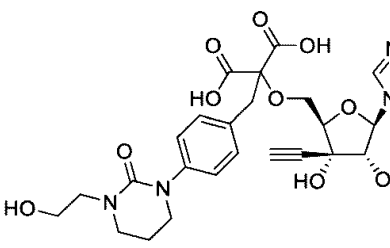
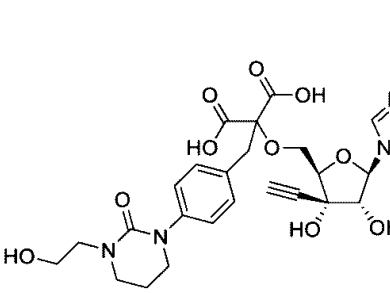
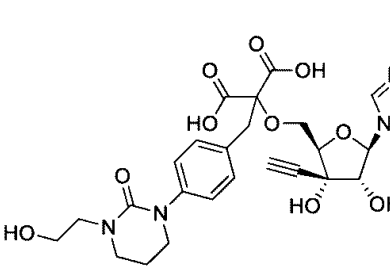
20

30

40

50

【表 3 - 2 2】

実施例番号	化合物
135	
136	
137	
138	
139	

10

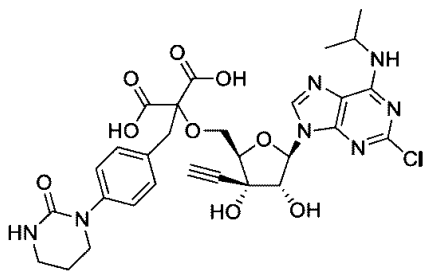
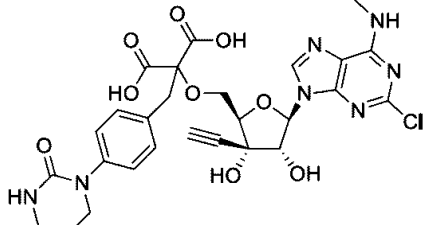
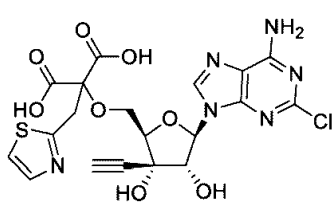
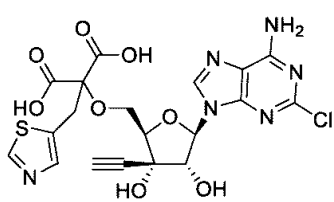
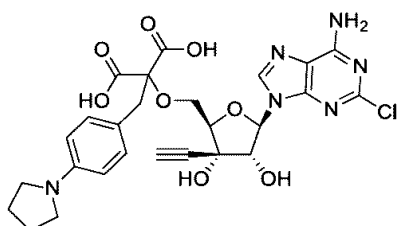
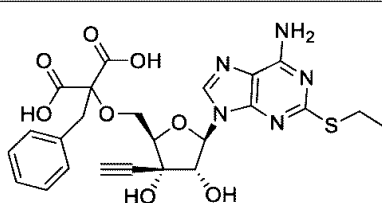
20

30

40

50

【表 3 - 2 3】

実施例番号	化合物
140	
141	
142	
143	
144	
145	

10

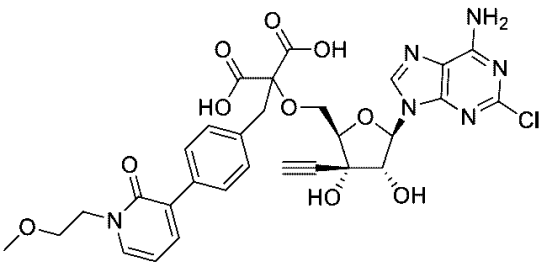
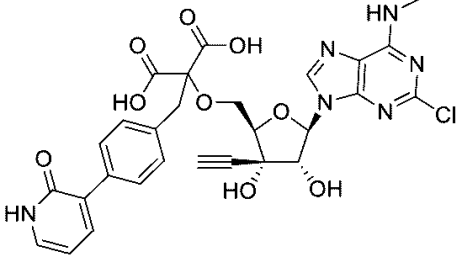
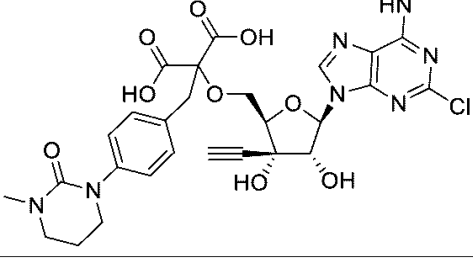
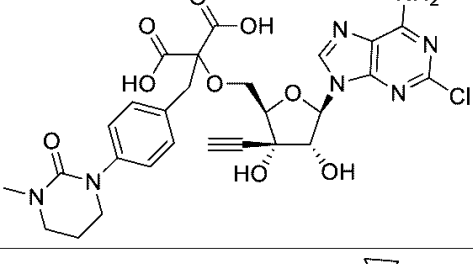
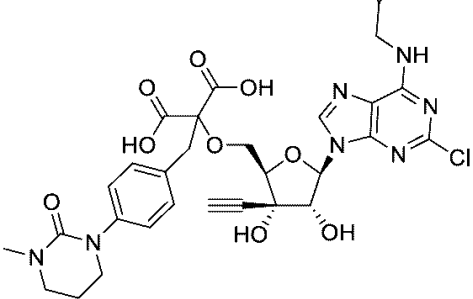
20

30

40

50

【表 3 - 2 4】

実施例番号	化合物
146	
147	
148	
149	
150	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 5】

