

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年3月18日(2010.3.18)

【公表番号】特表2009-528986(P2009-528986A)

【公表日】平成21年8月13日(2009.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2009-032

【出願番号】特願2008-553310(P2008-553310)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 H 19/14 (2006.01)

C 0 7 H 19/173 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 K 31/7064 (2006.01)

C 0 7 D 303/06 (2006.01)

C 0 7 D 493/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

C 0 7 C 35/06 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/519

C 0 7 H 19/14 C S P

C 0 7 H 19/173

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 K 31/7064

C 0 7 D 303/06

C 0 7 D 493/04 1 0 6 C

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 9/14

C 0 7 C 35/06

【手続補正書】

【提出日】平成22年1月29日(2010.1.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

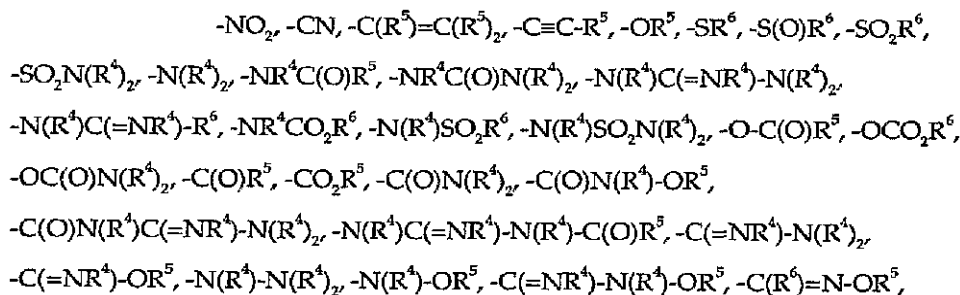
(I)

環 A は、

および A-vii

R^g は、水素、ハロ、

【化 3】



または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、

各 R^h は独立して、水素、ハロ、 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SR}^6$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^j は、水素、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または任意に置換された脂肪族、アリール、あるいはヘテロアリール基であり、

R^k は、水素、ハロ、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^m は、水素、フルオロ、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^n は、水素、フルオロ、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

各 R^4 は独立して、水素、または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル基であるか；あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R^4 は、該窒素原子と一緒に、該窒素原子に加え、N、O、および S から独立して選択される 0 から 2 つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 員から 8 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{4x} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または C_{6-10} ar (C_{1-4}) アルキルであり、該 C_{6-10} ar (C_{1-4}) アルキルのアリール部分は任意に置換され、

R^{4y} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{6-10} ar (C_{1-4}) アルキル、または任意に置換された 5 員から 6 員のアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル環であり、該 C_{6-10} ar (C_{1-4}) アルキルのアリール部分は任意に置換され、あるいは

R^{4x} および R^{4y} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、該窒素原子に加え、N、O、および S から独立して選択される 0 から 2 つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 員から 8 員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^5 は独立して、水素または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル基であり、

各 R^{5x} は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールあるいは C_{6-10} ar (C_{1-4}) アルキルであり、

各 R^6 は独立して、任意に置換された脂肪族、アリール、またはヘテロアリール基であり、

m は、1、2、または 3 であり、

ここで、

任意に置換されたアリールの各記載について、該アリール基は、置換される場合、不飽和炭素原子上に、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}$

$(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^*$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-P(O)(R^*)_2$ 、 $-P(O)(OR^*)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^*$ 、および $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基を含み；

任意に置換されたヘテロアリールの各記載について、該ヘテロアリール基は、置換される場合、不飽和炭素原子上の場合、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C\equiv C-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^0$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-O-CO_2R^*$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-O-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^*$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-P(O)(R^*)_2$ 、 $-P(O)(OR^*)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^*$ 、および $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ から独立して選択され、そして置換可能な窒素原子上の場合、 $-R^*$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-SO_2N(R^*)_2$ 、 $-C(=S)N(R^*)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 、および $-NR^*SO_2R^*$ から独立して選択される1つ以上の置換基を含み；

任意に置換されたヘテロシクリルの各記載について、該ヘテロシクリル基は、置換される場合、不飽和炭素原子上の場合、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C\equiv C-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^0$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-O-CO_2R^*$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-O-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^*$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-P(O)(R^*)_2$ 、 $-P(O)(OR^*)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^*$ 、および $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^+)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^0$ 、 $=N-NHSO_2R^0$ 、および $=N-R^*$ から独立して選択され、そして置換可能な窒素原子上の場合、 $-R^*$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-SO_2N(R^*)_2$ 、 $-C(=S)N(R^*)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^*)_2$ 、および $-NR^*SO_2R^*$ から独立して選択される1つ以上の置換基を含み；

任意に置換された脂肪族の各記載について、該脂肪族基は、置換される場合、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C\equiv C-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^0$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-O-CO_2R^*$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-O-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^*$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-P(O)(R^*)_2$ 、 $-P(O)(OR^*)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^*$ 、および $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^+)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^0$ 、 $=N-NHSO_2R^0$ 、および $=N-R^*$ から独立して選択される1つ以上の置換基を含み；

ここで、各 R^0 は、独立して脂肪族基またはアリール基であり；

各 R^+ は、独立して、水素または脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^+ が、該窒素原子と一緒になっ

て、窒素原子のほかにN、O、およびSから選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、5員から8員の芳香族または非芳香族環を形成し；

各R^{*}は、独立して、水素または脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である、

化合物。

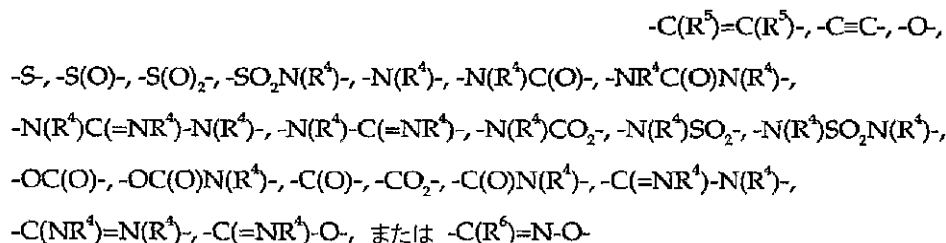
【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、式中、

R^gは、水素、C₁ - 6 脂肪族、C₁ - 6 フルオロ脂肪族、ハロ、-R^{1g}、-R^{2g}、-T¹-R^{1g}、-T¹-R^{2g}、-V¹-T¹-R^{1g}、または-V¹-T¹-R^{2g}であり、

T¹は、0から2つの独立して選択されるR^{3a}またはR^{3b}で置換されたC₁ - 6 アルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、任意に

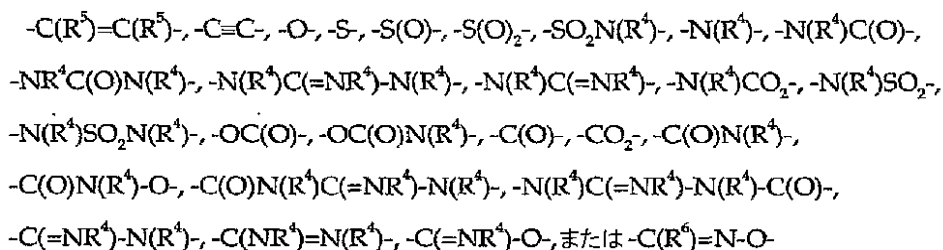
【化7】



により分断され、そして該T¹またはその部分は、任意に3員から7員の環の一部を形成し、

V¹は、

【化8】

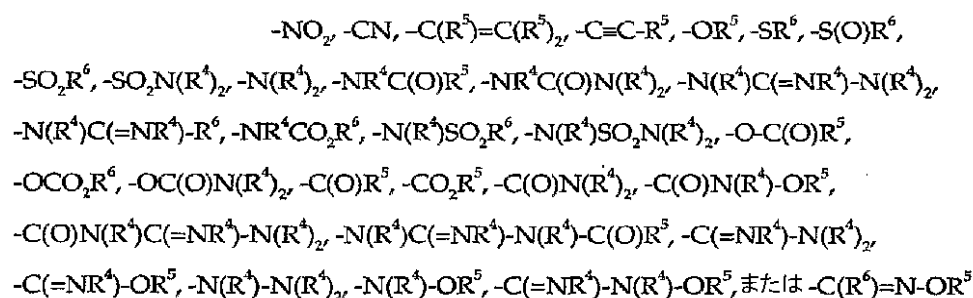


であり、

各R^{1g}は独立して、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または環式脂肪族環であり、

R^{2g}は独立して、

【化9】



であり、

各R^{3a}は独立して、-F、-OH、-O(C₁ - 4 アルキル)、-CN、-N(R⁴)₂、-C(O)(C₁ - 4 アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁ - 4 アルキル)、-C(O)NH₂、および-C(O)NH(C₁ - 4 アルキル)からなる群より選択され、

各 R^{3b} は独立して、 R^{3a} または R^7 で任意に置換された C_{1-3} 脂肪族であるか、または同一炭素原子の2つの置換基 R^{3b} は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、3員から6員の環式脂肪族環を形成し、

各 R^7 は独立して、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール環である、化合物。

【請求項3】

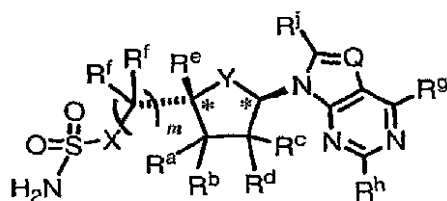
請求項1に記載の化合物であって、以下の

- (a) Xは-O-である、
- (b) Yは、-O-または-CH₂-である、
- (c) R^a は、-OHである、
- (d) R^b および R^d は、それぞれ独立して、水素、フルオロ、または C_{1-4} 脂肪族である、
- (e) R^c は、水素、フルオロ、または-OR⁵である、
- (f) R^e および $R^{e'}$ は、それぞれ水素である、
- (g) 各 R^f は、水素である、
- (h) 各 R^h は、水素である、
- (i) R^j は、水素または C_{1-4} 脂肪族である、
- (j) R^k は、水素、ハロ、または C_{1-4} 脂肪族である、
- (k) mは、1である、および
- (l) 星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、絶対立体化学を示すという特性のうちの1つ以上を特徴とする、化合物。

【請求項4】

式 (III)

【化10】



(III)

を特徴とする、請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、Qは、=N-または=C(R^k)-である、化合物。

【請求項5】

請求項4に記載の化合物であって、

- R^g は、 $-V^1-T^1-R^{1g}$ 、 $-V^1-R^{1g}$ 、 $-T^1-R^{1g}$ 、または $-T^1-V^1-R^{1g}$ であり、
- V^1 は、 $-C(R^5)=C(R^5)$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ であり、
- T^1 は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族および C_{1-4} フルオロ脂肪族から独立して選択される1つまたは2つの基で任意に置換された C_{1-4} アルキレン鎖であり、
- R^{1g} は、任意に置換された一環または二環アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または環式脂肪族基である、化合物。

【請求項6】

式 (V)

[illegible]

(V)

【化 1 2】

$$-\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5), -\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5, -\text{OR}^5, -\text{SR}^6, -\text{S}(\text{O})\text{R}^6,$$
$$-\text{SO}_2\text{R}^6, -\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_{2r}, -\text{N}(\text{R}^4)_{2r}, -\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5, -\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_{2r}, -\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_{2r}$$
$$-N(R^4)C(=NR^4)-R^6, -NR^4CO_2R^6, -N(R^4)SO_2R^6, -N(R^4)SO_2N(R^4), -O-C(O)R^5,$$
$$-\text{OCO}_2\text{R}^6, -\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4), -\text{C}(\text{O})\text{R}^5, -\text{CO}_2\text{R}^5, -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4), -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5,$$
$$-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4), -N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5, -C(=NR^4)-N(R^4),$$
$$-C(=NR^4)-OR^5, -C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5, -C(R^6)=N-OR^5,$$

または任意に置換された脂肪族、あるいは任意に置換されたアリール、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリール基であるか；あるいは同一飽和環炭素原子上の2つのR^oは、該炭素原子と一緒に、任意に置換された3員から8員のスピロ環式環式脂肪族あるいはヘテロシクリル環を形成するか；あるいは2つの隣接するR^oは、介在環原子と一緒に、O、N、およびSからなる群より選択される0から3つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員の縮合芳香族環または非芳香族環を形成し、

各 R^{80} は独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、ならびに $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族あるいは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

R^{4x} は、水素、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ フルオロアルキル、または C₆₋₁₀ ar (C₁₋₄) アルキルであり、該 C₆₋₁₀ ar (C₁₋₄) アルキルのアリール部分は任意に置換され、

R^{4y} は、水素、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ フルオロアルキル、C₆₋₁₀ ar (C₁₋₄) アルキル、または任意に置換された 5 員から 6 員のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環であり、該 C₆₋₁₀ ar (C₁₋₄) アルキルのアリール部分は任意に置換され、あるいは

$R^{4 \times}$ および $\overline{R^{4 \times}}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し；そして各 $R^{5 \times}$ は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールもしくは $C_{6-10} ar(C_{1-4})$ アルキルである、化合物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物であって、

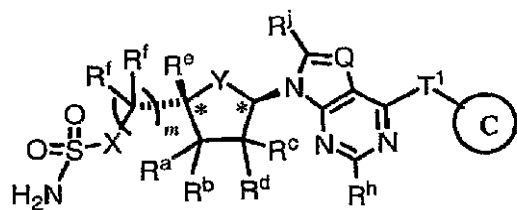
T^1 は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族および C_{1-4} フルオロ脂肪族から独立して選択される 1 つまたは 2 つの基で任意に置換された C_{1-2} アルキレン鎖であり、

環 C は、 C_{3-6} 環式脂肪族、フェニル、オキサゾリル、またはイソオキサゾリル環であり、いずれも 0 から 2 つの R^8 で置換され、そして任意に置換されたベンゼン、ジオキソラン、またはジオキサン環と任意に縮合する、化合物。

【請求項 8】

式 (VI)

【化 13】



(VI)

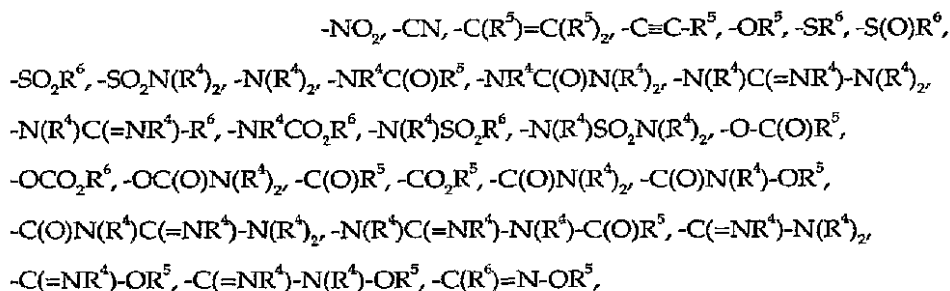
を特徴とする、請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、

T^1 は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族および C_{1-4} フルオロ脂肪族から独立して選択される 1 つまたは 2 つの基で任意に置換された C_{1-4} アルキレン鎖であり、

環 C は、3 員から 8 員のヘテロシクリルあるいは環式脂肪族環であるか；あるいは 5 員から 6 員のアリールあるいはヘテロアリール環であり、いずれの環も、0 から 2 つの R^8 および 0 から 2 つの R^8 で置換され、

各 R^8 は独立して、ハロ、

【化 14】



または任意に置換された脂肪族、あるいは任意に置換されたアリール、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリール基であるか；あるいは同一飽和環炭素原子上の 2 つの R^8 は、該炭素原子と一緒に、任意に置換された 3 員から 8 員のスピロ環式環式脂肪族あるいはヘテロシクリル環を形成するか；あるいは 2 つの隣接する R^8 は、介在環原子と一緒に、O、N、および S からなる群より選択される 0 から 3 つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された 4 員から 8 員の縮合芳香または非芳香環を形成し、

各 R^8 は独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、ならびに $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族あるいは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

R^{4x} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルであり、該 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルのアリール部分は任意に置換され、

R^{4y} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキル、または任意に置換された 5 員から 6 員のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環であり、該 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルのアリール部分は任意に置換され、あるいは

$R^{4 \times}$ および $R^{4 \vee}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し；そして各 $R^{5 \times}$ は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールもしくは $C_{6-10} ar(C_{1-4})$ アルキルである、化合物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物であって、式中、

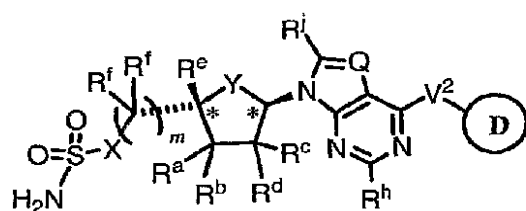
T¹は、フルオロ、C₁ - 4 脂肪族およびC₁ - 4 フルオロ脂肪族から独立して選択される1つまたは2つの基で任意に置換されたC₁ - 2 アルキレン鎖であり、

環 C は、0 から 2 つの R⁸⁰ で置換されたフェニルであり、任意に置換されたベンゼン、ジオキソラン、またはジオキサン環と任意に縮合する、化合物。

【請求項 10】

式 (V I I)

【化 1 5】



(VII)

を特徴とする、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、

V^2 は、 $-N(R^8)-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、

R⁸ は、水素または C₁ - 4 脂肪族であり、

環 D は、任意に置換された アリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または環式脂肪族環である、化合物。

【請求項 1 1】

請求項 10 に記載の化合物であって、環 D は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズフラニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、ビスクロヘプタニル、およびビスクロオクタニルからなる群より選択される、化合物。

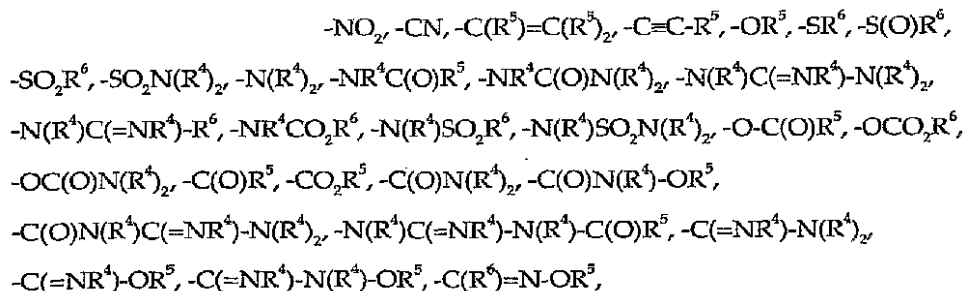
【請求項 1 2】

請求項 11 に記載の化合物であって、式中、

環 D の各置換可能な飽和環炭素原子は、非置換であるか、または $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ もしくは $-R^p$ で置換され、

環 D の各置換可能な不飽和環炭素原子は、非置換であるか、または $-R^P$ で置換され、
環 D の各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、または $-R^9P$ で置換され、
各 R^P は独立して、ハロ、

【化 1 6】



または任意に置換された脂肪族、もしくは任意に置換されたアリール、ヘテロシクリル、
もしくはヘテロアリール基であるか；あるいは同一飽和炭素原子上の 2 つの R^P は、それ
らが結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された 3 員から 6 員のスピロ環式
環式脂肪族環を形成し、

各 R^9P は独立して、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または R^3 もしくは R^7 で任意に置換された C_{1-4}
脂肪族である、化合物。

【請求項 13】

請求項 11 に記載の化合物であって、式中、

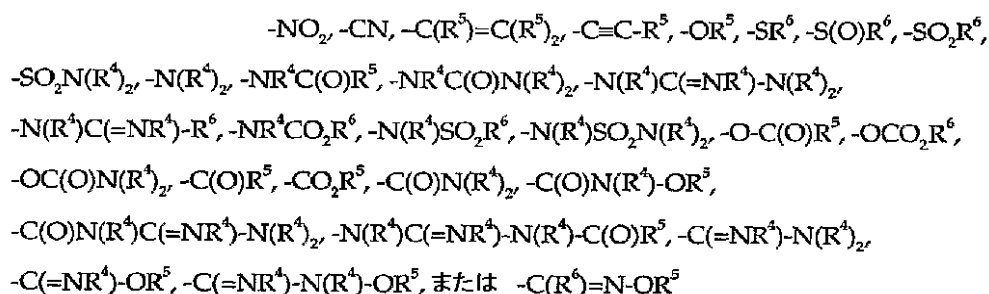
各 R^P は独立して、ハロ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} フルオロ脂肪族、 $-R^{1P}$ 、 $-R^{2P}$ 、 $-T^2-R^{1P}$ 、および $-T^2-R^{2P}$ からなる群より選択されるか；あるいは同
一の飽和炭素原子上の 2 つの R^P は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、任
意に置換された 3 員から 6 員のスピロ環式環式脂肪族環を形成し、

T^2 は、 R^{3a} または R^{3b} で任意に置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、

各 R^{1P} は独立して、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシク
リル基であり、

各 R^{2P} は独立して、

【化 1 7】



である、化合物。

【請求項 14】

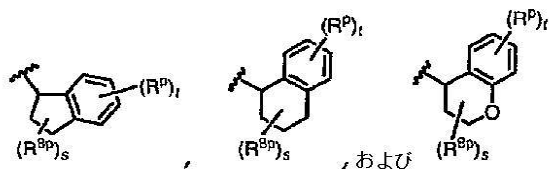
環 D は、任意に置換されたインダニル、テトラヒドロナフチル、またはクロマニルである
、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の化合物であって、式中、

V^2 は、 $-N(R^8)-$ であり、環 D は、

【化 18】



からなる群より選択され、

各 R^P は独立して、ハロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

各 R^{8P} は独立して、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、ならびに $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族であり、ただし、 R^{8P} が環酸素原子と隣接する場合、 $-OR^{5x}$ または $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 以外であり、さらに 2 つの R^{8P} が同一炭素原子に結合している場合、1 つはフルオロ、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、および $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族あるいは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択されなければならない、

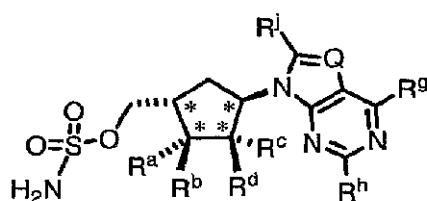
s は、0、1、または 2 であり、

t は、0、1、または 2 である、化合物。

【請求項 16】

式 (VIII)

【化 19】



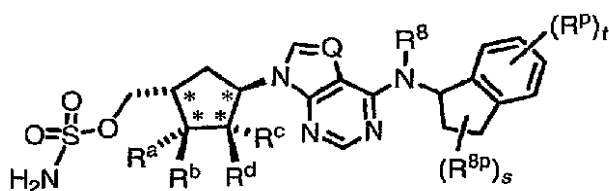
(VIII)

を特徴とする、請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、絶対立体化学を示す、化合物。

【請求項 17】

式 (VIIIa)

【化 20】



(VIIIa)

を特徴とする、請求項 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、

R^a は、 $-OH$ であり、

R^b および R^d は、それぞれ独立して、水素、フルオロ、または C_{1-4} 脂肪族であり、

R^c は、水素、フルオロ、または $-OR^{5x}$ であり、

R^8 は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、

各 R^p は独立して、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、ならびに $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族あるいは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

各 R^{8p} は独立して、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、ならびに $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族であり、ただし、2つの R^{8p} が同一炭素原子に結合している場合、1つはフルオロ、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、および $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族あるいは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択されなければならない；あるいは同一炭素原子上の2つの R^{8p} は、一緒になって $=O$ あるいは $=C(R^{5x})_2$ を形成し、

R^{4x} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルであり、該 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルのアリール部分は任意に置換され、

R^{4y} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキル、または任意に置換された5員から6員のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環であり、該 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルのアリール部分は任意に置換され、あるいは

R^{4x} および R^{4y} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^{5x} は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールもしくは $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルであり、

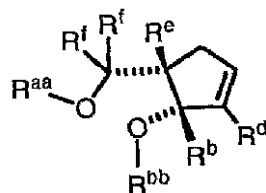
s は、0、1、または2であり、

t は、0、1、または2である、化合物。

【請求項18】

式 (IX)

【化21】



(IX)

の化合物であって、式中、

描かれる立体化学構造は、絶対立体化学を示し、

R^b は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

R^d は、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

R^e は、水素、または C_{1-4} 脂肪族であるか、あるいは R^e は、1つの R^f および前記介在炭素原子と一緒にあって、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

各 R^f は独立して、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であるか；あるいは2つの R^f は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3員から6員の炭素環を形成するか；あるいは1つの R^f は、 R^e および介在炭素原子と一緒に

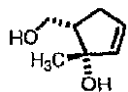
になって、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

R^{aa} および R^{bb} は、それぞれ独立して、水素またはヒドロキシル保護基であるか；あるいは R^{aa} および R^{bb} は、一緒になって環状ジオール保護基を形成する、化合物。

【請求項 19】

式

【化 22】

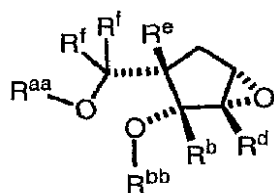


で示される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

式 (X)

【化 23】



(X)

の化合物であって、式中、

描かれる立体化学構造は、絶対立体化学を示し、

R^b は、水素であり、

R^d は、水素であり、

R^e は、水素、または C_{1-4} 脂肪族である、あるいは R^e は、1つの R^f および前記介在炭素原子と一緒に、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

各 R^f は独立して、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であるか；あるいは2つの R^f は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3員から6員の炭素環を形成するか；あるいは1つの R^f は、 R^e および介在炭素原子と一緒に、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

R^{aa} は、水素またはヒドロキシル保護基であり、

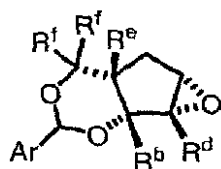
R^{bb} は、水素またはヒドロキシル保護基であり、または

R^{aa} および R^{bb} は、一緒になって環状ジオール保護基を形成する、化合物。

【請求項 21】

式 (Xa)

【化 24】

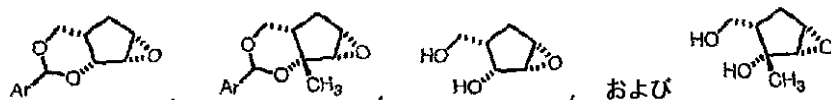


(Xa)

を特徴とする、請求項 20 に記載の化合物であって、式中、Ar は、任意に置換されたアリール基である、化合物。

【請求項 22】

【化 25】

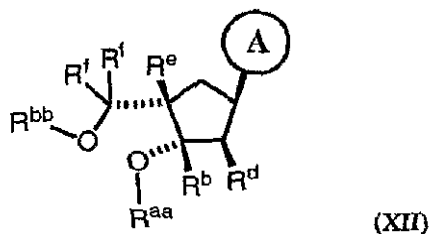
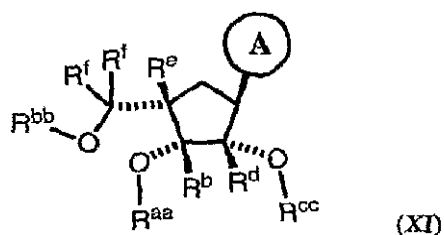


からなる群より選択される、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

式 (XI) または式 (XII) の化合物であって、

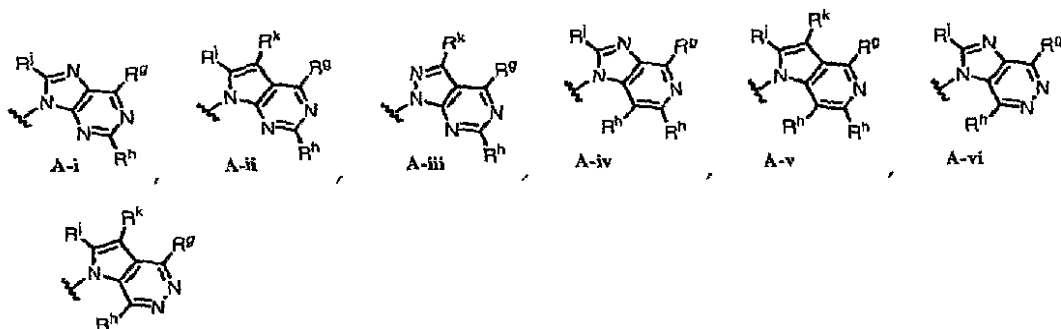
【化 26】



式中、

描かれている立体化学構造は、絶対立体化学を示し、環 A は、

【化 27】



および A-vii

からなる群より選択され、

環 A の 1 つの環窒素原子は、任意に酸化され、

R^b は、水素であり、

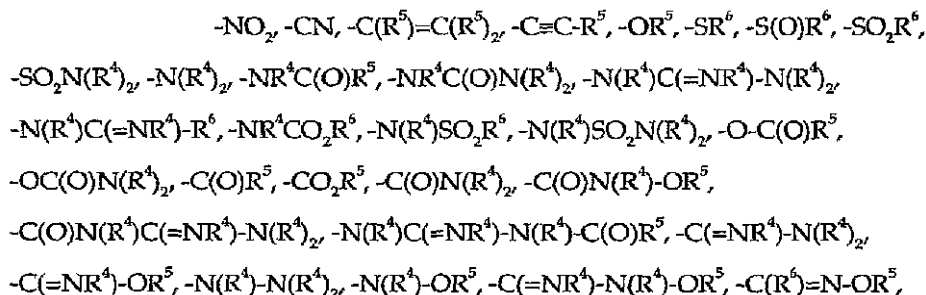
R^d は、水素であり、

R^e は、水素、または C_{1-4} 脂肪族であるか；あるいは R^e は、1 つの R^f および介在炭素原子と一緒に、3 員から 6 員のスピロ環式環を形成し、

各 R^f は独立して、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であるか；あるいは 2 つの R^f は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 員から 6 員の炭素環を形成するか；あるいは 1 つの R^f は、 R^e および介在炭素原子と一緒に、3 員から 6 員のスピロ環式環を形成し、

R^g は、水素、ハロ、

【化 28】



または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであり、

各 R^h は独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^j は、水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された脂肪族、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R^k は、水素、ハロ、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^{aa} は、水素またはヒドロキシル保護基であり、

R^{bb} は、水素またはヒドロキシル保護基であり、

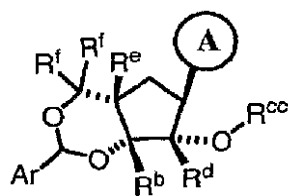
R^{cc} は、水素またはヒドロキシル保護基である、または

R^{aa} および R^{bb} は、一緒になって環状ジオール保護基を形成し、または

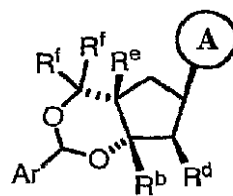
R^{aa} および R^{cc} は、一緒になって環状ジオール保護基を形成する、化合物。

【請求項 24】

式 (XIa) または式 (XIIa) を特徴とする、請求項 23 に記載の化合物であって、
【化 29】



(XIa)

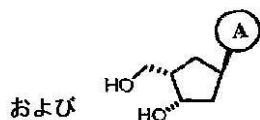
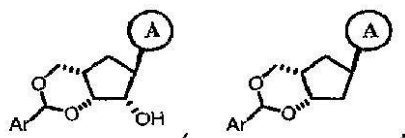


(XIIa)

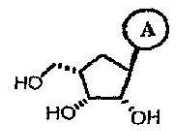
式中、Ar は、任意に置換されたアリール基である、化合物。

【請求項 25】

【化 30】



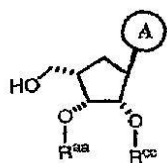
および



からなる群より選択される、請求項 23 に記載の化合物であって、式中、Ar は、任意に置換されたアリール基である、化合物。

【請求項 26】

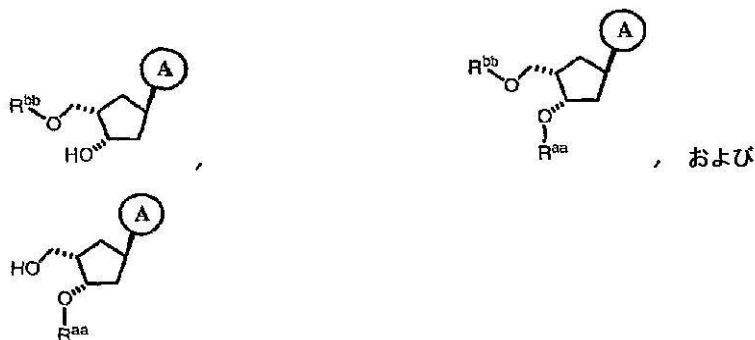
【化 31】



の構造を有する、請求項 23 に記載の化合物であって、 R^{aa} および R^{cc} は、それぞれ独立して、ヒドロキシル保護基であるか、または R^{aa} および R^{cc} は、一緒になって環状ジオール保護基を形成する、化合物。

【請求項 27】

【化 3 2】



からなる群より選択される、請求項 2 3 に記載の化合物であって、式中、 R^{aa} および R^{bb} は、それぞれ独立して、ヒドロキシル保護基である、化合物。

【請求項 2 8】

請求項 6 に記載の化合物であって、環 C が、 $C_3 - 6$ 環式脂肪族、フェニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはテトラヒドロピリミジニル環であり、それらのいずれも、0 から 2 つの R^o および 0 から 2 つの R^{8o} で置換される、化合物。

【請求項 2 9】

V^2 が $-N(R^8)-$ である、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、ここで、

X は、 $-O-$ であり、

Y は、 $-O-$ または $-CH_2-$ であり、

R^a は、 $-OH$ であり、

R^b および R^d は、それぞれ水素であり、

R^c は、水素または $-OH$ であり、

R^e は、水素であり、

R^f は、水素であり、

R^h は、水素であり、

R^j は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして

m は、1 である、

化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 5 に記載の化合物であって、ここで、

X は、 $-O-$ であり、

Y は、 $-O-$ または $-CH_2-$ であり、

R^a は、 $-OH$ であり、

R^b および R^d は、それぞれ水素であり、

R^c は、水素または $-OH$ であり、

R^e は、水素であり、

R^f は、水素であり、

R^h は、水素であり、

R^j は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして

m は、1 である、

化合物。

【請求項 3 2】

請求項 17 に記載の化合物であって、ここで、

R^b および R^c は、それぞれ水素であり、

R⁸ は、水素であり、

R^{8p} は、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、あるいは、 $-OR^{5x}$ で任意に置換された C₁₋₄ 脂肪族または C₁₋₄ フルオロ脂肪族であり、

s は、0 または 1 であり、そして

t は 0 である、

化合物。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩であって、ここで、該化合物が
、以下：

【化 7 9】

	化学名
I-1	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(2-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-2	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-3	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[メチル[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-4	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-5	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル)メチルスルファメート
I-6	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル(メチル)アミノ]-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-7	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1R)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-8	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-9	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(アセチルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-10	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[ベンジル(メチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-11	((1S, 3S)-3-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-12	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4S)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロム-4-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-13	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-14	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[[1S)-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシ

【化 80】

	シシクロペンチル}メチルスルファメート
I-15	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(2, 6-ジフルオロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-16	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(3, 5-ジクロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-17	((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2, 3-ジヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-18	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-アミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-19	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(2, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-20	((1R, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンタ-2-エン-1-イル)メチルスルファメート
I-21	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1R)-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-22	((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2, 3-ジヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-23	((1S, 2S, 4R)-4-[6-[(4-クロロベンジル)アミノ]-9H-プリン-9-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-24	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-25	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-26	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-27	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-28	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-(2-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シシクロペンチル]メチルスルファメート

【化 8 1】

I-29	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-30	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル)メチルスルファメート
I-31	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(ベンジルアミノ)-5-フルオロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-32	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(ベンジルスルファニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-33	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-34	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-35	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-36	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-37	((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-38	((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-[(1-ナフチルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-39	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-アニリノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-40	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-(メチルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロペンチル]メチルスルファメート
I-41	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-42	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート

【化 8 2】

I-43	((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)シクロペンチル)メチルスルファメート
I-44	[(1S, 2S, 4R)-4-(5-エチニル-4-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-45	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-46	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-47	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-48	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロ-2-メチルベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-49	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(ベンジルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-50	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-(2-メチル-2-フェニルプロピル)-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル]メチルスルファメート
I-51	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(3-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-52	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1R, 2S]-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-53	[(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-[4-(フェニルスルファニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル]メチルスルファメート
I-54	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1R, 2S]-2-イソプロポキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-55	((2S, 3S, 5R)-5-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチルスルファメート
I-56	N-[[[(1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチル]スルファミド

【化 2 0 3】

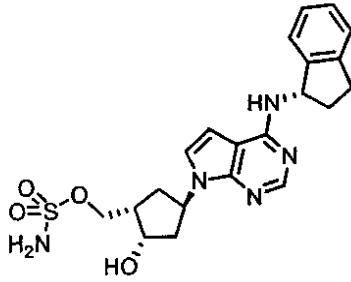
I-57	[(2S, 3S, 5R)-5-[6-(ベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-メチルスルファメート
I-58	N-[((2S, 3S, 5R)-5-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル]スルファミド
I-59	2-((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)エタンスルホンアミド
I-60	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロペンチル)メチルスルファメート
I-69	[(1S, 2S, 4R)-4-(5-フルオロ-4-[(1R, 2S)-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート

である、化合物。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩であって、該化合物が、以下：

【化 2 0 4】



である、化合物。

【請求項 3 5】

請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 6】

ヒト患者に投与するために製剤された、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

サンプル中の E 1 酵素活性を減少させるインビトロ方法であって、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物と該サンプルとを接触させるステップを含む、方法。

【請求項 3 8】

前記 E 1 酵素は、N A E、U A E、および S A E からなる群より選択される、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記 E 1 酵素は、N A E である、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む癌を治療するための組成物。

【請求項 4 1】

前記癌は、肺癌、結腸直腸癌、卵巣癌、または血液癌である、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む免疫反応疾患または血管細胞増殖疾患を治療するための組成物。

【請求項 4 3】

癌、免疫反応疾患、または血管細胞増殖疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4 4】

前記医薬が癌を処置するためのものである、請求項 4 3 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】E 1 活性化酵素の阻害剤

【技術分野】

【0 0 0 1】

（発明の分野）

本発明は、種々の疾患、特に、癌ならびに炎症性疾患を含む細胞増殖の疾患を治療するための化合物、組成物、および方法に関する。特に、本発明は、E 1 型の活性化酵素の活性を阻害する化合物を提供する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ユビキチン様分子 (u b l) によるタンパク質の翻訳後修飾は、細胞分裂、細胞シグナル伝達、および免疫反応を含む多くの生体内作用の制御において、重要な役割を果たす、細胞内の重要な調節プロセスである。U b l は、u b l の C 末端グリシンとのイソペプチド結合を介して、標的タンパク質上のリジンと共有結合している小タンパク質である。ユビキチン様分子は、標的タンパク質の分子表面を変化させ、タンパク質間相互作用、酵素活性、安定性、および標的の細胞局在としてのそのような特性に影響を与えることができる。

【0003】

ユビキチンおよびその他の u b l は、アシル - アデニレートと u b l の C 末端グリシンとの中間体の形成を触媒する特定の E 1 酵素により活性化される。その結果、活性化された u b l 分子は、チオエステル結合中間体の形成を通して、E 1 酵素内の触媒システイン残基へと転移される。E 1 - u b l 中間体および E 2 結合は、チオエステル交換を生じ、u b l は、E 2 の活性部位システインへと転移される。u b l は、その結果、標的タンパク質のリジン側鎖のアミノ基とのイソペプチド結合形成を通して、直接または E 3 リガーゼと連結して標的タンパク質に結合する。

【0004】

u b l 修飾の生物学的結果は、対象とする標的による。ユビキチンは、u b l のうち最も特徴的なものであり、ユビキチン化による修飾の結果は、26Sプロテアソームによるポリユビキチン化タンパク質の分解である。ユビキチンは、酵素カスケードを通じ、その特定の E 1 活性化酵素、U b a l (ユビキチン活性化酵素、U A E)、E 2 のファミリー由来の結合酵素、および E 3 の R I N G または H E C T クラスのいずれかからのユビキチンリガーゼを伴い、その標的タンパク質に結合する。非特許文献 1 を参照。標的特異性は、E 2 および E 3 タンパク質の特定の組み合わせにより制御され、現時点で、40 を上回る数の E 2、および 100 を上回る数の E 3 が公知である。ユビキチンに加え、少なくとも 10 つのユビキチン様タンパク質が存在し、それぞれは特定の E 1 活性化酵素により活性化され、似ているが異なる下流結合経路を通じて処理され则认为られる。E 1 活性化酵素が特定されているその他の u b l としては、N e d d 8 (A P P B P 1 - U b a 3)、I S G 1 5 (U B E 1 L)、および S U M O ファミリー (A o s 1 - U b a 2) が挙げられる。

【0005】

u b l N e d d 8 は、ヘテロ二量体である N e d d 8 - 活性化酵素 (A P P B P 1 - U b a 3) (N A E) により活性化され、単独の E 2 (U b c 1 2) に転移され、最終的に、カリントタンパク質とのライゲーションを生じる。N e d d 化機能は、p 2 7 および I - κ B を含む多くの細胞周期ならびに細胞シグナル伝達タンパク質のユビキチン化および代謝回転に関係する、カリンベースのユビキチンリガーゼの活性化である。非特許文献 2 を参照。u b l S U M O は、ヘテロ二量体であるスモ (s u m o) 活性化酵素 (A o s 1 - U b a 2) (S A E) により活性化され、単独 E 2 (U b c 9) に転移され、続いて複数の E 3 リガーゼとの配位が生じ、最終的に、標的タンパク質のスモ化を生じる。スモ修飾は、標的タンパク質の細胞局在に影響を与え、S U M O ファミリーのメンバーにより修飾されたタンパク質は、核輸送、シグナル変換、ストレス反応に関係する。非特許文献 3 を参照。スモ化の機能は、転写調整に関係する細胞シグナル伝達経路の活性化 (例えば、サイトカン、W N T、成長因子、およびステロイドホルモンシグナル)、およびゲノム安定性の制御に関係する経路の活性化 (例えば、D N A 複製、D N A 損傷に対する反応、再結合および修復) を含む。非特許文献 4 を参照。その他の u b l (例えば、I S G 1 5、F A T 1 0、A p g 1 2 p) も存在し、その生物学的機能はまだ調査中である。

【0006】

E 1 活性化酵素の活性を介して調節される重要な特定の経路は、ユビキチンプロテアソーム経路 (U P P) である。上に記載されるように、U A E および N A E 酵素は、ユビキ

チン化カスケードにおける異なる2つのステップにより、UPPを調節する。UAEは、カスケードの第1のステップにおいて、ユビキチンを活性化し、一方NAEは、Nedd8の活性化を介して、カルンベースのリガーゼの活性化を担い、それらは、特定の標的タンパク質へのユビキチンの最終的な転移に、順に必要とされる。機能UPP経路は、通常細胞維持に必要とされる。UPPは、腫瘍細胞を含む疾患状態においてすべて重要である転写、細胞周期進行、およびアポトーシスに関係する多くの主要調節タンパク質の代謝回転において中心的役割を果たす。例えば、非特許文献5、非特許文献6、および非特許文献7を参照。増殖性細胞は、UPPの阻害に対して特に敏感である。非特許文献8を参照。腫瘍形成におけるUPP経路の役割は、潜在的抗癌治療としてのプロテアソーム阻害の調査をもたらした。例えば、VELCADE（登録商標）（ボルテゾミブ）による26Sプロテアソームの阻害によるUPP経路の調節は、特定の癌における有効な治療であることが証明されており、再発性および難治性の多発性骨髄腫の治療に承認された。NAEおよびUAE活性の下流であるカルンベースのユビキチンリガーゼによりレベルが制御されるタンパク質の例は、CDK阻害剤p27^{Kip1}およびNFκB、IκBの阻害剤を含む。非特許文献9、および非特許文献10を参照。p27の減少の阻害は、細胞周期のG1およびS相を通して細胞の進行を妨げることが予測される。IκBの減少を妨害することは、NF-κBの核局在、悪性表現型に関連する種々のNF-κB依存遺伝子の転写、および標準細胞傷害性療法に対する耐性を抑制するはずである。さらに、NF-κBは、多くの炎症促進性メディエータの発現において重要な役割を果たし、炎症性疾患の阻害剤などの役割も含んでいる。さらに、UPPの阻害は、例えば、関節リウマチ、喘息、多発性硬化症、乾癬、および再灌流傷害を含む炎症性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、三塩基リピート病を含む神経変性疾患、神経因性疼痛、たとえば脳梗塞、梗塞、腎臓疾患などの虚血性疾患、および悪液質などの追加治療の有用な標的とされている。例えば、非特許文献11、非特許文献12、非特許文献13、非特許文献14、非特許文献15、非特許文献16、非特許文献17、非特許文献18、および非特許文献19を参照。

【非特許文献1】Huang et al., *Oncogene*, 23:1958-71 (2004)

【非特許文献2】Pan et al., *Oncogene*, 23:1985-97, (2004)

【非特許文献3】Seeler and Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4:690-9, (2003)

【非特許文献4】Muller et al., *Oncogene*, 23:1998-2006, (2004)

【非特許文献5】King et al., *Science* 274:1652-1659 (1996)

【非特許文献6】Vorhees et al., *Clin. Cancer Res.*, 9:6316-6325 (2003)

【非特許文献7】Adams et al., *Nat. Rev. Cancer*, 4:349-360 (2004)

【非特許文献8】Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94:855-860 (1977)

【非特許文献9】Podust et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97:4579-4584, (2000)

【非特許文献10】Read et al., *Mol. Cell Biol.*, 20:2326-2333, (2000)

