

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6657182号
(P6657182)

(45) 発行日 令和2年3月4日 (2020. 3. 4)

(24) 登録日 令和2年2月7日 (2020. 2. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/10 (2006. 01)

C O 7 H 19/10

C O 7 H 19/167 (2006. 01)

C O 7 H 19/167

C O 7 H 19/20 (2006. 01)

C O 7 H 19/20 C S P

A 6 1 K 31/675 (2006. 01)

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 10 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-507914 (P2017-507914)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月23日 (2015. 4. 23)
 (65) 公表番号 特表2017-513955 (P2017-513955A)
 (43) 公表日 平成29年6月1日 (2017. 6. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/027235
 (87) 国際公開番号 W02015/164573
 (87) 国際公開日 平成27年10月29日 (2015. 10. 29)
 審査請求日 平成30年4月23日 (2018. 4. 23)
 (31) 優先権主張番号 61/984, 659
 (32) 優先日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/051, 529
 (32) 優先日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

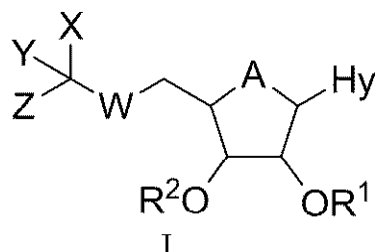
(54) 【発明の名称】 癌治療用の C D 7 3 阻害剤としてのプリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

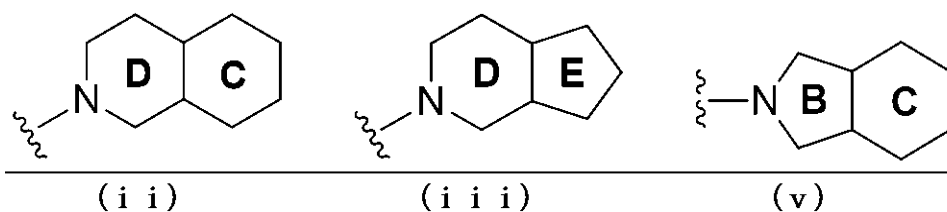
【化 1】



の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩であって、式中、

Hy は式 (i i)、(i i i)、若しくは (v)

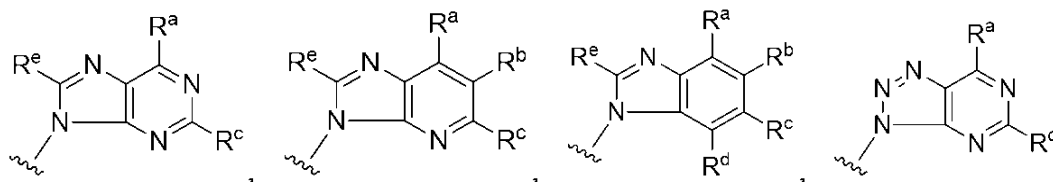
【化 2】



の2環式ヘテロ環であり、
または

Hy は下記構造から選択されるか、

【化3】

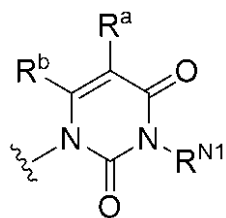


10

または

Hy は下記構造であり、

【化4】



20

環Bは、それぞれが任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1若しくは2の置換基によって置換されていてもよい5員ヘテロシクロアルキル環または5員ヘテロアリール環であり、

環Cは、それぞれが任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、3、若しくは4の置換基によって置換されていてもよい6員アリール環、6員ヘテロアリール環、6員シクロアルキル環、または6員ヘテロシクロアルキル環であり、

環Dは、任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、3、または4の置換基によって置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル環であり、

30

環Eは、それぞれが任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよい5員シクロアルキル環、5員ヘテロシクロアルキル環、または5員ヘテロアリール環であり、

AはO、S、 NR^f 、または CH_2 であり、

WはOまたはSであり、

Xは、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ 、または任意選択で、ハロ、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $C(O)N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $C(O)OH$ 、及び $C(O)O(C_{1-4}アルキル)$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基であり、

40

YはH、 Cy^1 、 C_{1-4} アルキル、または $-C(O)OR^9$ であり、但し、前記 C_{1-4} アルキルは、任意選択で、 Cy^1 、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

50

Zは - C (O) O R ¹⁰ または - P (O) (O R ¹¹) (O R ¹²) であり、

R ¹ 及び R ² は共に H であり、

R ³ は、H、C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₁₋₆ ハロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール、C ₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール - C ₁₋₄ アルキル、C ₃₋₁₀ シクロアルキル - C ₁₋₄ アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル、及び (4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキルであり、但し、前記 C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₆₋₁₀ アリール、C ₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール - C ₁₋₄ アルキル、C ₃₋₁₀ シクロアルキル - C ₁₋₄ アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル、及び (4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキルは、それぞれが任意選択で、ハロ、C ₁₋₄ アルキル、C ₁₋₄ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C (O) R^{b2}、C (O) NR^{c2}R^{d2}、C (O) OR^{a2}、OC (O) R^{b2}、OC (O) NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C (O) R^{b2}、NR^{c2}C (O) OR^{a2}、NR^{c2}C (O) NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S (O) R^{b2}、NR^{c2}S (O)₂R^{b2}、NR^{c2}S (O)₂NR^{c2}R^{d2}、S (O) R^{b2}、S (O) NR^{c2}R^{d2}、S (O)₂R^{b2}、及び S (O)₂NR^{c2}R^{d2} から独立に選択される 1、2、3 または 4 の置換基によって置換されていてもよく、

R ⁴ 及び R ⁵ はそれぞれ独立に、H、- NR^AR^B、- OR^C、C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₆₋₁₀ アリール、C ₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール - C ₁₋₄ アルキル、C ₃₋₁₀ シクロアルキル - C ₁₋₄ アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル、及び (4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキルから選択され、但し、前記 C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₆₋₁₀ アリール、C ₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール - C ₁₋₄ アルキル、C ₃₋₁₀ シクロアルキル - C ₁₋₄ アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル、及び (4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキルは、それぞれが任意選択で、ハロ、C ₁₋₄ アルキル、C ₁₋₄ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C (O) R^{b3}、C (O) NR^{c3}R^{d3}、C (O) OR^{a3}、OC (O) R^{b3}、OC (O) NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C (O) R^{b3}、NR^{c3}C (O) OR^{a3}、NR^{c3}C (O) NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S (O) R^{b3}、NR^{c3}S (O)₂R^{b3}、NR^{c3}S (O)₂NR^{c3}R^{d3}、S (O) R^{b3}、S (O) NR^{c3}R^{d3}、S (O)₂R^{b3}、及び S (O)₂NR^{c3}R^{d3} から独立に選択される 1、2、3、または 4 の置換基によって置換されていてもよく、

R ⁶ は C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₆₋₁₀ アリール、C ₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール - C ₁₋₄ アルキル、C ₃₋₁₀ シクロアルキル - C ₁₋₄ アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル、または (4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキルであり、

R ⁷ 及び R ⁸ はそれぞれ独立に、H並びに、任意選択で、ハロ、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C (O) R^{b4}、C (O) NR^{c4}R^{d4}、C (O) OR^{a4}、OC (O) R^{b4}、OC (O) NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C (O) R^{b4}、NR^{c4}C (O) OR^{a4}、NR^{c4}C (O) NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S (O) R^{b4}、NR^{c4}S (O)₂R^{b4}、NR^{c4}S (O)₂NR^{c4}R^{d4}、S (O) R^{b4}、S (O) NR^{c4}R^{d4}、S (O)₂R^{b4}、及び S (O)₂NR^{c4}R^{d4} から独立に選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されていてもよい C ₁₋₆ アルキルから選択され、

R ⁹ は H または C ₁₋₄ アルキルであり、

R ¹⁰ は、H、C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆ アルキニル、C ₁₋₆ ハロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール、C ₃₋₁₀ シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C ₆₋₁₀ アリール - C ₁₋₄ アルキル、C ₃₋₁₀ シクロアルキル - C ₁₋₄ アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C ₁₋₄ アルキル、及び (4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C ₁₋₄ アルキルであり、但し、前記 C ₁₋₆ アルキル、C ₂₋₆ アルケニル、C ₂₋₆

10

20

30

40

50

アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、(5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキルは、それぞれが任意選択で、ハ口、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハ口アルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立に選択される1、2、3、または4の置換基によって置換されていてもよく、

10

R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に、H並びに、任意選択で、ハ口、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から独立に選択される1、2、または3の置換基によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選択され、

R^A はHまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^B は C_{1-6} アルキルまたは- $C(O)(C_{1-6}$ アルキル)であり、

R^C はHまたは C_{1-6} アルキルであり、

20

R^{N1} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、または5～10のヘテロアリールであり、

R^{N2} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、または5～10のヘテロアリールであり、

R^a は、 Cy^2 、H、ハ口、 C_{1-4} アルキル、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、または $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ であり、但し、前記 C_{1-4} アルキルは、任意選択で、 Cy^2 によって置換されていてもよく

R^b は、Hまたはハ口であり、

R^c は、 Cy^2 、ハ口、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハ口アルキル、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、または $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ であり、但し、前記 C_{1-4} アルキルは、任意選択で、 Cy^2 、H、ハ口、 C_{1-4} ハ口アルキル、CN、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、及び $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ から独立に選択される1、2、または3の置換基によって置換されていてもよく、

30

R^d は、ハ口またはCNであり、

R^e 及び R^z はそれぞれ独立に、H、ハ口、及び C_{1-4} アルキルより選択され、

R^f は、H、 C_{1-4} アルキル、または- $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)であり、

40

各 Cy^1 及び Cy^2 は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、または4～10員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、それらの基はそれぞれ、ハ口、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハ口アルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、及び $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ から独立に選択される1、2、3、若しくは4の置換基によって置換され、

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{d5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 、 R^{d6} 、 R^{a7} 、 R^{b7} 、

50

R^{c7} 、 R^{d7} 、 R^{a8} 、 R^{b8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル-、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-から独立に選択され、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル-、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-は、任意選択で、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、3、4、または5の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c1} 及び R^{d1} が、 R^{c1} 及び R^{d1} が結合する N 原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c2} 及び R^{d2} が、 R^{c2} 及び R^{d2} が結合する N 原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは任意の R^{c3} 及び R^{d3} が、 R^{c3} 及び R^{d3} が結合する N 原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選

10

20

30

40

50

択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c4} 及び R^{d4} が、 R^{c4} 及び R^{d4} が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c5} 及び R^{d5} が、 R^{c5} 及び R^{d5} が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c6} 及び R^{d6} が、 R^{c6} 及び R^{d6} が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9}

10

20

30

40

50

、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c7} 及び R^{d7} が、 R^{c7} 及び R^{d7} が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、

あるいは、任意の R^{c8} 及び R^{d8} が、 R^{c8} 及び R^{d8} が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、但し、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換されていてもよく、及び

各 R^{a9} 、 R^{b9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} はH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、及び C_{2-4} アルキニルから独立に選択され、但し、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、及び C_{2-4} アルキニルは、任意選択で、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、または3の置換基によって置換されていてもよい

10

20

30

40

50

前記化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

X が、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、または任意選択で、ハロ、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)OH$ 、若しくは $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)によって置換されていてもよい5員ヘテロアリアル基である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

Y が、Hまたは、任意選択で Cy^1 、 OR^{a1} 、若しくは $C(O)OR^{a1}$ によって置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 4】

R^e が H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

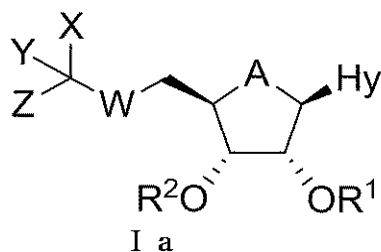
R^z が H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

(a) 式 I a

20

【化 5】

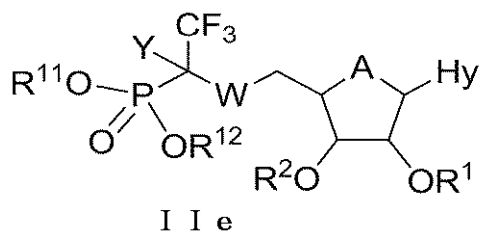
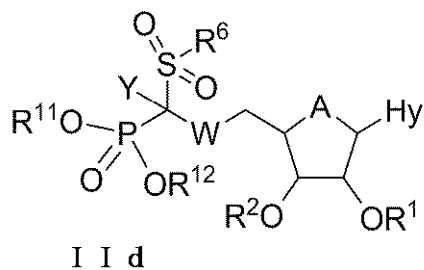
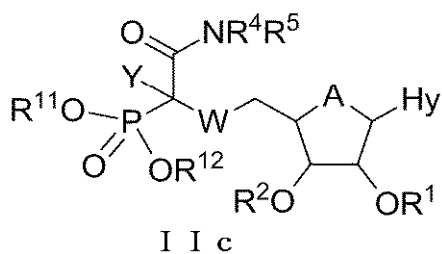
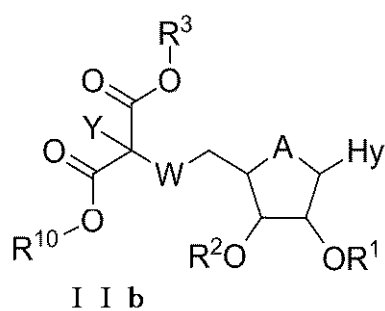
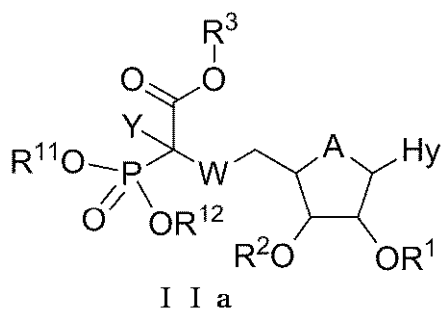


または

(b) 式 I I a、I I b、I I c、I I d、若しくはI I e

30

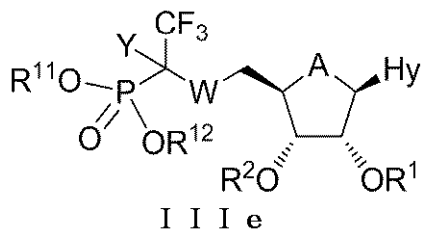
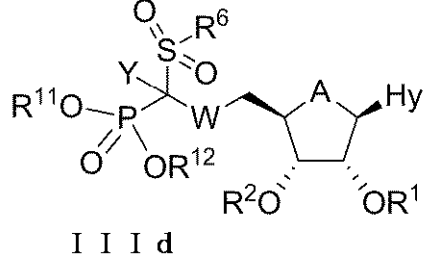
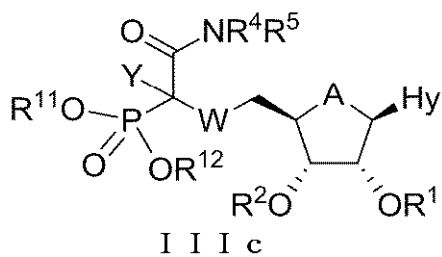
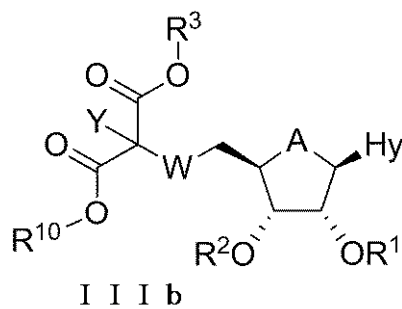
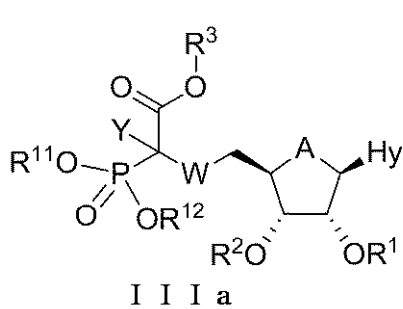
【化6】



または

(c) 式 III a、III b、III c、III d、若しくは III e

【化7】



または

(d) 式 IV a、IV b、IV c、IV d、若しくは IV e

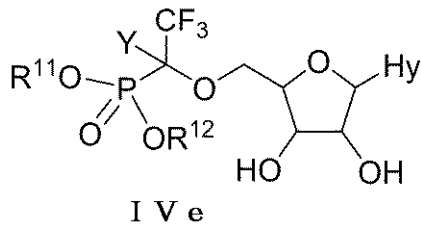
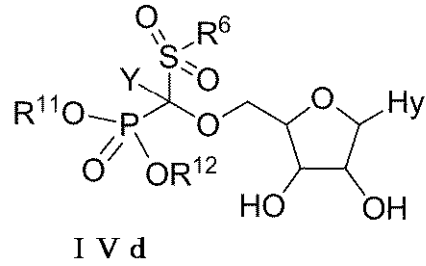
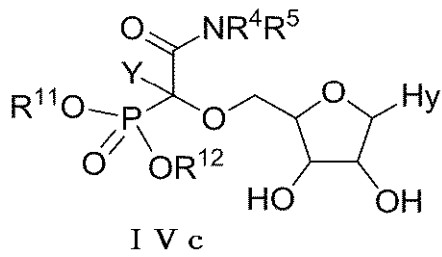
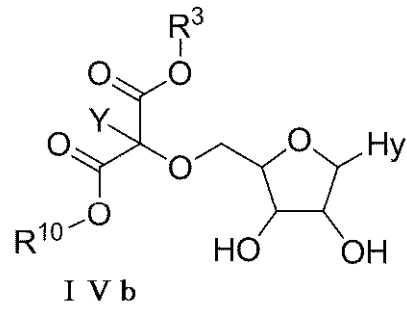
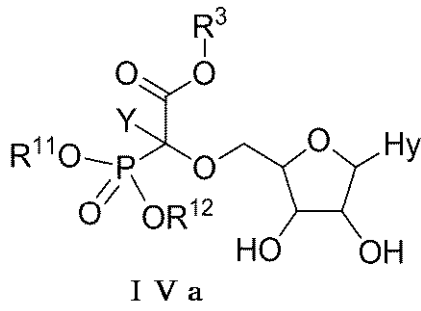
10

20

30

40

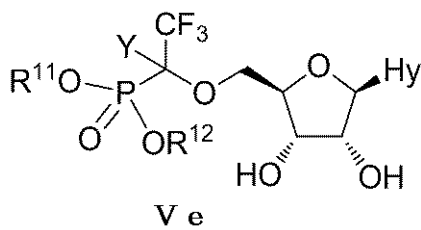
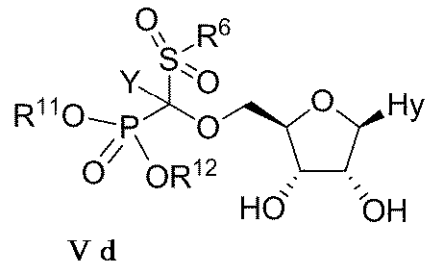
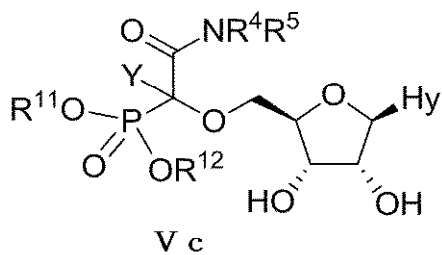
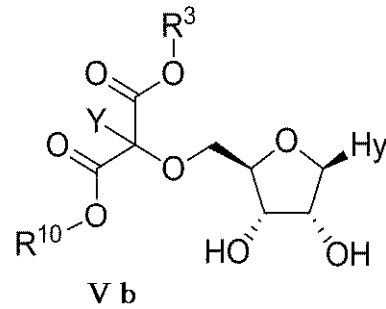
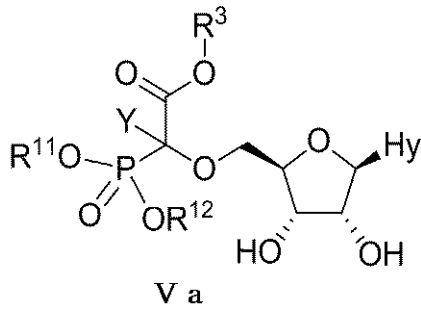
【化 8】



または

(e) 式 V a、V b、V c、V d、若しくは V e

【化 9】



を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

((R) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキ

50

50

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

50

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(2-クロロ-6-(エチルアミノ)-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)-2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((R))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-ベンズアミド-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-ベンズアミド-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((R))-1-(((2S, 3R, 4S, 5S))-5-(6-アミノ-2-メチル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2S, 3R, 4S, 5S))-5-(6-アミノ-2-メチル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

2-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(2, 6-ジメチル-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)-2-ホスホノ酢酸、

((R))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-ベンジル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-ベンジル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((R))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-フェニル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-フェニル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((R))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(3, 5-ジフルオロフェニル))-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(3, 5-ジフルオロフェニル))-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((R))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(トリフルオロメチル))-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(トリフルオロメチル))-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

(1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(メチルチオ))-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((R))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ))-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸、

((S))-1-(((2R, 3S, 4R, 5R))-5-(6-アミノ-2-(エチルチオ))-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

10

20

30

40

50

50

H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸、

((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸、

((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸、

((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - (アミノメチル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸、

((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - (アミノメチル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン酸、

2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 2 - ヨード - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(S) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨード - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(R) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨード - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (6 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - ヨード - 9 H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(R) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(S) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(R) - 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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

(S) - 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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

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

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

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - メチル - 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) - 2 - ホスホノ酢酸、

((R) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

((S) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

2 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸、

10

((R) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - ブロモ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

((S) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - ブロモ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

((R) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - シアノ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

20

((S) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - シアノ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

2 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) マロン酸、

((R) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

((S) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

30

(1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (7 - アミノ - 5 - クロロ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

(1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (7 - アミノ - 5 - ブロモ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

((R) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

40

((S) - 1 - (((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸、

(R) - 3 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 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) - 4 - エトキシ - 4 - オキソ - 3 - ホスホノブタン酸、

(S) - 3 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 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) - 4 - エトキシ - 4 - オキソ - 3 - ホスホノブタン酸、

50

(2R) - 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, 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(ヒドロキシ)ホスホリル)プロパン酸エチル、

(2S) - 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, 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(ヒドロキシ)ホスホリル)プロパン酸エチル、

((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (5, 6 - ジクロロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸、

((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (5, 6 - ジクロロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸、

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

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

2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)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)マロン酸、

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

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

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

((R) - 1 - ((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, 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、

((S) - 1 - ((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, 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、

(1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸、

(1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸、

(1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸、

(1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピ

10

20

30

40

50

リミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキシエチル)ホスホン酸、

(1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - (シクロペンチルアミノ) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキシエチル)ホスホン酸、

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

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、

2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)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)マロン酸、

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

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, 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 - フルオロベンジル)マロン酸、

2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (シクロプロピルメチル)マロン酸、

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

((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (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) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ホスホン酸、及び

((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (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) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ホスホン酸

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または前記のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、及び任意に薬学的に許容される担体を含んでもよい、医薬組成物。

【請求項 9】

少なくとも 1 種の、追加の薬学的に活性な薬剤を更に含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、CD73 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な CD73 の阻害剤、それらの調製方法、これらの阻害剤を含有する医薬組成物、並びに CD73 によって媒介される癌及び他の疾患の治療におけるそれらの使用を対象とする。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

CD73すなわちエクト-5'-ヌクレオチダーゼ(5'-NT)は、多くの組織において発現され、グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)結合を介して細胞膜に固定され、エクト酵素活性を有し、シグナル伝達の一翼を担っている。CD73の主たる機能は、細胞外ヌクレオチド(例えば、5-AMP)をそれらの対応するヌクレオシド(例えば、アデノシン)へと転化させることである。CD73は細胞外空間において、ヌクレオシド、特にアデノシンを産生し、ニューロンのシグナル伝達、血管灌流、薬物代謝及び免疫応答を調節する、並びに抗炎症能力及び免疫抑制能力を有すると考えられている。

【0003】

10

アデノシンは、心血管系(血管拡張因子及び心臓降圧因子として)、中枢神経系(CNS)(鎮静、抗不安及び抗てんかん作用を誘導)、呼吸器系(気管支収縮を誘導)、腎臓(低濃度で血管収縮を、高用量で血管拡張を誘導する二相性作用を有する)、脂肪細胞(脂肪分解を阻害する)、血小板(抗凝集因子として)、及び細胞外アデノシンが様々な免疫細胞に作用して抗炎症作用を媒介する免疫系を含む、多様な生理学的機能の内因性調節因子である。アデノシンはまた、様々な組織における線維症(過剰なマトリクス産生)を促進する。

【0004】

CD73は、いくつかの種類の癌細胞並びに、制御性T細胞(Treg)及び骨髄由来制御細胞(MDSC)を含む免疫細胞の表面上で高度に発現される。化学療法または他のストレスのかかる条件に屈しようとしている悪性細胞から多量に放出されたATPは速やかにアデノシンに転化され、このアデノシンは腫瘍の微小環境中に蓄積する。アデノシン受容体を活性化することにより、腫瘍内アデノシンは、癌細胞が免疫監視機構から逃れることに対して有利に働き、従って腫瘍の進行を促進する。CD73を標的とすることは、抗癌療法の有効性を増進させる有望な方法を示し、腫瘍の進行を制限し、様々な癌を治療するための新たな治療方法を提供する。CD73のより高い発現レベルは、腫瘍の血管新生、侵襲性、化学療法に対する抵抗性、及び転移、並びに乳癌を始めとする癌における患者のより短い存命期間と関連する。CD73阻害剤は、腫瘍の進行及び転移を制御するために用いることができる。

20

【0005】

30

CD73の阻害は結果としてアデノシンを低減することから、CD73阻害剤は、アデノシン並びに、A₁、A_{2A}、A_{2B}及びA₃を含むアデノシン受容体に対するアデノシンの作用によって媒介される疾患または障害の治療に用いることができる。従って、CD73阻害剤は、免疫応答を増進させる、免疫を増進させる、及び炎症を増大させるためのみならず、うつ病及びパーキンソン病を含む神経、神経変性、並びにCNSの障害及び疾患、脳及び心臓の虚血疾患、睡眠障害、線維症、免疫及び炎症性疾患、並びに癌を含む、広範囲の疾病の治療に用いることができる。

免疫、炎症及び癌におけるアデノシン及びCD73の役割に関する総説については、非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；及び非特許文献4を参照されたい。

【先行技術文献】

40

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Antoniolisら, 2013, Nature Rev., 13: 842-857

【非特許文献2】Regateiroら, 2012, Clin. Exp. Immunol., 171: 1-7

【非特許文献3】Sorrentinoら, 2013, OncoImmunol., 2: e22448, doi: 10.4161/onci.22448

【非特許文献4】Allardら, 2012, J. Biomed. Biotechnol., 論文ID 485156, 8ページ, doi: 10.1155/2012/48

50

5 1 5 6

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

C D 7 3 が疾患の病因論において果たす役割の観点から、癌を始めとする疾患の治療用の、新規なC D 7 3の阻害剤に対するニーズがある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

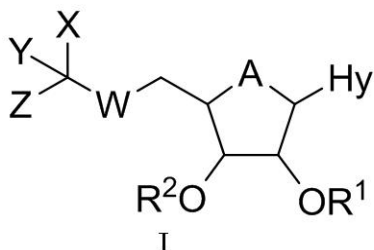
本明細書に記載の化合物、及び薬学的に許容されるそれらの組成物は、本明細書に更に記載される多様な癌及び他の疾患の治療に有用な、有効なC D 7 3の阻害剤である。

10

【0009】

本明細書においては、C D 7 3を阻害する式I

【化1】



20

の化合物または薬学的に許容されるそれらの塩、但し式中、構成する変項は以後の本明細書中で定義される、が提供される。

【0010】

本明細書においては、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が更に提供される。

【0011】

本明細書においては、C D 7 3を、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩と接触させることを含む、C D 7 3の阻害方法が更に提供される。

【0012】

本明細書においては、患者に対して、治療上有効な量の本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、癌などの疾患の治療方法が更に提供される。

30

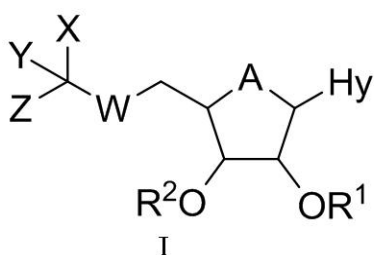
【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の化合物

本発明は、式I

【化2】

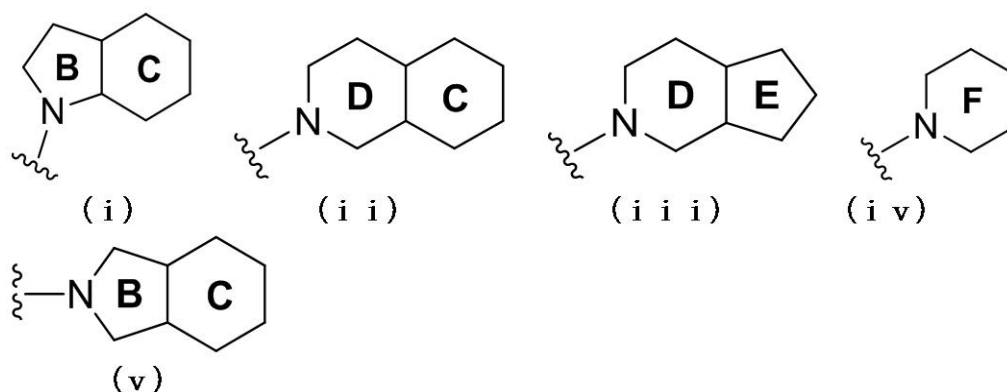


40

の化合物あるいは薬学的に許容されるその塩であって、式中、

Hyは式(i)、(ii)、(iii)、(iv)、若しくは(v)

【化 3】



10

の単環式または2環式ヘテロ環であり、

環Bは、それぞれが任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1若しくは2の置換基によって置換される5員ヘテロシクロアルキル環または5員ヘテロアリール環であり、

環Cは、それぞれが任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、3、若しくは4の置換基によって置換される6員アリール環、6員ヘテロアリール環、6員シクロアルキル環、または6員ヘテロシクロアルキル環であり、

20

環Dは、任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、3、または4の置換基によって置換される6員ヘテロシクロアルキル環であり、

環Eは、それぞれが任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される5員シクロアルキル環、5員ヘテロシクロアルキル環、または5員ヘテロアリール環であり、

環Fは、任意選択で、オキソ、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及び R^z から独立に選択される1、2、3、4、または5の置換基によって置換される6員ヘテロシクロアルキル環であり、

30

AはO、S、 NR^f 、または CH_2 であり、

WはOまたはSであり、

Xは、 C_{1-4} ハロアルキル、 $C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-P(O)(OR^7)(OR^8)$ 、または任意選択で、ハロ、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $C(O)OH$ 、及び $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される5～6員ヘテロアリール基であり、

YはH、 Cy^1 、 C_{1-4} アルキル、または $C(O)OR^9$ であり、但し、上記 C_{1-4} アルキルは、任意選択で、 Cy^1 、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換され、

40

Zは $-C(O)OR^{10}$ または $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)OR^{13a}$ 、及び $-C(O)R^{13b}$ から選択され、

50

R^3 は、 H 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、及び $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、但し、上記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、及び $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキルは、それぞれが任意選択で、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $S(O)R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から独立に選択される 1、2、3 または 4 の置換基によって置換され、

10

R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に、 H 、 $-NR^A R^B$ 、 $-OR^C$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、及び $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキルから選択され、但し、上記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、及び $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキルは、それぞれが任意選択で、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $S(O)R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から独立に選択される 1、2、3、または 4 の置換基によって置換され、

20

30

R^6 は $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、 H 並びに、任意選択で、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $S(O)R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から独立に選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択され、

40

R^9 は H または $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、

R^{10} は、 H 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) - $C_{1 \sim 4}$ アルキル、及び $(4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル) - $C_{1 \sim 4}$ アルキルは、それぞれが任意選択で、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $S(O)R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から独立に選択される 1、2、3、または 4 の置換基によって置換され、

50

3 ~ 10 シクロアルキル - C₁ ~ 4 アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C₁ ~ 4 アルキル、及び(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ ~ 4 アルキルであり、但し、上記 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ ~ 10 アリール - C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 10 シクロアルキル - C₁ ~ 4 アルキル、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - C₁ ~ 4 アルキル、及び(4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ ~ 4 アルキルはそれぞれ、任意選択で、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a₅、SR^a₅、C(O)R^b₅、C(O)NR^c₅R^d₅、C(O)OR^a₅、OC(O)R^b₅、OC(O)NR^c₅R^d₅、NR^c₅R^d₅、NR^c₅C(O)R^b₅、NR^c₅C(O)OR^a₅、NR^c₅C(O)NR^c₅R^d₅、NR^c₅S(O)R^b₅、NR^c₅S(O)₂R^b₅、NR^c₅S(O)₂NR^c₅R^d₅、S(O)R^b₅、S(O)NR^c₅R^d₅、S(O)₂R^b₅、及び S(O)₂NR^c₅R^d₅ から独立に選択される 1、2、3、または 4 の置換基によって置換され、

10

R¹₁ 及び R¹₂ はそれぞれ独立に、H 並びに、任意選択で、ハロ、CN、OR^a₆、SR^a₆、C(O)R^b₆、C(O)NR^c₆R^d₆、C(O)OR^a₆、OC(O)R^b₆、OC(O)NR^c₆R^d₆、NR^c₆R^d₆、NR^c₆C(O)R^b₆、NR^c₆C(O)OR^a₆、NR^c₆C(O)NR^c₆R^d₆、NR^c₆S(O)R^b₆、NR^c₆S(O)₂R^b₆、NR^c₆S(O)₂NR^c₆R^d₆、S(O)R^b₆、S(O)NR^c₆R^d₆、S(O)₂R^b₆、及び S(O)₂NR^c₆R^d₆ から独立に選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換される C₁ ~ 6 アルキルから選択され、

20

各 R¹₃^a は、H、C₁ ~ 4 アルキル、及びフェニルから独立に選択され、

各 R¹₃^b は、H、C₁ ~ 4 アルキル、及びフェニルから独立に選択され、

R^A は H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

R^B は C₁ ~ 6 アルキルまたは -C(O)(C₁ ~ 6 アルキル)であり、

R^C は H または C₁ ~ 6 アルキルであり、

R^N₁ は、C₁ ~ 6 アルキル、C₆ ~ 10 アリール、または 5 ~ 10 のヘテロアリールであり、

R^N₂ は、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₆ ~ 10 アリール、または 5 ~ 10 のヘテロアリールであり、

30

R^a、R^b、R^c、及び R^d はそれぞれ独立に、Cy²、H、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、CN、OR^a₇、SR^a₇、C(O)R^b₇、C(O)NR^c₇R^d₇、C(O)OR^a₇、OC(O)R^b₇、OC(O)NR^c₇R^d₇、NR^c₇R^d₇、NR^c₇C(O)R^b₇、NR^c₇C(O)OR^a₇、NR^c₇C(O)NR^c₇R^d₇、NR^c₇S(O)R^b₇、NR^c₇S(O)₂R^b₇、NR^c₇S(O)₂NR^c₇R^d₇、S(O)R^b₇、S(O)NR^c₇R^d₇、S(O)₂R^b₇、及び S(O)₂NR^c₇R^d₇ から選択され、但し、上記 C₁ ~ 4 アルキルは、任意選択で、Cy²、H、ハロ、C₁ ~ 4 ハロアルキル、CN、OR^a₇、SR^a₇、C(O)R^b₇、C(O)NR^c₇R^d₇、C(O)OR^a₇、OC(O)R^b₇、OC(O)NR^c₇R^d₇、NR^c₇R^d₇、NR^c₇C(O)R^b₇、NR^c₇C(O)OR^a₇、NR^c₇C(O)NR^c₇R^d₇、NR^c₇S(O)R^b₇、NR^c₇S(O)₂R^b₇、NR^c₇S(O)₂NR^c₇R^d₇、S(O)R^b₇、S(O)NR^c₇R^d₇、S(O)₂R^b₇、及び S(O)₂NR^c₇R^d₇ から独立に選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換され、

40

R^e 及び R^z はそれぞれ独立に、H、ハロ、及び C₁ ~ 4 アルキルより選択され、

R^f は、H、C₁ ~ 4 アルキル、または -C(O)(C₁ ~ 4 アルキル)であり、

各 Cy¹ 及び Cy² は、C₆ ~ 10 アリール、C₃ ~ 10 シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、または 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、それらのそれぞれは、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 4 シアノアルキル、CN、NO₂、OR^a₈、SR^a₈、C(O)R^b₈、C(O)NR^c₈R^d₈、C(

50

$O)OR^a8$ 、 $OC(O)R^b8$ 、 $OC(O)NR^c8R^d8$ 、 NR^c8R^d8 、 $NR^c8C(O)R^b8$ 、 $NR^c8C(O)OR^a8$ 、 $NR^c8C(O)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8S(O)R^b8$ 、 $NR^c8S(O)_2R^b8$ 、 $NR^c8S(O)_2NR^c8R^d8$ 、 $S(O)R^b8$ 、 $S(O)NR^c8R^d8$ 、 $S(O)_2R^b8$ 、及び $S(O)_2NR^c8R^d8$ から独立に選択される1、2、3、若しくは4の置換基によって置換され、

各 R^a1 、 R^b1 、 R^c1 、 R^d1 、 R^a2 、 R^b2 、 R^c2 、 R^d2 、 R^a3 、 R^b3 、 R^c3 、 R^d3 、 R^a4 、 R^b4 、 R^c4 、 R^d4 、 R^a5 、 R^b5 、 R^c5 、 R^d5 、 R^a6 、 R^b6 、 R^c6 、 R^d6 、 R^a7 、 R^b7 、 R^c7 、 R^d7 、 R^a8 、 R^b8 、 R^c8 、及び R^d8 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル-、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-から独立に選択され、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル-、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- C_{1-4} アルキル-、及び(4～10員ヘテロシクロアルキル)- C_{1-4} アルキル-は、任意選択で、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、ハロ、CN、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(O)R^b9$ 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 $C(O)OR^a9$ 、 $OC(O)R^b9$ 、 $OC(O)NR^c9R^d9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)NR^c9R^d9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、及び $S(O)_2NR^c9R^d9$ から独立に選択される1、2、3、4、または5の置換基によって置換されるか、

あるいは、任意の R^c1 及び R^d1 が、 R^c1 及び R^d1 が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(O)R^b9$ 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 $C(O)OR^a9$ 、 $OC(O)R^b9$ 、 $OC(O)NR^c9R^d9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)NR^c9R^d9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、及び $S(O)_2NR^c9R^d9$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(O)R^b9$ 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 $C(O)OR^a9$ 、 $OC(O)R^b9$ 、 $OC(O)NR^c9R^d9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)NR^c9R^d9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、及び $S(O)_2NR^c9R^d9$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

あるいは、任意の R^c2 及び R^d2 が、 R^c2 及び R^d2 が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(O)R^b9$ 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 $C(O)OR^a9$ 、 $OC(O)R^b9$ 、 $OC(O)NR^c9R^d9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)NR^c9R^d9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、及び $S(O)_2NR^c9R^d9$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

10

20

30

40

50

$_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

10

あるいは任意の R^c 及び R^d が、 R^c 及び R^d が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

20

あるいは、任意の R^c 及び R^d が、 R^c 及び R^d が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

30

40

あるいは、任意の R^c 及び R^d が、 R^c 及び R^d が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~6員ヘテロアリール、 C_{1-6}

50

ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

あるいは、任意の R^c 及び R^d が、 R^c 及び R^d が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成するか、

あるいは、任意の R^c 及び R^d が、 R^c 及び R^d が結合するN原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシク

10

20

30

40

50

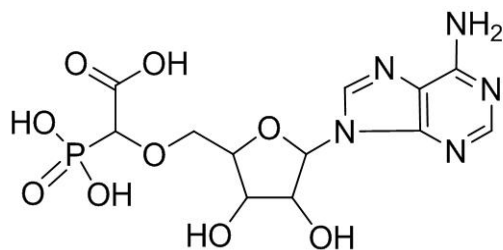
ロアルキル基を形成するか、

あるいは、任意の R^{c8} 及び R^{d8} が、 R^{c8} 及び R^{d8} が結合する N 原子と共に、4、5、6、または7員の、任意選択で、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~6員ヘテロアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、但し、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5~6員ヘテロアリールは、任意選択で、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択される1、2、若しくは3の置換基によって置換される、ヘテロシクロアルキル基を形成し、及び

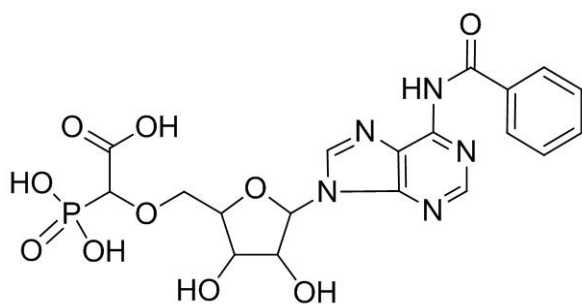
各 R^{a9} 、 R^{b9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} はH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、及び C_{2-4} アルキニルから独立に選択され、但し、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、及び C_{2-4} アルキニル、は任意選択で、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、または3の置換基によって置換される、

但し、

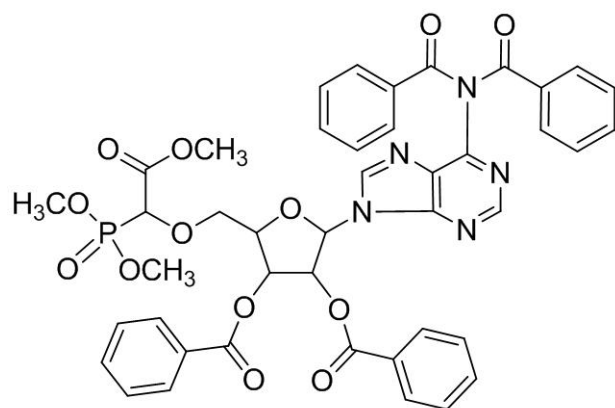
【化4】



【化5】

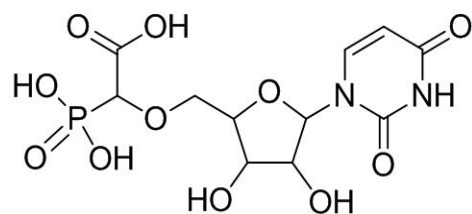


【化 6】

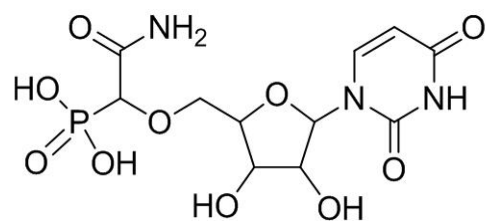


10

【化 7】

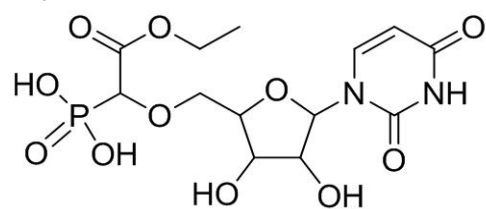


【化 8】



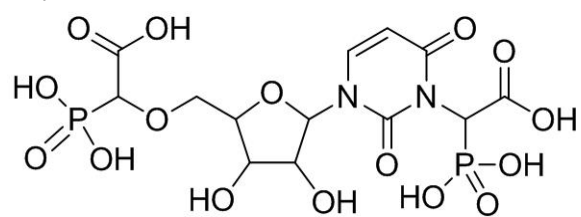
20

【化 9】



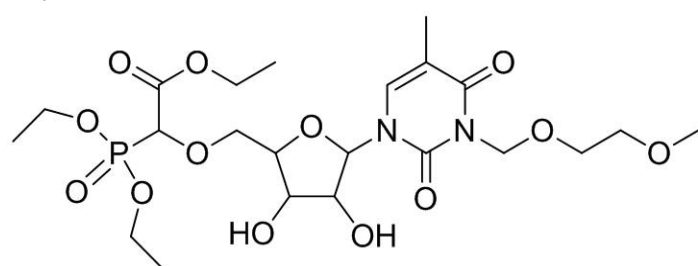
30

【化 10】

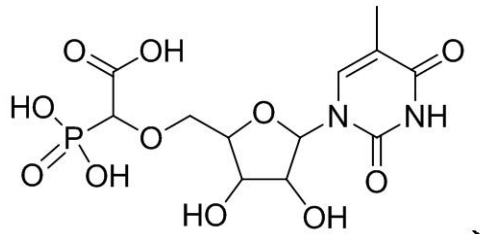


40

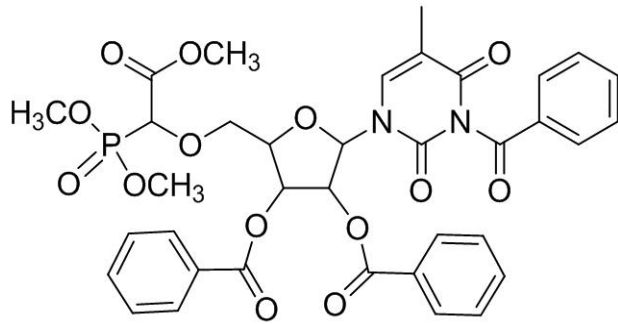
【化 11】



【化 1 2】



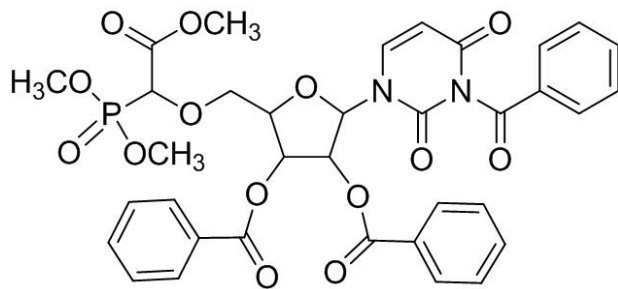
【化 1 3】



10

、及び

【化 1 4】



20

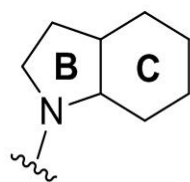
ではない上記化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0014】

いくつかの実施形態において、Hyは式(i)

30

【化 1 5】



(i)

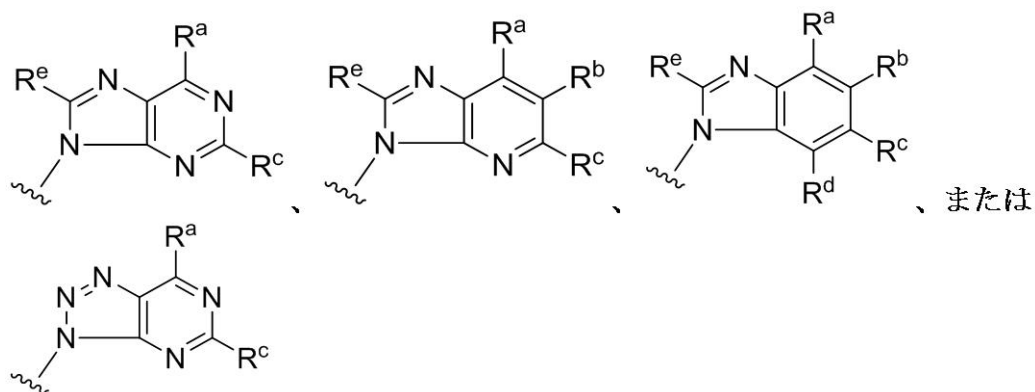
の2環式ヘテロ環である。

【0015】

いくつかの実施形態において、Hyは、

40

【化 16】



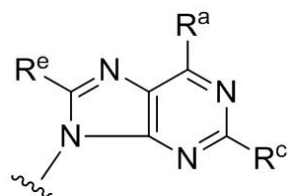
10

から選択される。

【0016】

いくつかの実施形態において、Hyは

【化 17】



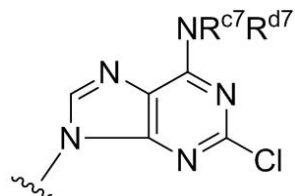
20

である。

【0017】

いくつかの実施形態において、Hyは

【化 18】



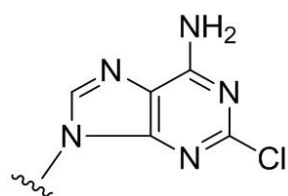
30

である。

【0018】

いくつかの実施形態において、Hyは

【化 19】



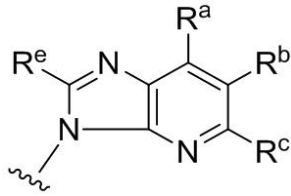
40

である。

【0019】

いくつかの実施形態において、Hyは

【化 2 0】



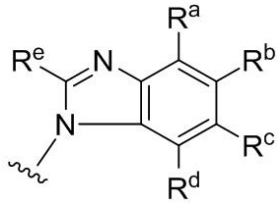
である。

【 0 0 2 0】

いくつかの実施形態において、H y は

10

【化 2 1】



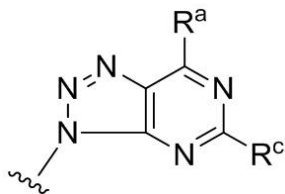
である。

【 0 0 2 1】

いくつかの実施形態において、H y は

20

【化 2 2】



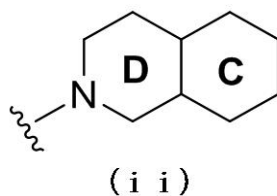
である。

【 0 0 2 2】

いくつかの実施形態において、H y は式 (i i)

30

【化 2 3】



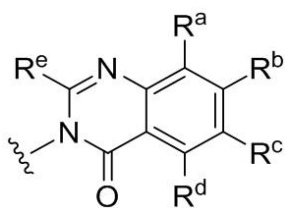
の 2 環式ヘテロ環である。

【 0 0 2 3】

いくつかの実施形態において、H y は

40

【化 2 4】



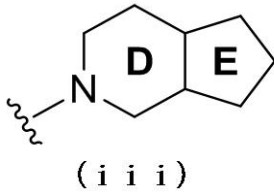
である。

【 0 0 2 4】

いくつかの実施形態において、H y は式 (i i i)

50

【化 2 5】



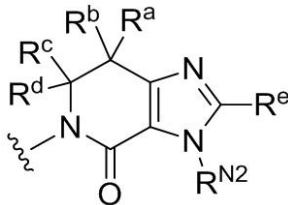
の 2 環式ヘテロ環である。

【 0 0 2 5】

いくつかの実施形態において、Hy は

10

【化 2 6】



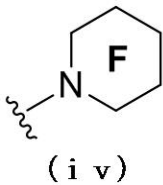
である。

【 0 0 2 6】

いくつかの実施形態において、Hy は式 (i v)

20

【化 2 7】



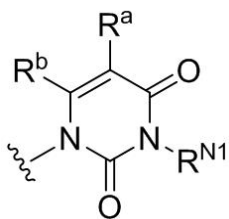
の 2 環式ヘテロ環である。

【 0 0 2 7】

いくつかの実施形態において、Hy は

【化 2 8】

30



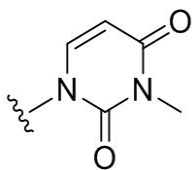
である。

【 0 0 2 8】

いくつかの実施形態において、Hy は

【化 2 9】

40



である。

【 0 0 2 9】

いくつかの実施形態において、Hy は
式 (v)

【化 3 0】



(v)

の 2 環式ヘテロ環である。

【 0 0 3 0】

いくつかの実施形態において、Hy は

【化 3 1】



である。

【 0 0 3 1】

いくつかの実施形態において、A は O である。

【 0 0 3 2】

いくつかの実施形態において、A は S である。

【 0 0 3 3】

いくつかの実施形態において、A は NR^f である。

【 0 0 3 4】

いくつかの実施形態において、A は CH_2 である。

【 0 0 3 5】

いくつかの実施形態において、W は O である。

【 0 0 3 6】

いくつかの実施形態において、W は S である。

【 0 0 3 7】

いくつかの実施形態において、 R^1 及び R^2 は共に H である。

【 0 0 3 8】

いくつかの実施形態において、X は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、または任意選択で、ハロ、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、若しくは $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) によって置換される 5 員ヘテロアリアル基である。

【 0 0 3 9】

いくつかの実施形態において、X は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ である。

【 0 0 4 0】

いくつかの実施形態において、X は $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ である。

【 0 0 4 1】

いくつかの実施形態において、X は $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ である。

【 0 0 4 2】

いくつかの実施形態において、X は C_{1-4} ハロアルキルである。

【 0 0 4 3】

いくつかの実施形態において、X は $-\text{CF}_3$ である。

【 0 0 4 4】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、Yは、Hまたは、任意選択で Cy^1 、 OR^a1 、若しくは $C(O)OR^a1$ によって置換される $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0045】

いくつかの実施形態において、YはHである。

【0046】

いくつかの実施形態において、Zは $-C(O)OR^{10}$ である。

【0047】

いくつかの実施形態において、Zは $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ である。

【0048】

いくつかの実施形態において、 R^3 はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_6 \sim 10$ アリー
ル- $C_1 \sim 4$ アルキルである。 10

【0049】

いくつかの実施形態において、 R^3 はHである。

【0050】

いくつかの実施形態において、 R^3 はエチルである。

【0051】

いくつかの実施形態において、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に、H、 $-NR^A R^B$ 、 $-OR^C$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0052】

いくつかの実施形態において、 R^6 は $C_1 \sim 6$ アルキルである。 20

【0053】

いくつかの実施形態において、 R^9 はHである。

【0054】

いくつかの実施形態において、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に、H及び $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される。

【0055】

いくつかの実施形態において、 R^{11} 及び R^{12} は共にHである。

【0056】

いくつかの実施形態において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d はそれぞれ独立に、 Cy^2 、H、ハロ、任意選択で Cy^2 または NR^c7R^d7 によって置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 OR^a7 、 SR^a7 、 NR^c7R^d7 、及び $NR^c7C(O)R^b7$ から選択される。 30

【0057】

いくつかの実施形態において、 R^a は、 Cy^2 、H、ハロ、任意選択で Cy^2 によって置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、 OR^a7 、 NR^c7R^d7 、または $NR^c7C(O)R^b7$ である。

【0058】

いくつかの実施形態において、 R^a は NR^c7R^d7 である。

【0059】

いくつかの実施形態において、 R^a は NH_2 である。 40

【0060】

いくつかの実施形態において、 R^b はHまたはハロである。

【0061】

いくつかの実施形態において、 R^c は Cy^2 、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、CN、 OR^a7 、 SR^a7 、 $C(O)R^b7$ 、 $C(O)NR^c7R^d7$ 、 $C(O)OR^a7$ 、 $OC(O)R^b7$ 、 $OC(O)NR^c7R^d7$ 、 NR^c7R^d7 、 $NR^c7C(O)R^b7$ 、 $NR^c7C(O)OR^a7$ 、 $NR^c7C(O)NR^c7R^d7$ 、 $NR^c7S(O)R^b7$ 、 $NR^c7S(O)_2R^b7$ 、 $NR^c7S(O)_2NR^c7R^d7$ 、 $S(O)R^b7$ 、 $S(O)NR^c7R^d7$ 、 $S(O)_2R^b7$ 、または $S(O)_2NR^c7R^d7$ であり、但し、上記 $C_1 \sim 4$ アルキルは、任意選択で、 Cy^2 、H、ハロ、 C_1 50

~ 4 ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換される。

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^c は、 Cy^2 、 H 、ハロ、任意選択で Cy^2 若しくは NR^cR^d によって置換される C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、または SR^a である。

10

【0063】

いくつかの実施形態において、 R^c は、 Cy^2 、ハロ、任意選択で Cy^2 若しくは NR^cR^d によって置換される C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、または SR^a である。

【0064】

いくつかの実施形態において、 R^c はハロである。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R^c は Cl である。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R^d はハロまたは CN である。

20

【0067】

いくつかの実施形態において、 R^e は H である。

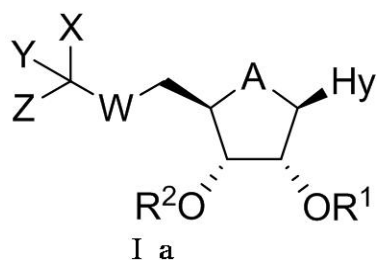
【0068】

いくつかの実施形態において、 R^z は H である。

【0069】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I a

【化 3 2】



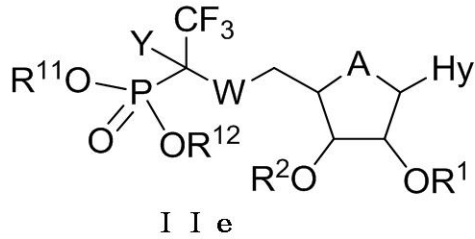
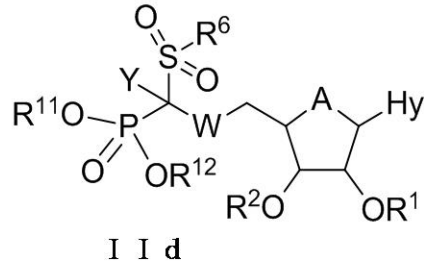
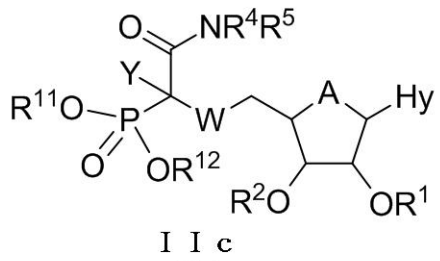
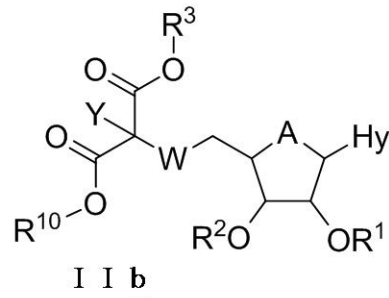
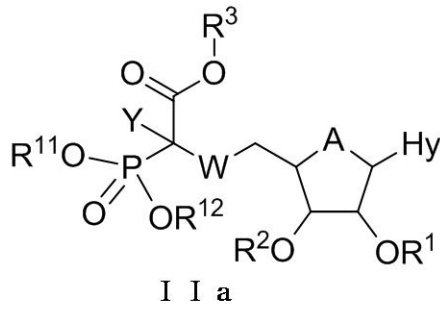
30

を有する。

【0070】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 I I a、I I b、I I c、I I d、または I I e

【化 3 3】

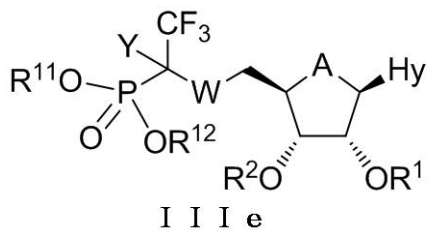
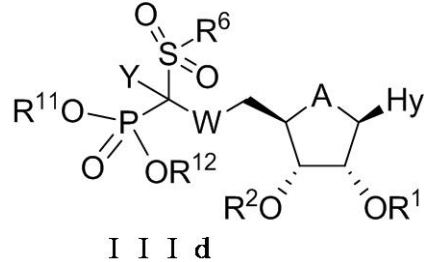
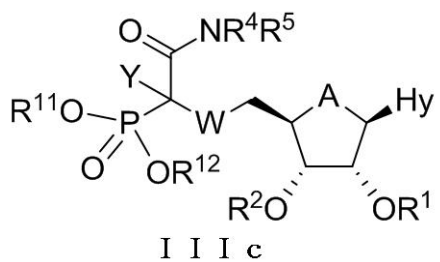
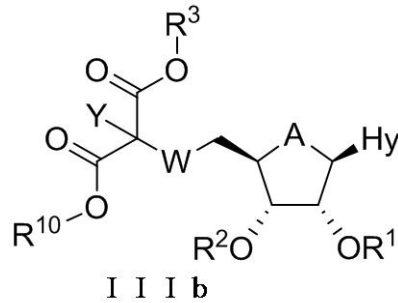
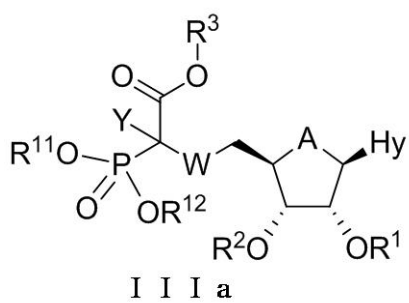