実施例番号	化合物
151	
152	
153	
154	
155	

10

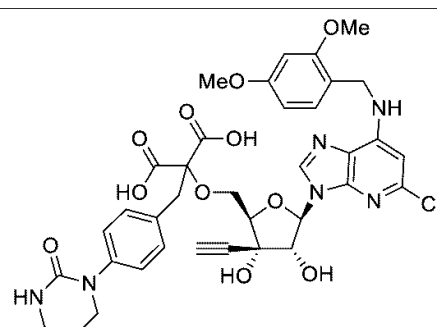
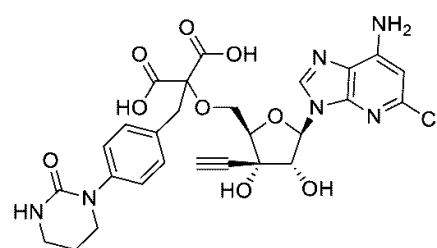
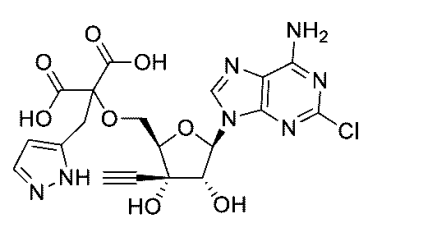
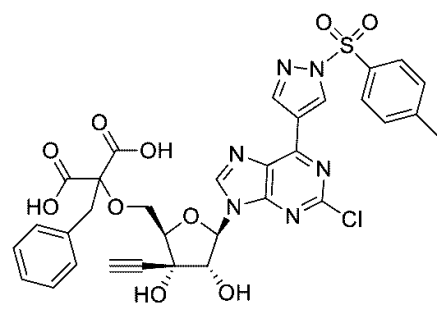
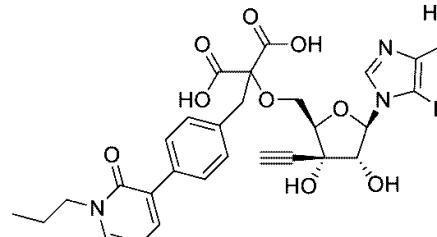
20

30

40

50

【表 3 - 2 6】

実施例番号	化合物
156	
157	
158	
159	
160	

10

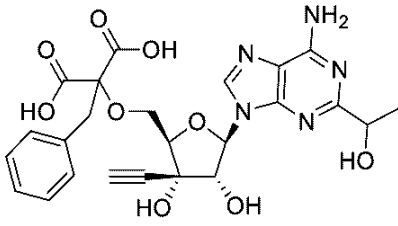
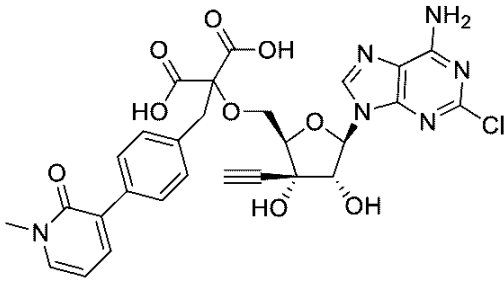
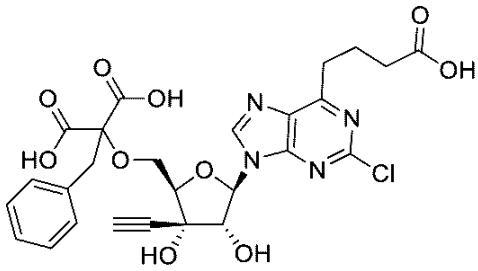
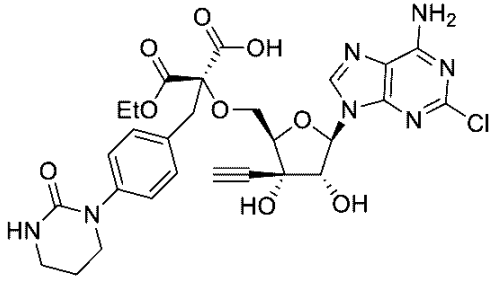
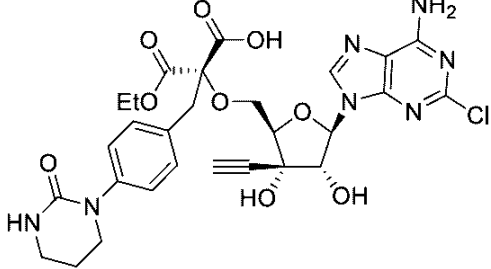
20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

実施例番号	化合物
161	
162	
163	
164	
165	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 8】

実施例番号	化合物
166	
167	
168	
169	
170	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

実施例番号	化合物
171	
172	
173	
174	
175	

10

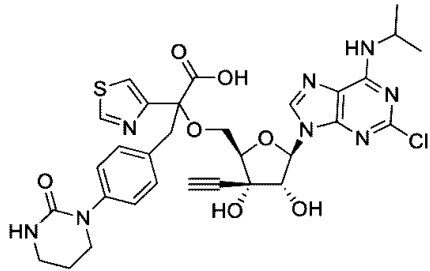
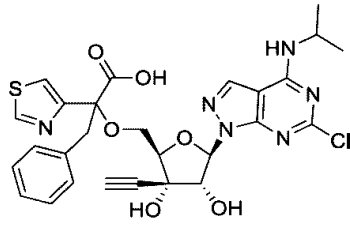
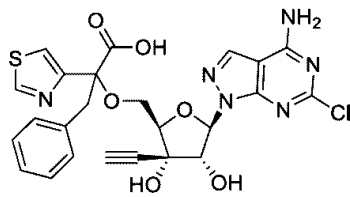
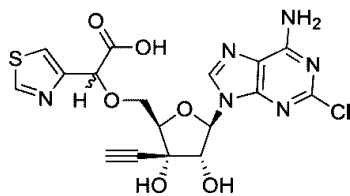
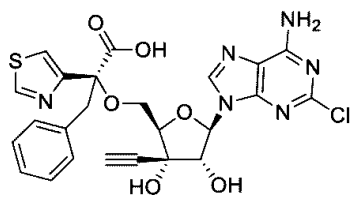
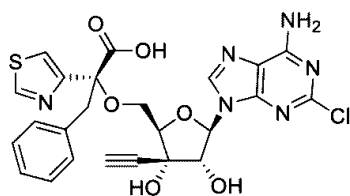
20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

実施例番号	化合物
176	
177	
178	
179	
180	
181	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

実施例番号	化合物
182	
183	
184	
185	
186	
187	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

実施例番号	化合物
188	
189	
190	
191	
192	
193	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

実施例番号	化合物
194	
195	
196	
197	
198	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 4】

実施例番号	化合物
199	
200	
201	
202	
203	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 5】

実施例番号	化合物
204	
205	

10

またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8 3)

20

項目 1 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び 1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

(項目 8 4)

細胞における CD 7 3 を阻害する方法であって、前記細胞を項目 1 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触することを含む、前記方法。

(項目 8 5)

がん、脳及び心臓の虚血性疾患、線維症、免疫及び炎症性障害、炎症性腸運動障害、神経学的、神経変性及び CNS の障害及び疾患、うつ病、パーキンソン病、及び睡眠障害から選択される疾患または障害を処置する方法であって、項目 1 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

30

(項目 8 6)

前記がんが、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、胃腸癌、頭頸部癌、カポシ肉腫、腎臓癌、白血病、肝癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、膵臓癌、陰茎癌、前立腺癌、精巣胚細胞癌、胸腺腫、及び胸腺癌から選択される、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記がんが、乳癌、脳癌、結腸癌、線維肉腫、腎臓癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌、及び前立腺癌から選択される、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記がんが乳癌である、項目 8 5 ～ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 8 9)