【非特許文献11】Elliot and Ross, *Am J Clin Pathol*, 116:637-46 (2001)

【非特許文献12】Elliot et al., *J Mol Med*, 81:235-45 (2003)

【非特許文献13】Tarlac and Storey, *J. Neurosci. Re*

s. 74:406-416 (2003)

【非特許文献14】Mori et al., Neuropath. Appl. Neurobiol., 31:53-61 (2005)

【非特許文献15】Manning, Curr Pain Headache Rep. 8:192-8 (2004)

【非特許文献16】Dawson and Dawson, Science 302:819-822 (2003)

【非特許文献17】Kukan, J Physiol Pharmacol. 55:3-15 (2004)

【非特許文献18】Wojcik and DiNapoli, Stroke. 35:1506-18 (2004)

【非特許文献19】Lazarus et al., Am J Physiol. 27:E332-41 (1999)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

E1活性化酵素の標的化は、細胞分裂および細胞シグナル伝達の安定性を維持するために重要な種々の生化学的経路を妨害する独特の機会を提供する。ub1結合経路の第1のステップでのE1活性化酵素機能、すなわちE1活性化酵素の阻害は、ub1修飾の下流の生物学的結果を特異的に調節する。したがって、これらの活性化酵素の阻害、およびこれに伴うub1結合の下流効果の阻害は、細胞分裂、細胞シグナル伝達、および疾患機序にとって重要な細胞生理のいくつかの側面を妨害する方法を示す。従って、多様な細胞機能の調節としてのUAE、NAE、およびSAEなどのE1酵素は、疾病および疾患の治療への新規なアプローチの特定の重要な治療標的である可能性がある。

【課題を解決するための手段】

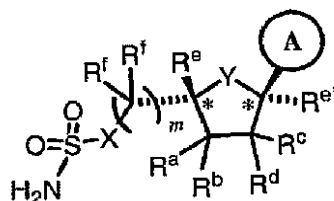
【0008】

(発明の説明)

本発明は、有効なE1活性化酵素の阻害剤である化合物、特にNAEを提供する。この化合物は、生体外および生体内のE1活性を阻害するのに有用であり、細胞増殖疾患、特に癌の治療、およびE1活性に関係するその他の疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、一般式

【0009】

【化36】



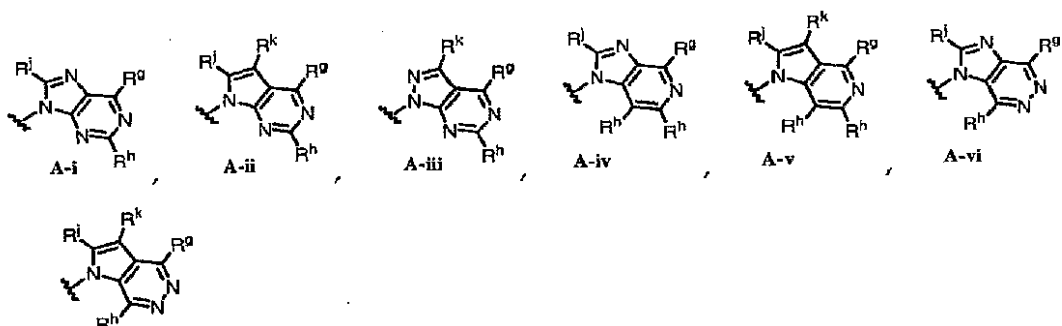
(I)

であるか、またはその薬学的に許容できる塩であって、式中、星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、相対立体化学を示し、

環Aは、

【0010】

【化 37】



および A-vii

からなる群より選択され、

環 A の 1 つの環窒素原子は、任意に酸化され、

X は、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{f}1})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f}2})-$ 、または $-\text{O}-$ であり、

Y は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^{\text{m}})(\text{R}^{\text{n}})-$ であり、

R^a は、水素、フルオロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ 、または $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1 つもしくは 2 つの置換基で任意に置換された C₁ - 4 脂肪族または C₁ - 4 フルオロ脂肪族から選択されるか；あるいは R^a および R^b は、一緒になって $=\text{O}$ を形成するか；あるいは R^a および R^c は、一緒になって結合を形成し、

R^b は、水素、フルオロ、C₁ - 4 脂肪族、および C₁ - 4 フルオロ脂肪族からなる群より選択されるか；あるいは R^b および R^a は、一緒になって $=\text{O}$ を形成するか；あるいは R^b は、R^d および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C₁ - 4 脂肪族から独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか；あるいは R^b は、R^e および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C₁ - 4 脂肪族から独立して選択された、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成し、

R^c は、水素、フルオロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ 、または $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1 つもしくは 2 つの置換基で任意に置換された C₁ - 4 脂肪族もしくは C₁ - 4 フルオロ脂肪族から選択されるか；あるいは R^c および R^a は、一緒になって結合を形成するか；あるいは R^c および R^d は、一緒になって $=\text{O}$ を形成し、

R^d は、水素、フルオロ、C₁ - 4 脂肪族、および C₁ - 4 フルオロ脂肪族からなる群より選択されるか；あるいは R^d および R^c は、一緒になって $=\text{O}$ を形成するか；あるいは R^d は、R^b および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C₁ - 4 脂肪族から独立して選択された、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか；あるいは R^d は、R^{e'} および介在炭素原子と併せて、フルオロまたは C₁ - 4 脂肪族から独立して選択された、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成し、

R^e は、水素、もしくは C₁ - 4 脂肪族であるか；あるいは R^e は、1 つの R^f および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C₁ - 4 脂肪族から独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された 3 員から 6 員のスピロ環式環を形成するか；あるいは R^e は、R^b および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C₁ - 4 脂肪族から独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成し、

R^{e'} は、水素または C₁ - 4 脂肪族であるか；あるいは R^{e'} は、R^m および介在炭

素原子と一緒にあって、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか；あるいは R^e は、 R^d および介在炭素原子と一緒にあって、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成し、

各 R^f は、Xが $-O-$ または $-NH-$ である場合は、 R^f は、フルオロではないという条件で、独立して、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であるか；あるいは2つの R^f は、一緒にあって $=O$ を形成するか；あるいは R^f は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3員から6員の炭素環を形成するか；あるいは1つの R^f は、隣接する R^{f1} および介在炭素原子と一緒にあって、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された、シクロプロピル環を形成するか；あるいは1つの R^f および1つの R^{f1} は、一緒にあって二重結合を形成し、

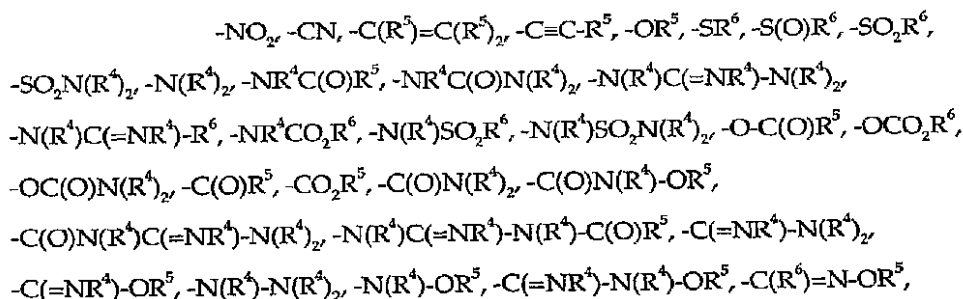
各 R^{f1} は独立して、水素またはフルオロであるか；あるいは1つの R^{f1} は、隣接する R^f および介在炭素原子と一緒にあって、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された、シクロプロピル環を形成するか；あるいは1つの R^f および1つの R^{f1} は、一緒にあって二重結合を形成し、

R^{f2} は、水素、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族であり、

R^g は、水素、ハロ

【0011】

【化38】



または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであり、

各 R^h は独立して、水素、ハロ、 $-CN-$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-SR^6$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^i は、水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された脂肪族、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R^k は、水素、ハロ、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^m は、水素、フルオロ、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基である、あるいは R^m および R^n は、一緒にあって $=O$ もしくは $=C(R^5)_2$ を形成する、または R^m および R^e は、介在炭素原子と一緒にあって、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成する、あるいは R^m および $R^{e'}$ は、介在炭素原子と一緒にあって、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成し、

R^n は、水素、フルオロ、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であるか；あるいは R^m および R^n は、一緒にあって $=O$ もしくは $=C(R^5)_2$ を形成し、

各 R^4 は独立して、水素、または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であるか；あるいは同窒素原子上の2つの R^4 は、この窒素

原子と一緒にあって、この窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{4x} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または $C_{6-10} ar$ (C_{1-4}) アルキルであり、そのアリール部分は、任意に置換されていてもよく、

R^{4y} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 $C_{6-10} ar$ (C_{1-4}) アルキル、または任意に置換された5員から6員のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環であり、そのアリール部分は、任意に置換されていてもよく、あるいは

R^{4x} および R^{4y} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、この窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^5 は独立して、水素または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、

各 R^{5x} は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールもしくは $C_{6-10} ar$ (C_{1-4}) アルキルであり、

各 R^6 は独立して、任意に置換された脂肪族、アリール、またはヘテロアリール基であり、

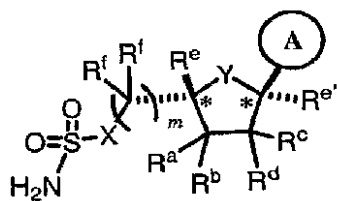
m は、 m が0の場合、 Y が $-C(R^m)(R^n)-$ であるという条件において、0、1、2、または3である、化合物。

【0012】

一部の実施形態において、本発明は、式

【0013】

【化39】

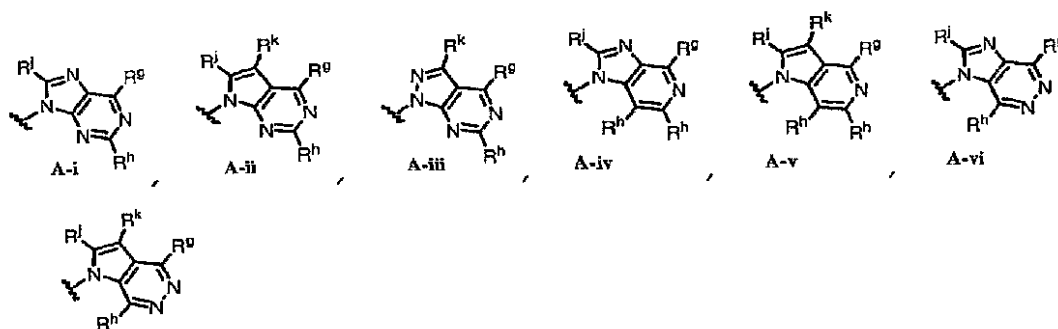


(I-A)

を特徴とする式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩に関し、式中、星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、相対立体化学を示し、環 A は、

【0014】

【化40】



および A-vii

からなる群より選択され、

環 A の1つの環窒素原子は、任意に酸化され、

X は、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ であり、

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-C(R^m)(R^n)-$ であり、

R^a は、水素、フルオロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OCO_2R^6$ 、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1つもしくは2つの置換基で任意に置換された C_{1-4} フルオロ脂肪族または C_{1-4} 脂肪族から選択され、

R^b は、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

R^c は、水素、フルオロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より選択される、1つもしくは2つの置換基で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族から選択され、

R^d は、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択され、

R^e は、水素、または C_{1-4} 脂肪族である、あるいは R^e は、1つの R^f および介在炭素原子と一緒にあって、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

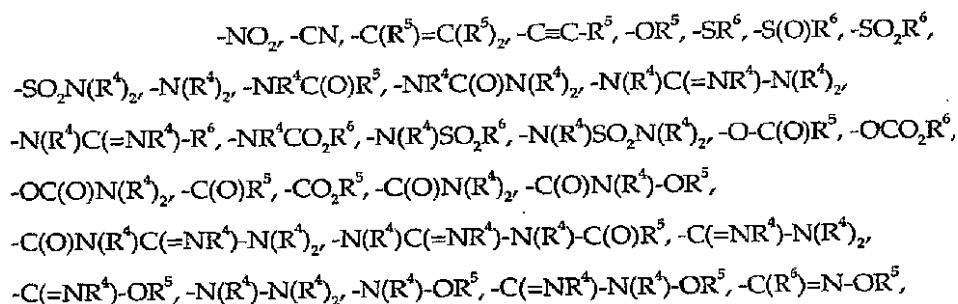
$R^{e'}$ は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、

各 R^f は、Xが $-O-$ または $-NH-$ である場合は、 R^f は、フルオロではないという条件で、独立して、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であるか；あるいは2つの R^f は、一緒にあって $=O$ を形成するか；あるいは2つの R^f は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3員から6員の炭素環を形成するか；あるいは1つの R^f は、 R^e および介在炭素原子と一緒にあって、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

R^g は、水素、ハロ、

【0015】

【化41】



または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであり、

各 R^h は独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-SR^6$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^j は、水素、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された脂肪族、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R^k は、水素、ハロ、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^m は、水素、フルオロ、 $-N(R^4)_2$ 、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基であり、

R^n は、水素、フルオロ、または任意に置換された C_{1-4} 脂肪族基である、または

R^m および R^n は、一緒になって $=O$ もしくは $=C(R^5)_2$ を形成し、

各 R^4 は独立して、水素、または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であるか；あるいは同一窒素原子上の2つの R^4 は、この窒素原子と一緒に、この窒素原子に加えて、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し、

R^{4x} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または $C_{6-10} ar(C_{1-4})$ アルキルであり、そのアリール部分は、任意に置換されていてもよく、

R^{4y} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 $C_{6-10} ar(C_{1-4})$ アルキル、または任意に置換された5員から6員のアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル環であり、そのアリール部分は、任意に置換されていてもよく、あるいは

R^{4x} および R^{4y} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、この窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^5 は独立して、水素または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル基であり、

各 R^{5x} は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールもしくは $C_{6-10} ar(C_{1-4})$ アルキルであり、

各 R^6 は独立して、任意に置換された脂肪族、アリール、またはヘテロアリール基であり、

mは、1、2、または3である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明の化合物は、これら概して上に記載された化合物を含み、本明細書の詳細な説明および実施例によりさらに定義され、説明される。

【0017】

本明細書に使用されるように、「E1」、「E1酵素」、または「E1活性化酵素」という用語は、標的分子へのユビキチンまたはユビキチン様（集散的に「ub1」）結合を活性化または促進することに関係するATP依存活性化酵素に関連するいずれか1つのファミリーを示す。E1活性化酵素は、経チオ化反応を通して、適切なub1をそれぞれのE2結合酵素に転移するためのアデニル化／チオエステル中間体形成を通して機能する。結果として生じる活性化されたub1-E2は、ub1と標的タンパク質の最終結合を促進する。細胞シグナル伝達、細胞周期、およびタンパク質の代謝回転において役割を果たす種々の細胞タンパク質は、E1活性化酵素（例えば、NAE、UAE、SAE）を通して調節されるub1結合の基質である。他に示されない限り、「E1酵素」は、nedd8活性化酵素（NAE（APBP1/Ub））、ユビキチン活性化酵素（UAE（Uba1））、スモ活性化酵素（SAE（Aos1/Uba2））、またはISG15活性化酵素（Ube1L）を含むが、それらに限定されない、任意のE1活性化酵素タンパク質、好ましくはヒトNAE、SAE、またはUAE、さらに好ましくはNAEを示す。

【0018】

「E1酵素阻害剤」、または「E1酵素の阻害剤」という用語は、本明細書に定義される構造を有する化合物を示すために使用され、この化合物は、E1酵素と相互作用し、その酵素活性を阻害する能力を有する。E1酵素活性を阻害することは、E1酵素の、ユビキチン様（ub1）と基質ペプチド、またはタンパク質との結合（例えば、ユビキチン化、nedd化、スモ化）を活性化する能力を減少させることを意味する。種々の実施形態において、そのようなE1酵素活性の減少は、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約99%である。種々の実施形態において、E1酵素活性を減少するために必要とされるE1酵素阻害剤の濃度は

、約 $1\ \mu\text{M}$ 未満、約 $500\ \text{nM}$ 未満、約 $100\ \text{nM}$ 未満、約 $50\ \text{nM}$ 未満、または約 $10\ \text{mM}$ 未満である。

【0019】

一部の実施形態において、そのような阻害は選択的である、すなわち、E1 酵素阻害剤は、その他の非関連の生物学的効果を出現されるために必要とされる阻害剤の濃度より低い濃度において、ub1 と基質ペプチド、またはタンパク質の結合を促進するために、1 つ以上の E1 酵素（例えば、NAE、UAE、またはSAE）の能力を減少させる。一部のそのような実施形態において、E1 酵素阻害剤は、異なる E1 酵素の酵素活性を減少させるために必要とされる阻害剤の濃度より低い濃度で、1 つの E1 酵素の活性を減少させる。その他の実施形態において、また E1 酵素阻害剤は、その他の E1 酵素の酵素活性も減少し、望ましくは、それは癌（例えば、NAE および UAE）に関連する経路の調整に関係する。

【0020】

本明細書で使用される「約」という用語は、ほぼ、あたり、大体、およそを意味する。「約」という用語が数値域と組み合わせて使用される場合、示される数値の上下境界を拡大することで、その範囲を修正する。一般的に、本明細書で使用される「約」という用語は、数値を、規定値から 10% 上下に修正する。

【0021】

本明細書で使用される「脂肪族」という用語は、完全に飽和した、または 1 つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、直鎖、分岐、または環式 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ 炭化水素を意味する。例えば、適切な脂肪族基は、置換または非置換の直鎖、分岐または環式アルキル、アルケニル、アルケニル基、およびこれらのハイブリッド（例えば、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）を含む。種々の実施形態において、脂肪族基は、1 つから 10、1 つから 8 つ、1 つから 6 つ、1 つから 4 つ、または 1 つ、2 つ、あるいは 3 つの炭素を有する。

【0022】

「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」という用語は、単独で、あるいはより大きい部分の一部として使用され、1 個から 12 個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖の脂肪族基を指す。本発明の目的には、脂肪族基を残りの分子に結合させている炭素原子が飽和した炭素原子である場合、「アルキル」という用語が使用される。しかし、アルキル基は、他の炭素原子での不飽和を含んでもよい。よって、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含む。「アルコキシ」という用語は、 $-\text{O}-$ アルキルラジカルを指すが、それらに限定されない。

【0023】

本発明の目的には、脂肪族基を残りの分子に結合させている炭素原子が炭素-炭素二重結合を形成する場合、「アルケニル」という用語が使用される。アルケニル基は、ビニル、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、および 1-ヘキセニルを含むが、それらに限定されない。

【0024】

本発明の目的には、脂肪族基を残りの分子に結合させている炭素原子が炭素-炭素三重結合を形成する場合、「アルキニル」という用語が使用される。アルキニル基は、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、および 1-ヘキシニルを含むが、それらに限定されない。

【0025】

「環式脂肪族」という用語は、単独で、あるいはより大きい部分の一部として使用され、飽和または部分的に不飽和である 3 員から約 14 員を有する環式脂肪族環系を指し、この脂肪族環系は任意に置換される。一部の実施形態において、環式脂肪族は、3 つから 8 つ、または 3 つから 6 つの環炭素原子を有する単環式炭化水素である。例には、シクロブ

ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、およびシクロオクタジエニルを含むが、それらに限定されない。一部の実施形態において、環式脂肪族は6個から12個、6個から10個、または6個から8個の環炭素原子を有する、架橋または縮合された二環式炭化水素であり、この二環式環系のいずれの個々の環系も3員から8員を有する。

【0026】

一部の実施形態において、環式脂肪族環上の隣接する2つの置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群より選択される0から3つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された、縮合された5員から6員の芳香族または3員から8員の非芳香族の環を形成する。よって、「環式脂肪族」という用語は、1つ以上のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環と縮合した脂肪族環を含む。例には、インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリニル、デカヒドロナフチル、またはテトラヒドロナフチルを含むがそれらに限定されず、上記ラジカルまたは結合点は脂肪族環上にある。

【0027】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基を指し、場合によっては、それらは1つ以上のハロゲン原子で置換される。本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族を指す。

【0028】

「アリール」および「ar-」という用語は、単独で、あるいは「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリロキシアルキル」など、より大きい部分の一部として使用され、それぞれが任意に置換された1つから3つの環から構成される、 $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭化水素を指す。好ましくは、アリール基は $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。アリール基はフェニル、ナフチル、およびアントラセニルを含むが、それらに限定されない。一部の実施形態において、アリール環上の隣接する2つの置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群より選択される0から3つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された、縮合された5員から6員の芳香族または4員から8員の非芳香族の環を形成する。よって、本明細書で使用される「アリール」という用語は、芳香族環が1つ以上のヘテロアリール、環式脂肪族、またはヘテロシクリル環に縮合された群を含み、そのラジカルまたは結合点は芳香族環上にある。このような縮合環系の例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンソフラニル、ジベンソフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フルオレニル、インダニル、フェナンスリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、フェノキサジニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾキソリルを含むが、それらに限定されない。アリール基は、単環、二環、三環、または多環式であってもよく、好ましくは単環、二環、または三環、より好ましくは単環または二環である。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール部分」、および「アリール環」といった用語と交換可能に使用されてもよい。

【0029】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリール基からなり、それぞれが独立して任意に置換される。好ましくは、アラルキル基はベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルを含むが、それらに制限されない $C_6 \sim C_{10}$ アリール($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

【0030】

「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ(heteroar)-」という用語は、単独で、あるいはヘテロアラルキルや「ヘテロアラルコキシ」など、より大きい部分の一部と

して使用され、5個から14個の環原子、好ましくは5、6、9、または10個の環原子を有し、1つの環状配列で共有される6、10、または14個の π 電子を有し、炭素原子のほかに1つから4つのヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄のあらゆる酸化型、および塩基性窒素のあらゆる四級化型を含む。よって、ヘテロアリーの環原子に関して使用される時、「窒素」という用語は、(ピリジンN-オキシドにおけるような)酸化窒素を含む。以下にさらに定義されるように、5員のヘテロアリール基の特定の窒素原子も置換可能である。ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、キナゾリニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルを含むが、それらに限定されない。

【0031】

一部の実施形態において、ヘテロアリール環上の隣接する2つの置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群より選択される0から3つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された、縮合された5員から6員の芳香族または4員から8員の非芳香族の環を形成する。よって、「ヘテロアリール」および「ヘテロアラール」という用語は、本明細書において使用される時、ヘテロ芳香族環が1つ以上のアリール、環式脂肪族、またはヘテロシクリル環に縮合された基も含み、そのラジカルまたは結合点はヘテロ芳香族環上にある。例にはインドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンソフラニル、ジベンソフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジニル-3(4H)-オンを含むが、それらに限定されない。ヘテロアリール基は、単環、二環、三環、または多環式であってもよく、好ましくは単環、二環、または三環、より好ましくは単環または二環である。「ヘテロアリール」という用語は「ヘテロアリール環」、または「ヘテロアリール基」と交換可能に使用され、それらの用語のいずれも任意に置換された環を含む。「ヘテロアラールキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキルを指し、アルキルおよびヘテロアリールの部分は独立して任意に置換される。

【0032】

本明細書において使用される時、「芳香族環」および「芳香族環系」という用語は、0から6つの、好ましくは0から4つの環ヘテロ原子を有し、1つの環状配列で共有される6、10、または14個の π 電子を有する、任意に置換された単環、二環、または三環式の基を指す。よって、「芳香族環」および「芳香族環系」という用語は、アリールおよびヘテロアリール基の両方を包含する。

【0033】

本明細書において使用される時、「複素環(heterocycle)」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」、および「複素環(heterocyclic ring)」という用語は交換可能に使用され、飽和または部分的に不飽和であり、上記で説明した通り、炭素原子のほかに1つ以上の、好ましくは1つから4つのヘテロ原子を有する、安定した3員から7員の単環式、または縮合された7員から10員もしくは架橋された6員から10員の二環式複素部分を指す。複素環の環原子に関して使用される時は、「窒素」という用語は、置換された窒素を含む。例を挙げると、酸素、硫黄または窒素から選択される1つから3つのヘテロ原子を有するヘテロシクリル環において、窒素は(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)N、(ピロリジニルにおけるような)NH(ピロリジニルのように)、または(N-置換ピロリジニルにおけるような)+NRであってもよい。複素環の環は、あらゆるヘテロ原子または炭素原子にて、そのペンダント基に結合することが可能であり、これは安定した構成をもたらし、あらゆる環原子は任意に置

換されることが可能である。飽和または部分的に不飽和である複素環ラジカルの例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルを含むが、それらに限定されない。

【0034】

一部の実施形態において、複素環上で隣接する2つの置換基は、介在環原子と一緒にあって、O、N、およびSからなる群より選択される0から3つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された、縮合された5員から6員の芳香族もしくは3員から8員の非芳香族の環を形成する。よって、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」、および「複素環ラジカル」という用語は本明細書において交換可能に使用され、ヘテロシクリル環が、1つ以上のアリール、ヘテロアリール、または環式脂肪族環に縮合している基、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナンスリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなど、を含み、そのラジカルまたは結合点はヘテロシクリル環上にある。ヘテロシクリル基は、単環、二環、三環、または多環式であってもよく、好ましくは単環、二環、または三環、より好ましくは単環または二環である。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、アルキルおよびヘテロシクリル部分は独立して任意に置換される。

【0035】

本明細書において使用される時、「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも1つの環原子間の二重または三重結合を含む環部分を指す。「部分的に不飽和」という用語は、不飽和の部位を複数有する環を包含することを意図するが、本明細書において定義されるアリールまたはヘテロアリール部分を含むことは意図しない。

【0036】

「リンカー基」または「リンカー」という用語は、化合物の2つの部分を連結する有機部分を意味する。通常リンカーは、酸素または硫黄などの1つの原子、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ などのユニット、または、アルキレン鎖などの原子の鎖からなる。通常リンカーの分子量は、約14から200の範囲内、好ましくは14から96の範囲内で、原子約6つ分までの長さである。一部の実施形態において、リンカーは任意に置換された C_{1-6} アルキレン鎖である。

【0037】

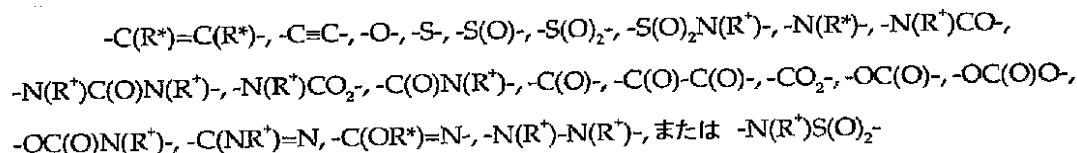
「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」はポリメチレン基、すなわち $-(CH_2)_n-$ であり、 n は正の整数、好ましくは1から6、1から4、1から3、1から2、または2から3である。置換されたアルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基と置き換えられたポリメチレン基である。適切な置換基は、置換された脂肪族基について以下に記載される基を含む。アルキレン鎖も、1つ以上の位置で脂肪族基または置換された脂肪族基で置換されてもよい。

【0038】

アルキレン鎖も官能基によって任意に分断化されることが可能である。アルキレン鎖は、内部のメチレンユニットが官能基と置き換えられた時、官能基によって「分断化される」。「分断化する官能基」の適切な例としては、

【0039】

【化42】



が挙げられる。各 R^+ は、独立して、水素または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘ

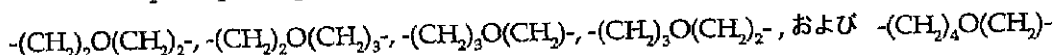
テロアリール、またはヘテロシクリル基、または同一の窒素原子上の2つのR⁺であり、窒素原子と一緒に、窒素原子のほかにN、O、およびSから選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、5員から8員の芳香族または非芳香族環を形成する。各R^{*}は、独立して、水素または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である。

【0040】

—O—に「分断化された」C₃—₆アルキレン鎖の例は、

【0041】

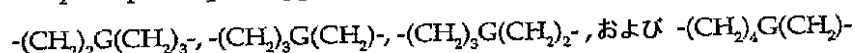
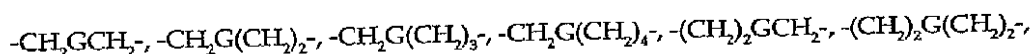
【化43】



である。官能基に「分断化された」アルキレン鎖のその他の例は、

【0042】

【化44】



を含み、Gは上記に列記した「分断化する」官能基の1つである。

【0043】

明確にすると、例えば上述のアルキレン鎖リンカーおよび変数V¹、V²、T¹、T²、T³、およびT⁴を含む、本明細書に記載されるすべての二価の基は、この変数のついた化学式または構成の対応する左から右への読み方とともに、左から右へと読むものとする。

【0044】

当業者は、分断化を有するアルキレン鎖が官能基に結合した時、特定の組み合わせは医薬的に使用するには十分安定していない、ということを理解するであろう。安定した、または化学的に実現可能な化合物のみが、本発明の範囲内である。安定した、または化学的に実現可能な化合物は、約−80℃から約+40℃、好ましくは約−20℃から約+40℃の温度で、湿度またはその他の化学反応条件なしで、少なくとも1週間保存された時、化学的構成が実質的に改変されない化合物、あるいは、患者への医薬品または予防薬投与のために有用であるのに十分長い期間、その完全性を維持する化合物である。

【0045】

「置換された」という用語は、本明細書において使用される時、置換が安定した、または化学的に実現可能な化合物をもたらす場合、指定された部分の水素ラジカルが特定の置換基のラジカルと置き換えられることを意味する。「置換可能」という用語は、指定された原子に関して使用される場合、適切な置換基のラジカルと置き換えることが可能である水素ラジカルが原子に結合していることを意味する。

【0046】

「1つ以上の置換基」という語句は、本明細書において使用される時、安定性および化学的な実現可能性についての上記条件が満足している場合、可能な結合部位に基づく、1から考えられる置換基の最大数までに相当する置換基の数を指す。特に記述が無い限り、任意に置換された基は、該基の各置換可能な位置で置換基を有してもよく、該置換基は同一であっても異なってもよい。本明細書において使用される時、「独立して選択される」という用語は、単一の化合物において与えられた変数の複数の例に対して、同一または異なる値が選択されてもよいことを意味する。

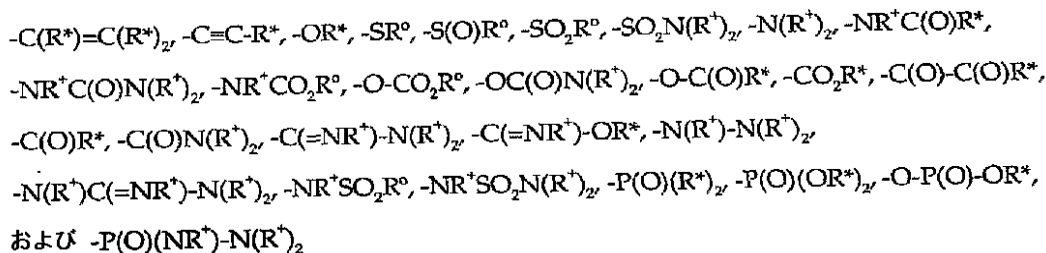
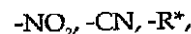
【0047】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリーロキシアルキルなどのアリール部分を含む）またはヘテロアリール（テロアラルキルおよびヘテロアラルコキシなどのヘテロアリール部分を含む）基は、1つ以上の置換基を含んでもよい。アリールまたはヘテロアリー

ル基の不飽和炭素原子に対する適切な置換基としては、一ハロ、

【0048】

【化45】



が挙げられ、 R^0 は任意に置換された脂肪族またはアリール基であり、 R^+ および R^* は上記で定義されたとおり、または隣接する2つの置換基であり、介在原子と一緒にあって、N、O、およびSからなる群より選択される0から3つの環原子を有する、5員から6員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成する。

【0049】

脂肪族基または非芳香族の複素環の環は、1つ以上の置換基で置換されてもよい。脂肪族基または非芳香族の複素環の環の飽和炭素に対する適切な置換基の例は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記に列記したもの、および以下を含むがそれらに限定されない。 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}^0$ 、 $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^0$ 、または $=\text{N}-\text{R}^*$ 、各 R^* および R^0 は上記で定義したとおりである。明確にすると、「置換された脂肪族」という用語は、少なくとも1つの非脂肪族置換基を有する脂肪族基を指す。

【0050】

ヘテロアリールまたは複素環の環の置換可能な窒素原子に対する適切な置換基は、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、および $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^0$ を含み、各 R^* および R^0 は、上記で定義したとおりである。

【0051】

特に記述が無い限り、本明細書において描写される構造は、1つ以上の同位体に富む原子の存在下においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素または三重水素による水素原子の置き換え、あるいは ^{13}C または ^{14}C に富む炭素による炭素原子の置き換えを除く本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0052】

本発明の特定の化合物は互変異性体として存在してもよく、この化合物のそのようなすべての互変異性体は本発明の範囲内であることも、当業者には明白である。立体化学構造が明示的に定義されない限り、本明細書において描写される構造は、該構造のすべての立体化学的な形態、すなわち各不斉中心に対するRおよびS構造、を含むことを意味する。従って、特に記述が無い限り、単一の立体化学的異性体、そして本発明の化合物のエナンチオマーおよびジアステレオマーの混合物は、本発明の範囲内である。例として、 R^a がヒドロキシである化学式(I)の化合物は、 R^a を有する炭素原子にてRまたはS構造を含むことができる。このRおよびS立体化学的異性体、およびそのすべての混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0053】

与えられた不斉中心での立体化学構造が構造によって定義される時、特に記述が無い限り、描写された構造は、分子内のその他の不斉中心と相対的な立体化学を示す。立体化学構造が化学名によって定義される時、記号(r e l)、(R^*)、および(S^*)は相対立体化学を示し、記号(R)、(S)、(+)、(−)、および(a b s)は、絶対立体

化学を示す。

【0054】

化学式 (I) の化合物において、星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、絶対立体化学を示すと明示的に記載されない限り、相対立体化学を示す。好ましくは、化合物のジアステレオマー純度は少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、そして最も好ましくは少なくとも99%である。本明細書において使用される時、「ジアステレオマー純度」という用語は、描写された相対立体化学を有する化合物の量を指し、存在するすべてのジアステレオマーの総量の割合として表される。

【0055】

一部の実施形態において、星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、絶対および相対立体化学を示す。好ましくは、化合物のエナンチオマー純度は少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、そして最も好ましくは少なくとも99%である。本明細書において使用される時、「エナンチオマー純度」という用語は、描写された絶対立体化学を有する化合物の量を指し、描写された化合物およびそのエナンチオマーの総量の割合として表される。

【0056】

ジアステレオマーおよびエナンチオマー純度を判定するための方法は、当該技術分野において周知である。ジアステレオマー純度は、化合物とそのジアステレオマーを定量的に区別することが可能なあらゆる分析方法によって判定することができる。適切な分析方法の例は、核磁気共鳴分光法 (NMR)、ガスクロマトグラフィ (GC)、および高速液体クロマトグラフィ (HPLC) であるが、それらに限定されない。同様に、エナンチオマー純度は、化合物とそのエナンチオマーを定量的に区別することが可能なあらゆる分析方法によって判定することができる。適切な分析方法の例は、キラルカラム充填剤を使用するGCまたはHPLCを含むが、それらに限定されない。エナンチオマーは、例えば光学的に富むモッシャー試薬のような誘導体化剤を用いて最初に誘導体化される場合、NMRによっても区別することができる。

【0057】

化学式 (I) の化合物において、Xは $-C(R^{f1})_2$ 、 $-N(R^{f2})-$ 、または $-O-$ である。各 R^{f1} は、独立して、水素またはフルオロであるか、または1つの R^{f1} であり、隣接する R^f および介在炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成するか、または1つの R^{f1} および1つの R^f と一緒にあって二重結合を形成する。 R^{f2} は水素、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族である。一部の実施形態において、Xは $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ である。特定の実施形態において、Xは $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ である。ある特定の実施形態において、Xは $-O-$ である。

【0058】

化学式 (I) の化合物において、Yは $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-C(R^m)(R^n)-$ であり、 R^m および R^n は上述のとおりである。一部の実施形態において、 R^m は水素、フルオロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ であるか、または C_{1-4} 脂肪族であるか、または R^m および R^n と一緒にあって $=O$ を形成する。一部の実施形態において、Yは $-O-$ または $-CH_2-$ である。

【0059】

化学式 (I) の化合物において、mは0、1、2、または3であり、ただし、mが0である場合、Yは $-C(R^m)(R^n)-$ である。一部の実施形態において、mは1、2、または3である。特定の実施形態において、mは1である。

【0060】

化学式 (I) の化合物において、 R^a は、水素、フルオロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OCO_2R^6$ 、

または $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より選択される、1つもしくは2つの置換基で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族から選択される群から選択されるか；あるいは R^a および R^b は一緒になって $=\text{O}$ を形成するか、または R^a および R^c は一緒になって結合を形成する。一部の実施形態において R^a は水素、フルオロ、 $-\text{CN}$ 、 N_3 、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、 $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{NH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、および $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^5$ からなる群より選択される。一部の実施形態において、 R^a は、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、およびフルオロからなる群より選択される。特定の実施形態において、 R^a は、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、およびフルオロからなる群より選択される。ある特定の実施形態において、 R^a は $-\text{OH}$ である。

【0061】

化学式(I)の化合物において、 R^c は、水素、フルオロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ 、または $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より独立して選択される1つもしくは2つの置換基で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択されるか；あるいは R^c および R^a は一緒になって結合を形成するか、または R^c および R^d は一緒になって $=\text{O}$ を形成する。一部の実施形態において、 R^c は、水素、フルオロ、 $-\text{CN}$ 、 N_3 、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、 $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{NH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、および $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^5$ である。特定の実施形態において、 R^c は水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、またはフルオロである。ある特定の実施形態において、 R^c は水素または $-\text{OH}$ である。

【0062】

化学式(I)の化合物において、 R^b は水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択されるか；または R^b および R^a は一緒になって $=\text{O}$ を形成するか；または R^b は、 R^d および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか；または R^b は、 R^e および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成する。

【0063】

化学式(I)の化合物において、 R^d は水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択されるか、または R^d および R^c は一緒になって $=\text{O}$ を形成するか、または R^d は、 R^b および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか、または R^d は、 $\text{R}^{e'}$ および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成する。

【0064】

一部の実施形態において、 R^b および R^d のそれぞれは、独立して水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より選択される。一部の実施形態において、 R^b および R^d のうち1つは C_{1-4} 脂肪族であり、もう一方は水素である。一部の実施形態において、 R^b および R^d はそれぞれ水素である。

【0065】

一実施形態において、 R^a および R^c はそれぞれ $-\text{OH}$ であり、 R^b および R^d はそれぞれ水素である。別の実施形態において、 R^a は $-\text{OH}$ であり、 R^b 、 R^c 、および R^d

のそれぞれは水素である。別の実施形態において、 R^a は $-OH$ であり、 R^c はフルオロまたは $-OCH_3$ であり、 R^b および R^d はそれぞれ水素である。別の実施形態において、 R^a は $-OH$ 、 R^b は $-CH_3$ 、 R^c は水素または $-OH$ 、そして R^d は水素である。別の実施形態において、 R^a および R^c は一緒になって結合を形成し、 R^b および R^d はそれぞれ水素である。

【0066】

化学式 (I) の化合物において、 X が $-O-$ または $-NH-$ である場合、 R^f がフルオロではないという条件で、各 R^f は独立して、水素、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であるか、または2つの R^f は一緒になって $=O$ を形成するか、または2つの R^f は、それらが結合した炭素原子と一緒に、3員から6員の炭素環を形成するか、または1つの R^f は、 R^e および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された3員から6員のスピロ環式環を形成するか、または1つの R^f は、隣接する R^{f1} および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換されたシクロプロピル環を形成するか、または1つの R^f および1つの R^{f1} は一緒になって2重結合を形成する。一部の実施形態において、各 R は独立して水素または C_{1-4} 脂肪族である。一部のそのような実施形態において、各 R^f は独立して水素または $-CH_3$ である。特定の実施形態において、1つの R^f は水素または $-CH_3$ であり、もう一方の R^f は水素である。ある特定の実施形態において、各 R^f は水素である。

【0067】

化学式 (I) の化合物において、 R^e は水素、または C_{1-4} 脂肪族であるか、または R^e は、1つの R^f および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された3員から6員のスピロ環式環を形成するか、または R^e は、 R^m および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか、または R^e は、 R^b および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成する。一部の実施形態において、 R^e は水素または C_{1-4} 脂肪族である。一部のそのような実施形態において、 R^e は水素または $-CH_3$ である。特定の実施形態において、 R^e は水素である。

【0068】

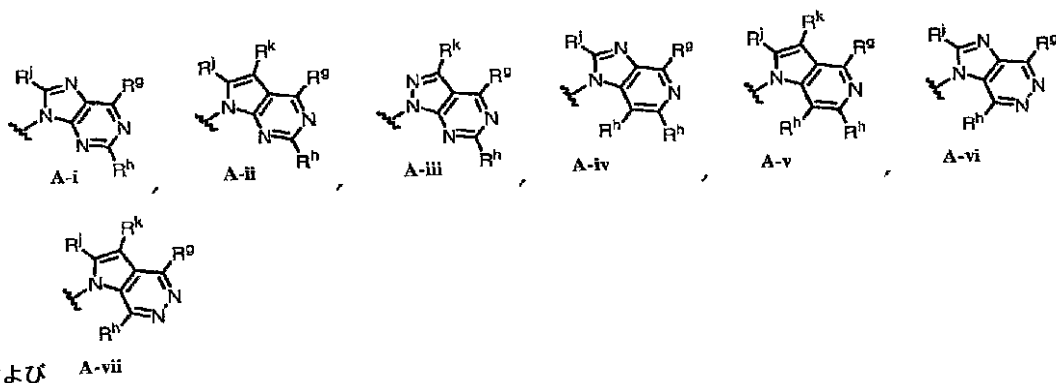
化学式 (I) の化合物において、 $R^{e'}$ は、水素または C_{1-4} 脂肪族であるか、あるいは $R^{e'}$ は、 R^m および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成するか、または $R^{e'}$ は、 R^d および介在炭素原子と一緒に、フルオロまたは C_{1-4} 脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された縮合シクロプロパン環を形成する。一部の実施形態において、 R^e は水素または C_{1-4} 脂肪族である。ある特定の実施形態において、 $R^{e'}$ は水素である。

【0069】

化学式 (I) の化合物において、環 A は、以下からなる群より選択される。

【0070】

【化 4 6】



ここで、R^g、R^h、R^j および R^k は上記で定義された、および以下に定義されるとおりである。

【0071】

化学式 (I) の化合物において、各 R^h は、独立して水素、ハロ、 $-\text{CN}-$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SR}^6$ 、または任意に置換された C₁ - 4 脂肪族基である。一部の実施形態において、各 R^h は、独立して、水素、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ (C₄ 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{C}_1 - 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、または任意に置換された C₁ - 4 脂肪族基である。特定の実施形態において、R^h は水素またはクロロである。ある特定の実施形態において、R^h は水素である。

【0072】

化学式 (I) の化合物において、各 R^j は、独立して、水素、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SR}^6$ 、または任意に置換された脂肪族、アリール、もしくはヘテロアリール基である。一部の実施形態において、各 R^j は、独立して、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{C}_1 - 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、または任意に置換された C₁ - 4 脂肪族基である。特定の実施形態において、R^j は水素または C₁ - 4 脂肪族である。ある特定の実施形態において、R^h は水素である。

【0073】

化学式 (I) の化合物において、R^k は、水素、ハロ、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SR}^6$ 、または任意に置換された C₁ - 4 脂肪族基である。一部の実施形態において、各 R^k は、独立して、水素、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{C}_1 - 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-$ (C₁ - 4 脂肪族)、または任意に置換された C₁ - 4 脂肪族基である。特定の実施形態において、R^k は水素、ハロ、または C₁ - 4 脂肪族である。ある特定の実施形態において、R^k は水素である。

【0074】

一部の実施形態において、化学式 (I) の化合物は、以下の少なくとも 1 つの特性によって特徴づけられる。

- (a) X は $-\text{O}-$ である
- (b) Y は、 $-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2-$ である
- (c) R^a は $-\text{OH}$ である
- (d) R^b および R^d は、それぞれ独立して、水素または C₁ - 4 脂肪族である
- (e) R^c は、水素、フルオロ、または $-\text{OR}^5$ である
- (f) R^e および R^{e'} は、それぞれ水素である
- (g) 各 R^f は水素である
- (h) 各 R^h は水素である
- (i) R^j は、水素または C₁ - 4 脂肪族である

(j) R^k は、水素、ハロ、または C_{1-4} 脂肪族である

(k) m は 1 である

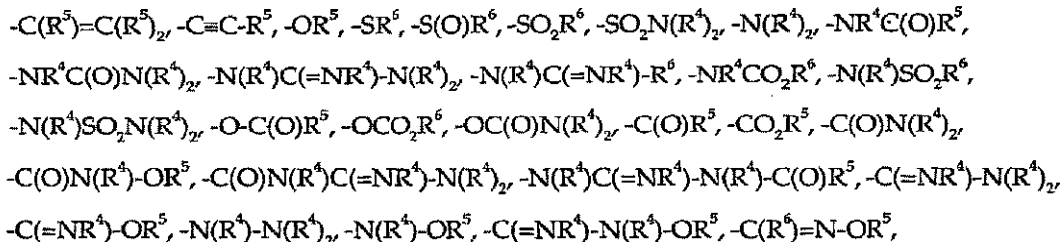
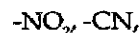
(l) 星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、絶対立体化学を示す。