を有する。

【 0 0 7 1】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 I I I a、I I I b、I I I c、I I I d、または I I I e

【化 3 4】

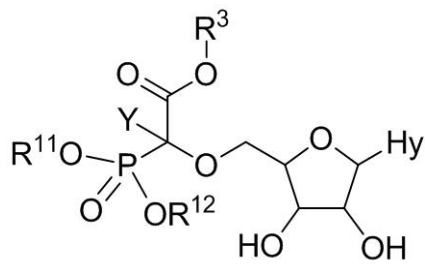


を有する。

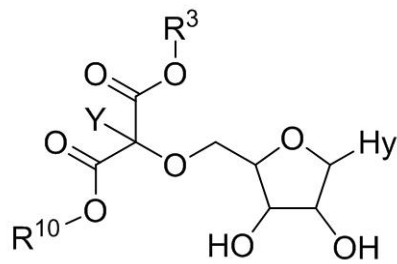
【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 I V a、I V b、I V c、I V d、または I V e

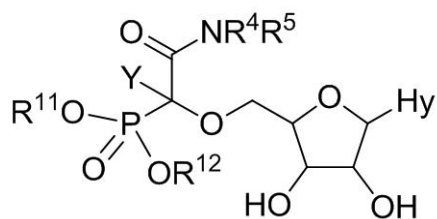
【 化 3 5 】



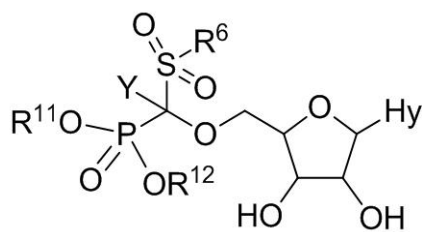
I V a



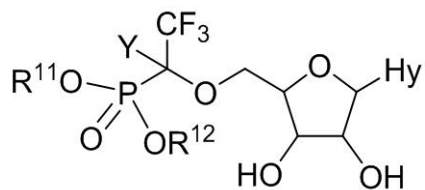
I V b



I V c



I V d



I V e

を有する。

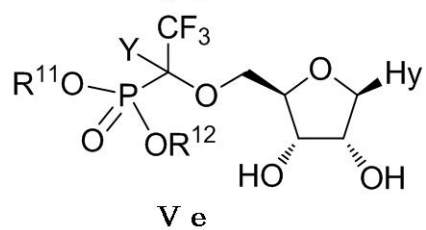
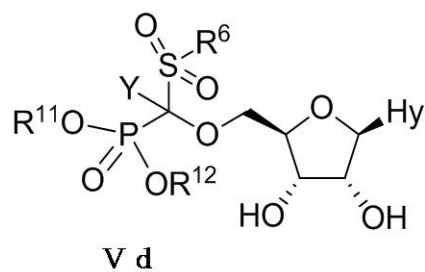
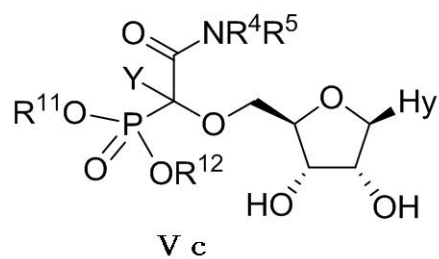
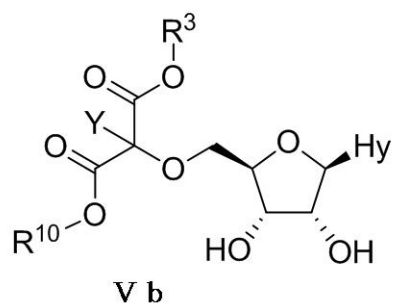
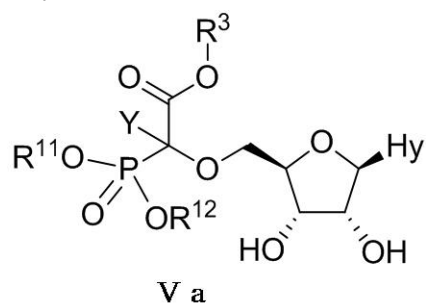
【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 V a、V b、V c、V d、または V e

10

20

【化 3 6】



10

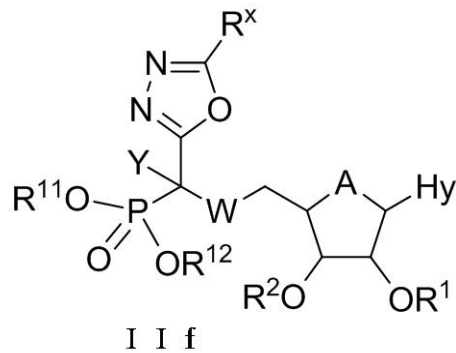
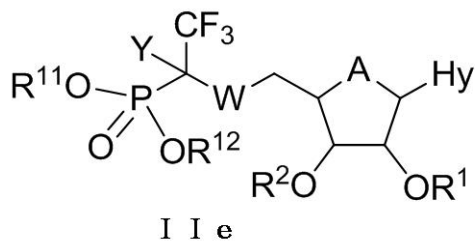
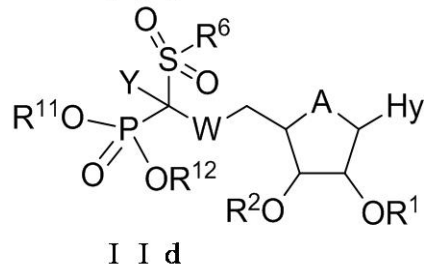
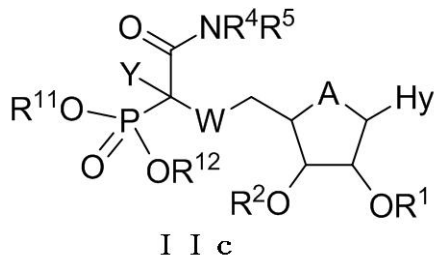
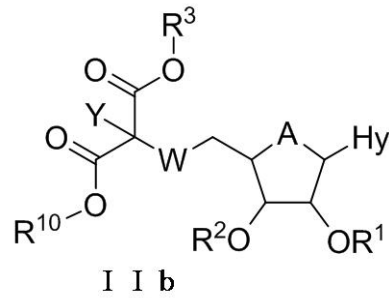
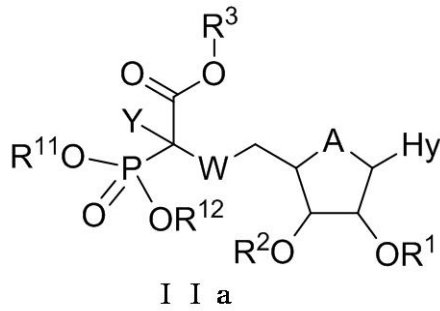
20

を有する。

【 0 0 7 4】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 I I a、I I b、I I c、I I d、または I I e

【化 3 7】



但し、 R^x は $C_1 \sim 4$ アルキルである、を有する。

【0075】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 II a を有する。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 II b を有する。

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 II c を有する。

【0078】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 II d を有する。

【0079】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 II e を有する。

【0080】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 II f を有する。

【0081】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 III a、III b、III c、III d、III e、または III f

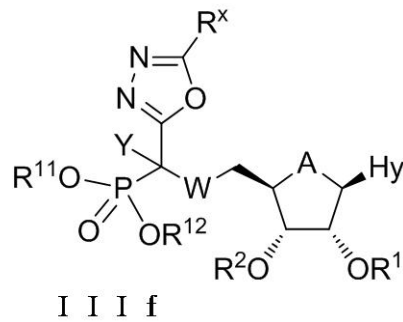
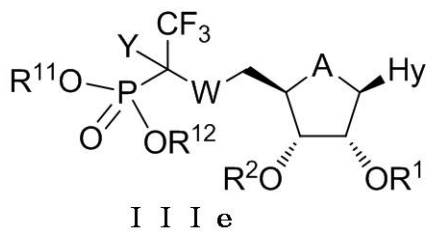
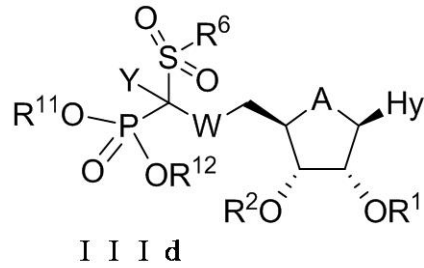
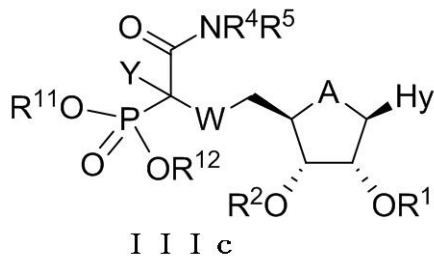
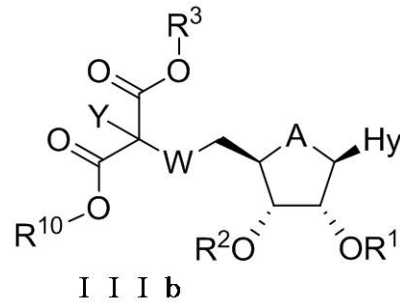
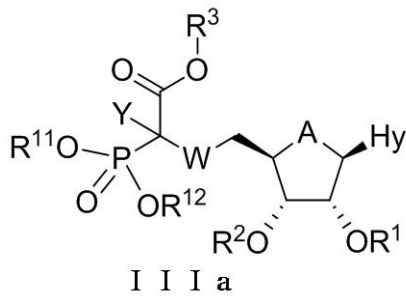
10

20

30

40

【化 3 8】



但し、 R^x は $C_1 \sim 4$ アルキルである、を有する。

【0082】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I I I a を有する。

【0083】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I I I b を有する。

【0084】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I I I c を有する。

【0085】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I I I d を有する。

【0086】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I I I e を有する。

【0087】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I I I f を有する。

【0088】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 I V a、I V b、I V c、I V d、I V e、または I V f

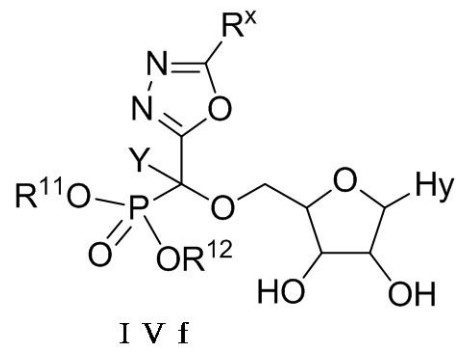
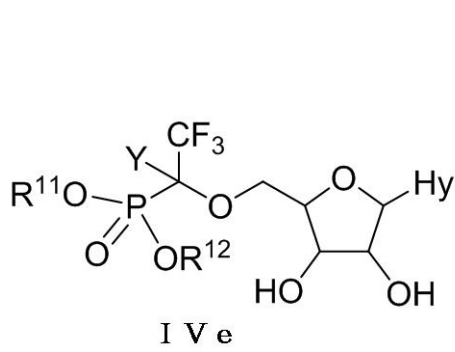
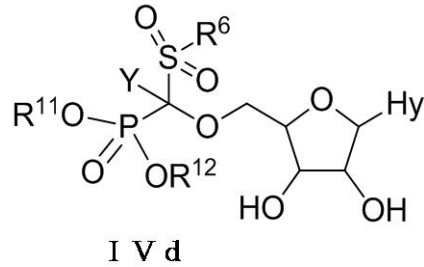
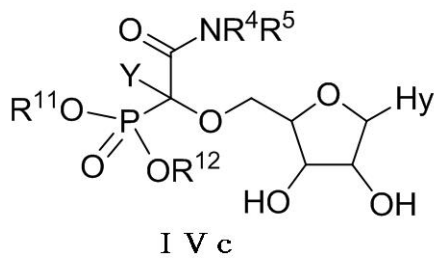
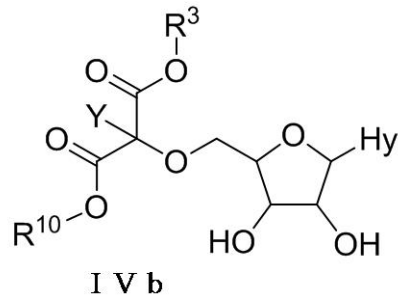
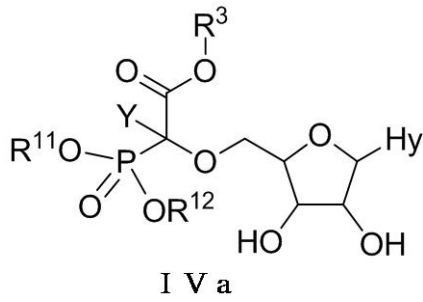
10

20

30

40

【化 3 9】



但し、 R^x は $C_1 \sim 4$ アルキルである、を有する。

【0089】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I V a を有する。

【0090】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I V b を有する。

【0091】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I V c を有する。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I V d を有する。

【0093】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I V e を有する。

【0094】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 I V f を有する。

【0095】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 V a、V b、V c、V d、V e、
または V f

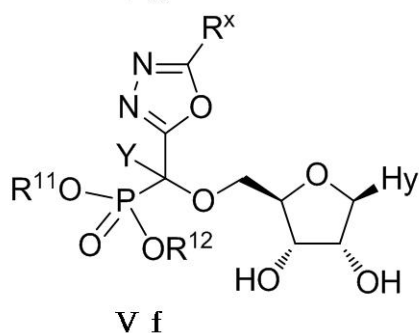
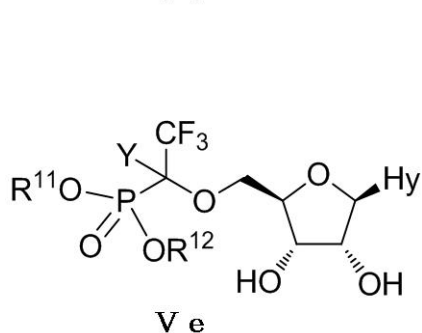
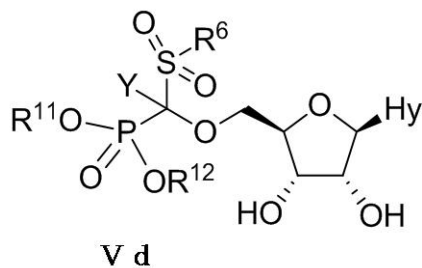
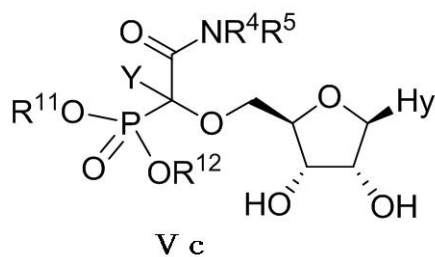
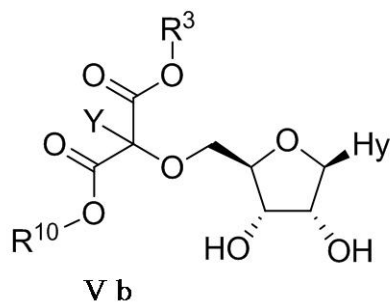
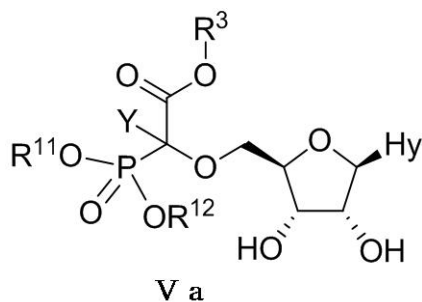
10

20

30

40

【化 4 0】



但し、 R^x は $C_1 - 4$ アルキルである、を有する。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V a を有する。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V b を有する。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V c を有する。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V d を有する。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V e を有する。

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V f を有する。

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 V I a、V I b、V I c、V I d、V I e、または V I f

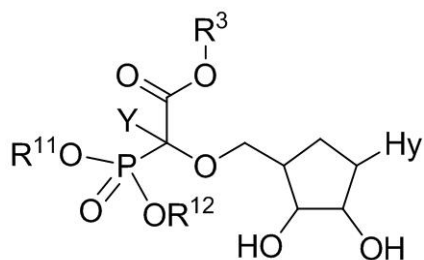
10

20

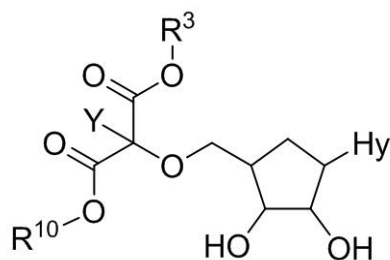
30

40

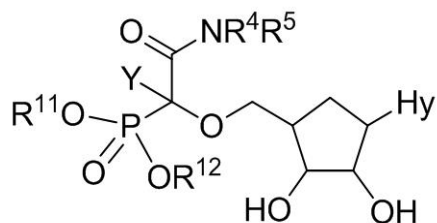
【化 4 1】



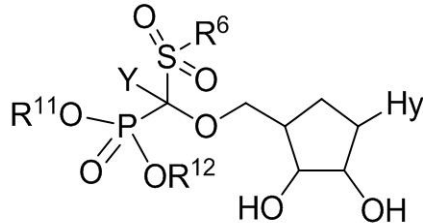
V I a



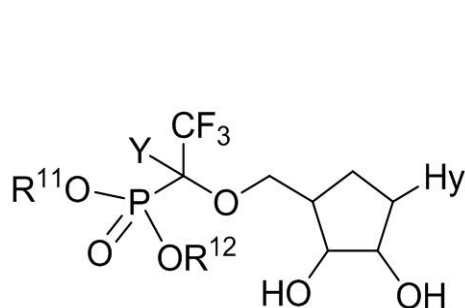
V I b



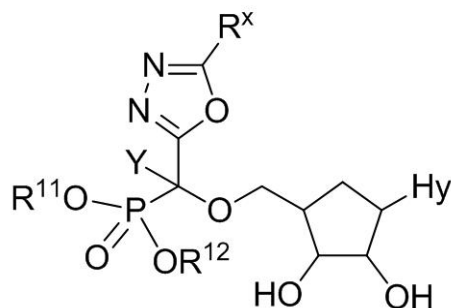
V I c



V I d



V I e



V I f

但し、 R^x は $C_1 \sim 4$ アルキルである、を有する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I a、V I b、またはV I cを有する。

【0104】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I aを有する。

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I bを有する。

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I cを有する。

【0107】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I dを有する。

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I eを有する。

【0109】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式V I fを有する。

【0110】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式V I I a、V I I b、V I I c、V I I d、V I I e、またはV I I f

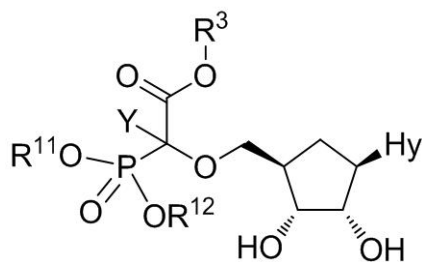
10

20

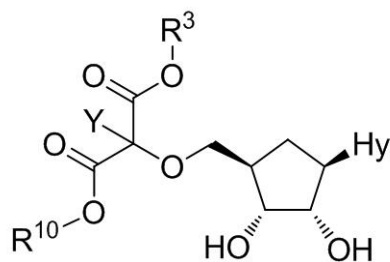
30

40

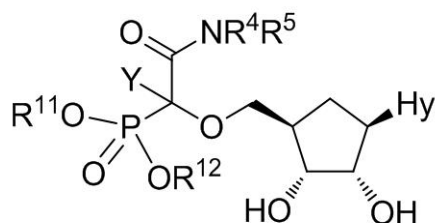
【化 4 2】



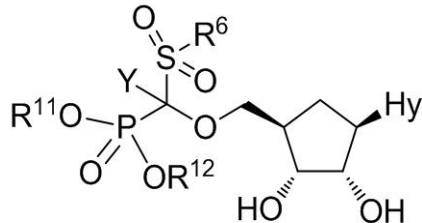
V I I a



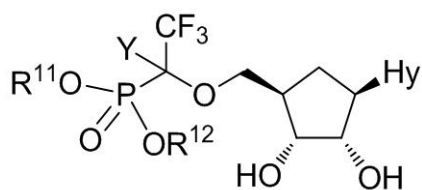
V I I b



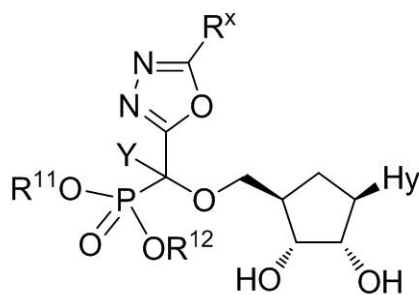
V I I c



V I I d



V I I e



V I I f

但し、 R^x は $C_1 - 4$ アルキルである、を有する。

【0111】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I a、V I I b、または V I I c を有する。

【0112】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I a を有する。

【0113】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I b を有する。

【0114】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I c を有する。

【0115】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I d を有する。

【0116】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I e を有する。

【0117】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は式 V I I f を有する。

【0118】

特定の実施形態において、本発明は化合物 (1 - ((5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

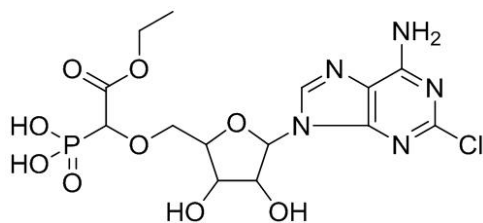
10

20

30

40

【化 4 3】



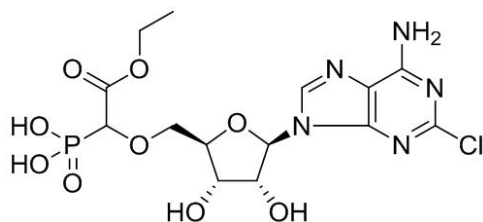
または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0119】

更なる実施形態において、本発明は化合物（1 - （（（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 , 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

10

【化 4 4】



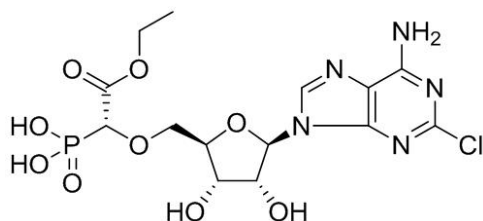
または薬学的に許容されるその塩を提供する。

20

【0120】

更なる実施形態において、本発明は化合物（（R） - 1 - （（（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 , 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

【化 4 5】



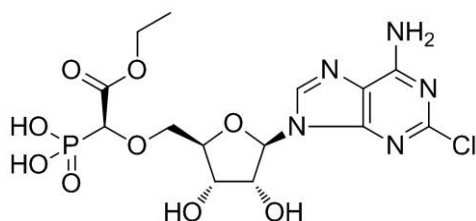
または薬学的に許容されるその塩を提供する。

30

【0121】

更なる実施形態において、本発明は化合物（（S） - 1 - （（（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 , 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

【化 4 6】



または薬学的に許容されるその塩を提供する。

40

【0122】

明確化のために別個の実施形態の文脈で説明される本発明の複数のある特徴は、単一の実施形態中で組み合わせて提示することもできることが理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で説明される様々な本発明の特徴は、別個にまたは任意且つ適

50

宜の部分的組み合わせにおいて提示することもできる。

【0123】

本明細書では、語句「任意選択で置換される」とは、未置換または置換されていることを意味する。本明細書では、用語「置換される」とは、水素原子が除去され、置換基に置き換えられることを意味する。所与の原子における置換は原子価によって制限されることが理解されるべきである。

【0124】

定義全体を通して、用語「 $C_{i \sim j}$ 」は両端値を含む範囲であり、 i 及び j は整数であり、炭素数を示す。例としては、 $C_{1 \sim 4}$ 、 $C_{1 \sim 6}$ などが挙げられる。

【0125】

用語「 z 員」(z は整数) は、一般的には、環形成原子の数が z である部分における環形成原子の数を記述する。例えば、ピペリジニルは 6 員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは 5 員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは 6 員ヘテロアリール環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは 10 員シクロアルキル基の例である。

【0126】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「 $C_{i \sim j}$ アルキル」とは、 $i \sim j$ の炭素を有する、直鎖状または分枝状であってよい飽和炭化水素基をいう。いくつかの実施形態において、上記アルキル基は、1 ~ 6 の炭素原子、または 1 ~ 4 の炭素原子、または 1 ~ 3 の炭素原子を含む。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、及び t -ブチルなどの化学基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0127】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「 $C_{i \sim j}$ アルコキシ」とは、式 - O - アルキルの基であって、該アルキル基が $i \sim j$ の炭素を有する上記の基をいう。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシ (例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ) が挙げられる。いくつかの実施形態において、上記アルキル基は、1 ~ 3 の炭素原子を有する。

【0128】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「 $C_{i \sim j}$ アルケニル」とは、1 または複数の炭素 - 炭素二重結合を有し、 $i \sim j$ の炭素を有する不飽和炭化水素基をいう。いくつかの実施形態において、上記アルケニル部分は 2 ~ 6 または 2 ~ 4 の炭素原子を含む。アルケニル基の例としては、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0129】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「 $C_{i \sim j}$ アルキニル」とは、1 または複数の炭素 - 炭素三重結合を有し、 $i \sim j$ の炭素を有する不飽和炭化水素基をいう。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピン - 1 - イル、プロピン - 2 - イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、上記アルキニル部分は 2 ~ 6 または 2 ~ 4 の炭素原子を含む。

【0130】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「 $C_{i \sim j}$ アルキルアミノ」とは、式 - NH (アルキル) の基であって、該アルキル基が $i \sim j$ の炭素原子を有する上記の基をいう。いくつかの実施形態において、上記アルキル基は、1 ~ 6 または 1 ~ 4 の炭素原子を有する。

【0131】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「ジ - $C_{i \sim j}$ - アルキルアミノ」とは、式 - N (アルキル)₂ の基であって、該 2 のアルキル基のそれぞれが独立に $i \sim j$ の炭素原子を有する上記の基をいう。いくつかの実施形態において、各アルキル基は独立に 1 ~ 6 または 1 ~ 4 の炭素原子を有する。いくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、上記ジアルキルアミノ基は、例えば、ジメチルアミノまたはジエチルアミノなどの $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ である。

【0132】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「 $C_i \sim j$ アルキルチオ」とは、式 - S - アルキルの基であって、該アルキル基が $i \sim j$ の炭素原子を有する上記の基をいう。いくつかの実施形態において、上記アルキル基は $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、上記アルキルチオ基は、例えば、メチルチオまたはエチルチオなどの $C_1 \sim 4$ アルキルチオである。

【0133】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「アミノ」とは、式 - NH_2 の基をいう。

【0134】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「アリール」とは、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどの、但しこれらに限定されない、単環式または（例えば、2, 3 若しくは 4 の縮合環を有する）多環式の芳香族炭化水素をいう。いくつかの実施形態において、アリールは $C_6 \sim 10$ アリールである。いくつかの実施形態において、上記アリール基は、ナフタレン環またはフェニル環である。いくつかの実施形態において、上記アリール基はフェニルである。

【0135】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「 $C_i \sim j$ シクロアルキル」とは、 $i \sim j$ の環形成炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素部分をいい、該部分は、任意選択で、当該環構造の一部として 1 または複数のアルキレン基を含んでもよい。シクロアルキル基は、単環式または（例えば、2, 3 若しくは 4 の縮合環を有する）多環式の環系を含むことができる。また、シクロアルキルの定義には、当該のシクロアルキル環に縮合した（すなわち、該シクロアルキル環と共通の結合を有する）1 または複数の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体も包含される。シクロアルキル基の 1 または複数の環形成炭素原子は、酸化されてカルボニル結合を形成してもよい。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または $C_5 \sim 6$ シクロアルキルである。例示としてのシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニルなどが挙げられる。更なる例示としてのシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0136】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「 $C_i \sim j$ ハロアルコキシ」とは、 $i \sim j$ の炭素原子を有する式 - O - ハロアルキルの基をいう。ハロアルコキシ基の例は OCF_3 である。ハロアルコキシ基の更なる例は OCF_2 である。いくつかの実施形態において、上記ハロアルコキシ基はフッ素化のみされている。いくつかの実施形態において、上記アルキル基は、 $1 \sim 6$ または $1 \sim 4$ の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、上記ハロアルコキシ基は、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシである。

【0137】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる用語「ハロ」とは、F、Cl、I または Br から選択されるハロゲン原子をいう。いくつかの実施形態において、「ハロ」は、F、Cl、または Br から選択されるハロゲン原子をいう。いくつかの実施形態において、上記ハロ置換基は F である。

【0138】

本明細書では、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「 $C_i \sim j$ ハロアルキル」とは、同一または異なっていてよい、1 のハロゲン原子 $\sim 2s + 1$ のハロゲン原子を有するアルキル基をいい、但し「s」は当該アルキル基中の炭素原子の数であり、該ア

10

20

30

40

50

ルキル基は $i \sim j$ の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、上記ハロアルキル基はフッ素化のみされている。いくつかの実施形態において、上記ハロアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。いくつかの実施形態において、上記ハロアルキル基はトリフルオロメチルである。いくつかの実施形態において、上記アルキル基は、1 ~ 6 または 1 ~ 4 の炭素原子を有する。

【0139】

本明細書では、単独または他の用語との組み合わせで用いられる用語「ヘテロアリアル」とは、窒素、イオウ及び酸素から選択される1または複数のヘテロ原子環員を有する、単環式または（例えば、2，3若しくは4の縮合環を有する）多環式の芳香族ヘテロ環状部分をいう。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は、1、2、3、または4のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は、1，2、または3のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は、1または2のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は、1のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は、5 ~ 10員または5 ~ 6員である。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は5員である。いくつかの実施形態において、上記ヘテロアリアル基は6員である。上記ヘテロアリアル基が複数のヘテロ原子環員を含む場合、当該ヘテロ原子は同一であっても異なってもよい。上記ヘテロアリアル基の環（複数可）中の窒素原子は、酸化されてN - オキシドを形成していてもよい。例示的なヘテロアリアル基としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、アゾリル、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1，2 - b]チアゾール、プリン、トリアジン等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0140】

本明細書では、単独または他の用語との組み合わせで用いられる用語「ヘテロシクロアルキル」とは、任意選択で、環構造の一部として1または複数の不飽和を含んでもよく、窒素、イオウ及び酸素から独立に選択される少なくとも1のヘテロ原子環員を有する、非芳香族ヘテロ環式環系をいう。いくつかの実施形態において、上記ヘテロシクロアルキル基は、1、2、3、または4のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロシクロアルキル基は、1、2、または3のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロシクロアルキル基は、1または2のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態において、上記ヘテロシクロアルキル基は、1のヘテロ原子環員を有する。上記ヘテロシクロアルキル基が環内に複数のヘテロ原子を含有する場合、当該ヘテロ原子は同一であっても異なってもよい。環形成員の例としては、CH、CH₂、C(O)、N、NH、O、S、S(O)、及びS(O)₂が挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、単環式またはスピロ系を含む（例えば、2，3若しくは4の縮合環を有する）多環式の環系を包含することができる。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、上記非芳香族環に縮合した（すなわち、該非芳香族環と共通の結合を有する）1または複数の芳香環を有する部分、例えば、1，2，3，4 - テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾフランなども包含される。上記ヘテロシクロアルキル基の環（複数可）中の炭素原子またはヘテロ原子は、酸化されてカルボニル、スルフィニル、若しくはスルホニル基（または他の酸化された結合）を形成してもよく、あるいは窒素原子は四級化されてもよい。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、5 ~ 10員、4 ~ 10員、4 ~ 7員、5員、または6員である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、1，2，3，4 - テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾフラン、アゼチジン、アゼパン、ピロリジン、ピベリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、及びピランが挙げられる。

【0141】

本明細書に記載の化合物は不斉であることができる（例えば、1または複数の立体中心

10

20

30

40

50

を有する)。別段の表示がない限りにおいて、鏡像異性体及びジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図される。化合物名または構造が立体中心の立体化学に関して言及していない場合には、立体中心における全ての可能な配置が意図される。不斉に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体として単離することができる。光学的に不活性な出発物質から光学活性体を調製する方法は、ラセミ混合物の分割による、または立体選択的合成によるなど、当技術分野で公知である。オレフィン、C=N二重結合などの幾何異性体もまた、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、全てのかかる安定な異性体が発明において企図される。本発明の化合物の *c i s* 及び *t r a n s* 幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体として単離されてもよい。

10

【0142】

本発明の化合物がキラル中心を含む場合、当該化合物は可能な立体異性体のいずれであってもよい。単一のキラル中心を有する化合物においては、当該キラル中心の立体化学は、(R)または(S)であることができる。2のキラル中心を有する化合物においては、当該キラル中心の立体化学はそれぞれ独立して(R)または(S)であることができ、従って該キラル中心の配置は(R)及び(R)、(R)及び(S)、(S)及び(R)、または(S)及び(S)であることができる。3のキラル中心を有する化合物においては、当該3のキラル中心のそれぞれの立体化学は独立に(R)または(S)であることができ、従って該3のキラル中心の配置は、(R)、(R)及び(R); (R)、(R)及び(S); (R)、(S)及び(R); (R)、(S)及び(S); (S)、(R)及び(R); (S)、(R)及び(S); (S)、(S)及び(R); または(S)、(S)及び(S)であることができる。

20

【0143】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で公知の多数の方法のいずれかによって行うことができる。方法の一例としては、光学活性な塩形成性有機酸であるキラル分割用の酸を用いる分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に適した分割剤は、例えば、D及びL体の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸または - カンファースルホン酸などの種々の光学活性なカンファースルホン酸などの光学活性な酸である。分別晶析法に適したその他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態の - メチルベンジルアミン(例えば、S及びR体、またはジアステレオ異性的に純粋な形態)、2 - フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N - メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

30

【0144】

ラセミ混合物の分割はまた、光学活性な分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラム上での溶離によって行うこともできる。好適な溶離溶媒組成は当業者が決定できる。

【0145】

本発明の化合物はまた互変異性体も包含する。互変異性体は、プロトンが同時に移動することを伴う、単結合の隣接する二重結合との交換によって生じる。互変異性体は、同一の実験式及び総電荷を有する異性のプロトン化状態である、プロトン移動互変異性体を含む。プロトン移動互変異性体の例としては、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクチム対、アミド - イミド酸対、エナミン - イミン対、及び例えば、1 H - 及び3 H - イミダゾール、1 H - 、2 H - 及び4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1 H - 及び2 H - イソインドール、並びに1 H - 及び2 H - ピラゾールなどの、プロトンがヘテロ環系の2以上の位置を占め得る環状形態が挙げられる。互変異性形態は平衡状態にあるか、または適宜の置換によって一方の形態に立体的に固定することができる。

40

【0146】

本発明の化合物はまた、中間体または最終化合物中に生じる原子の全ての同位体を含む

50

こともできる。同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。

【0147】

本明細書では、用語「化合物」とは、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を包含することを意味する。1の特定の互変異性体としての名称または構造によって特定される本明細書における化合物は、別段の定めがない限りにおいて、他の互変異性体を包含することが意図される（例えば、プリン環の場合において、化合物名または構造が9H互変異性体を有する際に、別段の指示がない限りにおいて、7H互変異性体も包含されると解釈される。）。

【0148】

全ての化合物、及び薬学的に許容されるそれらの塩は、水及び溶媒などの他の物質と共存することができ（例えば、水和物及び溶媒和物）、または単離することができる。

10

【0149】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物、またはそれらの塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、当該化合物が、該化合物が形成されたまたは検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されることを意味する。部分的な分離としては、例えば、本発明の化合物に富む組成物を挙げることができる。実質的な分離としては、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%の本発明の化合物、またはそれらの塩を含む組成物を挙げることができる。化合物及びそれらの塩の単離方法は、本技術分野に

20

【0150】

語句「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題若しくは合併症を生じることなく、合理的な利益/リスク比に見合っ、ヒト及び動物の組織と接触させる使用に適した化合物、材料、組成物、及び/または剤形を指すために、本明細書において用いられる。

【0151】

本明細書で用いられる語句「周囲温度」及び「室温」は当技術分野で理解されており、一般的に、例えば反応温度であり、概略当該の反応が行われる部屋の温度である温度をいい、例えば、約20～約30の温度である。

30

【0152】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書では、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が、存在する酸または塩基部分をその塩形態に転化することによって修飾された、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸の塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機または有機の酸から形成される、親化合物の従来からの非毒性の塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。概括的には、かかる塩は、水中若しくは有機溶媒中、または両者の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を、化学量論量の適宜の塩基または酸と反応させることによって調製することができ、上記溶媒は一般には、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、若しくはブタノール）、またはアセトニトリル（MeCN）のような非水媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, (Mack Publishing Company, イーストン, 1985), 1418ページ、Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, 及びStahl, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)において見られる。

40

50

【0153】

本明細書では、用語「対象」及び「患者」は同義で用いることができ、治療を必要とする哺乳動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。一般的には、対象は治療を必要とするヒトである。

【0154】

開示される化合物のあるものは、種々の立体異性体として存在してもよい。立体異性体は、それらの空間的配置のみが異なる化合物である。鏡像異性体（複数）は、最も一般的には、それらが、キラル中心として作用する不斉に置換された炭素原子を含むために、それらの鏡像を重ね合わせることができない対の立体異性体である。「鏡像異性体」とは、互いの鏡像であり、重ね合わせることができない一対の分子の一方を意味する。ジアステレオマー（複数）は、最も一般的には、それらが、2以上の不斉に置換された炭素原子を含むために、鏡像としての関係をもたない立体異性体である。構造式中の記号「*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」及び「S」は、1または複数のキラル炭素原子周りの置換基の配置を表す。従って、「R*」及び「S*」は、1または複数のキラル炭素原子周りの置換基の相対的な配置を示す。

10

【0155】

「ラセミ体」または「ラセミ混合物」とは、2種の鏡像異性体の等モル量の化合物を意味し、かかる混合物は光学活性を示さない、すなわち、該混合物は偏光面を回転させない。

20

【0156】

「幾何異性体」とは、炭素 - 炭素二重結合に対する、シクロアルキル環に対する、または架橋2環系に対する関係において、置換基原子の向きが異なる異性体（複数）を意味する。炭素 - 炭素二重結合の各側の（H以外の）原子（複数）は、E（置換基が炭素 - 炭素二重結合の反対側にある）配置またはZ（置換基が同じ側に位置する）配置であってよい。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「cis」、及び「trans」は、核となる分子に対する相対的配置を示す。

【0157】

本発明の化合物は、異性体特異的合成または異性体混合物からの分割のいずれかによって、個々の異性体として調製することができる。従来の分割技法としては、光学活性な酸を用いた、異性体の対の各異性体の遊離塩基の塩の形成（その後に分別晶析及び遊離塩基の再生を行う）、光学活性なアミンを用いた、異性体の対の各異性体の酸の形態の塩の形成（その後に分別晶析及び遊離酸の再生を行う）、光学的に純粋な酸、アミン若しくはアルコールを用いた、異性体の対の各異性体のエステル若しくはアミドの形成（その後にクロマトグラフィーによる分離及びキラル補助基の除去を行う）、または種々の周知のクロマトグラフィー法を用いた、出発物質若しくは最終生成物のいずれかの異性体混合物の分割が挙げられる。

30

【0158】

開示される化合物が、1または複数の立体中心の立体化学を示すことなく命名されるまたは図示される場合には、規定されていない立体中心（複数可）における可能な立体化学から生じる立体異性体のそれぞれが包含されることが意図される。例えば、立体中心がRまたはSとして指定されていない場合、それらのいずれかまたは両方が意図される。

40

【0159】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在してもよい。薬剤において使用するために、本発明の化合物の塩とは、非毒性の「薬学的に許容される塩」をいう。薬学的に許容される塩の形態としては、薬学的に許容される酸性/アニオン性のまたは塩基性/カチオン性の塩が挙げられる。

【0160】

薬学的に許容される塩基性/カチオン性の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエタノールアミン塩、N - メチル - D - グルカミン塩、

50

L - リシン塩、L - アルギニン塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩及びトリエタノールアミン塩が挙げられる。

【0161】

薬学的に許容される酸性/アニオン性の塩としては、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、炭酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、及びトシル酸塩が挙げられる。

【0162】

本発明は更に、本発明のホスホン酸化合物のエステル誘導体を包含する。例えば、ホスホン酸部分の水酸基のいずれかまたは両方を、常套手段である合成方法によってエステル化して、本発明の化合物のエステル誘導体を生成させることができる。いくつかの実施形態において、上記ホスホン酸エステルはアルキルエステル（例えば、 C_{1-6} アルキルエステル基）であってよい。

【0163】

本発明の化合物の具体例は実施例に提示される。これらの化合物の中性の形態のみならず、薬学的に許容される塩も本発明に包含される。

【0164】

合成

それらの塩を含む本発明の化合物は、公知の有機合成技法を用いて調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0165】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成分野の当業者によって容易に選択することができる適宜の溶媒中で行うことができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凝固温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であってよい温度において、出発物質（反応剤）、中間体、または生成物と実質的に非反応性とすることができる。所与の反応は、1種の溶媒または複数の溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応ステップに応じて、当業者は、特定の反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

【0166】

本発明の化合物の調製は、種々の化学基の保護及び脱保護を伴うことができる。保護及び脱保護の必要性、及び適当な保護基の選択は、当業者が容易に決定することができる。保護基の化学は、例えば、P. G. M. Wuts及びT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley & Sons社, ニューヨーク(2006)で見ることができ、該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

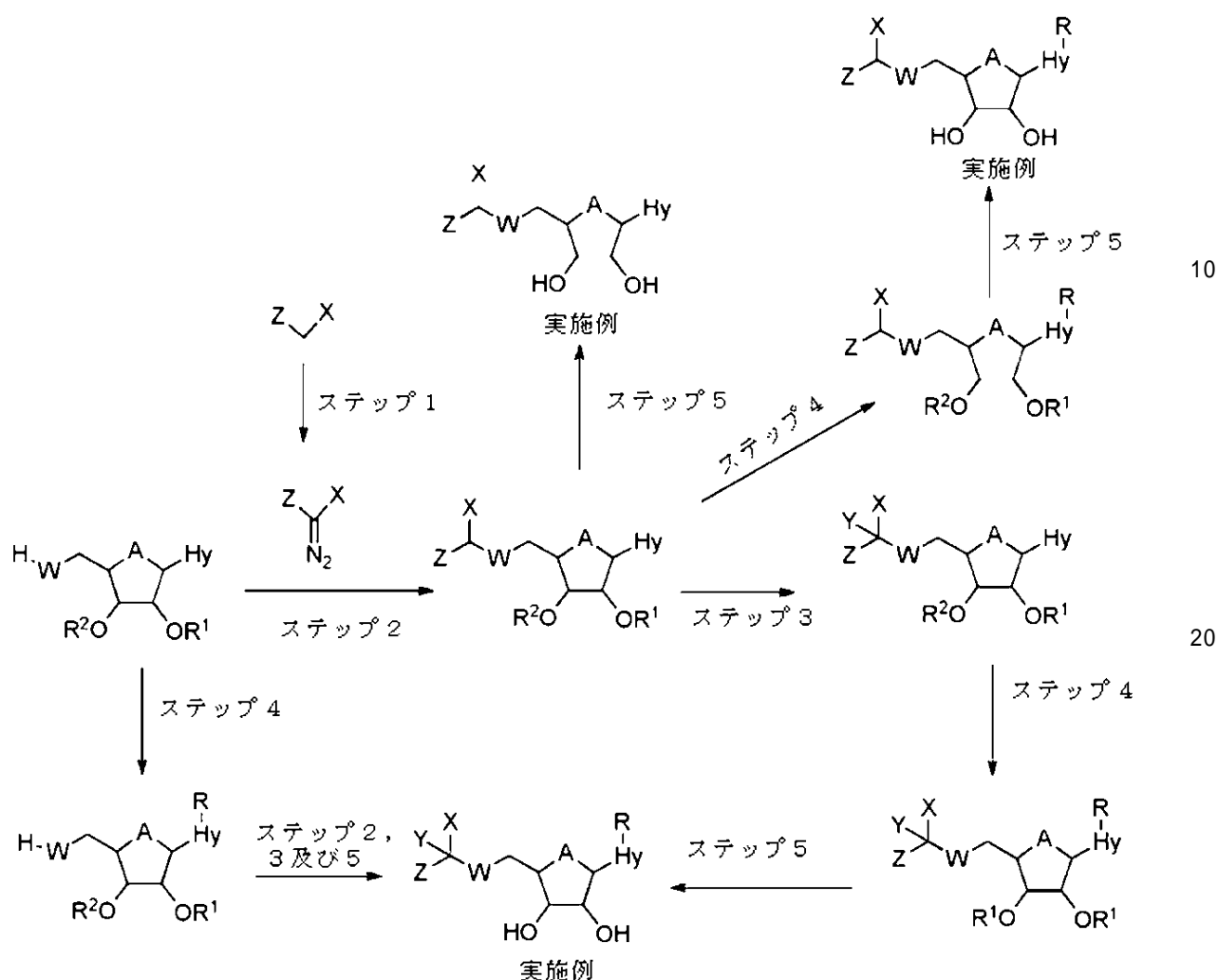
10

20

30

【化 47】

スキーム I



【0167】

スキーム I に関して、2 位において種々のヘテロ環によって置換された 5 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール及び 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオールを含む誘導体は文献周知である。これらは市販品として入手可能であり、または、例えば、Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues by Pedro Merino, 第 1 版, John Wiley & Sons, 2013、及び他の刊行物において参照される、文献公知の方法により合成することができる。最も一般的な合成方法は、非プロトン性溶媒中、ルイス酸の存在下での、様々なヘテロ環を有する完全に保護されたりボースの置換を含む。これらの反応は文献中に十分に記載されており、Nucleosides & Nucleotides, 4 (5), 625 - 39; 1985 及び Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11 (6), 899 - 908; 2003 に説明されている。最も一般的な方法は、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエンなどの溶媒中、四塩化スズ、テトラフルオロボロエーテラートなどのルイス酸の存在下での、

- D - リボフラノース 1, 2, 3, 5 - テトラアセタートまたはテトラベンゾアートの、2 - アミノベンズイミダゾール、置換プリンなどの、種々の保護されたまたは非保護の塩基性ヘテロ環化合物との反応を含む。対応する 2 - チオメチル類似体は、上記の 2 - ヒドロキシメチル類似体から多数の方法によって合成することができ、文献中に十分に記載されている。これらのチオメチル類似体を合成する最も一般的な方法は、Hughes, David L., Organic Reactions, (米国、ニュージャージー州

ホーボーケン), 42, 1992に参照されるように、光延反応を経由する。アルコール、アミン等の種々の官能基を反応順序に適合する保護基によって保護することは、常に賢明なことである。様々な保護基及びそれらの適合性が、Greene及びWuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第2版, John Wiley & Sons, 1991及びそれ以降の版に十分に記載されている。cis-ジオールに対する最も好ましい保護基は、アセトニドまたはジアセタートまたはジベンゾアート基である。同様に、ヌクレオシド塩基またはヘテロ環化合物のアミンは、反応条件及び反応スキームに適合性がある種々の保護基で保護することができる。最も好ましい保護基は、最適な反応条件に対して、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンゾアート保護基である。

10

【0168】

ステップ1：活性メチレン化合物からのジアゾ化合物の合成は文献周知であり、F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 第2版, Plenum, 1983に記載される。マロン酸エステルまたはホスホノ酢酸エステルなどの種々の活性メチレン化合物が文献周知であり、市販品として入手可能な出発物質から合成することができる。これらの活性メチレン化合物は、ベンゼン、アセトニトリル、THF、DMF、DCM等の非プロトン性溶媒中、無機または有機塩基の存在下で、アリールスルホニルアジドなどの種々のジアゾ転移試薬と反応させることができる。次いで、上記ジアゾ試薬は種々の精製技法を用いて単離され、慎重に保存され且つ取り扱われる。上記ジアゾはまた、New Syntheses of Diaz 20
o Compounds, Gerhard Maas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 8186に記載のように、アミンからジアゾ化反応によって、またはケトンからヒドラジンとの反応によって合成することもできる。最も好ましい経路は、周囲温度での、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルまたはTHFなどの溶媒中、炭酸カリウムまたはカリウムtert-ブトキシドまたはNaHなどの塩基の存在下、ホスホノ酢酸エステルまたはマロン酸ジエチルのベンゼンスルホニルアジドまたはその類似体との反応を含む。

20

【0169】

ステップ2：カルベン挿入反応は文献周知であり、U. H. Brinke, *Advances in Carbene Chemistry*, 第3巻, Elsevier, 20 30
01に記載される。これらの反応は多くの場合、不活性雰囲気中で、ベンゼン、トルエン、またはDCMなどの非プロトン性溶媒中、ロジウムまたは銅を含む種々の金属触媒によって触媒されて行われる。かかるカルベン挿入反応に関して、文献において、様々な立体選択的な合成を実現することができ、この合成スキームに利用することができる。あるいは、トリエチルアミン若しくは他のアミン塩基または炭酸銀若しくは他の無機塩基などの適宜の塩基の存在下での、活性メチレン化合物の2-プロモ誘導体のアルコール、チオール等による求核置換を用いることもできる。最も好ましい経路は、最適な温度での、トルエンまたはジクロロメタン中、酢酸ロジウムまたは銅トリフラートの存在下、保護基によって適宜に保護された2-ジアゾホスホノ酢酸エステルまたはジアゾマロン酸エステルのアルコールとの反応を含む。

30

40

【0170】

ステップ3：ステップ2からの中間体中の酸性プロトンは、種々のハロゲン化アルキル、アルデヒド、塩化アシル等によって更にアルキル化することができる。上記アルキル化剤は、アルキル、アリール、またはヘテロ環で適宜に置換されたハロアルカンとすることができる。これらのアルキル化剤はまた、脱離基を形成するトシル酸エステル、メシル酸エステル等として修飾された、アルキルアルコールとすることもできる。上記アルキル化は、エーテル系溶媒であるジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、tert-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、若しくはTHF、またはDMF、DMSOなどの非エーテル溶媒などの非プロトン性溶媒中、炭酸セシウムまたはLHMDSまたはNaHのような種々の塩基の存在下で行われる。塩基及び溶媒の選択は、最適なアルキ 50

ル化条件を付与するように選択される。活性化されたメチレンのアルキル化は文献に十分に記載され、F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 第2版, Plenum, 1983及び後続の版に説明される。これらの実施形態に関するアルキル化の最も好ましい経路は、THF中のNaHまたはDMF中の炭酸セシウムまたはTHF中のLDAである。

【0171】

ステップ4：ヌクレオシド中の様々なヘテロ環及び塩基を、種々の反応によって更につくり込むことができる(R = 置換基)。かかる転化はRichard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 第4版, VCH社, 1989及び後続の版に十分に記載されている。アミン及びチオールを用いる求核置換は、適宜の温度で、プロトン性または非プロトン性溶媒中で行うことができる。アルコールによる置換は、多くの場合、KOtBuまたはトリエチルアミンまたは炭酸セシウムなどの無機塩基などの塩基の存在を必要とする。あるいは、鈴木反応、根岸反応、スティレ Sonigishara反応またはヘック反応などの金属媒介カップリングを用いて、ヘテロ環系にアルキル及びアリール基、アミン、アルコール、及びチオールを付与することができる。一般的に、ヘテロ環及びヌクレオシドの塩基中へ置換基を導入するために、鈴木カップリング及び根岸カップリングを用いることができる。あるいは、出発物質に対してこれらの反応を用い、その後、最終化合物への一連のステップを通してそれらをつくり込むことができる。

【0172】

ステップ5：ステップ2～4からの中間体は、種々の脱保護方法によって最終生成物に転化することができる。上記脱保護方法は、当該化合物の完全性を維持するように選択される。非常に多くの場合、最初のステップはリン酸保護基の脱保護を含む。この脱保護は、室温または加温した条件下で、アセトニトリルまたはジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、トリメチルシリルプロミドを用いることによって実現することができる。他の方法としては、リン酸エステル部分のベンジル基を除去するための水素化条件を用いることを伴ってもよい。それに続いて、非プロトン性すなわちプロトン性でない溶媒中で強酸を用いた酸感受性基の脱保護を行ってもよい。保護基は、キラリティーの完全性及び当該分子の全体的な安定性に対する脱保護条件の感受性を維持するように選択される。マロン酸エステル及びエステルの場合には、酸感受性官能基が最初に除去され、続いて塩基加水分解によってまたは水素化によって酸保護基の除去が行われる。酸及びリン酸エステルに対する種々の保護及び脱保護方法は周知であり、Greene及びWuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 第2版, John Wiley & Sons, 1991及びそれ以降の版に詳細に記載される。

【0173】

使用、製剤、及び投与

本発明の化合物はCD73の阻害剤として有用であり、従って、CD73活性がその一翼を担っていると考えられる疾患、障害、及び疾病の治療に有用である。更に、本発明の化合物は、例えば、A_{2A}受容体などのアデノシン受容体の阻害剤として有用である。従って、本発明の化合物は、1種または複数種のアデノシン受容体の活性に関連する疾患、障害、及び疾病の治療に有用である。

【0174】

本発明は、CD73によって媒介される癌または障害の患者(例えば、ヒト)の治療方法であって、上記患者に対して、有効量の、本明細書に記載のいずれかの化合物を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩またはその組成物を投与するステップを含む、上記治療方法を提供する。

【0175】

本発明は、本明細書に開示される化合物及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を用いる、CD73によって媒介される障害の患者(例えば、ヒト)の治療方法を更に提供する。特定の実施形態において、上記組成物中の化合物の

量は、生体試料または患者においてCD73の阻害剤として有効となるような量である。特定の実施形態において、上記組成物は、かかる組成物を必要とする患者に対する投与向けに製剤される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者に対する経口投与向けに製剤される。

【0176】

本発明は、アデノシン受容体（例えば、 $A_{2A}R$ ）によって媒介される癌または障害の患者（例えば、ヒト）の治療方法であって、上記患者に対して、有効量の、本明細書に記載のいずれかの化合物を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩またはその組成物を投与するステップを含む、上記治療方法を提供する。

【0177】

本発明は、本明細書に開示される化合物及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を用いる、アデノシン受容体（例えば、 $A_{2A}R$ ）によって媒介される障害の患者（例えば、ヒト）の治療方法を更に提供する。特定の実施形態において、上記組成物中の化合物の量は、生体試料または患者においてアデノシン受容体（例えば、 $A_{2A}R$ ）の阻害剤として有効となるような量である。特定の実施形態において、上記組成物は、かかる組成物を必要とする患者に対する投与向けに製剤される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者に対する経口投与向けに製剤される。

【0178】

用語「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」とは、共に製剤される本化合物の薬理学的活性を損なわない、非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本開示の組成物に用いることができる薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸エステル、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0179】

本明細書中に記載の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧器により、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、経頬側的に、経膈的に、または移植したりザーバを介して投与してもよい。本明細書では、用語「非経口的」としては、皮下、静脈内、筋内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技法が挙げられる。

【0180】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容される乳化液、ミクロ乳化液、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。上記液体剤形は、活性化合物に加えて、例えば、水あるいは、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、ジメチルホルムアミド、油（特には、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、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、並びにそれらの組み合わせなどの他の溶媒、可溶化剤並びに乳化剤などの、当技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤を含有してもよい。不活性希釈剤以外に、上記経口投与用組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味料、及び香料などのアジュバントを含むことができる。

【0181】

注射製剤、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、適宜の分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤することができる。無菌注射製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール溶液のような、非毒性の、非経口投与として許容される

10

20

30

40

50

希釈剤若しくは溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液または乳化液であってもよい。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル溶液、USP及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。また、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的に対しては、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無菌の不揮発性油を用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の製剤に用いられる。

【0182】

注射剤は、例えば、細菌保持フィルタを介したる過によって、または使用前に無菌水若しくは他の無菌注射用媒体に溶解または分散することができる、無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって無菌化することができる。

10

【0183】

提供される化合物の効果を引き延ばすために、多くの場合に、皮下または筋肉注射からの化合物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水に対する溶解度が低い結晶性または非晶性の物質の懸濁液を用いることによって実現することができる。ここで、当該化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、該溶解速度は、今度は、結晶の大きさ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物の剤形の遅延吸収は、当該化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって実現される。注射用デポー剤形は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で本化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することによって作製される。ポリマーに対する化合物の比率及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射剤はまた、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロ乳化液中に当該化合物を封入することによっても調製される。

20

【0184】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。かかる固体剤形においては、上記活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの、少なくとも1種の不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体及び/または、a)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、及びケイ酸などの充填剤または増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアラビアガムなどの結合剤、c)グリセリンなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセリンなどの湿潤剤、h)カオリン及びベントナイトクレーなどの吸収剤、並びにi)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、及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、当該剤形は緩衝剤を含んでもよい。

30

【0185】

同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及び外殻を用いて製剤することができる。これらの固体剤形は、任意選択で不透明化剤を含んでもよく、また、これらは、腸管の特定の部分においてのみ、またはそこで優先的に、任意選択にて遅延する形態で、活性成分(複数可)を放出する組成物の固体剤形であってもよい。用いることができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いることができる。

40

50

【0186】

提供される化合物はまた、上記のように1種または複数種の賦形剤を用いてマイクロカプセル化された形態とすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及び外殻を用いて製剤することができる。かかる固体剤形においては、上記活性化合物をスクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。かかる剤形はまた、常法通りに、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの錠剤化潤滑剤及び他の錠剤化補助剤を含んでいてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、当該剤形はまた緩衝剤を含んでいてもよい。これらの固体剤形は、任意選択で不透明化剤を含んでいてもよく、また、これらは、腸管の特定の部分においてのみ、またはそこで優先的に、任意選択にて遅延する形態で、活性成分（複数可）を放出する組成物の固体剤形であってもよい。用いることができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

10

【0187】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形としては、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、粉末剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤または貼付剤が挙げられる。本活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び任意の必要な防腐剤または必要に応じて緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤、及び点眼剤も、本発明の範囲内であることが企図される。更に、本発明は、化合物の身体への制御された送達を提供するという更なる利点を有する経皮貼付剤の使用を企図する。かかる剤形は、適宜の媒体中に本化合物を溶解または調合することによって作製することができる。皮膚を通過する化合物の流動を増大させるために、吸収促進剤を用いることもできる。上記速度は、速度制御膜を設けることによって、またはポリマーマトリクス若しくはゲル中に当該化合物を分散させることによって制御することができる。

20

【0188】

本明細書において提供される薬学的に許容される組成物は、経口投与用に製剤することができる。かかる製剤は、食物と共にまたは食物なしで投与することができる。いくつかの実施形態において、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態においては、本開示の薬学的に許容される組成物は、食物と共に投与される。

30

【0189】

単一の剤形において組成物を製造するために、担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、治療を受ける患者及び特定の投与様式に応じて変化することとなる。

【0190】

いずれかの特定の患者に対する特定の投薬及び治療レジメンは、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食生活、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療を行う医師の判断、及び治療を受ける特定の疾患の重篤度を含む、様々な要因に依存することとなることともまた、理解されるべきである。本組成物中の提供される化合物の量もまた、当該組成物の特定の化合物に依存することとなる。