1 つまたは複数の追加の化学療法剤を併用投与することをさらに含む、項目 8 5 ～ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 0)

項目 8 9 に記載の方法であって、前記 1 つまたは複数の追加の化学療法剤が、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート (アシッドブルー 25)、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニル-アミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9, 1

50

0-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、ABT-263、アフチニブジマレエート、アキシチニブ、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、APCP、アスパラギナーゼ、AZD5363、バシラスカルメット-ゲランワクチン(bcg)、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、β-メチレン-ADP(AOPCP)、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カンポテンシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、セリチニブ、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシソルビシン、エピルビシン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲニスタイン、ゴセレリン、GSK1120212、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イキサベピロン、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、ミルテフォシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、MK-2206、ムタマイシン、N-(4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル)ピバラミド、NF279、NF449、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オラパリブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パゾパニブ、ペメキセトレッド、ペントスタチン、ペリフォシン、PF-04691502、プリカマイシン、ボマリドミド、ボルフィマー、PPADS、プロカルバジン、ケルセチン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、リアクティブブルー2、リツキシマブ、ロロフィリン、ロミデプシン、ルカパリブ、セルメチニブ、シロリムス、2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タラゾパリブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トナポフィリン、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ベリパリブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン及びボリノスタット(SAHA)から選択される、前記方法。

(項目91)

前記1つまたは複数の追加の化学療法剤が、1-アミノ-4-フェニルアミノ-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート(アシッドブルー25)、1-アミノ-4-[4-ヒドロキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-アミノフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[1-ナフチルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[4-フルオロ-2-カルボキシフェニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、1-アミノ-4-[2-アントラセニルアミノ]-9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロアントラセン-2-スルホネート、APCP、β-メチレン-ADP(AOPCP)、カペシタビン、クラドリビン、シタラビン、フルダラビン、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、N-(4-スルファモイルフェニルカルバモチオイル)ピバル酸アミド、NF279、NF449、PPADS、ケルセチン、リアクティブブルー2、ロロフィリンナトリウム2, 4-ジニトロベンゼンスルホン酸、スマリン、及びトナポフィリンから

10

20

30

40

50

選択される、項目 8 9 に記載の方法。

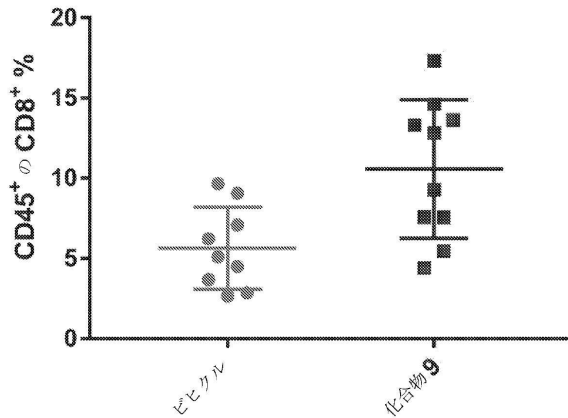
(項目 9 2)