【0075】

化学式 (I) の化合物において、 R^g は、水素、

【0076】

【化47】



または任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルである。

【0077】

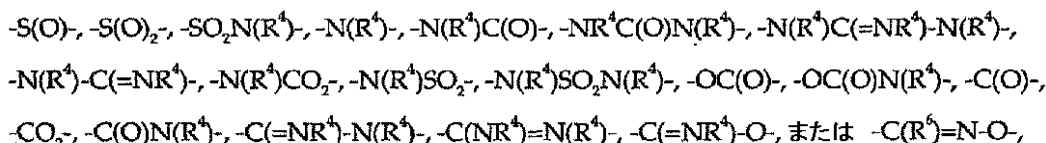
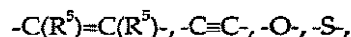
一部の実施形態において、 R^g は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} フルオロ脂肪族、ハロ、 $-\text{R}^{1g}$ 、 $-\text{R}^{2g}$ 、 $-\text{T}^1-\text{R}^{1g}$ 、 $-\text{T}^1-\text{R}^{2g}$ 、 $-\text{V}^1-\text{T}^1-\text{R}^{2g}$ 、および $-\text{V}^1\text{T}^1-\text{R}^{2g}$ であり、変数 R^{1g} 、 R^{2g} 、 V^1 、および T^1 は以下に記述される値を有する。

【0078】

T^1 は、0 から 2 つの独立して選択される R^{3a} または R^{3b} で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、このアルキレン鎖は、

【0079】

【化48】



により任意に分断化され、 T^1 またはその一部は 3 員から 7 員の環の一部を任意に形成する。

【0080】

一部の実施形態において、 T^1 は、フルオロ、あるいは $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})$ (R^{4y})、 $-\text{CO}_2\text{OR}^{5x}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})$ (R^{4y}) からなる群より独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族もしくは C_{1-4} フルオロ脂肪族から独立して選択される、1 つまたは 2 つの基で任意に置換された C_{1-4} アルキレン鎖である。

【0081】

特定の実施形態において、 T^1 は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族から独立して選択される、1 つまたは 2 つの基で任意に置換された、 C_{1-4} アルキレン鎖である。

【0082】

各 R^{3a} は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

) NH^2 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - 4 \text{ アルキル})$ からなる群より独立して選択される。

【0083】

各 R^{3b} は、独立して、 R^{3a} または R^7 で任意に置換された $\text{C}_1 - 3$ 脂肪族であるか、または同一炭素原子上の2つの置換基 R^{3b} は、それらが結合した炭素原子と一緒にあって、3員から6員の環式脂肪族環を形成する。

【0084】

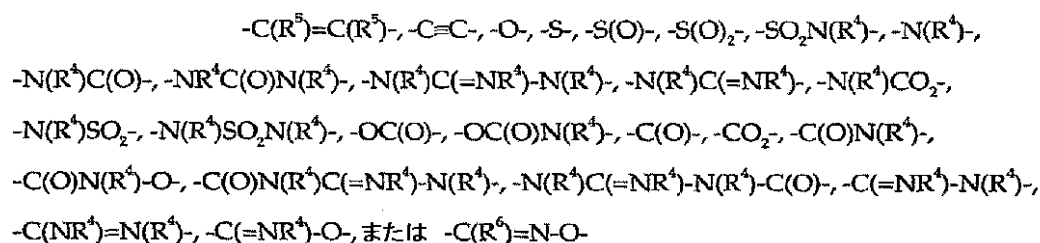
各 R^7 は、独立して、任意に置換されたアリールまたはヘテロアリール環である。

【0085】

V^1 は、

【0086】

【化49】



である。一部の実施形態において、 V^1 は、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2-$ である。そのような特定の実施形態において、 V^1 は、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ である。その他の実施形態において、 V^1 は $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ である。

【0087】

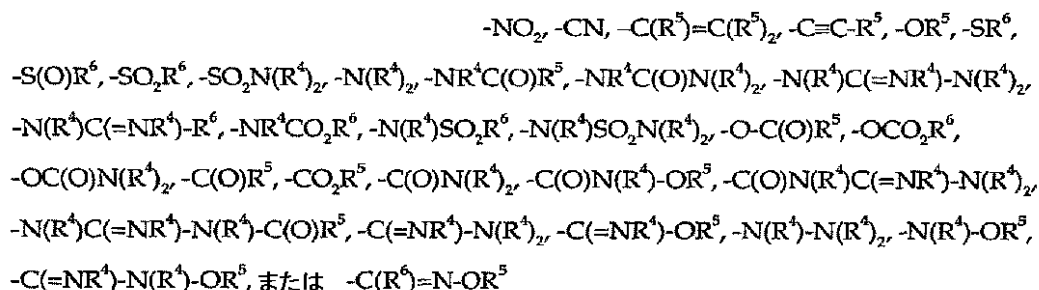
各 R^{1g} は、独立して、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または環式脂肪族環である。

【0088】

各 R^{2g} は、独立して、

【0089】

【化50】



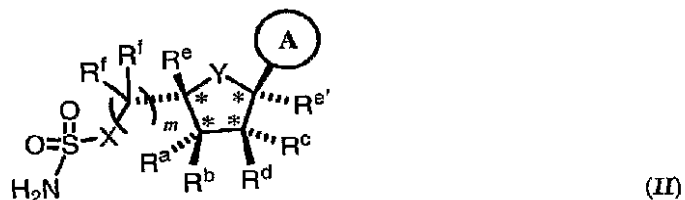
である。

【0090】

また本発明は、化学式 (I I) によって特徴づけられる化学式 (I) の化合物の亜属、

【0091】

【化 5 1】



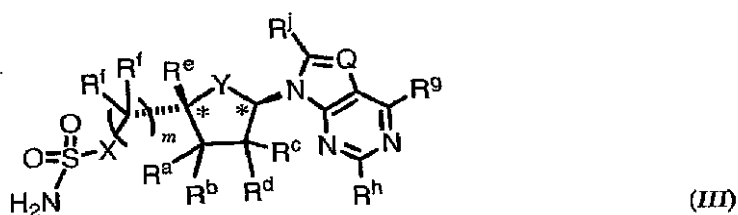
または、その薬学的に許容できる塩にも関し、式中、環 A および変数 X、Y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^{e'}、R^f、および m は、化学式 (I) について上述された値および好ましい値を有する。

【0092】

また本発明は、化学式 (III) によって特徴づけられる化学式 (I) の化合物の亜属、

【0093】

【化 5 2】



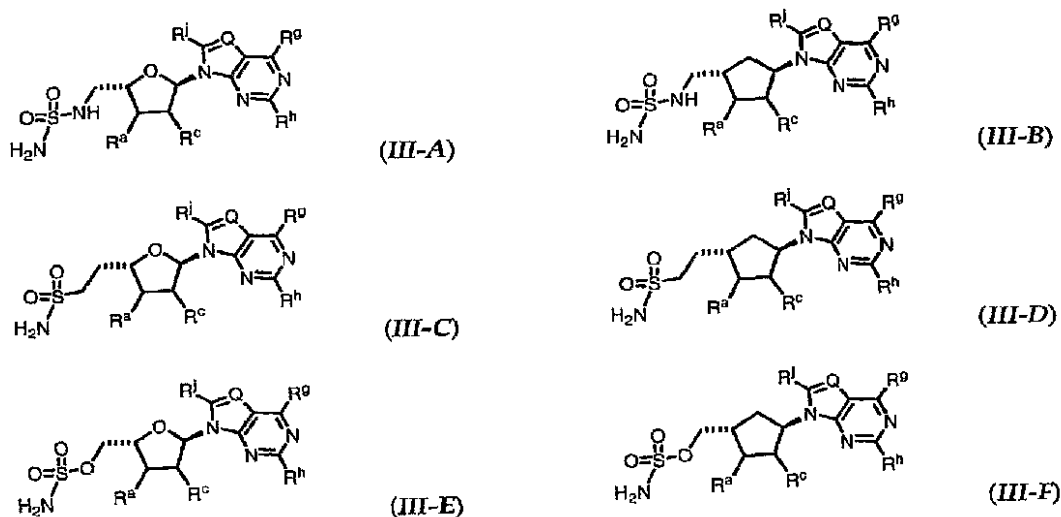
または、その薬学的に許容できる塩にも関し、式中、Q は =N- または =C(R^k)- であり、変数 X、Y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^j、R^k、および m は、化学式 (I) について上述された値および好ましい値を有する。

【0094】

本発明の種々の特定の実施形態は、化学式 (III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、および (III-F) によって表される化学式 (III) の化合物の亜属、

【0095】

【化 5 3】



または、その薬学的に許容できる塩に関し、式中、変数 Q、R^a、R^c、R^g、R^h および R^j は、化学式 (I) について上述された値および好ましい値を有する。

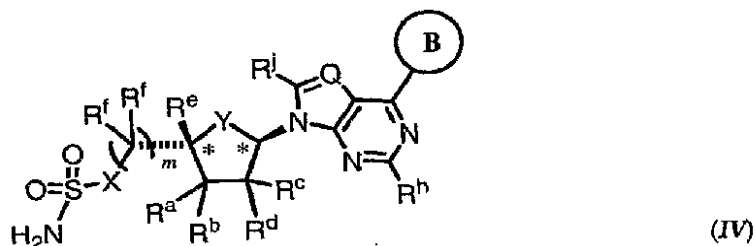
【0096】

本発明の一実施形態は、化学式 (I) の化合物に関係し、R^g は任意に置換されたアリ

ール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である。一部のそのような実施形態において、本発明は、化学式 (I V) によって特徴づけられる化学式 (I) の化合物の亜属、

【0097】

【化54】



または、その薬学的に許容できる塩に関連し、式中、

環 B は、0 から 3 の環窒素原子を有し、そして酸素および硫黄から選択されたさらに 1 つの環ヘテロ原子を任意に有する、任意に置換された 5 員もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール環であり、

変数 Q、X、Y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^h、R^j、および m は、化学式 (I) について上述された値および好ましい値を有する。

【0098】

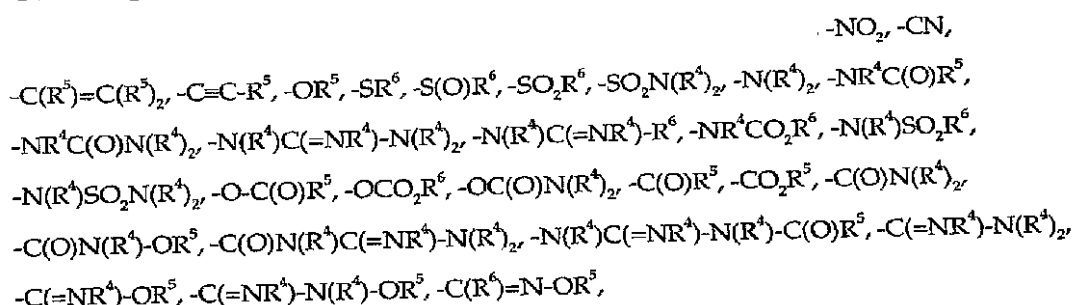
一部の実施形態において、R^g は任意に置換されたフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、キナゾリニル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、R^g の 1 つの環窒素原子は任意に酸化される。ある特定の実施形態において、R^g 任意に置換されたフェニル、イミダゾリル、またはトリアゾリルである。

【0099】

環 B の置換可能な環炭素原子は、好ましくは、ハロ、

【0100】

【化55】



または任意に置換された脂肪族、または任意に置換されたアリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリー基からなる群より独立して選択される、0 から 3 つの置換基で置換されるか、または隣接する 2 つの置換基は、介在環原子と一緒にあって O、N、および S からなる群より選択される 0 から 3 つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された、縮合された 4 員から 8 員の芳香族または非芳香族環の環を形成する。

【0101】

一部の実施形態において、環 B は、ハロ、 ---CN 、 $\text{---N(R}^4\text{)}_2$ 、 $\text{---NR}^4\text{C(O)R}^5$ 、 $\text{---NR}^4\text{---C(O)N(R}^4\text{)}_2$ 、 $\text{---NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{---C(O)N(R}^4\text{)}_2$ 、 $\text{---CO}_2\text{R}^5$ 、 ---OR^5 、または ---OR^{5x} 、 $\text{---N(R}^{4x}\text{)(R}^{4y}\text{)}$ 、 $\text{---CO}_2\text{R}^{5x}$ 、もしくは $\text{---C(O)N(R}^{4x}\text{)(R}^{4y}\text{)}$ で任意に置換された C₁₋₄ 脂肪族あるいは C₁₋₄ フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択される、0 から 2 つの置換基で置換される。変数 R⁴、R⁵、R⁶、R^{4x}、R^{4y}、および R^{5x} は、化学式 (I) について上述された値を有する。

【0102】

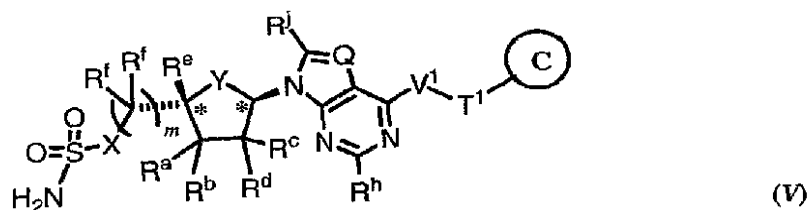
本発明の別の実施形態は、化学式（I）の化合物に関し、 R^g は、 $-V^1-T^1-R^1$ _g、 $-V^1-R^1$ _g、 $-T^1-R^1$ _g、または $-T^1-V^1-R^1$ _gである。 R^1 _gは、任意に置換された単環または二環アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または環式脂肪族基である。一部の実施形態において、 C_{1-4} アルキレン鎖は、フルオロ、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、および $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された、 C_{1-4} 脂肪族もしくは C_{1-4} フルオロ脂肪族基から独立して選択される、1つまたは2つの基で任意に置換される。特定の実施形態において、 T^1 は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、および C_{1-4} フルオロ脂肪族から独立して選択される、1つまたは2つの基で任意に置換された、 C_{1-4} アルキレン鎖である。一部の実施形態において、 V^1 は、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$ 、または $-N(R^4)CO_2-$ である。特定のそのような実施形態において、 V^1 は $-N(R^4)C(O)-$ または $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ である。その他の実施形態において、 V^1 は、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。特定のかかる実施形態において、 V^1 は $-N(R^4)-$ である。

【0103】

一部の実施形態において、本発明は、化学式（V）によって特徴づけられる化学式（I）の化合物の垂属、

【0104】

【化56】



または、その薬学的に許容できる塩に関連し、式中、

V^1 は $-N(R^8)-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、

R^8 は水素または C_{1-4} 脂肪族であり、

T^1 は、フルオロ、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、および $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された、 C_{1-4} 脂肪族もしくは C_{1-4} フルオロ脂肪族基から独立して選択される、1つまたは2つの基で任意に置換された C_{1-4} アルキレン鎖であり、

環Cは、任意に置換された3員から8員のヘテロシクリルまたは環式脂肪族環、または任意に置換された5員もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール環であり、

変数Q、X、Y、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^h 、 R^j 、およびmは、化学式（I）について上述された値および好ましい値を有する。

【0105】

一部のこのような実施形態において、 T^1 は、フルオロ、 C_{1-4} 脂肪族および C_{1-4} フルオロ脂肪族基から独立して選択される1つまたは2つの基で任意に置換された C_{1-4} アルキレン鎖である。

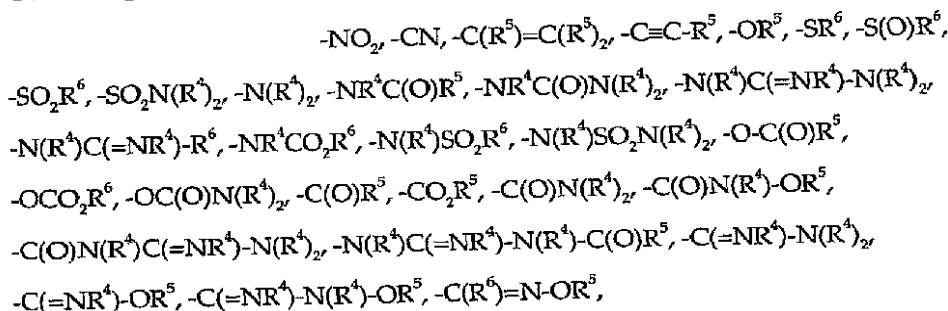
【0106】

一部の実施形態において、環Cは、0から2つの R^o および0から2つの R^{8o} で置換され、

各 R^o は、独立して、ハロ、

【0107】

【化 5 7】



または任意に置換された脂肪族、または任意に置換されたアリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基であるか、または同一飽和環炭素原子上の2つの R^0 は、炭素原子と一緒に、任意に置換された3員から8員のスピロ環式の環式脂肪族またはヘテロシクリル環であるか、または隣接する2つの R^0 は、介在環原子と一緒に、O、N、およびSからなる群より選択される0から3つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された、縮合された4員から8員の芳香族または非芳香族環を形成し、

各 R^{80} は、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、ハロ、 $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、あるいは $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{OR}^{5x}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族もしくは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択され、

変数 R^{4x} 、 R^{4y} 、および R^{5x} は、化学式(I)について上述された値を有する。

【0108】

一部のかかる実施形態において、環Cは、 C_3-6 環式脂肪族、フェニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、キナゾリニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはテトラヒドロピリミジニル環であり、それらのいずれも、0から2つの R^0 および0から2つの R^{80} で置換される。

【0109】

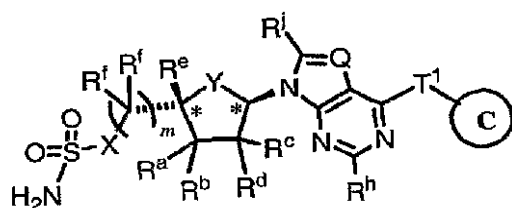
特定の実施形態において、 T^1 は、フルオロ、または $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1つまたは2つの置換基で任意に置換された、 C_{1-4} 脂肪族もしくは C_{1-4} フルオロ脂肪族基から独立して選択される、1つまたは2つの基で任意に置換された C_{1-4} アルキレン鎖であり、環Cは、 C_3-6 環式脂肪族、フェニル、オキサゾリル、またはイソオキサゾリル環であり、それらのいずれも0から2つの R^{80} で置換され、任意に置換されたベンゼン、ジオキソラン、またはジオキサン環と任意に縮合する。

【0110】

本発明の別の実施形態は、化学式(VI)によって特徴づけられる化学式(I)の化合物の垂属、

【0111】

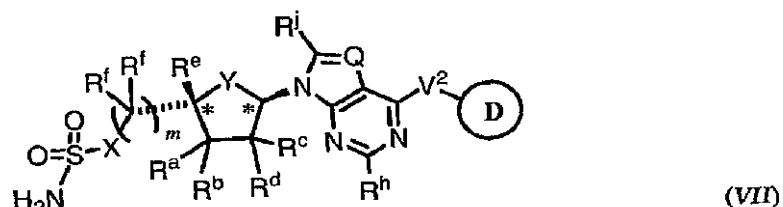
【化 5 8】



(VI)

または、その薬学的に許容できる塩にも関連し、式中、

T^1 は、フルオロ、あるいは $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1つま



一部の実施形態において、環Dは、単環、二環、または三環の環系である。一部の実施形態において、環Dは、単環または二環の環系である。一部のそのような実施形態において、環Dは、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、キナゾリニル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンソフラニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、

テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、フェナンスリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、クロマニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、ビスクロヘプタニルおよびビスクロオクタニルからなる群より選択される。特定の実施形態において、環Dは、任意に置換されたインダニル、テトラヒドロナフチル、またはクロマニルである。

【0117】

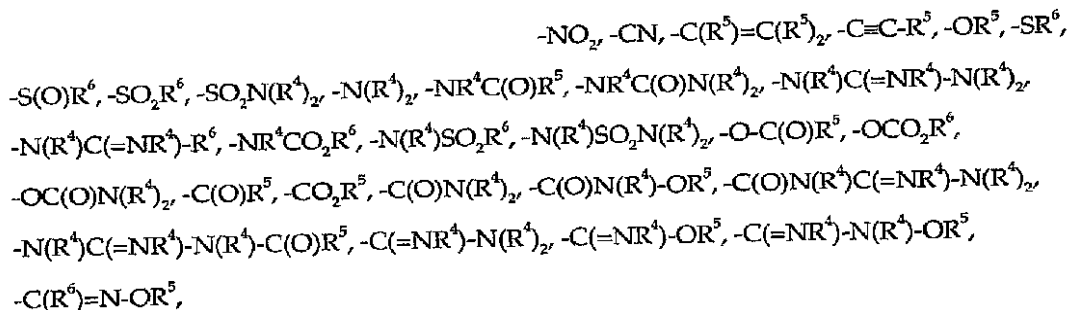
環Dは置換されていなくても、または、その構成環のいずれか、もしくは両方の上で置換されてもよく、その置換基は同一であっても、または異なってもよい。具体的には、環Dの各置換可能な飽和環炭素原子は、置換されないか、または $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ もしくは $-R^P$ で置換される。環Dの各置換可能な不飽和環炭素原子は、置換されないか、または $-R^P$ で置換される。環Dの各置換可能な環窒素原子は、置換されないか、または $-R^9$ もしくは $-R^P$ で置換される。変数 R^P および R^9 は、以下に記載される値を有する。

【0118】

各 R^P は、独立して、ハロ、

【0119】

【化60】



または任意に置換された脂肪族、または任意に置換されたアリール、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリール基であるか、あるいは同一飽和炭素原子上の2つの R^P は、それらが結合した炭素原子と一緒にあって、任意に置換された3員から6員のスピロ環式の環式脂肪族環を形成する。

【0120】

各 R^9 もしくは R^P は、独立して、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または R^3 または R^7 で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族である。

【0121】

一部の実施形態において、各 R^P は、ハロ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} フルオロ脂肪族、 $-R^{1P}$ 、 $-R^{2P}$ 、 $-T^2-R^{1P}$ 、および $-T^2-R^{2P}$ からなる群より独立して選択されるか、または同一の飽和炭素原子上の2つの R^P は、それらが結合した炭素原子と一緒にあって、任意に置換された3員から6員のスピロ環式の環式脂肪族環を形成する。変数 R^{1P} 、 R^{2P} 、および T^2 は、以下に記載される値を有する。

【0122】

T^2 は、 $C_{1-6}R^{3a}$ または R^{3b} で任意に置換されたアルキレン鎖である。

【0123】

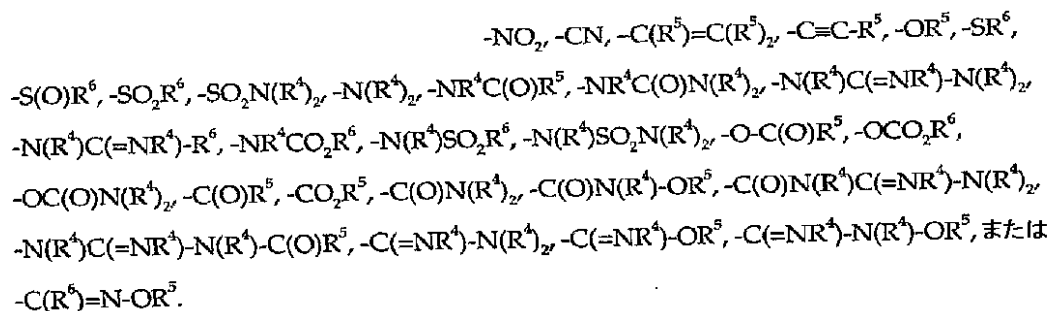
各 R^{1P} は、独立して、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である。

【0124】

各 R^2 は、独立して、

【0125】

【化61】



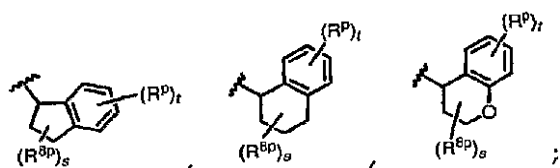
である。

【0126】

一部の実施形態において、環 D は、以下からなる群より選択される。

【0127】

【化62】



各 R^p は、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択され、

各 R^{8p} は、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択され、ただし R^{8p} が環酸素原子に隣接する位置に配置する場合、 R^{8p} は $-OR^{5x}$ または $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 以外であり、そしてさらに、二つの R^{8p} が同一炭素原子に結合している場合、そのうちの一つはフルオロ、 $-CO_2OR^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-OR^{5x}$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より選択されなければならない；あるいは同一炭素原子上の2つの R^{8p} は、一緒になって $=O$ または $=C(OR^{5x})_2$ を形成し；あるいは同一炭素原子上の2つの R^{8p} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員から6員のスピロ環式環を形成し、

s は 0、1、2、3、または 4 であり、

t は 0、1、または 2 であり、

変数 R^{4x} 、 R^{4y} 、 R^{5x} は、化学式 (I) について上述された値を有する。

【0128】

一部の実施形態において、各 R^{8p} は、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族もしくは C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択されるか、または、同一炭素原子上の2つの R^{8p} は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員から6員のスピロ環式環を形成し、ただし環酸素原子に隣

接する位置に配置された時に R^8P は $-OR^{5x}$ または $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 以外であり、 s は 0、1、または 2 である。

【0129】

本発明の別の実施形態は、化学式 (I) の化合物に関連し、式中、

R^g は $-N(R^8)(R^9)$ であり、

R^8 は水素または C_{1-4} 脂肪族であり、

R^9 は水素、 C_{1-4} 脂肪族、 $-T^3-R^{9a}$ または $-T^4-R^{9b}$ であり、

T^3 は 0 から 2 つの独立して選択される R^{3a} または R^{3b} で置換された C_{1-6} アルキレン鎖であり、

T^4 は、0 から 2 つの独立して選択される R^{3a} または R^{3b} で置換された C_{2-6} アルキレン鎖であり、

R^{9a} は、

【0130】

【化63】

$-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$,
 $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ または $-C(=NR^4)-OR^5$
 であり、

R^{9b} は、ハロ、

【0131】

【化64】

$-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$,
 $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2-R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$,
 または $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$

である。

【0132】

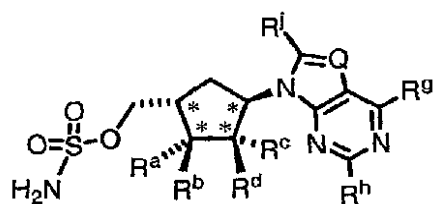
一部のこのような実施形態において、 R^9 は、水素または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基で任意に置換された、 C_{1-6} 脂肪族または C_{1-6} フルオロ脂肪族である。

【0133】

ある実施形態において、本発明は、化学式 (VIII) によって特徴づけられる化学式 (I) の化合物の垂属、

【0134】

【化65】



(VIII)

または、その薬学的に許容できる塩に関連し、式中、

星印がつけられている位置で示される立体化学構造は、絶対立体化学を示し、変数 Q 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^g 、 R^h 、および R^i は、化学式 (I) から (VI) について上述された値および好ましい値を有する。

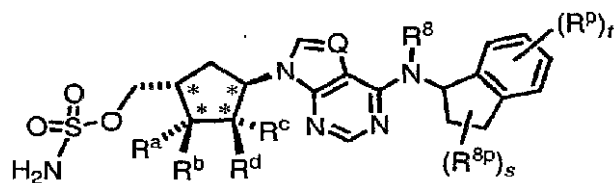
【0135】

一部の実施形態において、本発明は、化学式 (VIIIa) によって特徴づけられる化

学式 (V I I I) の化合物の垂属、

【0136】

【化66】



(VIIIa)

または、その薬学的に許容できる塩に関連し、式中、

R^a は $-OH$ であり、

R^b および R^d は、それぞれ独立して、水素、フルオロ、または C_{1-4} 脂肪族であり、

R^c は、水素、フルオロ、または $-OR^{5x}$ であり、

R^8 は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、

各 R^p は、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択され、

各 R^{8p} は、フルオロ、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、あるいは $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より独立して選択され、ただし R^{8p} が環酸素原子に隣接する位置に配置された場合、 R^{8p} は $-OR^{5x}$ または $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 以外であり、そしてさらに、 R^{8p} が同一炭素原子に結合している場合、フルオロ、 $-CO_2OR^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2OR^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ で任意に置換された C_{1-4} 脂肪族または C_{1-4} フルオロ脂肪族からなる群より1つが選択されなければならないか；あるいは同一炭素原子上の2つの R^{8p} は、一緒になって $=O$ または $=C(OR^{5x})_2$ を形成し、

R^{4x} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルであり、そのアリール部分は、任意に置換されていてもよく、

R^{4y} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキル（そのアリール部分は、任意に置換されていてもよい）、または任意に置換された5員から6員のアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル環であるか、あるいは

R^{4x} および R^{4y} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子に加え、N、O、およびSから独立して選択される0から2つの環ヘテロ原子を有する、任意に置換された4員から8員のヘテロシクリル環を形成し、

各 R^{5x} は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、または任意に置換された C_{6-10} アリールあるいは $C_{6-10}ar(C_{1-4})$ アルキルであり、

s は0、1、2、3、または4であり、

t は0、1、または2である。

【0137】

化学式 (I) について上述された環Aおよび変数X、Y、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f の垂属の定義も、化学式 (II) から (VII) に適用する。本明細書に記載される変数に対するあらゆる好ましい値の組み合わせを表す化合物は、本発明の範囲内である。