40

【0191】

本明細書に記載の化合物及び組成物は、概括的には、CD73の阻害に有用である。従って、いくつかの実施形態において、本発明はCD73の阻害方法を提供する。更なる実施形態において、本発明は、対象における、CD73によって媒介される疾患または障害の治療方法であって、上記対象に対して本発明の化合物または組成物を投与することを含む、上記治療方法を提供する。より詳細には、本明細書に記載の化合物及び組成物はCD73の阻害剤として作用する。より詳細には、本明細書に記載の化合物及び組成物は、CD73の抗炎症活性及び/または免疫抑制活性を阻害するように作用する。更なる実施形態において、本発明は、CD73の抗炎症活性及び/または免疫抑制活性の阻害方法を提供する。

50

【0192】

本明細書では、用語「治療」、「治療する」及び「治療すること」とは、本明細書中に記載のように、疾患若しくは障害またはその1若しくは複数の症状を、後戻りさせる、緩和する、その発症を遅延させる、あるいはその進行を抑制することをいう。いくつかの実施形態において、治療は、1または複数の症状を発症した後に施されてもよい。すなわち治癒のための治療である。他の実施形態において、治療は、症状が出ていない状態で施されてもよい。例えば、治療は、感受性の個体に対して、（例えば、症状の履歴に照らして及び/または遺伝的若しくは他の感受性因子に照らして）症状の発症の前に施されてもよい。すなわち、予防的な治療である。治療は、症状が解消した後に、例えば該症状の再発を予防するまたは遅延させるために、継続されてもよい。

10

【0193】

本明細書では、用語「予防」、「予防する」及び「予防すること」とは、疾患、疾病、または障害に対する素因を有する可能性があるが、当該疾患の病理または総体的症状が未だ生じていないまたは表れていない個体において、当該疾患、疾病、または障害の発症を妨げる、阻害する、または遅延させることをいう。

【0194】

CD73のより高い発現レベルは、腫瘍の血管新生、浸潤、化学療法に対する抵抗性及び転移、並びに乳癌を始めとする、但しそれに限定されない癌における、より短い患者の存命期間と関連する。従って、本発明の化合物は、腫瘍の血管新生、浸潤、化学療法に対する抵抗性及び転移の低減に、並びに乳癌患者を始めとする、但しそれに限定されない癌患者において、患者の存命期間を延ばすことに有用となり得る。従って、本発明のCD73阻害剤は、腫瘍の血管新生、進行、化学療法に対する抵抗性及び転移を制御するために用いることができる。

20

【0195】

本発明の方法に従って治療可能な疾患及び疾病としては、CD73によって媒介される癌及び他の疾患または障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

本発明の方法に従って治療可能な疾患及び疾病としては、1種または複数種のアデノシン受容体（例えば、A_{2A}R）によって媒介される癌及び他の疾患または障害が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0197】

本発明に係る化合物は、膀胱癌、脳癌、乳癌、大腸癌、子宮頸癌、消化管癌、泌尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、及び精巣癌を含む、但しこれらに限定されない、幅広い範囲の癌及び腫瘍の種類に対して有効であると考えられる。

【0198】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物、組成物及び方法によって治療することができる癌としては、以下、すなわち、例えば、例えば血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、及び脂肪肉腫などの肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫並びに奇形腫を含む心臓癌；例えば、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、及び腺癌などの気管支癌；肺胞及び細気管支癌；気管支腺腫；肉腫；リンパ腫；軟骨性過誤腫；並びに中皮腫を含む肺癌；例えば、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、及びリンパ腫などの食道の癌；例えば細胞腫、リンパ腫、及び平滑筋肉腫などの胃の癌；例えば膵管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、及びビポーマなどの膵臓の癌；例えば腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、及び線維腫などの小腸の癌；例えば腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、及び平滑筋腫などの大腸または結腸の癌を含む消化管癌；例えば、腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、及び白血病などの腎臓の癌；例えば扁平上皮癌、移行上皮癌、及び腺癌の癌などの膀胱及び尿道の癌；例えば腺癌、及び肉腫などの前立腺の癌；例えば精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫

40

50

様腫瘍、及び脂肪腫などの精巣の癌を含む泌尿生殖路癌；例えば、肝細胞癌などの肝癌；胆管癌；肝芽腫；血管肉腫；肝細胞腺腫；及び血管腫を含む肝臓癌；例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫を含む骨癌；例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、及び変形性骨炎などの頭蓋骨の癌；例えば髄膜腫、髄膜肉腫、及び神経膠腫症などの髄膜の癌；例えば星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、及び先天性腫瘍などの脳の癌；並びに例えば、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、及び肉腫などの脊髄の癌を含む神経系の癌；例えば、子宮内膜癌などの子宮の癌；例えば子宮頸癌、及び前癌子宮頸部異形成などの子宮頸部の癌；例えば、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌、顆粒莢膜細胞腫瘍、セルトリライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、及び悪性奇形腫を含む卵巣癌などの卵巣の癌；例えば、扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、及び黒色腫などの外陰部の癌、例えば、明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫、及び胎児性横紋筋肉腫などの膣の癌；並びに例えば、癌腫などの卵管の癌を含む婦人科の癌；例えば、例えば急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、及び骨髄異形成症候群などの血液の癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）並びにヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む血液癌；例えば、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬を含む皮膚癌；並びに例えば、神経芽細胞腫を含む、副腎癌が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0199】

癌は転移性であっても転移性でなくてもよい、固形腫瘍であってよい。癌はまた、白血病の場合のように、びまん性組織として発生してもよい。

【0200】

特定の実施形態において、上記疾患または障害としては、癌、より詳細には乳癌、トリプルネガティブ乳癌、黒色腫、腎細胞癌、大腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵巣癌、胃癌、白血病及びリンパ腫が挙げられる。CD73の阻害剤によって治療することができる更なる癌としては、膀胱癌、肺癌、甲状腺乳頭癌を始めとする甲状腺癌、神経膠腫、肉腫、及び肝臓癌が挙げられる。

30

【0201】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、T細胞耐性を克服するために用いることができる。

【0202】

本発明の化合物はまた、抗原に対する免疫応答を増加させることを含む、免疫応答を増加または強化するために、ワクチンの有効性を増加させることを含む、免疫付与を向上させるために、及び炎症を増加させるために用いることもできる。いくつかの実施形態において、Listeriaワクチン、腫瘍溶解性ウィルスワクチン、及びGVAX（登録商標）（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）遺伝子を移入した腫瘍細胞ワクチン）などの癌ワクチンを含む、但しこれらに限定されないワクチンに対する免疫応答を増強するために、本発明の化合物を訴追することができる（can be sued）。

40

【0203】

一実施形態において、本発明の化合物は、免疫不全ウィルス（例えば、HIV-1またはHIV-2）に感染した対象などの、免疫が抑制された対象の免疫応答を強化するために用いられる。別の実施形態において、本発明の化合物は、細菌性、ウィルス性、または真菌性病原体などの病原体に感染した対象の免疫応答を強化して、当該対象における病原体の破壊を容易にするために用いられる。

【0204】

50

免疫不全疾患、免疫抑制治療、急性及び／または慢性感染症、並びに老化に伴う免疫不全を、本明細書に開示の化合物を用いて治療することができる。本発明の化合物は、骨髄移植、化学療法及び／または放射線療法を受けている患者を含む、治療によってすなわち医原的に誘発された免疫抑制を抱える患者の免疫系を刺激するために用いることができる。

【0205】

他の実施形態において、本発明の化合物が、アジュバント活性を与えることによって、抗原に対する免疫応答を増加させるまたは強化するために用いられる。一実施形態において、少なくとも1種の抗原またはワクチンが、当該抗原またはワクチンに対する免疫応答を引き延ばすために、少なくとも1種の本発明の化合物と共に対象に投与される。少なく

10

【0206】

本発明の化合物を抗うつ剤として用いて、認知機能を刺激する、及びパーキンソン病などの神経変性疾患に起因する運動障害を改善することができる。

【0207】

本発明の化合物は、感染症、特に、アデノシンに富む環境をつくり出して免疫監視を免れるために、エクトヌクレオチダーゼを利用する病原体によって引き起こされる感染症及び炎症に関連する感染症を治療するために用いることができる。本発明の化合物によっ

20

【0208】

本発明の化合物によって治療可能な更なる疾患及び障害としては、神経の、CNSの、呼吸器の、神経変性の、炎症性の、心血管の、消化管の、眼科の、結合組織の、及び腎臓の疾患及び障害が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0209】

本発明の化合物によって治療可能な疾患及び障害としてはまた、AIDS、HIV感染症、錐体外路症候群(EPS)、ジストニア、原発性(特発性)ジストニア、アカシジア、偽振戦麻痺、遅発性ジスキネジー、下肢静止不能症候群(RLS)、睡眠時周期性四肢運動(PLMS)、注意欠陥多動性障害(ADHD)を含む注意欠陥障害、うつ病、不安症、認知機能疾患、認知低下、パーキンソン病、老人性認知症、アルツハイマー病、ハンチントン病、ウィルソン病、精神障害、ハレルフォルデン・スパッツ病、進行性淡蒼球萎縮症、脳虚血、出血性脳卒中、新生児虚血及び低酸素症、くも膜下出血、外傷性脳損傷、心不全、多発性硬化症、糖尿病、II型糖尿病、真正糖尿病、インスリン抵抗性、糖尿病のリスク、てんかん、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、線維症、皮膚線維症、肝線維症、肝臓線維症、肺線維症、特発性肺線維症、間質性線維症、嚢胞性線維症、気腫、腹膜線維症、心線維症、心筋線維症、心内膜心筋線維症、心房線維症、アルコール性脂肪肝疾患、脂肪肝、肝臓脂肪症、肝硬変、肝硬変、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性肝臓脂肪症(NASH)、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、肥厚性瘢痕、強皮症、全身性硬化症、関節線維症、ペイロニー病、持続勃起症、デュピュイトラン拘縮、癒着性関節包炎、脳卒中、精神病、器質因性精神病、ドライアイ疾患、乾性角結膜炎、乾性角膜炎、

40

50

緑内障、糖尿病性網膜症、網膜虚血、腎臓病、腎不全、急性腎不全があげられるが、これらに限定されない。

【0210】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物によって治療可能な疾患及び障害は、インスリン抵抗性、糖尿病及び糖尿病のリスクである。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、スタチンを受容する対象において、インスリン抵抗性を低下させるため、糖尿病のリスクを低下させるため、スタチン誘発性のアデノシン産生を減少させる若しくは阻害するため、またはスタチンによって生じる血糖の上昇を低減する、すなわち減少させるために用いられる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、スタチンを受容する対象において、糖尿病を治療するため、またはスタチンを受容する対象において糖尿病を予防するために用いられる。本発明の方法は、上記対象において、血糖レベルの上昇を減少させる、低減する、阻害する、抑制する、制限するまたは制御することを含む。更なる態様において、本発明の方法は、上記対象において、インスリン感受性を増加させる、刺激する、向上させる、促進する、誘導するまたは活性化することを含む。スタチンとしては、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0211】

一実施形態において、ヒトの患者が、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルによって治療され、上記化合物は、上述の疾患及び疾病の1または複数を治療または改善する量で存在する。

20

【0212】

本発明は更に、本明細書に記載の疾患若しくは障害を治療または改善するための併用療法に関する。いくつかの実施形態において、上記併用療法は、CD73によって媒介される癌または疾患若しくは障害を治療あるいは改善するための1種または複数種の薬剤との組み合わせで、少なくとも1種の本発明の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、上記併用療法は、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、黒色腫、腎細胞癌、大腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵巣癌、胃癌、白血病及びリンパ腫を含む癌の治療のための1種または複数種の薬剤との組み合わせで、少なくとも1種の本発明の化合物を投与することを含む。

30

【0213】

本発明に係る化合物はまた、本明細書に開示される疾患または障害の治療のための、細胞療法、抗体療法及びサイトカイン療法を含む、但しこれらに限定されない免疫療法との組み合わせで用いることもできる。

【0214】

特定の実施形態において、本発明に係る化合物は、そのままのモノクローナル抗体薬剤及び抱合型モノクローナル抗体薬剤を含む、但しこれらに限定されない、1種または複数種の受動免疫療法との組み合わせで用いられる。用いることができるそのままのモノクローナル抗体薬剤の例としては、リツキシマブ（リツキサン（登録商標））、CD20抗原に対する抗体、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標））、HER2タンパク質に対する抗体、アレムツズマブ（キャンパス）、CD52抗原に対する抗体、セツキシマブ（アービタックス（登録商標））、EGFRタンパク質に対する抗体、及びVEGFタンパク質の抗血管新生阻害剤であるベバシズマブ（アバスタ（登録商標））が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0215】

用いることができる抱合型モノクローナル抗体の例としては、放射性標識抗体イブリツモマブ・チウキセタン（ゼヴァリン（登録商標））、放射性標識抗体トシツモマブ（ベキサール（登録商標））、及びカリケアマイシンを含有する免疫毒素ゲムツズマブ・オゾガミシン（マイロタゲ（登録商標））、抗CD22モノクローナル抗体 - 免疫毒素抱合体であるBL22、OncoScint（登録商標）及びProstaScint（登録商

50

標)などの放射性標識抗体、ブレンツキシマブ・ベドチン(Adcetris(登録商標))、ado-トラスツマブ・エムタンシン(TDM-1とも呼ばれるKadcyla(登録商標))が挙げられるが、これらに限定されない。

【0216】

用いることができる治療用抗体の更なる例としては、血小板上の糖タンパク質IIb/IIa受容体に対する抗体であるレオプロ(登録商標)(アブキシマブ)、免疫抑制性のヒト化抗CD25モノクローナル抗体であるゼナパックス(登録商標)(ダクリズマブ)、マウス抗17-IA細胞表面抗原IgG2a抗体であるパノレックス(商標)、マウス抗イディオタイプ(GD3エピトープ)IgG抗体であるBEC2、キメラ抗EGFR IgG抗体であるIMC-C225、ヒト化抗V β 3インテグリン抗体であるビタキシン(商標)、ヒト化抗CD52 IgG1抗体であるキャンパス1H/LDP-03、ヒト化抗CD33 IgG抗体であるスマートM195、ヒト化抗CD22 IgG抗体であるリンホシド(商標)、リンホシド(商標)Y-90、Lymphoscane、Nuvision(登録商標)(CD3に対する)、ヒト化抗ICAM3抗体であるCM3、IDEC-114霊長類化抗CD80抗体、IDEC-131ヒト化抗CD40L抗体、IDEC-151霊長類化抗CD4抗体、IDEC-152霊長類化抗CD23抗体、ヒト化抗CD3 IgGであるスマート抗CD3、ヒト化抗補体因子5(C5)抗体である5G1.1、ヒト化抗TNF- α 抗体であるD2E7、ヒト化抗TNF- α FabフラグメントであるCDP870、霊長類化抗CD4 IgG1抗体であるIDEC-151、ヒト抗CD4 IgG抗体であるMDX-CD4、CD20-ストレプトアビジン(+ビオチン-イットリウム90)、ヒト化抗TNF- α IgG4抗体であるCDP571、ヒト化抗4-7抗体であるLDP-02、ヒト化抗CD4 IgG抗体であるオルソクロンOKT4A、ヒト化抗CD40L IgG抗体であるANTOVA(商標)、ヒト化抗VLA-4 IgG抗体であるアンテグレン(商標)、及びヒト抗TGF- β 2抗体であるCAT-152が挙げられるが、これらに限定されない。

【0217】

特定の実施形態において、本発明に係る化合物は、ジフテリア毒素に結合したIL-2であるデニロイキン・ディフティトックス(オンタック(登録商標))を含む、但しこれに限定されない、抗体ではなく毒素を含有する1種または複数種の標的化免疫療法との組み合わせで用いられる。

【0218】

本発明に係る化合物はまた、本明細書に開示される疾患または障害の治療のためのアジュバント免疫療法との組み合わせで用いてもよい。かかるアジュバント免疫療法としては、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、マクロファージ炎症性タンパク質(MIP)-1- α 、(IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、及びIL-27を含む)インターロイキン、(TNF- α を始めとする)腫瘍壊死因子、及び(IFN- α 、IFN- β 、及びIFN- γ を含む)インターフェロンなどのサイトカイン；水酸化アルミニウム(ミョウバン)；カルメット・ゲラン桿菌(BCG)；キーホールリンペットヘモシアニン(KLH)；不完全フロイントアジュバント(IFA)；QS-21；デトックス；レバミゾール；及びジニトロフェニル(DNP)、並びに、例えばIL-2などのインターロイキンとIFN- γ などの他のサイトカインとの組み合わせなどのこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0219】

特定の実施形態において、本発明に係る化合物は、自己及び同種異系腫瘍細胞ワクチン、(多価抗原ワクチンを含む)抗原ワクチン、樹状細胞ワクチン、並びにウィルスワクチンを含む、但しこれらに限定されないワクチン療法との組み合わせで用いられる。

【0220】

別の実施形態において、本開示は、免疫感受性の癌を有する対象に対して、有効量の本発明の化合物及び、手術、抗癌剤/薬物、生物学的療法、放射線療法、抗血管起源療法、

免疫療法、エフェクタ細胞の養子移入、遺伝子療法またはホルモン療法から選択される1種または複数種の更なる抗癌療法を施すことを含む。抗癌剤／薬物の例は以下に記載される。

【0221】

いくつかの実施形態において、上記抗癌剤／薬物は、例えば、アドリアマイシン、a a c t i n o m y c i n、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシピシン、アクリルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アルボマイシン；アメタントロン酢酸塩；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデバ；ビカルタミド；ピサントレン塩酸塩；ビスナフィドニメシル酸塩；ビゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；アクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトールメシル酸塩；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダウノルピシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシル酸塩；ジアジクオン；ドキソルピシン；ドキソルピシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；ヒドロキシ尿素；イダルピシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；ロイプロリド酢酸塩；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲステロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデバ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリ；マイトマルシン；マイトマイシン；マイトスパー；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペントムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルフォスファミド (p e r f o s f a m i d e)；ピボプロマン；ピボスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；スピログルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンクエン酸塩；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；トリメトレキサートグルクロン酸塩；トリプトレリン；ツプロゾール塩酸塩；ウラシルマスタード；ウレデバ；バブレオチド；ベルテボルフィン；ビンブラスチン硫酸塩；ピンクリスチン硫酸塩；ピンデシン；ピンデシン硫酸塩；ピネピジン硫酸塩；ピングリシナート硫酸塩；ピンロイロシン硫酸塩；ピノレルビン酒石酸塩；ピンロシジン硫酸塩；ピンゾリジン硫酸塩；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルピシン塩酸塩；パルボシクリブ；ヤーボイ（登録商標）（イピリムマブ）；メキニスト（商標）（トラメチニブ）；ペグインターフェロン - 2 b、組換えインターフェロン - 2 b；シラトロン（商標）（ペグインタ

10

20

30

40

50

ーフェロン - 2 b) ; タフィンラー (登録商標) (ダブラフェニブ) ; ゼルボラフ (登録商標) (ベムラフェニブ) ; またはニボルマブである。

【 0 2 2 2 】

本発明に係る化合物は、例えば、化学療法、放射線照射、または手術による、既存の癌の治療方法との組み合わせで投与することができる。従って、癌の治療方法であって、かかる治療を必要とする対象に対して、有効量の本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩の形態を投与することを含み、有効量の少なくとも 1 種の追加の癌の化学療法剤が上記対象に対して投与される、上記治療方法が更に提供される。好適な癌の化学療法剤の例としては、アパレリクス、a d o - トラスツズマブ・エムタンシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン静脈内用、ブスルファン経口用、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキン・ジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エムタンシン、エピルビシン、エリブリン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルキンチニブ (f r u q u i n t i n i b)、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ・オゾガミシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリットモマブ・チウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロン 2 a、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブニトシル酸塩、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシン C、ミトタン、ミトキサントロン、フェニルプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子製剤、パミドロネート、パニツムマブ、ベガスバルガーゼ、ベグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ペルツズマブ、ピボプロマン、ブリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スルファチニブ (s u l f a t i n i b)、スニチニブ、スニチニブマレイン酸塩、タモキシフェン、テモゾロミド、テニボシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、パルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ボリチニブ (v o l i t i n i b)、ボリノスタット、及びゾレドロンートのいずれかが挙げられる。

【 0 2 2 3 】

特定の実施形態において、本発明に係る化合物は、乳癌の治療のための、メトトレキサート、パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子製剤、a d o - トラスツズマブ・エムタンシン、エリブリン、ドキシソルビシン、フルオロウラシル、エベロリムス、アナストロゾール、パミドロネート二ナトリウム、エキセメスタン、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、エピルビシン、トレミフェン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、トラスツズマブ、イクサベピロン、ラパチニブニトシル酸塩、酢酸メゲストロール、タモキシフェンクエン酸塩、パミドロネート二ナトリウム、パルボシクリブ、及びペルツズマブから選択される、1 種または複数種の抗癌剤との組み合わせで用いられる。

【 0 2 2 4 】

他の抗癌剤 / 薬物としては、2 0 - エピ - 1 , 2 5 - ジヒドロキシビタミン D 3、5 - エチニルウラシル、アピラテロン、アクリルビシン、アシルフルベン、アデシベノール、

アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TKアンタゴニスト、アルトレタミン、アン
 バムスチン、アミドクス、アミフォスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサク
 リン、アナグレリド、アンドログラホリド、血管新生阻害剤、アンタゴニストD、アンタ
 ゴニストG、アンタレリクス、抗背側形成タンパク質-1、抗アンドロゲン剤、抗エスト
 ロゲン剤、抗新生物薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフジコリングリシナート
 、アポトーシス遺伝子モジュレータ、アポトーシス調節因子、アブリン酸、ara-CD
 P-DL-PTBA、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリム
 スチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザセトロン
 、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンIII誘導体、バラノール、バチマスタット
 、BCR/ABLアンタゴニスト、ベンゾクロリン、ベンゾイルストロスポリン、 -ラ
 クタム誘導体、 -アレチン、 -クラマイシンB、ベツリン酸、bFGF阻害剤、ピカ
 ルタミド、ピサントレン、ビスアジリジニルスベルミン、ビスナフィド、ビストラテンA
 、ビゼレシン、プレフレート、プロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、
 カルシボトリオール、カルホスチンC、カンプトセシン誘導体、カナリボックスIL-2
 、カベシタピン、カルボキサミド-アミノ-トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾー
 ル、CaRest M3、CARN700、軟骨由来の阻害剤、カルゼレシン、カゼイン
 キナーゼ阻害剤、カスタノスベルミン、セクロピンB、セトロレリクス、クロリン、クロ
 ロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、cis-ポルフィリン、クラドリピン、
 クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンブ
 レタスタチンA4、コンブレタスタチン類似体、コナゲニン、クラムベスジジン(cra
 mbescidin)816、クリスナトール、クリプトフィシン8、クリプトフィシン
 A誘導体、クラシンA、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、シクロペンタンスラキノ、
 シクロプラタム、サイペマイシン、シタラビンオクホスファート、細胞溶解因子、サイト
 スタチン、ダクリキシマブ、デシタピン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサ
 メタゾン、デキシホスファミド(dexifosfamide)、デクスラゾキサソ、デ
 クスベラバミル、ジアジクオン、ジデムニンB、ジドクス(didox)、ジエチルノル
 スベルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジオキサマイシン、ジフェニルスピロム
 スチン、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビ
 ノール、デュオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルフォシン、エドレ
 コロマブ、エフロロニチン、エレメン、エミテファー、エピルピシン、エプリステリド、
 エストラムスチン類似体、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタ
 ニダゾール、リン酸エトポシド、ファドロゾール、ファラザピン、フェンレチニド、フィ
 ルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、
 フルダラビン、フルオロダウノルニシン塩酸塩、フォルフェニメックス、フォルメスタン
 、フォストリエシン、ホテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ga
 llocitabine、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタピン、グルタチオン
 阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヘベリシン
 、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イ
 ロマタット、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫賦活剤ペプチド、インスリン様成長
 因子-1受容体阻害剤、ヨーベングアン、ヨードドキソルピシン、イボメアノール、4-
 、イロブラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリリンB、イタ
 セトロン、ジャスプラキノリド、カハラリドF、ラメラリン-N三酢酸塩、ランレオチド
 、レイナマイシン、レノグラスチム、レンチナン硫酸塩、レプトルスタチン、レトロゾー
 ル、白血病阻害因子、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、リュープロレリン
 、レバミゾール、リアロゾール、直鎖状ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性
 白金化合物、リソクリナミド7、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメトレキソール、ロニ
 ダミン、ロソキサントロン、ロバスタチン、ロキシリピン、ルートテカン、ルテチウム・
 テキサフィリン、リソフィリン、溶解性ペプチド、メイタンシン、マンノスタチンA、マ
 リマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリライシン阻害剤、マトリクスメタロプ
 ロテアーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロブ

10

20

30

40

50

ラミド、M I F 阻害剤、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチ
 二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン類似体、ミトナフィド、
 ミトトキシ線維芽細胞増殖因子 - サボリン、ミトキサントロン、モファロテン、モログ
 ラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、モノホスホリル脂質A +
 マイコバクテリウム細胞壁sk、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、複数の腫瘍抑制
 因子1に基づく療法、マスタード抗癌剤、ミカペルオキシドB、マイコバクテリア細胞壁
 抽出物、ミリアポロン、N - アセチルジナリン、N - 置換ベンズアミド、ナファレリン、
 ナグレスチップ、ナロキソン + ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチ
 ム、ネダブラチン、ネモルピシン、ネリドロロン酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド
 、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレータ、ニトロキシド抗酸化剤、ニトルリン (nit
 rullyn)、O6 - ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン (okicen
 one)、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オndanセトロン、オラシン (ora
 cin)、経口サイトカイン誘発剤、オルマブラチン、オサテロン、オキサリプラチン、
 オキサウノマイシン、パラウアミン、パルミトイルリゾキシシン (palmitoylrh
 izoxin)、パミドロロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、ピラバクチン、パ
 ゼリプチン、ペガスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントス
 タチン、ペントロゾール (pentrozole)、ペルフルブロン、ペルフォスファミ
 ド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、酢酸フェニル、ホスファターゼ阻害剤、
 ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルピシン、ピリトレキシム、ブラセチンA、ブ
 ラセチンB、プラスミノゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金トリアミ
 ン錯体、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルビス -
 アクリドン、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、タンパク質Aに基づく免
 疫モジュレータ、プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類、プロテインチロシンホスファ
 ターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルブリン、ピラゾロアクリ
 ジン、ピリドキシル化ヘモグロビン・ポリオキシエチレン抱合体、rafアンタゴニスト
 、ラルチトレキセド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ
 阻害剤、ras阻害剤、ras - GAP阻害剤、脱メチル化レテルリプチン (retel
 liptine demethylated)、レニウムRe186エチドロロン酸塩 (r
 henium Re 186 etidronate)、リゾキシシン、リボザイム、RI
 レチナミド、ログレチミド (rogletimide)、ロヒツキン (rohituk
 ine)、ロムルチド、ロキニメックス、ルビジノンB1、ルボキシル、サフィンゴール
 ; セントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、Sdi1模倣薬
 、セムスチン、老化由来阻害剤1; センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シ
 グナル伝達モジュレータ、単鎖抗原結合タンパク質、シゾフィラン、ソブゾキサシ、ボロ
 カプタートナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ソルベロール (solverol)、
 ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スバルフォス酸、スピカマイシンD、スピロ
 ムスチン、スプレノペンチン、スポンギスタチン1、スクアラミン、幹細胞阻害剤、幹細
 胞分裂阻害剤、スチピアミド、ストロメリシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管作動
 性腸管ペプチドアンタゴニスト、スラディスタ (suradista)、スラミン、スワ
 インソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオダイド、
 タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリリウム、
 テロメラゼ阻害剤、テモポルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオ
 キシド、テトラゾミン、タリブラスチン、チオコラリン、トロンボボエチン、トロンボボ
 エチン模倣物、チマルファシン、サイモポイエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲
 状腺刺激ホルモン、スズエチルエチオプルブリン、チラバザミン、チタノセン二塩化物、
 トプセンチン、トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセ
 チルウリジン、トリシリピン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トロピセトロン、
 ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチン、UBC阻害剤、ウベニメクス、
 泌尿生殖洞由来増殖阻害因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリ
 オリンB、ベクター系、赤血球遺伝子療法、ベラレゾール (velaresol)、ベラ

10

20

30

40

50

ミン(veramine)、ベルディン(verdins)、ベルテポルフィン、ビノレルピン、ビンキサルトン(vinxaltine)、ビタキシン、ザノテロン、ジラスコルブ、ジノスタチンステチマラー、5-フルオロウラシル、及びロイコボリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0225】

いくつかの実施形態において、上記抗癌剤/薬物は、微小管を安定化させる薬剤である。本明細書では、「微小管安定剤」とは、微小管の安定化に起因するG2-M期において、細胞を制止することにより作用する抗癌剤/薬物を意味する。微小管安定化剤の例としては、ACLIITAXEL(登録商標)及びタキソール(登録商標)類似体が挙げられる。微小管安定化剤の更なる例としては、以下の販売中の薬物及び開発中の薬物が挙げられる。すなわち、ディスコデルモリド(NVP-XX-A-296としても知られる)、エポチロン(エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC(デスオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても知られる)、エポチロンD(KOS-862、dEpoB、及びデスオキシエポチロンBとも呼ばれる)、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB-N-オキシド、エポチロンA-N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB(BMS-310705としても知られる)、21-ヒドロキシエポチロンD(デスオキシエポチロンF及びdEpoFとしても知られる)、26-フルオロエポチロンなど)、FR-182877(藤沢、WS-9885Bとしても知られる)、BSF-223651(BASF、ILX-651及びLU-223651としても知られる)、AC-7739(味の素、AVE-8063A及びCS-39・HClとしても知られる)、AC-7700(味の素、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser・HCl、及びRPR-258062Aとして知られる)、フィジアニリドB(Fijianolide B)、ラウリマリド(Laulimalide)、カリベオシド、カリベオリン、タカロノリド、エレウテロピン、サルコジクチン、ラウリマリド、ディクチオスタチン-1、ジャトロファンエステル、並びにそれらの類似体及び誘導体であるが、これらに限定されない。

【0226】

別の実施形態において、上記抗癌剤/薬物は微小管を阻害する薬剤である。本明細書では、「微小管阻害剤」とは、チューブリン重合または微小管会合を阻害することによって作用する抗癌剤を意味する。微小管阻害剤の例としては、以下の販売中の薬物及び開発中の薬物が挙げられる。すなわち、エルプロゾール(R-55104としても知られる)、ドラスタチン10(DLS-10及びNSC-376128としても知られる)、イセチオン酸ミボプリン(CI-980としても知られる)、ピンクリスチン、NSC-639829; ABT-751(Abbott、E-7010としても知られる); アルトリルチン(アルトリルチンA及びアルトリルチンCなど)スポンギスタチン(スポンギスタチン1、スポンギスタチン2、スポンギスタチン3、スポンギスタチン4、スポンギスタチン5、スポンギスタチン6、スポンギスタチン7、スポンギスタチン8、及びスポンギスタチン9など)、セマドチン塩酸塩(LU-103793及びNSC-D-669356としても知られる)、アウリスタチンPE(NSC-654663としても知られる)、ソブリドチン(TZT-1027としても知られる)、LS-4559-P(ファルマシア、LS-4577としても知られる)、LS-4578(ファルマシア、LS-477-Pとして知られる)、LS-4477(ファルマシア)、LS-4559(ファルマシア)、RPR-112378(アベンティス)、ピンクリスチン硫酸塩、DZ-3358(第一)、GS-164(武田)、GS-198(武田)、KAR-2(ハンガリー科学アカデミー)、SAH-49960(リリー/ノバルティス)、SDZ-268970(リリー/ノバルティス)、AM-97(アルマド/協和発酵)、AM-132(アルマド)、AM-138(アルマド/協和発酵)、IDN-5005(インデナ)、クリプト52(LY-355703としても知られる)、ピチレブアミド、チューブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン(NSC-106969としても知られる)、T-138067(ツラリク社、T-67、TL-138067及びTI-138067としても知ら

10

20

30

40

50

れる)、COBRA-1(パーカー・ヒューズ研究所、DDE-261及びWHI-261としても知られる)、H10(カンザス州立大学)、H16(カンザス州立大学)、オンコジンA1(BTO-956及びDIMEとしても知られる)、DDE-313(パーカー・ヒューズ研究所)、SPA-2(パーカー・ヒューズ研究所)、SPA-1(パーカー・ヒューズ研究所、SPIKET-Pとしても知られる)、3-IAABU(サイトスケルトン/マウントシナイ医科学学校、MF-569としても知られる)、ナルコシン(NSC-5366としても知られる)、ナスカピン(Nascapine)、D-24851(アスタメディカ)、A-105972(アボット)、ヘミアスターリン、3-BAAABU(サイトスケルトン/マウントシナイ医科学学校、またMF-191としても知られる)、TMPN(アリゾナ州立大学)、バナドセンアセチルアセトナート、T-138026(ツラリク)、モンサトロール、イナノシン(Inanocine)(NSC-698666としても知られる)、3-IAABE(サイトスケルトン/マウントシナイ医科学学校)、A-204197(アボット)、T-607(ツラリク、T-900607としても知られる)、RPR-115781(アベンティス)、エロイテロピン(デスメチルエロイテロピン、デスアセチルエロイテロピン、イソエロイテロピンA、及びZ-エロイテロピンなど)、ハリコンドリンB、D-64131(アスタメディカ)、D-68144(アスタメディカ)、ジアゾンアミドA、A-293620(アボット)、NPI-2350(ネレウス)、TUB-245(アベンティス)、A-259754(アボット)、ジオゾスタチン、(-)-フェニルアヒスチン(NSCL-96F037としても知られる)、D-68838(アスタメディカ)、D-68836(アスタメディカ)、マイオセベリンB、D-43411(ゼンタリス、D-81862としても知られる)、A-289099(アボット)、A-318315(アボット)、HTI-286(SPA-110、トリフルオロ酢酸塩としても知られる)(ワイス)、D-82317(ゼンタリス)、D-82318(ゼンタリス)、SC-12983(NCI)、レスベラスタチンリン酸ナトリウム、BPR-0Y-007(国立衛生研究所)、SSR-250411(サノフィ)、コンプレタスタチンA4、エリブリン(ハラベン(登録商標)、並びにそれらの類似体及び誘導体であるが、これらに限定されない。

【0227】

更なる実施形態において、本発明に係る化合物は、1種または複数種のアルキル化剤、代謝拮抗剤、天然物、またはホルモンとの組み合わせで用いられる。

【0228】

本発明の方法において有用なアルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード(例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど)、エチレンイミン及びメチルメラミン(例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ)、アルキルスルホン酸塩(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど)、またはトリアゼン(デカルバジンなど)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0229】

本発明の方法において有用な代謝拮抗剤の例としては、葉酸類似体(例えば、メトトレキサート)、またはピリミジン類似体(例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン)、及びプリン類似体(例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法において有用な天然物の例としては、ピンカアルカロイド(例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン)、エピボドフィロトキシ(例えば、エトポシド、テニポシド)、抗生物質(例えば、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン)または酵素(例えば、L-アスパラギナーゼ)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0230】

癌の治療に有用なホルモン及びアンタゴニストの例としては、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾン)、プロゲスチン(例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、

10

20

30

40

50

酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン)、エストロゲン(例えば、ジエチルstilbestrol、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン(例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン剤(例えば、フルタミド)、及びゴナドトロピン放出ホルモン類似体(例えば、ロイプロリド)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0231】

癌の治療のために、本発明の化合物との組み合わせで用いることができる他の薬剤としては、白金配位錯体(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン)、置換尿素(例えば、ヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン誘導体(例えば、プロカルバジン)、及び副腎皮質抑制剤(例えば、ミトタン、アミノグルテチミド)が挙げられる。本発明の化合物との組み合わせで用いることができる他の抗癌剤/薬物としては、肝臓X受容体(LXR)モジュレータであって、LXRアゴニスト及びLXR 選択的アゴニストを含む上記モジュレータ;アリール炭化水素受容体(AhR)阻害剤;オラパリブ、イニパリブ、ルカパリブ、ベリパリブを含む酵素ポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)の阻害剤;セジラニブを含む血管内皮増殖因子(VEGF)受容体チロシンキナーゼの阻害剤;ニボルマブ(ブリストル・マイヤーズスクイブ社)及びペムブロリズマブ(メルク&カンパニー社、MK-3475)を含むプログラム細胞死タンパク質1(PD-1)阻害剤;コビメチニブを始めとするMEK阻害剤;ベムラフェニブを始めとするB-Raf酵素阻害剤;トレメリムマブを始めとする細胞傷害性Tリンパ球抗原(CTLA-4)阻害剤;MEI4736(アストラゼネカ)を始めとするプログラム死リガンド1(PD-L1)阻害剤;Wnt経路の阻害剤;AZD9291(アストラゼネカ)、エルロチニブ、ゲフィチニブ、パニツムマブ、及びセツキシマブを含む上皮成長因子受容体(EGFR)の阻害剤;アデノシンA2A受容体阻害剤;アデノシンA2B受容体阻害剤;及びWnt経路阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0232】

本発明の化合物は、PD-1及びCTLA-4の阻害剤を含む免疫チェックポイント阻害剤を含む1または複数の治療方法との組み合わせで用いることができる。

【0233】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、CD73によって媒介される癌または疾患若しくは障害を治療または改善するための、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体ガンマ(ROR)を活性化、増強もしくは刺激する、1種または複数種の薬剤との組み合わせで用いることができる。いくつかの実施形態において、上記併用療法は、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、黒色腫、腎細胞癌、大腸癌、膵臓癌、前立腺癌、卵巣癌、胃癌、白血病及びリンパ腫を含む癌の治療のための、1種または複数種のRORアゴニストとの組み合わせで、少なくとも1種の本発明の化合物を投与することを含む。

【0234】

本発明の化合物は、ATL-444、イストラデフィリン(KW-6002)、MSX-3、プレラデナント(SCH-420814)、SCH-58261、SCH-412348、SCH-442416、ST-1535、カフェイン、VER-6623、VER-6947、VER-7835、ビパデナント(BIIB-014)、ZM-241385、ASP5854、及びトザデナント(SYN115)などのアデノシンA2A受容体アンタゴニスト;ドーパミン;L-ドパ(レボドパ);カルビドパなどのDOPAデカルボキシラーゼ(DDC)阻害剤;カルビドパと組み合わせたレボドパ(シネメット(登録商標)、アタメット(登録商標));プラミベキソール(ミラベックス(登録商標))、ロピニロール(レキップ(登録商標))、ロチゴチン(ニュープロ(登録商標))、及びアボモルヒネ(アボキン(登録商標))などのドーパミンアゴニスト;セレギリン(エルデプリル(登録商標)、ゼラパー(登録商標))及びラサギリン(アジレクト(登録商標))を含むモノアミンオキシダーゼB(MAO-B)阻害剤;エンタカポン(コムタン(登録商標))及びトルカポン(タスマール(登録商標))を含むカテコールO-メチルトランスフェラーゼ(

10

20

30

40

50

COMT) 阻害剤; ベンズトロピン (コジェンチン (登録商標)) 及びトリヘキシフェニジルを含む抗コリン作用薬; アマンタジン; 並びに深部脳刺激を含む、但しこれらに限定されない、パーキンソン病の治療のための 1 種または複数種の他の薬剤または療法との組み合わせで用いることができる。

【0235】

いくつかの実施形態において、上記併用療法は、例えば、セクレターゼ (BACE1) 阻害剤; -セクレターゼ阻害剤; アミロイド凝集阻害剤 (例えば、ELND-005); 直接的または間接的に作用する神経保護及び/または疾患修飾物質; 抗酸化剤 (例えば、ビタミン E またはギンコライド); 抗炎症性物質 (例えば、COX 阻害剤、NSAID); HMG-CoA レダクターゼ阻害剤 (スタチン); アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例えば、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガランタミン、メマンチン、タクリン); NMDA 受容体アンタゴニスト (例えば、メマンチン); AMPA 受容体アゴニスト; AMPA 受容体の正のモジュレータ、アンパカイン、モノアミン受容体再取り込み阻害剤、神経伝達物質の濃度または放出を調節する物質; 成長ホルモンの分泌を誘導する物質 (例えば、イブタモレンメシル酸塩及びカプロモレリン); CB-1 受容体アンタゴニストまたは逆アゴニスト; 抗生物質 (例えば、ミノサイクリンまたはリファンピシン); PDE2、PDE4、PDE5、PDE9、PDE10 阻害剤、GABAA 受容体逆アゴニスト、GABAA 受容体アンタゴニスト、ニコチン受容体アゴニスト若しくは部分アゴニストまたは正のモジュレータ、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体アゴニスト若しくは部分アゴニストまたは正のモジュレータ、 α_7 ニコチン受容体アゴニスト若しくは部分アゴニストまたは正のモジュレータ; ヒスタミン H₃ アンタゴニスト、5HT-4 アゴニストまたは部分アゴニスト、5HT-6 アンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、カルシウムアンタゴニスト、ムスカリン受容体 M₁ アゴニスト若しくは部分アゴニストまたは正のモジュレータ、ムスカリン受容体 M₂ アンタゴニスト、ムスカリン受容体 M₄ アンタゴニスト、代謝調節型グルタミン酸受容体 5 の正のモジュレータ、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン及びトラゾドンなどの抗うつ薬; ロラゼパム及びオキサゼパムなどの抗不安薬; 例えばアリピプラゾール、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、及びジプラシドンなどの抗精神病薬、並びに、本発明に係る化合物の有効性及び/若しくは安全性を増加するような、及び/または望ましくない副作用を低減するような形態で受容体または酵素を調節する他の物質の群から選択される 1 種または複数種の化合物との組み合わせで、本発明の少なくとも 1 種の化合物を投与することを含む。

【0236】

併用療法は、例えば、本発明の化合物と 1 種若しくは複数種の他の薬学的に活性な薬剤との同時投与、本発明の化合物と 1 種若しくは複数種の他の薬剤との逐次投与、本発明の化合物と 1 種若しくは複数種の他の薬剤とを含有する組成物の投与、または、本発明の化合物を含有する組成物と 1 種若しくは複数種の他の薬剤を含有する別個の組成物の同時投与を包含する。

【0237】

本発明は更に、上記の障害または疾患の 1 種に罹患した、ヒトなどの対象の治療方法を提供する。

【0238】

本発明は更に、本明細書に述べる疾患及び障害の治療及び/または予防及び/または改善のために用いられる医薬組成物の製造への、提供される化合物の使用に関する。

【0239】

本明細書に記載の化合物または組成物は、本明細書に記載の疾患及び疾病の 1 若しくは複数治療するまたはそれらの重篤度を軽減するために有効な、任意の量及び任意の投与経路を用いて投与することができる。正確な必要量は、種、年齢、及び一般的な対象の状態、感染症、疾患または障害の重篤度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、対象毎に変化することとなる。提供される化合物は、投与を容易にするため及び投薬量を均一

にするために、好ましくは単位剤形に製剤される。本明細書では、表現「単位剤形」とは、治療を受ける患者に対して適当な、物理的に個別の薬剤の単位をいう。但し、本開示の化合物及び組成物の1日の合計の使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることとなることが理解されよう。任意の特定の患者または生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療される障害及び当該障害の重篤度、用いる具体的な化合物の活性、用いる具体的な組成物、患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別及び食生活、投与の時間、投与経路、及び用いる具体的な化合物の排出速度、治療継続期間、用いる具体的な化合物と併用されるまたは偶然に組み合わせられる薬物、並びに医療分野で周知の同様の要因を含む種々の要因に依存することとなる。

【0240】

10

本開示の薬学的に許容される組成物は、ヒト及び他の動物に対して、治療される感染症の重篤度に応じて、経口投与、経直腸投与、非経口投与、大槽内投与、腔内投与、腹腔内投与、局所投与（粉末剤、軟膏剤、または滴下剤によって）、頬側投与、経口または鼻腔スプレーとしての投与などにより、投与することができる。特定の実施形態において、提供される化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり、約0.01mg/kg～約50mg/kg - 対象の体重、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投薬量レベルで、1日に1回または複数回、経口投与または非経口投与することができる。

【0241】

本明細書では、用語「生物学的試料」は、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得た生検物質またはその抽出物、及び血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、または他の体液若しくはその抽出物を包含するが、これらに限定されない。

20

【0242】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合わせられる場合がある本発明の化合物及び、（上記のように、追加の治療薬剤を含む組成物の場合）追加の治療薬剤の両方の量は、治療を受ける受容者及び特定の投与様式に応じて変化することとなる。

【0243】

追加の治療薬剤を含む組成物においては、当該の追加の治療薬剤と提供される化合物とが相乗的に作用してもよい。従って、かかる組成物中の追加の治療薬剤の量は、当該の治療薬剤のみを利用する単剤療法において必要とされる量よりも少ないこととなる。

【0244】

30

本開示の組成物中に存在する追加の治療薬剤の量は、当該の治療薬剤を唯一の活性薬剤として含む組成物中で通常に投与されるであろう量に対して、それ以下となる。

【実施例】

【0245】

以下の実施例に示すように、化合物は次の概括的な手順に従って調製される。これらの概括的な方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、当該の以下の概括的な方法、及び当業者に公知の他の方法が、本明細書に記載の全ての化合物及びこれらの化合物のそれぞれの下位分類及び種に適用することができることが理解されよう。

【0246】

マイクロ波反応はdiscovery SPシステムを用いて、CEM反応器中で実施した。NMRデータを提示する場合、スペクトルはバリアン-400（400MHz）で得た。スペクトルは、テトラメチルシランからの低磁場をppmとして、プロトンの数、多重度、及び特定の場合には括弧書きの結合定数、並びに重水素化溶媒への言及と共に報告する。化合物はまた、ISCOフラッシュクロマトグラフィーシステムにより、取扱説明書に記載の標準的な方法を用いて精製した。

40

【0247】

化合物を以下に記載の酸性分取HPLC法によって精製した。

【0248】

RP HPLC方法A

移動相A：0.1% TFAを含む水、移動相B：0.1% TFAを含むACN、流

50

速：20 mL / 分、検出：UV 220 nm / 254 nm、カラム：Luna 5 μ C₁₈ (2) 250 × 21.20 mmカラム、カラム温度：30 。

【表 1】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0.0	90	10
3.5	90	10
12.20	50	50
14.5	10	90
13.7	90	10

10

【0249】

RP HPLC 方法 B

移動相 A：0.1% TFA を含む水、移動相 B：0.1% TFA を含む ACN、流速：25 mL / 分、検出：UV 220 nm / 254 nm、カラム：C-18 Synergi Max - RP 150 × 30 mm × 4 μ m、カラム温度：30 。

【表 2】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0.0	90	10
12.00	60	40
12.20	10	90
13.5	90	10

20

【0250】

LCMS データは以下のクロマトグラフィー条件を利用して得た。

【0251】

LCMS 方法 1

HPLC システム：ウォーターズ ACQUITY、カラム：ウォーターズ ACQUITY CSH (商標) C18 1.7 μ 、ガードカラム：ウォーターズ Assy. Frit、0.2 μ 、2.1 mm、カラム温度：40 。

30

【0252】

移動相：A：TFA：水 (1：1000、v：v)、移動相 B：TFA：ACN (1：1000、v：v)、流速：0.65 mL / 分、注入容量：2 μ L、データ取得時間：約 1.5 分間。

【表 3】

勾配プログラム

時間 (分)	B (%)
0	10
2.0	90
2.20	10

40

【0253】

質量分析計：ウォーターズ SQD、イオン化：ポジティブエレクトロスプレーイオン化 (ESI)；モードスキャン (100 ~ 1400 m/z、0.2 秒毎)、ES キャピラリー電圧：3.5 kV、ES コーン電圧：25 V。

【0254】

ソース温度：120、脱溶媒温度：500、脱溶媒ガス流量：窒素、650 (L / h) 設定、コーンガス流量：窒素、50 (L / h) 設定。

50

【0255】

LCMS方法2

HPLCシステム：HPLCシステム：ウォーターズACQUITY、カラム：ウォーターズACQUITY CSH（商標）C18 1.7 μ 、ガードカラム：ウォーターズAssy. Frit、0.2 μ 、2.1mm、カラム温度：40。

【0256】

移動相：A - ギ酸：水（1：1000、v：v）、移動相B - ギ酸：ACN（1：1000、v：v）

【表4】

勾配プログラム

時間 (分)	B (%)
0	5
4.8	95
5.0	95
5.21	5

10

【0257】

流速：0.65 mL / 分、注入容量：2 μ L、データ取得時間：約5.5分間。

【0258】

質量分析計：ウォーターズSQD、イオン化：ポジティブエレクトロスプレーイオン化（ESI）、モードスキャン（100～1400 m/z、0.2秒毎）、ESキャピラリー電圧：3.5 kV、ESコーン電圧：25 v、ソース温度：120、脱溶媒温度：500、脱溶媒ガス流量：窒素、650（L/h）設定、コーンガス流量：窒素、50（L/h）設定。

20

【0259】

LCMS方法3

HPLCシステム：HPLCシステム：ウォーターズACQUITY、カラム：ウォーターズACQUITY CSH（商標）C18 1.7 μ M、ガードカラム：ウォーターズAssy. Frit、0.2 μ 、2.1mm、カラム温度：40。

30

【0260】

移動相：A - ギ酸：水（1：1000、v：v）、移動相B - ギ酸：ACN（1：1000、v：v）。

【表5】

勾配プログラム

時間 (分)	B (%)
0	5
5	15
15.0	95
15.2	5

40

【0261】

流速：0.65 mL / 分、注入容量：2 μ L、データ取得時間：約15.2分間。

【0262】

質量分析計：ウォーターズSQD、イオン化：ポジティブエレクトロスプレーイオン化（ESI）、モードスキャン（100～1400 m/z、0.2秒毎）、ESキャピラリー電圧：3.5 kV、ESコーン電圧：25 v、ソース温度：120、脱溶媒温度：500、脱溶媒ガス流量：窒素、650（L/h）設定、コーンガス流量：窒素、50（L/h）設定。

50

【 0 2 6 3 】

ラセミ化合物は、以下の超臨界流体クロマトグラフィー法により分離した。

【 0 2 6 4 】

方法 A

装置：Thar SFC 80、カラム：AD 250 mm × 30 mm、5 μm、移動相：A：超臨界CO₂、B：IPA（0.05% DEA）、A：B = 80：20、60 mL / 分、カラム温度：38、ノズル圧：100 バール、ノズル温度：60、蒸発器温度：20；トリマー温度：25、波長：220 nm。

【 0 2 6 5 】

方法 B

装置：SFC MG2、カラム：OJ 250 mm × 30 mm、5 μm、移動相：A：超臨界CO₂、B：MeOH（0.05% DEA）、A：B = 90：10、70 mL / 分、カラム温度：38、ノズル圧：100 バール、ノズル温度：60 °C、蒸発器温度：20、トリマー温度：25、波長：220 nm。

【 0 2 6 6 】

本発明は以下の実施例により例証され、該実施例においては以下の略記を用いる場合がある。

【表 6 - 1】

略記	意味
ACN	アセトニトリル
Al (Me) ₃	トリメチルアルミニウム
Boc ₂ O	t e r t -ブトキシカルボニル無水物
BzCl	ベンゾイルクロリド
ブライン	飽和NaCl水溶液
CbzOSu	カルボベンジルオキシスクシナート
DCM	塩化メチレン（ジクロロメタン）
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	ジメチルホルムアミド
dppf	1, 1 -ビス（ジフェニルホスフィノ）セロセン
Et ₃ N	トリエチルアミン

10

20

30

【表 6 - 2】

EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
g	グラム	
h	時間 (複数可)	
HATU	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド・ヘキサフルオロリン酸塩	
HBTU	2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩	10
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Im	イミダゾール	
LiHMDS	ヘキサジメチルシランリチウム	
LCMS	液体クロマトグラフィー - 質量スペクトル分析	
min	分 (複数可)	
MeNH ₂ ・HCl	メチルアミン塩酸塩	
MeOH	メタノール	
MeI	ヨウ化メチル	
Me	メチル	20
mL	ミリリットル	
mmol	ミリモル	
mg	ミリグラム	
NaHMDS	ヘキサメチルジシラザンナトリウム	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
p-ABSA	パラ - アセトアミド - ベンゼンスルホンルアジド	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム (I I)	
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (i i)	
PdCl ₂ dppf	[1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (i i)	30

【表 6 - 3】

Pd(PPh ₃) ₄	トリフェニルホスフィンテトラキスパラジウム (0)
Prep-TLC	分取薄層クロマトグラフィー
Rh ₂ (OAc) ₄	酢酸ロジウム (I I) 二量体
RP	逆相
RT	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
t _r	L CMSにおける保持時間
t-BuOK	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBDMS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル
TBDMSCl	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリルクロリド
TBDPSCl	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリルクロリド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMSBr	ブロモトリメチルシラン
TsN3	トシルアジド
v	容積
XPhos	ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル
ZnMeCl	塩化メチル亜鉛

10

20

【0267】

実施例 1、異性体 1：((R)-1-(((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

30

及び

実施例 1、異性体 2：((S)-1-(((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

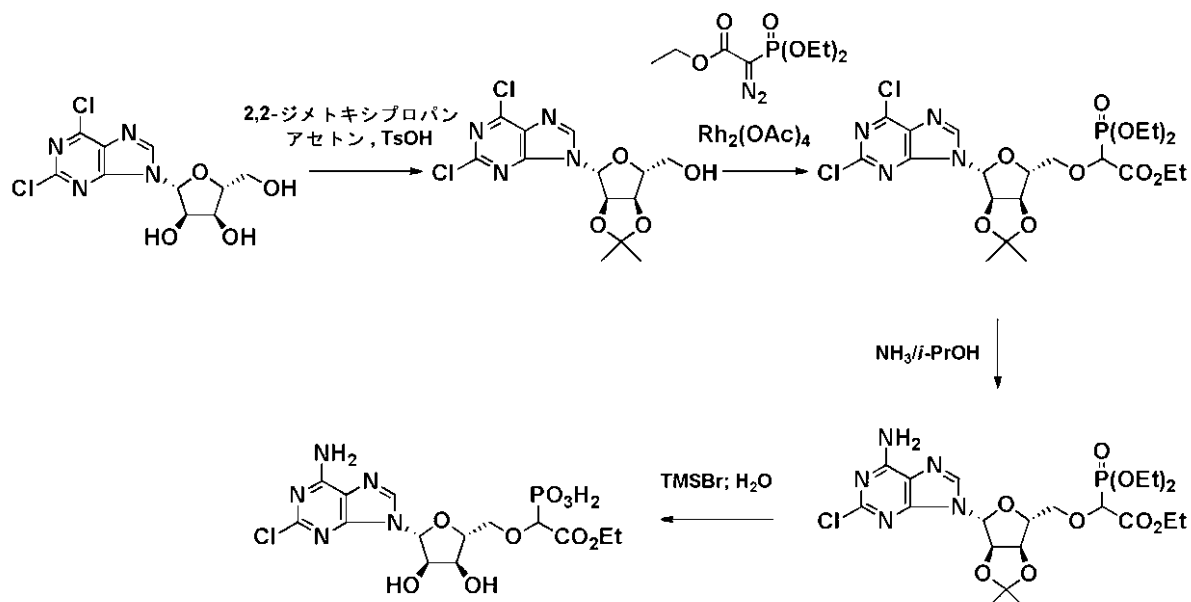
【化 48】



40

【化 4 9】

スキーム A



10

ステップ 1 : ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール

20

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (15 . 05 g 、 46 . 9 mmol 、 Chemshuttle 社 , USA 、 カタログ番号 417) 、 2 , 2 - ジメトキシプロパン (60 mL) 、 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (11 . 16 g) のアセトン (460 mL) 中の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (15 . 56 g) 及び水 (300 mL) を加え、2 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。一つにまとめた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (0 ~ 4 % メタノール / DCM で 60 分かけて溶離する 330 g のカラム) によって精製して、15 . 93 g (94 %) の ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノールを固体として得た。LCMS 方法 1 : t_R = 1 . 21 分、m/z 361、363 (MH⁺) 。

30

【 0 2 6 8 】

ステップ 2 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R)) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル

((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (8 . 63 g 、 23 . 9 mmol) 及び 2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (8 . 59 g 、 34 . 3 mmol) のベンゼン (400 mL) 溶液に、0 . 1030 g (0 . 233 mmol) の酢酸ロジウム二量体を添加した。この反応混合物を脱気し、次いで 100 °C に加熱し、窒素下、その温度で 18 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (30 ~ 80 % 酢酸エチル / ヘキサンで 60 分かけて溶離する 330 g のカラム) によって精製して、10 . 86 g (78 %) の 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R)) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチルを得た。LCMS 方法 1 : t_R = 1 . 52 分、m/z 58

40

50

3、585 (MH⁺)。

【0269】

ステップ3: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸エチル 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (4.97 g、8.5 mmol) の無水THF (250 mL) 溶液に、150 mL の2 - プロパノール中2.0 Mのアンモニアを添加した。この反応混合物を室温で3日間激しく撹拌した。減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (0 ~ 5% メタノール / DCMで60分かけて溶離する330 gのカラム) によって精製して、4.19 g (87%) の2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸エチルを得、これを更に逆相HPLC (フェノメネクス (登録商標) Luna 5 μ C₁₈ (2)、250 x 21.20 mmカラム、10% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで1.5分間にわたり、10% ~ 90% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで12分間にわたり、次いで90% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで4分間にわたり、流速20 mL / 分) によって精製して、2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸エチルをTFA塩として得た。LCMS方法1: t_R = 1.26分、m/z 564、566 (MH⁺)。

【0270】

ステップ4: (1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸エチルのTFA塩 (2.57 g、3.79 mmol) の無水CH₃CN (80 mL) 溶液に、8 mLのプロトトリメチルシランを添加した。この反応混合物を室温で22時間撹拌し、次いで12 mLの水でクエンチし、室温で4時間撹拌した。この反応混合物を12 mLの水酸化アンモニウムで処理した。更に2時間後に、減圧下、室温で溶媒を除去し、8.82 gの粗生成物を得、これを逆相HPLC (フェノメネクス (登録商標) Luna 5 μ C₁₈ (2)、250 x 21.20 mmカラム、10% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで3.5分間にわたり、10% ~ 50% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで12分間にわたり、50% ~ 90% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで0.5分間にわたり、次いで90% CH₃CN / H₂O、0.1% CF₃COOHで2分間にわたり、流速20 mL / 分) によって精製して、2種のジアステレオマーを分離し、より極性の異性体 (R異性体であると考えられる、異性体1) 0.69 g (31%) 及びより極性の低い異性体 (S異性体であると考えられる、異性体2) 0.85 g (38%) を単離した。

【0271】

より極性の異性体 (異性体1): LCMS方法3: t_R = 1.42分、m/z 468、470 (MH⁺); ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) 9.00 (s, 1H), 5.92 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (dd

, $J = 11.1, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.72 (dd, $J = 11.1, 3.2 \text{ Hz}$, 1 H), 1.09 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H); $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (D_2O , 162 MHz) 9.48 (s)。

【0272】

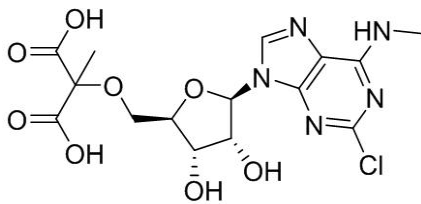
より極性の低い異性体 (異性体2) : LCMS方法3 : $t_R = 1.79$ 分、 m/z 468、470 (MH^+) ; ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) 9.26 (s, 1 H), 5.96 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H), 4.58 (t, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.42 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.27 (d, $J = 18.2 \text{ Hz}$, 1 H), $4.24 - 4.22$ (m, 1 H), 4.13 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.87 (dd, $J = 11.0, 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 3.70 (dd, $J = 10.8, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 1.11 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H); $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (D_2O , 162 MHz) 9.21 (s)。