前記追加の化学療法剤が免疫腫瘍学剤である、項目 8 9 に記載の方法。

【図面】

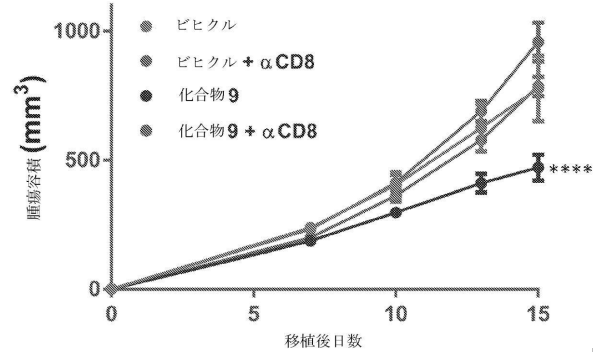
【図 1 A】

【図 1 A】



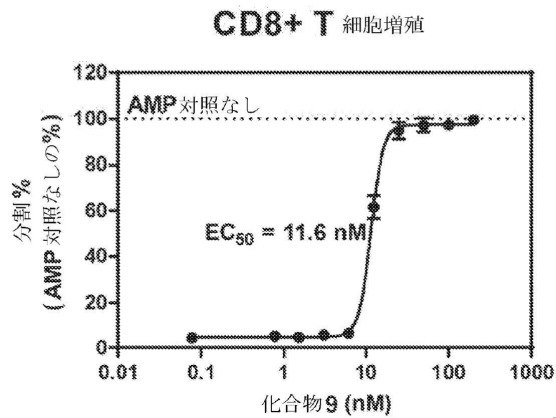
【図 1 B】

【図 1 B】



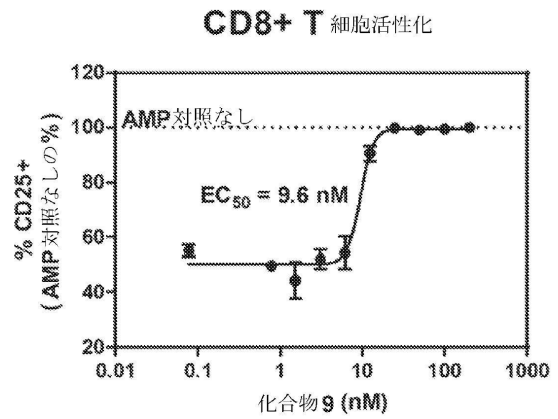
【図 2 A】

【図 2 A】



【図 2 B】

【図 2 B】



10

20

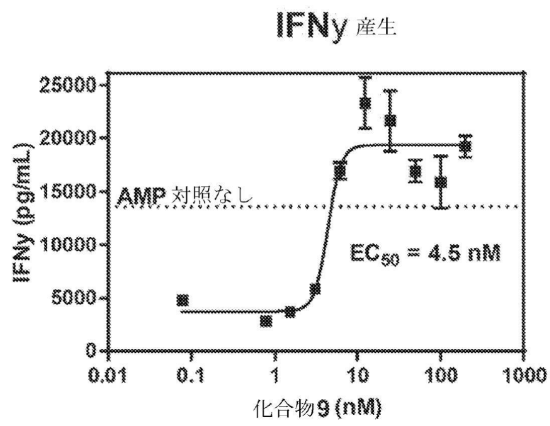
30

40

50

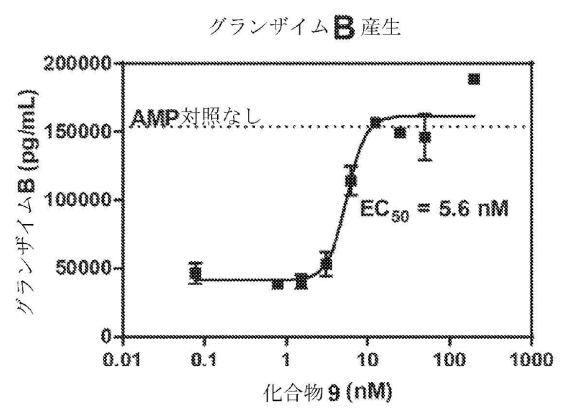
【図 2 C】

【図 2 C】



【図 2 D】

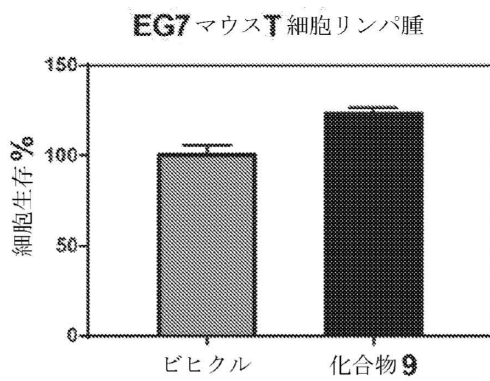
【図 2 D】



10

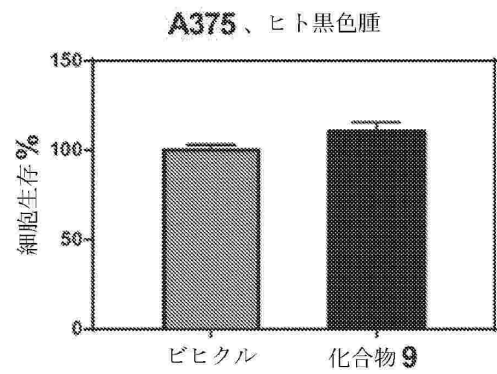
【図 3 A】

【図 3 A】



【図 3 B】

【図 3 B】



20

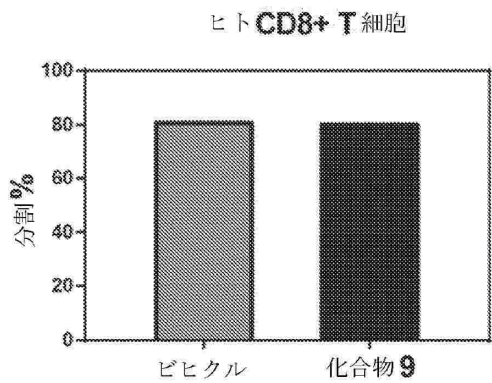
30

40

50

【図 3 C】

【図 3 C】



【図 4 A】

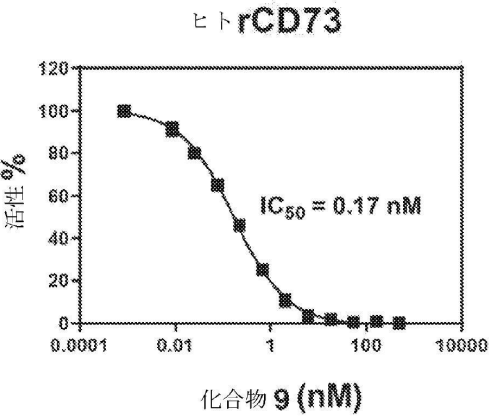
【図 4 A】

アッセイ	IC ₅₀ (nM)
ヒト組み換えCD73	0.17
ヒト血漿CD73	0.38
ヒト細胞表面CD73	0.21
マウス組み換えCD73	1.3
マウス血漿CD73	1.0