【0138】

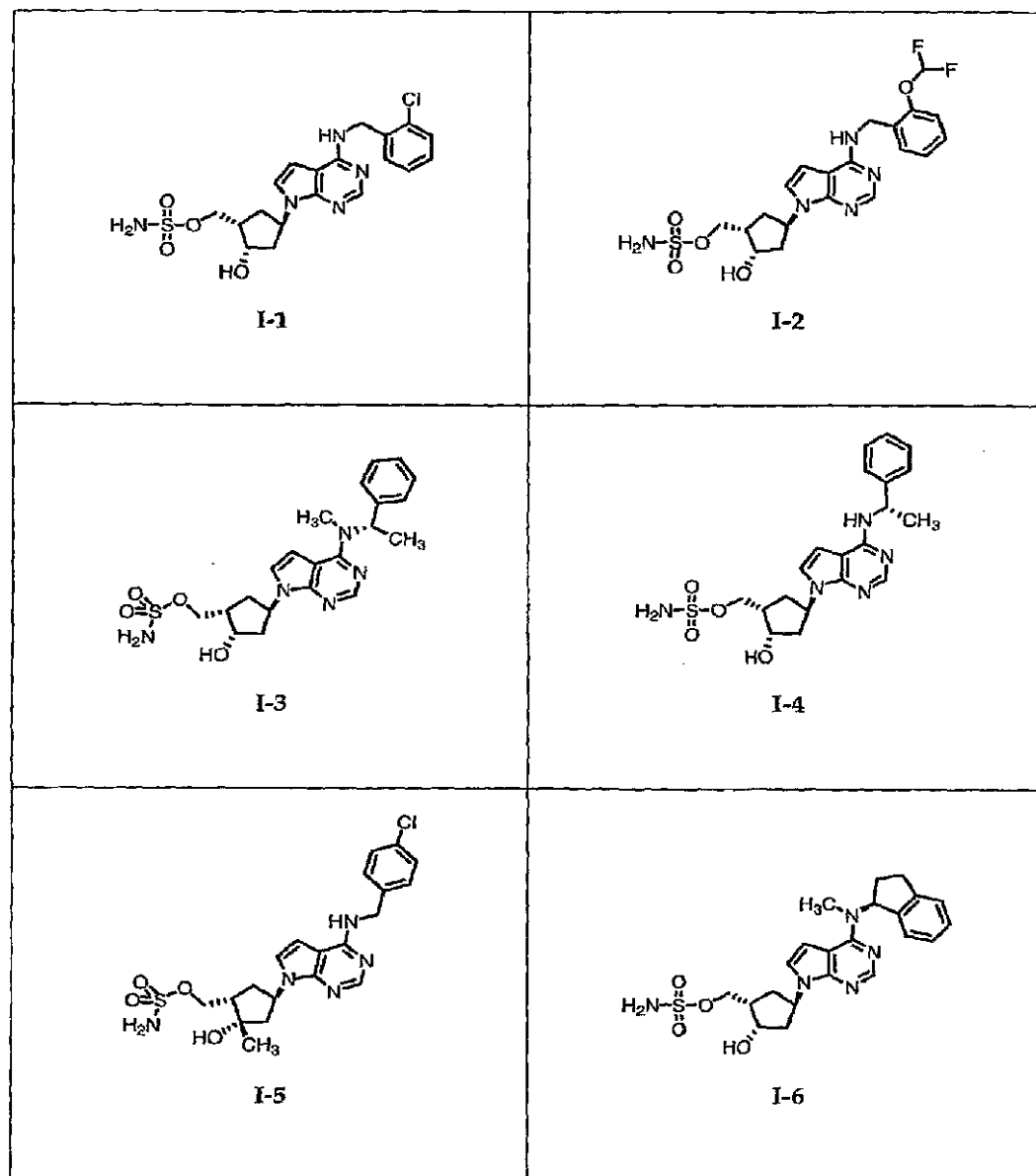
化学式（I）の化合物の代表的な例を表1に示す。

【0139】

（表1：E1活性化酵素阻害剤）

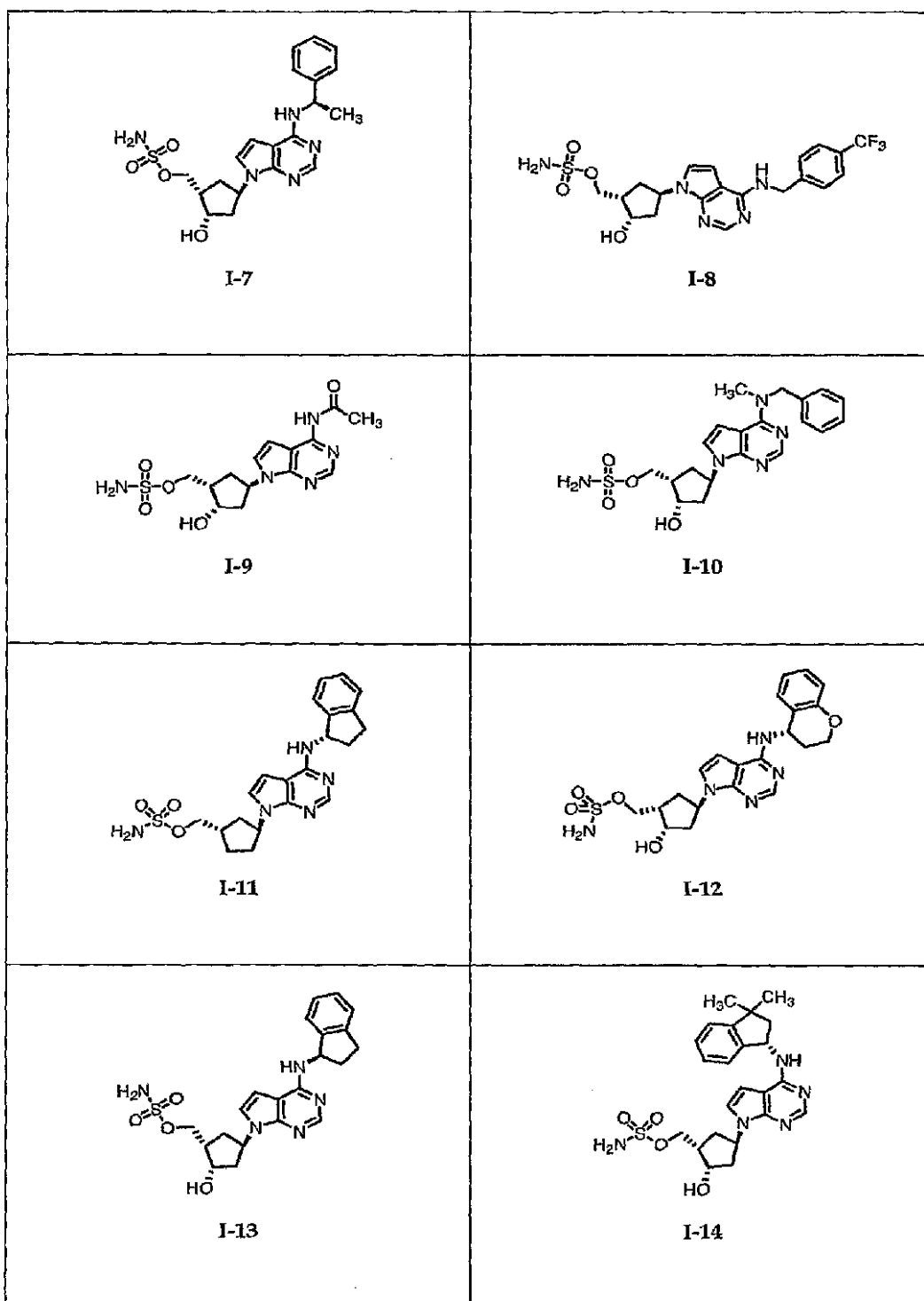
【0140】

【化67】



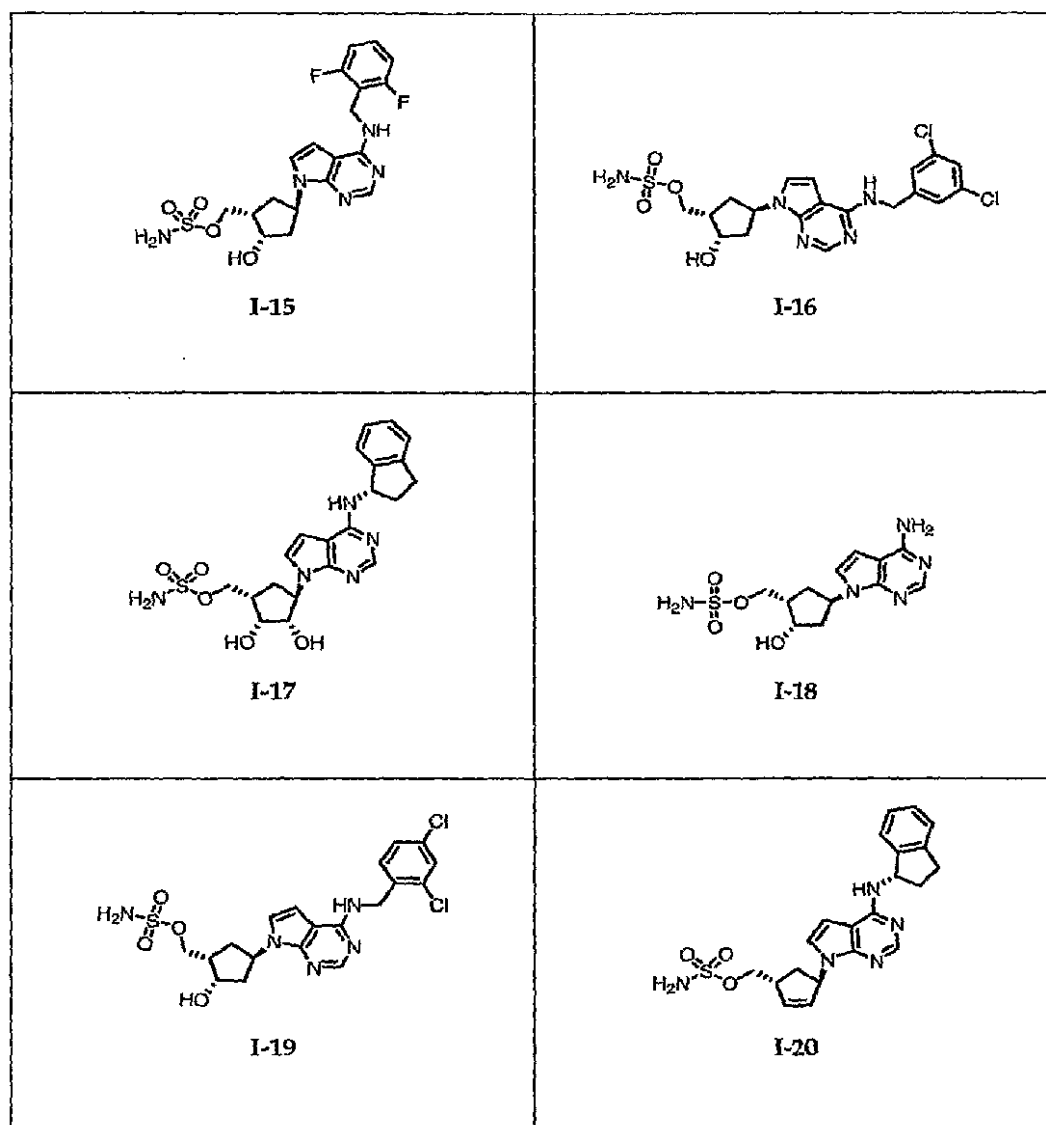
【0141】

【化 6 8】



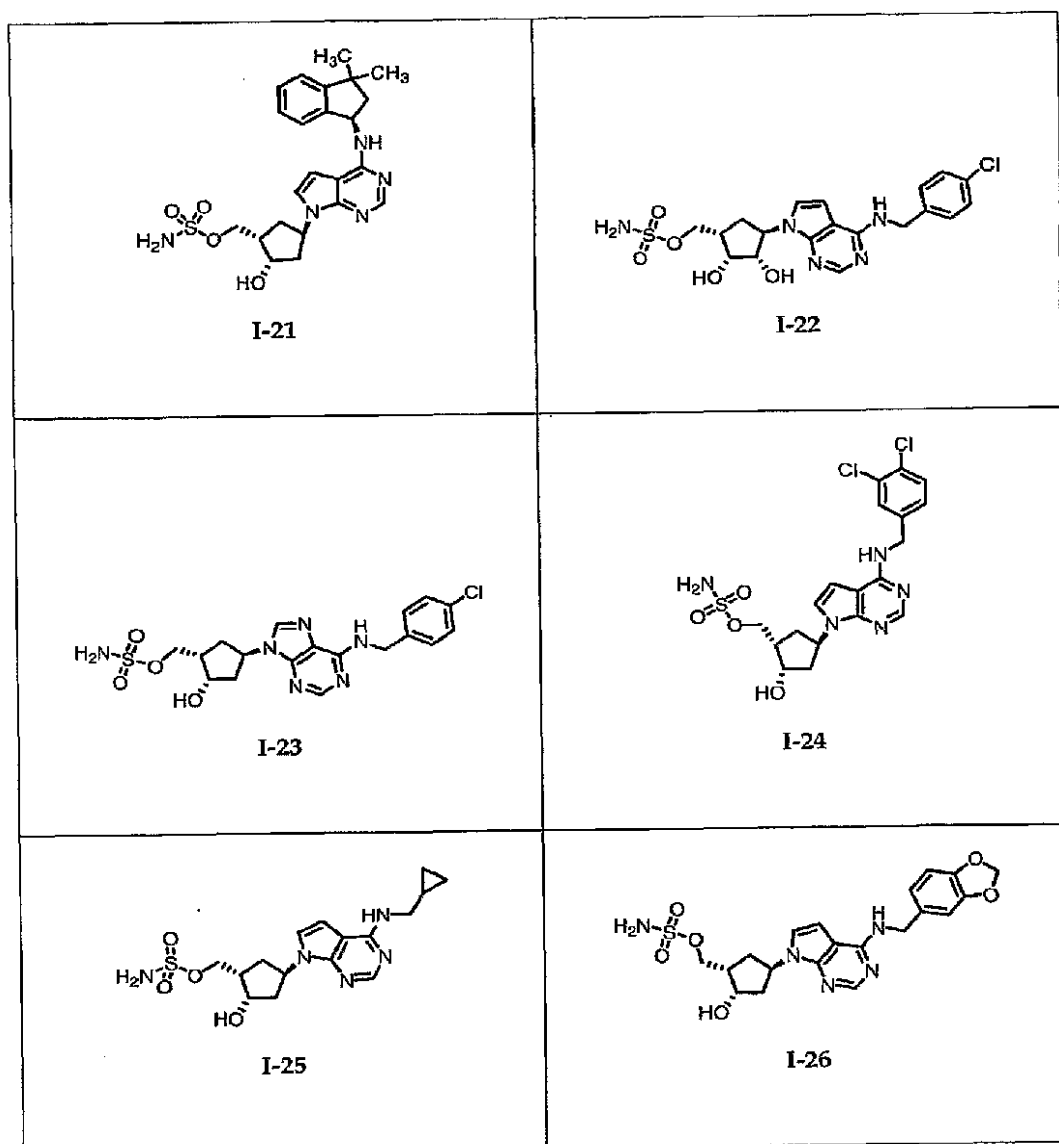
【 0 1 4 2 】

【化 6 9】



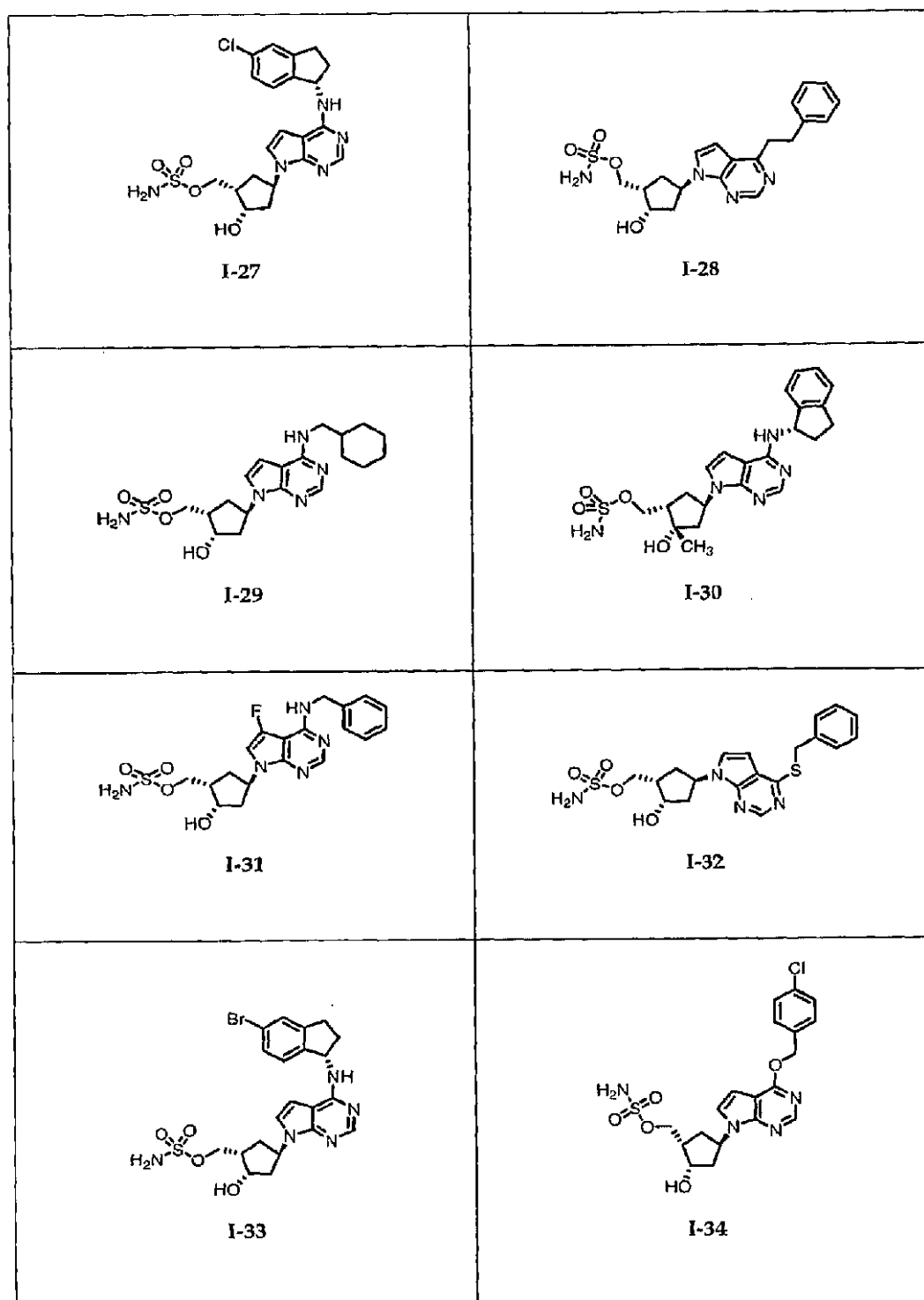
【 0 1 4 3 】

【化 7 0】



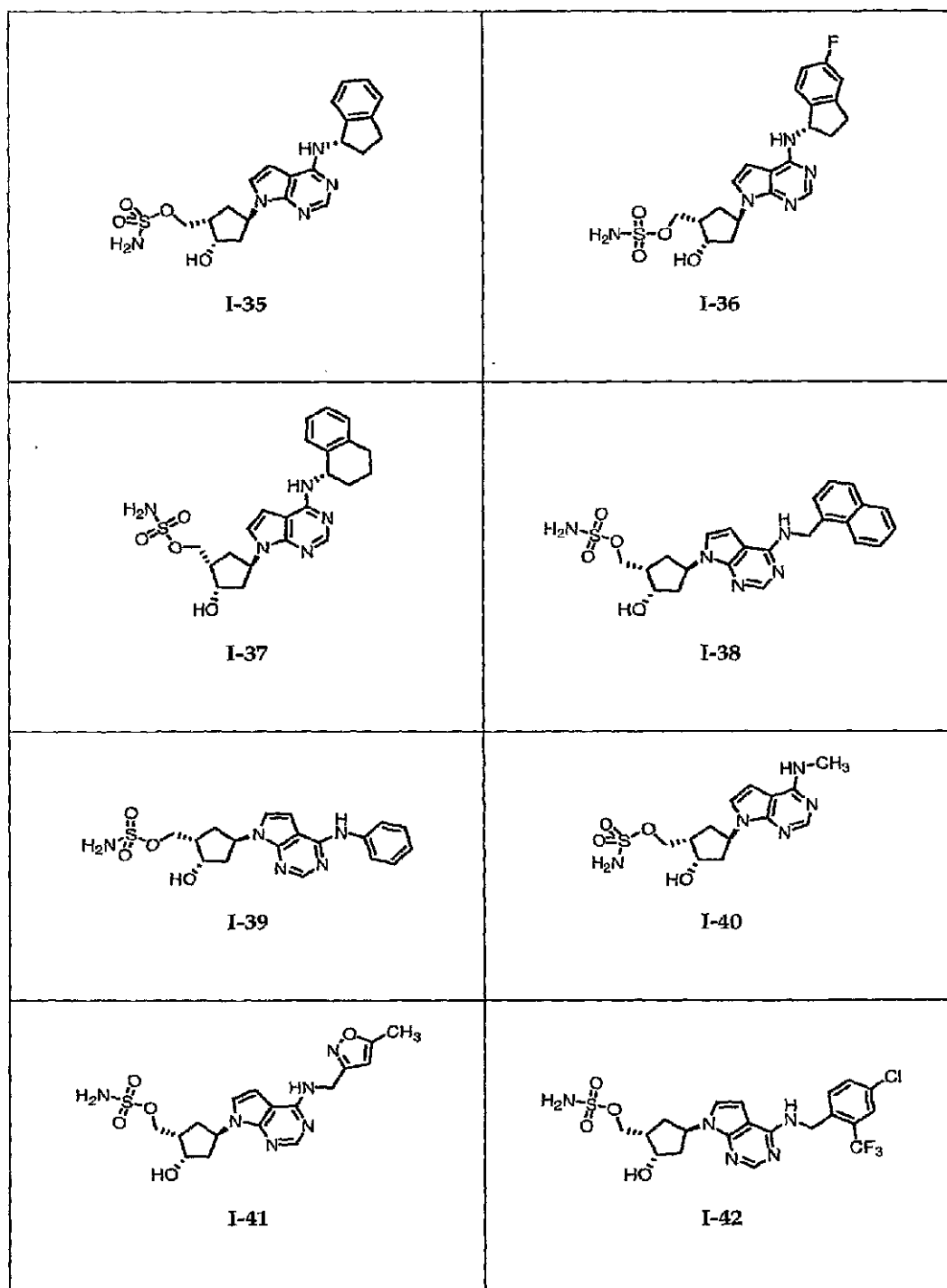
【 0 1 4 4】

【化 7 1】



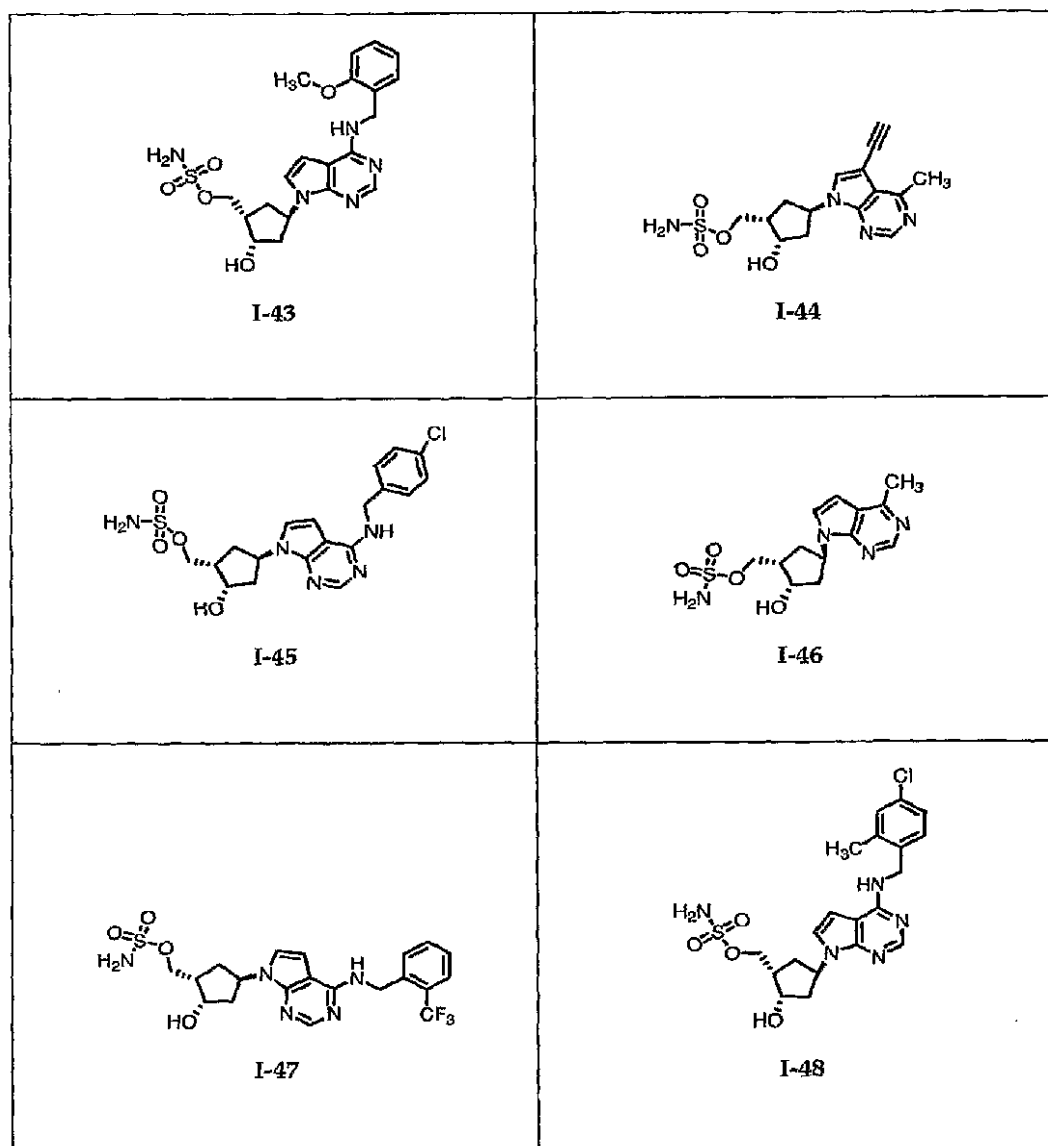
【 0 1 4 5 】

【化 7 2】



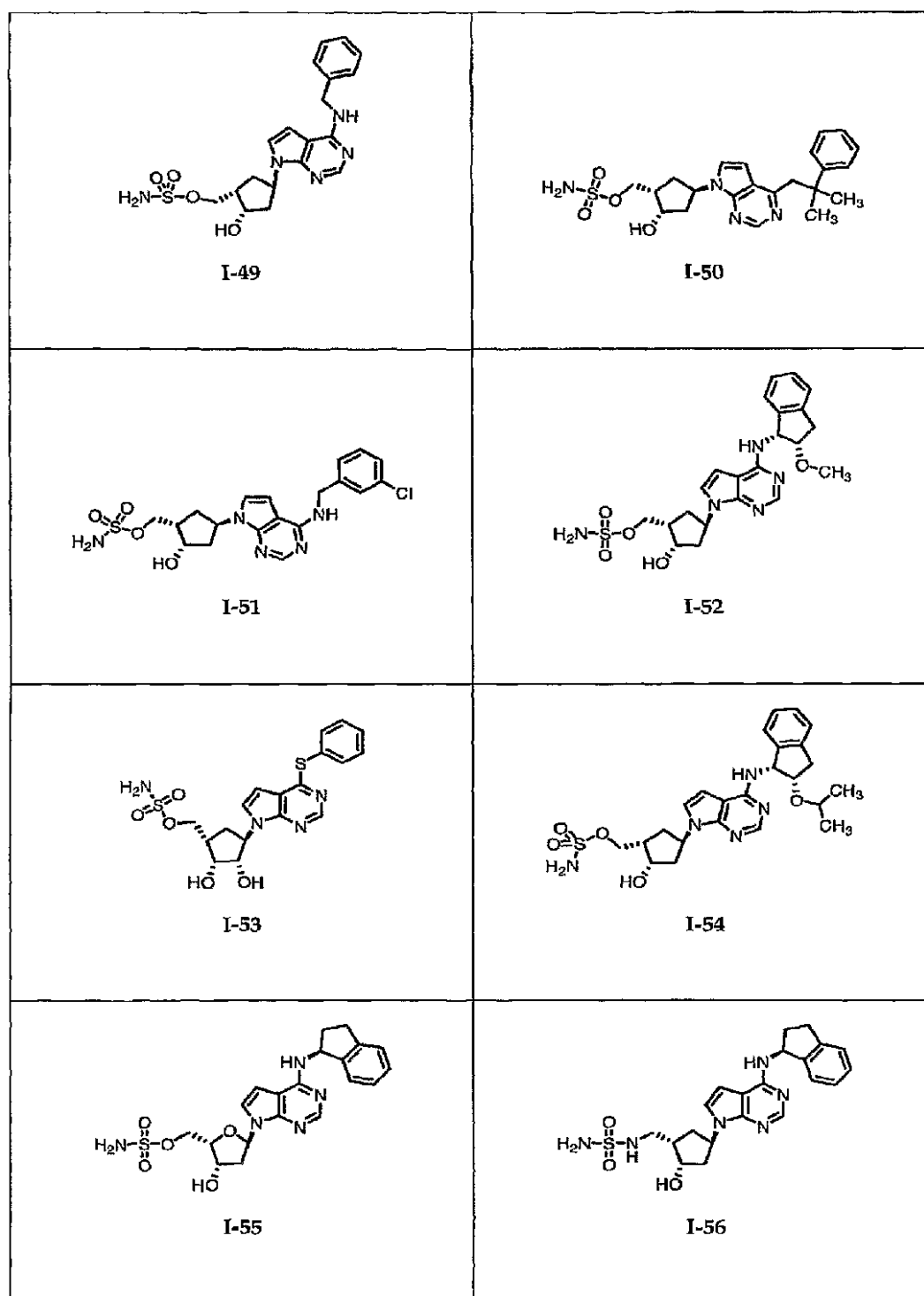
【 0 1 4 6 】

【化 7 3】



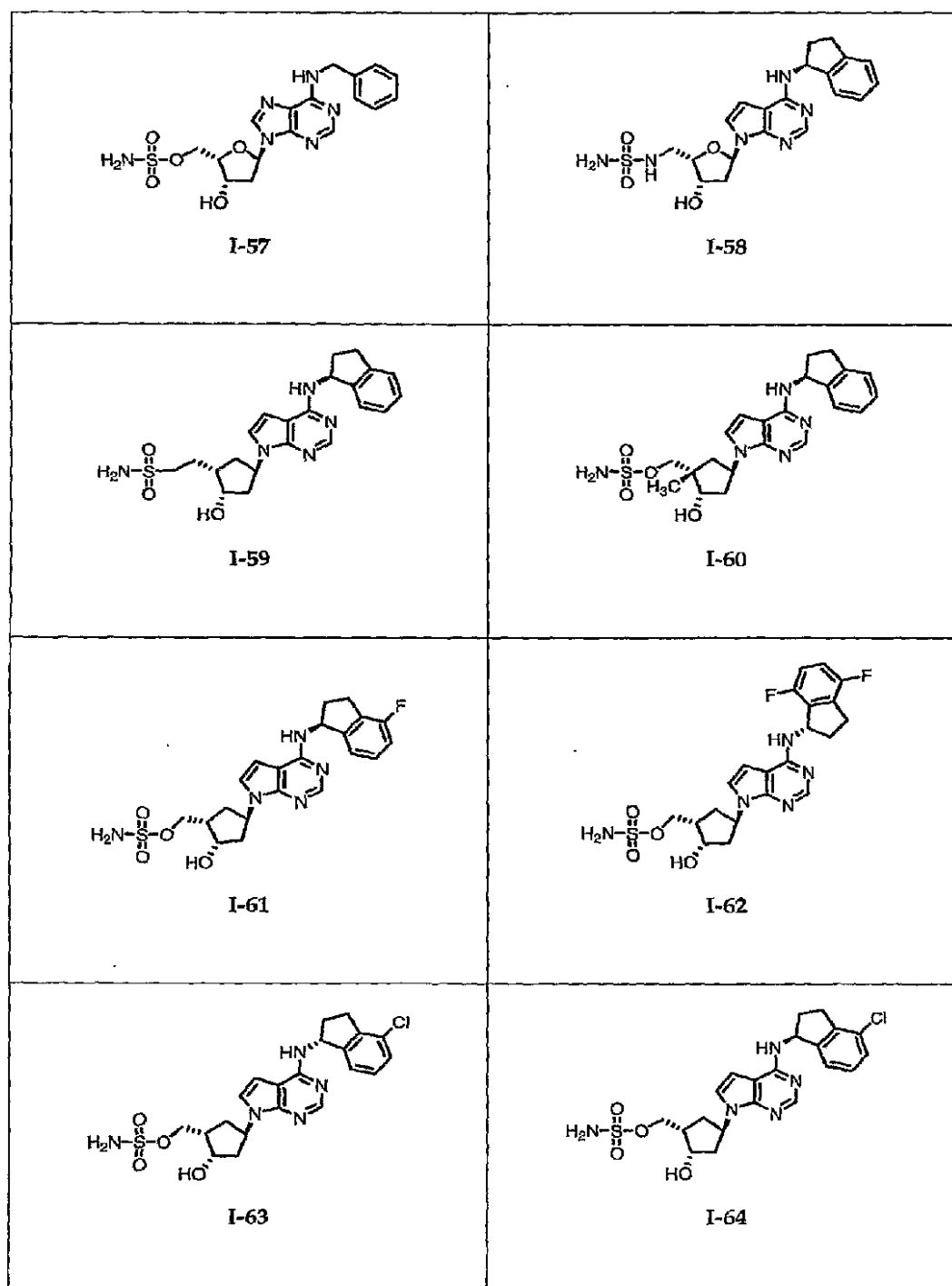
【 0 1 4 7 】

【化 7 4】



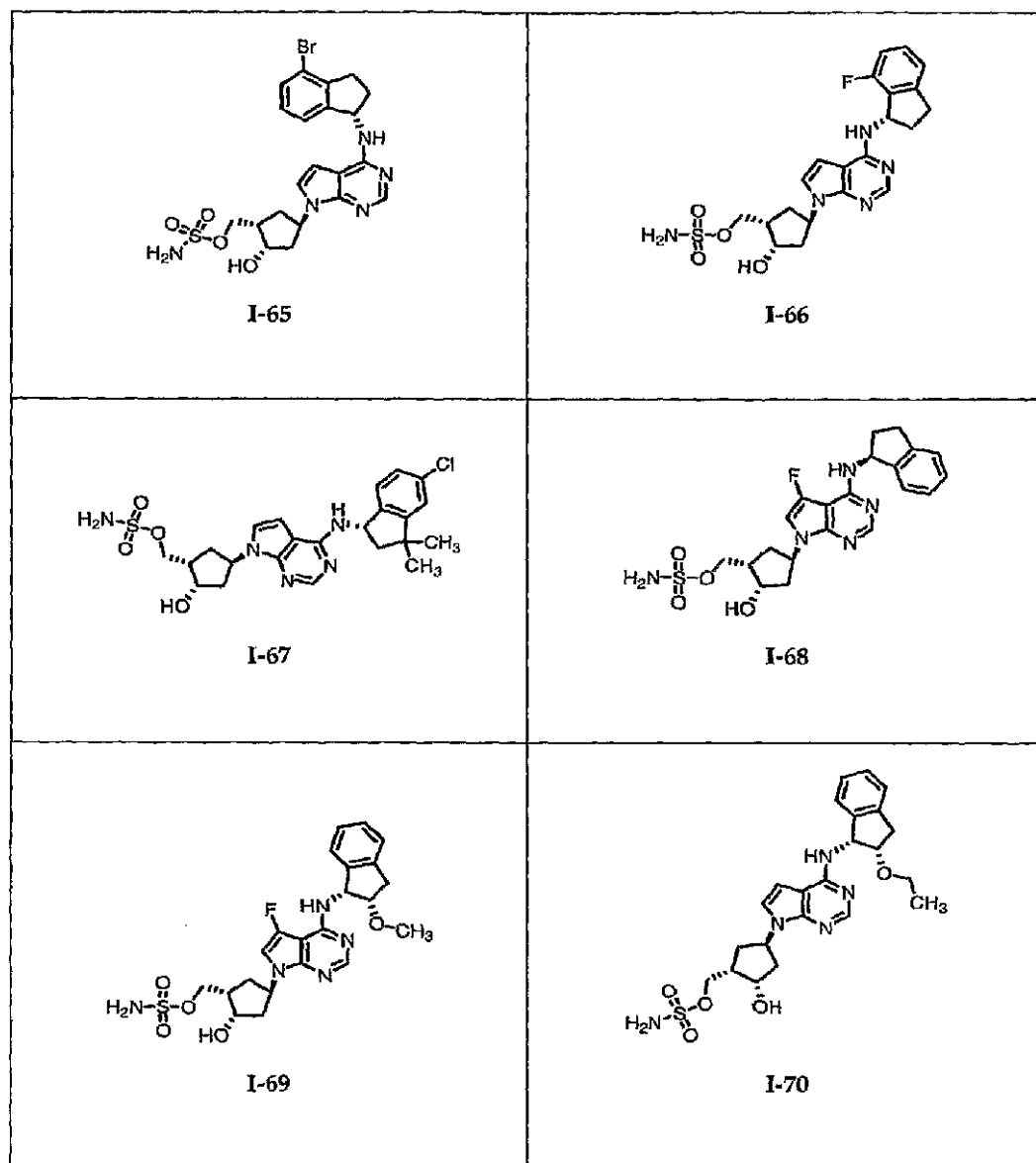
【 0 1 4 8 】

【化 7 5】



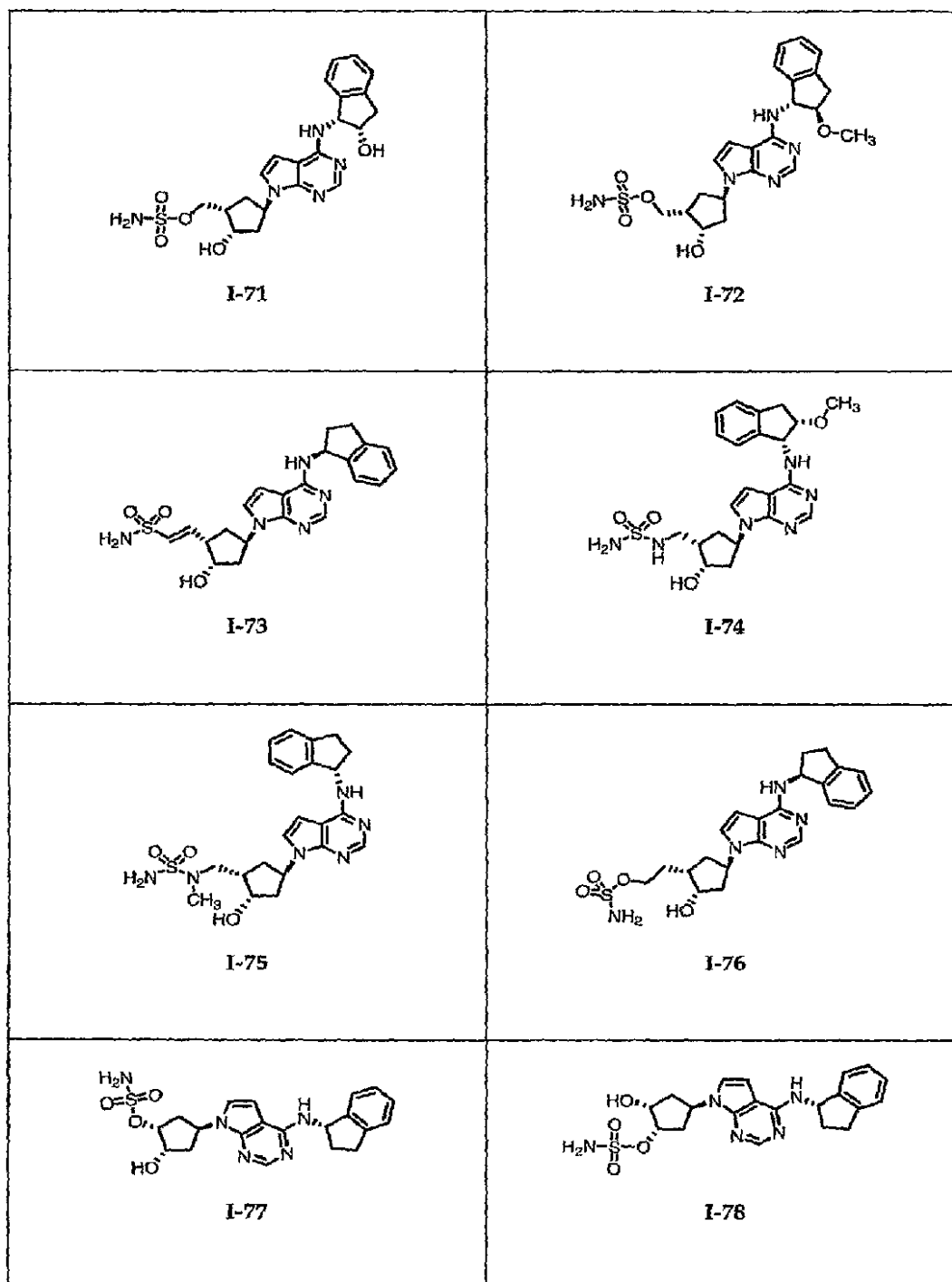
【0149】

【化 7 6】



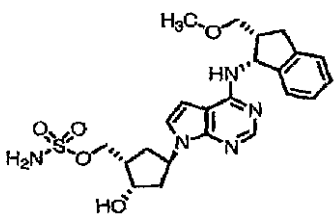
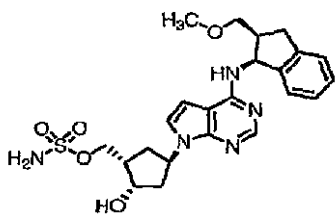
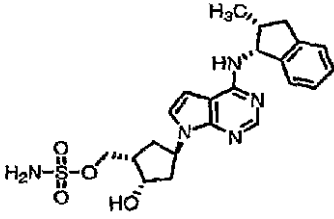
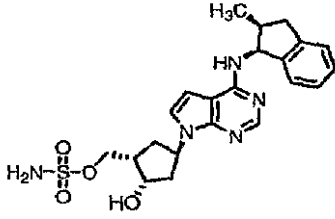
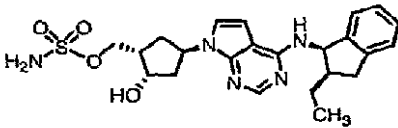
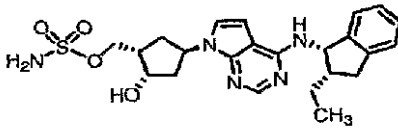
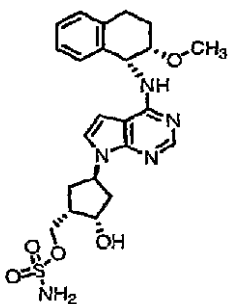
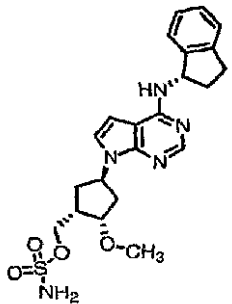
【 0 1 5 0 】

【化 7 7】



【 0 1 5 1】

【化 7 8】

 I-79	 I-80
 I-81	 I-82
 I-83	 I-84
 I-85	 I-86

また上記表 1 中の化合物は、以下の化学名によって識別されてもよい。

【0152】

【化 7 9】

	化学名
I-1	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(2-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-2	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[[2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-3	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[メチル[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-4	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-5	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル)メチルスルファメート
I-6	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル(メチル)アミノ]-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-7	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1R)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-8	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ-[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-9	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(アセチルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-10	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[ベンジル(メチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-11	((1S, 3S)-3-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-12	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4S)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロム-4-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-13	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-14	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[[1S)-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシ

【0153】

【化 8 0】

	シシクロペンチル}メチルスルファメート
I-15	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(2, 6-ジフルオロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-16	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(3, 5-ジクロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-17	((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2, 3-ジヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-18	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-アミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-19	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(2, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-20	((1R, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンタ-2-エン-1-イル)メチルスルファメート
I-21	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1R)-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-22	((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2, 3-ジヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-23	((1S, 2S, 4R)-4-[6-[(4-クロロベンジル)アミノ]-9H-プリン-9-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-24	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-25	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-26	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-27	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-28	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-(2-フェニルエチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シシクロペンチル]メチルスルファメート

【0154】

【化 8 1】

I-29	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-30	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル)メチルスルファメート
I-31	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(ベンジルアミノ)-5-フルオロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-32	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(ベンジルスルファニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-33	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-34	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)オキシ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-35	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-36	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-37	((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-38	((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-[(1-ナフチルメチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-39	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-アニリノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-40	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-(メチルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-シクロペンチル]メチルスルファメート
I-41	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-42	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート

【0155】

【化 8 2】

I-43	((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル)シクロペンチル)メチルスルファメート
I-44	[(1S, 2S, 4R)-4-(5-エチニル-4-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-45	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-46	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-47	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-48	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(4-クロロ-2-メチルベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-49	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-(ベンジルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-50	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-[4-(2-メチル-2-フェニルプロピル)-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル]メチルスルファメート
I-51	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(3-クロロベンジル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート
I-52	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1R, 2S]-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-53	[(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-[4-(フェニルスルファニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]シクロペンチル]メチルスルファメート
I-54	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[1R, 2S]-2-イソプロポキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-55	((2S, 3S, 5R)-5-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチルスルファメート
I-56	N-[[[(1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチル]スルファミド]

【0156】

【化 8 3】

I-57	[(2S, 3S, 5R)-5-[6-(ベンジルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル]-メチルスルファメート
I-58	N-[(2S, 3S, 5R)-5-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル]スルファミド
I-59	2-((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)エタンスルホンアミド
I-60	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロペンチル)メチルスルファメート
I-61	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-62	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-63	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1R)-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-64	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-4-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-65	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-66	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-67	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S)-5-クロロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-68	((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-5-フルオロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファメート

【0157】

【化 8 4】

I-69	[(1S, 2S, 4R)-4-(5-フルオロ-4-[(1R, 2S)-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-70	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1R, 2S)-2-エトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-71	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-72	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(1R, 2R)-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-73	(E)-2-((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)エチレンスルホンアミド
I-74	N-[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(1R, 2S)-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファミド
I-75	N-[(1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチル]-N-メチルスルファミド
I-76	2-((1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル)エチルスルファメート
I-77	(1S, 2R, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチルスルファメート
I-78	(1R, 2S, 4S)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチルスルファメート
I-79	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(1R, 2R)-2-(メトキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート
I-80	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[(1S, 2S)-2-(メトキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)シクロペンチル]メチルスルファメート

【0158】

【化 8 5】

I-81	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[[(1R, 2R)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-82	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[[(1S, 2S)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-83	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1R, 2R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-84	[(1S, 2S, 4R)-4-(4-[(1S, 2S)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファメート
I-85	[(1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-(4-[[[(1R, 2S)-2-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル-1-イル]アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル)メチルスルファメート
I-86	[(1S, 2S, 4R)-4-[4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシシクロペンチル]メチルスルファメート

一般合成方法

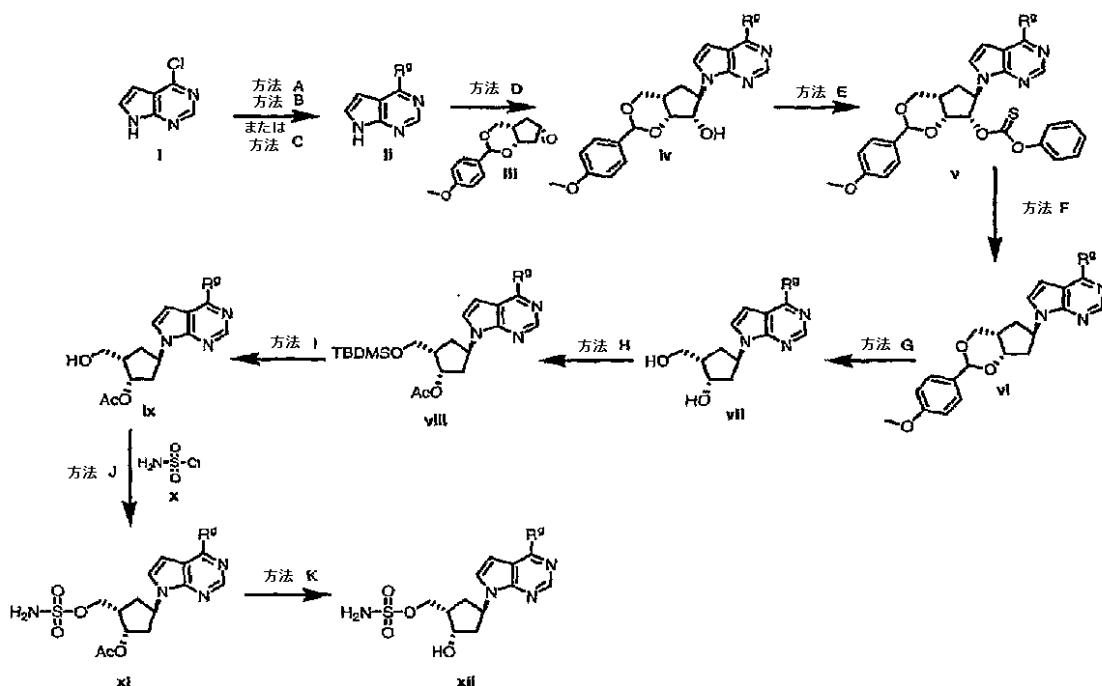
本発明の化合物は、当業者に公知の方法により、および／または、以下に示すスキームおよびそれに続く合成例を参照することにより、調製することが可能である。例示的な合成経路を、以下のスキーム 1 から 10、および実施例に示す。

【0159】

スキーム 1：4-置換（（1S, 2S, 4R）-2-ヒドロキシ-4-〔7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-7-イル〕シクロペンチル）メチルスルファメート合成の一般的な経路

【0160】

【化 8 8】



上記スキーム 1 は、化学式 (I) の化合物を調製するための一般的な経路を示し、環 A は化学式 A-i i を有する。当業者は、環 A が A-i i 以外である化学式 (I) の化合物は、i と類似する適切な開始物質から始まる同一の一般的経路により調製することが可能である、ということを理解するであろう。

【0161】

化学式 i のようなクロロ置換ピロロピリミジンの合成方法は公知である (P. Reigan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5247-5250; J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1633-1639)。スキーム 1 に示すように、化学式 i の化合物を置換ピロロピリミジンに変換することは、ブタノールまたはイソプロパノールのなどのプロトン性溶媒中で、DIPEA または Et₃N などの適切な塩基を用いて、適切な置換アミンまたはメルカプタン (Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C., J. Med. Chem. 2004, 47, 273-276 を参照のこと) と、高温で結合させることで達成される (方法 A)。あるいは、ピロロピリミジン i は、H₂O 中で、KOH などの塩基の存在下において、還流温度で、適切に置換されたアルコールと結合させることが可能である (方法 B)。化学式 i の化合物も、炭素置換ピロロピリミジンを提供するために、THF 中で、鉄アセチルアセトネートの存在下において、グリニャール試薬で処理すること (方法 C) が可能である。化合物 iv は、DMF 中で NaH、LiHMDS、または炭酸セシウムなどの適当な塩基を用いて、高温でエポキシド iii を開環することにより、ii から調製される (方法 D)。

【0162】

R^c および R^d がそれぞれ水素である化学式 (I) の化合物の調製のためには、この段階で脱酸素化がもたらされる。よって、キサントゲン酸塩 v を提供するための化学式 iv の化合物のアルキル化は、DCM 中で、クロロフェニルチオカーボネートおよび DMA P などの適当な塩基で処理することによりもたらされる (方法 E)。化学式 v の化合物の脱酸素化は、Bu₃SnH などのラジカル源、および AIBN などのラジカル阻害剤を用いて、還流トルエン中で処理することにより達成される (方法 F)。それに続く、AcOH などの酸性水溶液を用いた脱保護 (方法 G) は、化学式 vii の化合物を提供する。

【0163】

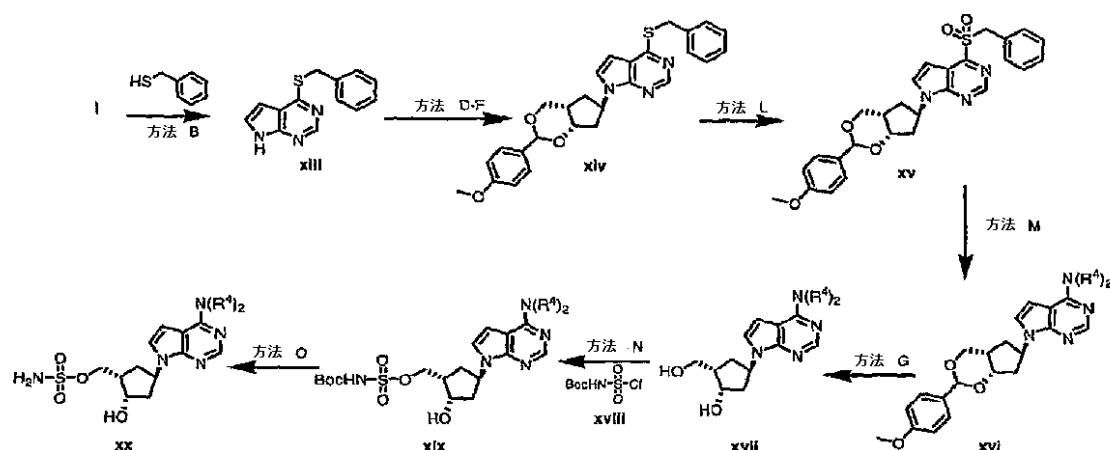
化学式 $v i i$ のジオールの第一級アルコールは、例えば $T B D M S$ などのかさ高いシリル保護基で選択的に保護される。それに続く無水酢酸での処理により、化学式 $v i i i$ の保護されたアルコールが得られる（方法 H ）。ピリジンなどの塩基性溶媒中で、ピリジンフッ化水素酸などのフッ素試薬を用いて、第一級アルコールを選択的に脱保護することで、化学式 $i x$ の化合物が提供される（方法 I ）。新しく調製したクロロスルホンアミド x でさらに処理すると、最後から 2 番目の スルファメート $x i$ が得られる（方法 J ）。方法 K に従って、アンモニアなどの塩基を用いた処理による $M e O H$ 中でのアセテート除去により、化学式 $x i i$ の化合物が得られる。

【0164】

スキーム 2：4-N-置換（（1S, 2S, 4R）-2-ヒドロキシ-4-〔7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-7-イル〕シクロペンチル）メチル スルファメート 合成の代替経路

【0165】

【化89】



R^g が $-N(R^4)_2$ である化学式 (I) の化合物は、スルホンなどの脱離基を組み入れたより後の段階の中間体が、置換アミンによって直接置き換えられる代替手順によって調製されてもよい。スキーム 2 に示すように、方法 B に記載された条件下で、化学式 i の化合物をベンジルメルカプタンを用いて処理することで、化学式 $x i i i$ のベンジルスルファニルピロロピリミジンが提供される。それに続く、方法 D から F で概説された条件を用いた処理で、化学式 $x i v$ の化合物が得られる。化合物 $x i v$ を、炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下で、 $D C M$ 中で、 $m-C P B A$ などの酸化剤を用いて反応させることにより、化学式 $x v$ のスルホンが得られる（方法 L ）。

【0166】

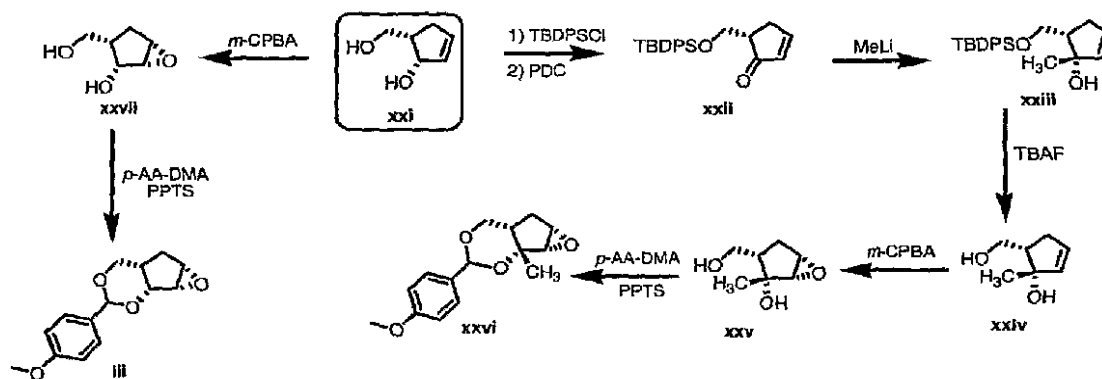
化学式 $x v i$ の化合物は、文献 (Lin, X.; Robins, M. J., Organic Lett. 2000, 2, 3497-3499) の手順と同様に、高沸点の $E t O H$ などのプロトン性溶媒中で、 $D I P E A$ などの塩基を用いて、適切な置換アミンで $x v$ を高温で処理することにより合成される（方法 M ）。保護基の除去は、化学式 $x v i i$ のジオールを生じるために、方法 G に記載される手順を用いて、スキーム 1 で叙述された方法と類似する方法において達成される。tert-ブチルクロロスルホンカルバメート $x v i i i$ の合成方法は公知であり (Hirayama et al., Biorg. Med. Chem., 2002, 10, 1509-1523)、この試薬を、 $A c C N$ などの溶媒中で、2, 6-di-tert-ブチル-4-メチルピリジンなどのヒンダード塩基を用いて第一級アルコールで選択的に反応させることで（方法 N ）、化学式 $x i x$ の Boc スルファメート が得られる。方法 O に従った $T F A$ -脱保護は、化学式 $x x$ の化合物をもたらす。化合物 $x v$ を化合物 $x v i$ に変換することは、溶液相のライブラリ合成に適しているという潜在的な可能性を有する。

【0167】

スキーム 3：置換エポキシドの合成

【0168】

【化90】



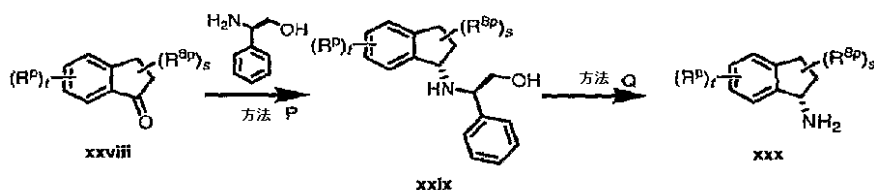
中間体アルケンジオール xxi の合成方法は公知である (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2002, 21, 65-72)。m-CPBA で処理することで、ジオール xxi はエポキシジオール xxiiv に変換される。それに続いて p-アニスアルデヒドジメチルアセタールを用いてジオールを保護することで、エポキシド iii が提供される。あるいは、PDC 酸化に続いて xxi の第一級アルコールを TBDPS-保護することで、 α , β -不飽和ケトン xxi が生じる。Et₂O 中でケトンに MeLi を添加することで第三級アルコール xxi が生じ、TBAF を用いて THF 中で処理することでジオール xxiiv が提供される。エポキシ化およびジオール保護により、保護された置換エポキシド xxi が得られる。

【0169】

スキーム 4：置換アミノインダン合成の一般的な経路

【0170】

【化91】



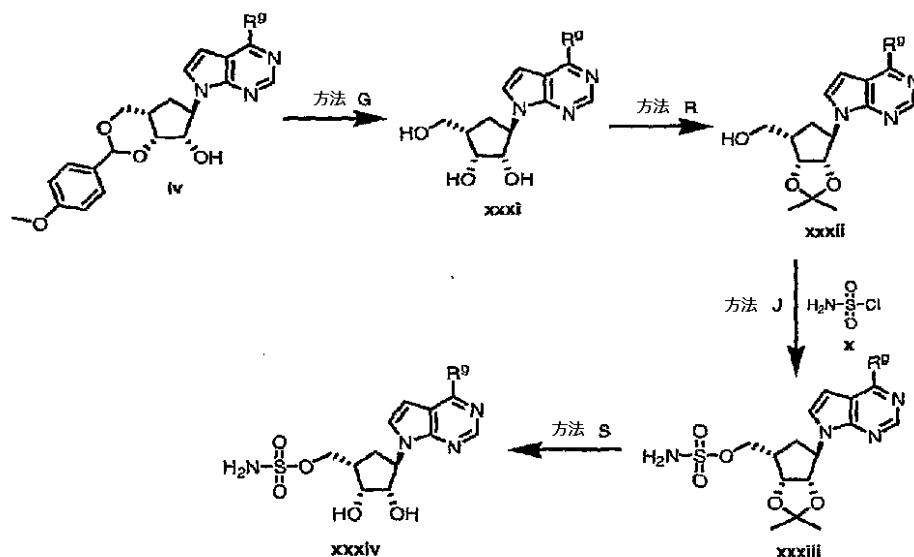
化学式 xxx の 4-アミノインダン化合物の調製に使用されるアミノインダンは、市販のものであるか、またはスキーム 4 で明らかにされた文献の方法で調製される。適切に置換された化学式 xxi のインダンを、(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールで処理することにより、望ましい中間体イミンが提供される。その後、AcOH の存在下において水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いて反応させることにより、アミノ化学式 xxi のアミノアルコールが生じる (方法 P)。HCl 中で還流した後、四酢酸鉛で処理することにより、化学式 xxx のアミノインダンが生じる (方法 Q)。当業者は、方法 P における (S)-2-アミノ-2-フェニルエタノールの使用は、インダン xxx の逆エナンチオマーを得るために使用可能であることを理解するであろう。