10

【0273】

実施例2 : 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, 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

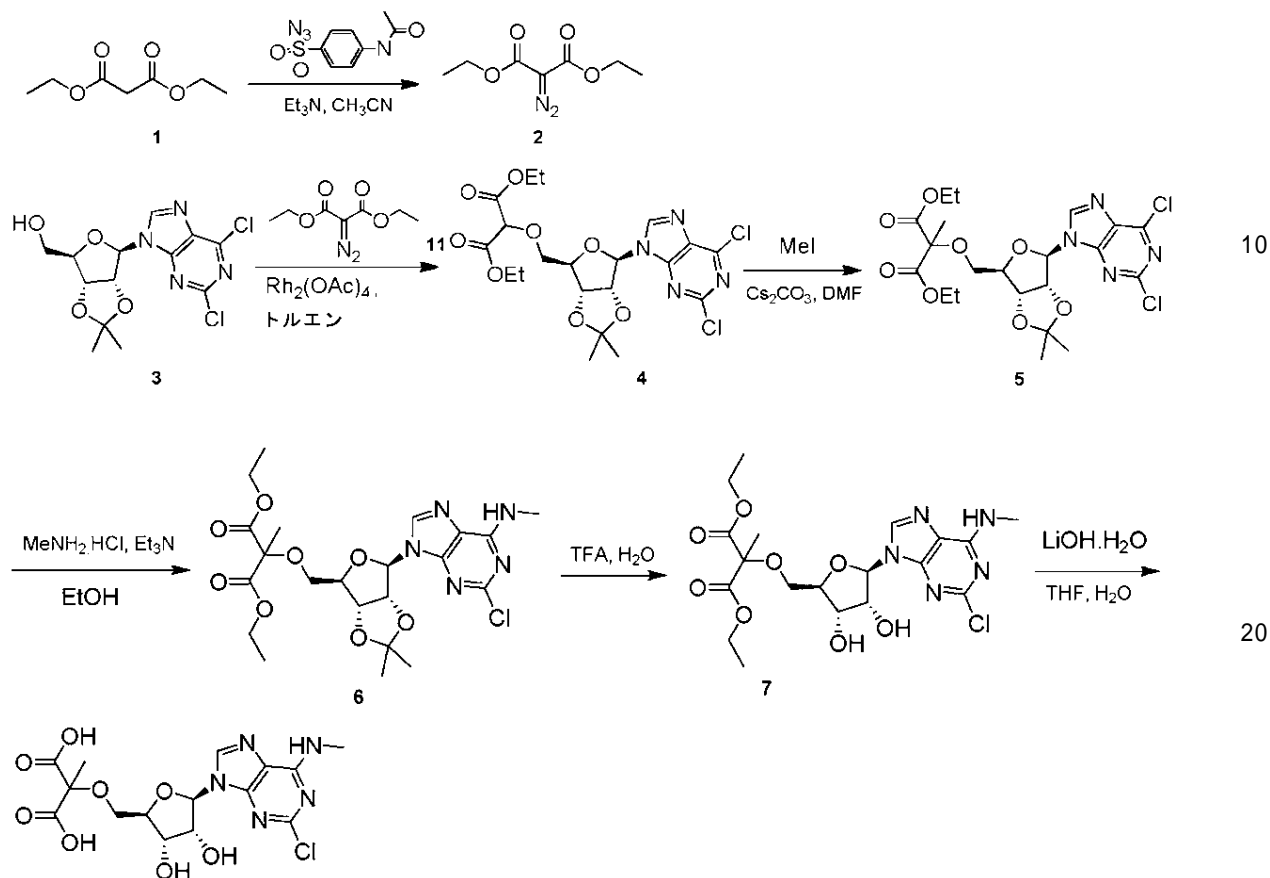
【化50】



20

【化 5 1】

スキーム B



実施例 2

ステップ 1 . 2 - ジアゾマロン酸ジエチル (2)

マロン酸ジエチル (500 mg、3.12 mmol) の ACN (10 mL) 溶液に p -
 ABSA (899 mg、3.75 mmol) 及び Et₃N (472 mg、79.5 mmol) を添加し、室温で 14 時間攪拌した。その後、この反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、2 - ジアゾマロン酸ジエチル (2) を黄色の油状物として得た (400 mg) 。 ¹H NMR : (CDCl₃) : 4.24 - 4.34 (m , 4 H) , 1.28 - 1.33 (t , J = 7.2 Hz , 3 H) 。

【 0 2 7 4 】

ステップ 2 . 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) マロン酸ジエチル (4)

N₂ 雰囲気下、((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R)) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (3) (742 mg、2.06 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、化合物 2 (500 mg、2.68 mmol) 及び Rh₂ (OAc)₄ (88.2 mg、0.2 mmol) を添加し、N₂ 下、95 ~ 100 °C で終夜攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮、乾固し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 4 を無色の油状物として得た (530 mg) 。 ¹H NMR : (CDCl₃) : 8.83 (s , 1 H) , 6.31 - 6.32 (d , J = 3.2 Hz , 1 H) , 5.20 - 5.23 (m , 1 H) , 5.10 - 5.15 (m , 1 H) , 4.58 - 4.59 (m , 1 H) , 4

30

40

50

. 49 (s, 1H), 4.24 - 4.30 (m, 4H), 3.80 - 3.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.25 - 1.31 (m, 6H)。

【0275】

ステップ3: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR)) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - メチルマロン酸ジエチル(5)

化合物4 (50 mg、0.096 mmol)のDMF (3 mL)溶液にCs₂CO₃ (62.9 mg、0.19 mmol)を添加し、この反応物を室温で30分間撹拌した。MeI (27.2 mg、0.19 mmol)を室温で添加し、この反応物を16時間撹拌し、その後、水 (10 mL)を加えた。生成物をEtOAc (10 mL × 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーカラム (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1 ~ 2:1)によって精製して、化合物5を油状物として得た (45 mg)。

¹H NMR: (CDCl₃): 8.83 (s, 1H), 6.29 - 6.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.19 (m, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 4.58 - 4.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.30 (m, 4H), 3.83 - 3.84 (m, 1H), 3.68 - 3.69 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 - 1.28 (m, 6H)。

【0276】

ステップ4: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR)) - 6 - (2 - クロロ - 6 - (メチルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - メチルマロン酸ジエチル(6)

化合物5 (100 mg、0.19 mmol)のEtOH (2 mL)溶液にMeNH₂ · HCl (19 mg、0.28 mmol)及びTEA (38.4 mg、0.38 mmol)を添加し、この反応物を室温で16時間撹拌した。これを濃縮し、粗物質を直接、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1 ~ 2:1)によって精製して、化合物6を油状物として得た (70 mg)。

¹H NMR: (CDCl₃): 8.26 (s, 1H), 6.19 - 6.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.90 - 6.00 (m, 1H), 5.12 - 5.17 (m, 2H), 4.45 - 4.55 (m, 1H), 4.15 - 4.35 (m, 4H), 3.84 - 3.88 (m, 1H), 3.70 - 3.73 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.60 - 1.63 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 6H)。

【0277】

ステップ5: 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, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - メチルマロン酸ジエチル(7)

化合物6 (100 mg、0.19 mmol)のTFA (2 mL)及びDCM (1 mL)の溶液にH₂O (1 mL)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮、乾固して残渣を得た。この残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1 ~ 1:1)によって精製して、化合物7を白色固体として得た (28.6 mg)。LCMS方法2: t_R = 2.81分、m/z 488.0 / 490.0 ((M+H)⁺塩素同位体)。¹H NMR: (CD₃OD): 8.54 (s, 1H), 6.02 - 6.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.40 (m, 1H), 4.23 - 4.39 (m, 5H), 3.81 - 3.82 (m, 1H), 3.74 - 3.76 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.22 - 1.29 (m, 6H)。

【0278】

ステップ6：（実施例2）（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, 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）

粗製の化合物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, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-メチルマロン酸ジエチル）（80mg、粗製）のTHF（2mL）及びH₂O（2mL）の溶液に、LiOH・H₂O（11.33mg、0.49mmol）を添加した。この混合物を室温で16時間撹拌した。この反応混合物を4M HClでpH = 6に調整した。この反応混合物を減圧下で濃縮、乾固し、粗生成物を油状物として得た。この残渣をRP HPLC方法Bによって精製して、標題化合物を白色固体として得た（12.5mg）。LCMS方法3：t_R = 2.71分、m/z = 432.1/434.1（（M+H）⁺塩素同位体）。¹H NMR：（CD₃OD）： 8.59（s, 1H）, 5.98 - 6.00（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 4.63 - 4.67（t, J = 4.8 Hz, 1H）, 4.40 - 4.50（m, 1H）, 4.20 - 4.25（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 3.81 - 3.86（m, 1H）, 3.72 - 3.76（m, 1H）, 3.06（s, 3H）, 1.59（s, 3H）。

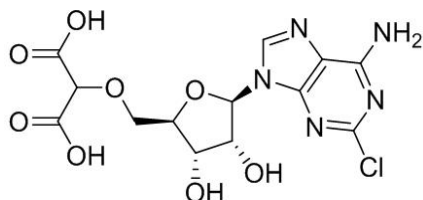
10

【0279】

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-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）マロン酸

20

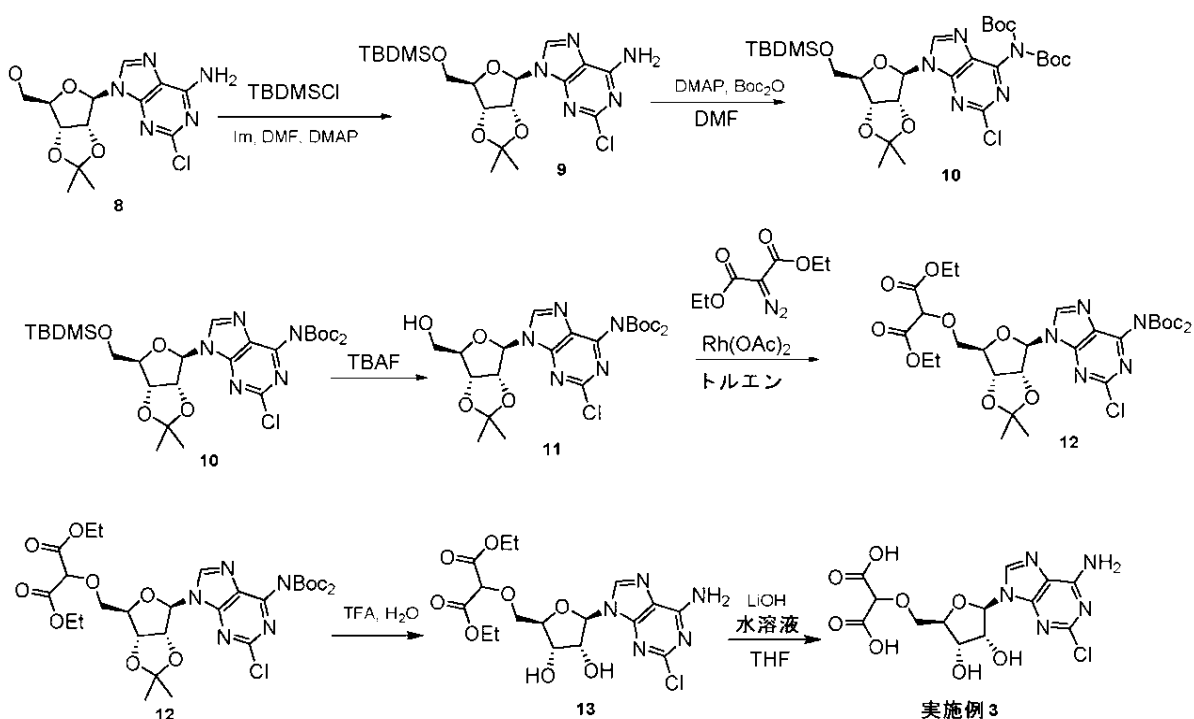
【化52】



【化53】

スキームC

30



40

50

ステップ1: 5'-O-tert-ブチルジメチルシリル-2'-3'-O-イソプロピリデン-2-クロロ-アデノシン(9)

アルゴン雰囲気下、0℃で、無水DMF(70 mL)中の((3aR, 4R, 6R, 6aR))-6-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(22.9 mmol)に、イミダゾール(57.1 mmol)を一度に添加した。次にTBDMSCl(27.4 mmol)を30分間かけて分割して添加し、この混合物を0℃で2時間、及び室温で終夜撹拌した。この反応混合物を減圧下で留去し、得られた固体を2:1の酢酸エチル/水(300 mL)中にすくい入れた。水層をEtOAc(100 mL)で抽出し、一つにまとめた有機層を水(100 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水した。留去によって、化合物9が白色の粘着性固体として得られた(70%)。¹H NMR(CDCl₃) : 8.25(s, 1H), 6.17(d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.19(dd, J = 2.5 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.91(dd, J = 2.2 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.46(dd, J = 3.3 Hz, 5.8 Hz, 1H), 3.89(dd, J = 3.4 Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.77(dd, J = 3.7 Hz, 11.4 Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.40(s, 3H), 0.81(s, 9H)。LCMS方法2: t_R = 3.2分、m/z: 456.2 [M+H]⁺。

10

【0280】

ステップ2: N6, N6-ビス-Boc-5'-O-tert-ブチルジメチルシリル-2'-3'-O-イソプロピリデン-2-クロロ-アデノシン(10)

20

アルゴン雰囲気下、0℃で、化合物9(23.1 mmol)、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(2.5 mmol)、及びTEA(50 mmol)を無水DMF(160 mL)に溶解した。Boc₂O(10.8 g, 49 mmol)を無水DMF(5 mL)に溶解し、上記溶液に滴下によって添加した。この反応混合物を0℃で1時間、及び室温で終夜撹拌した。減圧下での留去及びその後のカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 4:1~1:1)による精製によって、化合物10が白色固体として得られた(73%)。¹H NMR(CDCl₃) : 8.31(s, 1H), 6.23(d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.20(dd, J = 2.1 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.93(dd, J = 2.5 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.42(dd, J = 3.7 Hz, 6.3 Hz, 1H), 3.87(dd, J = 3.7 Hz, 11.3 Hz, 1H), 3.76(dd, J = 3.9 Hz, 11.3 Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.41(s, 18H), 1.39(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.00(s, 6H)。LCMS方法2: t_R = 4.2分: m/z 656.3, [M+H]⁺。

30

【0281】

ステップ3: N6, N6-ビス-Boc-2'-3'-O-イソプロピリデン-2-クロロ-アデノシン(11)

アルゴン雰囲気下、化合物10(21.0 mmol)を無水THF(120 mL)に溶解した。この溶液にTBAF三水和物(31.5 mL, 1M THF溶液)を滴下によって添加し、終夜撹拌した。この反応混合物を留去して乾固し、続いてカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 2:1~ヘキサン/酢酸エチル 1:3)によって精製して、化合物11を白色固体として得た(91%)。¹H NMR(CDCl₃) : 8.16(s, 1H), 5.96(d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.20(t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.11(dd, J = 1.2 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.53(s, 1H), 3.97(dd, J = 1.4 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.80(dd, J = 2.0 Hz, 12.6 Hz, 1H), 1.64(s, 3H), 1.46(s, 18H), 1.38(s, 3H)。

40

【0282】

ステップ4: 2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR))-6-(2-クロロ-N6, N6-ビス-Boc-9H-プリン-9-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3

50

、4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) マロン酸ジエチル (1 2)
 N_2 雰囲気下、化合物 1 1 (7 4 2 . 9 m g 、 2 . 0 6 m m o l) のトルエン (1 0 m L) 溶液に、2 - ジアゾマロン酸ジエチル (5 0 0 m g 、 2 . 6 8 m m o l) 及び $Rh_2 (O A c)_4$ (8 8 . 2 m g 、 0 . 2 m m o l) を添加した。得られた混合物を N_2 下、9 5 ~ 1 0 0 で終夜撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮、乾固した。残渣をシリカゲル上の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 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 1 2 を無色の油状物として得た (5 3 0 m g) 。 $^1 H$ NMR : ($CDCl_3$) : 8 . 8 3 (s , 1 H) , 6 . 3 1 - 6 . 3 2 (d , $J = 3 . 2$ H z , 1 H) , 5 . 2 0 - 5 . 2 3 (m , 1 H) , 5 . 1 0 - 5 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 5 8 - 4 . 5 9 (m , 1 H) , 4 . 4 9 (s , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 3 0 (m , 4 H) , 3 . 8 0 - 3 . 9 0 (d , $J = 2 . 0$ H z , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 6 5 (s , 3 H) , 1 . 4 3 (s , 3 H) , 1 . 2 5 - 1 . 3 1 (m , 6 H) 。

【 0 2 8 3 】

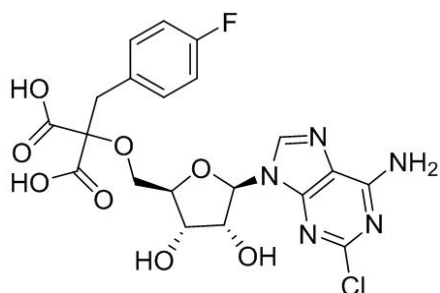
ステップ 5 : (実施例 3) 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) マロン酸

上記の中間体を実施例 2 のステップ 5 及び 6 に供して標題化合物を得、これを R P H P L C 方法 B によって精製した。L C M S 方法 3 : $t_R = 1 . 3$ 分、 $m/z = 4 0 4 . 1 / 4 0 6 . 1$ (($M + H$) $^+$ 塩素同位体) 。 $^1 H$ NMR : (CD_3OD) : 8 . 5 9 (s , 1 H) , 5 . 9 8 - 6 . 0 0 (d , $J = 4 . 0$ H z , 1 H) , 4 . 7 2 - 4 . 7 6 (m , 1 H) , 4 . 6 3 - 4 . 6 7 (t , $J = 4 . 8$ H z , 1 H) , 4 . 4 0 - 4 . 5 0 (m , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 2 5 (d , $J = 3 . 6$ H z , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 7 2 - 3 . 7 6 (m , 1 H) 。

【 0 2 8 4 】

実施例 4 : 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 , 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 - フルオロベンジル) マロン酸

【 化 5 4 】

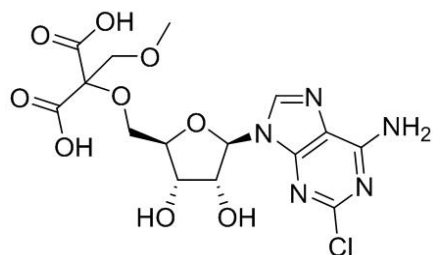


この化合物を実施例 2 に従って合成した。ステップ 3 において、Me I に代えて 4 - フルオロベンジルブロミドを用いた。ステップ 4 において、メチルアミンに代えてアンモニアを用いた。最終化合物を R P H P L C 方法 B によって精製した。L C M S 方法 3 : $t_R = 3 . 6 5$ 分、 $m/z = 5 1 2 . 5$ 、 $5 1 4 . 5$ ($M + H$) $^+$ 、 $^1 H$ NMR (CD_3OD) 8 . 5 9 (b s , 1 H) , 7 . 2 2 (b m , 2 H) , 6 . 8 6 (b m , 2 H) , 5 . 9 7 (m , 1 H) , 4 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 6 9 (m , 1 H) , 3 . 2 5 (b s , 2 H) p p m 。 ^{19}F NMR (CD_3OD , 3 7 6 M H z) 7 7 . 1 p p m 。

【 0 2 8 5 】

実施例 5 : 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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (メトキシメチル) マロン酸

【化 5 5】

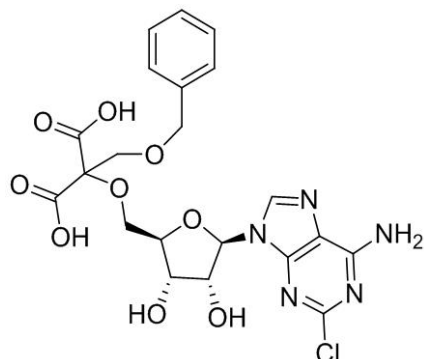


この化合物を実施例 2 に従って合成した。ステップ 3 において、ヨウ化メチルに代えてメトキシメチルクロリドを用いた。ステップ 4 において、メチルアミンに代えてアンモニアを用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製した。LCMS 方法 3: $t_R = 3.65$ 分 $t_R = 1.13$ 分、 $m/z = 448.5$ 、 $450.5 (M+H)^+$ 。 1H NMR (D_2O) δ 8.93 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.39 (s, 3H)。

【0286】

実施例 6: 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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ((ベンジルオキシ) メチル) マロン酸

【化 5 6】

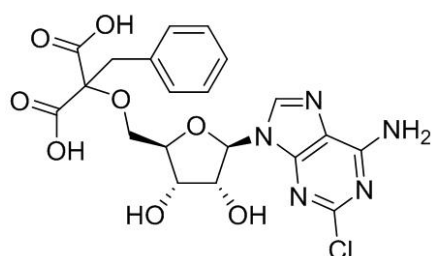


この化合物を実施例 2 に従って合成した。ステップ 3 において、ヨウ化メチルに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いた。ステップ 4 において、メチルアミンに代えてアンモニアを用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製した。LCMS 方法 3: 16 分間のクロマトグラフィーにおいて $t_R = 3.90$ 分、 $m/z = 524.4$ 、 $526.4 (M+H)^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.07 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.57 (bs, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.04 (bs, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H)。

【0287】

実施例 7: 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 , 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

【化 5 7】



10

20

30

40

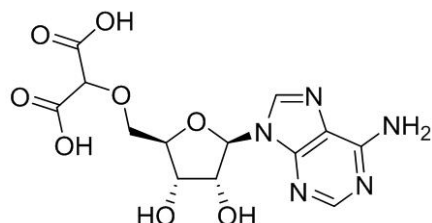
50

この化合物を実施例 2 に従って合成した。ステップ 3 において、ヨウ化メチルに代えてベンジルブロミドを用いた。ステップ 4 において、メチルアミンに代えてアンモニアを用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製した。LCMS 方法 3: $t_R = 3.43$ 分、 $m/z = 494.5$ 、 $4,965 (M+H)^+$ 、 1H NMR (CD_3OD) $8.50 (s, 1H)$, $7.23 (m, 2H)$, $7.16 (m, 3H)$, $6.01 (d, 1H)$, $4.71 (m, 1H)$, $4.28 (m, 2H)$, $4.00 (dd, 1H)$, $3.79 (dd, 1H)$, $3.41 (bs, 2H)$ 。

【0288】

実施例 8: 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - 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) マロン酸
【化 58】

10



この化合物を実施例 3 に従って合成した。((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノールを出発物質として用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製した。LCMS 方法 3: $t_R = 0.98$ 分、 $m/z = 370.3 (M+H)^+$ 、 1H NMR (D_2O) $8.80 (s, 1H)$, $8.43 (s, 1H)$, $6.20 (d, 1H)$, $4.87 (m, 1H)$, $4.59 (m, 1H)$, $4.59 (s, 1H)$, $4.40 (m, 1H)$, $3.90 (m, 2H)$ 。

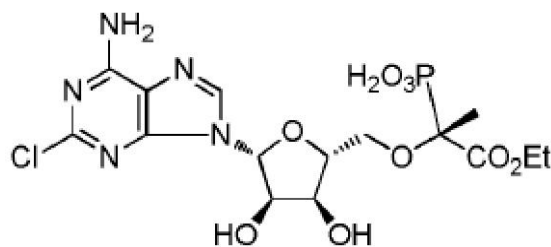
20

【0289】

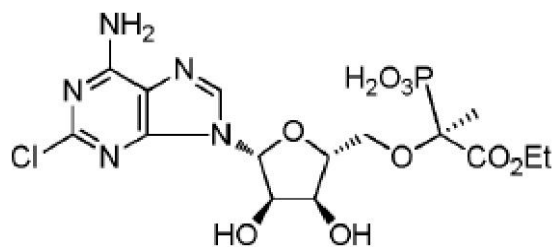
実施例 9: ((R) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ホスホン酸
及び

実施例 9a: ((S) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ホスホン酸
【化 59】

30



実施例 9

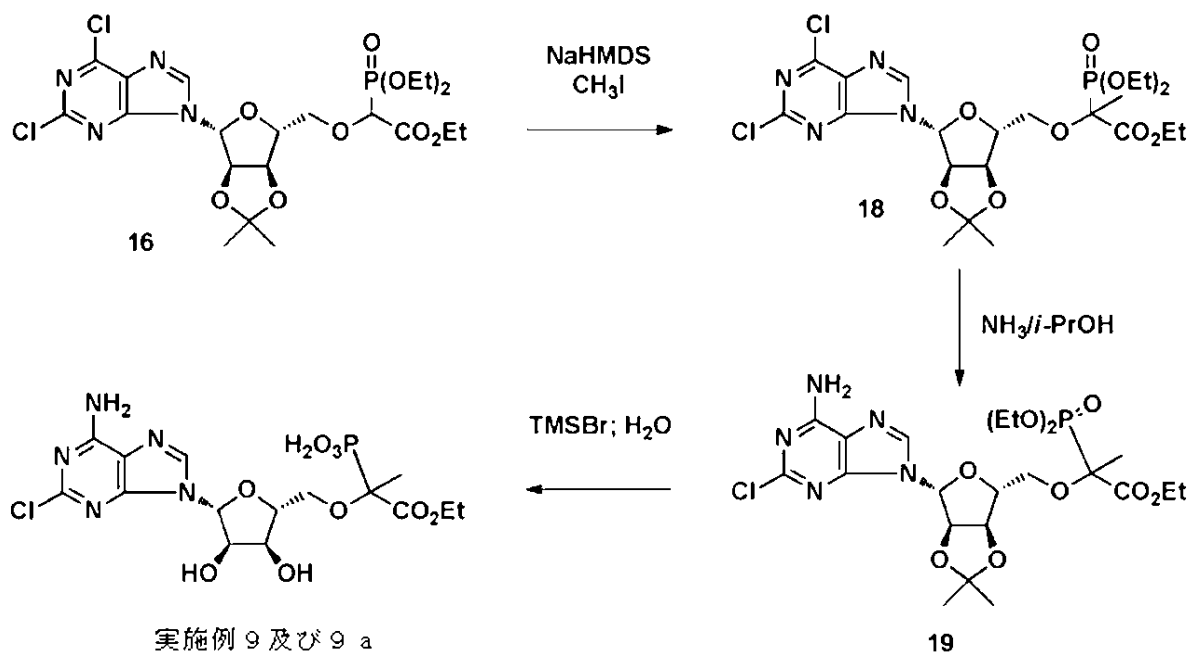


実施例 9a

40

【化 6 0】

スキームD



ステップ 1 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパン酸エチル (18)

窒素下、- 78 °C で、化合物 18 (0.4946 g、0.85 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、NaHMDS (THF 中 1.0 M、2 mL、2 mmol) を滴下によって添加した。得られた溶液を - 78 °C で 30 分間攪拌し、次いで MeI (0.5 mL) を添加した。- 78 °C で更に 1 時間後、この反応混合物を氷浴中で 3 時間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl でクエンチした。有機生成物を EtOAc (25 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で脱水した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (30 ~ 80 % 酢酸エチル / ヘキサンで 40 分かけて溶離する 40 g のカラム) によって精製して、化合物 18 (0.1128 g) を得た。LCMS 方法 1 : t_R = 1.59 分、m/z = 597、599 (M + H)⁺。

【 0 2 9 0 】

ステップ 2 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパン酸エチル (19)

化合物 18 (0.1128 g、0.19 mmol) の無水 THF (8 mL) 溶液に NH₃ の 2 - プロパノール溶液 (5 mL の 2.0 M) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (0 ~ 5 % メタノール / DCM で 40 分かけて溶離する 40 g のカラム) によって精製して、化合物 19 (0.076 g) を得た。LCMS 方法 1 : t_R = 1.33 分、m/z = 578、580 (M + H)⁺。

【 0 2 9 1 】

ステップ 3 : (実施例 9 及び 9 a) ((R) - 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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ホスホン酸

及び

((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)ホスホン酸

標題化合物を、2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)-2-(ジエトキシホスホリル)プロパン酸エチル(0.0760g)から、実施例1、ステップ3に従って調製した。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。上記2の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を50mLの蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例9に対応する最初に分離した異性体及び実施例9aに対応する2番目に分離した異性体のTFA塩を得た。

10

【0292】

実施例9、LCMS方法3： $t_R = 1.91$ 分、 $m/z = 482$ 、 484 ($M + H^+$)

【0293】

実施例9a、LCMS方法3： $t_R = 2.09$ 分、 $m/z = 482$ 、 484 ($M + H^+$)。

【0294】

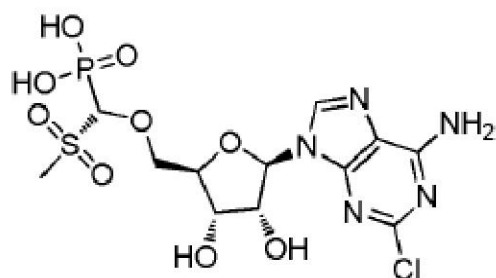
実施例10：((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(メチルスルホニル)メチル)ホスホン酸

20

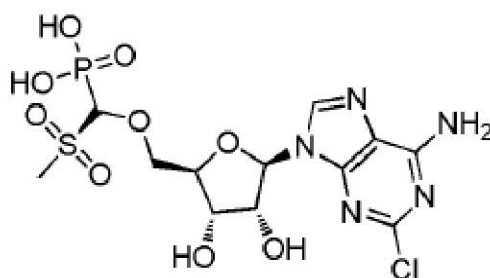
及び

実施例10a：((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(メチルスルホニル)メチル)ホスホン酸

【化61】



実施例 10

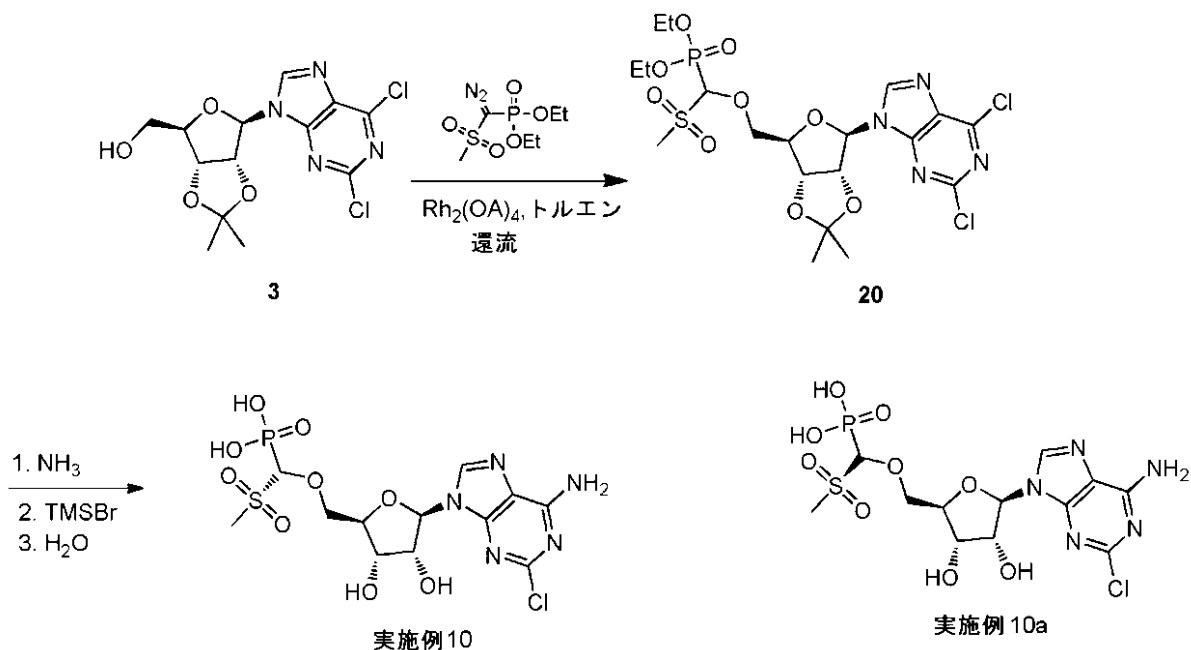


実施例10a

30

【化 6 2】

スキーム E



ステップ 1 : ((((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) (メチルスルホニル) メチル) ホスホン酸ジエチル (2 0)

N_2 下、室温で、化合物 3 (1 5 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 及び (ジアゾ (メチルスルホニル) メチル) ホスホン酸ジエチル (2 1 5 m g 、 0 . 8 4 m m o l) のトルエン (5 m L) 溶液に、 $Rh_2 (O A c) _4$ (1 9 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) を添加した。この混合物を 9 0 ~ 9 5 ° で終夜撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 4) によって精製して、化合物 2 0 (1 5 0 m g) を無色の油状物として得た。LCMS 方法 1 : $t_R = 0 . 9 9$ 分、 $m/z = 5 8 9 . 1 / 5 9 1 . 1$ (($M + H$) $^+$ 塩素同位体) 。 $^1 H$ NMR : ($C D C l _3$) : 8 . 3 8 - 8 . 4 9 (m , 1 H) , 6 . 1 8 (m , 1 H) , 5 . 2 7 - 5 . 2 9 (m , 1 H) , 5 . 0 6 - 5 . 1 4 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 4 8 (m , 8 H) , 3 . 0 4 - 3 . 0 7 (d , $J = 1 4 . 8$ H z , 3 H) , 1 . 6 4 (s , 3 H) , 1 . 2 8 - 1 . 4 0 (m , 1 0 H) 。

【 0 2 9 5 】

ステップ 2 : (実施例 1 0) ((R) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (メチルスルホニル) メチル) ホスホン酸及び (実施例 1 0 a) ((S) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (メチルスルホニル) メチル) ホスホン酸

標題化合物を上記中間体 2 0 から実施例 1 のステップ 2 及び 3 を利用して合成した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 5 0 m L の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 1 0 に対応する最初に溶離した異性体及び実施例 1 0 a に対応する 2 番目に溶離した異性体の TFA 塩を得た。

【 0 2 9 6 】

実施例 1 0 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1 . 1 0$ 分、 $m/z = 4 7 4$ ($M + H$) $^+$ 。

【 0 2 9 7 】

実施例 10 a : L C M S 方法 3 : $t_R = 1.24$ 分、 $m/z = 474 (M+H)^+$ 。

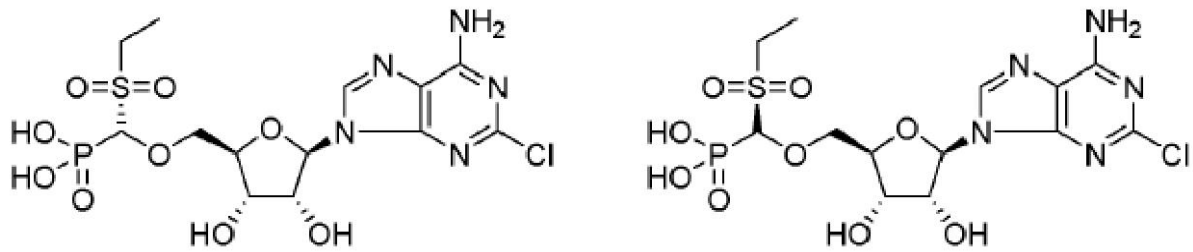
【 0 2 9 8 】

実施例 11 : ((S) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (エチルスルホニル) メチル) ホスホン酸

及び

実施例 11 a : ((R) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (エチルスルホニル) メチル) ホスホン酸

【 化 6 3 】

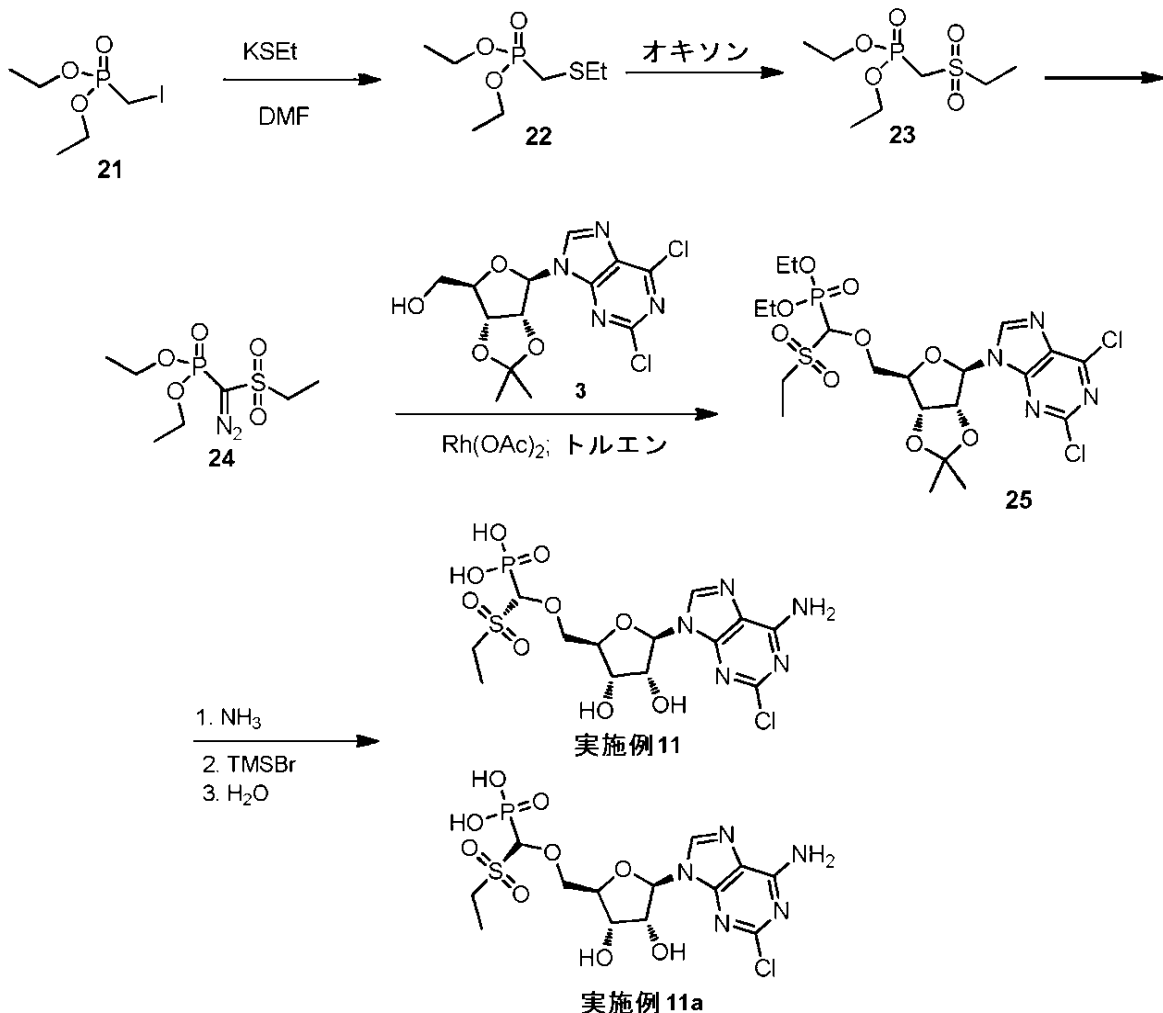


実施例 11

実施例 11a

【 化 6 4 】

スキーム F



実施例 11

実施例 11a

この化合物を実施例 1 に従って合成した。ステップ 1 において、2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチルに代えて (ジアゾ (プロピルスルホニル) メチル) ホスホン酸ジエチルを用いた。(ジアゾ (プロピルスルホニル) メチル) ホスホン酸ジエチルは以下に記載のように合成した。

【0299】

ステップ 1 : S - ((ジエトキシホスホリル) メチル) エタンチオアート (22)

(ヨードメチル) ホスホン酸ジエチル (12.0 g、45.7 mmol) の DMF (150 mL) 溶液にエタンチオ酸カリウム (10.4 g、91.4 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。14 時間後、この反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 × 450 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で脱水し、減圧下で濃縮して、粗製の S - ((ジエトキシホスホリル) メチル) エタンチオアートを黒色の油状物として得、これを精製することなく次のステップに用いた。¹H NMR : (CDCl₃) : 4.12 - 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.21 - 3.25 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.31 - 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0300】

ステップ 2 : ((エチルスルホニル) メチル) ホスホン酸ジエチル (23)

化合物 21 (2.0 g、8.8 mmol) の MeOH / H₂O (160 mL、1 : 1) 溶液にオキシソ (登録商標) モノ過硫酸塩 (8.7 g、14.1 mmol) を添加し、この反応物を室温で終夜撹拌した。14 時間後、この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物 23 (1.9 g、84%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR : (CDCl₃) : 4.19 - 4.27 (m, 4H), 3.51 - 3.56 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 1.34 - 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.07 - 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0301】

ステップ 3 : (ジアゾ (プロピルスルホニル) メチル) ホスホン酸ジエチル (24)

化合物 23 (1.5 g、6.6 mmol) の ACN (40 mL) 溶液に TsN₃ (1.3 g、6.6 mmol) 及び K₂CO₃ (912 mg、6.6 mmol) を添加し、室温で終夜撹拌した。16 時間後、この反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、化合物 24 を黄色の油状物として得た (850 mg)。¹H NMR : (CDCl₃) : 4.19 - 4.27 (m, 4H), 3.51 - 3.56 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 2H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 1.34 - 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.07 - 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0302】

ステップ 4 : (実施例 11) ((S) - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (エチルスルホニル) メチル) ホスホン酸及び (実施例 11a) ((R) - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (エチルスルホニル) メチル) ホスホン酸

標題化合物を上記中間体から実施例 1 に従って合成した。生成物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 11 である最初に溶離した異性体及び実施例 11a である 2 番目に溶離した異性体の TFA 塩を得た。

10

20

30

40

50

【 0 3 0 3 】

実施例 1 1 : L C M S 方法 3 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 488$ 、 490 ($M + H$)⁺。

【 0 3 0 4 】

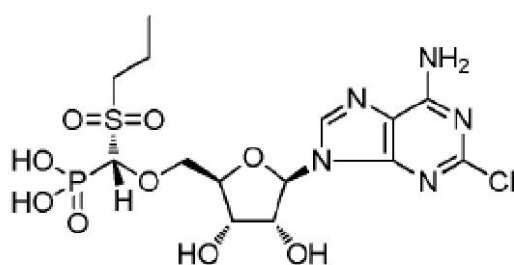
実施例 1 1 a : L C M S 方法 3 : $t_R = 1.42$ 分、 $m/z = 488$ 、 490 ($M + H$)⁺。

【 0 3 0 5 】

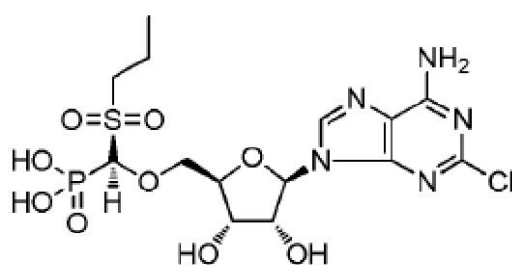
実施例 1 2 : ((R) - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (プロピルスルホニル) メチル) ホスホン酸
及び

実施例 1 2 a : ((S) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (プロピルスルホニル) メチル) ホスホン酸

【 化 6 5 】



実施例 12



実施例 12a

これらの化合物を実施例 1 に従って合成した。ステップ 1 において、(ジアゾ(メチルスルホニル)メチル)ホスホン酸ジエチルに代えて(ジアゾ(n-プロピルスルホニル)メチル)ホスホン酸ジエチルを用いた。(ジアゾ(n-プロピルスルホニル)メチル)ホスホン酸ジエチルは、実施例 1 1 における(ジアゾ(エチルスルホニル)メチル)ホスホン酸ジエチルに関して記載された方法によって合成した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 1 2 である最初に分離した異性体及び実施例 1 2 a である 2 番目に分離した異性体の T F A 塩を得た。

【 0 3 0 6 】

実施例 1 2 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.54$ 分、 $m/z = 502$ ($M + H$)⁺。

【 0 3 0 7 】

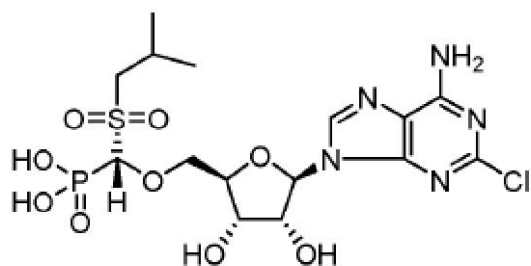
実施例 1 2 a : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.79$ 分、 $m/z = 502$ ($M + H$)⁺。

【 0 3 0 8 】

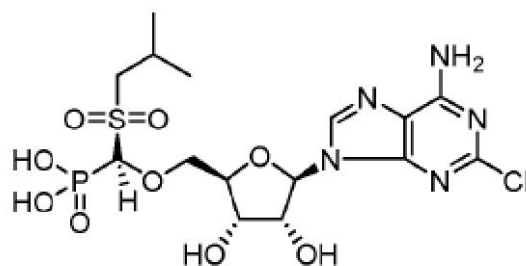
実施例 1 3 : ((R) - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (イソブチルスルホニル) メチル) ホスホン酸
及び

実施例 1 3 a : ((S) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (イソブチルスルホニル) メチル) ホスホン酸

【化 6 6】



実施例 13



実施例 13a

これらの化合物を実施例 1 に従って調製した。ステップ 1 において、（ジアゾ（メチルスルホニル）メチル）ホスホン酸ジエチルに代えて（ジアゾ（イソプロピルスルホニル）メチル）ホスホン酸ジエチルを用いた。（ジアゾ（イソプロピルスルホニル）メチル）ホスホン酸ジエチルは、実施例 11 における（ジアゾ（エチルスルホニル）メチル）ホスホン酸ジエチルに関して記載された方法によって合成した。上記化合物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 13 である最初に溶離した異性体及び実施例 13a である 2 番目に溶離した異性体の TFA 塩を得た。

【0309】

実施例 13：LCMS 方法 2： $t_R = 1.76$ 分、 $m/z = 516 (M+H)^+$ 。

【0310】

実施例 13a：LCMS 方法 2： $t_R = 1.94$ 分、 $m/z = 516 (M+H)^+$ 。

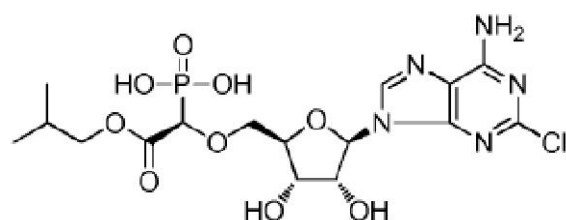
【0311】

実施例 14：((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-イソブトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

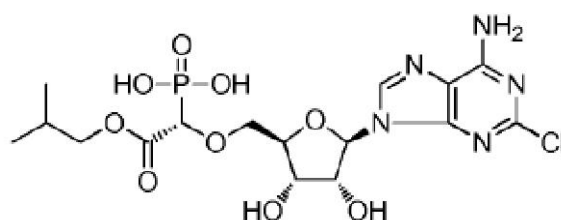
及び

実施例 14a：((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-イソブトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化 6 7】



実施例 14



実施例 14a

これらの化合物を、2-ジアゾ-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチルに代えて2-ジアゾ-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸イソブチルから出発して、実施例 1 に記載したようにして調製した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 14 である最初に溶離した異性体及び実施例 14a である 2 番目に溶離した異性体の TFA 塩を得た。

【0312】

実施例 14：LCMS 方法 2： $t_R = 1.91$ 分、 $m/z = 496 (M+H)^+$ 。 1H NMR (D_2O) 8.58 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.8

6 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.88 (d, 6H)。
 $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (D_2O) 10.13。

【0313】

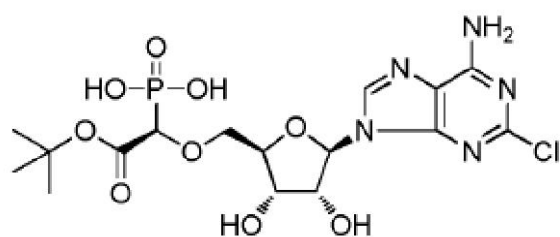
実施例 14a: LCMS 方法 2: $t_R = 2.02$ 分、 $m/z = 496$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。
 ^1H NMR (D_2O) 8.56 (s, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 0.87 (d, 6H)。
 $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (D_2O) 10.33。

【0314】

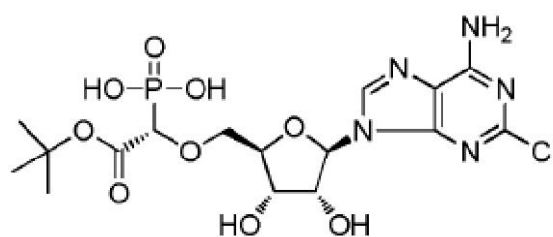
実施例 15: ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸
 及び

実施例 15a: ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化68】



実施例 15



実施例 15a

これらの化合物を、2-ジアゾ-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチルに代えて2-ジアゾ-2-(ジメトキシホスホリル)酢酸 tert-ブチルから出発して、実施例 1 に従って調製した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 15 である最初に分離した異性体及び実施例 15a である 2 番目に分離した異性体の TFA 塩を得た。

【0315】

実施例 15: ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸 TFA 塩。LCMS 方法 2: $t_R = 1.83$ 分、 $m/z = 496$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。
 ^1H NMR (CD_3OD) 8.67 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.28 (d, 1H, 18 Hz), 4.22 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。
 $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (CD_3OD) 12.16。
 ^{19}F NMR (CD_3OD) -77.36。

【0316】

実施例 15a: ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸 TFA 塩。LCMS 方法 2: $t_R = 1.98$ 分、 $m/z = 496$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。
 ^1H NMR (CD_3OD) 8.96 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.28 (d, 1H, 18 Hz), 4.24 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。
 $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (CD_3OD) 12.21。
 ^{19}F NMR (CD_3OD) -77.59。

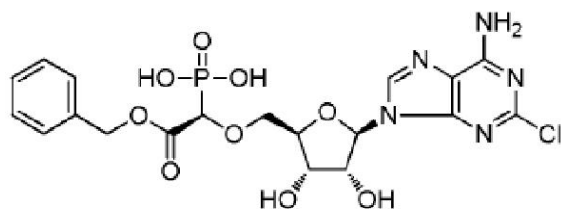
【0317】

実施例 16 : ((R) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

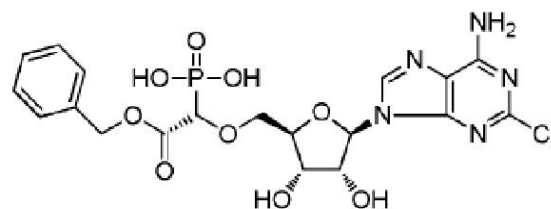
及び

実施例 16 a : ((S) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【化 6 9】



実施例 16



実施例 16a

これらの化合物を、2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチルに代えて 2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸ベンジルから出発して、実施例 1 に従って調製した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 5 0 m L の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 1 6 である最初に分離した異性体及び実施例 1 6 a である 2 番目に分離した異性体の T F A 塩を得た。

【 0 3 1 8 】

実施例 1 6 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.98$ 分、 $m/z = 530 (M + H^+)$ 。 1H NMR (CD_3OD) $9.02 (s, 1H)$, $7.34 - 7.16 (m, 5H)$, $6.01 (d, 1H)$, $5.23 (m, 2H)$, $4.60 (m, 1H)$, $4.52 (d, 1H)$, $4.50 (m, 1H)$, $4.23 (s, 1H)$, $4.08 (m, 1H)$, $3.84 (m, 1H)$ 。 ^{31}P NMR (CD_3OD) 11.45 。 ^{19}F NMR (CD_3OD) -77.52 。

【 0 3 1 9 】

実施例 1 6 a : L C M S 方法 2 : $t_R = 2.05$ 分、 $m/z = 530 (M + H^+)$ 。 1H NMR (CD_3OD) $9.68 (s, 1H)$, $7.25 (d, 2H)$, $7.09 - 6.99 (m, 3H)$, $6.02 (d, 1H)$, $5.46 (d, 1H)$, $5.16 (d, 1H)$, $4.55 (m, 1H)$, $4.52 (d, 1H)$, $4.45 (m, 1H)$, $4.29 (d, 1H)$, $4.09 (m, 1H)$, $3.86 (d, 1H)$ 。 ^{31}P NMR (CD_3OD) 11.45 。

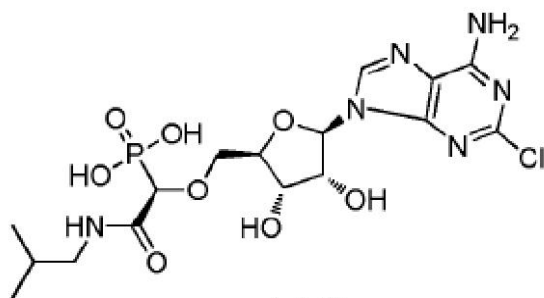
【 0 3 2 0 】

実施例 1 7 : ((R) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

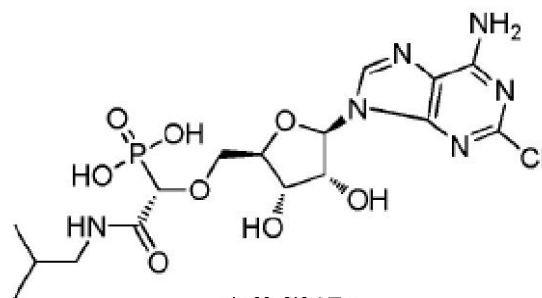
及び

実施例 1 7 a : ((S) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【化 7 0】



実施例 17

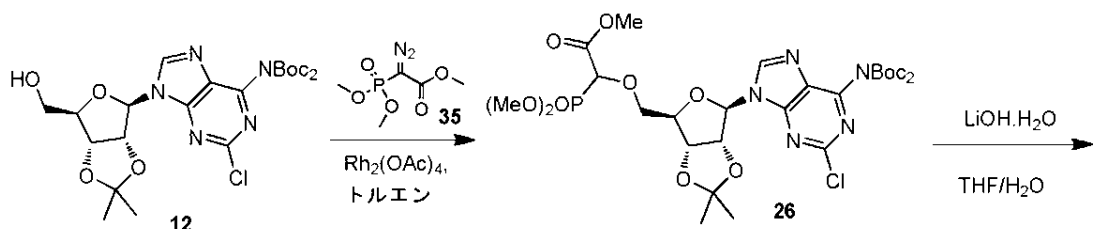


実施例 17a

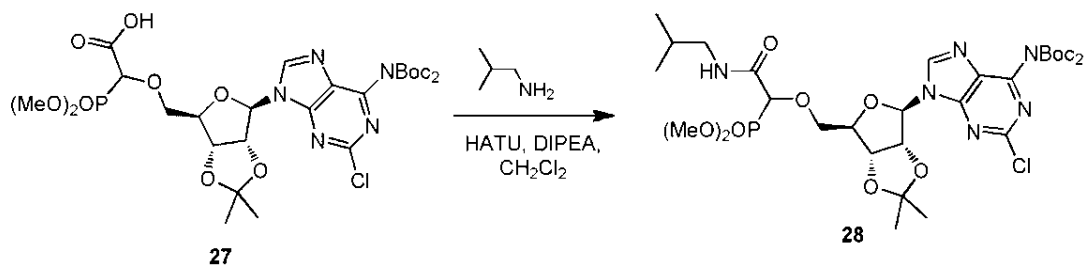
10

【化 7 1】

スキーム G



20



30

実施例 17

実施例 17a

ステップ 1 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸 , - ジ - tert - ブチルカルボキシラート - メチル (2 6)

化合物 2 6 を、N , N - ジ - tert - ブチルカルボキシラート 9 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミン) (2 g , 3 . 7 m m o l) と 2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸メチル (1 . 1 5 g , 5 . 5 4 m m o l) とから、実施例 1 のステップ 1 と同様に調製して、無色の油状物 (1 . 5 g) を得、これを直接次のステップに用いた。 ¹ H N M R : (C D C l ₃) : 8 . 5 8 - 8 . 6 2 (d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H) , 6 . 2 6 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 5 . 0 9 - 5 . 1 8 (m , 2 H) , 4 . 3 5 - 4 . 4 7 (m , 2 H) , 3 . 6 2 - 3 . 8 7 (m , 1 1 H) , 1 . 2 8 - 1 . 6 4 (m , 2 4 H) 。

【 0 3 2 1】

ステップ 2 : N , N - ジ - tert - ブチルカルボキシラート - 2 - (((3 a R , 4 R

50

, 6 R, 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸(27)

化合物26(350 mg、0.48 mmol)のTHF(5 mL)溶液にLiOH・H₂O(41 mg、0.96 mmol)のH₂O(0.25 mL)溶液を添加した。得られた混合物を室温で1時間を撹拌した。この反応混合物をHCl(1 N)によってpH = 7.0に調整し、減圧下で濃縮してTHFを除去した。この混合物をEtOAc(2 × 20 mL)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して化合物27(280 mg)を得て、次のステップに直接用いた。LCMS方法2: t_R = 0.82分、m/z = 708.0/710.1((M + H)⁺塩素同位体)。

10

【0322】

ステップ3: (1 - ((3 a R, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸N, N - ジ - tert - ブチルカルボキシラート - ジメチル(28)

化合物27(250 mg、0.35 mmol)のDCM(15 mL)溶液に、イソブチルアミン(52 mg、0.71 mmol)、HATU(270 mg、0.71 mmol)及びDIEA(226 mg、1.75 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。14時間後、この反応混合物を水(15 mL)で希釈し、DCM(3 × 20 mL)で抽出した。有機層を一つにまとめ、減圧下で濃縮、乾固した。残渣を分取TLC(EtOAc)によって精製して、化合物28を白色固体としてを得た。LCMS方法2: t_R = 1.22分、m/z = 763.3/765.3((M + H)⁺塩素同位体)。¹H NMR: (CDCl₃): 8.37 - 8.39(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.75(m, 1H), 6.19 - 6.24(m, 1H), 5.10 - 5.24(m, 2H), 4.43 - 4.45(m, 1H), 4.20 - 4.30(m, 1H), 3.85 - 4.05(m, 8H), 2.90 - 3.11(m, 3H), 1.73(s, 3H), 1.46 - 1.48(m, 18H), 1.40(s, 3H), 0.81 - 0.82(m, 6H)。

20

【0323】

ステップ4: (実施例17)((S) - 1 - ((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, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸及び

30

(実施例17a)((S) - 1 - ((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, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

これらの化合物を実施例1のステップ3に従って調製した。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。上記2の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を50 mLの蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例17に対応する最初に溶離した異性体及び実施例17aに対応する2番目に溶離した異性体のTFA塩を得た。

40

【0324】

実施例17: LCMS方法3: t_R = 1.94分、m/z = 495、497(M + H⁺)。

【0325】

実施例17a: LCMS方法3: t_R = 2.42分、m/z = 495、497(M + H⁺)。

【0326】

実施例18: ((R) - 1 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 -

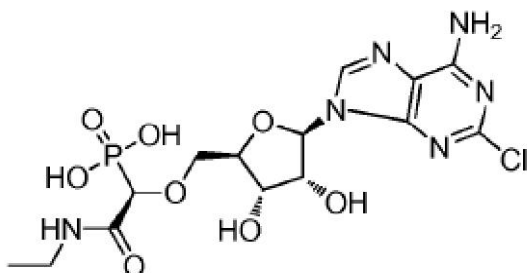
50

クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

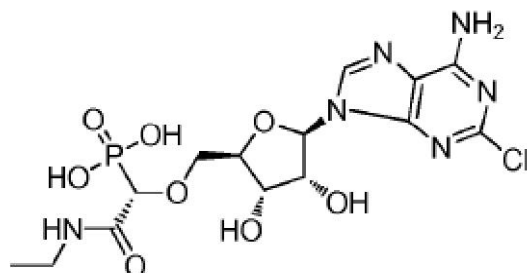
及び

実施例 18 a : ((S) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化 7 2】



実施例 18



実施例 18a

これらの化合物を実施例 17 に従って調製した。ステップ 3 において、イソブチルアミンに代えてエチルアミンを用いた。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 18 に対応する最初に分離した異性体及び実施例 18 a に対応する 2 番目に分離した異性体の T F A 塩を得た。