10

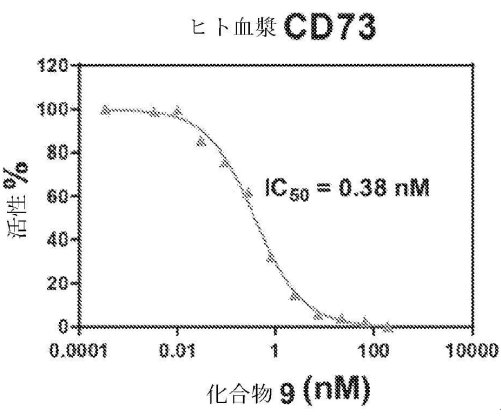
【図 4 B】

【図 4 B】



【図 4 C】

【図 4 C】



20

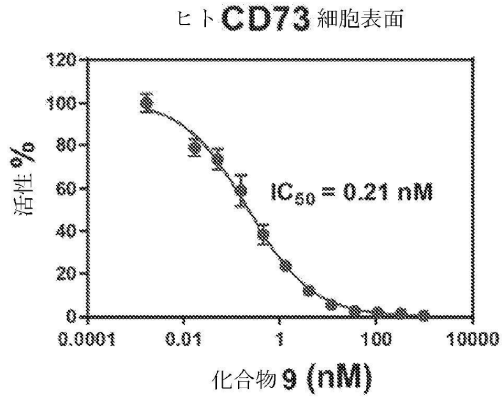
30

40

50

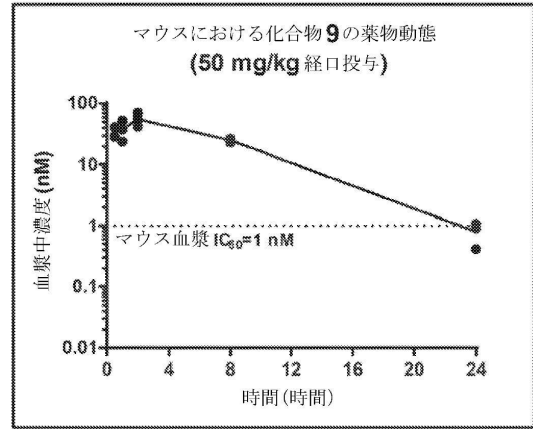
【図 4 D】

【図 4 D】



【図 5 A】

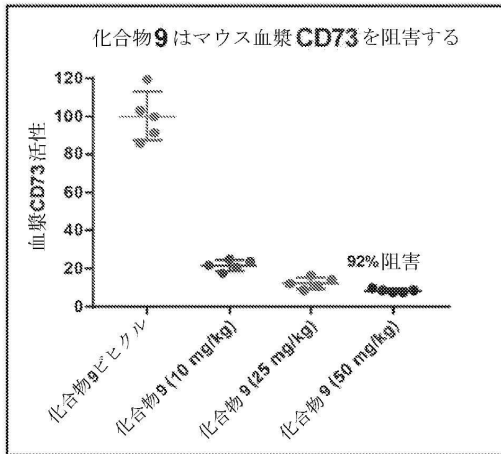
【図 5 A】



10

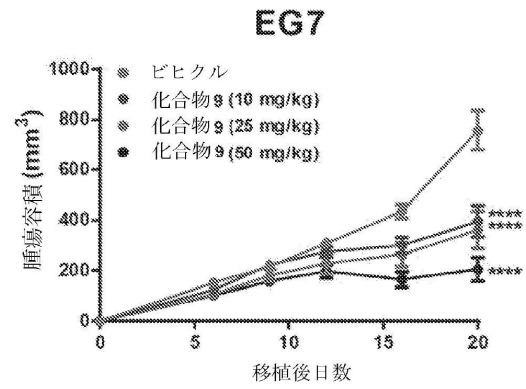
【図 5 B】

【図 5 B】



【図 6 A】

【図 6 A】



20

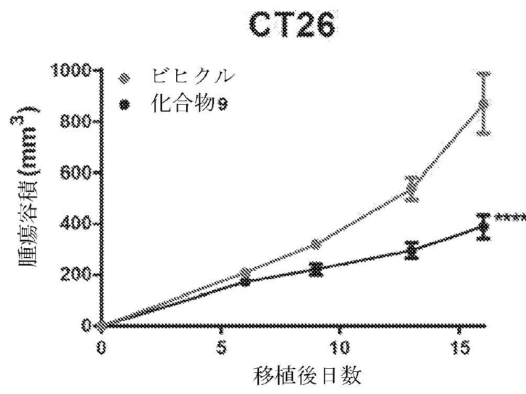
30

40

50

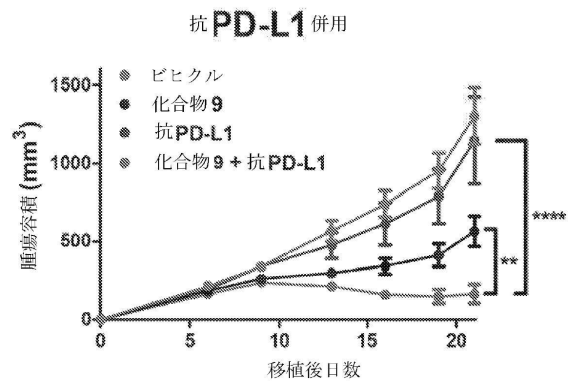
【図 6 B】

【図 6 B】



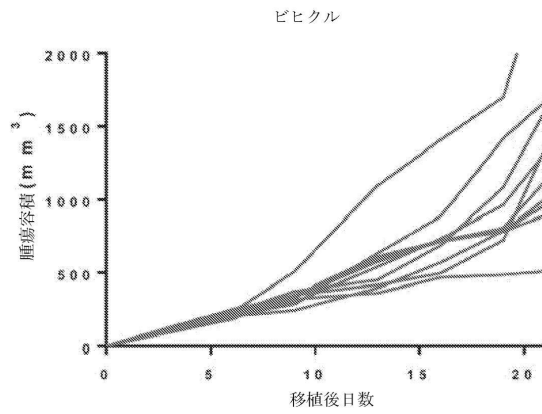
【図 7 A】

【図 7 A】



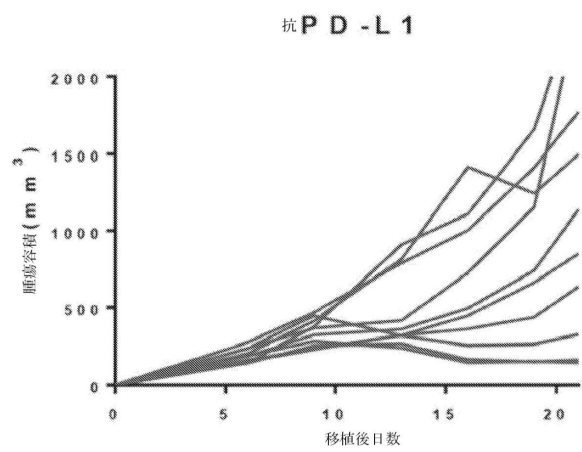
【図 7 B】

【図 7 B】



【図 7 C】

【図 7 C】



10

20

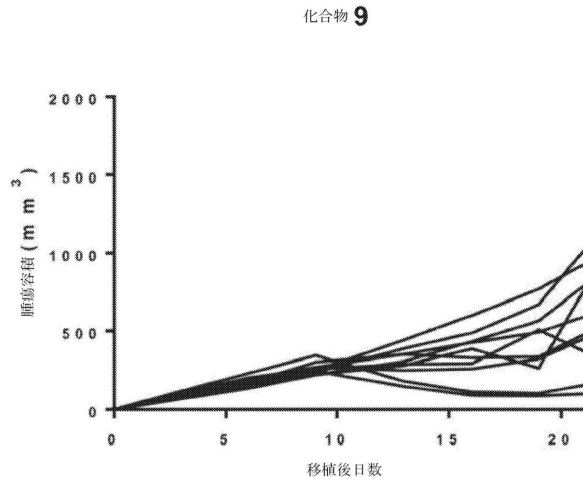
30

40

50

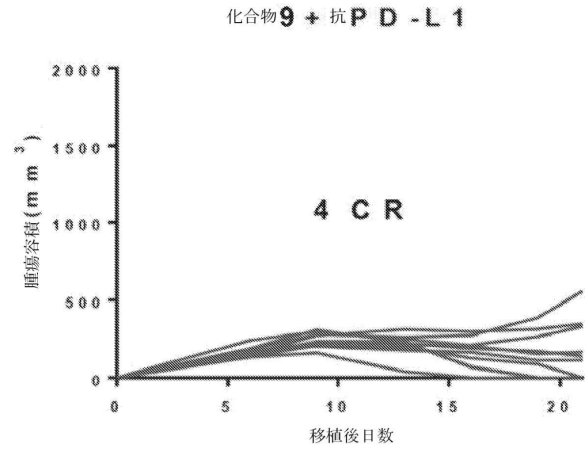
【図 7 D】

【図 7 D】



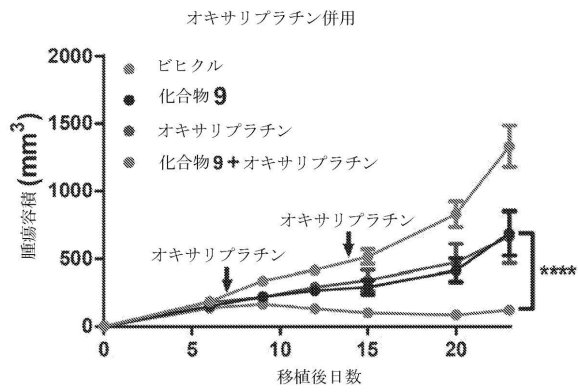
【図 7 E】

【図 7 E】



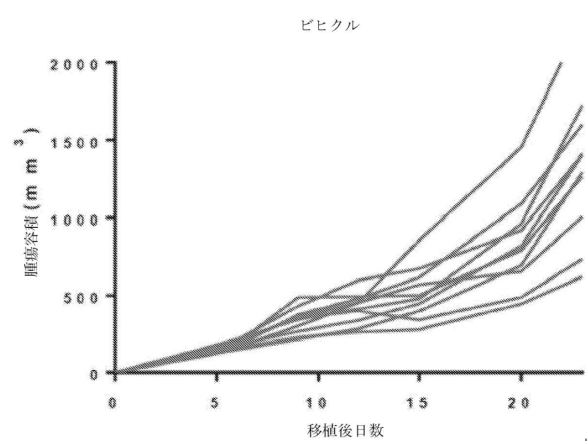