【0171】

スキーム 5：4-置換 ((1S, 2S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-{7H-ピロロ[2, 3-d]ピリジン-7-イル}シクロペンチル)メチル スルファメート 合成の一般的な経路

【0172】

【化 9 2】



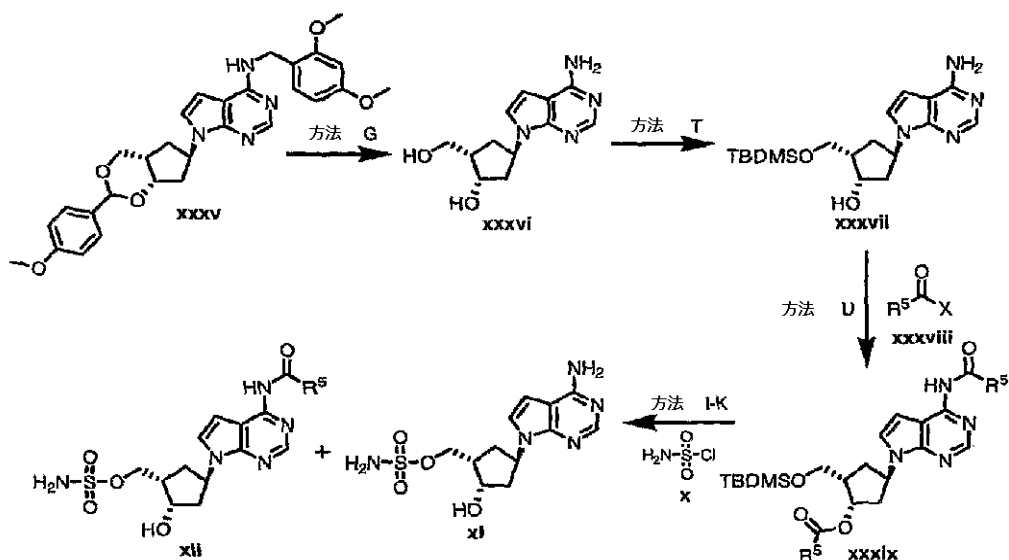
R^c が $-OR^5$ である化学式 (I) の化合物は、スキーム 5 で概説したとおり調製することができる。よって、スキーム 1 において調製されたように、化学式 i v の化合物は、化学式 x x x i のトリオールに直接変換される (方法 G)。アセトン中で、2, 2-ジメトキシプロパンおよび p-T S A-水和物などの酸触媒を用いて 2 つの第二級アルコールを保護することで、イソプロピリデン x x x i i が得られる (方法 R)。スキーム 1 に記載したように、方法 J を用いて、クロロスルホンアミド x とさらに反応させると、化学式 x x x i i i の スルファメート が得られる。方法 S に従って、水の存在下で、T F A などの酸を用いてイソプロピリデンを除去することで、化学式 x x x i v の化合物が生じる (I I-C)。あるいは、トリオール x x x i は、化学式 x x x i v の化合物を得るために、第一級ヒドロキシルで選択的にスルファモイル化されることが可能であり、またスキーム 2 の方法 N から O に記載したように脱保護化されることが可能である。

【0173】

スキーム 6 : 4-アミノおよび 4-アシルアミノ置換 ((1 S, 2 S, 4 R) - 2-ヒドロキシ-4-[7H-ピロロ[2, 3-d]ピリジン-7-イル]-シクロペンチル) メチル スルファメート 合成の一般的な経路

【0174】

【化 9 3】



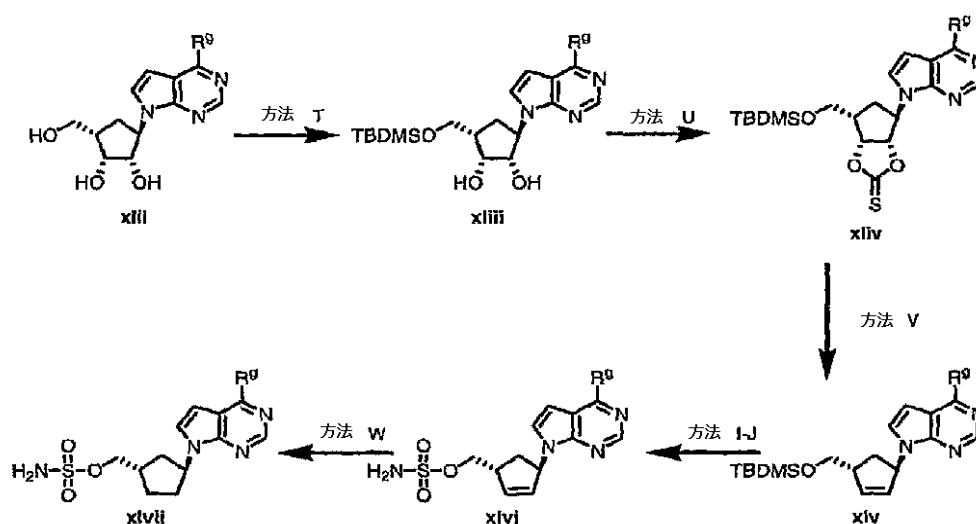
化学式 x x x v の化合物はスキーム 1 に記載した方法により調製される。AcOH などの酸性水溶液でベンジルアミン x x x v を処理することで、アミン x x x v i が得られる（方法 G）。DMF 中で、TBDMSCl およびイミダゾールなどの適切な塩基を用いて第一級アルコールを選択的に保護することで、化学式 x x x v i i の化合物が生じる（方法 T）。化学式 x x x i x の化合物を得るために、適切に置換された化学式 x x x v i i (X = Cl、OH、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$) のアシル化剤およびピリジンなどの適切な塩基で処理することにより、Bis-アシル化がもたらされる（方法 U）。化合物 x x x i x を、方法 I から K に記載される条件下に置くことで、完全に脱保護化した類似体 x l およびアミド x l i が得られる。

【0175】

スキーム 7：4-置換（(1S, 2S, 4R)-4-{7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル}シクロペンチル）メチル スルファメート 合成の一般的な経路

【0176】

【化94】



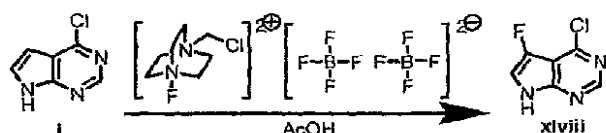
R^a および R^c は一緒になって結合を形成する化学式 (I) の化合物、および R^a から R^d がそれぞれ水素である化学式 (I) の化合物は、スキーム 7 に概説したとおり調製することができる。化学式 x l i i のトリオールは、スキーム 5 の手順に従って調製される。第一級アルコールは、化学式 x l i i i のジオールを提供するために選択的に保護され（方法 T）、このジオールは、DMF などの適切な溶媒中の 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾールによってのちにアルキル化され、ジオキソルーチオン x l i v を生じる（方法 U）。THF などの適切な溶媒中で、1, 3-ジメチル-2-フェニル-1, 3, 2-ジアザホスホリジンを用いて処理することで、化学式 x l v のアルケンが得られ（方法 V）、このアルケンを経由して方法 I から J で概説した条件に暴露することにより、スルファメート x l v i が得られる。水素の雰囲気下で、EtOAc 中で、パラジウムや炭素などの触媒の存在下で水素化することにより、化学式 x l v i i の飽和 スルファメート が得られる（方法 W）。

【0177】

スキーム 8：5-フルオロピロロ[2, 3-d]ピリミジンの合成

【0178】

【化95】



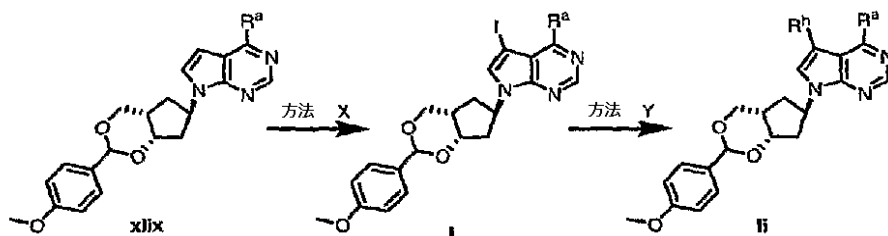
R^k は水素以外である化学式 (I) の化合物はスキーム 8 から 9 で概説されるとおりに調製される。AcCN 中で、SelectfluorTM (1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (テトラフルオロホウ酸)) および AcOH で処理することにより、i はフルオロクロロピロピリミジン xlviii に変換される。化合物 xlviii は、その後方法 A から C に従った適切な置換基で置換され、スキーム 1 に従った化学式 (I) の化合物へと続く。

【0179】

スキーム 9: 4, 5-置換 ((1S, 2S, 4R) - 2-ヒドロキシ-4- {7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル} シクロペンチル) メチル スルファメート の代替経路

【0180】

【化 96】



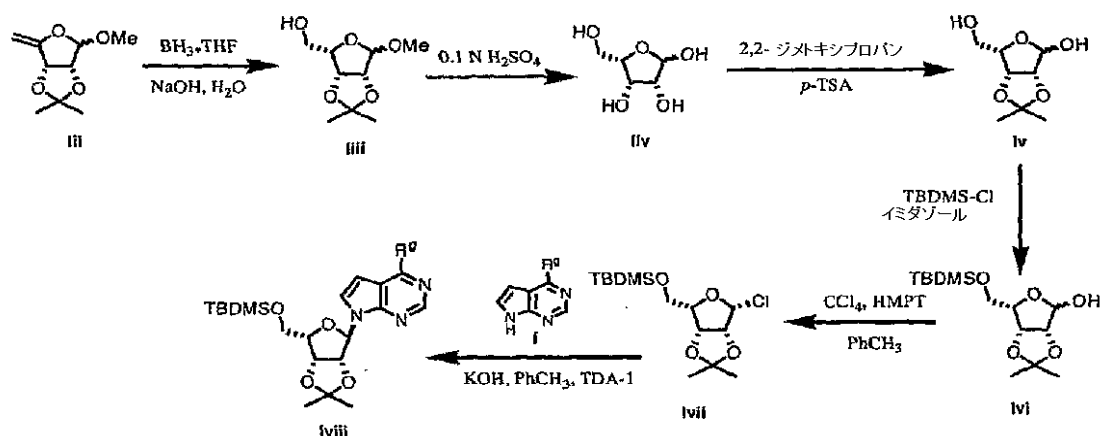
化学式 xlix の化合物は、スキーム 1 に示すように調製され、NIS で処理することによりヨウ化物 1 に変換される (方法 X)。ヨウ化物 1 は、Sonagashira カップリングなどの種々のパラジウム触媒でのカップリング条件を用いて化学式 1 の化合物に変換される (CuI 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、DIPEA、 $R^iC \equiv CH$ 、方法 Y)。スキーム 1 に示す方法に続いて、化学式 1 の化合物は、最終的な化学式 (I) の化合物に変換される。

【0181】

スキーム 10: ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5- (4- (アルキルアミノ) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-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 スルファメート の合成

【0182】

【化 97】



Y は -O- である化学式 (I) の化合物は、化合物 lviii から調製される。化学式 lviii の化合物の合成は文献で報告されており (Ugarkar, B. G. ; Castellino, A. J. ; Dare, J. S. ; Ramirez-Weinhouse, M. ; Kopcho, J. J. ; Rosengren, S. ; Erion, M. D. , J. Med. Chem. , 2003, 46, 4750-4760)、スキーム 10 で概説される。D-リボースを lvi に変換する方法は公知である (Inokawa, S. ; Kitagawa, H. ; Seo, K. ; Yoshida, H. ; Ogata, T. , Ca

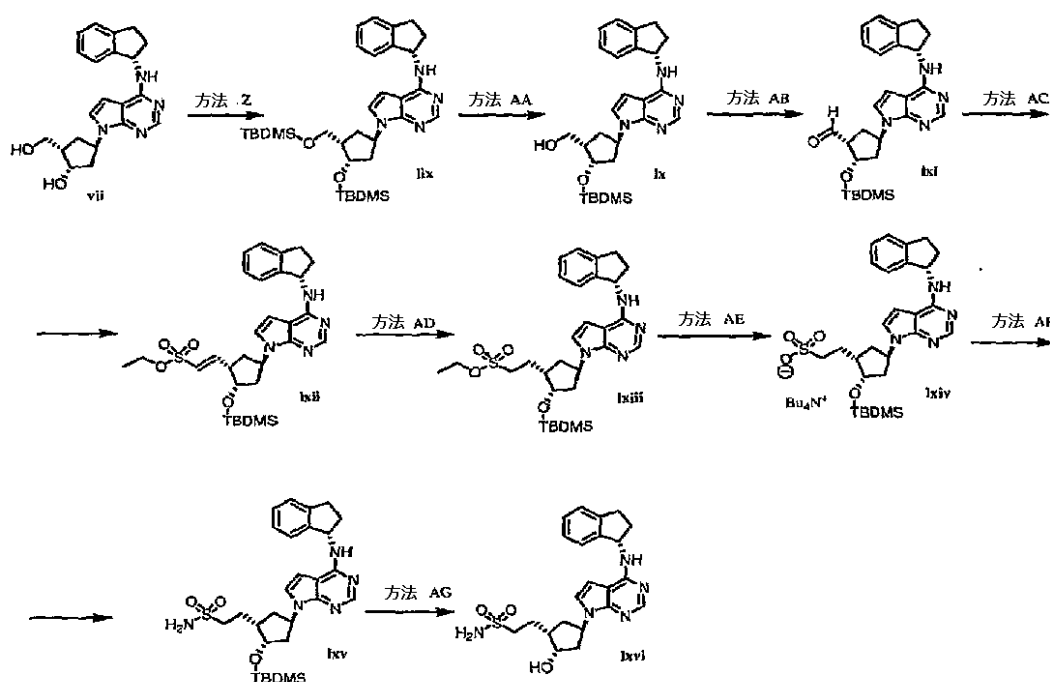
rb ohydr. Hydr. Res.、1973、30、127-132)。ボラン-THF錯体を用いたヒドロホウ素化-酸化により、硫酸を用いて全体的に脱保護された **lii** が得られる。テトラオール **liv** は2, 2-ジメトキシプロパンを用いて保護され、その後にTBDMSClを用いて第一級アルコールを保護することにより、アルコール **lvi** が得られる。トルエン中のCCl₄ およびHMPTを用いて選択的に塩素化することで、単一のエナンチオマー **lvii** が得られる。化学式 **i** の化合物を用いたグリコシル化によって化学式 **lviii** の中間体が生じ、この中間体は上述のスキーム1、2、および6に記載したとおり、さらに詳述される。

【0183】

スキーム11：2-((1S, 2S, 4R)-4-4-[(1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリジン-7-イル-2-ヒドロキシシクロペンチル) エタンスルホンアミドの合成

【0184】

【化98】



XがCH₂である化学式(I)の化合物は、化合物 **vii** から調製することができる。スキーム11に示すように、ジオール **vii** は、TBDMSCl、トリエチルアミンなどの適当な塩基、および4-DMAPを用いてbis-TBDMSEーテル **lix** として保護される(方法Z)。高温で水溶性酢酸を用いることにより、第一級TBDMS基は **lx** に選択的に脱保護される(方法AA)。TRAPおよびNMOなどの適当なオキシダントを用いてアルコール **lx** を酸化することにより、アルデヒド **lxi** が得られる(方法AB)。アルデヒド **lxi** を(ジエトキシホスホリル)-メタンスルホン酸エチルエステルおよびn-BuLiを用いて処理することで(方法AC)アルケン **lxii** が得られ、次に該アルケン **lxii** は、エタノール中の水素化ホウ素などの適当な還元剤を用いてスルホニルエステル **lxiii** に還元される(方法AD)。このエステルをTBAIを用いてマイクロ波条件で加水分解(方法AE)すると、スルホン酸 **lxiv** が得られ、その後、中間体である塩化チオニルを介して保護されたスルホンアミド **lxv** に変換される(ジオキサン中で塩化チオニルおよびその後アンモニアを用いて、方法AF)。THF中のTBAFなどの適当な試薬を用いてTBDMS脱保護することにより(方法AG)、スルホンアミド **lxvi** が得られる。

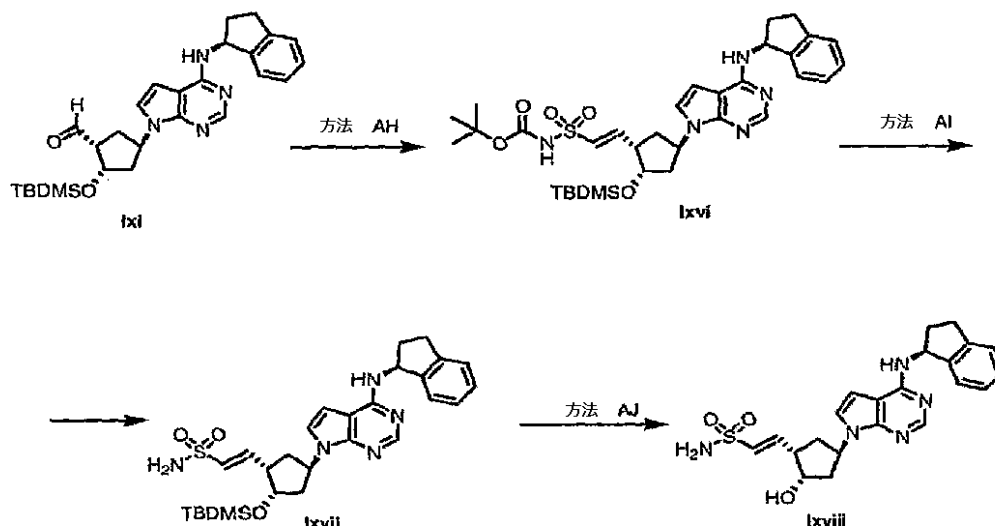
【0185】

スキーム12：(E)-2-((1S, 2S, 4R)-4-4-{4-[(1S)-2, 3-

ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-ヒドロキシシクロペンチル) エチレンスルホンアミドの合成

【0186】

【化99】



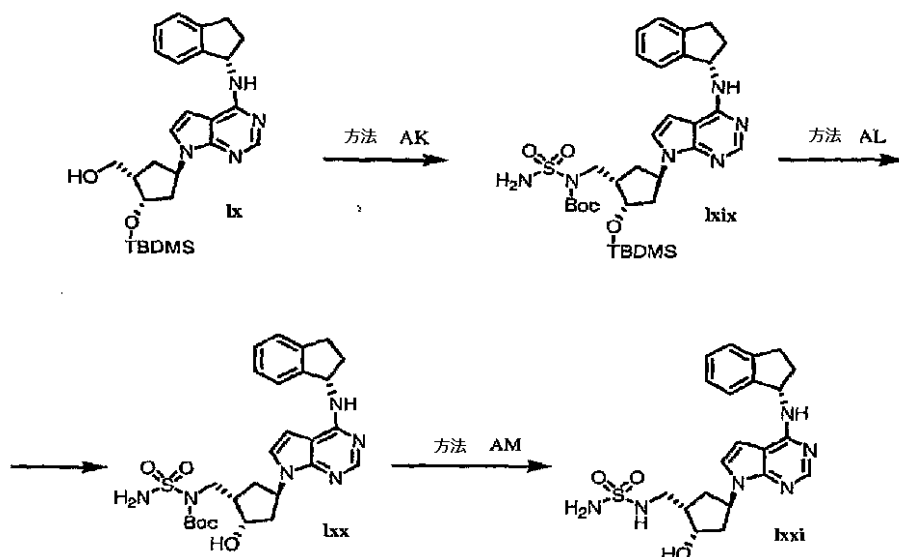
Xが-CH=である化学式(I)の化合物は、化合物1xiから調製することができる。スキーム12に示すように、tert-ブチル{[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバメートをn-BuLiで処理し、形成された試薬をアルデヒド1xiと混合すると(方法AH)、保護されたビニルスルホンアミド1xviが得られる。Boc基を、ZnBr₂などの適当なルイス酸を用いて脱保護すると(方法AI)、1xviiが得られる。TBDMS基の最終的な脱保護を、TBAFなどの適当な試薬を用いてTHF中で行うと(方法AJ)、1xviiiが得られる。

【0187】

スキーム13: 4-置換((1S, 2S, 4R)-2-ヒドロキシ-4-{7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-7-イル}シクロペンチル)メチルスルファミドへの一般的な経路

【0188】

【化100】



XがNHである化学式(I)の化合物は、化合物1xから調製することができる。スキーム13に示すように、アルコール1xをトリフェニルホスフィンおよびDEADなどのミツノブ条件下でN-Boc-スルホンアミドを用いて、エチルアセテート中で高温で

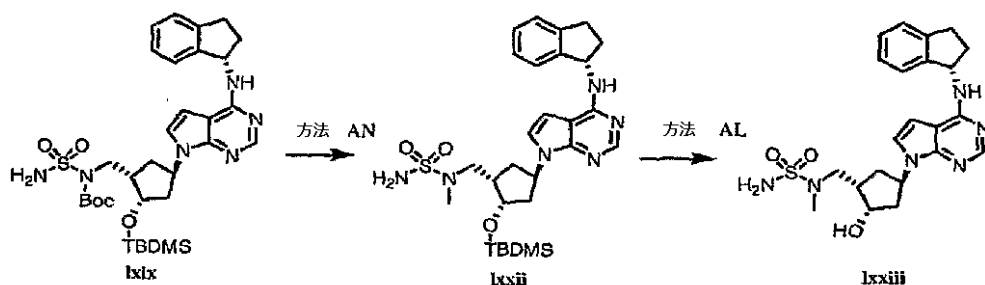
処理すると、保護されたスルファミド **l x i x** が得られる（方法 A K）。T B D M S 基を水溶性の H C l などの適当な酸を用いて脱保護すると（方法 A L）、**l x x** が得られる。塩化メチレン中の T F A などの適当な試薬を用いて、B o c 基の最終的な脱保護を行うと（方法 A M）、**l x x i** が得られる。

【0189】

スキーム 14：4-置換（（1 S、2 S、4 R）-2-ヒドロキシ-4-〔7 H-ピロロ〔2，3-d〕-ピリミジン-7-イル〕シクロペンチル）メチル N-メチルスルファミドへの一般的な経路

【0190】

【化101】



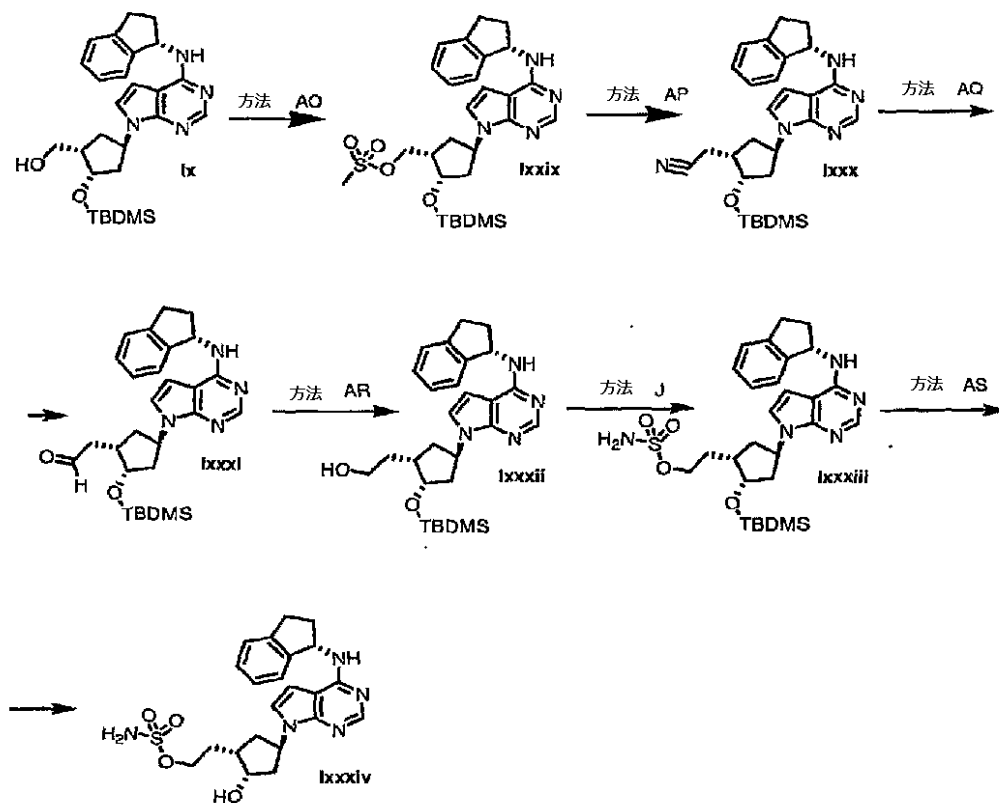
Xが-N(CH₃)-である化学式(I)の化合物は、化合物 **l x i x** から調製することができる。スキーム 14 に示すように、T H F 中の L i A l H₄ などの適当な試薬を用いて、高温下でスルファミド **l x i x** を還元すると、保護された N-メチルスルファミド **l x x i i** が得られる（方法 A N）。水溶性の H C l のような適当な酸を用いて T B D M S 基を脱保護すると（方法 A L）、**l x x i i i** が得られる。

【0191】

スキーム 15：（（1 S、2 S、4 R）-2-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕-4-〔4-〔（1 S）-2，3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イルアミノ〕-7 H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-7-イル〕シクロペンチル）メチルメタン sulfonate の合成

【0192】

【化 1 0 2】



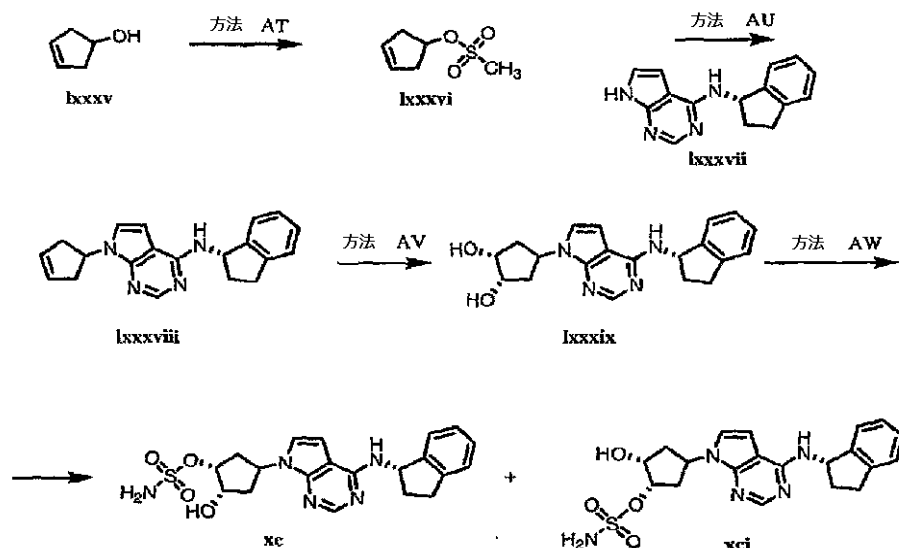
XがOであり、かつm=2である化学式(I)の化合物は、化合物1xから調製することができる。スキーム15に示すように、アルコール1xは、塩化メタンスルホンおよびDCM中のトリエチルアミンなどの適切な塩基を用いると、メシル酸lxxixなどの適当な脱離基に変換される(方法AO)。形成されたメシル酸を、DMSO中のシアニ化ナトリウムなどの適切な求核試薬を高温下で用いてニトリル基に置き換えると(方法AP)、ニトリルlxxxが得られ、DCM中のDIBALなどの適当な還元剤を用いると、それはアルデヒドlxxxiに還元される(方法AQ)。メタノール中のテトラ水素化ホウ素などの適当な試薬を用いてlxxxiをさらに還元すると、アルコールlxxxiiが得られる(方法AR)。lxxxiiを、トリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、アセトニトリル中のクロロスルホンアミドなどのスルファミン酸化試薬を用いて処理すると、保護されたスルファメートlxxxiiiが得られる(方法J)。方法ASに従って、ピリジン/THF中で、HF、ピリジンなどの酸を用いて処理することでTBDMs除去を行うと、化学式lxxxivの化合物が生じる。

【0193】

スキーム16：(1S, 2R, 4R)-4-[4-[[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシシクロペンチル]スルファメートおよび(1R, 2S, 4S)-4-{4-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-ヒドロキシシクロペンチル]スルファメートのジアステレオ異性体混合物の合成

【0194】

【化 1 0 3】



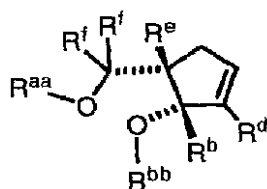
XがOであり、かつ $m=0$ である化学式(I)の化合物は3-シクロペンテン-1-オール(1xxxxv)から調製することができる。スキーム16に示すように、塩化メタンスルフォニルおよびピリジンやDCM中のDMA Pなどの適切な塩基を用いて、メシル酸1xxxxviなどの適当な脱離基に変換することにより、アルコール1xxxxvは活性化される(方法AT)。高温下にあるDMF中の炭酸セシウムの存在下で、塩基1xxxxviを用いてメシル酸を処理すると(方法AU)、1xxxxviiiが得られる。アルケン1xxxxviiiを、tert-ブチルアルコール中のAD-混合- α (シグマ-アルドリッチ社)などの適切なキラルジヒドロキシ化剤を用いて処理すると(方法AV)、ジオール1xxxxixが得られ、方法Jに記載されるとおりのクロロスルホンアミドを用いてスルホン酸化すると、スルファメートxcおよびxciのジアステレオ異性体混合物が得られる(方法AW)。

【0195】

本発明は、化学式(I)の化合物の調製に有用な合成中間体をさらに提供する。一実施形態において、本発明は化学式(IX)の化合物を提供する。

【0196】

【化 1 0 4】



(IX)

式中、

描写された立体化学構造は、絶対立体化学を示し、

R^b はフルオロ、 C_{1-4} 脂肪族、または C_{1-4} フルオロ脂肪族であり、

R^{aa} および R^{bb} は、それぞれ独立して水素またはヒドロキシル保護基、または R^a および R^b は、一緒になって環状ジオール保護基を形成し、

変数 R^d 、 R^e 、および R^f は、化学式(I)について上述された値および好ましい値を有する。

【0197】

本明細書において使用される時、「ヒドロキシル保護基」という用語は、以下のような化学基を指す。i) 基質のヒドロキシル官能基と反応して保護された基質を形成する。ii) 保護された基質が供される反応条件に対して安定している。iii) 保護された基質から除去することができ、基質に存在するその他の機能性に適合する条件下でヒドロキシ

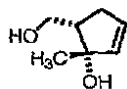
ル官能基を遊離させる。1, 2-および1, 3-ジオールのヒドロキシル基は、個別に保護されてもよく、または環状ジオール保護基と一緒に保護されてもよい。適当なヒドロキシル保護基およびジオール保護基の例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、3rd Ed.、John Wiley & Sons Inc.、NY (1999)に見ることができる。

【0198】

ある実施形態において、化学式(VIII)の化合物は以下の化学式で表される。

【0199】

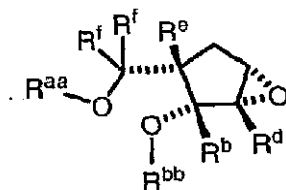
【化105】



また本発明は、化学式(X)の化合物も提供する。

【0200】

【化106】



(X)

式中、

描写された立体化学構造は、絶対立体化学を示し、

$R^{a a}$ は、水素またはヒドロキシル保護基であり、

$R^{b b}$ は、水素またはヒドロキシル保護基であり、

$R^{a a}$ および $R^{b b}$ は、一緒になって環状ジオール保護基を形成し、

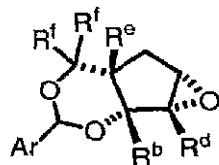
変数 R^b 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、化学式(I)について上述された値および好ましい値を有する。

【0201】

一実施形態において、化学式(X)の化合物は化学式(Xa)により特徴づけられる。

【0202】

【化107】



(Xa)

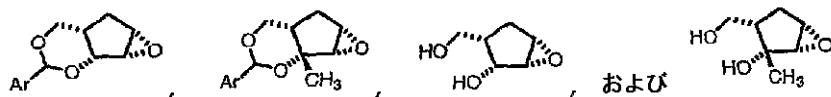
式中、Arは、任意に置換されたアリール基である。一部の実施形態において、Arは任意に置換されたフェニル基である。特定の実施形態において、Arはパラメトキシフェニルである。

【0203】

ある特定の実施形態において、化学式(Xa)の化合物は、以下からなる群より選択される。

【0204】

【化108】



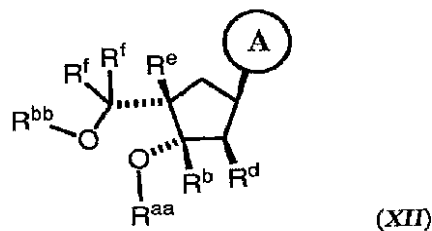
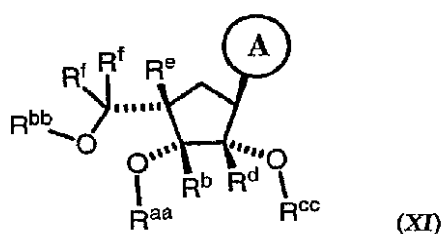
式中、Arは化学式(Xa)について上述されるとおりである。

【0205】

また本発明は、化学式(XI)の化合物または化学式(XII)の化合物も提供する。

【0206】

【化109】



式中、

描写された立体化学構造は、絶対立体化学を示し、

R^aは、水素またはヒドロキシル保護基であり、

R^bは、水素またはヒドロキシル保護基であり、

R^cは、水素またはヒドロキシル保護基であるか、または

R^aおよびR^bは、一緒になって環状ジオール保護基を形成するか、または

R^aおよびR^cは、一緒になって環状ジオール保護基を形成し、

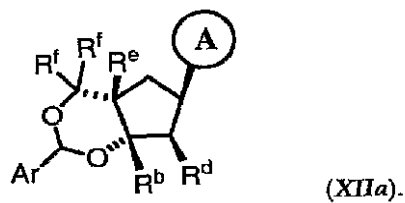
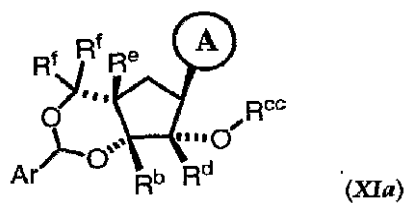
環Aおよび変数R^b、R^d、R^e、およびR^fは、化学式(I)について上述された値および好ましい値を有する。

【0207】

一部の実施形態において、化合物は、化学式(XIa)または(XIIa)によって特徴づけられる。

【0208】

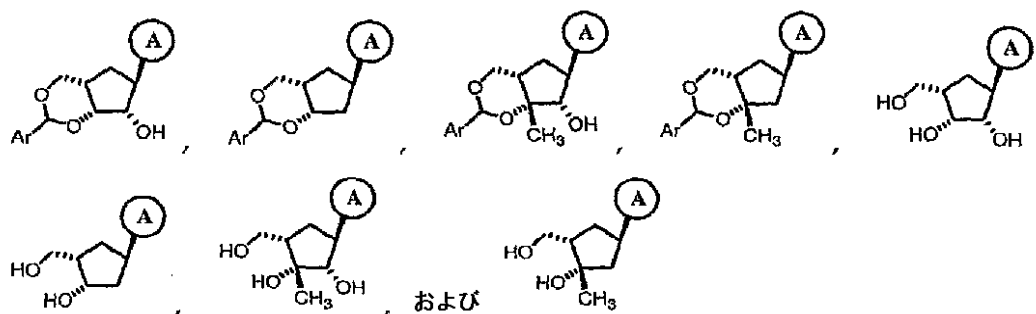
【化110】



特定の実施形態において、本発明は、以下からなる群より選択される化合物に関連する。

【0209】

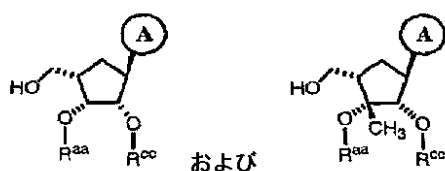
【化 1 1 1】



他の特定の実施形態において、本発明は、以下からなる群より選択される化合物に関連する。

【0 2 1 0】

【化 1 1 2】



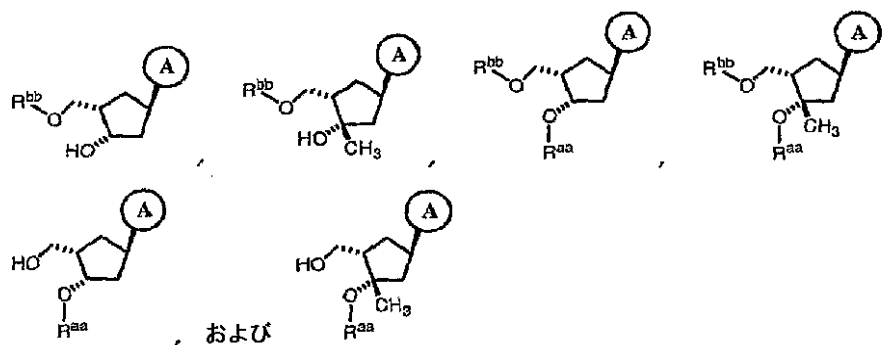
式中、 R^{aa} および R^{cc} は、それぞれ独立してヒドロキシル保護基、または R^{aa} および R^{cc} は一緒になって環状ジオール保護基を形成する。

【0 2 1 1】

その他の特定の実施形態において、本発明は以下からなる群より選択される化合物に関連する。

【0 2 1 2】

【化 1 1 3】



式中、 R^{aa} および R^{bb} は、それぞれ独立してヒドロキシル保護基である。一部の実施形態において、 R^{aa} および R^{bb} は、選択的保護および脱保護ができるように選択される。特定の実施形態において、 R^{aa} はアシル保護基であり、 R^{bb} はシリル保護基である。ある実施形態において、 R^{aa} はアセチルまたは置換されたアセチルであり、 R^{bb} は *tert*-ブチルジメチルシリルまたは *tert*-ブチルジフェニルシリルである。

【0 2 1 3】

本発明の化合物の使用

本発明の化合物は、E1 酵素活性の有用な阻害剤である。具体的には、この化合物は、NAE、UAE、および／またはSAEの阻害剤となるようにデザインされる。阻害剤は、標的タンパク質（ユビキチン化、NEDD8化、SUMO化の減少など）に対するub1結合の酵素の促進効果を減少する、ub1結合によって媒介された細胞内シグナルを減少する、および／またはub1結合によって媒介されたタンパク質分解を減少する（カリ

ン依存型ユビキチン化およびタンパク質分解の阻害など（例えば、ユビキチンプロテアソーム経路など）化合物を含むことを意味する。よって、本発明の化合物は、本明細書により詳細に提供される方法に従って、あるいは当技術分野で公知の方法に従って、生体外もしくは生体内で、または細胞内もしくは動物モデル内で、E1酵素を阻害する能力について検定されてもよい。化合物はE1酵素活性を結合または直接媒介する能力について評価されてもよい。あるいは、化合物の活性は、E1阻害の下流効果の阻害を評価するために、間接的な細胞アッセイ、またはE1活性化の下流効果のアッセイを介して評価されてもよい（カリン依存型ユビキチン化およびタンパク質分解の阻害など）。例えば、活性は、ub1-結合基質の検出（ub1-結合E2s、NEED8化カリン、ユビキチン化基質、SUMO化基質）、下流タンパク質基質の安定化の検出（例えばp27の安定化、IκBの安定化）、UPP活性の阻害の検出、タンパク質E1阻害の下流効果および基質の安定化の検出（レポーターアッセイ、NFκBレポーターアッセイ、p27レポーターアッセイなど）により評価されてもよい。活性化を評価するためのアッセイは、以下の実験セクションに記載され、かつ／または当該技術分野において公知である。

【0214】

本発明の一実施形態は、本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む組成物、および薬学的に許容できる担体に関連する。本発明の化合物は、生体内で変換されて親化合物に戻ることができるプロドラッグ誘導体を提供するために、官能基で誘導体化されてもよい、ということを理解されたい。かかるプロドラッグの例は、化合物のヒドロキシル基に由来するメトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、またはピバロイルオキシメチルエステルなどの生理学的に許容でき、かつ代謝的に不安定なエステル誘導体、または化合物のアミノ基に由来するカルバモイル部分が挙げられる。また、生体内で本明細書に記載される親化合物を生成することができる、代謝的に不安定なエステルまたはカルバメートに類似する、あらゆる生理学的に許容できる親化合物に相当するものは、本発明の範囲内である。

【0215】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩がこれらの組成物中で利用される場合、この塩は、好ましくは無機または有機の酸および塩基に由来する。適当な塩についての検討は、例えばBerge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000を参照のこと。

【0216】

適当な酸付加塩の例には以下を含むが、それらに限定されない。アセテート、アジピン、アルギン、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼン、スルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ、ショウノウスルホン酸塩、プロピオン酸シクロペンタン、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸塩、ルコヘプタン酸、グリセロリン酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチナーゼ、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアナート、トシレートおよびウンデカン酸。

【0217】

適当な塩基付加塩の例には、アンモニア塩、ナトリウムおよびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩などの有機塩基を含む塩、N-メチル-D-グルカミン、およびアルギニン、リジン等アミノ酸を含む塩を含むが、それらの限定されない。

【0218】

一部の実施形態において、本発明は、分子内の塩基部分のプロトン化によって形成される、化学式Iの化合物の酸付加塩に関連する。そのような特定の実施形態において、本発

明は、化学式 I の化合物の塩酸塩に関連する。

【0219】

その他の一部の実施形態において、本発明は、必要に応じて、スルファメート ($X = O$) 部分、スルファミド ($X = NH$) 部分、またはスルフォニアミド ($X = CH_2$) 部分の脱プロトン化によって形成される、化学式 I の化合物の塩基付加塩に関連する。そのような一部の実施形態において、本発明は、化学式 I の化合物のナトリウムまたはカリウム塩に関連する。

【0220】

また、塩基性窒素含有基も、メチル、エチル、プロピル、および塩化ブチル、臭化物およびヨウ化物などの低級ハロゲン化アルキルの薬剤、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよび硫酸ジアミルなどのジアルキル硫酸、デシル、ラウリル、ミリスチルおよび塩化ステアリル、臭化物およびヨウ化物などの長鎖ハロゲン化物、ベンジルおよび臭化フェネチルなどのハロゲン化アラルキルで四級化されてもよい。水溶性もしくは油溶性または分散可能な生成物がそれによって得られる。

【0221】

「薬学的に許容できる担体」という用語は、本明細書では、レシピエントである対象、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトに適合する物質、および薬剤の活性を消失することなく活性薬剤を標的部位まで送達するのに適している物質のことをいう。細胞毒性または有害事象（もしあれば、この担体と関連する細胞毒性または有害事象）は、好ましくは、活性薬剤の意図する使用についての妥当なリスク／利益比に見合うものである。

【0222】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野で周知の方法、その中でも、従来の顆粒、混合、溶解、カプセル封入、凍結乾燥、または乳化プロセスなどによって製造されることが可能である。組成物は、顆粒、沈殿物、または微粒子、フリーズドライ、回転乾燥または噴霧乾燥粉末した粉末を含む粉末、アモルファス粉末、錠剤、カプセル、シロップ、座薬、注射、乳剤、エリキシル剤、懸濁物または溶液など、種々の形態で生成されてよい。製剤は、安定化剤、pH調節因子、界面活性剤、可溶化剤、バイオアベイラビリティ調節因子およびそれらの組み合わせを任意に含んでもよい。

【0223】

これらの組成物中で使用されてもよい薬学的に許容できる担体は、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、リン酸または炭酸などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和縮物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、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、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を含むが、それらに限定されない。

【0224】

好ましい実施形態によると、本発明の組成物は、哺乳類、好ましくはヒトへの医薬品投与のために処方される。このような本発明の医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経腔的または移植したりザーバーを介して投与されてもよい。「非経口的」という用語は、本明細書において使用される時、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、間接内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内、および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口投与、静脈内投与、または皮下投与されてもよい。本発明の製剤は、短期作用型、高速放出型、または長期作用型になるようデザインされてもよい。さらに、化合物は、全身的な手段よりも、腫瘍部位における投与（例えば、注射による）など、局所的な手段で投与されることが可能である。

【0225】

製剤処方は、それらに限定されないが、油、水、アルコール、およびそれらの組み合わせなどの液体を使用して、懸濁液または溶液として調製されてもよい。シクロデキストリンなどの可溶化剤は含まれてもよい。薬学的に適当な界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤は、経口または非経口投与に加えてもよい。懸濁物は、落花生油、胡麻油、綿実油、トウモロコシ油およびオリーブ油などの油を含んでもよいが、それらに限定されない。懸濁物の製剤は、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドなどの脂肪酸のエステルを含有していてもよい。懸濁剤の製剤も、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコールなどを含んでいてもよいが、それらに限定されない。ポリ（エチレングリコール）、鉱油およびワセリンなどの石油炭化水素などのエステル、および水は懸濁剤の製剤に使用されてもよいが、それらに限定されない。