【 0 3 2 7 】

実施例 18 : L C M S 方法 1 : $t_R = 1.12$ 分、 $m/z = 563$ 、 565 ($M + H^+$)。

【 0 3 2 8 】

実施例 18 a : L C M S 方法 1 : $t_R = 1.32$ 分、 $m/z = 563$ 、 565 ($M + H^+$)。

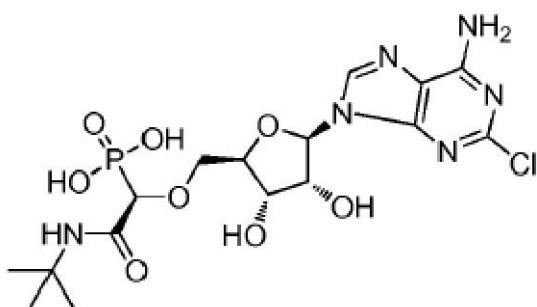
【 0 3 2 9 】

実施例 19 : ((R) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

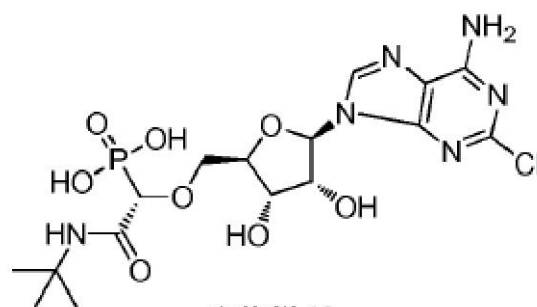
及び

実施例 19 a : ((S) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化 7 3】



実施例 19



実施例 19a

これらの化合物を実施例 17 に従って調製した。ステップ 3 において、イソブチルアミンに代えて tert - ブチルアミンを用いた。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。上記 2 の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を 50 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例 19 に対応する最

初に溶離した異性体及び実施例 19 a に対応する 2 番目に溶離した異性体の T F A 塩を得た。

【 0 3 3 0 】

実施例 19 : L C M S 方法 3 : $t_R = 1.94$ 、 $m/z = 495$ 、 $497 (M + H^+)$

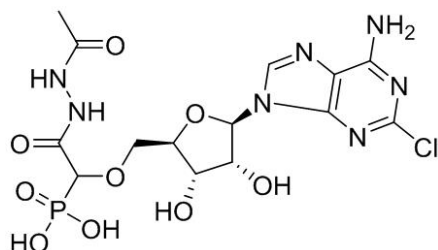
【 0 3 3 1 】

実施例 19 a : L C M S 方法 3 : $t_R = 2.68$ 分、 $m/z = 495$ 、 $497 (M + H^+)$ 。

【 0 3 3 2 】

実施例 20 : (2 - (2 - アセチルヒドラジニル) - 1 - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【 化 7 4 】



標題化合物を実施例 18 に従って調製した。ステップ 3 において、イソブチルアミンに代えて N - アセチルヒドラジドを用いた。粗生成物を R P H P L C 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物を単離した。

【 0 3 3 3 】

実施例 20 : L C M S 方法 2 : $t_R = 0.98$ 分、 $m/z = 496 (M + H)^+$ 。

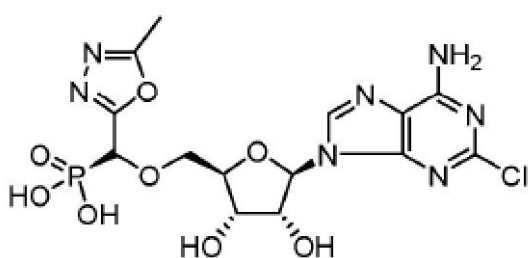
【 0 3 3 4 】

実施例 21 : ((R) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) ホスホン酸

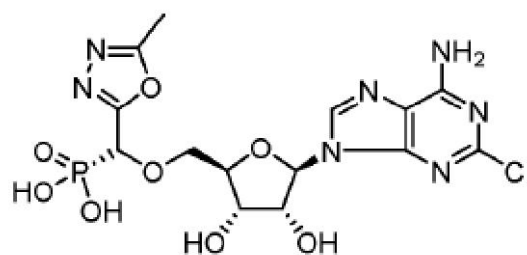
及び

実施例 21 a : ((S) - (((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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) ホスホン酸

【 化 7 5 】



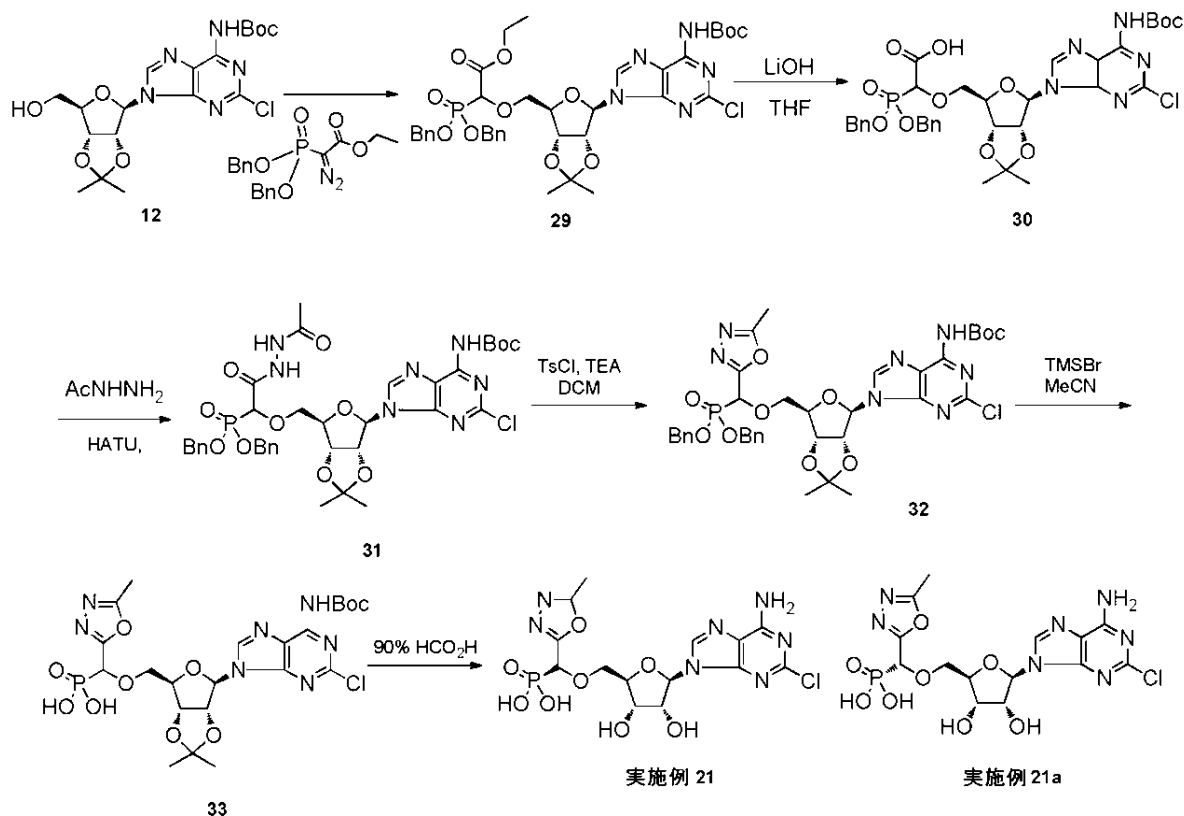
実施例 21



実施例 21a

【化 7 6】

スキームH



ステップ 1 : (9 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((2 - (2 - アセチルヒドラジニル) - 1 - (ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) - 2 - オキソエトキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (3 1)

化合物 3 1 を、化合物 1 2 及び 2 - (ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) - 2 - ジアゾ酢酸エチルから、実施例 2 0 に従って合成した。

【 0 3 3 5 】

ステップ 2 : (9 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メトキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (3 2) の調製

化合物 3 1 (7 2 . 5 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) の D C M (3 m L) 溶液に、T E A (7 4 μ L 、 0 . 5 3 m m o l)、続いて T s C l (2 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を添加した。この混合物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物を、溶離液としてヘキサン - E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 3 2 (5 2 . 9 m g) を得た。L C M S 方法 2 : $t_R = 1 . 6 8$ 分、 $m/z = 7 9 8$ ($M + H^+$)。

【 0 3 3 6 】

ステップ 3 : ((((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - ((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 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) ホスホン酸 (3 3) の調製

N_2 雰囲気下、化合物 3 2 (5 2 . 9 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) の無水 A C N (3 m L) 溶液に、T M S B r (5 2 μ L 、 0 . 3 4 m m o l) を添加した。この混合物を室温で 1 時間撹拌した。揮発性成分を減圧下で除去して、粗生成物を明褐色の発泡物として得

た。この粗生成物を更に精製することなく次のステップに用いた。LCMS方法2： $t_R = 2.13$ 分、 $m/z = 618$ ($M + H^+$)。

【0337】

ステップ4：実施例21及び21a： $((R) - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル)ホスホン酸$ 及び $((S) - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル)ホスホン酸$ の調製

10

上記の粗生成物を90% HCO_2H (1.5 mL) に溶解した。この混合物を室温で3.5時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。上記2の画分を減圧下、室温で留去した後、残渣を50 mLの蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、実施例21に対応する最初に分離した異性体 (6.2 mg) 及び実施例21aに対応する2番目に分離した異性体 (6.3 mg) のTFA塩を得た。

【0338】

実施例21：LCMS方法2： $t_R = 1.20$ 分、478 ($M + H^+$)⁺。

【0339】

実施例21a：LCMS方法2： $t_R = 1.50$ 分、478 ($M + H^+$)⁺。

20

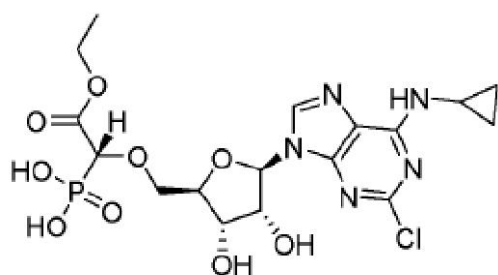
【0340】

実施例22： $((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸$ 及び

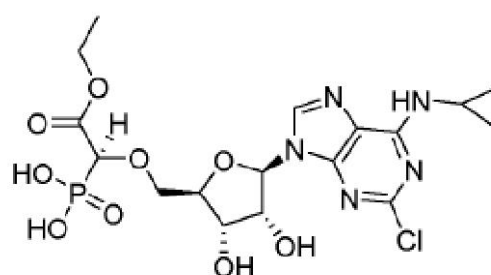
実施例22a： $((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸$

【化77】

30



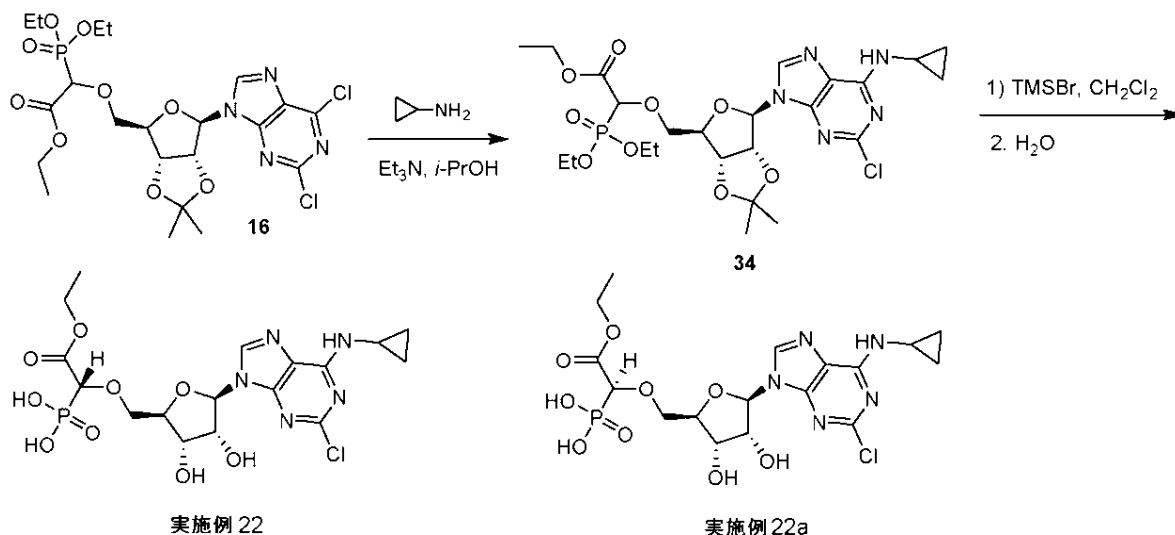
実施例 22



実施例 22a

【化 7 8】

スキーム I



10

ステップ 1 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (3 4)

20

化合物 16 を、溶媒としてのイソプロパノール中で、1 当量のシクロプロピルアミン及びトリエチルアミンで処理し、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、溶媒として DCM 及び MeOH を用いて、シリカゲル上で精製した。化合物 34 は 3 % MeOH / DCM で溶離した。LCMS 方法 2 : $t_R = 0.794$ 分、 $m/z = 604.1 / 606.1$ ($M + H^+$)。

【 0 3 4 1 】

ステップ 2 : (実施例 22) ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸) 及び (実施例 22 a) (((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

30

化合物 34 (70 mg、0.12 mmol) の DCM (2.5 mL) 溶液に TMSBr (178 mg、153 μ L) を添加し、室温で終夜撹拌した。14 時間後、この反応混合物を 2 滴の水でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮、乾固した。残渣を RP HPLC 方法 B によって精製して、実施例 22 としての最初に溶離した異性体 (9.3 mg) 及び実施例 22 a としての 2 番目に溶離した異性体 (6.6 mg) を白色固体として得た。

40

【 0 3 4 2 】

実施例 22 : LCMS 方法 1 : t_R : 0.86 分、 $m/z = 508.1$ 、 510.1 ($M + H^+$)。 1H NMR (D_2O) : 8.61 (s , 1 H) , 5.98 - 5.99 (d , $J = 5.6$ Hz , 1 H) , 4.75 - 4.80 (m , 1 H) , 4.43 - 4.47 (t , $J = 4.4$ Hz , 1 H) , 4.24 - 4.31 (m , 2 H) , 4.09 - 4.15 (q , $J = 7.2$ Hz , 2 H) , 3.85 - 3.95 (m , 1 H) , 3.65 - 3.75 (m , 1 H) , 2.83 (s , 1 H) , 1.11 - 1.15 (t , $J = 7.2$ Hz , 3 H) , 0.85 - 0.88 (m , 2 H) , 0.63 - 0.67 (m , 2 H)。

【 0 3 4 3 】

50

実施例 22a : LCMS 方法 1 : t_R : 0.99 分、 m/z = 508.1、510.1 ($M+H^+$)。 1H NMR (D_2O) : 8.61 (s, 1H), 5.98 - 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 1H), 4.43 - 4.47 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.31 (m, 2H), 4.09 - 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.11 - 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 - 0.88 (m, 2H), 0.63 - 0.67 (m, 2H)。

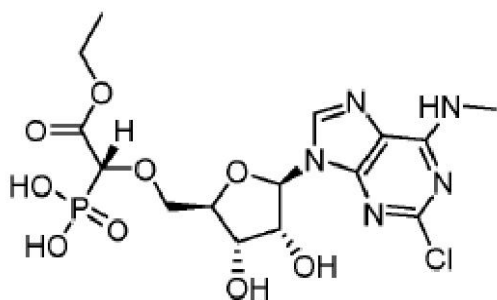
【0344】

実施例 23 : ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

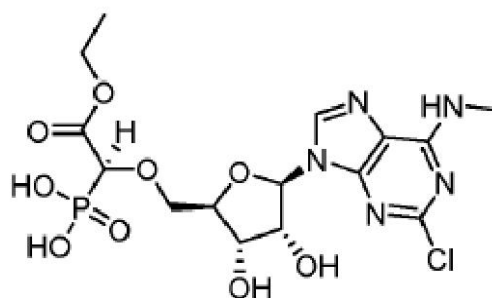
10

及び実施例 23a : ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化79】



実施例 23



実施例 23a

20

これらの化合物を実施例 22 に従って調製した。ステップ 1 において、シクロプロピルメチルアミンに代えてメチルアミンを用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、実施例 23 としての最初に溶離した異性体及び実施例 23a としての 2 番目に溶離した異性体を白色固体として得た。

【0345】

30

実施例 23 : LCMS 方法 3 : t_R = 2.02 分、 m/z = 482、484 ($M+H^+$)。

【0346】

実施例 23a : LCMS 方法 3 : t_R = 2.46 分、 m/z = 482、484 ($M+H^+$)。

【0347】

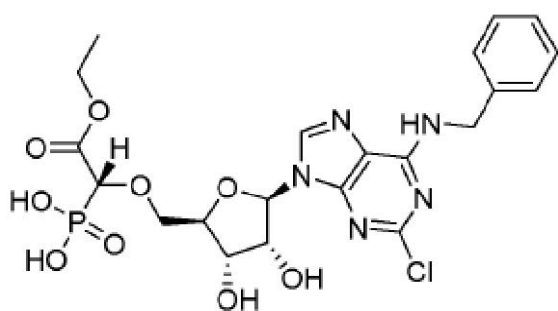
実施例 24 : ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ベンジルアミノ)-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

及び

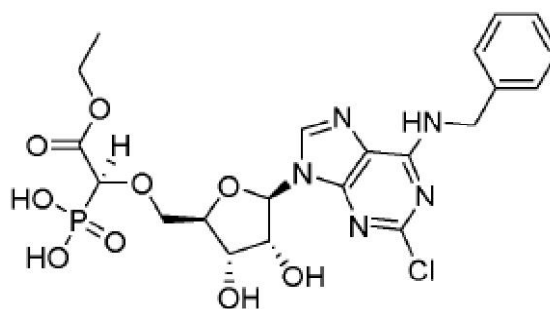
40

実施例 24a : ((S)-1-(((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

【化 8 0】



実施例 24



実施例 24a

10

これらの化合物を実施例 22 に従って調製した。シクロプロピルメチルアミンに代えてベンジルアミンを用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、実施例 24 としての最初に溶離した異性体及び実施例 24 a としての 2 番目に溶離した異性体を白色固体として得た。

【0348】

実施例 24 : LCMS 方法 3 : $t_R = 4.42$ 分、 $m/z = 558$ 、 560 ($M + H^+$)。

【0349】

実施例 24 a : LCMS 方法 3 : $t_R = 4.79$ 分、 $m/z = 558$ 、 560 ($M + H^+$)。

20

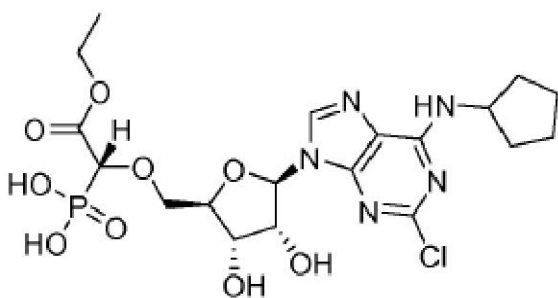
【0350】

実施例 25 : ((R)-1-(((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)-3,4-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)ホスホン酸及び

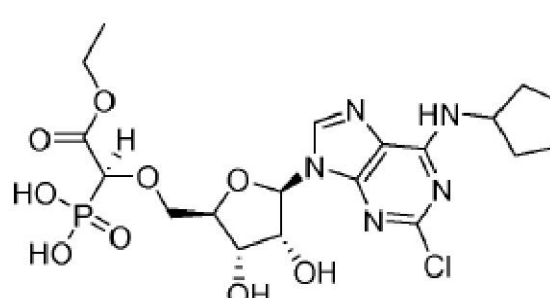
実施例 25 a : ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(シクロペンチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化 8 1】

30



実施例 25



実施例 25a

40

これらの化合物を実施例 22 に従って調製した。シクロプロピルメチルアミンに代えてベンジルアミンを用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、実施例 25 としての最初に溶離した異性体及び実施例 25 a としての 2 番目に溶離した異性体を白色固体として得た。

【0351】

実施例 25 : LCMS 方法 3 : $t_R = 4.20$ 分、 $m/z = 536$ 、 538 ($M + H^+$)。

【0352】

実施例 25 a : LCMS 方法 3 : $t_R = 4.61$ 分、 $m/z = 536$ 、 538 ($M + H^+$)。

50

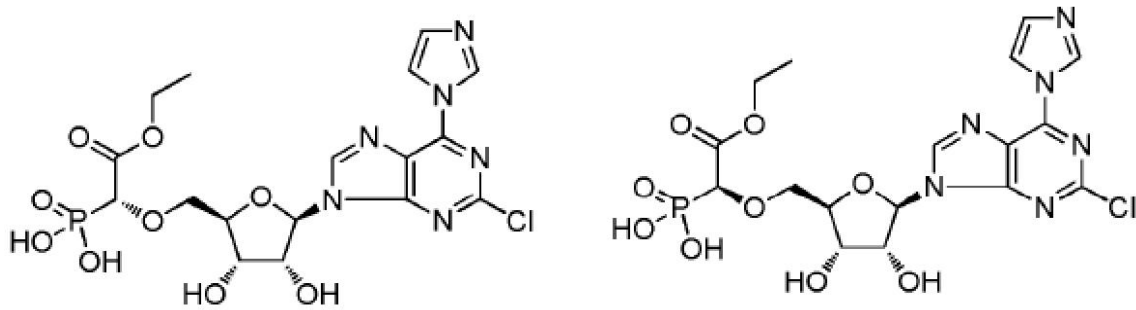
【 0 3 5 3 】

実施例 26 : ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸及び

実施例 26 a : ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【 化 8 2 】

10



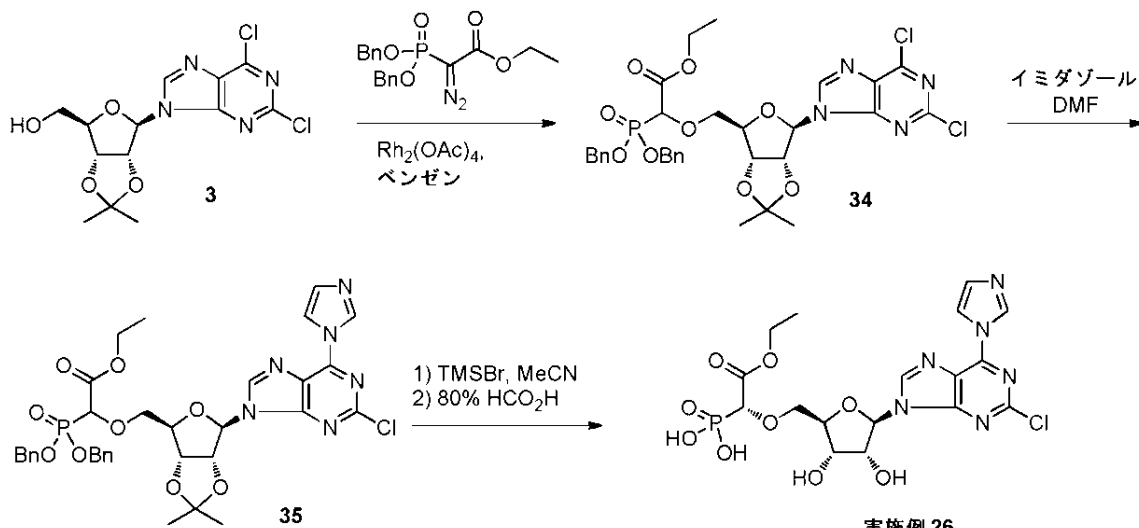
実施例 26

実施例 26a

20

【 化 8 3 】

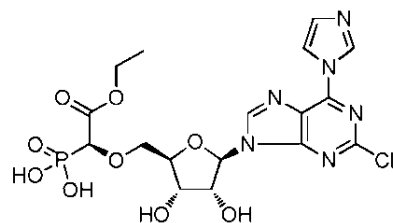
スキーム J



30

実施例 26

40



実施例 26a

ステップ 1 : 2 - (ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) - 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) 酢酸エ

50

チル(34)の調製

N_2 雰囲気下、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール(3, 2, 095 g, 5.80 mmol)及びRh₂(OAc)₄(51 mg, 0.116 mmol)のベンゼン(72 mL)溶液に、2 - (ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル) - 2 - ジアゾ酢酸エチル(2.386 g, 6.38 mmol)を添加し、16時間還流し、冷却して、H₂Oで洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、留去し、乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物34(2.95 g)を得た。LCMS方法1: t_R = 1.80分、m/z = 707 (M + H⁺)。 10

【0354】

ステップ2: 2 - (ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル) - 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (2 - クロロ - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)酢酸エチル(35)の調製

化合物34(48 mg, 0.068 mmol)、Im(23 mg, 0.34 mmol)、及びKI(50 mg, 0.3 mmol)のDMF(2 mL)中の混合物を室温で終夜撹拌した。減圧下でDMFを除去して粗生成物35を得、これを更に精製することなく次のステップに用いた。

【0355】

ステップ3: ((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸及び((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸の調製 20

粗生成物35の無水ACN(3 mL)溶液にTMSBr(0.1 mL)を添加し、室温で5分間撹拌した後、減圧下で揮発性成分を除去した。残渣に80% HCO₂H(1 mL)を添加し、終夜撹拌した。最終化合物をRP HPLC方法Bによって精製して、TF A塩として単離された、実施例26としての最初に溶離した異性体(2.73 mg)及び実施例26aとしての2番目に溶離した異性体(2.71 mg)を、白色固体として得た。 30

【0356】

実施例26: LCMS方法2: t_R = 1.83分、m/z = 519 (M + H⁺)。

【0357】

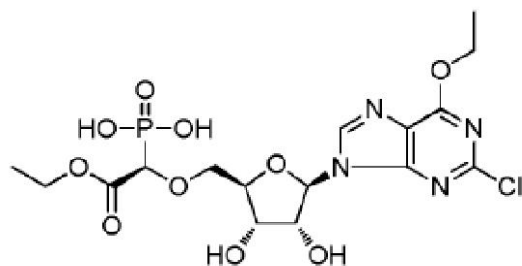
実施例26a: LCMS方法2: t_R = 1.94分、m/z = 519 (M + H⁺)。

【0358】

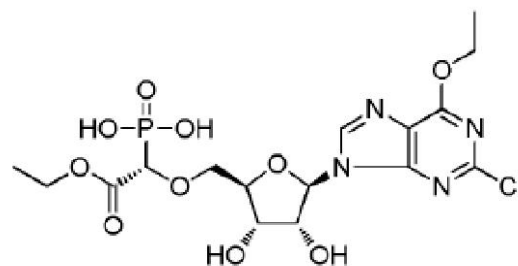
実施例27: ((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - エトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸 40
及び

実施例27a: ((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - エトキシ - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化 8 4】



実施例 27



実施例 27a

10

これらの化合物を実施例 20 に従って合成した。シクロプロピルメチルアミンに代えてナトリウムエトキシドのエタノール溶液を用いた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、TFA 塩として単離された、実施例 27 としての最初に溶離した異性体及び実施例 27a としての 2 番目に溶離した異性体を得た。

【0359】

実施例 27: LCMS 方法 2: $t_R = 2.05$ 分、 $m/z = 497$ ($M + H^+$)。 1H NMR (D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 1.40 (m, 3H), 1.16 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 10.04。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -74.81。

20

【0360】

実施例 27a: LCMS 方法 2: $t_R = 2.16$ 分、 $m/z = 497$ ($M + H^+$)。 1H NMR (D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 1.40 (m, 3H), 1.17 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 10.13。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -74.80。

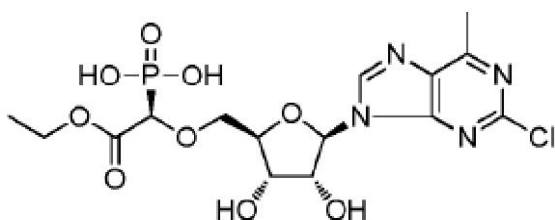
【0361】

実施例 28: ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-メチル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

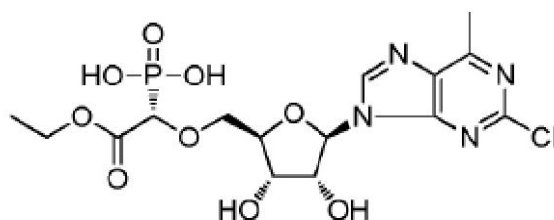
30

実施例 28a: ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-メチル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化 8 5】



実施例 28

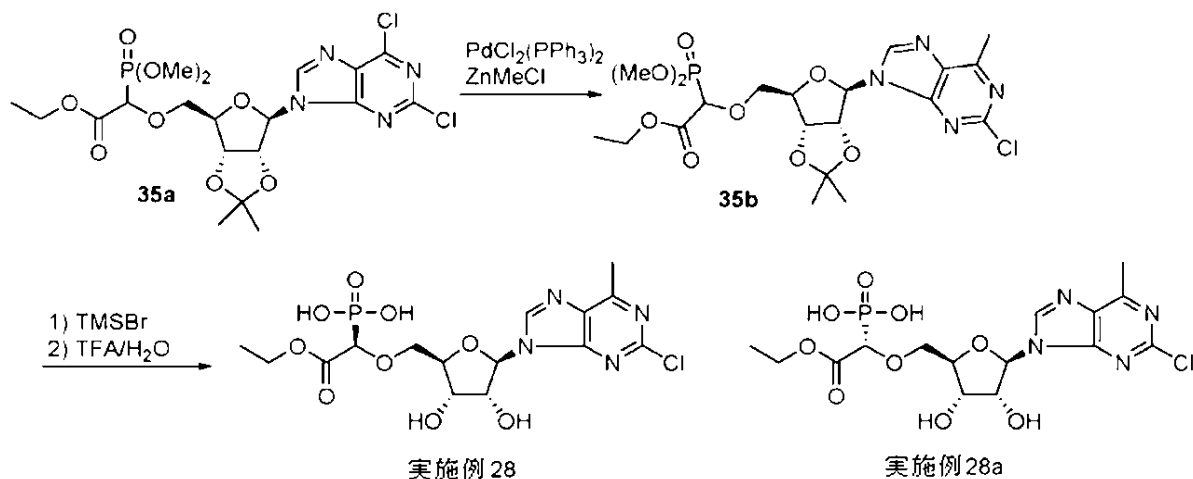


実施例 28a

40

【化 8 6】

スキーム K 1



10

ステップ 1: 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸エチル (3 5 a)

20

化合物 3 5 a を、化合物 3 及び 2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸エチルから出発して、実施例 1 のステップ 1 の方法によって合成した。LCMS 方法 1 : 5 5 5 . 1 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

【 0 3 6 2】

ステップ 2 : 化合物 3 5 b

化合物 3 5 a (2 0 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) 及び $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 2 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の THF (3 . 7 m L) 溶液に、排気及び N_2 の流し込みを 3 回行い、続いて ZnMeCl (0 . 2 0 μL 、 2 M THF 溶液) を添加し、80 で終夜撹拌した。反応が 5 0 % 完了したように思われ、追加の $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 2 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 及び ZnMeCl (0 . 2 0 μL 、 2 M THF 溶液) を添加し、80 で 4 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、飽和 NH_4Cl でクエンチした。この反応物を EtOAc で抽出し、有機層をブライン、 Na_2SO_4 上で脱水し、溶媒を留去した。粗物質を、溶離液としてヘキサン - EtOAc を利用したフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸及び (実施例 2 8 a) ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

30

【 0 3 6 3】

ステップ 3 : (実施例 2 8) ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸及び (実施例 2 8 a) ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

40

化合物 3 5 b を、実施例 1 のステップ 3 に記載したようにして、実施例 2 8 及び 2 8 a の化合物へと転化させた。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、TFA 塩として単離された、実施例 2 8 としての最初に溶離した異性体及び実施例 2 8 a としての 2 番目に溶離した異性体を得た。

【 0 3 6 4】

実施例 2 8 : LCMS 方法 2 : $t_R = 1 . 6 8$ 分、 $m/z = 4 6 7$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 。 ^1H

50

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ 8.97 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.29 (s, 3H). $^{31}\text{P NMR (CD}_3\text{OD)}$ 11.46. $^{19}\text{F NMR (CD}_3\text{OD)}$ -77.36。

【0365】

実施例 28a: LCMS 方法 2: $t_R = 1.87$ 分、 $m/z = 467$ ($M + H^+$)。 $^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ 9.14 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.27 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.29 (s, 3H)。 $^{31}\text{P NMR (CD}_3\text{OD)}$ 11.69。 $^{19}\text{F NMR (CD}_3\text{OD)}$ -77.51。

10

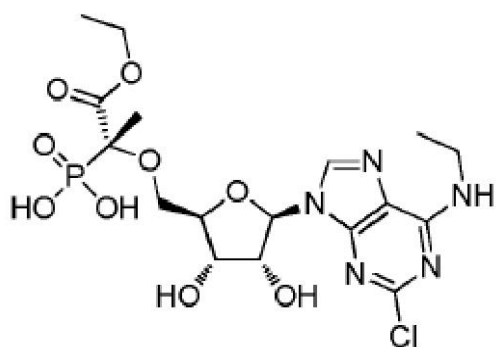
【0366】

実施例 29: ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(エチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)ホスホン酸及び

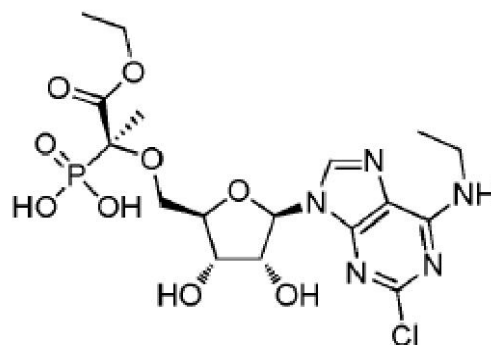
実施例 29a: ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-6-(エチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)ホスホン酸

20

【化 87】



実施例 29

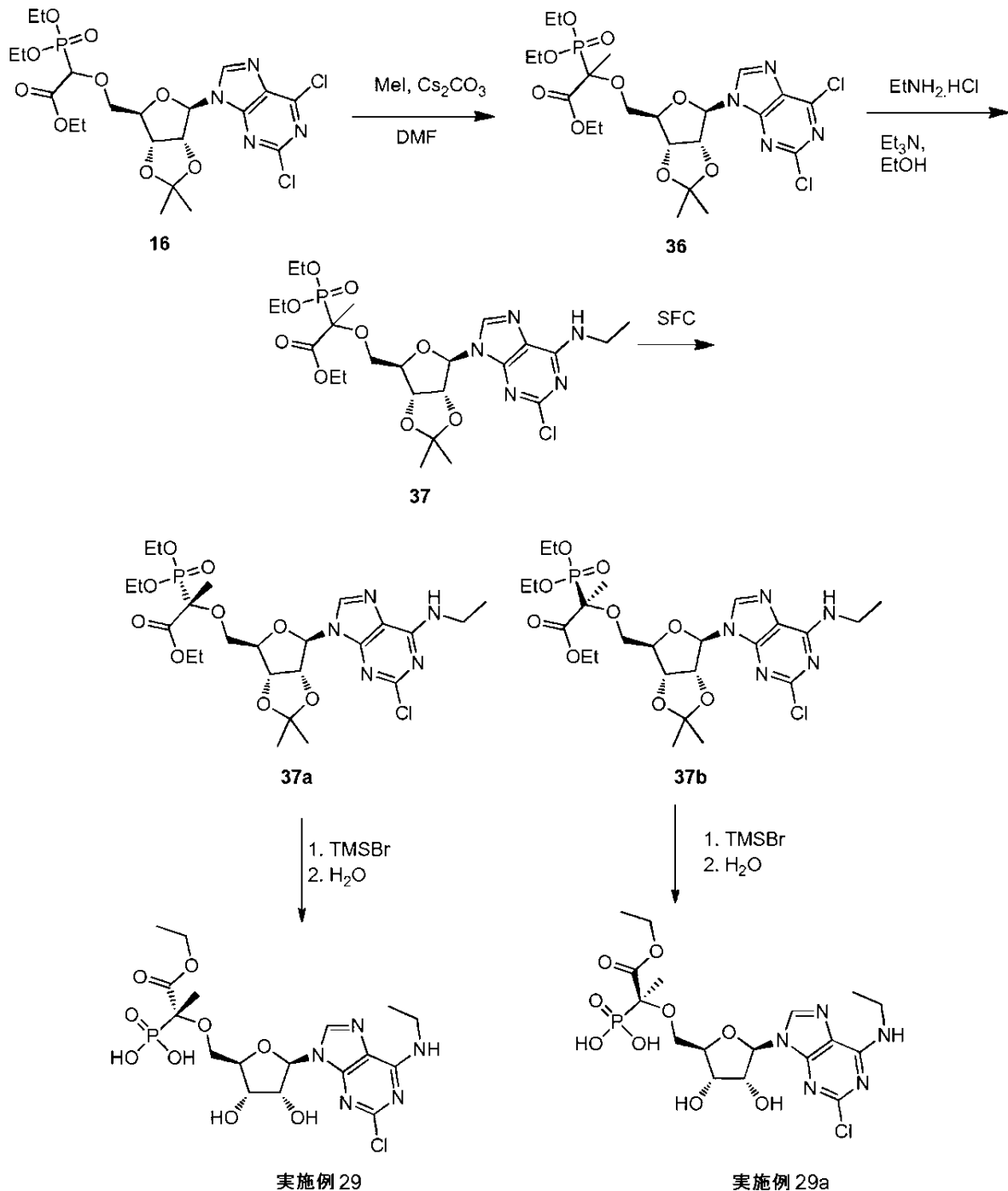


実施例 29a

30

【化 8 8】

スキーム K 2



ステップ 1 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパン酸エチル (3 6)

化合物 1 6 (3 0 0 m g 、 0 . 5 1 m m o l) の D M F (5 m L) 溶液に Cs_2CO_3 (3 3 2 m g 、 1 . 0 2 m m o l) を添加した。10 分後に、上記溶液に Me I (3 6 5 m g 、 2 . 5 7 m m o l) を添加し、室温で終夜撹拌した。H₂O (1 0 m L) を加え、生成物を Et O A c (3 × 1 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、ろ過及び濃縮して粗生成物 3 6 を得た。この残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 4) によって

精製して、化合物 36 (2 - (((3 a R, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパン酸エチル) を黄色の油状物として得た (200 mg)。LCMS 方法 2: t_R : 1.170 分、 m/z = 597.1 / 599.2 ($M+H^+$) (塩素同位体)。

【0367】

ステップ 2: (2 - (((3 a R, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - (2 - クロロ - 6 - アミノエチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパン酸エチル) (37)

この化合物を、化合物 36 (200 mg、0.33 mmol) から、実施例 1 のステップ 4 に従って合成し、化合物 37 を無色の油状物として得た。収量: 200 mg (98%)、LCMS 方法 2 t_R 値: 0.841 分、($M+H^+$) = 606.1 / 608.1 (塩素同位体)。この混合物を分取 SFC 方法 1 によって分離して、化合物 37 a (87.5 mg) 及び化合物 37 b (83 mg) を得た。

【0368】

化合物 37 a: LCMS 方法 2: t_R : 0.837 分、 m/z = 606.1 / 608.1 ($M+H^+$) (塩素同位体)。 1H NMR (CDCl₃): 8.21 (s, 1H), 6.14 - 6.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.14 - 5.18 (m, 2H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 4.15 - 4.26 (m, 6H), 3.90 - 3.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.80 (m, 3H), 1.60 - 1.70 (m, 6H), 1.25 - 1.40 (m, 15H)。

【0369】

化合物 37 b: LCMS 方法 2: t_R : 0.845 分、 m/z = 606.1 / 608.1 ($M+H^+$) (塩素同位体)。 1H NMR (CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 6.12 - 6.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.14 - 5.18 (m, 2H), 4.49 - 4.52 (m, 1H), 4.19 - 4.27 (m, 6H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 1.60 - 1.64 (m, 6H), 1.21 - 1.38 (m, 15H)。

【0370】

ステップ 3: 実施例 29: ((S) - 2 - (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ホスホン酸及び実施例 29 a: ((S) - 2 - (((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 1 - エトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ホスホン酸

実施例 29 の化合物 (化合物 37 a 由来) 及び実施例 29 a の化合物 (化合物 37 b 由来) を、実施例 1 のステップ 3 の方法に従って調製した。

【0371】

実施例 29: LCMS 方法 3: t_R = 3.22 分、 m/z = 510.3、512.3 ($M+H^+$)。 1H NMR (D₂O) 8.78 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.59 (b, 2H), 1.63 (d, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.21 (t, 3H) ppm.; ^{31}P NMR (D₂O, 162 MHz) 12.9 (s)。

【0372】

実施例 29 a: LCMS 方法 3: t_R = 3.38 分、 m/z = 510.4、512.4 ($M+H^+$)。 1H NMR (D₂O) 9.22 (bs, 1H), 6.10 (d, 1

10

20

30

40

50

H), 4.75 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.59 (b, 2H), 1.64 (d, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.19 (t, 3H) ppm.; ^3P NMR (D_2O , 162 MHz) 13.2 (s)。

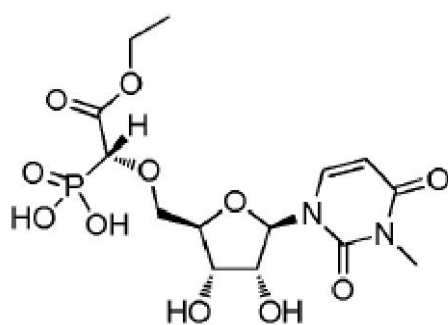
【0373】

実施例30: ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-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-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

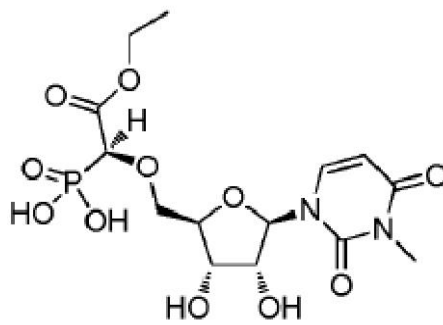
及び

実施例30a: ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-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-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化89】



実施例30



実施例30a

これらの化合物を、1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-3-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及び2-ジアゾ-2-(ジメトキシホスホリル)酢酸エチルから、実施例1に記載のように、但しステップ2を割愛して合成した。最終的な化合物をRP HPLC方法Bによって精製して、最初に溶離した異性体、実施例30及び2番目に溶離した異性体、実施例30aをTFA塩として得た。

【0374】

実施例30: ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-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-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸 LCMS方法2: $t_R = 1.13$ 分、 $m/z = 425$ ($M + H^+$)。 ^1H NMR (DMSO) 7.95 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.19-3.77 (m, 6H), 3.65-3.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.05 (m, 3H)。 ^3P NMR (DMSO) 10.73。 ^{19}F NMR (DMSO) -74.63。

【0375】

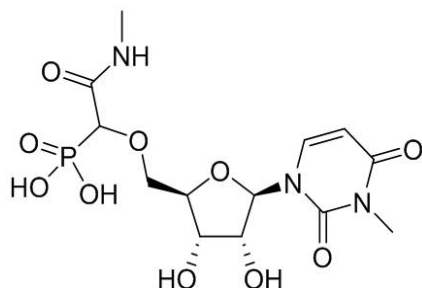
実施例30a: ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸 LCMS方法2: $t_R = 1.35$ 分、 $m/z = 425$ ($M + H^+$)。 ^1H NMR (DMSO) 8.21 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.16-4.09 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.14 (m, 3H), 1.17 (

m, 3H)。³¹P NMR (DMSO) 10.94。¹⁹F NMR (DMSO) -74.34。

【0376】

実施例31：(1-((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-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-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化90】



10

この化合物を、N, N-ジ-tert-ブチルカルボキシラート9-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン)に代えて1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-3-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン)から出発し、実施例17に従って合成した。ステップ3において、イソブチルアミンに代えてメチルアミンを用いた。最終化合物をRP HPLC方法Bによって精製して、ジアステレオマーの混合物として且つTFA塩として単離した。

20

【0377】

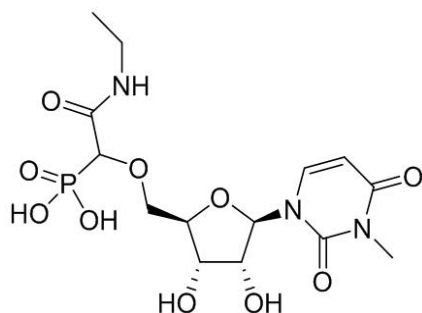
実施例31：(1-((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸。LCMS方法2：t_R = 1.05分、m/z = 410 (M+H⁺)。¹H NMR (DMSO) 8.14 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.88 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.39 (m, 2H), 4.17-4.00 (m, 8H), 3.18 (m, 3H), 4.06 (s, 6H), 2.66 (m, 6H)。¹⁹F NMR (DMSO) -74.431。

30

【0378】

実施例32：(1-((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(3-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-(エチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化91】



40

この化合物を、N, N-ジ-tert-ブチルカルボキシラート9-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((ヒドロキシメチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[

50

3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 6 - アミン)に代えて1 - ((3 a R, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 3 - メチルピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンから出発し、実施例17に従って合成した。ステップ3において、イソブチルアミンに代えてエチルアミンを用いた。最終化合物をRP HPLC方法Bによって精製して、ジアステレオマーの混合物として且つTFA塩として単離した。

【0379】

実施例32：(1 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (3 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル)テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸。LCMS方法2： $t_R = 1.13$ 分、 $m/z = 424$ ($M + H^+$)。 1H NMR (DMSO) δ 8.13 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.72 (m, 2H), 5.36 (br m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 8H), 3.17 (s, 6H), 1.022 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (DMSO) δ 12.28, 12.05。 ^{19}F NMR (DMSO) δ -73.55。

10

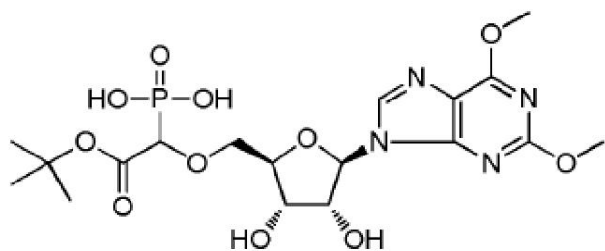
【0380】

実施例33：(2 - (tert - ブトキシ) - 1 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジメトキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸及び

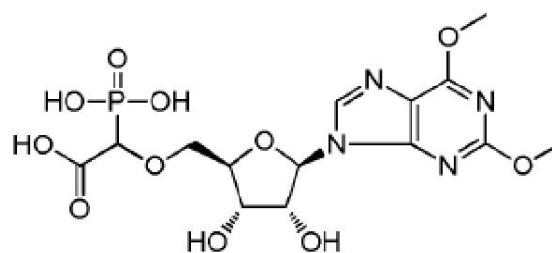
20

実施例33a：2 - ((2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (2, 6 - ジメトキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

【化92】



実施例33

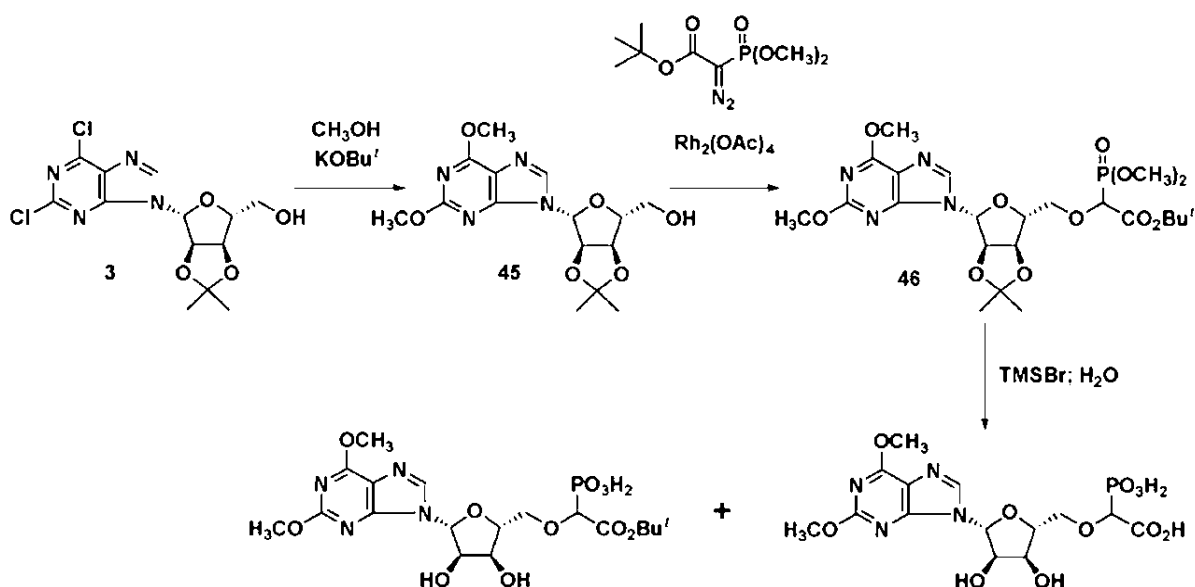


実施例33a

30

【化 9 3】

スキームM



10

実施例 33

実施例 33a

20

ステップ 1: ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジメトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール (45)

化合物 3 (0.5076 g、1.4 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に KOBU' (1.61 g、14.3 mmol) を添加し、100 で 4 時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (0 ~ 5 % メタノール / DCM で 40 分かけて溶離する 80 g のカラム) によって精製して、化合物 45 を発泡物として得た。LCMS 方法 1: $t_R = 1.02$ 分、 m/z 353 (MH^+)。

【0381】

30

ステップ 2: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジメトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸 tert - ブチル (46)

化合物 45 (0.3302 g、0.94 mmol) 及び 2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸 tert - ブチル (0.4390 g、1.75 mmol) のベンゼン (25 mL) 溶液に、酢酸ロジウム二量体 (0.0137 g、0.031 mmol) を添加し、次いでこの反応物を窒素下、100 で 16 時間撹拌した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (30 ~ 80 % EtOAc / ヘキサンで 30 分かけて溶離する 40 g のカラム) によって精製して、化合物 46 (0.2920 g) を得た。LCMS 方法 1: $t_R = 1.34$ 分、 m/z 575 (MH^+)。

40

【0382】

ステップ 3: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジメトキシ - 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) - 2 - ホスホノ酢酸及び (2 - (tert - ブトキシ) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジメトキシ - 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) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジメトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール

50

ル - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸 *tert* - ブチル (0.1570 g、0.273 mmol) の無水 CH_3CN (8 mL) 溶液に、2 mL のプロモトリメチルシランを添加した。この反応混合物を室温で 17 時間攪拌し、次いで水 (3 mL) でクエンチした。室温で 9 時間攪拌した後、この反応混合物を NH_4OH (3 mL) で処理した。更に 14 時間後、減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣を RP HPLC 法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として 2 種の生成物を得、これを 5 mL の蒸留水に溶解し、次いで凍結乾燥して、標題化合物を得た。

【0383】

実施例 33 (ジアステレオマーの混合物) : 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジメトキシ - 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) - 2 - ホスホ酢酸 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.31$ 分、 $m/z = 451$ ($M + H^+$)。 10

【0384】

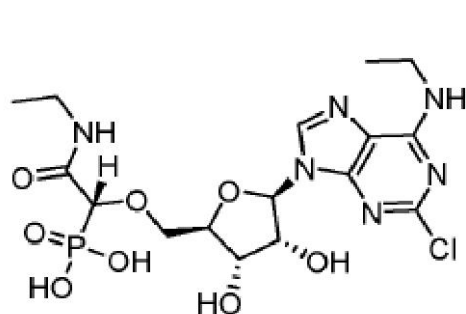
実施例 33a : (ジアステレオマーの混合物) : (2 - (*tert* - ブトキシ) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジメトキシ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸 : LCMS 方法 3 : $t_R = 2.61$ 、 $m/z = 507$ ($M + H^+$)。

【0385】

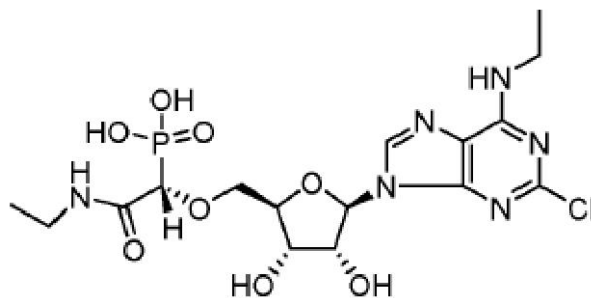
実施例 34 : ((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (エチルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸 及び 20

実施例 34a : ((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (エチルアミノ) - 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) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化94】



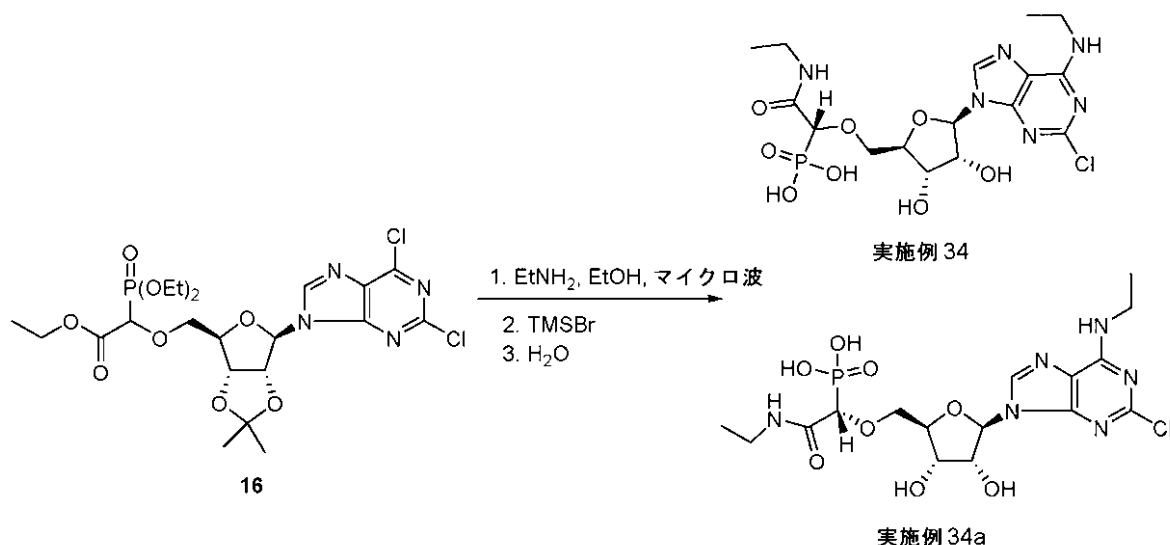
実施例 34



実施例 34a

【化 9 5】

スキームN



10

標題化合物を、化合物 16 から、マイクロ波条件下でエチルアミンの EtOH 溶液により処理することによって合成した。実施例 1 のステップ 3 に記載のようにして、得られた粗生成物を更につくり込んだ。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 34 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 34a を TFA 塩として得た。

20

【0386】

実施例 34 LCMS 方法 2: $t_R = 1.83$ 分、 $m/z = 495$ ($M + H^+$)。 1H NMR (D_2O) δ 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (aps, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.68 (aps, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 0.87 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 11.2。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -75.82。

30

【0387】

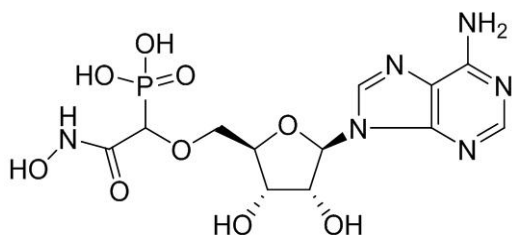
例 34a。LCMS 方法 2: $t_R = 1.91$ 分、 $m/z = 495$ ($M + H^+$)。 1H NMR (D_2O) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.70 (aps, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 0.91 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 12.31。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -74.8。

【0388】

実施例 35: (1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - 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) - 2 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

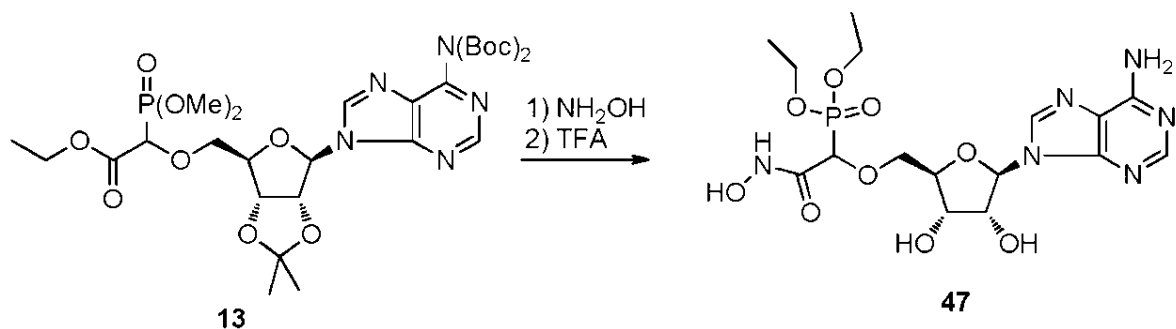
40

【化 9 6】

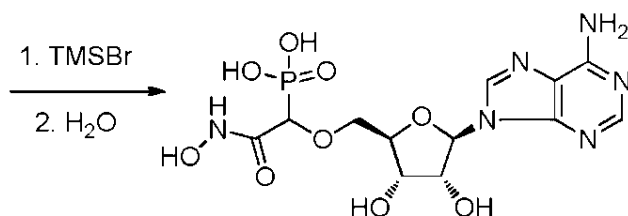


【化 97】

スキームO



10



実施例 35

20

【0389】

ステップ 1: 化合物 47

化合物 13 (157 mg、0.22 mmol) の THF (2 mL) 溶液に NH₂OH の水溶液 (50%、1 mL) を添加し、室温で終夜撹拌した。この反応物を EtOAc で希釈し、Na₂SO₄ 上で脱水した。粗物質を過剰の TFA で処理し、反応が完結するまで監視した。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、ジアステレオマーの混合物として TFA 塩として単離した。(1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-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)-2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸ジエチル (47)。LCMS 方法 2: t_R = 1.20 分、m/z = 477 (M+H⁺)。¹H NMR (CD₃OD) 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (apd, 2H), 6.10 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.23-4.37 (m, 4H), 4.26-4.18 (m, 10H), 3.99-3.83 (m, 4H), 1.33 (m, 12H)。³¹P NMR (CD₃OD) 16.95, 16.81。¹⁹F NMR (CD₃OD) 77.61。

30

【0390】

ステップ 2: (1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-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)-2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

40

標題化合物を化合物 47 から実施例 1、ステップ 3 に従って合成した。LCMS 方法 2: t_R = 0.94 分、m/z = 421 (M+H⁺)。

【0391】

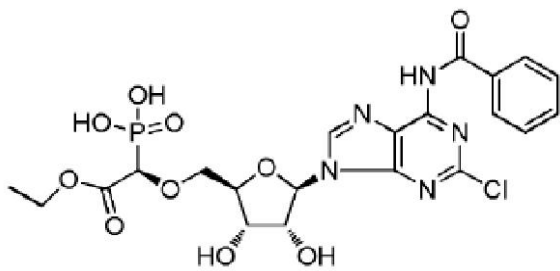
実施例 36: ((R)-1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