【図 8 A】

【図 8 A】



【図 8 B】

【図 8 B】



10

20

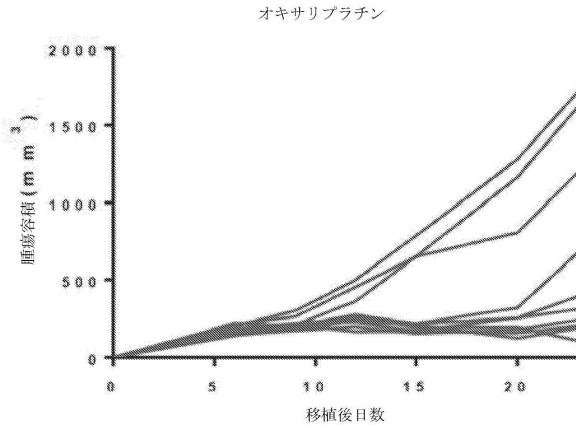
30

40

50

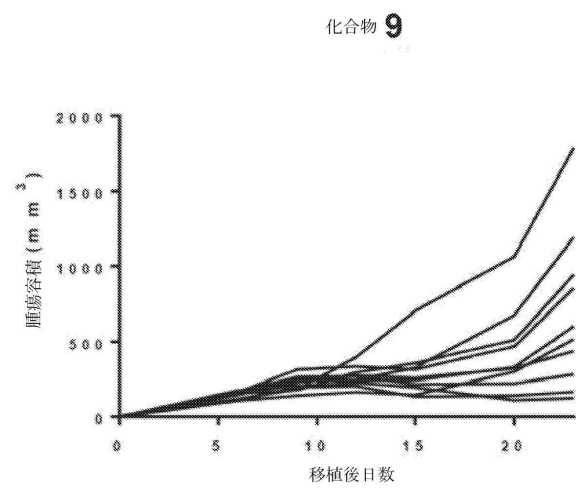
【図 8 C】

【図 8 C】



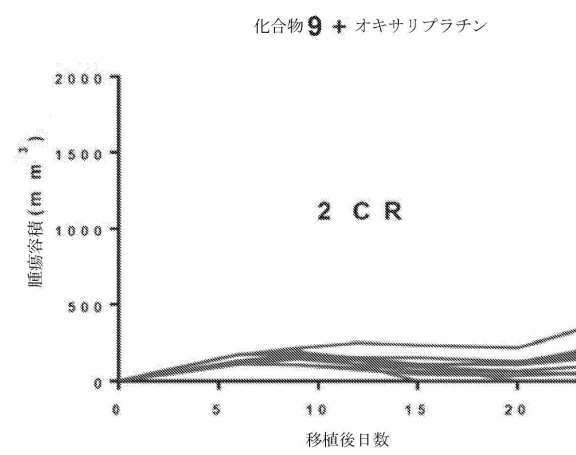
【図 8 D】

【図 8 D】



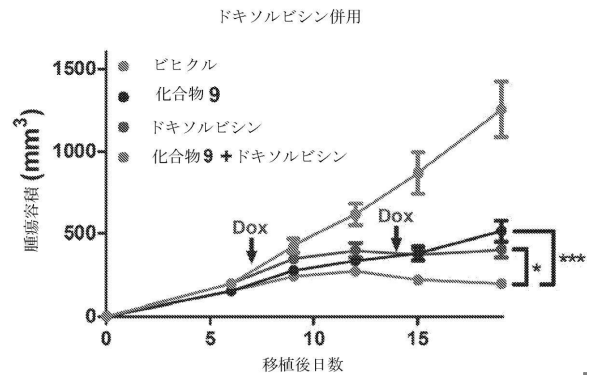
【図 8 E】

【図 8 E】



【図 9 A】

【図 9 A】



10

20

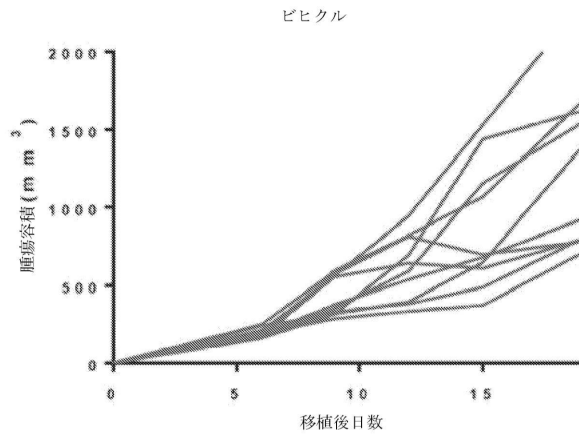
30

40

50

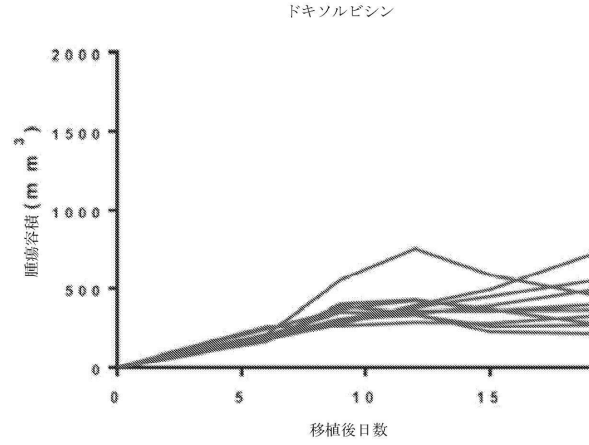
【図 9 B】

【図 9 B】



【図 9 C】

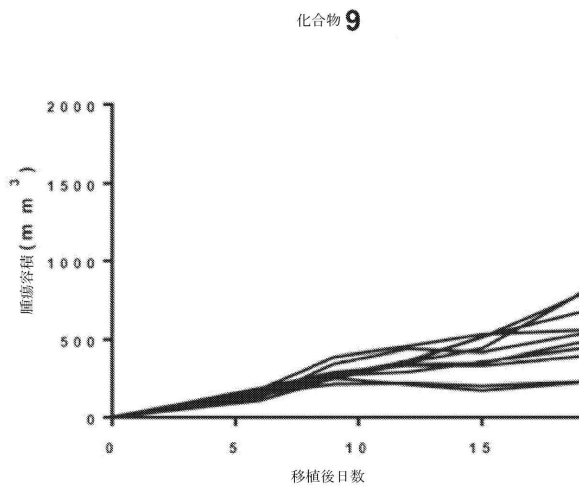
【図 9 C】



10

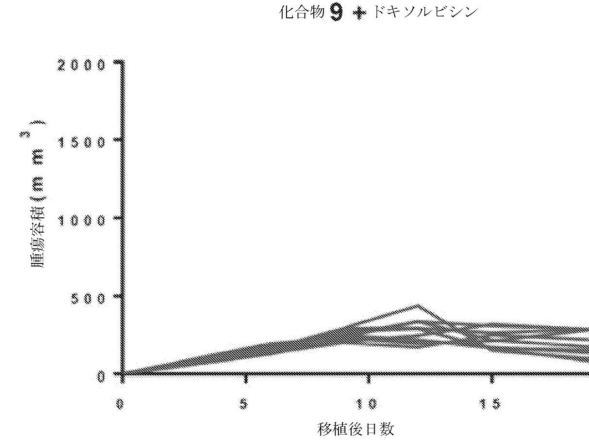
【図 9 D】

【図 9 D】



【図 9 E】

【図 9 E】



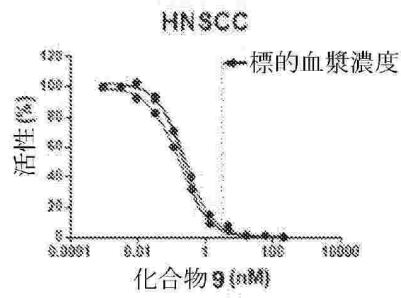
20

30

40

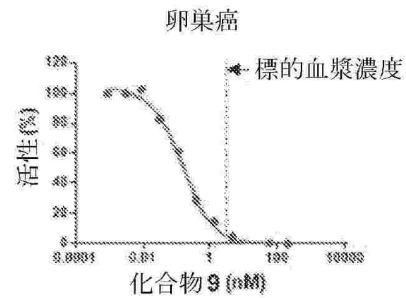
50

【図10A】
【図10A】



	IC ₅₀ (nM)
HNSCC #1	0.21
HNSCC #2	0.24
HNSCC #3	0.17

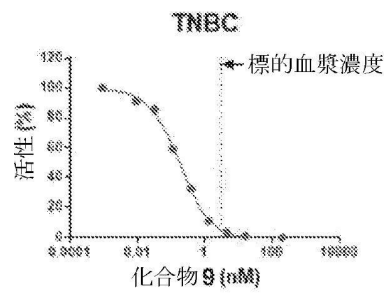
【図10B】
【図10B】



	IC ₅₀ (nM)
卵巢 #1	0.14
卵巢 #2	0.16