【0226】

本発明の組成物の無菌注射剤の形態は、水性または油性の懸濁剤である。これらの懸濁剤は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、当該技術分野で公知の技術に従って製剤されてもよい。無菌注射剤の調製物も、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液など、無毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の、無菌注射剤溶液または懸濁物であってもよい。採用されてもよい許容できるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液および等張食塩水がある。また、無菌の不揮発性油は、従来、溶媒または懸濁化増地として採用される。このために、合成のモノ-またはジ-グリセリドなど、あらゆる無味無臭の不揮発性油が採用される。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油など天然の薬学的に許容できる油として、特にそれらのポリオキシエチル化型の場合注射剤の調製に有用である。これらの油剤または懸濁物も、乳剤および懸濁物のような薬学的に許容できる剤形の製剤によく使用される、カルボキシメチルセルローズまたは類似の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有していてもよい。Tween, Spanなどその他のよく使用される界面活性剤、およびその他の乳化剤または薬学的に許容できる固体、液体、もしくはその他の剤形の製造においてよく使用されるバイオアベイラビリティ促進剤も、製剤目的に使用されてもよい。化合物は、ボーラス投与や持続点滴などの注射による非経口投与のために製剤されてもよい。注射用の単位剤形はアンプルまたは複数回投与用の容器に入っているもよい。

【0227】

本発明の医薬組成物は、カプセル、錠剤、水溶性の懸濁物または溶液など、経口的に許容できるあらゆる剤形で経口投与されてもよいが、これらに限定されない。水溶性の懸濁物が経口使用に必要な場合は、有効成分は乳濁化および懸濁化剤と併用される。必要に応じて、特定の甘味剤、香料または着色剤を加えてもよい。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤には乳糖および乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用の錠剤では、よく使用される担体には乳糖およびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も、通常添加される。コーティングは、味を消すため、溶解または吸収の部位に影響を及ぼすため、または薬物作用を伸ばすためなど、種々の目的で使用できる。錠剤またはカプセルに使われる顆粒状の粒子に適用してもよい。

【0228】

あるいは、本発明の医薬組成物は、経直腸投与のために座薬の形態で投与されてもよい。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体となり、従って薬剤を放出するために直腸内で溶解する適当な無刺激の賦形剤と、薬剤を混合することにより調製される。このような物質には、ココアバター、蜜ろう、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0229】

また本発明の医薬組成物も、特に治療の標的が、目、皮膚、または下部消化管の疾病など、局所適用で容易に到達できる領域または組織を含む場合、局所的に投与されてもよい。適当な局所製剤は、これらの領域または組織それぞれのために容易に調製される。

【0230】

下部消化管への局所適用は、経直腸的な座薬処方（上記参照）または適当な注腸処方にて行われる。また局所的に経皮パッチも使用されてもよい。局所適用のためには、医薬組成物は、1つ以上の担体内で懸濁または溶解した有効成分を含む適当な軟膏として製剤されてもよい。本発明の化合物を局所投与するための担体は、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水を含むが、それらに限定されない。あるいは、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容できる担体内で懸濁または溶解した有効成分を含む適当なローションまたはクリームとして製剤されてもよい。適当な担体には、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアシルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を含むが、それらに限定されない。

【0231】

点眼液として使用するには、医薬組成物は、等張性のpH調整済み無菌食塩水中の微粒子化した懸濁物として、または、好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含む、または含まない、等張性のpH調整済み無菌食塩水中の溶液として、製剤されてもよい。あるいは、点眼液として使用するには、医薬組成物は、ワセリンなどの軟膏として製剤されてもよい。

【0232】

また、本発明の医薬組成物も、鼻腔噴霧または吸入により投与されてもよい。かかる組成物は、製剤処方の分野において周知の技術に従って調製され、また、ベンジルアルコールもしくはその他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを強化する吸収促進剤、フルオロカーボン、および／またはその他の従来の可溶化剤または分散化剤を用いて、食塩水中の溶液として調製されてもよい。

【0233】

本発明の医薬組成物は、本明細書に記載される疾患（増殖疾患、癌、炎症性、神経変性疾患など）に関連する治療的応用において特に有用である。好ましくは、該組成物は、治療中の関連疾患を罹患する、または発症する危険のある、または再発を経験している患者への投与のために調製される。「患者」という用語は、本明細書において使用される時、動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトを意味する。本発明の好ましい医薬組成物は、経口、静脈内、または皮下投与のために調製される。しかし、治療上有効量の本発明の化合物を含有する上記剤形は、いずれも十分に慣例的実験方法の範囲内であり、従って、十分に本発明の範囲内である。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、別の治療薬をさらに備えてもよい。好ましくは、かかる別の治療薬は、疾患、疾病または治療中の状態を有する患者に通常投与されるものとする。

【0234】

「治療有効量」とは、単回または複数回投与にあたり、E1酵素活性および／または治療中の疾患または病状の重症度に検出可能な減少をもたらすのに十分な化合物または組成物の量を意味する。また、「治療有効量」も、細胞を治療するのに十分な、または、治療中の疾患または病状が進行するのを伸ばすかもしくは防ぐ（例えば、癌の腫瘍がさらに成長するのを防ぐ、さらなる炎症性反応を防ぐ）、対象の罹患する疾患の症状を、かかる治療がなかった場合の予想を超えるほど、寛解させ、回復させ、軽減し、または向上する、量を含むことを意図する。必要なE1酵素阻害剤の量は、与えられる組成物の特定の化合物、治療中の疾患の種類、投与経路、および疾患を治療するのに必要な時間の長さに依存する。特定の患者に特異的な用量および治療投与計画は、採用される特定の化合物の活性、患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食生活、投与の時間、排泄率、薬剤の組み合わせ、治療担当医師の判断、および治療中の特定の疾病の重症度など、種々の要因に依存するであろうということも理解されたい。阻害剤が別の薬剤と併用投与されるある態様において、本発明の組成物内に存在する追加の治療薬の量は、大抵は、その治療薬を唯一の有効薬剤として構成される組成物として通常投与される量以下である。好ましくは、追加の治療薬の量は、治療薬を唯一の有効薬剤として含まれる組成物として通常投与されるであろう量の約50%から約100%の範囲である。

【0235】

本発明の一実施形態は、サンプルを、本発明の化合物、または本発明の化合物から構成される組成物に接触させるステップを含む、サンプル中のE1酵素活性を阻害または減少する方法に関連する。本明細書において使用される時、該サンプルは、精製または一部精製したE1酵素、培養細胞または細胞培養液の抽出物；生検細胞または哺乳類から入手した液体、またはその抽出物；および体液（血液、血清、唾液、尿、便、精液、涙など）またはその抽出物から構成されるサンプルを含むが、それらに限定されない。サンプル中におけるE1酵素活性の阻害は、生体外または生体内、生細胞内または生体内における原位置で行われる。

【0236】

別の実施形態において、本発明は、本発明に従った化合物または医薬組成物を患者に投与するステップを含む、癌を罹患する、疾患の症状を有する、発症する危険のある、または再発を経験している患者を治療するための方法を提供する。治療とは、治癒、修復、回復、軽減、変化、改善、寛解、緩和、向上、または疾患、疾患の症状もしくは疾患の素因に影響を及ぼすことであってもよい。論理に束縛されることは望まないが、治療は、生体外または生体内で、細胞または組織の成長阻害、切除、もしくは死滅を引き起こすと考えられており、またそうでない場合は、細胞または組織（異所性細胞、患部組織など）の疾患（本明細書に記載される疾患（増殖性疾患、癌、炎症性疾患など））を緩和する能力を低下すると考えられている、本明細書において使用される時、細胞または組織（増殖性細胞、腫瘍細胞など）の「成長を阻害する」または「成長の阻害」とは、その成長および転移を遅延、妨害、停止または中止することを指し、必ずしもその成長を完全に消失させることを意味するものではない。

【0237】

適応疾患は、E1酵素活性の阻害が患部細胞または組織の生存および／または増殖に有害である疾患（例えば、細胞がE1阻害に対して敏感である、E1活性の阻害が疾病機構を乱す、E1活性の低下が、疾病機構の阻害物質であるタンパク質を安定化する、E1活性の低下が疾病機構の活性化因子であるタンパク質の阻害をもたらす、など）を含む。また、適応疾患は、有効なカルインおよび／またはユビキチン化活性を必要とするあらゆる疾患、疾病または状態を含むことも意図し、該活性はE1酵素活性（NAE、UAE活性など）を減少することにより調節することができる。

【0238】

例えば、本発明の方法は、病状の維持および／または進行のために、効率的なカルイン依存型ユビキチン化およびタンパク質分解経路（ユビキチンプロテアソーム経路など）を必要とする疾患などを含むがそれらに限定されない、細胞増殖に関連する疾患の治療において有用である。本発明の方法は、E1活性（NAE活性、UAE活性、SAE活性）により調節される、タンパク質を介して仲介される疾患（NF κ B活性化、p27^{Kip}活性化、p21^{WAF/Cip1}活性化、p53活性化など）の治療において有用である。関連疾患には、増殖性疾患、とりわけ癌および炎症性疾患（例えば、間接リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、変形性関節症、皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、乾癬など）、血管増殖性疾患（粥状動脈硬化、再狭窄など）、自己免疫性疾患（多発性硬化症、組織および臓器拒絶など）、感染を伴う炎症（免疫反応など）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、神経因性疼痛、トリプレットリピート病、星細胞腫、およびアルコール性肝疾患に起因する神経変性）、虚血性障害（脳卒中など）、および悪液質（種々の生理学および病理学的な状態（神経損傷、絶食、熱、アシドーシス、HIV感染、癌の苦痛、および特定の内分泌疾患）を伴う、加速度的な筋肉タンパク質分解など）の治療において有用である。

【0239】

本発明の化合物および医薬組成物は、癌の治療に特に有用である。本明細書において使用される時、「癌」という用語は、制御または調整できない細胞増殖、細胞分化の低下、周辺組織に浸潤する望ましくない能力、および／または異所に新しく細胞を成長させる能

力、を特徴とする細胞疾患を指す。「癌」という用語は、固形腫瘍および血液由来の腫瘍を含むが、それらに限定されない。「癌」という用語は、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液、および血管の疾病を包含する。「癌」という用語は、原発性および転移性の癌をさらに包含する。

【0240】

一部の実施形態において、癌は固形腫瘍である。本発明の方法により治療可能な固形腫瘍の例は、以下を含むがそれらに限定されない。膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、転移性の乳癌を含む乳癌、アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性前立腺癌を含む前立腺癌、転移性腎細胞癌を含む腎臓癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、細気管支肺胞上皮癌（BAC）、および肺腺癌を含む肺癌、進行性上皮癌または原発性腹膜癌を含む卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸部の扁平上皮癌を含む頭頸部癌、メラノーマ、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌癌、神経膠腫、退形成乏突起膠腫、成人性多形神経膠芽腫、および成人性未分化星状細胞腫を含む脳腫瘍、骨癌および軟部肉腫。

【0241】

その他の一部の実施形態において、癌は造血器腫瘍である。造血器腫瘍の例は、急性骨髄性白血病（AML）、加速性CMLおよびCML急性転化期（CML-BP）を含む慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキン病（HD）、濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARs）、（芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）および白血病移行期を伴う不応性貧血（RAEB-T）を含む骨髄異形成症候群（MDS）、および骨髄増殖性症候群を含むが、それらに限定されない。

【0242】

一部の実施形態において、本発明の化合物または組成物は、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、乳癌、胃癌、前立腺癌、および膵臓癌からなる群より選択される癌を罹患する、または発症する危険のある、または再発を経験している患者を治療するために使用される。特定の好ましい実施形態において、該癌は、肺癌、結腸直腸癌、卵巣癌および血液癌からなる群より選択される。

【0243】

治療を受ける特殊な疾患または状態によっては、一部の実施形態において、本発明のE1酵素阻害剤は、追加の治療薬（単数または複数）と併用して投与される。一部の実施形態において、追加の治療薬（単数または複数）は、治療中の疾患または状態を有する患者に通常投与される薬剤である。本明細書において使用される時、特殊な疾患または状態を治療するために通常投与される追加の治療薬は、「治療中の疾患または状態に適切」であるとして公知である。

【0244】

本発明のE1阻害剤は、その他の治療薬と併用して、単一の剤形または別の剤形として投与されてもよい。別の剤形として投与される場合は、その他の治療薬は、本発明のE1阻害剤投与前、投与と同時、または投与後に投与してもよい。

【0245】

一部の実施形態において、本発明のE1酵素阻害剤は、細胞傷害性薬物、放射線治療、および増殖性疾患や癌の治療に適した免疫療法からなる群より選択される治療薬と併せて投与される。本発明のE1酵素阻害剤と併用するのにふさわしい細胞傷害性薬物の例は、以下を含むがそれらに限定されない。カペシタビン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシルまたは5-フルオロウラシル/ロイコボリン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびメトトレキサートなどの抗代謝剤；エトポシド、テニポシド、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ドキシルビシン、およびダウノルビシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤；ビンクリスチンおよびビンブラスチンなどのビンカ・アルカロイド；パクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサン；シ

スプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンなどのプラチナ剤；アクチノマイシンD、プレオマイシン、ミトマイシンC、アドリアマイシン、ダウノマイシン、イダルビシン、ドキソルビシンおよびペグ化リボソームドキソルビシンなどの抗生物質；メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、およびシクロフォスファミドなどのアルキル化剤；e C C - 5 0 1 3 および C C - 4 0 4 7 など、イマチニブメシル酸塩およびゲフィチニブなどのタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；ボルテゾミブ、サリドマイドおよび関連する類似体などのプロテアソーム阻害剤；トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびベバシズマブなどの抗体；ミトキサントロン；デキサメサゾン；プレドニゾン；およびテモゾロミド。

【0246】

本発明の阻害剤が組み合わされてもよい薬剤のその他の例には、副腎皮質ステロイド、TNF部ロッカー、I I - 1 R A、アザチオプリン、シクロフォスファミド、およびスルファサラジンなどの抗炎症剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、およびスルファサラジンなどの免疫調節剤および免疫抑制剤；抗菌剤および抗ウイルス剤；ドネペジル、ガランタミン、メマンチンおよびリバスチグミンなどアルツハイマーの治療のための薬剤が挙げられる。

【0247】

本発明がより十分に理解されるように、以下の調製および試験の実施例を記載する。これらの実施例は例示のみを目的とし、決して本発明の範囲を制限するようには解釈されない。

【実施例】

【0248】

略称

A A 酢酸アンモニウム
A c O H 酢酸
A c C N アセトニトリル
A I B N 2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル
B o c t e r t - ブトキシカルボニル
D C M ジクロロメタン
D E A D アゾジカルボン酸ジエチル
D I B A L 水素化ジイソブチルアルミニウム
D I P E A N, N - ジイソプロピルエチルアミン
D M A P N, N - ジメチル - 4 アミノピリジン
D M F ジメチルホルムアミド
E t O A c 酢酸エチル
E t O H エタノール
F A ギ酸
h 時間
K O - t - B u カリウム t e r t - ブトキシド
L C / M S 液体クロマトグラフィ質量スペクトル
L i H M D S リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
m - C P B A メタ - クロロ過安息香酸
M e O H メタノール
M g S O ₄ 硫酸マグネシウム
m i n 分
M S 質量スペクトル
M W I マイクロ波照射
N I S N - ヨードコハク酸イミド

NMON - メチルモルホリン - N - オキシド
r t 室温

TBAF フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム

TBAI ヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム

TBDMS tert - ブチルジメチルシリル

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TPAP テトラプロピルアンモニウムペルルテナート

分析用 LC - MS 法 スペクトルは、Hewlett - Packard HP1100
の Phenomenex Luna 5 μ m C18 50 $\times$ 4.6 mm カラムで、2.
5 mL / 分で 3 分間実行し、以下の勾配を使用した。

【0249】

ギ酸標準 (FA 標準) : ゼロから 100 % の水の 0.1 % ギ酸を含有するアセトニトリル

酢酸アンモニウム標準 (AA 標準) : ゼロから 100 % の水の 10 mM AA を含有するアセトニトリル。

【0250】

実施例 1 : ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 35)

ステップ a : (1R, 2R, 3S, 5S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オール

(1S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール (3.19 g、27.9 mmol) を DCM (143 mL) で溶解し、溶液を 0 °C まで冷却した。3 - クロロ過安息香酸 (7.52 g、33.5 mmol) を添加し、混合物を r t で 4 時間攪拌した。TLC は完全な変換を示した。シリカゲル (20 g) を添加し、混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 100 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (2.75 g、76 %) を得た。LC / MS : R_t = 0.37 min、ES⁺ 131 (AA 標準)。

【0251】

ステップ b : (1aS, 1bR, 5aS, 6aS) - 3 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロオキシレノ [4, 5] シクロペンタ [1, 2 - d] - [1, 3] ジオキシン

(1R, 2R, 3S, 5S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - オール (3.65 g、21.0 mmol) を DCM (121 mL) で溶解し、溶液を 0 °C まで冷却した。1 - (ジメトキシメチル) - 4 - メトキシベンゼン (10.7 mL、63.1 mmol)、続いてピリジニウム p - トルエンスルホナート (530 mg、2.11 mmol) を添加した。混合物を r t で一晩攪拌した。TLC は完全な変換を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 0 から 50 % の EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (4.10 g、78 %) を得た。LC / MS : R_t = 1.68 min、ES⁺ 249 (AA 標準)。

【0252】

ステップ c : N - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

4 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (2.10 g、13.6 mmol) を 1 - ブタノール (60.0 mL) で溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.57 mL、20.5 mmol)、続いて (S) - (+) - 1 - アミノインダン (1.93 mL、15.0 mmol) を添加した。混合物を 60 時間、加熱還流し、r t まで冷却し、溶剤を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 100 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (2.72 g、80 %) を得た。LC / MS : R_t = 1.42 分、ES⁺ 251 (AA 標準)。

【0253】

ステップd: (4a S, 6 R, 7 S, 7 a R) - 6 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - オール

N - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (3.70 g, 14.8 mmol) を窒素雰囲気下、DMF (49.4 mL) で溶解した。水素化ナトリウム (546 mg, 13.6 mmol) を添加し、懸濁液を 70 °C で 10 分間攪拌し、透明な溶液を得た。DMF (35.3 mL) に溶解した (1a S, 1b R, 5a S, 6a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロオキシレノ [4, 5] - シクロペンタ [1, 2 - d] [1, 3] ジオキシン (2.82 g, 11.4 mmol) を、上記溶液に添加し、反応物を 2 時間、110 °C で攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、高真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 30 % から 100 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (3.90 g, 69 %) を得た。LC/MS: R_t = 1.86 分、ES⁺ 500 (AA 標準)。

【0254】

ステップe: O - [(4a S, 6 R, 7 S, 7 a R) - 6 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - イル] O - フェニルチオカルボナート

(4a S, 6 R, 7 S, 7 a R) - 6 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - オール (4.00 g, 8.02 mmol) をアルゴン雰囲気下、DCM (169 mL) で溶解し、4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (2.94 g, 24.1 mmol)、続いてフェニルクロロチオカルボナート (2.22 mL, 16.0 mmol) を加えた。混合物を rt で 1 時間攪拌した。溶剤を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 20 % から 100 % EtOAc の勾配で、ヘキサンの 1 % TEA で前処理したカラムにて溶出し、表題化合物 (5.00 g, 99 %) を得た。LC/MS: R_t = 2.34 分、ES⁺ 636 (AA 標準)。

【0255】

ステップf: N - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 7 - [(4a S, 6 R, 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 6 - イル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

O - [(4a S, 6 R, 7 S, 7 a R) - 6 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - イル] O - フェニルチオカルボナート (5.00 g, 7.88 mmol) を、窒素雰囲気下にてトルエン (150 mL) で溶解し、水素化トリ - n - ブチルスズ (4.24 mL, 15.8 mmol) を、続いて 2, 2' - アゾ - ビス - イソブチロニトリル (259 mg, 1.58 mmol) を加えた。溶液を 30 分間、加熱還流し、混合物を冷却し、溶剤を 30 mL にまで濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 30 % から 100 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (3.00 g, 79 %) を得た。LC/MS: R_t = 2.12 分、ES⁺ 483 (AA 標準)。

【0256】

ステップg: (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル}

- 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール

N - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 7 - [(4 a S, 6 R, 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (3. 00 g、5. 90 mmol) を THF (11. 6 mL) で溶解し、水 (11. 6 mL) および AcOH (34. 9 mL、614 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下、rt で 60 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、DCM の 0 から 10 % MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (2. 10 g、98 %) を得た。LC/MS : $R_t = 1. 46$ 分、 $ES^+ 365$ (AA 標準)。

【0257】

ステップ h : (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチルアセテート

(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (3. 00 g、8. 23 mmol)、1 H - イミダゾール (1. 68 g、24. 7 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (100 mg、0. 818 mmol) をアルゴン雰囲気下、DMF (90. 0 mL) で溶解し、溶液を 0 °C まで冷却した。塩化 tert - ブチルジメチルシリル (1. 24 g、8. 23 mmol) を添加し、混合物を rt で 2 時間攪拌した。LC/MS は完全な転換を指し示した。反応物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残存する DMF を高真空下で除去した。粗製の (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンタノール (3. 94 g、8. 23 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (100 mg、0. 818 mmol) を、ピリジン (70. 0 mL) で溶解し、無水酢酸 (4. 66 mL、49. 4 mmol) を添加した。混合物を rt で一晩攪拌した。溶剤を蒸発させ、残存するピリジンを高真空下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンの 10 % から 66 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (3. 66 g、86 %) を得た。LC/MS : $R_t = 2. 51$ 分、 $ES^+ 521$ (AA 標準)。

【0258】

ステップ i ; (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチルアセテート

(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチルアセテート (3. 66 g、7. 03 mmol) を、ポリプロピレンバイアル内で、THF (31. 3 mL) およびピリジン (31. 3 mL、387 mmol) で溶解し、溶液を 0 °C まで冷却した。フッ化水素酸ピリジン (8. 61 mL、95. 6 mmol) を滴下し、混合物を rt で 1 時間攪拌した。その結果得られた溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) に滴下し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、DCM の 0 から 10 % MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (2. 30 g、80 %) を得た。LC/MS : $R_t = 1. 64$ 分、 $ES^+ 407$ (AA 標準)。

【0259】

ステップ j ; (1 S, 2 S, 4 R) - 2 - { [(アミノスルホニル) オキシ] メチル }

- 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチルアセテート

A c C N のクロロスルホンアミド溶液 2 . 0 0 M を以下のように調製した。F A (2 . 3 0 m L 、 6 1 . 0 m m o l) を窒素下、イソシアン酸クロロスルホニル (5 . 2 0 m L 、 5 9 . 7 m m o l) に攪拌しながら 0 ° C で滴下した。添加が完了し、混合物が凝固した後、A c C N (2 2 . 5 m L) を添加した。その結果得られた溶液を窒素放出源下、一晚 r t で静置した。

【 0 2 6 0 】

(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチルアセテート (2 . 3 0 g 、 5 . 3 8 m o l) を A c C N (1 0 8 m L) で溶解し、T E A (3 . 7 5 m L 、 2 6 . 9 m m o l) を添加した。溶液を 0 ° C まで冷却し、A c C N のクロロスルホンアミド溶液 2 . 0 0 M (5 . 3 8 m L 、 1 0 . 8 m m o l 、 上記で調製) を添加した。混合物を r t で 4 5 分間攪拌した。T L C は 5 0 % の転換を指し示した。さらに A c C N のクロロスルホンアミド溶液 2 . 0 0 M (5 . 3 8 m L 、 1 0 . 8 m m o l) を添加し、混合物を r t で 1 5 分間攪拌した。このとき、T L C は完全な変換を示した。混合物を M e O H (3 . 0 0 m L) でクエンチし、溶剤を真空中で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、E t O A c の 0 から 1 0 % M e O H の勾配で溶出し、表題化合物 (2 . 4 5 g 、 9 4 %) を得た。L C / M S : R_t = 1 . 6 8 分、E S⁺ 4 8 6 (A A 標準) 。

【 0 2 6 1 】

ステップ k : ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 3 5)

(1 S , 2 S , 4 R) - 2 - { [(アミノスルホニル) オキシ] メチル } - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチルアセテート (2 . 4 5 g 、 4 . 5 4 m m o l) を M e O H のアンモニア溶液 7 . 0 0 M (1 0 8 m L) で溶解し、混合物を r t で 5 日間攪拌した。溶剤を真空中で除去し、D C M で再び溶解し、ろ過した残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、D C M の 0 から 1 0 % M e O H の勾配で溶出し、表題化合物 (1 . 8 0 g 、 9 0 %) を得た。

【 0 2 6 2 】

【 化 1 1 4 】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ):

8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.37 (d, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H) ppm.

L C / M S : R_t = 1 . 5 4 分、E S⁺ 4 4 4 (A A 標準) 。

【 0 2 6 3 】

ステップ l ; ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - (1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート、カリウム塩

((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (2 . 6 4 g 、 5 . 6 6 m m o l) を M e O H (4 3 . 0 m L) で溶解し、水酸化カリウム水溶液 1 . 0 0 2 M (5 . 6 4 m L 、 5 . 6 5 m m o l) を r t で添加し、混合物を 1 時間攪拌した。溶剤を真空中で除去し、固体残渣を高真空下で乾燥し、表題化合物 (2 . 8 7 g 、 1 0 0 %) を得た。

【0264】

【化115】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 6.6, 10.0 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.54分、ES⁺ 444 (AA標準)。

【0265】

実施例2: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 13)

ステップ a: 4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン
 攪拌子付きの丸底フラスコに、4 - クロロ - 1H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン (5.07g、33.0mmol)、THFのKO - t - Bu 1.00M (49.5mL、49.5mmol)、およびイソプロピルアルコール (350mL) のベンゼンメタノール (5.81mL、49.5mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で、85℃で加熱還流した。48時間後、反応混合物を冷却し、溶剤を真空中で除去した。残渣に水 (300mL) を添加し、溶液をろ過し、その結果得られた白色の固体を収集した。固体をジエチルエーテルおよびMeOHで洗浄し、減圧下で乾燥し、白色の固体 (6.29g、79%収率) である生成物を得た。LC/MS: R_t = 1.68分、ES⁺ 242 (FA標準)。参考文献: Pathak, A. K.、Pathak, V.、Seitz, L. E.、Sulling, W. J.、Reynolds, R. C. J. Med. Chem.、2004、47、273 - 276。

【0266】

ステップ b: (4aS, 6R, 7S, 7aR) - 6 - [4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - オール

丸底フラスコをアルゴン雰囲気下、4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (194mg、0.804mmol) およびDMF (5.00mL) で、続いてTHFのリチウムヘキサメチルジシラジド溶液 1.00M (0.603mL、0.603mmol) で充満させた。反応混合物を60℃にまで加熱した。10分後、DMF (2.00mL) の (1aS, 1bR, 5aS, 6aS) - 3 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロオキシレノ [4, 5] シクロペンタ [1, 2 - d] [1, 3] ジオキシン (100mg、0.403mmol、実施例1a - bで調製) を添加し、反応物を110℃にまで加熱した。6時間後、反応混合物をrtまで冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50.0mL) を添加した。水層をEtOAc (2×50mL) で洗浄した。合わせた有機層を水 (2×100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。ヘキサンの0から100% EtOAcの勾配で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィで精製することによって、白色の固体である表題化合物 (197mg、93%) を得た。LC/MS: R_t = 2.07分、ES⁺ 490 (FA標準)。

【0267】

ステップ c: O - [(4aS, 6R, 7S, 7aR) - 6 - [4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - イル] O - フェニルチオカルボナート

DCM (57.0mL) の (4aS, 6R, 7S, 7aR) - 6 - [4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (4 - メト

キシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシシ - 7 - オール (90 mg、2.02 mmol) 溶液に、4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (748 mg、6.07 mmol) およびフェニルクロロチオノカルボナート (0.565 mL、4.04 mmol) を、窒素雰囲気下で添加し、黄色の反応物を rt で攪拌した。12 時間後、濃い黄色の溶液をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 10% EtOAc で、その後ヘキサンの 1% TEA で前処理したカラムを用いて、DCM の 10% MeOH で溶出し、黄色の油である表題化合物 (1.77 g、97%) を得た。LC/MS: R_t = 2.47 分、 ES^+ 626 (FA 標準)。

【0268】

ステップ d: 4 - (ベンジルスルファニル) - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] - [1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

トルエン (91.0 mL) の O - [(4aS, 6R, 7S, 7aR) - 6 - [4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシシ - 7 - イル] O - フェニルチオカルボナート (1.77 g、1.98 mmol) 溶液に、2, 2' - アゾ - ビス - イソブチロニトリル (67.7 mg、0.404 mmol) および水素化トリ - n - ブチルスズ (1.11 mL、4.00 mmol) を、窒素雰囲気下で添加した。黄色の溶液を 140 °C で加熱還流した。2 時間後、反応混合物を冷却し、シリカゲルを添加し、溶剤を真空中で除去した。ヘキサンの 0 から 100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、半固体である表題化合物 (800 mg、85%) を得た。LC/MS: R_t = 2.38 分、 ES^+ 475 (FA 標準)。

【0269】

ステップ e: 4 - (ベンジルスルホニル) - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] - [1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

攪拌子付きの丸底フラスコに、4 - (ベンジルスルファニル) - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン (693 mg、1.32 mmol) および DCM (32.5 mL) を添加した。炭酸水素ナトリウム (400 mg、4.76 mmol)、続いて 3 - クロロ過安息香酸 (754 mg、3.36 mmol) を加え、反応混合物を 12 時間攪拌した。その後反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、DCM で抽出し、合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。ヘキサンの 0 から 100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、白色の固体である生成物 (219 mg、32%) を得た。LC/MS: R_t = 1.94 分、 ES^+ 506 (FA 標準)。

【0270】

ステップ f: N - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] 1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

0.5 ~ 2 mL のマイクロバイアル内で、4 - (ベンジルスルホニル) - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (100 mg、0.198 mmol)、(R) - (-) - 1 - アミノインダン (0.127 mL、0.989 mmol)、および DIPEA (0.172 mL、0.989 mmol) をエタノール (1.22 mL) で溶解した。バイアルを密封し、110 °C まで一晩加熱した。溶液をその後真空中で濃縮し、その結果得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 20% から 50% EtOAc の勾配で溶出し、橙色の油である生成物 (70.0 mg、73%) を得た。LC/MS: R_t = 1.42 分、 ES^+ 483 (FA 標準)。

【0271】

ステップg：(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール

N - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (70.0mg, 0.145mmol) を、AcOH (0.742mL, 13.0mmol)、THF (0.235mL)、および水 (0.261mL) の溶液に添加した。溶液を真空中で濃縮する前に、rtで4日間攪拌した。DCMの0から10%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物 (27.6mg, 52%) を得た。LC/MS: R_t = 0.94分、 ES^+ 365 (FA標準)。

【0272】

ステップh：tert - ブチル (クロロスルホニル) カルバメート

水浴で攪拌されたベンゼン (15.0mL) のイソシアン酸クロロスルホニル溶液 (3.20mL, 36.0mmol) に窒素雰囲気下、シリンジを使用し、tert - ブチルアルコール (3.50mL, 36.2mmol) をrtで滴下した。2時間後、混合物をヘキサン (30.0mL) で希釈し、その結果得られた白色の沈殿物をろ過し、ヘキサン (3×20mL) で洗浄した。収集された固体を室内減圧下で10分間、減圧デシケーターで乾燥し、白色の固体である表題化合物 (5.08g, 65%) を得た。生成物を窒素下の冷凍庫に貯蔵した。 ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, δ): 8.44 (br s, 1H)、1.57 (s, 9H) ppm。LC/MS: R_t = 0.939分、 ES^+ 215 (AA標準)。参考文献: F. Hirayama et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1509~1523。

【0273】

ステップi：tert - ブチル { [(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] スルホニル} カルバメート

(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (27.6mg, 0.117mmol) および 2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン (48.5mg, 0.236mmol) を AcCN (1.57mL) で懸濁し、0℃まで冷却した。tert - ブチル (クロロスルホニル) カルバメートを添加し、混合物を一晩rtまで温めた。反応物を、MeOH (1.00mL) を添加することでクエンチし、真空中で濃縮した。DCMの0から10%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物 (15.2mg, 37%) を得た。LC/MS: R_t = 1.29分、 ES^+ 544 (FA標準)。

【0274】

ステップj：((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2) - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 13)

tert - ブチル { [(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] スルホニル} カルバメート (31.0mg, 0.0570mmol) をDCM (0.803mL) で溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.803mL, 10.4mmol) を添加した。溶液を真空中で濃縮する前に、rtで15分間攪拌した。残渣をMeOH (5.00mL) 中に採り、固体の炭酸水素ナトリウム (300mg) で処理し、10分間攪拌した。濾過、およびDCMの0から10%MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物 (7.2

0 mg、58%)を得た。

【0275】

【化116】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.16$ 分、 $\text{ES}^+ 444$ (FA 標準)。

【0276】

実施例3: {(1S, 2R, 3S, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] シクロペンチル} メチルスルファメート (化合物 I - 53)

ステップa: 4 - (フェニルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン 1 - ブタノール (25.0 mL) の 4 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (1.69 g、11.0 mmol) および TEA (4.60 mL、33.0 mmol) の溶液に、ベンゼンチオール (3.39 mL、33.0 mmol) を添加し、混合物を 140 °C で一晩還流した。反応物をその後 r_t に冷却し、真空中で濃縮した。灰色がかった白色の固体をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、DCM の 0 から 35 % EtOAc の勾配で溶出し、生成物 (2.29 g、92%) を産生する。LC/MS: $R_t = 1.55$ 分、 $\text{ES}^+ 228$ (FA 標準)。

【0277】

ステップb: (4aS, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (フェニルスルファニル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] - ピリジン - 1 - イル] ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - オール

乾燥 DMF (12.0 mL) 内の、4 - (フェニルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (895 mg、3.94 mmol) および NaH (148 mg、3.69 mmol) の混合物を、60 °C で 10 分間攪拌した。その後 (1aS, 1bR, 5aS, 6aS) - 3 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロオキシレノ [4, 5] シクロペンタ [1, 2 - d] [1, 3 - ジオキシン (611 mg、2.46 mmol) を添加し、混合物を 110 °C にまで 5 時間加熱した。その後反応混合物を r_t まで冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液でクエンチし、溶液を EtOAc で 2 度抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗製の生成混合物をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 5 % から 30 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (96.5 mg、8.24%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.95$ 分、 $\text{ES}^+ 476$ (FA 標準)。

【0278】

ステップc: (1S, 2R, 3S, 5R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

AcOH (1.04 mL、18.3 mmol)、THF (0.330 mL)、および水 (0.366 mL) の溶液に、(4aS, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - [4 - (フェニルスルファニル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル] ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 7 - オール (96.7 mg、0.203 mmol) を添加した。反応溶液を r_t で 48 時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。その結果得られた油を、シリカゲルクロマトグラフィによって精製し、ヘキサンの 60 % から 100 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (32.0 mg、44%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.33$ 分、 $\text{ES}^+ 358$ (FA 標準)

ステップd: {(3aR, 4S, 6R, 6aS) - 2, 2 - ジメチル - 6 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] テトラヒド

ロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル} メタノール

(1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (320 mg, 0.00895 mmol), 2, 2 - ジメトキシプロパン (0.059 mL, 0.446 mmol), および p - トルエンスルホン酸一水和物 (17.0 mg, 0.0895 mmol) を、アセトン (2.20 mL) で溶解し、rt で一晩攪拌した。その後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、およそ半分の溶剤を真空中で除去した。その結果得られた残渣を水で希釈し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、白色の泡状物である表題化合物 (35.5 mg, 99%) を得、さらなる精製を行わずに使用した。LC/MS: $R_t = 1.72$ 分、 $ES^+ 389$ (FA 標準)。

【0279】

ステップ e: { (3 a R, 4 R, 6 R, 6 a S) - 2, 2 - ジメチル - 6 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソ - 4 - イル} メチルスルファメート

乾燥した DCM (1.00 mL) の、{ (3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 2, 2 - ジメチル - 6 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル} メタノール (35.5 mg, 0.0893 mmol) およびピリジン (0.0325 mL, 0.402 mmol) の溶液を、氷浴で冷却した。この溶液に、AcCN (0.178 mL, 0.356 mmol, 実施例 1 j で調製) のクロロスルホンアミド溶液 2.00 M を添加し、反応物を rt まで温め、4 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。その結果得られた油をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 50% から 70% EtOAc の勾配で溶出し、白色の固体である表題化合物 (14.4 mg, 34%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.81$ 分、 $ES^+ 477$ (FA 標準)。

【0280】

ステップ f: { (1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] シクロペンチル} メチルスルファメート (化合物 I - 53)

{ (3 a R, 4 R, 6 R, 6 a S) - 2, 2 - ジメチル - 6 - [4 - (フェニルスルファニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソ - 4 - イル} メチルスルファメート (14.4 mg, 30.2 mmol) を、水中 90% トリフルオロ酢酸 1.00 mL 内で、rt で 3 時間攪拌した。その後溶剤を真空中で除去し、その結果得られた油をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 60% から 100% EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (7.50 mg, 57%) を得た。

【0281】

【化 117】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.45 (s, 1H), 7.66-7.36 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H),

5.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.58-4.55 (dd, $J = 3.8, 9.0$ Hz, 1H), 4.42-4.37 (dd, $J = 8.0, 9.8$ Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.38$ 分、 $ES^+ 437$ (FA 標準)。

【0282】

実施例 4: [(1 S, 2 S, 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1 R) - 1 - フェニルエチル] アミノ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 7)

表題化合物を実施例 1 a に記載する手順に従い、ステップ c の R - (+) - α - メチルベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 2 8 3 】

【 化 1 1 8 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ):

8.05 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.38-4.34 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.21-4.17 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.

LC / MS : $R_t = 1.16$ 分、 $\text{ES}^+ 432$ (FA 標準)。

【 0 2 8 4 】

実施例 5 : [(1 S , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { メチル [(1 S) - 1 - フェニルエチル] アミノ } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 3)

表題化合物を実施例 1 a に記載する手順に従い、ステップ c の (S) - (-) - N , α - ジメチルベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 2 8 5 】

【 化 1 1 9 】

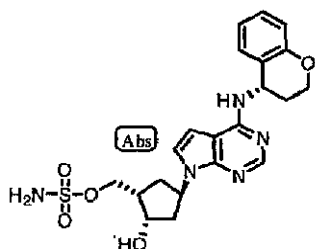
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz,

δ): 8.16 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 6.9, 9.6$ Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.37-2.14 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

LC / MS : $R_t = 1.64$ 分、 $\text{ES}^+ 446$ (AA 標準)。

【 0 2 8 6 】

【 化 1 2 0 】



実施例 6 : ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロム - 4 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 12)

表題化合物を実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップ c の (4 S) - クロマン - 4 - アミンを使用し調製した。

【 0 2 8 7 】

【 化 1 2 1 】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.28 (s,

1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 3H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 7.6, 9.8$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.39-2.05 (m, 6H) ppm.

LC / MS : $R_t = 1.51$ 分、 $\text{ES}^+ 460$ (AA 標準)。

【 0 2 8 8 】

実施例 7: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(2, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 15)

表題化合物を実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップ c の (2, 6 - ジフルオロフェニル) メタンアミンを使用し調製した。

【0289】

【化122】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300

MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 4H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.42$ 分、 $\text{ES}^+ 454$ (AA 標準)。

【0290】

実施例 8: {(1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (ベンジルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチル スルファメート (化合物 I - 49)

表題化合物を実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップ c のベンジルアミンを使用し調製した。

【0291】

【化123】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.12 (s, 1H), 7.36-

7.20 (m, 6H), 6.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 10.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.6, 10.0$ Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.20$ 分、 $\text{ES}^+ 418$ (FA 標準)。

【0292】

実施例 9: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - {[(1S) - 1 - フェニルエチル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 4)

表題化合物を実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップ c の (1S) - (−) - α - メチルベンジルアミンを使用し調製した。

【0293】

【化124】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ):

8.05 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.48-4.47 (br s, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.61-1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.50$ 分、 $\text{ES}^+ 432$ (AA 標準)。

【0294】

実施例 10: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [ベンジル (メチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 10)

表題化合物を実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の N - メチルベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 2 9 5 】

【 化 1 2 5 】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.24

(s, 1H), 7.44-7.25 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.64 (br s, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 7.0, 9.7$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.0, 9.6$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.22-1.87 (m, 4H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.51$ 分、ES⁺ 432 (AA 標準)。

【 0 2 9 6 】

実施例 11: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(2 - クロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 1)

表題化合物を実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 2 - クロロベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 2 9 7 】

【 化 1 2 6 】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.10 (s,

1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 6.65 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.36 (dt, $J = 8.9, 14.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 7.0, 9.7$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 8.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.51$ 分、ES⁺ 452 (AA 標準)。

【 0 2 9 8 】

実施例 12: {(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (メチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - シクロペンチル} メチルスルファメート、および ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 40 および I - 6)

ステップ a: tert - ブチル (1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルカルバメート

THF (20.0 mL) の (S) - (+) - 1 - アミノインダン溶液 (1.24 g、9.22 mmol) に、TEA (1.42 mL、10.1 mmol)、続いて二炭酸ジ - tert - ブチル (2.07 g、9.22 mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下で 24 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンの 0 から 20% EtOAc の勾配で溶出し、白色の固体である表題化合物 (2.02 g、94%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.94$ 分、ES⁺ 234 (AA 標準)。

【 0 2 9 9 】

ステップ b: tert - ブチル (1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) カルバメート

0 °C のアルゴン雰囲気下で、THF (50.0 mL) の tert - ブチル (1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルカルバメート溶液 (1.82 g、7.80 mmol) に、鉱油 (968 mg、24.2 mmol) 内 60% 水素化ナトリウムを添加し、懸濁液を rt まで温め、30 分間攪拌した。ヨードメタン (1.52 mL、24.2 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。その後反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 (10.0 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。その後混合物を水 (20 mL) および DCM (50 mL) の間で分配し、水層を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンの 0 から 20% EtOAc の勾配で溶出し、透明で無色の油である表

題化合物 (1.84 g、95%) を得た。LC/MS: $R_t = 2.21$ 分、 $ES^+ 248$ (AA 標準)。

【0300】

ステップ c: (1S) - N - メチルインダン - 1 - アミン、塩酸塩

MeOH (50.0 mL) の tert - ブチル (1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) カルバメート溶液 (1.84 g、7.44 mmol) に、窒素雰囲気下で塩酸 (6.00 mL、72.4 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、さらなる精製を行わずに、白色の固体である表題化合物 (1.35 g、99%) を得た。LC/MS: $R_t = 0.85$ 分、 $ES^+ 148$ (AA 標準)。

【0301】

ステップ d: tert - ブチル { [((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] スルホニル } カルバメート

表題化合物を実施例 2 a - i に記載する手順に従い、ステップ f の (1S) - N - メチルインダン - 1 - アミン、塩酸塩を使用し調製した。LC/MS: $R_t = 1.55$ 分、 $ES^+ 558$ (AA 標準)。

【0302】

ステップ e: { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (メチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - シクロペンチル } メチルスルファメートおよび ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 40 および I - 6)

DCM (5.00 mL) の tert - ブチル { [((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メトキシ] - スルホニル } カルバメート溶液 (97.9 mg、0.176 mmol) に、窒素雰囲気下でトリフルオロ酢酸 (5.00 mL、64.9 mmol) を添加した。10 分後、LC/MS は両生成物の存在を指し示し、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、EtOAc の 0 から 10% MeOH の勾配で溶出し、透明で無色の油である両生成物 (それぞれ 9.70 mg、10% および 30.6 mg、51%) を得た。
{ (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (メチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - シクロペンチル } メチルスルファメート (化合物 I - 40) の分析用データ:

【0303】

【化 127】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.18 (s, 1H),

7.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd,

$J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.90-2.75 (m,

1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.03$ 分、 $ES^+ 342$ (AA 標準)。((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル (メチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 6) の分析用データ:

【0304】

【化 1 2 8】

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.28 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 5.2, 8.9, 17.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 3.3, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.5, 9.7 Hz, 1H), 3.23-2.96 (m, 6H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.42-2.05 (m, 6H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.89 分、ES⁺ 458 (AA 標準)。

【0305】

実施例 13: { (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチル スルファメート (化合物 I - 31)

ステップ a: 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

攪拌された AcCN (148 mL) 4 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン溶液 (3.00 g, 19.5 mmol) に、Select flourTM (1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ [2.2.2] オクタンビス (テトラフルオロボラート)) (10.4 g, 29.4 mmol) および AcOH (29.8 mL, 524 mmol) を添加し、混合物を 26 時間、70 °C の窒素雰囲気下で攪拌した。rt にまで冷却した後、混合物を真空中で濃縮し、混合物を乾燥トルエン (2 × 30 mL) で共蒸発した。残渣を EtOAc の DCM 50 % 溶液で溶解し、完全に洗浄したシリカゲルパッドでろ過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 30 % EtOAc の勾配で溶出し、薄い茶色の固体である表題化合物 (1.22 g, 36 %) を得た。LC/MS: R_t = 1.51 分、ES⁺ 243 (AA 標準)。

【0306】

ステップ b: { (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチル スルファメート (化合物 I - 31)

表題化合物を実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップ c のベンジルアミンおよび 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンを使用し調製した。

【0307】

【化 1 2 9】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 7.2, 9.8 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.98 (ddd, *J* = 5.0, 9.4, 14.0 Hz, 1H).