及び

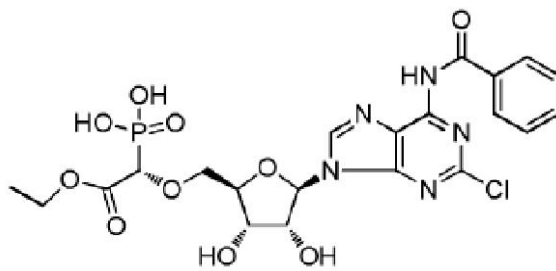
実施例 36a: ((S)-1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

50

【化 9 8】



実施例 36

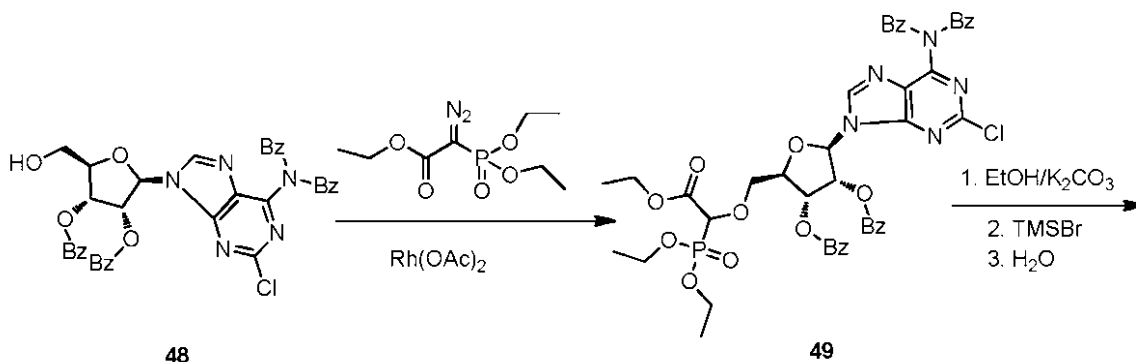


実施例 36a

10

【化 9 9】

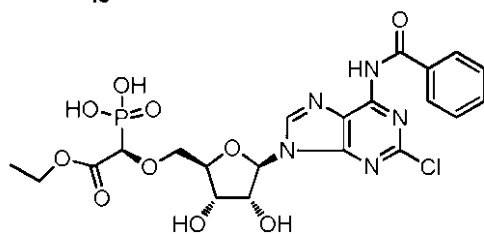
スキーム P



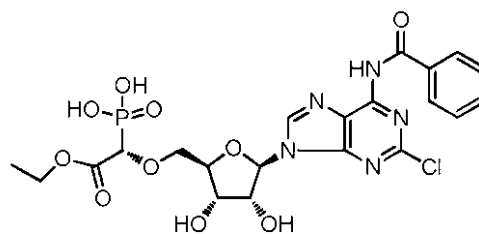
48

49

20



実施例 36



実施例 36a

30

(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾアートを、実施例 1 のステップ 1 に記載されるようにジアゾホスホノ酢酸トリエチルと反応させて、該化合物から標題化合物を合成した。次いで、この粗製の中間体を室温で終夜、EtOH 中の 10 mol % K_2CO_3 で処理した。この溶液をろ過し、粗物質を、実施例 1 のステップ 3 に記載されるように更に処理した。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、TFA 塩として単離された、最初に溶離した異性体実施例 36 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 36a を得た。

【0392】

実施例 36 : ((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) ホスホン酸。LCMS 方法 2 : $t_R = 2.05$ 分、 $m/z = 572$ ($M+H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) 9.54 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.99 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.32 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD) 11.45。 ^{19}F NMR (CD_3OD) - 76.97。

40

【0393】

実施例 36a : ((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズア

50

ミド - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸。LCMS 方法 2: $t_R = 2.13$ 分、 $m/z = 572$ ($M+H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.10 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 1.35 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 11.46。 ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -76.91。

【0394】

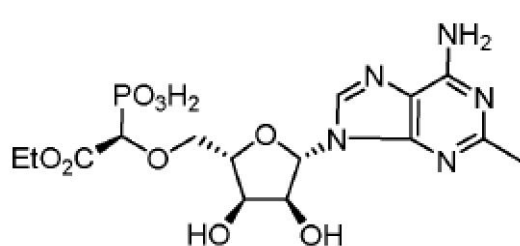
実施例 37: ((R)-1-(((2S, 3R, 4S, 5S)-5-(6-アミノ-2-メチル-9H-プリン-9-イル)-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

10

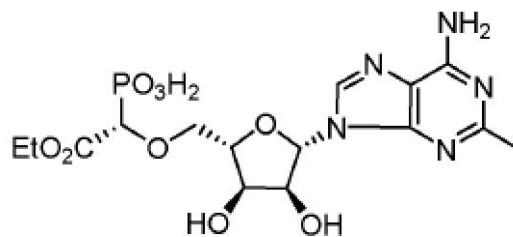
及び

実施例 37a: ((S)-1-(((2S, 3R, 4S, 5S)-5-(6-アミノ-2-メチル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化100】



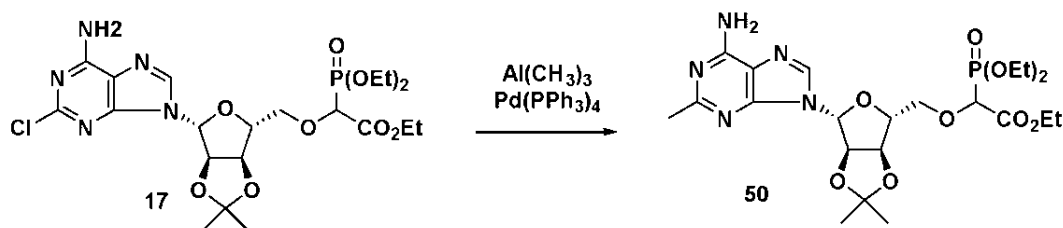
実施例 37



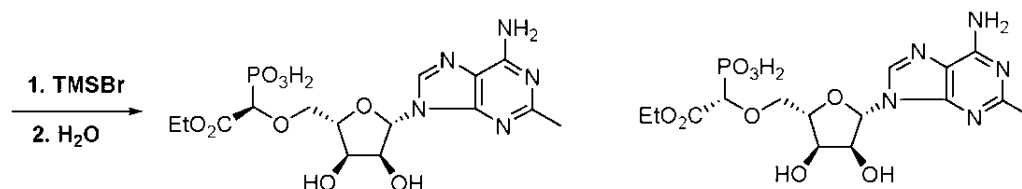
実施例 37a

【化101】

スキーム Q 1



30



実施例 37

実施例 37a

40

ステップ 1: 2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(6-アミノ-2-メチル-9H-プリン-9-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (50)

化合物 17 (0.0780 g、0.14 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0270 g、0.0233 mmol)、及び $Al(CH_3)_3$ (2.0 M ヘプタン溶液、1 mL、2 mmol) の THF (5 mL) 中の混合物を 75 °C で 21 時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) でクエンチし、DCM で抽出

50

し、 Na_2SO_4 上で脱水した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（0～10% メタノール/DCMで40分かけて溶離する40gのカラム）により精製して、化合物50（47mg）を得た。LCMS方法2： $t_R = 0.90$ 分、 $m/z = 544$ （ $M + H^+$ ）。

【0395】

ステップ2：

（1-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（6-アミノ-2-メチル-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）-2-エトキシ-2-オキソエチル）ホスホン酸を、2-（（（3aR, 4R, 6R, 6aR）-6-（6-アミノ-2-メチル-9H-プリン-9-イル）-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル）メトキシ）-2-（ジエトキシホスホリル）酢酸エチル（0.0474g）から、実施例1のステップ3に記載の方法によって調製した。最終化合物をRP HPLC方法Bによって精製して、最初に溶離した異性体実施例37及び2番目に溶離した異性体実施例37aをTFA塩として得た。

【0396】

実施例37：LCMS方法3： $t_R = 1.05$ 分、 $m/z = 448$ （ $M + H^+$ ）。

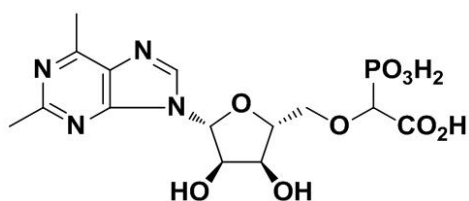
【0397】

実施例37A：LCMS方法3： $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 448$ （ $M + H^+$ ）。

【0398】

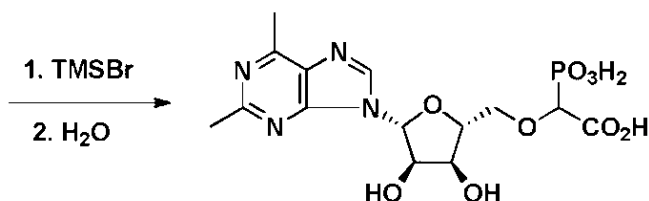
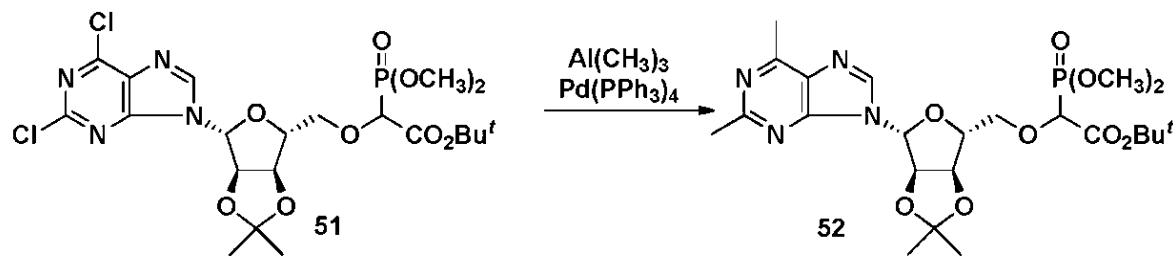
実施例38：2-（（（2R, 3S, 4R, 5R）-5-（2, 6-ジメチル-9H-プリン-9-イル）-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）-2-ホスホノ酢酸

【化102】



【化103】

スキームQ2



実施例38

ステップ1：2-（ジメトキシホスホリル）-2-（（（3aR, 4R, 6R, 6aR）

10

20

30

40

50

- 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ
フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) 酢酸 *tert* - ブチ
ル (5 1)

化合物 5 1 を、化合物 3 及び 2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸 *tert* -
ブチルから、実施例 1 のステップ 1 に記載の方法によって合成した。LCMS 方法 1 :
 $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 482.2$ ($M + H^+$)。

【 0 3 9 9 】

ステップ 2 : 2 - (ジメトキシホスホリル) - 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R)
- 6 - (2 , 6 - ジメチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ
フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) 酢酸 *tert* - ブチ
ル (5 2)

10

化合物 5 1 (0.1605 g、0.275 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.02
28 g、0.0197 mmol)、及び $Al(CH_3)_3$ (2.0 M ヘプタン溶液、1.
4 mL、2.8 mmol) の THF (5 mL) 中の混合物を 75 °C で 21 時間撹拌した。
この反応混合物を室温まで冷却し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 mL) でクエンチし、D
CM で抽出し、 Na_2SO_4 上で脱水した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣をシリカゲ
ル上でのクロマトグラフィー (0 ~ 10 % メタノール / DCM で 40 分かけて溶離する
40 g のカラム) によって精製して、0.0582 g の 2 - (ジメトキシホスホリル) -
2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジメチル - 9 H - プリン - 9
- イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール -
4 - イル) メトキシ) 酢酸 *tert* - ブチルを得た。LCMS 方法 1 : $t_R = 1.06$ 分
、 $m/z = 543$ ($M + H^+$)。

20

【 0 4 0 0 】

ステップ 3 : 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 6 - ジメチル - 9 H - プ
リン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) -
2 - ホスホノ酢酸。(実施例 3 8)

化合物 5 2 (0.0582 g、0.11 mmol) の無水 ACN (3 mL) 溶液に TMS
Br (1 mL) を添加し、室温で 24 時間撹拌し、水 (2 mL) でクエンチした。室温
で 3 日間撹拌した後、この反応混合物を NH_4OH 水溶液 (2 mL) で処理した。更に 2
時間後に、減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣を RP - HPLC 方法 A によって精製して
、2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 6 - ジメチル - 9 H - プリン - 9 -
イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホ
ノ酢酸を得、これを 5 mL の蒸留水に溶解し、次いでジアステレオマーの混合物として凍
結乾燥した。LCMS 方法 3 : $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 419$ ($M + H^+$)。

30

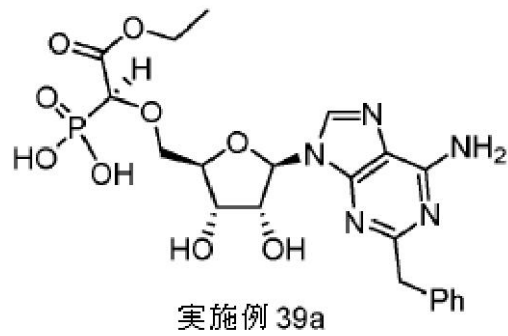
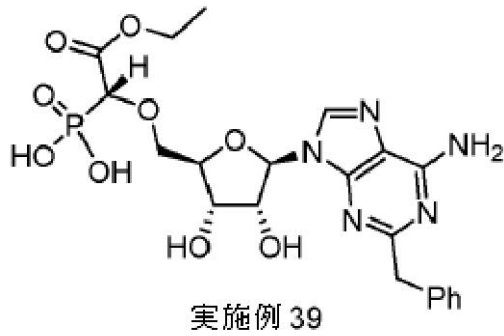
【 0 4 0 1 】

実施例 3 9 : ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 -
ベンジル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 -
イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸
及び

実施例 3 9 a : ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2
- ベンジル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2
- イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

40

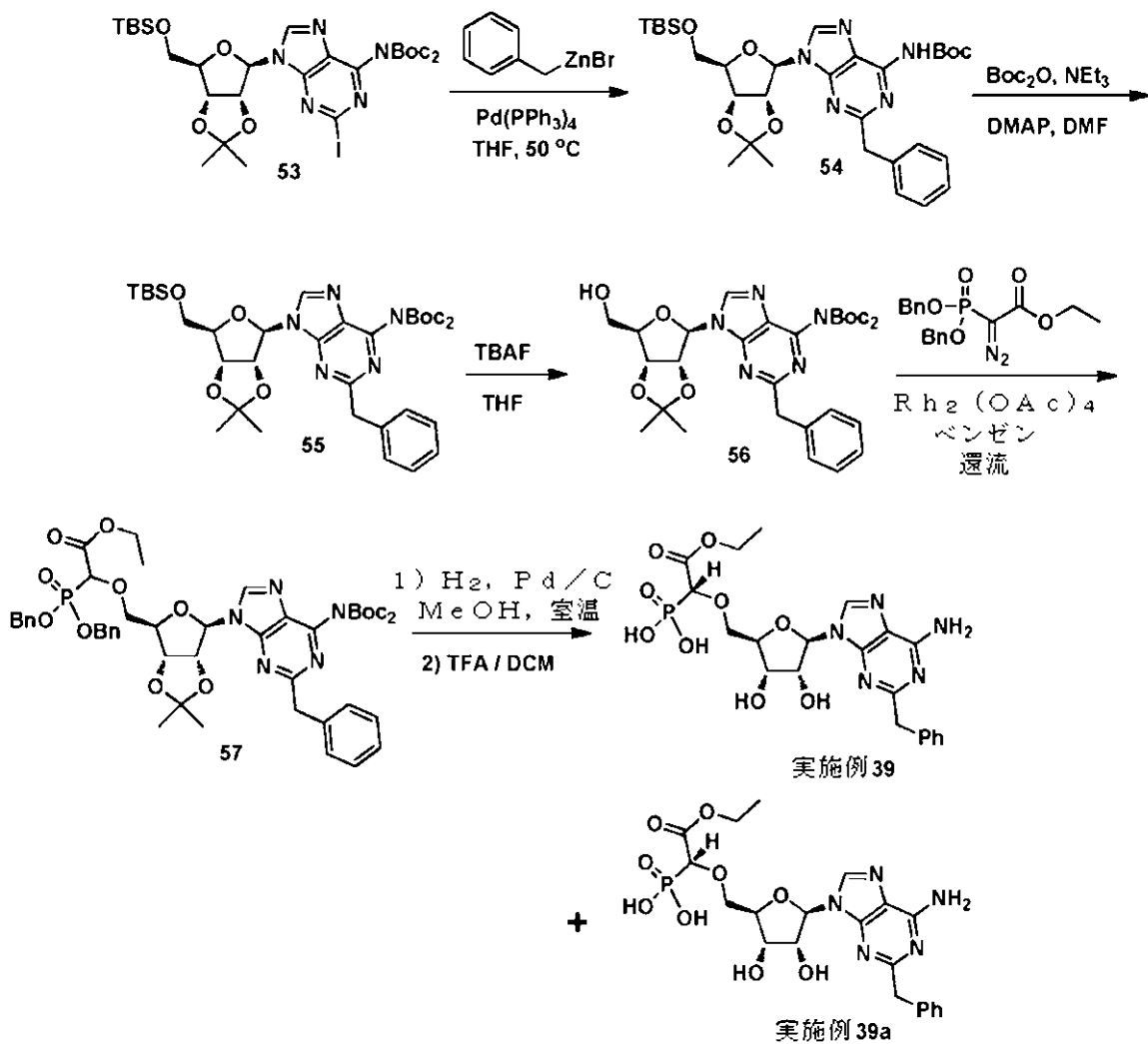
【化104】



10

【化105】

スキーム R



20

30

40

ステップ1: (2-ベンジル-9-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチル(54)

N6, N6-ビス-Boc-5'-O-tert-ブチルジメチルシリル-2'-3'-O-イソプロピリデン-2-ヨード-アデノシン(53、203mg、0.27mmol)を、2-ヨード-アデノシンから、Smith, C., ら、Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50(39), 9200ページに記載されるようにして合成し

50

た。脱気した化合物 53 の THF (1 . 8 m L) 溶液に、ベンジル亜鉛ブロミド (1 . 6 3 m L 、 THF 中 0 . 5 M 、 0 . 8 2 m m o l) 、続いて Pd (P Ph ₃) ₄ (1 6 m g 、 0 . 0 1 m m o l) を添加し、この反応物を、LCMS 方法 1 によって監視して、反応が完結するまで 50 ° で加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc と 0 . 5 M HCl との間で分配させた。有機相を水、ブラインで順次洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水した。粗物質 54 を、溶離液としてヘキサン / EtOAc を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 54 を無色の油状物として得た (1 3 9 m g) 。

【 0 4 0 2 】

ステップ 2 : N 6 , N 6 - ビス - Boc - 5 ' - O - tert - ブチルジメチルシリル - 2 ' - 3 ' - O - イソプロピリデン - 2 - ベンジル - アデノシン (5 5)

10

この反応を、DMF 中の化合物 54 (1 3 0 m g 、 1 . 0 当量) 、DMAP (0 . 1 当量) 、Boc₂O (1 . 3 当量) 、TEA (1 . 0 当量) を用いて、(上記の) ステップ 1 に記載のように行い、所望のビス - Boc 生成物 (5 5 、 1 3 2 m g) を無色の油状物として得た。LCMS 方法 2 : t_R = 2 . 0 6 分、m / z = 7 1 2 . 4 (M + H⁺) 。

【 0 4 0 3 】

ステップ 3 : N 6 , N 6 - ビス - Boc - 2 ' - 3 ' - O - イソプロピリデン - 2 - ベンジル - アデノシン (5 6)

化合物 55 (1 3 2 m g 、 0 . 1 9 m m o l) の THF (2 m L) 溶液に、TBAF (0 . 2 8 m L 、 1 M THF 溶液、 0 . 2 8 m m o l) を添加し、この反応物を室温で 3 時間撹拌した。減圧下で揮発分を除去し、粗生成物を、溶離液としてヘキサン - EtOAc を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 56 (1 2 0 m g) を無色の油状物として得た。LCMS 方法 1 : t_R = 1 . 6 7 分、m / z = 5 9 8 . 4 (M + H⁺) 。

20

【 0 4 0 4 】

ステップ 4 : 化合物 57

化合物 56 (1 2 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 及び 2 - (ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) - 2 - ジアゾ酢酸エチル (1 1 3 m g 、 0 . 3 0 m m o l) のベンゼン (2 m L) 溶液に、Rh₂ (OAc) ₄ (2 m g 、 0 . 0 0 5 m m o l) を添加した。この反応混合物を終夜還流した。減圧下で揮発分を除去し、粗生成物を、溶離液としてヘキサン / EtOAc を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 57 (1 3 0 m g) を無色の油状物として得た。LCMS 方法 1 : t_R = 2 . 0 6 分、m / z = 7 1 2 . 4 (M + H⁺) 。

30

【 0 4 0 5 】

ステップ 5 : ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ベンジル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸及び ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ベンジル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

化合物 57 (6 5 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) の MeOH (5 m L) 溶液に Pd / C (7 m g) を添加し、室温で 1 時間撹拌した。この混合物をセライト上でろ過し、次いでろ液を濃縮し、粗生成物を DCM (2 m L) 及び TFA (1 m L) に溶解した。室温で 2 時間後に水 (3 滴) を添加し、この反応物を室温で更なる時間撹拌した。減圧下で揮発分を除去し、粗生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した実施例 39 (7 m g) 及び 2 番目に溶離した実施例 39a (7 . 7 m g) を無色の油状物として得た。

40

【 0 4 0 6 】

実施例 39 : LCMS 方法 3 : t_R = 2 . 2 7 分、m / z = 5 2 4 . 5 (M + H⁺) ;
¹ H NMR (CD₃OD) 8 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (d , 2 H) , 7 . 1 9 (t , 2 H) , 7 . 1 1 (t , 1 H) , 5 . 9 6 (d , 1 H) , 4 . 3 9 (m , 1 H)

50

, 4.32 (d, 1H), 4.11 - 4.28 (m, 6H), 3.99 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 1.21 (t, 3H) ppm; ^{31}P NMR (CD_3OD) 9.74 (bs)。

【0407】

実施例 39a: LCMS 方法 3: $t_R = 3.13$ 分、 $m/z = 524.5$ ($M+H^+$); ^1H NMR (CD_3OD) 9.04 (s, 1H), 7.19 - 7.45 (m, 5H), 6.16 (m, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 8H), 3.84 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H), 1.21 (bs, 3H) ppm; ^{31}P NMR (CD_3OD) 10.99 (bs)。

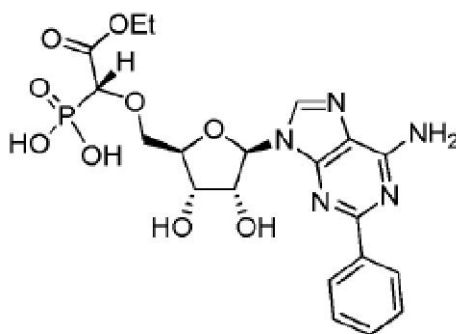
【0408】

実施例 40: ((R)-1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-フェニル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

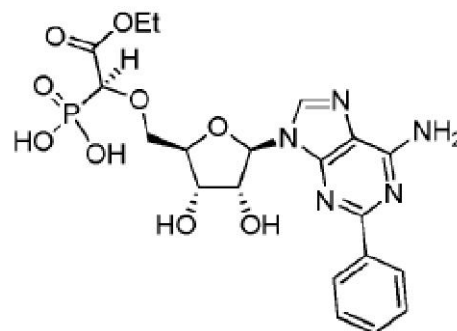
及び

実施例 40a: ((S)-1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-フェニル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化106】



実施例 40



実施例 40a

標題化合物を実施例 39 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 において以下の操作を実施した。脱気した、N6, N6-ビス-Boc-2'-3'-O-イソプロピリデン-2-ヨード-アデノシン (192 mg、0.30 mmol)、フェニル硼酸 (55 mg、0.45 mmol) 及び K_2CO_3 (210 mg、1.52 mmol) のジオキサン/ H_2O (3 mL、4:1) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 mg、0.01 mmol) を添加した。この反応物を 100 で終夜加熱した。室温まで冷却後、この混合物をセライトのパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗物質を、溶離液としてヘキサン-EtOAc を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(9-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)-2-フェニル-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを無色の油状物として得た (84 mg)。この化合物を、実施例 39 のステップ 5 に記載したように更につくり込んだ。最終生成物を RP HPLC 方法 B により精製して、最初に溶離した異性体実施例 40 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 40a を得た。

【0409】

実施例 40: LCMS 方法 3: $t_R = 3.85$ 分、 $m/z = 546.5$ ($M+H^+$); ^1H NMR (CD_3OD) 9.62 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H), 4.55 - 4.67 (m, 3H), 4.28 (m, 3H), 4.17 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 1.33 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (CD_3OD) 10.88 (bs)。

【0410】

実施例 40 a : LCMS 方法 3 : $t_R = 4.28$ 分、 $m/z = 546.4$ ($M + H^+$) ; 1H NMR (CD_3OD) 9.77 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), $4.22 - 4.35$ (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 1.22 (m, 3H) ppm. ^{31}P NMR (CD_3OD) 10.48 (bs)。

【0411】

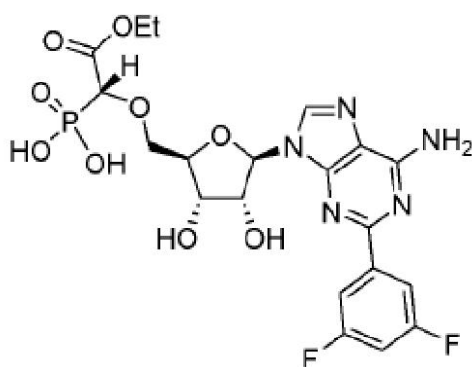
実施例 41 : ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

10

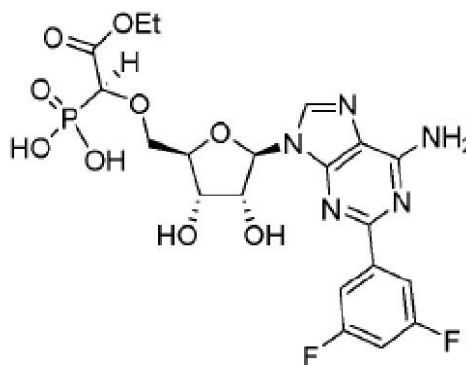
及び

実施例 41 a : ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化107】



実施例 41



実施例 41a

20

標題化合物を実施例 40 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 において、フェニルボロン酸に代えて 3,5-ジフルオロフェニルボロン酸を利用した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 41 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 41 a を得た。

30

【0412】

実施例 41 : LCMS 方法 3 : $t_R = 3.85$ 分、 $m/z = 546.5$ ($M + H^+$) ; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 9.62 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.21 (bs, 1H), $4.55 - 4.67$ (m, 3H), 4.28 (m, 3H), 4.17 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 1.33 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (CD_3OD) 10.88 (bs)。

40

【0413】

実施例 41 a : LCMS 方法 3 : $t_R = 4.28$ 分、 $m/z = 546.4$ ($M + H^+$) ; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) 9.77 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), $4.22 - 4.35$ (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 1.22 (m, 3H) ppm. ^{31}P NMR (CD_3OD) 10.48 (bs)。

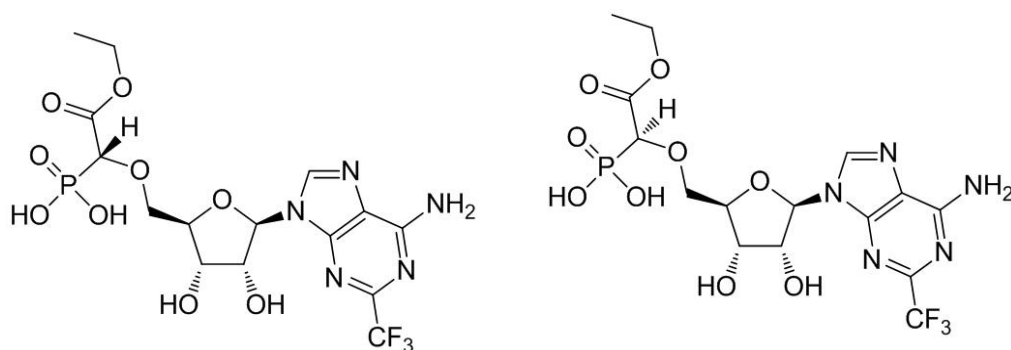
【0414】

実施例 42 : ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-(トリフルオロメチル)-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒド

50

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
及び

実施例 4 2 a : ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 -
- (トリフルオロメチル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒ
ドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸
【化 1 0 8】



10

標題化合物を実施例 3 9 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 において以下の操
作を利用した。N 6 , N 6 - ビス - B o c - 5 ' - O - t e r t - ブチルジメチルシリル
- 2 ' - 3 ' - O - イソプロピリデン - 2 - ヨード - アデノシン (2 0 0 m g 、 0 . 2 7
m m o l) の D M F (1 . 1 m L) 溶液に、(1 , 1 0 - フェナントリン) (トリフル
オロメチル) 銅 (I) (1 2 5 m g 、 0 . 4 0 m m o l) を添加し、室温で終夜攪拌した
。この混合物をジエチルエーテルで希釈し、セライトのパッドを通してろ過した。一つに
まとめたろ液を 0 . 5 M H C l 、 N a H C O ₃ 飽和水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナ
トリウム上で脱水した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して
、(9 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリ
ル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジ
オキソール - 4 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 9 H - プリン - 6 - イル) カル
バミン酸 t e r t - ブチル (1 2 5 m g) を無色の油状物として得た。この化合物を、実
施例 3 9 のステップ 4 及び 5 に記載したように更につくり込んだ。最終生成物を R P H
P L C 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 4 2 及び 2 番目に溶離した
異性体実施例 4 2 a を得た。

20

【 0 4 1 5】

実施例 4 2 : L C M S 方法 3 : $t_R = 2.28$ 分、 $m/z = 502.4 (M+H^+)$;
 1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 8.88 (s , 1 H) , 6.19 (d , 1 H) , 4.89 (t , 1 H) , 4.57 (t , 1 H) , 4.39 (m , 1 H) , 4.37 (d , 1 H) , 4.18 (q , 2 H) , 4.01 (dd , 1 H) , 3.90 (dd , 1 H) , 1.20 (t , 3 H) p p m 。 ^{31}P NMR (D_2O , 162 MHz) δ 8.71 (s) 。

【 0 4 1 6】

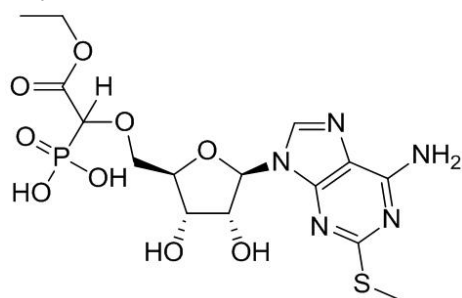
実施例 4 2 a : L C M S 方法 3 : $t_R = 2.75$ 分、 $m/z = 502.4 (M+H^+)$;
 1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 9.08 (s , 1 H) , 6.22 (d , 1 H) , 4.84 (t , 1 H) , 4.62 (t , 1 H) , 4.39 (m , 1 H) , 4.37 (d , 1 H) , 4.22 (q , 2 H) , 3.97 (dd , 1 H) , 3.85 (dd , 1 H) , 1.22 (t , 3 H) p p m 。 ^{31}P NMR (D_2O , 162 MHz) δ 8.40 (b s) 。

40

【 0 4 1 7】

実施例 4 3 : (1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - (メチル
チオ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イ
ル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化 1 0 9】



標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - (メチルチオ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールから、実施例 1 に記載の方法によって合成した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、ジアステレオマーの混合物として且つ TFA 塩として単離した。

【0 4 1 8】

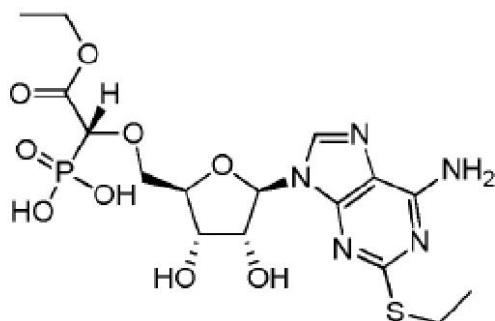
実施例 43 (ジアステレオマーの混合物) : (1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - (メチルチオ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸 LCMS 方法 2 : $t_R = 1.16$ 分、 $m/z = 480$ ($M + H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) δ 9.02 (s), 6.11 (d), 5.98 (d), 4.69 (t), 4.5 (t), 4.4 (d), 4.33 (m), 4.25 (m), 4.12 (m), 3.98 (m), 3.82 (m), 2.62 (s), 2.60 (s), 1.29 (t)。 ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 11.45, 10.70。 ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -77.44。

【0 4 1 9】

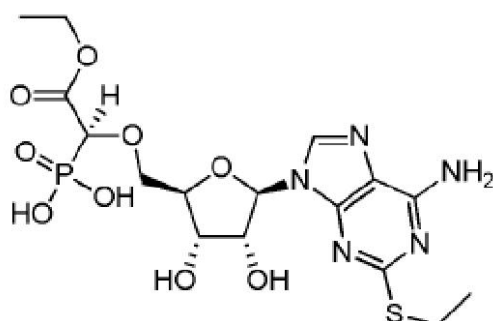
実施例 44 : ((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - (エチルチオ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸及び

実施例 44a : ((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - (エチルチオ) - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化 1 1 0】



実施例 44



実施例 44a

標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - (エチルチオ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールから、実施例 1 に記載の方法によって合成した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 44 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 44a を得た。

【0 4 2 0】

10

20

30

40

50

実施例 44 : LCMS 方法 2 : $t_R = 1.83$ 分、 $m/z = 494$ ($M + H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) 8.91 (s, 1H), 5.99 (d, 1H, 5Hz), 4.60 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (d, 1H, 18Hz), 4.17 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 1.33 (m, 3H), 1.21 (m, 3H)。

【0421】

実施例 44a : LCMS 方法 2 : $t_R = 1.94$ 分、 $m/z = 494$ ($M + H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) 9.22 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.26 (d, 1H, 18Hz), 4.17 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.81 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.12 (m, 3H)。

10

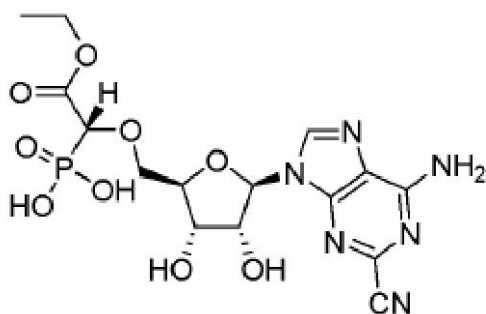
【0422】

実施例 45 : ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

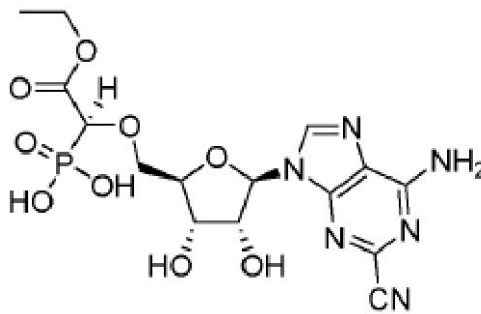
実施例 45a : ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化111】

20



実施例 45



実施例 45a

30

標題化合物を実施例 39 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 において、ベンジル亜鉛ブロミドに代えて $ZnCN_2$ を利用した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 45 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 45a を得た。

【0423】

実施例 45 LCMS 方法 2 : $t_R = 1.57$ 分、 $m/z = 459$ ($M + H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) 8.82 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (d, 1H, 18Hz), 4.25 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD) 11.45 。 ^{19}F NMR (CD_3OD) -77.42 。

40

【0424】

実施例 45a LCMS 方法 2 : $t_R = 1.59$ 分、 $m/z = 459$ ($M + H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) 8.87 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。 ^{31}P NMR (CD_3OD) 11.46 。 ^{19}F NMR (CD_3OD) -77.74 。

【0425】

実施例 46 : ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-イソブチル-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

50

-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸
及び

実施例 46 a : ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 -
- イソブチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン -
2 - イル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【化 1 1 2】



実施例 46



実施例 46a

標題化合物を実施例 39 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 において、ベンジ
ル亜鉛ブロミドに代えてイソブチル亜鉛ブロミドを用いた。最終生成物を R P H P L C
方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 46 及び 2 番目に溶離した異性体
実施例 46 a を、無色の油状物として得た。

【 0 4 2 6】

実施例 46 : L C M S 方法 3 : $t_R = 2.13$ 分、 $m/z = 490.4$ ($M + H^+$) ;
 1H NMR (D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.98 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.22 (t, 3H), 1.00 (d, 6H) ppm。
 ^{31}P NMR (D_2O , 162 MHz) δ 8.45 (s)。

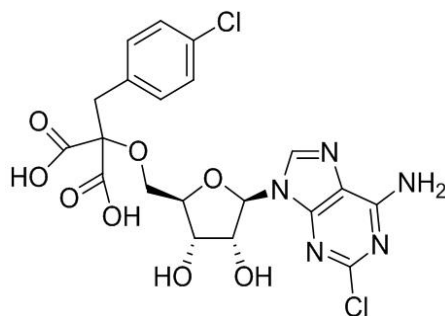
【 0 4 2 7】

実施例 46 a : L C M S 方法 3 : $t_R = 2.65$ 分、 $m/z = 490.3$ ($M + H^+$) ;
 1H NMR (D_2O) δ 8.89 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.23 (t, 3H), 1.00 (d, 6H) ppm。
 ^{31}P NMR (D_2O , 162 MHz) δ 8.36 (bs)。

【 0 4 2 8】

実施例 47 : 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 , 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 - クロロベンジル) マロン酸

【化 1 1 3】



標題化合物を実施例 2 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 4 - クロロ
ベンジルブロミドを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを用いた。最終生成物を R P

HPLC方法Bによって精製して、実施例47を得た。

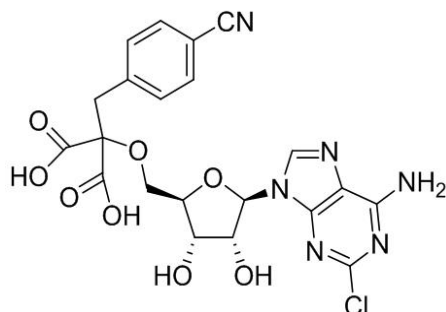
【0429】

実施例47：LCMS方法2： $t_R = 1.17$ ；528.2及び530.2 ($M + H^+$)。

【0430】

実施例48：2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(4-シアノベンジル)マロン酸

【化114】



10

標題化合物を実施例2に記載の方法によって合成した。ステップ2において4-シアノベンジルブロミドを用いた。ステップ3においてアンモニアを用いた。最終生成物をRP HPLC方法Bによって精製して、実施例48をTFA塩として得た。

20

【0431】

実施例48：LCMS方法2： $t_R = 1.17$ 分；519.2及び521.2 ($M + H^+$)。

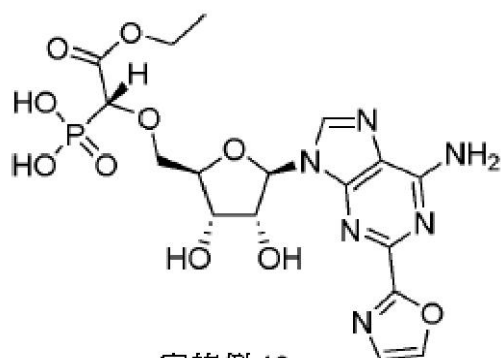
【0432】

実施例49：((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-(オキサゾール-2-イル)-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

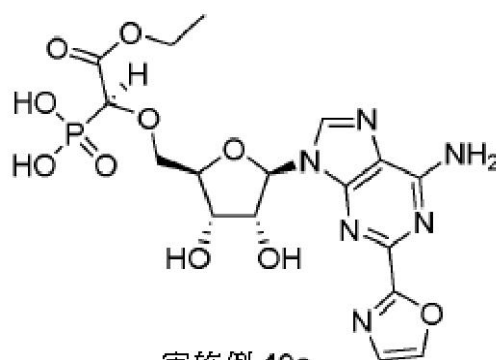
実施例49a：((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-(オキサゾール-2-イル)-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

30

【化115】



実施例49



実施例49a

40

標題化合物を実施例39に記載の方法によって合成した。ステップ3において以下の操作を利用した。脱気したN6,N6-ビス-Boc-5'-O-tert-ブチルジメチルシリル-2'-3'-O-イソプロピリデン-2-ヨード-アデノシン(200mg、0.27mmol)のDMF(2.6mL)溶液に、Pd(PPh₃)₄(15mg、0.013mmol)及び2-(トリブチルスズ)オキサゾール(0.013mmol)を添加し、この反応混合物を100℃で終夜加熱した。減圧下でDMFを除去した。粗生成

50

物をそのまま次の反応に用いた。最終生成物をRP HPLC方法Bによって精製して、最初に溶離した異性体実施例49及び2番目に溶離した異性体実施例49aを得た。

【0433】

実施例49：LCMS方法3： $t_R = 1.65$ 分、 $m/z = 501.3$ ($M+H^+$)； 1H NMR (D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.09 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 1.17 (t, 3H) ppm。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 8.67 (s)。

【0434】

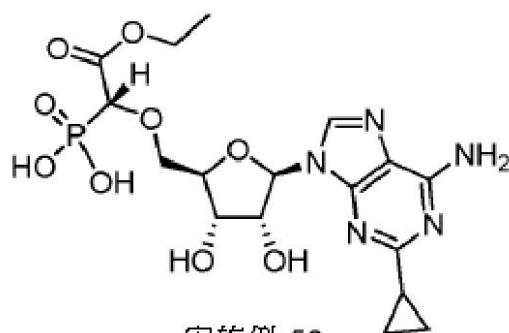
実施例49a：LCMS方法3： $t = 2.22$ 分、 $m/z = 501.3$ ($M+H^+$)； 1H NMR (D_2O) δ 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.90 - 4.01 (m, 2H), 1.22 (t, 3H) ppm。 ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 8.52 (bs)。

【0435】

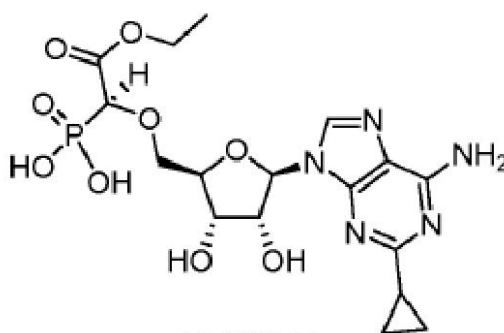
実施例50：((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-シクロプロピル-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

実施例50a：((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-シクロプロピル-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化116】



実施例 50



実施例 50a

標題化合物を実施例39に記載の方法によって合成した。ステップ3において、ベンジル亜鉛ブロミドに代えてシクロプロピル亜鉛ブロミドを用いた。最終生成物をRP HPLC方法Bによって精製して、最初に溶離した異性体実施例50及び2番目に溶離した異性体実施例50aを得た。

【0436】

実施例50：LCMS方法3： $t_R = 1.28$ min、 $m/z = 474.4$ ($M+H^+$)； 1H NMR (D_2O) δ 8.60 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.28 (d, 4H), 1.22 (t, 3H) ppm。 ^{31}P NMR (D_2O) δ 8.61 (s)。

【0437】

実施例50a：LCMS方法3： $t_R = 2.07$ min、 $m/z = 474.3$ ($M+H^+$)； 1H NMR (D_2O) δ 8.77 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 2.1

9 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 1.22 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O) 8.35 (s).

【0438】

実施例 51: ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-((R)-オキサゾリジン-2-イル)-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

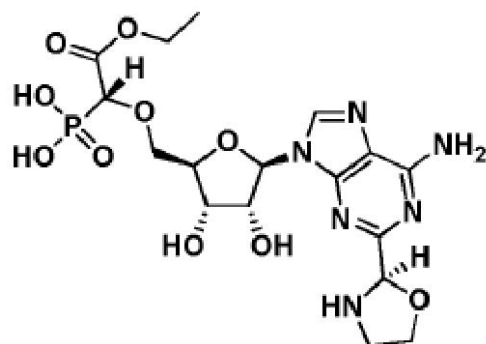
及び

実施例 51a: ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-((S)-オキサゾリジン-2-イル)-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

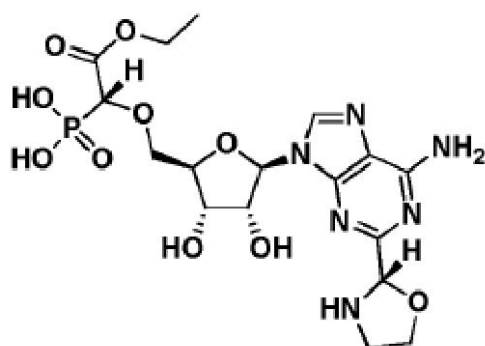
及び

実施例 51b: ((1S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-((S)-オキサゾリジン-2-イル)-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

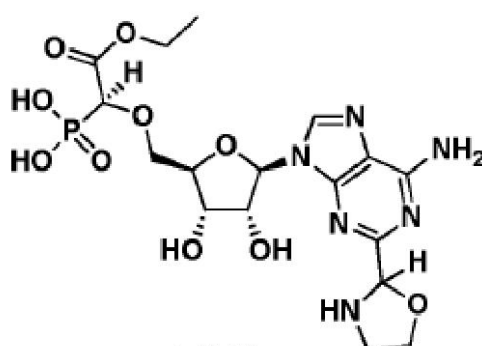
【化117】



実施例 51



実施例 51a



実施例 51b
(ジアステレオマーの混合物)

標題化合物を実施例 49 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 において、MeOH 中で 4 時間水素化を行った。最終生成物を、実施例 49 に記載のようにして、逆相クロマトグラフィーにより単離した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 51 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 51a 及び 3 番目に溶離した異性体を実施例 51b として得た。実施例 51b はジアステレオマーの混合物であることが判った。

【0439】

実施例 5 1 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 505.4$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.42 (t, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.34 (q, 2H), 1.16 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O) δ 8.49 (s)。

【0440】

実施例 5 1 a : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.55$ 分、 $m/z = 505.4$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O) δ 8.76 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.35 (q, 2H), 1.17 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O) δ 8.49 (s)。

【0441】

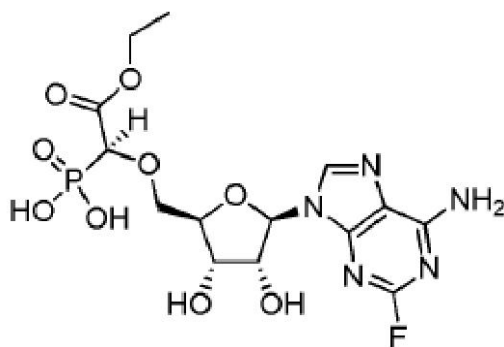
実施例 5 1 b : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.12$ 分及び 1.93 分、 $m/z = 505.4$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O) δ 9.00 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.33 (q, 2H), 1.12 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O) δ 8.39 (s)。

【0442】

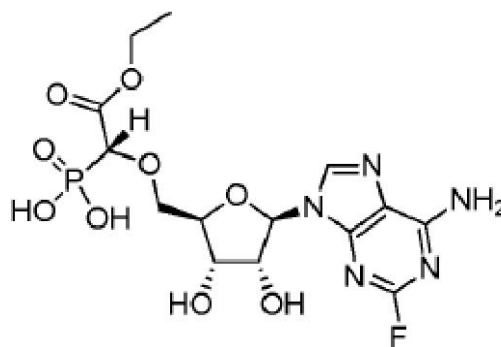
実施例 5 2 : ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

実施例 5 2 a : ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化 118】



実施例 52



実施例 52a

標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノールから、実施例 1 に記載したようにして合成した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 5 2 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 5 2 a を得た。

【0443】

実施例 5 2 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.27$ 分、 $m/z = 452.4$ ($M+H^+$)。 1H NMR (D_2O) δ 8.85 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 1.19 (t, 3H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O) δ 8.66 (s)。

【0444】

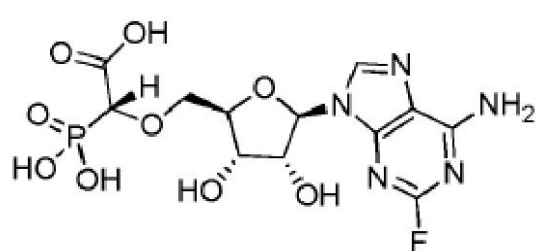
実施例52a: LCMS方法3: $t_R = 1.67$ 分、 $m/z = 452.4$ ($M+H^+$)。 1H NMR (D_2O) 9.11 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.51 (t, 1H), $4.27-4.31$ (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), 1.18 (t, 3H) ppm。 ^{31}P NMR (D_2O) 8.53 (bs)。

【0445】

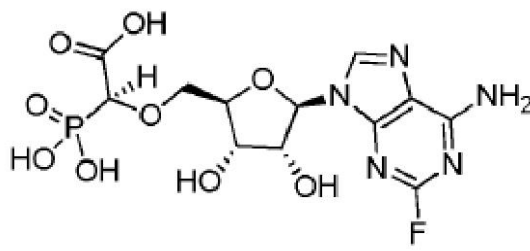
実施例53: (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ホスホノ酢酸
及び

実施例53a: (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-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)-2-ホスホノ酢酸

【化119】



実施例53



実施例53a

標題化合物を実施例20に記載の方法によって合成した。最終生成物をRP HPLC方法Bによって精製して、TFA塩として単離した。

【0446】

実施例53: LCMS方法3: $t_R = 1.27$ 分、 $m/z = 424.4$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O) 8.85 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), $4.24-4.35$ (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H),) ppm。 ^{31}P NMR (D_2O) 8.66 (s)。

【0447】

実施例53a: LCMS方法3: $t_R = 1.67$ 分、 $m/z = 424.2$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O) 9.11 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.51 (t, 1H), $4.27-4.31$ (m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.78 (dd, 1H), ppm。 ^{31}P NMR (D_2O) 8.53 (bs)。

【0448】

実施例54: (1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-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)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸
及び

実施例54a: ((R)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-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)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸
及び

例54b: ((S)-1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-2-シアノ-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)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

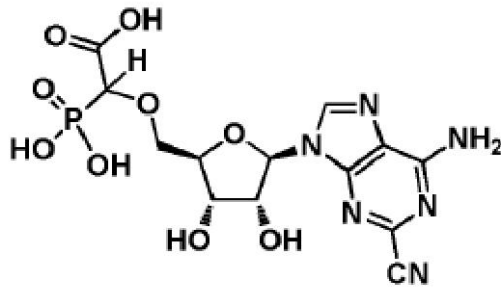
10

20

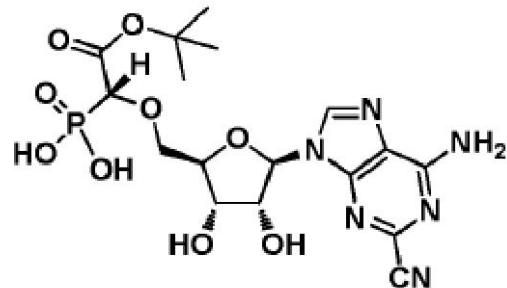
30

40

【化 1 2 0】

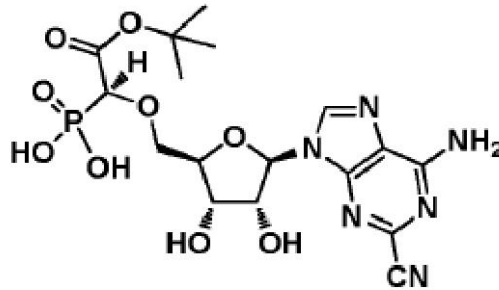


実施例 54



実施例 54a

10

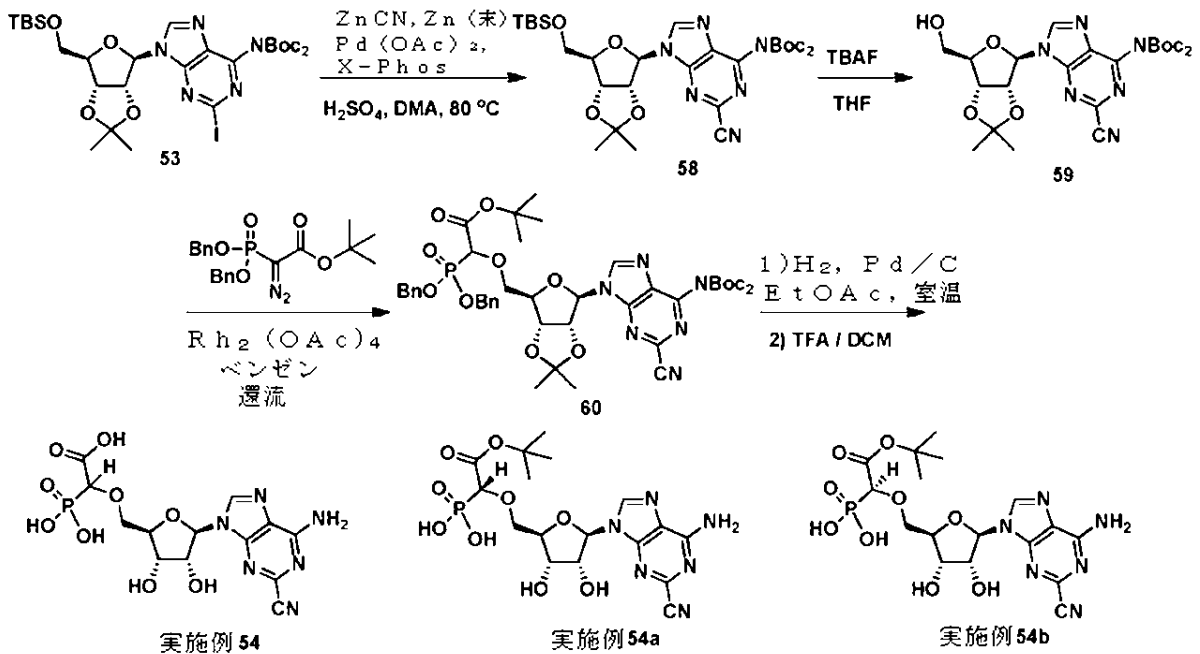


実施例 54b

20

【化 1 2 1】

スキーム S



30

40

ステップ 1 : N6 , N6 - ビス - Boc - 5' - O - tert - ブチルジメチルシリル - 2' - 3' - O - イソプロピリデン - 2 - シアノ - アデノシン (58)

脱気した、N6 , N6 - ビス - Boc - 5' - O - tert - ブチルジメチルシリル - 2' - 3' - O - イソプロピリデン - 2 - ヨード - アデノシン (53、500 mg、0.67 mmol)、亜鉛末 (2 mg、0.03 mmol)、及びシアン化亜鉛 (47 mg、0.40 mmol) の DMA (3.3 mL) 溶液に濃 H_2SO_4 (667 μL 、(0.05 当量)) を添加し、この反応物を 80 で 5 分間加熱し、次いで (30 分間) 熟成させた $Pd(OAc)_2$ (25 mg)、X - Phos (100 mg) 及び濃 H_2SO_4 (17 μL) の DMA (5 mL) 溶液を上記の混合物に添加した。この反応物を 80 で終夜加

50

熱した。減圧下で揮発分を除去し、粗生成物を、溶離液としてヘキサン - E t O A cを用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 58 (255 mg) を無色の油状物として得た。この化合物を、実施例 39 に記載されたステップ 2 ~ 4 に従って更につくり込んだ。最終生成物を R P H P L C 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 54 をジアステレオマーの混合物として、及び 2 番目に溶離した異性体例 54 b 及び 3 番目に溶離した異性体例 54 a を得た。

【 0 4 4 9 】

実施例 54 : L C M S 方法 3 : $t_R = 3.20$ 分、 $m/z = 431.1$ ($M + H^+$) 。

【 0 4 5 0 】

実施例 54 a : L C M S 方法 3 : $t_R = 2.43$ 分 ; $m/z = 487.6$ ($M + H^+$)
; 1H NMR (D_2O) 8.83 (s , 1 H) , 6.11 (d , 1 H) , 4.82
(m , 1 H) , 4.53 (t , 1 H) , 4.38 (m , 1 H) , 4.25 (d , 1 H) ,
 3.99 (d d , 1 H) , 3.84 (d d , 1 H) , 1.39 (s , 9 H) p p m . ^{31}P
NMR (D_2O) 9.92 (s) 。

10

【 0 4 5 1 】

実施例 54 b : L C M S 方法 3 : $t_R = 3.20$ 分 ; $m/z = 487.6$ ($M + H^+$)
; 1H NMR (D_2O) 8.97 (s , 1 H) , 6.16 (d , 1 H) , 4.82
(m , 1 H) , 4.59 (m , 1 H) , 4.39 (m , 1 H) , 4.20 (d , 1 H) ,
 3.93 (d d , 1 H) , 3.81 (d d , 1 H) , 1.21 (s , 9 H) p p m . ^{31}P
NMR (D_2O) 8.82 (s) 。

20

【 0 4 5 2 】

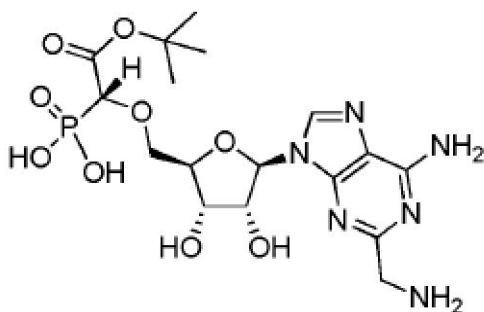
実施例 55 : ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 -
(アミノメチル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフ
ラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン
酸

及び

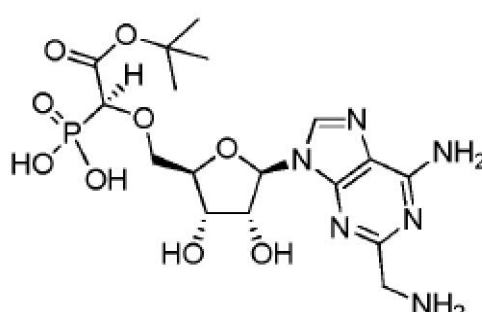
実施例 55 a : ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 -
(アミノメチル) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフ
ラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) ホスホン
酸

30

【 化 1 2 2 】



実施例 55

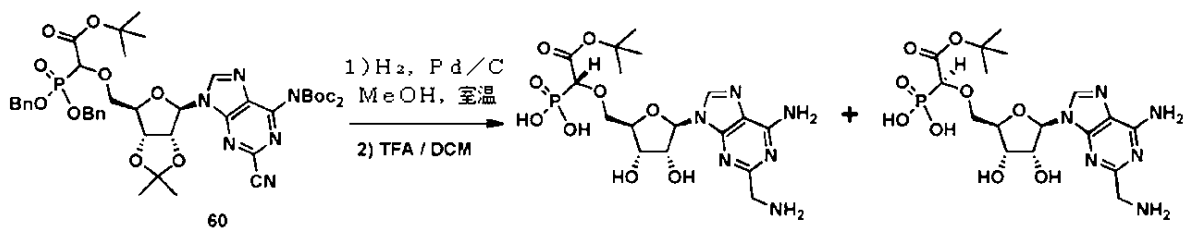


実施例 55a

40

【化 1 2 3】

スキーム T



10

標題化合物を実施例 39 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 において、4 時間行った水素化に MeOH を用いた。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 55 (2.0 mg) 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 55a (3.2 mg) を白色固体として得た。

【0453】

実施例 55 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.10$ 分、 $m/z = 491.6$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O , 400 MHz) 8.91 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O , 162 MHz) 9.05 (s)。