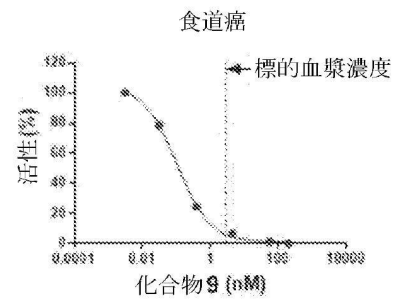
10

【図10C】
【図10C】



	IC ₅₀ (nM)
TNBC #1	0.18

【図10D】
【図10D】



	IC ₅₀ (nM)
食道 #1	0.10

20

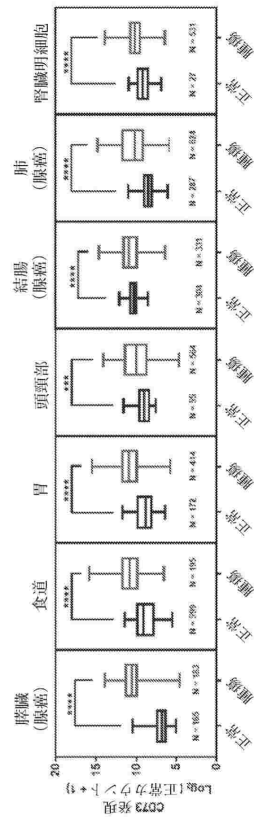
30

40

50

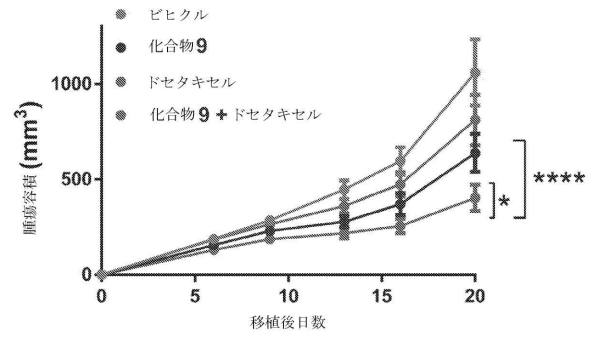
【図 1 1】

【図 1 1】



【図 1 2 A】

【図 1 2 A】

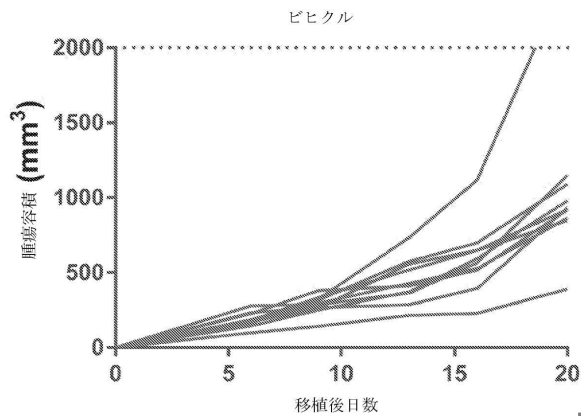


10

20

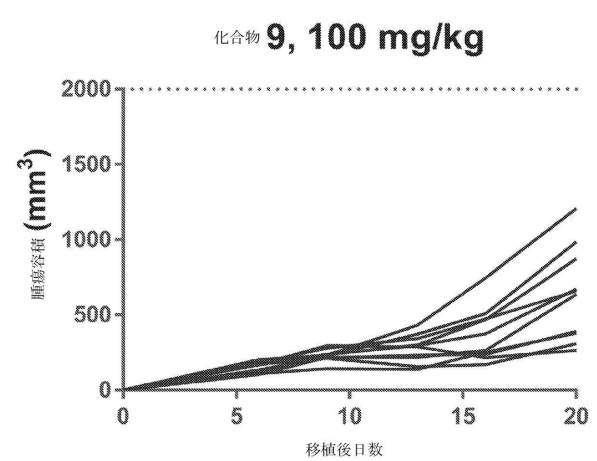
【図 1 2 B】

【図 1 2 B】



【図 1 2 C】

【図 1 2 C】



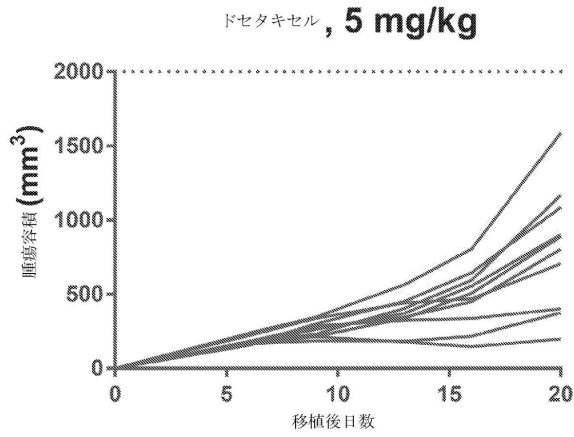
30

40

50

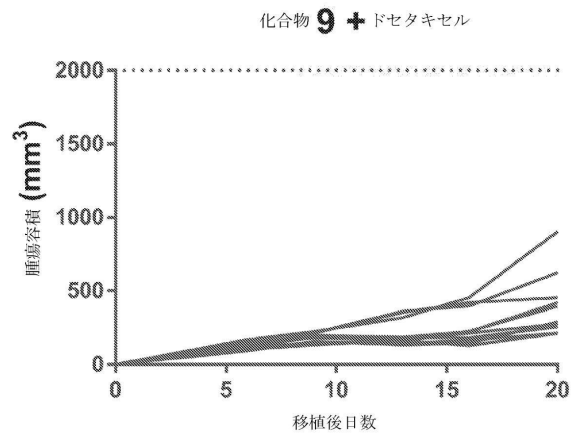
【図 1 2 D】

【図 1 2 D】



【図 1 2 E】

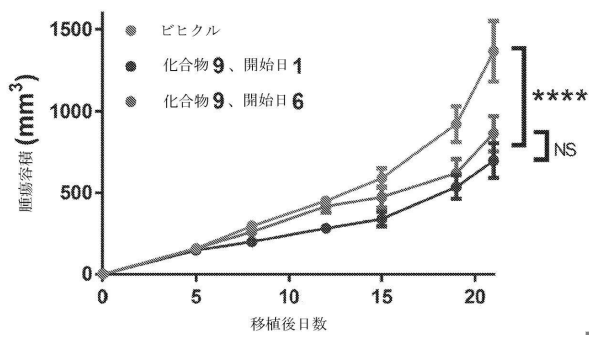
【図 1 2 E】



10

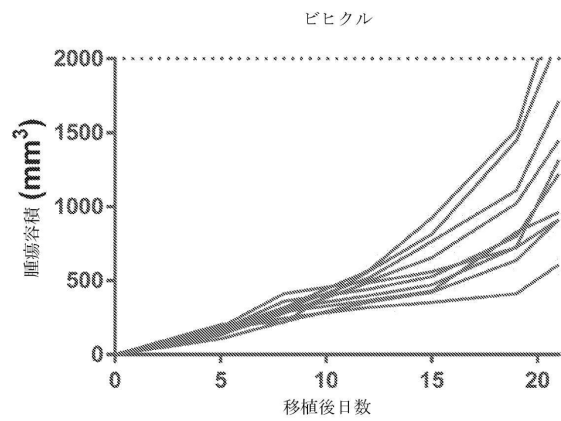
【図 1 3 A】

【図 1 3 A】



【図 1 3 B】

【図 1 3 B】



20

30

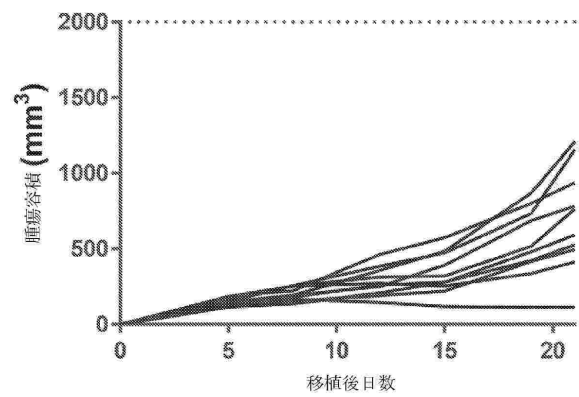
40

50

【図 1 3 C】

【図 1 3 C】

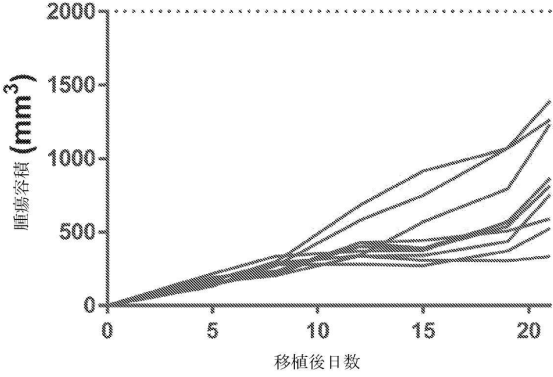
化合物 9、100 mg/kg, 開始日 1



【図 1 3 D】

【図 1 3 D】

化合物 9、100 mg/kg, 開始日 6



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/706 (2006.01)	A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チェン, リジン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, プランアーリッジ アベニュー 1
9 5 0 0, アpartment 3 2 1 1

(72)発明者 ビレドー, ローランド ジョセフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 5 1, サンタ クララ, ブッチャー ドライブ 3 4 9 1

(72)発明者 リー, ジム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 2, サンフランシスコ, オトシーゴ アベニュー 5 6

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 2 0 8 9 8 0 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 9 1 4 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 9 0 1 1 1 (WO, A 1)

特許第 7 1 3 8 3 5 1 (JP, B 2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 H

A 6 1 K

A 6 1 P

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