LC/MS: R_t = 1.56 分、ES⁺ 436 (AA 標準)。

【0308】

実施例 14: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 29)

表題化合物を実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップ c のシクロヘキサンメチルアミンを使用し調製した。

【0309】

【化 1 3 0】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , δ): 8.08

(s, 1H), 7.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H),
 4.36 (dd, $J = 7.6, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.32
 (br s, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.15 (m, 3H), 2.01 (ddd, $J = 4.9, 9.2, 14.3$ Hz, 1H), 1.88-1.60
 (m, 6H), 1.36-1.15 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H).

LC/MS: $R_t = 1.60$ 分、 $\text{ES}^+ 424$ (AA 標準)。

【0310】

実施例 15: ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 17)

ステップ a: ((1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

THF (1.17 mL) および水 (1.17 mL) の (4aS, 6R, 7R, 7aR) - 6 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [d] - [1, 3] ジオキシン - 7 - オール溶液 (312 mg, 0.594 mmol, 実施例 1a - d の手順に従い、ステップ c の (S) - (+) - 1 - アミノインダンを使用し調製) に、窒素雰囲気下で AcOH (3.51 mL, 61.7 mmol) を添加した。混合物を rt で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 10% MeOH の勾配で溶出し、白色の固体である表題化合物 (182 mg, 76%) を得た。LC/MS: $R_t = 0.85$ 分、 $\text{ES}^+ 381$ (FA 標準)。

【0311】

ステップ b: ((3aR, 4S, 6R, 6aS) - 6 -) 4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - 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 - 4 - イル) メタノール

アセトン (2.10 mL) の (1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (63.8 mg, 0.168 mmol) および 2, 2 - ジメトキシプロパン (0.103 mL, 0.838 mmol) の懸濁液に p - トルエンスルホン酸一水和物 (31.9 mg, 0.168 mmol) を、急速に攪拌しながら添加した。その結果得られた溶液を一晩攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.00 mL) でクエンチし、真空中で容積を減少させた。溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 10% から 60% EtOAc の勾配で溶出し、白色の固体である表題化合物 (49.6 mg, 70%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.16$ 分、 $\text{ES}^+ 421$ (FA 標準)。

【0312】

ステップ c: ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 17)

AcCN (1.10 mL) および DCM (0.500 mL) の ((3aR, 4S, 6R

, 6 a S) - 6 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] - ジオキソ - 4 - イル) メタノール (45.9 mg、0.109 mmol) およびピリジン (0.0180 mL、0.222 mmol) の懸濁液に、0℃の窒素雰囲気下で、AcCN (0.110 mL、0.220 mmol、1 j で調製) のクロロスルホンアミド溶液 2.00 M を、滴下した。懸濁液を2時間攪拌し、さらにAcCNのクロロスルホンアミド溶液 (0.150 mL、3.00 mmol) を添加した。5分後、反応物をMeOH (1.00 mL) でクエンチし、溶剤を真空中で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCMの0から10% MeOHの勾配で溶出し、白色の固体である表題化合物 (23.1 mg、46%) を得た。

【0313】

【化131】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD , δ): 8.36 (s, 1H),

7.62 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 3.8, 9.3$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 2.0, 9.9$ Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H)

ppm.

LC/MS: $R_t = 0.94$ 分、 $\text{ES}^+ 460$ (FA 標準)。

【0314】

実施例16: ((1 R, 4 R) - 4 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) メチル スルファメート、および ((1 S, 3 S) - 3 - (4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - シクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 20 および I - 11)

ステップ a: (1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 5 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

DMF (2.00 mL) の (1 R, 2 S, 3 R, 5 S) - 3 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (166 mg、0.436 mmol、実施例15aで調製)、塩化tert - ブチルジメチルシリル (69.0 mg、0.458 mmol)、1 H - イミダゾール (44.6 mg、0.654 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で攪拌した。2時間後、さらに塩化tert - ブチルジメチルシリル (6.00 mg、0.0365 mmol) を添加し、溶液を1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルプラグでろ過し、ヘキサンのEtOAc 60%で溶出し、灰色がかった白色の固体である表題化合物 (179 mg、83%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.51$ 分、 $\text{ES}^+ 495$ (FA 標準)。

【0315】

ステップ b: (3 a R, 4 S, 6 R, 6 a S) - 4 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 6 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 2 - チオン

DMF (2.00 mL) の (1 S, 2 R, 3 S, 5 R) - 3 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 5 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル }

シクロペンタン - 1, 2 - ジオール溶液 (179 mg、0.362 mmol) に、窒素雰囲気下で 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール (72.3 mg、0.406 mmol) を添加し、溶液を 3 時間で 80 °C にまで加熱した。溶剤を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 0 から 50 % EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (158 mg、81 %) を得た。LC/MS: $R_t = 2.24$ 分、 $ES^+ 538$ (FA 標準)。

【0316】

ステップ c: 7 - [(1R, 4R) - 4 - ({[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - N - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

THF (0.860 mL) の (3aR, 4S, 6R, 6aS) - 4 - ({[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 6 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} テトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 2 - チオン溶液 (138 mg、0.257 mmol) に、0 °C の窒素雰囲気下で、1, 3 - ジメチル - 2 - フェニル - 1, 3, 2 - ジアザホスホリジン (0.147 mL、0.793 mmol) を滴下した。溶液を 0 °C で 10 分間、rt で 5 時間攪拌した。溶剤を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 0 から 20 % EtOAc の勾配で溶出し、透明な油である表題化合物 (~70 % 純度、81.9 mg、48 %) を得た。LC/MS: $R_t = 2.10$ 分、 $ES^+ 462$ (FA 標準)。

【0317】

ステップ d: ((1R, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) メタノール

ピリジン (0.800 mL) および THF (0.800 mL) の 7 - [(1R, 4R) - 4 - ({[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - メチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - N - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン溶液 (81.9 mg、0.178 mmol) に、0 °C の窒素雰囲気下で、フッ化水素酸ピリジン (0.0500 mL、0.555 mmol) を滴下した。溶液を rt にまで温め、一晩攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 5 % MeOH の勾配で溶出し、白色の固体である表題化合物 (~70 % 純度、35.7 mg、41 %) を得た。LC/MS: $R_t = 1.03$ 分、 $ES^+ 347$ (FA 標準)。

【0318】

ステップ e: ((1R, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) メチルスルファメート (化合物 I - 20)

AcCN (1.00 mL) の ((1R, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) メタノール (35.7 mg、0.103 mmol) およびピリジン (0.0417 mL、0.515 mmol) の溶液に、0 °C の窒素雰囲気下で、AcCN のクロロスルホンアミド溶液 2.00 M (0.260 mL、0.520 mmol、1 j で調製) を滴下した。溶液を 1 時間攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、水および EtOAc の間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 5 % MeOH の勾配で溶出し、固体である表

題化合物 (28.9 mg、66%) を得た。

【0319】

【化132】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,

CDCl_3 , δ): 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 4.19 (dd, $J = 1.2, 6.0$ Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.24$ 分、 $\text{ES}^+ 426$ (FA 標準)。

【0320】

ステップ f: ((1S, 3S) - 3 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 11)

EtOAc (0.500 mL) の ((1R, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - D] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル) メチルスルファメート (17.3 mg、0.0406 mmol) および 10% 炭素パラジウム (8.60 mg) の懸濁液を、水素雰囲気下に置いた。3 時間後、フラスコを窒素でバージし、懸濁液をセライトでろ過し、EtOAc で溶出し、白色の固体である表題化合物 (10.8 mg、62%) を得た。

【0321】

【化133】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ): 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 2H), 5.23-5.15 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 5.8, 9.8$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 6.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.24$ 分、 $\text{ES}^+ 428$ (FA 標準)。

【0322】

実施例 17: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル] アミノ} - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリダジン - 1 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 41)

ステップ a: N - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

4 - クロロ - H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (1.14 g、7.43 mmol)、(5 - メチル - 3 - イソオキサゾール) メチルアミン (1.00 g、8.92 mmol) および DIPEA (1.94 mL、11.1 mmol) を、1 - ブタノール (9.13 mL) に添加した。混合物を 190°C で 1600 秒、MWI を用いて 3 バッチで加熱した。合わせた反応物を真空中で濃縮し、茶色の油を示した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、EtOAc で溶出し、黄色の固体である表題化合物 (1.22 g、72%) を得た。LC/MS: $R_t = 0.63$ 分、 $\text{ES}^+ 230$ (FA 標準)。

【0323】

ステップ b: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル] アミノ} - 1H - ピロロ - [2, 3 - D] ピリダジン - 1 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 41)

表題化合物を実施例 1D - k に記載する手順に従い、ステップ D の N - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル] - 7H - ピロロ [2, 3 - D] ピリミジン - 4 - アミンを使用し調製した。

【 0 3 2 4 】

【 化 1 3 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.22 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.42 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 7.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 0.89$ 分、ES⁺ 423 (FA 標準)。

【 0 3 2 5 】

実施例 18: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アニリノ - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリダジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 39)

表題化合物を実施例 17a - b に記載する手順に従い、ステップ a のアニリンを使用し調製した。

【 0 3 2 6 】

【 化 1 3 5 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.34 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.03$ 分、ES⁺ 404 (FA 標準)。

【 0 3 2 7 】

実施例 19: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ } - 1H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリダジン - 1 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 47)

表題化合物を実施例 17a - b に記載する手順に従い、ステップ a の 2 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 3 2 8 】

【 化 1 3 6 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.50-5.36 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.34 (dd, $J = 7.5, 7.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.27 (q, $J = 1.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.94-2.73 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.25$ 分、ES⁺ 486 (FA 標準)。

【 0 3 2 9 】

実施例 20: ((1S, 2S, 4R) - 4 - { 4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - D] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 25)

ステップ a: (1S, 2S, 4R) - 4 - { 4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール

表題化合物を実施例 1a - g に記載する手順に従い、ステップ c のシクロプロピルメチルアミンを使用し調製した。LC/MS: $R_t = 0.90$ 分、ES⁺ 303 (FA 標準)。

。

【0330】

ステップb：7 - [(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - ({[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - メチル) シクロペンチル] - N - (シクロプロピルメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (280mg、0.923mmol) を、DMF (3.00mL) で攪拌した。塩化tert - ブチルジメチルシリル (698mg、4.63mmol)、続いて1H - イミダゾール (142mg、2.08mmol) および4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (10.0mg、0.0818mmol) を添加した。反応物を1時間攪拌し、その後水で希釈し、EtOAc (3×15mL) で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。その結果得られた油を高真空中で一晩乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの0から15% EtOAcの勾配で溶出し、表題化合物 (203mg、41%) を得た。LC/MS: R_t = 2.16分、ES⁺ 531 (FA標準)。

【0331】

ステップc：((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタイル) メタノール

7 - [(1R, 3S, 4S) - 3 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - ({[tert - ブチル (ジメチル) シリル] - オキシ} メチル) シクロペンチル] - N - (シクロプロピルメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (100mg、0.188mmol) を、THF (0.900mL) およびピリジン (0.900mL) で溶解した。フッ化水素酸ピリジン (7滴) を添加し、反応物を5時間攪拌した。さらにフッ化水素酸ピリジン (3滴) を添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチする前に、反応物を2時間攪拌した。EtOAc (3×10mL) を使用して、水層を抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの0から50% EtOAcの勾配で溶出し、表題化合物 (47.0mg、50%) を得た。LC/MS: R_t = 1.53分、ES⁺ 417 (FA標準)。

【0332】

ステップd：((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタイル) メチルスルファメート

((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メタノール (74.0mg、0.178mmol) をAcCN (3.50mL) で溶解し、0℃まで冷却した。TEA (0.0500mL、0.355mmol)、続いてAcCNのクロロスルホンアミド溶液2.00M (0.178mL、0.356mmol、1jで調製) を添加した。反応物を2時間攪拌し、MeOHでクエンチし、真空中で濃縮した。物質をさらなる精製を行わずに次のステップへ進めた。LC/MS: R_t = 1.51分、ES⁺ 496 (FA標準)。

【0333】

ステップe：((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 25)

((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メチル スルファメート (88.0mg、0.178mmol)

o 1) を THF (1.00 mL) およびピリジン (3.00 mL) で溶解した。フッ化水素酸ピリジン (12 滴) を添加し、反応物を 3 時間攪拌した。反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を使用しクエンチした。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の MeOH 5% で溶出した。化合物をシリカゲルクロマトグラフィで再精製し、DCM の MeOH 10% で溶出し、表題化合物 (3.00 mg、4.4%) を得た。

【0334】

【化137】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.33-1.03 (m, 3H), 0.93-0.77 (m, 1H) ppm.

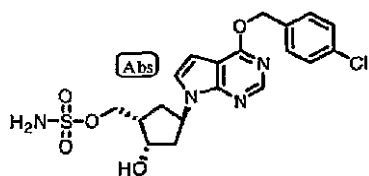
LC/MS: R_t = 0.85 分、ES⁺ 382 (FA 標準)。

【0335】

実施例 21: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 34)

【0336】

【化138】



ステップ a: 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

水酸化カリウム水溶液 (26.2 mL、9.83 mmol) 0.375 M に、(4 - クロロフェニル) メタノール (464 mg、3.26 mmol) を添加し、混合物を 30 分、80 °C にまで加熱した。その後 4 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (500 mg、3.26 mmol) を添加し、混合物を 130 °C で還流した。6 時間後、さらに (4 - クロロフェニル) メタノール (100 g、0.701 mmol) を添加し、溶液を一晩で 115 °C にまで加熱した。反応物を r.t. にまで冷却し、水で希釈した。その後溶液を EtOAc (2 ×) および DCM (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。その結果得られた粗製の油を、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 5% から 30% EtOAc の勾配で溶出し、白色の固体である生成物 (210 mg、25%) を得た。LC/MS: R_t = 1.72 分、ES⁺ 260 (FA 標準)。

【0337】

ステップ b: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 34)

表題化合物を、実施例 1 d - g および実施例 2 i - j に記載の手順に従い、ステップ 1 d の 4 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジンを使用して調製した。

【0338】

【化 1 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.35 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 5H), 6.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.8, 10.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.81$ 分、 $\text{ES}^+ 453$ (FA 標準)。

【0 3 3 9】

実施例 22: { (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (ベンジルスルファニル) - 7H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメート (化合物 I - 32)

表題化合物を、実施例 2 a - d および g - j に記載の手順に従い調製した。

【0 3 4 0】

【化 1 4 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.54 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.97$ 分、 $\text{ES}^+ 435$ (FA 標準)。

【0 3 4 1】

実施例 23: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(4 - クロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 45)

表題化合物を、実施例 2 a - j に記載の手順に従い、ステップ f の 4 - クロロベンジルアミンを使用し調製した。

【0 3 4 2】

【化 1 4 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.10 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.3, 9.9$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 5.39$ 分、 $\text{ES}^+ 452$ (FA 標準、高純度法)。

【0 3 4 3】

実施例 24: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(3 - クロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3-d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 51)

表題化合物を、実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 3 - クロロベンジルアミンを使用し精製した。

【0 3 4 4】

【化 1 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.22 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.51$ 分、 $\text{ES}^+ 452$ (FA 標準)。

【 0 3 4 5 】

実施例 25 : ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 48)

表題化合物を、実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 4 - クロロ - 2 - メチルベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 3 4 6 】

【 化 1 4 3 - 1 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ):

8.12 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H),

【 0 3 4 7 】

【 化 1 4 3 - 2 】

4.69 (s, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm.

LC / MS : $R_t = 1.11$ 分、 $\text{ES}^+ 466$ (FA 標準)。

【 0 3 4 8 】

実施例 26 : ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - { 4 - [(2 - メトキシベンジル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 43)

表題化合物を、実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 2 - メトキシベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 3 4 9 】

【 化 1 4 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.08 (s,

1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (dt, $J = 0.8, 7.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H) ppm.

LC / MS : $R_t = 1.16$ 分、 $\text{ES}^+ 448$ (FA 標準)。

【 0 3 5 0 】

実施例 27 : ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(3 , 4 - ジクロロベンジル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 24)

表題化合物を、実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 3 , 4 - ジクロロベンジルアミンを使用し調製した。

【 0 3 5 1 】

【 化 1 4 5 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.15

(s, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.49 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm.

LC / MS : $R_t = 1.16$ 分、 $\text{ES}^+ 486$ (FA 標準)。

【 0 3 5 2 】

実施例 28: ((1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {4 - [(1S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 37)

表題化合物を、実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の (S) - (+) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミンを使用し調製した。

【0353】

【化146】

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.17-1.82 (m, 5H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.29 分、ES⁺ 458 (FA 標準)。

【0354】

実施例 29: ((1S, 2R, 3S, 4R) - 4 - {4 - [(4 - クロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2, 3 - ジヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 22)

表題化合物を、実施例 2 a - d および g - j に記載する手順に従い、ステップ f の 4 - クロロベンジルアミンを使用し調製した。

【0355】

【化147】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ):

8.11 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.46 分、ES⁺ 468 (AA 標準)。

【0356】

実施例 30: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {6 - [(4 - クロロベンジル) アミノ] - 9H - プリン - 9 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 23)

表題化合物を、実施例 1 a - f および実施例 2 h - j に記載する手順に従い、ステップ 1 c の 4 - クロロベンジルアミンおよび 6 - クロロ - 9H - プリンを使用し調製した。

【0357】

【化148】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51-4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.42 分、ES⁺ 453 (AA 標準)。

【0358】

実施例 31: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 46)

ステップ a: 4 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

THF の塩化マグネシウム溶液 3.00 M (13.0 mL、39.0 mmol) を、THF (30.0 mL) の 4 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン溶液 (2.

50 g、16.3 mmol) およびアセチルアセトナート第2鉄 (700 mg、1.98 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下で滴下した。その結果得られた反応混合物を、rtで8時間攪拌した。混合物を氷 (100 mL) および塩化アンモニウム (1.00 g) の混合物に注入し、混合物をクロロホルムで抽出した。揮発物を真空中で除去し、および0.1% AAを有する水の0から60% AcCNの勾配で溶出する、C-18カラムクロマトグラフィによって、表題化合物 (1.50 g、69%) を得た。LC/MS: $R_t = 0.94$ 分、ES⁺ 134 (AA標準)。

【0359】

ステップb: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] - メチルスルファメート (化合物 I - 46)

表題化合物を、実施例 1 a - k に記載する手順に従い、ステップcの4 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンを使用し調製した。

【0360】

【化149-1】

¹H NMR (CD₃OD, 300

MHz, δ): 8.69 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 4.53-

【0361】

【化149-2】

4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.9$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.5, 9.9$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H),

2.77 (s, 3H), 2.36-2.05 (m, 4H) ppm.

LC/MS: $R_t = 0.50$ 分、ES⁺ 327 (FA標準)。

【0362】

実施例 32: { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (2 - フェニルエチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - シクロペンチル } メチルスルファメート (化合物 I - 28)

表題化合物を実施例 31 a - b に記載する手順に従い、ステップaのクロロ (2 - フェニルエチル) マグネシウムを使用し調製した。

【0363】

【化150】

¹H NMR (CD₃OD, 300

MHz, δ): 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 5H), 6.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.55-

5.46 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 7.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 7.5, 9.6$ Hz, 1H),

3.28-3.24 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 4H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.56$ 分、ES⁺ 417 (AA標準)。

【0364】

実施例 33: { (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - [4 - (2 - メチル - 2 - フェニルプロピル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル] シクロペンチル } メチルスルファメート (化合物 I - 50)

表題化合物を、実施例 31 a - b に記載する手順に従い、ステップaのクロロ (2 - メチル - 2 - フェニルプロピル) マグネシウムを使用し調製した。

【0365】

【化 1 5 1】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD, δ): 8.62 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.49-4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.43 (s, 6H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.59 分、ES⁺ 445 (AA 標準)。

【0366】

実施例 34: { (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチル スルファメート、および [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 9 および I - 18)

ステップ a: (1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール

水 (0.500 mL) および THF (0.500 mL) の、N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 7 - [(4aS, 6R, 7aS) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1, 3] ジオキシン - 6 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (123 mg、0.238 mmol、実施例 1a - f に記載する手順に従い、ステップ c の 2, 4 - ジメトキシベンジルアミンを使用し調製)、および AcOH (1.00 mL、17.6 mmol) の溶液を、rt で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィによって精製し、DCM の 0 から 10% MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (43.0 mg、73%) を得た。LC/MS: R_t = 0.15 分、ES⁺ 249 (FA 標準)。

【0367】

ステップ b: (1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシルメチル } シクロペンタノール

0 °C の、乾燥 DMF (2.00 mL) の (1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (43.0 mg、0.173 mmol) および イミダゾール (25.0 mg、0.367 mmol) の溶液に、塩化 tert - ブチルジメチルシリル (29.0 mg、0.192 mmol) を添加した。溶液を rt で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣を水で溶解し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、さらなる精製を行わずに表題化合物 (50.8 mg、81%) を得た。LC/MS: R_t = 1.38 分、ES⁺ 364 (FA 標準)。

【0368】

ステップ c: (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) シクロペンチルアセテート

0 °C の、ピリジン (2.00 mL) の (1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) シクロペンタノール溶液 (125 mg、0.345 mmol) に、無水酢酸 (0.380 mL、4.03 mmol) を添加した。溶液を rt で一晩攪拌した。反応混合物を DCM および水で希釈した。層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 0 から 50% EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (47.8 mg、31%) を得た。LC/MS: R_t = 1.68 分、ES⁺ 44

7 (FA 標準)。

【0369】

ステップ d: (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチルアセテート

THF (2.00 mL) およびピリジン (2.00 mL) の混合物の、(1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) シクロペンチルアセテート (47.0 mg、0.105 mmol) の溶液に、フッ化水素酸ピリジン (10 滴) を添加した。2 時間後、さらなるフッ化水素酸ピリジン (15 滴) を添加し、溶液をさらに 2 時間攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加することによりクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、DCM の 0 から 10% MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (29.0 mg、83%) を得た。LC/MS: R_t = 0.76 分、ES⁺ 333 (FA 標準)。

【0370】

ステップ e: (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - { [(アミノスルホニル) オキシ] メチル } シクロペンチルアセテート

0 °C の、AcCN (5.00 mL) の (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチルアセテート (63.0 mg、0.190 mmol) およびピリジン (0.0800 mL、0.989 mmol) の溶液を、15 分間攪拌した。AcCN のクロロスルホンアミド溶液 (0.640 mL、0.410 mmol、1 j で調製) 0.641 M を、ゆっくりと添加した。2 時間後、もう 1 度クロロスルホンアミド溶液 (0.72 mL、0.462 mmol) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。その後反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 10% MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (78.0 mg、100%) を得た。LC/MS: R_t = 0.81 分、ES⁺ 412 (FA 標準)。

【0371】

ステップ f: { (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメート、および [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 9 および I - 18)

ニートな (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - { [(アミノスルホニル) オキシ] メチル } シクロペンチルアセテート (78.0 mg、0.190 mmol) に、MeOH (5.00 mL) のアンモニア溶液 7 M を添加し、rt で一晩攪拌した。LC/MS は、望ましい生成物である中間体モノアセチル化化合物、および幾つかの残存する出発物質への部分的変換を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィにより精製し、{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメート (0.900 mg、1.3%)、および [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (6.50 mg、11%) を得た。{ (1S, 2S, 4R) - 4 - [4 - (アセチルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル } メチルスルファメート (化合物 I - 9) の分析用データ:

【0372】

【化 1 5 2】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.48 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.8$, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 6H), 2.18-1.93 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 0.98$ 分、ES⁺ 370 (FA 標準)。[(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 18) の分析用データ:

【0 3 7 3】

【化 1 5 3】

 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ):

8.09 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 0.85$ 分、ES⁺ 328 (FA 標準)。

【0 3 7 4】

実施例 35: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート 化合物 (I - 26)

表題化合物を実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 1 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メタンアミンを使用し調製した。

【0 3 7 5】

【化 1 5 4】

 ^1H -NMR (400 MHz,

CD_3OD , δ): 8.09 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.07$ 分、ES⁺ 462 (FA 標準)。

【0 3 7 6】

実施例 36: ((1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - {4 - [(1 - ナフチルメチル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 38)

表題化合物を実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の 1 - (1 - ナフチル) メタンアミンを使用し調製した。

【0 3 7 7】

【化 1 5 5】

 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ):

8.13 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.24$ 分、468 ES⁺ (FA 標準)。

【0378】

実施例37: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 8)

表題化合物を実施例2a - jに記載する手順に従い、ステップfの1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタンアミンを使用し調製した。

【0379】

【化156】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD ,

400 MHz, δ): 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, $J = 2.1$, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 2.3$, 7.4 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.33$ 分、 $\text{ES}^+ 486$ (FA 標準)。

【0380】

実施例38: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - { [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 42)

表題化合物を実施例2a - jに記載する手順に従い、ステップfの1 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタンアミンを使用し調製した。

【0381】

【化157-1】

$^1\text{H NMR}$

(CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.61

【0382】

【化157-2】

(d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.36 (dd, $J = 2.1$, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 2.3$, 7.4 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.29$ 分、 $\text{ES}^+ 520$ (FA 標準)。

【0383】

実施例39: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(2, 4 - ジクロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 19)

表題化合物を実施例2a - jに記載する手順に従い、ステップfの1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) メタンアミンを使用し調製した。

【0384】

【化158】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400

MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.54-5.37 (m, 1H), 4.92-4.74 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, $J = 2.1$, 7.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 2.4$, 7.3 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.37$ 分、 $\text{ES}^+ 488$ (FA 標準)。

【0385】

実施例40：((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(3, 5 - ジクロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 16)

表題化合物を実施例2a - jに記載する手順に従い、ステップfの1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) メタンアミンを使用し調製した。

【0386】

【化159】

^1H NMR (CD_3OD , 400

MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, $J = 2.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 2.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.38$ 分、 $\text{ES}^+ 488$ (FA 標準)。

【0387】

実施例41：[(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - {[(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - アミノ} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 52)

ステップa: tert - ブチル [(1R, 2S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] カルバメート

(1R, 2S) - 1 - アミノインダン - 2 - オール (1.83 g, 12.3 mmol) を DCM (70.0 mL) で溶解し、TEA (3.42 mL, 24.5 mmol) を添加した。二炭酸ジ - tert - ブチル (2.81 g, 12.9 mmol) を rt で添加し、反応混合物を5時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンの0から100% EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (3.12 g, 100%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.55$ 分、 $\text{ES}^+ 250$ (AA 標準)。

【0388】

ステップb: tert - ブチル [(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] カルバメート

tert - ブチル [(1R, 2S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - カルバメート (680 mg, 2.73 mmol)、DMF (21.1 mL)、一酸化バリウム (5.02 g, 32.7 mmol)、水酸化バリウム (2.80 g, 16.4 mmol)、およびヨードメタン (1.70 mL, 27.3 mmol) の混合物を、一晩攪拌した。LC/MS は出発物質がないことを示した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によりクエンチし、DCM で抽出した。有機層を水 (3×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサンの0から50% EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (178 mg, 25%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.24$ 分、 $\text{ES}^+ 264$ (AA 標準)。

【0389】

ステップc: (1R, 2S) - 2 - メトキシインダン - 1 - アミン

tert - ブチル [(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] カルバメート (253 mg, 0.961 mmol) に、1, 4 - ジオキサン (5.00 mL) の塩酸溶液 4.00 M を添加し、混合物を10分間攪拌し、その後白色の固体が砕けた。懸濁液を真空中で濃縮し、トルエンで共蒸発し、白色の固体を得、それを水で溶解した。溶液を炭酸ナトリウムの添加により、pH 10 へ調節した。その後混合物をジエチルエーテル (3×30 mL) で抽出し、有機抽出物を真空中で濃縮し、表題化合物 (150 mg, 99%) を得た。LC/MS: $R_t = 0.85$ 分、 $\text{ES}^+ 164$ (

AA 標準)。

【0390】

ステップ d: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 52)

表題化合物を実施例 2 a - j に記載する手順に従い、ステップ f の (1R, 2S) - 2 - メトキシインダン - 1 - アミンを使用し調製した。

【0391】

【化160】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz,

δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 4H) 3.19-3.05 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.46 分、ES⁺ 474 (AA 標準)。

【0392】

実施例 42: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - { [(1S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート、および [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - { [(1R) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 14 および I - 21)

ステップ a: 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - オンオキシム

MeOH (20.0 mL) の 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - オン (1.16 g, 7.21 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (1.31 g, 18.8 mmol) の溶液に、水 (10.0 mL) の水酸化ナトリウム溶液 (765 mg, 19.1 mmol) を添加した。混合物を 2 時間で 80 °C にまで加熱した。色のついた反応物を真空中で濃縮し、水および DCM の間で分配した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、油である表題化合物 (1.23 g, 97%) を得た。LC/MS: R_t = 1.61 分、ES⁺ 176 (AA 標準)。

【0393】

ステップ b: 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - アミン

3, 3 - ジメチルインダン - 1 - オンオキシム (1.22 g, 6.96 mmol) を MeOH (20.0 mL) で溶解し、パラジウム (10% 炭素、50% 水分湿気、148 mg) を添加した。反応物を水素雰囲気下に置き、一晚攪拌した。その後混合物をセライトでろ過し、MeOH で洗浄を済ませ、濾液を真空中で濃縮し、灰色の油である生成物 (1.12 g, 100%) を得た。LC/MS: R_t = 1.04 分、ES⁺ 162 (AA 標準)。

【0394】

ステップ c: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - { [(1S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート、および [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - { [(1R) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 14 および I - 21)

表題化合物を実施例 1 a～g および実施例 2 i～j に記載する手順に従い、ステップ 1 c の 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - アミンを使用して精製した。混合物をキラル HPLC (Chiralpac - AS - RH、20 mm ID × 250 mm、6 mL/分で 0.1 % AA を用いた、AcCN の水 55 % で溶出する 5 ミクロンカラム) で、構成成分ジアステレオマーに分離した。：ピーク A - 21.4 分、[(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - {[(1R) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート、R - エナンチオマー (化合物 I - 21)。ピーク B - 22.6 分、[(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - {[(1S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート、S - エナンチオマー (化合物 I - 14)。

【0395】

【化 161 - 1】

¹H NMR (CD₃OD,

300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H),

【0396】

【化 161 - 2】

5.51-5.38 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H),

2.88-2.72 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 7.3, 12.4 Hz, 1H), 2.37-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 4.5, 9.2, 13.9

Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 9.1, 12.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm.

LC/MS: R_t = 1.66 分、ES⁺ 472 (AA 標準)。

【0397】

実施例 43: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - {[(1S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 14)、キラル合成

ステップ a: (2R) - 2 - {[(1S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 2 - フェニルエタノール

トルエン (10.0 mL) の 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - オン (925 mg、5.77 mmol) および (R) - (-) - 2 - フェニルグリシノール (893 mg、6.51 mmol) の溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (62.5 mg、0.328 mmol) を添加した。反応物を窒素雰囲気下で 90 分、加熱還流した。この時点で、混合物を冷却し、トルエン (10.0 mL) で希釈した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を THF (10.0 mL) で溶解し、0 °C にまで冷却した。酢酸 (1.13 mL、19.9 mmol)、続いて水素化ホウ素ナトリウム (251 mg、6.64 mmol) を添加し、反応物を rt で一晩温めた。混合物を DCM および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分配した。有機層を濃縮し、DCM の 5 % から 35 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより、表題化合物 (1.49 g、74 %) を得た。LC/MS: R_t = 1.92 分、ES⁺ 282 (AA 標準)。

【0398】

ステップ b: (1S) - 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - アミン

MeOH (40.0 mL) の (2R) - 2 - {[(1S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 2 - フェニルエタノール溶液 (1.44 g、5.13 mmol) を、攪拌した MeOH (60.0 mL) のテトラ酢酸鉛溶液

(3.75 g、8.03 mmol)に、0℃で20分にわたり滴下した。45分間攪拌した後、反応物を水(76.0 mL)の炭酸ナトリウム溶液10%の添加によりクエンチし、混合物を10分間攪拌した。その後DCM(200 mL)を添加し、層を分離した。水層をDCM(50.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をエタノール(190 mL)で溶解し、10.4 Mの塩酸水溶液(5.70 mL、59.3 mmol)で処理した。その後結果として得られた混合物を、16時間加熱還流した。冷却した反応物を真空中で濃縮し、水(150 mL)およびジエチルエーテル(50.0 mL)の間で分配した。水層を炭酸ナトリウムの添加によりpH10にまで調製し、ジエチルエーテル(3×50.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を真空中、およびDCMの0から10% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで濃縮し、薄い黄色の油である表題化合物(420 mg、51%)を得た。

【0399】

【化162】

¹H NMR

(CD₃OD, 300 MHz, δ): 7.34-7.14 (m, 4H), 4.45-4.37 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 7.1, 12.4 Hz, 1H), 1.73

(br s, 2H), 1.60 (dd, *J* = 8.7, 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm.

ステップ c : [(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (4 - { [(1 S) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 14)

表題化合物を実施例 1 a ~ g および実施例 2 i ~ j に記載する手順に従い、ステップ 1 c の (1 S) - 3, 3 - ジメチルインダン - 1 - アミンを使用して調製した。キラル HPLC は、実施例 42 c ので合成した化合物、ピーク B と共溶出を示した。分析用データは実施例 42 c と同一である。

【0400】

実施例 44 : [(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (4 - { [(1 S) - 5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート、カリウム塩 (化合物 I - 27)

表題化合物を実施例 43 a ~ b および実施例 2 f ~ j に記載する手順に従い、ステップ 43 a の 5 - クロロインダン - 1 - オン、およびステップ 2 f の (1 S) - 5 - クロロインダン - 1 - アミンを使用し調製した。カリウム塩を、実施例 11 に記載する手順に従い形成した。

【0401】

【化163】

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 6.62

(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.44 (qd, *J* = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37

(dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* =

3.3, 8.6, 15.9 Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.64 (dtd, *J* = 3.5, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 2.38-2.14 (m, 3H),

2.05 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H) ppm.

LC/MS : R_t = 1.58 分、ES⁺ 478 (AA 標準)。

【0402】

実施例 45 : [(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (4 - { [(1 S) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7 H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 36)

表題化合物を実施例 44 に記載する手順に従い、5 - フルオロインダン - 1 - オンを使

用し調製した。

【0403】

【化164】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25-

7.19 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.56$ 分、 $\text{ES}^+ 462$ (AA 標準)。

【0404】

実施例46: [(1S, 2S, 4R) - 4 - {[(1S) - 5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンタイル] メチル スルファメート (化合物 I - 33)

表題化合物を実施例44に記載する手順に従い、5 - ブロモインダン - 1 - オンを使用し調製した。

【0405】

【化165】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.42 (s,

1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.64$ 分、 $\text{ES}^+ 524$ (AA 標準)。

【0406】

実施例47: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(4 - クロロベンジル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 5)

ステップ a: (1S, 5S) - 5 - ({[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール

DCM (50.0 mL) の (1S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール溶液 (1.14 g、9.99 mmol) に、TEA (4.18 mL、30.0 mmol) および DMA P (60.0 mg、0.491 mmol) を添加した。溶液を 0°C にまで冷却し、tert - ブチルクロロジフェニルシラン (3.90 mL、15.0 mmol) を添加し、混合物を rt で 2 時間攪拌した。TLC は完全な転換を指し示し、反応物を MeOH (1.00 mL) の添加によりクエンチした。真空中の濃縮、およびヘキサンの 0 から 100% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物 (2.88 g、86%) を得た。LC/MS: $R_t = 2.51$ 分、 $\text{ES}^+ 353$ (AA 標準)。

【0407】

ステップ b: (5S) - 5 - ({[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン

(1S, 5S) - 5 - ({[tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} メチル) シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール (460 mg、1.30 mmol) を、DCM (15.0 mL) および二クロム酸ピリジニウム (1.47 g、3.91 mmol) に添加した。混合物を rt で一晩攪拌し、その際 LC/MS は完全な転換を指し示した。混合物を DCM (15.0 mL) で希釈し、ろ過し、真空中で濃縮した。ヘキサンの 0 から 50

% EtOAcで溶出したシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物（400mg、79%）を得た。LC/MS: $R_t = 2.42$ 分、 $ES^+ 351$ （AA標準）。

【0408】

ステップc: (1S, 5S) - 5 - ({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル) - 1 - メチルシクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール

窒素雰囲気下の、ジエチルエーテル（10.0mL）の（5S） - 5 - ({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)シクロペンタ - 2 - エン - 1 - オン溶液（250mg、0.713mmol）を -40°C まで冷却し、ジエチルエーテル（0.579mL、0.926mmol）のメチルリチウム溶液1.60Mを、ゆっくりと添加し、混合物を -40°C で3時間攪拌した。TLCは完全な転換を指し示し、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液（5.00mL）の添加によりクエンチし、EtOAc（3×10.0mL）で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。ヘキサンの0から50% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物（190mg、73%）を得た。ROESY分析を使用し、生成物の立体化学を確認した。LC/MS: $R_t = 2.55$ 分、 $ES^+ 367$ （AA標準）。

【0409】

ステップd: (1S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール

0°C の、THF（29.5mL）の（1S、5S） - 5 - ({[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル) - 1 - メチルシクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール溶液（560mg、1.53mmol）に、THF（3.06mL、3.06mmol）中のフッ化テトラ - N - ブチルアンモニウム1.00Mを添加した。混合物をrtで2時間攪拌し、その時点で溶剤を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの50%から100% EtOAcの勾配で溶出し、表題化合物（181mg、92%）を得た。LC/MS: $R_t = 0.76$ 分、 $ES^+ 129$ （AA標準）。

【0410】

ステップe: (1S, 2R, 3S, 5S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - 6 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - オール

DCM（18.0mL）の（1S、5S） - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチルシクロペンタ - 2 - エン - 1 - オール溶液（0.181g、0.00141mol）に、炭酸水素ナトリウム（237mg、2.82mmol）を添加し、混合物を 0°C にまで冷却した。この混合物に3 - クロロ過安息香酸（380mg、1.69mmol）を添加し、反応物をrtで4時間攪拌した。溶剤を真空中で除去し、DCMの0から100% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物（200mg、98%）を得た。LC/MS: $R_t = 0.52$ 分、 $ES^+ 145$ （AA標準）。

【0411】

ステップf: (1aS, 1bR, 5aS, 6aS) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1b - メチルヘキサヒドロオキシレノ [4, 5] - シクロペンタ [1, 2 - d] [1, 3] ジオキシン

0°C のDCM（13.0mL）の（1S, 2R, 3S, 5S） - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - 6 - オキサビシクロ [3. 1. 0] - ヘキサン - 2 - オール溶液（200mg、1.39mmol）に、ジメトキシ（4 - メトキシフェニル）メタン（0.709mL、4.16mmol）、続いてp - トルエンスルホナートピリジニウム（35.0mg、0.139mmol）を添加し、混合物をrtで一晩攪拌した。TLCは完全な転換を示した。ヘキサンの0から50% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物（215mg、59%）を得た。LC/MS: $R_t = 1.72$ 分、 $ES^+ 263$ （AA標準）。

【0412】

ステップg: ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(4 - クロロベンジル)アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシ

クロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 5)

表題化合物を実施例 1 d ~ i に記載する手順に従い、ステップ d の (1 a S, 1 b R, 5 a S, 6 a S) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 b - メチルヘキサヒドロオキシレノ - [4, 5] シクロペンタ [1, 2 - d] [1, 3] ジオキシシンおよび 4 - クロロベンジルアミンを使用し調製した。

【0 4 1 3】

【化 1 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400

MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41 (dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.39-2.16 (m, 4H), 1.47 (s, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.55$ 分、ES⁺ 466 (AA 標準)。

【0 4 1 4】

実施例 48: (1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 30)

表題化合物を実施例 47 に記載する手順に従い、ステップ g の (S) - (+) - 1 - アミノインダンを使用し調製した。

【0 4 1 5】

【化 1 6 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.25 (s,

1H), 7.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.07 (m, 5H), 1.48 (s, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.57$ 分、ES⁺ 458 (AA 標準)。

【0 4 1 6】

実施例 49: [(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (4 - { [2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 2)

表題化合物を実施例 2 a ~ j に記載する手順に従い、ステップ f の 2 - ジフルオロメトキシベンジルアミンを使用し調製した。

【0 4 1 7】

【化 1 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz,

δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.87 (t, $J = 74.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.03$ 分、ES⁺ 484 (FA 標準)。

【0 4 1 8】

実施例 50: [(1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (5 - エチニル - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 44)

ステップ a : 5 - ヨード - 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

DCM (15.0 mL) の 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] - [1 , 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン溶液 (363 mg、0.995 mmol、実施例 1 a ~ f で調製) に、N - ヨードコハク酸イミド (256 mg、1.14 mmol) を添加し、混合物を rt で一晩攪拌した。ヘキサンの 25 % から 100 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物 (253 mg、52 %) を得た。LC/MS : $R_t = 2.03$ 分、 $ES^+ 492$ (AA 標準)。

【 0419 】

ステップ b : 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 5 - [(トリメチルシリル) エチニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

DMF (20.0 mL) の、5 - ヨード - 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (337 mg、0.685 mmol)、ヨウ化銅 (I) (26.0 mg、0.137 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (48.0 mg、0.0684 mmol)、および DIPEA (0.240 mL、1.38 mmol) の懸濁液に、エチニルトリメチルシラン (188 mg、1.91 mmol) を添加し、混合物を rt で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。ヘキサンの 0 から 75 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、表題化合物 (314 mg、99 %) を得た。LC/MS : $R_t = 2.38$ 分、 $ES^+ 462$ (AA 標準)。

【 0420 】

ステップ c : 5 - エチニル - 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1 , 3] - ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

炭酸カリウム (191 mg、1.38 mmol) を、MeOH (10.0 mL) の 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 5 - [(トリメチルシリル) エチニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン溶液 (314 mg、0.680 mmol) に添加し、混合物を rt で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、油である表題化合物 (215 mg、81 %) を得た。LC/MS : $R_t = 1.94$ 分、 $ES^+ 390$ (AA 標準)。

【 0421 】

ステップ d : [(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (5 - エチニル - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 44)

表題化合物を実施例 1 g ~ j に記載する手順に従い、ステップ g の 5 - エチニル - 7 - [(4 a S , 6 R , 7 a S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサヒドロシクロペンタ [d] - [1 , 3] ジオキシシ - 6 - イル] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンを使用し調製した。

【 0422 】

【化 1 6 9 - 1】

 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz, δ): 8.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.5$

【 0 4 2 3】

【化 1 6 9 - 2】

Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.16$ 分、ES⁺ 351 (AA 標準)。

【 0 4 2 4】

実施例 51: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - {[(1S) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 61)

表題化合物を実施例 2 a ~ j に記載する手順に従い、ステップ f の (R) - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミンを使用し調製した。

【 0 4 2 5】

【化 1 7 0】

 ^1H NMR

(CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.27 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.21$ Hz, 1H) 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.64, 8.64$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 6.99, 6.99$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.76, 7.49$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.75, 7.44$ Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.38-2.04 (m, 5H), ppm.

LC/MS: $R_t = 1.10$ 分、ES⁺ 462 (FA 標準)。

【 0 4 2 6】

実施例 52: [(1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - {[(1S) - 4, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 62)

表題化合物を実施例 2 a - に記載する手順に従い、ステップ f の (S) - 4, 7 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミンを使用し調製した。

【 0 4 2 7】

【化 1 7 1】

 ^1H NMR

(CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H).

LC/MS: $R_t = 1.07$ 分、ES⁺ 480 (FA 標準)。

【 0 4 2 8】

実施例 53: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - {[(1R) - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミ

ジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 63)

表題化合物を実施例 2 a ~ j に記載する手順に従い、ステップ f の (R) - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミンを使用し調製した。

【0429】

【化172】

¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.51-5.39 (m, 1H), 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.7, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H).

LC/MS: R_t = 1.16 分、ES⁺ 478 (FA 標準)。

【0430】

実施例 54: ((1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - ((S) - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 64)

表題化合物を実施例 2 a ~ j に記載する手順に従い、ステップ f の (S) - 4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミンを使用し調製した。

【0431】

【化173】

¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.30 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.69-5.50 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 5H).

LC/MS: R_t = 1.64 分、ES⁺ 478 (AA 標準)。

【0432】

実施例 55: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - {[(1R) - 4 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンタイル] メチル スルファメート (化合物 I - 65)

表題化合物を実施例 44 に記載する手順に従い、4 - ブロモインダン - 1 - オンを使用し調製した。

【0433】

【化174】

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39 (d,

J=7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.96 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.48 (t, J=3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=7.6 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=7.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J=3.2 Hz, 9.1 Hz, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (td, J=8.4 Hz, 16.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65 (dtd, J=3.3 Hz, 8.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 2H).

LC/MS: R_t = 1.66 分、ES⁺ 524 (AA 標準)。

【0434】

実施例 56: [(1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - {[(1S) - 7 - フルオロ - 2,

3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 66)

表題化合物を実施例 44 に記載する手順に従い、7 - フルオロインダン - 1 - オンを使用し調製した。

【0435】

【化175-1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.29-7.22

(m, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.8$

Hz, 1H), 6.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$

Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H),

2.65-2.55 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H).