20

【0454】

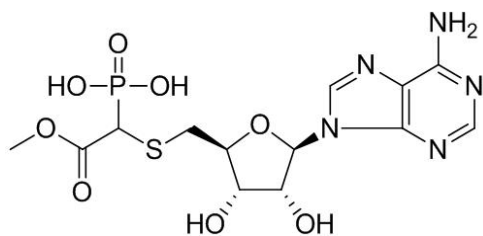
実施例 55a : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.55$ 分、 $m/z = 491.6$ ($M+H^+$) ; 1H NMR (D_2O) 9.14 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 1.24 (s, 9H) ppm. ^{31}P NMR (D_2O) 8.86 (s)。

【0455】

実施例 56 : (1 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - 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)メチル)チオ) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

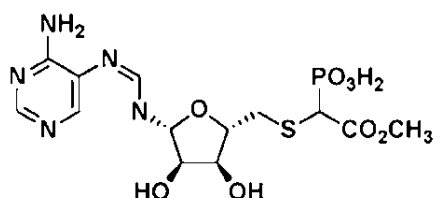
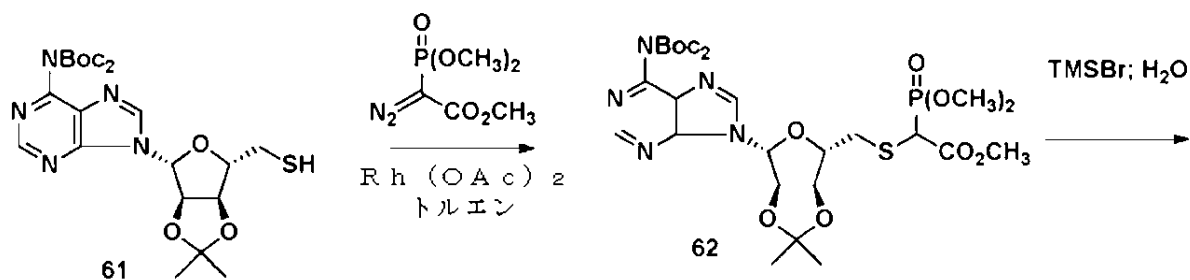
30

【化 1 2 4】



【化 1 2 5】

スキームU



標題化合物を、(2-シアノ-9-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(メルカプトメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)-9H-プリン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチルから出発して、実施例1に記載の方法によって合成した。最終化合物を逆相HPLC方法Aによって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

20

【0456】

実施例56(ジアステレオマーの混合物)。LCMS方法3: $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 436$ ($M + H^+$)。

【0457】

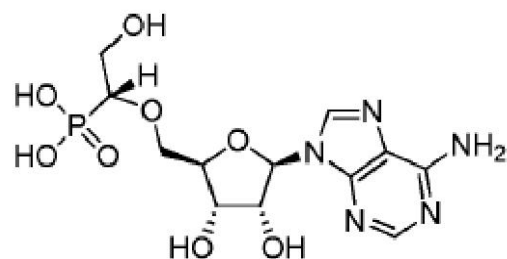
実施例57: ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-ヒドロキシエチル)ホスホン酸

及び

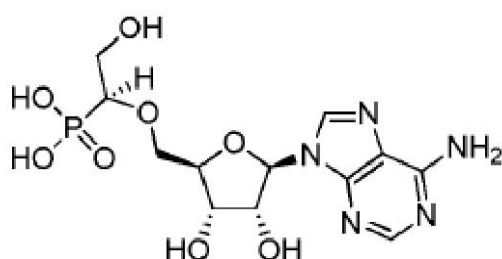
30

実施例57a: ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-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)-2-ヒドロキシエチル)ホスホン酸

【化 1 2 6】



実施例 57

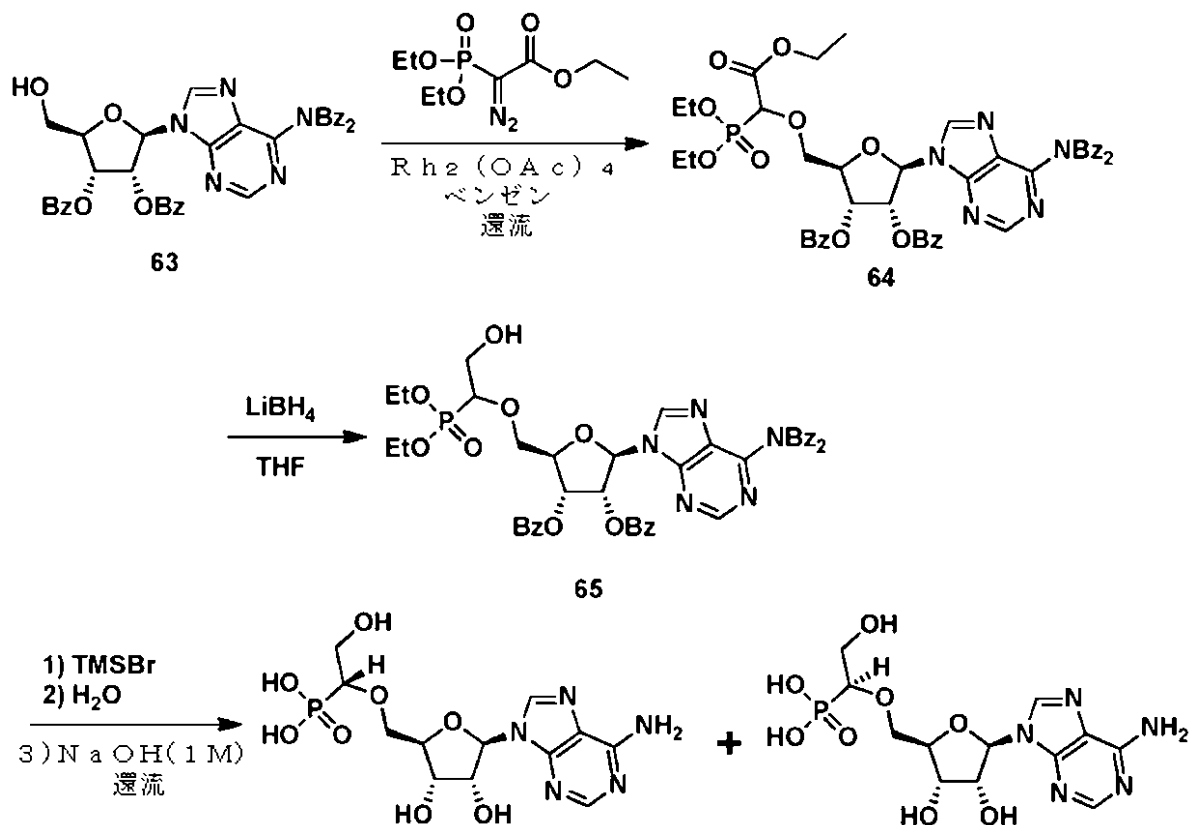


実施例 57a

40

【化 1 2 7】

スキーム V



ステップ 1 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((1 - (ジエトキシホスホリル) - 2 - エトキシ - 2 - オキシエトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジイルジベンゾアート (6 4)

N 6 - ジベンゾイル - アデノシン - 2 ' , 3 ' - ジベンゾアート (6 3 、 5 1 8 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 及び 2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (3 7 9 m g 、 1 . 5 2 m m o l) のベンゼン (2 . 5 m L) 溶液に、酢酸ロジウム (I I) 二量体 (3 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l) を添加して終夜加熱還流した。減圧下で揮発分を除去し、粗生成物を、溶離液としてヘキサン - E t O A c を用いたシリカゲルカラム上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 6 4 (3 7 0 m g) を無色の油状物として得た。

【 0 4 5 8 】

ステップ 2 : (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((1 - (ジエトキシホスホリル) - 2 - ヒドロキシエトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジイルジベンゾアート (6 5)

化合物 6 4 (7 7 m g 、 0 . 0 8 5 m m o l) の T H F (1 m L) 溶液に L i B H ₄ (4 2 m L 、 0 . 0 8 4 m m o l) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。この反応物を E t O A c で希釈し、1 M H C l で分配させた。一つにまとめた有機相を水、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で脱水した。粗生成物 (7 7 m g) をそのまま次の反応に用いた。

【 0 4 5 9 】

ステップ 3 : ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ヒドロキシエチル) ホスホン酸及び ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ヒドロキシエチル) ホスホン酸

10

20

30

40

50

化合物 65 (77 mg) の DCM (2 mL) 溶液に TMSBr (200 μ L) を添加した。この混合物を 2 時間還流し、室温まで放冷した。水 (2 mL) を加え、この混合物を室温で 10 分間攪拌し、続いて 1 M NaOH (2 mL) を添加した。この反応物を終夜還流した。最終生成物を RP HPLC 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 57 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 57a を得た。

【0460】

実施例 57: LCMS 方法 3: $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 392.4$ ($M + H^+$); 1H NMR (D_2O) 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H) ppm。

10

【0461】

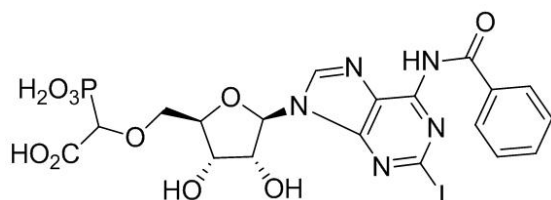
実施例 57a: LCMS 方法 3: $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 392.4$ ($M + H^+$); 1H NMR (D_2O) 8.75 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.67 - 3.80 (m, 2H) ppm。

【0462】

実施例 58: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 2 - ヨード - 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) - 2 - ホスホノ酢酸

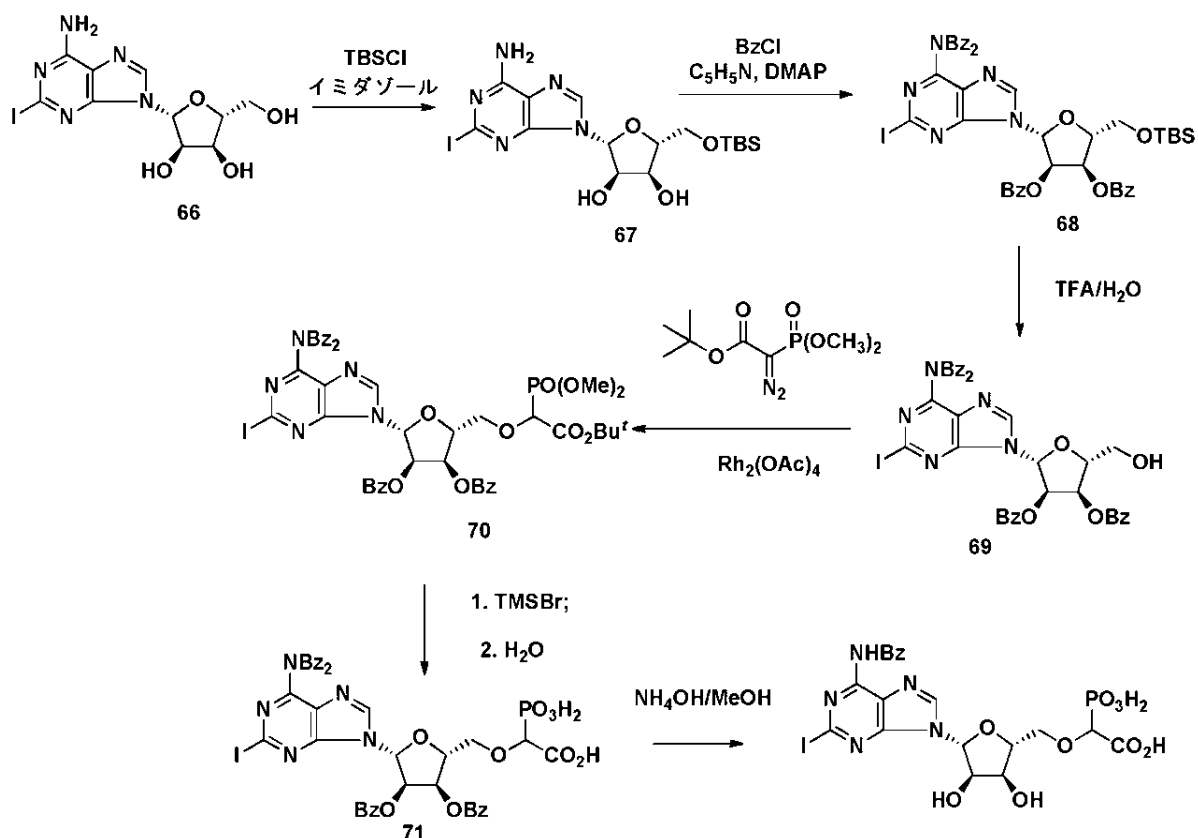
20

【化128】



【化 1 2 9】

スキーム W



実施例 58

ステップ 1: (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (67)

化合物 66 (2.60 g、6.62 mmol)、Im (1.03 g、15.06 mmol)、及び TBDMSCl (1.27 g、8.42 mmol) の DMF (15 mL) 中の混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。次いで、この反応物を氷水でクエンチし、DCM (3 回) で抽出した。一つにまとめた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、減圧下で溶媒を除去し、この粗生成物を更に精製することなく次のステップに用いた。LCMS 方法 1: t_R = 1.42 分、m/z 508 (MH⁺)。

【0463】

ステップ 2: (2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾアート (68)

氷冷した、化合物 67 (6.62 mmol) 及び DMAP (1.25 g、10.2 mmol) のピリジン (30 mL) 中の混合物に、ベンゾイルクロリド (8 mL、68.3 mmol) を滴下によって添加した。この反応混合物を室温で 24 時間撹拌し、その後、追加のベンゾイルクロリド (4 mL) を添加した。得られた混合物を室温で更に 67 時間撹拌した。次いで、この反応混合物を氷浴で冷却し、メタノール (24 mL) でクエンチした。3 時間後に、減圧下で溶媒を除去し、残渣に飽和ブラインを加え、DCM (20 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (0 ~ 2% MeOH / DCM で 30 分かけて溶離する 120 g のカラム) によって精製して、化合物 68 を得た。LCMS 方法 1: t_R = 2.39 分、m/z 924 (MH⁺)。

【0464】

ステップ3：(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾアート (69)

氷冷した化合物68のTHF (65 mL) 溶液に、酸水溶液 (TFA / H₂O、1 : 1、12 mL) を添加した。この反応混合物を室温で19時間攪拌し、次いでNaHCO₃ (6.70 g) の水 (100 mL) 溶液でクエンチした。この混合物をEtOAc (2回) で抽出した。一つにまとめた有機相をNa₂SO₄上で脱水し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (20 ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサンで40分かけて溶離する330 gのカラム) によって精製して、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾアート (69) を得た。LCMS方法1 : t_R = 1.90分、m/z 810 (M + H⁺)。 10

【0465】

ステップ4：(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((2 - (tert - ブトキシ) - 1 - (ジメトキシホスホリル) - 2 - オキソエトキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジイルジベンゾアート (70)

化合物69 (0.28 g、0.35 mmol) 及び2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸tert - ブチル (0.216 g、0.86 mmol) のベンゼン (10 mL) 溶液に、酢酸ロジウム二量体 (60 mg、0.0135 mmol) を添加した。この反応混合物を脱気し、次いで窒素下、100℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (30 ~ 80% 酢酸エチル / ヘキサンで40分かけて溶離する40 gのカラム) によって精製して、化合物70 (0.289 g) を得た。LCMS方法1 : t_R = 2.02分、m/z 1032 (M + H⁺)。 20

【0466】

ステップ5：2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 2 - ヨード - 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) - 2 - ホスホノ酢酸 (71)

化合物70 (0.1003 g、0.097 mmol) の無水ACN (2 mL) 溶液にTMSBr (1 mL) を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水 (1.5 mL) でクエンチした。2時間後に、減圧下で溶媒を除去し、残渣をメタノール (6 mL) に溶解し、NH₄OH (1.1 mL) を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、粗生成物をRP HPLC方法Aによって精製して、実施例58をジアステレオマーの混合物として得た。 30

【0467】

実施例58 : LCMS方法3 : t_R = 3.00、3.15分、m/z 636 (M + H⁺)。

【0468】

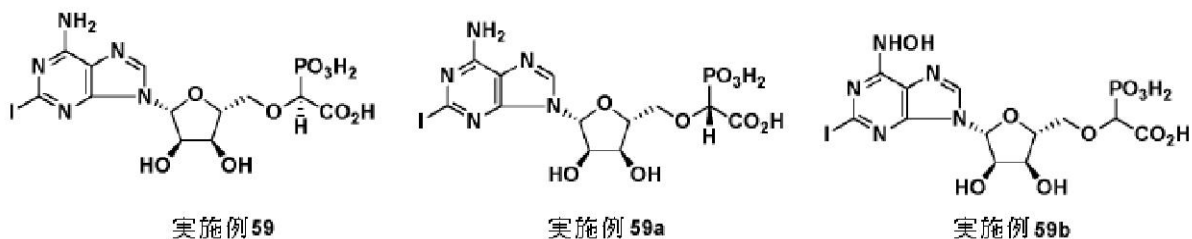
実施例59 : (S) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸 40

及び

実施例59a : (R) - 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - ヨード - 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) - 2 - ホスホノ酢酸及び

実施例59b : 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (6 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - ヨード - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

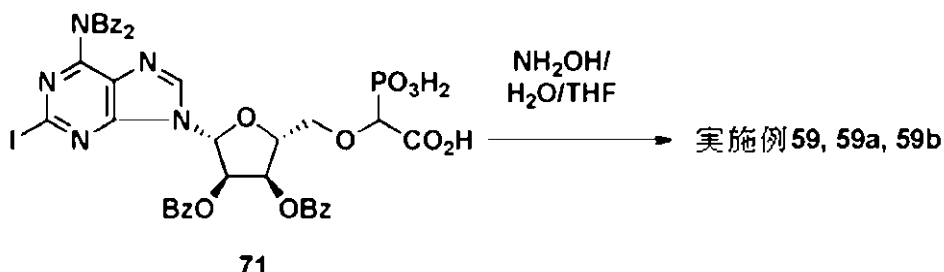
【化 1 3 0】



【化 1 3 1】

スキーム X

10



粗製の化合物 71 を THF (2 mL) に溶解し、NH₂OH の 50% 水 (2.5 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を室温で 17 時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗生成物を RP HPLC 方法 A によって精製して、以下の順に溶離した 3 種の生成物を得た。すなわち、実施例 59、実施例 59a、及び実施例 59b である。これらを 5 mL の蒸留水に再溶解し、次いで凍結乾燥して、TFA 塩を白色の綿毛状固体として得た。

20

【0 4 6 9】

実施例 59 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.28$ 分、 $m/z = 532$ ($M + H^+$)。

【0 4 7 0】

実施例 59a : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.35$ 分、 $m/z = 532$ ($M + H^+$)。

【0 4 7 1】

実施例 59b : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 547$ ($M + H^+$)。

30

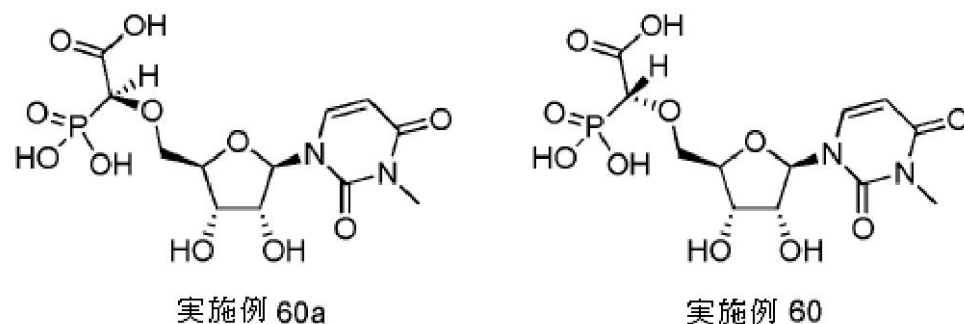
【0 4 7 2】

実施例 60 : (R) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (3 - 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 - ホスホノ酢酸
及び

実施例 60a : (S) - 2 - (((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (3 - 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 - ホスホノ酢酸

【化 1 3 2】

40



標題化合物を、1 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) 50

- 3 - メチルピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンから出発して、ステップ 4 ~ 6 に従って、実施例 59 に記載の方法によって合成した。最終生成物を R P H P L C 方法 B によって精製して、最初に溶離した異性体実施例 60 及び 2 番目に溶離した異性体実施例 60 a を白色固体として得た。

【 0 4 7 3 】

実施例 60 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.05$ 分、 $m/z = 397$ ($M + H^+$)。

【 0 4 7 4 】

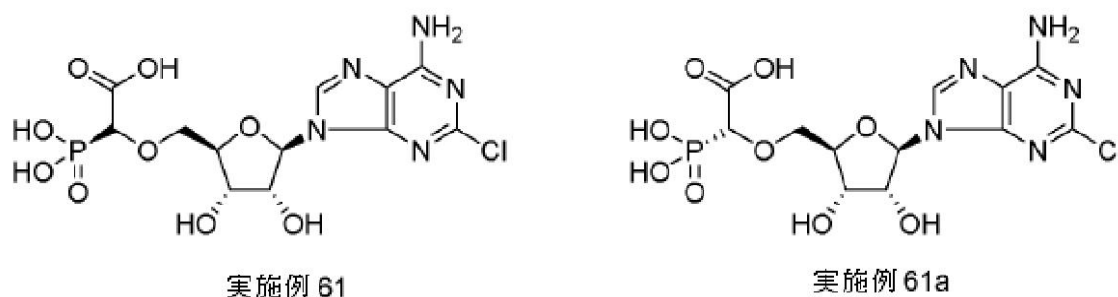
実施例 60 a : L C M S 方法 2 : $t_R = 0.94$ 分、 $m/z = 397$ ($M + H^+$)。 1H NMR (DMSO) δ 8.26 (d , 1 H) , 5.86 (d , 1 H) , 5.61 (d , 1 H) , 4.16 (d , 1 H) , 4.12 (m , 1 H) , 4.07 (m , 1 H) , 3.97 (m , 1 H) , 3.70 (m , 2 H) , 3.14 (s , 3 H)。

【 0 4 7 5 】

実施例 61 : (R) - 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 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸
及び

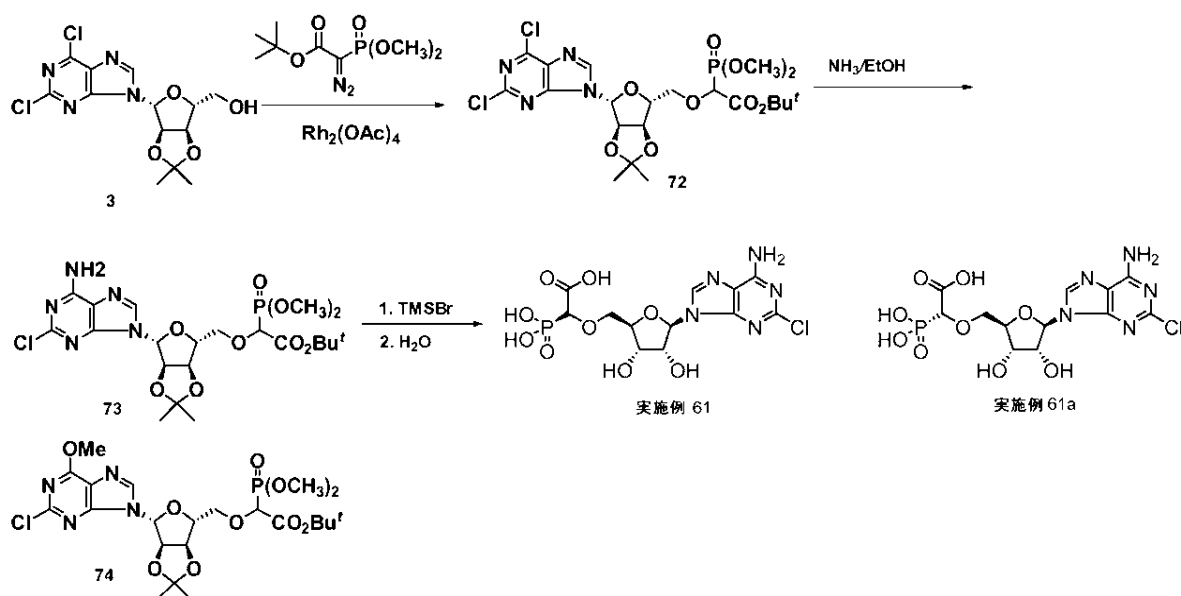
実施例 61 a : (S) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

【 化 1 3 3 】



【 化 1 3 4 】

スキーム Y



ステップ 1 : 2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3 , 4 - d] [1 , 3] ジ

オキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸 *tert* - ブチル (72)

化合物3 (2.43 g、6.73 mmol) 及び 2 - ジアゾ - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸 *tert* - ブチル (2.56 g、10.23 mmol) のベンゼン (100 mL) 溶液に、酢酸ロジウム二量体 (0.0626 g、0.14 mmol) を添加し、 N_2 下、100 で17時間撹拌した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (30 ~ 80 % 酢酸エチル / ヘキサンで40分かけて溶離する80 gのカラム) によって精製して、化合物72 (2.14 g) を得た。LCMS方法1: $t_R = 1.54$ 分、 $m/z = 583$ 、 585 ($M + H^+$)。

【0476】

10

ステップ2: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸 *tert* - ブチル (73)

化合物72 (1.07 g、1.84 mmol) の無水THF (20 mL) 溶液に、7N NH_3 / メタノール (17 mL) を添加し、室温で15時間撹拌した。減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (0 ~ 5 % メタノール / DCMで40分かけて溶離する120 gのカラム) によって精製して、化合物73を固体として得た (0.51 g)。LCMS方法1: $t_R = 1.29$ 分、 $m/z = 564$ 、 566 ($M + H^+$)。

20

【0477】

ステップ3: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

化合物73 (0.0977 g、0.17 mmol) の無水ACN (2 mL) 溶液に、TMSBr (1.4 mL) を添加した。この反応混合物を室温で22時間撹拌し、次いで水 (1.5 mL) でクエンチした。その後、これを室温で24時間撹拌し、次いで NH_4OH (2 mL) で処理した。更に2時間後、減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体の実施例61に対応し、2番目に溶離した異性体の実施例61aに対応する。

30

【0478】

実施例61: LCMS方法3: $t_R = 1.09$ 分、 $m/z = 440$ 、 442 ($M + H^+$)。

【0479】

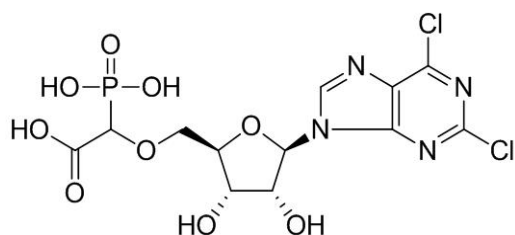
実施例61a: LCMS方法3: $t_R = 1.09$ 分、 $m/z = 440$ 、 442 ($M + H^+$)。

【0480】

実施例62: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2, 6 - ジクロロ - 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) - 2 - ホスホノ酢酸

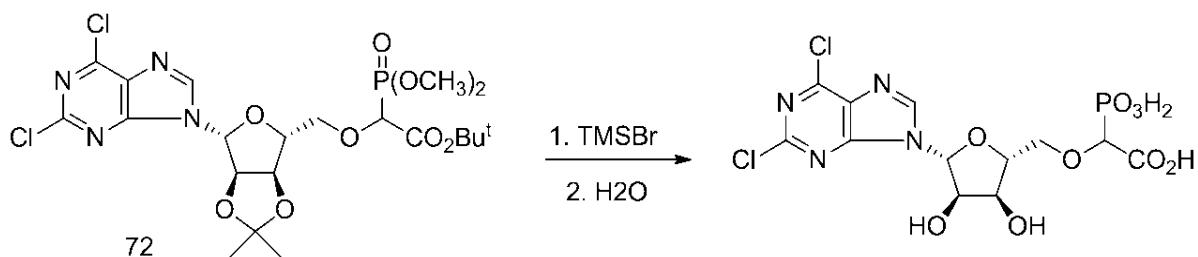
40

【化135】



【化 1 3 6】

スキーム Z



10

2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸 tert - ブチル (7 2 、 0 . 0 9 0 8 g 、 0 . 1 6 m m o l) の無水 CH_3CN (2 m L) 溶液に、 TMSBr (1 . 4 m L) を添加した。この反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌し、次いで水 (2 m L) でクエンチした。室温で 4 時間攪拌した後、減圧下、室温で溶媒を除去し、残渣を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 , 6 - ジクロロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸をジアステレオマーの混合物として得た。

【 0 4 8 1】

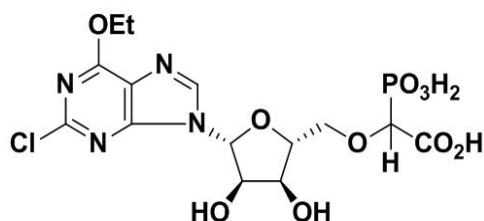
20

実施例 6 2 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1 . 6 5$ 分、 $m/z = 4 5 9$ 、 $4 6 1$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

【 0 4 8 2】

実施例 6 3 : 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - エトキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

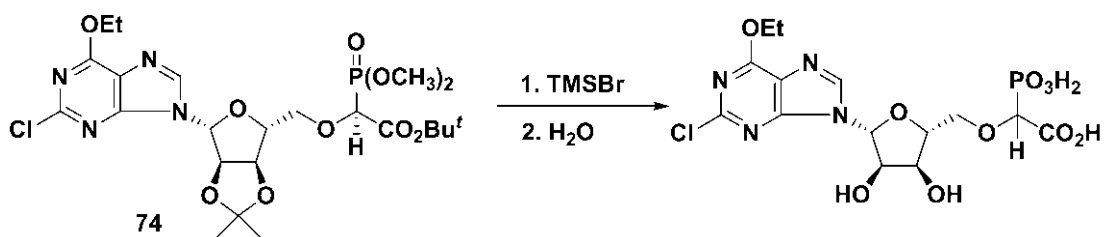
【化 1 3 7】



30

【化 1 3 8】

スキーム AA



40

実施例 6 2 に記載のようにして、化合物 7 4 を TMSBr で処理した。粗生成物を RP HPLC 方法 A によって精製し、2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸をジアステレオマーの混合物として得て、これを水 (5 m L) に溶解し、次いで凍結乾燥して白色の綿毛状固体を得た。

【 0 4 8 3】

実施例 6 3 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1 . 5 4$ 分、 $m/z = 4 5 4$ 、 $4 5 6$ ($\text{M} + \text{H}^+$)

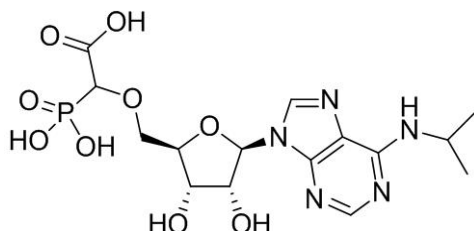
50

); $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ 9.15, 8.90 (s, 1H), 5.88 - 5.85 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 2.87 (s, 3H)。

【0484】

実施例64: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (6 - (イソプロピルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

【化139】



10

標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノールから出発して、実施例61に記載の方法によって合成した。ステップ2においてイソプロピルアミンを利用した。最終化合物をRP HPLC方法Bによって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

20

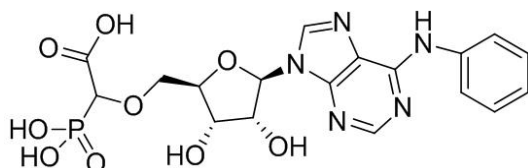
【0485】

実施例64: LCMS方法2: $t_R = 0.98$ 分、 $m/z = 448$ ($M + H^+$)。

【0486】

実施例65: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (6 - (フェニルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

【化140】



30

標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノールから出発して、実施例61に記載の方法によって合成した。ステップ2においてアニリンを利用した。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0487】

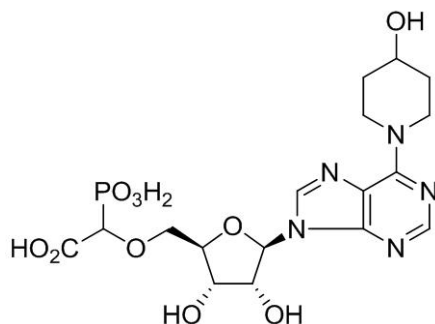
実施例65: LCMS方法2: $t_R = 1.87$ 分、 $m/z = 482$ ($M + H^+$)。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 9.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 3H), 4.07 (ap s, 1H), 3.74 (m, 2H)。 $^{31}\text{P NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 12.13, 11.88。

40

【0488】

実施例66: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 9H - プリン - 9 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

【化 1 4 1】



10

標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールから出発して、実施例 6 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 4 - ヒドロキシピペリジンを利用した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0 4 8 9】

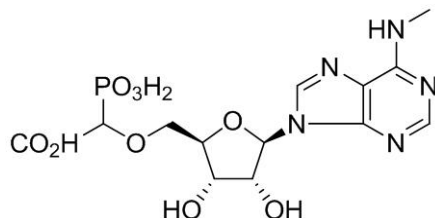
実施例 6 6 : LCMS 方法 2 : $t_R = 1.09, 1.13$ 分、 $m/z = 490$ ($M + H^+$)。

【0 4 9 0】

実施例 6 7 : 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (6 - (メチルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル)テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

20

【化 1 4 2】



標題化合物を、((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールから出発して、実施例 6 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 においてメチルアミンを利用した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

30

【0 4 9 1】

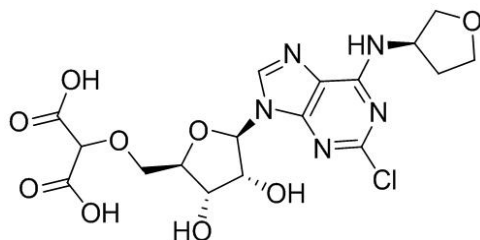
実施例 6 7 : LCMS 方法 2 : $t_R = 1.02$ 分、 $m/z = 420$ ($M + H^+$)。 1H NMR (DMSO - d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 4.05 (aps, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)。 ^{31}P NMR (DMSO - d_6) δ 12.11, 11.9。

40

【0 4 9 2】

実施例 6 8 : 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)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)マロン酸

【化 1 4 3】



標題化合物を実施例 2 に記載の方法（ステップ 2 を割愛）によって合成した。ステップ 3 において（R）- テトラヒドロフラン - 3 - アミンを利用した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製した。

10

【 0 4 9 3】

実施例 6 8 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 474.2$ 及び 476.2 ($M + H^+$)。

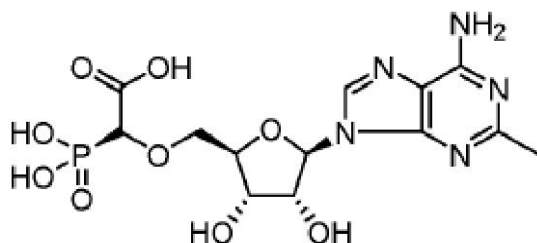
【 0 4 9 4】

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

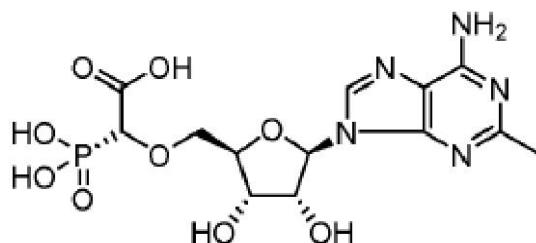
実施例 6 9 a : (S) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - メチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - ホスホノ酢酸

20

【化 1 4 4】



実施例 69



実施例 69a

30

標題化合物を、((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 2 - メチル - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノールから出発して、実施例 1 に記載の方法によって合成した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体の実施例 6 9 に対応し、2 番目に溶離した異性体の実施例 6 9 a に対応する。

【 0 4 9 5】

実施例 6 9 : L C M S 方法 2 : $t_R = 0.94$ 分、 $m/z = 420.1$ ($M + H^+$)。

40

【 0 4 9 6】

例 6 9 a を : L C M S 方法 2 : $t_R = 0.94$ 分、 $m/z = 420.1$ ($M + H^+$)。

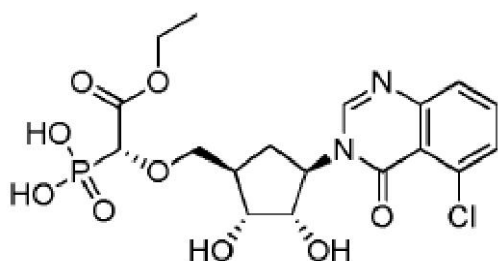
【 0 4 9 7】

実施例 7 0 : ((R) - 1 - (((1 R , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸 及び

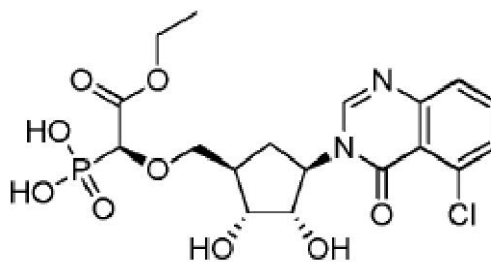
実施例 7 0 a : ((S) - 1 - (((1 R , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

50

【化 1 4 5】



実施例 70

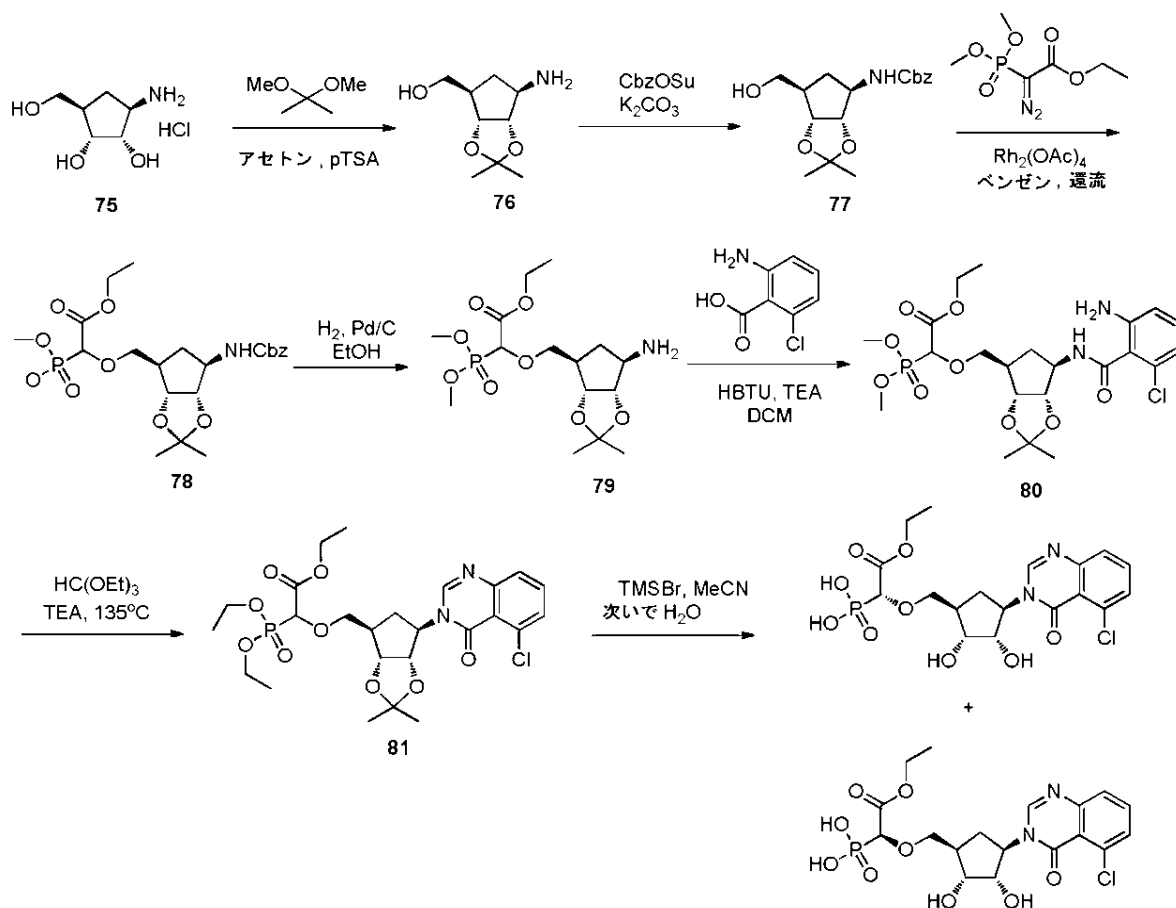


実施例 70a

10

【化 1 4 6】

スキーム B B



20

30

ステップ 1: ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (76) の調製

40

((1R, 2S, 3R, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (75) (4.10 g, 22.33 mmol) のアセトン (40 mL) 溶液に、2, 2 - ジメトキシプロパン (13.8 mL, 111.65 mmol) 及び TsOH (3. g, 2.23 mmol) を添加し、室温で終夜撹拌した。TEA (6.5 mL) を添加し、この反応混合物を更に 5 分間撹拌し、その後減圧下で溶媒を除去した。残渣にブラインを加え、この混合物を EtOAc (2 回) 及び DCM (8 回) で抽出した。一つにまとめた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物 76 (4.47 g) を得た。LCMS 方法 2: t_R = 1.94 分 m/z = 188 (M + H⁺)。¹H NMR: (DMSO - d₆): 4.47 - 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.39 -

50

3.43 (m, 2H), 3.22 - 3.24 (m, 1H), 2.10 - 2.14 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.23 - 1.25 (m, 1H), 1.19 (s, 3H)。

【0498】

ステップ2: ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)カルバミン酸ベンジル(77)の調製

化合物76(978mg、5.23mmol)のTHF(25mL)溶液に、CbzOSu(1.563g、6.27mmol)及びK₂CO₃(2.788g、11.51mmol)を添加した。この混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いでEtOAc(60mL)で希釈した。この反応混合物をH₂O、続いてブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で脱水し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン - EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して化合物77(1.347g)を得、これを次のステップに直接用いた。

10

【0499】

ステップ3: 2 - (((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸エチル(78)の調製

N₂雰囲気下、化合物77、Rh₂(OAc)₄(54mg、0.12mmol)のベンゼン(37mL)溶液に、2 - (ビス(メトキシ)ホスホリル) - 2 - ジアゾ酢酸エチル(742mg、3.34mmol)を添加した。この混合物を4時間還流し、室温まで冷却し、次いでH₂Oで洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、留去して乾固させた。残渣を、ヘキサン - EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物78(1.077g)を得た。LCMS方法2: t_R = 1.36分、m/z = 516 (M+H)⁺。

20

【0500】

ステップ4: 2 - (((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸エチル(79)の調製

化合物78(1.077g、2.09mmol)、10% Pd/C(107mg)及びEtOH(15mL)の混合物をH₂雰囲気下(風船)で30分間攪拌した。この反応混合物をろ過及び濃縮して化合物79(759mg)を得た。LCMS方法1: t_R = 0.62分、m/z = 382 (M+H)⁺。

30

【0501】

ステップ5: 2 - (((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (2 - アミノ - 6 - クロロベンズアミド) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル)酢酸エチル(80)の調製

化合物79(140mg、0.37mmol)、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸(69mg、0.40mmol)、HBTU(167mg、0.44mmol)及びTEA(0.15mL、1.11mmol)のDCM(2mL)中の混合物を室温で1時間攪拌した。粗反応混合物を、溶離液としてヘキサン - EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物80(196mg)を得た。LCMS: m/z = 535.1及び537.1 (M+H)⁺。

40

【0502】

ステップ6: 2 - (((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3(4H) - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(81)の調製

50

化合物 80 (200 mg、0.37 mmol)、TEA (1 mL) 及びオルトギ酸トリエチル (5 mL) の混合物を 135 で 7 日間加熱した。この反応混合物を濃縮、乾固し、残渣を逆相分取 HPLC によって精製して、化合物 81 (32 mg) を得た。

【0503】

ステップ 7: ((R)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(5-クロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸 (実施例 70) 及び ((S)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(5-クロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸 (実施例 70a) の調製。

10

化合物 81 (32 mg、0.86 mmol) の無水 MeCN (2 mL) (0.113 mL) 溶液に TMSBr を添加した。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで H₂O (1 mL) を加えた。この混合物を更に 30 分間攪拌した。これを直接 RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体は実施例 70 (9.4 mg) に対応し、2 番目に溶離した異性体は実施例 70a (9.2 mg) に対応する。

【0504】

実施例 70: ¹H NMR (CD₃OD): (ppm) 8.72 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.36 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS 方法 2: t_R = 2.02 分、m/z = 477 (M + H⁺)。

20

【0505】

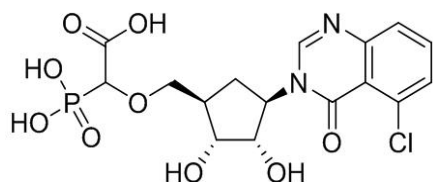
実施例 70a: ¹H NMR (CD₃OD): (ppm) 8.90 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.37 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS 方法 2: t_R = 2.05 分、m/z = 477 (M + H⁺)。

30

【0506】

実施例 71: 2-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(5-クロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-ホスホノ酢酸

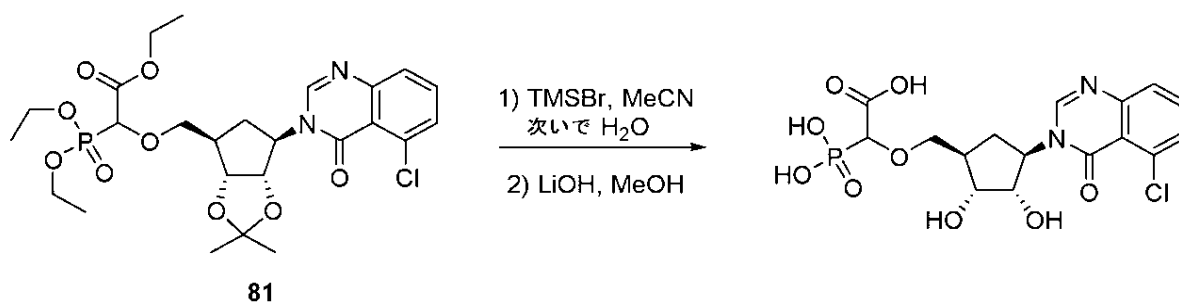
【化 147】



40

【化 1 4 8】

スキーム C C



10

化合物 81 (4.5 mg、0.86 mmol) の無水 ACN (1 mL) 溶液に TMSBr (0.05 mL) を添加した。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで H₂O (0.5 mL) を加えた。この混合物を更に 30 分間攪拌し、その後減圧下で濃縮、乾固した。残渣を MeOH (1 mL) に溶解し、この溶液に 2 M LiOH (3 滴) を添加した。得られた混合物を 30 分間攪拌し、その後 50% HCO₂H (2 滴) を添加した。粗反応混合物を分取 RP HPLC 方法 A によって精製して、実施例 71 (9.4 mg) をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS 方法 2: $t_R = 1.91$ 分、 $m/z = 449$ ($M + H^+$)。

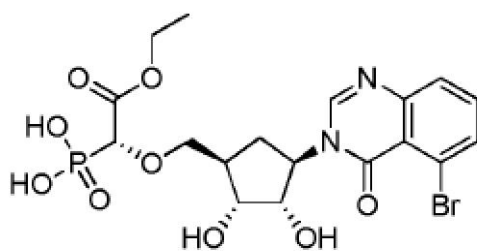
20

【0507】

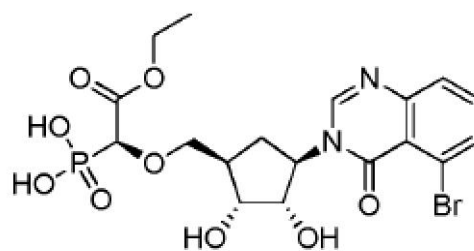
実施例 72: ((R)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(5-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

実施例 72a: ((S)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(5-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化 1 4 9】



実施例 72



実施例 72a

30

標題化合物を実施例 70 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 において、2-アミノ-6-クロロ安息香酸に代えて 2-アミノ-6-ブromo安息香酸を利用した。最終生成物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に分離した異性体の実施例 72 (9.4 mg) に対応し、2 番目に分離した異性体の実施例 72a (9.2 mg) に対応する。

40

【0508】

実施例 72: LCMS 方法 2: $t_R = 2.15$ 分、 $m/z = 477$ ($M + H^+$)。

【0509】

実施例 72a: LCMS 方法 2: $t_R = 2.15$ 分、 $m/z = 477$ ($M + H^+$)。

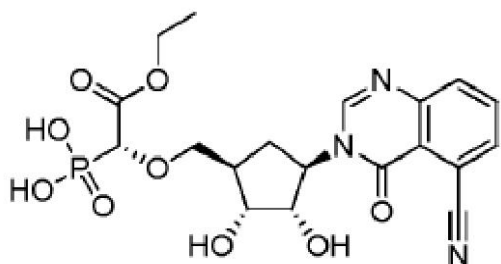
【0510】

実施例 73: ((R)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(5-シアノ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

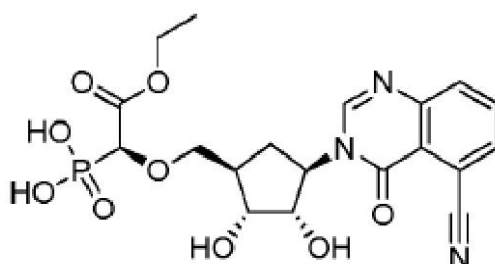
50

シ) - 2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) ホスホン酸
及び

実施例 73 a : ((S) - 1 - (((1 R , 2 R , 3 S , 4 R) - 4 - (5 - シアノ - 4 -
- オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メト
キシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキシエチル) ホスホン酸
【化 1 5 0】



実施例 73

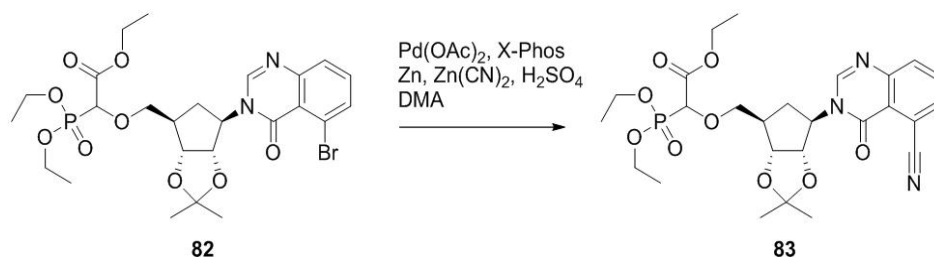


実施例 73a

標題化合物を実施例 70 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 において、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸に代えて 2 - アミノ - 6 - ブロモ安息香酸を利用した。ステップ 6 からの中間体を、更に以下の反応に供した。

【0511】

【化 1 5 1】



5 mL のバイアル中に仕込んだ、50 mM H_2SO_4 / DMA (2 mL) 中の $Pd(OAc)_2$ (15 mg、0.067 mmol)、X-Phos (64 mg、0.13 mmol) の混合物を 5 分間脱気し、且つこれに N_2 を充填した。この混合物を 80 で 30 分間加熱した。2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - ブロモ - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (8 2) (40 mg、0.068 mmol)、 $Zn(CN)_2$ (8 mg、0.068 mmol)、Zn 末 (0.8 mg) 及び DMA (3 mL) を仕込んだ別なフラスコ中で、この系を 5 分間脱気し、且つこれに N_2 を充填した。この混合物に、調製した触媒の約半分を、管を通して導入した。得られた混合物を 90 で 2 時間加熱した。減圧下で溶媒を除去した。EA を加え、セライトの充填物を通してろ過した。ろ液を濃縮、乾固した。粗生成物 (8 3) (2 - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S) - 6 - (5 - シアノ - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル) を、実施例 70 のステップ 7 に記載した方法に用いた。最終生成物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に分離した異性体が実施例 73 に対応し、2 番目に分離した異性体が実施例 73 a に対応する。

【0512】

実施例 73 : LCMS 方法 2 : $t_R = 2.15$ 分、 $m/z = 468.1$ ($M + H^+$)。

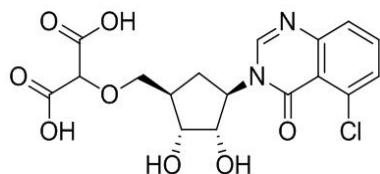
【0513】

実施例 73 a : LCMS 方法 2 : $t_R = 2.15$ 分、 $m/z = 469.1$ ($M + H^+$)。

【0514】

実施例74：2-(((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキノゾリン - 3 (4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) マロン酸

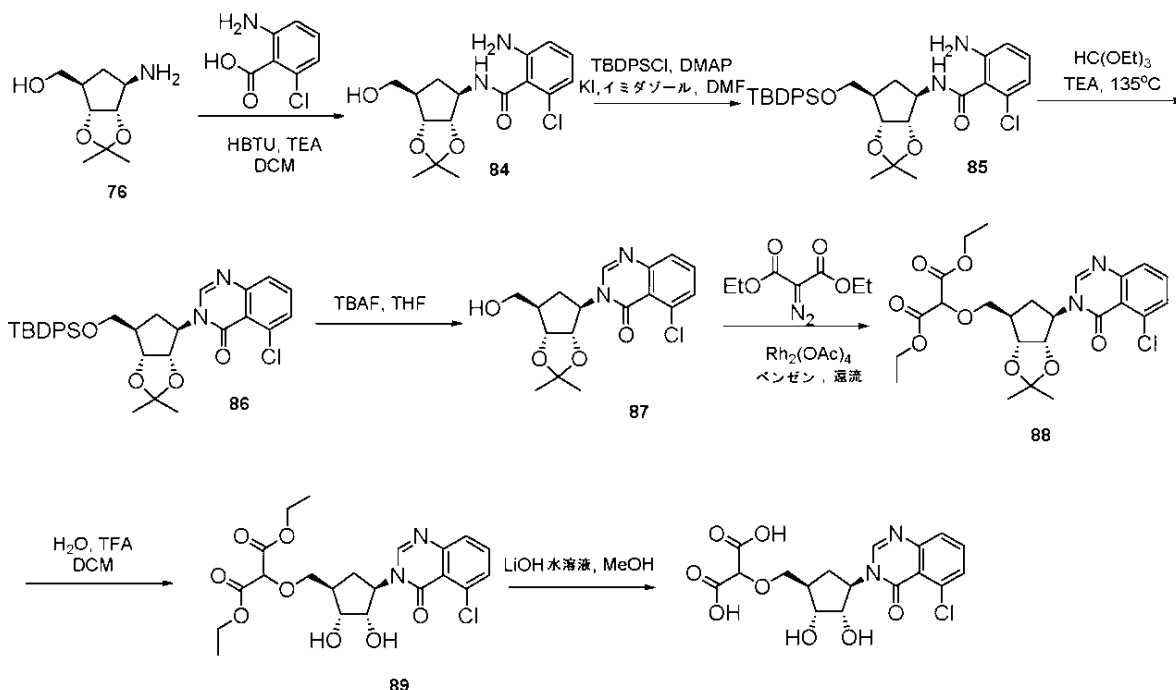
【化152】



10

【化153】

スキームDD



20

30

ステップ1：2 - アミノ - 6 - クロロ - N - ((3a S, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ベンズアミド (84) の調製

化合物76 (1.22 g、6.57 mmol) のDCM (25 mL) 溶液に、TEA (30 mL)、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (1.24 g、7.23 mmol)、続いてHBTU (2.74 g、7.23 mmol) を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。これをDCMで希釈し、1 M HCl、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで順次洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物84を得た。この混合物を、溶離液としてヘキサン - EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物84 (2.23 g) を得た。LCMS方法1：t_R = 0.93分、m/z = 341 (M + H⁺)。40

【0515】

ステップ2：2 - アミノ - N - ((3a S, 4 R, 6 R, 6 a R) - 6 - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4 H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 6 - クロロベンズアミド (85) の調製

イミダゾール (893 mg、13.4 mmol) を含む化合物84 (2.23 g、6.057 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、TBDEPSO (1.88 mL、7.22 50

mmol)を添加した。この混合物を室温で16時間撹拌した。これをDCMで希釈し、1M HCl、NaHCO₃水溶液、ブラインで順次洗浄し、無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この混合物を、溶離液としてヘキサン-酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物85(1.117g)を灰白色の発泡物として得た。LCMS方法2: t_R = 3.94分、m/z = 579 (M + H⁺)。

【0516】

ステップ3: 3 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4(3H) - オン(86)の調製

化合物85(1.01g、1.74mmol)、TEA(2mL)及びオルトギ酸トリエチル(12mL)の混合物を、135℃で7日間加熱した。この反応混合物を濃縮、乾固し、残渣を分取HPLCによって精製して、化合物86(411mg)を得た。LCMS方法2: t_R = 2.32分、m/z = 589 (M + H⁺)。

【0517】

ステップ4: 5 - クロロ - 3 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)キナゾリン - 4(3H) - オン(87)の調製

化合物86(411mg、0.7mmol)のACN(4mL)溶液にTMAF(195mg、2.1mmol)を添加した。この混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物にブラインを加え、EA(3回)で抽出した。一つにまとめた有機相を無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをヘキサン - EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物87(260mg)を得た。LCMS方法1: t_R = 1.08分、m/z = 351 (M + H⁺)。

【0518】

ステップ5: 2 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3(4H) - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メトキシ)マロン酸ジエチル(88)の調製

N₂雰囲気下、化合物87(260mg、0.74mmol)及びRh₂(OAc)₄(7mg、0.015mmol)の無水ベンゼン(12mL)溶液に、2 - ジアゾマロン酸ジエチル(138mg、0.81mmol)を添加した。この混合物を16時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、水洗し、無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、留去して乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物88(186mg)を得た。LCMS方法1: t_R = 1.54分、m/z = 509 (M + H⁺)。

【0519】

ステップ6: 2 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3(4H) - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)マロン酸

化合物88(57mg、0.11mmol)、DCM(0.5mL)、TFA(0.5mL)及びH₂O(3滴)の混合物を20分間撹拌した。この反応混合物を濃縮、乾固して化合物89を得た。残渣をMeOH(2mL)に溶解し、2M LiOH水溶液(5滴)を添加した。この混合物を3時間撹拌し、その後50% HCO₂Hによって中和した。この混合物を分取RP HPLC方法Aによって精製して、実施例74(15mg)をTFA塩として得た。¹H NMR(CD₃OD): (ppm) 8.79(s, 1H), 7.73(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.0Hz, 1H), 5.16(q, J = 7.2Hz, 1H), 4.61(m, 2H), 4.13(m, 1H), 3.75(dd, J = 8.8, 4.4Hz, 1H), 3.75(dd, J = 8.8, 4.8Hz, 1H), 2.50(m, 1H), 2

10

20

30

40

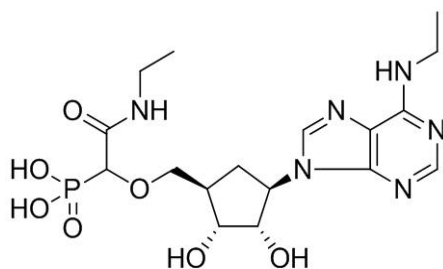
50

. 36 (m, 1H), 1.88 (m, 1H); LCMS方法2: $t_R = 1.94$ 分、 $m/z = 413$ (M + H⁺)。

【0520】

実施例75: (2-(エチルアミノ)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(6-(エチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

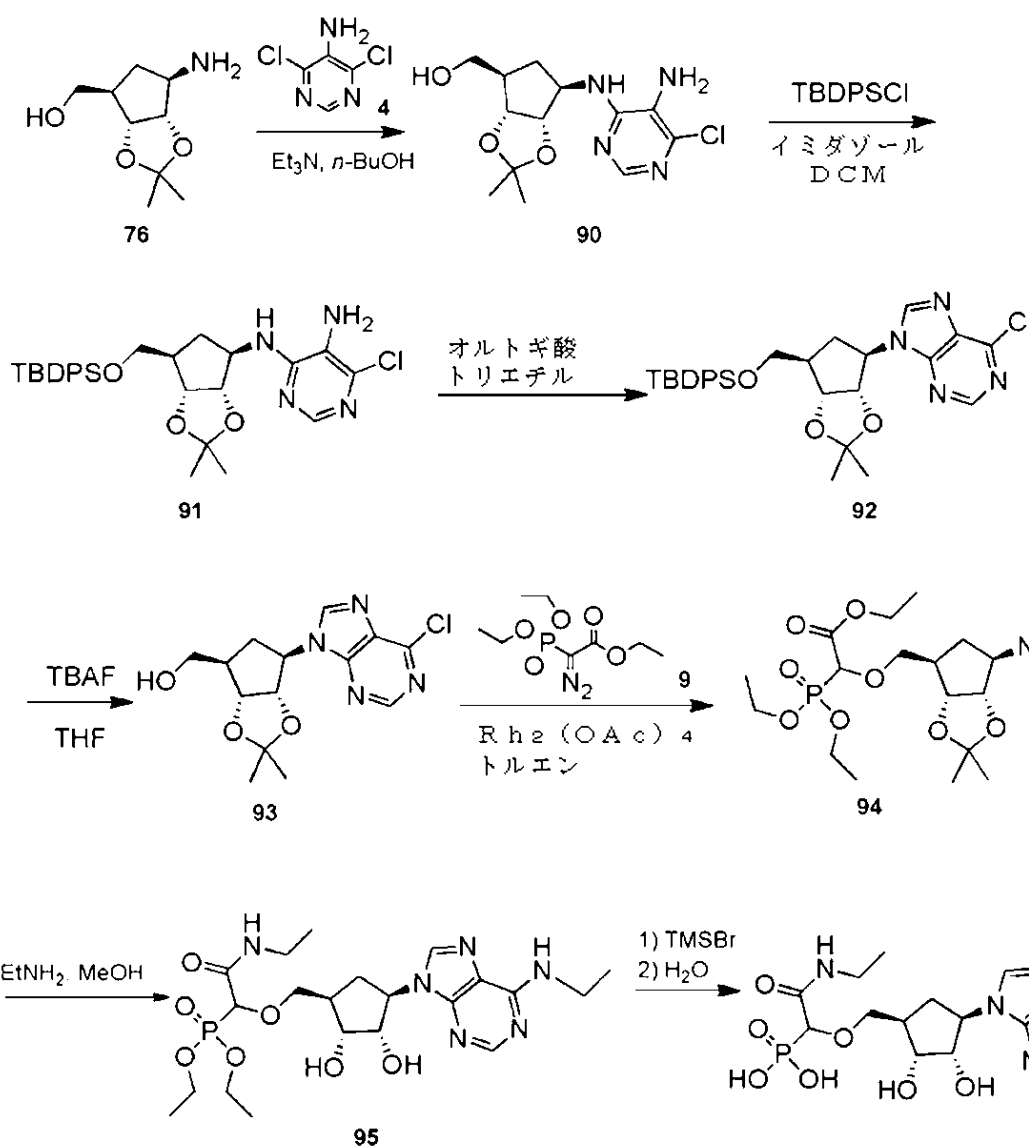
【化154】



10

【化155】

スキームEE



20

30

40

ステップ1: ((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-((5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(90)

50

化合物 76 (1.60 g、8.55 mmol、粗製) の *n*-BuOH (20 mL) 溶液に、4,6-ジクロロピリミジン-5-アミン (1.40 g、8.55 mmol) 及び Et₃N (2.59 g、25.65 mmol) を添加した。この混合物を 100 で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣を逆相 HPLC 方法 2 によって精製して、化合物 90 (1.2 g) を得た。LCMS 方法 2: R_t = 0.50 分、m/z = 314.9 (M+H⁺)。¹H NMR: (CDCl₃): 8.03 (s, 1H), 6.73 - 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.62 (m, 2H), 4.40 - 4.42 (m, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.62 - 2.71 (m, 1H), 2.38 - 2.41 (m, 1H), 1.59 - 1.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

10

【0521】

ステップ 2: N4 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル) - 6-クロロピリミジン-4,5-ジアミン (91)

化合物 90 の DCM (10 mL) 溶液に、TBDPSCl (176 mg、0.64 mmol) 及びイミダゾール (44 mg、0.64 mmol) を添加した。この混合物を室温で終夜撹拌した。この反応混合物を H₂O (20 mL) に注ぎ込み、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、次いでシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) によって精製して、N4 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル) - 6-クロロピリミジン-4,5-ジアミン (91、120 mg) を白色の油状物として得た。¹H NMR: (CDCl₃): 8.11 (s, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 4H), 7.35 - 7.44 (m, 6H), 4.99 - 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 2H), 4.37 - 4.39 (m, 1H), 3.78 - 3.82 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.42 - 2.52 (m, 2H), 1.73 - 1.80 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.29 - 3.26 (m, H), 1.09 (s, 9H)。

20

30

【0522】

ステップ 3: 9 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル) - 6-クロロ-9H-プリン (92)

化合物 91 (1.4 g、2.53 mmol) のオルトギ酸トリエチル (20 mL) 溶液を 110 で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) によって精製して、9 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル) - 6-クロロ-9H-プリン (92、900 mg) を黄色の油状物として得た。LCMS 方法 2: R_t = 0.99 分、m/z = 563.1 (M+H⁺)。¹H NMR: (CDCl₃): 8.62 - 8.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.09 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 4H), 7.31 - 7.38 (m, 6H), 5.01 - 5.15 (m, 1H), 4.94 - 4.98 (m, 1H), 4.75 - 4.79 (m, 1H), 4.63 - 4.67 (m, 1H), 3.76 - 3.79 (m, 1H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.37 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)。

40

【0523】

ステップ 4: ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (6-クロロ-9H-プリン-9

50

-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(93)

化合物92(823mg、1.46mmol)のTHF(20mL)溶液に、TBAF(1.46mL、1M THF溶液、1.46mmol)を添加し、室温で2時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗製残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)によって精製して、化合物93(350mg)を黄色の油状物として得た。LCMS方法2: $R_t = 0.597$ 分、 $m/z = 324.8$ 。(M+H⁺)。¹H NMR(CDCl₃): 8.73(s, 1H), 8.22(s, 1H), 5.01-5.05(t, J=6.4Hz, 1H), 4.80-4.90(m, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 3.80-3.90(m, 2H), 2.40-2.59(m, 3H), 2.25-2.35(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.31(s, 3H)。

【0524】

ステップ5: (2-((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(94)

化合物93(350mg、1.08mmol)のトルエン(20mL)溶液に、2-ジアゾ-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(540mg、2.16mmol)及びRh₂(OAc)₄(48mg、0.11mmol)を添加した。得られた混合物をN₂下、90℃で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をRP HPLC方法Bによって精製して、2-((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(6-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル(94)(320mg)を白色固体として得た。LCMS方法2: $R_t = 0.717$ 分、 $m/z = 546.9$ (M+H⁺)。¹H NMR(CDCl₃): 8.71(s, 1H), 8.29-8.33(d, J=11.2Hz, 1H), 4.98-5.03(m, 1H), 4.85-4.95(m, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 4.15-4.35(m, 7H), 3.70-3.85(m, 2H), 2.55-2.60(m, 2H), 1.72(s, 1H), 1.57(s, 3H), 1.29-1.36(m, 12H)。

【0525】

ステップ6: (2-(エチルアミノ)-1-((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(6-(エチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-4H-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸ジエチル(95)の調製

2.0M EtNH₂/MeOH(3mL)溶液中の化合物94(75mg、0.137mmol)を、CEM反応器中、90℃で60分間加熱した。減圧下で溶媒を除去して粗生成物95を得、これを更に精製することなく次のステップに用いた。

【0526】

ステップ7: (2-(エチルアミノ)-1-((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(6-(エチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸(96)の調製

粗生成物95の無水ACN(3mL)溶液にTMSBr(0.2mL)を添加し、室温で16時間撹拌し、次いでH₂O(0.2mL)を添加した。この混合物を更に30分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮、乾固した。残渣をRP HPLC方法Aによって精製して、実施例76(55mg)をTFA塩として且つジアステレオマーの混合物として得た。

¹H NMR(CD₃OD): 8.36(s, 1H), 8.24(s, 1H), 4.88-4.75(m, 3H), 4.46(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.68-3.50(m, 2H), 3.23-3.09(m, 2H), 2

. 43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS方法2: t_R = 1.17分、 m/z = 459 ($M+H^+$)。

【0527】

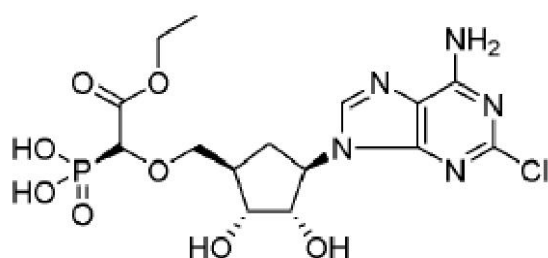
実施例76: ((R)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

及び

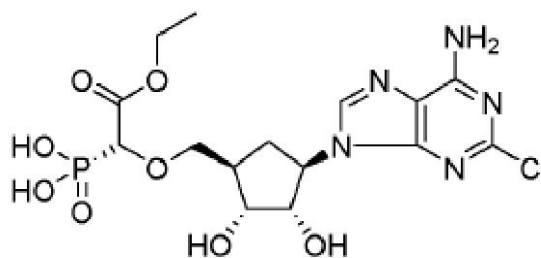
実施例76a: ((S)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

10

【化156】



実施例 76



実施例 76a

20

標題化合物を実施例75に記載の方法によって合成した。ステップ1において2, 4, 6-ジクロロピリミジン-5-アミンを利用した。ステップ6においてアンモニアのイソプロパノール溶液を利用し、反応物を室温で24時間撹拌した。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体は実施例76に対応し、2番目に溶離した異性体は実施例76aに対応する。

【0528】

実施例76: LCMS方法2: t_R = 1.17分、 m/z = 466.2及び468.2 ($M+H^+$)。

30

【0529】

実施例76a: LCMS方法2: t_R = 1.27分、 m/z = 466.2及び468.2 ($M+H^+$)。

【0530】

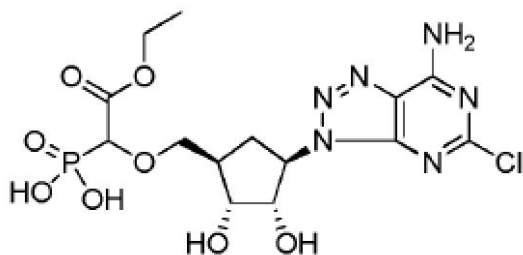
実施例77: (1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(7-アミノ-5-クロロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

及び

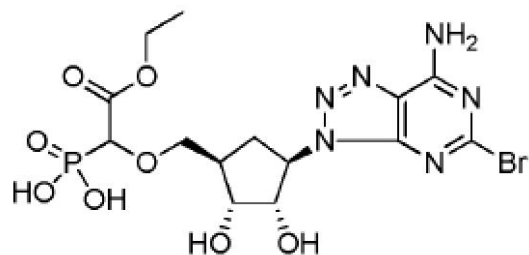
実施例77a: (1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(7-アミノ-5-ブロモ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

40

【化 1 5 7】



実施例 77

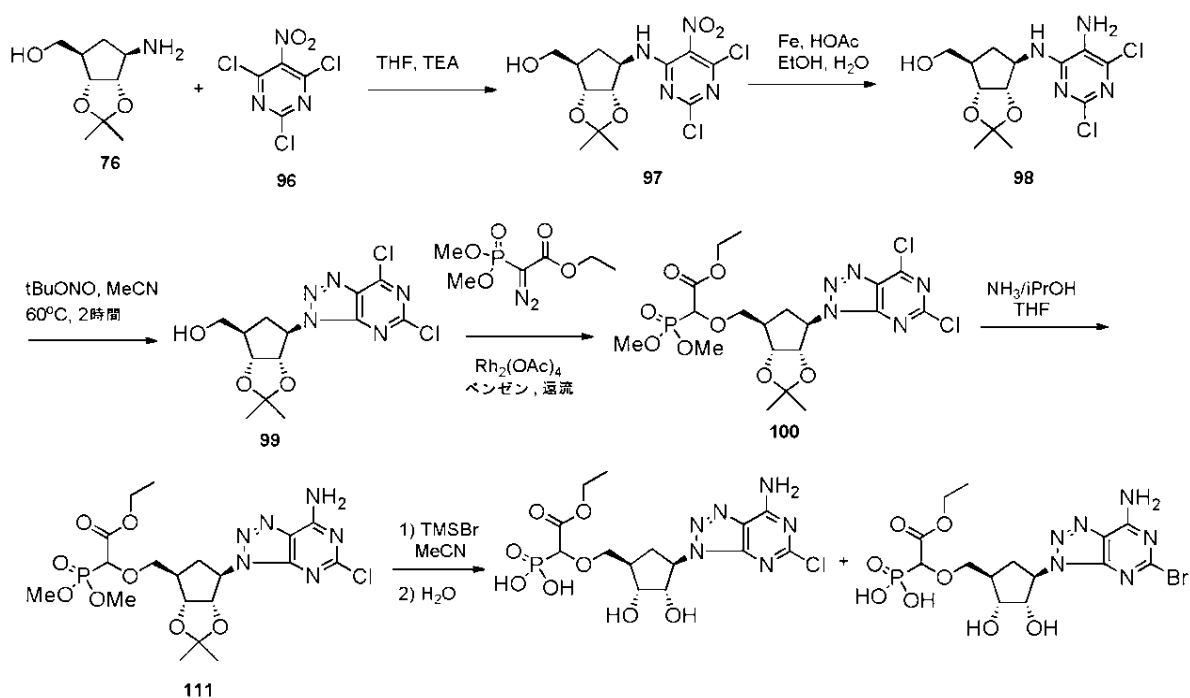


実施例 77a

10

【化 1 5 8】

スキーム F F



20

30

ステップ 1: ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - ((2, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (97) の調製

((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (232 mg、1.24 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、2, 4, 6 - トリクロロ - 5 - ニトロピリミジン (283 mg、1.24 mmol)、続いて TEA (0.172 mL、1.24 mmol) を添加し、室温で 5 分間撹拌した。この反応混合物を EA / Et₂O (1 : 1) で希釈し、順次 10% クエン酸水溶液、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で脱水した。減圧下で溶媒を除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM、0 ~ 20% で溶離) によって精製して、化合物 97 (293 mg) を得た。LCMS 方法 1: t_R = 1.50 分、m/z = 379 (M + H⁺)。

40

【0531】

ステップ 2: ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - ((5 - アミノ - 2, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (98) の調製

化合物 97 (293 mg、0.77 mmol) の EtOH (4 mL) 及び H₂O (3 mL)

50

L)の溶液に、鉄粉(346 mg、6.19 mmol)、及びHOAc(0.352 mL、6.19 mmol)を添加し、60 で15分間加熱した。この反応混合物をセライトの短いパッドを通してろ過し、固形分をEA/Et₂O(1:1)で洗浄した。ろ液をH₂Oで洗浄した。水相をEA/Et₂O(1:1)で抽出した。一つにまとめた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物98(303 mg)を灰白色の発泡物として得、これを更に精製することなく次のステップに用いた。LCMS方法1: t_R = 1.12分、m/z = 349 (M + H⁺)。

【0532】

ステップ3: ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (5, 7 - ジクロロ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール(99)の調製

10

N₂ 雰囲気下、前のステップで得た粗生成物の無水MeCN(4 mL)溶液に、亜硝酸tert - ブチル(138 µL、1.16 mmol)を添加し、60 で2時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮、乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、MeOH/DCMで溶離させ、化合物99(217 mg)を淡黄色固体として得た。LCMS方法1: t_R = 1.30分、m/z = 360 (M + H⁺)。

【0533】

ステップ4: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (5, 7 - ジクロロ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸エチル(100)の調製

20

N₂ 雰囲気下、化合物99(217 mg、0.60 mmol)及びRh₂(OAc)₄(11 mg、0.024 mmol)の無水ベンゼン(8 mL)溶液に、2 - (ビス(メトキシ)ホスホリル) - 2 - ジアゾ酢酸エチル(160 mg、0.72 mmol)を添加した。この混合物を3時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水洗し、無水Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、留去、乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物100(261 mg)を得た。LCMS方法1: t_R = 1.48分、m/z = 554 (M + H⁺)。

【0534】

30

ステップ5: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (7 - アミノ - 5 - クロロ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸エチル(101)の調製

化合物100(87 mg、0.157 mmol)のTHF(2 mL)溶液に3M NH₃/i - PrOH(3 mL)を添加した。この混合物を室温で5分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、96 mgの生成物101(96 mg)を得た。この生成物を更に精製することなく次のステップに用いた。LC/MS方法2: t_R = 1.18分、535 (M + H⁺)。

【0535】

40

ステップ6: 2 - ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (7 - アミノ - 5 - クロロ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 4H - シクロペンタ[d][1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ジメトキシホスホリル) 酢酸エチル及び(1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (7 - アミノ - 5 - ブロモ - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸の調製

粗生成物101の無水ACN(3 mL)溶液にTMSBr(0.15 mL)を添加し、室温で1時間攪拌した。H₂O(0.1 mL)を加え、更に8時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを

50

分離した。最初に溶離した異性体が実施例 77 (29 mg) に対応し、2 番目に溶離した異性体が実施例 77a (7 mg) に対応する。

【0536】

実施例 77a: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 5.14 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.39 - 4.15 (m, 4H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H); LCMS 方法 2: $t_R = 1.65$ 分、 $m/z = 467$ ($M + H^+$)。

【0537】

実施例 77a: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 5.14 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.15 (m, 4H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H); LCMS 方法 2: $t_R = 2.05$ 分、 $m/z = 511$ ($M + H^+$)。

10

【0538】

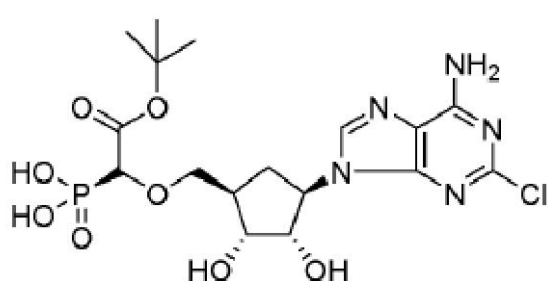
実施例 78: ((R)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

及び

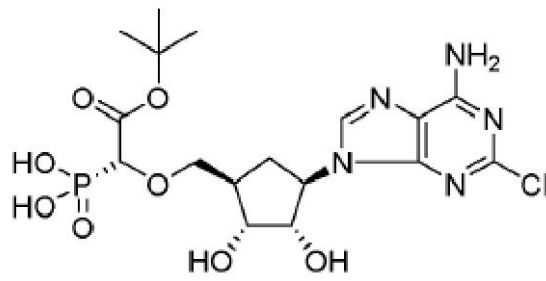
実施例 78a: ((S)-1-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)-2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

20

【化159】



実施例 78



実施例 78a

30

標題化合物を実施例 75 に記載の方法によって合成した。ステップ 1 において試薬 2, 4, 6-ジクロロピリミジン-5-アミンを利用した。ステップ 5 において 2-ジアゾ-2-(ジエトキシホスホリル)酢酸 tert-ブチルを用いた。ステップ 6 においてアンモニアのイソプロパノール溶液を利用し、室温で 24 時間攪拌した。最終生成物を RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例 78 に対応し、2 番目に溶離した異性体が実施例 78a に対応する。

【0539】

実施例 78; LCMS 方法 2: $t_R = 1.27$ 分、 $m/z = 494.2$ 及び 496.2 ($M + H^+$)。

40

【0540】

実施例 78a: LCMS 方法 2: $t_R = 1.31$ 分、 $m/z = 494.2$ 及び 496.2 ($M + H^+$)。

【0541】

実施例 79: (R)-3-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-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)-4-エトキシ-4-オキソ-3-ホスホノブタン酸

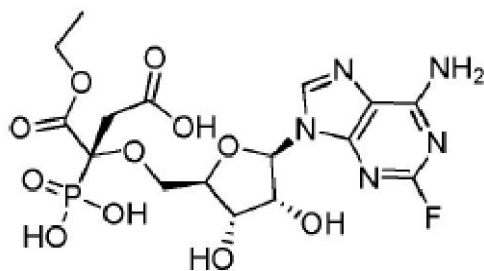
及び

実施例 79a: (S)-3-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-フルオロ-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-

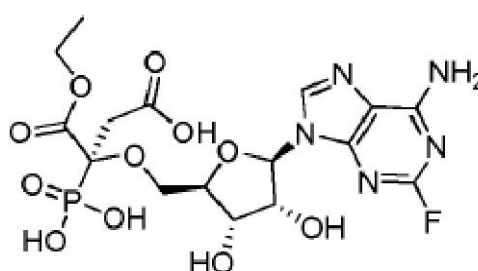
50

イル)メトキシ) - 4 - エトキシ - 4 - オキソ - 3 - ホスホノブタン酸

【化 1 6 0】



実施例 79



実施例 79a

標題化合物を実施例 8 及び 9 に記載の方法によって合成した。((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノールを出発物質として利用した。第 1 のステップは、実施例 1 のステップ 1 に記載の操作に従って、2 - ジアゾ - 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチルの使用を含む。この反応の生成物を更に、実施例 9 のステップ 1 に記載のように、2 - プロモ酢酸エチルでアルキル化した。実施例 9 のステップ 3 によるこの中間体の更なるつくり込みによって所望の最終生成物が得られ、これを RP HPLC 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例 7 9 に対応し、2 番目に溶離した異性体が

【 0 5 4 2 】

実施例 7 9 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 466.2$ 及び 468.2 ($M + H^+$)。

【 0 5 4 3 】

実施例 7 9 a : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 510.2$ 及び 511.2 ($M + H^+$)。

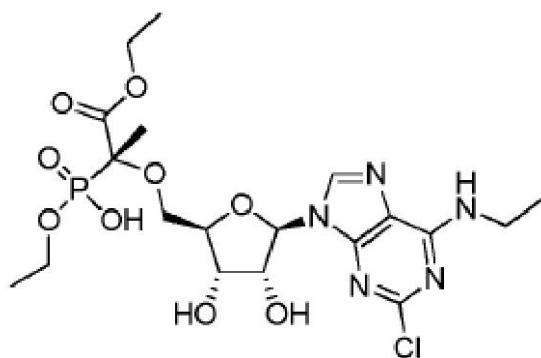
【 0 5 4 4 】

実施例 8 0 : (2 R) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (エトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル) プロパン酸エチル

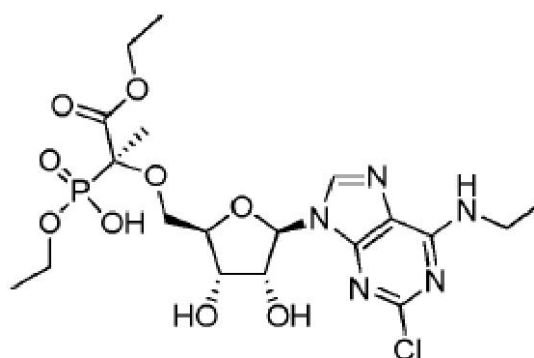
及び

実施例 8 0 a : (2 S) - 2 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (エトキシ (ヒドロキシ) ホスホリル) プロパン酸エチル

【化 1 6 1】



実施例 80



実施例 80a

標題化合物を実施例 9 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において、アンモニ

アに代えてエチルアミンを用いた。生成物をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例80に対応し、2番目に溶離した異性体が例80aに対応する。

【0545】

実施例80： ^1H NMR (CD_3OD)：8.24 (s, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H)；LCMS方法2： $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 466.2$ 及び468.2 ($M + H^+$)。

10

【0546】

実施例80a： ^1H NMR (CD_3OD)：8.24 (s, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H)；LCMS方法2： $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 510.2$ 及び511.2 ($M + H^+$)。

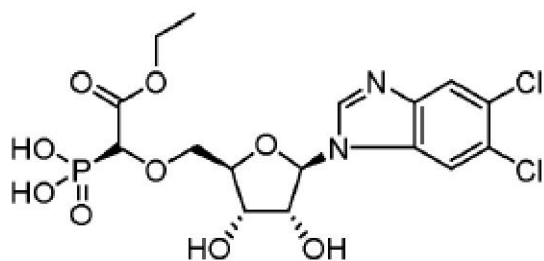
【0547】

実施例81：((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5, 6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

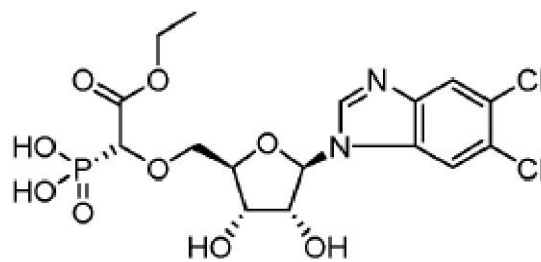
20

実施例81a：((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(5, 6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-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)-2-エトキシ-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化162】



実施例81



実施例81a

30

((2R, 3R, 4S, 5R)-2-((5, 6-ジクロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオールを、5, 6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び(2S, 3R, 4R)-4-(アセトキシメチル)シクロペンタン-1, 2, 3-トリイルトリアセタートから、Nucleosides & Nucleotides, 4(5), 625-39; 1985に記載の方法によって合成した。アセトニド基は実施例70のステップ1に記載の方法によって導入した。この反応の生成物を実施例1のステップ2及び4に記載されるようにして更につくり込んだ。粗生成物をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例81に対応し、2番目に溶離した異性体の実施例81aに対応する。

40

【0548】

実施例81： ^1H NMR (CD_3OD)：8.24 (s, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (m,

50

1 H), 2.31 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS方法2: t_R = 1.17分、 m/z = 485.2及び487.2 ($M+H^+$)。

【0549】

実施例81a: 1H NMR (CD_3OD): 8.24 (s, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS方法2: t_R = 1.17分、 m/z = 485.2及び487.2 ($M+H^+$)。

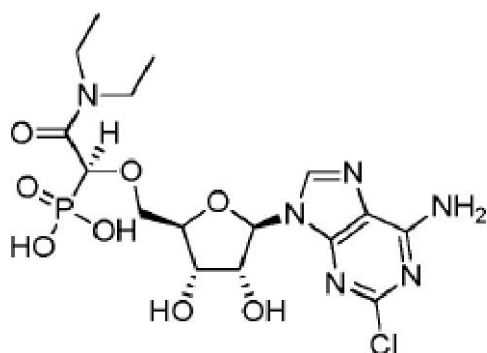
10

【0550】

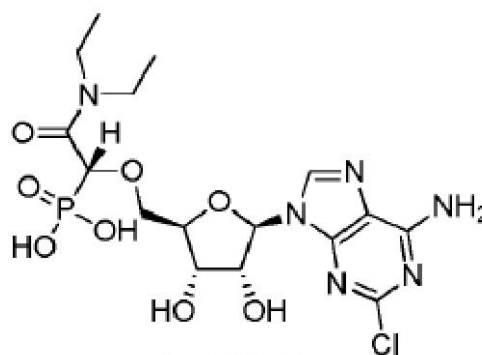
実施例82: ((S)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸及び

実施例82a: ((R)-1-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-2-クロロ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)-2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸

【化163】



実施例82



実施例82a

20

標題化合物を実施例1に記載の方法によって合成した。ステップ3において、イソブチルアミンに代えてジエチルアミンを用いた。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、2種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例82に対応し、2番目に溶離した異性体が実施例82aに対応する。

【0551】

実施例82: 1H NMR (CD_3OD): 8.66 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.20 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): -77.25。LCMS方法2: t_R = 1.27分、 m/z = 495.2及び497.2 ($M+H^+$)。

40

【0552】

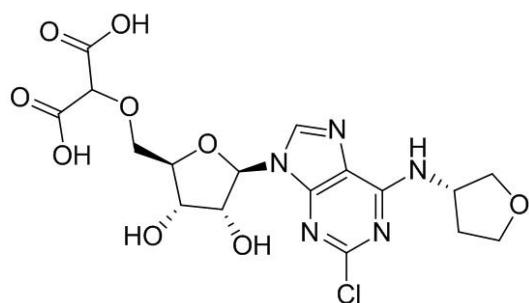
実施例82a: 1H NMR (CD_3OD): 8.86 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 1.18 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (CD_3OD): -77.11。LCMS方法2: t_R = 1.32分、 m/z = 466.2及び468.2 ($M+H^+$)。

【0553】

実施例83: 2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(2-クロロ-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)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)マロン酸

50

【化 1 6 4】



標題化合物を実施例 2 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 の操作を割愛した。ステップ 3 において (S) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンを利用した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製した。

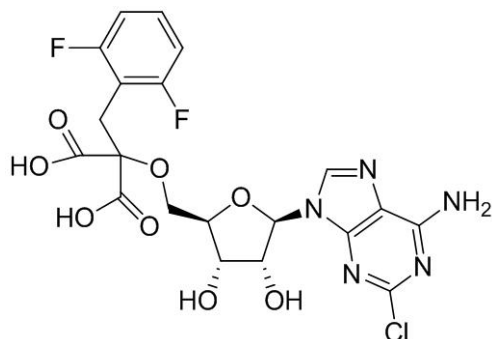
【 0 5 5 4 】

實施例 83：LCMS 方法 2： $t_R = 1.27$ 分、 $m/z = 474.2$ 及 476.2 ($M + H^+$)。

【 0 5 5 5 】

実施例 84 : 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 , 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 , 6 - ジフルオロベンジル) マロン酸

【化 1 6 5】



標題化合物を実施例 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 2, 6 - ジフルオロベンジルブロミドを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを利用した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製した。

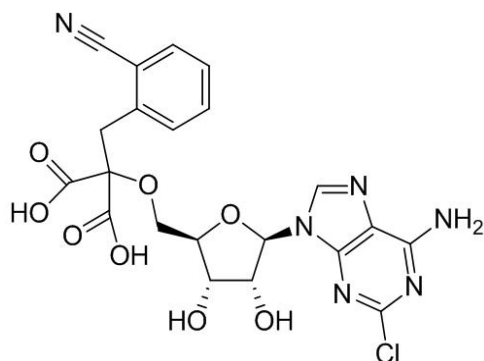
【 0 5 5 6 】

實施例 84：LCMS 方法 2： $t_R = 1.25$ 分、 $m/z = 530.2$ 及 532.2 ($M + H^+$)。

【 0 5 5 7 】

実施例 85 : 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 , 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 , 6 - ジフルオロベンジル) マロン酸

【化 1 6 6】



標題化合物を実施例 2 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 2 - シアノベンジルブロミドを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを利用した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製した。

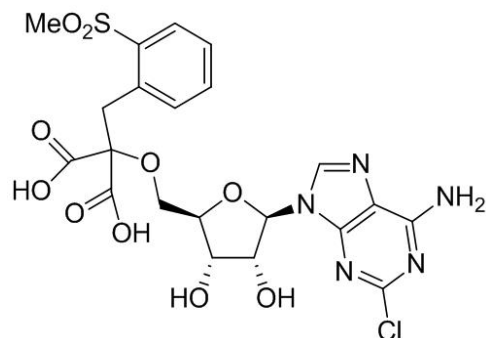
【0558】

実施例 85 : LCMS 方法 2 : $t_R = 1.15$ 分、 $m/z = 519.2$ 及び 521.2 ($M + H^+$)。

【0559】

実施例 86 : 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 , 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 - (メチルスルホニル) ベンジル) マロン酸

【化 167】



標題化合物を実施例 2 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 2 - メチルスルホンベンジルブロミドを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを利用した。最終化合物を RP HPLC 方法 A によって精製した。

【0560】

実施例 86 : LCMS 方法 2 : $t_R = 1.16$ 分、 $m/z = 572.2$ 及び 574.2 ($M + H^+$)。

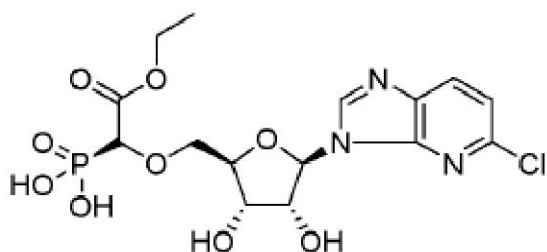
【0561】

実施例 87 : ((R) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

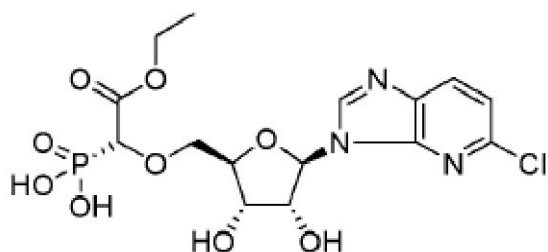
及び

実施例 87a : ((S) - 1 - (((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - 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) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【化 168】



実施例 87



実施例 87a

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (5 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオールを、5 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン及び (2 S , 3 R , 4 R) - 4 - (アセトキシメチル) シクロペンタン - 1 , 2 , 3 - トリイルトリアセタートから出発して、Nucleosides & Nucleotides , 4 (5) , 625 - 39 ; 1985 に記載の方法によって調整した。アセトニド基は実施例 70 のステップ 1 に記載

10

20

30

40

50

の方法によって導入した。この反応の生成物を実施例 1 のステップ 2 及び 4 に記載されるようにして更につくり込み、R P H P L C 方法 A によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例 8 7 に対応し、2 番目に溶離した異性体が実施例 8 7 a に対応する。

【0562】

実施例 8 7 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 452.1$ 及び 454.1 ($M + H^+$)。

【0563】

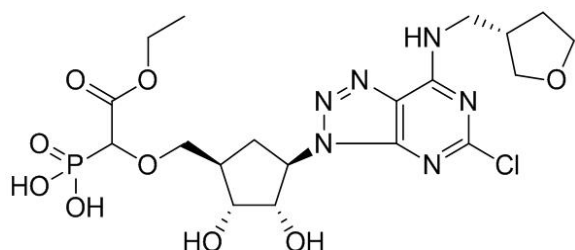
例 8 7 a : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 452.1$ 及び 454.2 ($M + H^+$)。

10

【0564】

実施例 8 8 : (1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化169】



20

標題化合物を実施例 7 7 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 において (S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)メタンアミンを利用した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0565】

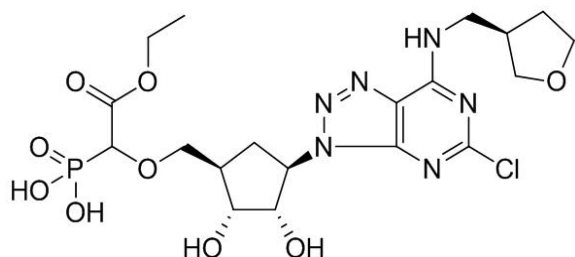
実施例 8 8 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.16$ 分、 $m/z = 551.2$ 及び 553.2 ($M + H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) : 5.13 (m, 1H), $4.91 - 4.69$ (m, 4H), 4.58 (m, 1H), $4.36 - 4.16$ (m, 3H), $3.94 - 3.58$ (m, 5H), $2.71 - 2.24$ (m, 2H), $2.15 - 1.93$ (m, 2H), 1.76 (m, 1H), $1.44 - 1.25$ (m, 4H), 0.93 (m, 1H)。

30

【0566】

実施例 8 9 : (1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - (((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル)メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化170】



40

標題化合物を実施例 7 7 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 において (R) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)メタンアミンを利用した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0567】

実施例 8 9 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 551.2$ 及び 553.2

50

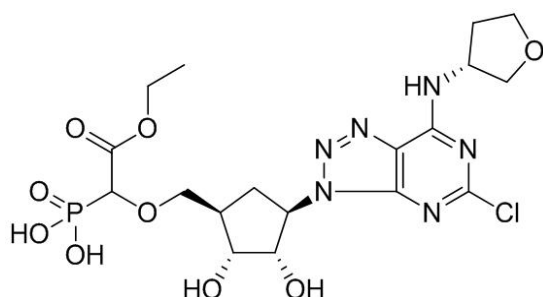
($M+H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) : 5.13 (m, 1H), 4.94 - 4.65 (m, 4H), 4.58 (m, 1H) 4.36 - 4.16 (m, 3H), 3.98 - 3.57 (m, 5H), 2.71 - 2.48 (m, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.41 - 1.25 (m, 4H), 0.92 (m, 1H)。

【0568】

実施例90 : (1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

【化171】

10



標題化合物を実施例77に記載の方法によって合成した。ステップ5において(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミンを利用した。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

20

【0569】

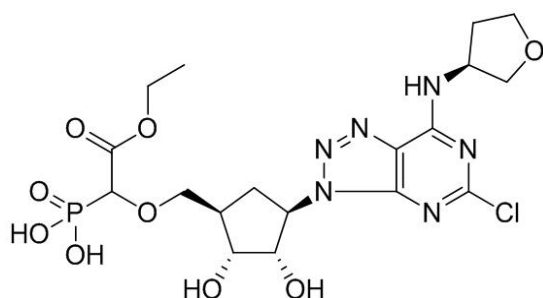
実施例90 : LCMS方法2 : t_R = 1.17分、537.2及び539.2 ($M+H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) : 5.13 (m, 1H), 4.96 - 4.60 (m, 6H), 4.27 - 3.67 (m, 6H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 5H)。

【0570】

実施例91 : (1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸

30

【化172】



40

標題化合物を実施例77に記載の方法によって合成した。ステップ5において(R) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミンを利用した。最終化合物をRP HPLC方法Aによって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0571】

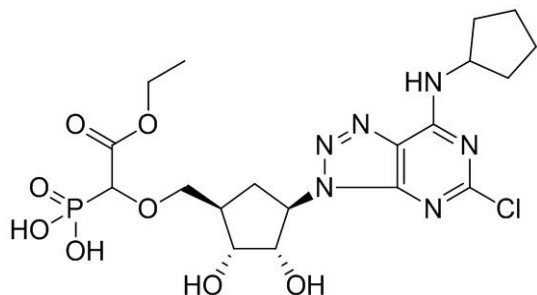
実施例91 : LCMS方法2 : t_R = 1.14分、 m/z = 537.2及び539.2 ($M+H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) : (ppm) 5.14 (m, 1H), 4.96 - 4.79 (m, 6H), 4.61 - 4.16 (m, 6H), 2.53 - 1.98 (m, 4H), 1.41 - 1.27 (m, 4H)。

【0572】

実施例92 : (1 - ((1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - (5 - クロロ - 7 - (シクロ

50

ペンチルアミノ) - 3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メトキシ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ホスホン酸
【化 1 7 3】



10

標題化合物を実施例 77 に記載の方法によって合成した。ステップ 5 においてシクロペンチルアミンを利用した。最終化合物を R P H P L C 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0 5 7 3】

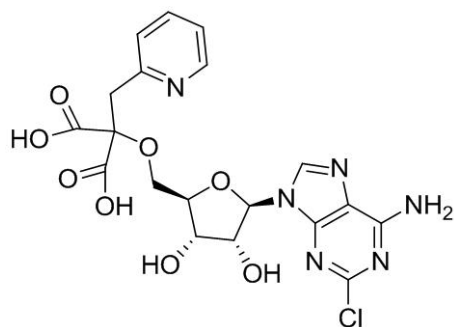
実施例 92 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 535.2$ 及び 537.2 ($M+H^+$)。 1H NMR (CD_3OD) : 5.12 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), $4.38 - 4.16$ (m, 5H), $3.81 - 3.63$ (m, 2H), 2.50 (m, 1H), $2.18 - 2.00$ (m, 2H), $1.80 - 1.65$ (m, 7H), $1.32 - 1.27$ (m, 4H)。

20

【0 5 7 4】

実施例 93 : 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 , 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 - 2 - イルメチル) マロン酸

【化 1 7 4】



30

標題化合物を実施例 2 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 2 - ピリジルメチルプロミドを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを利用した。最終化合物を逆相 H P L C によって精製した。

【0 5 7 5】

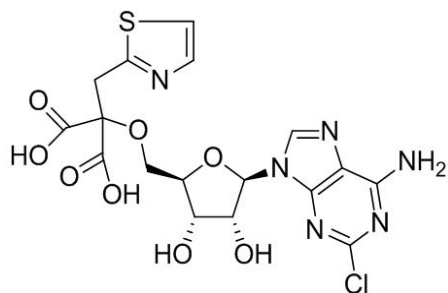
実施例 92 : L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 495.2$ 及び 497.2 ($M+H^+$)。 1H NMR (D_2O) : 8.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), $8.17 - 8.34$ (m, 1H), $8.06 - 8.12$ (m, 1H), $7.60 - 7.2$ (m, 3H), 5.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), $4.38 - 4.40$ (m, 1H), $3.91 - 3.93$ (m, 1H), $3.79 - 3.81$ (m, 1H), 3.68 (br. s., 2H), $3.28 - 3.31$ (m, 2H)。

40

【0 5 7 6】

実施例 94 : 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 , 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

【化 1 7 5】



標題化合物を実施例 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 2 - プロモ
メチルチアゾールを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを利用した。最終化合物を R
P H P L C 方法 A によって精製した。

10

【 0 5 7 7】

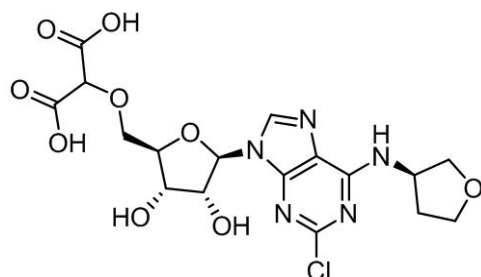
L C M S 方法 2 : $t_R = 1.17$ 分、 $m/z = 501.2$ 及び 503.2 ($M + H^+$)
。 1H N M R (M e O D) : 8.98 (s , 1 H) , 7.91 (d , 1 H , $J = 4.0$ H z) , 7.71 (d , 1 H , $J = 4.0$ H z) , 6.09 (d , 1 H , $J = 4.8$ H z) , $4.73 - 4.76$ (m , 1 H) , 4.44 (t , 1 H , $J = 4.0$ H z) , 4.35 (d , 1 H , $J = 4.0$ H z) , 4.13 (d , 1 H , $J = 10.0$ H z) , $4.01 - 4.04$ (m , 3 H) 。

【 0 5 7 8】

20

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

【化 1 7 6】



30

標題化合物を実施例 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 を割愛し、ステップ
4 において (R) - アミノテトラヒドロフランを利用した。

【 0 5 7 9】

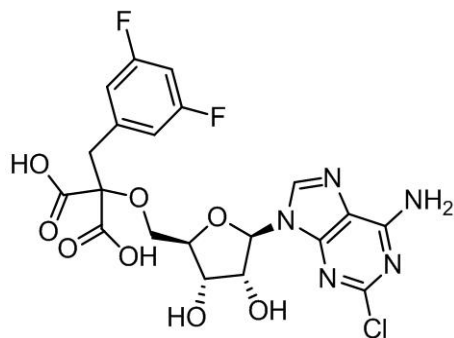
1H N M R (M e O H - d_4) : 8.71 (s , 1 H) , $6.06 - 6.09$ (d , $J = 5.6$ H z , 1 H) , $4.74 - 4.76$ (m , 1 H) , $4.65 - 4.70$ (s , 2 H) , $4.40 - 4.50$ (m , 1 H) , $4.20 - 4.30$ (m , 1 H) , $4.01 - 4.05$ (m , 2 H) , $3.75 - 3.95$ (m , 4 H) , $2.35 - 2.44$ (m , 1 H) , $2.01 - 2.08$ (m , 1 H) 。 L C M S 方法 2 : $t_R = 0.855$ 分、
 $m/z = 474.1$ [$M + H$] $^+$ 。

40

【 0 5 8 0】

実施例 9 6 : 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 , 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 , 5 - ジフルオロベンジル) マロン酸

【化 177】



10

標題化合物を実施例 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 2 において 3, 5 - ジフルオロプロモメチルベンゼンを用いた。ステップ 3 においてアンモニアを利用した。最終化合物を RP - HPLC 方法 A によって精製した。

【0581】

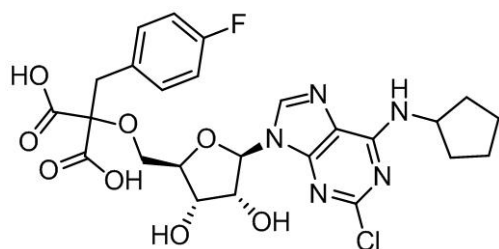
$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): 8.68 (s, 1H), 6.69 - 6.83 (m, 3H), 5.97 - 5.98 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 2H), 3.83 - 3.96 (m, 2H), 3.42 (s, 2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -112.133。LCMS 方法 2: $t_R = 1.024$ 分、MS (ESI) $m/z = 530.0$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0582】

20

実施例 97: 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, 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 - フルオロベンジル) マロン酸

【化 178】



30

標題化合物を実施例 2 に従って合成した。ステップ 3 において、MeI に代えて 4 - フルオロベンジルプロミドを用いた。ステップ 4 において、メチルアミンに代えてシクロペンチルアミンを用いた。最終化合物を RP - HPLC 方法 B によって精製した。

【0583】

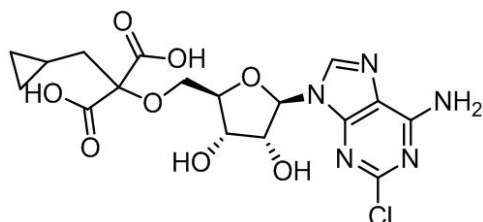
$^1\text{H NMR}$ (メタノール - d_4): 8.55 (s, 1H), 7.24 - 7.28 (dd, $J = 8.8, 5.6\text{ Hz}$, 2H), 6.99 - 7.04 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.09 - 6.11 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 4.76 - 4.78 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.43 - 4.46 (dd, $J = 4.8, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.26 - 4.27 (m, 1H), 3.90 - 3.91 (m, 1H), 3.81 - 3.84 (m, 1H), 3.33 - 3.34 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 6H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (MeOD 400 MHz ^1F): -118.593。LCMS 方法 2: $t_R = 1.055$ 分、 $m/z = 580.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

40

【0584】

実施例 98: 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) - 2 - (シクロプロピルメチル) マロン酸

【化 1 7 9】



標題化合物を実施例 2 に従って合成した。ステップ 3 において、Me I に代えてシクロプロピルメチルプロミドを用いた。ステップ 4 において、メチルアミンに代えてアンモニアのメタノール溶液を用いた。最終化合物を RP-HPLC 方法 B によって精製した。

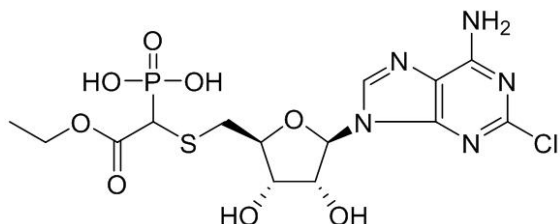
【0 5 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) : 8.56 (s, 1H), 7.32 (brs, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 6.09 - 6.11 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.76 - 4.79 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.44 - 4.47 (dd, $J = 5.2, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.83 - 3.84 (m, 1H), 3.32 - 3.34 (m, 2H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 1.68 - 1.70 (m, 4H), 1.53 - 1.55 (m, 2H), 1.28 - 1.33 (m, 2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (メタノール) : -117.483。 LCMS 方法 2 : $t_R = 1.163$ 分、 $m/z = 594.1$ [$M + H$] $^+$ 。

【0 5 8 6】

実施例 99 : (1 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 2 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)チオ) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル)ホスホン酸

【化 1 8 0】



出発物質 ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタンチオールを、((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールから、Pignotら、2000, Eur. J. Org. Chem., 3:549-555に記載の方法によって合成した。標題化合物をこのチオール中間体から実施例 1 に記載の方法によって合成した。最終化合物を逆相 HPLC 方法 A によって精製して、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【0 5 8 7】

実施例 99 (ジアステレオマーの混合物)。 LCMS 方法 3 : $t_R = 1.12$ 分、 $m/z = 483, 485$ ($M + H^+$)。

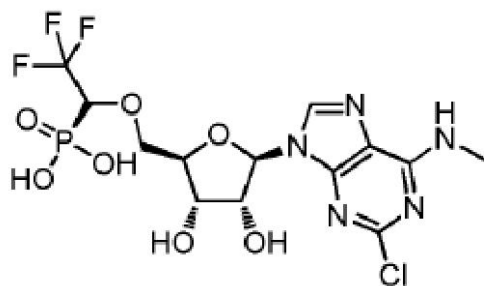
【0 5 8 8】

実施例 100 : ((R) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (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) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ホスホン酸

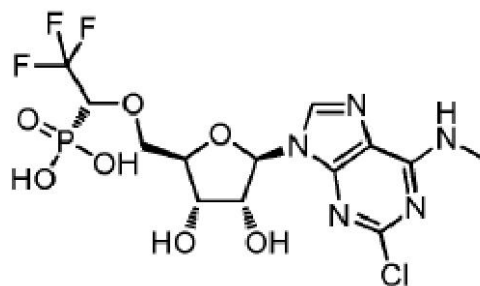
及び

実施例 100a : ((S) - 1 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (2 - クロロ - 6 - (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) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ホスホン酸

【化 1 8 1】



実施例 100



実施例 100a

10

標題化合物を、(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール及び (1 - ジアゾ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ホスホン酸ジエチルから出発し、実施例 1 に記載の方法によって合成した。ステップ 3 において、アンモニアに代えてメチルアミンを利用した。最終化合物を RP HPLC 方法 B によって精製して、2 種のジアステレオマーを分離した。最初に溶離した異性体が実施例 100 であり、2 番目に溶離した異性体が実施例 100a であった。

【0589】

実施例 100 : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.22$ 分、 $m/z = 478, 480$ ($M + H^+$)。 20

【0590】

実施例 100a : LCMS 方法 3 : $t_R = 1.28$ 分、 $m/z = 478, 480$ ($M + H^+$)。

【0591】

生物学的アッセイ

CD73 の 5' - ヌクレオチダーゼ活性の阻害 (アッセイ 1)

本発明の化合物を、CD73 の酵素活性を阻害する能力について試験した。被験化合物を DMSO に溶解し (50 × 最終濃度)、3.2 μL のこの溶液を 96 穴のポリスチレンプレートに添加した。これらのウェルに、アッセイ緩衝液 (25 mM トリス - HCl、pH 7.4、0.005 % Brij - 35) 中の 100 μL のヒト CD73 (R&D システムズ社、カタログ番号 5795 - EN - 010) 及び 57 μL のシチジン - 5' - モノリン酸 (CMP) 溶液を添加して、4 ng/mL の CD73 及び 50 μM の CMP のアッセイにおける最終濃度を得た。このアッセイ混合物を室温で 20 分間インキュベートした。10 mL の 2 M H_2SO_4 、2.5 mL の 15 % モリブデン酸アンモニウム及び 0.2 mL の 11 % Tween - 20 を混合することによって調製したマラカイトグリーン試薬を 40 μL 添加することによって反応を停止させた。この混合物を室温で 10 分間激しく攪拌し、620 nm における吸光度をマイクロプレート分光光度計で測定した。パーセント表記での阻害値は、アッセイウィンドウ (阻害されていない対照と、5 μM のアデノシン 5' - (2, 6 - メチレン) ニリン酸 (APCP) (シグマ・アルドリッチ社、カタログ番号 M3763) を含有する、完全に阻害された対照インキュベーション物との差分) によって規格化された、阻害されていない対照 (3.2 μL の DMSO でのインキュベーション物) とアッセイウェルとの光学濃度の差分として算出した。非線形 4 パラメータロジスティックモデル (XLFit ソフトウェア、IDBS 社) を用いて IC_{50} 値を導出したが、この IC_{50} 値は用量 - 応答曲線上の変曲点に相当する。 30 40

【0592】

U138 神経膠腫細胞におけるエクト - 5' - ヌクレオチダーゼ活性の阻害 (アッセイ 2)

細胞ベースのアッセイにおける、本発明の化合物の CD73 の酵素活性を阻害する能力を、その表面上で CD73 を発現する U138 神経膠腫細胞を用いて実証した。U138 50

細胞はアメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) (バージニア州マナサス) から入手し、完全増殖培地 (DMEM、10% FBS、1 mM L-グルタミン、100 U ペニシリン - ストレプトマイシン) 中、37℃、5% CO₂ で培養した。実験日の前日に、細胞を、100 µL の完全培地中、2,500 細胞 / ウェルで 96 穴プレートに播種した。細胞を 200 µL のアッセイ緩衝液 (20 mM HEPES、pH 7.4、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.3 mM CaCl₂、4.2 mM NaHCO₃、1 mg / ml グルコース) で 2 回洗浄して、残存する無機リン酸を除去した。洗浄後において、アッセイは、200 µL のアッセイ緩衝液の総容量中に、被験化合物の段階希釈物及び 50 µM のシチジン - 5' - モノリン酸 (CMP) を含有し、最終的な DMSO 濃度は 0.1% であった。37℃、5% CO₂ で 2 時間後、100 µL の上清を細胞から取り出し、無機リン酸の濃度を、マラカイトグリーン試薬を用いて測定した。被験化合物に関する IC₅₀ 値を、XLFit (IDBS 社) を用いて、データの非線形回帰による当て嵌めから求めた。各実験において、アデノシン - (- メチレン) - ニリン酸 (APCP) を標準として用い、APCP に関する一般的な IC₅₀ 値は 12 ~ 25 nM の範囲であった。

【0593】

アッセイ 1 及び 2 の結果を表 1 に示す (+ は > 1000 nM を意味し、++ は 100 nM ~ 1000 nM を意味し、+++ は < 100 nM を意味する。)。

【表 7 - 1】

表 1

実施例番号	アッセイ 1	アッセイ 2
1、異性体 1	+++	+++
1、異性体 2	++	++
2	++	++
3	+++	++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+	
9	+++	++
9 a	++	++
10	++	++
10 a	+	
11	+++	++
11 a	++	+
12	+++	++
12 a	+	
13	+++	++
13 a	+	
14	+++	+++
14 a	++	++
15	+++	+++
15 a	++	++
16	+++	+++
16 a	++	+

10

20

30

40

【表 7 - 2】

1 7	+++	+++
1 7 a	++	+++
1 8	+++	++
1 8 a	++	+++
1 9	+++	+++
1 9 a	++	++
2 0	+++	++
2 1	+++	++
2 1 a	++	+
2 2	+++	+++
2 2 a	++	++
2 3	+++	+++
2 3 a	++	++
2 4	+++	+++
2 4 a	++	++
2 5	+++	+++
2 5 a	+++	+++
2 6	+++	+++
2 6 a	++	++
2 7	+++	++
2 7 a	++	++
2 8	+++	+++
2 8 a	++	+
2 9	+++	+++
2 9 a	++	++
3 0	++	+
3 0 a	+	

10

20

30

40

【表 7 - 3】

3 1	+	
3 2	+	
3 3	++	++
3 3 a	++	+
3 4	+++	++
3 4 a	+++	+++
3 5	+	
3 6	+++	++
3 6 a	++	+
3 7	+++	++
3 7 a	+	
3 8	++	+
3 9	+++	++
3 9 a	+	+
4 0	+++	++
4 0 a	+++	
4 1	++	+
4 1 a	+	
4 2	+++	++
4 2 a	+	
4 3	++	+
4 4	+	+
4 5	+++	+++
4 5 a	++	++
4 6	++	++
4 6 a	+	
4 7	+++	+++

10

20

30

40

【表 7 - 4】

4 8	+++	+++
4 9	+++	++
4 9 a	++	+
5 0	++	+
5 0 a	+	
5 1	++	+
5 1 a	++	+
5 1 b	+	
5 2	+++	++
5 2 a	++	+
5 3	+++	++
5 3 a	+	+
5 4	+++	+++
5 4 a	++	+
5 4 b	+++	++
5 5	+	
5 5 a	+	
5 6	+	
5 7	+	
5 7 a	+	
5 8	+++	++
5 9	+++	++
5 9 a	+++	++
5 9 b	+++	++
6 0	+	
6 0 a	+	

10

20

30

40

【表 7 - 5】

6 1	+++	+++
6 1 a	+++	+++
6 2	+++	++
6 3	+++	++
6 4	+	
6 5	++	++
6 6	++	+
6 7	++	+
6 8	+++	++
6 9	++	+
6 9 a	++	+
7 0	++	+
7 0 a	+	
7 1	+	
7 2	++	+
7 2 a	+	
7 3	+++	++
7 3 a	+	
7 4	+	
7 5	+	
7 6	+++	+++
7 6 a	++	++
7 7	+++	++
7 7 a	+++	++
7 8	+++	++
7 8 a	++	+

10

20

30

40

【表 7 - 6】

7 9	++	+
7 9 a	++	
8 0	+	
8 0 a	+	
8 1	+	
8 1 a	+	
8 2	+++	++
8 2 a	+++	++
8 3	++	+
8 4	+++	+++
8 5	+++	+++
8 6	+++	++
8 7	+++	++
8 7 a	+	
8 8	+++	+++
8 9	+++	+++
9 0	+++	+++
9 1	+++	+++
9 2	+++	+++
9 3	+++	+++
9 4	+++	+++
9 5	+++	++
9 6	+++	+++
9 7	++	++
9 8	+++	+++
9 9	++	++
1 0 0	++	+++
1 0 0 a	+++	+++

10

20

30

40

【 0 5 9 4 】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を説明してきたが、本発明者らの基本的な実施例を、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するように変更し得ることは明らかである。従って、本発明の範囲は、例として示されてきた特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解されよう。

【 0 5 9 5 】

本出願を通じて引用される、（参考文献、登録特許、公開特許出願、及び同時係属中の

50

特許出願を含む)全ての参考文献の内容は、本明細書により、それらの全てが参照によって明示的に、本明細書に組み込まれる。別段に定義されない限りにおいて、本明細書で用いられる全ての技術用語及び科学用語には、当業者に一般的に知られている意味が与えられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 サルバシオン・カカティアン

アメリカ合衆国 1 9 4 2 8 ペンシルベニア州コンショホッケン、フロント・ストリート 1 6 9 番

(72)発明者 デイビッド・エイ・クレアモン

アメリカ合衆国 1 9 0 0 2 ペンシルベニア州メイプル・グレン、エイデン・レア・ロード 1 5 0 8 番

(72)発明者 ジア・ランチィ

アメリカ合衆国 1 9 0 4 4 ペンシルベニア州ホーシャム、ビーバー・ヒル・ロード 2 2 番

(72)発明者 エンジェル・モラレス - ラモス

アメリカ合衆国 1 9 4 2 2 ペンシルベニア州ブルー・ベル、シルバン・ドライブ 1 5 4 9 番

(72)発明者 スレシュ・ビー・シン

アメリカ合衆国 0 8 8 2 4 ニュージャージー州ケンドール・パーク、アダムス・ロード 4 番

(72)発明者 シャンカール・ベンカトラマン

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州ランズデイル、カントリー・レイン 1 1 4 番

(72)発明者 シュイ・ジェンロン

アメリカ合衆国 1 8 9 1 4 ペンシルベニア州チャルフォント、ライディング・コート 3 2 2 4 番

(72)発明者 ヤジュン・ジェン

アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、ジフィン・コート 6 0 5 番

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 5 1 9 5 (WO, A 1)

国際公開第 0 3 / 0 7 4 0 8 3 (WO, A 1)

Journal of Organic Chemistry, 2 0 1 1 年, Vol.76, pp.105-126

Tetrahedron, 2 0 1 2 年, Vol.68, pp.1894-1909

Origins of Life and Evolution of Biospheres, 2 0 0 6 年, Vol.36, pp.39-63

Glycoconjugate Journal, 2 0 0 6 年, Vol.23, pp.371-375

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H

A 6 1 K

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