LC/MS: $R_t = 1.16$ 分、 $\text{ES}^+ 462$ (ギ酸標準)。

【0436】

ステップ a: 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルブタン - 2 - オール

マグネシウム (5.02 g, 0.206 mol) を窒素雰囲気下で、乾燥したエーテル (50 mL, 0.5 mol) で覆った。ヨウ素 (0.254 g, 0.001 mol) を反応物に、続いてエーテル (25.0 mL, 0.238 mol) の 1 - クロロ - 4 - (クロロメチル) - ベンゼン溶液 (32.20 g, 0.200 mol) およそ 1 mL に添加した。発熱が顕著で、混合物は還流に達した。溶液のゆっくりとした添加を 90 分にわたり継続し、緩やかな還流を維持した。添加の完了後、反応物を 45 °C で 30 分間加熱した。その後反応物を 0 °C にまで冷却した。その後エーテル (20 mL, 0.2 mol) のイソブチルアルデヒド (25.19 mL, 0.2774 mol) をゆっくりと 0 °C で 2 時間に渡り添加した。添加の完了後、反応物を室温で温め、一晚攪拌した。その後反応物を水 (200 g) で冷却し、2 M の HCl (100 mL) で酸性化した。有機相を分離し、水系をより多くのエーテルで 2 度抽出した。合わせた有機相を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタンの 0 から 10 % メタノールで溶出し、生成物 17.8 g (45 %) を得た。

【0437】

【化175-2】

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3 , δ): 7.22 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 3.3$ Hz, 13.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 9.4$

Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.74 (dt, $J = 6.5$ Hz, 12.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

ステップ b: 6 - クロロ - 1, 1 - ジメチルインダン

濃硫酸 (45.0 mL) を注意して水 (5.00 mL) に添加し、室温にまで冷却した。1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルブタン - 2 - オール (17.8 g, 0.0896 mol) を 30 分にわたって少量ずつ添加した。添加後、混合物を室温で 2 時間攪拌したままにした。その後混合物を氷に注入し、水層をエーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥させ濃縮し、粗製の生成物を得た。残渣をシリカのプラグを介する濾過により精製し、ジクロロメタンで溶出し、生成物 12.6 g (78 %) を得た。

【0438】

【化 1 7 5 - 3】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.10 (m, 3H), 2.85 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.94(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).

ステップ c : 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチルインダン - 1 - オン

6 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルインダン (2 . 1 9 g 、 0 . 0 1 2 1 m o l) をアセトン (5 0 m L) で溶解し、水の硫酸マグネシウム溶液 (9 . 0 2 m L) 1 . 4 1 M 、続いて過マンガン酸カリウム (3 . 8 3 g 、 0 . 0 2 4 2 m o l) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。その後水 : イソプロパノールを 1 : 1 で混合物に添加し、これを 1 時間攪拌した。その後混合物を水性残渣になるまで蒸発させ、酢酸エチルを添加した。混合物をろ過し、収集した固体を E t O A c で洗浄し、濾液を分離した。有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 2 0 % から 1 0 0 % ジクロロメタンで溶出し、生成物 1 . 2 5 g (4 6 %) を得た。

【 0 4 3 9 】

【化 1 7 6】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J=1.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

ステップ d : ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (4 - ((S) - 5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 6 7)

表題化合物を実施例 4 4 に記載する手順に従い、5 - クロロ - 3 , 3 - ジメチルインダン - 1 - オンを使用して調製した。

【 0 4 4 0 】

【化 1 7 7】

 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.16 (bs,

1H); 7.22 (bs, 1H); 7.20 (d, $J=3.77$ Hz, 1H); 7.16-7.14 (m, 2H); 6.62 (d, $J=3.51$ Hz, 1H); 5.91 (t, $J=7.28$ Hz, 1H); 5.50-5.40 (m, 1H); 4.49 (t, $J=3.01$ Hz, 1H); 4.33 (dd, $J=7.78, 2.00$ Hz); 4.16 (dd, $J=7.28$ Hz, 2.51 Hz); 2.85-2.74 (m, 1H); 2.53-2.45 (m, 1H); 2.37-2.18 (m, 3H); 2.08-1.94 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.28 (s, 3H).

LC / MS : $R_t = 1.42$ 分、 $\text{ES}^+ 506$ (FA 標準)。

【 0 4 4 1 】

実施例 5 7 : ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 6 8)

表題化合物を実施例 1 a ~ g および実施例 2 i ~ j に記載する手順に従い、ステップ 1 c の (S) - 1 - アミノインダンおよび 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンを使用し調製した。

【 0 4 4 2 】

【化 1 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 5.82 (t, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.72, 7.37$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.72, 7.37$ Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.50$ 分、ES⁺ 462 (FA 標準)。

【0443】

実施例 58: [(1S, 2S, 4R) - 4 - (5 - フルオロ - 4 -) [(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 69)

表題化合物を実施例 1 a ~ g および実施例 2 i ~ j に記載する手順に従い、ステップ 1 c の (1R, 2S) - 2 - メトキシインデン - 1 - アミンおよび 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンを使用し調製した。

【0444】

【化 1 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H).

LC/MS: $R_t = 1.55$ 分、ES⁺ 492 (ギ酸標準)。

【0445】

実施例 59: (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2S) - 2 - イソプロポキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 70)

表題化合物を実施例 4 1 a ~ d に記載する手順に従い、ステップ b のヨウ化エチルを使用し調製した。

【0446】

【化 1 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.19 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 6.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz), 0.97-0.90 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.59$ 分、ES⁺ 488 (AA 標準)。

【0447】

実施例 60: (1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2S) - 2 - イソプロポキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチル スルファメート (化合物 I - 54)

表題化合物を実施例 4 1 a ~ d に記載する手順に従い、ステップ b のヨウ化イソプロピ

ルを使用し調製した。

【 0 4 4 8 】

【 化 1 8 1 】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.37-2.00 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

LC/MS: $R_t = 1.68$ 分、 $\text{ES}^+ 502$ (AA 標準)。

【 0 4 4 9 】

実施例 61: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 71)

表題化合物を実施例 2a ~ j に記載する手順に従い、ステップ f の (1R, 2S) - 2 - ヒドロキシインダン - 1 - アミンを使用し調製した。

【 0 4 5 0 】

【 化 1 8 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.5$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H).

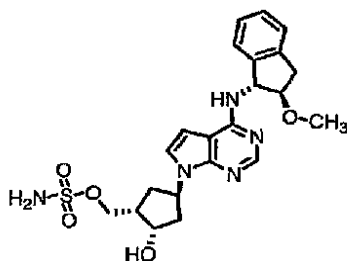
LC/MS: $R_t = 0.90$ 分、 $\text{ES}^+ 460$ (ギ酸標準)。

【 0 4 5 1 】

実施例 62: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2R) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル) メチル スルファメート (化合物 I - 72)

【 0 4 5 2 】

【 化 1 8 3 】



ステップ a: 2 - [(1R, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

ディーンスタークトラップおよび冷却器を備える丸底フラスコ 250 mL 内の、トルエン (141 mL) の (1R, 2R) - 1 - アミノインダン - 2 - オール (1.40 g、0.00938 mol)、無水フタル酸 (1.39 g、0.00938 mol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.63 mL、0.00935 mol) の懸濁液を、窒素雰囲気下で 18 時間、還流で攪拌した。反応混合物を r_t にまで冷却した。TLC

は出発物質のより高い R_f スポットへの完全な転換を示した。EtOAc および水の間で分配されたアリコート試料の ^1H NMR により、反応は完了したことが確認された。反応混合物を薄い白色および薄い茶色の固体にまで濃縮し、EtOAc (25 mL) で再び溶解し、1 N の HCl (2 × 10 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 × 10 mL)、およびブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、高真空で乾燥させると、灰色がかった白色の固体である生成物 (2.53 g、97%) を得た。

【0453】

【化184】

^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz, δ): 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.01 (d, $J =$

7.5 Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 7.5, 16.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J =$

6.8, 15.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H) ppm.

ステップ b: 2 - [(1R, 2R) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

0 °C の窒素雰囲気下で、THF (30 mL) の 2 - [(1R, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン溶液 (0.860 g、0.00308 mol) に、THF (3.39 mL、0.00339 mol) のリチウムヘキサメチルジシラジド溶液 1.0 M を添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (0.575 mL、0.00924 mol) を添加した。冷浴を除去し、反応混合物を攪拌し 18 時間に渡り rt にまで温めた。反応物を ^1H NMR でモニターした。その後反応混合物を 0 °C にまで再び冷却した。THF (3.39 mL、0.00339 mol) のリチウムヘキサメチルジシラジド溶液 1.0 M を添加した。反応混合物を 15 分間攪拌し、続いてヨウ化メチル (0.575 mL、0.00924 mol) を添加した。冷浴を除去し、反応混合物を rt で 22 時間攪拌した。 ^1H NMR は生成物 / 出発物質が 80 : 20であることを示した。反応物を 1 N HCl 水溶液でクエンチし、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc および水の間で分配した。有機相を飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。油をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの EtOAc 10 % に対するヘキサンの勾配で溶出し、生成物 (4.18 g、46%) を得た。LC/MS : $R_t = 1.90$ 分、 $\text{ES}^+ 294$ (AA 標準)。

【0454】

ステップ c: (1R, 2R) - 2 - メトキシインダン - 1 - アミン

アルゴン雰囲気下で、エタノール (3.38 mL) の 2 - [(1R, 2R) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン混合物 (4.13 g、0.00141 mol) に、ヒドラジン (0.0442 mL、0.0580 mol) を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌した。白色の固体である副生成物が溶液から砕けた。TLC は出発物質を示さなかった。反応混合物を濃縮し、残渣を DCM で懸濁しろ過した。濾液を真空中で濃縮した。 ^1H NMR は、反応は完了していなかったことを示した。そのため、黄色の油を 3 時間還流で攪拌した。LCMS により、反応が完了したことを確認した。反応混合物を rt にまで冷却し、真空中で濃縮し、DCM で粉碎し、ろ過し、濾液を真空中で濃縮し、黄色い油である生成物 (0.154 g、64%) を得た。LC/MS : $R_t = 0.68$ 分、 $\text{ES}^+ 164$ (AA 標準)。

【0455】

ステップ d: [(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - {(1R, 2R) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンタイル] メチルスルファメート (化合物 I - 70)

表題化合物を実施例 2 a ~ j に記載する手順に従い、ステップ f の (1 R, 2 R) - 2 - メトキシインデン - 1 - アミンを使用し調製した。

【0456】

【化185】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz,

δ): 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 7.3, 15.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.51$ 分、 $\text{ES}^+ 474$ (AA 標準)。

【0457】

実施例 63: 2 - ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) エタンスルホンアミド (化合物 I - 59)

ステップ a: 7 - [(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - ([tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル) シクロペンチル] - N - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (0.787 g, 0.00216 mol)、1 H - イミダゾール (0.588 g, 0.00864 mol)、および N, N - ジメチルアミノピリジン (0.022 g, 0.00018 mol) を窒素雰囲気下、N, N - ジメチルホルムアミド (24 mL) で溶解した。2 時間後、さらなる塩化 tert - ブチルジメチルシリル (0.500 g, 0.00332 mol) を添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。混合物をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタンの 0 から 100 % 酢酸エチルで溶出し、表題化合物の 1.17 g (92 %) を得た。

【0458】

【化186】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.40 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.00 (d,

$J = 3.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 7.3$ Hz, 15.3 Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 4.3$ Hz, 8.5 Hz, 18.1 Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 7.2$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.8$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (dtd, $J = 4.0$ Hz, 7.6 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 0.90 (s, 18H), 0.08 (s, 12H).

ステップ b: ((1 S, 2 S, 4 R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メタノール

7 - [(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - ([tert - ブチル (ジメチル) シリル] - オキシメチル) シクロペンチル] - N - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1.66 g, 0.00280 mol) を、テトラヒドロフラン (6.6 mL)、水 (6.6 mL, 0.36 mol)、および酢酸 (19 mL, 0.34 mol) の混合物で溶解した。その後溶液を一晩で 40 °C にまで加熱した。その後混合物を冷却および蒸発させ、トルエン (2 × 50 mL) で共沸混合し、残渣をシリカゲ

ルクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタンの酢酸エチル 0 から 100 % で溶出し、白色の固体である生成物 1.05 g (74 %) を得た。LC/MS: $R_t = 1.68$ 分、 $ES^+ 479$ (AA 標準)。

【0459】

ステップ c: (1R, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタンカルバルデヒド

((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メタノール (257.0 mg、0.0005369 mol) をアルゴン下、塩化メチルレン (10.0 mL) で溶解した。N - メチルモルホリン N - オキシド (126 mg、0.00107 mol)、および 4 Å 分子ふるい (250 mg、新たに炎で乾燥) を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌した。その後テトラプロピルアンモニウムペルルテナート V I I (18.9 mg、0.0000537 mol) を添加し、その結果得られた深緑色の溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲルプラグを介してろ過し、DCM (20 mL)、続いて DCM (150 mL) の酢酸エチル 50 % で溶出した。溶出液を蒸発させ、透明な緑色の油である生成物を得た。残渣はさらなる精製を行わずに、次の反応で用いた。

【0460】

ステップ d: エチル (E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エチレンスルホナート

攪拌したテトラヒドロフラン (5.0 mL) の (ジエトキシ - ホスホリル) - メタンスルホン酸エチルエステル溶液 (285 mg、0.00110 mol) に、ヘキサン (440 μ L、0.00110 mol) の n - ブチルリチウム 2.5 M を、 -78°C の窒素雰囲気下で滴下した。その後混合物を 30 分間攪拌した。この溶液に、テトラヒドロフラン (5.0 mL) の (1R, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタンカルバルデヒド溶液 (212.0 mg、0.0004447 mol) を -78°C で滴下した。その結果得られた桃色の溶液を -78°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を温め、飽和 NH_4Cl (30 mL) の添加によりクエンチした。結果として生じる混合物を DCM (3 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 30 % から 50 % の酢酸エチルで溶出し、無色の油である生成物、132 mg (51 %) を得た。LC/MS: $R_t = 2.55$ 分、 $ES^+ 583$ (AA 標準)。

【0461】

ステップ e: エチル 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタンスルホナート

エチル - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エチレンスルホナート (132.0 mg、0.0002265 mol) を、エタノール (8.0 mL) で溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (42.8 mg、0.00113 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を NH_4Cl 溶液でクエンチし、混合物を濃縮し、エタノールを除去した。その後水性の残渣をジクロロメタンで抽出し、有機相を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタンの 15 % 酢酸エチル

で溶出し、生成物 92 mg (69%) を得た。LC/MS: $R_t = 2.51$ 分、 $ES^+ 585$ (AA 標準)。

【0462】

ステップ f: N, N, N - トリブチルブタン - 1 - アミニウム 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタンスルホナート

エチル 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタンスルホナート (92 mg、0.0001573 mol)、およびヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (62.0 mg、0.000168 mol) をアセトン (2.5 mL、0.034 mol) で溶解し、マイクロ波照射を使用し、混合物を 140°C で 70 秒加熱した。冷却した反応混合物を濃縮乾固し、粗製の生成物 140 mg を得た。LC/MS: $R_t = 1.75$ 分、 $ES^+ 557$ (AA 標準)。

【0463】

ステップ g: 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタンスルホンアミド

N, N, N - トリブチルブタン - 1 - アミニウム (aminium) 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタンスルホナート (66.0 mg、0.0000744 mol) を、塩化メチレン (2.0 mL、0.031 mol) で溶解し、N, N - ジメチルホルムアミド (5.50 μ L、0.0000710 mol) を添加した。混合物を 0°C まで冷却し、塩化チオニル (50.0 μ L、0.000685 mol) を滴下した。反応物を 0°C で 2.5 時間撹拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、濃縮乾固した。残渣を再びトルエンで共沸混合した。残渣をシリカカートリッジ (~3 g) の下で、0 から 10% THF/DCM で溶出し、酸塩化物中間体、42 mg を得た。酸塩化物を 1, 4 - ジオキサン (5.00 mL) のアンモニア溶液 0.500 M に取り入れ、結果として生じる溶液を室温で一晩、窒素雰囲気下で撹拌した。その後混合物を蒸発させ、残渣を DCM および水の間で分配した。有機相を蒸発させると、粗製の生成物 35 mg (85%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.64$ 分、 $ES^+ 556$ (AA 標準)。

【0464】

ステップ h: 2 - ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) エタンスルホンアミド (化合物 I - 59)

2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタンスルホンアミド (32 mg、0.000057 mol) を、テトラヒドロフラン (1.0 mL、0.012 mol) で溶解し、テトラヒドロフラン (0.100 mL) のフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム溶液 1.00 M を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を少量の水でクエンチし、その後濃縮した。DCM の 0 から 100% の (9:1 EtOAc: EtOH) で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによる残渣の精製によって、望ましい生成物 (9 mg、40%) を得た。

【0465】

【化 1 8 7】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.43 (dddd, $J=4.2$ Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.35 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J=1.2$ Hz, 8.1 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 6H).

LC/MS: $R_t = 1.07$ 分、 $\text{ES}^+ 442$ (AA 標準)。

【0 4 6 6】

実施例 64: (E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) エチレンスルホンアミド (化合物 I - 73)

ステップ a: tert - ブチル { [(E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) ビニル] スルホニル} カルバメート

tert - ブチル { [(ジフェニルホスホリル) メチル] スルホニル} カルバメート (602 mg, 1.45 mmol) をアルゴン雰囲気下、THF (50.0 mL) で溶解し、ヘキサン (1.81 mL, 2.89 mmol) の n - ブチルリチウム溶液 1.60 M を -50°C で添加し、結果として生じる混合物を 1 時間攪拌した。THF (8.0 mL) の (1R, 2S, 4R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンタンカルバルデヒド溶液 (300 mg, 0.60 mmol) を混合物に添加し、その結果得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。水 (200 mL) の添加によるクエンチの後、混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 10% から 60% EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (84.0 mg, 21%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.90$ 分、 $\text{ES}^+ 654$ (FA 標準)。

【0 4 6 7】

ステップ b: (E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エチレンスルホンアミド

tert - ブチル { [(E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) ビニル] スルホニル} - カルバメート (120 mg, 0.17 mmol) をアルゴン雰囲気下、DCM (10.0 mL) で溶解し、EtOH (0.05 mL, 8.72 mmol) を室温で添加した。この混合物に ZnBr_2 (0.10 mg, 0.44 mmol) を添加し、その結果得られた混合物を 4 時間攪拌した。水 (20 mL) の添加によるクエンチの後、混合物を 1 時間攪拌し、その後 DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 0 から 10% MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (91.8 mg, 90%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.64$ 分、 $\text{ES}^+ 554$ (FA 標準)。

【0 4 6 8】

ステップ c: (E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) エチレンスルホンアミド (化合物 I - 73)

(E) - 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エチレンスルホンアミド (30 mg, 0.05 mmol) を、THF (2.00 mL) で溶解した。この溶液に室温で THF (0.08 mL, 0.08 mmol) のフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム溶液 1 M を添加し、その結果得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物をブライン (20 mL) の添加によりクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、DCM の 5 % から 15 % MeOH の勾配で溶出し、表題化合物 (21.3 mg, 81 %) を得た。

【0469】

【化188】

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.11 (m, 5H),

6.88 (dd, J = 7.8, 15.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.0, 15.1 Hz, 1H), 5.85 (dd,

J = 7.7, 7.8 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 4.6, 8.6, 18.1 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H),

3.05 (ddd, J = 3.4, 8.8, 15.8 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.44 (dt, J = 10.0, 13.8

Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 1.8, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 4.6, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.10-1.92 (m,

2H) ppm.

LC/MS: R_t = 5.00 分、ES⁺ 440 (FA の高純度)。

【0470】

実施例 65: N - [(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] スルファミド (化合物 I - 56)

ステップ a: tert - ブチル (アミノスルホニル) [(1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メチル] カルバメート

((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メタノール (700.0 mg, 0.001462 mol)、N - Boc - スルホンアミド (398 mg, 0.00203 mol)、およびトリフェニルホスフィン (575 mg, 0.00219 mol) を窒素雰囲気下、50 °C の酢酸エチル (28 mL, 0.28 mol) で溶解した。アゾジカルボン酸ジエチル (350.0 μL, 0.002223 mol) を 2 ~ 3 分に渡り添加し、混合物を 50 °C で 30 分間攪拌した。冷却された混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 10 % から 100 % 酢酸エチルで溶出し、白色の固体である生成物 636 mg (66 %) を得た。LC/MS: R_t = 2.55 分、ES⁺ 657 (AA 標準)。

【0471】

ステップ b: tert - ブチル (アミノスルホニル) [(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル - 2 - ヒドロキシシクロペンチル} メチル) カルバメート

tert - ブチル (アミノスルホニル) [(1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - 4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] - メチル] カルバメート (457 mg, 0.000696 mol) を、テトラヒドロフラン (10.0 mL)、1.00 M の水性塩酸 (10.0 mL)、およびエタノール (10.0 mL) で溶解した。混合物を室温で一晩攪拌した。炭酸水素ナトリウム (

842 mg、0.0100 mol) を混合物に添加し、続いて水 (10 mL) を添加した。その後混合物を約 20 mL の容積にまで濃縮し、この水性残渣を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。分離された有機物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、100% の酢酸エチルで溶出し、生成物 362 mg (96%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.77$ 分、 $ES^+ 543$ (AA 標準)。

【0472】

ステップ c: N - [((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] スルファミド (化合物 I - 56)

tert - ブチル (アミノスルホニル) [((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] カルバメート (345 mg、0.000636 mol) を、塩化メチレン: トリフルオロ酢酸を 2:1 (20 mL: 10 mL) で溶解し、室温で 15 分静置させた。混合物をトルエン (30 mL) で希釈し、蒸発乾固した。その後残渣を同一条件に再びさらし、完了後トルエンで共沸混合した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタンの 5% から 10% メタノールで溶出し、生成物 135 mg (48%) を得た。

【0473】

【化189】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, $J=3.6$

Hz, 1H), 5.85 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) 5.43 (ddd, $J=4.6$ Hz, 8.5 Hz, 17.8 Hz, 1H), 4.46 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J=7.1$ Hz, 12.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J=3.3$ Hz, 8.7 Hz, 15.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J=1.5$ Hz, 8.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H).

LC/MS: $R_t = 1.45$ 分、 $ES^+ 443$ (AA 標準)。

【0474】

実施例 66: N - { [(1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - { [(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] メチル} スルファミド (化合物 I - 74)

表題化合物を実施例 64 a ~ b および実施例 66 a ~ c に記載の手順に従い、(1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1R, 2S) - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール (実施例 41) から開始し調製した。

【0475】

【化190】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.21

(m, 5H), 6.66 (d, $J=3.6$ Hz, 1H) 5.92 (d, $J=5.3$ Hz, 1H) 5.43 (m, 1H), 4.47 (t, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J=2.8$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.03 (ddd, $J=4.7$ Hz, 9.0 Hz, 13.6 Hz, 1H).

LC/MS: $R_t = 6.88$ 分、 $ES^+ 473$ (AA 純度)。

【0476】

実施例 67: N - [((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - N - メチルスルファミド (化合物 I - 75)

ステップ a: N - [((1S, 2S, 4R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シ

リル] オキシ - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチル) メチル] - N - メチルスルファミド

tert - ブチル (アミノスルホニル) [((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチル) - メチル] カルバメート (108 mg , 0.000164 mol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.0 mL) で溶解した。テトラヒドロアルミン酸リチウム (12.5 mg , 0.000329 mol) を添加し、混合物を 50 °C で 80 分間加熱した。その後反応物を冷却し、水でクエンチし、1 M の HCl で約 pH 6 にまで酸性化した。その後この混合物を酢酸エチルで抽出し、分離させた有機相を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ヘキサンの 10 % から 100 % 酢酸エチルで溶出し、生成物 25 mg (27 %) を得た。LC / MS : $R_t = 2.34$ 分、 $ES^+ 571$ (AA 標準)。

【0477】

ステップ b : N - [((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチル] - N - メチルスルファミド (化合物 I - 75)

N - [((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチル) メチル] - N - メチルスルファミド (25.0 mg , 0.0000438 mol) を、テトラヒドロフラン (2.0 mL) 、エタノール (2.0 mL) 、および水 (2.0 mL) の塩酸 1.00 M で溶解した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、残渣をメタノールで溶解し、メタノール (0.1 mL) のアンモニア溶液 7.00 M で処理した。溶剤を再び蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、ジクロロメタンの 2 % から 10 % メタノールで溶出し、生成物、9.8 mg (49 %) を得た。

【0478】

【化191】

$^1\text{H-NMR}$ (400

MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 5.84 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.43 (ddd, $J=4.5$ Hz, 8.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.43 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=8.1$ Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=7.2$ Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J=3.3$ Hz, 8.8 Hz, 15.8 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J=1.1$ Hz, 7.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

LC / MS : $R_t = 1.51$ 分、 $ES^+ 457$ (AA 標準)。

【0479】

実施例 68 : ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンチル) メチルメタンスルホナート (methanesulfonate) (化合物 I - 76)

ステップ a : ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 4 - 14 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル) メチルメタンスルホナート (methanesulfonate)

((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 4 - { 4 - [(1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H -

ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メタノール (0.345 g、0.721 mmol) をアルゴン雰囲気下、塩化メチレン (5.00 mL、78.0 mmol) で溶解した。トリエチルアミン (0.251 mL、1.80 mmol) を添加し、溶液を 0℃まで冷却した。塩化メタンスルホニル (0.0669 mL、0.865 mmol) を一度で添加した。溶液を 0℃のアルゴン雰囲気下で 30 分間攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、表題化合物 (0.415 g、89%) を得た。LC/MS: $R_t = 2.45$ 分、 $ES^+ 557$ (AA 標準)。

【0480】

ステップ b: ((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) アセトニトリル

((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) メチルメタンスルホネート (methanesulfonate) (0.415 g、0.641 mmol) をアルゴン雰囲気下、ジメチルスルホキシド (7.00 mL、98.6 mmol) で溶解した。シアン化ナトリウム (0.166 g、3.28 mmol) を添加し、混合物を 60℃で 24 時間攪拌した。反応混合物をさらに 24 時間 70℃で加熱した。反応混合物を周囲の気温にまで冷却し、EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、塩化メチレンの 0 から 40% EtOAc の勾配で溶出し、表題化合物 (0.306 g、98%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.85$ 分、 $ES^+ 488$ (FA 標準)。

【0481】

ステップ c ((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル) アセトアルデヒド

((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) アセトニトリル (0.150 g、0.308 mmol) をアルゴン雰囲気下、塩化メチレンで溶解し、-78℃にまで冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (0.340 mL、0.340 mmol の塩化メチレン 1.0M) を溶液に添加し、反応混合物を -78℃で 30 分間攪拌した。水素化ジイソブチルアルミニウム (塩化メチレン、0.340 mL、0.340 mmol の塩化メチレン 1.0M) の第 2 の添加後、溶液を -78℃でさらに 30 分間攪拌した。水素化ジイソブチルアルミニウム (0.340 mL、0.340 mmol の塩化メチレン 1.0M) の第 3 の添加を行い、溶液を -78℃でさらに 30 分間攪拌した。反応物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム四水和物溶液でクエンチした。EtOAc を添加し、混合物を層が透明になるまで攪拌した。層を分離した。水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、表題化合物 (0.160 g、100%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.80$ 分、 $ES^+ 491$ (FA 標準)。

【0482】

ステップ d: 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタノール

((1S, 2S, 4R) - 2 - {[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -

4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) アセトアルデヒド (0.164 g、0.314 mmol) をアルゴン雰囲気下、メタノール (5.00 mL、123 mmol) で溶解し、0℃にまで冷却した。テトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.0291 g、0.754 mmol) を添加し、反応物を10分間攪拌した。さらなるテトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.0143 g、0.377 mmol) を添加し、反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、塩化メチレンの0から100% EtOAcの勾配で溶出し、表題化合物 (0.0694 g、45%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.65$ 分、 $ES^+ 494$ (FA標準)。

【0483】

ステップ e: 2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - {[(tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エチル
スルファメート

((1S, 2S, 4R) - 2 - {[(tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エタノール (0.0694 g、0.141 mmol) をアルゴン雰囲気下、アセトニトリル (3.00 mL、57.4 mmol) および塩化メチレン (2.00 mL、31.2 mmol) で溶解した。トリエチルアミン (0.0589 mL、0.422 mmol) を添加し、溶液を0℃にまで冷却した。クロロスルホンアミド (0.141 mLのアセトニトリル 2.00 M) を添加し、溶液を即時に室温にまで温めた。30分後、さらなるクロロスルホンアミド (0.141 mLのアセトニトリル 2.00 M)、およびトリエチルアミン (0.0589 mL、0.422 mmol) を添加し、反応物を30分間攪拌した。反応物をメタノール、ならびに飽和炭酸水素ナトリウムおよび水の1:1溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムを乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、塩化メチレンの0から50% EtOAcで溶出し、表題化合物 (0.0805 g、55%) を得た。LC/MS: $R_t = 1.70$ 分、 $ES^+ 573$ (FA標準)。

【0484】

ステップ f: 2 - ((1S, 2S, 4R) - 4 - {4 - (1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) エチルスルファメート (化合物 I - 76)

2 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - {[(tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シクロペンチル) エチルスルファメート (0.0442 g、0.0773 mmol) を、ピリジン (0.344 mL、4.25 mmol) およびテトラヒドロフラン (0.345 mL、4.25 mmol) で溶解した。溶液を0℃にまで冷却した。フッ化水素酸ピリジン (0.500 mL、5.55 mmol) を滴下した。溶液を室温にまで温めた。1時間後、フッ化水素酸ピリジン (0.500 mL、5.55 mmol) を添加した。2時間後、フッ化水素酸ピリジン (0.500 mL、5.55 mmol) を添加した。溶液を24時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを滴下して反応物をクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、EtOAcの0から5% MeOHで溶出し、表題化合物 (0.005 g、0.01 mmol) を得た。

【0485】

【化 1 9 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H) 6.67(d, J = 3.61 Hz 1H) 5.58 (t, J = 7.44, 7.44 Hz 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.38-1.98 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 1H) ppm.

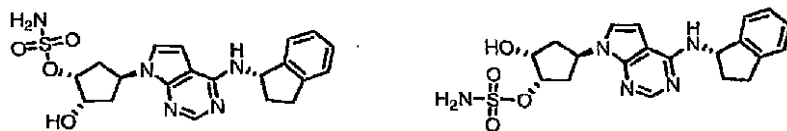
LC/MS: R_t = 1.25 分、 ES^+ 458 (FA 標準)。

【0486】

実施例 70: (1S, 2R, 4R) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル スルファメート、および (1R, 2S, 4S) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 d] - ピリミジン - 7 - イル} - 2 - ヒドロキシシクロペンチル スルファメート (化合物 I - 77 および I - 78) のジアステレオ異性体混合物

【0487】

【化 1 9 3 - 1】



ステップ a: シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イルメタンスルホナート

3 - シクロペンタン - 1 - オール (0.500 g, 5.94 mmol) を DCM (95 mL) で攪拌した。ピリジン (2.40 mL)、N, N - ジメチルアミノピリジン (0.10 g, 1.00 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.690 mL, 8.92 mmol) を添加し、反応混合物を 35°C で 4 時間攪拌した。N, N - ジメチルアミノピリジン (0.14 g, 1.2 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.69 mL, 8.92 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。TLC は完全な変換を示した。反応混合物を冷却し濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、DCM で溶出し、透明な油 (0.660 g, 68%) である表題化合物を得た。

【0488】

ステップ b: 7 - シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル - N - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] - ピリミジン - 4 - アミン

N - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1.32 g, 5.29 mmol) をトルエンで共沸混合し、高真空下に 30 分置いた。N, N - ジメチルホルムアミド (17.7 mL)、続いて炭酸セシウム (1.99 g, 6.10 mmol) を添加した。混合物を 70°C で 10 分間攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (12.6 mL) のシクロペンタ - 3 - エン - 1 - イルメタンスルホナート (0.660 g, 4.07 mmol) を滴下した。反応混合物を 1 時間で 110°C にまで加熱した。反応混合物を冷却し、ブラインでクエンチし、 H_2O で希釈した。水層を EtOAc (3×) で抽出し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、DCM の 0 から 5% MeOH、続いてヘキサンの 25% から 50% EtOAc の勾配で溶出し、薄い茶色の固体である表題化合物 (0.684 g, 53%) を得た。LC/MS: R_t = 1.38 分、 ES^+ 317 (FA 標準)。

【0489】

ステップ c: (1R, 2S, 4S) - 4 - {4 - [(1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル} シ

クロペンタン - 1, 2 - ジオール

7 - シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル - N - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (0. 3 1 2 g, 0. 9 8 6 m m o l) を、t e r t - ブチルアルコール (4. 9 m L) および H₂O (4. 9 m L) で攪拌した。A D - ミックス - α (S i g m a - A l d r i c h, 1. 4 g) を添加し、懸濁液を r t で一晚攪拌した。T L C は完全な変換を示した。反応物を亜硫酸ナトリウム (1. 4 8 g, 1 1. 7 m m o l) でクエンチし、混合物を 5 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c および H₂O で希釈し、水層を E t O A c (2 ×) で抽出した。有機層を乾燥し (N a₂ S O₄)、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、E t O A c で溶出し、白色の固体である表題化合物 (0. 1 9 0 g, 5 5 %) を得た。

【 0 4 9 0 】

ステップ d : (1 S, 2 R, 4 R) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチルスルファメート、および (1 R, 2 S, 4 S) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシシクロペンチルスルファメート (化合物 I - 7 7 および I - 7 8) のジアステレオ異性体混合物

(1 R, 2 S, 4 S) - 4 - { 4 - [(1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } シクロペンタン - 1, 2 - ジオール (0. 0 8 0 g, 0. 2 3 m m o l) をトルエンで共沸混合し、その後無水アセトニトリル (2. 3 m L) で溶解した。ピリジン (0. 0 3 6 9 m L, 0. 4 5 8 m m o l) を添加した。反応混合物を 0 °C にまで冷却し、アセトニトリル (0. 1 4 4 m L) のクロロスルホンアミド 2 N 溶液を滴下した。反応物を 1 時間攪拌し、その後アセトニトリル (0. 0 2 8 m L) のクロロスルホンアミド 2 N をさらに添加した。3 0 分後、アセトニトリル (0. 0 3 4 2 m L) のクロロスルホンアミド 2 N をさらに添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応物をメタノールでクエンチし、混合物を真空中で濃縮した。残渣を、D C M : A c C N : M e O H (5 0 : 4 5 : 5) を使用して、分取用薄層クロマトグラフィで精製した。関連するバンドをカットし、アセトンで洗浄し、ろ過し濃縮し、白色の固体であるジアステレオマー (1 1 m g, 1 1 %) の混合物を得た。

【 0 4 9 1 】

【 化 1 9 3 - 2 】

¹H NMR (CDCl₃, 400 NMR, δ): 8.36-8.27 (m, 1H); 7.38-7.09 (m, 5H); 6.90-6.80 (m, 1H); 6.36-6.20 (m, 1H); 5.95-5.76 (m, 1H); 5.51-5.22 (m, 2H); 4.83-4.68 (m, 1H); 3.87-3.72 (m, 1H); 3.12-2.83 (m, 2H); 2.75-2.53 (m, 1H); 2.50-2.14 (m, 2H); 2.08-1.79 (m, 2H) ppm.

:

L C / M S : R_t = 1. 1 6 分、E S⁺ 4 3 0 (F A 標準) 。

【 0 4 9 2 】

以下の式 (I) のさらなる化合物をも調製した。

[(1 R, 2 R, 4 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1 R, 2 R) - 2 - (メトキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 7 9)

【 0 4 9 3 】

【化 1 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 1.4, 7.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J = 4.9, 9.5, 14.2$ Hz, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 11.24$ 分、 $\text{ES}^+ 488$ (FA の高純度)。

【0 4 9 4】

[(1R, 2R, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1S, 2S) - 2 - (メトキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 80)

【0 4 9 5】

【化 1 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 1.4, 7.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J = 4.9, 9.5, 14.2$ Hz, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 11.24$ 分、 $\text{ES}^+ 488$ (FA の高純度)。

【0 4 9 6】

[(1R, 2R, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2R) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 81)

【0 4 9 7】

【化 1 9 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 7.93$ 分、 $\text{ES}^+ 458$ (AA の高純度)。

【0 4 9 8】

[(1R, 2R, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1S, 2S) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - ジピリミジン - 7 - イル] シクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 82)

【0 4 9 9】

【化 1 9 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 7.93$ 分、 $\text{ES}^+ 458$ (AA の高純度)。

【0500】

[(1R, 2R, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1R, 2R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 83)

【0501】

【化 1 9 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.66 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 3.98, 3.03$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.74, 7.58$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.73, 7.33$ Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, $J = 13.95, 9.17, 4.93$ Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J = 13.33, 7.40, 5.81$ Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.41$ Hz, 3H) ppm.

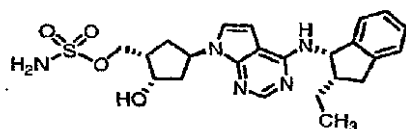
LC/MS: $R_t = 8.36$ 分、 $\text{ES}^+ 472$ (AA の高純度)。

【0502】

[(1R, 2R, 4S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - { [(1S, 2S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] アミノ } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル] メチルスルファメート (化合物 I - 84)

【0503】

【化 1 9 9】



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.66 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 3.98, 3.03$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.74, 7.58$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.73, 7.33$ Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, $J = 13.95, 9.17, 4.93$ Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J = 13.33, 7.40, 5.81$ Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.41$ Hz, 3H) ppm.

LC/MS: $R_t = 8.36$ 分、 $\text{ES}^+ 472$ (AA の高純度)。

【0504】

[(1S, 2S, 4R) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ((1R, 2S) - 2 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル - 1 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) シクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 85)

【0505】

【化 2 0 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 3.3, 7.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.51$ 分、ES $^+$ 488 (AA 標準)。

【0506】

((1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - メトキシシクロペンチル) メチルスルファメート (化合物 I - 86)

【0507】

【化 2 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.13 (s, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.81 (t, $J = 7.69, 15.4$ Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 7.5, 9.6$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 7.3, 9.6$ Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H) ppm.

LC/MS: $R_t = 8.10$ 分、ES $^+$ 458 (AA 標準)。

【0508】

実施例 69: 酵素調製

本明細書で提供される全てのタンパク質の受託番号は、メリーランド州ベテスダ (Bethesda, MD) の国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) により管理される、Entrez タンパク質データベースを指す。

【0509】

E1 酵素の発生

製造者説明書に従い、バキュロウイルスを以下のタンパク質に対し、Bac-to-Bac 発現システム (Invitrogen) で発生させた。タグなし NAE α (APPB P1; NP_003896.1)、N末端ヒスチジントグ NAE β (UBE1C; NP_003959.3)、タグなし SAE α (SAE1; NP_005491.1)、N末端ヒスチジントグ SAE β (UBA2; NP_005490.1)、N末端ヒスチジントグ マウス UAE (UBE1X; NP_033483)。NAE α /ヒスチジン NAE β および SAE α /ヒスチジン SAE β 錯体を、Sf9 細胞の同時感染により発生させ、48 時間後に回収した。ヒスチジン mUAE を、Sf9 細胞の単一感染により発生させ、72 時間後に回収した。発現させたタンパク質を、標準緩衝液を使用する親和性クロマトグラフィ (Ni-NTA アガロース、Qiagen) により精製した。

【0510】

E2 酵素の発生

Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1)、Ubc9 (UBE2L; NP_003336.1)、Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) を、pGEX (Pharmacia) にサブクローニングし、大腸菌中の N末端 GST タグ融合タンパク質として発現させた。発現させたタンパク質を、標準緩衝液を使用する、従来の親和性クロマトグラフィにより精製した。

【0511】

Ub1 タンパク質の発生

Nedd8 (NP_006147)、Sumo-1 (NP_003343)、およびユ

ビキチン（最適化コドンを含む）を、pFLAG-2（Sigma）にサブクローニングし、大腸菌のN末端Flag融合タンパク質として発現させた。発現させたタンパク質を、標準緩衝液を使用する、従来のクロマトグラフィにより精製した。

【0512】

実施例70：E1酵素アッセイ

Nedd8 - 活性化酵素（NAE）HTRFアッセイ

NAE酵素反応物は合計で50 μ Lとなり、これらは50 mMのHEPES（pH 7.5）、0.05%のBSA、5 mMのMgCl₂、20 μ MのATP、250 μ MのGSH、0.01 μ MのUbcl2-GST、0.075 μ MのNedd8-Flag、および0.28 nMの組換え型ヒトNAE酵素を含んだ。25 μ Lの停止／検出緩衝液（pH 7.5で0.1 MのHEPES、0.05%のTween 20、20 mMのEDTA、410 mMのKF、0.53 nMのユーロピウム-クリプテート標識モノクローナル抗FLAG M2抗体（CisBio International）、および8.125 μ g/mLのPHYCOLINKヤギ抗GSTアロフィコシアニン（XL-APC）抗体（Prozyme））で終了する前に、化合物阻害剤を有する酵素反応混合物および有しない酵素反応混合物を、24 $^{\circ}$ Cで90分、384ウェルプレート内でインキュベートした。24 $^{\circ}$ Cで3時間のインキュベーション後、FRETの数量化をAnalystTM HT96.384（Molecular Devices）で実行した。

【0513】

化合物I-1からI-54、I-56、I-59、I-61からI-76、およびI-79からI-85は、このアッセイで10 μ M以下のIC₅₀値を示した。化合物

【0514】

【化202】

I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-8, I-12,

I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32,

I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51,

I-52, I-54, I-56, I-59, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-76,

I-78, I-79, I-80, I-81, I-82, I-83, I-84, および I-85

は、このアッセイで100 nM以下のIC₅₀値を示した。

【0515】

Sumo - 活性化酵素（SAE）HTRFアッセイ

SAE酵素反応を、Ubcl2-GSTおよびNedd8-Flagを0.01 μ MのUbcl9-GSTおよび0.125 μ MのSumo-Flagそれぞれで置き換え、ATPの濃縮が0.5 μ Mであった以外は、NAEに対し上記の概略のように実施した。組換え型ヒトSAE（0.11 nM）は酵素源であった。

【0516】

ユビキチン活性化酵素（UAE）HTRFアッセイ

UAE酵素反応を、Ubcl2-GSTおよびNedd8-Flagを0.005 μ MのUbcl2-GSTおよび0.125 μ MのユビキチンFlagそれぞれで置き換え、ATPの濃縮が0.1 μ Mであった以外は、NAEに対し上の概略のように実施した。組換え型マウスUAE（0.3 nM）は酵素源であった。

【0517】

実施例71：細胞アッセイ

式（I）の選択された化合物を細胞アッセイで試験した。

【0518】

抗増殖性アッセイ（WST）

10%のウシ胎仔血清（Invitrogen）で補充した80 μ Lの適切な細胞培地（Calu6用MEM、Invitrogen）内の、Calu-6（2400／ウェル）またはその他の腫瘍細胞を、96ウェル細胞培養プレートのウェルに接種し、24時間

組織培養インキュベーターでインキュベートした。化合物阻害剤を20 μ Lの培地内のウェルに添加し、プレートを72時間37℃でインキュベートした。最終濃縮10%のWST-1試薬(Roche)を各ウェルに添加し、3.5時間(Calu6に対し)37℃でインキュベートした。各ウェルの光学濃度を、分光光度計(Molecular Devices)を使用し、450nmで読み取った。阻害度を、生存率100%に対するDMSO対照セットからの値を使用し計算した。

【0519】

抗増殖性アッセイ(ATPLite)

Calu-6(1500細胞/ウェル)またはその他の腫瘍細胞を、384ウェルポリ-D-リジン被覆細胞培養プレートのウェル内の、10%のウシ胎仔血清(Invitrogen)で補充した72 μ Lの適切な細胞培地(Calu6用MEM、Invitrogen)に接種した。化合物阻害剤を8 μ Lの10%DMSO/PBS内でウェルに添加し、プレートを72時間37℃でインキュベートした。細胞培地を吸引し、各ウェルに25 μ L残した。25 μ LのATPLite1ステップTM試薬(Perkin Elmer)を各ウェルに添加した。各ウェルに対する発光を、LeadSeeker Microplate Reader(Molecular Devices)を使用し読み取った。阻害率を、生存率100%に対するDMSO対照セットからの値を使用し計算した。

【0520】

実施例72：生体内アッセイ

式(I)の選択された化合物を生体内アッセイで試験した。

【0521】

生体内腫瘍有効性モデル

100 μ Lのリン酸緩衝食塩水内にある、Calu6(5×10^6 細胞)、HCT116(2×10^6 細胞)、またはその他の腫瘍細胞を、26ゲージ針を使用し、雌のNcrヌードマウス(年齢5~8週、Charles River)の右背部の側腹部の皮下の空間へ、無菌的に注射した。接種後7日目から、ノギスを使用し腫瘍を週に2度測定した。腫瘍容積を標準手順($0.5 \times (\text{長さ} \times \text{幅}^2)$)を使用し計算した。腫瘍がおよそ200 mm^3 の容積に達した際、マウスを集団に無作為に分け、尾静脈内に、化合物阻害剤(100 μ L)を、種々の用量およびスケジュールで注射した。代わりに、化合物阻害剤を腹腔内または皮下注射、あるいは経口投与により、マウスに送達してもよい。全ての対照群は、ビヒクルのみを受け取った。腫瘍の大きさおよび体重を週に2度測定し、対照腫瘍がおよそ2000 mm^3 に達した際、研究は終結した。

【0522】

本明細書で言及する特許および科学文献によって、当業者は利用可能な知識を確立する。別段定義されていない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本発明が属する当該分野における当業者により、共通して理解されるものと同一の意味を有する。本明細書で述べた刊行物、出願、および参考文献は、各々が詳細かつ個々に参考として組み込まれるのと同程度まで、参考として本明細書に組み込まれる。不一致の場合、定義を含む本開示が支配する。

【0523】

本発明の数多くの実施形態が記載されるが、提供した基本的実施例は変更され、化合物および本発明の方法を利用するその他の実施形態へと伝達してもよいことは明白である。したがって、当然のことながら、本発明の範囲は実施例方法により本明細書で示され、具体的実施形態により制限されることを意図せず、むしろ添付の特許請求により定義される。